

Investigación

Síntesis de 6-Aacetamido- y 6-amino-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo- β -carbolinas

Jorge A. Haro-Castellanos,^{1*} Atilano Gutiérrez-Carrillo,³ Artemisa Romero-Martínez,² Guillermo James-Molina,² Leticia Ramírez-Chavarín¹ y Wendy Pérez-Yescas¹

¹ Departamento Biología de la Reproducción. División de Ciencias Biológicas y de la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana. Plantel Iztapalapa. México, D. F.; A. P. 53-534. Tel: 5804-4901; Fax: 5804-4930; E-mail: hcja@xanum.uam.mx

² Departamento Sistemas Biológicos. División de Ciencias Biológicas y de la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana. Plantel Xochimilco. México, D. F.; A. P. 23-181.

³ Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear. Universidad Autónoma Metropolitana. Plantel Iztapalapa. México, D. F.; A. P. 53-534.

Recibido el 28 de noviembre del 2001; aceptado el 4 de febrero del 2002

Resumen. En este trabajo se obtuvo 6-amino-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo- β -carolina (**9**) por medio de dos rutas de síntesis, con mejor rendimiento que el informado por Abramovitch (53.2 %): (a) por optimización de la reducción de 6-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo- β -carolina (**8**), utilizada en la vía de Abramovitch, empleando presión de 20 p.s.i.; y (b) por una vía alternativa, a partir de *p*-nitroacetanilida (**5**) con rendimiento global de 76.6 %. Además, como producto intermedio se obtuvo 6-acetamido-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo- β -carolina (**12**) con rendimiento de 92.4 % por ciclización de Fischer a partir de la respectiva hidrazone (**11**), producto del cual no se encuentra informada su síntesis en la literatura. Los espectros de RMN confirman las estructuras de los productos.

Palabras clave: 1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo- β -carbolinas, ciclización de Fischer, condensación de Japp-Klingemann.

Introducción

Las 1,2-dihidro-1-oxo- β -carbolinas, se conocen desde el primer cuarto del siglo XX en estudios relacionados con la síntesis de los alcaloides harmina y harmalina [1,2], pero las 1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo- β -carbolinas aparecen hasta 1927, obtenidas por Manske y Robinson [3]. Entre 1955 y 1956 Abramovitch y Shapiro [4,5] informan un método conveniente para la síntesis de estos heterociclos, basada en la condensación de Japp-Klingemann y la ciclización de Fischer, con lo que obtuvieron además de la 1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo- β -carolina, las sustituidas en C₆ con los grupos metoxi, benziloxy y posteriormente [6] con metilo, cloro y nitró. En este último trabajo [6] (Esquema 2) se informa también la obtención de la 6-amino-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo- β -carolina (**9**), por reducción catalítica de la 6-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo- β -carolina (**8**).

Estos compuestos, intermediarios en la síntesis de indolalquilaminas [4-10], han sido objeto de numerosos estudios por su importancia biológica y han dado origen a la síntesis de un gran número de análogos, entre los que se encuentran la 6-amino-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo- β -carolina (**9**) y la 6-acetami-

Abstract. 6-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo- β -caroline (**9**) was synthesized in the present work with better yields than reported by Abramovitch (53.2 %), employing two different ways, the first one is an improvement of Shapiro's route last step (reduction of 6-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo- β -caroline (**8**), increasing the yield to 73.8 %). The second, an alternative route from *p*-nitroacetanilide (**5**), improved the yield to 76.6. Furthermore, the new product 6-acetamido-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo- β -caroline (**12**), was obtained by cyclization of the respective hydrazone in 92.4 % of yield. RMN spectra confirm the structures of the products.

Keywords: 1,2,3,4-Tetrahidro-1-oxo- β -carbolines, Fischer-Cyclization, Japp-Klingemann-Condensation.

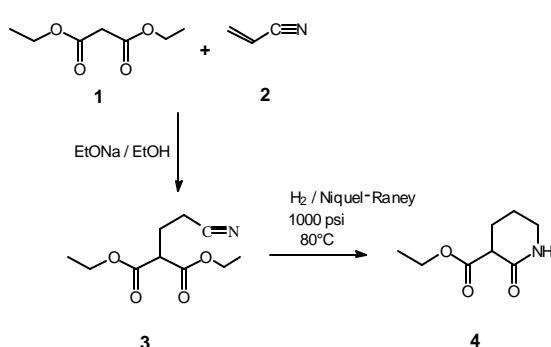
do-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo- β -carolina (**12**), de las que recientemente se ha informado una notable actividad en la conducta sexual de ratas macho [9] y cuya síntesis es objeto del presente trabajo.

Resultados y discusión

La obtención de la 3-carbetoxi-2-piperidona (**4**), necesaria para la síntesis de 6-amino- (**9**) y 6-acetamido-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo- β -carolina (**12**), se realizó por cianoetilación de malonato de dietilo (**1**) con acrilonitrilo (**2**), seguida de hidrogenación catalítica, de acuerdo con la técnica descrita por Albertson y Fillman [11] (Esquema 1), y optimizada por Haro y col. [10].

Abramovitch [6] sintetizó 6-amino-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo- β -carolina (**9**) a partir de *p*-nitroanilina (**6**), por diazociación y condensación con el producto de hidrólisis de 3-carbetoxi-2-piperidona (condensación de Japp-Klingemann), seguido por ciclización de Fischer (Esquema 2).

A diferencia de la técnica anterior, nosotros iniciamos con *p*-aminoacetanilida (**10**), obtenida por reducción de *p*-nitroacetanilida (**5**), y de manera similar se le aplicaron subsecuente-

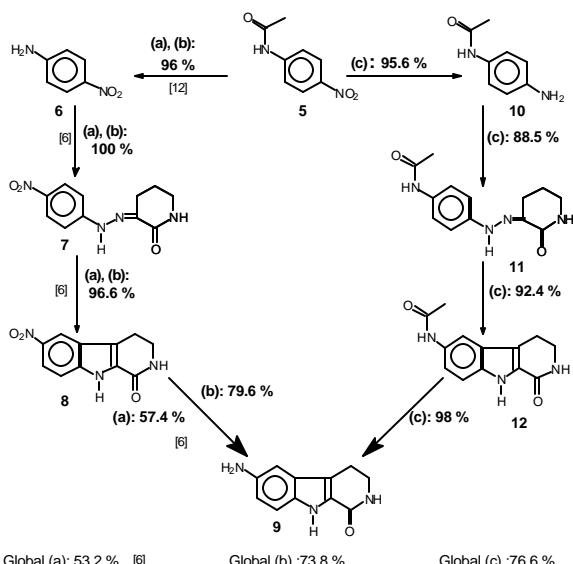


Esquema 1. Obtención de 3-carbetoxi-2-piperidona, por cianoetilación de malonato de dietilo y subsecuente hidrogenación catalítica [10].

mente las reacciones de Japp-Klingemann y Fischer, con lo que se obtuvo 6-acetamido-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-β-carbolina (**12**), la cual se transformó finalmente en 6-amino-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-β-carbolina (**9**) por hidrólisis ácida.

Para comparar los rendimientos globales de ambas rutas de síntesis, la de Abramovitch y la realizada por nosotros en la obtención de 6-amino-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-β-carbolina (**9**) (Esquema 2), consideramos necesario tomar en cuenta el rendimiento de hidrólisis de la *p*-nitroacetanilida (**5**) (materia prima en nuestra vía de síntesis), para obtener *p*-nitroanilina (**6**) (materia prima en la vía de síntesis de Abramovitch y Shapiro). El rendimiento informado es de 96 % [12].

En el caso de la primera síntesis fue necesaria otra consideración, la de tomar el rendimiento de 100 % en la reacción de Japp-Klingemann para la producción de la *p*-nitrofenilhidrazone de la 2,3-dioxopiperidona (**7**), puesto que, con base en las cantidades de los reactivos (1.52 g, 0.011 moles de *p*-



Esquema 2. Síntesis de 6-Amino-1:2:3:4-tetrahidro-1-oxocarbolina; (a) Ruta de Abramovitch; (b) Ruta de Abramovitch modificada en el presente trabajo; (c) Ruta desarrollada en el presente trabajo.

Tabla 1. Rendimientos de las reacciones de Japp-Klingemann y Fischer con diferentes grupos en la misma posición del anillo aromático.

Reacción	Nitro	Grupo acetamido	<i>p</i> -metoxi
Japp-Klingemann	100	88.5	74.8
Fischer	96.6	92.4	66.9

nitroanilina y 1.7 g, 0.0099 moles de 3-carbetoxi-2-piperidona) y el producto (2.8 g, 0.01129 moles de *p*-nitrofenilhidrazone de la 2,3-dioxopiperidona) informadas por Abramovitch, el rendimiento resultaría ser de 113.6 % [6].

De esta manera, el rendimiento global para la ruta de Abramovitch [6] es de 53.2 %, mientras que en nuestro caso fue de 76.6 %.

En ambas rutas de síntesis de 6-amino-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-β-carbolina (**9**), fundamentalmente se emplean cuatro reacciones, pero la diferencia es el orden de la secuencia, siendo en el primer caso hidrólisis, reacción de Japp-Klingemann, ciclización de Fischer y una reducción, y en el segundo la reducción va al principio y la hidrólisis al final del proceso.

Debido al orden secuencial diferente de las reacciones, el grupo unido al anillo bencénico, determina la magnitud de los rendimientos, tal es el caso de la reacción de Japp-Klingemann, en la que se desfavorece el rendimiento cuando el grupo electroatractor (nitro; 100 %; Tabla 1) se sustituye por un electrodónador (acetamido; 88.5 %). De igual forma, en la ciclización de Fischer el rendimiento disminuye de 96.6 % a 92.4 %.

Los resultados obtenidos en las reacciones de Japp-Klingemann y Fischer son congruentes con los informados por Abramovitch y Shapiro [4-6] como se puede ver en la Tabla 1, ya que el grupo acetamido es un activador moderado, mientras que el grupo metoxi es activador fuerte y el nitro desactivador fuerte.

En estas dos reacciones aludidas en el párrafo anterior, el rendimiento de nuestra vía de síntesis disminuye con relación a la ruta de Abramovitch, sin embargo, el rendimiento total mejora (de 53.2 % a 79.6 %) debido a la mayor facilidad en la reacción de reducción catalítica del grupo nitrógeno en la *p*-nitroacetanilida (**5**) con referencia a la 6-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-β-carbolina (**8**).

Parte experimental

El cianoetilmalonato de dietilo (**3**) se produjo a partir de malonato de dietilo (**1**), con acrilonitrilo (**2**), empleando una modificación [10] a la técnica descrita por Albertson y Fillman [11]. La 3-carbetoxi-2-piperidona (**4**) se obtuvo por la técnica descrita en el mismo trabajo [11]. La 6-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-β-carbolina (**8**), se sintetizó usando la técnica informada [6]. Las reducciones catalíticas se realizaron en un reactor Parr Modelo 4581. La identificación de los productos se realizó con los datos espectroscópicos en RMN de ¹H y ¹³C, determinados en un espectrómetro Bruker modelo Avance

DMX500 empleando DMSO-d₆ como disolvente. Los puntos de fusión se determinaron en un Fisher Digital Melting Point Analyzer Model 355 y fueron corregidos.

Obtención de 6-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo- β -carbolina (8)

Para la síntesis de la carbolina **8** se empleó la técnica descrita por Abramovitch [6]. Las constantes espectroscópicas son: RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz, asignaciones por Gradiente-Cosy, Gradiente-Noesy y simulación de espines-NMRSIM-Bruker) δ 12.39 (1H, s, H-9N), 8.62 (1H, d, $J_{5,7}$ = 2.30, H-5), 8.08 (1H, dd, $J_{5,7}$ = 2.30, $J_{7,8}$ = 9.07, H-7), 7.84 (1H, t, $J_{2N,3}$ = 2.57, H-2N), 7.54 (1H, d, $J_{7,8}$ = 9.07, H-8), 3.59 (2H, td, $J_{2N,3}$ = 2.57, $J_{3,4}$ = 6.95, H-3), 3.04 (2H, t, $J_{3,4}$ = 6.95, H-4); RMN ¹³C (DMSO-d₆, 125 MHz, asignaciones por Gradiente-HSQC y Gradiente-HMBC) δ 160.97 (C-1), 140.89 (C-6), 139.86 (C-8a), 130.60 (C-9a), 124.18 (C-4b), 120.68 (C-4a), 118.78 (C-7), 117.69 (C-5), 112.88 (C-8), 40.89 (C-3), 20.00 (C-4).

Obtención de *p*-aminoacetanilida (10)

Se colocaron 30 g (0.167 moles) de *p*-nitroacetanilida (**5**), en el reactor Parr con 350 mL de metanol y 0.15 g de PtO₂; se agitó mecánicamente para continuar con la inyección de H₂ durante 4 h manteniendo la presión entre 20-40 psi. La temperatura inicial fue de 24 °C y se incrementó espontáneamente hasta un máximo de 44 °C. La mezcla de reacción se filtró y luego se eliminó el disolvente a presión reducida quedando 23.92 g (0.0159 moles) del producto, el cual después de purificar por tratamiento con carbón activado y cristalización con etanol-agua dio un pf 163-165 °C (informado [12]: 163.5-166 °C).

Obtención de *p*-acetamidofenilhidrazona de la 2,3-piperidindiona (11)

Solución A (sal potásica del ácido 2-oxopiperidin-3-carboxílico): Se disolvieron 6.8 g (0.0398 moles) de 3-carbetoxi-2-piperidona (**4**) en una solución de 2.4 g de KOH en 80 mL de agua y con agitación se dejó reposar a temperatura ambiente por 24 horas.

Solución B (cloruro de *p*-acetamidobencendiazonio): Se disolvieron 6.1 g (0.0407 moles) de *p*-aminoacetanilida (**10**) en una mezcla fría de 11.0 mL de ácido clorhídrico concentrado y 60 mL de agua. La mezcla se enfrió a 0-5 °C y se adicionó una solución fría de 3.6 g (0.0522 moles) de nitrito de sodio en 10 mL de agua. La temperatura se mantuvo a 0 °C y se destruyó el exceso de ácido nitroso con urea, a continuación se neutralizó con carbonato de potasio al 10 % y se filtró para eliminar impurezas.

La solución B (cloruro de *p*-acetamidobencendiazonio) se adicionó a la solución A (sal potásica del ácido 2-oxopiperidin-3-carboxílico) con agitación eficiente y previamente enfriada a 0-5 °C. Inmediatamente se llevó el pH a 3-4 por adición de ácido acético glacial frío, manteniendo la temperatura entre 0-5 °C. Se continuó con la agitación en frío por 8 h y la mezcla de reacción se guardó en refrigeración hasta el día siguiente. El producto se separó por filtración, se secó y se pesó (9.15 g, 0.0352 moles, 88.5 %, pf 253-5 °C).

Obtención de 6-acetamido-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo- β -carbolina (12)

7.61 g. (0.0293 moles) de *p*-acetamidofenilhidrazona de la 2,3-piperidindiona (**11**) se calentaron a refluo con 40 mL de ácido fórmico al 85 % durante 2 h. Se adicionaron 80 g de hielo-agua a la mezcla de reacción y se mantuvo por 2 h con agitación. El producto se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. Al neutralizar el filtrado con NaHCO₃ se obtuvo más producto, el cual después de lavar y secar, se reunió con el anterior dando un total de 6.58 g (0.0271 moles; 92.4 %) con pf > 320 °C. RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz, asignaciones por Gradiente-Cosy, Gradiente-Noesy y simulación de espines-NMRSIM-Bruker) δ 11.54 (1H, s, H-9N), 9.87 (1H, s, HNCOCH₃), 7.92 (1H, dd, $J_{5,7}$ = 1.91, $J_{5,8}$ = 0.74, H-5), 7.58 (1H, t, $J_{2N,3}$ = 2.65, H-2N), 7.30 (1H, dd, $J_{7,8}$ = 8.79, $J_{5,8}$ = 0.74, H-8), 7.27 (1H, dd, $J_{7,8}$ = 8.79, $J_{5,7}$ = 1.91, H-7), 3.49 (2H, td, $J_{3,4}$ = 6.94, $J_{2N,3}$ = 2.65, H-3), 2.86 (2H, t, $J_{3,4}$ = 6.94, H-4), 2.04 (3H, s, CH₃CONH); RMN ¹³C (DMSO-d₆, 125 MHz, asignaciones por Gradiente-HSQC y Gradiente-HMBC) δ 167.82 (CH₃CONH), 161.84 (C-1), 133.80 (C-8a), 131.91 (C-6), 127.82 (C-9a), 124.65 (C-4b), 118.06 (C-7), 117.96 (C-4a), 112.45 (C-8), 109.84 (C-5), 41.15 (C-3), 23.95 (C-4), 20.36 (CH₃CONH).

Obtención de 6-amino-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo- β -carbolina (9)

Método A: A 5 g (0.0206 moles) de 6-acetamido-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo- β -carbolina (**12**) se adicionaron 20 mL de HCl al 18 % y se calentó a temperatura de refluo por 2.5 h. La mezcla de reacción se vació en 20 g de agua-hielo con agitación y se neutralizó con carbonato de sodio en frío, el producto se filtró, se secó y se pesó (4.05 g, 0.0202 moles; 98 %; pf 280-2 °C; informado 281-282 °C [6]).

Método B: Se colocaron 12 g (0.0519 moles) de 6-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo- β -carbolina con 1 g de Pd / C y 700 mL de AcOH en el reactor Parr; se inyectó H₂ a 20 psi con agitación vigorosa y se mantuvo la presión a 16-20 psi a temperatura ambiente. Al término de la reacción (2.5 h) se filtró la mezcla de reacción y se eliminó el ácido acético por destilación a presión reducida. El residuo se trató con agua, se neutralizó con NaHCO₃, se filtró y se pesó (8.31 g, 0.0414 moles, 79.6 %; pf 280-2 °C; informado 281-282 °C [6]). RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz, asignaciones por Gradiente-Cosy, Gradiente-Noesy y simulación de espines-NMRSIM-Bruker) δ 11.07 (1H, s, H-9N), 7.40 (1H, d, $J_{2N,3}$ = 2.38, H-2N), 7.11 (1H, m, H-7), 6.65 (1H, m, H-8), 6.66 (1H, m, H-5), 4.59 (2H, sa, H₂N-C-6), 3.46 (2H, td, $J_{2N,3}$ = 2.38, $J_{3,4}$ = 6.99, H-3), 2.78 (2H, t, $J_{3,4}$ = 6.99, H-4); RMN ¹³C (DMSO-d₆, 125 MHz, asignaciones por Gradiente-HSQC y Gradiente-HMBC) 162.13 (C-1), 141.65 (C-6), 131.09 (C-8a), 126.82 (C-9a), 125.72 (C-4b), 116.50 (C-4a), 115.63 (C-5), 112.68 (C-7), 101.70 (C-8), 41.20 (C-3), 20.44 (C-4).

Conclusiones

Se desarrollaron dos vías de síntesis, ambas con mejor rendimiento que el informado en la literatura (Tabla 1), para la obtención de 6-amino-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo- β -carbolina (**9**). Además se describe la obtención de una nueva carbolina, la 6-acetamido-1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo- β -carbolina (**12**).

Referencias

1. Kermack, W. O.; Perkin, W. H. Jr.; Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1921**, *119*, 1602-1642.
2. Kermack, W. O.; Perkin, W. H. Jr.; Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1922**, *121*, 1872-1896.
3. Manske, R. H. F.; Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1927**, 240-242.
4. Abramovitch, R. A.; Shapiro D. *Chem. and Ind.* **1955**, 1255.
5. Abramovitch, R. A.; Shapiro D. *J. Chem. Soc.* **1956**, 4589-4592.
6. Abramovitch, R. A. *J. Chem. Soc.* **1956**, 4593-4602.
7. Heath-Brown, B.; Philpott, P. G. *J. Chem. Soc.* **1965**, 7165-7178.
8. Abramovitch, R. A.; Bulman, *Synlett.* **1992**, 795-796.
9. Haro, C. J. A.; Ramírez, C. N. L.; Pérez, Y. W. B.; James, M. G.; Romero, M. A. *Efecto de dos Análogos de Melatonina en la Conducta Sexual de Rata Macho*. XXIV Congreso Latinoamericano de Química, Perú, **2000**.
10. Haro, C. J. A.; Antón, T. F.; Maldonado, T. M.; Romero, M. A.; James, G. M.; Juárez, O.C. *Rev. Soc. Quím. Méx.* **1996**, *40* (1), 3-11.
11. Albertson, N. F.; Fillman, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2818-2820.
12. Vogel, A. I., in: *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*. 5th. Ed. Longman Scientific & Technical, Great Britain, **1989**, 920.