

Bol. inst. quím. univ. nal. autón. Méx. XIV, págs. 32-47 (1962).

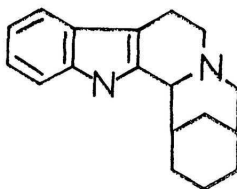
SINTESIS DE DERIVADOS DEL INDOL, RELACIONADOS CON ALCALOIDES*

F. Walls y G. Pérez C.

Contribución N° 139 del Instituto de Química.

Recibido, septiembre 10 de 1962.

Al iniciar el presente trabajo, la estructura de la (+)-quebrachamina, aislada en este Instituto (1), era desconocida y se pensó que la síntesis del compuesto I podría ayudar a su esclarecimiento, comparando los espectros en el infrarrojo, ultravioleta y de resonancia magnética nuclear, del producto sintético y del alcaloide natural. Posteriormente, la estructura de la quebrachamina quedó demostrada (2) y por lo tanto, la síntesis que ya se había terminado, perdió su objetivo original, y solamente le quedó el interés de constituir la síntesis de un alcaloide indólico, hasta la fecha desconocido.

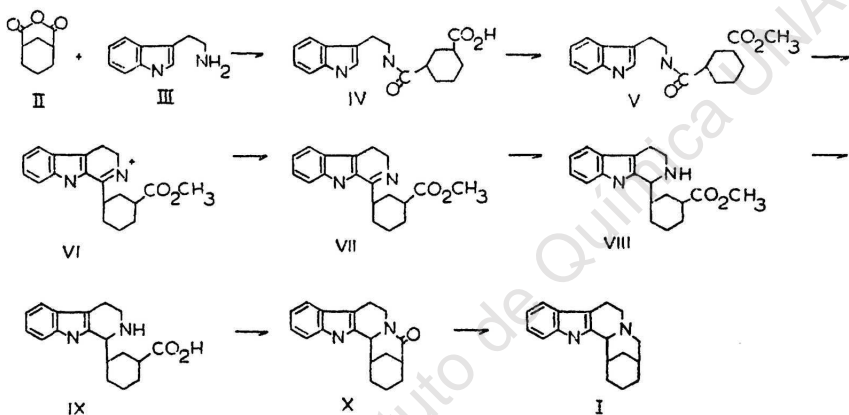


I

La síntesis del compuesto I consistió en la condensación del anhídrido del ácido 1,3-ciclohexan-dicarboxílico II, con triptamina III, seguida de las modificaciones necesarias hasta obtener el producto I,

* Tomado en parte de una tesis presentada por G. Pérez C. a la Escuela Nacional de Ciencias Químicas, para obtener el título de Químico.

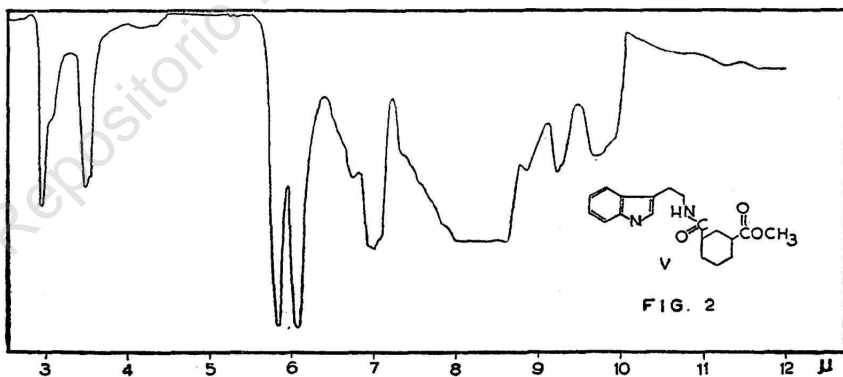
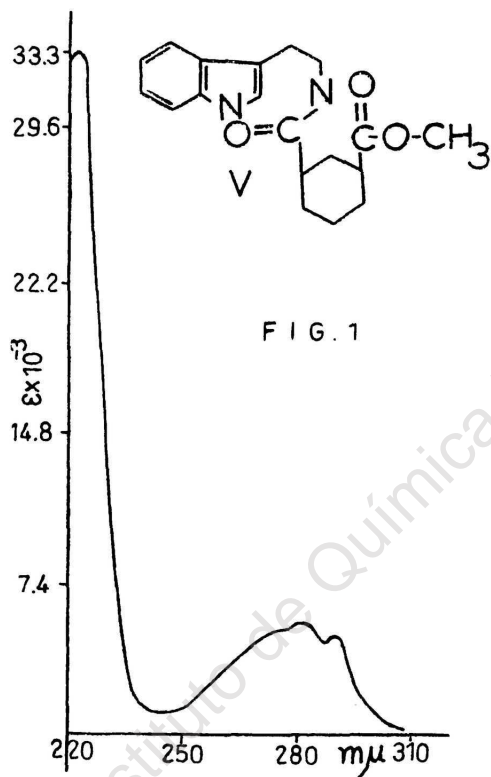
como se encuentra en el esquema de reacciones. Ya que los productos de las reacciones no están descritos y que al mismo tiempo, su estructura es muy compleja, no es fácil darles una nomenclatura sencilla. Por ejemplo, el compuesto VII podría denominarse tetrahidro-2,3,4,5-2 (1-ciclohexan-3-carbometoxi)- β -carbolina y el compuesto I, hexahidro 1,2,3,4,6,7-indolo-[2, 3-a]-1,3-trimetilen quinolicina (3). Por lo



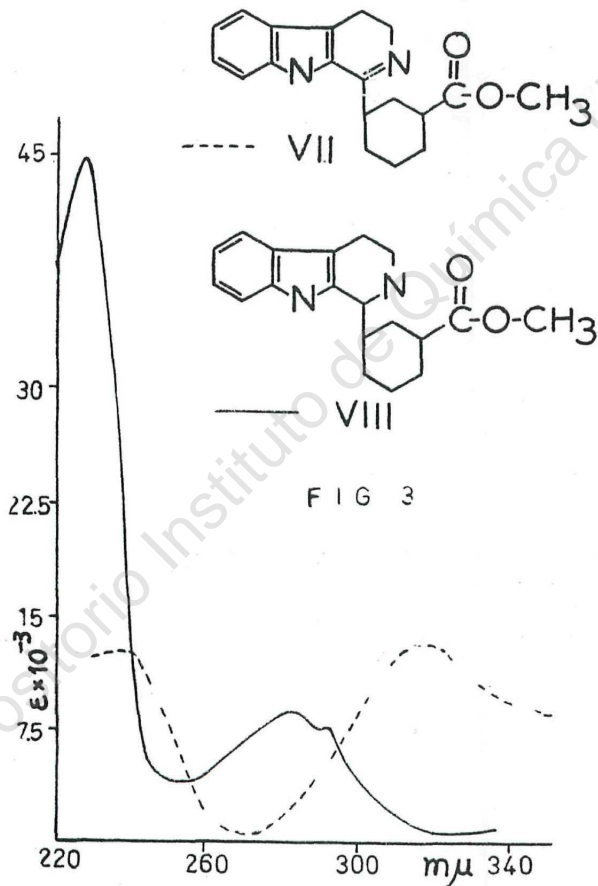
tanto al describir los pasos, se hará referencia solamente al número romano que los enumera.

La condensación del anhídrido I con la triptamina III produjo el compuesto IV, que es un sólido blanco, muy insoluble en disolventes orgánicos, por lo que su purificación por cristalización fue difícil. Mostró p. f. 215-216°. En el ultravioleta mostró máximos en 223 (39,030), 275 (5,690), 282 (6,590) y 290.5 m μ (5,210). En el infrarrojo mostró máximos en 2.98 (amina), 5.95 (ácido) y 6.15 μ (amida). Por análisis elemental se obtuvo la fórmula C₁₈H₂₂O₃N₂.

Se preparó su éster metílico V, que fue más soluble, por lo que pudo purificarse más fácilmente. La muestra analítica, con p. f. 152°, mostró en el ultravioleta (Fig. 1), máximos en 222 (33,100), 275 (5,010) 282 (5,420) y 290 m μ (4,700) y en el infrarrojo, (Fig. 2) en 2.94 (NH), 5.82 (ácido) y 6.15 μ (amida). El espectro de resonancia magnética nuclear presenta un máximo a 3.6 ppm, correspondiente a un éster metílico. Por análisis elemental se obtuvo la fórmula C₁₉H₂₄O₃N₂.



La deshidratación y ciclización de este compuesto, para obtener el producto VI, se logró al tratar V con oxiclورو de fósforo. Esta sal cuaternaria es muy lábil, por lo que no se pudo purificar. Se trató con hidóxido de sodio en frío para obtener la imina VII, con p. f. 163-166°, que tampoco se pudo purificar. λ máx. (Fig. 3) 206.5 (21,400) 319 (13,000) y 348 $m\mu$ (8,300).



La doble ligadura del derivado de la dihidro β -carbolina VII, se redujo con borohidruro de sodio, obteniéndose el éster VIII. λ máx. (Fig. 3) 226.5 (44,600), 283 (8,630) y 290.5 $m\mu$ (7,620). Debido a que

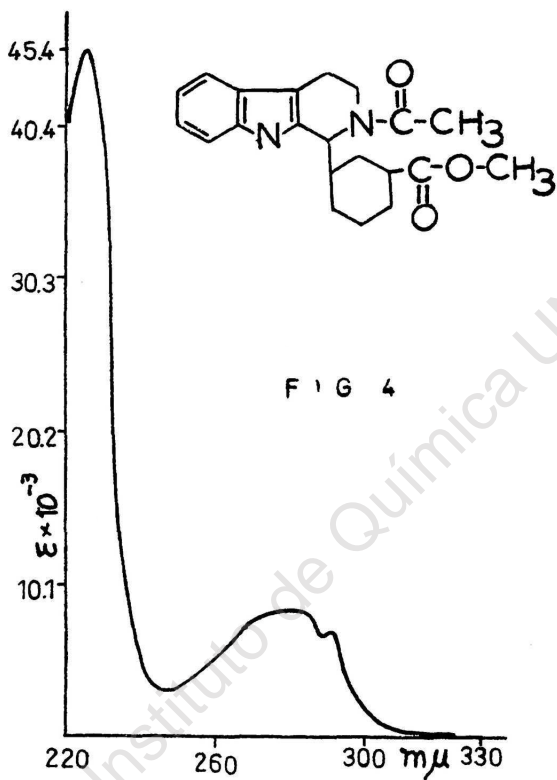


FIG 4

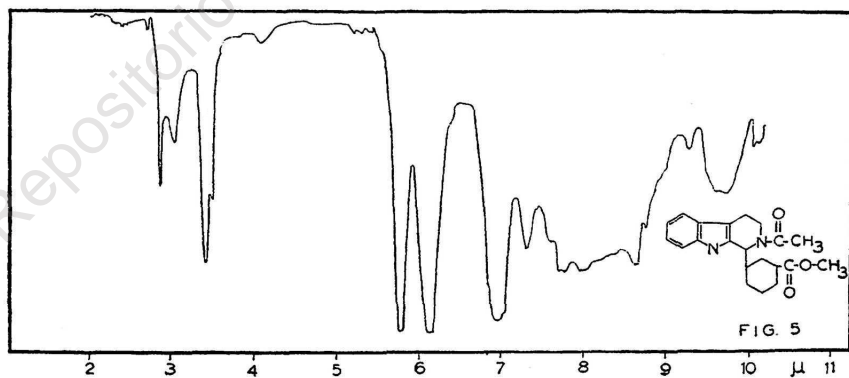
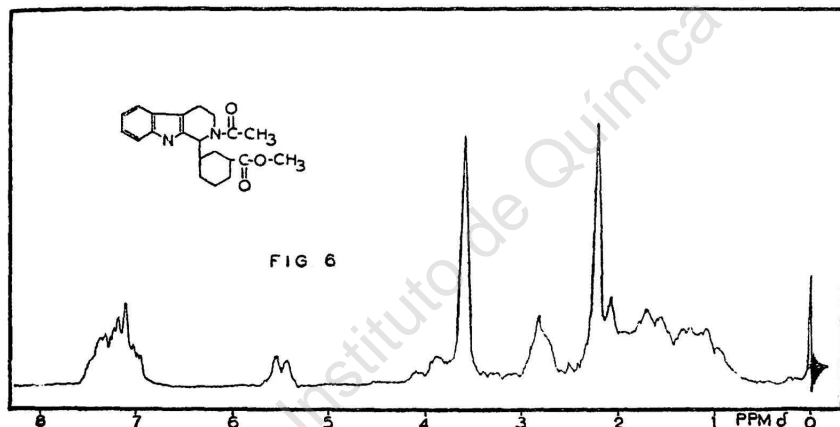


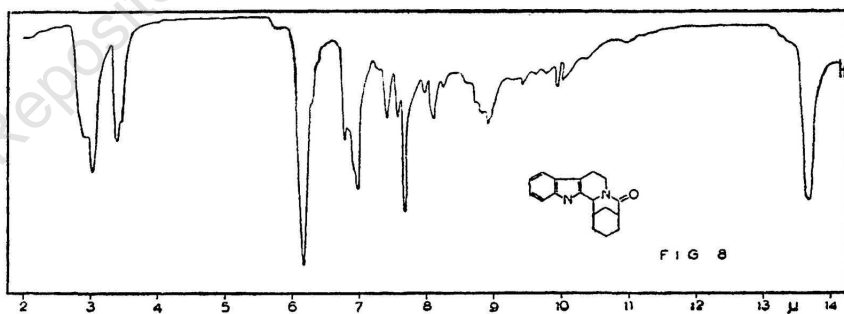
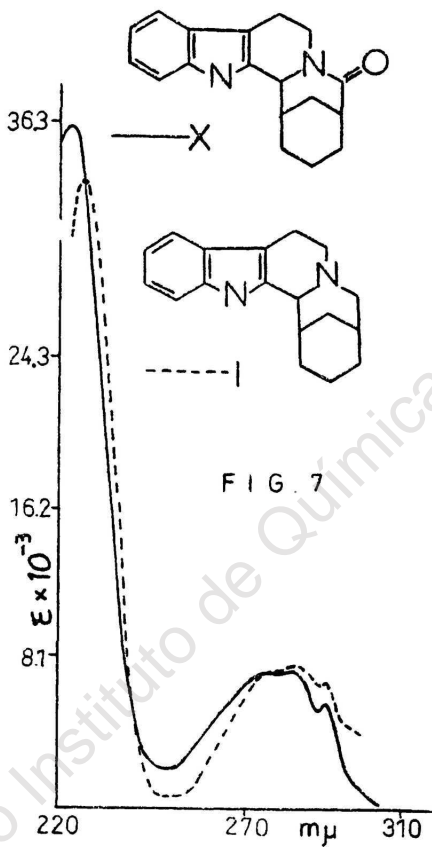
FIG. 5

este producto es difícil de obtenerse puro, se preparó su N-acetato por tratamiento con anhídrido acético y piridina. El análisis elemental fue correcto para $C_{21}H_{20}O_3N_2$. P. f. 214-216°. En el ultravioleta (Fig. 4), presentó máximos en 224.5 (45,500), 283 (8,380), 290 (6,870) y un hombro a 273 $m\mu$ (8,140); en el infrarrojo (Fig. 5), presentó máximos en 2.85 (amina), 5.78 (éster) y 6.12 μ (amida). Su resonancia magnética nuclear (Fig. 6) presentó máximos en 7.12 (protones aromáticos), 5.56 (=N-H indólico), 3.59 (3 protones del éster metílico), 2.23 (3 protones del acetato) y de 2.1 a 0.8 ppm, una zona compleja de metilenos.



El compuesto VIII se saponificó para obtener el amino ácido IX, el cual, al tratarlo con anhídrido acético, produjo la lactama X, con p. f. 281-282.5°, que se caracterizó por sus espectros en el ultravioleta (Fig. 7), λ máx. 223 (36,400), 282 (7,290), 290.8 $m\mu$ (5,650) y en el infrarrojo, en pastilla de KBr (Fig. 8) λ máx. 2.9 (amina y 6.16 (lactama) y por su espectro de masas* (Fig. 9) se determinó el peso molecular (m/e 280) y el patrón de fragmentación del mismo, mostró máximos característicos m/e 280 (ión molecular p^+), 279 ($p^+ - 1$), 252 ($p^+ - 28$), correspondiente a la pérdida de CO; los máximos 237, 225,

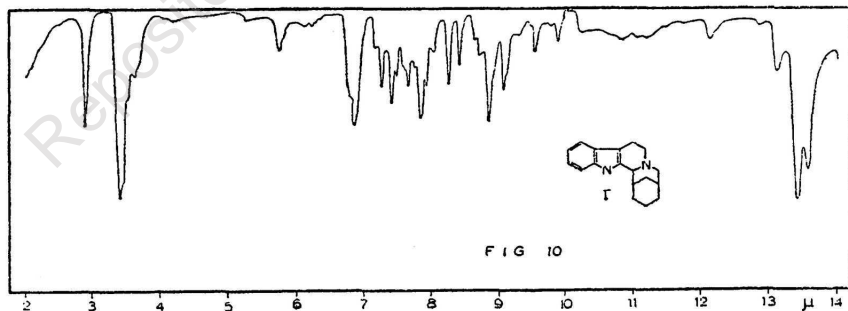
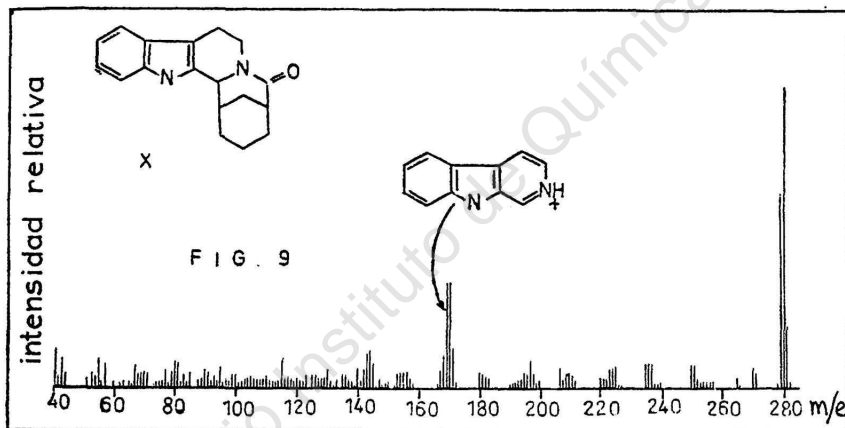
* Agradecemos estas determinaciones al Dr. H. Budzikiewicz de la Universidad de Stanford, California.

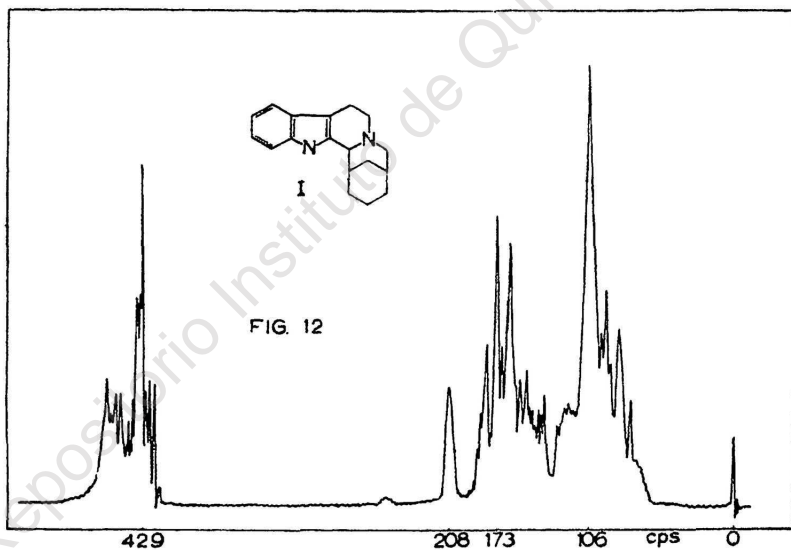
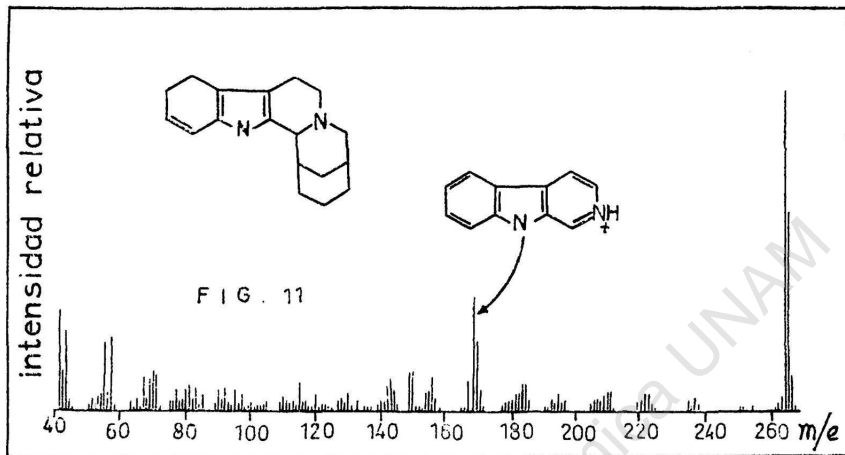


207, 197 y 180 m/e corresponden a la degradación de la parte alicíclica de la molécula; el máximo en 169, corresponde al ión β -carbolina, que, junto con el de 279 m/e ($p^+ - 1$), son típicos de alcaloides con dicho núcleo (4).

Finalmente, por reducción con hidruro de litio y aluminio se obtuvo el compuesto deseado I, que mostró p. f. 156-157°; en el ultravioleta (Fig. 7), presenta máximos en 227 (33,300), 283.5 (7,770) y 290.5 $m\mu$ (6,740). En el infrarrojo (Fig. 10) (KBr), muestra un máximo a 2.9 μ (amino) y ya no aparece el de 6.16 μ de la lactama.

Su espectro de masas (Fig. 11), mostró el ión molecular a 266 m/e (peso molecular), así como un máximo intenso en 265 m/e (p^+





—1) y a 169 m/e, ambos característicos de compuestos que contienen el esqueleto de la β -carbolina. En este espectro no se observó el máximo correspondiente a $(p^+ -28)$, por lo que se confirma la ausencia de la lactama.

Su espectro de resonancia magnética nuclear confirma la estructura propuesta (Fig. 12).*

PARTE EXPERIMENTAL**

Ester dimetilico del ácido isoftálico (5).

En un matraz de 3 l se pusieron 144 g de ácido isoftálico, se agregaron 1.730 l de metanol y 87 ml de ácido sulfúrico y se reflujo durante 15 horas. Se dejó enfriar y cristalizó el producto. Para completar la cristalización se enfrió a 5° durante dos horas. Los cristales obtenidos se filtraron y recrystalizaron de éter isopropílico, obteniéndose 150 g de producto con p. f. 67° (rendimiento 89%).

Ester dimetilico del ácido 1,3-ciclohexandicarboxílico (7).

Se hidrogenaron 50 g del éster anterior en 150 ml de metanol con 15 g de níquel Raney W-2 (6) a 1900 lb y 116°.

Se filtró a través de celita, se evaporó el disolvente calentando en baño de vapor y finalmente se destiló el producto a 6 mm recogiendo la fracción que pasó entre 115 y 117°, obteniéndose 42.7 g del producto deseado (rendimiento 83%).

Acido 1,3-ciclohexandicarboxílico.

En un matraz de 250 ml se colocaron 40 g del éster con 22 g de hidróxido de sodio (30% de exceso de lo calculado para obtener el diácido) en 160 ml de agua y se reflujo durante 6 h. La solución acuosa se aciduló y se concentró un poco, obteniéndose 32.5 g de ácido 1,3-ciclohexandicarboxílico.

*Agradecemos la Dr. J. N. Shoolery de Varian Associates esta determinación.

** Los puntos de fusión se determinaron en un bloque de Kofler. Los espectros en el infrarrojo se determinaron en cloroformo, a menos que se indique lo contrario, en un aparato Perkin-Elmer de doble haz, modelo 21, y los espectros en el ultravioleta fueron determinados en etanol de 96%, en un Beckman DK-2. Los espectros de resonancia magnética nuclear (rmn) se determinaron en CDCl₃, en un aparato analítico Varian A-60 utilizando como O de referencia al tetrametil silano. Los valores están dados en ppm (δ). Los microanálisis fueron efectuados por el Dr. Franz Pascher en Bonn, Alemania. Las cromatografías se efectuaron en alúmina activada F-20 de la Aluminum Co. of America, Pittsburgh, y las cromatografías en capa delgada (Cromatoplas) con gel de sílice G Merck.

Anhidrido del ácido 1,3-ciclohexandicarboxílico II (8).

26.4 g del ácido anterior se pusieron con 100 ml de cloruro de acetilo en un tubo Pyrex de pared gruesa que se enfrió con hielo, y se cerró a la flama. Se calentó en un horno de Carius a 100° durante una hora y después a 150° tres horas. Se enfrió primero a temperatura ambiente y luego con hielo seco. Se abrió el tubo y el exceso de cloruro de acetilo se eliminó primero a 20 mm y 90°, después a 3 mm y 70° y finalmente, mediante codestilación con benceno seco. El producto se cristalizó de benceno-hexano, obteniéndose 20.5 g. Al tomar el p. f., se vio que a 145 y a 165° había cambios de cristalización y fundió a 176-192° (rendimiento 86.8%).

El anhídrido es muy sensible a la humedad del aire, por lo que es necesario usarlo inmediatamente o guardarlo en tubo cerrado.

Gramina (9).

En un matraz de 2 l se colocaron 120 ml de agua y se agregaron lentamente y con agitación, 126.5 g de dimetilamina, 335 ml de ácido acético y 191 g de formaldehído al 40%, manteniendo la temperatura de la mezcla a 5°. Después se agregaron 280 g de indol y se dejó reposar una hora a temperatura ambiente. Se volvió a enfriar a 5° y se agregó hidróxido de sodio al 10% hasta reacción alcalina. El precipitado blanco que se formó se filtró y se lavó con agua. Se secó en la estufa a 50°, obteniéndose 348.3 g con p. f. 128-130° (rendimiento 81.8%).

Metosulfato de trimetil escatíl amonio (10)

La reacción se verificó en condiciones anhidridas y en la campana.

En un baño de acetona y hielo seco, se colocó un matraz de tres bocas esmeriladas, con embudo de goteo, agitador con cierre hermético y refrigerante con cierre de mercurio. Se pusieron 158 g de gramina disueltos en 1.06 l de tetrahidrofurano anhidro, 12 ml de ácido acético glacial y, agitando, se gotearon 538 g de sulfato de dimetilo disueltos en 433 ml de tetrahidrofurano anhidro y 12.8 ml de ácido acético glacial, manteniendo la temperatura a 5°. Se dejó reposar 2 horas y se filtró el producto, obteniéndose 260.3 g de meto sulfato con p. f. 145-146° (rendimiento 95%).

β-Indolil acetonitrilo (11).

Esta reacción también se efectuó en la campana.

En un matraz de tres bocas, con agitador y termómetro, se colocaron 260.3 g del producto anterior y se le agregó 245 g de cianuro de sodio disueltos en 2 l de agua. El matraz se calentó en un baño entre 60 y 70°, manteniendo la agitación durante dos horas. Se dejó toda la noche a temperatura ambiente. La solución se saturó con cloruro de sodio, se pasó a un embudo de separación y se extrajo con éter isopropílico. La fracción etérea se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente. El residuo se destiló a 0.1 mm recogiendo la fracción que destiló entre 160 y 165°, obteniéndose 108.9 g (rendimiento 80.4%).

Triptamina (12)

Se hidrogenaron a 1350 libras y temperatura ambiente, 20.5 g de β-indolil acetonitrilo, con 30 g de níquel Raney W-2 en 100 ml de metanol, previamente saturado con amoníaco gaseoso a 0°. Cuando ya no hubo absorción de hidrógeno se eliminó el catalizador, filtrando a través de celita y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en éter anhidro (destilado primero de hidróxido de sodio y después de sodio metálico), y enfriando con hielo seco, se pasó una corriente de ácido clorhídrico gaseoso hasta pH menor de 6. Se filtró rápidamente el clorhidrato de triptamina formado y se lavó con éter, obteniéndose 22.46 g con p. f. 252° (d). Rendimiento 87%. La base libre III mostró p. f. 117-119°.

La triptamina se descompone, por lo que se conserva como clorhidrato y se transforma en base libre solamente cuando se va a utilizar.

Compuesto IV

En un embudo de separación se colocaron 15.1 g (0.076 moles) de clorhidrato de triptamina, se le agregaron 100 ml de agua e hidróxido de amonio hasta pH alcalino y se extrajo con cuatro porciones de 100 ml de éter etílico. La fracción etérea se lavó con agua, secó con sulfato de sodio, y se concentró hasta un volumen de 20 ml. Se agregaron 10.78 g (0.07 moles) del anhídrido VI, disueltos en 50 ml

de benceno anhidro libre de tiofeno. Se calentó a reflujo una hora y se filtró, obteniéndose 19.8 g de XII. Rendimiento 90.4%. Se tomó una pequeña cantidad para muestra analítica, que se recrystalizó de metanol-agua y luego de metanol-acetona. Mostró p. f. 215-216°. Al hacer la cromatoplaça, apareció una sola mancha al revelar con solución ácida de sulfato cérico.

Anál. Calc. para $C_{18}H_{22}O_3N_2$: C, 68.77; H, 7.05; N, 8.91

Encontrado: C, 68.62; H, 7.08; N, 8.70

Compuesto V

En un matraz de 250 ml enfriado exteriormente, se pusieron 2.837 g del ácido XII disuelto en metanol y se le agregó, con agitación, una solución etérea de diazometano, que se preparó a partir de 3 g de N-nitroso metil urea.

Se dejó toda la noche a temperatura ambiente, se concentró la mezcla al vacío y en frío, y se filtró obteniéndose 2.563 g de XIII, con rendimiento de 86.5%. Se purificó por cromatografía en 130 g de alúmina. Por elución con cloroformo-metanol 99.5/0.5, se obtuvo un producto con p. f. 149-151°. Para obtener la muestra analítica se recrystalizó de acetona-hexano. P. f. 152°; λ máx 222 (33,100), 275 (5,010), 282 (5,420) y 290 $m\mu$ (4,700) (Fig. 1); λ máx. 2.94, 5.82 y 6.15 μ . La resonancia magnética nuclear muestra máximo a 3.6 ppm. ($-O-CH_3$).

Anál. Calc. para $C_{19}H_{24}O_3N_2$: C, 69.49; H, 7.37; O, 14.62;

N, 8.53

Encontrado: C, 69.49; H, 7.31; O, 14.84;

N, 8.07

Esta esterificación también se hizo usando metanol anhidro saturado con ácido clorhídrico gaseoso, pero los rendimientos son más bajos (50%).

Compuesto VI

La reacción se lleva a cabo en condiciones anhidras y todo el equipo de vidrio utilizado se secó previamente a 100° en la estufa.

En un matraz de 100 ml, se colocaron 1.28 g del éster V disueltos en 40 ml de benceno libre de tiofeno y 1.4 g de oxicluro de fósforo. Se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno y con agitador magnético durante 2.5 horas. El producto (VI) se neutralizó con solución helada de hidróxido de sodio al 10%. Se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó y se evaporó. El residuo se cristalizó de acetona-hexano y mostró p. f. 163-166° (VII); λ máx. 206.5 (21,400), 319 (13,000), 348 m μ (8,300) (Fig. 3). Se disolvió en metanol caliente y se agregaron 1.78 g de borohidruro de sodio. Se dejó a reflujo una hora. Se agregó agua hasta que no precipitó más y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y evaporó. λ máx. 226.5 (44,600), 283 (8,630), 290.5 m μ (7,620) (Fig. 3) (VIII). Por medio de una cromatoplaaca se observó que se obtenían mezclas y los intentos de purificación, ya fuera por cromatografía en alúmina o en sílice, fueron infructuosos.

N-acetato del compuesto VIII

En un matraz de 50 ml se pusieron 1.342 g de la mezcla anterior con 15 ml de piridina y 10 ml de anhídrido acético. Se tapó y dejó a 35° durante 40 horas. Se evaporó al vacío, en baño de vapor y al residuo se le agregó metanol y se volvió a evaporar hasta eliminar todo el anhídrido acético y la piridina. El residuo se purificó cromatografiándolo en una placa de 20 x 20 cm con una capa de 1 mm de espesor de gel de sílice, eluyendo con metanol. Para determinar la posición del N-acetato, se reveló una orilla con permanganato de potasio al 1% en ácido sulfúrico 2N. La parte de la placa correspondiente a la mancha principal, se eluyó con metanol, se evaporó a sequedad y el residuo se extrajo con cloroformo y se volvió a evaporar. Se cristalizó de metanol-agua y mostró p. f. 214-216°; λ máx. 224.5 (45,500); 273 (hombro) (8,140), 283 (8,380), 290 m μ (6,870) (Fig. 4); λ máx. 2.85, 3.39, 5.78 y 6.12 μ (Fig. 5). La resonancia magnética nuclear, mostró bandas en 7.12, 5.56, 3.59 y 2.23 ppm (Fig. 6).

Anal. Calc. para $C_{21}H_{26}O_3N_2$: C, 71.16; H, 7.39; O, 13.54;

N, 7.90

Encontrado: C, 71.59; H, 7.41; O, 13.23;

N, 8.01

Se pensó que de esta manera se podría purificar el compuesto VIII y se acetilaron 5.3 g más, pero ya no se pudieron hidrolizar pues en condiciones suaves (metanol-potasa) se hidrolizaba únicamente el éster metílico y en condiciones drásticas (etilen-glicol-potasa) se degradaba la molécula.

Ya que no se pudo purificar el amino éster VIII y que su N-acetato no se pudo hidrolizar, se decidió llegar al compuesto X sin aislar VI, VII, VIII ni IX.

Compuesto X

Se trataron 1.28 g del éster V en las condiciones y mencionadas hasta llegar al compuesto VIII, sin aislar los intermediarios; a continuación se hizo la hidrólisis alcalina para obtener el amino ácido IX.

Se trató con anhídrido acético a reflujo, se evaporó al vacío y con metanol hasta eliminar todo el anhídrido acético, obteniéndose así el compuesto X. La muestra analítica se preparó en cromatoplasmas preparativas, ya previamente descritas. Se cristalizó de acetona-metanol, dando un compuesto cristalino (15 mg) con p. f. 281-282.5°; λ máx. 223 (36,400), 282 (7,240), 290.8 m μ (5,650) (Fig. 10); λ máx. 2.9, 6.16 μ (Fig. 7) Peso molecular por espectroscopía de masas, 280 (Fig. 6).

El resto se cromatografió en alúmina y por elución con benceno-cloroformo 50-50 se obtuvieron 202 mg más de compuesto X.

Compuesto I

Los 202 mg se disolvieron en 50 ml de éter anhidro y se pusieron a reflujo con 1 g de hidruro de litio y aluminio durante 32 horas. El exceso de hidruro de litio y aluminio se destruyó con 1 ml de agua, 1 ml de hidróxido de sodio al 15% y 3 ml de agua, se filtró y lavó con acetona y éter. Se secó al vacío. El residuo se purificó por medio de cromatoplasmas preparativas y después se sublimó a 0.001 mm y 135° y se cristalizó de metanol, p. f. 156-157°; λ máx. 227 (33,300), 283.5 (7,770), 290.5 m μ (6,740) (Fig. 7); λ máx. 2.9 μ (Fig. 8). Peso molecular por espectro de masas 266 (Fig. 9). Rmn, figura 10.

RESUMEN

Se describe la síntesis del 1, 2, 3, 4, 6, 7 -indolo (2,3 -a) -1,3-trimetilen quinolicina I, que puede considerarse como un alcaloide indólico nuevo.

BIBLIOGRAFIA

1. F. Walls, O. Collera y A. Sandoval. *Tetrahedron* **2**, 173 (1958).
2. K. Biemann, G. Spiteller. *Tetrahedron Letters* 299 (1961).
3. A. M. Patterson, L. T. Capell, D. F. Walker. *The Ring Index*. American Chemical Society, 1960, números 2885 y 5503, Págs. 372, 603.
4. L. D. Antonaccio, A. Pereira, B. Gilbert, H. Vorbrueggen, H. Budzikiewicz, J. M. Wilson, J. Durham y C. Djerassi. *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 2161 (1962).
5. W. Weith, A. Landolt. *Ber.*, **8**, 722 (1875).
6. E. Hornig. *Organic Syntheses*, John Wiley and Sons, Inc., New York (1955). Coll. Vol. III, pág. 181.
7. S. Matsuda y S. Kikkawa. *C. A.* **52**, 10,001a (1958).
8. W. Goodwin y W. H. Perkin. *J. Chem. Soc.*, **87**, 849 (1905).
9. H. Kühn y O. Stein. *Ber.*, **70**, 567 (1937).
10. C. Schöpf y J. Thesing. *Angew. Chem.*, **63**, 377 (1951).
11. J. Thesing y F. Schüld. *Ber.*, **85**, 324 (1952).
12. G. Stork y R. K. Hill, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 495 (1957).