

DEPARTAMENTOS DE QUIMICA ORGANICA* y QUIMICA FARMACEUTICA**

SINTESIS DE DERIVADOS DE 4, 5, 6, 7-TETRAHIDROINDOL

J.F. Dominguez Seglar*, M.M. Herrador del Pino** y J. Sáenz de Buruaga Lerena**

RESUMEN

Se prepara 3-alkil-4-amino-2-metil-4, 5, 6, 7-tetrahidroindol (III) por reducción de 3-alkil-4-hidroxiimino-2-metil-4, 5, 6, 7-tetrahidroindol (II) con Zn/AcOH. El compuesto II se ha obtenido por condensación de 3-alkil-2-metil-4-oxo-4, 5, 6, 7-tetrahidroindol (I) con hidroxilamina. La reacción del compuesto (III) con N-(2-cloroetil)-N,N-dimetilamina dá 3-alkil-4-[(2-dimetilaminoetil) amino]-2-metil-4, 5, 6, 7-tetrahidroindol (IV).

SUMMARY

3-Alkyl-4-amino-2-methyl-4, 5, 6, 7-tetrahydroindole (III) is synthesized by reduction of 3-alkyl-4-hydroxyimino-2-methyl-4, 5, 6, 7-tetrahydroindole (II) with Zn/HOAc. The compound II has been obtained by condensation of 3-alkyl-2-methyl-4-oxo-4, 5, 6, 7-tetrahydroindole (I) with hydroxylamine. The compound III give 3-alkyl-4-[(2-dimethylaminoethyl) amino]-2-methyl-4, 5, 6, 7-tetrahydroindole (IV) by reaction with N-(2-chloroethyl)-N,N-dimethylamine.

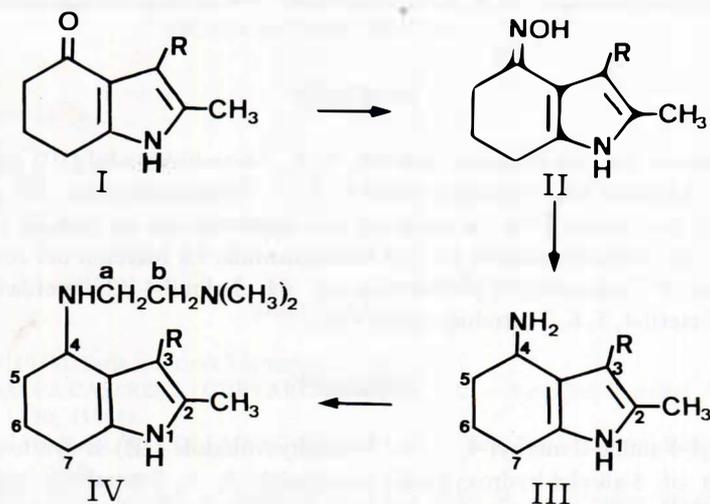
INTRODUCCION

La importancia que en los últimos años ha adquirido el anillo 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindólico, reside por un lado, en las interesantes propiedades farmacológicas que han mostrado dichos compuestos y por otro lado, las de sus derivados. Así, encontramos en la bibliografía diferentes derivados con actividad psicoterapéutica (1-4), otros con actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria (3), así como con actividad analgésica y antitusígena (5,6).

En base a estos hechos y aplicando el concepto de bioisosteria, se han preparado una serie de derivados tetrahidroindólicos, III y IV, que serán sometidos a un screening farmacológico para determinar su posible actividad farmacológica.

RESULTADOS Y DISCUSION

La síntesis de 3-alkil-4-[(2-dimetilaminoetil) amino]-2-metil-4, 5, 6, 7-tetrahidroindol (IV) se ha efectuado a partir de los derivados 4-oxo-4, 5, 6, 7-tetrahidroindólicos (I) adecuados en cada caso, en tres etapas, consistentes en la formación de la cetoxima por condensación de I con hidroxilamina, seguida por reducción del grupo oximino a grupo amino con Zn/AcOH y posterior, reacción del grupo amino resultante con N-(2-cloroetil)-N,N-dimetilamina (esquema).



Serie a R=CH₃

Serie b R=CH₂CH₃

La preparación de los compuestos I y II se ha realizado de acuerdo con los métodos descritos en la bibliografía (7).

La obtención de los compuestos III se ha efectuado mediante varios métodos, usando diferentes agentes reductores, tales como H₄LiAl/THF (8), Zn/NH₃ (9), Mg/AcONH₄ (10), Zn/AcOH (11), Ni Raney (12) y Na/NH₃ metanólico (13). El mejor rendimiento del compuesto reducido se obtuvo al tratar la cetoxima II con cinc en presencia de ácido acético, por lo que se ha seleccionado este método para la síntesis de los compuestos III.

Finalmente, los derivados tetrahidroindólicos IV se prepararon a partir de las correspondientes aminas (III) por reacción con N-(2-cloroetil)-N,N-dimetilamina en medio etanólico.

Todas las estructuras se han caracterizado por los estudios espectroscópicos de IR, de ¹H-RMN y de Masas (ver parte experimental).

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión se han determinado en un Electrothermal Melting Point Apparatus (sin corregir). Los espectros de IR se han registrado en un espectrofotómetro Unicam SP-1000. Los espectros de ^1H -RMN se han realizado en un Hitachi-Perkin-Elmer R-20B de 60 MHz, utilizándose $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ y DMSO-d_6 como disolventes, y TMS como referencia. Los espectros de Masas se han efectuado en un Hewlett-Packard, mod. 5930A.

3-Alquil-4-amino-2-metil-4, 5, 6, 7-tetrahidroindol (III).

0,03 mol de 3-alkil-4-hidroxiimino-2-metil-4, 5, 6, 7-tetrahidroindol (II) (7) se disuelven en 100 ml. de ácido acético al 70 por ciento, adicionándose a la disolución, lentamente y con agitación, 0,15 mol de cinc metal en polvo. Finalizada la adición, se mantiene la reacción a reflujo durante una hora. Se enfría a temperatura ambiente y se filtra el cinc que no ha reaccionado, neutralizándose el filtrado con CO_3HNa . Se obtiene un precipitado, que una vez filtrado, se extrae varias veces con benceno caliente, así como el filtrado. Las fases bencénicas se reúnen y se elimina el disolvente bajo presión reducida, obteniéndose un residuo sólido, que se cristaliza de etanol.

4-Amino-2,3-dimetil-4, 5, 6, 7-tetrahidroindol (IIIa).

Rendimiento: 45 %. P.f.: 222-225°C. IR (BrK): 3500, 3200, 2980, 2880, 1650, 1580, 1490, 1440, 820 cm^{-1} . ^1H -RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 1,30 (s, 3H, C^3CH_3), 1,77 (m, 7H, C^2CH_3 , C^6H_2 , C^7H_2), 2,57 (m, 2H, C^5H_2), 3,60 (m, 3H, NH_2 , C^4H), 8,90 (sa, 1H, NH). EM: m/e 76 (17 %), 91 (11 %), 106 (100%), 120 (11 %), 134 (56 %), 149 (6 %), 164 (M^+ , 44 %).

4-Amino-3-etil-2-metil-4, 5, 6, 7-tetrahidroindol (IIIb)

Rendimiento: 48 %. P.f.: 163-165°C. IR (BrK): 3300, 3200, 2980, 2940, 2880, 1640, 1580, 1480, 1440, 810 cm^{-1} . ^1H -RMN (DMSO-d_6): δ 1,05 (t, $J=6\text{Hz}$, 3H, C^3CH_3), 2,05 (s, 3H, C^2CH_3), 2,20 (m, 4H, C^6H_2 , C^7H_2), 2,60 (m, 2H, C^5H_2), 2,65 (c, $J=6\text{Hz}$, 2H, C^3CH_2), 3,60 (m, 3H, NH_2 , C^4H), 9,80 (sa, 1H, NH). EM: m/e 76 (25 %), 92 (16 %), 106 (13 %), 120 (54 %), 134 (22 %), 149 (34 %), 163 (100 %), 178 (M^+ , 53 %).

3-Alquil-4-[(2-dimetilaminoetil) amino]-2-metil-4, 5, 6, 7-tetrahidroindol (IV).

0,05 mol de III y 0,05 mol de clorhidrato de N-(2-cloroetil)-N,N-dimetilamina, disueltos en etanol, se refluyen con refrigerante de aire hasta total evaporación del disolvente. Se enfría a temperatura ambiente y se alcaliniza con NaOH

10% . La solución se extrae varias veces con benceno. La fase bencénica se evapora bajo presión reducida, obteniéndose un sólido que se cristaliza de etanol-agua.

4-[(2-Dimetilaminoetil) amino]-3-etil-2-metil-4, 5, 6, 7-tetrahidroindol (IVb)

Rendimiento: 15% . P.f.: 125°C. IR (BrK): 3500, 3250, 2980, 2900, 1640, 1540, 1490, 1140, 810 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 1,00 (t, J=6Hz, 3H, C^3CH_3), 2,00 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,18 (s, 3H, C^3CH_3), 2,25 (m, 4H, C^6H_2 , C^7H_2), 2,55 (m, 8H, C^aH_2 , C^bH_2 , C^3CH_2 (c, J=6Hz, solapado con el resto de las señales), C^5H_2), 3,10 (m, 2H, C^4NH , C^4H), 9,95 (sa, 1H, NH). EM: m/e 76 (22%), 91 (19%), 106 (11%), 120 (46%), 134 (14%), 149 (35%), 161 (100%), 178 (54%), 221 (5%), 249 (M^+ , 8%).

BIBLIOGRAFIA

1. SCHOEN, K. y PACTER, I.J. - Brit. 1,108,579. Chem. Abstr., 69, 43796 (1968).
2. Belg. 670,797. Chem. Abstr., 65, 12174 (1966).
3. SCHOEN, K. y PACTER, I.J. - U.S. 3,467,755. Chem. Abstr., 72, 3375 (1970).
4. PACTER, I.J. y SCHOEN, K. - U.S. 3,491,093. Chem. Abstr., 72, 78866 (1970).
5. SCHOEN, K. y PACTER, I.J. - U.S. 3,503,990. Chem. Abstr., 72, 132515 (1970).
6. SCHOEN, K. y FINIZIO, M. - U.S. 3,621,027. Chem. Abstr., 76, 72403 (1972).
7. CAAMAÑO, O. - Tesina. Santiago de Compostela. 1976.
8. SPERBER, N.; ZUGG, H.E. y SANDSTROM, W.M. - J. Am. Chem. Soc., 69, 915 (1947).
9. JOCHIMS, J. C. - Monatsh., 94, 677 (1963).
10. SUGDEN, J.K. - Chem. Ind., 9, 260 (1969).
11. SHAPIRO, D. y SHERADSKY, T. - J. Org. Chem., 28, 2157 (1963).
12. STASKUN, B. y VAN ES, T. - J. Chem. Soc. C. Org., 5, 531 (1966).
13. TERENT'EV, A.P. y GUSAR, N.I. - Zh. Obshch. Khim., 35, 125 (1965).