

## Tesis de Posgrado

# Reacciones fotoquímicas de derivados del Indol

Mudry, Carlos Alberto

1973

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:**

Mudry, Carlos Alberto. (1973). Reacciones fotoquímicas de derivados del Indol. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.  
[http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_1432\\_Mudry.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1432_Mudry.pdf)

**Cita tipo Chicago:**

Mudry, Carlos Alberto. "Reacciones fotoquímicas de derivados del Indol". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1973.  
[http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_1432\\_Mudry.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1432_Mudry.pdf)

**EXACTAS** UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



**UBA**

Universidad de Buenos Aires



UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

REACCIONES FOTOQUIMICAS

DE

DERIVADOS DEL INDOL

CARLOS ALBERTO MUDRY

1432 -1

Tesis presentada para optar al título de

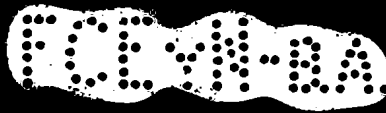
Doctor en Química

(Orientación Química Orgánica)

- 1973 -



A mi padre,  
por su ejemplo.  
A mi madre y a mi esposa,  
por su paciencia.



Al Dr. Adolfo R. Frasca mi profundo  
agradecimiento por haber dirigido  
con tanta dedicación y entusiasmo  
este trabajo, y, más aún, por sus  
continuas enseñanzas y consejos.



Agradezco también,

a la Dra. Blanca B. de Deferrari, por los microanálisis  
realizados,

al Sr. Juan J. Ferrer, por la realización de los espectros  
de resonancia magnética nuclear y de masa.

## INTRODUCCION

En este trabajo se estudia el efecto de la luz ultravioleta sobre diversos derivados del indol.

Durante el desarrollo del mismo se observaron diferentes reacciones fotoquímicas que se describen en los Capítulos III y IV.

Los resultados obtenidos se analizaron teniendo en cuenta los antecedentes recopilados en el Capítulo I, en razón de la vinculación de los procesos de oxigenación aquí estudiados con la auto-oxidación de indoles.

En el Capítulo II se indican las reacciones fotoquímicas de derivados del indol ya mencionadas en la literatura y la participación que tienen estos compuestos en fenómenos de quimioluminiscencia.

## CAPITULO I

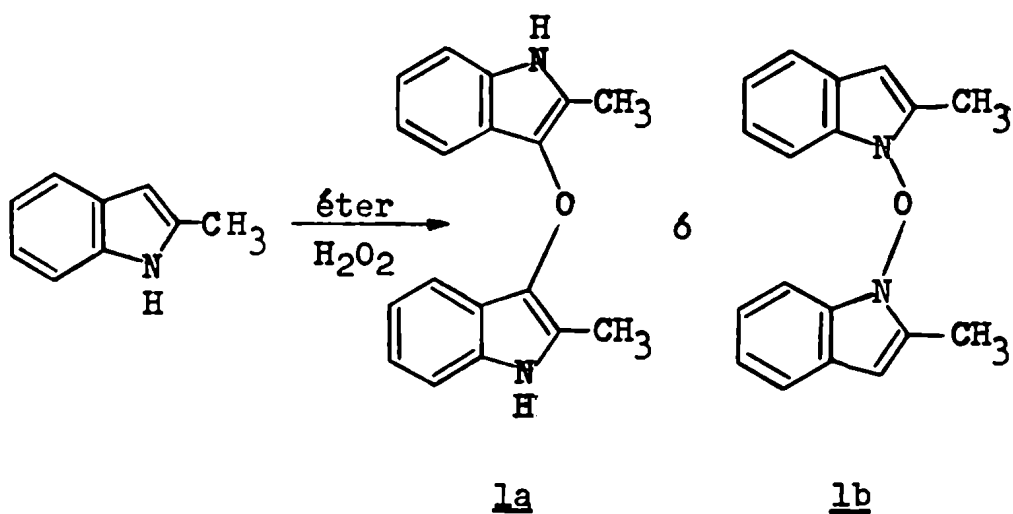
### AUTO-OXIDACION DE DERIVADOS DEL INDOL

#### Parte 1 - Dimerización del 2-metilindol

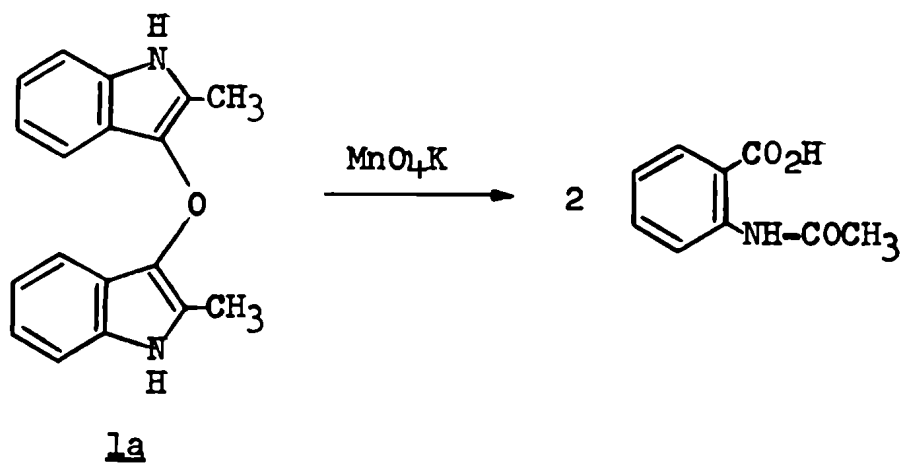
Algunos compuestos derivados del indol se combinan espontáneamente con oxígeno molecular para dar sustancias de naturaleza definida, que en ciertos casos pueden ser aisladas, y en otros actúan como intermediarios en la formación de productos más estables.

Esta propiedad que poseen los compuestos de naturaleza indólica fue reconocida tempranamente. Así, en 1911, Oddo<sup>(1)</sup> describió la inestabilidad frente a la luz solar del indol, el 2-metilindol y el 3-metilindol. En el caso del 2-metilindol el mismo autor aisló una sustancia de p.f. 208-209°.

Oddo consideró que la sustancia aislada era idéntica a la obtenida por Plancher y Colacicchi<sup>(2)</sup> tratando el 2-metilindol, disuelto en éter, con peróxido de hidrógeno. Estos últimos autores le asignaban a dicha sustancia la estructura la o lb.

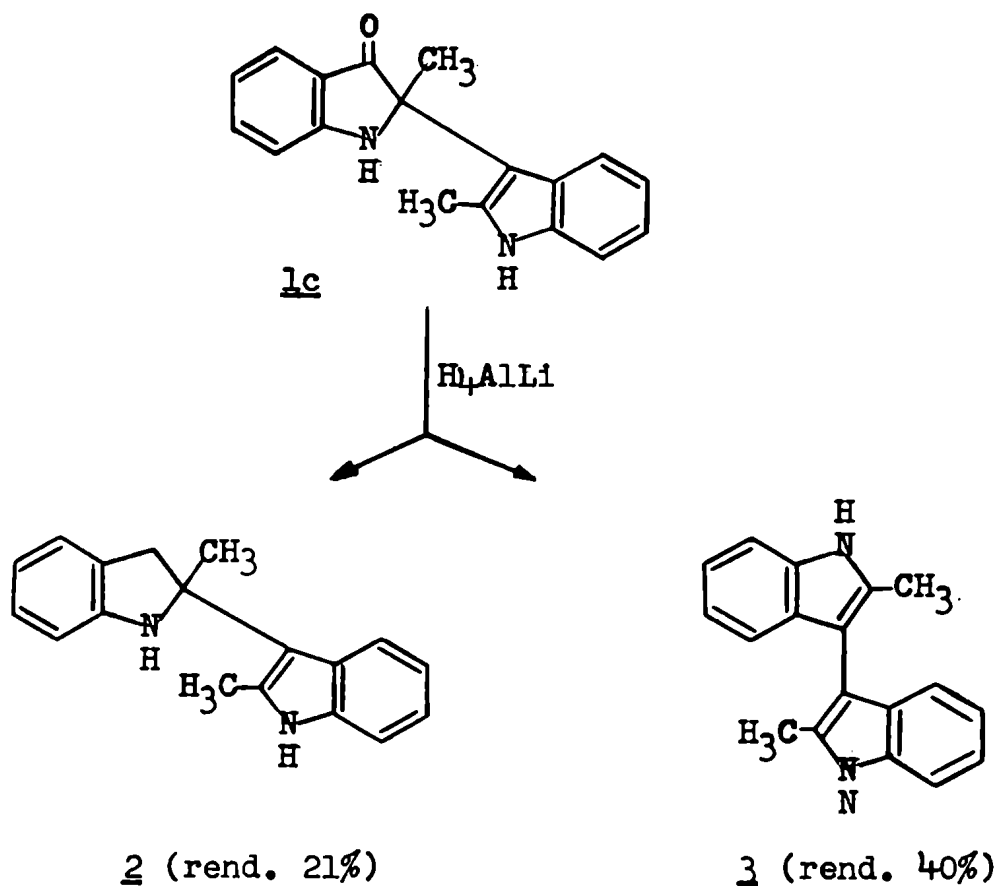


El trabajo de Oddo fue continuado por Baudisch y Hoschek<sup>(3)</sup>, quienes expusieron a la luz solar durante cuatro meses una suspensión del 2-metilindol en agua. Al compuesto obtenido le asignaron la estructura de bis-( $\alpha$ -metilindolil)-éter (1a), basándose en el hecho de que la oxidación del mismo con permanganato de potasio daba dos moles de ácido N-acetil-antranílico.

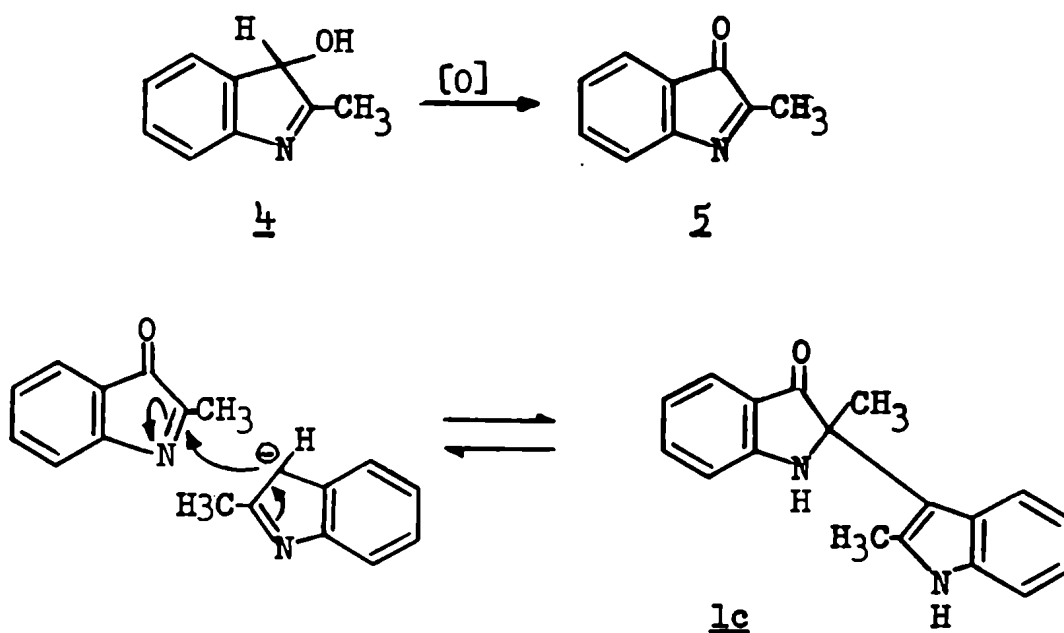


En 1951, Witkop<sup>(4)</sup> en el curso de una investigación sobre la oxidación de indoles reconsideró la estructura

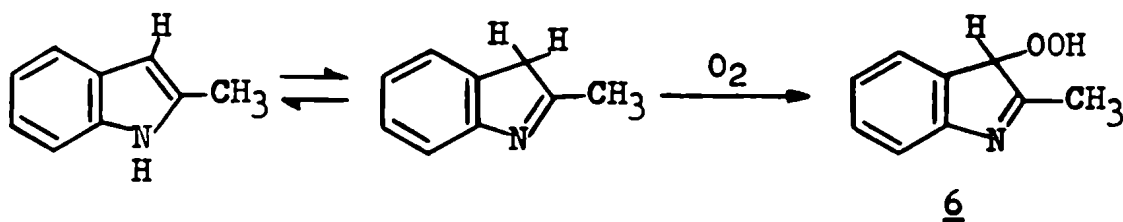
del éter obtenido por Plancher y Colacicchi, pensando que la misma no estaba de acuerdo con el color amarillo que presentaba el compuesto. Propuso entonces la estructura de 2-metil-2,3'-(2'-metilindil)-indoxilo (1c), argumentando en su favor que el espectro ultravioleta mostraba claramente la presencia de un resto indoxilo y que el espectro infrarrojo presentaba una absorción característica de un grupo carbonilo en un anillo de cinco miembros ( $5,8\mu$ ). Además, la reducción de 1c conducía a la obtención de una mezcla de 2-metil-2,3'-(2'-metilindil)-2,3-dihidroindol (2) y 2-metil-3,3'-(2'-metilindil)-indol (3).



La formación de 1c podía interpretarse en base al mecanismo de oxidación de indoles propuesto en esa época. Este mecanismo llevaría a la formación de la hidroxindolenina 4 como primer intermediario, y de su posterior oxidación se obtendría la indolona 5. Luego, la indolona 5 sería capaz de adicionar una molécula de 2-metilindol, bajo forma de indolenina, para dar el compuesto 1c.

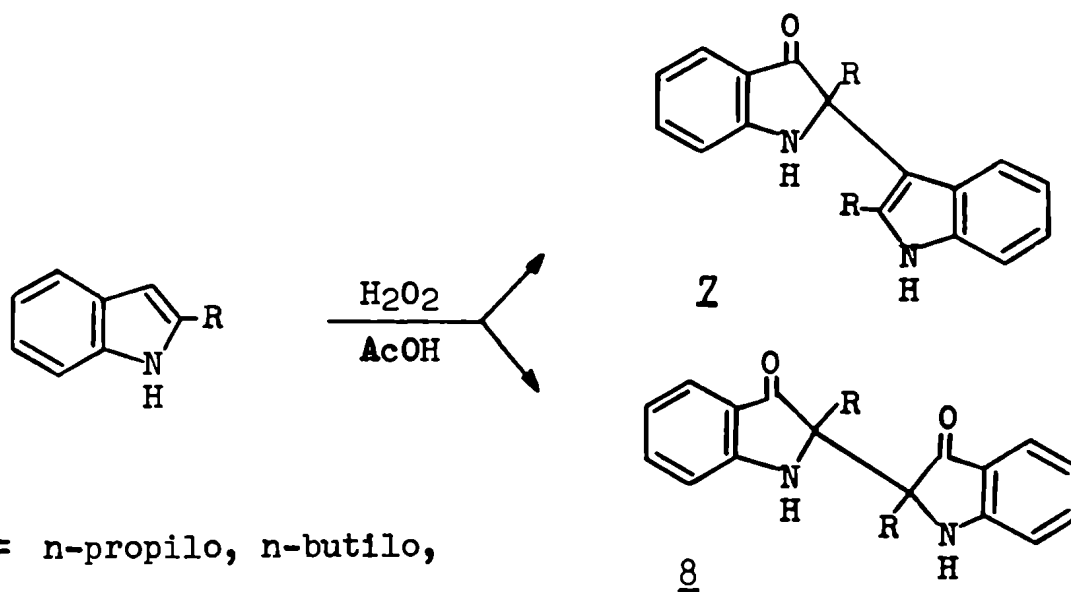


De acuerdo con los conocimientos actuales, puede postularse que el verdadero producto primario en esta secuencia es el hidropéroxido 6, el cual luego se reduce a la hidroxindolenina 4.



El dímero lc, obtenido por auto-oxidación del 2-metilindol, también fue preparado mediante el empleo de otros agentes oxidantes, tales como el ácido peracético<sup>(5)</sup>, o el nitrosodisulfonato de sodio<sup>(6)</sup>. En el presente trabajo se describe (Capítulo III) la obtención de lc por irradiación con luz ultravioleta de una solución del 2-metilindol en ácido acético. El espectro r.m.n. de dicho compuesto (ver Parte Experimental) está de acuerdo con la estructura asignada al mismo por Witkop.

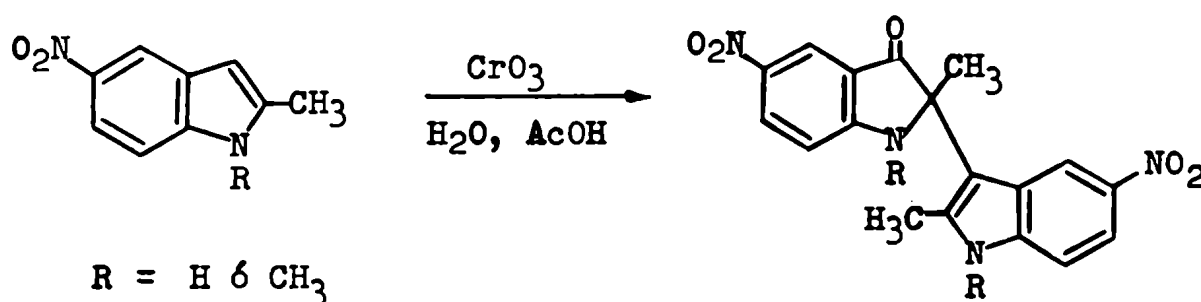
Cabe mencionar que estructuras relacionadas a lc fueron obtenidas a partir de indoles no sustituidos en la posición 3 por acción de diversos agentes oxidantes. Por ejemplo, Piozzi y Langella<sup>(7)</sup> obtuvieron mezclas de los dímeros 7 (similar a lc) y 8 a partir de diversos 2-alkilindoles, utilizando soluciones de peróxido de hidrógeno en ácido acético.



R = n-propilo, n-butilo,  
n-amilo, n-hexilo, isoamilo

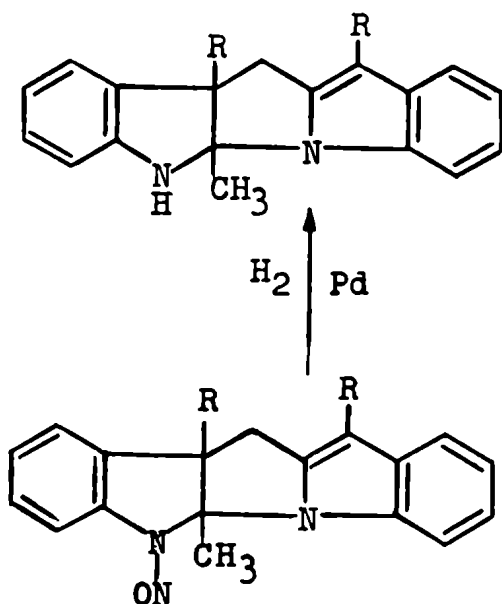
Dichos autores comprobaron, además, que la proporción relativa de los dímeros en la mezcla variaba con la concentración del indol empleado, predominando el 2,3'-indolil-indoxilo 7 al trabajar con soluciones concentradas.

Por otra parte, en época reciente Noland y col.<sup>(8)</sup> obtuvieron dímeros del tipo 1c por oxidación de nitroindoles con ácido crómico.



Dímeros de 2-metilindoles de naturaleza diferente al considerado anteriormente (1c) fueron sintetizados por Berti et al.<sup>(9)</sup>. Estos autores, estudiando la nitración de indoles con nitrato de benzoilo, observaron que al agregar una solución de 2,3-dimetilindol en acetonitrilo a una solución, en el mismo solvente, de nitrato de plata y cloruro de benzoilo, se formaban los compuestos 9a y 10a. Las estructuras de los mismos fueron propuestas en base al análisis de los espectros u.v., r.m.n. y de masa.

La estructura del compuesto 9a fue confirmada a través de su síntesis, lograda por reacción del bromuro de N-(3-metilindol-2-metilenil)piridinio con el derivado de Grignard del 2,3-dimetilindol.



- 9 a:** R = CH<sub>3</sub>  
**b:** R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
**c:** R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

- 10 a:** R = CH<sub>3</sub>  
**b:** R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
**c:** R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

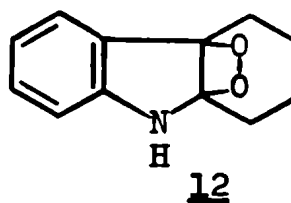
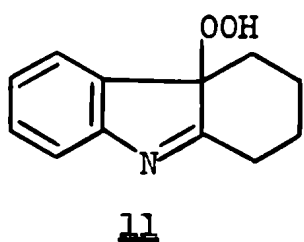
La ciclación causada por el nitrato de benzoilo parece ser una reacción general de los indoles que tienen un grupo metilo en la posición 2. Al tratar el 2-metil-3-etilindol con nitrato de benzoilo se obtuvieron los compuestos **9b** y **10b**. El 2-metil-3-fenilindol, sometido a condiciones similares, sólo dió el derivado nitrosado **10c**, del cual se obtuvo **9c** por reducción catalítica.

Parte 2 - Mecanismo de la auto-oxidación de indoles. Formación y transformaciones de los indolenilhidroperóxidos.

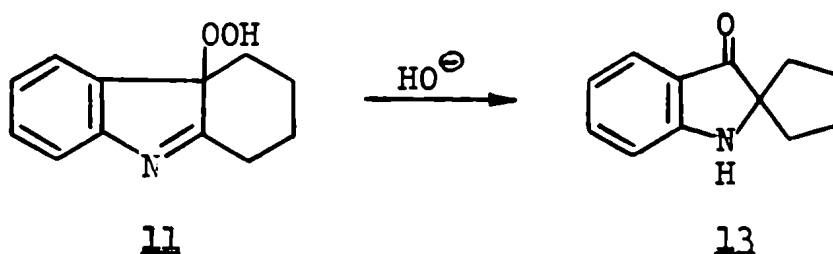
El estudio sistemático de la auto-oxidación de indoles se inició cuando pudieron aislarse los productos primarios del proceso oxidativo.

En 1949, Robertson y col.<sup>(10)</sup> al intentar purificar el 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol, por recristalización de éter de petróleo, obtuvieron un compuesto que descomponía violentamente a la temperatura de fusión. Además, ese compuesto liberaba iodo de una solución ácida de ioduro de potasio y su análisis elemental sugería que se trataba de un peróxido.

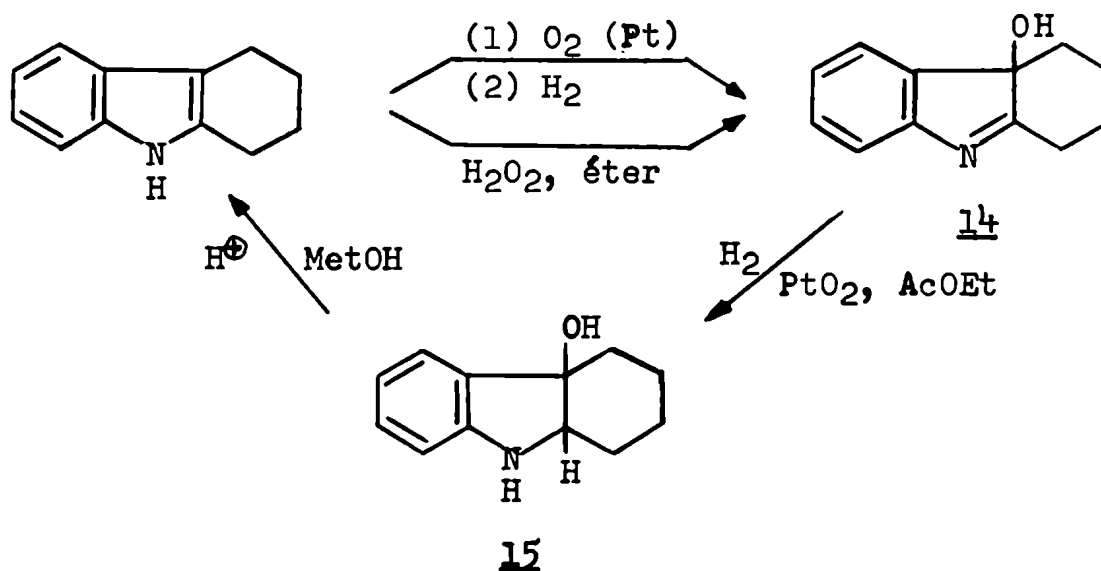
Una reacción similar se originaba con el 6,7-metilendioxi-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol y con el 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol. El peróxido de este último compuesto se descomponía en álcali caliente para dar una sustancia idéntica a una "hidroxitetrahidrocarbazolenina" previamente descrita en la literatura<sup>(11)</sup>. Esto llevó a suponer para dicho compuesto las estructuras 11 ó 12, prefiriéndose la estructura 11 porque permitía explicar que el compuesto obtenido se disolvía tanto en solución de álcali diluido como de ácido concentrado.



Aunque la estructura 11 supuesta para la hidropoxi-carbazolenina era la correcta, su asignación se apoyaba sobre una base falsa por cuanto la denominada "hidroxitetrahidrocarbazolenina" poseía una estructura diferente. En realidad, el calentamiento de 11 con álcali producía el espiro-(ciclopentano-1,2'- $\Psi$ -indoxilo) (13), reacción que fue estudiada y aclarada por Witkop<sup>(12)</sup>. Este autor sintetizó además la

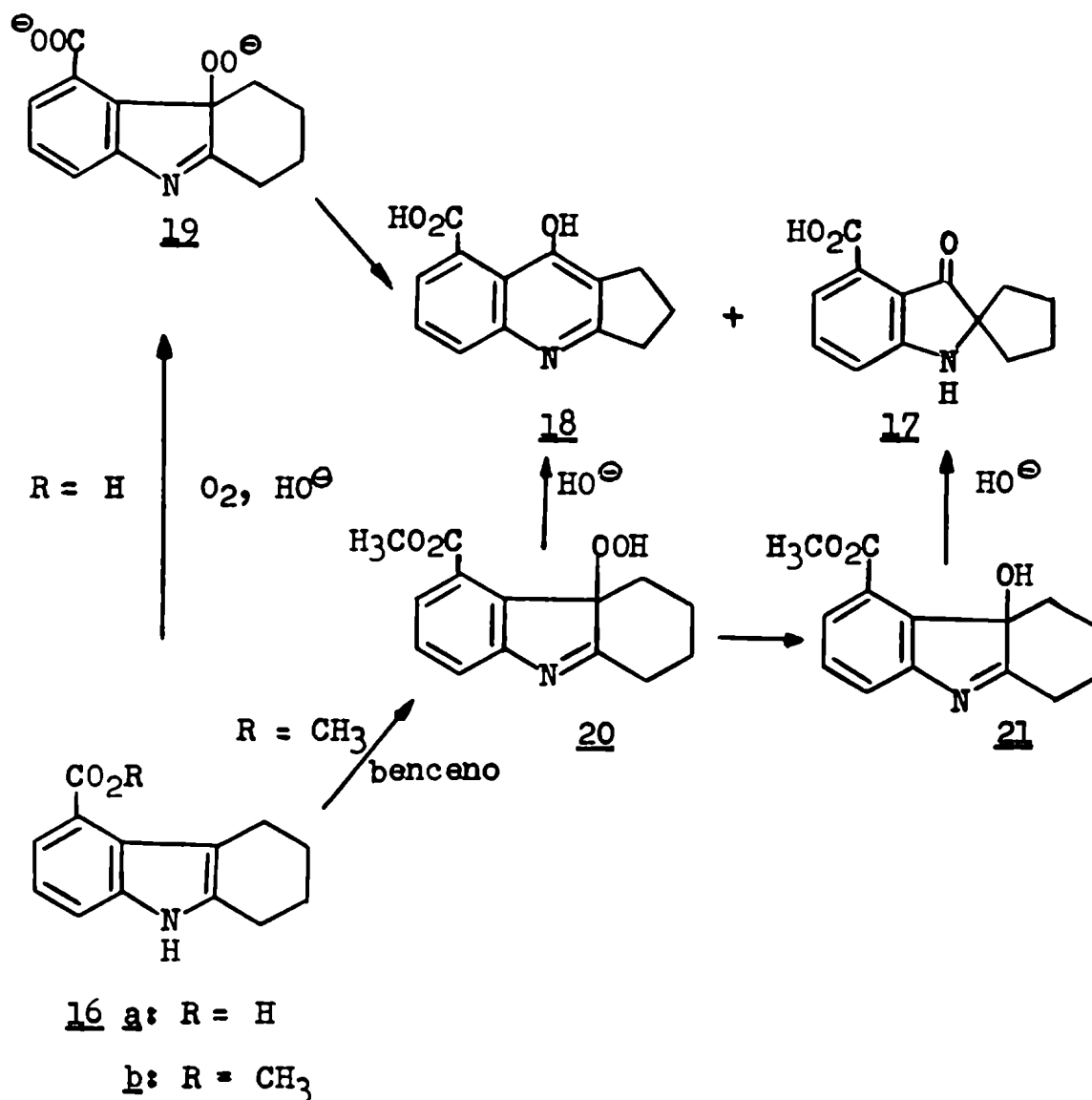


11-hidroxitetrahidrocarbazolenina (14) por oxidación catalítica del tetrahidrocarbazol seguida de una hidrogenación suave, y también por tratamiento del tetrahidrocarbazol con peróxido de hidrógeno en éter etílico. La estructura de 14 fue demostrada por reducción al 11-hidroxi-1,2,3,4,10,11-hexahidrocarbazol (15) y posterior deshidratación de éste al tetrahidrocarbazol.



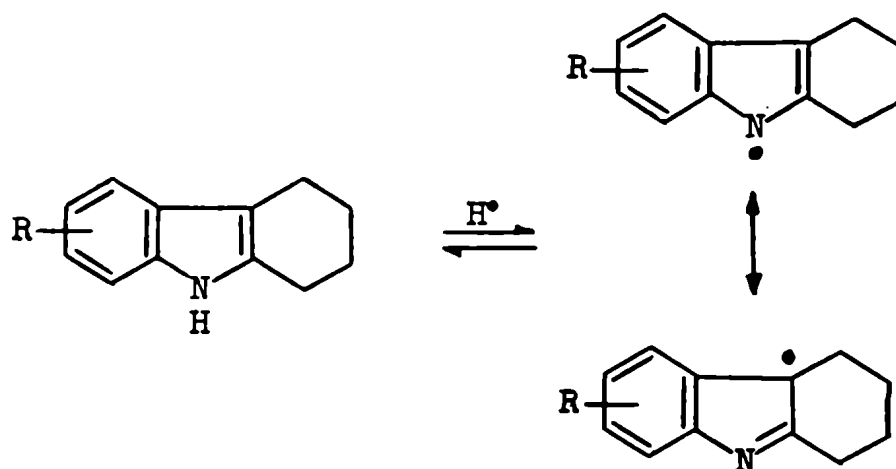
La relación entre el hidropéroxido 11 y la hidroxindolenina 14 quedó demostrada mediante la reducción de 11 a 14 con hidrosulfito de sodio<sup>(13)</sup>.

Robertson<sup>(14)</sup> continuó el estudio sobre los carbazolenil-hidropéroxidos y observó que aereando una solución alcalina del ácido 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-5-carboxílico (16a) obtenía una mezcla de ácido ciclopentanoespiro-2- $\psi$ -indoxil-4-carboxílico (17) y ácido 4-hidroxi-2,3-ciclopenteno-quinolin-5-carboxílico (18).

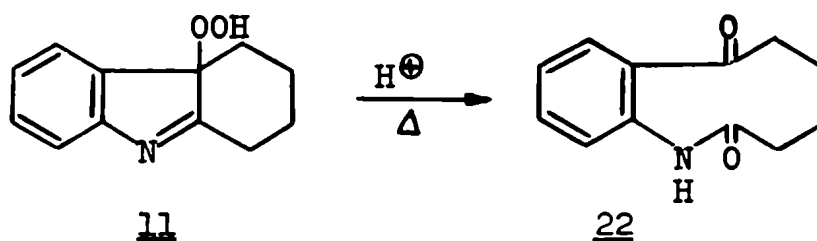


La formación simultánea de 17 y 18 sugería, por analogía con el comportamiento del tetrahidrocarbazolenil-hidroperóxido, la intervención de un intermediario como 19 en este proceso. Por otra parte, la auto-oxidación de 16a en solventes orgánicos no tenía lugar, mientras que su éster metílico 16b, disuelto en benceno, se auto-oxidaba con buen rendimiento a la 5-carbometoxi-11-hidroperoxi-1,2,3,4-tetrahidrocarbazolenina (20). Cuando esta sustancia se trataba con hidróxido de sodio acuoso en frío daba el compuesto 18 como producto principal, acompañado de una pequeña cantidad de 17. Además, el hidroperóxido 20 pudo ser reducido a la hidroxicarbazolenina 21, sustancia que en hidróxido de potasio metanólico se reordenaba al ácido espiránico 17.

Al estudiar semicuantitativamente la capacidad de auto-oxidación de diversos tetrahidrocarbazoles sustituidos, Robertson y col.<sup>(14)</sup> observaron que un sustituyente atractor de electrones disminuía la misma, mientras que la presencia de un sustituyente dador de electrones facilitaba la formación del correspondiente hidroperóxido. Este hecho se interpretó suponiendo que el paso inicial del proceso era la ruptura del enlace N-H, con formación de un radical libre sobre el nitrógeno. Según los autores mencionados, un grupo atractor de electrones puede interaccionar a través del anillo con el par no compartido de electrones del nitrógeno y estabilizar la forma no-disociada de la molécula, mientras que un sustituyente dador opera en sentido opuesto.

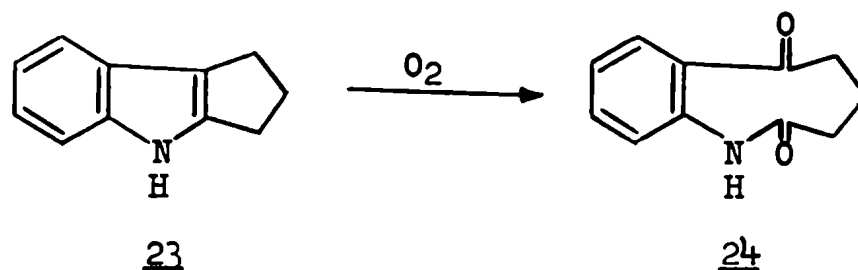


Por otra parte, se había observado que el hidropéroxido del tetrahydrocarbazol (11) se reordenaba fácilmente a la lactama 22 por calentamiento en medio ácido<sup>(12)</sup>.

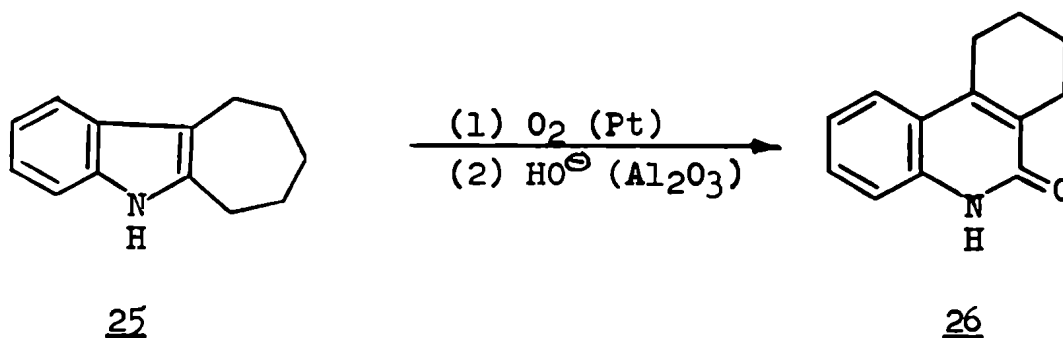


Witkop y col.<sup>(15)</sup> estudiaron el comportamiento de otros derivados cíclicos del indol donde el tamaño del anillo isocíclico variaba entre 5 y 8 miembros.

En el caso del 2,3-trimetilenindol (23) se formaba la lactama 24 tanto por auto-oxidación como por oxigenación catalítica, pero no pudo aislarse el hidropéroxido intermedio.

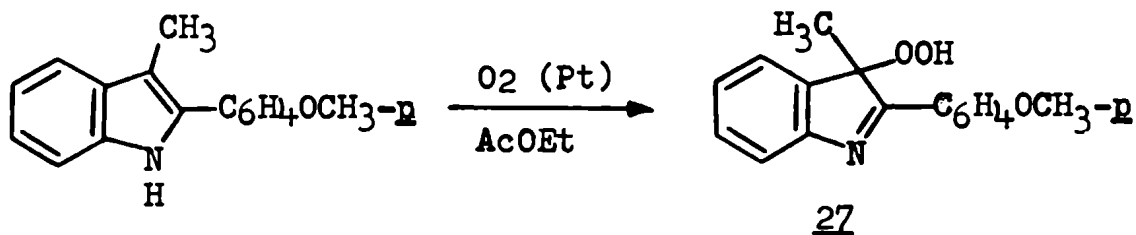


El 2,3-pentametenindol (25) al ser oxigenado catalíticamente y sometido luego a cromatografía sobre columna de alúmina daba un producto de condensación angular intramolecular: la tetrahidrofenantridona 26, en lugar de la lactama esperada.

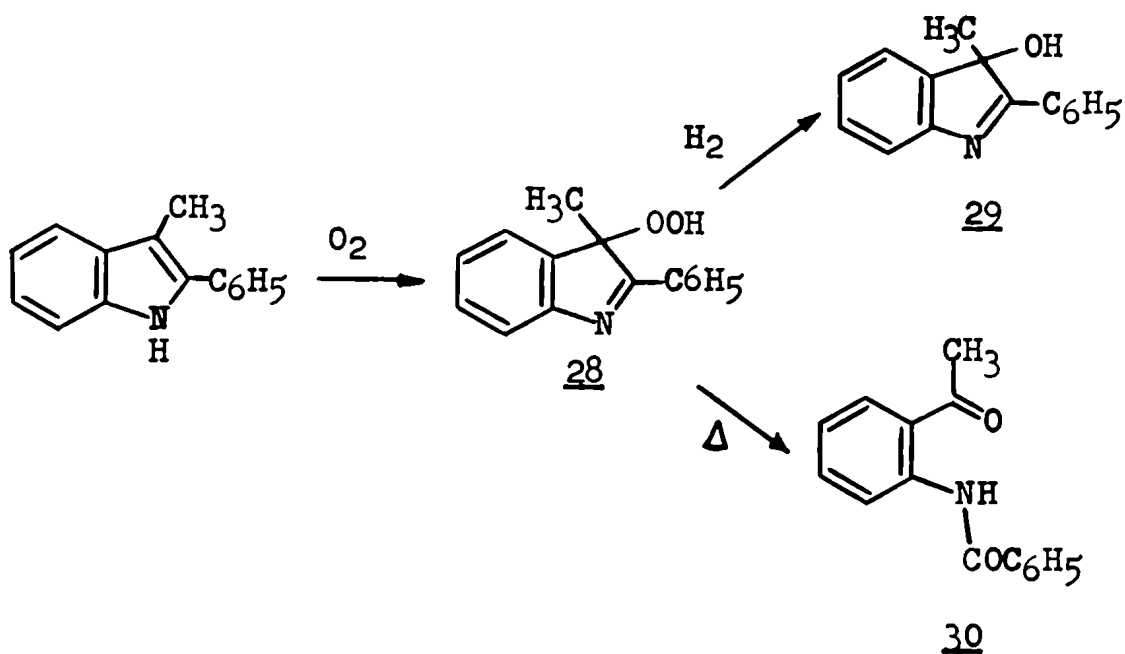


El origen de los productos 24 y 26 puede explicarse admitiendo la existencia de un hidropéroxido intermedio.

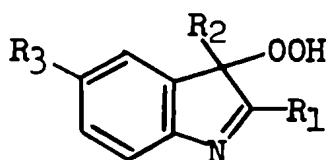
Witkop y col.<sup>(16)</sup> estudiaron la oxidación catalítica del 2-(p-metoxifenil)-3-metilindol y aislaron el hidropéroxido 27.



Los mismos autores obtuvieron un resultado similar exponiendo al aire una solución de 2-fenil-3-metilindol en benceno-éter de petróleo<sup>(17)</sup>. La 2-fenil-3-metil-3-hidroperoxi-indolenina (28) obtenida podía ser reducida por hidrogenación catalítica a la 2-fenil-3-metil-3-hidroxi-indolenina (29), mientras que el tratamiento de 28 con ácidos o el simple calentamiento formaba *o*-benzamidoacetofenona (30).



En 1954, Robertson<sup>(18)</sup> preparó diversos indolenil hidroperóxidos mediante un método que aún hoy es empleado. Disolviendo el indol correspondiente en éter de petróleo a temperatura ambiente y con el agregado de una traza de peróxido de benzoilo se formaba el hidroperóxido, que precipitaba lentamente. Como en otros casos los indolenil hidroperóxidos podían ser reducidos a hidroxindoleninas por agitación de una solución etérea del mismo con una mezcla de hidróxido de sodio 2 N e hidrosulfito de sodio, o bien podían ser descompuestos a o-acilaminofenilcetonas por calentamiento en una solución de álcali metanólico.



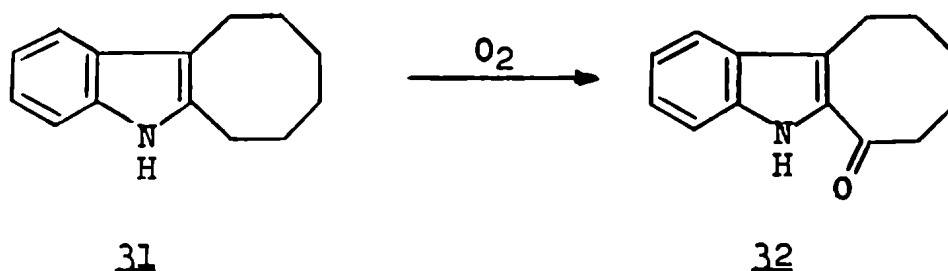
R <sub>1</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
R <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
R <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	H	CH <sub>3</sub> O	H
rend. %	100	50	25	0	0	0

Sin embargo, empleando el mismo método, no pudieron obtenerse hidroperóxidos a partir de 2-metil-3-fenil- y de 2,3-difenilindoles.

En base a los resultados obtenidos empleando derivados del tetrahydrocarbazol y del indol, Robertson postuló que: la N-sustitución, la presencia de grupos fuertemente atractores

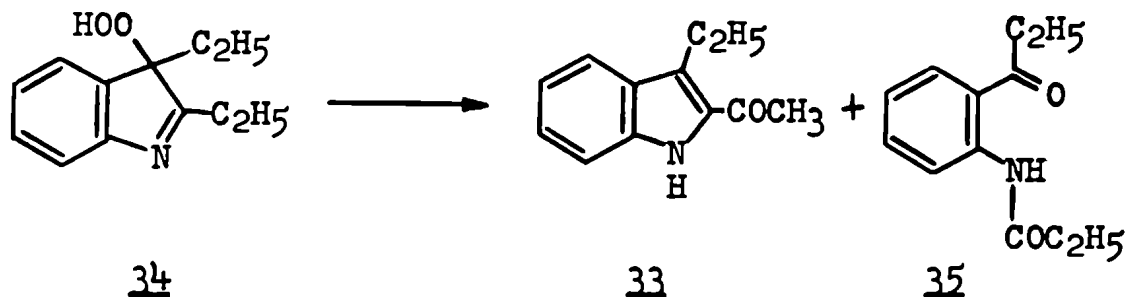
de electrones en el anillo bencénico, o de un grupo fenilo en la posición 3 del indol, eran factores estructurales que inhibían la formación de hidroperóxidos.

La auto-oxidación y la oxigenación catalítica<sup>(15)</sup> del 2,3-hexametilenindol (31) siguen un camino diferente al de los casos ya mencionados del 2,3-trimetilen- y el 2,3-pentametilindol, y producen 2-ceto-2,3-hexametilenindol (32).



La formación de este compuesto no puede explicarse por el mecanismo general de oxidación planteado para los otros ejemplos.

En 1961, Leete<sup>(19)</sup> obtuvo 2-acetil-3-etilindol (33) por exposición del 2,3-dietilindol al aire y a la luz. Un posible intermediario de esa misma reacción, la 2,3-dietil-3-hidroperoxi-indolenina (34), fue aislado por auto-oxidación del 2,3-dietilindol en éter de petróleo. Por evaporación de una solución del hidroperóxido 34 en acetato de etilo, Leete obtuvo una mezcla de 2-acetil-3-etilindol (33) y o-propionamidopropiofenona (35).

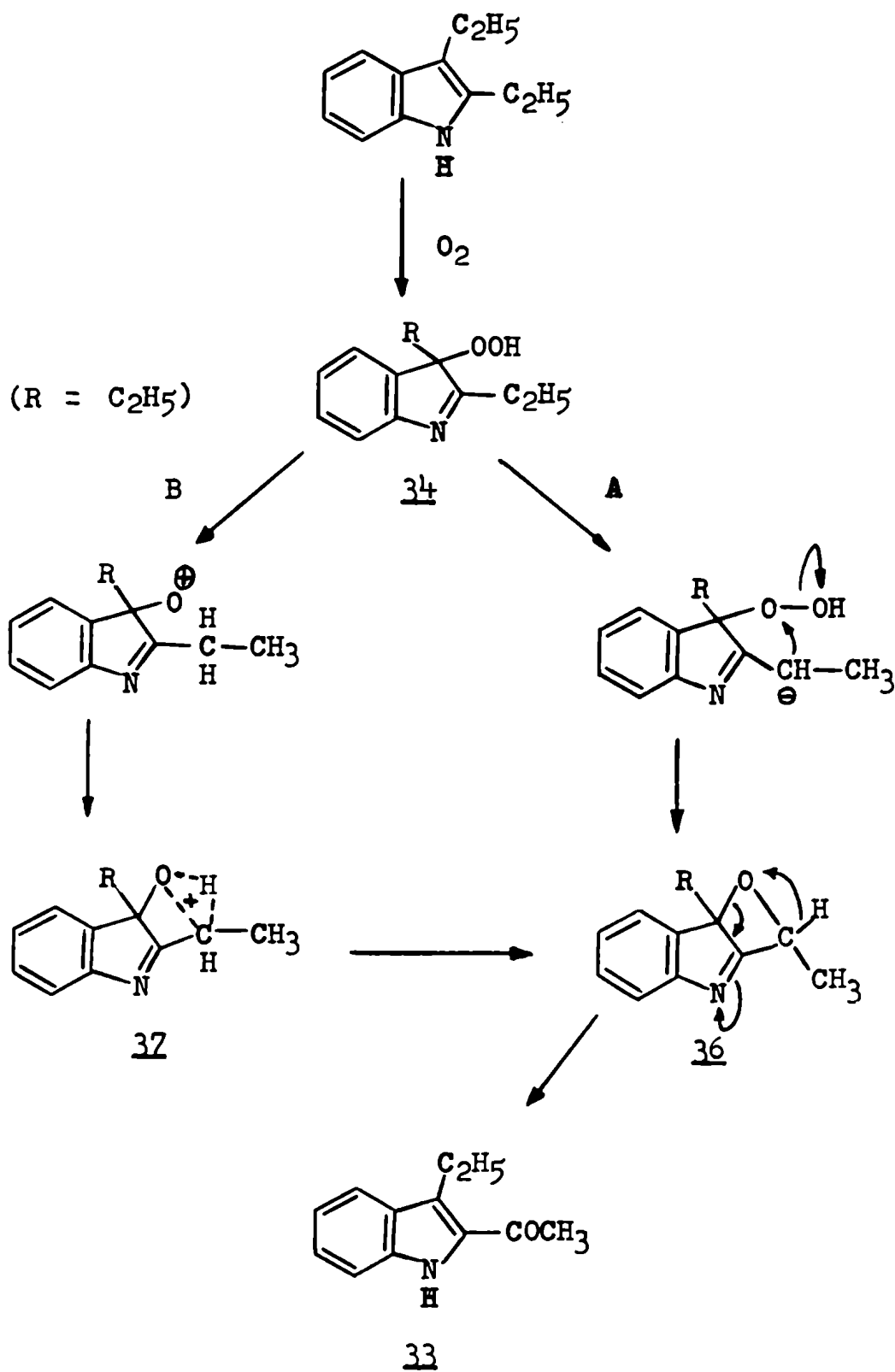


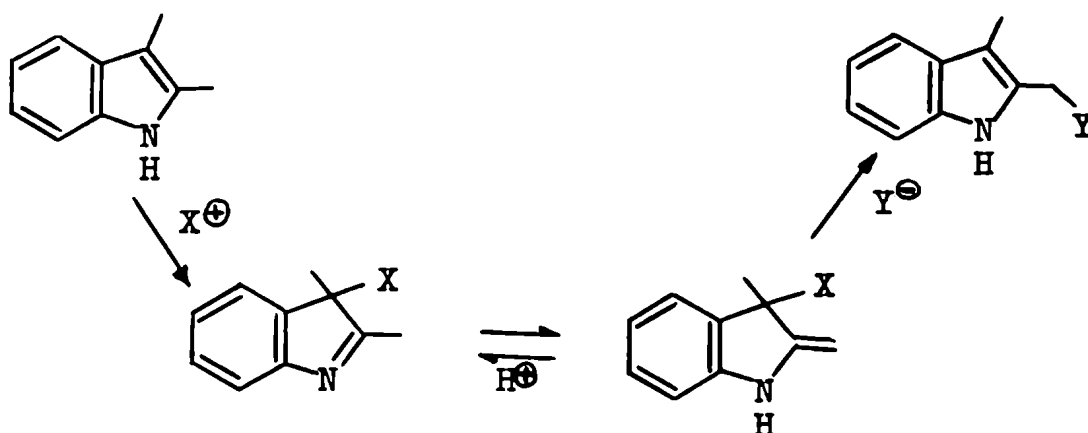
Para explicar estos resultados, el mismo autor propuso dos mecanismos que involucraban al hidroperóxido 34 como intermediario (ver Esquema 1). Según el mecanismo A, la pérdida de un protón del metileno alfa al grupo imino daría un carbanión estabilizado por resonancia que atacaría al grupo hidroperóxido vecino para dar la especie 36. Este intermediario formaría por prototropía el 2-acetil-3-etilindol.

Alternativamente, la fisión heterolítica del grupo hidroperóxido daría un compuesto con oxígeno catiónico que atacaría la unión C-H del grupo etilo unido a la posición 2. Esto llevaría a un ión no-clásico 37 que por eliminación de un protón se transformaría en el intermediario 36.

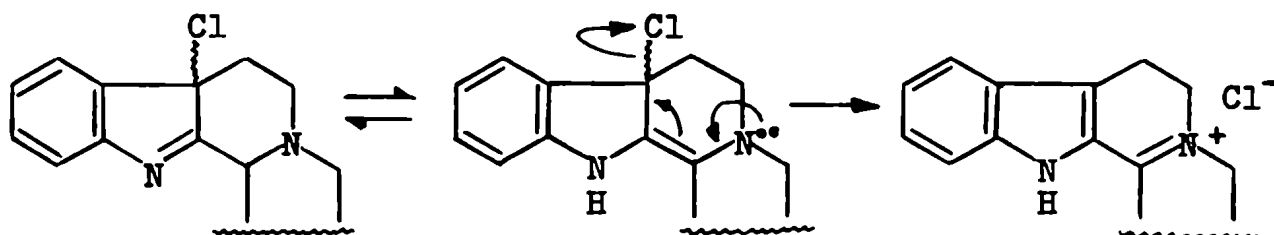
Al someter a las mismas condiciones experimentales la 2,3-dimetil-3-hidroperoxi-indolenina, Leete<sup>(19)</sup> sólo aisló *o*-acetamido-acetofenona. Sin embargo, poco tiempo después, Taylor<sup>(20)</sup> repetía la experiencia de Leete y aislaba, además de la acetofenona anterior, un 5% de 3-metilindol-2-carboxaldehído. En base a estos resultados Taylor propuso un mecanismo general que no sólo permitiría explicar la transformación de

ESQUEMA 1

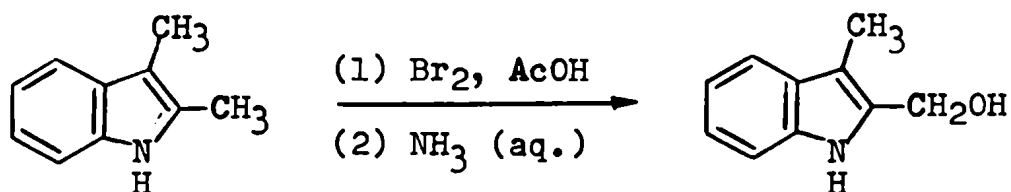




los hidroperóxidos ( $X = Y = OOH$ ) sino algunas otras reacciones, como la conversión de cloroyohimbina en  $\Delta^3$ -yohimbina ( $X = Cl$ ;  $Y =$  par electrónico sobre  $N_b$ )<sup>(21)</sup>



o la bromación, seguida de hidrólisis alcalina, del 2,3-dimetilindol, que daba 2-hidroxi metil-3-metilindol ( $X = Br$ ;  $Y = OH$ )<sup>(22)</sup>.



Teniendo en cuenta lo propuesto por Taylor, Leete<sup>(23)</sup> estudió la auto-oxidación del 2-bencil-3-fenilindol (38), compuesto en el cual un doble enlace exocíclico debería estar estabilizado por el grupo fenilo unido a él. Al exponer al aire y a la luz una solución de 38 en acetato de etilo obtuvo el dioxindol 39. Sin embargo, cuando el 2-bencil-3-fenilindol disuelto en ácido acético o acetato de etilo se agitaba con oxígeno, con el agregado o no de Pt, el único producto aislado era el 2-benzoil-3-fenilindol (40). (ver Esquema 2).

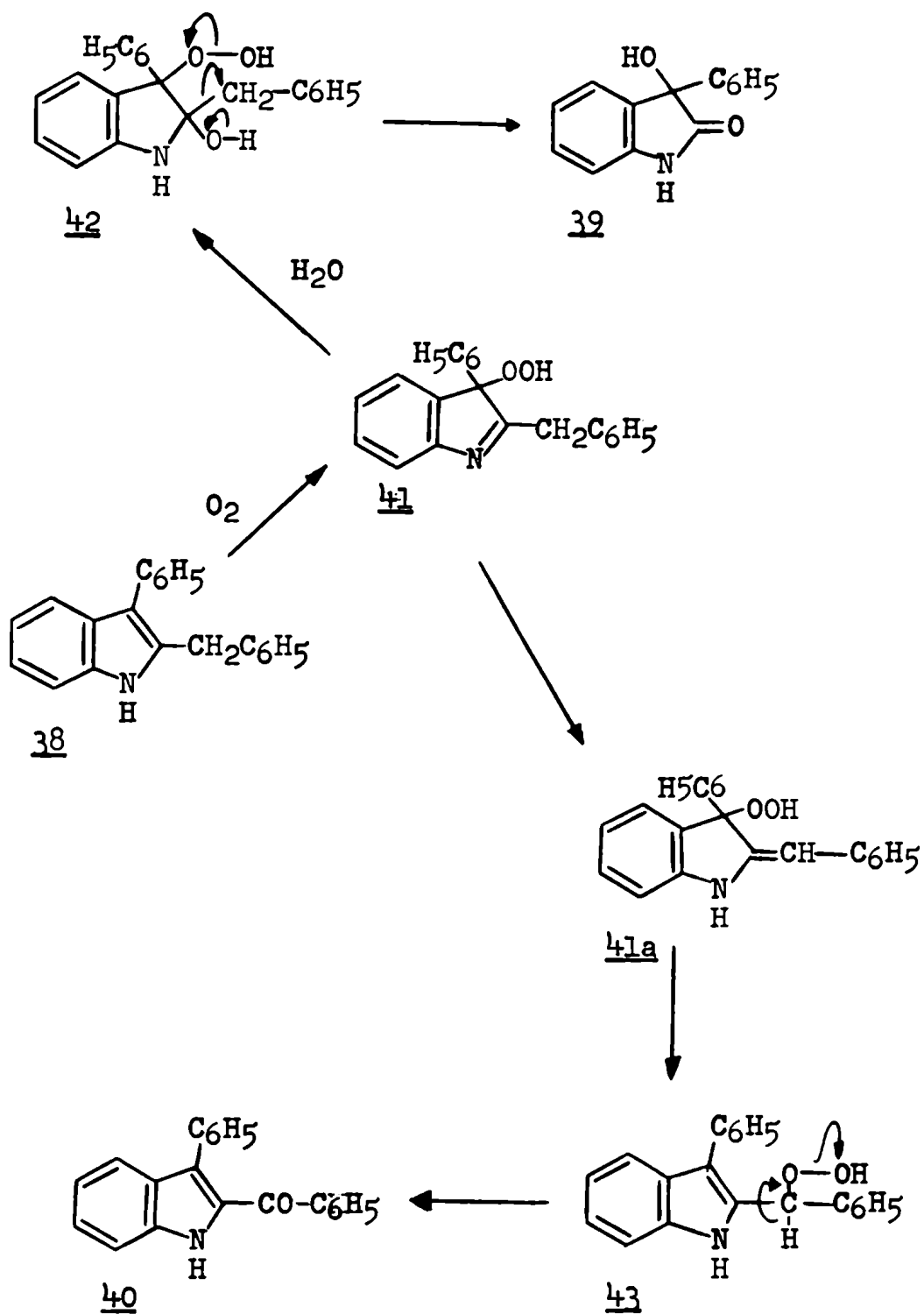
Dado que la conversión del 2-benzoil-3-fenilindol (40) en el 3-fenildioxindol (39) no tenía lugar se pensó que ambos productos se formaban según caminos diferentes, siendo el hidroperóxido 41 un intermediario común.

Así, la adición de agua sobre el compuesto 41 daría la carbinolamina 42 que podría, eliminando alcohol bencílico, formar 3-fenildioxindol (39).

En cambio, el 2-benzoil-3-fenilindol (40) podría originarse por isomerización del hidroperóxido 41 a la enamina 41a de acuerdo al mecanismo propuesto por Taylor, seguida de un reordenamiento al hidroperóxido alílico 43, que por eliminación de agua formaría el 2-benzoil-3-fenilindol (40).

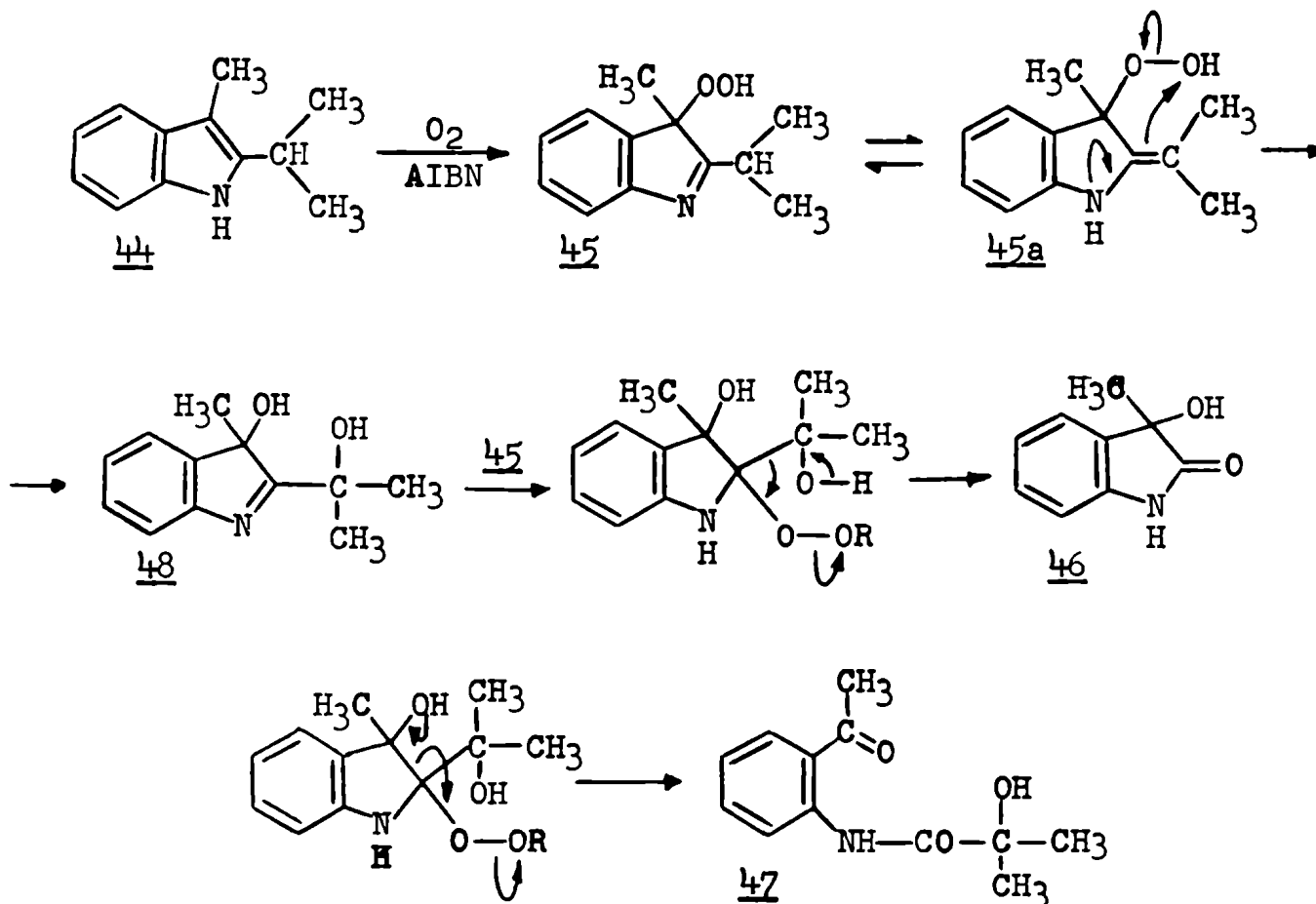
Casi simultáneamente, Wassermann y Floyd<sup>(24)</sup> encararon el estudio de la auto-oxidación de indoles. Estos autores observaron que por burbujeo de oxígeno en una solución de 2-isopropil-3-metilindol (44) en hexano, en presencia de azobisisobutironitrilo, se obtenía 2-isopropil-3-metil-3-hidroperoxi-

ESQUEMA 2



indolenina (45), 3-metildioxindol (46) y la acetofenona 47.

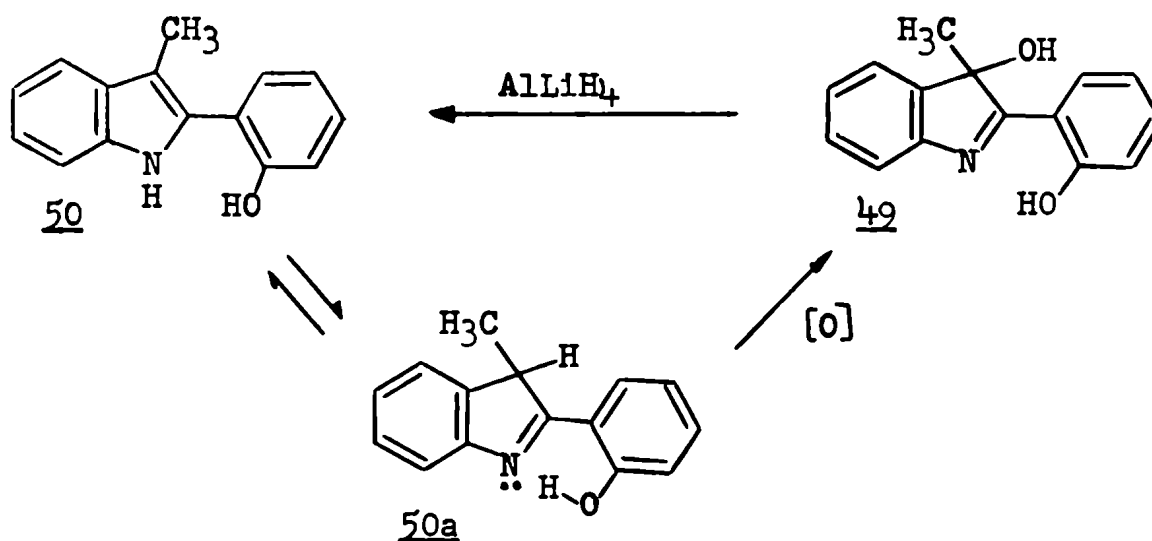
El esquema de reacción propuesto fue el siguiente:



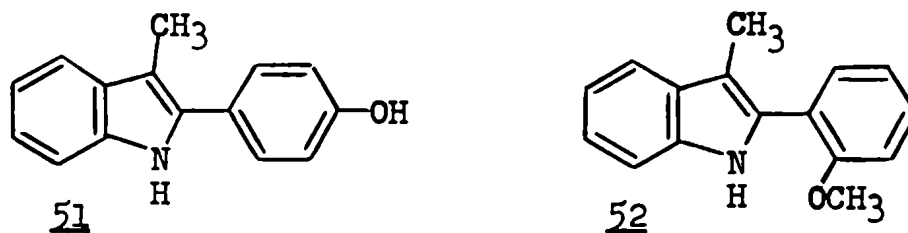
El tautómero 45a se reordenaría para dar la dihidroxi-indolenina 48. La adición de una molécula de hidropéroxido a 48, seguida de fragmentación podría dar 46 ó 47, según se indica en el esquema anterior.

En 1971, Robinson y Uppal Zubair<sup>(25)</sup> aplicaron la síntesis de Fischer a la ciclación de la fenilhidrazona de la etil 2-hidroxifenil cetona. El producto obtenido era un aceite y al intentar su cristalización de éter de petróleo,

obtuvieron la hidroxí-indolenina 49 en lugar del 2-(2'-hidro-xifenil)-3-metilindol (50). La reducción de esta indolenina con hidruro de aluminio y litio permitió obtener el indol 50 y efectuar su caracterización. Cuando dicho compuesto se disolvió en éter de petróleo con exposición al aire, se transformó rápidamente en la hidroxí-indolenina 49.



Los mismos autores obtuvieron el 2-(4-hidroxifenil)-3-metilindol (51) y el 2-(2'-metoxifenil)-3-metilindol (52) sin que en esos casos se observara la formación de hidroxí-indoleninas. Dichos indoles, a diferencia del primer caso, resulta-



ron ser estables puesto que se los recuperaba inalterados cuando sus soluciones de éter de petróleo se calentaban a reflujo

durante 16 horas.

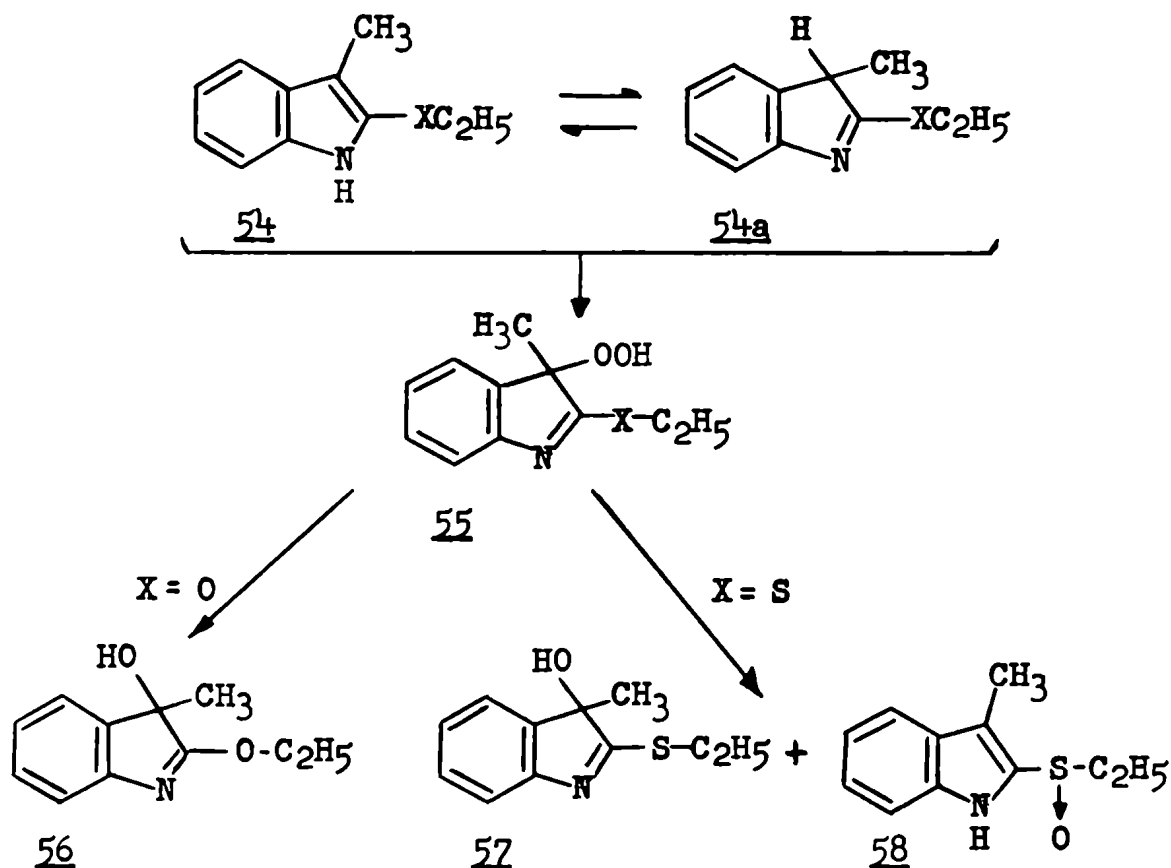
La mayor estabilidad de 51 y 52 comparada con la de 50 fue explicada por Robinson teniendo en cuenta que en el caso de 50 el grupo hidroxilo en posición orto podría formar una unión hidrógeno con el átomo de nitrógeno y favorecer la estabilidad del tautómero 50a. El posterior ataque del oxígeno sobre 50a formaría un 3-indolenil hidroperóxido que se descompondría luego a 49.

Por otra parte, para explicar la formación de un producto de auto-oxidación, obtenido por Witkop<sup>(17)</sup> en el caso del 2-fenil-3-metilindol, Robinson argumentó que ello sería debido a la no existencia de grupos dadores de electrones sobre el fenilo de la posición 2. Este mismo autor interpretó además que la formación del 2-(2'-hidroxifenil)indol<sup>(26)</sup>, sin que ocurra la auto-oxidación presentada por 50, sería debida a la ausencia de sustituyentes en la posición 3 del indol.

Sin embargo, a nuestro juicio, la presencia de grupos dadores de electrones en el fenilo de la posición 2 del indol no parece ser un argumento adecuado para justificar la estabilidad de 51 y 52. Es conocido que Witkop<sup>(16)</sup> obtuvo el correspondiente hidroperóxido por auto-oxidación del 2-(4'-metoxifenil-3-metilindol, sustancia ésta que posee un grupo dador de electrones sobre el sustituyente fenilo y de la cual Robinson no hace mención. Por otra parte, creemos que el calentamiento de los indoles en éter de petróleo, como único ensayo de auto-oxidación, no es suficiente como para discutir acerca

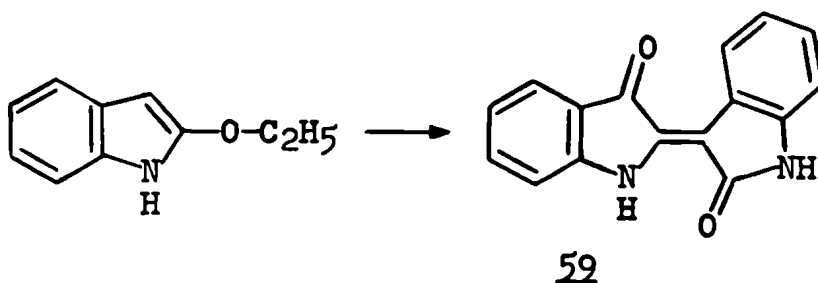
de la estabilidad de dichos compuestos.

Recientemente, Hino y col.<sup>(27)</sup> estudiaron la influencia de la naturaleza del átomo unido a la posición 2 sobre la auto-oxidación de indoles. Al intentar la preparación del 2-etoxi-3-metilindol (54; X = O) por reacción del 3-metiloxindol con fluorborato de trietiloxonio, obtenían cuantitativamente la 3-hidroxi-indolenina 56. En base a datos espectroscópicos, los autores sugirieron que el indol 54 (X = O) se presentaría predominantemente bajo su forma indolenínica (54a; X = O), la cual reaccionaría con oxígeno formando la hidroperoxi-indolenina 55 mediante un proceso de auto-oxidación.



En contraste, tanto el 1,3-dimetil-2-etoxi-indol como el 2-etoxi-indol podían ser preparados por el mismo método y resultaron ser sustancias estables.

La rápida transformación de 54 (X = O) en 56 fue atribuída por Hino a la no-sustitución del átomo de nitrógeno y a la presencia de un grupo metilo en la posición 3 del indol. A nuestro juicio el primero de los factores es fácilmente comprensible por la influencia de la N-sustitución sobre el equilibrio tautomérico, pero el efecto de la sustitución en la posición 3 no está claro, por cuanto el 2-etoxi-indol, que no se auto-oxida según los mismos autores, también se encuentra preferentemente bajo la forma de indolenina en solución de deutero-cloroformo. Dado que Plieninger y Wild<sup>(28)</sup> obtuvieron indirubina (59) por exposición del 2-etoxi-indol al aire y a la luz durante varias semanas, podemos suponer entonces que la ausencia del grupo metilo en la posición 3 sólo gravita sobre la velocidad de auto-oxidación, estando ésta fundamentalmente controlada por el equilibrio indol  $\rightleftharpoons$  indolenina.



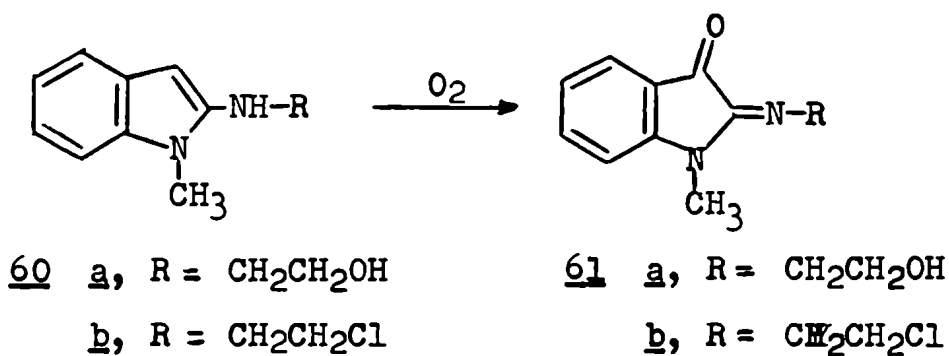
Hino y col. también aislaron y purificaron el 2-etil-tio-3-metilindol (54, X = S). Una solución de este compuesto en hexano agitada durante 24 horas en recipiente

abierto permitía obtener una mezcla en partes iguales de los compuestos 57 y 58. En cambio, el 2-etiltioindol resultó ser prácticamente estable a la auto-oxidación. En este caso, la estabilidad fue atribuída a que en solución predomina la forma indólica, como lo demostraba su espectro r.m.n.

Las auto-oxidaciones descritas fueron explicadas por Hino mediante un mecanismo cuyo primer paso implicaría la formación de un 3-indolenil hidropéroxido (55). Este intermediario no puede reordenarse para dar una ceto-amida o un 2-acilindol, como en el caso de los 2,3-dialquilindoles, y origina una 3-hidroxi-indolenina (56 ó 57). Por otra parte, la 2-etiltio-3-metil-3-hidropéroxido-indolenina (55, X = S) puede oxidar al indol original para dar una mezcla de los compuestos 57 y 58. Reducciones de otros 3-indolenil-hidropéroxidos con dimetil sulfóxido han sido observadas por nosotros<sup>(29)</sup>, durante este trabajo.

Hino y col.<sup>(30)</sup> también estudiaron la auto-oxidación que ocurría cuando los bromohidratos de 2-aminoindoles eran tratados con álcali. Ellos observaron que tanto 60a como 60b se oxidaban en solución de cloruro de metileno para dar los correspondientes derivados de la isatina (61a y 61b).

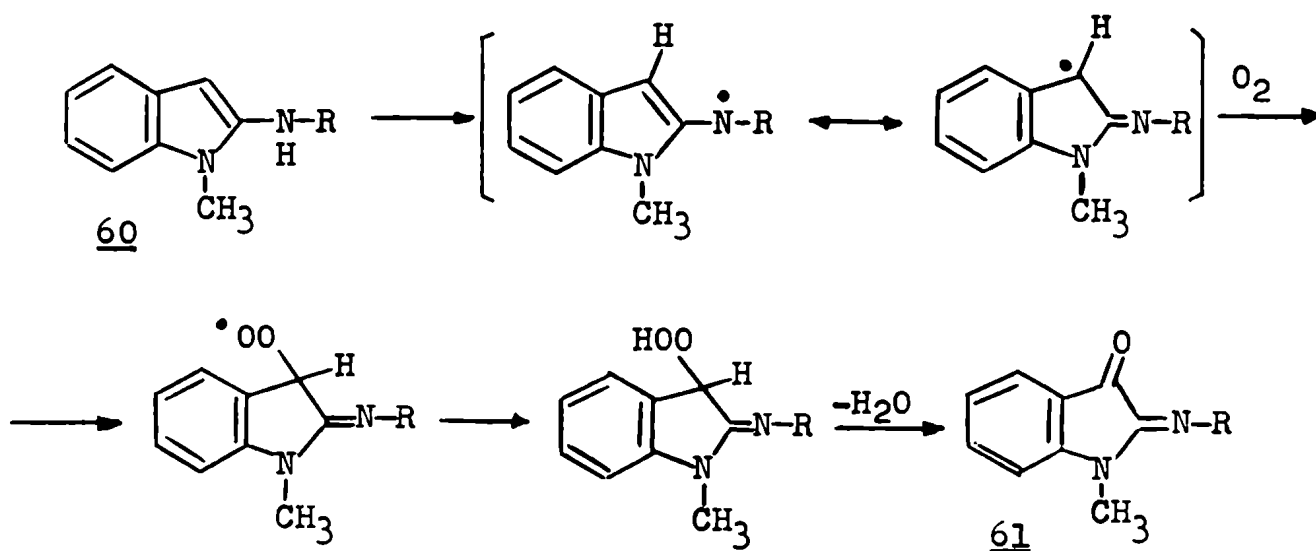
Cuando el grupo R era un radical propilo o iso-propilo, se obtenía directamente 1-metilisatina. En cambio, indoles sustituidos en la posición 2 con grupos amino terciarios como el 1-metil-2-piperidindol y el 1,3-dimetil-



2-piperidinoindol resultaron ser estables a la auto-oxidación.

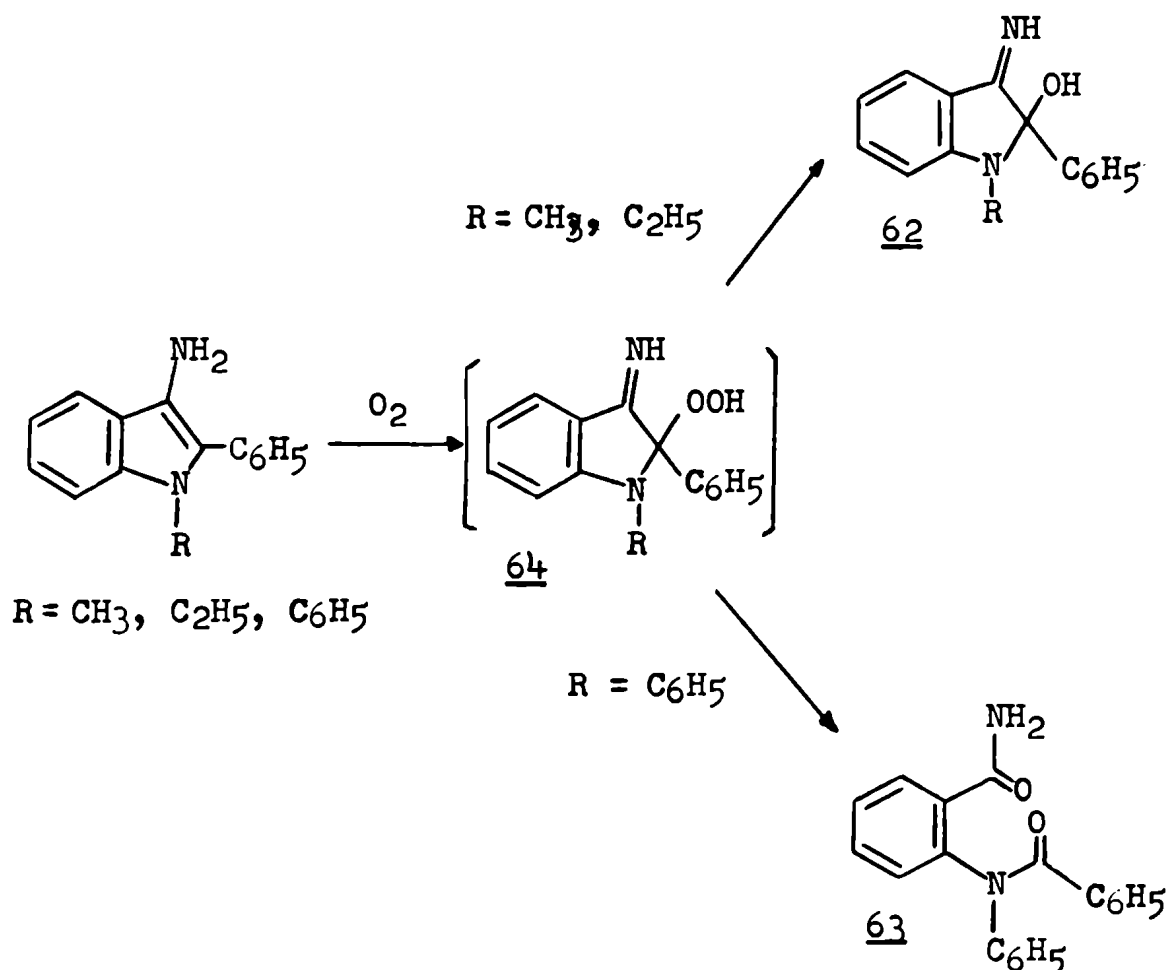
Según Hino, el mecanismo de auto-oxidación

60 → 61 podría ser el siguiente:



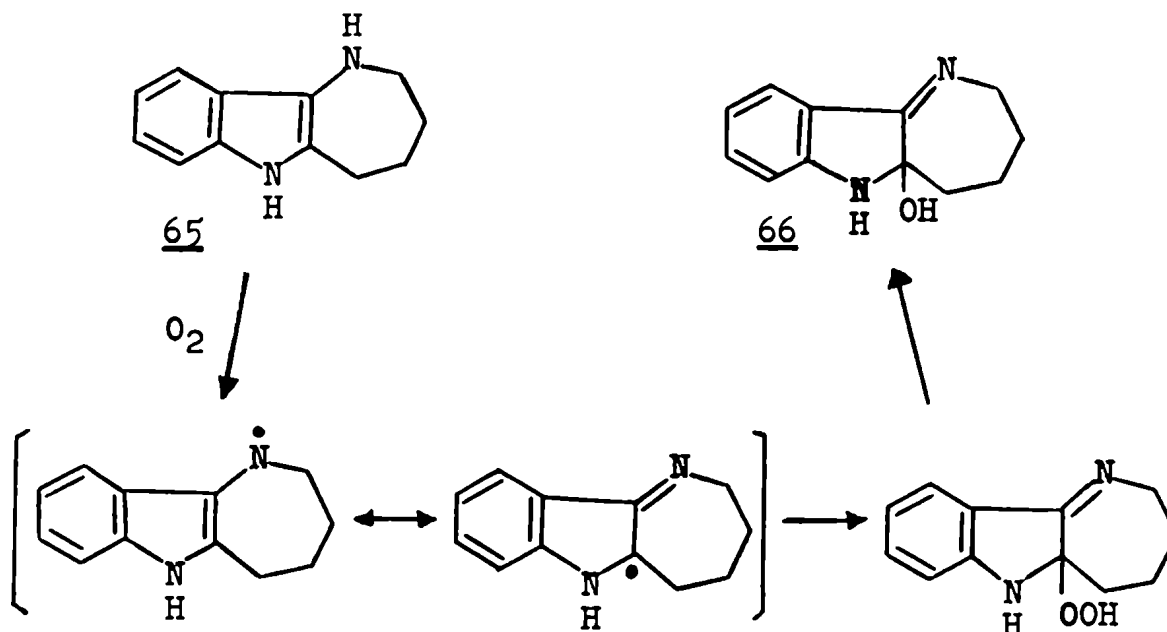
La influencia de un grupo amino ubicado en la posición 3 sobre la auto-oxidación de indoles también ha sido estudiada. Se ha observado<sup>(31)</sup> que tanto el N-metil- como el N-etil-2-fenil-3-aminoindol se auto-oxidaban en solución etérea, transformándose en compuestos a los que se les asignó

la estructura 62. En cambio, cuando R era un grupo fenilo se obtenía la benzamida 63.



La obtención de estos productos se explicó en base a la formación del hidropéroxido 64 que luego se reduciría para dar la N-alkil-2-fenil-2-hidroxi-3-iminoindolina (62), o sufriría un reordenamiento dando la benzamida 63.

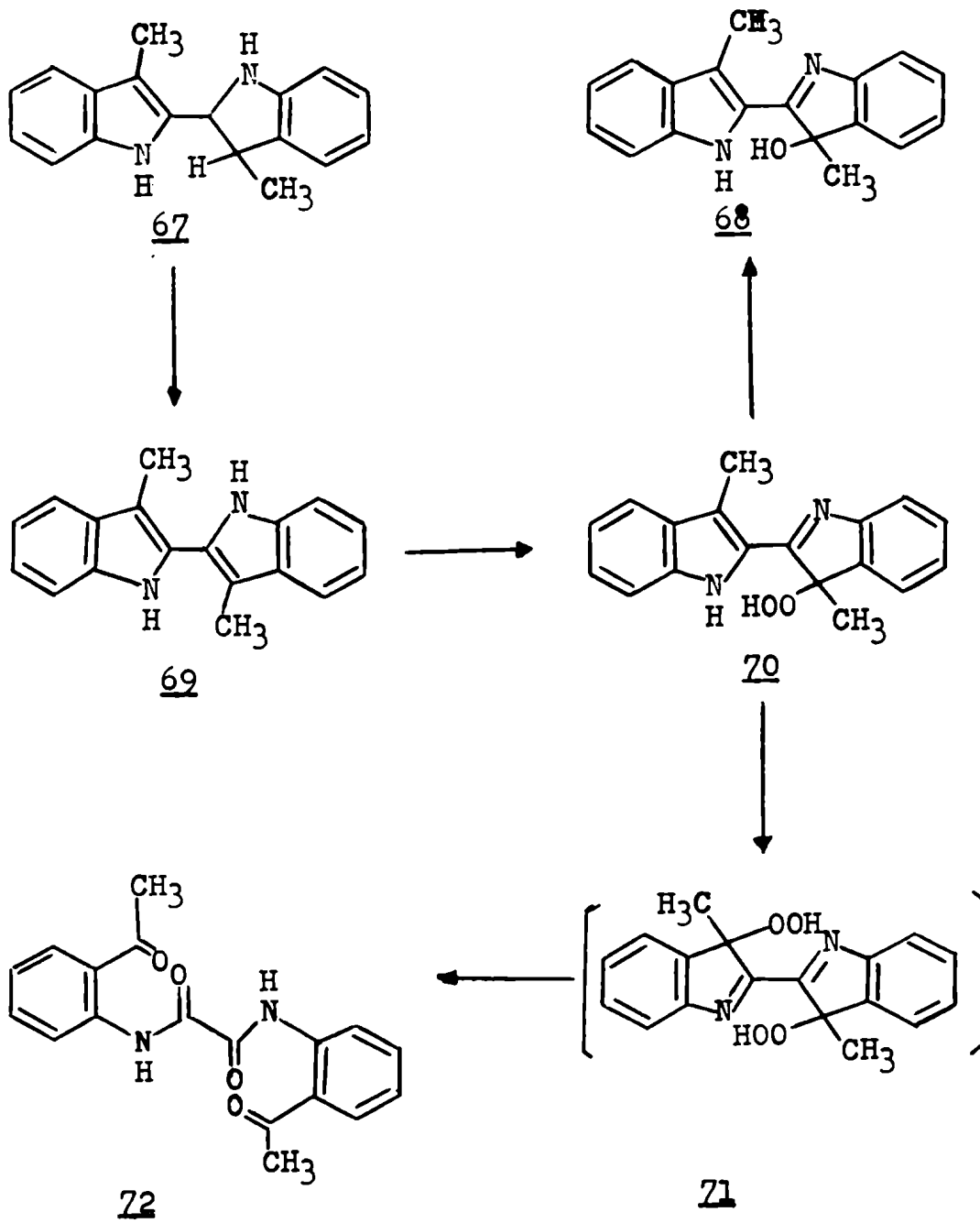
Un mecanismo similar ha sido propuesto (32) para explicar la auto-oxidación del 1,2,3,4,5,6-hexahidroazepino-(3,2-b)indol (65), que conduce a la obtención de la base 66.



Recientemente, Britten y Smith<sup>(33)</sup> al intentar deshidrogenar con cloranilo, en xileno a ebullición, el 3-metil-2-(3-metil-2-indolin)indol (**67**) obtuvieron la hidroxindolenina **68**.

El origen de este compuesto quedó aclarado cuando se sintetizó el 3,3'-dimetil-2,2'-biindolilo (**69**). La auto-oxidación del mismo permitió aislar el hidropéroxido **70** que luego se redujo con hidrosulfito de sodio a la hidroxindolenina **68**.

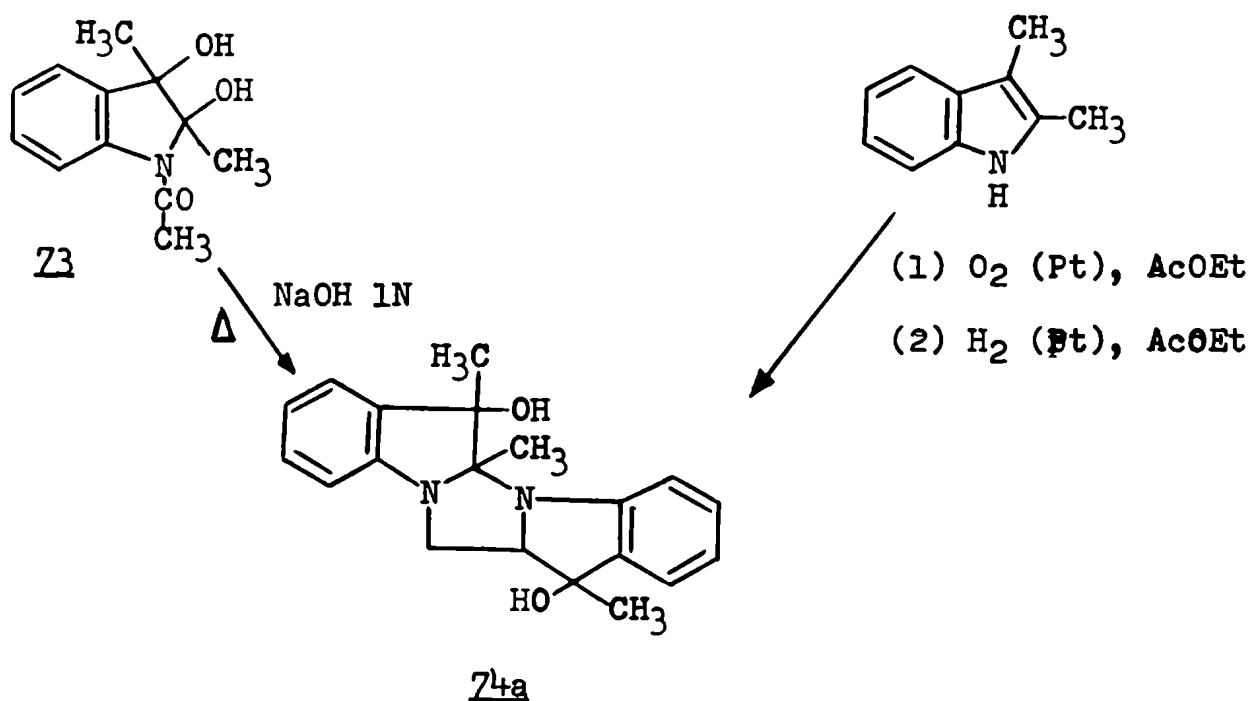
La posibilidad de sintetizar el dihidropéroxido **71** también fue investigada por los mismos autores, pero con el método de oxidación empleado (xileno a ebullición con burbujeo de oxígeno) se obtuvo la N,N'-bis-(2-acetilfenil)oxamida (**72**) con rendimiento cuantitativo.



Parte 3 - Dimerización de 2,3-dialquilindoles

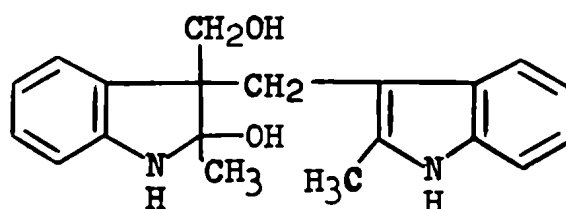
El conocimiento alcanzado sobre la auto-oxidación de indoles permitió que en época reciente se aclarara la estructura del dímero que se obtiene a partir del 2,3-dimetilindol. Este dímero fue descrito por vez primera<sup>(18)</sup> como un producto secundario que se formaba en la síntesis de la 2,3-dimetil-3-hidroxi-indolenina. Los autores señalaron su naturaleza no peroxídica, determinaron su composición centesimal, pero no intentaron elucidar su estructura.

Posteriormente, Kershaw y Taylor<sup>(34)</sup> obtuvieron el mismo dímero por tratamiento de la 1-acetil-2,3-dihidroxi-2,3-dimetilindolina (73) con álcali, y también por oxidación, seguida de reducción, del 2,3-dimetilindol.



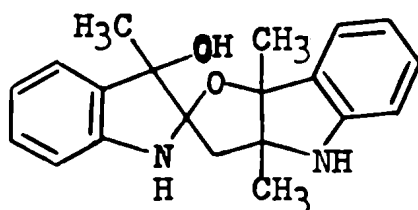
Dichos autores basándose únicamente en los datos del espectro r.m.n. le asignaron al compuesto una estructura de imidazolidina (74a).

A la misma sustancia, que fue aislada por Biswas y Jackson<sup>(35)</sup> como un producto secundario de la reducción del 2-metil-3-formil-indol con diborano, le fue también asignada tentativamente la estructura 74b.



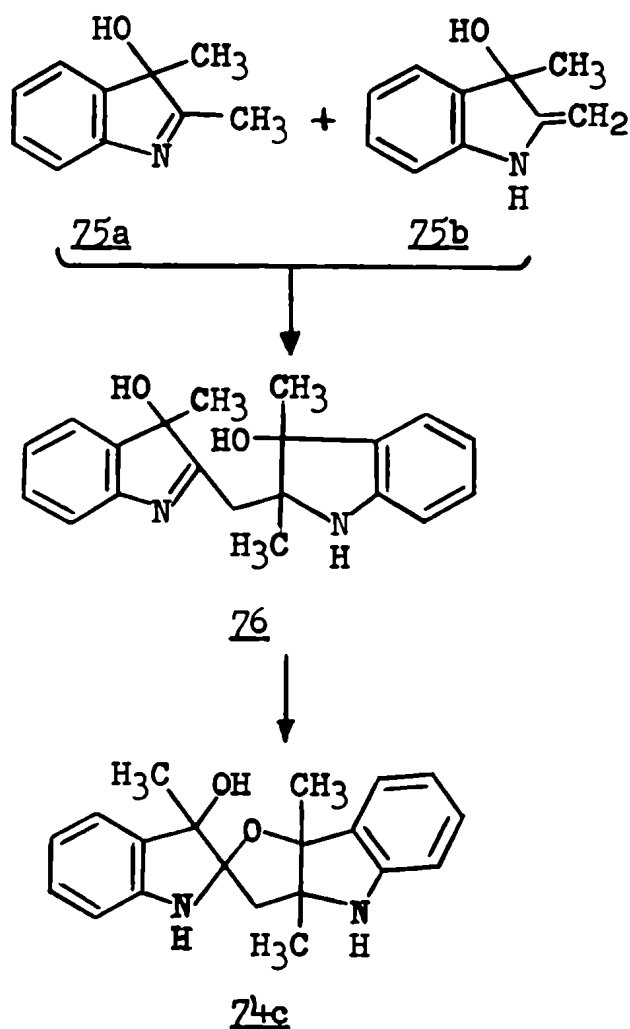
74b

En 1969, Berti et al.<sup>(36)</sup> reconsideraron la estructura propuesta por Kershaw y Taylor, y comprobaron que la asignación de las señales en el espectro r.m.n. del dímero era incorrecta, ya que había tres protones intercambiables con óxido de deuterio y no dos como lo sugiere la fórmula dada por Kershaw y Taylor. En base a esto y al espectro de masa, Berti et al. propusieron para el dímero una estructura de 3,3a,4,8b-tetrahidro-3',3a,8b-trimetilespiro(2H-furo(3,2-b)indol-2,2'-indolina)-3'-ol (74c).



74c

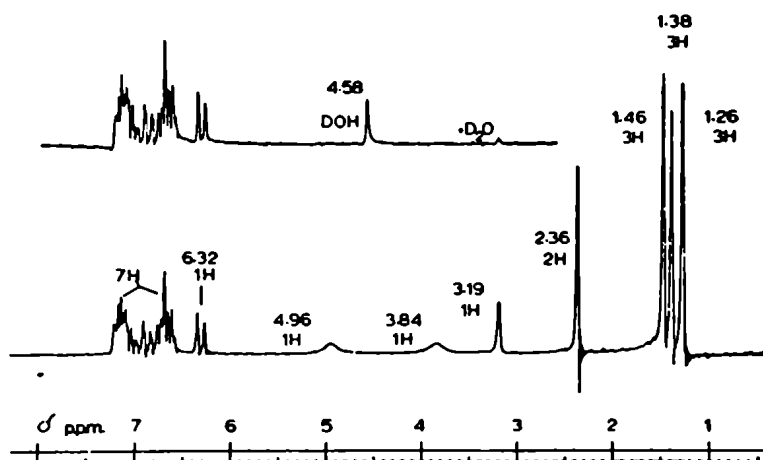
Por otra parte, los mismos autores comprobaron que la hidroxindolenina 75 era un intermediario en esta reacción por cuanto soluciones bencénicas de este compuesto daban, en ausencia de aire y luz, el dímero 74c.



Como mecanismo más probable se postuló un ataque nucleofílico del metileno de la enamina 75b sobre el C-2 de 75a para dar 76. Según Berti, éste último compuesto se ciclaría con facilidad a 74c, de acuerdo con la tendencia que tiene la unión  $-C=N-$  de los 3H-indoles a adicionar intramolecular-

mente grupos nucleofílicos convenientemente dispuestos. Debemos mencionar que se conocen también reacciones intermoleculares de adición a dicha doble unión.

La estructura 74c propuesta por Berti et al. para el dímero producido en la auto-oxidación del 2,3-dimetilindol fue confirmada recientemente por Dave y Warnhoff<sup>(37)</sup>, quienes sintetizaron el dímero a partir del 2-metil-3-metil-d<sub>3</sub>-indol.

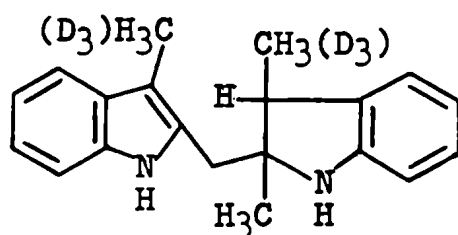


Espectro r.m.n. (100 MHz) del dímero 74c en CDCl<sub>3</sub>

El espectro r.m.n. del dímero deuterado presentaba la señal de un sólo grupo metilo (2-CH<sub>3</sub> en el indol original) y una señal (2H) que fue asignada al puente metilénico, lo cual demuestra que el mismo se establece a través del metilo ubicado en la posición 2.

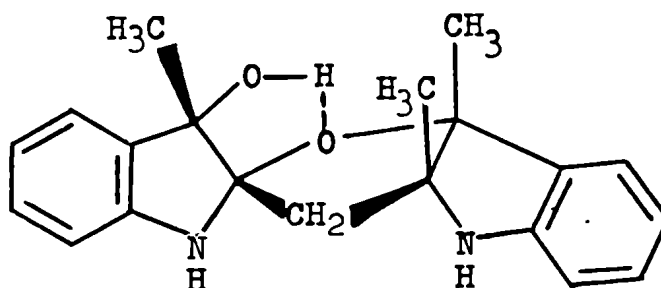
Además, el dímero deuterado y el no deuterado

fueron sometidos a una reducción empleando ter-butóxido de sodio. De la misma, se aislaron, entre otros productos, los compuestos 77a y 77b. El espectro r.m.n. de los productos de reducción deuterados mostraba la única señal de grupo metilo como un singulete, y de esta manera quedaba confirmado que el puente metilénico se establecía entre las posiciones 2.



77a y 77b

Por otra parte, pudo establecerse la estereoquímica del dímero 74c en base a la interpretación de su espectro r.m.n.<sup>(37)</sup> y a su diagrama de rayos X<sup>(38)</sup>.



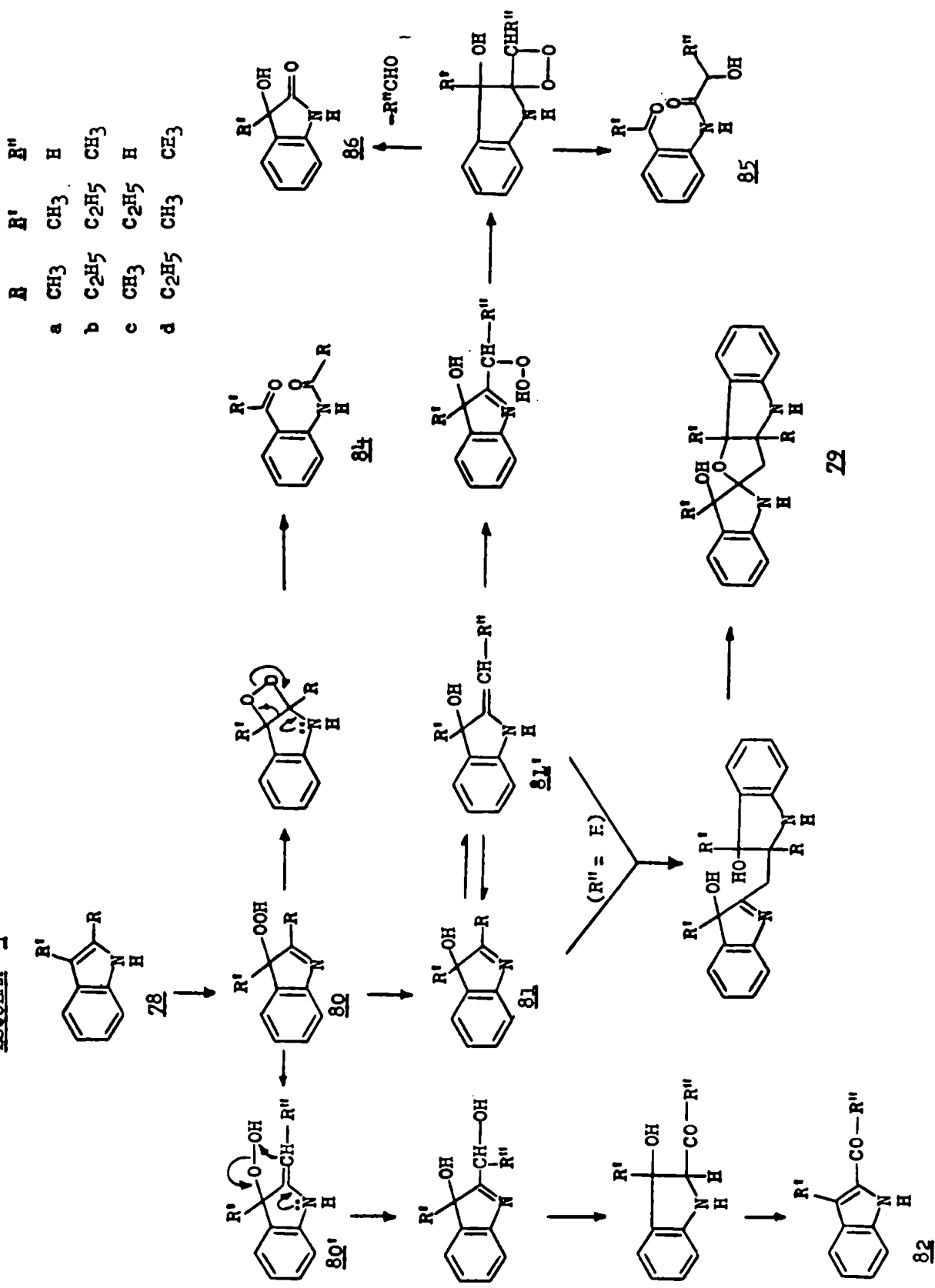
La auto-oxidación del 2-metil-3-etilindol (78c) conduce a la formación de una sustancia (79c) cuyas características espectroscópicas son muy similares a las del dímero 74c obtenido a partir del 2,3-dimetilindol<sup>(39)</sup>. Se ha observado además que el 2-etil-3-metilindol (78d) sometido a las mismas condiciones de auto-oxidación, se transformaba en el correspondiente hidropéroxido 80d con buenos rendimientos. McLean<sup>(39)</sup>, utilizando resultados obtenidos por él y por otros autores, representó los diversos cursos que puede seguir la auto-oxidación de 2,3-dialquilindoles con el Esquema 3.

En dicho esquema se establece que el producto primario de la auto-oxidación es el 3-indolenil hidropéroxido 80, que se formaría por un ataque electrofílico del oxígeno molecular a la enamina 78. Puede ocurrir entonces una reducción del grupo hidropéroxido para dar la hidroxí-indolenina 81. Esta reducción puede ser simultánea con la oxidación del compuesto 78 formándose otra molécula de 81.

La formación de los productos del tipo 82 puede ser explicada mediante el mecanismo propuesto por Wasserman y Floyd<sup>(24)</sup>. Este requiere la formación del tautómero 80', seguida por un ataque electrofílico intramolecular del grupo hidropéroxido sobre la enamina, lo que llevaría a una transferencia del grupo hidroxilo. La posterior tautomerización y deshidratación indicadas conducen finalmente a 82.

La formación de o-acilaminofenilcetonas (84),

ESQUEMA 3



- |   | R                             | R'                            | R''             |
|---|-------------------------------|-------------------------------|-----------------|
| a | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>               | H               |
| b | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub> |
| c | CH <sub>3</sub>               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H               |
| d | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub>               | CE <sub>3</sub> |

compuestos comunmente encontrados como productos de reacción, se explica mejor por un ataque nucleofílico intramolecular del grupo hidropéroxido de 80 sobre la función imina, dando un péroxido cíclico que se abre con la participación de los electrones del nitrógeno para dar 84.

Es importante aclarar que la unión O-O de un péroxido, además de ser capaz de sufrir una ruptura homolítica, puede romperse heterolíticamente en cualquier dirección y el oxígeno terminal de un grupo hidropéroxido puede ser un atacante electrofílico o nucleofílico.

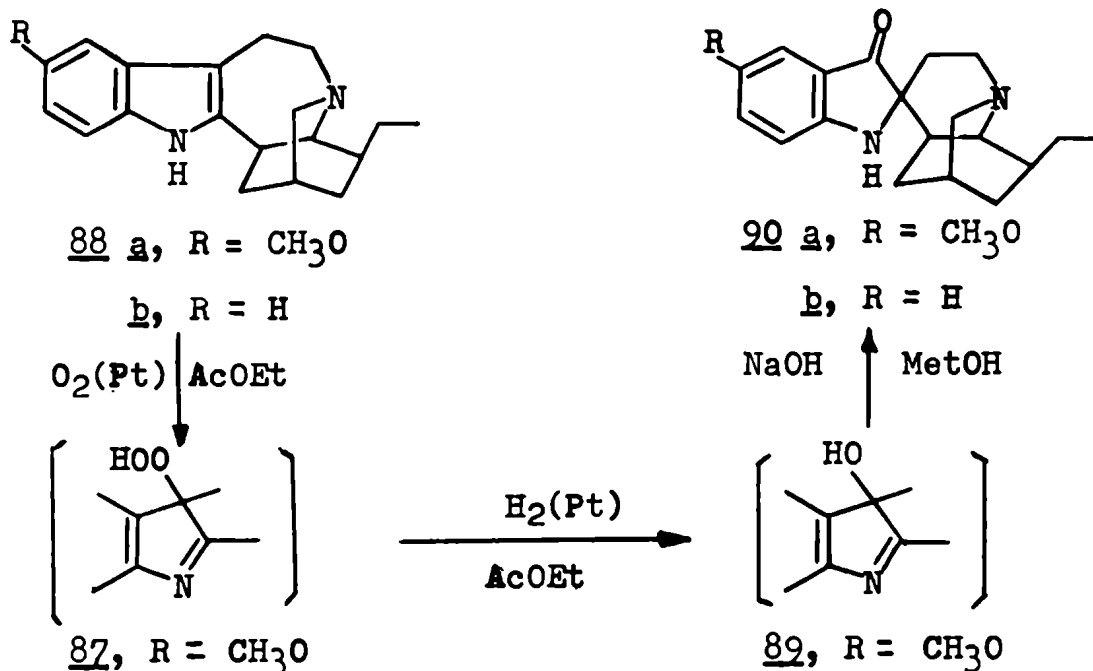
La auto-oxidación de 81, bajo la forma de su tautómero 81', conduce a un péroxido que por ruptura daría los productos 85 y 86, en el primer caso con la concurrencia de los electrones del grupo hidroxilo de la posición 3 y en el segundo con participación de los electrones del nitrógeno.

Por último, los productos diméricos como 79, podrían formarse por reacción de los tautómeros 81 y 81' entre sí.

Parte 4 - Auto-oxidación de productos naturales derivados del indol.

La formación de hidroperóxidos también ha sido observada en la auto-oxidación de alcaloides que poseen un núcleo indólico.

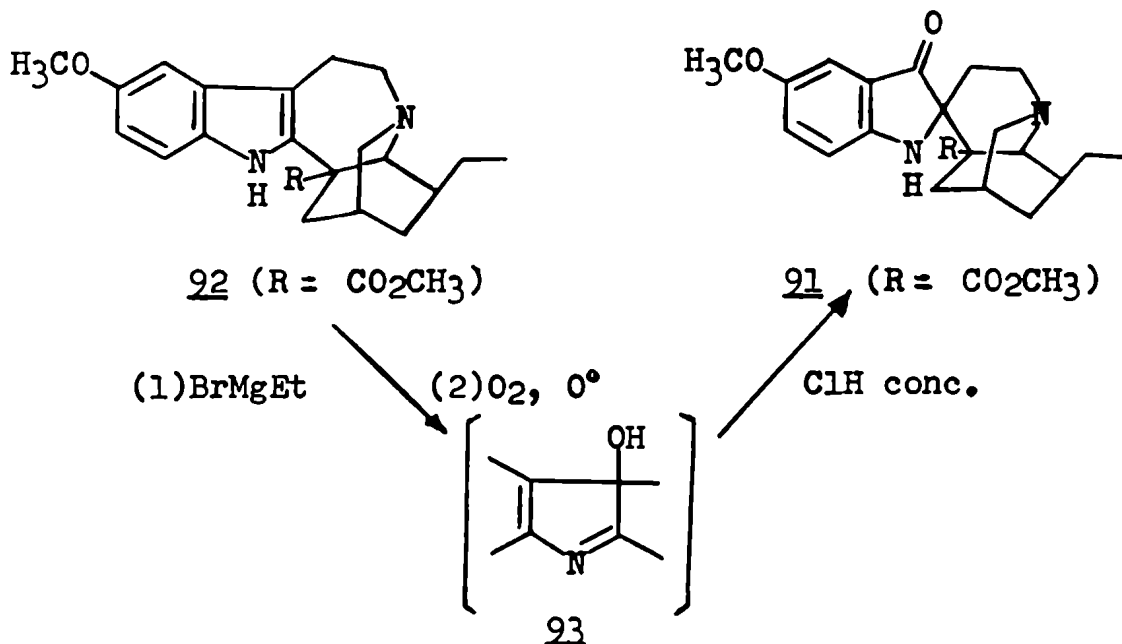
Goutarel y col.<sup>(40)</sup> obtuvieron el hidroperóxido 87 por oxidación catalítica de la ibogaína (88a), alcaloide que se aísla de las raíces de Tabernanthe iboga Baillon. Por reducción del hidroperóxido 87 se obtuvo la hidoxi-indolenina 89, que tratada con una solución de hidróxido de sodio metanólico, se transformó en iboluteína (90a). Este alcaloide también había sido aislado de la misma planta.



Cuando la ibogamina (88b) fue sometida a un tratamiento similar, se obtuvo el compuesto pseudoindoxílico 90b.

Las estructuras completas de la ibogaína y de la ibogamina fueron aclaradas por Taylor y col.<sup>(41)</sup>, quienes además prepararon iboluteína por auto-oxidación de ibogaína en benceno.

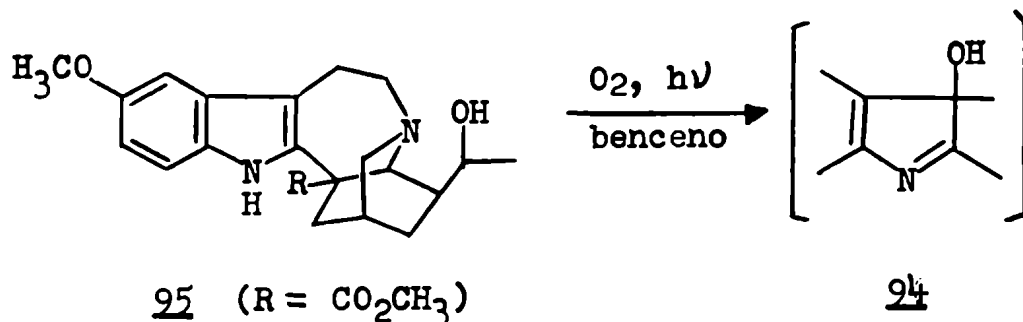
En forma similar a la empleada por Goutarel para relacionar la iboluteína con la ibogaína, Ritchie et al.<sup>(42)</sup> confirmaron la estructura propuesta para la voaluteína (91), alcaloide aislado de la Rejoua aurantiaca Gaud..



Estos autores trataron una solución en éter de voacangina (92) con bromuro de etilmagnesio, haciendo burbujear luego oxígeno a 0°. De esta manera pudieron obtener la hidroxí-indolenina 93 con un rendimiento del 35%. Este compuesto calentado con ácido clorhídrico concentrado se trans-

formó casi cuantitativamente en la voalutefina (91).

Schnoes et. al. <sup>(43)</sup> obtuvieron la hidroxindole-  
nina 94 por auto-oxidación de la voacristina (95), alcaloide  
de estructura conocida. La base 94 había sido aislada de las  
raíces de Ervatamia dichotoma Roxb. y el hecho que la misma se  
obtenía por auto-oxidación de 95 confirmaba su estructura.



El origen de los alcaloides que pueden ser obtenidos mediante la auto-oxidación de otros alcaloides que se extraen de la misma planta que los primeros, no ha sido aclarado, pudiendo esperarse que se trate de artefactos producidos durante la extracción, sobre todo teniendo en cuenta que el grupo metoxilo, común a todos ellos, facilita el proceso de auto-oxidación.

Referencias Bibliográficas

- 1 B. Oddo, Gazz. chim. ital., 46, I, 323 (1916).
- 2 G. Plancher y U. Colacicchi, Atti R. Accad. dei Lincei, 20, I, 453 (1911); Chem. Zentr., 1911, I (2), p. 1514.
- 3 O. Baudisch y A.B. Hoschek, Ber., 49, II (2), 2579 (1916).
- 4 B. Witkop y J.B. Patrick, J. Am. Chem. Soc., 73, 713 (1951).
- 5 B. Witkop, Ann., 558, 98 (1947).
- 6 H.-J. Teuber y G. Staiger, Chem. Ber., 88, 1066 (1955).
- 7 F. Piozzi y M.R. Langella, Gazz. chim. ital., 93, 1373 (1963).
- 8 W.E. Noland, L.R. Smith y D.C. Johnson, J. Org. Chem., 28, 2262 (1963).
- 9 G. Berti, A. Da Settimo, y E. Nannipieri, J. Chem. Soc., C, 2145 (1968).
- 10 R.J.S. Beer, L. McGrath, A. Robertson y A.B. Woodier, Nature, 164, 362 (1949).
- 11 W.H. Perkin y S.G.P. Plant, J. Chem. Soc., 123, 676 (1923).
- 12 B. Witkop y J.B. Patrick, J. Am. Chem. Soc., 73, 2188 (1951).
- 13 R.J.S. Beer, L. McGrath y A. Robertson, J. Chem. Soc., 2118 (1950).
- 14 R.J.S. Beer, T. Broadhurst y A. Robertson, J. Chem. Soc., 4946 (1952).
- 15 B. Witkop, J.B. Patrick y M. Rosenblum, J. Am. Chem. Soc., 73, 2641 (1951).

- 16 B. Witkop, J.B. Patrick y H. Kissman, Chem. Ber., 85, 949 (1952).
- 17 B. Witkop y J.B. Patrick, J. Am. Chem. Soc., 74, 3855 (1952).
- 18 R.J.S. Beer, T. Donavanik y A. Robertson, J. Chem. Soc., 4139 (1954).
- 19 E. Leete, J. Am. Chem. Soc., 83, 3645 (1961).
- 20 W.I. Taylor, Proc. Chem. Soc., 247 (1962)
- 21 W.O. Godtfredsen y S. Vangedal, Acta Chem. Scand., 10, 1414 (1956).
- 22 S.G.P. Plant y M.L. Tomlinson, J. Chem. Soc., 955 (1933).
- 23 F. Y-H. Chen y E. Leete, Tetrahedron Letters, 2013 (1963).
- 24 H.H. Wasserman y M.B. Floyd, Tetrahedron Letters, 2009 (1963).
- 25 B. Robinson y M. Uppal Zubair, J. Chem. Soc., C, 976 (1971).
- 26 Pat. Belga 660.800; Chem. Abstracts, 64, 2091g (1966).
- 27 M. Nakagawa y T. Hino, Tetrahedron, 26, 4491 (1970).
- 28 H. Plieninger y D. Wild, Chem. Ber., 99, 3063 (1966).
- 29 C.A. Mudry y A.R. Frasca, resultados no publicados.
- 30 T. Hino, M. Nakagawa, T. Hashizume, N. Yamaji, Y. Miwa, T. Tsuneoka y S. Akaboshi, Tetrahedron, 27, 775 (1971).
- 31 C.W. Bird, J. Chem. Soc., 3490 (1965).
- 32 J.B. Hester, J. Org. Chem., 32, 3804 (1967).
- 33 A.Z. Britten y G.F. Smith, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 418 (1972).

- 34 J.W. Kershaw y A. Taylor, J. Chem. Soc., 4320 (1964).
- 35 K.M. Biswas y A.H. Jackson, Tetrahedron, 24, 1145 (1968).
- 36 G. Berti, A. Da Settimo, G. Di Colo y E. Nannipieri,  
J. Chem. Soc., C, 2703 (1969).
- 37 V. Dave y E.W. Warnhoff, Can. J. Chem., 49, 1911 (1971).
- 38 S. McLean, E.K. Strøm-Gundersen, K.S. Dichmann, J.K.  
Fawcett y S.C. Nyburg, Tetrahedron Letters, 2645 (1970).
- 39 S. McLean y G.I. Dmitrienko, Can. J. Chem., 49, 3642 (1971).
- 40 M. Goutarel, M.M. Janot, F. Mathys y V. Prelog, Helv.  
Chim. Acta, 39, 742 (1956).
- 41 M.F. Bartlett, D.F. Dickel y W.I. Taylor, J. Am. Chem. Soc.,  
80, 126 (1958).
- 42 G.B. Guise, E. Ritchie y W.I. Taylor, Aust. J. Chem., 18,  
1279 (1965).
- 43 H.K. Schnoes, D.W. Thomas, R. Aksornvitaya, W.R. Schleigh  
y S.M. Kupchan, J. Org. Chem., 33, 1225 (1968).

## CAPITULO II

### ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS DEL COMPORTAMIENTO

#### FOTOQUIMICO DEL INDOL Y SUS DERIVADOS

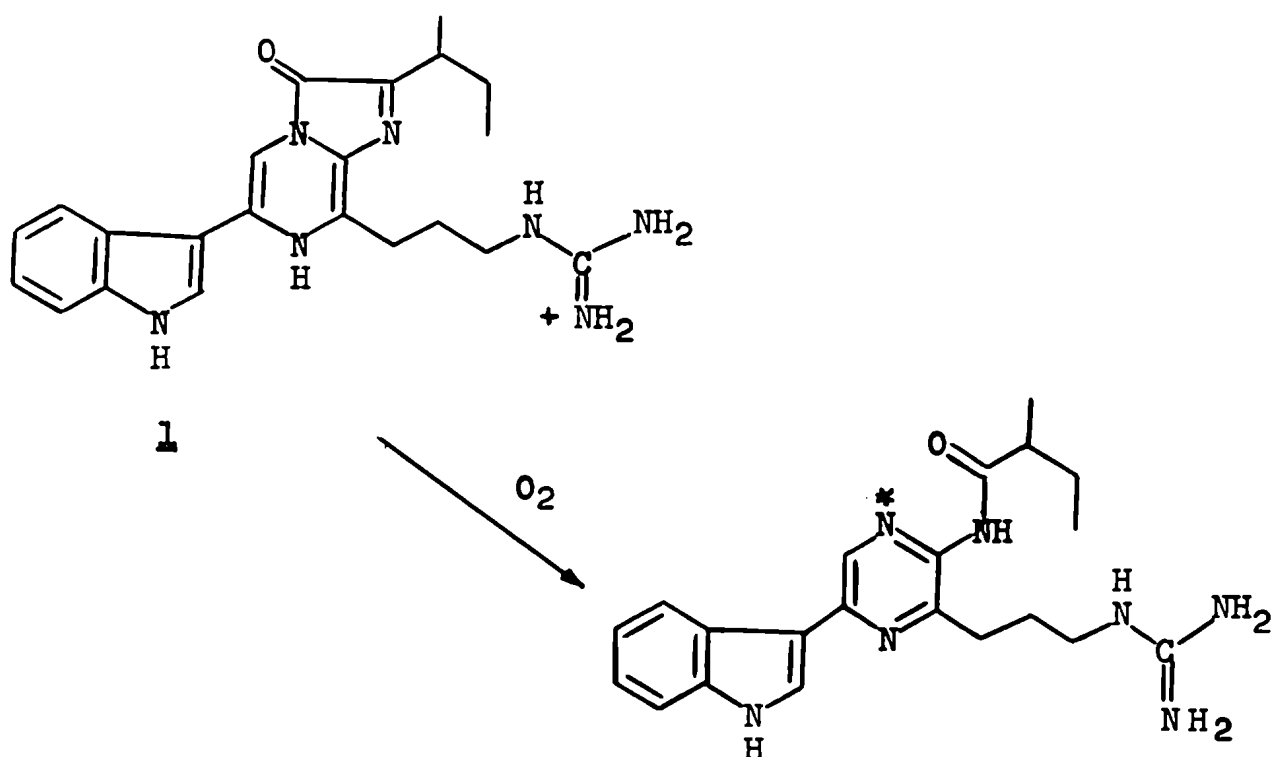
##### Parte 1- Quimioluminiscencia de indoles

El fenómeno de quimioluminiscencia consiste en la formación de una especie química excitada, como producto de una reacción térmica, especie que posteriormente se desactiva con emisión de luz. Estos procesos comenzaron a ser estudiados en forma sistemática a principios de la última década.

En particular, ciertos derivados del indol presentan el fenómeno de quimioluminiscencia, el cual se vincula con la tendencia que muestran estos compuestos a participar en procesos de auto-oxidación. Debe señalarse que la descomposición de peróxidos es uno de los principales caminos que conducen a estados excitados mediante una reacción química, y es también una de las más eficientes fuentes químicas de luz.

El interés en la quimioluminiscencia de los derivados del indol surgió ante el hallazgo de que este heterociclo

se encuentra presente en diversas luciferinas<sup>(1)</sup>, y en particular en la aislada de la Cypridina hilgendorffii<sup>(2)</sup>.



La luciferina **1** es uno de los pocos sistemas bioluminiscentes en los que se conoce la estructura del sustrato y la del producto, y aunque posteriormente se aclaró que la oxidación originaria de la emisión, no involucraba al anillo indólico, la investigación de la quimioluminiscencia de indoles ya se encontraba en desarrollo.

Varios investigadores estudiaron la emisión de luz que se desarrollaba cuando ciertos derivados del indol eran sometidos a reacciones de oxidación. Así, aunque sin profundizar en el mecanismo, se observó<sup>(3)</sup> que algunos indoles

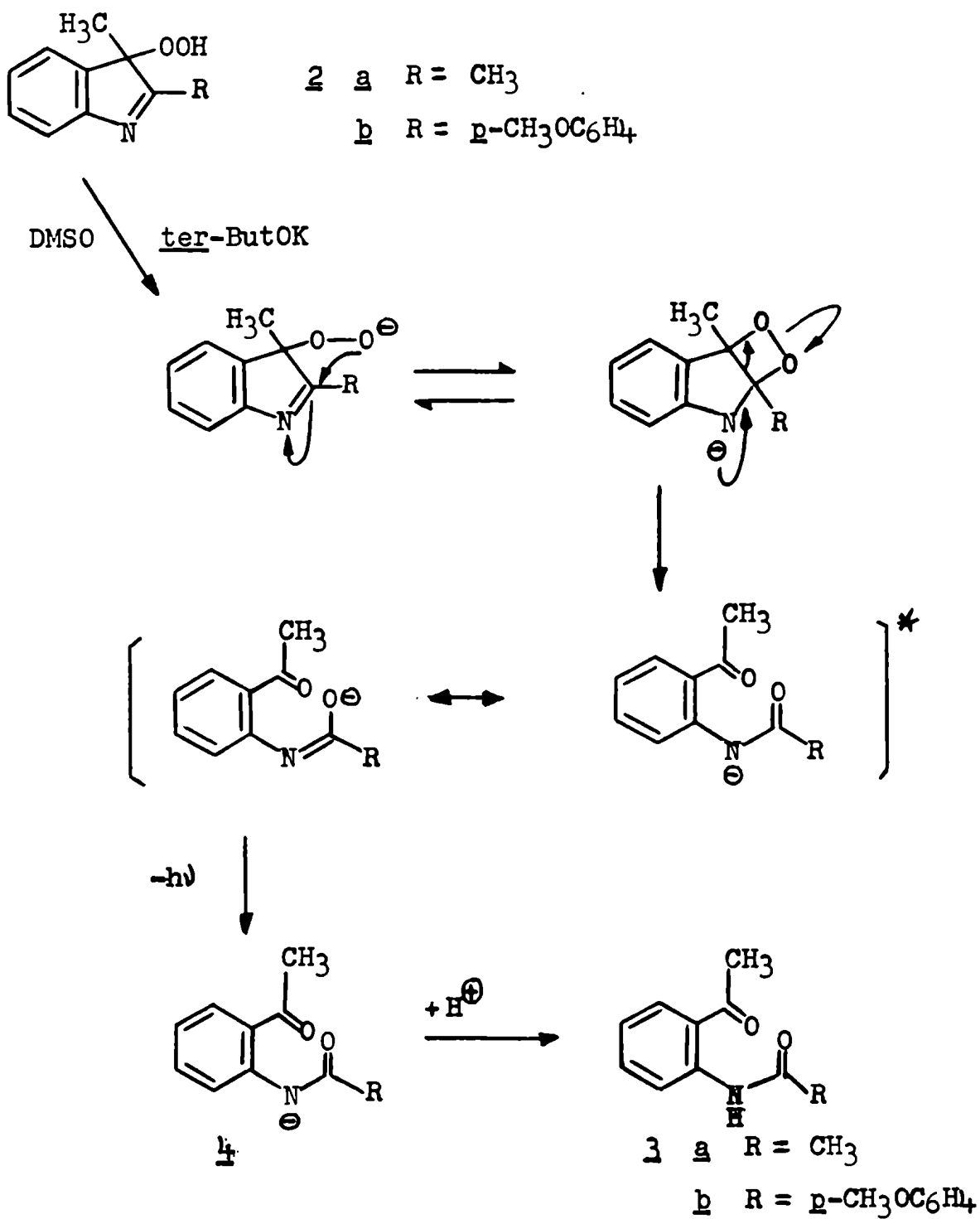
emitían luz cuando eran tratados con solución acuosa alcalina de peroxidisulfato de potasio o con dimetilsulfóxido conteniendo hidróxido de potasio.

En 1966, McCapra y Chang<sup>(4)</sup> postularon un mecanismo para explicar la quimioluminiscencia de los indoles, basándose en sus experiencias con indolenil-hidroperóxidos (Esquema 1). Estos autores observaron que los compuestos 2a y 2b se descomponían en solución de dimetilsulfóxido, a la que se le había agregado ter-butóxido de potasio, dando una luminosidad verdosa observable aún a la luz del día. El producto principal de la reacción era una o-acilaminoacetofenona (compuestos 3a y 3b) que se formaba con un rendimiento del 60-70%.

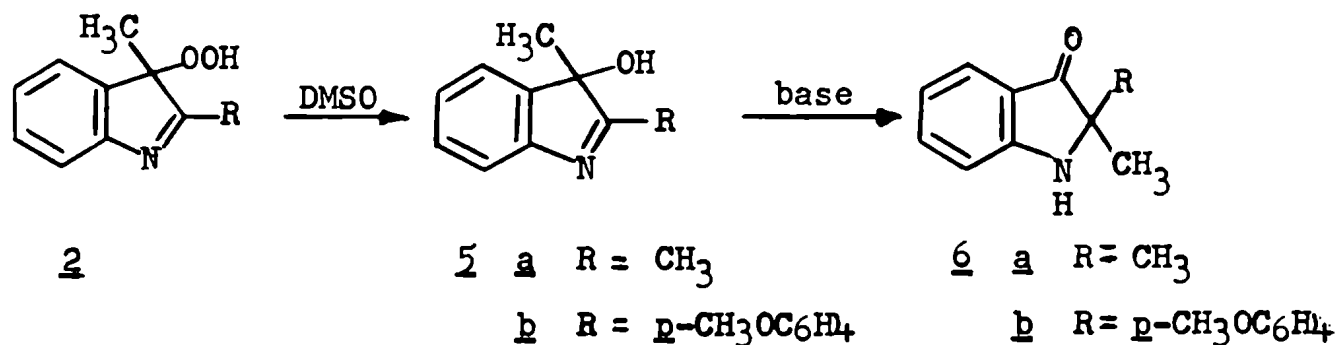
La amida, obtenida por protonación de 4, no era fluorescente, y la quimioluminiscencia se veía impedida por trazas de solventes próticos en el medio de reacción. Además, si se partía de un hidroperóxido marcado con  $^{18}\text{O}_2$  se observaba<sup>(4)</sup> la retención total del isótopo en la amida. Estos resultados están de acuerdo con el mecanismo postulado en el Esquema 1.

En la descomposición de los indolenilhidroperóxidos 2a y 2b también se obtuvieron las 3-hidroxi-indoleninas 5a y 5b y los indoxilos 6a y 6b. Aunque el origen de estos productos secundarios no fue aclarado por McCapra, puede suponerse

ESQUEMA 1



que el 3-indolenil-hidroperóxido 2 es reducido por el dimetil-sulfóxido al alcohol 5 y que éste último se reordena al indoxilo 6 por acción de la base. Ambas reacciones han sido observadas previamente<sup>(5,6)</sup>.



Un grupo de investigadores japoneses<sup>(7)</sup> amplió estos estudios midiendo la intensidad relativa de la luz emitida en el proceso quimioluminiscente de cuarenta derivados del indol, utilizando dos sistemas oxidantes:

- (A) etanol-hidróxido de potasio-peróxido de hidrógeno-ferricianuro de potasio
- (B) dimetilsulfóxido-hidróxido de potasio

La intensidad relativa se obtuvo del cociente entre la intensidad máxima de emisión de la muestra, medida por la deflexión del microamperímetro de un fotómetro, respecto de la intensidad máxima desarrollada por el indol en igualdad de condiciones. Debido a que no existe una correlación entre los valores de intensidad relativa medidos en los sistemas A y B, se supone que la reacción quimioluminiscente sigue cursos diferentes en los dos sistemas. Además, el sistema A

resultó ser más adecuado que B ya que casi todos los compuestos investigados emitían luz en él. Empleando el sistema A se observó que los grupos dadores de electrones como el hidroxilo o los aminovinilos, ubicados en las posiciones 3 ó 5 del indol, aumentaban la intensidad relativa, mientras que grupos como el formilo, el acetilo o los alquilos tenían poco efecto sobre la misma.

Por otra parte, los autores japoneses encontraron que la 2,3-dimetil-3-hidroperoxi-indolenina (2a), disuelta en etanol y en presencia de hidróxido de potasio, emitía luz débilmente durante seis horas, pero cuando se agregaba al sistema la mezcla peróxido de hidrógeno-ferricianuro de potasio, la emisión cesaba instantáneamente. En base a este resultado postularon que el hidroperóxido 2a no participaba en el proceso de emisión producido por el sistema A.

Por el contrario, en el sistema B el hidroperóxido 2a emitía una luz verde brillante. Además, en dicho sistema, la luz total emitida por cantidades equimoleculares de 2,3-dimetilindol y de 2,3-dimetilindolenil-3-hidroperóxido era aproximadamente la misma. Por otra parte, el hidroperóxido continuaba la emisión bajo una atmósfera de hidrógeno mientras que el 2,3-dimetilindol en esas condiciones no emitía en absoluto. Esto confirma, tal como lo anticipara McCapra<sup>(4)</sup>, que el hidroperóxido 2a es un intermediario en la quimioluminiscencia del 2,3-dimetilindol.

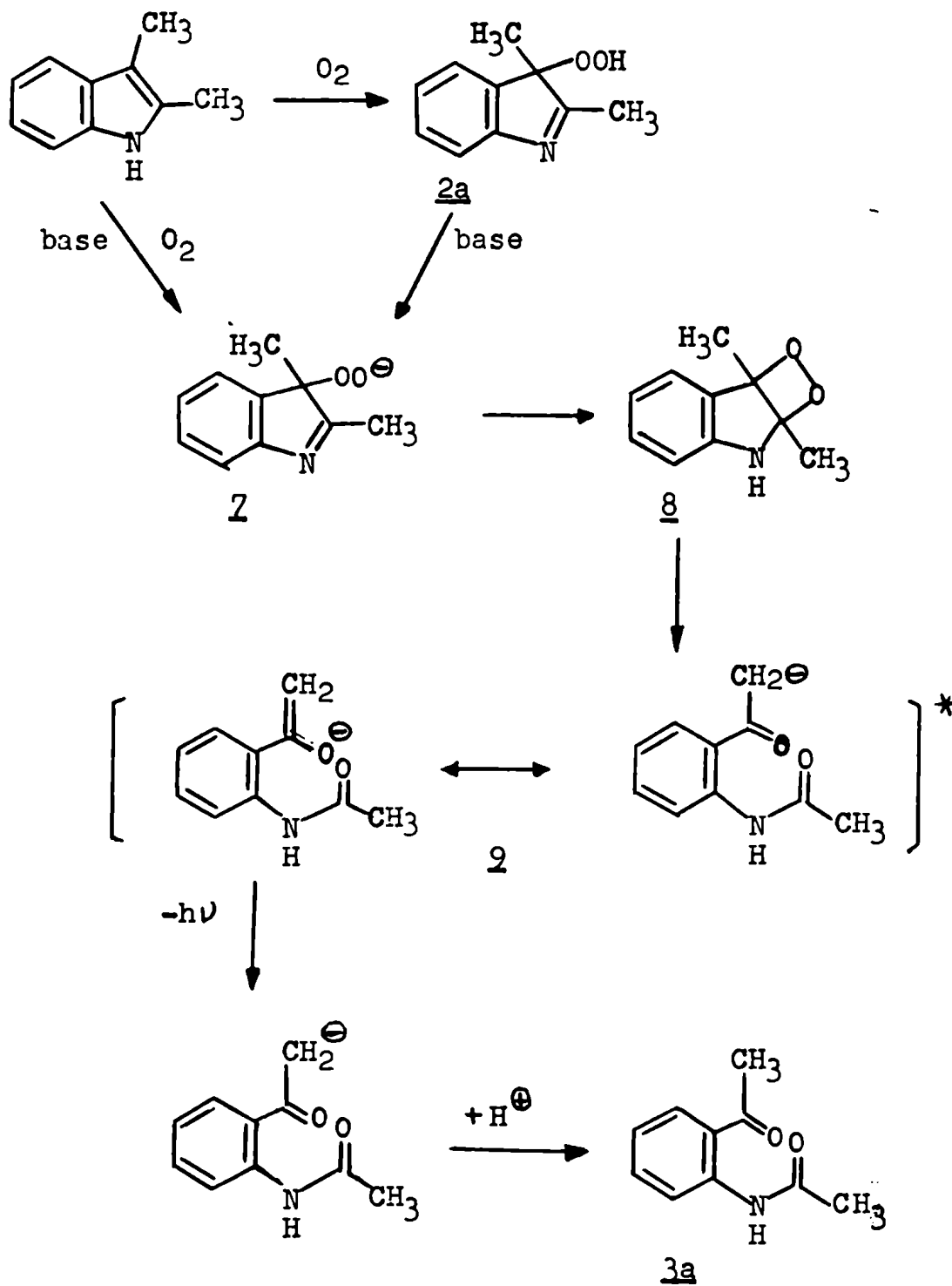
Sugiyama y col.<sup>(8)</sup> sugirieron que la especie

emisora que se forma a partir del 2,3-dimetilindol y de su hidropéroxido 2a era la misma. Para ello se basaron en que al término de la emisión que se producía a partir de las sustancias mencionadas, los espectros ultravioleta de ambas soluciones presentaban máximos a 259, 267 y 325 nm que no coincidían con los del 2,3-dimetilindol (284 y 292 nm) ni con los del hidropéroxido 2a (260 nm). Estos máximos concordaban en cambio con los que presenta el espectro u.v. de la o-acetamidoacetofenona, compuesto que se sabe es el producto final de esas descomposiciones.

Según los autores anteriores se puede resumir el proceso quimioluminiscente del 2,3-dimetilindol en dimetilsulfóxido considerando que el primer paso es la formación del hidropéroxido 2a (Esquema 2), que luego se convierte, por efectos de la base presente, en el anión 7. Este anión da un peróxido cíclico de corta vida (8) que se descompone en el anión de la o-acetamidoacetofenona (9) en un estado excitado. La desactivación de este anión se produce entonces con emisión de luz, y su posterior protonación da la acetofenona 3a.

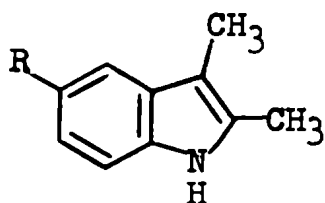
El estado excitado a partir del cual se produce la emisión de luz debe ser singulete, dado que el máximo del espectro de fluorescencia de la o-acetamidoacetofenona (520 nm) en las condiciones en que se observa quimioluminiscencia, coincide con el espectro de emisión que se obtiene durante la reacción del 2,3-dimetilindol y de su hidropéroxido, y también con el espectro de fluorescencia de las respectivas soluciones

ESQUEMA 2



al final de la emisión. Esto concuerda con el hecho generalmente aceptado que los procesos quimioluminiscentes de los compuestos orgánicos se producen a partir del estado singulete puesto que un estado triplete sería fácilmente extinguido<sup>(9)</sup>.

En el trabajo mencionado<sup>(8)</sup>, Sugiyama y col. investigaron la quimioluminiscencia de 2,3-dimetilindoles sustituidos en la posición 5 y encontraron que la eficiencia de la emisión disminuía en el orden CH<sub>3</sub>, H, CH<sub>3</sub>O, Cl y NO<sub>2</sub> para los distintos grupos R. En el caso del 2,3-dimetil-5-nitroin-



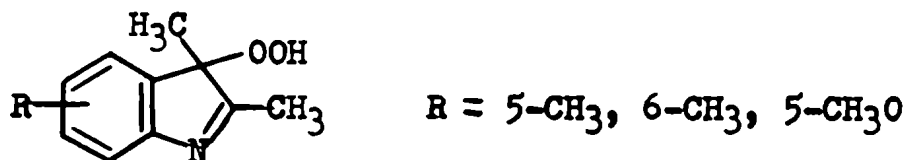
R = CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>O, Cl, NO<sub>2</sub>

del la emisión era tan débil que no se pudo medir su intensidad relativa. También se estudió la emisión del hidropéroxido del 2,3,5-trimetil- y del 2,3-dimetil-5-metoxi-indol. Los resultados obtenidos en estos casos indicaron que estos procesos transcurrían por el mismo mecanismo que aquel indicado para el 2,3-dimetilindol.

En un trabajo posterior, Sugiyama y col.<sup>(10)</sup> observaron que los valores  $\sigma$  de Hammett de los derivados del benceno sustituidos en meta y para podían ser usados para las posiciones 5 y 6 del indol. En efecto, al representar  $\log A/A_0$ ,

siendo  $A_0$  la cantidad total de luz emitida por el 2,3-dimetilindol y  $A$  la cantidad total de luz emitida por la muestra, en función de  $\sigma$  se obtenía una línea recta. Mediante este gráfico se calculó la constante de reacción  $\rho$ , obteniendo un valor de -1,24.

La misma relación se pudo comprobar en los siguientes hidroperóxidos:



En este caso el valor de  $\rho$  encontrado fue de -2,04.

Los valores negativos de  $\rho$  indican que las reacciones quimioluminiscentes son facilitadas por una alta densidad electrónica en el sitio de reacción. Por lo tanto, de acuerdo con lo observado experimentalmente, un sustituyente dador de electrones favorecerá el proceso de quimioluminiscencia.

En un trabajo independiente realizado por otros investigadores<sup>(11)</sup> se estudió la quimioluminiscencia de cincuenta derivados del indol utilizando el sistema dimetilsulfóxido-ter-butóxido de potasio. Los autores encontraron que una condición necesaria para una emisión brillante es la sustitución del indol en la posición 3. Además, observaron que los grupos dadores

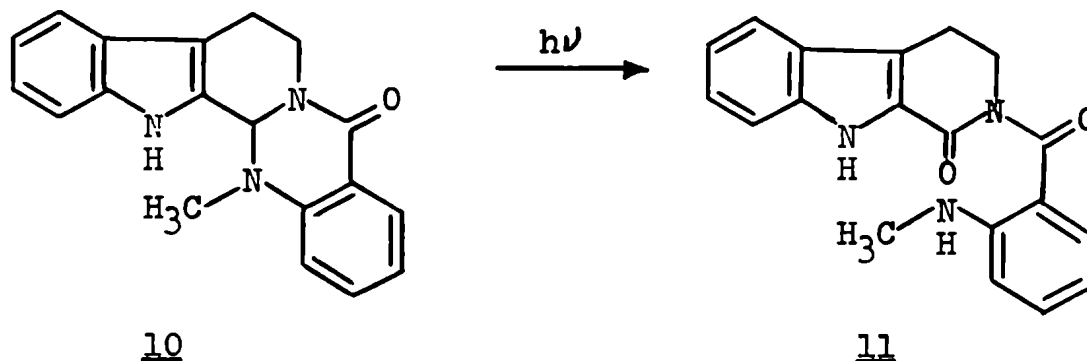
de electrones aumentaban el brillo de la emisión y atribuyeron este efecto al hecho de que estos grupos pueden desestabilizar un anión con la carga en la posición 3, aumentando su reactividad, o bien estabilizar un radical en dicha posición, aumentando la posibilidad de su formación. Por otra parte, los autores coinciden en que grupos aceptores de electrones, como el carbonilo o los dobles enlaces, disminuyen la intensidad de la quimioluminiscencia y que cuando el indol está sustituido sobre el nitrógeno (por ejemplo, N-metilindol) no se observa emisión de luz.

Parte 2 - Reacciones fotoquímicas de derivados del indol  
descriptas en la literatura.

A pesar del interés que existe en el estudio de las propiedades del indol y de sus derivados, no se ha efectuado una investigación sistemática de las transformaciones fotoquímicas de estos compuestos. No obstante, se conocen algunas reacciones fotoquímicas realizadas sobre derivados del indol que se describen a continuación.

Oxidaciones

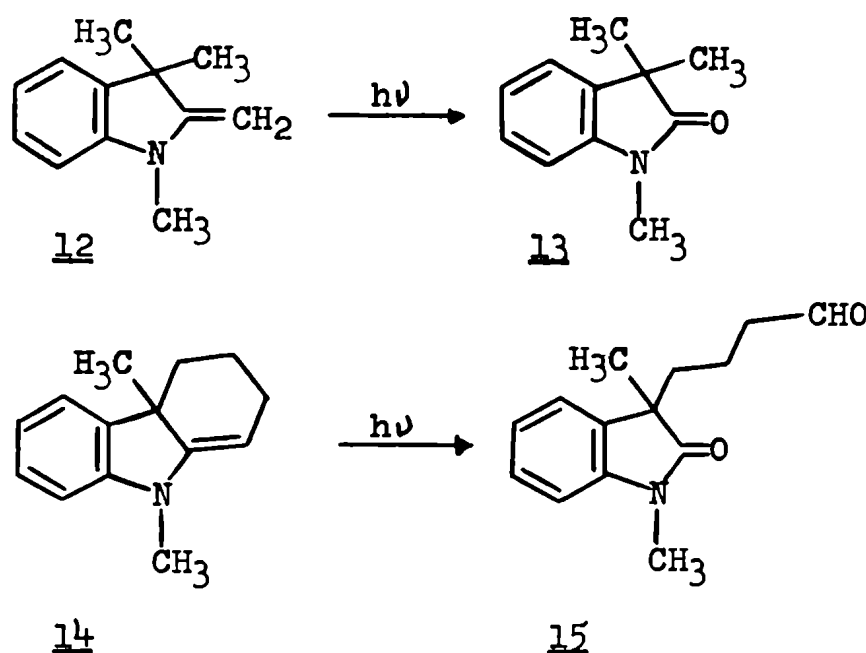
Al estudiar la biosíntesis de los alcaloides indoloquinazolínicos de la Evodia rutaecarpa<sup>(12)</sup>, se observó que la exposición de una solución etérea de evodiamina (10) a la luz solar producía la oxidación de este compuesto obteniéndose retsinina (11).



Teniendo en cuenta las condiciones experimentales en que se desarrolló la oxidación descrita, la naturaleza

fotoquímica de la misma no es segura dado que existen en la literatura varios ejemplos de auto-oxidaciones de derivados del indol en las que participa un átomo de carbono unido a la posición 2.

Una foto-oxigenación diferente fue observada empleando las indolinas 12 y 14, las cuales irradiadas con luz visible en presencia de eosina como sensibilizador, condujeron a la obtención de los oxindoles 13 y 15<sup>(13)</sup>.

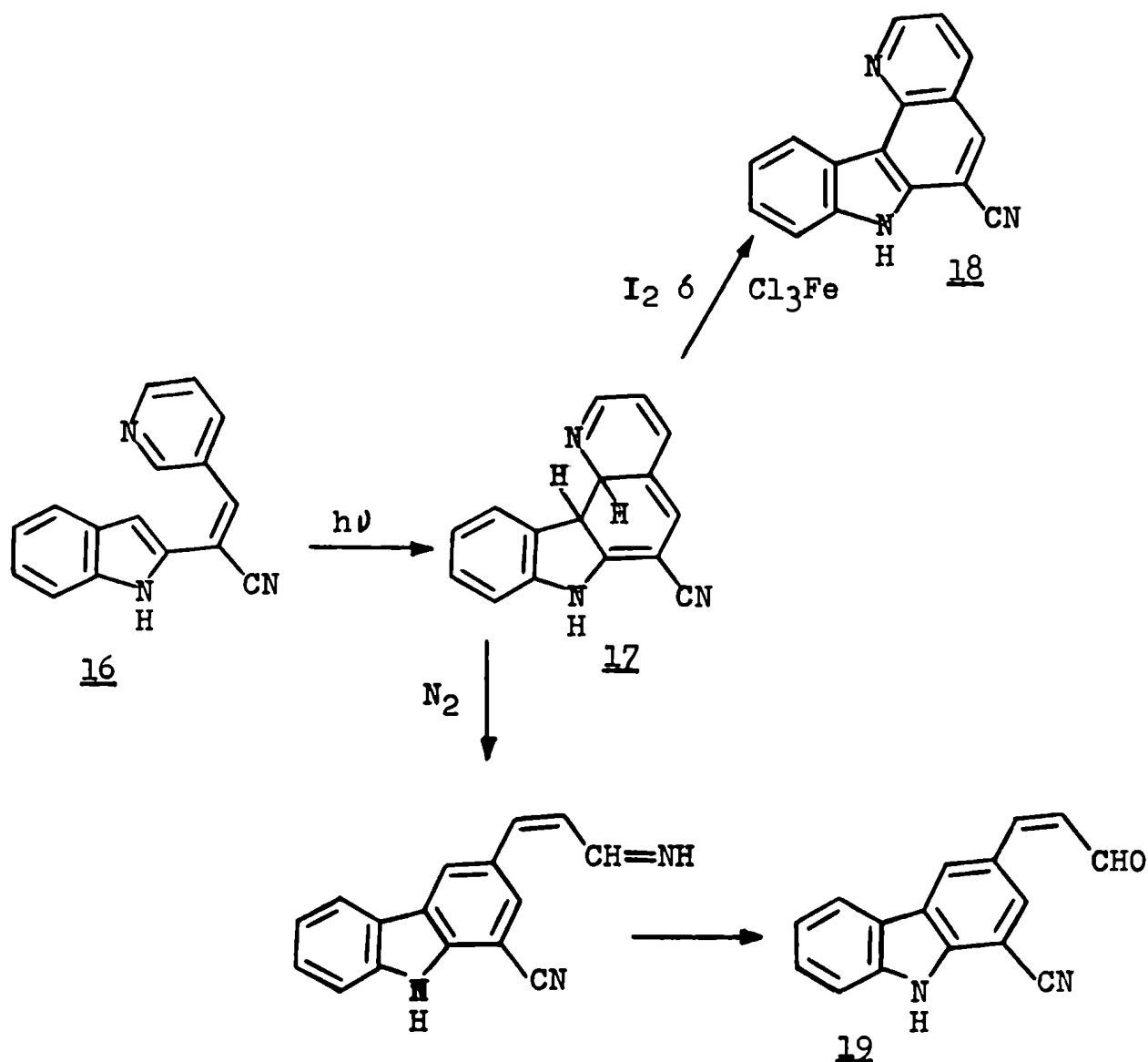


Esta reacción es similar a la foto-oxidación de enaminas estudiada por Foote<sup>(14)</sup>.

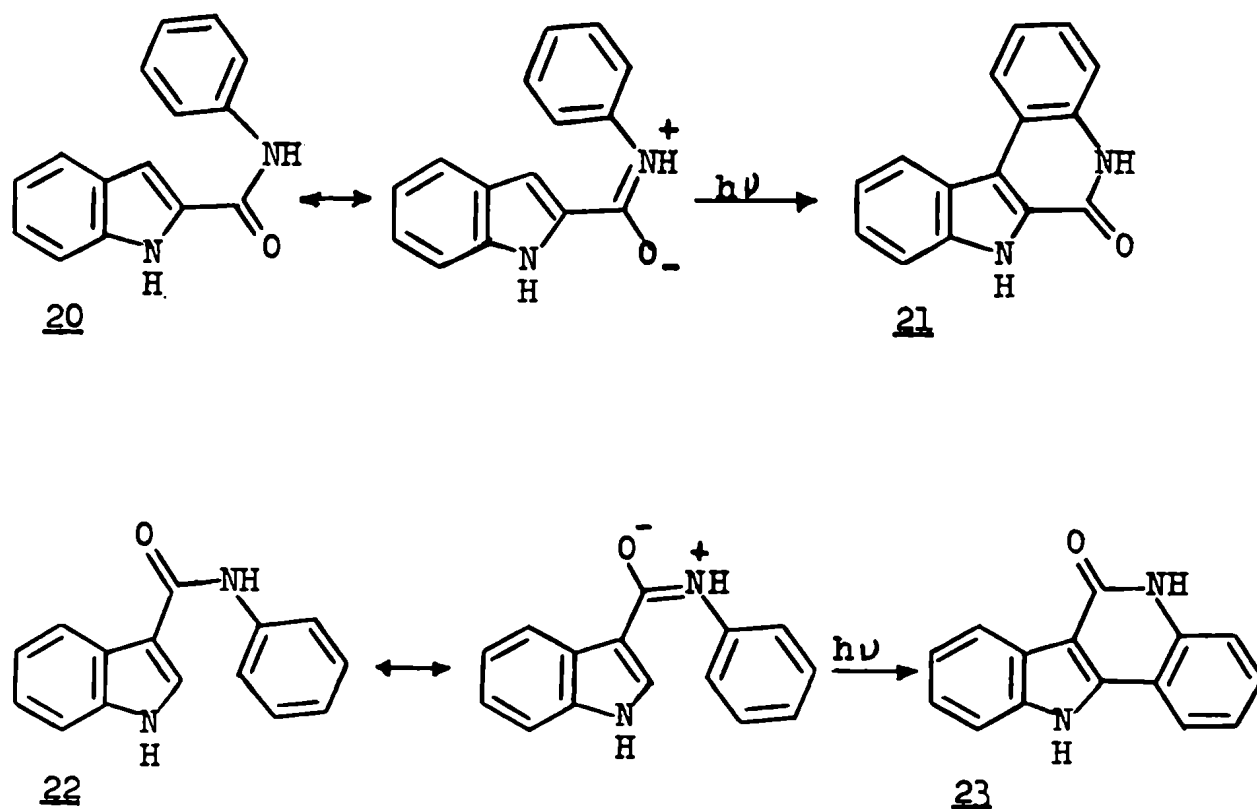
### Ciclaciones

Una ciclación de tipo estilbénica realizada con un indol que poseía la posición 3 libre fue observada por

Wenkert y col.<sup>(15)</sup>, quienes han descrito la ciclación del 1-( $\alpha$ -indolil)-2-( $\beta$ -piridil)acrilonitrilo (16). Los productos que se obtenían de la misma dependían de las condiciones en que se efectuaba la irradiación. Así, en presencia de iodo o de cloruro férrico se aisló 18, mientras que cuando la irradiación se efectuó bajo corriente de nitrógeno se obtuvo el 1-ciano-3-( $\beta$ -formilvinil)carbazol (19). Wenkert postuló que ambos productos provenían de un intermediario común (17), que se formaba a partir del indol 16.



Dentro del mismo tipo de reacción se encuentra la descrita por Winterfeldt y Altmann<sup>(16)</sup>, quienes por irradiación de las anilidas 20 y 22 obtuvieron los correspondientes productos de ciclación (21 y 23).

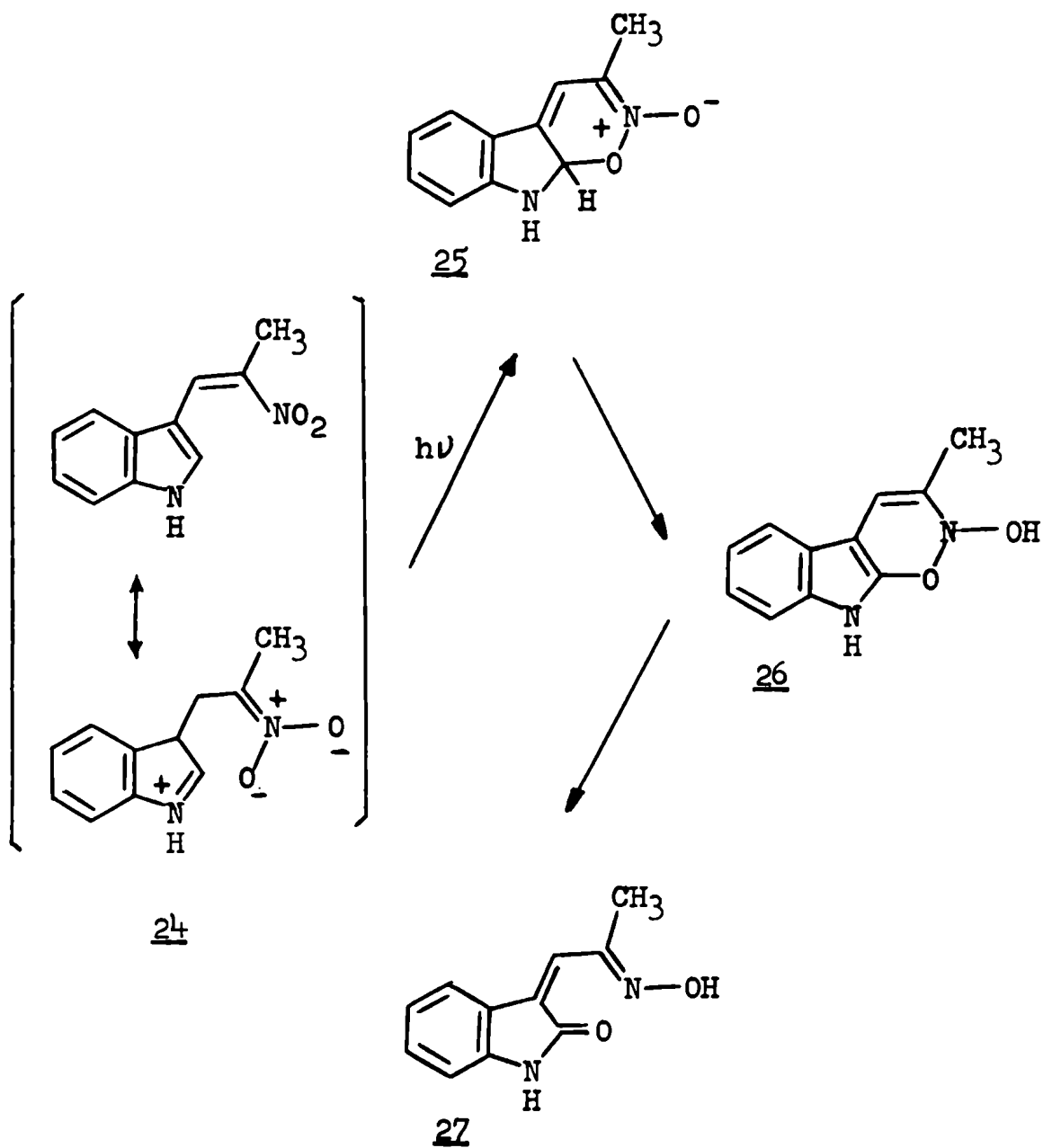


Los autores mencionados postularon que la ciclación se producía a consecuencia del carácter de doble enlace de la unión C-N del grupo amida.

### Reordenamientos

Se ha observado que la irradiación del 3-(2-nitropropa-1-enil)indol (24) en solución de metanol conduce a la

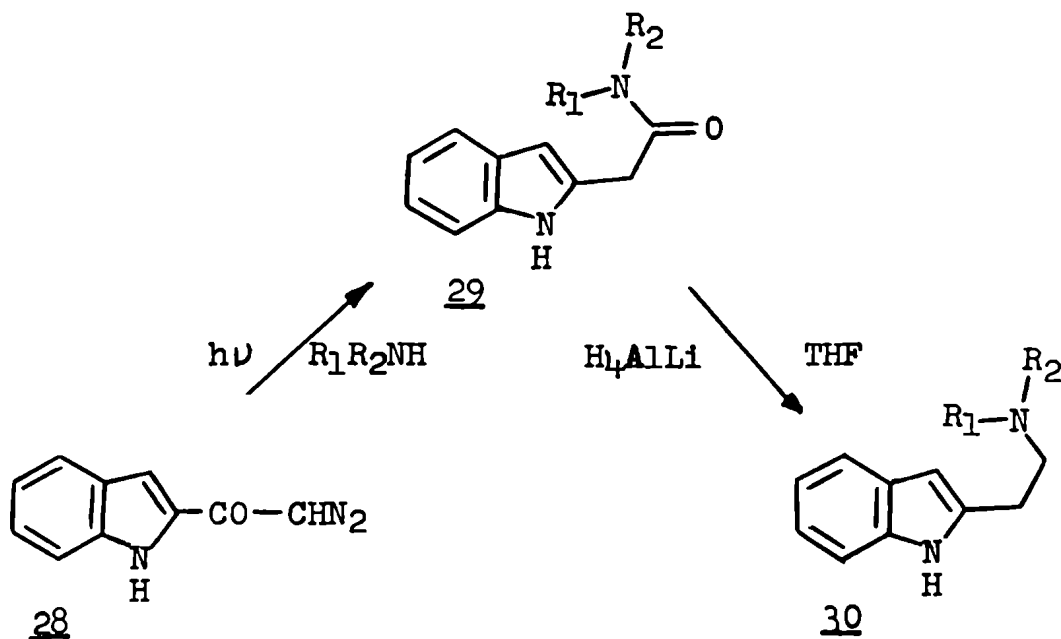
obtención del oxindol 27 (17).



Este reordenamiento es similar a los descritos por Chapman y col. (18) de las irradiaciones del 9-nitroantra-ceno y el  $\beta$ -metil- $\beta$ -nitroestireno, y la formación del oxin-dol 27 puede ser explicada a través de los intermediarios

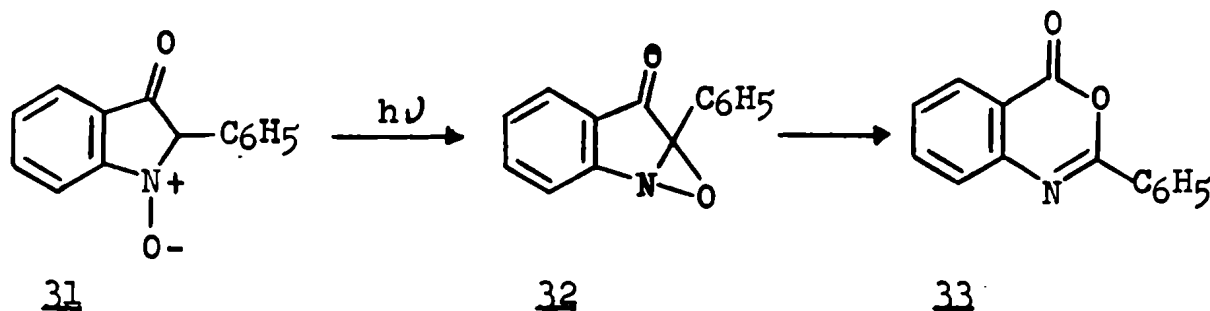
cíclicos 25 y 26.

La conocida reacción fotoquímica de las diazoacetonas<sup>(19)</sup> fue aplicada por Snieckus y Bhandari<sup>(20)</sup> a derivados del indol. Estos autores observaron que irradiando la indol-2-diazoacetona 28 en presencia de un exceso de amina primaria o secundaria se formaba la amida 29. La posterior reducción de estas amidas permitió obtener las correspondientes isotriptaminas 30. El fotoreordenamiento de Wolff inducido en la diazoacetona 28 permite disponer entonces de isotriptaminas en cantidades preparativas (rendimiento 82-98%).



$R_1$	H	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	$\begin{array}{c}   \\ (CH_2)_4 \\   \end{array}$	$\begin{array}{c}   \\ (CH_2)_5 \\   \end{array}$	$\begin{array}{c}   \\ (CH_2)_2 \\   \end{array}$
$R_2$	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	$\begin{array}{c}   \\ (CH_2)_4 \\   \end{array}$	$\begin{array}{c}   \\ (CH_2)_5 \\   \end{array}$	$\begin{array}{c}   \\ (CH_2)_2 \\   \end{array}$

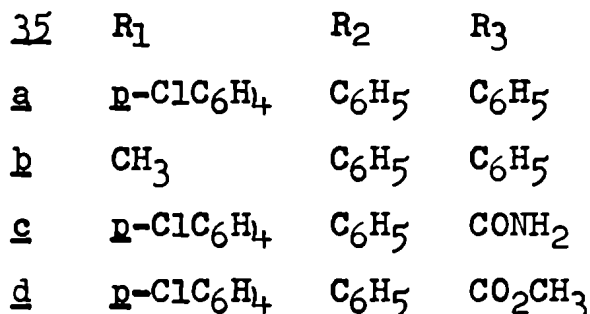
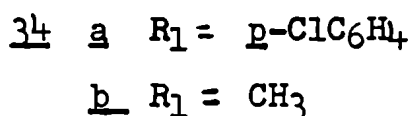
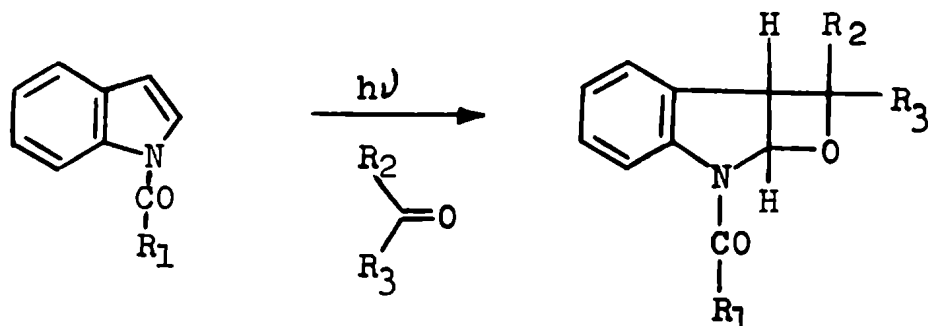
Otro reordenamiento observado en derivados del indol es el que se produjo durante la irradiación del N-óxido de la 2-fenil-3H-indol-3-ona (31)<sup>(21)</sup>. De esta reacción se obtuvo la 2-fenil-4H-[3,1]-benzoxazin-4-ona (33) y se ha postulado que intermediariamente se forma la oxaziridina 32, en un proceso similar al descrito para N-óxidos de quinolina. Debe mencionarse que en el presente trabajo se obtuvo la 2-fenil-6-nitro-4H-[3,1]-benzoxazin-4-ona (XXXI, Capítulo III) por irradiación del 2-fenil-3-metil-5-nitroindol.



### Cicloadiciones

La formación de oxetanos por irradiación de un compuesto heterocíclico en presencia de benzofenona sólo se había observado con furanos<sup>(22)</sup> y con el 2,3-dimetiltiofeno<sup>(23)</sup>. Julian y Tringham<sup>(24)</sup> intentaron producir una cicloadición similar empleando el indol, sin que en ese caso se observara reacción. Suponiendo que este hecho se debía al par de electrones no compartidos del heteroátomo o a mayor energía de resonancia del sistema aromático, los mismos autores irradiaron

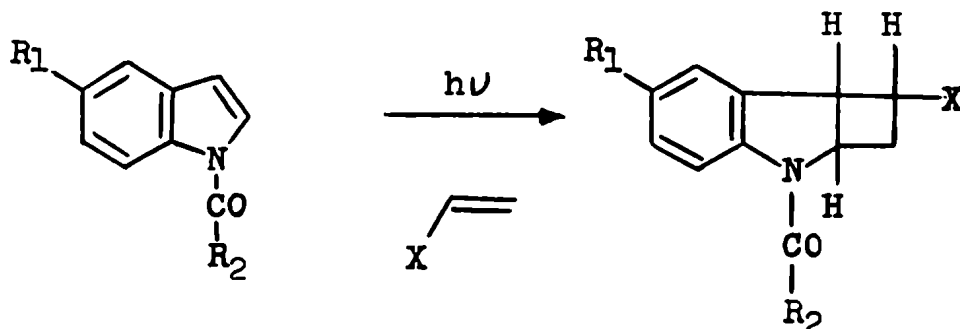
indoles N-sustituídos con grupos aceptores de electrones (34) en presencia de diversas cetonas. De estas reacciones se obtuvieron los correspondientes oxetanos (35).



También se observó que la presencia de indol en el medio de reacción inhibía la cicloadición y se postuló entonces que el mismo tendría efecto desactivante sobre la cetona excitada. Por otra parte, se vió que sólo aquellas cetonas en las cuales la energía del estado triplete n, $\pi^*$  era menor de 68 kcal/ mol se adicionaban a 34a.

Posteriormente, Julian y Foster observaron<sup>(25)</sup> la formación de ciclobutanos al irradiar N-acilindoles en presencia de olefinas. Así, por ejemplo, al 1-(p-clorobenzoil)-indol se le adicionó ácido acrílico, acrilato de metilo, acrilonitrilo, acrilamida, etil vinyl éter y metilvinilcetona,

obteniéndose, en algunos casos, tanto el aducto exo como el endo (36).



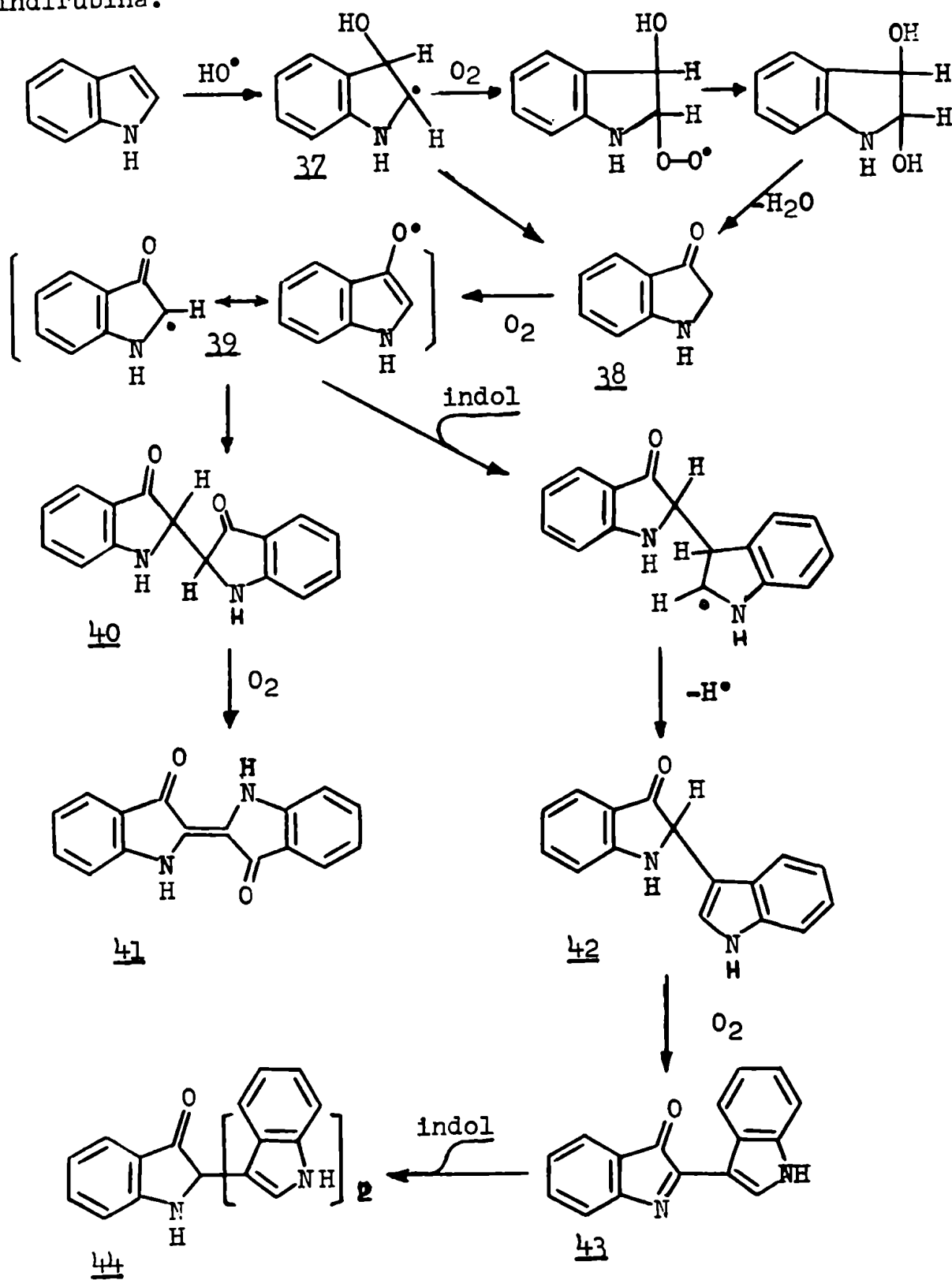
<u>34</u>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	<u>36</u>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X
a	H	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	a	H	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
b	CH <sub>3</sub> O	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	b	CH <sub>3</sub> O	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
c	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	c	H	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO <sub>2</sub> H
			d	H	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> CO
			e	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OCOCH <sub>3</sub>

A fin de interpretar esta segunda reacción los autores postularon que la especie activa sería el indol en estado triplete el cual reaccionaría con las correspondientes olefinas.

### Acción de los rayos $\gamma$ sobre el indol

Iddon et al.<sup>(26)</sup> estudiaron el efecto de los rayos  $\gamma$  sobre soluciones acuosas del indol, empleando una fuente de <sup>60</sup>Co. Los productos principales de la reacción eran la 2,2-bis-(3-indolil)indol-3(2H)-ona (44) y sustancias de naturaleza polimérica, aunque también se formaban cantidades menores de indoxilo (38), indoxilo rojo (42), índigo (41) e

indirubina.

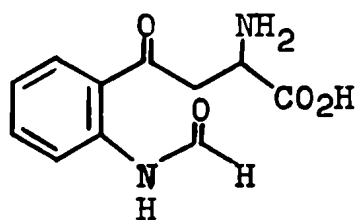


El esquema propuesto en base a los productos aislados y a las determinaciones físicas efectuadas comienza con el ataque de un radical hidroxilo sobre la posición 3 del indol para dar 37, que puede transformarse en indoxilo (38) a través de los dos caminos indicados. En el siguiente paso los radicales indoxilo (39) formarían leucoíndigo (40) e índigo (41) o bien, por reacción con el indol, darían leucoindoxilo rojo(42), indoxilo rojo (43) y finalmente 2,2-bis-(3-indolil)indol-3(2H)-ona (44).

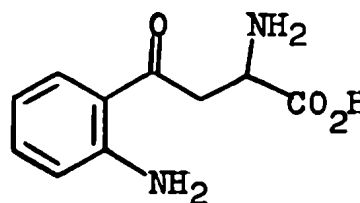
#### Fotoquímica del triptofano

La fotoquímica del triptofano ha sido investigada por numerosos autores en conexión con diversos procesos bioquímicos en los cuales participa este aminoácido.

Se ha observado que la irradiación con luz ultravioleta de soluciones acuosas del triptofano produce N-formilquinurenina (45) y quinurenina (46), así como otros productos no identificados que provendrían de una degradación más intensa. (27)

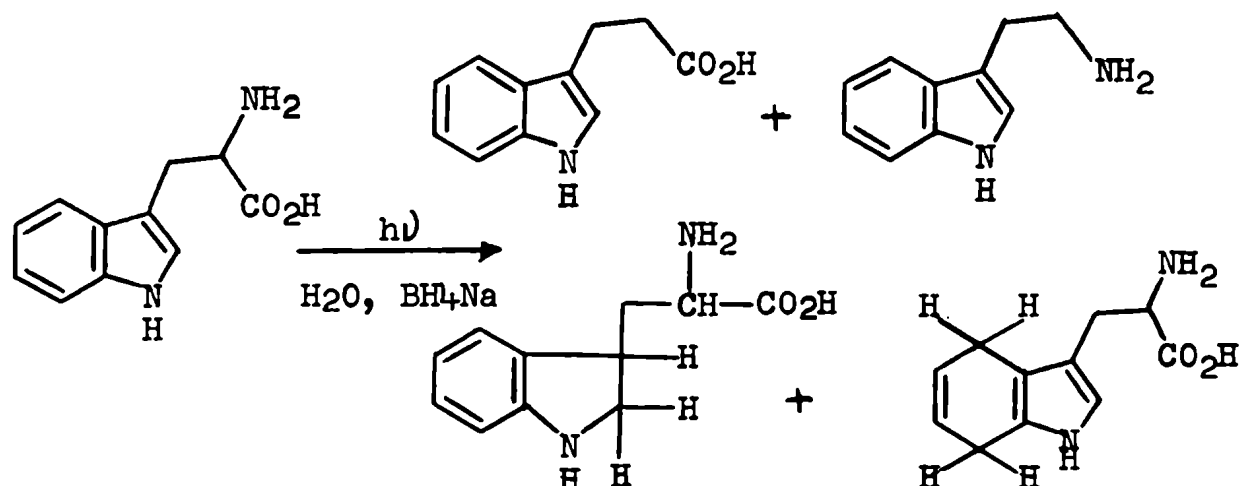


45



46

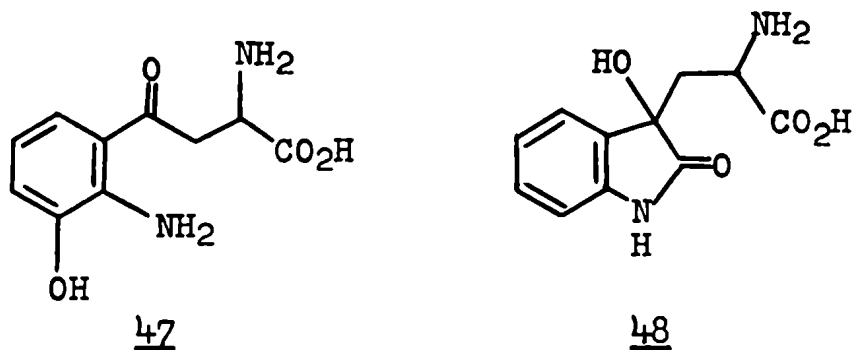
En cambio, al efectuar la irradiación en presencia de borhidruro de sodio<sup>(28)</sup>, el núcleo indólico se redujo gradualmente a triptofanos hidroaromáticos, produciéndose además desaminación y descarboxilación parcial.



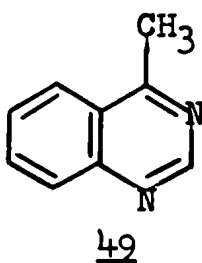
La oxidación fotosensibilizada del triptofano con luz visible ha sido motivo de diversos trabajos. Así, por ejemplo, tres grupos de investigadores han publicado diferentes resultados sobre la irradiación del triptofano empleando azul de metileno como sensibilizador.

En 1954, Yoshida y Kato<sup>(29)</sup> aislaron como productos de esas reacciones la quinurenina (46) y la 3-hidroxi-quinurenina (47). Los mismos autores señalaron que la quinurenina se formaba también en un proceso oscuro de auto-oxidación del triptofano. En 1966, Gurnani *et al.*<sup>(30)</sup> no lograron detectar ninguno de estos dos productos, identificando tentativamente al obtenido como la dioxi-indolilalanina 48. Recientemente, Savige<sup>(31)</sup> observó que la irradiación del triptofano

en solución acuosa, empleando azul de metileno como sensibilizador, conducía a la formación de N-formilquinurenina como producto principal.



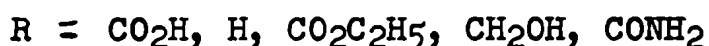
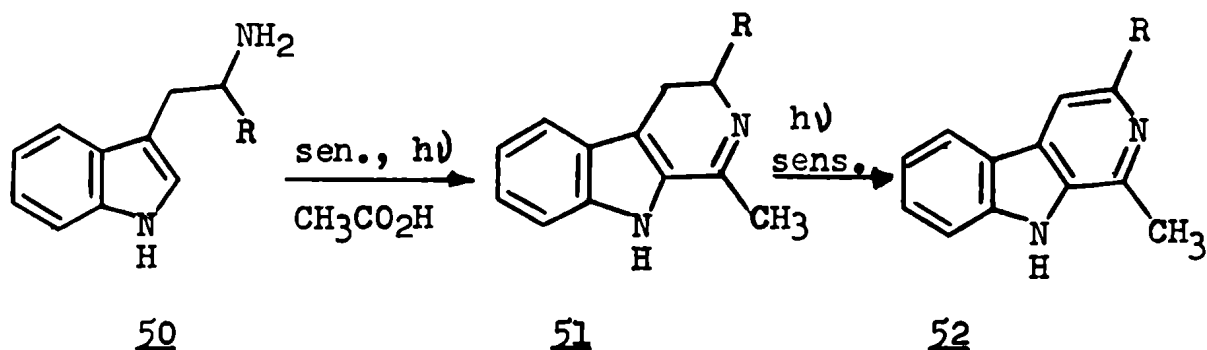
Este último investigador observó que el mismo producto (45) se obtenía al emplear otros sensibilizadores tales como eosina, riboflavina o rosa de bengala. En cambio, cuando la irradiación se efectuaba en solución de hidróxido de amonio a un pH entre 8 y 9, se obtenía 4-metilquinazolina (49) junto con la N-formilquinurenina (45).



En 1967, Jori y col.<sup>(32)</sup> al irradiar soluciones de triptofano en ácido acético, con proflavina como sensibilizador, obtuvieron una mezcla de quinurenina, 3-hidroxiquinurenina y 5-hidroxiquinurenina.

Recientemente, Cauzzo y Jori<sup>(33)</sup> obtuvieron un

resultado diferente a los anteriormente descritos de las irradiaciones del triptofano. En efecto, la irradiación del aminoácido y de compuestos análogos (50) en solución de ácido acético y empleando azul de metileno como sensibilizador condujo a la obtención de  $\beta$ -carbolinas (52) con buenos rendimientos (67-75%) (33).



También se comprobó que la formación de las  $\beta$ -carbolinas era inhibida por el agregado de hidroquinona. Además, la irradiación de triptofano en solución de acetona, con luz de energía suficiente como para producir la fotólisis del solvente ( $\lambda$  254 nm), llevó también a la obtención de la correspondiente  $\beta$ -carbolina.

El agregado de pequeñas cantidades de 3-metilindol al medio de reacción redujo los rendimientos de  $\beta$ -carbolinas y cuando se irradiaba el 3-metilindol en idénticas condiciones a las del triptofano se obtenía 2-acetil-3-metilindol con un rendimiento del 72%.

En base a estos resultados, Jori propuso que el primer paso en la formación de las  $\beta$ -carbolinas sería el

ataque de un radical acilo ( $R-CO^{\bullet}$ ) al núcleo indólico para dar un 2-acetilindol. Luego, por medio de una condensación (proceso oscuro) se obtendría una dihidro- $\beta$ -carbolina (51), la cual se deshidrogenaría a la  $\beta$ -carbolina en una reacción sensibilizada por el azul de metileno. Este último paso cuenta con antecedentes previos en la literatura<sup>(34)</sup>.

Referencias Bibliográficas

- 1 M.J. Cormier y C.B. Eckrode, *Biochem. Biophys. Acta*, 64, 340 (1962); M.J. Cormier y L.S. Dure, *J. Biol. Chem.*, 238, 790 (1963).
- 2 T. Goto, *Symposium on the Chemistry of Natural Products*, 5, p.421, Butterworths, Londres (1968).
- 3 G.E. Philbrook, J.B. Ayers, J.F. Garst y J.R. Totter, *Photochem. Photobiol.*, 4, 869 (1965).
- 4 F. McCapra y Y.C. Chang, *Chem. Comm.*, 522 (1966).
- 5 C.A. Mudry y A.R. Frasca, resultados no publicados.
- 6 R. Robinson y H. Suginome, *J. Chem. Soc.*, 298 (1932).
- 7 N. Sugiyama, M. Akutagawa, T. Gasha, Y. Saiga y H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 40, 347 (1967).
- 8 N. Sugiyama, M. Akutagawa y H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 41, 936 (1968).
- 9 F. McCapra, *Photochemistry*, 3, p.611, Butterworths, Londres (1970).
- 10 N. Sugiyama, H. Yamamoto, ~~X~~. Omote y M. Akutagawa, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 41, 1917 (1968).
- 11 A.W. Beger, J.M. Driscoll, J.S. Driscoll, J.A. Pirog y H. Linschitz, *Photochem. Photobiol.*, 7, 415 (1968).
- 12 M. Yamazaki, A. Ikuta, T. Mori y T. Kawana, *Tetrahedron Letters*, 3317 (1967).
- 13 K. Pfoertner y K. Bernauer, *Helv. Chim. Acta*, 51, 1787 (1968).

- 14 C.S. Foote y J. Wei-Ping Lin, Tetrahedron Letters, 3267 (1968).
- 15 H-P. Husson, C. Thal, P. Potier y E. Wenkert, J. Org. Chem., 35, 442 (1970).
- 16 E. Winterfeldt y H.J. Altmann, Angew. Chem. Intern. Edition, 7, 466 (1968).
- 17 J.S. Cridland y S.T. Reid, Chem. Comm., 125 (1969).
- 18 O.L. Charman, A.A. Griswold, E. Hoganson, G. Lenz y J. Reasoner, Pure Appl. Chem., 9, 585 (1964).
- 19 F. Weygand y H.J. Bestmann, Chem. Ber., 92, 528 (1959).
- 20 V. Snieckus y K.S. Bhandari, Tetrahedron Letters, 3375 (1969).
- 21 D.R. Eckroth y R.H. Squire, Chem. Comm., 312 (1969).
- 22 D.R. Arnold, Adv. Photochem., 6, 301 (1968).
- 23 C. Rivas, M. Velez y O. Crescente, Chem. Comm., 1474 (1970).
- 24 D.R. Julian y G.D. Tringham, Chem. Comm., 13 (1973).
- 25 D.R. Julian y R. Foster, Chem. Comm., 311 (1973).
- 26 B. Iddon, G.O. Phillips, K.E. Robbins y J.V. Davies, J. Chem. Soc. (B), 1887 (1971).
- 27 A.R. Deschreider y M. Renard, Bull. inst. agron. et stas. recherches Gernbloux, 23, 151 (1955); Chem. Abstracts, 49, 15482 (1955).
- 28 O. Yonemitsu, P. Cerutti y B. Witkop, J. Am. Chem. Soc., 88, 3941 (1966).
- 29 Z.-I. Yoshida y M. Kato, J. Am. Chem. Soc., 76, 311 (1954).
- 30 S. Gurnani, M. Arifuddin y K.T. Augusti, Photochem. Photobiol., 5, 495 (1966).

- 31 W.E. Savige, Aust. J. Chem., 24, 1285 (1971).
- 32 C.A. Benassi, E. Scoffone, G. Gallazzo y G. Jori,  
Photochem. Photobiol., 6, 587 (1967); Chem. Abstracts,  
68, 46261 (1968).
- 33 G. Cauzzo y G. Jori, J. Org. Chem., 37, 1429 (1972).
- 34 Y. Kanaoka, E. Sato y O. Yonemitsu, Chem. Ind., 1250 (1968).

### CAPITULO III

#### FOTO-OXIDACION DE METILINDOLES

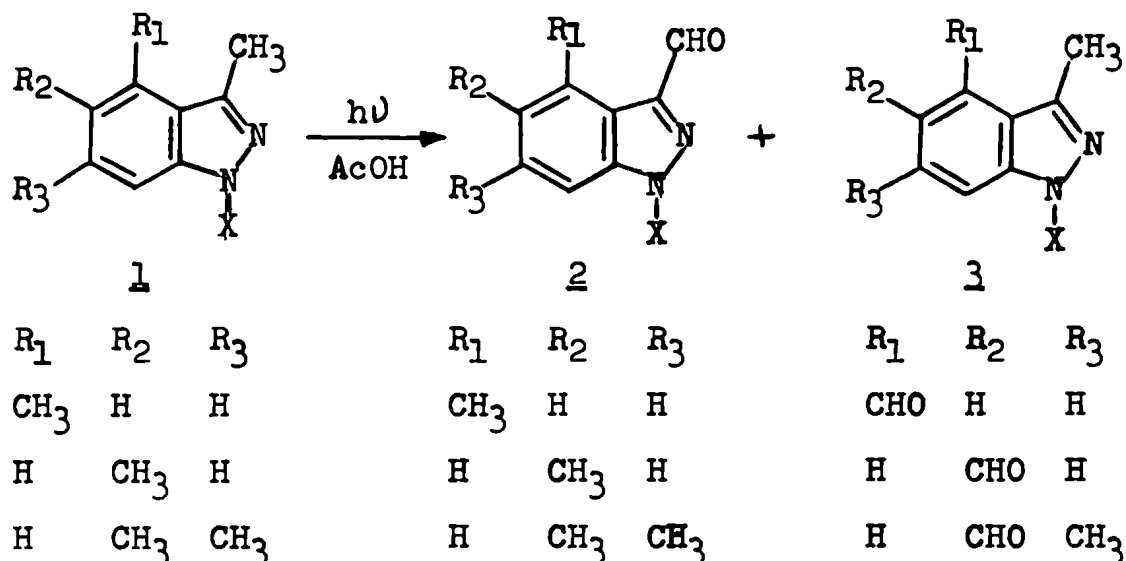
##### Parte 1 - Resultados obtenidos

La auto-oxidación de compuestos orgánicos inducida o catalizada por la luz ultravioleta es una reacción con numerosos antecedentes en la literatura. Sin embargo, sólo se conocen ejemplos aislados de la conversión fotoquímica de un grupo alquilo en un grupo carbonilo.

Recientemente, se estudió la foto-oxidación  $R-CH_3 \longrightarrow R-CHO$  empleando diversos 1-(p-nitrofenil)-metilindazoles (1), de los cuales se obtuvieron 1-(p-nitrofenil)-3-formilindazoles (2) y 1-(p-nitrofenil)-3-metil-formil(bz)indazoles (3)<sup>(1)</sup>. Algunos ejemplos se representan en el Esquema 1.

Dado los resultados obtenidos en esos trabajos previos, resultaba de interés estudiar el alcance de este método fotoquímico de preparación de aldehidos, aplicándolo a metil-derivados de otros heterociclos. Dentro de ese grupo de

Esquema 1



X = p-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

compuestos se eligieron los metilindoles, pues a pesar del interés demostrado por numerosos investigadores en los procesos de auto-oxidación de esas sustancias (ver Capítulo I), el efecto de la luz ultravioleta sobre las mismas no había sido estudiado.

Los primeros ensayos se realizaron empleando el 2,3-dimetil-5-nitroindol disuelto en ácido acético e irradiado en tubos de ensayo Pyrex. Como fuente luminosa se empleó una lámpara de mercurio de alta presión (Philips, 400 watts) y el progreso de la reacción fue seguido por cromatografía en capa delgada. Al cabo de cuatro horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con benceno y el residuo obtenido por evaporación del solvente se cromatografió sobre una columna de

sílica gel. Este procedimiento permitió separar un resto de materia prima sin convertir del único fotoproducto que se formaba (compuesto VII, Tabla I).

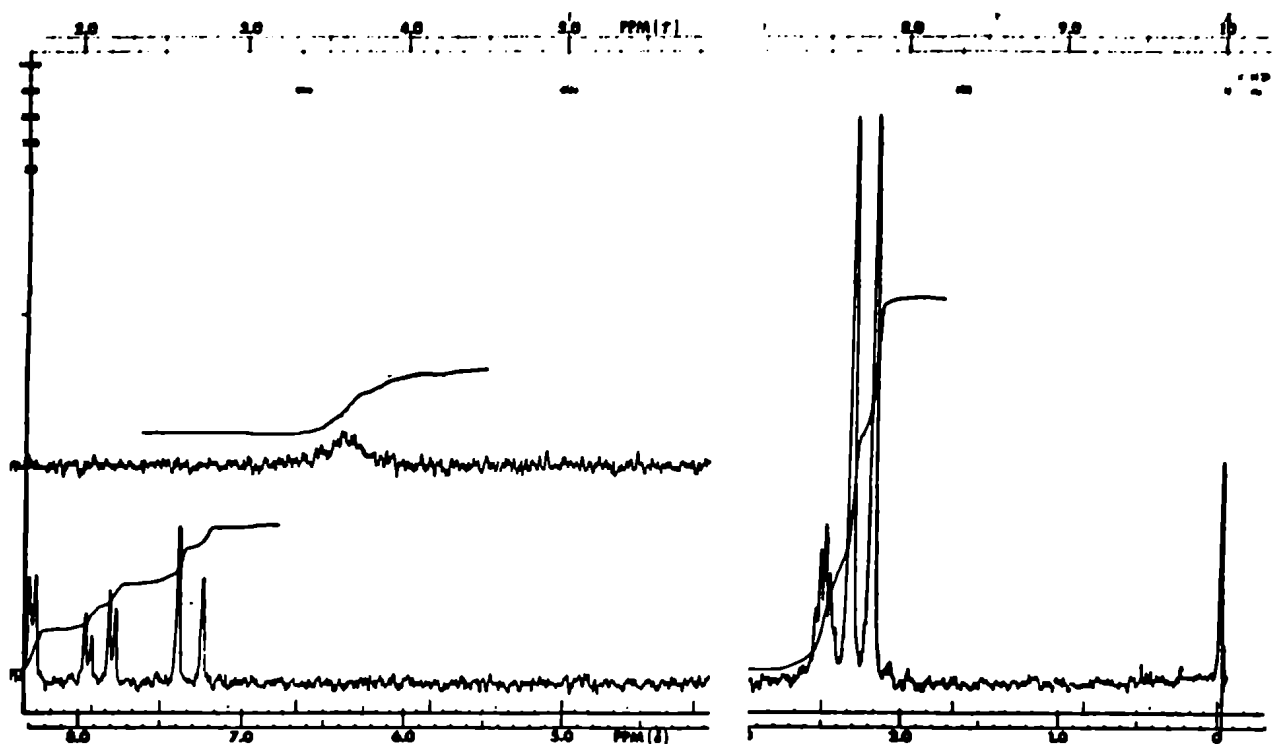
El espectro i.r. del fotoproducto mostraba la absorción característica de un grupo carbonilo a  $1640\text{ cm}^{-1}$  mientras que su espectro r.m.n. indicaba que un grupo metilo del 2,3-dimetil-5-nitroindol había sido transformado en un grupo aldehído (Figura I).

La reducción del aldehído VII con borhidruro de sodio dió el correspondiente derivado hidroximetilado XXVIII, cuyo espectro u.v. era casi idéntico al del indol original (Figura II). Esto demostraba que durante la reacción fotoquímica el anillo indólico no había sufrido ninguna transformación. Por otra parte, el hidroximetil XXVIII se reconvirtió en el aldehído VII por irradiación en ácido acético.

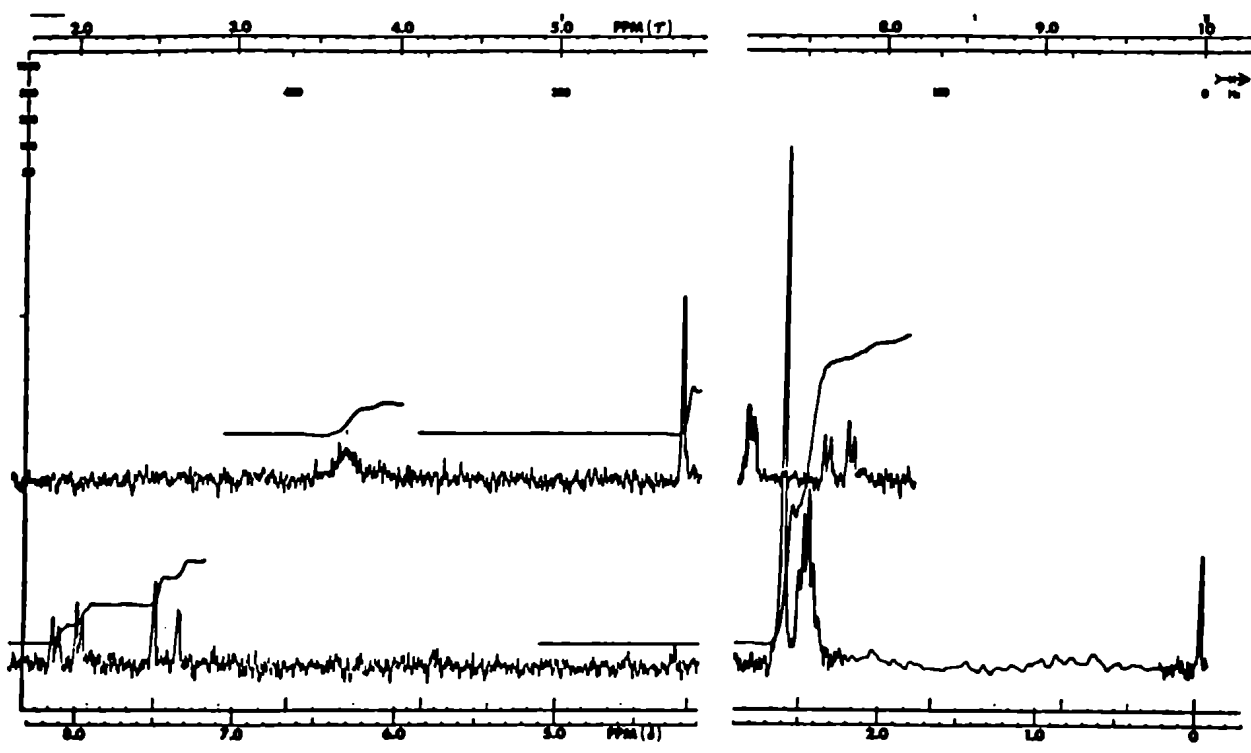
La irradiación de los otros 2,3-dimetilnitroindoles isómeros condujo a la obtención de los correspondientes indolaldehídos (VI, VIII y IX, Tabla I).

Dado que la correlación de datos espectroscópicos no permitía establecer con seguridad cual de los dos grupos metilo había sufrido la foto-oxidación, se procedió a realizar la siguiente secuencia de reacciones.

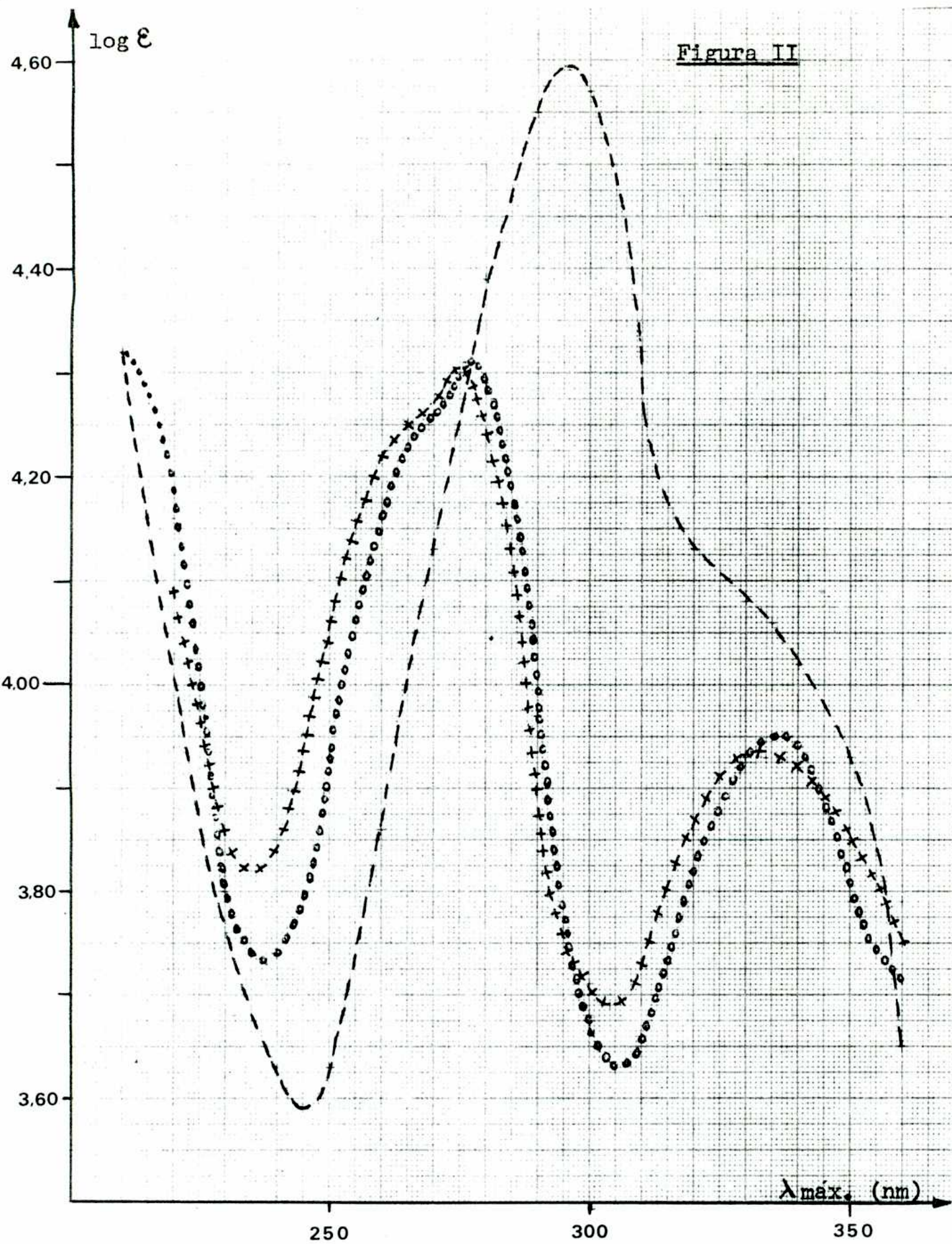
En primer término se irradió el 2,3-dimetilindol en las mismas condiciones que los compuestos anteriores, obteniéndose el 3-metilindol-2-carboxaldehído (I), compuesto que había sido preparado previamente por otros métodos<sup>(2,3)</sup>. La



Espectro r.m.n. del 2,3-dimetil-5-nitroindol en DMSO-d<sub>6</sub>

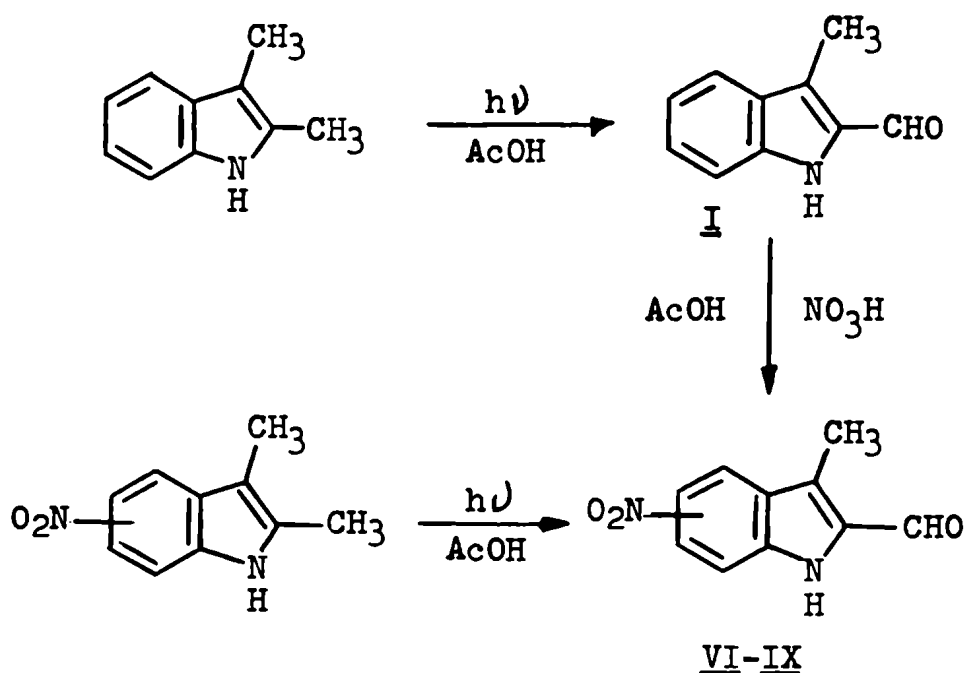


Espectro r.m.n. del 3-metil-5-nitroindol-2-carboxaldehido (VII) en DMSO-d<sub>6</sub>



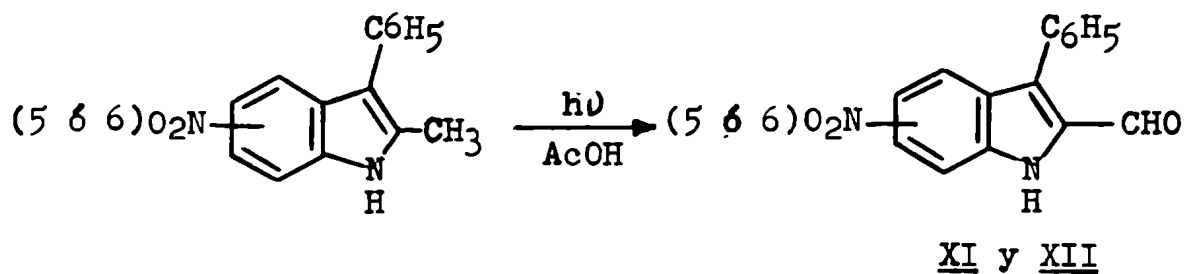
Espectros u.v. del 2,3-dimetil-5-nitroindol (oooooo), del aldehido VII (---) y del hidroximetil XXVIII (++++).

nitración de I en ácido acético dió una mezcla que fue resuelta por cromatografía en capa delgada preparativa. Por este método se aislaron los cuatro 3-metil-nitroindoles-2-carboxaldehidos que fueron identificados con los productos de las foto-oxidaciones anteriores (ver Esquema I).

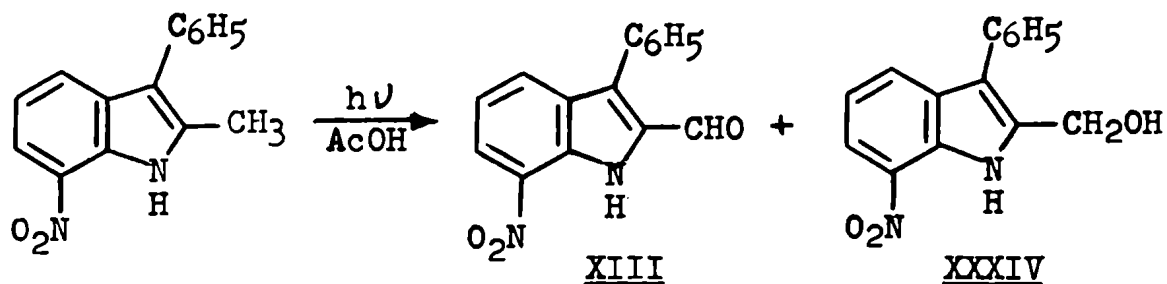


Esquema I

El procedimiento fotoquímico descrito fue posteriormente aplicado a otros 2-metilindoles. De las irradiaciones del 2-metil-3-fenil-5-nitro- y del 2-metil-3-fenil-6-nitroindol se obtuvieron los aldehidos XI y XII según se indica en las fórmulas siguientes.



En cambio, cuando el grupo nitro se encontraba sobre la posición 7, se obtenía una mezcla de 3-fenil-7-nitroindol-2-carboxaldehído (XIII, rend. 55%) y 2-hidroximetil-3-fenil-7-nitroindol (XXXIV, rend. 22%).



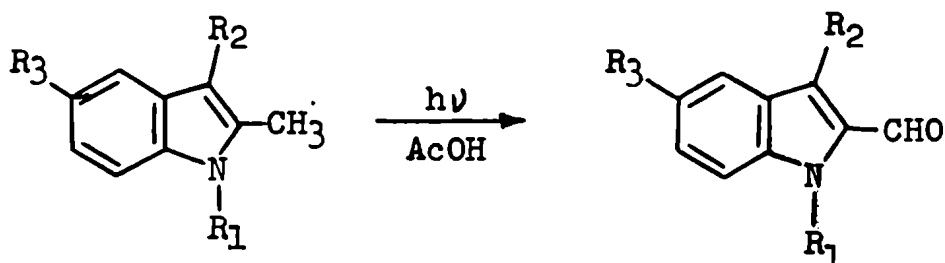
La estructura del compuesto XXXIV fue establecida, al igual que la del hidroximetilo XXVIII, en base a datos espectroscópicos. Así, en los espectros r.m.n. de XXVIII y XXXIV se observa un duplete aproximadamente a  $\delta$  4,66 (CH<sub>2</sub>) y un triplete a  $\delta$  5,30 (OH) acoplados entre sí.

Por otra parte, el isómero restante de esta serie (2-metil-3-fenil-4-nitroindol) se recuperó inalterado luego de 20 hr de irradiación.

Según puede observarse en la Tabla I, los rendimientos de los indolaldehídos obtenidos a partir de los 2,3-dimetil- y de los 2-metil-3-fenil-nitroindoles dependen de la posición del grupo nitro.

La irradiación de otros di- y trimetilindoles llevó en todos los casos a la obtención de los correspondientes 2-formilindoles. Las estructuras de estos productos se determinaron por correlación de sus espectros r.m.n. (Tabla IV) con los de los indoles de partida (Tabla VI) y por comparación

de sus espectros u.v. con los de los 2-formilindoles apropiados (III con I; IV con II; X con VII; XIV con I).



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
<u>III</u>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<u>IV</u>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>
<u>X</u>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>
<u>XIV</u>	H	CH <sub>3</sub>	Cl

Estos resultados indican que el grupo metilo de la posición 2 se oxida preferentemente cuando compite con otros grupos metilo ubicados en las posiciones 1, 3 ó 5. Además, esta preferencia es independiente del tipo y posición del sustituyente. También se observa que si bien la naturaleza del sustituyente no altera el curso de la foto-oxidación, influye sobre el rendimiento de los 2-formilindoles.

El 2-metilindol constituye una excepción a la fototransformación R-CH<sub>3</sub> → R-CHO. La irradiación de este indol llevó a la obtención del dímero XXIX, sustancia que ya había sido preparada empleando otros métodos de oxidación<sup>(4,5)</sup>. La estructura de XXIX fue establecida por Witkop<sup>(5)</sup> y su espectro r.m.n. (Figura III) está de acuerdo con la misma.

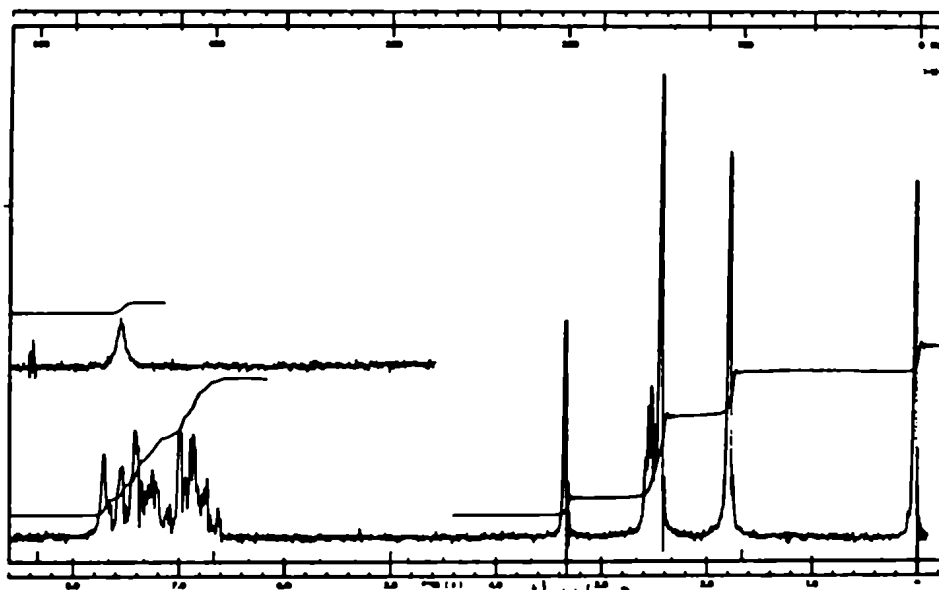
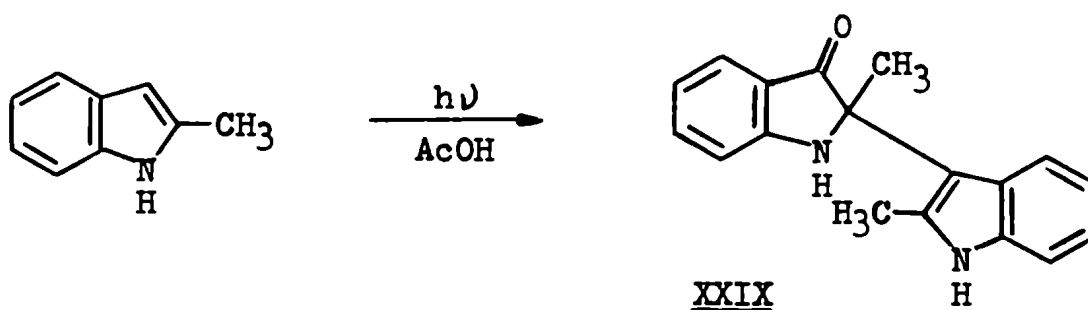
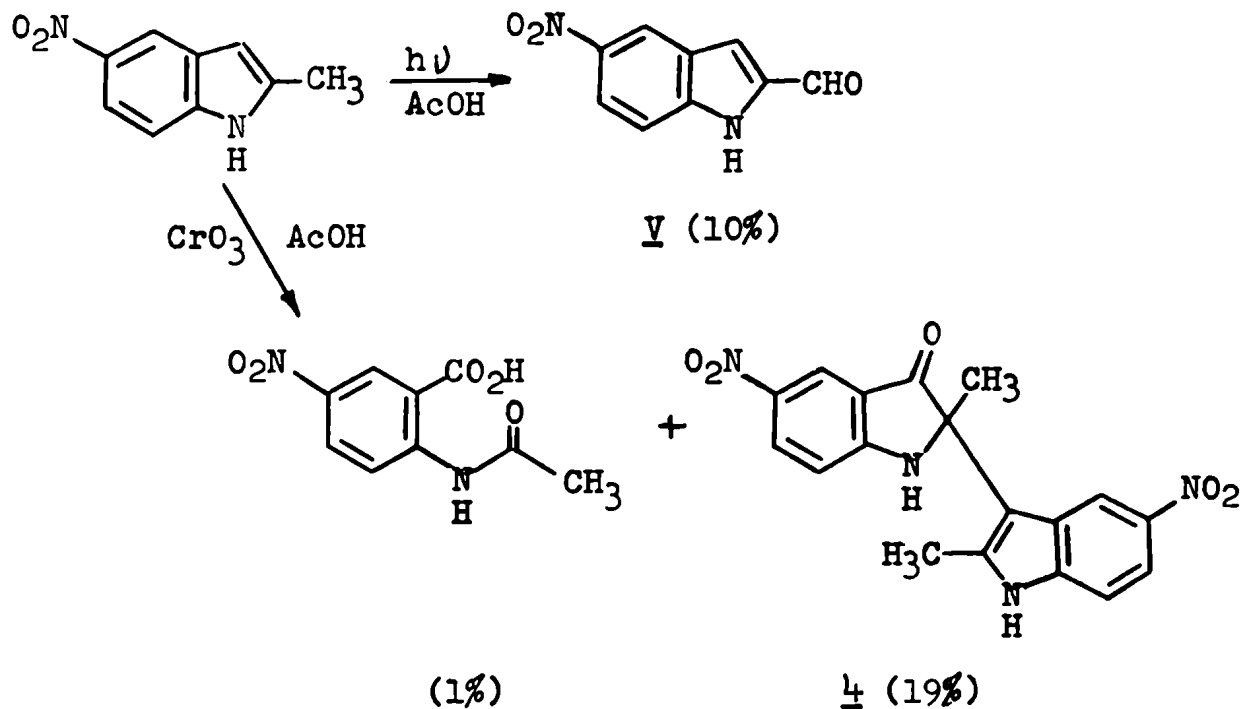


Figura III - Espectro r.m.n. del 2-metil-2,3'-(2'-metilindil)-indoxilo (XXIX).



En cambio, cuando el 2-metilindol está sustituido en la posición 5 por un grupo nitro, su irradiación conduce a la formación del 5-nitroindol-2-carboxaldehído (V).

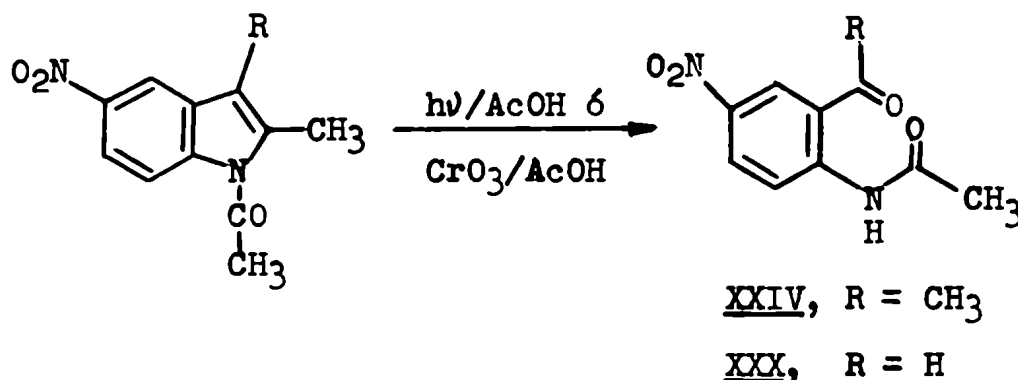


En el caso del 2-metil-5-nitroindol se observa una clara diferencia entre la oxidación fotoquímica, y su reacción con trióxido de cromo, pues de ésta última Noland<sup>(6)</sup> obtuvo el dímero correspondiente (4) como producto principal.

Debe señalarse además que de la irradiación del 2-metil-3-fenil- y del 2-metil-3-fenil-5-cloroindol se obtuvieron los correspondientes indol-aldehidos (compuestos II y XV), sustancias que habían sido preparadas previamente por otros métodos(ver Tabla I).

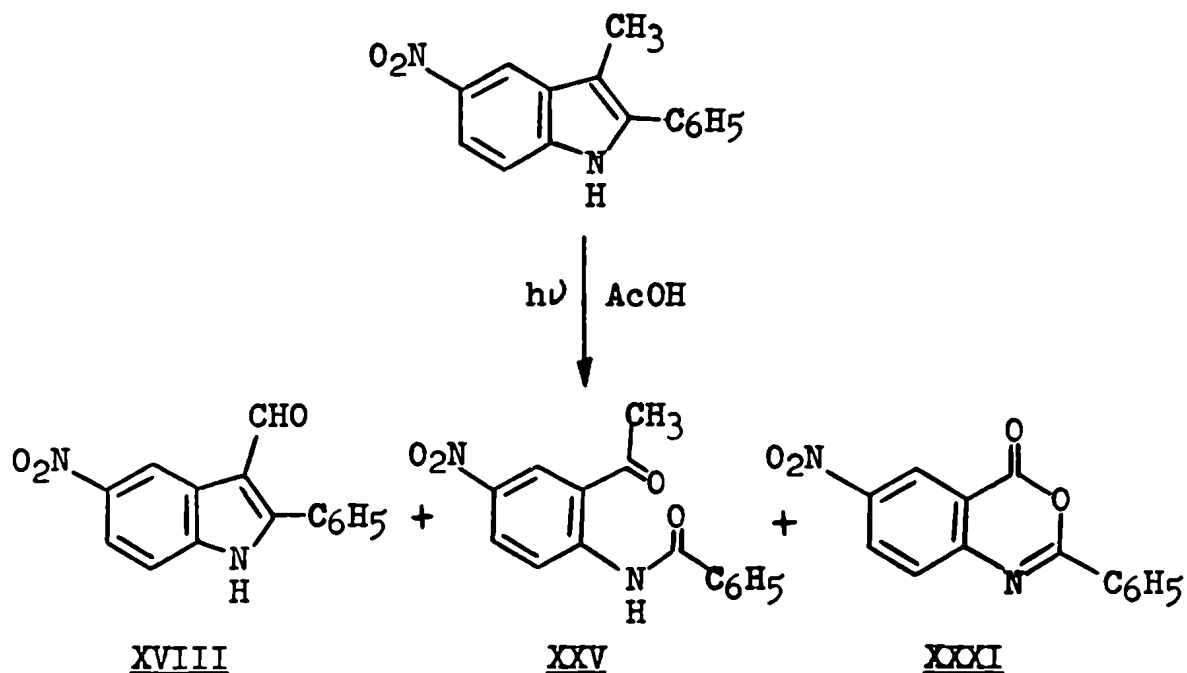
A fin de estudiar el efecto de la N-sustitución sobre la foto-oxidación de indoles se prepararon el 1,2,3-trimetil-5-nitroindol, el 1-acetil-2-metil-5-nitroindol y el

1-acetil-2,3-dimetil-5-nitroindol. Como ya se describió anteriormente, la irradiación del primero de los compuestos mencionados llevó a la obtención del 1,3-dimetil-5-nitroindol-2-carboxaldehído (X). En cambio, en el caso de los derivados acetilados se produjo una reacción fotoquímica diferente que condujo a la ruptura oxidativa de la doble unión C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, dando como productos el 2-acetamido-5-nitrobenzaldehído (XXX) y la 2-acetamido-5-nitroacetofenona (XXIV) respectivamente.

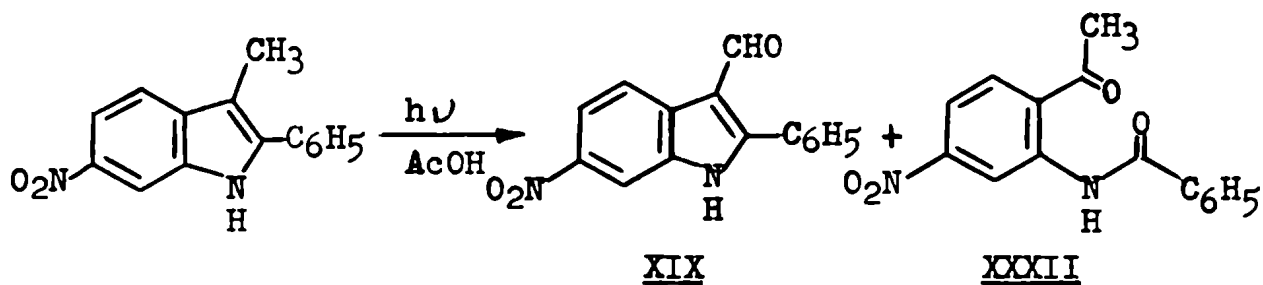


Estas sustancias también fueron obtenidas por tratamiento del 1-acetil-2-metil-5-nitroindol y del 1-acetil-2,3-dimetil-5-nitroindol con trióxido de cromo.

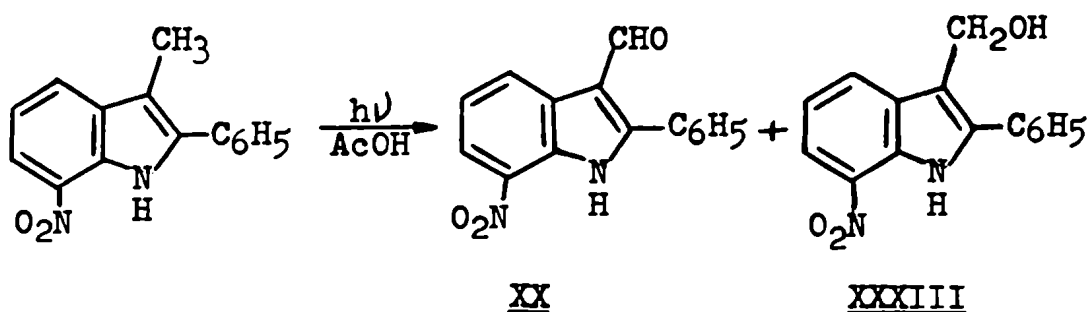
Se ha mencionado ya que la oxidación del grupo metilo de la posición 2 del indol tiene lugar aún cuando otros grupos metilo se encuentren en la molécula. Para investigar si es posible oxidar un metilo ubicado en la posición 3, cuando no compite con un grupo 2-CH<sub>3</sub>, se irradió el 2-fenil-3-metil-5-nitroindol. Esta reacción condujo a la obtención del 2-fenil-5-nitroindol-3-carboxaldehído (XVIII, Tabla II), la 2-benzamido-5-nitroacetofenona (XXV) y la 2-fenil-6-nitro-4H-[3,1]-benzoxazin-4-ona (XXXI).



La irradiación del 2-fenil-3-metil-6-nitroindol dió un resultado similar al anterior, ya que se obtuvo el 2-fenil-6-nitroindol-3-carboxaldehido (XIX, Tabla II) junto con la 2-benzamido-4-nitroacetofenona (XXXII).



El resultado obtenido empleando el 2-fenil-3-metil-7-nitroindol resultó coincidente con el del 2-metil-3-fenil-7-nitroindol, ya que sólo se obtuvieron productos de oxidación del sustituyente alquílico (compuestos XX y XXXIII).

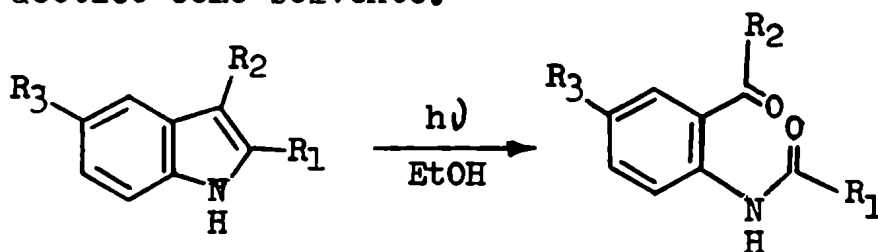


Por otra parte, el 2-fenil-3-metil-4-nitroindol se recuperó inalterado luego de una irradiación de 20 hr.

Entre los otros ejemplos que forman indol-3-aldehidos, que se indican en la Tabla II, merece destacarse el del 2-fenil-3,5-dimetilindol, compuesto que muestra la oxidación preferencial del 3-CH<sub>3</sub> sobre el 5-CH<sub>3</sub>.

Los espectros r.m.n. de los indol-3-carboxaldehidos se indican en la Tabla V.

También se observó que el curso de la foto-oxidación depende del solvente que se emplea. Así, la irradiación con luz ultravioleta de varios de los indoles anteriormente mencionados en solución de etanol produjo la ruptura oxidativa de la unión C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> y dió *o*-acilaminofenilcetonas (ver Tabla III), en lugar de los indol-aldehidos que se formaban cuando se empleaba ácido acético como solvente.



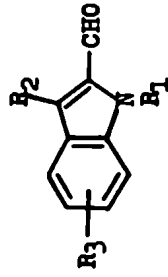


Tabla I Indol-2-carboxaldehidos obtenidos por irradiación de

2-metilindoles en solución de ácido acético con luz ultravioleta

p.f. tiempo conv. rend. Fórmula Análisis  $\lambda_{\text{máx.}}$  nm (log  $\epsilon$ )

irrad. % % (h) Calc./Enc. solvente, etanol

C H N

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	p.f.	tiempo irrad.	conv. %	rend. %	Fórmula	Análisis Calc./Enc.	$\lambda_{\text{máx.}}$ nm (log $\epsilon$ )
I	H	CH <sub>3</sub>	H	139-140°	1	60	17	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> NO	Ref. 2 76,27 6,40 8,09 76,03 6,29 8,24	237 (4,09); 314 (4,32)
II	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	194-197°	2	82	40	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> NO	Ref. 44 81,68 5,57 5,95 81,47 5,76 6,20	228 (4,28); 249 (4,42); 319 (4,38)
III	H	CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>	186-189°	2	80	18	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> NO	76,27 6,40 8,09 76,03 6,29 8,24	239 (4,22); 318 (4,44)
IV	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5-CH <sub>3</sub>	204-206°	2	92	41	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> NO	81,68 5,57 5,95 81,47 5,76 6,20	230 (4,30); 249 (4,33); 322 (4,38)
V	H	H	5-NO <sub>2</sub>	246-247°	4	94	10	C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	56,84 3,18 14,73 57,02 3,45 14,66	288 (4,58); 318 inf (4,08)
VI	H	CH <sub>3</sub>	4-NO <sub>2</sub>	225° (d)	8	80	2	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	58,82 3,95 13,72 58,75 4,26 14,00	233 (4,19); 337 (3,89)
VII	H	CH <sub>3</sub>	5-NO <sub>2</sub>	290° (d)	4	97	43	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	58,82 3,95 13,72 58,70 4,11 13,91	296 (4,59); 335 inf (4,06)
VIII	H	CH <sub>3</sub>	6-NO <sub>2</sub>	254-256°	2,5	88	30	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	58,82 3,95 13,72 58,65 3,98 13,77	240 (4,04); 255 (4,02); 330 (4,26); 370 inf (3,64)

Tabla I cont.

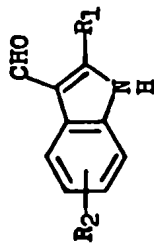
IX	H	CH <sub>3</sub>	7-NO <sub>2</sub>	158-160 <sup>b</sup>	9	97	48	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	58,82	3,95	13,72	298 (4,18);	372 (4,11)
									58,36	4,08	13,95		
X	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-NO <sub>2</sub>	220-222 <sup>b</sup>	2	90	41	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	60,54	4,62	12,84	298 (4,66);	335 inf (4,08)
									60,39	4,90	12,82		
XI	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5-NO <sub>2</sub>	273-274 <sup>b</sup>	5	87	51	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	67,66	3,79	10,52	237 (4,19);	245 inf (4,19);
									67,61	3,95	10,67	299 (4,50);	331 inf (4,04)
XII	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	6-NO <sub>2</sub>	250-252 <sup>b</sup>	6	100	33	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	67,66	3,79	10,52	234 (4,29);	244 inf (4,24);
									67,45	3,93	10,76	300 (4,28);	329 (4,30)
XIII*	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	7-NO <sub>2</sub>	168-170 <sup>b</sup>	20	90	55	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	67,66	3,79	10,52	242 (4,61);	270 inf (4,07);
									67,76	4,07	10,52	306 (4,04);	376 (4,17)
XIV**	H	CH <sub>3</sub>	5-Cl	230 <sup>b</sup> (d)	2	97	17	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> ClNO <sup>e</sup>	62,01	4,16	7,23	240 (4,28);	315 (4,39)
									61,94	4,00	7,32		
XV	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5-Cl	240-242 <sup>b</sup>	2	80	47	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> ClNO	Ref. 44			249 (4,42);	318 (4,31)

\* De la irradiación del 2-metil-3-fenil-7-nitroindol se obtuvo, simultáneamente con el aldehído XIII, el hidroximetilindol XXXIV (ver Parte Experimental).

\*\* En este caso también se obtuvo una pequeña cantidad (4%) de la acetofenona (Ref. 45) Solventes de recristalización: a éter de petróleo; b etanol; c etanol-agua

e, Determinación de cloro: Calculado, 18,31. Encontrado, 18,41.

Tabla II Indol-3-carboxaldehidos obtenidos por irradiación de



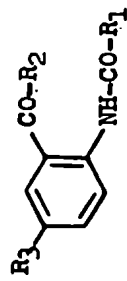
3-metilindoles en solución de ácido acético con luz ultravioleta

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	p.f.	tiempo conv. rend.	Fórmula	Análisis		λ máx. nm (log ε)	
						irrad. %	Calc./Enc.		solvente, etanol
				(h)		C	H	N	
XVI	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	253-255 <sup>a</sup>	2	75	35	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> NO	Ref. 27	257 (4,46); 314 (4,15)
XVII	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5-CH <sub>3</sub>	269-271 <sup>a</sup>	2	90	38	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> NO	Ref. 46	224 (4,40); 261 (4,52); 318 (4,26)
XVIII*	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5-NO <sub>2</sub>	330 <sup>b</sup> (d)	4	100	18	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	67,66 3,79 10,52 67,76 3,95 10,62	263 (5,46); 285 inf (4,33); 326 inf (4,11)
XIX*	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	6-NO <sub>2</sub>	320 <sup>b</sup> (d)	3	100	42	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	67,66 3,79 10,52 67,61 4,05 10,25	285 (4,39); 326 (4,17)
XX*	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	7-NO <sub>2</sub>	278-280 <sup>b</sup>	27	88	21	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	67,66 3,79 10,52 67,53 4,08 10,76	242 (4,42); 288 inf (3,90); 346 (4,10)
XXI	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5-Cl	295-297 <sup>a</sup>	3	73	26	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> ClNO <sup>c</sup>	70,46 3,94 5,48 70,79 3,67 5,75	225 (4,41); 259 (4,56); 312 (4,28)

\* En la Parte Experimental se describen otros productos obtenidos en estas irradiaciones  
Solventes de recristalización: a etanol; b ácido acético

c, Determinación de cloro: Calculado, 13,87. Encontrado, 14,16.

Tabla III  $\alpha$ -Acilaminofenilcetonas obtenidas por irradiación de metilindoles en solución de etanol con luz ultravioleta



p.f. tiempo conv. rend. Literatura Espectros r.m.n. (valores  $\delta$ )  
 irradi. % % p.f. solvente, D<sub>2</sub>O-d<sub>6</sub>

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	p.f.	tiempo conv. irradi. (h)	rend. %	Literatura % p.f.	Espectros r.m.n. (valores $\delta$ ) solvente, D <sub>2</sub> O-d <sub>6</sub>
XXII	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	96-97 <sup>a</sup>	7	100	Ref. 47, 98°	CH <sub>3</sub> 2,68; prot. arom. 7,10-8,20 (8 H); H <sub>3</sub> 8,66 (dd, J <sub>3,5</sub> 1 cps; J <sub>3,4</sub> 8 cps); NH 12,36
XXIII	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	120-122 <sup>a</sup>	6	100	Ref. 48, 120°	5-CH <sub>3</sub> 2,36; CH <sub>3</sub> CO 2,70; prot. arom. 7,38-8,08 (7 H); H <sub>3</sub> 8,58 (d, J <sub>3,4</sub> 9 cps); NH 12,30
XXIV	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	152-154 <sup>b</sup>	9	93	Ref. 49, 152-153°	NCOCH <sub>3</sub> 2,18; COCH <sub>3</sub> 2,70; H <sub>3</sub> y H <sub>4</sub> 8,38; H <sub>6</sub> 8,63; NH 11,33
XXV	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	194-195 <sup>b</sup>	10	87	Ref. 14, 194-195°	CH <sub>3</sub> 2,76; C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 7,46-8,10; H <sub>4</sub> 8,46 (dd, J <sub>4,6</sub> 2,5 cps; J <sub>3,4</sub> 9 cps); H <sub>6</sub> 8,75 (d, J <sub>4,6</sub> 2,5 cps); H <sub>3</sub> 8,80 (d, J <sub>3,4</sub> 9 cps); NH 12,45
XXVI	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	NO <sub>2</sub>	157-159 <sup>b</sup>	9	86	Ref. 14, 159°	CH <sub>3</sub> 1,86; C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 7,40-7,80; H <sub>3</sub> 7,80 (d, J <sub>3,4</sub> 9 cps); H <sub>6</sub> 8,08 (d, J <sub>4,6</sub> 2,5 cps); H <sub>4</sub> 8,36 (dd, J <sub>4,6</sub> 2,5 cps; J <sub>3,4</sub> 9 cps); NH 10,46
XXVII	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	140-142 <sup>b</sup>	5	95	Ref. 50, 140-141,5°	CH <sub>3</sub> 2,70; H <sub>4</sub> y C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 7,50-8,06; H <sub>6</sub> 8,11 (d, J <sub>4,6</sub> 3 cps); H <sub>3</sub> 8,63 (d, J <sub>3,4</sub> 9 cps); NH 12,16

Solventes de recristalización: a etanol-agua; b etanol

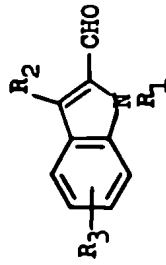


Tabla IV Espectros r.m.n. de los indol-2-carboxaldehidos  
(valores  $\delta$  ; solvente DMSO-d<sub>6</sub>)

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Protones aromáticos	CHO	NH
I	H	CH <sub>3</sub>	H	2,60	6,85-7,81	10,01	11,50
II	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H		7,13-8,00	10,01	12,31
III	H	CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>	2,53 (3) 2,36 (5)	H <sub>4</sub> 7,41; H <sub>6</sub> 7,06 (dd, J <sub>4,6</sub> 2 cps; J <sub>6,7</sub> 9 cps); H <sub>7</sub> 7,28 (d, J <sub>6,7</sub> 9 cps)	9,95	11,35
IV	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5-CH <sub>3</sub>	2,45	H <sub>6</sub> 7,40 (dd, J <sub>4,6</sub> 1 cps; J <sub>6,7</sub> 9 cps); H <sub>4</sub> H <sub>7</sub> y C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 7,56-7,91	10,05	12,26
V	H	H	5-NO <sub>2</sub>		H <sub>3</sub> 7,71; H <sub>4</sub> 8,83 (d, J <sub>4,6</sub> 2 cps); H <sub>6</sub> 8,21 (dd, J <sub>4,6</sub> 2 cps; J <sub>6,7</sub> 9 cps); H <sub>7</sub> 7,63 (d, J <sub>6,7</sub> 9 cps)	9,98	12,58
VI	H	CH <sub>3</sub>	4-NO <sub>2</sub>	2,58	7,00-7,91	10,20	12,33
VII	H	CH <sub>3</sub>	5-NO <sub>2</sub>	2,65	H <sub>4</sub> 8,65 (d, J <sub>4,6</sub> 2 cps); H <sub>6</sub> 8,08 (dd, J <sub>4,6</sub> 2 cps; J <sub>6,7</sub> 9 cps); H <sub>7</sub> 7,46 (d, J <sub>6,7</sub> 9 cps)	10,03	12,15
VIII	H	CH <sub>3</sub>	6-NO <sub>2</sub>	2,60	H <sub>4</sub> y H <sub>5</sub> 7,85 (d, J 1 cps); H <sub>7</sub> 8,20 (t, J 1 cps)	10,08	12,15

Table IV cont.

IX	H	CH <sub>3</sub>	7-NO <sub>2</sub>	2,60	H <sub>4</sub> 8,20 (dd, J <sub>4,6</sub> 1 cps; J <sub>4,5</sub> 8 cps); H <sub>5</sub> 7,26 (t, J 8 cps); H <sub>6</sub> 8,26 (dd, J <sub>4,6</sub> 1 cps; J <sub>5,6</sub> 8 cps)	10,20	11,76
X	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-NO <sub>2</sub>	4,06 (1) 2,70 (3)	H <sub>4</sub> 8,73 (d, J <sub>4,6</sub> 2 cps); H <sub>6</sub> 8,30 (dd, J <sub>4,6</sub> 2 cps; J <sub>6,7</sub> 9 cps); H <sub>7</sub> 7,80 (d, J <sub>6,7</sub> 9 cps)	10,20	
XI	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5-NO <sub>2</sub>		H <sub>4</sub> 8,51 (d, J <sub>4,6</sub> 2 cps); H <sub>6</sub> 8,18 (dd, J <sub>4,6</sub> 2 cps; J <sub>6,7</sub> 9 cps); H <sub>7</sub> γ C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 7,40-7,75	9,81	12,66
XII	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	6-NO <sub>2</sub>		H <sub>4</sub> γ H <sub>5</sub> 7,96; H <sub>7</sub> 8,40; C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 7,43-7,86	10,03	12,86
XIII	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	7-NO <sub>2</sub>		H <sub>4</sub> 8,16 (d, J 8 cps); H <sub>5</sub> 7,38 (t, J 8 cps); H <sub>6</sub> 8,36 (dd, J <sub>4,6</sub> 1 cps; J <sub>5,6</sub> 8 cps); C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 7,45-7,80.	9,96	11,70
XIV	H	CH <sub>3</sub>	5-Cl	2,55	H <sub>4</sub> 7,73; H <sub>6</sub> γ H <sub>7</sub> 7,26-7,40	10,01	11,70
XV	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5-Cl		7,20-7,68	9,75	12,18

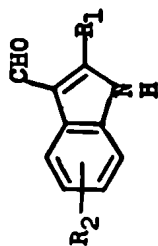


Tabla V Espectros r.m.n. de los indol-3-carboxaldehidos  
(valores  $\delta$  ; solvante DMSO-d<sub>6</sub>)

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	Protones aromáticos	CHO	NH
XVI	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H		H <sub>4</sub> 8,15-8,46 (m); H <sub>5</sub> , H <sub>6</sub> , H <sub>7</sub> y C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 7,16-8,10	10,11	12,50
XVII	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5-CH <sub>3</sub>	2,46	H <sub>4</sub> 8,18; H <sub>6</sub> 7,20 (d, J <sub>6,7</sub> 9 cps); H <sub>7</sub> y C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 7,40-8,01	10,11	12,45
XVIII	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5-NO <sub>2</sub>		H <sub>4</sub> 9,05 (d, J <sub>4,6</sub> 2 cps); H <sub>6</sub> 8,20 (dd, J <sub>4,6</sub> 2 cps; J <sub>6,7</sub> 9 cps); H <sub>7</sub> y C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 7,50-8,00	10,05	13,03
XIX	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	6-NO <sub>2</sub>		7,41-8,40	9,96	12,90
XX	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	7-NO <sub>2</sub>		H <sub>4</sub> 8,61; H <sub>5</sub> y C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 7,26-7,86; H <sub>6</sub> 8,16	9,90	12,50
XXI	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5-Cl		H <sub>4</sub> 8,15(d, J <sub>4,6</sub> 2 cps); H <sub>6</sub> 7,23 (dd, J <sub>4,6</sub> 2 cps; J <sub>6,7</sub> 9 cps); H <sub>7</sub> y C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 7,38-7,88	9,90	12,48

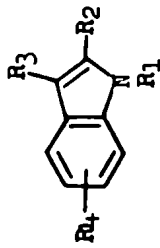


Tabla VI Espectros r.m.n. de los metilindoles usados para las reacciones fotoquímicas\* (valores  $\delta$  ; solvente DMSO-d<sub>6</sub>)

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	Protones aromáticos	NH	Ref.
H	CH <sub>3</sub>	H	H	2,38	H <sub>3</sub> 6,12; 6,86-7,48 (4 H)	10,86	51
H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2,13 (3) 2,28 (2)	6,78-7,45	10,50	51
H	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	2,51	7,06-7,83	11,33	52
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2,41	6,95-7,78	11,08	51
H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>	2,10 (3) 2,26 (2) 2,33 (5)	H <sub>4</sub> 7,06; H <sub>6</sub> 6,71 (dd, J <sub>4,6</sub> 2 cps; J <sub>6,7</sub> 8 cps); H <sub>7</sub> 7,05 (d, J <sub>6,7</sub> 8 cps)	10,38	53
H	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5-CH <sub>3</sub>	2,38 (5) 2,48 (2)	H <sub>6</sub> 6,98 (dd, J <sub>4,6</sub> 1 cps; J <sub>6,7</sub> 9 cps); 7,28-7,65 (7H)	11,16	52
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>	2,41 (3) γ 5)	H <sub>6</sub> 7,01 (dd, J <sub>4,6</sub> 1 cps; J <sub>6,7</sub> 9 cps); 7,26-7,90 (7H)	11,10	48
H	CH <sub>3</sub>	H	5-NO <sub>2</sub>	2,46	H <sub>3</sub> 6,46; H <sub>4</sub> 8,45 (d, J <sub>4,6</sub> 2 cps); H <sub>6</sub> 7,98 (dd, J <sub>4,6</sub> 2 cps; J <sub>6,7</sub> 8 cps); H <sub>7</sub> 7,46 (d, J <sub>6,7</sub> 8 cps)	11,60	6

Tabla VI cont.

H	CH <sub>3</sub>	4-NO <sub>2</sub>	2,18 (3) 2,40 (2)	H <sub>6</sub> 6,96-7,28; H <sub>5</sub> y H <sub>7</sub> 7,50-7,74	11,56	55
H	CH <sub>3</sub>	5-NO <sub>2</sub>	2,20 (3) 2,35 (2)	H <sub>4</sub> 8,30 (d, J <sub>4,6</sub> 2 cps); H <sub>6</sub> 7,88 (dd, J <sub>4,6</sub> 2 cps; J <sub>6,7</sub> 9 cps); H <sub>7</sub> 7,33 (d, J <sub>6,7</sub> 9 cps)	11,41	55
H	CH <sub>3</sub>	6-NO <sub>2</sub>	2,20 (3) 2,40 (2)	H <sub>4</sub> 7,45 (d, J <sub>4,5</sub> 9 cps); H <sub>5</sub> 7,81 (dd, J <sub>5,7</sub> 2 cps; J <sub>4,5</sub> 9 cps); H <sub>7</sub> 8,13 (d, J <sub>5,7</sub> 2 cps)	11,46	55
H	CH <sub>3</sub>	7-NO <sub>2</sub>	2,20 (3) 2,41 (2)	H <sub>4</sub> 7,86 (d, J 8 cps); H <sub>5</sub> 7,13 (t, J 8 cps); H <sub>6</sub> 8,00 (d, J 8 cps)	11,45	55
H	CH <sub>3</sub>	5-NO <sub>2</sub>	2,55	H <sub>4</sub> 8,41 (d, J <sub>4,6</sub> 2 cps); H <sub>6</sub> 8,02 (dd, J <sub>4,6</sub> 2 cps; J <sub>6,7</sub> 9 cps); H <sub>7</sub> y C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 7,40-7,63	12,00	14
H	CH <sub>3</sub>	6-NO <sub>2</sub>	2,53	H <sub>4</sub> 7,53 (d, J <sub>4,5</sub> 9 cps); H <sub>5</sub> 7,86 (dd, J <sub>5,7</sub> 2 cps; J <sub>4,5</sub> 9 cps); H <sub>7</sub> 8,21 (d, J <sub>5,7</sub> 2 cps); C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 7,41	11,91	54
H	CH <sub>3</sub>	7-NO <sub>2</sub>	2,55	H <sub>4</sub> 7,90 (d, J 8 cps); H <sub>5</sub> 7,16 (t, J 8 cps); H <sub>6</sub> 8,03 (d, J 8 cps); C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 7,45	11,85	13
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5-NO <sub>2</sub>	2,50	H <sub>4</sub> 8,53 (d, J <sub>4,6</sub> 2 cps); H <sub>6</sub> 8,06 (dd, J <sub>4,6</sub> 2 cps; J <sub>6,7</sub> 9 cps); H <sub>7</sub> y C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 7,40-7,86	11,96	14
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	6-NO <sub>2</sub>	2,41	H <sub>4</sub> y C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 7,31-7,70; H <sub>5</sub> 7,86 (dd, J <sub>5,7</sub> 2 cps; J <sub>4,5</sub> 9 cps); H <sub>7</sub> 8,18 (d, J <sub>5,7</sub> 2 cps)	11,86	54

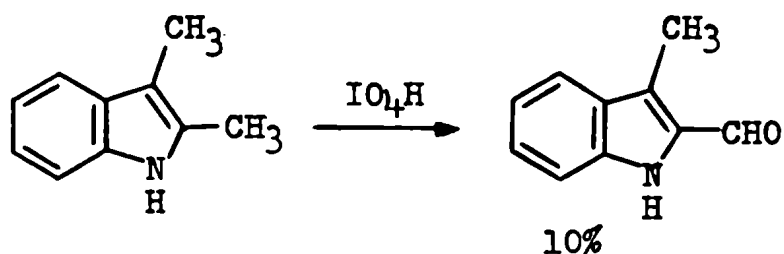
Tabla VI cont.

H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	7-NO <sub>2</sub>	2,38	H <sub>4</sub> 7,96 (d, J 8 cps); H <sub>5</sub> 7,16 (t, J 8 cps); H <sub>6</sub> 8,01 (d, J 8 cps); C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 7,28-7,80	11,36	54
H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-Cl	2,10 (3) 2,26 (2)	H <sub>4</sub> 7,30 (d, J <sub>4,6</sub> 2 cps); H <sub>6</sub> 6,86 (dd, J <sub>4,6</sub> 2 cps) J <sub>6,7</sub> 9 cps; H <sub>7</sub> 7,16 (d, J <sub>6,7</sub> 9 cps)	10,73	53
H	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5-Cl	2,45	H <sub>4</sub> , H <sub>7</sub> y C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 7,21-7,50; H <sub>6</sub> 7,00 (dd, J <sub>4,6</sub> 2 cps) J <sub>6,7</sub> 9 cps)	11,28	--
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	5-Cl	2,36	H <sub>4</sub> , H <sub>7</sub> y C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 7,20-7,75; H <sub>6</sub> 7,01 (dd, J <sub>4,6</sub> 2 cps) J <sub>6,7</sub> 9 cps)	11,25	--
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-NO <sub>2</sub>	2,26 (3) 2,36 (2) 3,70 (1)	H <sub>4</sub> 8,40 (d, J <sub>4,6</sub> 2 cps); H <sub>6</sub> 7,99 (dd, J <sub>4,6</sub> 2 cps) J <sub>6,7</sub> 9 cps); H <sub>7</sub> 7,50 (d, J <sub>6,7</sub> 9 cps)		56
CH <sub>3</sub> CO	CH <sub>3</sub>	H	5-NO <sub>2</sub>	2,70 (2) 2,78 (1)	H <sub>3</sub> 6,73; H <sub>4</sub> 8,40 (d, J <sub>4,6</sub> 2 cps); H <sub>6</sub> 8,03 (dd, J <sub>4,6</sub> 2 cps; J <sub>6,7</sub> 9 cps); H <sub>7</sub> 8,30 (d, J <sub>6,7</sub> 9 cps)		6
CH <sub>3</sub> CO	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-NO <sub>2</sub>	2,16 (3) 2,51 (2) 2,70 (1)	7,80-8,23		14

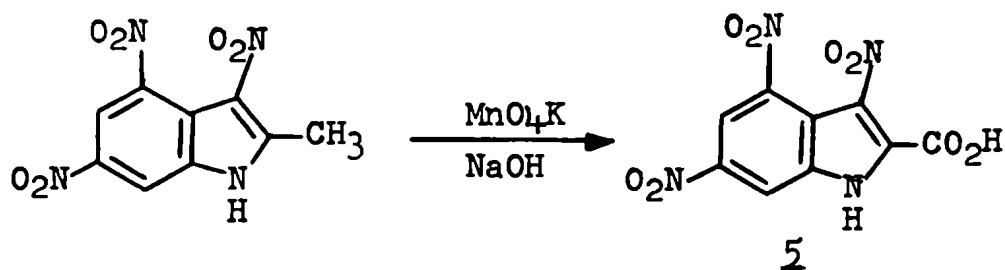
\* En los casos de 2,3-dimetilindoles, las asignaciones de 2-CH<sub>3</sub> y 3-CH<sub>3</sub> fueron efectuadas por correlación de nuestros valores con los publicados por Dave y Warnhoff (ref. 21) para el 2-metil-3-metil-d<sub>3</sub>-indol

Parte 2 - Discusión de los resultados anteriores

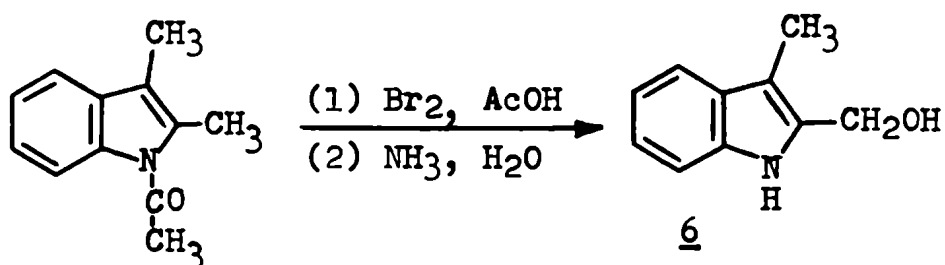
La reacción fotoquímica estudiada posee el interés de ser uno de los pocos casos conocidos de oxidación selectiva de un sustituyente alquílico unido a las posiciones 2 ó 3 del indol. En efecto, se pueden citar dentro de este tipo de oxidaciones, la acción del ácido periódico sobre el 2,3-dimetilindol<sup>(7)</sup>,



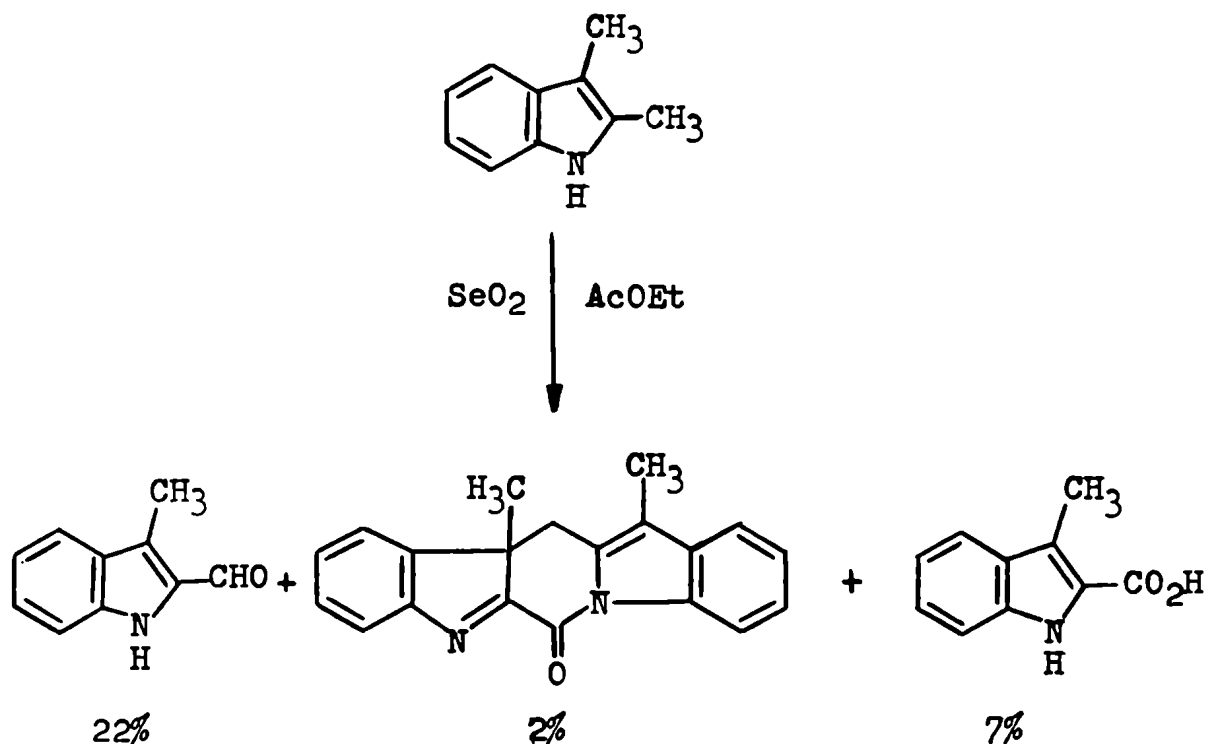
la obtención del ácido indol-2-carboxílico 5 por tratamiento del 3,4,6-trinitro-2-metilindol con permanganato de potasio<sup>(8)</sup>,



la formación del hidroximetilindol 6 por reacción del N-acetil-2,3-dimetilindol con bromo<sup>(3)</sup>,

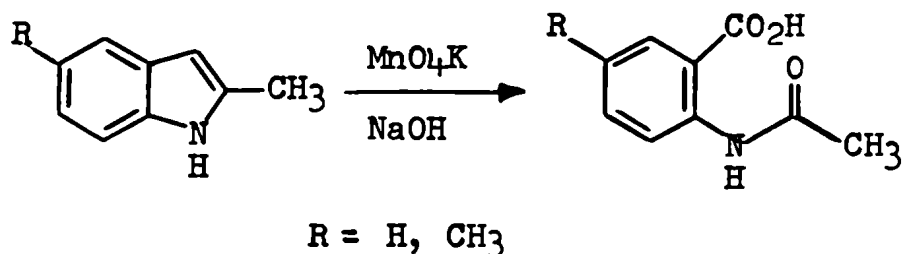


o, más recientemente, la oxidación del 2,3-dimetilindol con dióxido de selenio en acetato de etilo<sup>(9)</sup>,



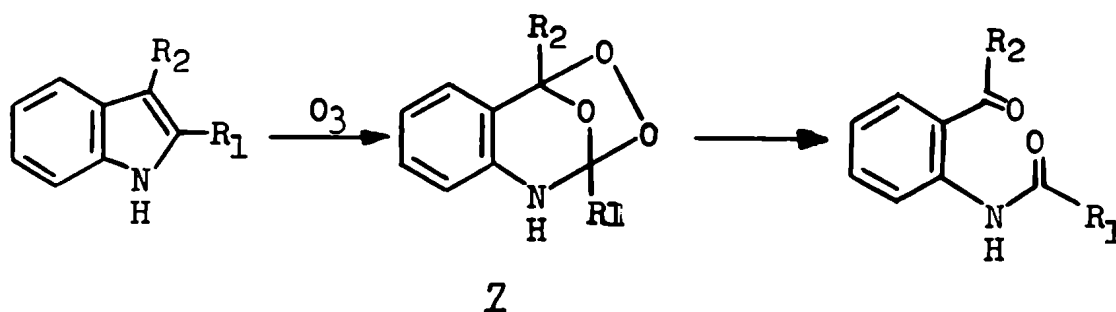
En general, la mayoría de los agentes oxidantes atacan el anillo indólico en mayor o menor grado y pueden dar lugar a una dimerización oxidativa, a la formación de glicoles o, más frecuentemente, a la ruptura oxidativa de la unión C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, dando o-acilaminofenilcetonas o ácidos N-acetilantranílicos.

En efecto, la oxidación del anillo indólico con permanganato de potasio es una reacción conocida desde hace



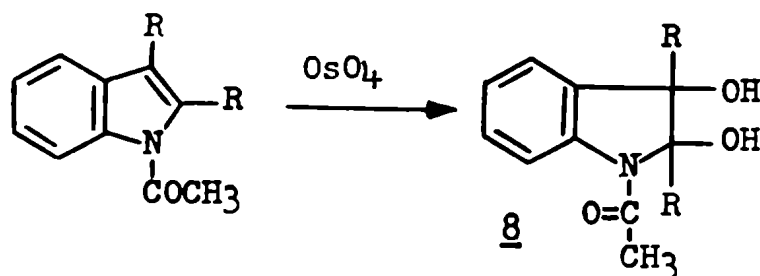
mucho tiempo<sup>(10)</sup>. Pero el sistema oxidante más usado y estudiado en relación con la ruptura del doble enlace C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> es el ácido crómico en solución de ácido acético. Tal oxidación ha sido descrita por numerosos autores<sup>(11-13)</sup>. La misma reacción ha sido empleada para preparar *o*-acilaminofenilcetonas de interés sintético<sup>(14,15)</sup>.

Al igual que los oxidantes mencionados, el ozono también produce la ruptura de la unión C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, aislándose, en algunos casos, los ozónidos Z intermedarios<sup>(16,17)</sup>.

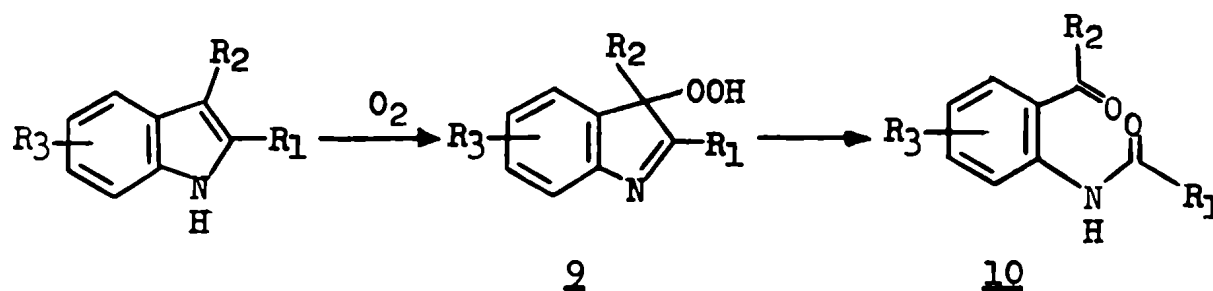


También se han usado perácidos para oxidar el anillo indólico<sup>(5,18)</sup>, empleándose a veces con fines de elucidación estructural<sup>(19)</sup>.

Una oxidación menos acentuada es la que produce el tetróxido de osmio en solución de piridina-benceno. Este oxidante ha permitido obtener con buenos rendimientos los glicoles 8 de los derivados N-acetilados del 2,3-dimetil-, el 2,3-difenil- y el 2,3,5-trimetilindol<sup>(17)</sup>.



Sin embargo, es necesario considerar especialmente los procesos de auto-oxidación que pueden sufrir algunos derivados del indol (ver Capítulo I) por la vinculación que tienen con la foto-oxidación que se describe en este trabajo. En dichos procesos, el compuesto indólico reacciona con oxígeno para dar una 3-hidroperoxi-indolenina 9, sustancia que puede ser aislada como producto primario de la auto-oxidación.



Estos hidroperóxidos 9 son sustancias lábiles que por una reacción subsiguiente pueden formar diversos tipos de compuestos. Los más frecuentemente aislados son las o-acilaminofenilcetonas 10, productos que se originan tanto de la descomposición quimioluminiscente de los indolenil-hidroperóxidos en presencia de bases (ver Capítulo II), como de la descomposición térmica de los hidroperóxidos en medio neutro<sup>(20)</sup> o ácido<sup>(21)</sup>.

Otros compuestos aislados en la auto-oxidación de indoles provienen de diferentes transformaciones de los indolenil-hidroperóxidos intermediarios. Así, en la auto-oxidación del 2,3-dimetilindol, conjuntamente con la o-acilaminoacetofenona, se obtuvo 3-metilindol-2-carboxaldehído<sup>(22)</sup>. La formación de este producto se explicó como debida a un

reordenamiento del hidropéroxido 9. Según se describió anteriormente (ver Capítulo I, página 21) existen algunos ejemplos en los cuales la auto-oxidación involucra también a un sustituyente alquílico de la posición 2<sup>(23)</sup>.

Los antecedentes mencionados indican que durante la irradiación ultravioleta de los alquilindoles podrían formarse 3-hidropéroxido-indoleninas, las cuales por posterior reordenamiento y descomposición darían los indolaldehídos aislados.

Para investigar esta posibilidad se sintetizaron la 2-fenil-3-metil-, la 2-fenil-3,5-dimetil- y la 2,3,5-trimetil-3-hidropéroxido-indolenina (compuestos XXXVI, XXXIX y XXXVII). Estos hidropéroxidos fueron sometidos a descomposición térmica y fotoquímica en solución de ácido acético. Los resultados de estas experiencias se encuentran resumidos en el Esquema II, mientras que en la Tabla VII se comparan dichos resultados con los obtenidos de las irradiaciones de los indoles correspondientes en solución de etanol y de ácido acético.

Los rendimientos de las acetofenonas XXII y XXIII, obtenidos en la descomposición fotoquímica y térmica de los hidropéroxidos XXXVI y XXXIX, señalan claramente que si se formaran indolenil-hidropéroxidos en las irradiaciones en ácido acético de los 2-fenil-3-metilindoles, el producto principal sería la acetofenona correspondiente. Sin embargo, estos compuestos no fueron detectados en las mencionadas irradiaciones. Además, la formación de aldehídos en baja proporción (3-4%)

Esquema II

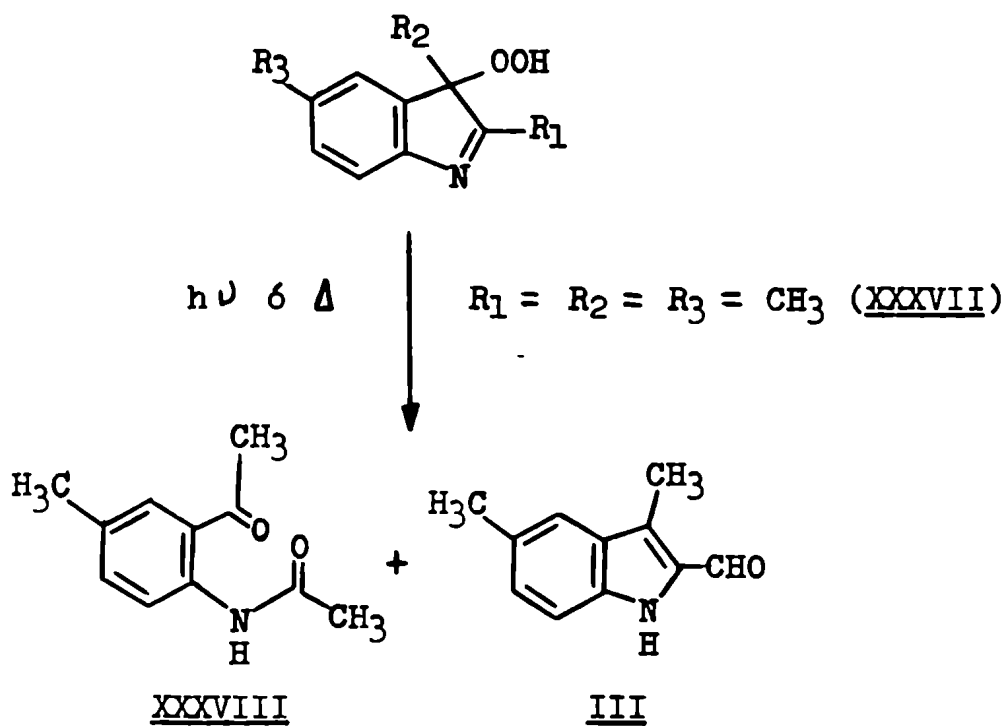
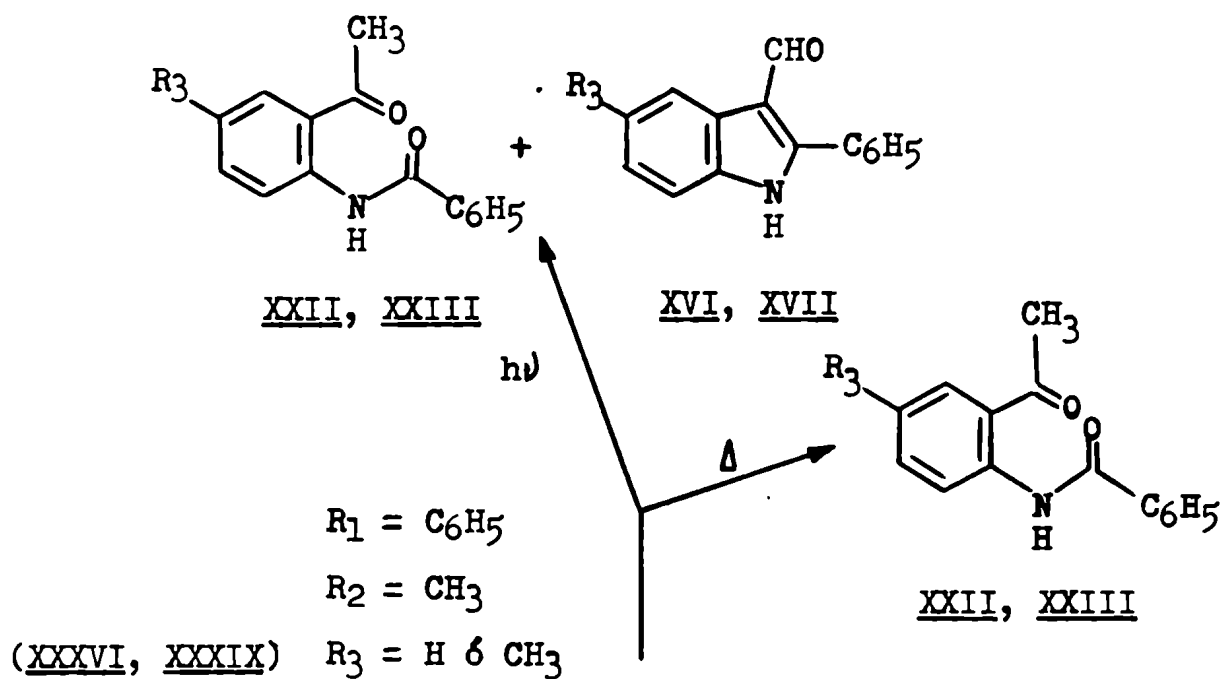
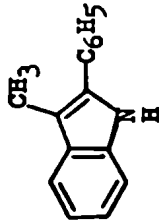
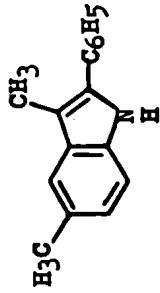
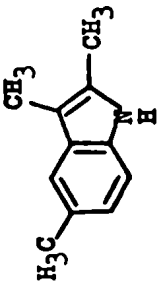
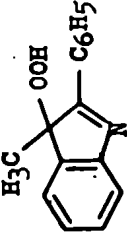
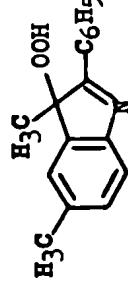
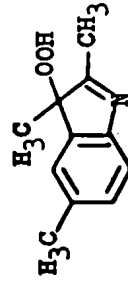


Tabla VII

Productos obtenidos de la irradiación de indoles en soluciones de ácido acético y de etanol con luz ultravioleta		Descomposición fotoquímica y térmica de 3-hidroperoxi-indoleninas en ácido acético	
solv.	ald. %	ald. %	acetof. %
	AcOH	35	---
	EtOH	---	57
	AcOH	38	---
	EtOH	---	50
	AcOH	18	---
	EtOH	2	21
	hν	4	40
	Δ	---	47
	hν	3	38
	Δ	---	64
	hν	15	22
	Δ	16	21

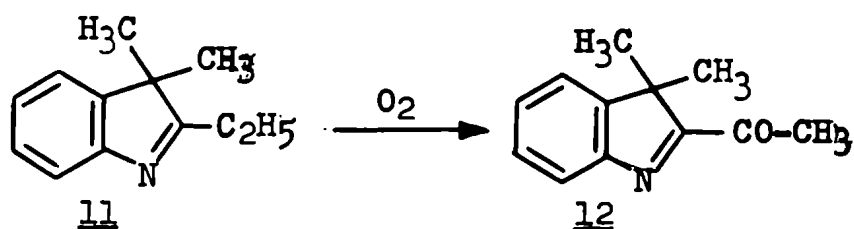
en las irradiaciones de las 2-fenil-3-metil-3-hidroperoxi-indoleninas (XXXVI y XXXIX) puede explicarse a través de una migración del grupo hidroperóxido al grupo metilo, o más probablemente como una descomposición del hidroperóxido al indol de origen y la subsiguiente foto-oxidación de este último.

Se ha mencionado ya que la oxidación de sustituyentes alquílicos ubicados en la posición 2 del indol, observada en los procesos de auto-oxidación, se atribuye<sup>(22)</sup> a una migración del grupo hidroperóxido desde la posición 3 hacia el átomo de carbono que se oxida. Sin embargo, de acuerdo con los rendimientos similares en los productos obtenidos de las descomposiciones térmica y fotoquímica de la 2,3,5-trimetil-3-hidroperoxi-indolenina, se puede afirmar que la luz ultravioleta no tiene efecto alguno sobre tal migración. Además, como en los casos ya mencionados, al irradiar el 2,3,5-trimetilindol en ácido acético no fue posible aislar la acetofenona XXXVIII, que es el producto principal en la descomposición del hidroperóxido.

El conjunto de estos resultados indica entonces que las 3-hidroperoxi-indoleninas no son intermediarios en la formación de indolaldehidos por foto-oxidación.

Esta afirmación está apoyada además por otras evidencias indirectas. En efecto, se ha señalado<sup>(20)</sup> que entre los factores estructurales que inhiben la formación de 3-hidroperoxi-indoleninas están la N-sustitución, la presencia de grupos fuertemente atractores de electrones en el anillo bencénico

del indol, y la presencia de un grupo fenilo en la posición 3. Sin embargo, la irradiación de los 2-metil-3-fenil-nitroindoles conduce a la obtención de los correspondientes aldehídos como únicos productos y con buenos rendimientos (Tabla I). Por otra parte, recientemente se ha observado<sup>(24)</sup> que la foto-oxidación de la 2-etil-3,3-dimetilindolenina (11) forma la 2-acetilindolenina 12. Dado que la indolenina 11 no puede

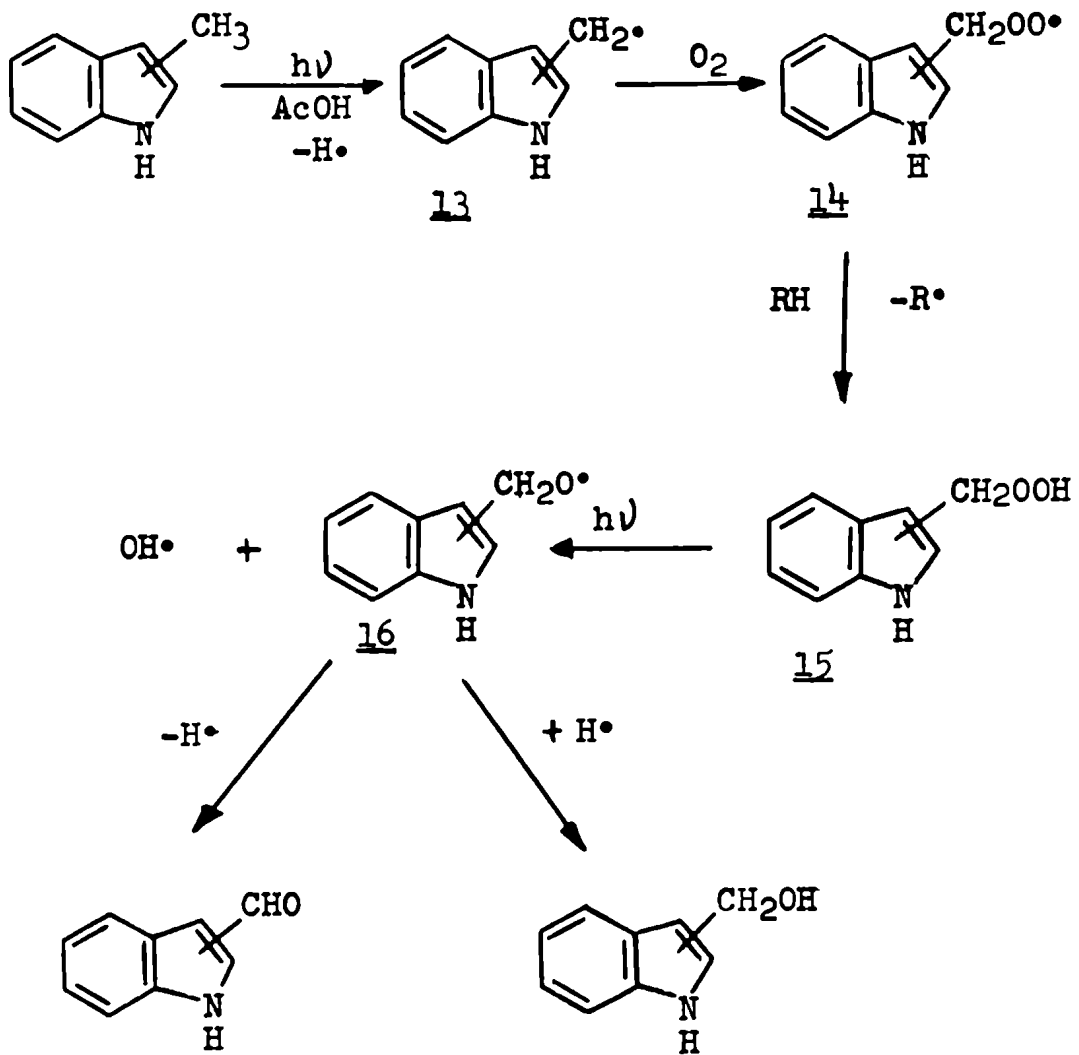


formar un 3-hidroperóxido, debe suponerse que su foto-oxidación transcurre a través de otro mecanismo.

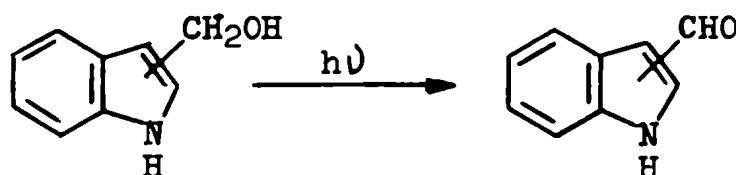
En base a las consideraciones anteriores se puede postular que la foto-oxidación de los metilindoles en solución de ácido acético comienza con la formación del radical 13. Este radical puede reaccionar con oxígeno para dar el radical hidroperóxido 14, el cual sustraería un átomo de hidrógeno a otra molécula para formar el hidroperóxido 15 (ver Esquema III).

Como ya ha sido postulado en el caso de la foto-oxidación de metilindazoles<sup>(1)</sup>, el hidroperóxido 15 podría sufrir una transformación fotoquímica y disociarse para dar el radical 16, a partir del cual se formarían los indolaldehídos y los hidroximetilindoles. Debe señalarse que en las

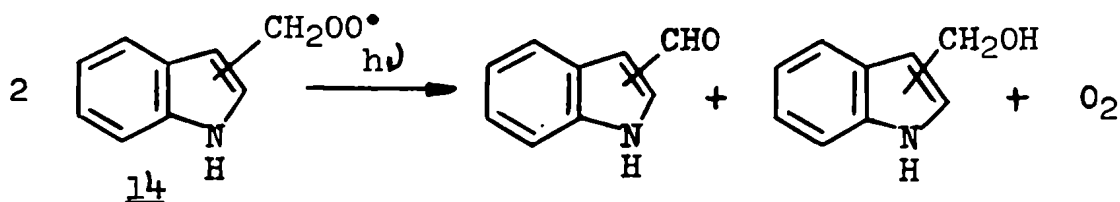
Esquema III



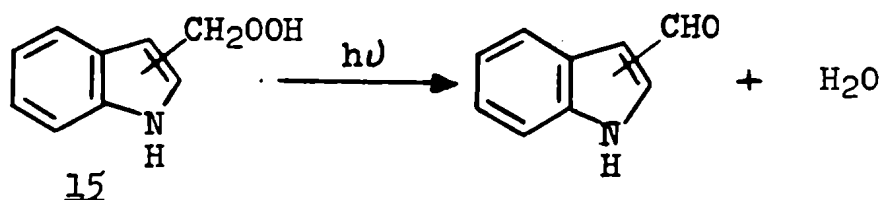
irradiaciones del 2-metil-3-fenil-7-nitro- y del 2-fenil-3-metil-7-nitroindol se aislaron conjuntamente con los aldehidos (XIII y XX), los hidroximetilindoles correspondientes (XXXIV y XXXIII). La ausencia de compuestos similares en los otros ejemplos estudiados puede deberse a que al proceso de formación arriba indicado, se opone la rápida transformación de los hidroximetilindoles en los correspondientes aldehidos:



También, los indolaldehidos y los hidroximetilindoles podrían obtenerse por descomposición térmica del radical hidropéroxido 14, de acuerdo a la siguiente ecuación:



o bien, sólo formarse el aldehido como resultado de la transformación del hidropéroxido 15, que puede ser favorecida por el medio y/o la temperatura.



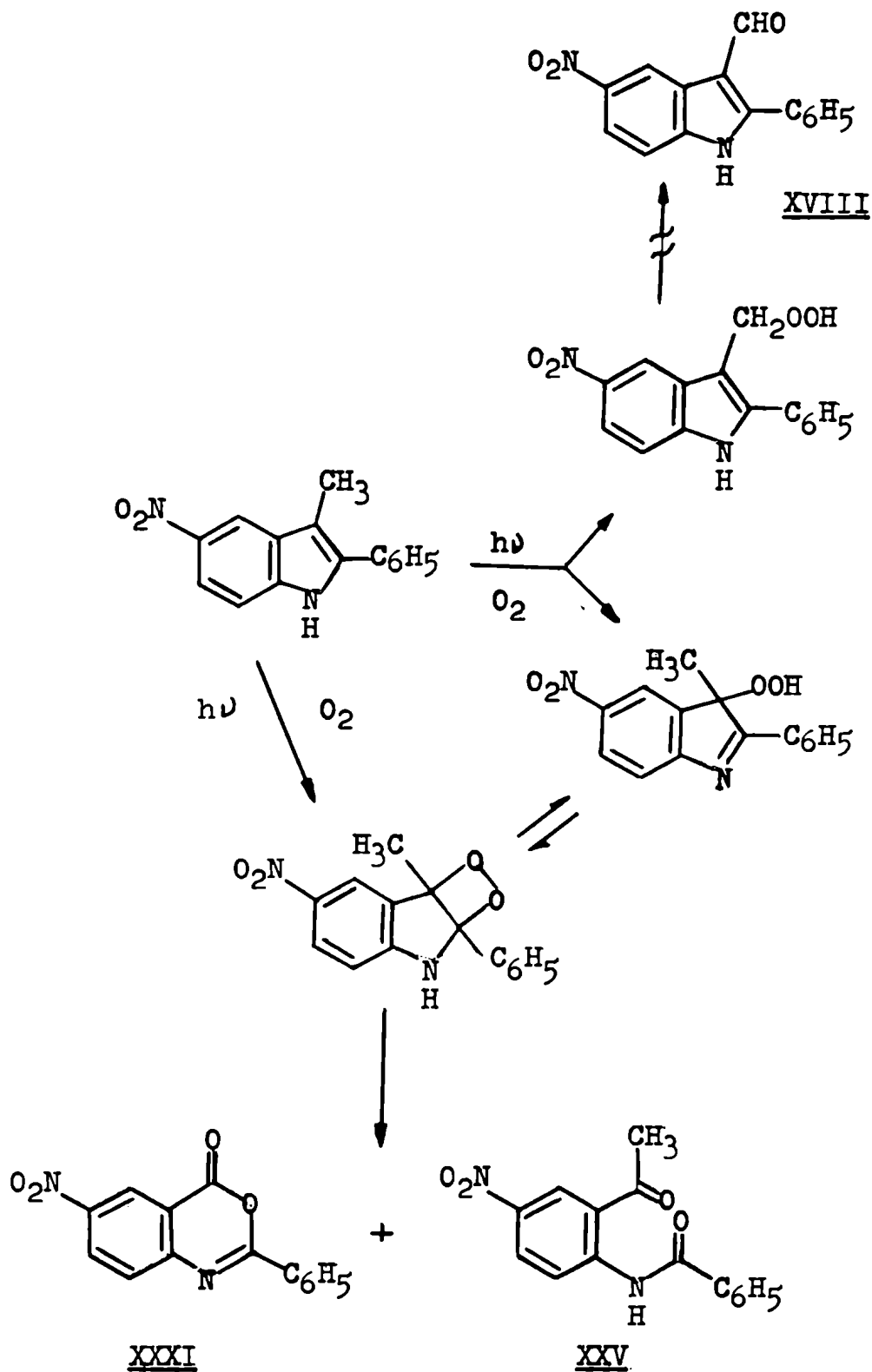
Sin embargo, a pesar de que la formación de los hidroperóxidos  $R-CH_2OOH$  parece ser el proceso predominante, no se puede excluir la formación simultánea de 3-hidroperoxi-indoleninas, o de peróxidos cíclicos, ya que estos intermediarios permiten explicar la obtención de otros productos que se forman conjuntamente con los aldehidos. Un ejemplo característico lo constituye la irradiación del 2-fenil-3-metil-5-nitroindol. De dicha irradiación se aislaron el correspondiente aldehido XVIII, la acetofenona XXV y la benzoxazinona XXXI. Estos dos últimos productos podrían producirse del modo indicado en el Esquema IV.

Por otra parte, se llevaron a cabo irradiaciones del 2-metil-3-fenil-5-nitroindol y del 2-fenil-3-metil-5-nitroindol en presencia de pequeñas cantidades del 2,6-di-ter-butilfenol y del 2,6-di-ter-butil-p-cresol respectivamente. De estas irradiaciones se recuperaron las materias primas prácticamente inalteradas. El efecto inhibitorio de los fenoles en la fotooxidación de metilindoles en ácido acético está de acuerdo con el mecanismo radical postulado para la misma.

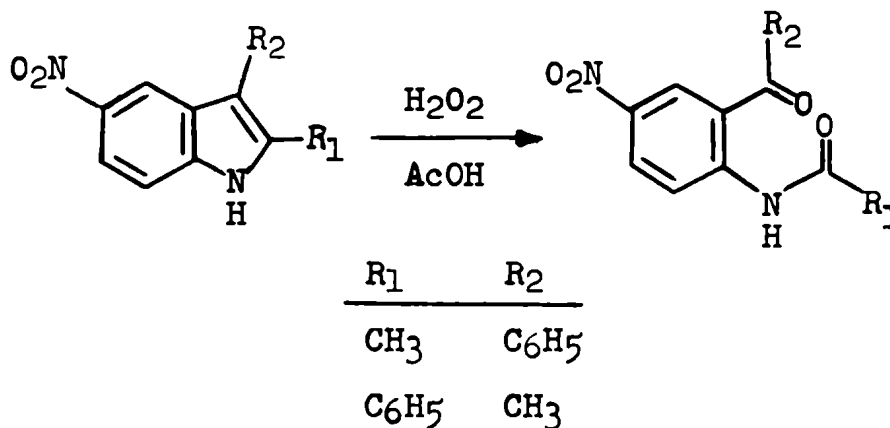
Con el objeto de estudiar la acción de otros agentes oxidantes sobre los metilindoles usados en las reacciones fotoquímicas, se sometieron algunos de ellos a la oxidación con ácido peracético, dada la similitud con el sistema fotoquímico, y a la acción del  $ClONa-H_2O_2$ , mezcla que genera oxígeno singulete<sup>(25)</sup>.

El ácido peracético dió, como en otros casos ya

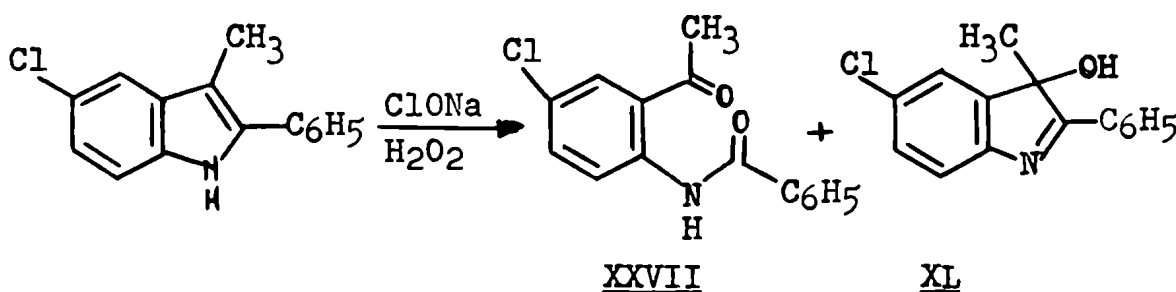
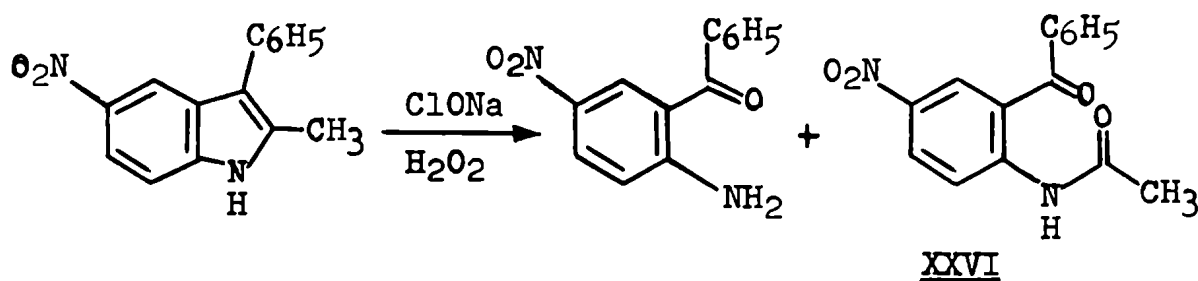
Esquema IV



descritos en la literatura<sup>(19)</sup>, productos de ruptura de la unión C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> con rendimientos casi cuantitativos.

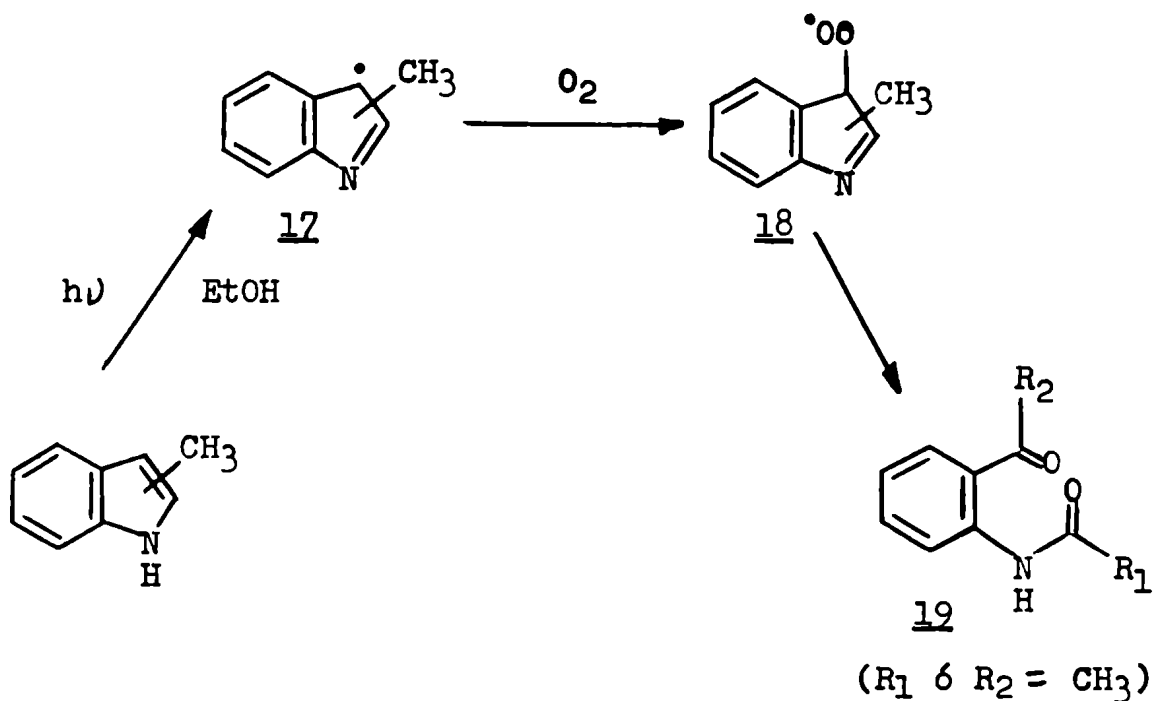


La oxidación con el sistema ClONa-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dió mezclas de diferentes productos. Así, del 2-metil-3-fenil-5-nitroindol se obtuvieron la 2-amino-5-nitrobenzofenona y su derivado acetilado XXVI, y al emplear el 2-fenil-3-metil-5-cloroindol se obtuvieron la acetofenona XXVII y la 3-hidroxi-indolenina XL. En ninguna de estas oxidaciones se pudo detectar (cromatografía en capa delgada) la presencia de indolaldehidos.



Otro aspecto interesante de la foto-oxidación de metilindoles con luz ultravioleta es que el curso de la reacción depende del solvente utilizado.

Dado que cuando se irradian metilindoles en etanol se obtienen *o*-acilaminofenilcetonas con buenos rendimientos, se supone que en estos casos el radical predominante es 17.



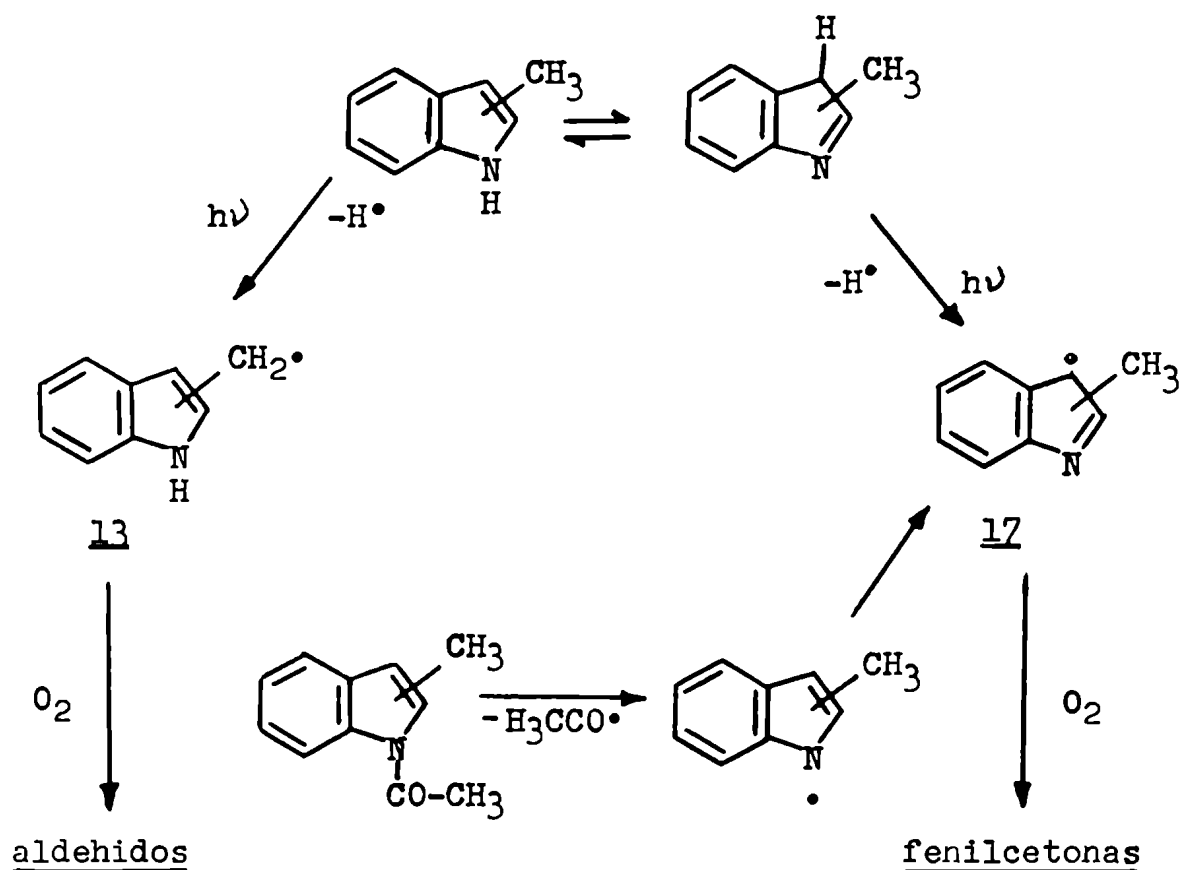
Este radical 17 en el paso siguiente forma la 3-hidroperoxi-indolenina 18, cuya descomposición lleva a la *o*-acilaminofenilcetona 19. Debe mencionarse que estas reacciones también son inhibidas por el 2,6-di-*ter*-butilfenol.

En general, en las irradiaciones en etanol se observan pequeñas cantidades de aldehído, así como en algunos casos se aislaron fenilcetonas de las irradiaciones en ácido acético. Esto lleva a suponer que los radicales 13 y 17 están

siempre en competencia y que el curso de la fotoreacción depende de la estabilidad relativa de los radicales en el solvente empleado.

Por otra parte, los radicales 13 y 17 tendrían su origen en el conocido equilibrio tautomérico<sup>(20)</sup>, descrito para los derivados del indol.

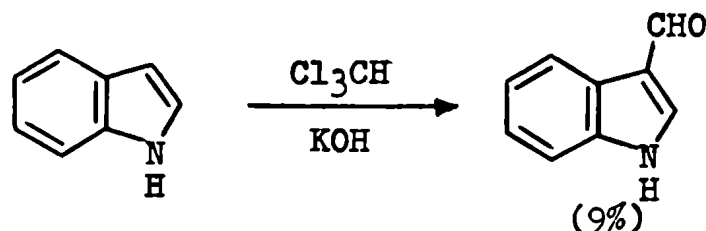
El esquema propuesto permite explicar también la obtención de productos de ruptura del anillo pirrólico cuando se irradian indoles N-sustituídos en ácido acético. La ruptura homolítica de la unión N-CO causada por la luz ultravioleta formaría un radical sobre el nitrógeno que se estabilizaría pasando a 17.



Parte 3 - Métodos de síntesis de indolaldehidos descriptos en la literatura

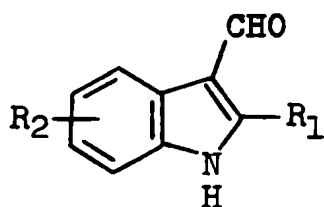
Los procedimientos más usados para la síntesis de indolaldehidos se pueden dividir en dos grupos: los que transforman un sustituyente del anillo indólico en un grupo formilo, y los que introducen este grupo mediante una reacción de sustitución.

Dentro de este último grupo se encuentra la síntesis de Reimer-Tiemann aplicada a la obtención de indol-3-carboxaldehido<sup>(26)</sup> y 2-fenilindol-3-carboxaldehido<sup>(27)</sup>.



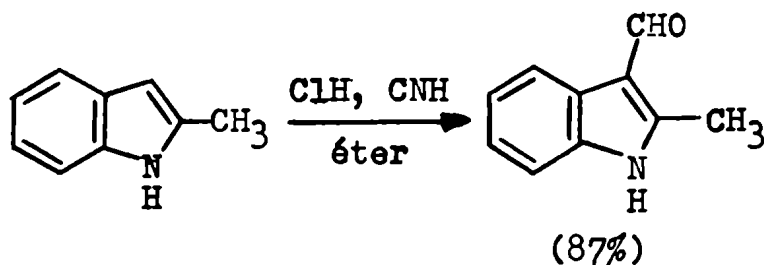
En este procedimiento conjuntamente con el indolaldehido se obtiene la 3-cloroquinolina.

Los bajos rendimientos de esta reacción fueron mejorados por Boyd y Robson<sup>(28)</sup>, aumentando la concentración de hidróxido de potasio.



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	rend. %
H	H	31
CH <sub>3</sub>	H	51
H	7-CH <sub>3</sub>	30
H	5-CH <sub>3</sub>	27

También es posible obtener indolaldehidos mediante la síntesis de Gattermann. Por empleo de este método se han obtenido el 2-metilindol-3-carboxaldehido<sup>(29)</sup> y el 2-carboetoxi-indol-3-carboxaldehido<sup>(30)</sup>.

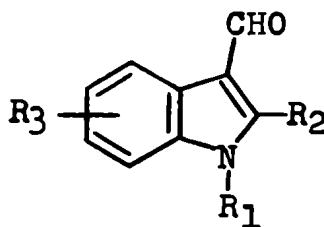


Esta reacción sólo es aplicable cuando la posición 2 del anillo indólico está sustituida; de otra manera el medio ácido empleado provoca la polimerización del indol.

Otro método usado para introducir un grupo formilo en la posición 3 del indol es el de Vilsmeier-Haack<sup>(31)</sup>, en el cual se hace reaccionar el indol con N-metilformanilida y oxiclорuro de fósforo. Mediante este procedimiento Wolff<sup>(32)</sup> sintetizó los 3-formilindoles que se detallan en la Tabla 1.

Tabla 1

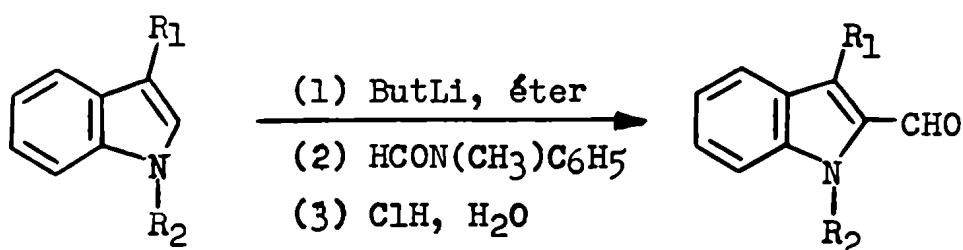
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H
CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H
CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	6-NO <sub>2</sub>
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H



El mismo procedimiento fue empleado para preparar 2-carboetoxi-indol-3-carboxaldehido<sup>(33)</sup>. Smith<sup>(34)</sup>, utilizando dimetilformamida en reemplazo de la N-metilformanilida,

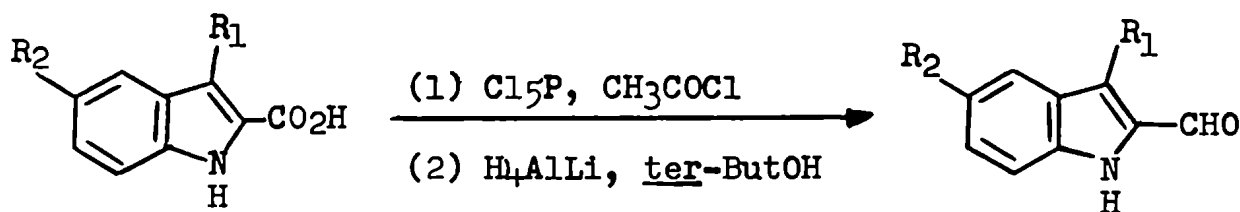
sintetizó el indol-3-carboxaldehído con un 95% de rendimiento.

En los ejemplos previamente descritos la sustitución se realiza sobre la posición 3 del indol, pero en el caso de indoles N-sustituídos puede lograrse la formilación de la posición 2 si se prepara un derivado litio-indólico que se utiliza sin aislar<sup>(35)</sup>.



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

Los métodos de síntesis de indolaldehídos que se basan en la transformación de un sustituyente en un grupo formilo emplean un ácido indolcarboxílico como compuesto inicial. El ácido carboxílico se transforma en el cloruro de ácido correspondiente, el cual se reduce luego con hidruro de aluminio y litio en ter-butanol<sup>(36)</sup>.



R <sub>1</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
R <sub>2</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>

El procedimiento de McFadyen-Stevens<sup>(37)</sup> permite obtener formilindoles con el grupo aldehído ubicado en el anillo bencénico<sup>(38)</sup> (Tabla 2) ó en la posición 2<sup>(39,40)</sup> (Tabla 3).

Tabla 2

R	posición del grupo formilo
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4, 5, 6 6 7
CH <sub>3</sub>	5, 6 6 7

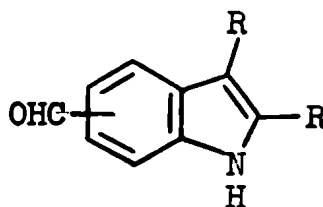
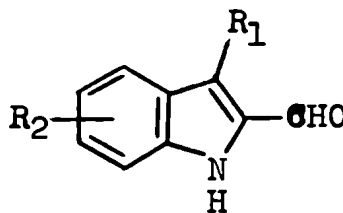
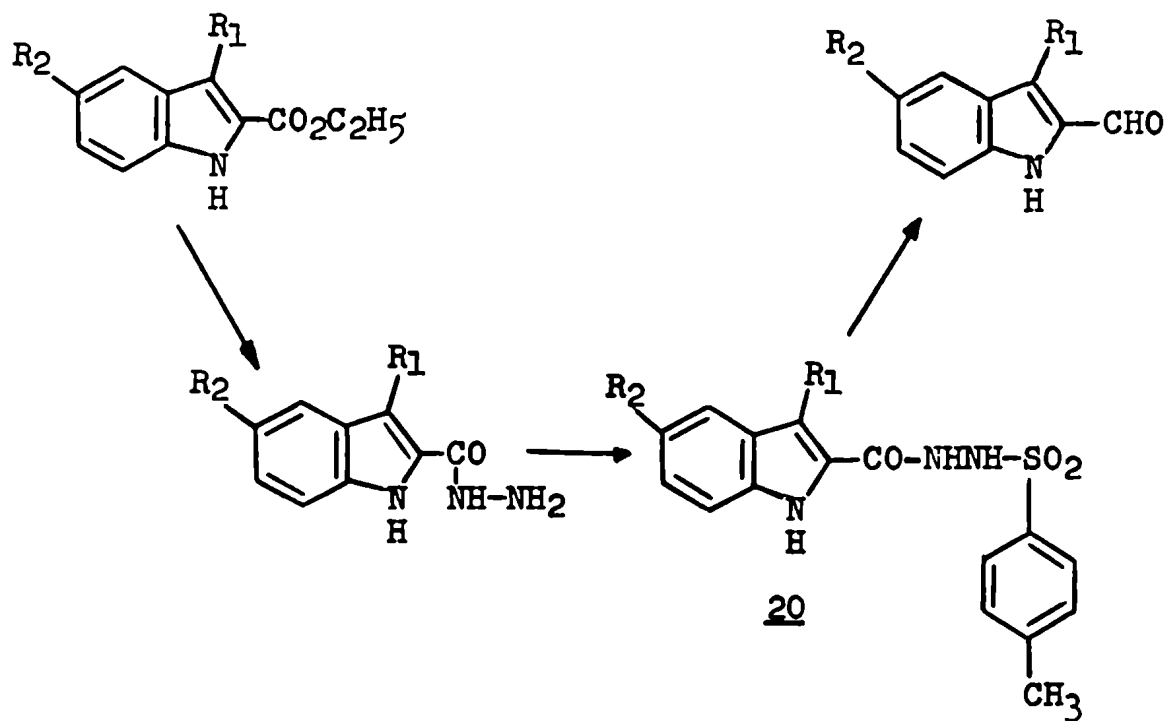


Tabla 3

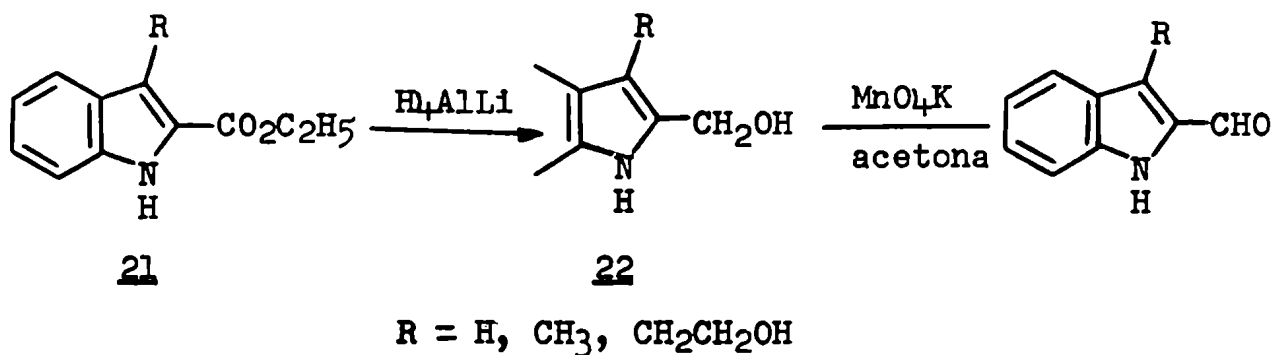
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
H	CH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
H	CH <sub>3</sub> O
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O
CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O



En este procedimiento el éster etílico del ácido indolcarboxílico se hace reaccionar con hidrato de hidrazina para obtener la carbohidrazida. Esta sustancia, tratada con cloruro de *p*-toluensulfonilo, se convierte en la *p*-toluensulfonilhidrazida 20, que luego se descompone al indolaldehído por calentamiento en etilenglicol con carbonato de sodio.



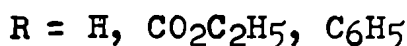
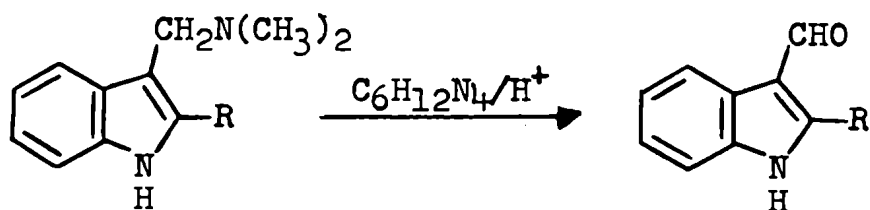
Taylor<sup>(2)</sup> sintetizó 2-formilindoles reduciendo los ésteres etílicos 21 a los correspondientes hidroximetilindoles 22. Estas sustancias fueron luego oxidadas con permanganato de potasio en acetona.



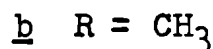
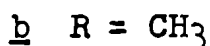
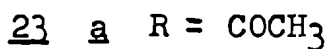
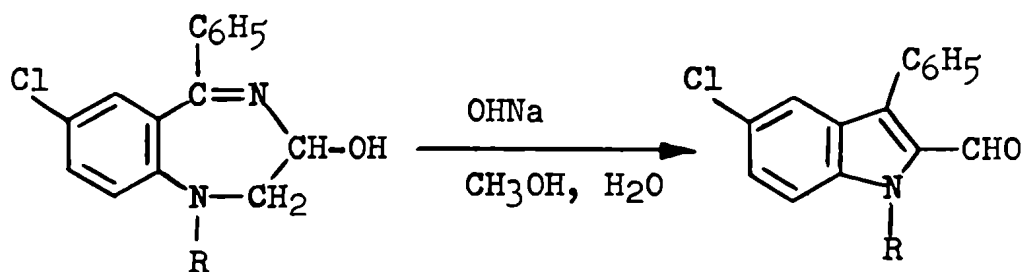
Posteriormente, Harley-Mason utilizó dióxido de manganeso activado como oxidante de los hidroximetilindoles<sup>(41)</sup>.

Los hidroximetilindoles 22 también fueron oxidados a indolcarboxaldehidos empleando el complejo trióxido de cromo-piridina<sup>(42)</sup>.

Algunos indolaldehidos han sido obtenidos empleando procedimientos menos generales. Así, por calentamiento de gramina con hexametilentetramina en ácido propiónico se obtuvo indol-3-carboxaldehido con un rendimiento del 53%<sup>(43)</sup>. También se prepararon el 2-carboetoxi- y el 2-fenilindol-3-carboxaldehido, calentando las bases de Mannich correspondientes en ácido acético y en presencia de hexametilentetramina.



La hidrólisis alcalina de las benzodiazepinas 23 conduce a la obtención de los aldehidos 24<sup>(44)</sup>.

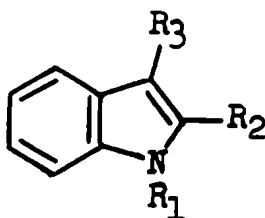


Esta reacción involucra una contracción del anillo con pérdida de amoníaco.

Los métodos de obtención de 2- y 3-formilindoles previamente descritos se encuentran resumidos en las Tablas 4 y 5. En las mismas se puede observar que la introducción del grupos formilo en el anillo indólico conduce normalmente a la obtención de indol-3-carboxaldehidos. Sólo en el caso de indoles N-sustituídos se puede introducir un grupo formilo en la posición 2. Por otra parte, los métodos más usados para la obtención de indol-2-carboxaldehidos implican la síntesis previa de un ácido indolcarboxílico y comprenden varias etapas.

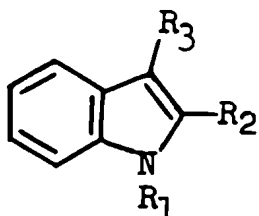
En base a estas consideraciones se puede afirmar que el procedimiento fotoquímico anteriormente descrito (Parte 1) constituye, al menos en algunos casos, un método conveniente para la síntesis de formilindoles, siendo particularmente apto para la obtención de indol-2-carboxaldehidos.

Tabla 4 - Principales métodos de obtención de indol-2-carboxaldehidos



Método	Aplicación	Reactivos	Ref.
Taylor	$R_2 = \text{CH}_2\text{OH}$	$\text{MnO}_4\text{K}$ , acetona	2
Sato-Matsumoto	$R_2 = \text{CH}_2\text{OH}$	1) $\text{CH}_3\text{COCl}$ , $\text{PCl}_5$ 2) $\text{H}_4\text{AlLi}$ , <u>ter</u> -butanol	36
McFadyen-Stevens	$R_2 = \text{CO}_2\text{Et}$	1) $\text{N}_2\text{H}_4$ 2) $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{Cl}$ 3) $\text{CO}_3\text{Na}_2$ , etilenglicol	38,39
Harley-Mason	$R_2 = \text{CH}_2\text{OH}$	$\text{MnO}_2$ , éter	40,41
Hirata <u>et al.</u>	$R_2 = \text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CrO}_3$ , piridina	42
Fotoquímico	$R_2 = \text{CH}_3$	$\text{O}_2 + h\nu$	este trabajo

Tabla 5 - Principales métodos de obtención de indol-3-carboxaldehidos



Método	Aplicación	Reactivos	Ref.
Reimer-Tiemann	$R_3 = H$	$Cl_3CH, OHK$	26,27
Gattermann	$R_2 \neq H$ $R_3 = H$	$CNH, ClH$	29,30
Vilsmeier-Haack	$R_3 = H$	$H-C-N-C_6H_5, OPCI_3$ $\begin{array}{c}    \quad   \\ O \quad CH_3 \end{array}$	32,33, 34.
Fotoquímico	$R_2 \neq CH_3$ $R_3 = CH_3$	$O_2 + h\nu$	este trabajo

Referencias Bibliográficas

- 1 H.B. Land y A.R. Frasca, *Tetrahedron*, 26, 5793 (1970);  
*Ibid.*, 27, 835 (1971).
- 2 W.I. Taylor, *Helv. Chim. Acta*, 33, 164 (1950).
- 3 C.H. Brieskorn y W. Reiners, *Archiv. Pharmazie*, 295,  
544 (1962).
- 4 O. Baudisch y A.B. Hoschek, *Ber.*, 49, 2579 (1916).
- 5 B. Witkop, *Ann.*, 558, 98 (1947); B. Witkop y J.B. Patrick,  
*J. Am. Chem. Soc.*, 73, 713 (1951).
- 6 W.E. Noland, L.R. Smith y D.C. Johnson, *J. Org. Chem.*,  
28, 2262 (1963).
- 7 L.J. Dolby y D.L. Booth, *J. Am. Chem. Soc.*, 88, 1049(1966).
- 8 F.C. Mathur y R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, 1415 (1934).
- 9 S. Sakai, A. Kubo, K. Katsuura, K. Mochinaga y M. Ezaki,  
*Chem. Pharm. Bull.*, 20, 76 (1972); *Chem. Abstracts*, 76,  
126703 (1972).
- 10 O.R. Jackson, *Ber.*, 14, 879 (1881).
- 11 C.F. Koelsch, *J. Am. Chem. Soc.*, 66, 1983 (1944).
- 12 W.J. Gaudion, W.H. Hook y S.G.P. Plant, *J. Chem. Soc.*,  
1631 (1947).
- 13 K. Schofield y R.S. Theobald, *J. Chem. Soc.*, 1505 (1950).
- 14 C.M. Atkinson, J.C.E. Simpson y A. Taylor, *J. Chem. Soc.*,  
165 (1954).
- 15 E. Ritchie, *J. Proc. Roy. Soc. N.S.Wales*, 80, 33 (1946).

- 16 B. Witkop y J.B. Patrick, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 3855 (1952).
- 17 D.W. Ockenden y K. Schofield, *J. Chem. Soc.*, 612 (1953).
- 18 B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 1428 (1950).
- 19 A. Da Settimo y M.F. Saettone, *Tetrahedron*, 21, 823 (1965).
- 20 R.J.S. Beer, T. Donavanik y A. Robertson, *J. Chem. Soc.*, 4139 (1954).
- 21 V. Dave y E.W. Warnhoff, *Can. J. Chem.*, 49, 1911 (1971).
- 22 W.I. Taylor, *Proc. Roy. Soc.*, 247 (1962).
- 23 E. Leete, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 3645 (1961); F. Ying-Hsiueh Chen y E. Leete, *Tetrahedron Letters*, 2013 (1963); H.H. Wasserman y M.B. Floyd, *Ibid.*, 2009 (1963).
- 24 Y. Kanaoka, K. Miyashita y O. Yonemitsu, *Chem. Pharm. Bull.*, 18, 634 (1970).
- 25 C.S. Foote, S. Wexler, W. Ando y R. Higgins, *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 975 (1968).
- 26 A. Ellinger, *Ber.*, 39, 2515 (1906).
- 27 R.C. Blume y H.G. Lindwall, *J. Org. Chem.*, 10, 255 (1945).
- 28 W.J. Boyd y W. Robson, *Biochem. J.*, 29, 555 (1935).
- 29 R. Seka, *Ber.*, 56, 2058 (1923).
- 30 H. Fischer y K. Pistor, *Ber.*, 56, 2313 (1923).
- 31 A. Vilsmeier y A. Haack, *Ber.*, 60, 119 (1927).
- 32 P. Wolff, *Pat. Alemana* 614.325; *Chem. Abstracts*, 29, 5861 (1935).
- 33 A.C. Shabica, E.E. Howe, J.B. Ziegler y M. Tishler, *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 1156 (1946).

- 34 G.F. Smith, J. Chem. Soc., 3842 (1954).
- 35 K. Hoffmann, A. Rossi y J. Kebrle, Pat. Alemana 1.093.365;  
Chem. Abstracts, 56, 4735 (1962).
- 36 Y. Sato y Y. Matsumoto, Takamine Kenkyusho Nempo, 11,  
33 (1959); Chem. Abstracts, 55, 5456 (1961).
- 37 J.S. McFadyen y T.S. Stevens, J. Chem. Soc., 584 (1936).
- 38 U.M. Brown, P.H. Carter y M. Tomlinson, J. Chem. Soc.,  
1843 (1958).
- 39 S.B. Dambal y S. Siddappa, J. Indian Chem. Soc., 42, 112  
(1965).
- 40 G. A. Bhat y S. Siddappa, J. Chem. Soc. (C), 178 (1971).
- 41 J. Harley-Mason y E.H. Pavri, J. Chem. Soc., 2565 (1963).
- 42 T. Hirata, Y. Yamada y M. Matsui, Tetrahedron Letters,  
19 (1969).
- 43 H.R. Snyder, S. Swaminathan y H.J. Sims, J. Am. Chem. Soc.,  
74, 5110 (1952).
- 44 W. Metlesics, G. Silverman y L.H. Sternbach, J. Org. Chem.,  
29, 1621 (1964).
- 45 N. Sugiyama, M. Akutagawa y H. Yamamoto, Bull. Chem. Soc.  
Japan, 41, 936 (1968).
- 46 J.G. Hiriyakkanavar, P.S. Jamkhandi y S. Siddappa,  
J. Karnatak Univ., 2, 149 (1962); Chem. Abstracts, 61,  
5755 (1964).
- 47 A. Bischler y F.J. Howell, Ber., 26, 1384 (1893).
- 48 M. Clerc-Bory, Bull. Soc. Chim. France, 88 (1955).
- 49 W. Borsche y A. Herbert, Ann., 546, 293 (1941).

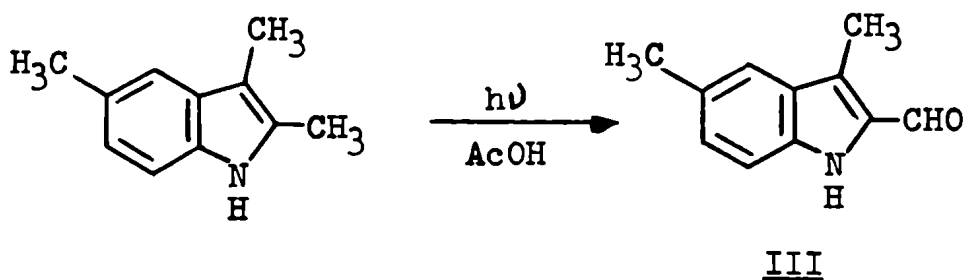
- 50 J.C.E. Simpson, C.M. Atkinson, K. Schofield y O. Stephenson, J. Chem. Soc., 646 (1945).
- 51 H.M. Kissman, D.W. Farnsworth y B. Witkop, J. Am. Chem. Soc., 74, 3948 (1952).
- 52 N. P. Buu-Hoi, P. Jacquignon y O. Périn-Roussel, Bull. Soc. Chim. France, 2849 (1945).
- 53 R. Rothstein, C.R. Acad. Sci. Paris, 242, 1042 (1953).
- 54 A.R. Frasca, Anales Asoc. Quim. Argentina, 50, 1 (1962).
- 55 K. Schofield y R.S. Theobald, J. Chem. Soc., 796 (1949).
- 56 W.E. Noland, L.R. Smith y K.R. Rush, J. Org. Chem., 30, 3457 (1965).

CAPITULO IV

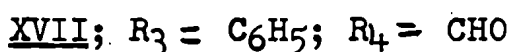
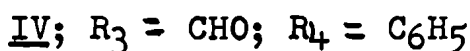
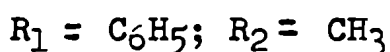
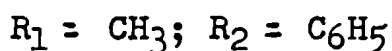
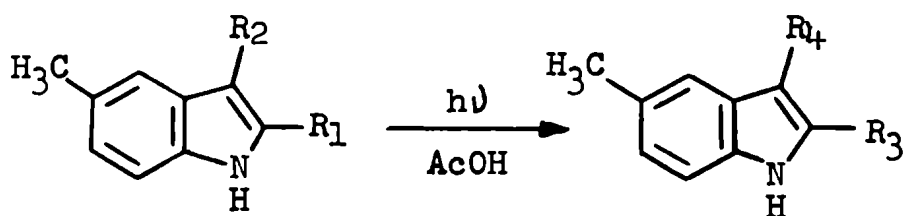
REACCIONES FOTOQUIMICAS DE 2,3-DIFENILINDOLES

Parte 1 - Resultados obtenidos

La irradiación del 2,3,5-trimetilindol en solución de ácido acético dió el 3,5-dimetilindol-2-carboxaldehido (III), como único producto de la foto-oxidación de alquilindoles anteriormente descripta (Capítulo III).



De manera análoga, las irradiaciones del 2,5-dimetil-3-fenil- y del 2-fenil-3,5-dimetilindol sólo dieron los aldehidos provenientes de la oxidación de los grupos metilo ubicados en las posiciones 2 y 3 respectivamente, sin que resultara afectado el grupo metilo de la posición 5 (ver Tablas I y II, Capítulo III).



Estos resultados indican que la oxidación de los grupos metilo ubicados en las posiciones 2 ó 3 ocurre preferentemente a la oxidación del grupo metilo ubicado en la posición 5. Sin embargo, los mismos no permiten descartar la posibilidad de que el grupo metilo de la posición 5 también se oxide en ausencia de los otros grupos metilo (2-CH<sub>3</sub> y 3-CH<sub>3</sub>).

Para investigar la posibilidad mencionada se procedió a irradiar una solución en ácido acético del 2,3-difenil-5-metilindol. De esa irradiación se obtuvo una sustancia que no revelaba con 2,4-dinitrofenilhidracina, y cuyo espectro i.r. no mostraba la absorción característica del grupo carbonilo como ocurría en el caso de los indolaldehidos.

En el espectro r.m.n. del fotoproducto (Figura IV) se observaba la señal de un grupo metilo a  $\delta$  2,63 (el 5-CH<sub>3</sub> en la materia prima da una señal a  $\delta$  2,38), mientras que en la zona aromática había dos grupos complejos de señales, uno de ellos a  $\delta$  7,25-8,06 (6 H) y el otro a  $\delta$  8,41-9,11 (5 H), lo cual indicaba que la sustancia obtenida poseía dos hidrógenos

aromáticos menos que la materia prima.

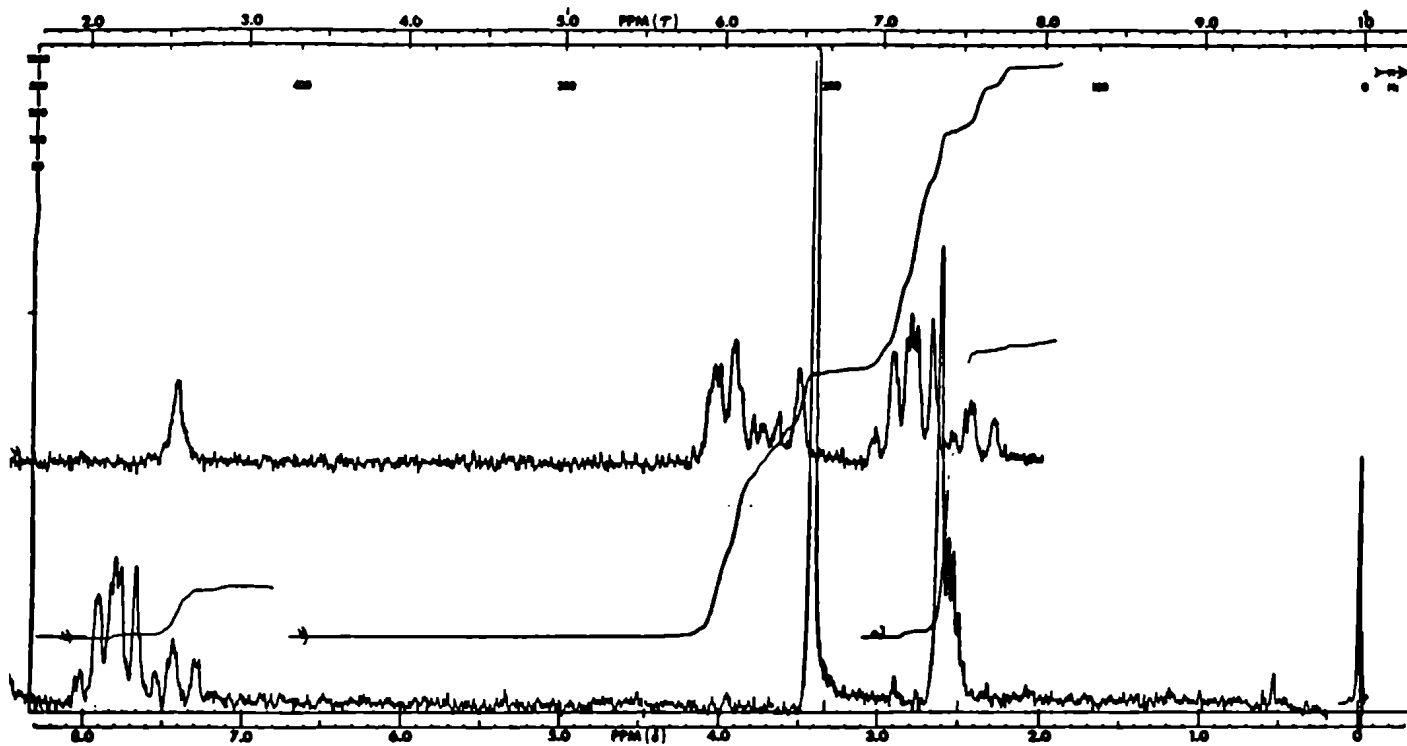


Figura IV - Espectro r.m.n. del compuesto XLII obtenido por irradiación del 2,3-difenil-5-metilindol.

Por otra parte, el pico base en el espectro de masa aparecía a  $m/e$  281 [ $M^+$ ] (Figura V).

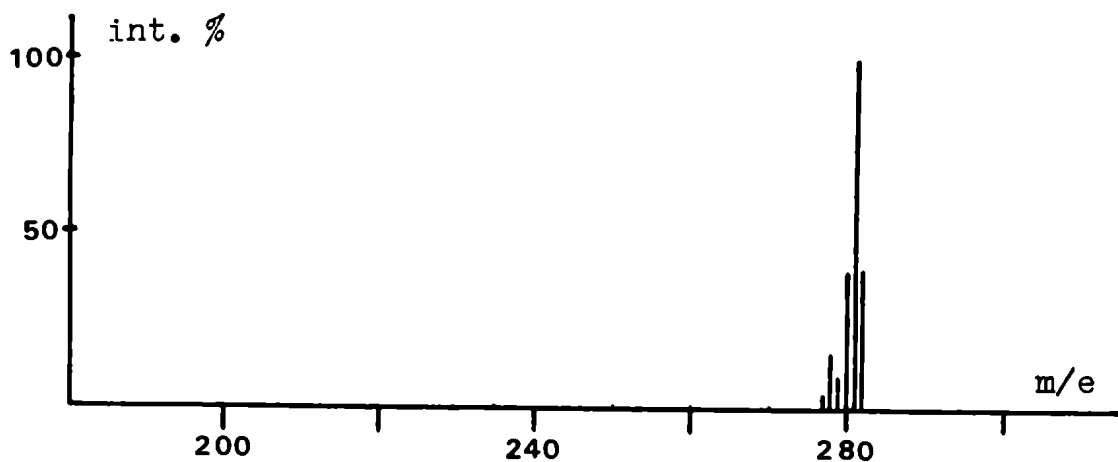
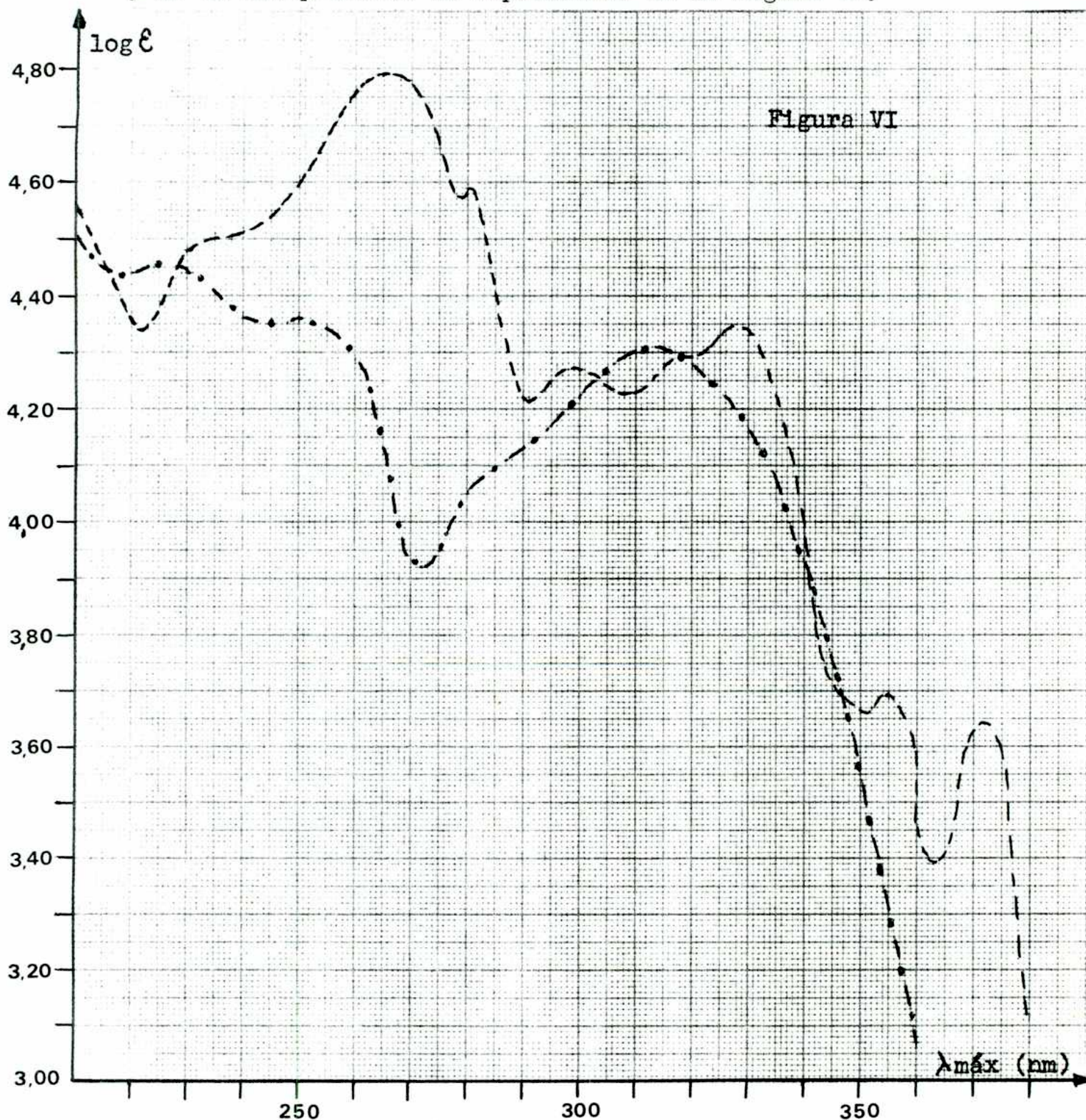


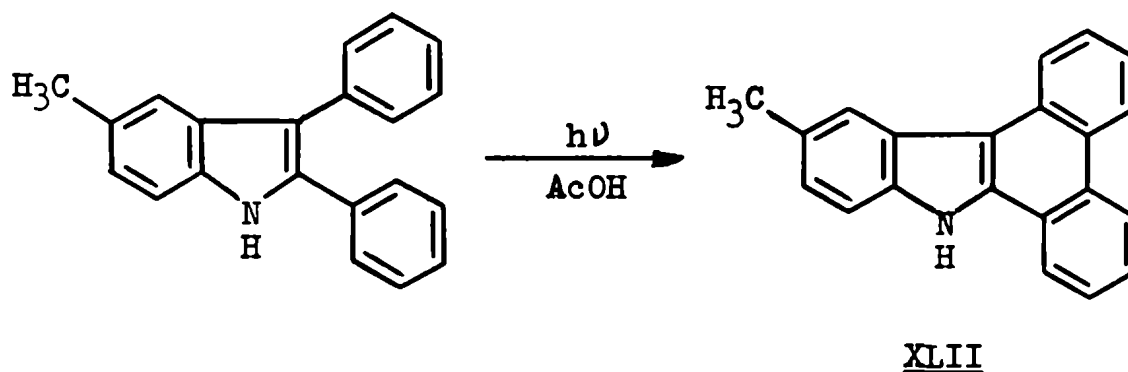
Figura V - Espectro de masa del compuesto XLII

Los espectros u.v. del 2,3-difenil-5-metilindol y de su fotoproducto se representan en la Figura VI.



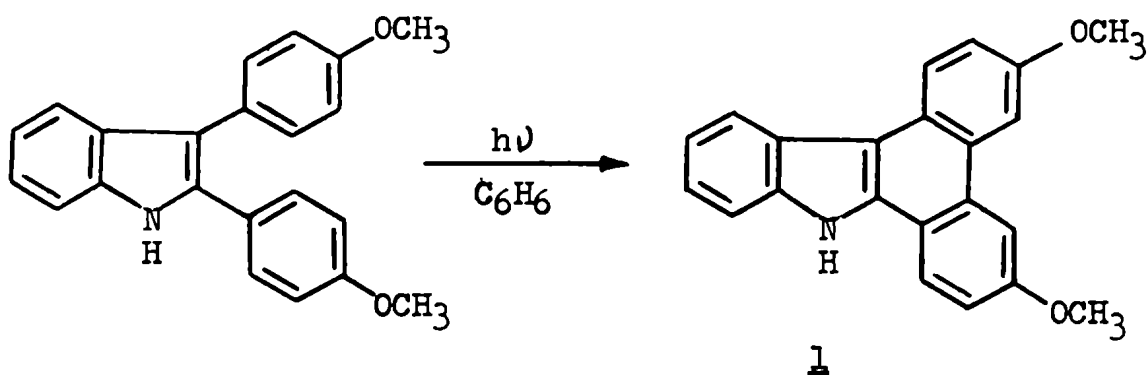
Espectros u.v. del 2,3-difenil-5-metilindol (-·-·-) y de su fotoproducto XLII (- - -)

En base a los datos espectroscópicos y a los del análisis elemental, se le asignó a la sustancia obtenida la estructura de 12-metil-9H-dibenzo[a,c]carbazol (XLII), que provendría de una dehidrociclación fotoquímica del 2,3-difenil-5-metilindol.

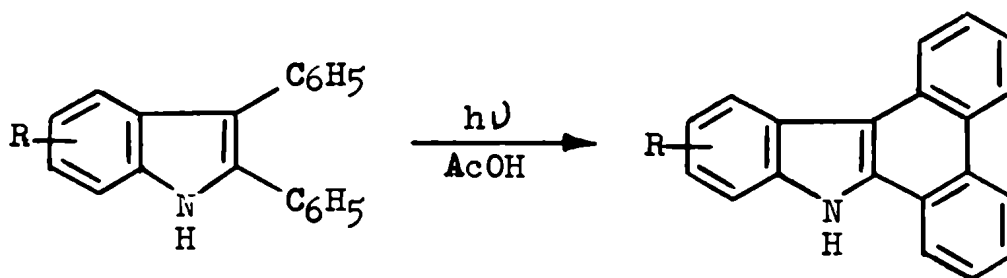


Reacciones similares han sido anteriormente observadas empleando el estilbena y sistemas relacionados, de cuyas irradiaciones con luz ultravioleta se obtuvieron derivados del fenantreno<sup>(1-3)</sup>. La formación fotoquímica de XLII puede explicarse teniendo en cuenta el sistema de cis-estilbena que forman, en el indol de origen, los grupos fenilo de las posiciones 2 y 3 y el doble enlace C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>.

La dehidrociclación fotoquímica de un 2,3-difenilindol fue previamente observada por Szmuszkovicz<sup>(4)</sup>, quien obtuvo el 3,6-dimetoxi-9H-dibenzo [a,c]carbazol (1) a partir del 2,3-bis-(p-metoxifenil)indol.



Con el objeto de profundizar en el estudio de esta fotociclación, se sintetizaron en primer término el 2,3-difenil-, el 2,3-difenil-6-metil- y el 2,3-difenil-7-metilindol. La irradiación de los mismos permitió obtener los correspondientes dibenzocarbazoles (XLI, XLIII y XLIV), cuyas propiedades espectroscópicas (ver Tablas VIII y X) eran similares a las del compuesto XLII.



R = H

R = 6-CH<sub>3</sub>

R = 7-CH<sub>3</sub>

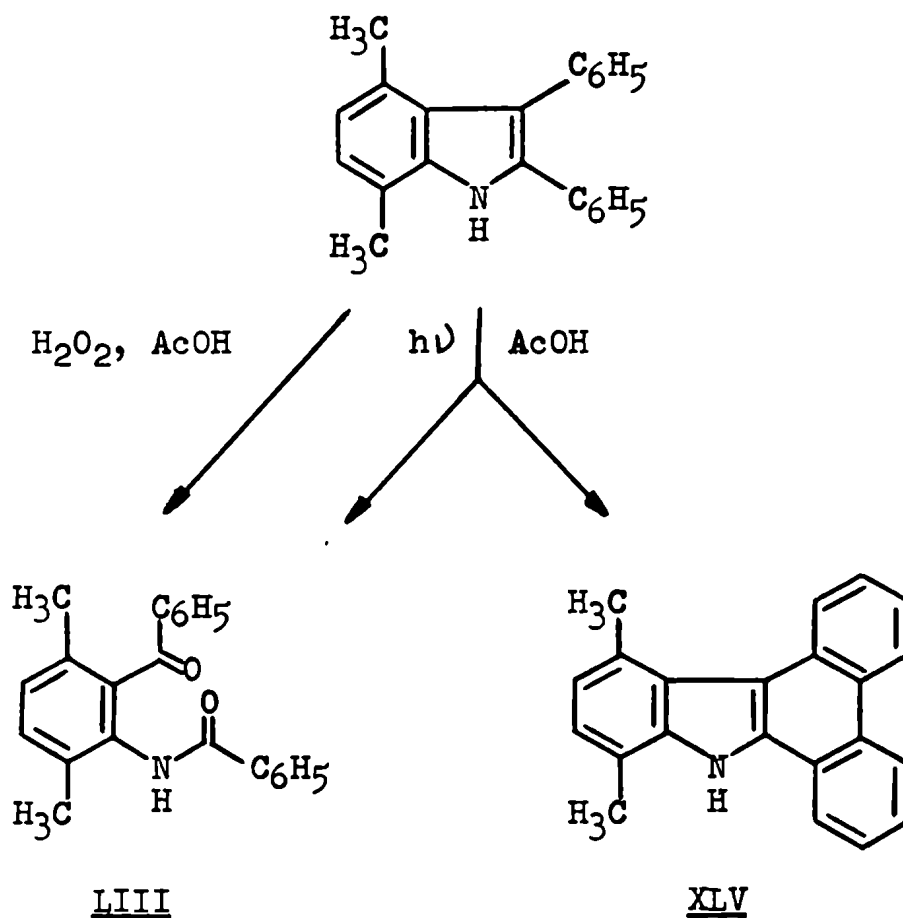
XLI, R = H

XLIII, R = 11-CH<sub>3</sub>

XLIV, R = 10-CH<sub>3</sub>

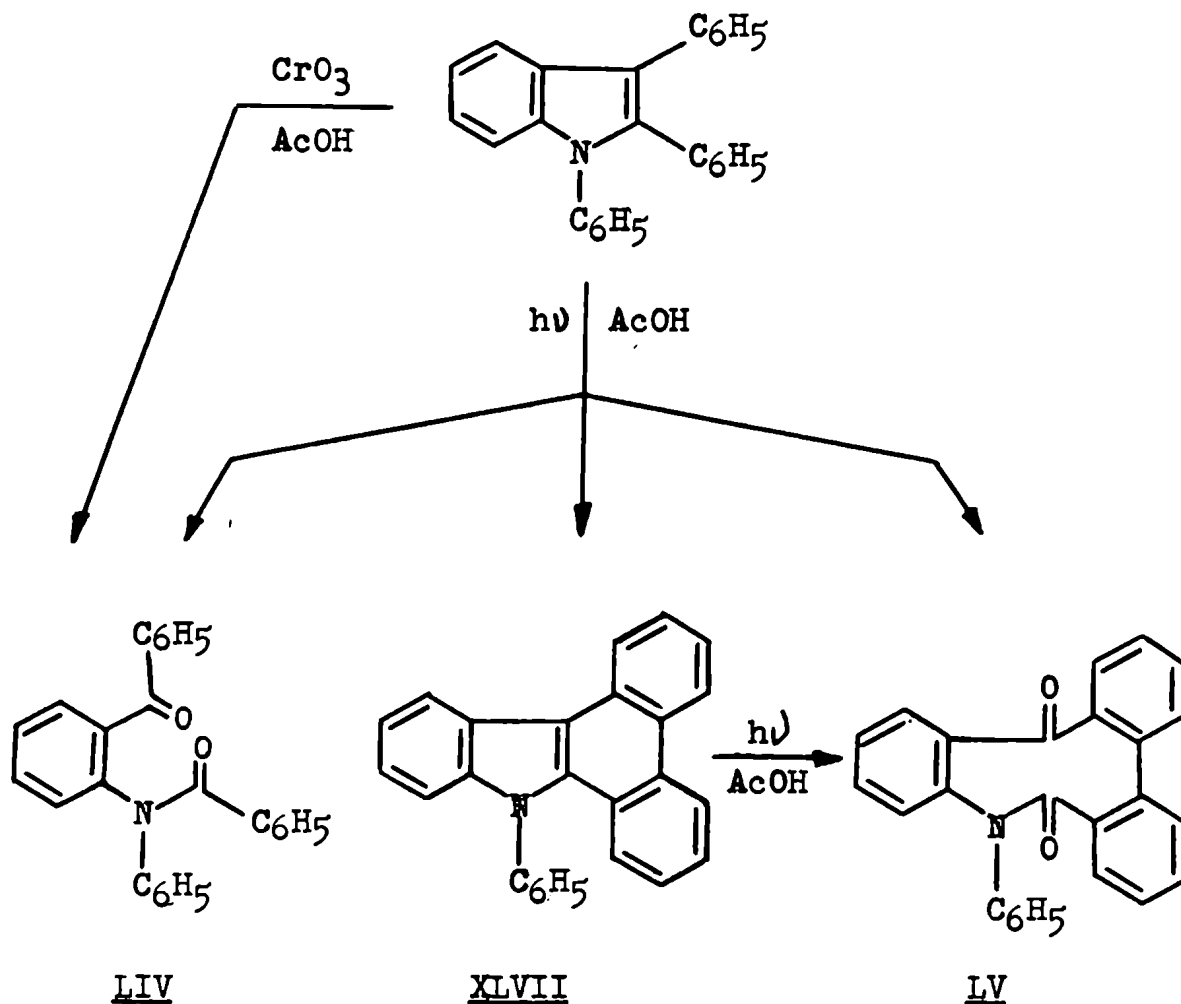
También se sintetizó e irradió el 2,3-difenil-4,7-dimetilindol. Este compuesto, a diferencia de los anteriores,

dió lugar a la formación de dos sustancias que fueron separadas por cromatografía en columna. De la primera fracción eluída se obtuvo el 10,13-dimetil-9H-dibenzo[a,c]carbazol (XLV), con bajo rendimiento (12%). A la sustancia obtenida de la segunda fracción se le asignó la estructura de 3,6-dimetil-2-benzamido-benzofenona (LIII, rend. 21%), en base a sus espectros i.r. y r.m.n. (ver Parte Experimental), y resultó ser idéntica al producto de oxidación del 2,3-difenil-4,7-dimetilindol con ácido peracético, reactivo que produce la ruptura oxidativa del enlace C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> del indol.<sup>(5)</sup>

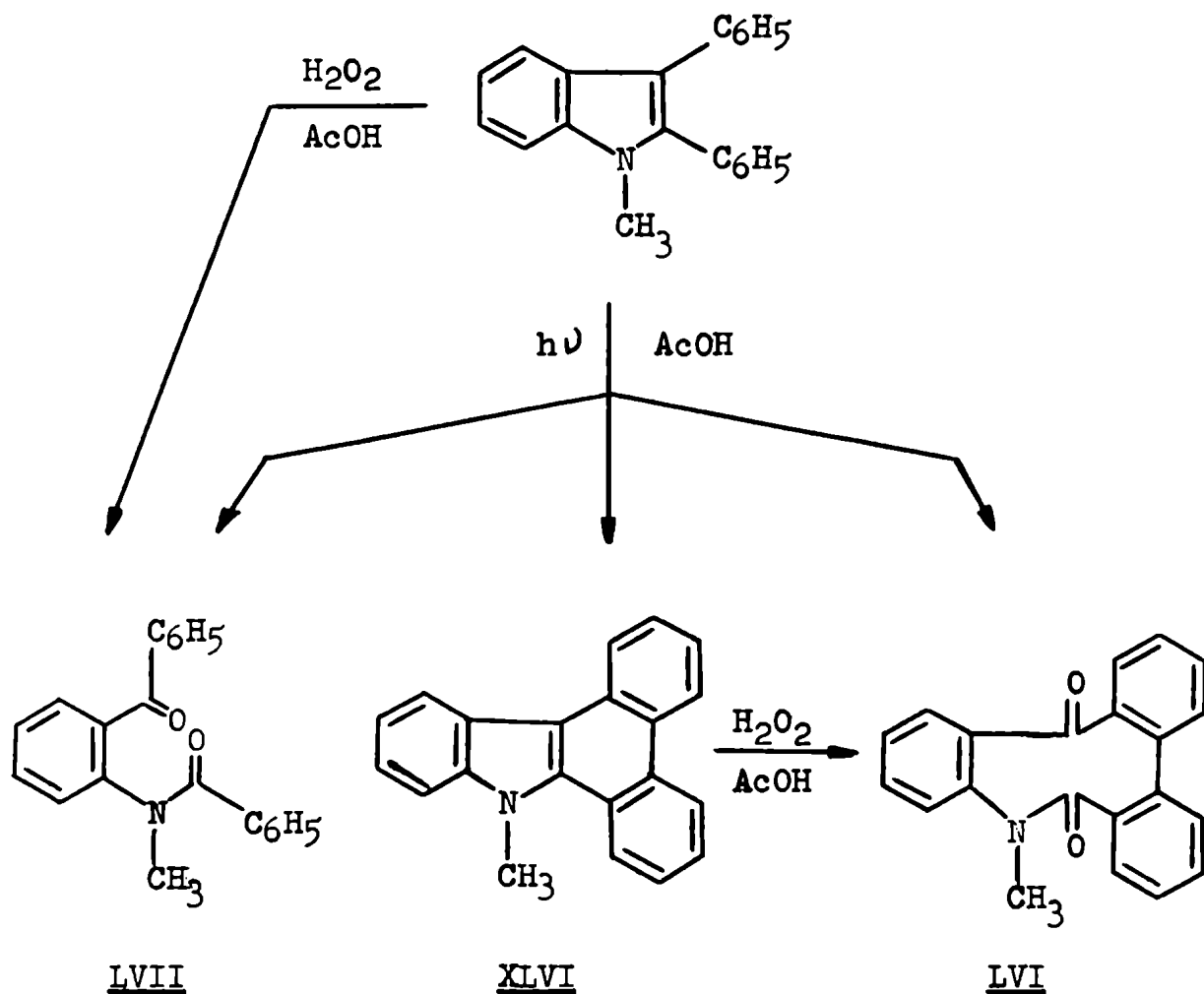


A fin de investigar el efecto de la N-sustitución sobre la fotociclación observada, se sintetizaron el 1-metil-2,3-difenilindol y el 1,2,3-trifenilindol. La irradiación de este último compuesto dió una mezcla de productos que fue resuelta por cromatografía en columna. De la primera fracción eluída se obtuvo el 9-fenil-9H-dibenzo[a,c]carbazol (XLVII) (rend. 37%). La posterior elución de la columna cromatográfica dió dos sustancias cuyos espectros i.r. mostraban la presencia de señales características de grupos carbonilo. A la sustancia proveniente de la tercera fracción se le asignó la estructura de 2-(N-fenilbenzamido)-benzofenona (LIV, rend. 14%, ver Parte Experimental), y resultó ser idéntica al producto obtenido por la acción del ácido crómico sobre el 1,2,3-trifenilindol, reacción de ruptura del enlace C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> del indol que tiene numerosos antecedentes en la literatura (ver Parte 2, Capítulo III).

El análisis elemental de la otra sustancia obtenida por irradiación del 1,2,3-trifenilindol (segunda fracción) indicaba que la composición de la misma era C<sub>26</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> y se le asignó la estructura de 1-fenil-1-aza-(3,4:5,6:8,9)-tribenzociclonona-2,7-diona (LV, rend. 10%). Esta sustancia también pudo ser obtenida por irradiación del dibenzocarbazol XLVII, hecho que aclaraba el origen fotoquímico de la misma. El espectro u.v. de LV está de acuerdo con la estructura propuesta, ya que al destruirse el sistema del dibenzocarbazol la absorción máxima se desplaza hacia longitudes de onda menores.



Resultados similares a los anteriores se obtuvieron de la irradiación del 1-metil-2,3-difenilindol. De la mezcla de reacción se aislaron el 9-metil-9H-dibenzo[a,c]carbazol (XLVI; rend. 25%), la 1-metil-1-aza-(3,4:5,6:8,9)-tribenzociclonona-2,7-diona (LVI, rend. 1%), y la 2-(N-metilbenzamido)benzofenona (LVII, rend. 25%). El origen de estas dos últimas sustancias fue aclarado, puesto que también se obtuvieron por tratamiento con ácido peracético del dibenzocarbazol XLVI y del 1-metil-2,3-difenilindol respectivamente.



En los casos estudiados la formación fotoquímica de dibenzocarbazoles ocurría con rendimientos no demasiado elevados (12-58%), puesto que simultáneamente se formaban otros productos que podían tener un origen radical. A fin de disminuir la importancia de los procesos oxidativos competitivos, se recurrió a irradiar los 2,3-difenilindoles en presencia de iodo, reactivo descrito en la literatura como un oxidante que favorece las fotociclaciones estilbénicas.

El agregado de iodo a las irradiaciones del

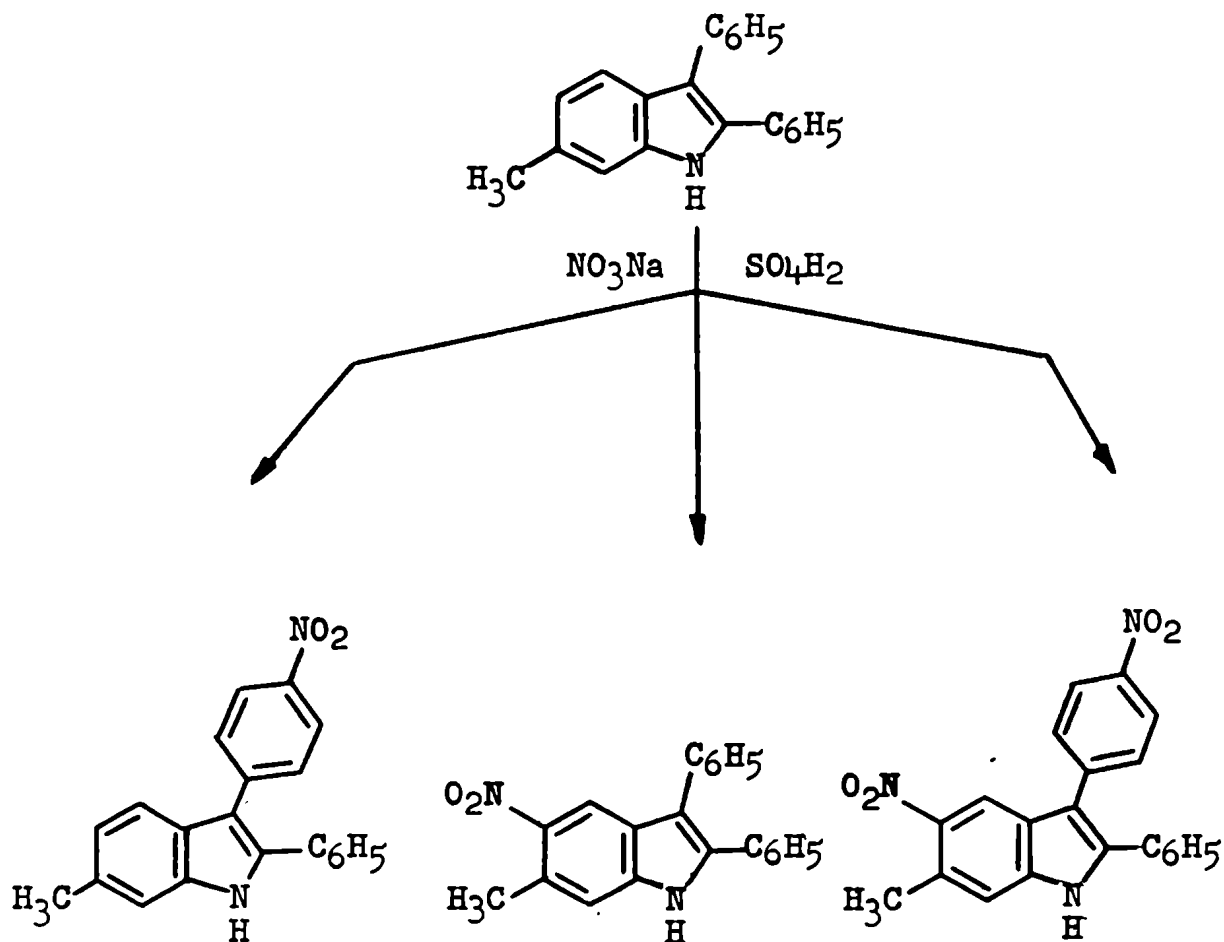
1-metil-2,3-difenilindol y del 1,2,3-trifenilindol permitió incrementar considerablemente los rendimientos de los dibenzocarbazoles XLVI y XLVII, observándose sólo trazas de productos de oxigenación (ver Tabla VIII). En cambio, en el caso del 2,3-difenil-4,7-dimetilindol, el agregado de iodo aumentó los rendimientos de la benzofenona LIII y del dibenzocarbazol XLV.

Estos resultados llevaron a revisar las experiencias realizadas con los otros 2,3-difenilindoles, observándose en todos los casos que el agregado de iodo aumentaba los rendimientos (ver Tabla VIII), y permitía obtener productos de mayor pureza.

Con la finalidad de estudiar la influencia que podía tener un grupo nitro sobre la ciclación del sistema estilbénico, se prepararon diversos derivados nitrados de 2,3-difenilindoles.

La nitración del 2,3-difenil-6-metilindol, en ácido sulfúrico concentrado, dió una mezcla de tres productos que fue resuelta por cromatografía en columna.

El análisis elemental del primer producto eluido indicaba que la composición del mismo era  $C_{21}H_{16}N_2O_2$ , es decir que se trataba de un derivado mononitrado del indol original. La posición del grupo nitro fue establecida en base a datos espectroscópicos. En efecto, el espectro ultravioleta del derivado nitrado resultó ser similar al del 2-fenil-3-(p-nitrofenil)-indol, sustancia preparada de acuerdo al procedimiento descrito por Da Settimo y Saettone<sup>(6)</sup>. Además, los espectros r.m.n. de



ambos compuestos muestran en la zona aromática dos dupletes que pueden ser atribuidos a los hidrógenos 2'-6' y 3'-5' de un grupo fenilo sustituido en para. Sobre la base de estas evidencias se asignó al compuesto la estructura de 2-fenil-3-(p-nitrofenil)-6-metilindol.

El segundo compuesto eluido también era un derivado mononitrado del 2,3-difenil-6-metilindol, pero en su espectro r.m.n. no estaban presentes los dupletes anteriormente

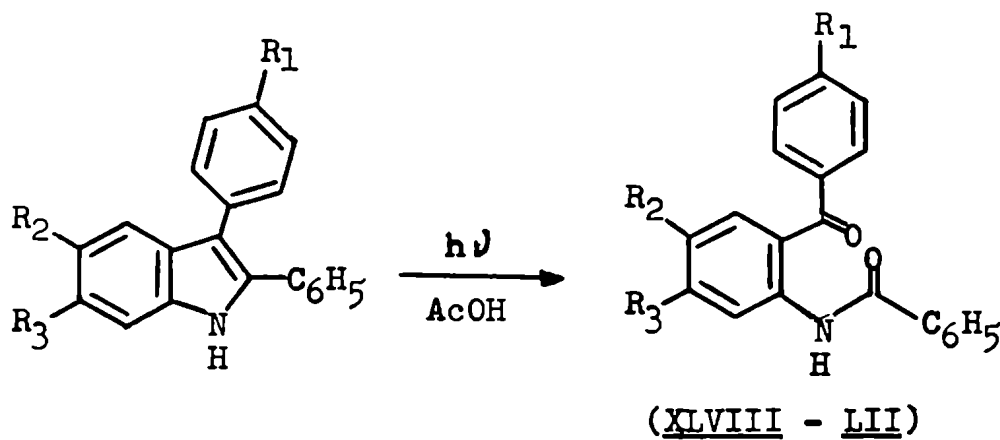
mencionados, lo que permitía descartar la sustitución sobre los grupos fenilo. Además, en dicho espectro r.m.n. se observaba un singulete a  $\delta$  8,35 que indicaba la presencia de un hidrógeno aislado y desprotegido por la vecindad de un grupo nitro. A valores similares aparece el H-4 de los 5-nitroindoles (ver Tabla VI, Capítulo III). En base a estos datos se asignó al segundo compuesto la estructura de 2,3-difenil-5-nitro-6-metilindol. Por otra parte, la posición del grupo nitro está de acuerdo con observaciones previas que indican que entre las posiciones del anillo indólico, la 5 es la preferida para la sustitución en las nitraciones en ácido sulfúrico concentrado<sup>(7)</sup>.

Como en los dos casos precedentes, al tercer producto obtenido se le asignó la estructura de 2-fenil-3-(p-nitrofenil)-5-nitro-6-metilindol, teniendo en cuenta su análisis elemental y sus espectros r.m.n. y u.v. Este último espectro era casi coincidente con el del 2-fenil-3-(p-nitrofenil)-5-nitroindol, sustancia que había sido obtenida por Da Settimo y Saettone<sup>(6)</sup> de la nitración del 2,3-difenilindol.

La irradiación con luz ultravioleta del 2,3-difenil-5-nitro-6-metilindol condujo a la obtención de una sustancia en cuyo espectro i,r. se observaban las señales características de grupos carbonilo. El espectro r.m.n. (ver Tabla XI) indicaba que el grupo metilo presente en la materia prima no había sufrido ninguna transformación. Además, en el espectro

u.v. del fotoproducto la absorción se había desplazado hacia longitudes de onda menores respecto al espectro de la materia prima, indicando que se había perdido la conjugación existente en el indol original. Esto demostraba que se había producido una fotoruptura oxidativa de la unión C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> del anillo indólico, y que el compuesto obtenido era la 2-benzamido-4-metil-5-nitrobenzofenona (L).

La irradiación del 2-fenil-3-(p-nitrofenil)-5-nitro-6-metil-, del 2-fenil-3-(p-nitrofenil)- y del 2-fenil-3-(p-nitrofenil)-5-nitroindol dió resultados similares, obteniéndose en cada caso las o-benzamido-benzofenonas correspondientes (ver Tablas IX y XI). En cambio, el 2,3-difenil-6-nitroindol se recuperó inalterado luego de 20 horas de irradiación.



	<u>XLVIII</u>	<u>XLIX</u>	<u>L</u>	<u>LI</u>	<u>LII</u>
R <sub>1</sub>	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	H	NO <sub>2</sub>	H
R <sub>2</sub>	H	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CO
R <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

Es decir, que la fotoruptura se observaba cuando el grupo nitro estaba unido al fenilo de la posición 3, a la posición 5 del anillo indólico, o a ambas, pero no en el caso en que el grupo nitro sustituyera la posición 6.

La reacción anterior también se observó en el caso del 2,3-difenil-5-acetil-6-metilindol. Este compuesto, preparado de acuerdo al procedimiento descrito por Ritchie<sup>(8)</sup>, dió por irradiación la 2-benzamido-4-metil-5-acetil-benzofenona (LII).

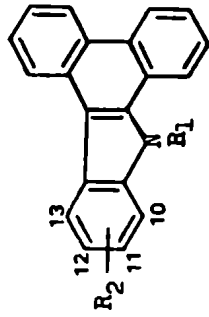


Tabla VIII 9H-Dibenzo[a,c]carbazoles obtenidos por irradiación de 2,3-difenilindoles con luz ultravioleta (solvente: ácido acético; tiempo de irradiación: 2 h)

p.f.	Método A		Método B		Fórmula	Análisis		$\lambda$ máx. nm (log $\epsilon$ )	
	conv	rend	conv	rend		Calc./Enc.	solvente, etanol		
	%	%	%	%		C	H	N	
191-193 <sup>a</sup>	93	58	84	80	C <sub>20</sub> H <sub>13</sub> N	89,86	4,90	5,24	370 (3,60); 353 (3,62); 322 (4,24); 314 inf (4,20); 295 (4,22); 277 inf (4,51); 269 (4,76); 263 (4,77)
236-238 <sup>b</sup>	94	43	87	72	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> N	89,65	5,37	4,98	372 (3,64); 355 inf (3,69); 328 (4,35); 318 inf (4,29); 298 (4,27); 280 inf (4,59); 271 (4,78); 264 (4,79); 238 inf (4,51)
230-232 <sup>b</sup>	88	48	80	57	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> N	89,65	5,37	4,98	372 (3,65); 355 inf (3,67); 327 (4,31); 320 inf (4,29); 296 (4,29); 279 inf (4,55); 270 inf (4,81); 265 (4,86); 238 inf (4,53)
183-185 <sup>c</sup>	84	39	80	64	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> N	89,65	5,37	4,98	354 inf (3,68); 323 (4,31); 315 inf (4,27); 296 (4,30); 267 (4,82)

Tabla VIII cont.

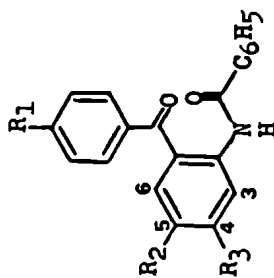
XLV	H	10,13-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	155-157°C	97	12*	98	34*	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> N	89,46 5,80 4,74 89,54 6,09 4,85	323 (4,33); 296 (4,42); 282 inf (4,72); 266 (4,87)
XLVI	CH <sub>3</sub>	H	142-144°C	95	25*	89	65	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> N	89,65 5,37 4,98 89,74 5,37 5,15	358 (3,74); 324 (4,29); 316 inf (4,23); 295 (4,23); 273 (4,81); 265 (4,77);
XLVII	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	196-198°C	95	37*	90	77	C <sub>26</sub> H <sub>17</sub> N	90,93 4,99 4,08 91,20 5,17 4,03	353 (3,74); 322 (4,34); 314 inf (4,27); 294 (4,22); 272 (4,92); 266 (4,93);

Método A: sin agregado de iodo; método B: con agregado de iodo

Solventes de recristalización: a etanol-agua; b benceno; c benceno-éter de petróleo

\* En estos casos también se aislaron productos de oxidación de los correspondientes 2,3-difanilindoles y de sus dibenzocarbazoles (ver Parte Experimental).

Tabla IX  
 o-Benzamido-benzofenonas obtenidas por irradiación de 2,3-difenil-nitro-  
 indoles y del 2,3-difenil-5-acetil-6-metilindol con luz ultravioleta  
 (solvente: ácido acético)



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	p.f.	tiempo irr. (h)	conv. %	rend. %	Fórmula	Análisis Calc./Enc.	λ <sub>máx.</sub> nm (log ε)
XLVIII	NO <sub>2</sub>	H	H	186-189 <sup>o</sup> <sub>a</sub>	20	77	31	C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	Ref. 6; p.f. 187-189 <sup>o</sup>	306 (4,26); 248 (4,36)
XLIX	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	H	262-264 <sup>o</sup> <sub>b</sub>	6	85	55	C <sub>20</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	Ref. 6; p.f. 262-264 <sup>o</sup>	265 inf (4,03)
L	H	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	170-171 <sup>o</sup> <sub>a</sub>	4	95	44	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	69,99 4,48 7,77 69,82 4,75 7,72	325 inf (4,16); 253 (4,43)
LI	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	234-235 <sup>o</sup> <sub>b</sub>	10	95	32	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	62,22 3,73 10,37 62,09 3,92 10,26	266 (3,48)
LII	H	CH <sub>3</sub> CO	CH <sub>3</sub>	180-182 <sup>o</sup> <sub>a</sub>	15	100	38	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> NC <sub>3</sub>	77,29 5,36 3,92 77,26 5,70 3,89	335 (3,94); 288 inf (4,31); 261 (4,54)

Solventes de recristalización: a etanol; b ácido acético;

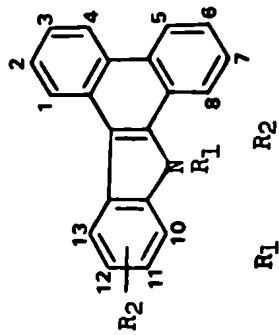
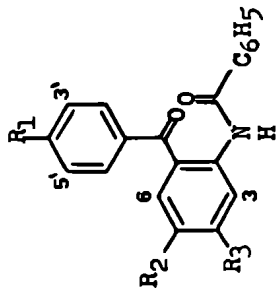


Tabla X  
Espectros r.m.n. de los 9H-dibenzo[a,c]carbazoles  
(valores  $\delta$  ; solvente DMSO-d<sub>6</sub>)\*

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	Protones aromáticos	NH
XL I	H	H	--	H <sub>2</sub> , H <sub>3</sub> , H <sub>6</sub> , H <sub>7</sub> , H <sub>10</sub> , H <sub>11</sub> y H <sub>12</sub> H <sub>1</sub> , H <sub>4</sub> , H <sub>5</sub> , H <sub>8</sub> y H <sub>13</sub>	7,25-8,13 8,63-9,18
XL II	H	12-CH <sub>3</sub>	2,63	H <sub>2</sub> , H <sub>3</sub> , H <sub>6</sub> , H <sub>7</sub> , H <sub>10</sub> y H <sub>11</sub> H <sub>1</sub> , H <sub>4</sub> , H <sub>5</sub> , H <sub>8</sub> y H <sub>13</sub>	7,25-8,06 8,41-9,11
XL III	H	11-CH <sub>3</sub>	2,60	H <sub>12</sub> 7,30 (dd, J <sub>10,12</sub> 2 cps; J <sub>12,13</sub> 9 cps) H <sub>2</sub> , H <sub>3</sub> , H <sub>6</sub> , H <sub>7</sub> y H <sub>10</sub> H <sub>1</sub> , H <sub>4</sub> , H <sub>5</sub> , H <sub>8</sub> y H <sub>13</sub>	12,45 7,56-8,10 8,45-9,18
XL IV	H	10-CH <sub>3</sub>	2,80	H <sub>2</sub> , H <sub>3</sub> , H <sub>6</sub> , H <sub>7</sub> , H <sub>11</sub> y H <sub>12</sub> H <sub>1</sub> , H <sub>4</sub> , H <sub>5</sub> , H <sub>8</sub> y H <sub>13</sub>	12,00 7,25-8,08 8,38-9,13
XL V	H	10,13-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2,70 (10) 3,05 (13)	H <sub>11</sub> y H <sub>12</sub> H <sub>2</sub> , H <sub>3</sub> , H <sub>6</sub> y H <sub>7</sub> H <sub>1</sub> , H <sub>4</sub> , H <sub>5</sub> y H <sub>8</sub>	11,70 6,90-7,22 7,30-7,88 8,70-9,10
XL VI	CH <sub>3</sub>	H	4,43	H <sub>2</sub> , H <sub>3</sub> , H <sub>6</sub> , H <sub>7</sub> , H <sub>10</sub> , H <sub>11</sub> y H <sub>12</sub> H <sub>1</sub> , H <sub>4</sub> , H <sub>5</sub> , H <sub>8</sub> y H <sub>13</sub>	-- 7,33-8,00 8,58-9,13
XL VII	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	--	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , H <sub>2</sub> , H <sub>3</sub> , H <sub>6</sub> , H <sub>7</sub> , H <sub>8</sub> , H <sub>10</sub> , H <sub>11</sub> y H <sub>12</sub> H <sub>1</sub> , H <sub>4</sub> , H <sub>5</sub> y H <sub>13</sub>	-- 7,00-8,10 8,63-9,11

\* Todos estos espectros se caracterizaron por presentar dos grupos complejos de señales en la zona aromática. La asignación de los protones involucrados en cada grupo se realizó teniendo en cuenta los efectos de protección y desprotección de los anillos aromáticos.

Tabla XI  
Espectros r.m.n. de las  $\alpha$ -benzamido-benzofenonas obtenidas por irradiación de 2,3-difenilnitroindoles y del 2,3-difenil-5-acetil-6-metilindol con luz ultravioleta (valores  $\delta$  ; solvente D<sub>2</sub>O-d<sub>6</sub>)



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Protones aromáticos	NH
XLVIII	NO <sub>2</sub>	H	H	--	E <sub>3</sub> y H <sub>5</sub> ; 8,26 (d, J 9 cps); 7,25-7,75 (11 H)	11,83
XLIX	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	H	--	7,33-8,70	11,25
L	H	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	2,66	H <sub>3</sub> 8,05; H <sub>6</sub> 8,15; 7,30-7,90 (10 H)	11,10
LI	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	2,66	7,35-8,40	11,10
LII	H	CH <sub>3</sub> CO	CH <sub>3</sub>	2,53 y 2,58	7,36-8,03	11,03

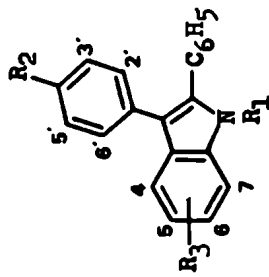


Tabla XII Espectros r.m.n. de los 2,3-difenilindoles usados en las reacciones fotoquímicas (valores  $\delta$ ; solvente DMSO-d<sub>6</sub>)

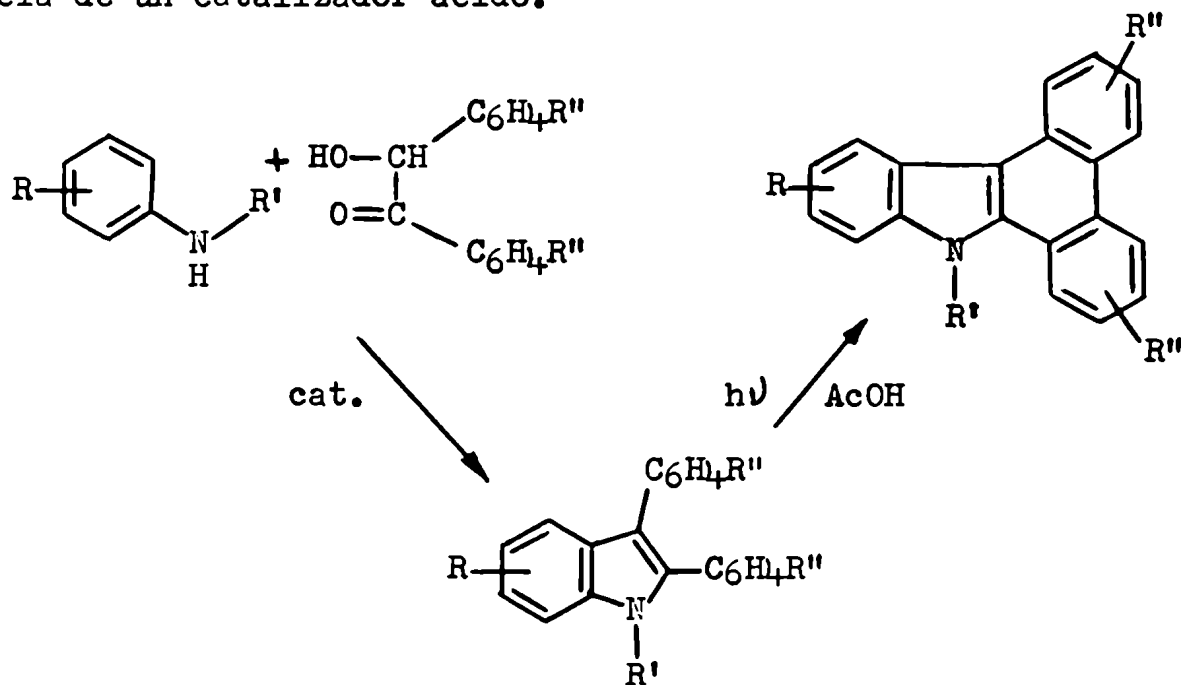
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Protones aromáticos	NH	Ref.
H	H	H	---	6,98-7,61	11,51	8
H	H	5-CH <sub>3</sub>	2,38	H <sub>6</sub> 7,05 (dd, J <sub>4,6</sub> 2 cps; J <sub>6,7</sub> 8 cps); otros protones 7,25-7,75	11,63	8
H	H	6-CH <sub>3</sub>	2,45	H <sub>5</sub> 6,95 (dd, J <sub>5,7</sub> 2 cps; J <sub>4,5</sub> 8 cps); otros protones 7,23-7,63	11,46	este trabajo
H	H	7-CH <sub>3</sub>	2,61	7,03-7,75	11,46	8
H	H	4,7-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1,96 (4)	H <sub>5</sub> ( $\delta$ H <sub>6</sub> ) 6,65 (d, J <sub>5,6</sub> 8 cps);	11,10	8
			2,53 (7)	H <sub>6</sub> ( $\delta$ H <sub>5</sub> ) 6,88 (d, J <sub>5,6</sub> 8 cps); otros protones 7,20-7,50		
CH <sub>3</sub>	H	H	3,65	7,00-7,80	---	8
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	---	7,16-7,75	---	21

Tabla XII cont.

H	H	6-NO <sub>2</sub>	--	H <sub>4</sub> 7,60 (d, J <sub>4,5</sub> 9 cps); H <sub>5</sub> 7,96 (dd, J <sub>5,7</sub> 2 cps; J <sub>4,5</sub> 9 cps); H <sub>7</sub> 8,35 (d, J <sub>5,7</sub> 2 cps); otros protones 7,28-7,55	12,36	6
H	NO <sub>2</sub>	H	--	H <sub>2</sub> y H <sub>6</sub> : 7,71 (d, J 9 cps); H <sub>3</sub> y H <sub>5</sub> : 8,36 (d, J 9 cps); otros protones 7,16-7,90	12,03	6
H	NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub>	--	H <sub>4</sub> 8,46 (d, J <sub>4,6</sub> 2 cps); H <sub>6</sub> 8,15 (dd, J <sub>4,6</sub> 2 cps; J <sub>6,7</sub> 9 cps); H <sub>7</sub> , H <sub>2</sub> y H <sub>6</sub> : 7,55-7,80; H <sub>3</sub> y H <sub>5</sub> : 8,31 (d, J 9 cps); C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 7,48	12,60	6
H	H	5-NO <sub>2</sub> , 6-CH <sub>3</sub>	2,71	H <sub>4</sub> 8,35; otros protones 7,40-7,75	12,31	este trabajo
H	NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub> , 6-CH <sub>3</sub>	2,70	H <sub>4</sub> 8,38; H <sub>7</sub> y C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 7,42-7,68; H <sub>2</sub> y H <sub>6</sub> : 7,71 (d, J 9 cps); H <sub>3</sub> y H <sub>5</sub> : 8,36 (d, J 9 cps)	12,46	este trabajo
H	H	5-COCH <sub>3</sub> , 6-CH <sub>3</sub>	2,43 2,48	H <sub>4</sub> 7,90; otros protones 7,13-7,53	11,53	8

Parte 2 - Discusión de los resultados anteriores

Los resultados obtenidos de las irradiaciones con luz ultravioleta de los 2,3-difenilindoles (ver Tabla VIII) permiten establecer que este método es conveniente para la obtención de derivados del dibenzo[a,c]carbazol. El mismo es particularmente útil cuando puede ser complementado con el procedimiento descrito por Japp y Murray<sup>(8)</sup> para la síntesis de 2,3-difenilindoles, que consiste en el calentamiento de una mezcla de una amina aromática y una benzoina, en presencia de un catalizador ácido.



Sin embargo, la ciclación a dibenzocarbazoles no es el único proceso fotoquímico observado en la irradiación de los 2,3-difenilindoles. En efecto, en algunos casos también se aislaron *o*-benzamido-benzofenonas y 1-aza-tribenzociclononadionas,

productos provenientes de la foto-oxigenación de los difenilindoles y de los dibenzocarbazoles respectivamente. Es por ello que, al intentar la síntesis de dibenzocarbazoles por este procedimiento, debe tenerse presente la naturaleza y posición de los grupos sustituyentes en el indol de origen. Ambos factores influyen en el curso de la reacción fotoquímica y llevan a agrupar los 2,3-difenilindoles en tres clases.

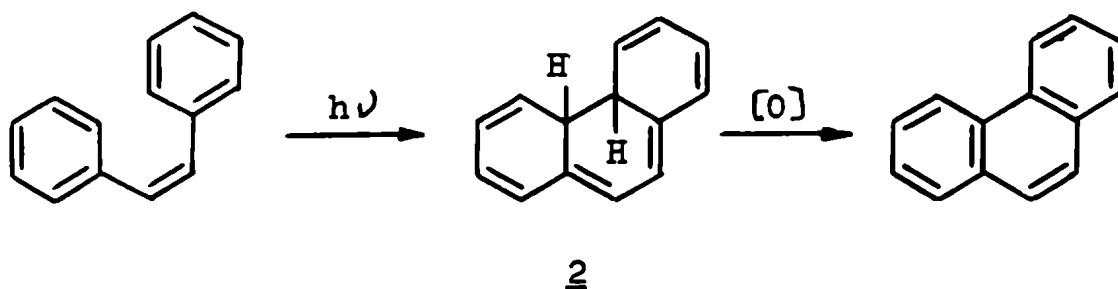
Una primera clase la constituyen aquellos 2,3-difenilindoles que sólo forman dibenzocarbazoles. Los ejemplos de ese tipo estudiados en el presente trabajo son el 2,3-difenilindol y sus derivados metilados en las posiciones 5, 6 y 7.

Dentro de la segunda clase están los 2,3-difenilindoles que dan como únicos fotoproductos o-benzamido-benzofenonas. Se trata de difenilindoles sustituidos con grupos nitró o acetilo, grupos que inhiben la formación de dibenzocarbazoles según se discute más adelante.

Por último, están los 2,3-difenilindoles que dan, conjuntamente con el dibenzocarbazol, productos de foto-oxigenación. En esta situación se encuentran el 2,3-difenil-4,7-dimetilindol, el 1-metil-2,3-difenilindol y el 1,2,3-trifenilindol.

Como ya se ha mencionado, la fotociclación de 2,3-difenilindoles es un proceso semejante a la transformación del estilbena en fenantreno. Esta última reacción fotoquímica ha sido ampliamente estudiada por varios autores<sup>(10-13)</sup> y, aunque existen algunas dudas sobre determinados aspectos, el

mecanismo más aceptado para la misma implica la excitación electrónica de una molécula de cis-estilbeno que luego se cicla para dar un dihidrointermediario 2, el cual por posterior oxidación se transforma en fenantreno.



La ciclación del estilbeno también se ha observado utilizando el isómero trans, aunque se ha demostrado que en este caso ocurre una fotoisomerización previa que lo transforma en cis-estilbeno.

En el caso de los 2,3-difenilindoles, los sustituyentes fenilo y la doble unión C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> del indol forman un sistema de cis-estilbeno y se tiene así una configuración propicia para la fotociclación.

El proceso fotofísico primario en la ciclación del cis-estilbeno parece involucrar la excitación electrónica del compuesto hasta su primer estado excitado con configuración electrónica singulete (S<sub>1</sub>). Están de acuerdo con esto las experiencias con sensibilizadores y desactivadores del estado triplete<sup>(14)</sup>. En cambio, la fotoisomerización cis-trans del estilbeno sería un proceso que se produce a partir del estado excitado triplete (T<sub>1</sub>).

Esto permite explicar la inhibición que ejercen

sobre la fotociclación grupos como el acetilo o el nitro, ya que se ha demostrado<sup>(15)</sup> que los mismos aumentan la probabilidad del entrecruzamiento de sistema  $S_1 \rightsquigarrow T_1$ . De igual modo, es probable que la ciclación de los 2,3-difenilindoles ocurra a partir de un estado excitado  $S_1$ . Tal suposición parece justificada por la inhibición que sufre la ciclación de estas sustancias cuando se encuentran presentes en su molécula grupos nitro o acetilo. Cuando el difenilindol está sustituido por uno de los grupos mencionados, el estado excitado  $S_1$ , a partir del cual se supone que ocurre la fotociclación, podría sufrir una rápida transformación  $S_1 \rightsquigarrow T_1$ .

En ciertos sistemas análogos al estilbeno, la falta de fotociclación se ha atribuido a una baja densidad electrónica sobre los átomos de carbono encargados de formar el nuevo enlace<sup>(11)</sup>. En base a esto se ha desarrollado una correlación empírica empleando la teoría de orbitales moleculares<sup>(12)</sup>. En ella se tiene en consideración el estado excitado de la molécula y se calculan los índices de valencia libre de los átomos de carbono que van a participar de la reacción; si la suma de esos índices es mayor que 1 la correlación establece que ocurrirá la ciclación.

Sin embargo, no parece probable que la inhibición de la fotociclación en los 2,3-difenilindoles sustituidos por grupos nitro o acetilo pueda ser exclusivamente atribuida a una disminución en la densidad electrónica. Esta tal vez podría ser la causa cuando el sustituyente está unido

directamente al sistema estilbénico (por ejemplo, 2-fenil-3-(p-nitrofenil)indol), pero es dudoso que el mismo efecto inhibitorio sea ejercido desde una posición tan distante como la 5 (por ejemplo, 2,3-difenil-5-nitro-6-metilindol).

Varios autores<sup>(13,16)</sup> trataron de vincular los resultados de la fotociclación estilbénica con los datos aportados por los espectros de masa de los compuestos sometidos a irradiación, dado que existe una buena correlación entre las reacciones unimoleculares producidas por impacto electrónico y las reacciones fotoquímicas producidas por la luz ultravioleta no ionizante<sup>(17)</sup>. Según Timmons<sup>(13)</sup> parece probable que aquellos compuestos que no ciclan en el espectrómetro, no fotociclan en condiciones normales, sin que la inversa sea necesariamente cierta. Si la fotociclación se produce, entonces la ciclodehidrogenación debería ocurrir por impacto electrónico dando iones cíclicos (M-1) y (M-2) de abundancia relativa mayor al 5%. Esta correlación también se ha observado en algunos 2,3-difenilindoles. En efecto, los espectros de masa del 2,3-difenilindol y el 2,3-difenil-6-metilindol, compuestos que dan por irradiación dibenzocarbazoles con buenos rendimientos (84 y 57% respectivamente), presentan señales a (M-1) y (M-2) con una abundancia relativa superior al 10% (ver Tabla XIII), mientras que en los casos del 2,3-difenil-5-nitro-6-metilindol y el 2-fenil-3-(p-nitrofenil)-5-nitro-6-metilindol, compuestos que no fotociclan, no se observan las señales anteriores. Debe también mencionarse que en los dos casos restan-

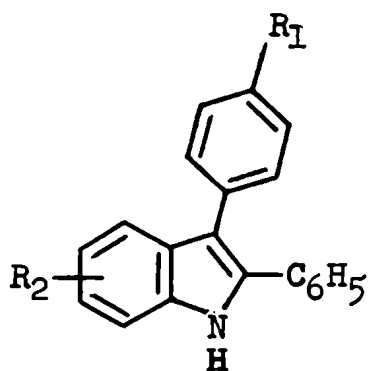


Tabla XIII  
Espectros de masa de los  
2,3-difenilindoles

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	M <sup>+</sup> (%)	M <sup>+</sup> -1 (%)	M <sup>+</sup> -2 (%)
H	H	269 (100)	268 (34)	267 (34)
H	5-CH <sub>3</sub>	283 (100)	282 (7)	281 (3)
H	6-CH <sub>3</sub>	283 (100)	282 (32)	281 (10)
H	7-CH <sub>3</sub>	283 (100)	282 (3)	281 (1)
H	5-NO <sub>2</sub> 6-CH <sub>3</sub>	328 (100)	--	--
NO <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub> 6-CH <sub>3</sub>	373 (100)	--	--

tes, las correspondientes señales se presentan con una abundancia relativa menor al 10%, aún cuando estos indoles fotociclan con facilidad.

Ha sido bien establecido que, después de la excitación electrónica, el siguiente paso en la fotociclación del estilbena es la formación de un dihidro-intermediario 2. En algunos casos se han llegado a obtener los espectros r.m.n. y u.v. de estos intermediarios<sup>(18,10)</sup>.

Basándose en consideraciones teóricas<sup>(11)</sup>, se ha propuesto para los dihidrointermediarios de los derivados del estilbena que los hidrógenos 4a y 4b tendrían configuración trans. Esto también está de acuerdo con la regla de Woodward-Hoffmann<sup>(19)</sup> para una reacción electrocíclica, regla que predice que el producto de ciclación que se forma a partir del primer estado excitado de un sistema hexatriénico como el del cis-estilbena, poseerá geometría trans.

También se ha argumentado<sup>(16)</sup> que como en el espectro de masa del cis-estilbena se observa la pérdida sucesiva de los hidrógenos de las posiciones orto (H<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>'), se supone que, en el dihidrointermediario, los mismos están en relación trans ya que si lo estuvieran en cis podría esperarse que se eliminara una molécula de hidrógeno en un solo paso.

En los espectros de masa de algunos 2,3-difenilindoles (ver Tabla XIII) la señales a (M-1) y (M-2) aparecen con una intensidad apreciable, lo que hace suponer que en la ciclación fotoquímica de los mismos se forma un dihidro-

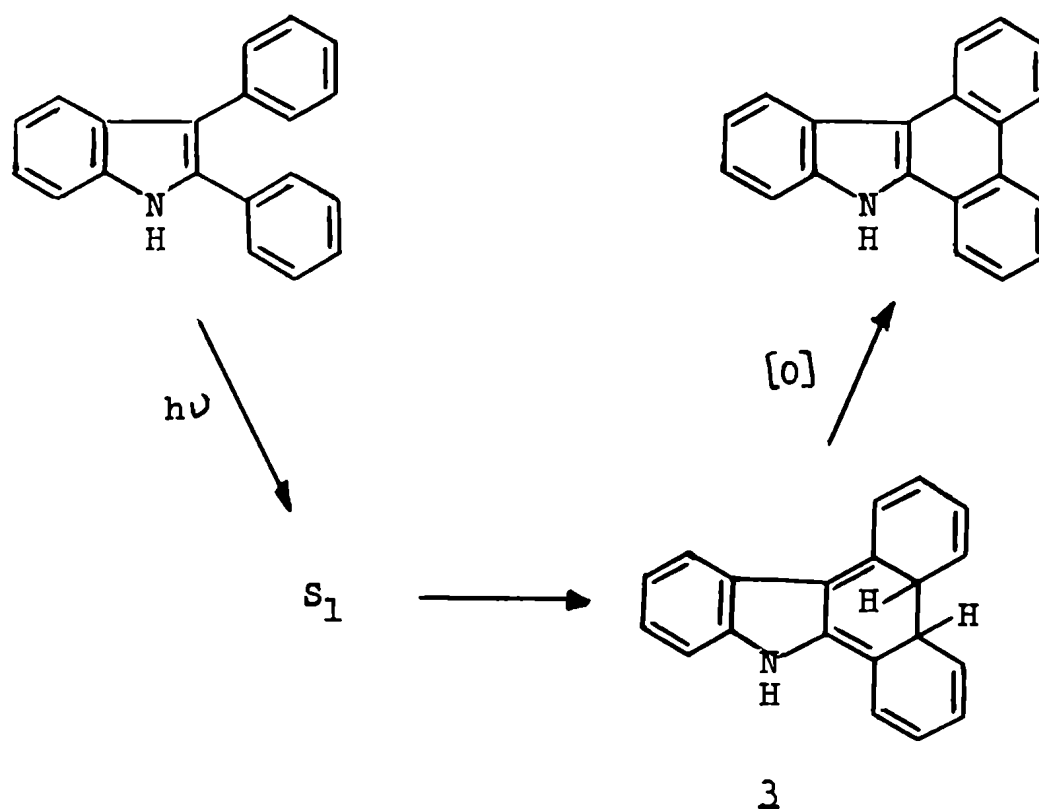
intermediario, que posee una configuración trans.

La oxidación del dihidrointermediario es la tercera etapa del proceso de formación de fenatreno. La naturaleza de dicha oxidación no ha sido completamente aclarada, y se supone que la misma puede proceder tanto por via térmica como fotoquímica<sup>(10)</sup>. En cualquiera de los dos casos es necesario la presencia de un oxidante, puesto que si no la reacción no se completa, y, al suspender la irradiación, el dihidrointermediario se reconvierte en materia prima. Mallory<sup>(3)</sup> observó que la mezcla iodo-oxígeno era el oxidante más eficaz de los dihidrointermediarios, y postuló que el iodo formaría ácido iodhídrico, el cual sería oxidado por el oxígeno regenerando el iodo. También se han empleado otros agentes oxidantes tales como selenio, cloranilo<sup>(3)</sup> o cloruro cúprico<sup>(20)</sup>.

La ventaja del empleo de la mezcla iodo-oxígeno como oxidante también se comprobó en las irradiaciones de los difenilindoles. Como ya se ha mencionado anteriormente, el agregado de iodo en la solución a irradiar aumentaba considerablemente el rendimiento de los dibenzocarbazoles (ver Tabla VIII).

En base a lo discutido anteriormente se puede suponer que la fotociclación de los 2,3-difenilindoles sigue un curso similar a la de los derivados del estilbeno. Es decir que, en primer término, la absorción de la luz ultravioleta produce una transición electrónica en la molécula del difenilindol hacia un estado singulete excitado  $S_1$ . En un segundo

paso, los sustituyentes fenilo de las posiciones 2 y 3 se unen para dar el dihidrointermediario 3 probablemente con una configuración trans. Este dihidrointermediario se oxida luego al dibenzocarbazol correspondiente.



Como ya ha sido mencionado, la presencia de grupos nitro o acetilo en la molécula inhibe la fotociclación del difenilindol respectivo, debido probablemente al fácil entrecruzamiento de sistema  $S_1 \rightsquigarrow T_1$  que ellos provocan. Este comportamiento es similar al observado en estilbenos sustituidos por los mismos grupos, pero a diferencia de estos últimos, los difenilindoles mencionados dan lugar a una reacción de ruptura oxidativa del doble enlace  $C_2-C_3$  con formación de o-benzamido-

benzofenonas. En cambio, en las irradiaciones con luz ultravioleta del 2,3-difenil- o de los 2,3-difenil-metil(Bz)indoles no pudo detectarse la formación de benzofenonas.

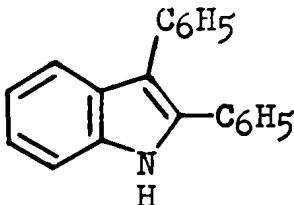
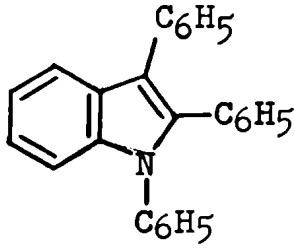
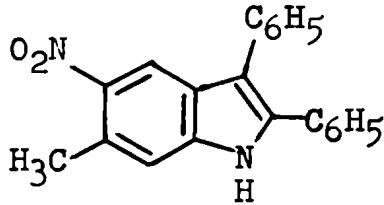
En la suposición de que la reacción de foto-oxigenación que produce las o-benzamido-benzofenonas involucraba al primer estado excitado con configuración electrónica triplete ( $T_1$ ) se procedió a irradiar una solución del 2,3-difenil-5-nitro-6-metilindol en etanol empleando una lámpara de tungsteno y azul de metileno como sensibilizador. El rendimiento de la benzamidobenzofenona L fue superior al obtenido en la irradiación del mismo indol en solución de ácido acético con luz ultravioleta, aún a pesar de una menor conversión (ver Tabla XIV).

La irradiación del 1,2,3-trifenilindol con sensibilizador también produjo un considerable aumento en el rendimiento de la o-benzamido-benzofenona LIV, mientras que el dibenzocarbazol XLVII sólo se aisló en pequeña cantidad.

El resultado más interesante se obtuvo al irradiar en las condiciones ya descritas el 2,3-difenilindol, puesto que de dicha reacción se aisló la o-benzamido-benzofenona (LVIII) con un rendimiento del 50%, mientras que sólo se observaron trazas del correspondiente dibenzocarbazol XLI. En las irradiaciones del mismo indol con luz ultravioleta, tanto en solución de ácido acético como de etanol, no se observó la formación de o-benzamido-benzofenona, compuesto que se comprobó es estable frente a la luz ultravioleta.

Tabla XIV

Productos obtenidos por irradiación de 2,3-difenilindoles empleando una lámpara de mercurio y una lámpara de tungsteno

Compuesto	Método	Conv. %	Dibenzocarb. %	Benzof. %
	A	93	58	--
	C	98	vest.	50
	A	95	47*	14
	C	68	6	47
	A	95	--	44
	C	78	--	47

Método A: irradiación en ácido acético con lámpara de mercurio

Método C: irradiación en etanol con lámpara de tungsteno y azul de metileno como sensibilizador

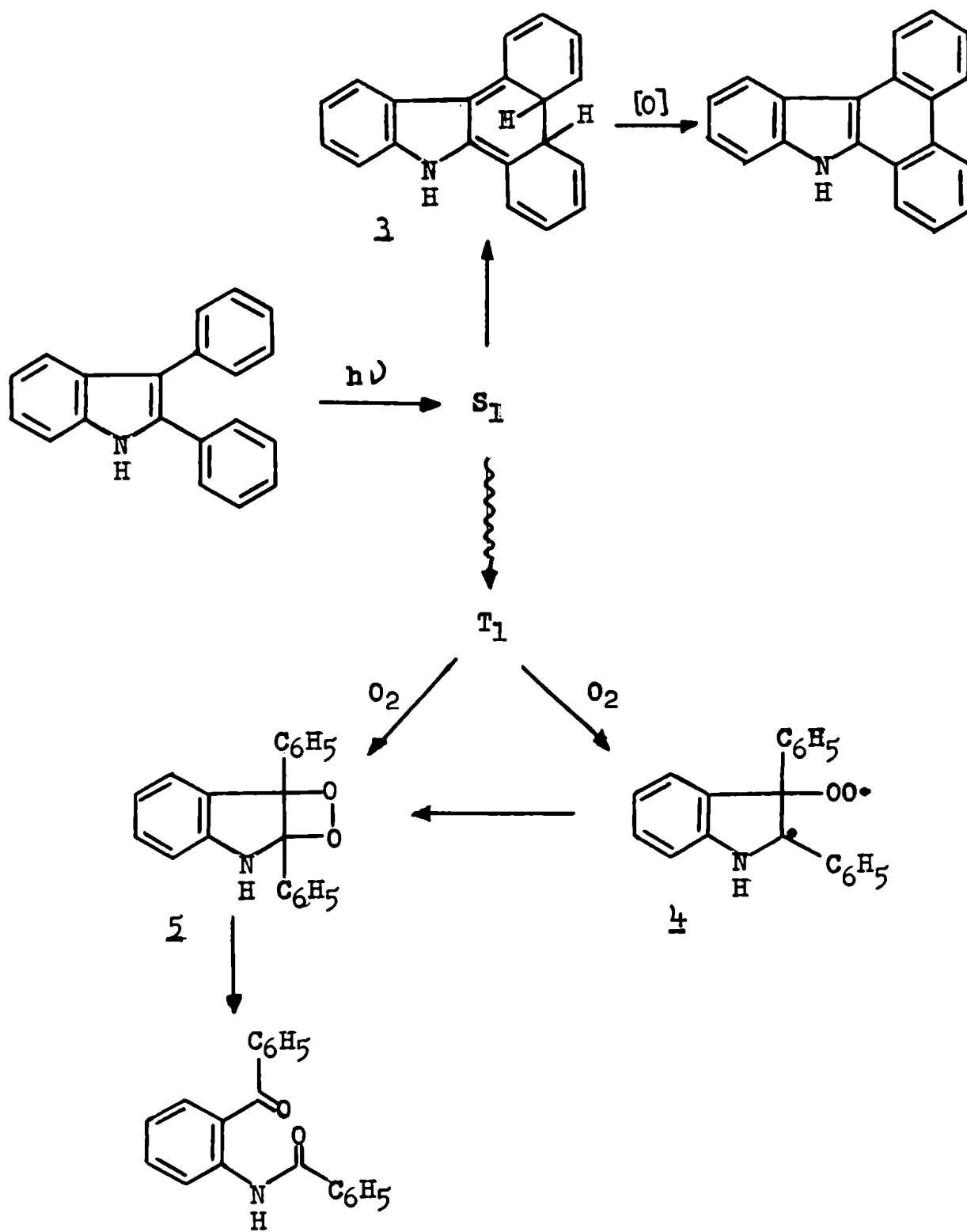
\* Se considera la suma de los rendimientos de XLVII y de LV

Los resultados anteriores permiten suponer que al irradiar el 2,3-difenilindol con luz ultravioleta se produce la excitación del compuesto a su primer estado excitado con configuración electrónica singulete ( $S_1$ ). (Esquema IV). A partir de ese estado podría producirse la ciclación al dihidrointermediario 3 cuya posterior oxidación produciría el dibenzocarbazol. Si la ciclación a 3 está dificultada por factores estéricos (por ejemplo, en el caso del 2,3-difenil-4,7-dimetilindol) o la oxidación del dihidrointermediario 3 no es lo suficientemente eficiente (como surge de la comparación de los resultados de las irradiaciones con y sin iodo del 1,2,3-trifenilindol y del 1-metil-2,3-difenilindol; ver Tabla VIII), el entrecruzamiento de sistema  $S_1 \rightsquigarrow T_1$  podría competir con la formación del dihidrointermediario 3 produciéndose entonces o-benzamido-benzofenonas a partir de  $T_1$ . La formación de tales compuestos en las irradiaciones sin iodo del 1-metil-2,3-difenil- y el 1,2,3-trifenilindol puede también explicarse admitiendo que la N-sustitución favorece el entrecruzamiento de sistema  $S_1 \rightsquigarrow T_1$ .

En aquellos casos en que la probabilidad del entrecruzamiento  $S_1 \rightsquigarrow T_1$  está aumentada por la presencia de grupos nitro o acetilo en la molécula, la formación de o-benzamido-benzofenonas es el único proceso observado.

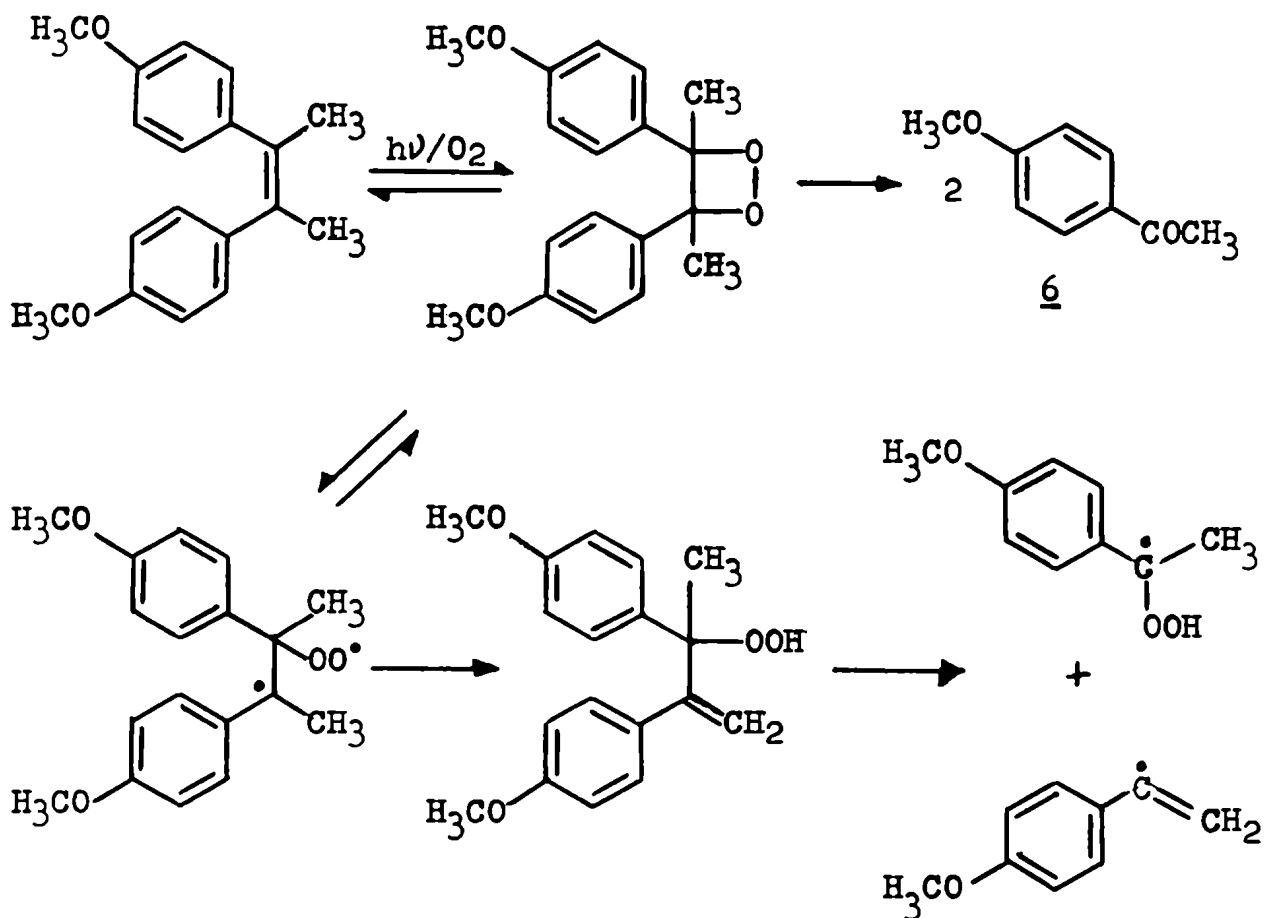
A partir del estado  $T_1$  el difenilindol sería capaz de reaccionar con oxígeno para dar el radical 4, que pasaría al peróxido cíclico 5. Este último también podría

Esquema IV



formarse en un solo paso. La posterior descomposición del peróxido 5 conduciría a la obtención de la o-benzamido-benzofenona.

Un mecanismo similar ha sido planteado por Collins y Hobbs<sup>(20)</sup> para explicar la formación de la acetofenona 6 en la irradiación del 4,4'-dimetoxi- $\alpha, \alpha'$ -dimetilestilbeno.



La naturaleza radical del proceso de formación de las o-benzamido-benzofenonas fue comprobada por el efecto inhibidor que tiene sobre el mismo el agregado de 2,3-di-ter-butilfenol. Así, en las irradiaciones del 1-metil-2,3-difenil-

y del 2,3-difenil-4,7-dimetilindol en presencia del fenol mencionado no se observó la formación de las benzofenonas LVII y LIII.

Como ya se mencionó, la formación fotoquímica de 1-aza-tribenzociclononadionas sólo se observó en las irradiaciones del 1-metil-2,3-difenil- y del 1,2,3-trifenilindol. También se demostró, en esos casos, que las ciclononadionas se formaban por foto-oxigenación de los correspondientes carbazoles. En cambio, el 9H-dibenzo[a,c]carbazol (XLI) se recuperó inalterado luego de irradiarlo durante 5 horas con luz ultravioleta. La mayor facilidad de oxidación de los carbazoles N-sustituídos sería debida, como en el caso de los indoles, a una mayor probabilidad de "poblar" el correspondiente triplete, estado a partir del cual se produciría la foto-oxigenación.

Referencias Bibliográficas

- 1 C.O. Parker y P.E. Spoerri, *Nature*, 166, 603 (1950).
- 2 P. Hugelshofer, J. Kalvoda y K. Schaffner, *Helv. Chim. Acta*, 43, 1322 (1960).
- 3 C.S. Wood y F.B. Mallory, *J. Org. Chem.*, 29, 3373 (1964).
- 4 J. Szymuszkowicz, *Organic Preparations and Procedures*, 1, 105 (1969).
- 5 B. Witkop, *Ann.*, 558, 98 (1947).
- 6 A. Da Settimo y M.F. Saettone, *Tetrahedron*, 21, 823 (1965).
- 7 W.E. Noland, L.R. Smith y K.R. Rush, *J. Org. Chem.*, 30, 3457 (1965).
- 8 E. Ritchie, *J. Proc. Roy. Soc. N.S. Wales*, 80, 33 (1946).
- 9 F. R. Japp y T.S. Murray, *Ber.*, 26, 2638 (1893).
- 10 K.A. Muszkat y E. Fischer, *J. Chem. Soc. (B)*, 662 (1967).
- 11 F.B. Mallory, C.S. Wood y J.T. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 3094 (1964).
- 12 W.H. Laarhoven, Th.J.H.M. Cuppen y R.J.F. Nivard, *Rec. Trav. Chim.*, 87, 687 (1968); *Ibid.*, *Tetrahedron*, 26, 1069, 4865, (1970).
- 13 E.V. Blackburn y C.J. Timmons, *J. Chem. Soc. (C)*, 172 (1970).
- 14 G.S. Hammond, J. Saltiel, A.A. Lamola, N.J. Turro, J.S. Bradshaw, D.O. Cowan, R.C. Counsel, V. Vogt y C. Dalton, *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 3197 (1964).
- 15 M. Kasha, *Discuss. Faraday Soc.*, 2, 14 (1950).
- 16 R.A.W. Johnstone y S.D. Ward, *J. Chem. Soc. (C)*, 1805 (1968).

- 17 R.C. Dougherty, J. Am. Chem. Soc., 90, 5780 (1968).
- 18 T. Knittel, G. Fischer y E. Fischer, Chem. Comm., 84 (1972).
- 19 R.B. Woodward y R. Hoffman, J. Am. Chem. Soc., 87, 385  
(1965).
- 20 D.J. Collins y J.J. Hobbs, Aust. J. Chem., 20, 1905 (1967).
- 21 M.B. Richards, J. Chem. Soc., 97, 977 (1910).

CAPITULO V

PARTE EXPERIMENTAL

Aparatos utilizados

Puntos de fusión: los p.f. son sin corregir y fueron determinados en un microscopio Kofler.

Espectros ultravioleta: se realizaron en un espectrofotómetro Beckman DK-2A utilizando etanol como solvente.

Espectros infrarrojo: se determinaron en un aparato Perkin-Elmer Infracord.

Espectros de resonancia magnética nuclear: se realizaron en un espectrómetro Varian A-60, utilizando tetrametilsilano como referencia interna. Como solvente se utilizó dimetilsulfóxido deuterado, salvo en los casos que se indican de otra manera. Los espectros están expresados en valores de  $\delta$ .

Espectros de masa: se realizaron en un espectrómetro Varian Mat CH7.

## Parte 1 - Foto-oxidación de metilindoles

### Método general de irradiación con luz ultravioleta

Los metilindoles (30 mg) fueron irradiados en solución de ácido acético (15 ml), contenida en tubos de ensayo Pyrex (16x150 mm). La fuente luminosa empleada fue una lámpara de mercurio de alta presión (Philips 400 watts), ubicada a 11,5 cm de los tubos. Después de 15 minutos de irradiación, las soluciones alcanzaban una temperatura máxima de 50°, que se mantenía durante toda la experiencia. En algunas irradiaciones, en las cuales la temperatura de las soluciones fue menor a la indicada (aprox. 25-30°) los resultados obtenidos fueron poco satisfactorios. Los tiempos de irradiación, los rendimientos de los fotoproductos obtenidos, sus puntos de fusión, análisis elementales y espectros u.v. se consignan en las Tablas I y II del Capítulo III. Los espectros r.m.n. de los fotoproductos y de los metilindoles usados en las reacciones fotoquímicas están descriptos en las Tablas IV, V y VI del mismo Capítulo. El progreso de la reacción fue seguido por cromatografía en capa delgada, empleando sílica gel como adsorbente y benceno o mezclas de benceno-etanol como solvente. Al término de la irradiación, las soluciones se diluyeron con agua y se extrajeron con benceno o cloroformo. Los extractos orgánicos fueron separados y lavados primero con agua y luego con solución saturada de bicarbonato de sodio. Los residuos obtenidos por evaporación del solvente fueron cromatografiados sobre

columnas de alúmina neutra, usando como solventes de elución benceno o mezclas de benceno-etanol. En todos los casos, la primera fracción eluída contenía la materia prima no convertida, mientras que los fotoproductos eluían en el siguiente orden: primero, las aceto- o benzofenonas, y luego, los indol-carboxaldehidos. La obtención de otros productos se indica especialmente en cada caso.

Las irradiaciones empleando etanol como solvente fueron llevadas a cabo de un modo similar. Los tiempos de irradiación, los rendimientos de los fotoproductos obtenidos, sus puntos de fusión y sus espectros r.m.n. se consignan en la Tabla III del Capítulo III. Al término de las irradiaciones, el solvente era evaporado y los residuos se cromatografiaban sobre una columna de sílica gel.

Las bandas en las columnas y las manchas en las cromatografías en capa delgada se visualizaban por medio de luz ultravioleta. Los aldehidos revelaban al pulverizar las placas con una solución alcohólica de 2,4-dinitrofenilhidracina acidificada con ácido sulfúrico.

### Preparación de los metilindoles usados en las reacciones fotoquímicas

Los metilindoles empleados en este trabajo fueron preparados de acuerdo a métodos descriptos en la literatura (ver Tabla VI), con excepción de los casos que se indican a continuación.

2-Metil-3-fenil-5-cloroindol. La p-clorofenilhidrazona de la fenilacetona (3 g) se disolvió en etanol previamente saturado con ácido clorhídrico (30 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 hr. Luego se diluyó con agua y se extrajo con benceno. El extracto, lavado y secado, fue evaporado y el residuo, disuelto en éter de petróleo, se cromatografió sobre una columna de sílica gel. Por elución con el mismo solvente se obtuvo una primera fracción, cuyo residuo (825 mg, rend. 29%) dió placas incoloras de etanol-agua de p.f. 86-88°.

Análisis. Calculado para  $C_{15}H_{12}NCl$ , C, 74,52; H, 5,00; N, 5,80; Cl, 14,66. Encontrado, C, 74,30; H, 5,00; N, 5,71; Cl, 14,80%.

u.v.,  $\lambda_{\text{máx}}$ . 299 nm inf. ( $\log \epsilon$  4,00); 274 (4,23); 229 (4,59).

2-Fenil-3-metil-5-cloroindol. La p-clorofenilhidrazona de la propiofenona (3,3 g) se disolvió en etanol previamente saturado con ácido clorhídrico (33 ml) y la solución se calentó a reflujo durante 4 hr. Finalizado el calentamiento, se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo. Los extractos clorofórmicos, lavados y secados, se evaporaron y el residuo obtenido se disolvió en éter de petróleo-benceno (80:20) y se cromatografió sobre una columna de sílica gel. Por elución con el mismo solvente se obtuvo de la primera fracción un residuo (1,45 g; rend. 47%) que dió prismas incoloros de etanol-agua de p.f. 128-130°.

Análisis. Calculado para  $C_{15}H_{12}NCl$ , C, 74,52; H, 5,00; N, 5,80; Cl, 14,66. Encontrado, C, 74,30; H, 5,17; N, 5,82; Cl, 14,59%.

u.v.,  $\lambda$  máx. 313 nm (log  $\epsilon$  4,33); 235 (4,44).

### Acetofenonas y benzofenonas obtenidas en este trabajo

Para identificar ciertos fotoproductos con sustancias previamente descritas en la literatura, se prepararon muestras de aceto- y benzofenonas por oxidación de los correspondientes metilindoles con trióxido de cromo.

### Irradiación del 2-metilindol

#### Obtención de XXIX

El 2-metilindol (210 mg) se disolvió en ácido acético (105 ml) y la solución se irradió durante 1 hr. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo. Por evaporación del solvente se obtuvo un residuo, que se disolvió en benceno y se cromatografió sobre una columna de alúmina neutra. Eluyendo con el mismo solvente se obtuvo una primera fracción cuyo residuo (98 mg; conv. 53%) fue identificado como materia prima no convertida.

2-Metil-2,3'-(2'-metilindolil)-indoxilo (XXIX). Se obtuvo de la segunda fracción, eluída con benceno (60 mg; rend. 13%).  
Agujas amarillas de benceno, p.f. 198-200° (lit. <sup>(1)</sup> p.f. 212°).  
u.v.,  $\lambda$  máx. 405 nm (log  $\epsilon$  3,54); 288 inf. (3,97); 280 (4,02); 259 (4,16).

r.m.n., 2-CH<sub>3</sub> 1,76; 2'-CH<sub>3</sub> 2,41; prot. arom. y 1-NH 6,60-7,80 (9 H); 1'-NH 10,86.

### Irradiación del 1-acetil-2-metil-5-nitroindol

#### Obtención de XXX

Una solución del 1-acetil-2-metil-5-nitroindol (210 mg) en ácido acético (105 ml) se irradió durante 2,5 hr, al cabo de las cuales, la solución se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo. El residuo obtenido por evaporación del solvente, se disolvió en benceno y se cromatografió sobre una columna de alúmina neutra, eluyendo con el mismo solvente. De la primera fracción se obtuvo un producto (40 mg) que resultó ser una mezcla, mientras que de la segunda fracción se obtuvo el 5-nitroindol-2-carboxaldehído (V, 6 mg), que fue identificado por su R<sub>f</sub>, p.f. y espectro i.r.

La mezcla mencionada anteriormente se recromatografió sobre una columna de sílica gel eluyendo con benceno. La primera fracción (15 mg) estaba compuesta por 2-metil-5-nitroindol y trazas de 1-acetil-2-metil-5-nitroindol, que fueron identificados por cromatografía en capa delgada.

2-Acetamido-5-nitrobenzaldehído (XXX). Se obtuvo de la segunda fracción (25 mg; rend. 12%). Placas incoloras de etanol, p.f. 156-158° (lit.<sup>(2)</sup> p.f. 160-161°).

r.m.n., COCH<sub>3</sub> 2,23; H<sub>3</sub> y H<sub>4</sub> 8,43; H<sub>6</sub> 8,71; CHO 10,05; NH 11,08.

El espectro i.r. de esta sustancia resultó

coincidente con el de una muestra auténtica (p.f. 158°) preparada por oxidación crómica del 1-acetil-2-metil-5-nitroindol según la técnica descrita por Noland y col.<sup>(3)</sup> para la obtención del ácido N-acetil-5-nitroantranílico, reduciendo el tiempo de oxidación a 2 hr.

#### Irradiación del 1-acetil-2,3-dimetil-5-nitroindol

##### Obtención de VII y XXIV

El 1-acetil-2,3-dimetil-5-nitroindol (180 mg) se disolvió en ácido acético (90 ml) y la solución se irradió durante 6 hr. El extracto bencénico concentrado de la mezcla de reacción se cromatografió sobre una columna de alúmina neutra. Eluyendo con el mismo solvente, se obtuvo una primera fracción (60 mg) que resultó ser una mezcla, mientras que de la segunda fracción se obtuvo 3-metil-5-nitroindol-2-carboxaldehído (VII, 12 mg; rend. 7%).

La mezcla anterior se recromatografió sobre una columna de sílica gel (eluyente, benceno), obteniéndose de la primera fracción 2,3-dimetil-5-nitroindol (19 mg; conv. 90%). El eluido que contenía la segunda fracción dió un residuo (42 mg; rend. 23%) que se identificó como 2-acetamido-5-nitroacetofenona (XXIV) por su p.f. y espectro i.r.

#### Irradiación del 2-metil-3-fenil-7-nitroindol

##### Obtención de XIII y XXXIV

Una solución del 2-metil-3-fenil-7-nitroindol

(200 mg) en ácido acético (100 ml) se irradió durante 20 hr, procesándose luego de la manera habitual. El residuo obtenido por evaporación del extracto clorofórmico, se disolvió en benceno y se cromatografió sobre una columna de alúmina neutra. Eluyendo con el mismo solvente, se obtuvo de la primera fracción materia prima no convertida (21 mg; conv. 90%).

Por evaporación de la segunda fracción eluída (eluyente, benceno) se obtuvo 3-fenil-7-nitroindol-2-carboxaldehído (XIII) (ver Tabla I, Capítulo III).

2-Hidroximetil-3-fenil-7-nitroindol (XXXIV). Continuando la elución de la cromatografía anterior con una mezcla de benceno-etanol (99,5:0,5) se obtuvo una tercera fracción cuyo residuo (47 mg; rend. 22%) se recristalizó de etanol-agua dando agujas anaranjadas de p.f. 162-165° (d). El punto de fusión de esta sustancia es variable; la muestra para análisis descompuso a 155°.

Análisis. Calculado para  $C_{15}H_{12}N_2O_3$ , C, 67,15; H, 4,51; N, 10,44. Encontrado, C, 67,38; H, 4,08; N, 10,38%.

u.v.,  $\lambda_{\text{máx}}$ . 365 nm ( $\log \epsilon$  3,96); 258 (4,19).

r.m.n.,  $CH_2$  4,68 (d, J 5,5 cps); OH 5,30 (t, J 5,5 cps);  $H_5$  7,20 (t, J 8 cps);  $C_6H_5$  7,25-7,60;  $H_4$  7,98 (d, J 8 cps);  $H_6$  8,10 (d, J 8 cps); NH 11,63.

Este compuesto resultó idéntico (Rf, p.f. y espectro i.r.) al obtenido por reducción del aldehído XIII con borhidruro de sodio, siguiendo un procedimiento similar al que se describe más adelante.

Irradiación del 2-fenil-3-metil-5-nitroindol

Obtención de XVIII, XXV y XXXI

El 2-fenil-3-metil-5-nitroindol (180 mg) se disolvió en ácido acético (90 ml) y la solución se irradió durante 4 hr. En el transcurso de la irradiación se observó la formación de un precipitado.

Por filtración de la solución irradiada, luego de ser dejada en reposo por 12 hr, se obtuvo el 2-fenil-5-nitroindol-3-carboxaldehído (XVIII, Tabla II, Capítulo III).

El filtrado anterior se diluyó con agua y se extrajo con benceno. El residuo, obtenido por evaporación del solvente, se disolvió en benceno y se cromatografió sobre una columna de sílica gel.

2-Fenil-6-nitro-4H-[3,1]-benzoxazin-4-ona (XXXI). Por elución de la cromatografía anterior con una mezcla de benceno-etanol (99,8:0,2) se obtuvo una primera fracción, cuyo residuo (22 mg; rend. 12%) dió agujas amarillo-pálidas de etanol de p.f. 170-174°.

Análisis. Calculado para  $C_{14}H_8N_2O_4$ , C, 62,69; H, 3,01; N, 10,45. Encontrado, C, 62,81; H, 2,85; N, 10,26%.  
u.v.,  $\lambda$  máx. 337 nm ( $\log \epsilon$  4,46); 245 inf. (4,28); 226 (4,40).

r.m.n. ( $CDCl_3$ ),  $H_3$ :  $H_4$ : y  $H_5$ : 7,33-7,71;  $H_8$  7,81 (d,  $J_{7,8}$  9 cps);  $H_2$ : y  $H_6$ : 8,08-8,43;  $H_7$  8,61 (dd,  $J_{5,7}$  2,5 cps;  $J_{7,8}$  9 cps);  $H_5$  9,05 (d,  $J_{5,7}$  2,5 cps).

La segunda fracción eluída de la columna (eluyente benceno-etanol, 99,5:0,5) dió un residuo (55 mg; rend.

27%) que se identificó como 2-benzamido-5-nitroacetofenona (XXV) por comparación con una muestra auténtica (p.f. 194-196°), preparada por oxidación crómica del 2-fenil-3-metil-5-nitroindol según la técnica descrita por Taylor y col.<sup>(4)</sup>. El compuesto XXV está descrito en la Tabla III del Capítulo III.

### Irradiación del 2-fenil-3-metil-6-nitroindol

#### Obtención de XIX y XXXII

Una solución del 2-fenil-3-metil-6-nitroindol (200 mg) en ácido acético (200 ml) se irradió durante 3 hr. Finalizada la irradiación, la solución se diluyó con agua precipitando el 2-fenil-6-nitroindol-3-carboxaldehído (XIX), que fue separado por filtración. La solución filtrada se extrajo luego con cloroformo. El residuo obtenido por evaporación del cloroformo fue recrystalizado de etanol y el precipitado (XIX) que se obtuvo fue unido al precipitado anterior. El compuesto XIX se encuentra descrito en la Tabla II del Capítulo III.

Las aguas madres de la recrystalización anterior se evaporaron a sequedad, y el residuo, disuelto en benceno, se cromatografió sobre una columna de alúmina neutra.

2-Benzamido-4-nitroacetofenona (XXXII). De la primera fracción eluída (eluyente, benceno) se obtuvo un residuo (13 mg; rend. 5%) que dió agujas amarillo-pálido de etanol, p.f. 160-163° (lit.<sup>(5)</sup> p.f. 160-161°).

f.m.n., CH<sub>3</sub> 2,71; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> y H<sub>5</sub> 7,48-8,06; H<sub>6</sub> 8,25 (d, J<sub>5,6</sub> 9 cps); H<sub>3</sub> 9,20 (d, J<sub>3,5</sub> 2 cps); NH 12,00.

Irradiación del 2-fenil-3-metil-7-nitroindol

Obtención de XX y XXXIII

El 2-fenil-3-metil-7-nitroindol (200 mg) se disolvió en ácido acético (200 ml) y la solución se irradió durante 27 hr, procesándose luego de la manera habitual. El residuo obtenido por evaporación de los extractos clorofórmicos, se disolvió en benceno y se cromatografió sobre una columna de alúmina neutra. Eluyendo con el mismo solvente, se obtuvo de la primera fracción un producto (86 mg) que resultó ser una mezcla. La separación de sus componentes se describe más adelante.

2-Fenil-3-hidroximetil-7-nitroindol (XXXIII). Continuando la cromatografía anterior, de la segunda fracción se obtuvo un producto (17 mg; rend. 8%) que recristalizado de etanol-agua, dió agujas amarillas que descomponen alrededor de 205°. El análisis elemental de esta sustancia no dió resultados satisfactorios, pero sus propiedades espectroscópicas están de acuerdo con la estructura propuesta.

u.v.,  $\lambda_{\text{máx.}}$  363 nm ( $\log \epsilon$  4,13); 273 inf. (4,32).

r.m.n., CH<sub>2</sub> 4,75 (d, J 5 cps); OH 5,16 (t, J 5 cps); H<sub>5</sub> 7,38 (t, J 8 cps); C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 7,45-8,08; H<sub>4</sub> 8,23 (d, J 8 cps); H<sub>6</sub> 8,28 (d, J 8 cps); NH 11,75.

La mezcla proveniente de la primera fracción, fue disuelta en benceno y cromatografiada sobre una columna de sílica gel. Por elución con el mismo solvente se obtuvo una primera fracción constituida por materia prima no convertida (24 mg).

De la segunda fracción eluída (eluyente, benceno) se obtuvo el 2-fenil-7-nitroindol-3-carboxaldehído (XX), compuesto que se describe en la Tabla II del Capítulo III.

### Nitración del 3-metilindol-2-carboxaldehído (I)

#### Obtención de VI, VII, VIII y IX

El 3-metilindol-2-carboxaldehído (42 mg) se disolvió en ácido acético (5 ml) y a la solución se agregó, gota a gota, ácido nítrico concentrado (1 ml;  $\delta$  1,5). El progreso de la reacción se siguió por cromatografía en capa delgada, y luego de mantener la mezcla durante 45 minutos a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con benceno.

La cromatografía en capa delgada del producto de nitración (silica gel; eluyente, benceno-etanol 98,5:1,5) corrida conjuntamente con los correspondientes testigos, mostró que los cuatro isómeros nitrados del 3-metilindol-2-carboxaldehído eran la fracción más importante de dicho producto, y que los 2-formil-3-metilnitroindoles isómeros se encontraban en diferentes proporciones, según la intensidad de su revelado con 2,4-dinitrofenilhidracina. (productos principales: 3-metil-4- y 6-nitroindol-2-carboxaldehído; en menor proporción, 3-metil-7-nitroindol-2-carboxaldehído, y vestigios de 3-metil-5-nitroindol-2-carboxaldehído).

La mezcla anterior se cromatografió sobre una columna de sílica gel (eluyente, benceno) a fin de liberarla de impurezas, recogiendo la fracción principal (segunda)

constituida por la mezcla de aldehidos nitrados. Estos aldehidos fueron separados en placa preparativa de alumina (eluyente, benceno-etanol 99,6:0,4) luego de enriquecer y purificar, por el mismo método, cada una de las fracciones. Los formil-nitroindoles fueron identificados de la siguiente manera:

- 1a. Fracción, 3-metil-7-nitroindol-2-carboxaldehido (IX), Rf, color de revelado, espectro u.v.
- 2a. Fracción, 3-metil-4-nitroindol-2-carboxaldehido (VI), Rf, color de revelado, espectros u.v. e i.r.
- 3a. Fracción, 3-metil-6-nitroindol-2-carboxaldehido (VIII), Rf, color de revelado, p.f., espectros u.v. e i.r.
- 4a. Fracción, 3-metil-5-nitroindol-2-carboxaldehido (VII), Rf, color de revelado, espectro u.v.

Preparación del 2-hidroximetil-3-metil-5-nitroindol (XXVIII)  
por reducción del aldehido VII

El 3-metil-5-nitroindol-2-carboxaldehido (VII, 59 mg) se disolvió en una mezcla de etanol-agua y se trató con borhidruro de sodio, manteniendo la solución a temperatura ambiente. El agregado de borhidruro de sodio se continuó hasta que una muestra de la reacción no mostraba la presencia de aldehido por cromatografía en capa delgada.

Finalizada la reacción, se evaporó el etanol, se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo. Por evaporación del solvente se obtuvo un residuo (59 mg) que recristalizado de benceno dió prismas amarillos (37 mg; rend. 62%) de p.f.

193-194°.

Análisis. Calculado para  $C_{10}H_{10}N_2O_3$ , C, 58,25; H, 4,89; N, 13,58. Encontrado, C, 58,37; H, 4,94; N, 13,63%.  
u.v.,  $\lambda$  máx. 334 nm (log  $\epsilon$  3,94); 275 (4,31); 260 inf. (4,27).

r.m.n.,  $CH_3$  2,28;  $CH_2$  4,66 (d, J 5 cps); OH 5,30 (t, J 5 cps);  $H_7$  7,43 (d,  $J_{6,7}$  9 cps);  $H_6$  7,96 (dd,  $J_{4,6}$  2 cps;  $J_{6,7}$  9 cps);  $H_4$  8,41 (d,  $J_{4,6}$  2 cps); NH 11,63.

#### Irradiación del 2-hidroximetil-3-metil-5-nitroindol (XXVIII)

El compuesto XXVIII (24 mg) se disolvió en ácido acético (12 ml) y se irradió durante 1,5 hr, procesándose luego de la forma habitual. El extracto cloroformico evaporado dió un residuo (18 mg; rend. 75%) que se identificó como 3-metil-5-nitroindol-2-carboxaldehido (VII) por su p.f. y espectro i.r.

#### Preparación del 2-hidroximetil-3-metil-7-nitroindol (XXXV) por reducción del aldehido IX

El 3-metil-7-nitroindol-2-carboxaldehido (IX, 60 mg) se redujo en forma similar a la descrita para el compuesto VII. Prismas amarillos de benceno (57 mg; rend. 95%), p.f. 133-134°.

Análisis. Calculado para  $C_{10}H_{10}N_2O_3$ , C, 58,25; H, 4,89; N, 13,58. Encontrado, C, 58,06; H, 4,85; N, 13,60%.  
u.v.,  $\lambda$  máx. 371 nm (log  $\epsilon$  3,86); 257 (4,02); 238 (4,11).

r.m.n., CH<sub>3</sub> 2,26; CH<sub>2</sub> 4,66; OH 5,05; H<sub>5</sub> 7,13 (t, J 8 cps); H<sub>4</sub> 7,90 (d, J 8 cps); H<sub>6</sub> 8,01 (d, J 8 cps); NH 11,21.

2-Fenil-3-metilindolenil-3-hidroperóxido (XXXVI)

Este compuesto fue preparado de acuerdo al método descrito por Robertson y col.<sup>(6)</sup> para la síntesis de otras hidroperoxi-indoleninas. Prismas incoloros de acetato de etiloéter de petróleo, p.f. 145°(d) (lit.<sup>(7)</sup> p.f. 154-156°; lit.<sup>(8)</sup> 164°).

r.m.n., CH<sub>3</sub> 1,56; prot. arom. 7,36-7,83 (7H); H<sub>2</sub> y H<sub>6</sub> 8,30-8,53; OOH 12,05.

Descomposición térmica de XXXVI en ácido acético

El 2-fenil-3-metilindolenil-3-hidroperóxido (XXXVI) (80 mg) se disolvió en ácido acético (40 ml) y la solución se calentó en baño de agua a 60° durante 3 hr, fuera del alcance de la luz. La cromatografía en capa delgada de la mezcla de reacción mostró la presencia de 2-benzamidoacetofenona (XXII, Tabla III del Capítulo III) como único producto. El compuesto XXII fue aislado por cromatografía en columna de sílica gel (38 mg; rend. 47%), e identificado por comparación de su p.f. y espectro i.r. con el de una muestra auténtica.

En otra experiencia, el 2-fenil-3-metilindolenil-3-hidroperóxido (18 mg) se disolvió en ácido deuteroacético-d<sub>4</sub> (0,5 ml).

r.m.n. ( $\text{CD}_3\text{COOD}$ ),  $\text{CH}_3$  1,61; prot. arom. 7,36-7,95 (7 H);  $\text{H}_2$ ; y  $\text{H}_6$ : 8,36-8,61.

El tubo, conteniendo la solución anterior, se calentó en baño de agua a 80 durante 3 hr, fuera del alcance de la luz. El espectro r.m.n. realizado después de ese tiempo, mostró que el hidropéroxido original se había convertido en su casi totalidad en la 2-benzamidoacetofenona (XXII).

#### Descomposición fotoquímica de XXXVI en ácido acético

Una solución del 2-fenil-3-metilindolenil-3-hidropéroxido (XXXVI, 60 mg) en ácido acético (30 ml) se irradió durante 1 hr. La temperatura de la solución se mantuvo aproximadamente a 50 . La mezcla de reacción se extrajo con benceno, y el extracto bencénico concentrado se cromatografió sobre una columna de alúmina neutra.

De la primera fracción eluída se obtuvo 2-benzamidoacetofenona (XXII, 24 mg; rend. 40%), que fue identificada por su p.f. y espectro i.r.

Al continuar la cromatografía anterior, de la segunda fracción eluída se obtuvo una mezcla, que fue recromatografiada en iguales condiciones. Se obtuvo así de la primera fracción de esta segunda columna el 2-fenilindol-3-carboxaldehído (XVI, 3 mg; rend. 4%). El compuesto XVI fue identificado por su  $R_f$ , color de revelado y espectro u.v.

2,3,5-Trimetilindolenil-3-hidroperóxido (XXXVII)

Este compuesto fue preparado de acuerdo a la técnica descrita por Sugiyama et al.<sup>(9)</sup>. Prismas incoloros de acetato de etilo-éter de petróleo, p.f. 108-111° (lit.<sup>(9)</sup> p.f. 111,5°) r.m.n., 3-CH<sub>3</sub> 1,36; 2-CH<sub>3</sub> 2,25; 5-CH<sub>3</sub> 2,38; prot. arom. 7,25-7,50 (3 H); OOH 11,88.

Descomposición térmica de XXXVII en ácido acético

Una solución del 2,3,5-trimetilindolenil-3-hidroperóxido (XXXVII, 90 mg) en ácido acético (45 ml) se calentó en baño de agua a 60° durante 2 hr, fuera del alcance de la luz. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con benceno. El extracto bencénico concentrado se cromatografió sobre una columna de alúmina neutra.

2-Acetamido-5-metilacetofenona (XXXVIII). Se obtuvo de la primera fracción eluída (19 mg; rend. 21%) y fue identificada por su R<sub>f</sub> y espectro r.m.n. con una muestra preparada por oxidación crómica del indol original.

r.m.n., NCOCH<sub>3</sub> 2,13; 5-CH<sub>3</sub> 2,36; COCH<sub>3</sub> 2,65; H<sub>4</sub> 7,55 (dd, J<sub>4,6</sub> 1 cps; J<sub>3,4</sub> 9 cps); H<sub>6</sub> 7,93 (d, J<sub>4,6</sub> 1 cps); H<sub>3</sub> 8,33 (d, J<sub>3,4</sub> 9 cps); NH 11,26.

Por evaporación de la segunda fracción eluída de la columna anterior se obtuvo el 3,5-dimetilindol-2-carboxaldehído (III) (13 mg; rend. 16%), que fue identificado por su R<sub>f</sub>, color de revelado y espectros i.r. y u.v.

Descomposición fotoquímica de XXXVII en ácido acético

El 2,3,5-trimetilindolenil-3-hidroperóxido (XXXVII, 50 mg) se disolvió en ácido acético (25 ml), y la solución se irradió durante 1 hr. La mezcla de reacción se extrajo con benceno y el extracto concentrado se cromatografió sobre una columna de alúmina neutra.

De la primera fracción eluída se obtuvo 2-acetamido-5-metilacetofenona (XXXVIII, 11 mg; rend. 22%).

De la segunda fracción eluída se obtuvo el 3,5-dimetilindol-2-carboxaldehído (III, 7 mg; rend. 15%), que fue identificado como en la experiencia anterior.

2-Fenil-3,5-dimetilindolenil-3-hidroperóxido (XXXIX)

Este compuesto fue preparado de acuerdo al método descrito por Robertson y col.<sup>(6)</sup> para la síntesis de otras hidroperoxi-indoleninas. Agujas incoloras de acetato de etiloéter de petróleo, p.f. 125-127° (lit.<sup>(8)</sup> p.f. 168°).

r.m.n., 3-CH<sub>3</sub> 1,51; 5-CH<sub>3</sub> 2,40; prot. arom. 7,10-7,70 (6 H); H<sub>2</sub> y H<sub>6</sub>: 8,15-8,40; OOH 11,83.

Descomposición térmica de XXXIX en ácido acético

El 2-fenil-3,5-dimetilindolenil-3-hidroperóxido (XXXIX, 50 mg) se disolvió en ácido acético (25 ml) y la solución se calentó en baño de agua a 60° como en los casos precedentes durante 3 hr. La cromatografía en capa delgada realizada al término del calentamiento sólo mostraba la presencia de

2-benzamido-5-metilacetofenona (XXIII). Este compuesto fue aislado por cromatografía en columna de la reacción (32 mg; rend. 64%).

En otra experiencia, el 2-fenil-3,5-dimetilindolenil-3-hidroperóxido (XXXIX, 16 mg) se disolvió en ácido deuterioacético-d<sub>4</sub> (0,5 ml).

r.m.n., (CD<sub>3</sub>COOD), 3-CH<sub>3</sub> 1,60; 5-CH<sub>3</sub> 2,43; prot. arom. 7,23-7,83 (6H); H<sub>2</sub> y H<sub>6</sub>: 8,33-8,61.

El tubo conteniendo la solución anterior, se calentó en baño de agua a 80° durante 2 hr, fuera del alcance de la luz. El espectro r.m.n., realizado después de ese tiempo, mostró que el hidroperóxido original se había convertido en su casi totalidad en 2-benzamido-5-metilacetofenona (XXIII).

r.m.n. (CD<sub>3</sub>COOD), 5-CH<sub>3</sub> 2,40; 3-CH<sub>3</sub> 2,73; prot. arom. 7,43-8,31 (7 H); H<sub>3</sub> 8,98 (d, J<sub>3,4</sub> 9 cps).

#### Descomposición fotoquímica de XXXIX en ácido acético

Una solución del 2-fenil-3,5-dimetilindolenil-3-hidroperóxido (XXXIX, 60 mg) en ácido acético (30 ml) se irradió durante 2 hr. La temperatura máxima alcanzada por la solución durante esta irradiación fue de 50°. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con benceno. El extracto benecénico concentrado se cromatografió sobre una columna de alúmina neutra.

De la primera fracción eluída se obtuvo 2-benzamido-5-metilacetofenona (XXIII), 23 mg; rend. 38%), compuesto

que fue identificado por su p.f. y espectro i.r.

La segunda fracción eluída dió un residuo (2 mg; rend. 3%) que se identificó como 2-fenil-5-metilindol-3-carboxaldehído (XVII) por su Rf, color de revelado y espectro u.v.

El efecto del agregado de fenoles en la irradiación de los metilindoles con luz ultravioleta

A.- El 2-metil-3-fenil-5-nitroindol (50,4 mg) y el 2,6-di-ter-butilfenol (4,12 mg) se disolvieron en ácido acético (25 ml) y la solución se irradió durante 5 hr. El extracto bencénico concentrado de la mezcla de reacción se cromatografió sobre una columna de alúmina neutra. La elución de la misma permitió obtener una primera fracción cuyo residuo (47 mg) se identificó como materia prima no convertida. En el residuo (1 mg) de la segunda fracción eluída se observaron trazas de 3-fenil-5-nitroindol-2-carboxaldehído (XI) por cromatografía en capa delgada.

B.- El 2-metil-3-fenil-5-nitroindol (75,6 mg) y el 2,6-di-ter-butilfenol (6,18 mg) se disolvieron en etanol (32,5 mg) y la solución se irradió durante 9 hr. La cromatografía en columna del extracto de la mezcla de reacción sólo dió materia prima no convertida (54 mg).

C.- El 2-fenil-3-metil-5-nitroindol (25,2 mg) y el 2,6-di-ter-butil-p-cresol (11,0 mg) se disolvieron en ácido acético (12,5 ml) y la solución se irradió durante 4 hr. El indol de partida (25 mg)

fue recuperado como en los casos previamente descriptos.

#### Oxidaciones con ácido peracético

A.- El 2-metil-3-fenil-5-nitroindol (60 mg) se disolvió en una solución 0,04 M de peróxido de hidrógeno en ácido acético (30 ml), y se dejó a temperatura ambiente durante 20 hr. La solución se diluyó con agua y se extrajo con benceno. Por evaporación del solvente se obtuvo un residuo (63 mg; rend. 94%) que fue identificado como 2-acetamido-5-nitrobenzofenona (XXVI) por su Rf, p.f. y espectro i.r.

B.- El 2-fenil-3-metil-5-nitroindol (30 mg) se disolvió en una solución 0,04 M de peróxido de hidrógeno en ácido acético (15 ml), y se dejó a temperatura ambiente durante 3 hr. La solución se diluyó con agua y se extrajo con benceno. Por evaporación del solvente se obtuvo un residuo (33 mg; rend. 99%) que fue identificado como 2-benzamido-5-nitroacetofenona (XXV) por su Rf, p.f. y espectro i.r.

#### Oxidaciones con peróxido de hidrógeno-hipoclorito de sodio

A.- El 2-metil-3-fenil-5-nitroindol (50,4 mg) se disolvió en una solución 0,2 M de peróxido de hidrógeno en etanol (6 ml). Luego se agregó a temperatura ambiente solución de hipoclorito de sodio 0,66 M (2 ml) gota a gota y sin agitación. Después de 4 hr, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo

con benceno. Por evaporación del solvente se obtuvo un residuo (39 mg) en el cual, por cromatografía en capa delgada, no se observó la presencia de 3-fenil-5-nitroindol-2-carboxaldehído. El residuo obtenido, disuelto en benceno, se cromatografió sobre una columna de sílica gel.

Por elución con el mismo solvente se obtuvo una primera fracción (15 mg; conv. 71%) que fue identificada como materia prima no convertida.

2-Amino-5-nitrobenzofenona. Al continuar la elución, se obtuvo una segunda fracción cuyo residuo (8 mg; rend. 16%) dió prismas amarillos de etanol-agua, p.f. 161-163° (lit.<sup>(4)</sup> p.f. 163,5°).

r.m.n., H<sub>3</sub> 7,01 (d, J<sub>3,4</sub> 9 cps); C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO 7,66 (5 H);  
H<sub>4</sub>, H<sub>6</sub> y NH<sub>2</sub> 8,05-8,33.

Esta sustancia fue identificada por comparación con una muestra obtenida por hidrólisis ácida de la 2-acetamido-5-nitrobenzofenona.

Por elución de la columna con una mezcla de benceno-etanol (99,5:0,5) se obtuvo una tercera fracción (15 mg; rend. 26%) que fue identificada como 2-acetamido-5-nitrobenzofenona (XXVI).

B.- El 2-fenil-3-metil-5-cloroindol (80 mg) fue oxidado como el caso anteriormente descrito. El extracto de la mezcla de reacción fue cromatografiado sobre una columna de alúmina neutra.

En el residuo obtenido de la primera fracción eluída (2 mg) se observaron por cromatografía en capa delgada restos de materia prima no convertida.

La segunda fracción eluída dió un residuo (44 mg; rend. 48%) que fue identificado como 2-benzamido-5-cloroacetofenona (XXVII).

2-Fenil-3-metil-3-hidroxi-5-cloroindolenina (XL). Por elución con benceno se obtuvo una tercera fracción cuyo residuo (21 mg; rend. 24%) dió agujas incoloras de benceno-éter de petróleo, p.f. 183-184°.

Análisis. Calculado para  $C_{15}H_{12}ClNO$ , C, 69,89; H, 4,70; N, 5,44; Cl, 13,76. Encontrado, C, 69,82; H, 4,96; N, 5,65; Cl, 13,96%.

u.v.,  $\lambda$  máx. 320 nm ( $\log \epsilon$  4,24); 248 inf. (4,17); 241 (4,22); 233 inf. (4,21).

r.m.n.,  $CH_3$  1,56; OH 6,36; prot. arom. 7,28-7,73 (6 H);  $H_2'$  y  $H_6'$  8,21-8,48.

## Parte 2 - Reacciones fotoquímicas de 2,3-difenilindoles

### Método general de irradiación con luz ultravioleta

Los 2,3-difenilindoles (30 mg) se disolvieron en ácido acético (15 ml) y las soluciones, contenidas en tubos de ensayo Pyrex (16x150 mm), fueron irradiadas con una lámpara de mercurio de alta presión (Philips 400 watts), ubicada a 11,5 cm de los tubos (Método A). Los tiempos de irradiación, los rendimientos de los fotoproductos obtenidos, sus puntos de fusión, análisis elementales y espectros u.v. se consignan en las Tablas VIII y IX del Capítulo IV. Los espectros r.m.n. de los fotoproductos y de los 2,3-difenilindoles usados en las reacciones fotoquímicas están descriptos en las Tablas X, XI y XII del mismo Capítulo. El progreso de la reacción fue seguido por cromatografía en capa delgada, empleando alúmina neutra como adsorbente y mezclas de benceno-éter de petróleo o benceno-etanol como solventes. Al término de la irradiación, las soluciones se diluyeron con agua y se extrajeron con benceno. Los extractos orgánicos fueron lavados primero con agua y luego con solución saturada de bicarbonato de sodio. Los residuos obtenidos por evaporación del solvente fueron cromatografiados sobre una columna de alúmina neutra, usando como solventes de elución éter de petróleo, benceno o mezclas de ambos. En todos los casos, la primera fracción eluída contenía la materia prima no convertida, mientras que los fotoproductos eluían en el siguiente orden: primero los dibenzocarbazoles,

y luego las *o*-benzamidobenzofenonas. La obtención de otros productos se indica especialmente en cada caso.

En las irradiaciones con agregado de iodo (Método B) los 2,3-difenilindoles (30 mg) se disolvieron en una solución de iodo (10 mg) en ácido acético (15 ml). Los rendimientos de los dibenzocarbazoles obtenidos se consignan en la Tabla VIII. En todos los casos la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con benceno. Los extractos orgánicos fueron lavados primero con agua, luego con solución saturada de bicarbonato de sodio y por último con solución 10% de tiosulfato de sodio. Los residuos obtenidos por evaporación del solvente fueron cromatografiados de acuerdo al procedimiento ya descripto.

Las bandas en las columnas y las manchas en las cromatografías en capa delgada se visualizaron por medio de luz ultravioleta.

#### Preparación de los 2,3-difenilindoles usados en las reacciones fotoquímicas

Los 2,3-difenilindoles empleados en este trabajo fueron preparados de acuerdo a métodos descriptos en la literatura (ver Tabla XII), con excepción de los casos que se indican a continuación.

2,3-Difenil-6-metilindol. Se obtuvo por calentamiento a ebullición, durante algunos minutos, de una mezcla de benzofina (2,12 gr),

m-toluidina (2,14 gr) y cloruro de zinc (2,72 gr). La mezcla de reacción se calentó luego a reflujo durante 15 minutos con ácido clorhídrico (50%), se diluyó con agua y se extrajo con benceno. El extracto bencénico fue lavado con ácido clorhídrico diluido, con agua, y finalmente con solución saturada de bicarbonato de sodio. El residuo, obtenido por evaporación del extracto, se ~~disolvió en~~ disolvió en éter de petróleo y se cromatografió sobre una columna de sílica gel. Por elución con el mismo solvente se obtuvo una primera fracción, cuyo residuo (2,06 gr; rend. 73%) fue identificado como 2,3-difenil-6-metilindol.

Prismas incoloros de éter de petróleo, p.f. 114-116°.

Análisis. Calculado para  $C_{21}H_{17}N$ , C, 89,01; H, 6,05; N, 4,94. Encontrado, C, 89,20; H, 6,31; N, 5,02.

u.v.,  $\lambda_{\text{máx}}$ . 315 nm ( $\log \epsilon$  4,25); 251 inf. (4,38); 224 (4,46).

Ockenden y Schofield<sup>(10)</sup> describen esta sustancia como un aceite, y Ritchie<sup>(11)</sup> la purifica a través de la formación y descomposición del picrato, obteniendo el indol con p.f. 118°.

Nitración del 2,3-difenil-6-metilindol. El 2,3-difenil-6-metilindol (500 mg) se disolvió en ácido sulfúrico concentrado (10 ml). A la solución, enfriada a 0°, se le agregó lentamente y con agitación una solución de nitrato de sodio (150 mg) en ácido sulfúrico concentrado (10 ml). El agregado se completó en 2 hr, al cabo de las cuales la mezcla de reacción se volcó sobre hielo

y se extrajo con benceno. Los extractos bencénicos concentrados se cromatografiaron sobre una columna de alúmina neutra.

Por elución con el mismo solvente se obtuvo una primera fracción, en cuyo residuo oleoso (130 mg) se observaron, por cromatografía en capa delgada, restos de materia prima no convertida.

2-Fenil-3-(p-nitrofenil)-6-metilindol. De la segunda fracción eluída (eluyente, benceno) se obtuvo un residuo (50 mg; rend. 8%), que recristalizado de ácido acético dió placas anaranjadas de p.f. 268-270°.

Análisis. Calculado para  $C_{21}H_{16}N_2O_2$ , C, 76,81; H, 4,91; N, 8,53. Encontrado, C, 76,56; H, 5,20; N, 8,37.

u.v.,  $\lambda$  máx. 405 nm (log  $\epsilon$  3,84); 309 (4,15); 239 (4,36).

r.m.n.,  $CH_3$  2,43;  $H_5$  6,95 (d, J 9 cps);  $H_4$ ,  $H_7$  y  $C_6H_5$  7,23-7,72;  $H_2'$  y  $H_6'$  7,56 (d, J 9 cps);  $H_3'$  y  $H_5'$  8,21 (d, J 9 cps); NH 11,68.

2,3-Difenil-5-nitro-6-metilindol. Se obtuvo de la tercera fracción, eluída con benceno (109 mg; rend. 18%). Prismas amarillos de etanol, p.f. 220-221°.

Análisis. Calculado para  $C_{21}H_{16}N_2O_2$ , C, 76,81; H, 4,91; N, 8,53; Encontrado, C, 76,56; H, 5,10; N, 8,55.

u.v.,  $\lambda$  máx. 296 nm (log  $\epsilon$  4,43); 232 (4,30).

2-Fenil-3-(p-nitrofenil)-5-nitro-6-metilindol. Se obtuvo de la cuarta fracción, eluída con benceno. (245 mg; rend. 37%). Prismas amarillos de ácido acético, p.f. 218-220°.

Análisis. Calculado para  $C_{21}H_{15}N_3O_4$ , C, 67,55; H, 4,05; N, 11,26. Encontrado, C, 67,61; H, 4,35; N, 10,98. u.v.,  $\lambda$  máx. 347 nm inf. ( $\log \epsilon$  4,16); 290 (4,58); 230 (4,51).

### Irradiación del 2,3-difenil-4,7-dimetilindol

#### Obtención de XLV y LIII

Método A. Una solución del 2,3-difenil-4,7-dimetilindol (150 mg) en ácido acético (75 ml) se irradió durante 2 hr, procesándose luego de la manera habitual.

El residuo, obtenido por evaporación del extracto bencénico, se disolvió en éter de petróleo y se cromatografió sobre una columna de alúmina neutra. Por elución con el mismo solvente se obtuvo una primera fracción (5 mg; conv. 97%) que resultó ser materia prima no convertida.

Por evaporación de la segunda fracción eluida (eluyente, éter de petróleo-benceno, 90:10) se obtuvo el 10,13-dimetil-9H-dibenzo-[a,c]-carbazol (XLV), compuesto que está descrito en la Tabla VIII del Capítulo IV.

3,6-Dimetil-2-benzamido-benzofenona (LIII). Por elución de la columna anterior con benceno se obtuvo una tercera fracción cuyo residuo (36 mg; rend. 21%) recristalizado de etanol-agua dió prismas incoloros de p.f. 143-144°.

Análisis. Calculado para  $C_{22}H_{19}NO_2$ , C, 80,22; H, 5,81; N, 4,25. Encontrado, C, 80,47; H, 6,06; N, 4,50. u.v.,  $\lambda$  máx. 236 nm inf. ( $\log \epsilon$  4,20).

r.m.n., CH<sub>3</sub> 2,06; CH<sub>3</sub> 2,18; prot. arom. 7,12-7,85 (12 H); NH 9,76.

Este compuesto resultó idéntico (Rf, p.f. y espectro i.r.) al obtenido por tratamiento del 2,3-difenil-4,7-dimetilindol con una solución 0,04 M de peróxido de hidrógeno en ácido acético.

Método B. El 2,3-difenil-4,7-dimetilindol (150 mg) se disolvió en una solución de iodo (50 mg) en ácido acético (75 ml). La mezcla se irradió durante 2 hr, procesándose luego de la manera ya descripta. El residuo, obtenido por evaporación de los extractos bencénicos, se disolvió en éter de petróleo y se cromatografió sobre una columna de alúmina neutra.

Por elución con el mismo solvente se obtuvo una primera fracción cuyo residuo (4 mg; conv. 98%) fue identificado como materia prima no convertida.

Por elución con una mezcla de benceno-éter de petróleo (10:90) se obtuvo una segunda fracción cuyo residuo (61 mg; rend. 37%) se identificó (Rf, p.f. y espectro i.r.) como 10,13-dimetil-9H-dibenzo-[a,c]-carbazol (XLV, Tabla VIII, Capítulo IV).

Al continuar la elución de la columna (eluyente, benceno) se obtuvo una tercera fracción cuyo residuo (61 mg; rend. 37%) se identificó (Rf, p.f. y espectro i.r.) como 3,6-dimetil-2-benzamido-benzofenona (LIII).

Irradiación del 1-metil-2,3-difenilindol

Obtención de XLVI, LVI y LVII

El 1-metil-2,3-difenilindol (150 mg) se disolvió en ácido acético (75 ml), y la solución se irradió durante 2 hr, procesándose luego de la manera habitual. El residuo obtenido por evaporación del extracto bencénico, se disolvió en éter de petróleo y se cromatografió sobre una columna de alúmina neutra.

Por elución con el mismo solvente se obtuvo una primera fracción cuyo residuo (8 mg; conv. 95%) se identificó como materia prima no convertida.

De la segunda fracción eluída (eluyente, éter de petróleo) se obtuvo el 9-metil-9H-dibenzo[a,c]carbazol (XLVI, Tabla VIII, Capítulo IV).

De la tercera fracción eluída (eluyente, benceno-éter de petróleo 50:50) se obtuvo un residuo (3 mg; rend. 1%) que se identificó como 1-metil-1-aza-(3,4:5,6:8,9)tribenzo-ciclo-nona-2,7-diona (LVI), compuesto cuya preparación y propiedades físicas se describen más adelante.

2-(N-Metilbenzamido)-benzofenona (LVII). Se obtuvo de la cuarta fracción eluída con una mezcla de benceno-etanol (99,5:0,5) (43 mg; rend. 25%). Prismas incoloros de benceno-éter de petróleo, p.f. 112-113°.

Análisis. Calculado para  $C_{21}H_{17}NO_2$ , C, 79,98; H, 5,43; N, 4,44. Encontrado, C, 79,80; H, 5,49; N, 4,55.

u.v.,  $\lambda$  máx. 250 nm (log  $\epsilon$  4,33).

r.m.n.,  $CH_3$  3,25; prot. arom. 7,00-7,70 (14 H).

Este compuesto resultó idéntico (Rf, p.f. y espectro i.r.) al obtenido por tratamiento del 1-metil-2,3-difenilindol con una solución 0,04 M de peróxido de hidrógeno en ácido acético durante 24 hr a temperatura ambiente.

### Irradiación del 1,2,3-trifenilindol

#### Obtención de XLVII, LIV y LV

El 1,2,3-trifenilindol (90 mg) se disolvió en ácido acético (45 ml), y la solución se irradió durante 2 hr, procesándose luego de la manera habitual. El residuo, obtenido por evaporación del extracto bencénico, se disolvió en éter de petróleo y se cromatografió sobre una columna de alúmina neutra. Por elución con el mismo solvente se obtuvo una primera fracción cuyo residuo (5 mg; conv. 95%) se identificó como materia prima no convertida.

Por evaporación de la segunda fracción eluída (eluyente, éter de petróleo) se obtuvo el 9-fenil-9H-dibenzo[*a,c*]carbazol (XLVII; Tabla VIII, Capítulo IV)

1-Fenil-1-aza-(3,4:5,6:8,9)tribenzo-ciclonona-2,7-diona (LV).

Se obtuvo de la tercera fracción, eluída con benceno (10 mg; rend. 10%). Prismas incoloros de etanol, p.f. 224-225°.

Análisis. Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, C, 83,18; H, 4,56; N, 3,73. Encontrado, C, 83,18; H, 4,38; N, 3,96.

u.v., λ máx. 237 nm inf. (log  $\epsilon$  4,24).

r.m.n., prot. arom. 6,84-8,20.

2-(N-Fenilbenzamido)-benzofenona (LIV). Por evaporación de la cuarta fracción eluída (eluyente, benceno) se obtuvo un residuo (14 mg; rend. 14%) que recristalizado de etanol dió placas incoloras de p.f. 190-192°.

Análisis. Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>, C, 82,74; H, 5,07; N, 3,71. Encontrado, C, 82,48; H, 4,96; N, 3,92%.

u.v.,  $\lambda_{\text{máx.}}$  245 nm (log  $\epsilon$  4,43).

r.m.n., prot. arom. 7,05-7,83.

Este compuesto resultó idéntico (Rf, p.f. y espectro i.r.) al obtenido por tratamiento del 1,2,3-trifenilindol con ácido crómico en ácido acético a 50°.

En otra experiencia, el 1,2,3-trifenilindol (150 mg) se disolvió en ácido acético (75 ml), y la solución se irradió durante 5 hr. La mezcla de reacción fue procesada de la manera habitual, y el extracto bencénico concentrado se cromatografió sobre una columna de alúmina neutra como en el caso anterior, obteniéndose los siguientes resultados: 1 ) XLVII (15 mg; rend. 10%); 2 ) LV (53 mg; rend. 32%); 3 ) LIV (22 mg; rend. 13%).

Por otra parte, cuando el 1,2,3-trifenilindol se irradió durante 2 hr bajo corriente de nitrógeno se obtuvo el dibenzocarbazol XLVII con 77% de rendimiento.

### Irradiación del 9-fenil-9H-dibenzo[a,c]carbazol (XLVII)

#### Obtención de LV

El 9-fenil-9H-dibenzo[a,c]carbazol (XLVII, 20 mg)

se disolvió en ácido acético (20 ml) y la solución se irradió durante 1,5 hr, procesándose luego de la manera habitual. El extracto bencénico concentrado se cromatografió sobre una columna de alúmina neutra.

Eluyendo con el mismo solvente se obtuvo una primera fracción cuyo residuo (2 mg) se identificó como materia prima no convertida.

Al continuar la elución (eluyente, benceno) se obtuvo una segunda fracción (8 mg; rend. 38%) que se identificó como 1-fenil-1-aza-(3,4:5,6:8,9)tribenzo-ciclonona-2,7-diona (LV) por su Rf, p.f. y espectro i.r.

Oxidación del 9H-dibenzo[a,c]carbazol (XLI) con ácido peracético  
Obtención de LIX

El 9H-dibenzo[a,c]carbazol (50 mg) se disolvió en una solución 0,04 M de peróxido de hidrógeno en ácido acético (10 ml). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 24 hr, al cabo de las cuales se diluyó con agua y se extrajo con benceno. El extracto bencénico concentrado se cromatografió sobre una columna de alúmina neutra. Por elución con el mismo solvente se obtuvo una primera fracción cuyo residuo (8 mg; conv. 84%) resultó ser materia prima no convertida. 1-Aza-(3,4:5,6:8,9)tribenzo-ciclonona-2,7-diona (LIX). Se obtuvo de la segunda fracción, eluída con benceno (25 mg; rend. 45%). Prismas incoloros de benceno-éter de petróleo, p.f. 211-212°.

Análisis. Calculado para  $C_{20}H_{13}NO_2$ , C, 80,25; H, 4,38; N, 4,68. Encontrado, C, 80,35; H, 4,48; N, 4,84%.  
u.v.,  $\lambda$  máx. 261 nm inf. ( $\log \epsilon$  4,01)  
r.m.n., prot. arom. 6,95-8,08; NH 9,78.

Oxidación del 9-metil-9H-dibenzo[a,c]carbazol (XLVI) con ácido peracético

Obtención de LVI

El 9-metil-9H-dibenzo[a,c]carbazol (100 mg) se disolvió en una solución 0,04 M de peróxido de hidrógeno en ácido acético (10 ml). La solución se mantuvo a temperatura ambiente durante 4 hr, se diluyó con agua y se extrajo con benceno. El extracto bencénico concentrado se cromatografió sobre una columna de alúmina neutra.

Por elución con el mismo solvente se obtuvo una primera fracción cuyo residuo (8 mg) resulto ser una mezcla en la que se observaron restos de materia prima no convertida.

1-Metil-1-aza-(3,4:5,6:8,9)tribenzo-ciclonona-2,7-diona (LVI).

De la segunda fracción eluída (eluyente, benceno) se obtuvo un residuo (62 mg; rend. 55%), que recristalizado de etanol-agua dió prismas incoloros de p.f. 183-184°.

Análisis. Calculado para  $C_{21}H_{15}NO_2$ , C, 80,49; H, 4,83; N, 4,47. Encontrado, C, 80,54; H, 5,03; N, 4,47%.  
u.v.,  $\lambda$  máx. 261 nm inf. ( $\log \epsilon$  3,92).  
r.m.n.,  $CH_3$  2,96; prot. arom. 7,02-8,10 (12 H).

El efecto del agregado de 2,6-di-ter-butilfenol en la irradiación de 2,3-difenilindoles con luz ultravioleta

A.- El 1-metil-2,3-difenilindol (30 mg) y el 2,6-di-ter-butilfenol (10 mg) se disolvieron en ácido acético (15 ml) y la solución se irradió durante 2 hr. El residuo, obtenido por evaporación del extracto bencénico, se disolvió en éter de petróleo y se cromatografió sobre una columna de alúmina neutra. Por elución con el mismo solvente se obtuvo una primera fracción cuyo residuo resultó ser una mezcla (10 mg) en la que se observaron (cromatografía en capa delgada) restos de materia prima no convertida.

La segunda fracción eluída (eluyente, éter de petróleo) dió un residuo (19 mg; rend. 63%) que fue identificado (i.r. y p.f.) como 9-metil-9H-dibenzo[a,c]carbazol (XLVI, Tabla VIII, Capítulo IV).

B.- El 2,3-difenil-4,7-dimetilindol (150 mg) y el 2,6-di-ter-butilfenol (50 mg) se disolvieron en ácido acético (75 ml) y la solución se irradió durante 2 hr. El residuo, obtenido por evaporación del extracto bencénico, se disolvió en una mezcla de benceno-éter de petróleo (50:50) y se cromatografió sobre una columna de alúmina neutra. Por elución de la columna con el mismo solvente se obtuvo una primera fracción cuyo residuo (38 mg) no fue posteriormente trabajado.

La segunda fracción eluída con el mismo solvente dió un residuo (79 mg; conv. 52%) que fue identificado como

materia prima no convertida.

El residuo (20 mg; rend. 12%) de la tercera fracción eluída con benceno se identificó (i.r. y p.g.) como 10,13-dimetil-9H-dibenzo[a,c]carbazol (XLV).

#### Ensayos de estabilidad frente a la luz ultravioleta

A.- El 9H-dibenzo[a,c]carbazol (XLI)(30 mg) se disolvió en ácido acético (15 ml) y la solución se irradió durante 5 hr. De la cromatografía en columna del producto de irradiación sólo se recuperó el carbazol original (23 mg).

B.- La *o*-benzamidobenzofenona (LVIII, 30 mg) se disolvió en ácido acético (15 ml) y la solución se irradió durante 5 hr. La cromatografía en columna del extracto de la mezcla de reacción sólo dió materia prima no convertida (26 mg).

#### Irradiación del 2,3-difenilindol en etanol

El 2,3-difenilindol (100 mg) se disolvió en etanol (50 ml) y la solución se irradió durante 5 hr. Por evaporación del solvente se obtuvo un residuo que se disolvió en una mezcla de benceno-éter de petróleo (50:50) y se cromatografió sobre una columna de alúmina neutra.

Por elución con el mismo solvente se obtuvo una primera fracción cuyo residuo fue identificado como materia prima no convertida (24 mg; conv. 76%).

La segunda fracción eluída con benceno dió un

residuo (55 mg; rend. 55%) que se identificó como 9H-dibenzo-  
[a,c]carbazol (XLI).

Irradiaciones con lámpara de tungsteno (200 watts)

Método C. La técnica de irradiación y el aislamiento de los productos formados se llevaron a cabo de acuerdo al método general de irradiación con luz ultravioleta. Los 2,3-difenilindoles (30 mg) y el azul de metileno (6 mg) se disolvieron en etanol (15 ml) y se irradiaron empleando una lámpara de tungsteno de 200 watts, ubicada a 11,5 cm de los tubos. Los tiempos de irradiación y los rendimientos de los productos obtenidos se indican en cada caso. Al término de la irradiación, las soluciones se evaporaron a sequedad, y los productos obtenidos se separaron por cromatografía en columna. La identificación de los mismos se efectuó por determinación de sus Rf, puntos de fusión y espectros i.r.

1.- El 2,3-difenilindol (100 mg) y el azul de metileno (20 mg) se disolvieron en etanol (50 ml), y la solución se irradió durante 14 hr. Por evaporación del solvente se obtuvo un residuo que se disolvió en éter de petróleo-benceno (50:50) y se cromatografió sobre una columna de alúmina neutra.

Por elución con el mismo solvente se obtuvo una primera fracción cuyo residuo (2 mg; conv. 98%) se identificó como materia prima no convertida por cromatografía en capa delgada.

2-Benzamido-benzofenona (LVIII). Se obtuvo de la segunda fracción eluída con benceno (56 mg; rend. 50%). Prismas incoloros de etanol-agua, p.f. 88-91° (lit. <sup>(12)</sup> 85-87°; lit. <sup>(13)</sup> 91°). r.m.n., prot. arom. 7,11-8,10; NH 10,80.

Este compuesto resultó idéntico (Rf, p.f. y espectro i.r.) al obtenido por tratamiento del 2,3-difenilindol con una solución 0,04 M de peróxido de hidrógeno en ácido acético durante 24 hr a temperatura ambiente.

Al continuar la elución de la columna anterior con benceno se obtuvo una tercera fracción en cuyo residuo (10 mg) se observó la presencia de 9H-dibenzo[a,c]carbazol (XLI) en una mezcla con la benzofenona anterior.

En un ensayo posterior, el 2,3-difenilindol se recuperó inalterado luego de irradiarlo durante 14 hr en ausencia de azul de metileno.

2.- El 1,2,3-trifenilindol (100 mg) y el azul de metileno (20 mg) se disolvieron en etanol (50 ml) y la solución se irradió durante 12 hr. Por evaporación del solvente se obtuvo un residuo que se disolvió en éter de petróleo y se cromatografió sobre una columna de alúmina neutra.

Por elución con el mismo solvente se obtuvo una primera fracción cuyo residuo (32 mg; conv. 68%) fue identificado como materia prima no convertida.

Al eluir la columna con una mezcla de éter de

petróleo-benceno (50:50) se obtuvo una segunda fracción cuyo residuo (6 mg; rend. 6%) se identificó como 9-fenil-9H-dibenzo[a,c]carbazol (XLVII).

La tercera fracción eluída de la columna (eluyente, benceno-etanol, 99,5:0,5) dió un residuo (52 mg; rend. 47%) que se identificó como 2-(N-fenilbenzamido)-benzofenona (LIV).

3.- El 2,3-difenil-5-nitro-6-metilindol (50 mg) y el azul de metileno (10 mg) se disolvieron en etanol (25 ml) y se irradiaron durante 20 hr. Finalizada la irradiación, la solución se evaporó a sequedad y el residuo obtenido se disolvió en benceno y se cromatografió sobre una columna de sílica gel.

Por elución con el mismo solvente se obtuvo una primera fracción cuyo residuo (11 mg; conv. 78%) se identificó como materia prima no convertida.

Al continuar la elución de la columna se obtuvo una segunda fracción (28 mg; rend. 51%) que se identificó como 2-benzamido-4-metil-5-nitrobenzofenona (I, Tabla IX, Capítulo IV).

Referencias Bibliográficas

- 1 B. Witkop, Ann., 558, 98 (1947).
- 2 P. Cohn y L. Springer, Monatsh. Chem., 24, 87 (1903).
- 3 W.E. Noland, L.R. Smith y D.C. Johnson, J. Org. Chem., 28, 2262 (1963).
- 4 C.M. Atkinson, J.C.E. Simpson y A. Taylor, J. Chem. Soc., 165 (1954).
- 5 A.R. Frasca, Anales Asoc. Quim. Argentina, 50, 1 (1962).
- 6 R.J.S. Beer, T. Donavanik y A. Robertson, J.Chem. Soc., 4139 (1954).
- 7 B. Witkop y J.B. Patrick, J. Am. Chem. Soc., 74, 3855 (1952).
- 8 M. Clerc-Bory, Bull. Soc. Chim. France, 88 (1955).
- 9 N. Sugiyama, M. Akutagawa y H. Yamamoto, Bull. Chem. Soc. Japan, 41, 936 (1968).
- 10 D.W. Ockenden y K. Schofield, J. Chem. Soc., 3175 (1957).
- 11 E. Ritchie, J.Proc. Roy. Soc. N.S. Wales, 80, 33 (1946).
- 12 D.W. Ockenden y K. Schofield, J. Chem. Soc., 612 (1953).
- 13 P. Grammaticakis, Compt. rend., 235, 546 (1952).

### RESUMEN

La irradiación de los cuatro 2,3-dimetilnitroindoles isómeros en solución de ácido acético con luz ultravioleta condujo a la formación de indolaldehidos como productos de la fototransformación  $R-CH_3 \longrightarrow R-CHO$ .

A fin de establecer cuál de los dos grupos metilo era el que sufría la oxidación, se irradió el 2,3-dimetilindol obteniéndose 3-metilindol-2-carboxaldehido, sustancia previamente descrita en la literatura. La nitración de este aldehido permitió obtener los cuatro 3-metilnitroindol-2-carboxaldehidos, sustancias que fueron identificadas con las obtenidas mediante el proceso fotoquímico.

Estos resultados indicaban claramente que, en los casos anteriores, donde competían grupos metilo en las posiciones 2 y 3 del indol, sólo se oxidaba el primero. Esta oxidación preferencial también se manifestó en otros di- y trimetilindoles, obteniéndose en todos los casos los correspondientes 2-formilindoles (Tabla I, Capítulo III).

La foto-oxidación de un grupo 3-CH<sub>3</sub> sólo se logró en aquellos casos en que la posición 2 estaba sustituida por un grupo fenilo. Mediante este procedimiento se prepararon diversos 2-fenil-3-carboxaldehidos que se describen en la Tabla II del Capítulo III. Sin embargo, en estos últimos casos la reacción resultó ser más compleja que en los ejemplos iniciales, obteniéndose, simultáneamente con los aldehidos, otros productos de oxidación tales como o-benzamidoacetofenonas y en un caso particular una benzoxazinona.

La irradiación de N-acetilmetilindoles dió un resultado diferente, ya que en lugar de los indolaldehidos, se obtuvieron acetofenonas y benzaldehidos como productos de la fotoruptura oxidativa de la unión C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> del indol.

La dependencia de la fotoreacción del solvente utilizado, se puso de manifiesto cuando se irradiaron 2,3-dimetil-, 2-metil-3-fenil- y 2-fenil-3-metilindoles en etanol. En todos los casos estudiados se obtuvieron o-acilaminofenilcetonas, en lugar de los aldehidos que se formaban empleando ácido acético (Tabla III, Capítulo III).

La posible vinculación de los procesos de foto-oxidación observados en este trabajo con la auto-oxidación de indoles descrita por numerosos investigadores, llevó a estudiar la descomposición fotoquímica y térmica de algunos indolenilhidroperóxidos, ya que estas sustancias podían actuar como intermediarios en la formación de aldehidos. Los resultados obtenidos (Tabla VII, Capítulo III) indicaron que estos

compuestos no participaban en esos procesos.

Por otra parte, la inhibición de ambas reacciones de foto-oxidación mediante el agregado de fenoles permitió comprobar la naturaleza radical de las mismas, y con el conjunto de datos disponibles se postularon sus probables mecanismos.

Con el objeto de investigar la posibilidad de oxidar grupos metilo unidos al anillo bencénico del indol se irradió el 2,3-difenil-5-metilindol. En estas experiencias, en lugar de productos similares a los anteriores, se obtuvo el 12-metil-9H-dibenzo[a,c]carbazol (Tabla VIII, Capítulo IV) que resultaba de una fotociclación tipo estilbénica.

Esta reacción se hizo extensiva a diversos difenilindoles, entre ellos varios difenilnitroindoles. Empleando estos últimos compuestos se observó, como única reacción fotoquímica, la ruptura de la unión C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> con formación de o-benzamido-benzofenonas (Tabla IX, Capítulo IV).

Esta ruptura oxidativa también se produjo cuando se irradiaron difenilindoles N-sustituídos, de los que se obtuvieron, conjuntamente con las o-benzamido-benzofenonas, los correspondientes dibenzocarbazoles.

La irradiación del 2,3-difenilindol empleando una lámpara de tungsteno y azul de metileno como sensibilizador condujo a la obtención de o-benzamido-benzofenona. Este hecho resultó ser interesante dado que la o-benzamido-benzofenona no se formaba cuando el 2,3-difenilindol se irradiaba con luz ultravioleta.

También se llevaron a cabo irradiaciones con sensibilizador empleando 1,2,3-trifenilindol y 2,3-difenil-5-nitro-6-metilindol.

Los resultados de estas experiencias permitieron postular que la fotoruptura procedería a partir del primer estado excitado con configuración electrónica triplete ( $T_1$ ), compitiendo con la fotociclación que tendría lugar a través del primer estado excitado singulete ( $S_1$ ).

*E. J. Sandoval*

*Indira Bance*

INDICE

	<u>Página</u>
<u>INTRODUCCION</u> .....	1
<u>CAPITULO I</u> - AUTO-OXIDACION DE DERIVADOS DEL INDOL	
<u>Parte 1</u> - Dimerización del 2-metilindol..	2
<u>Parte 2</u> - Mecanismo de la auto-oxidación de indoles. Formación y transformaciones de los indolenilhidroperóxidos.....	9
<u>Parte 3</u> - Dimerización de 2,3-dialquil- indoles.....	33
<u>Parte 4</u> - Auto-oxidación de productos naturales derivados del indol.....	41
Referencias bibliográficas.....	44
<u>CAPITULO II</u> - ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS DEL COMPORTAMIENTO FOTOQUIMICO DEL INDOL Y SUS DERIVADOS	
<u>Parte 1</u> - Quimioluminiscencia de indoles.	47
<u>Parte 2</u> - Reacciones fotoquímicas de derivados del indol descriptas en la literatura.....	58
Referencias bibliográficas.....	73

CAPITULO III - FOTO-OXIDACION DE METILINDOLES

<u>Parte 1</u> - Resultados obtenidos.....	76
<u>Parte 2</u> - Discusión de los resultados anteriores.....	99
<u>Parte 3</u> - Métodos de síntesis de indol- aldehidos descriptos en la literatura.....	115
Referencias bibliográficas.....	124

CAPITULO IV - REACCIONES FOTOQUIMICAS DE 2,3-DIFENIL-  
INDOLES

<u>Parte 1</u> - Resultados obtenidos.....	128
<u>Parte 2</u> - Discusión de los resultados anteriores.....	150
Referencias bibliográficas.....	165

CAPITULO V - PARTE EXPERIMENTAL

<u>Parte 1</u> - Foto-oxidación de metilindoles	168
<u>Parte 2</u> - Reacciones fotoquímicas de 2,3-difenilindoles.....	190
Referencias bibliográficas.....	206

<u>RESUMEN</u> .....	207
----------------------	-----