



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA

12

ESTUDIO DE SINTESIS DE N-ACETILTRIPTAMINA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
Q U I M I C O
P R E S E N T A
FRANCISCO CRUZ SOSA

MEXICO, D. F.

1979



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TESIS 1979
N. T. 93
FECHA _____
PREC _____
6 _____



Jurado asignado originalmente según el tema:

Presidente: Prof. Jorge A. Haro Castellanos
Vocal: Prof. Yolanda Caballero Arroyo
Secretario: Prof. Carlos Romo Medrano
1er.Suplente: Prof. Javier A. Manríquez G.
2do.Suplente: Prof. Ma. del Carmen Olmos P.

Sitio donde se desarrolló el tema:

Facultad de Química, UNAM

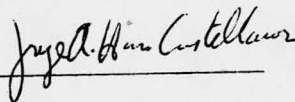
Nombre completo y firma del sustentante:

FRANCISCO CRUZ SOSA



Nombre completo y firma del asesor del tema:

JORGE A. HARO CASTELLANOS



ESTE TRABAJO DE TESIS SE DESARROLLO EN EL DEPARTAMENTO DE QUIMICA EXPERIMENTAL APLICADA BAJO LA ASESORIA DEL M. EN C. JORGE A. HARO CASTELLANOS A QUIEN LE EXPRESO MI MAS SINCERO AGRADECIMIENTO.

CONTENIDO

1.	INTRODUCCION	1
2.	GENERALIDADES	2
2.1	Antecedentes	2
2.2	Clasificación	3
2.3	Actividad Biológica	10
3.	PARTE TEORICA	11
3.1	Estructura	11
3.2	Síntesis Genéricas de indoles	13
3.3	Síntesis	16
3.4	Reacción de Schmidt	26
3.5	Reacción de transposición de Beckmann	26
4.	DISCUSION	27
4.1	Planteamiento de la síntesis	27
4.2	Resultados	30
5.	CONCLUSIONES	36
6.	PARTE EXPERIMENTAL	38
7.	BIBLIOGRAFIA	44

I. INTRODUCCION

Debido a su demanda y a la poca disponibilidad a partir de fuentes naturales, se hace necesaria la búsqueda de mejores síntesis de indolalquilaminas, puesto que las informadas en su gran mayoría adolecen entre otros aspectos, de bajos rendimientos y poca disponibilidad de sus materias primas. (19 a 29)

Las indolalquilaminas y sus derivados pertenecen a una gran familia de compuestos, ampliamente distribuidos en la naturaleza, tanto en el reino animal, como en el vegetal. (1)

Algunas de ellas, como la estudiada en el presente trabajo, son indolalquilamidadas, aún cuando genéricamente se les clasifica como indolalquilaminas, pero todas tienen un gran interés dentro de los campos de la bioquímica, la fisiología y la farmacología debido a su importante actividad biológica. (2)

El objetivo general de este trabajo, es realizar un estudio de dos alternativas de síntesis para la N-acetiltriptamina. (1)

Además tienen posibilidad de funcionar como un nuevo modelo de síntesis para otras indolalquilaminas análogas importantes como son:

La triptamina (2), la serotonina (3), la melatonina (4).

II. GENERALIDADES

2.1 Antecedentes.

El desarrollo de la química del indol (5) se inició a mediados del siglo XIX, con la investigación exhaustiva sobre el colorante indigo (3) y continuó siendo importante en la industria de colorantes, solamente hasta el comienzo del siglo XX, debido a que nuevos colorantes desplazaron a los colorantes indólicos.

Sin embargo debido al descubrimiento de muchos alcaloides que contienen el núcleo del indol 5, a principios de los treinta, resurge notablemente el estudio de los compuestos indólicos.

Durante este periodo, el reconocimiento como derivados indólicos del aminoácido esencial, el triptófano (6) y además de la hormona del crecimiento de las plantas, la heteroauxina (ácido indol-3-acético), añadió un gran estímulo a esta investigación, llevándose a cabo el descubrimiento de métodos importantes para la síntesis de derivados indólicos que han contribuido al desarrollo de estas sustancias.(4)

En años más recientes, los indoles han jugado un papel significativo en el avance de la medicina. La identificación de la serotonina 3 como un importante metabolito en la bioquímica del cerebro y el descubrimiento de indoles psicotomiméticos

como la psilocina y la psilocibina llevaron a una investigación muy extensa de los derivados de las triptaminas y tuvieron como resultado el descubrimiento de algunas sustancias potencialmente depresoras del sistema nervioso central. (5)

Ultimamente ha habido un desarrollo en el entendimiento de las propiedades de los indoles, debido fundamentalmente a la ayuda que ha prestado la instrumentación. (6)

La resonancia magnética nuclear y la espectrometría de masas han ampliado y mejorado lo logrado con la espectroscopia de infrarrojo y ultravioleta.

Todos estos métodos espectrométricos se han conjugado para lograr una elucidación mas completa de la estructura de los indólicos, incluyendo algunos aspectos de tautomerismo y -- estereoquímica.

En la actualidad existe una gran actividad para lograr pleno conocimiento de los mecanismos de reacción donde la introducción de radioisótopos es un factor determinante que ha servido para lograr una mejor interpretación de las transformaciones sufridas tanto por el indol 5 como para las materias primas en el proceso de su obtención.

2.2 Clasificación.

El sistema del anillo indólico es común a muchos compuestos que se encuentran en la naturaleza, como por ejemplo el --

aminoácido esencial el triptófano 6 , el cuál es un constituyente de casi todas las proteínas.

Existen muchos otros compuestos relacionados a los indoles, que se encuentran en las plantas. Forman parte de una clase de productos naturales conocidos como alcaloides, término - que ha sido usado para designar compuestos que contienen nitrógeno, comúnmente de origen vegetal, que tienen sistemas heterocíclicos y uno o más átomos de nitrógeno básicos; su actividad fisiológica es a menudo pronunciada y sus estructuras complejas. Los alcaloides que contienen en su molécula el esqueleto fundamental del indol se les llama alcaloides indólicos y estos son comúnmente clasificados en subgrupos⁽⁷⁾ tales como:

- 1.- Alcaloides simples
- 2.- Alcaloides ergot
- 3.- Alcaloides harmala
- 4.- Alcaloide yohimbe
- 5.- Alcaloides strychnos

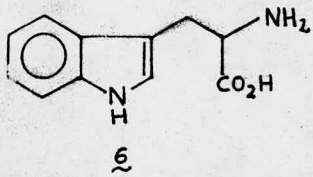
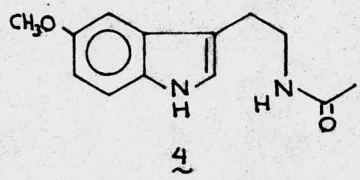
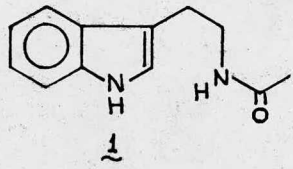
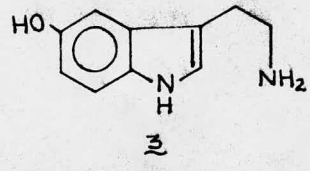
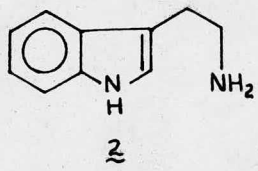
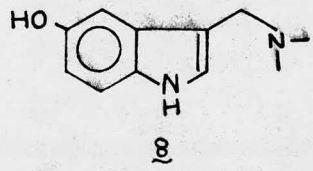
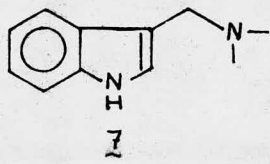
1.- Alcaloides simples.- Muchos de éstos alcaloides tienen una estructura parecida al triptófano 6 como : la gramina (7), la triptamina 2, la serotonina 3, la melatonina 4, la bufotenina 8.

Todos estos alcaloides son compuestos análogos a la N-acetil-triptamina 1 y entre ellos en muchos casos, existe una relación biogénica definida por su metabolismo, tanto en plantas como en

animales; tal es el caso del metabolismo del triptófano en el cerebro que dá origen, entre otras sustancias a la serotonina (5-hidroxitriptamina) neurotransmisor que juega un papel importante en el proceso mental del hombre pues bien se ha encontrado, que cuando los niveles de la concentración de serotonina, se alteran, se observa un agudo disturbio mental en el paciente (8).

Dentro de la misma vía metabólica se dá origen a la melatonina 4 (N-acetil 5-metoxitriptamina) considerada como la sustancia melanocito-contractora más potente que se conoce y cuya actividad fisiológica no ha sido del todo esclarecida, pero se sabe que se biosintetiza en la glándula pineal, se libera en el torrente sanguíneo y va a actuar en un órgano blanco distante, razones por las cuales (entre otras) se le considera como una hormona⁽⁹⁾. En dosis farmacológicas, la melatonina tiene efectos benéficos en la enfermedad de Parkinson y en la epilepsia temporal del lóbulo ⁽¹⁰⁾.

(esquema 1)



(1) ALCALOIDES INDOLICOS SIMPLES

2.- Alkaloides ergot: Son producidos por un hongo conocido como ergot, el cual crece como parásito en cereales, particularmente en el centeno.

Hay seis de estos alkaloides, cada uno de los cuales es un complejo de las formas levorrotatoria y dextrorrotatoria. Solamente la forma levorrotatoria es biológicamente activa, causando contracción del tejido muscular.

Los alkaloides levorrotatorios son amidas del derivado indólico conocido como ácido lisérgico (9).

La dietilamida del ácido lisérgico (LSD) es un compuesto que actúa como droga, produciendo un estado esquizofrénico natural. A este respecto, tiene parecido con la mescalina.

Las teorías actuales sugieren que la dietilamida del ácido lisérgico actúa alterando el balance de serotonina en el cerebro (11).

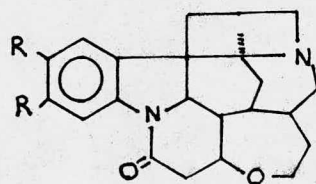
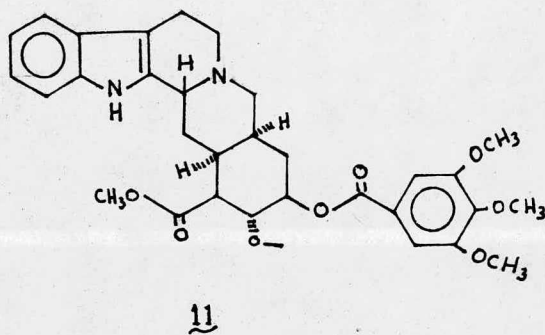
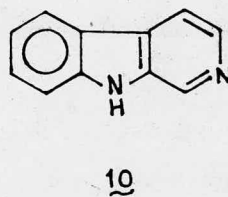
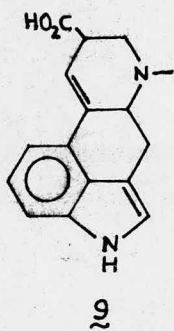
3.- Alkaloides Harmala.- Tienen en común una estructura triccíclica lineal relacionada al indol 5 y a la piridina; el compuesto modelo con este sistema cíclico se conoce como β -carbolina (10).

4.- Alkaloides Yohimbe.- El más importante ejemplo es la reserpina (11), compuesto que tiene un importante uso clínico en el tratamiento de la alta presión sanguínea (hipertensión) y también como un tranquilizador para organismos emocionalmente --

alterados. Se piensa que la acción tranquilizante es el resultado de una reducción en la concentración de serotonina en el cerebro⁽¹²⁾.

5.- Alcaloides Strychnos.- Tenemos como ejemplo la estriquina (12) y la brucina (13). Estas se encuentran en las semillas de las plantas strychnos: sus estructuras muestran que son derivados de los 2,3-dihidroindoles⁽¹³⁾

(esquema II)



12 (R=H)

13 (R=OMe)

(2) ALCALOIDES INDOLICOS

2.3 Actividad biológica:

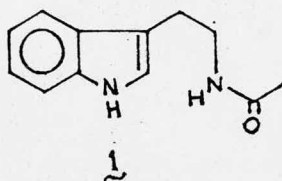
La N-acetilrioptamina 1 es un compuesto que presenta una gran actividad biológica; tiene efectos pronunciados en la actividad del sistema nervioso central. Cuando se administra N-acetilrioptamina 1 en animales experimentales y personas, tiene como resultados, cambios en la función neuroendócrina, en el comportamiento, en la actividad encefalográfica y en algunos aspectos del metabolismo del cerebro.

En 1965, T. Kralt y H.D. Moed⁽¹⁴⁾ informaron de la actividad espasmolítica de la N-acetilrioptamina 1 y que resulta útil para aquietar mamíferos e inhibir la reacción de éstos en su despertar. R. Lembitu⁽¹⁵⁾ informó a la N-acetilrioptamina 1 como un metabolito encontrado en la excreción de orina en pacientes esquizofrénicos.

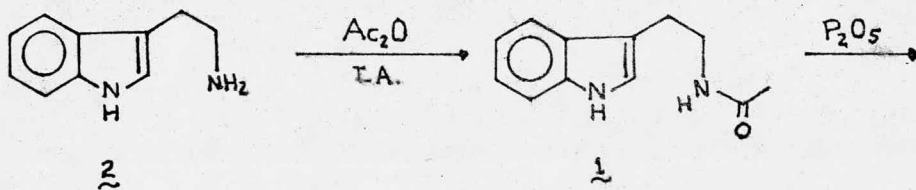
En 1975 C. B. Heward y M. C. Hadley⁽¹⁶⁾ realizaron estudios biológicos in vitro sobre la actividad aclaradora de la piel de la melatonina 4 e indolaminas relacionadas con la rana pipiens, encontrando que la N-acetilrioptamina 1 tiene actividad bloqueadora en el receptor de melatonina 4, aunque no posee intrínsecamente una actividad aclaradora de la piel de la rana pipiens.

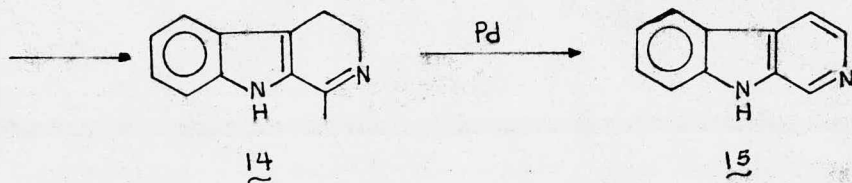
III. PARTE TEORICA

3.1 Estructura: La estructura de la N-acetiltriptamina 1 - consiste en el anillo indólico sustituido en la posición 3 por un grupo β -acetamidoetil acorde con la nomenclatura: N-(2-(1H-indol-3-il)etil)acetamida, bajo la cual se encuentra identificado en la literatura.



El nombre de N-acetiltriptamina 1 fue dado por primera vez por E. Spath y E. Lederer⁽¹⁷⁾ quienes la sintetizaron para usarla como un intermediario en la síntesis de alcaloides harmala, obteniéndola en un 85% de rendimiento por medio de la acetilación de la triptamina 2 a temperatura ambiente con anhídrido acético.





Los datos espectroscópicos están de acuerdo a su estructura:

Infrarrojo: (cm^{-1}) 3375 NH indol, 3240 N-H amida,
 1625 c=O

Resonancia magnética nuclear: (δ) 1.8 (s) CH_3 , 2.65-3.6

(m)- CH_2 - CH_2 -

5.75 (s.a) N-H amida, 6.65 - 7.5

aromáticos, 8.6 N-H indol

3.2 Síntesis genérica de los indoles.

Los compuestos indólicos teóricamente tienen cinco posibilidades para ser obtenidos en función de las materias primas de que se parta:

- 1).- Síntesis de Fischer.
- 2).- Síntesis de Madelung.
- 3).- Síntesis de Reissert.
- 4).- Síntesis de Nenitzescu.
- 5).- Síntesis de Bischler.

1.- La síntesis de Fischer utiliza como materias primas, fenil hidrazonas de aldehidos o cetonas debidamente substituidas, so bre las cuales se lleva a cabo una ciclización (reacción carac terística de esta síntesis) con una variedad de ácidos que van desde los inorgánicos minerales como el ácido sulfúrico y el ácido clorhídrico, hasta los orgánicos como el fórmico y acéti co, incluyendo también a los ácidos de Lewis como el cloruro de zinc y etereato de trifluoruro de sodio.

2.- La síntesis de Madelung utiliza para la obtención de indoles, la ciclización de acil o-toluidinas por deshidratación con bases fuertes a elevadas temperaturas. Este procedimiento se usa bastante debido a la fácil disponibilidad de las mate rias primas.

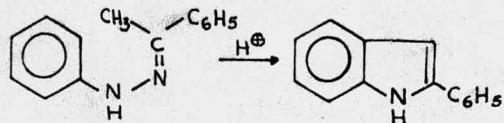
3.- Síntesis de Reissert.- La reducción del ácido o-nitro fenil piruvico y sus derivados con una variedad de reactivos tales

Como zinc en ácido acético, sulfato ferroso en hidróxido de amonio e hidrosulfito de sodio nos conducen vía la ciclodeshidratación de los intermediarios (ácido o-amino fenilpirúvicos), a la formación de ácidos indol-2-carboxílicos, los cuales se pueden descarboxilar por calentamiento. Este procedimiento es acecuado, especialmente para la preparación de indoles substituidos en el anillo bencénico.

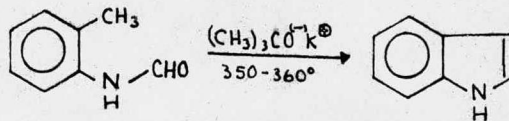
4.- La síntesis de Nenitzescu se basa en la condensación de 1,4 -benzoquinonas con 3-aminocrotonatos, en condiciones de reflujo dependiendo del solvente usado, obteniéndose esteres indol-3-carboxílicos los cuales se descarboxilan por reflujo en ácido clorhídrico al 20%. Por este método, invariablemente se obtiene la posición 5 del indol, substituida por un hidroxilo.

5.- Síntesis de Bischler.- La reacción de Bischler es un método general para síntesis de indoles, parte de la reacción de una arilamina con una α -halógeno, α -hidroxi o α -arilamino cetona en presencia de un ácido. Con este tipo de reacción se obtiene indoles substituidos en las posiciones dos y tres con rendimientos regulares.

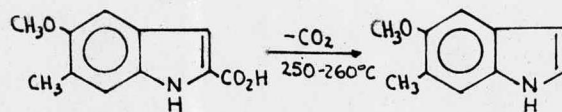
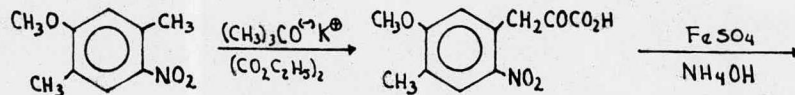
(esquema 3)



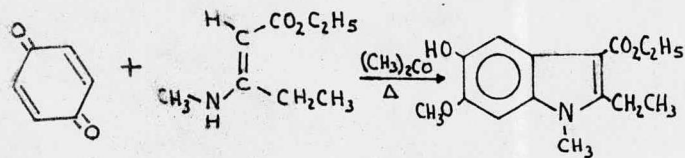
FISCHER



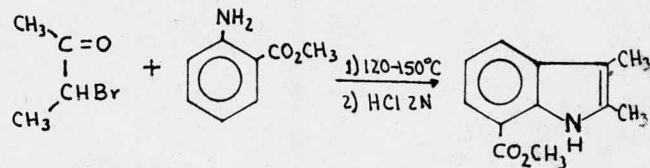
MADELUNG



REISERT



NENITZESCU



BISCHLER

(3) SINTESIS GENERICAS DE INDOLES

3.3 Síntesis.

Se han informado diferentes síntesis para la N-acetiltriptamina 1, sin embargo, la mayoría tiene como punto de partida, precursores inmediatos por lo que se investigó en la literatura, la obtención de los mismos, siguiendo esta búsqueda hasta materias primas mas elementales. Toda esta información se reunió y organizó sistemáticamente para integrar dos grupos (esquemas 4 y 5).

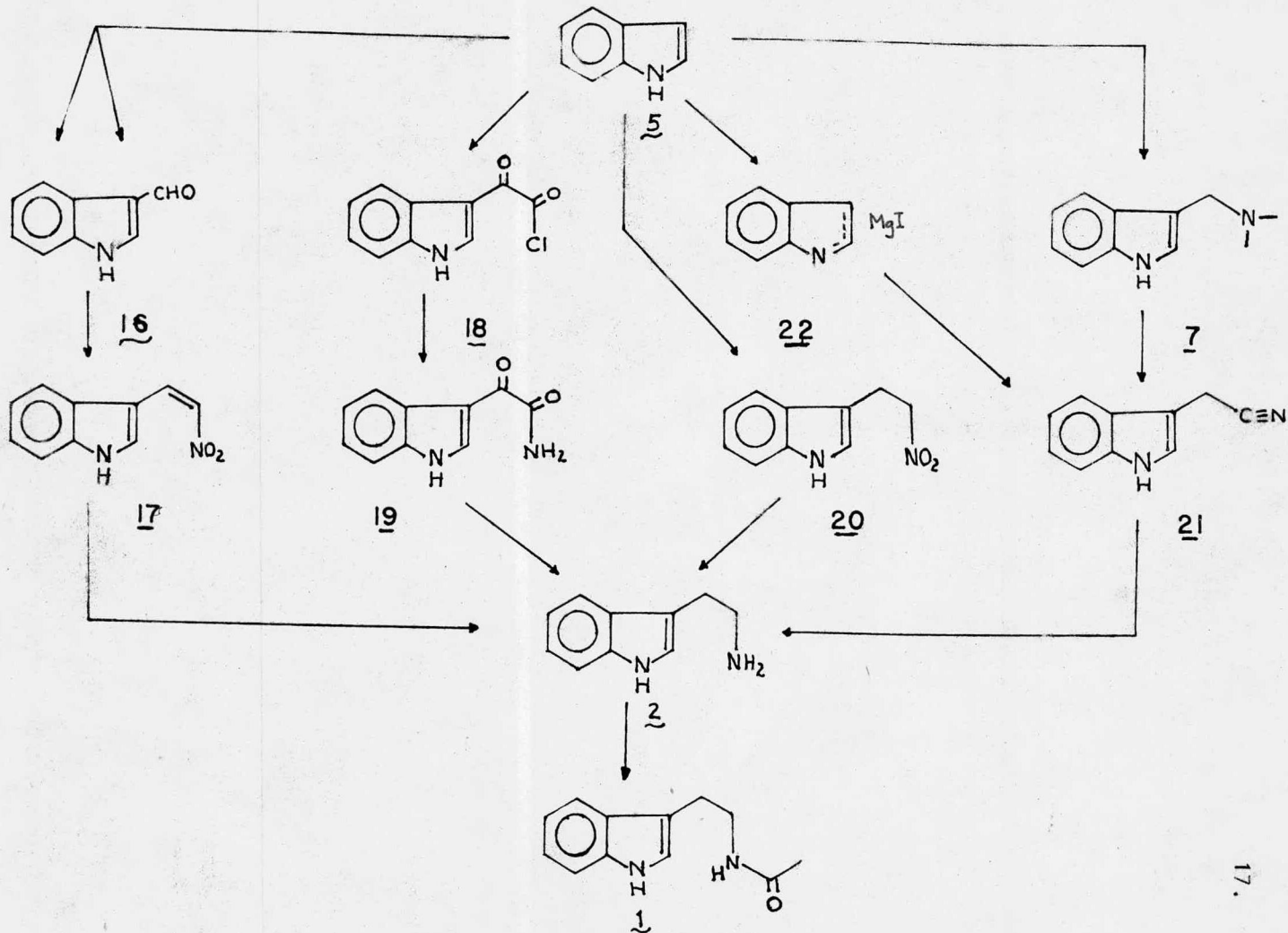
I.- La síntesis que parten del indol 5 e integran la cadena lateral (2-acetamido etilo).

II.- La síntesis que forman el anillo indólico con la cadena lateral parcialmente integrada.

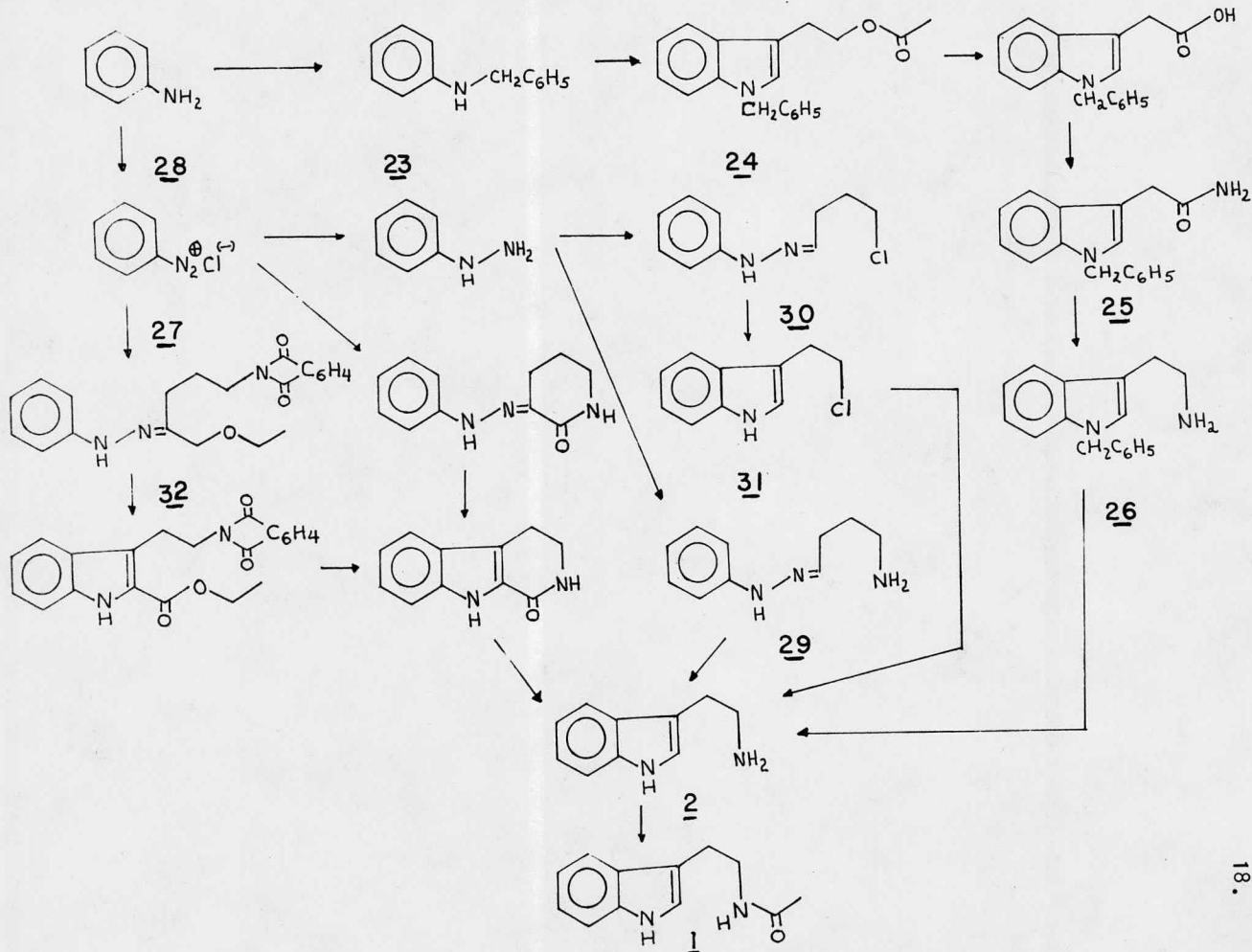
Es importante hacer notar que todas las vías de síntesis de N-acetiltriptamina 1 tanto del grupo I como del grupo II coinciden en un factor común que es la triptamina 2 de la cual se obtiene directamente por una acetilación que se ha llevado a cabo por tres técnicas diferentes ^{(14) (17) (18)} de esto se deriva el hecho de que las síntesis consideradas se indican hasta la obtención de la triptamina 2 pero los rendimientos totales se dan en términos de N-acetiltriptamina 1.

Grupo I de síntesis de N-acetiltriptamina 1.

Dentro de esta serie se encuentran fundamentalmente seis vías de acceso a triptamina 2:



(4) GRUPO I DE SINTESIS DE N-ACETILTRIPTAMINA



(5) GRUPO II DE SINTESIS DE N-ACETILTRIPTAMINA

Síntesis "A" y Síntesis "B". Las dos se inician con la obtención del indol-3-carboxialdehído (16) en la siguiente forma: "A" mediante la reacción del indol 5 con dimetilformamida y oxiclóruo de fósforo y "B", por medio de la reacción de -- Riemer-Tieman, esto es tratando el indol con cloroformo y -- potasa; la diferencia entre las dos vías (A) y (B) consiste precisamente en este paso de la síntesis y a partir de él, - las reacciones subsecuentes son comunes a ambas, consistiendo en hacer reaccionar el indol-3-carboxialdehído 16 con nitro-metano en medio básico para obtener el indol-3-nitrovinilo (17) que se reduce con hidruo de litio y aluminio para dar la - triptamina 2. El rendimiento en la síntesis "A" (34%) es superior al de la síntesis "B" (3.75%) debido a que la formilación del indol 5 es más eficiente cuando se utiliza dimetilformamida que en el caso de Riemer-Tieman. (19) (20)

Síntesis "C". En 1965, M. Speeter⁽²¹⁾ encontró un método de síntesis para la triptamina 2, al hacer reaccionar el indol 5 con cloruro de oxalilo obteniendo cloruro de indol-3-glioxalilo (18) el cuál tratándolo con amoniaco, produjo indol-3-glioxilamida (19) y este último se hizo reaccionar con hidruo de litio y aluminio. Aún cuando el número de pasos es igual que en los casos "A" y "B" y el rendimiento total (54%) es superior por - esta vía "c" y además es el mejor dentro de los rendimientos - de las seis síntesis de este grupo.

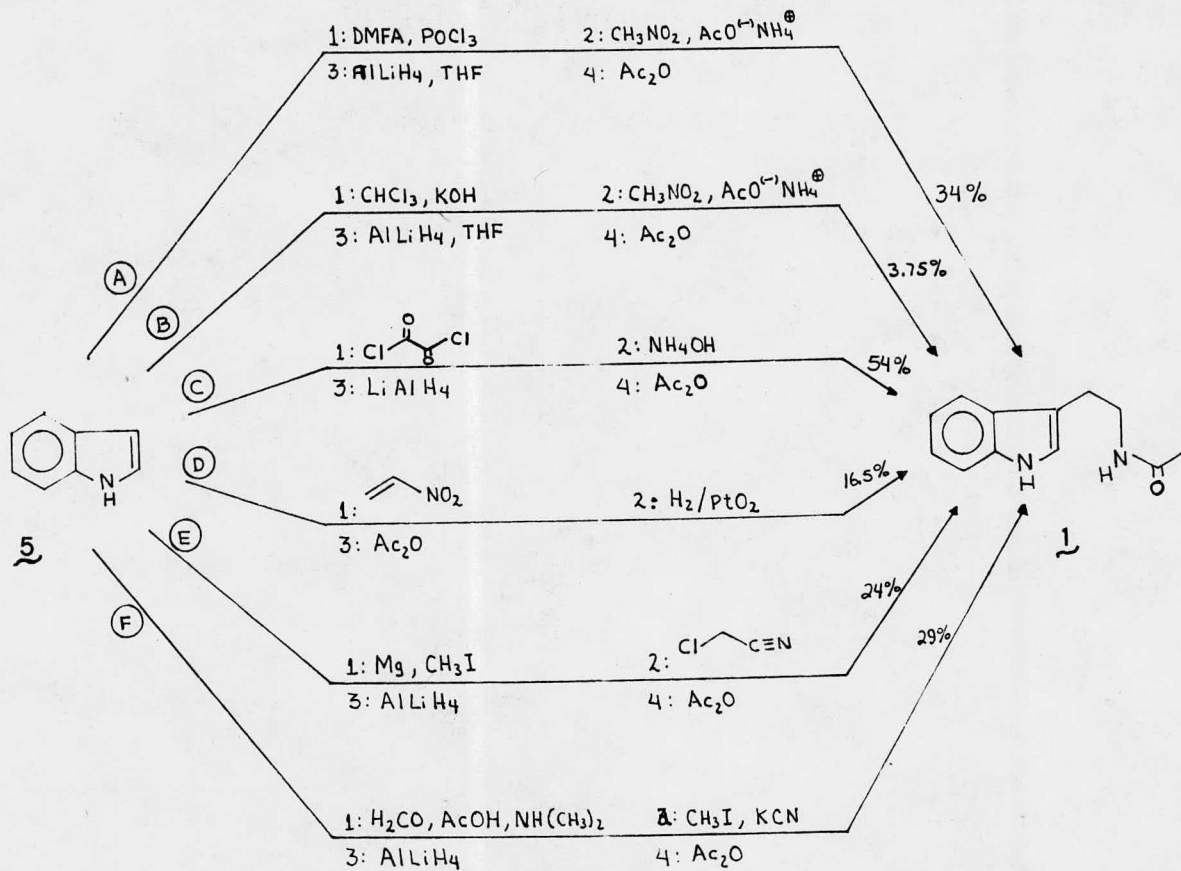
Síntesis "D".- Consiste en una vía corta desarrollada por --

E. Wayland y P. Hartman⁽²²⁾, que se inicia con la reacción entre el indol 5 y el nitrovinilo para obtener el 3-(β -nitroetil) indol 20 la hidrogenación catalítica con dioxido de platino de este último compuesto conduce a la triptamina 2. No obstante que el número de pasos es menor entre la síntesis de este grupo, el rendimiento es tan sólo superior al rendimiento de la síntesis "B" y obviamente es inferior a los rendimientos de las demás vías de esta serie, debido al bajo rendimiento de la nitroetilación del indol (25%).

Síntesis "E" y "F"

En ambas rutas se genera un precursor común a la triptamina 2, el indol-3-acetonitrilo 21, sintetizado a partir ya sea del indol 5 con magnesio y yoduro de metilo y en un segundo paso tratando el indolmetilmagnesio (22) obtenido con cloroacetonitrilo o bien a través de la reacción de Manich con formaldehído y dimetilamina obteniéndose la gramina 7 sobre la cual se lleva a cabo una metilación exhaustiva de Hofmann para formar el derivado tetrametilamonio de la gramina y -subsecuente reacción con cianuro de potasio. El indol -3-acetonitrilo 21 se reduce en rendimiento aceptable a la amina correspondiente. Los rendimientos como se muestran en el esquema 6 no son muy diferentes (24 y 29% respectivamente)⁽²³⁾⁽²⁴⁾

(esquema 6)



(6) GRUPO I DE SINTESIS DE N-ACETILTRIPTAMINA

GRUPO II de síntesis de n-acetiltriptamina 1

Síntesis "G".- Usando el tipo de reacción de Bischler, en 1965 M. Julia y P. Manoury⁽²⁵⁾ formaron el anillo indólico a partir de la N-bencilanilina (23) y δ -bromo-acetato de etilo, obteniendo N-bencil indol-3-acetato de etilo (24), éste, por medio de una hidrólisis básica se obtiene ácido N-bencil indol-3-acetamida (25), esta por una reducción para pasar el grupo amida a amina utilizando hidruro de litio y aluminio y posteriormente una debencilación con sodio y amoniaco líquido, se obtiene así la triptamina 2.

Síntesis "H".- Este método utiliza la ciclización de Fischer para la formación en cuatro pasos del anillo indólico, uno de los cuáles primeramente se lleva a cabo es la obtención del cloruro de bencendiazonio 27 por el método convencional, es decir, tratando la anilina 28 con ácido clorhídrico y nitrato de sodio, esta sal de diazonio se reduce con sulfito de sodio a la fenilhidrazona con la cual se forma el correspondiente derivado hidrazónico del dietil acetal del δ -amino butiraldehído (29) que es ciclizado con cloruro de zinc a 180 grados centígrados para dar directamente la triptamina 2. En este caso el rendimiento total hasta la N-acetiltriptamina 1 es de 59.5% (26).

Síntesis "I".- Los dos primeros pasos de esta vía son comunes a la anterior ("H"), pero en la tercera reacción la fenilhidrazona se trata aquí con δ -cloro butiraldehído produciendo la

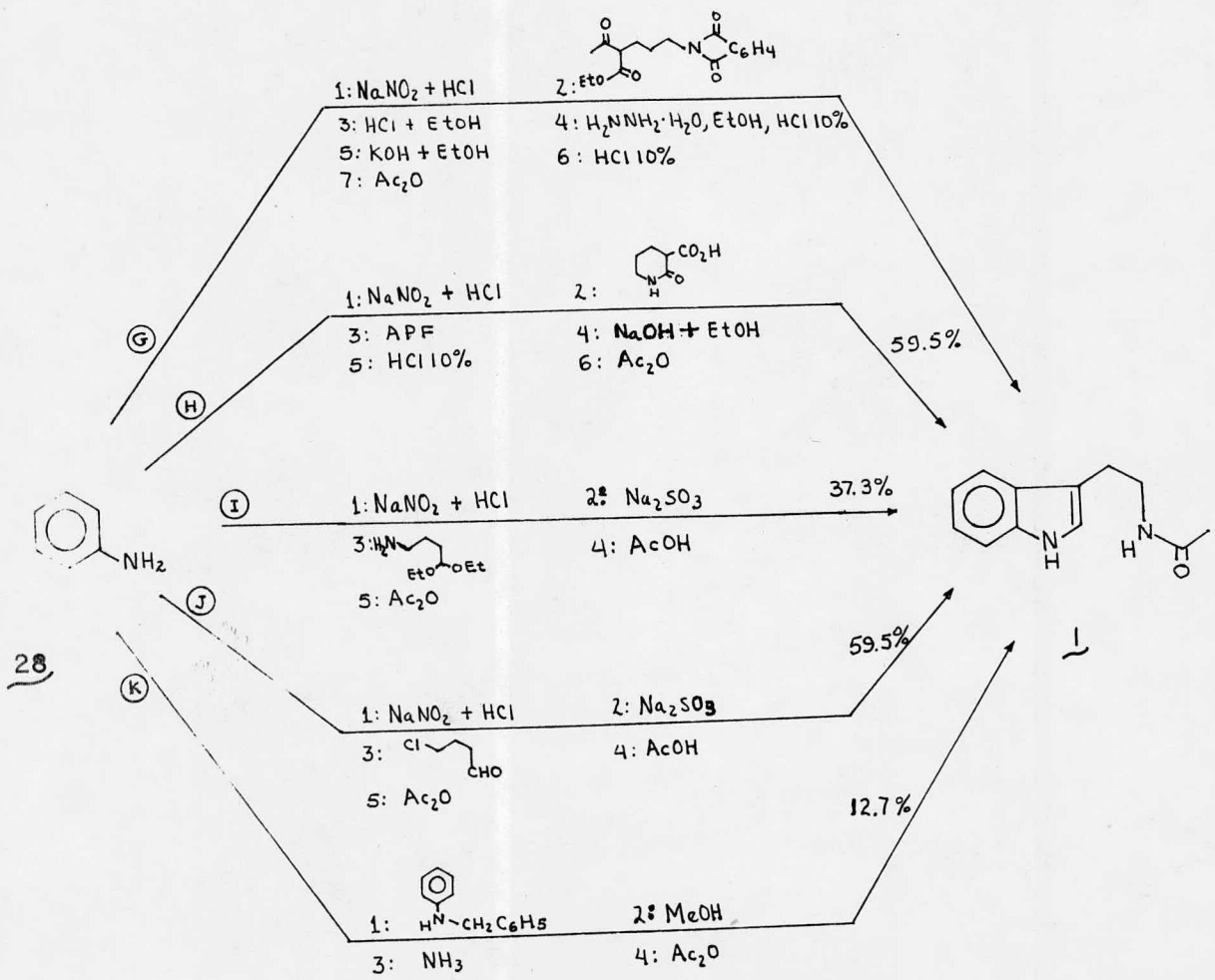
fenilhidrazona correspondiente. 30, que en las condiciones de reacción se cicliza generando el 3- (β -cloro etil) indol 31. Para obtener únicamente la triptamina únicamente se substituye el cloro con amoniaco.

Obviamente en este caso el rendimiento (37.3%) es menor que en la síntesis "H", puesto que esta última ya se tiene el grupo amino desde un principio mientras que en la síntesis "I", se efectuó una reacción más para obtener esta funcionalidad ⁽²⁷⁾.

Síntesis "J" y Síntesis "K". Estas dos vías tienen el principio común de las síntesis "H" e "I", la formación del cloruro de bencendiazono, pero a diferencia de ellas no reducen este intermediario a la hidrazina, sino que lo usan para condensarlo mediante la reacción de Japp-Klingermann con α -acetil- α -ftalimido valerato de etilo en ("J") o bien con 3-carboxi-2-piperidona ("K") obteniendo las correspondientes fenilhidrazonas en condiciones de ciclización de Fischer estas hidrazonas proporcionan en el primer caso ("J") el 3- (β -ftalimido etil)-indol-2-carboxilato de etilo (31) y en el segundo caso la 1-ceto-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolina. La síntesis "J" es un paso más largo que la vía "K" puesto que por ambas se obtiene la β -carbolina mencionada como intermediario, sólo que en el caso de "J" - después de la formación del anillo indólico, se requiere romper la imida (32) para librar la amina que se cicliza de inmediato a la β -carbolina. Una hidrólisis básica de este último compuesto proporciona la 2-carboxi-triptamina y por descarboxilación -

de ella con ácido clorhídrico al 10% a ebullición se obtiene la triptamina 2 (28) (29) .

(esquema 7)

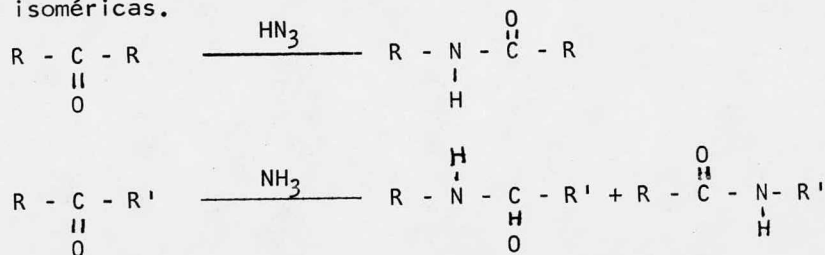


(7) GRUPO II DE SINTESIS DE N-ACETILTRIPTAMINA

3.4 Reacción de Schmidt

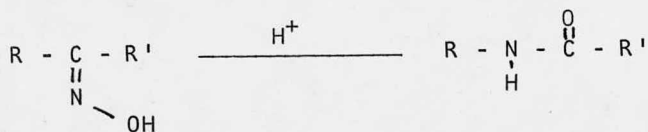
La obtención de amidas a partir de cetonas por la reacción de estas últimas con ácido hidrazoico en cantidades equimoleculares, fue descubierta por Karl Friedrich Schmidt en 1923⁽³⁰⁾ - en un estudio sobre la descomposición del ácido hidrazoico por el ácido sulfúrico.

Cuando la cetona utilizada es simétrica se produce sólo una amida pero cuando la materia prima es asimétrica, se obtendrán dos amidas isoméricas.



3.5 Reacción de transposición de Beckmann.

E. Beckman⁽³¹⁾ informó la obtención de amidas a partir de oximas por la transposición de estas últimas en medio ácido. Para la transposición de Beckmann es importante notar que la materia prima, presenta una configuración *syn* y *trans*, y dependiendo de la estequiometría que presente esta oxima, será el tipo de amida que se obtenga o bien en una mezcla de oximas isoméricas se obtendrán los dos tipos de amidas isoméricas

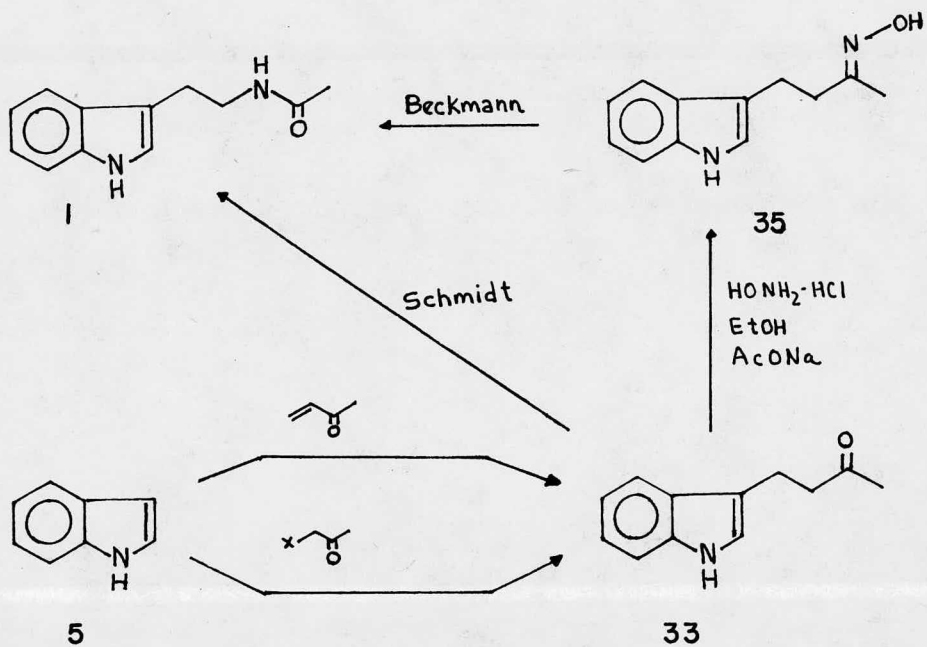


DISCUSION

4.1 Planteamiento de la síntesis.

En el presente trabajo se plantearon dos vías alternativas de síntesis del tipo "I", es decir, partiendo del indol 5 e introduciendo la cadena β -acetamido etilo en la posición tres para obtener la N-acetiltriptamina 1. Analizando la estructura de la N-acetiltriptamina 1 se observa la función amida que teóricamente puede generarse entre otras posibilidades por dos caminos sencillos: amidación de Schmidt partiendo de una cetona y transposición de Beckmann sobre la oxima adecuada (esquema 8). La cetona requerida para obtener la N-acetiltriptamina 1 para la reacción de Schmidt es la 4-(1H-indol-3-il)-2 butanona 33.

Este compuesto se obtuvo por una reacción de adición del tipo Michael entre el indol y la metilvinilcetona, en donde el indol efectúa una adición nucleofílica sobre la metilvinilcetona. Dependiendo de las condiciones de reacción será el tipo de sustitución en el anillo indólico, así tenemos que si la reacción se realiza en condiciones ácidas, se obtiene la sustitución en la posición tres del indol 5, por otra parte tenemos que si la reacción se cataliza en un medio básico la sustitución ocurre en la posición uno del indol 5. Además tenemos que el rendimiento se ve afectado por la presencia o ausencia de solventes, en el caso de ausencia total se obtiene un rendimiento de



(8) PLANTEAMIENTO DE LA SINTESIS

22%, pero si la reacción se lleva a cabo en una mezcla de ácido acético y anhídrido acético, tendremos un rendimiento del 75%.

Las condiciones experimentales de la reacción de Schmidt son muy variadas, por ejemplo la gama de ácidos que se puede usar es: ácido sulfúrico concentrado, cloruro de hidrógeno gas, pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo, ácido polifosfórico, etc. Pero se ha encontrado que en general un fuerte medio ácido de reacción en tiempos cortos conduce a los productos deseados: así tenemos que lo más recomendable para la 4-(1H-indol-3-il)-2-butanona 33 que es una cetona, que posee partes alifáticas y partes aromáticas, el ácido más adecuado a usarse es el tricloroacético que presenta un grado de acidez lo suficientemente fuerte como para poder generar el ácido hidrazoico y además permite una reacción más homogénea. El ácido hidrazoico es el agente que causa la transformación de la cetona a la amida, es un gas que es generado en el seno de la reacción a partir de azida de sodio en medio ácido.

Un disolvente adecuado para la reacción de Schmidt es el cloroformo debido a que este es completamente inerte a la acción del ácido hidrazoico, aunque también es satisfactorio el uso de benceno; para nuestro caso particular, es preferible el uso del cloroformo, debido a que la 4-(1H-indol-3-il)-2-butanona 33 es completamente soluble en cloroformo a temperatura ambiente, en cambio en benceno sólo es soluble en caliente.

La segunda vía estudiada, se basa en la reacción de transposición de Beckman aplicada sobre el ester acético de la oxima de 4-(1H-indol-3-il)-2-butanona (34).

K.J.Kuchkova et al. (33), informaron que la oxima de 4-(1H-indol-3-il)-2-butanona 35 en condiciones de la reacción de transposición de Beckmann si se forma la amida esperada (N-acetiltriptamina) pero por las mismas condiciones de acidez y temperatura se cicliza a la β -carbolina correspondiente (1-metil-1,2,3,4,-tetrahydro- β -carbolina) 36. Para este caso está establecido que una oxima sufre la transposición simultáneamente a la salida del grupo hidroxilo, es de suponerse que grupos salientes más eficientes (acil, bencensulfonil, tionil, etc.), favorezcan dicha transposición en condiciones mas suaves, como es el caso de la oxima que aquí tratamos, que posee un grupo acilo, el cual puede migrar más fácilmente.

4.2 Resultados.

Reaccion de Schmidt.- Puesto que la indolbutanona es una ceto na asimétrica teóricamente se esperarían dos productos, por un lado la N-acetiltriptamina 1 y por otro la N-metilamida del ácido indol-3-propionico 37. En la búsqueda de las condiciones más favorables para llevar a cabo esta reacción, se variaron los parametros de concentración y temperatura.

Pa determinar el efecto de la concentración en la reacción se utilizaron diferentes concentraciones (0.008, 0.004, 0.08 mol)

manteniendo constante la reacción equimolecular entre el ácido hidrazoico y la cetona: Así cuando la reacción se realiza con la mínima cantidad de disolvente se observa por cromatografía en placa fina que la materia prima desaparece bastante rápido y casi totalmente; cuando se usa concentración media la reacción se realiza menos rápido y queda materia prima sin reaccionar y en la más baja concentración la materia prima se recupera casi totalmente. Por otra parte el rango de temperatura estudiado de cero a 100°C (0, T.A., 40, 60, 80, 100°C) observando que a temperaturas entre 20 y 40°C, la complejidad de la mezcla era mínima y que a mayores temperaturas la formación de subproductos aumentaba. Tomando como base el estudio de estos parámetros se efectuó la reacción entre el ácido hidrazoico y la 4-(1H-indol-3-il)-2-butanona 33 en cantidades ya no microexperimentales sino suficientes para poder trabajar la mezcla de reacción a nivel preparatorio.

De los productos de esta reacción, ninguno correspondió a la N-acetiltriptamina 1 cuando se analizó por cromatografía en capa fina pero sí en cambio cuando se separaron por cromatografía en placa preparativa se logró aislar como principal producto de la reacción en un 21% un sólido cristalino de punto de fusión 116-118°C, después de recristalizar de benceno-hexano.

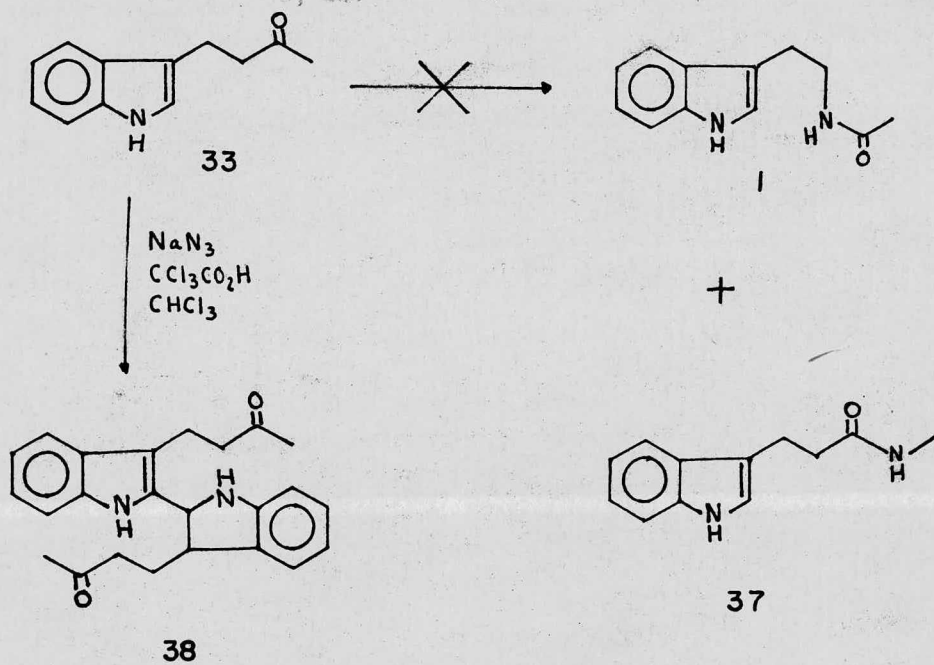
Al hacer el análisis espectroscópico de dicho compuesto (ver parte experimental) se encontró que la banda del carbonilo aparece en 1710 cm^{-1} lo cual no corresponde al carbonilo de la

N-acetiltriptamina 1 (1625 cm^{-1}). Por resonancia magnética se observó que las señales de protones alifáticos además de que aumenta en número, aumenta en complejidad pero el dato más significativo fue la espectrometría de masas que reveló el peso molecular de 374 para dicho compuesto que resultó ser exactamente el doble de peso molecular de la materia prima para todos estos datos se concluye que la mayor posibilidad estructural para este producto era el dimero de la 4-(1H-indol-3-il)-2-butanona 38 lo cual nos llevó a investigar exhaustivamente la literatura encontrando que en 1970 R. Wittekind y S. Lazarus sintetizaron el dimero mencionado e informan sus datos espectroscópicos los cuales concuerdan con los encontrados para el producto de la reacción de Schmidt estudiada en este trabajo de tesis. (esquema 9).

4.3 Reacción de transposición de Beckmann.

El comportamiento del éster acético de la oxima de 4-(1H-indol-3-il)-2-butanona 34 es análogo al de la oxima de 4-(1H-indol-3-il)-2-butanona 35 así tenemos que las condiciones ácidas apropiadas para esta reacción sobre el éster de oxima deben ser menos drásticas para evitar en lo posible, la ciclización en el medio ácido de reacción de la amida esperada.

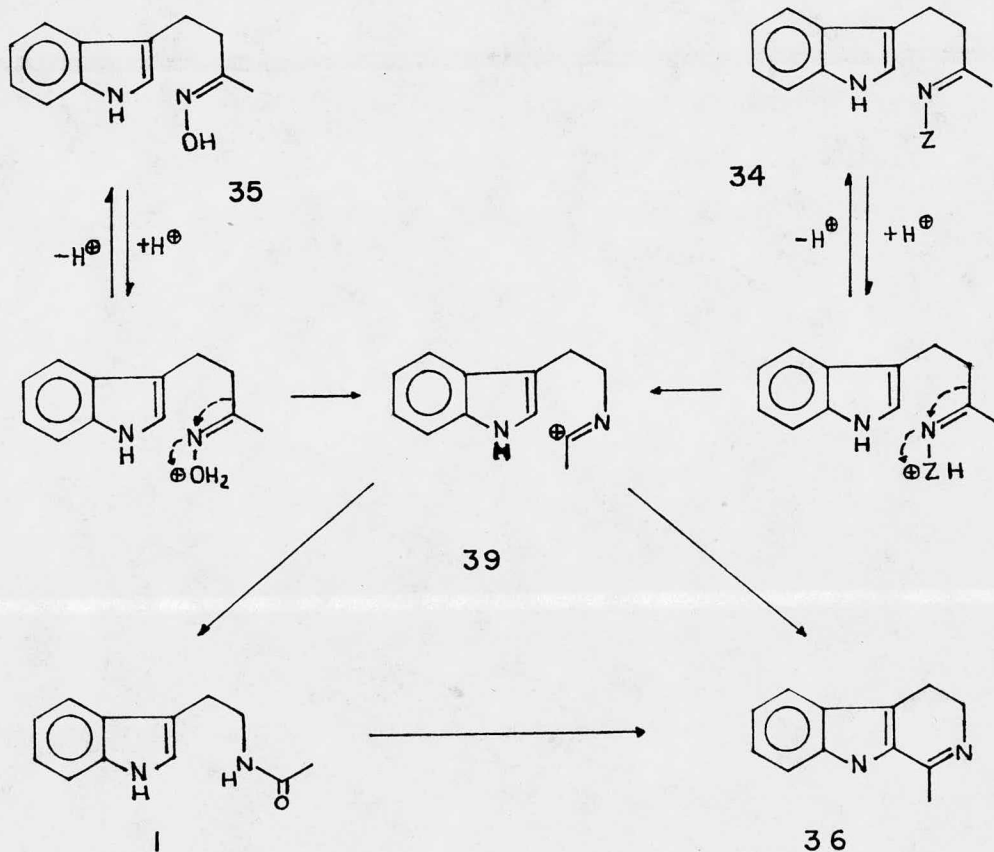
Para tal caso se usó un grupo de ácidos (ácido acético glacial, ácido sulfúrico diluido, ácido tricloroacético, ácido p-toluen sulfónico y mezcla de ellos), en concentraciones apropiadas a



(9) REACCION DE SCHMIDT

la molaridad de la materia prima y realizando las pruebas a diferentes temperaturas (0, T.A., 20, 40, 60, 80 y 100 °C).

En todos los ensayos experimentales, se observaron los resultados por medio de la cromatografía en placa fina, sin detectar en ningún caso la formación de la N-acetiltriptamina en la mezcla de reacción detectando una complejidad de productos generados cuya purificación por cristalización fraccionada y cromatografía preparativa arrojó resultados negativos. (esquema 10).



(10) TRANSPOSICION DE BECKMANN

CONCLUSIONES

- 1) Puesto que en la literatura no se encontró informado, se presenta en este trabajo un nuevo compuesto caracterizado como el ester acético de la oxima de 4-(1H-indol-3-il)-2-butanona 34 mediante sus espectroscopicos (ver parte experimental).
- 2) Se aporta una investigacion bibliografica exhaustiva tanto de la N-acetil triptamina 1 como de su precursor inmediato la triptamina 2.
- 3) De la reaccion de Schmidt sobre la 4-(1H-indol-3-il)-2-butanona 33 llevado a cabo en este estudio nos generan las siguientes conclusiones: (a) puesto que el producto principal de esta reaccion es el dimero 38 se concluye que la cinética de la reacción es más rápida para la formación de la amida; esto conduce al plantamiento siguiente: formado el dimero 38 efectuar sobre él la reacción de amidacion de Schmidt esperando obtener la diamida del dímero y llevar a cabo una retrodimetrización. (b) Ya que la formacion de la amida por esta reaccion fue impedida por la competencia favorable a la reaccion de dimerizacion por unión mediante los carbonos de los del indólico, se ve factible evitar dicha dimerización bloqueando la posicion dos de 4-(1H-indol-3-il)-2-butanona 33.

- De la reacción de Beckmann sobre el ester acético de la oxima de 4-(1H-indol-3-il)-2-butanona 34 concluye lo siguiente: (a) no necesariamente se puede formar la β -carbolina 12 a través de la N-acetil triptamina 1 sino como se muestra en el esquema 8 dicha β -carbolina 12 puede generarse directamente del ion carbonio 39 lo cual implica que pueda darse el hecho de que en ningún momento se forme la N-acetil triptamina 1 en esta reacción. (b) Se requiere un estudio más amplio de buenos grupos salientes (z) en el nitrógeno del intermediario 39 para abatir las condiciones de temperatura y acidez en que se lleva la reacción de los análogos de la oxima de 4-(1H-indol-3-il)-2-butanona 35 los que permiten valorar la siguiente hipótesis: si las condiciones de temperatura y acidez para llevar a cabo la transposición son lo suficiente bajas, no se permitira la ciclización.

VI PARTE EXPERIMENTAL1.- Obtención de 4-(1H-indol-3-il)-2-butanona. 33

1.17 g (0.01 mol) de indol 5 se disolvió en 6 ml de ácido acético glacial y se le adicionó 2 ml de anhídrido acético - seguido de 2.1 g (0.03 mol) de metilvinilcetona. La solución se dejó en reposo durante 5 minutos a temperatura ambiente y luego se calentó a reflujó durante treinta minutos con refrigerante y trampa de cloruro de calcio. La solución amarilla inicial, tornó a un café oscuro; ésta se enfrió en hielo, - se le añadió 50 ml de agua y se dejó reposar durante 10 minutos, formándose un precipitado que se filtró al vacío y se lavó con agua. El producto crudo se recrystalizó en benceno-éter de petróleo, obteniéndose un sólido amarillento con punto de fusión de 93-94 grados centígrados y rendimiento de 75%.

Datos espectroscópicos:

Ultravioleta : (λ máx.) 225 m , 275 m , 283 m , 291.5 m

Infrarrojo: (cm^{-1}) 3300 N-H indol, 1700 c=0

Resonancia magnética nuclear: (δ) 2.1 (s) CH_3 , 2.65-3.2(m)

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 6.85-7.75(m) aromáticas

8.1 (s.a.) N-H indol

Peso molecular (espectrometría de masas): 187



2.- Reacción de Schmidt sobre la 4-(1H-indol-3-il)-2-butanona 33.

1.0 g (0.0052 mol) de 4-(1H-indol-3-il)-2-butanona 33 se disolvió en 5 ml de cloroformo y se le adicionaron 8.7 g (0.052 mol) de ácido tricloroacético, luego se añadió gradualmente con agitación, durante treinta minutos, 0.42 g (0.0062 mol) de azida de sodio. La agitación se continuó por una hora más, después de la cuál, la mezcla de reacción se vertió en 50 ml de agua fría y se alcalinizó con amoníaco diluído. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo tres veces con porciones de 25 ml de cloroformo. Las soluciones clorofórmicas se combinaron con la fase orgánica y se secó con sulfato de sodio anhidro y se le evaporó el disolvente para obtener el producto crudo. La purificación del producto de reacción por medio de cromatografía en placa fina, se realizó de la siguiente manera:

1.0 g de producto crudo se disolvió en 10 ml de cloroformo y se aplicó en dos placas preparativas (cada una de 20 x 100 cms) eluyéndose dos veces en una mezcla de benceno-acetato de etilo 80-20. Se logró aislar y purificar un sólido claro, el cuál se recrystalizó dando un punto de fusión de 116-18 grados centígrados y con rendimiento del 21%. Este producto se identificó como el dímero de la 4-(1H-indol-3-il)-2-butanona 38.

Ultravioleta: (λ máx)	encontrado	informado	asignación
	229 m	225 m	
	287 m	285 m	
	294 m	293 m	

	encontrado	informado	asignación
Infrarrojo: (cm^{-1})	3410	3420	N-H indol
	3340	3350	N-H indolina
	1710	1710	C=O

Resonancia magnética

nuclear: (δ)			
1.9 (s)	1.88 (s)	CH_3	
2.0 (s)	1.98 (s)	CH_3	
2.2-3.5 (m)	2-2-3.5 (m)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	
4.25 (s.a.)	4.31 (s.a.)	N-H indolina	
4.85 (d)	4.91 (d)	C-H indolina	
(6.45-7.6 (m)	6.5-7.5 (m)	aromáticos	
8.35 (s)	8.56 (s)	N-H indol	

Peso molecular (espectrometría de masas): 374

3.- Obtención de la oxima de 4-(1H-indol-3-il)-2-butanona. 35

1.0 g (0.0058 mol) de 4-(1H-indol-3-il)-2-butanona 33 se disolvió en 10 ml de etanol al 95% con calentamiento, y se le agregó una solución compuesta de 2 g de clorhidrato de hidroxilamina y 3 g de acetato de sodio anhidro en 10 ml de agua. La mezcla resultante se reflujo por quince minutos, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y permaneció en reposo por 45 horas, después de las cuales se diluyó con agua y se indujo a cristalizar en frío con una espátula; se dejó en hielo durante

una hora y los cristales se filtraron al vacío y se lavaron con agua. El producto crudo se recrystalizó de benceno-éter de petróleo dando un producto blanco cristalino con punto de fusión de 89-108 grados centígrados y con un rendimiento cuantitativo.

Datos espectroscópicos:

Infrarrojo: (cm^{-1}) 3400 N-H indol, 3250 O-H, 1620 C=N oxima

Resonancia magnética nuclear: (δ) 2.1 (s) CH_3 , 2.6-3.25 (m)
- CH_2 - CH_2 -

7-7.85 (m) aromáticos, 8.8 (s.a.)

N-H . indol, O-H no observado

4.- Obtención del éster acético de la oxima de la 4-(1H-indol-3-il-2-butanona. 34

1.0 g (0.00495 mol) de la oxima de 4-(1H-indol-3-il)-2-butanona 35 se disolvió en 3 ml de anhídrido acético y se puso en agitación por 15 minutos a temperatura ambiente, luego la mezcla de la reacción se vertió en 20 ml de agua fría y se neutralizó con una solución diluida de bicarbonato de sodio, formándose un precipitado, el cuál se filtró, se lavó con agua fría y se secó al vacío. El sólido blanco se recrystalizó de benceno-éter de petróleo dando unos cristales blancos y con punto de fusión de 136-8 grados centígrados y rendimiento cuantitativo.

Datos espectroscópicos:

Ultravioleta (λ máx) MeOH 291, 282, 275, 222 m (5441,
6271, 5832, 44896)

Infrarrojo (cm^{-1}) 3310 N-H indol, 1720 C=O

Resonancia magnética nuclear: (δ) 1.95 (s) CH_3 2.15 (s) CH_3 ,
2.5-3.2 (m) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 6.85-7.6 (m)
aromáticos, 8.2 (s.a.) N-H indol

Peso molecular (espectrometría de masas): 244

5.- Reacción de transposición de Beckmann sobre el éster acético de la 4-(1H-indol-3-il)-2-butanona. 34

1.0 g (0.004 mol) del éster acético de la oxima de la 4-(1H-indol-3-il)-2-butanona 34 se disolvió en 3 ml del ácido (ácido acético glacial, ácido sulfúrico, ácido tricloroacético o ácido p-toluensulfúrico y mezclas de ellos), y se agitó por un tiempo hasta de 24 horas a diferentes temperaturas (T.A. 40, 60, 80 y 100 grados centígrados) monitoreando la reacción por cromatografía en placa fina a diferentes tiempos. En todos los casos, la mezcla de la reacción se trabajó de la siguiente manera:

Se diluyó con agua y se neutralizó con amoníaco diluido, luego se extrajo, con tres porciones de cloroformo de 30 ml cada una, las cuales se reunieron para lavar con agua, secar con sulfato de sodio anhidro y evaporar el agua obteniéndose un aceite.

Se utilizó la técnica de cromatografía en capa fina para la purificación del aceite obtenido. 1.0 g del aceite se disolvió en 5 ml de cloroformo, se aplicó sobre una capa preparativa (20 x 100 cm) la cual se eluyó en una mezcla de benceno-acetato de etilo 70:30; se rasparon las bandas resultantes - cada una se extrajo con cloroformo, se secó con sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente por evaporación. Se trató de cristalizar el residuo obtenido sin éxito.

6.- Obtención de la N-acetiltriptamina. 1

1.0 g (0.0062 mol) de triptamina 2 se disolvió en 3 ml de anhídrido acético y se puso en agitación por 24 horas a temperatura ambiente; transcurrido este tiempo se vertió la mezcla de la reacción en 50 ml de agua fría y se neutralizó con una solución diluida de hidróxido de sodio; después se extrajo el producto con éter y se lavó con agua; se secó con sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente por evaporación, obteniéndose un aceite amarillento del cuál se cristalizó en éter de petróleo, un sólido blanco cristalino con punto de fusión de 77 grados centígrados y con rendimiento de 85%.

Datos espectroscópicos:

Infrarrojo: (cm^{-1}) 3375 N-H indol, 3240 N-H amida
1625 C=O

Resonancia magnética nuclear: (δ) 1.8 (s) CH_3 , 2.65 - 3.6 (m) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 5.75 (s.a.) N-H amida, 6.65-7.5 aromáticos, 8.6 (s.a.) N-H indol.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- H.G. BOIT, *Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960*,
Akademic-Verlag Berlin 1960, p. 477.
- 2.- R.L. THOMPSON, *J. Immunol.*, 70, 229 (1853).
- 3.- A. BAEYER, *Chem. Ber.*, 13, 2254 (1880).
- 4.- W.C. ROSE, *Physiol. Rev.*, 18, 109 (1938).
- 5.- M.E. SPEETER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 214, 241 (1938).
- 6.- R.L. HINMAN y E.R. SCHULL, *J. Org. Chem.*, 26, 2339 (1961).
- 7.- R.H.F. MANSKE, *The Alkaloids, Vol.2*, Academic Press, N.Y.
1968.
- 8.- J. IRWIN et al., *J. of Biological Chem.* 236, 11:3072-75
(1961).
- 9.- D.C. KLEIN, *The Hypothalamus*, Raven Press, N.Y. 1978
- 10.- F. ANTON-TAY, *Advances in Biochemical Psychopharmacology*,
11:315-24 (1974).
- 11.- PAGE, *Physiol. Reviews*, 34 563 (1954).
- 12.- S. BINKLEY, *Experientia*, 29:1339-1340
- 13.- R.B. WOODARD et al., *Tetrahedron*, 19, 247 (1963)
- 14.- T. KRALT y H.D. MOED, *C. A.* 58:106 75f
- 15.- R. LEMBITU, *ARKIV. KEMI.*, 22, 317 (1964).
- 16.- C.B. HEWARD y M. E. HADLEY, *Life Sciences*, 17, 1167 (1975)
- 17.- E. SPATH y R. LEDERER, *Chem. Ber.*, 63, 120 (1930).
- 18.- K. TEUNIS y D. HENDRIK, *Pat. Neth* 105,515.
- 19.- K.G. BLAIKIE, *J. Chem. Soc.*, 125, 296 (1924)
- 20.- E.H.P. YOUNG, *J. Chem. Soc.*, 3493 (1958)
- 21.- M. SPEETER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 76, 620 (1954)

- 22.- E. WAYLAND y P. HARTMAN, J. Amer. Chem. Soc., 76, 3227
(1954).
- 23.- H. WEILAND, Ann., 513, 1 (1934).
- 24.- J.W. COOK, J. Chem. Soc., 1203 (1951).
- 25.- M. JULIA y P. MANOURY, Bull. Soc. Chim., 5, 1411 (1965)
- 26.- A.J. EWINS, J. Chem. Soc. 99, 270 (1911).
- 27.- I.I. GRANDBERG et al., C. A. 68:104833K (1968).
- 28.- S. KEIMATSU et al., J. Pharm. Soc., 4, 755 (1928).
- 29.- A.R. ABRAMOVITCH y D. SHAPIRO, Chemistry and Industry,
1, 1225 (1955).
- 30.- SCHMIDT, Z. Angew. Chem., 36, 511 (1923).
- 31.- BECKMANN, Ber., 19, 988 (1886).
- 32.- J. SZMUSZKOVICSZ, J. Amer. Chem. Soc., 79, 2819 (1957).
- 33.- K. KUCHKOVA et al., Khim. Geteroskil. Soedin., 386
(1976).
- 34.- R. WITTEKIND y S. LAZARUS, J. Heterocycl. Chem., 7,
1241 (1970).