

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
Departamento de Química Orgánica



TESIS DOCTORAL

**Síntesis y actividad farmacológica de nuevos derivados del
triptófano**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Mercedes Garrido Pérez

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Ciencias Químicas

Departamento de Química Orgánica

T 547

GAR

BIBLIOTECA UCM



5303530112

**SINTESIS Y ACTIVIDAD FARMACOLOGICA
DE NUEVOS DERIVADOS DEL TRIPTOFANO**

X-53-044158-5

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE - MADRID
Facultad de Ciencias Químicas
BIBLIOTECA
N.º Registro 13.356

Mercedes Garrido Pérez

Madrid, 1988

Colección Tesis Doctorales. N.º 220/88

© **Mercedes Garrido Pérez**

**Edita e imprime la Editorial de la Universidad
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía
Noviciado, 3 - 28015 Madrid
Madrid, 1988
Ricoh 3700
Depósito Legal: M-7982-1988**

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS
DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

SINTESIS
Y
ACTIVIDAD FARMACOLOGICA
DE NUEVOS DERIVADOS DEL
TRIPTOFANO

M E M O R I A
que para optar al grado de Doctor en Ciencias Químicas
P R E S E N T A

Mercedes Garrido Pérez
Madrid 1985

A Victor
A mis padres

II

El presente trabajo ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid. El tema ha sido propuesto y dirigido por los Profesores Drs. D. Miguel Fernández Braña y Dña. María Luz López Rodríguez, a quienes deseo expresar mi más profundo agradecimiento.

Hago extensivo este, a los Profesores Dr. D. Rafael Pérez Alvarez-Ossorio y Dr. D. José Luis Soto Cámara, por su acogida en el Departamento de Química Orgánica.

Mi agradecimiento a mis compañeros de laboratorio, por su constante apoyo y de manera especial al Dr. D. Antonio Martínez Sanz y a D. Juan Andrés Cereceda Pérez, por su ayuda y contribución a esta Tesis.

Finalmente, deseo agradecer a D. Jesús Garrido, Jefe del Departamento de Farmacología de Laboratorios Made, la realización de las pruebas biológicas.

Y a todos aquellos amigos y compañeros del Departamento que durante este tiempo me han ayudado de una u otra forma, haciendo posible el feliz término de este trabajo.

III

I N D I C E

	<u>Página</u>
1.- INTRODUCCION -----	1
1.1. BIBLIOGRAFIA -----	5
2.- α -ALQUILTRIPTOFANOS -----	7
2.1. ANTECEDENTES -----	8
2.1.1. Síntesis generales de α -alquil- α - aminoácidos -----	9
2.1.2. Síntesis de α -alquiltriptófanos -----	17
2.1.3. Síntesis de α -alquil-5-hidroxitrip- tófanos -----	19
2.2. PLAN DE TRABAJO -----	21
2.2.1. Síntesis de α -alquiltriptófanos -----	22
2.2.1.1. Resultados y discusión -----	26
2.2.2. Síntesis de α -alquil-5-hidroxitrip- tófanos -----	59
2.2.1.1. Resultados y discusión -----	60
2.3. PARTE EXPERIMENTAL -----	63
2.3.1. Síntesis de L-triptofanato de me- tilo -----	64

IV

Página

2.3.2.	Síntesis de N_b -benciliden-L-triptofanato de metilo -----	65
2.3.3.	Síntesis de α -metiltriptofanato de metilo -----	66
2.3.4.	Síntesis de α -etiltriptofanato de metilo -----	68
2.3.5.	Síntesis de N_b -dimetilaminometilen-L-triptofanato de metilo -----	70
2.3.6.	Síntesis de N_b -dimetilaminometilen-L-triptofanato de etilo -----	71
2.3.7.	Síntesis del hidroyoduro de α, N_a -dimetil- N_b -dimetilaminometilen-L-triptofanato de metilo -----	72
2.3.8.	Síntesis del hidroyoduro de α, N_a -dimetil- N_b -dimetilaminometilen-L-triptofanato de etilo -----	73
2.3.9.	Síntesis de α -(1,2-difeniletil)-L-triptofanato de metilo -----	74
2.3.10.	Síntesis de 3-alil-3-metoxicarbonil-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidro- β -carbolina -----	76
2.3.11.	Síntesis de 4-amino-5-(3-indolil)-4-metoxicarbonilpentaonato de metilo --	77
2.3.12.	Síntesis de α, N_a -dicianoetil-L-triptofanato de metilo -----	79
2.3.13.	Reacción de N_b -benciliden-L-triptofanato de metilo con 3-aminocrotonato de etilo -----	80
2.3.14.	Reacción del 5-hidroxi-L-triptófano con cloruro de hidrógeno en metanol --	81
2.3.15.	Reacción del 5-hidroxi-L-triptófano con carbonato de cesio -----	81

	<u>Página</u>
2.3.16. Reacción del 5-hidroxi-L-triptófano con diazometano -----	82
2.3.17. Síntesis de 5-hidroxi-L-triptofanato de etilo -----	82
2.3.18. Síntesis de 5-hidroxi-N _b -dimetil- aminometilen-L-triptófano -----	83
2.3.19. Reacción del 5-hidroxi-N _b -dimetil- aminometilen-L-triptófano con cloruro de hidrógeno en metanol.-----	84
2.4. BIBLIOGRAFIA -----	85
3. DERIVADOS DEL L-TRIPTOFANO Y 5-HIDROXI-L- TRIPTOFANO FUNCIONALIZADOS -----	89
3.1. REACCIONES DEL TRIPTOFANO Y 5-HIDROXI- TRIPTOFANO CON CIANATOS E ISOCIANA- TOS -----	90
3.1.1. ANTECEDENTES -----	91
3.1.1.1. Reacciones de α-aminoácidos con cianatos e isocianatos-----	92
3.1.1.2. Reacciones del triptófano y 5-hidroxitriptófano con cia- natos e isocianatos -----	95
3.1.1.2.1. Reactividad del triptófano--	95
3.1.1.2.2. Reactividad del 5-hidroxi- triptófano -----	98
3.1.2. PLAN DE TRABAJO -----	99
3.1.3. RESULTADOS Y DISCUSION -----	100

VI

	<u>Página</u>
3.1.3.1. Reacciones del L-triptófano con isocianatos de alquilo -----	100
3.1.3.2. Reacciones del 5-hidroxi-L-triptófano con isocianatos de alquilo -----	115
3.2. α -HIDRAZINOACIDOS -----	127
3.2.1. ANTECEDENTES -----	128
3.2.1.1. Síntesis de α -hidrazinoácidos --	129
3.2.1.1.1. Síntesis del ácido 2-hidrazino-3-(3-indolil)propiónico -----	132
3.2.1.1.2. Síntesis del ácido-2-hidrazino-3-(5-hidroxi-3-indolil)propiónico -----	133
3.2.2. PLAN DE TRABAJO -----	136
3.2.2.1. Síntesis de ácidos 2-hidrazino-3-(3-indolil)propiónicos -----	137
3.2.2.1.1. Resultados y discusión -----	138
3.3. PARTE EXPERIMENTAL -----	146
3.3.1. Reacción del L-triptófano con isocianato de metilo. Síntesis de 3-metil-5-(3-indolilmetil)hidantoina -----	147
3.3.2. Reacción del L-triptófano con isocianato de etilo -----	148
a) Síntesis del ácido 2-[(3-etil-4,4-dimetil-2-oxo)-1,3-diazetidínil]-3-(3-indolil)propiónico -----	148

VII

	<u>Página</u>
b) Síntesis de 3-etil-5-(3-indolil- metil)hidantoina -----	149
3.3.3. Reacción del L-triptófano con iso- cianato de n-propilo. Síntesis del ácido 2-[(3-n-propil-4,4-dimetil- 2-oxo)-1,3-diazetidínil]-3-(3-in- dolil)propiónico -----	150
3.3.4. Reacción del L-triptófano con iso- cianato de isopropilo. Síntesis del ácido 2[(3-isopropil-4,4-di- metil-2-oxo)-1,3-diazetidínil]-3- (3-indolil)propiónico -----	151
3.3.5. Reacción del L-triptófano con iso- cianato de t-butilo. Síntesis de 3-t-butil-5-(3-indolilmetil)hi- dantoina -----	152
3.3.6. Reacción del N _b -benciliden-L-trip- tofanato de metilo con isocianato de metilo -----	153
3.3.7. Reacción del N _b -benciliden-L-trip- tofanato de metilo con isocianato de etilo -----	153
3.3.8. Reacción del N _b -dimetilaminometi- len-L-triptofanato de metilo con isocianato de metilo. Síntesis de 3-metil-5-(3-indolilmetil)hi- dantoina -----	154
3.3.9. Reacción del 5-hidroxi-L-triptó- fano con isocianato de metilo. Síntesis de 5-hidroxi-N _b -metil- carbamoil-L-triptófano -----	155

VIII

	<u>Página</u>
3.3.10. Reacción del 5-hidroxi-L-triptófano con isocianato de etilo. Síntesis del ácido 3-(5-hidroxi-3-indolil)-2-[(3-etil-4,4-dimetil-2-oxo)-1,3-diazetidil]propiónico. -----	156
3.3.11. Reacción del 5-hidroxi-L-triptófano con isocianato de n-propilo. Síntesis del ácido 3-(5-hidroxi-3-indolil)-2-[(3-n-propil-4,4-dimetil-2-oxo)-1,3-diazetidil]propiónico --	157
3.3.12. Reacción del 5-hidroxi-L-triptófano con isocianato de isopropilo. Síntesis del ácido 3-(5-hidroxi-3-indolil)-2-[(3-isopropil-4,4-dimetil-2-oxo)-1,3-diazetidil]propiónico -----	158
3.3.13. Reacción del 5-hidroxi-L-triptófano con isocianato de α -butilo -----	159
3.3.14. Síntesis del ácido 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolina-3-carboxílico--	160
3.3.15. Reacción del ácido 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolina-3-carboxílico con isocianato de metilo. Síntesis de 2-metil-9-hidroxi-1,2,3,4,5,11,11a-heptahidroimidazo[1,5-b]- β -carbolin-1,3-diona -----	160
3.3.16. Reacción del ácido 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolina-3-carboxílico con isocianato de etilo. Síntesis de - 2-etil-9-hidroxi-1,2,3,4,5,11,11a-heptahidroimidazo-[1,5-b]- β -carbolin-1,3-diona-----	161

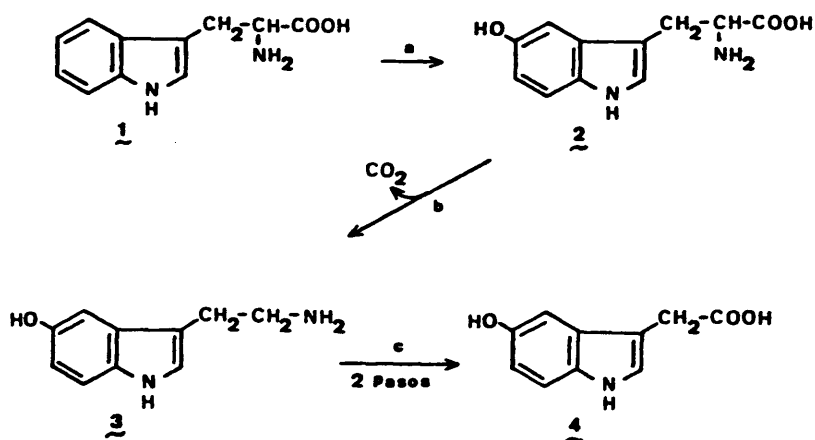
IX

	<u>Página</u>
3.3.17. Síntesis de N _b -carbamoil-L-triptó- fano -----	162
3.3.18. Síntesis del ácido 2-hidrazino-3-(3- indolil)propiónico -----	163
3.3.19. Síntesis de 5-(5-hidroxi-3-indolil- metil)hidantoína -----	164
3.3.20. Síntesis de N _b -carbamoil-5-hidroxi- L-triptófano -----	165
3.4. BIBLIOGRAFIA -----	167
4.- PRUEBAS BIOLÓGICAS -----	171
4.1. ACTIVIDAD "IN VITRO" -----	172
4.1.1. Técnica -----	173
4.1.2. Resultados -----	176
4.2. ACTIVIDAD "IN VIVO" -----	178
4.2.1. Fundamento -----	179
4.2.2. Técnica -----	179
4.2.3. Resultados -----	180
4.3. BIBLIOGRAFIA -----	183
5.- CONCLUSIONES -----	185

1.- INTRODUCCION

Desde hace varios años vienen apareciendo en la literatura diversos trabajos relacionados con la formación^{1,2} y metabolismo^{1,3,4} de la serotonina, así como sobre su papel en las enfermedades mentales⁵, hipertensión⁶, procesos inflamatorios⁷ y funciones gastrointestinales⁸.

Una de las principales rutas metabólicas del triptófano **1** es su transformación en serotonina **2** y posteriormente en el metabolito de ésta, el ácido 5-hidroxiindolacético **4**.

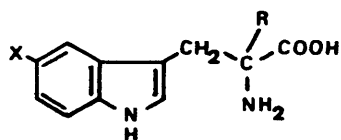


- a.- Triptofanhidroxilasa
 b.- 5-hidroxitriptofanodecarboxilasa
 c.- Monoaminoxidasas (M.A.O.)

En ciertos trastornos mentales, como la depresión, se han encontrado niveles de serotonina intracerebral por debajo de los valores normales, por lo que se ha procurado interferir el camino metabólico anterior con vistas a con-

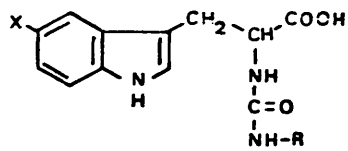
seguir y mantener los niveles elevados de esta amina. Una de las soluciones consiste en la utilización de inhibidores de la monoaminoxidasa^{9,10}, que impiden la acción de la enzima destructora ó en la administración de su precursor, el 5-hidroxi-L-triptófano^{5b,11,12} ó alguno de sus derivados^{13,14}, que al pasar fácilmente la barrera hematoencefálica, producen rápidamente un aumento de los niveles de serotonina y de su metabolito en diversas zonas cerebrales.

Dado que los α -alquiltriptófanos, podrían representar fuentes potenciales de α -alquiltriptaminas en el cerebro¹⁵, se ha considerado la síntesis de una serie de derivados α -alquilados del L-triptófano y 5-hidroxi-L-triptófano ξ , los cuales podrían actuar a su vez como antagonistas de la serotonina o como inhibidores competitivos de la monoaminoxidasa, si estos precursores son capaces de pasar la barrera hematoencefálica.



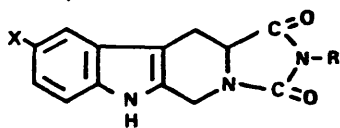
5 X=H,OH

Así mismo, el conocimiento de la actividad depresora a nivel del sistema nervioso central^{16a} de compuestos que portan en su molécula grupos ureído, nos ha justificado la obtención de derivados del L-triptófano y 5-hidroxi-L-triptófano ξ , que contengan dichos grupos en su molécula, ya que se pueden considerar como homólogos de cadena abierta de las hidantoinas.



6 X = H, OH

Por otra parte, el hecho de que determinados derivados indólicos, especialmente β -carbolinas hayan mostrado propiedades antidepresivas^{16b} y neurolépticas^{16c}, nos ha llevado a la síntesis de derivados β -carbolínicos del L-triptófano y 5-hidroxi-L-triptófano del tipo 7.



7 X = H, OH

1.1.-BIBLIOGRAFIA

- 1.- a) Udenfriend, S.; Weissbach, H.; Bogdanski, D.F.; Ann. N. Y. Acad. Sci. 1957, 66, 602. b) J. Biol. Chem. 1957, 224, 803.
- 2.- Wurtman, R. J.; Pat. USA. n° . 4,377,595. (1983), [C.A. 98: 214619 (1984)]
- 3.- a) Blashko, H.; Biochem. J. 1952, 52, 10. b) Sjoerma, A.; Smith, T.E.; Stevenso, T.D.; Udenfriend, S.; Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1955, 89, 36. c) Mcisaac, W.M.; Page, I.; J. Biol. Chem. 1959, 234, 858.
- 4.- Tracqui, P.; Morot-Gaudry, Y.; Staub, J.F.; Brezillon, P.; Perault-Staub, A.M.; Bourgoïn, S.; Hamün, M.; Am. J. Physiol. 1983, 2, 244.
- 5.- a) Gaddum, J.M.; Ciba Foundation Symposium on Hypertension, Humoral and Neurogenic Factors. Little Brown and Company (Boston), 1954, pag. 75. b) Woolley, D.W.; - Shaw, E.; Proc. Nat. Acad. Sci. 1954, 40, 228. c) - Brodie, B.B.; Shore, P.A.; Ann. N. Y. Acad. Sci. 1957, 66, 631.
- 6.- a) Page, I.; McCubbin, J.W.; Circulation Res. 1957, 1, 354. b) Woolley, D.W.; Shaw, E.; Science, 1956, 124, 34.
- 7.- a) Fink, M.A.; Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1956, 92, 673
b) Udenfriend, S.; Shore, P.A.; Bogdanski, D.F.; Weissbach, H.; Brodie, B.B.; Recent. Progress in Hormone Research. Vol. 13. pag. 4. c) Spector, W.C.; Willoughby, D.A.; Nature, 1957, 179, 318.
- 8.- a) Bulbring, E.; Lin, R.C.Y.; J. Physiol. 1958, 140.

381. b) Warner, R.R.P.; J. Mt. Sinai Hosp. N. Y. 1959, 26, 450.
- 9.- Spector, S.; Brodie, B.B.; Science, 1957, 126, 1063.
- 10.- Udenfriend, S.; Trabajo presentado en el "1st Medicinal Chemistry Symposium," East Lansing, Michigan. Junio 1958.
- 11.- Woolley, D.W.; Science 1957, 125, 752.
- 12.- Praag, V.; Herman, M.; Mod. Probl. Pharmacopsychiatry, 1982, 18, 117.
- 13.- Madras, B.K.; Sourkes, T.L.; Biochemical Pharmacology, 1968, 17, 1037.
- 14.- Mikhailova, T.V.; Chizhikova, V.G.; Gilev, A.P.; - Farmakol. Toksikol. 1969, 32, 180.
- 15.- Heinzelman, R.V.; Anthony, W.C.; Lyttle, D.A.; Szmuszkovicz, J.; J. Org. Chem. 1960, 25, 1545.
- 16.- Burger's Medicinal Chemistry. Manfred. E. Wolff. Cuarta Edición. parte III. John. Wiley and Sons. Nueva York - (1981). a) pag. 839-84. b) pag. 941. c) pag. 1050.

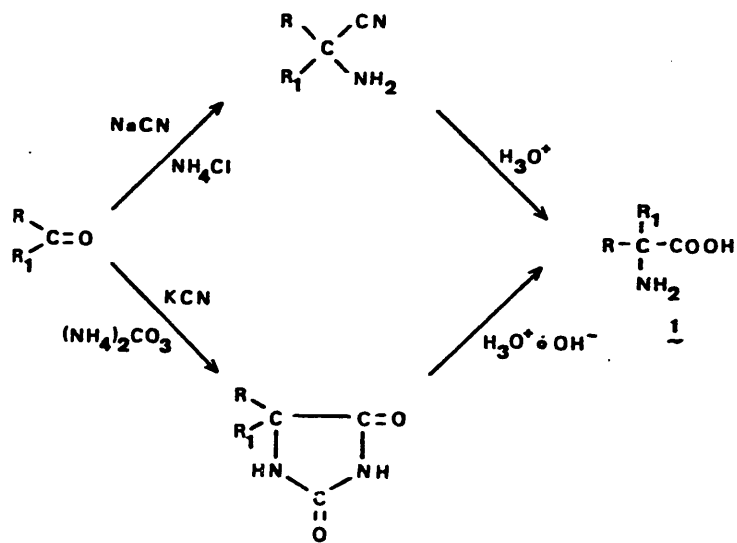
2. - α -ALQUILTRIPTOFANOS

2.1.- ANTECEDENTES

2.1.- ANTECEDENTES

2.1.1. Síntesis generales de α -alquil- α -aminoácidos

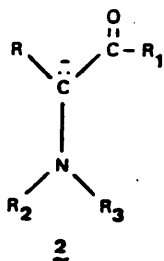
Las rutas clásicas más utilizadas en la síntesis de α -alquil- α - aminoácidos λ , consisten en el empleo de las reacciones de Strecker ó Bucherer¹⁻³ a partir de las correspondientes cetonas. (Esquema I).



Esquema I

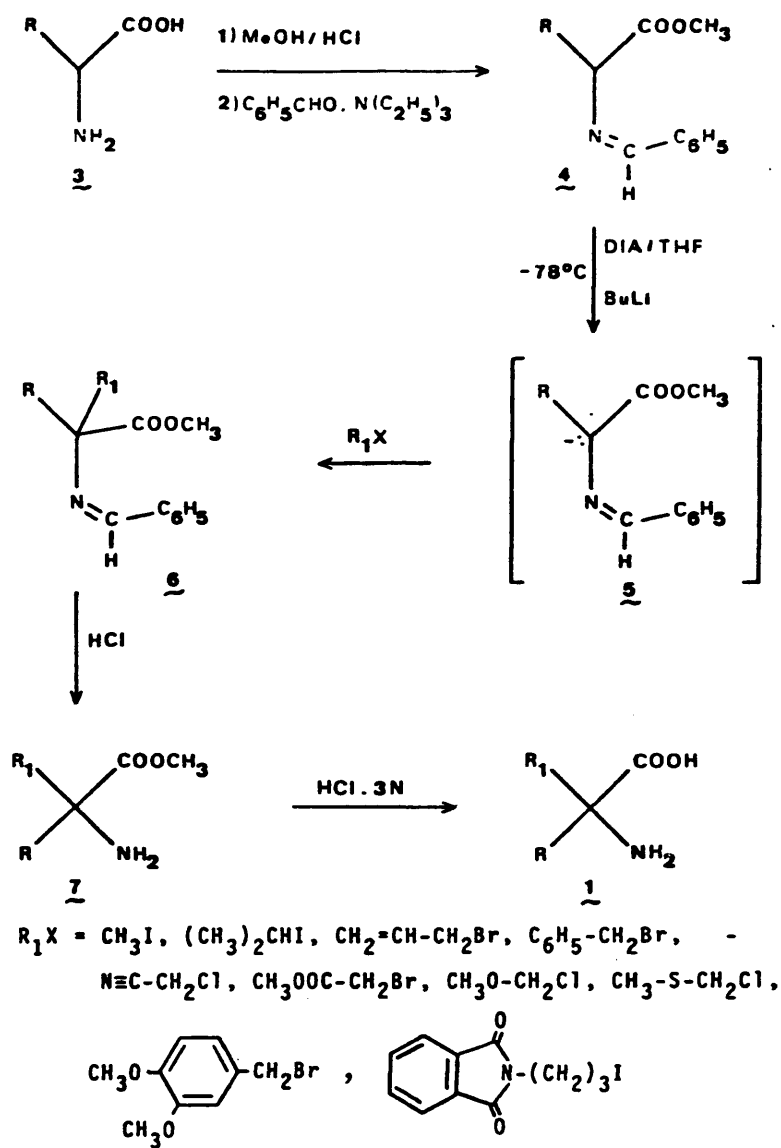
Debido a que estos métodos exigen condiciones drásticas de hidrólisis de los intermedios (α -aminonitrilos ó hidantoinas) que no son siempre compatibles con la posible existencia de funciones sensibles presentes en la molécula⁴, se han desarrollado diversos procedimientos basados en la alquilación de aniones del tipo λ , en el cual, los grupos -

protectores sobre las funciones carbonilo y amino sirven al mismo tiempo para activar la posición α del α -aminoácido.



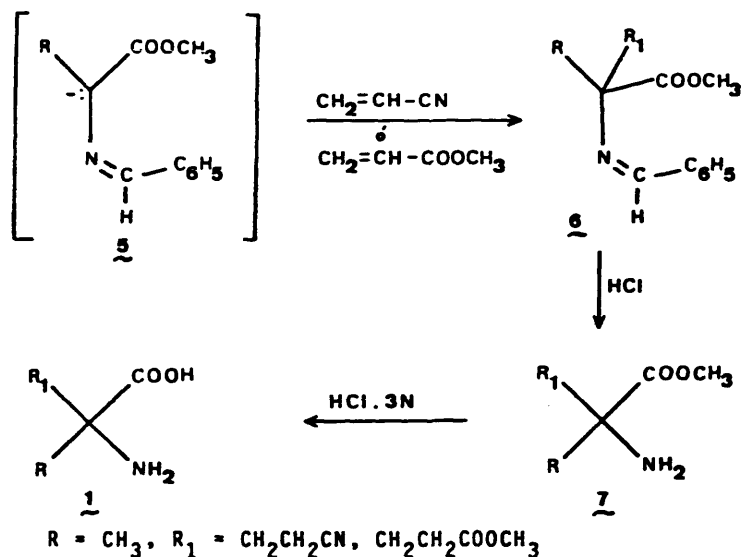
Así, se han utilizado satisfactoriamente en la síntesis de α -alquil- α -aminoácidos sustituidos, los aniones de α -isociano esteres ($\text{R}_1 = \text{OEt}$, $\text{R}_2, \text{R}_3 = =\text{C}$)⁵, azlactonas ($\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3 = \overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{C}_6\text{H}_5$)⁶, α -nitroesteres ($\text{R}_1 = \text{OEt}$, $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{O}$)⁷, α -[Bis(alquiltio)metilenamino]esteres ($\text{R}_1 = \text{OEt}$, $\text{R}_2, \text{R}_3 = =\text{C}(-\text{SR})_2$)⁸, y α -bencilidenaminolactamas ($\text{R}_1 = \text{N}$, $\text{R}_2, \text{R}_3 = =\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$)⁹.

En esta línea de trabajo, Bey y Vevert¹⁰ han investigado el uso del ester metílico de la base de Schiff de α -aminoácidos λ como un sintón general¹¹ para la síntesis de α -alquil- α -aminoácidos μ . El ester metílico de la base de Schiff λ , fácilmente asequible en dos pasos a partir de los correspondientes α -aminoácidos ξ es transformado en el anión ζ , que reacciona suavemente con haluros de alquilo para dar regioespecíficamente los α -alquilderivados correspondientes (Esquema II). Por este procedimiento, Bey y Vevert obtuvieron una serie de α -alquilderivados de la alanina del tipo μ ($\text{R} = \text{CH}_3$) y bencilidenornitina μ ($\text{R} = -(\text{CH}_2)_3\text{N}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$) con rendimientos superiores al 75%.



Esquema II

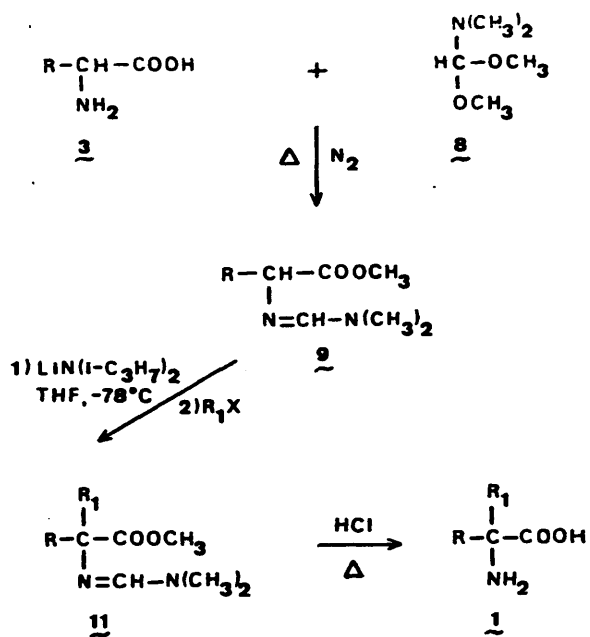
Así mismo, dichos autores comprobaron que el anión del ester metílico de la base de Schiff **5**, mediante adición de Michael al acrilonitrilo y al acrilato de metilo (cantidades catalíticas de tritón B en metanol-benceno) origina cuantitativamente el aducto **6** ($R = \text{CH}_3$ y $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ ó $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$) que es fácilmente hidrolizado a los α -aminoácidos- α -funcionalizados correspondientes. (Esquema III).



Esquema III

En este mismo orden de ideas, Fitt y Gschwend¹² pusieron a punto en 1977 un método mediante el cual no es necesaria una secuencia laboriosa para la protección del α -aminoácido. Dicho procedimiento consiste en la obtención del ester metílico de la formamida del (\pm) α -aminoácido **9** mediante la protección simultánea de los grupos carboxilo y amino con el dimetilacetal de la dimetilformamida **8**. Así, el anión **10** es suficientemente reactivo como para reaccionar con yoduros de alquilo, haluros alílicos y determinados epó-

xidos, originando 11 con excelentes rendimientos. (Esquema IV).



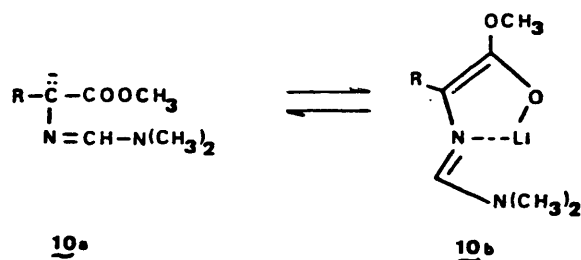
R = H, CH₃-S-CH₂-CH₂-, C₆H₅-, C₆H₅-CH₂-...

R₁ = CH₃-, n-C₃H₇-, pCl-C₆H₄-CH₂-, C₆H₅-CH=CH-CH₂-.

X = Cl, Br, I.

Esquema IV

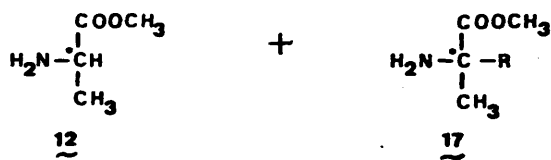
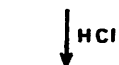
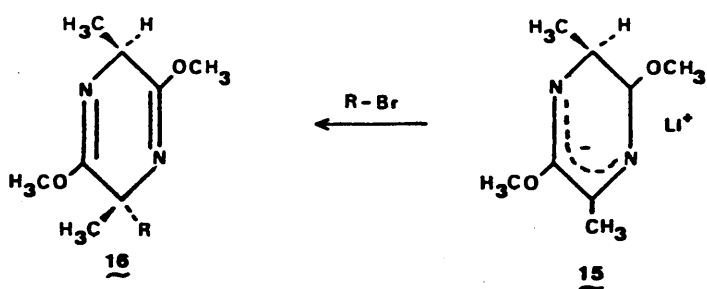
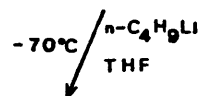
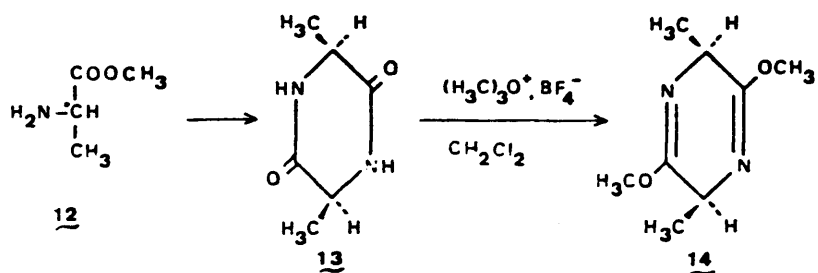
Dichos autores suponen que la desprotonación de **9** da inicialmente **10a** que rápidamente se tautomeriza al enolato de litio **10b**, cuya formación está muy favorecida por el efecto de quelación debido al par de electrones del nitrógeno imínico.



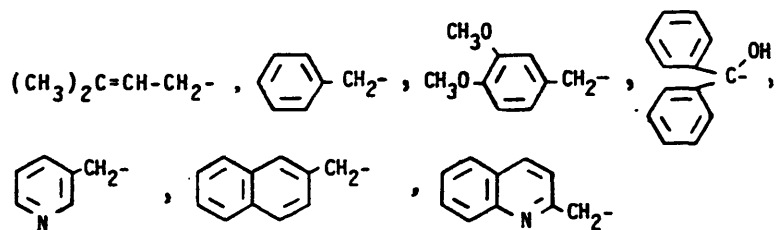
Esta secuencia permite la α -alquilación de α -aminoácidos en tres etapas:

- 1.- La protección simultánea de ambos grupos funcionales con dimetilformamidimetilacetal.
- 2.- La α -alquilación ó adición de Michael.
- 3.- La hidrólisis ácida.

Schöllkopf y col.¹³⁻¹⁵ aportan una síntesis de α -metil- α -aminoácidos, vía intermedios heterocíclicos. El ester metílico de la L-alanina **12** es convertido en la dicetopiperacina **13**, la cual es O-metilada con tetrafluorborato de trimetiloxonio, originando (3S, 6S)-2,5-dimetoxi-3,6-dimetil-3,6-dihidropirazina **14** de alta pureza óptica (baja racemización). La alquilación del anión litiado **15** con varios tipos de haluros de alquilo conduce con una inducción asimétrica elevada a la formación de 3(R)-alquil-3,6-dihidropirazinas **16**, que por hidrólisis suave da lugar a los (R)- α -metil- α -aminoácidos **17** y al ester metílico de la L-alanina **12**. (Esquema V).



$R = \text{C}_2\text{H}_5^- , i\text{-C}_3\text{H}_7^- , n\text{-C}_7\text{H}_{15}^- , \text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2^- , \text{CH}\equiv\text{C}-\text{CH}_2^- ,$

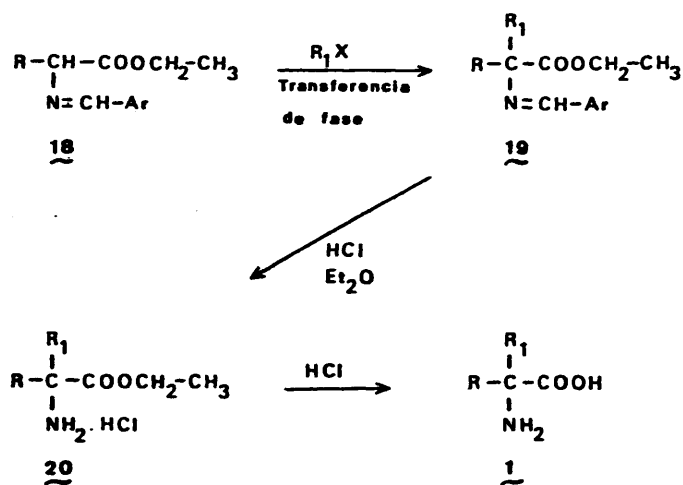


Esquema V

Posteriormente estos autores¹⁶ utilizan el método anterior, usando L-valina como agente quiral auxiliar.

O'Donnell y col^{17,18} prepararon los α -alquilderivados de alanina, fenilalanina, p-clorofenilalanina, p- y m-tirosina, valina, isoleucina y L-dopa, mediante un procedimiento de transferencia de fase.

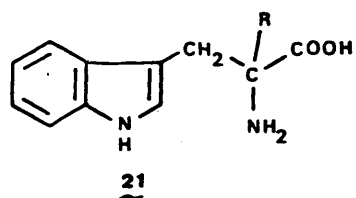
Este método consiste en la alquilación del ester etílico de las bases de Schiff derivadas de aldehidos aromáticos 18 utilizando sulfato ácido de tetrabutilamonio - como agente de transferencia en un sistema de dos fases líquido-líquido ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/10\% \text{ NaOH}$) ó sólido-líquido ($\text{KOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ó CH_3CN). La base de Schiff alquilada del α -aminoácido 19, no aislada del medio de reacción, se hidroliza para obtener el hidrocloreto del amino ester 20, que posteriormente conduce al α -alquil- α -aminoácido 1. (Esquema VI).



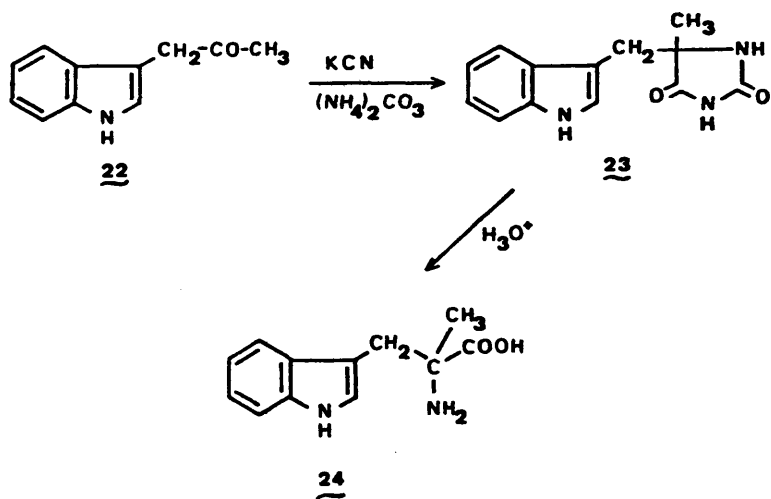
Esquema VI

2.1.2. Síntesis de α -alquiltriptófano

El único α -alquiltriptófano de estructura general 21 del que hemos encontrado referencias en la bibliografía es el correspondiente al metil derivado.

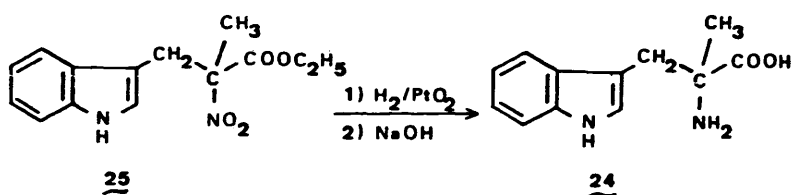


El primer método descrito fué realizado en 1956 por Pfister y col.¹⁹, los cuales mediante una reacción de Bucherer, partiendo de la 3-indolilacetona 22, vía la hidantoina 23, llegaron al α -metiltriptófano 24 (Esquema VII).



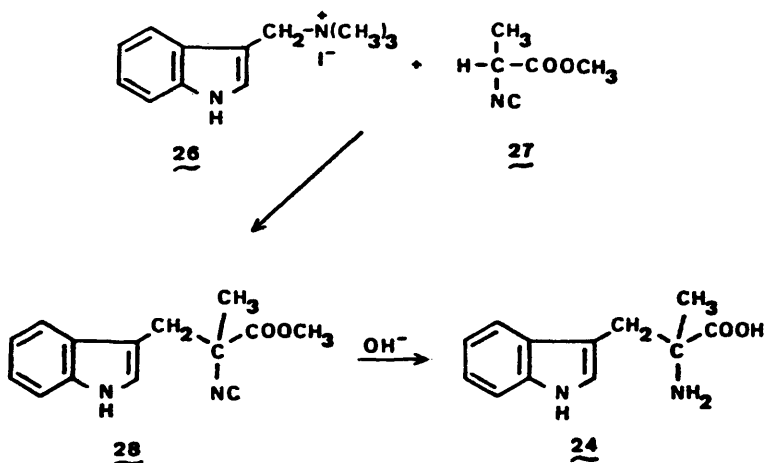
Esquema VII

Heinzelman y col²⁰, obtuvieron 24 por reducción y saponificación del α -nitro- α -metil- β -(3-indolil)propionato de etilo 25, preparado a partir de la correspondiente gramina por tratamiento con α -nitropropionato de etilo. (Esquema VIII).



Esquema VIII

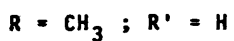
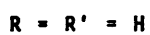
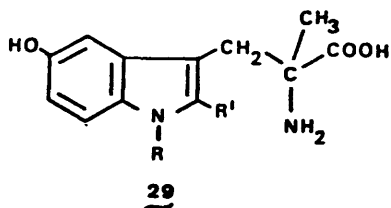
En 1974, Suzuki y col²¹, prepararon 24 por reacción de yoduro de metilgramina 26 con α -isocianopropionato de metilo 27 y posterior hidrólisis en medio básico. (Esquema IX).



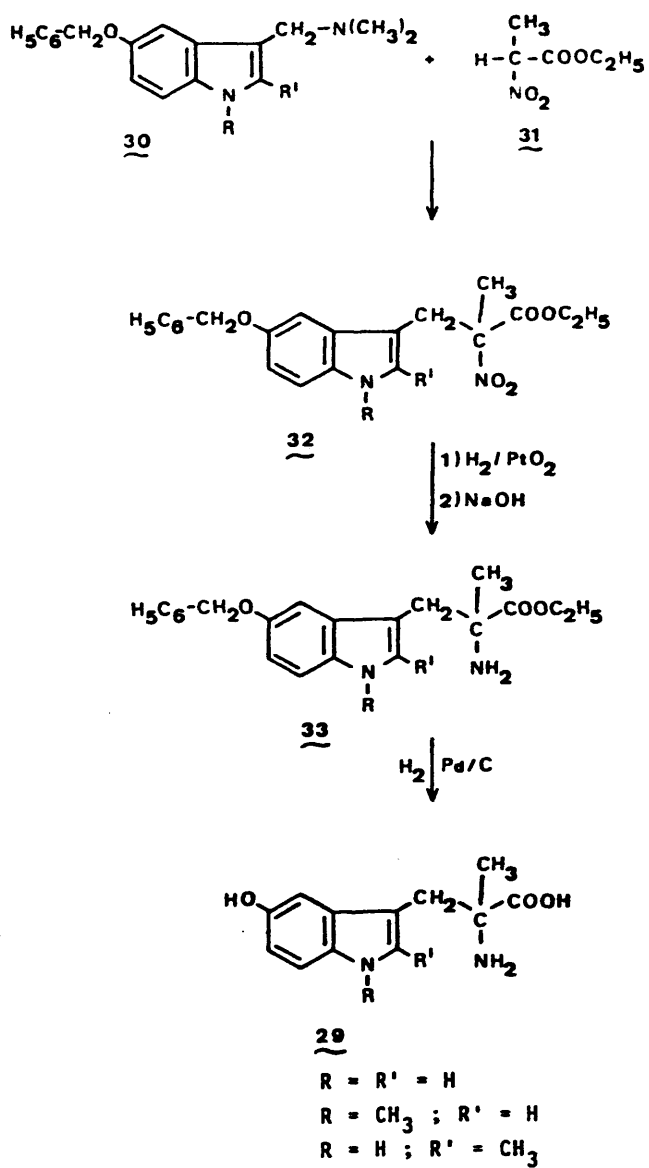
Esquema IX

2.1.3. Síntesis de α -alquil-5-hidroxitriptófanos.

La revisión bibliográfica de α -alquil-5-hidroxitriptófanos puso de manifiesto la existencia de tres derivados α -metilados del 5-hidroxi-L-triptófano de fórmula general 29.



La síntesis fué realizada en 1960 por Heinzelman y col.²⁰ a partir de las correspondientes gramíneas sustituidas 30 por tratamiento con α -nitropropionato de etilo 31 (Esquema X).



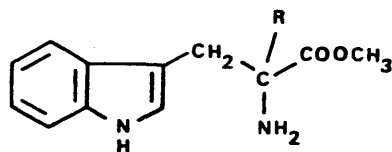
Esquema X

2.2.- PLAN DE TRABAJO

2.2.- PLAN DE TRABAJO

2.2.1. Síntesis de α -alquiltriptófanos.

Teniendo en cuenta la inestabilidad del α -metiltriptófano 24 debido al carácter higroscópico que presenta por poseer el grupo carboxilo libre²⁰, nos propusimos la síntesis de compuestos de estructura general 34 donde el grupo carboxilo estuviera protegido en forma de ester metílico.



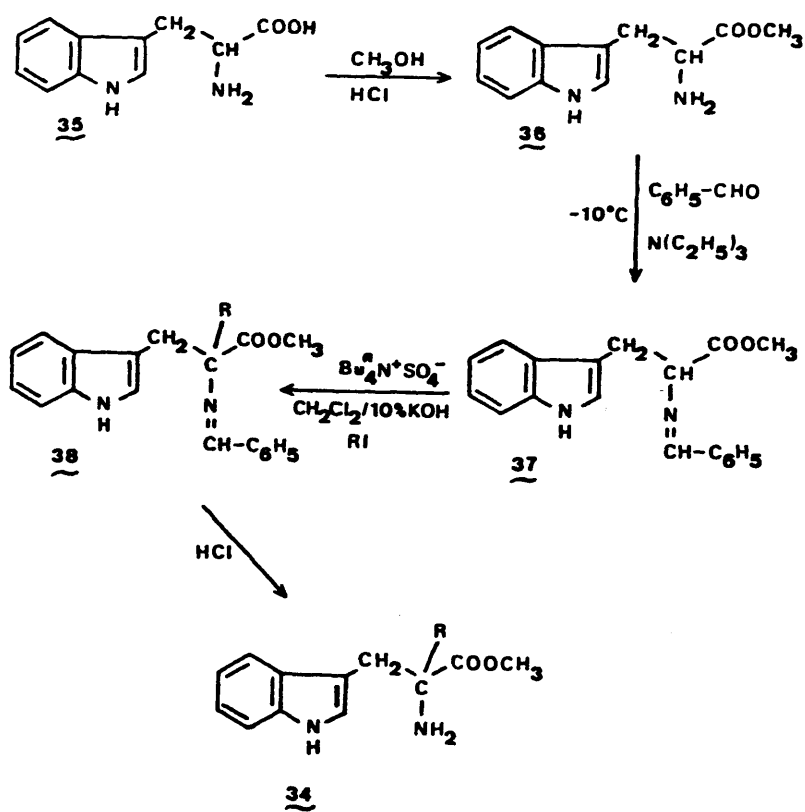
34

Debido a que ninguno de los procedimientos descritos para la síntesis de α -alquil- α -aminoácidos (ver apartado 2.1. 1.) se han llevado a cabo con el triptófano como sustrato, nos propusimos realizar un estudio comparativo de los tres métodos más utilizados con el objeto de conocer cual de ellos conduciría a resultados más satisfactorios.

En primer lugar, consideramos la utilización del método de transferencia de fase de O'Donell y col^{17,18}-procedimiento más sencillo de los propuestos para la síntesis de α -alquil- α -aminoácidos, aunque adolece del inconveniente de que dicho método transcurre con total racemización-.

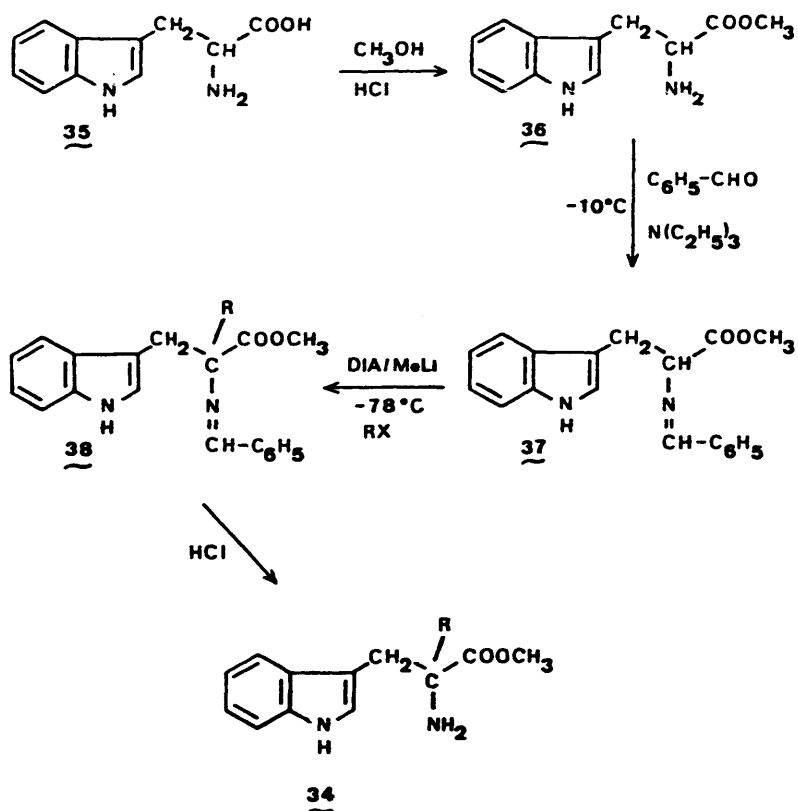
La alquilación del ester metílico de la base de Shiff 37 en presencia de sulfato ácido de tetrabutilamonio como agente de transferencia en un sistema de dos fases líquido-

líquido ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/10\% \text{KOH}$) podría conducir a la formación de compuestos de estructura general 34 (Esquema XI).



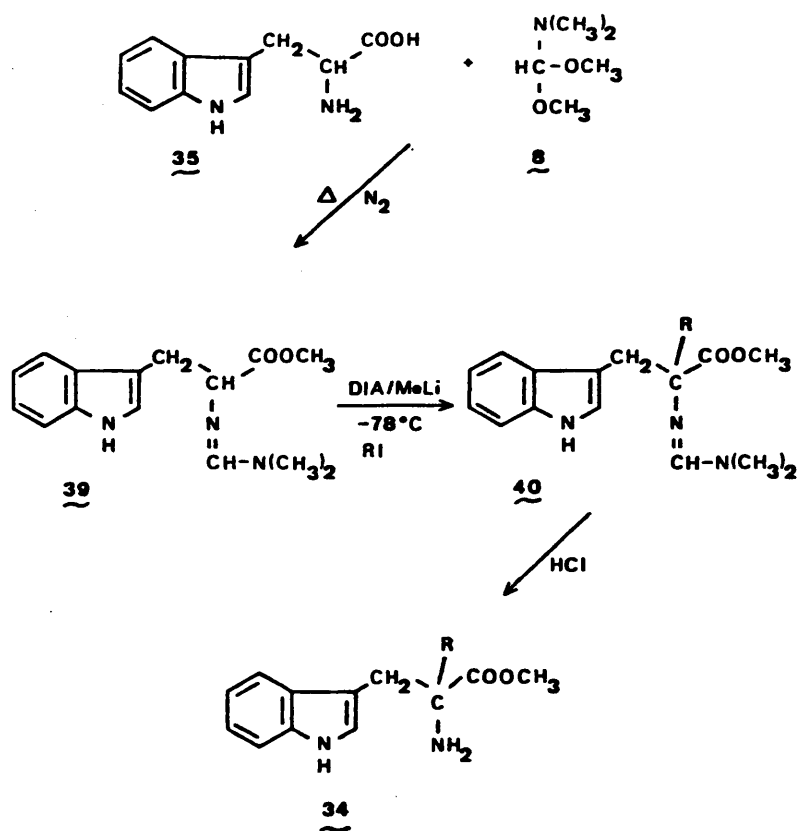
Esquema XI

En segundo lugar, la viabilidad de los métodos de Bey y Vevert¹⁰ (Esquema XII) ó de Fitt y col¹² (Esquema XIII) podrían constituir procedimientos adecuados para la sín-



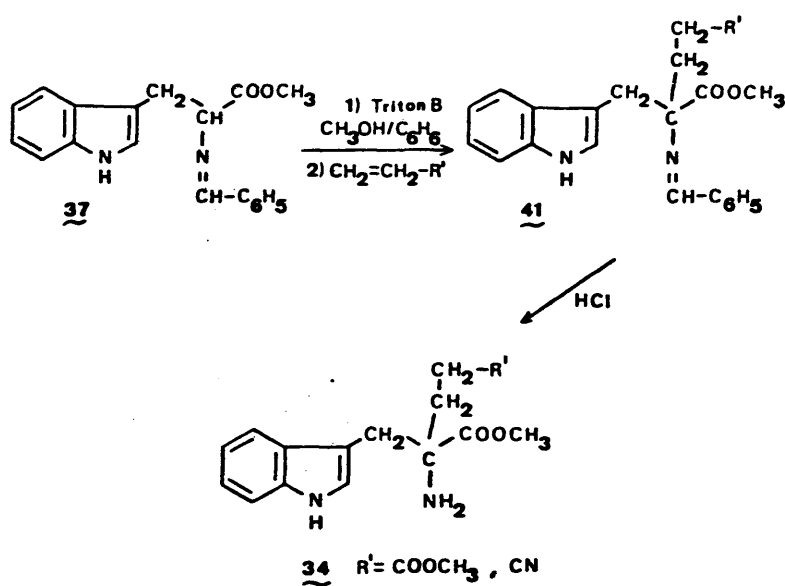
Esquema XII

tesis de 34, ya que los grupos protectores sobre el carbonilo y el amino servirían al mismo tiempo para activar la posición α del L-triptófano. El método de Fitt y col., mediante la reacción del L-triptófano 35 con el dimetilacetal de la dimetilformamida 8, presentaría la ventaja de reducir el número de pasos de la secuencia sintética al conseguir la protección simultánea de los grupos carboxilo y amino.



Esquema XIII

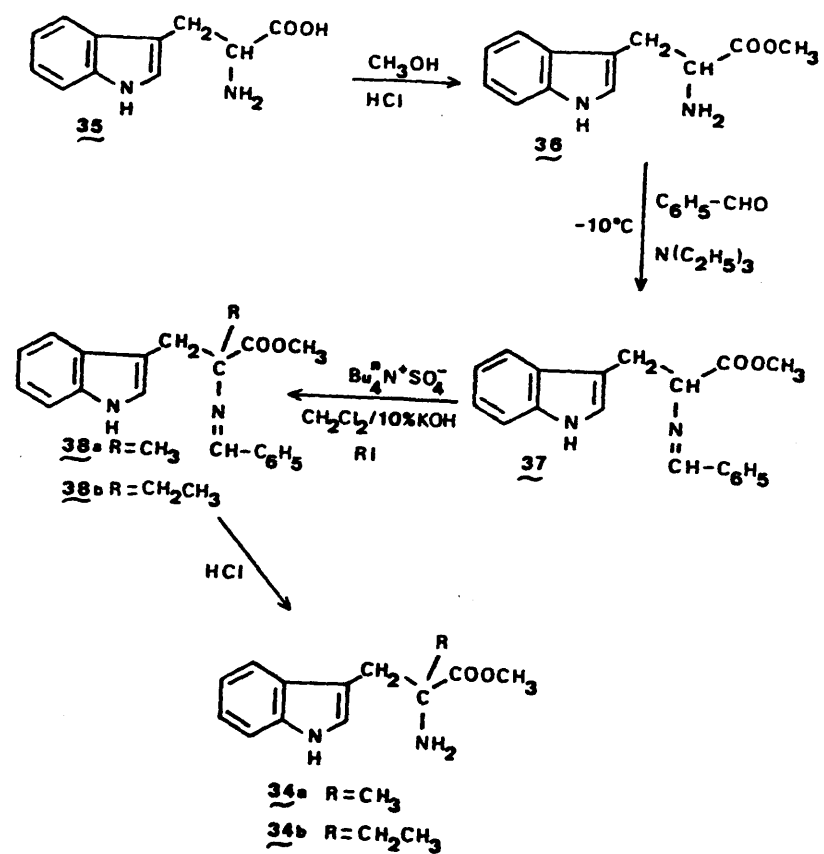
Por último y siguiendo los trabajos de Bey Vevert¹⁰ de adición de Michael a determinadas bases de Schiff de α -aminoácidos, se estudiará la reacción de 37 con acrilato de metilo y acrilonitrilo, con el fin de obtener 34 con R igual a metoxicarboniletilo y cianoetilo. (Esquema XIV).



Esquema XIV

2.2.1.1. Resultados y discusión

Siguiendo el método de O'Donell y col.^{17,18}, según se recoge en el Esquema XV se han sintetizado los ésteres metílicos del α -metil y α -etiltryptófano 34a y b.



Esquema XV

El ester metílico del L-triptófano 36 se obtiene por esterificación de 35 siguiendo el método descrito por Kanaka y col.²². El tratamiento de 36 con benzaldehído en medio básico proporciona el N_b-benciliden-L-triptofanato de metilo 37 ²³.

Por este procedimiento no se detecta (cromatografía en capa fina) como subproducto de reacción la formación de la mezcla de los diastereoisómeros RS y RR del 1-fenil-1,2,3,4-tetrahidro- β -carbolina-3-carboxilato de metilo^{23a}, obteniéndose solo 37 en el medio básico de la reacción.

El tratamiento del N_b-benciliden-L-triptofanato de metilo 37 en el sistema líquido-líquido - CH₂Cl₂/10% KOH -, usando sulfato ácido de tetrabutilamonio como agente de transferencia de fase y yoduro de metilo ó etilo como agentes alquilantes proporciona $38a$ y b , productos no aislados del medio de reacción, que sometidos a hidrólisis ácida originan los correspondientes α -metil y α -etiltriptofanatos de metilo $38a$ y b , cuyos rendimientos (Método A) y principales datos analíticos y espectroscópicos se recogen en las tablas I, II y III.

En segundo lugar, se ha llevado a cabo la aplicación del método de Fitt y col.¹², el cuál, como ya se había indicado con anterioridad, representa sobre el de Bey y Vevert¹⁰ (ver apartado 2.1.1.) la ventaja adicional de conseguir simultáneamente la protección de los grupos carboxilo y amino, mediante el uso de los dialquilacetales de la dimetilformamida 8 y 42 .

Tabla I. Datos analíticos de 34a y b

Compuesto	R	disolvente cristalización	P.f. °C		Rto. (%)	
			Método A	Método B	Método A	Método B
34a	CH ₃	ciclohexano	132-134	135-137	16	66
34b	CH ₂ -CH ₃	ciclohexano	102-104	105-107	14	45

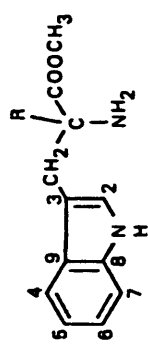
Tabla II. Absorciones de IR (ν/cm^{-1}) y desplazamientos de $^1\text{H-RMN}$ (δ/ppm) mas característicos de 34a y b.

Compuesto	IR ^a (ν/cm^{-1})		$^1\text{H-RMN}^b$ (δ/ppm)							
	NH ₂	NH	C=O	CH ₃	CH ₂	OCH ₃	Indol	NH		
34a	CH ₃	3340,3290	3140	1720	1,4(s)	---	2,9(q)	3,5(s)	6,2-7,2(m)	7,9(s)
34b	CH ₃ -CH ₂	3340,3300	3160	1720	0,9(t)	1,4-2,3(m)	3,2(q)	3,7(s)	6,9-7,5(m)	8,5(s)

a.- en KBr.

b.- en CDCl₃, usando Me₄Si como referencia interna.

Tabla III. Desplazamientos de ^{13}C -RMN^a (δ /ppm) de 34a y b.



Compuesto	R	C=O	C ₈	C ₉	C ₂	C ₆	C ₄	C ₅	C ₇	C ₃	C _a	OCH ₃	CH ₂	R	
														CH ₂	CH ₃
34a	CH ₃	178,0	136,1	128,2	123,3	122,0	119,5	119,2	111,1	110,8	59,2	52,1	26,8	--	36,5
34b	CH ₂ -CH ₃	177,5	136,1	128,1	123,4	121,9	119,4	119,0	111,2	110,2	63,0	52,0	33,2	35,4	8,6

a.- en CDCl₃.

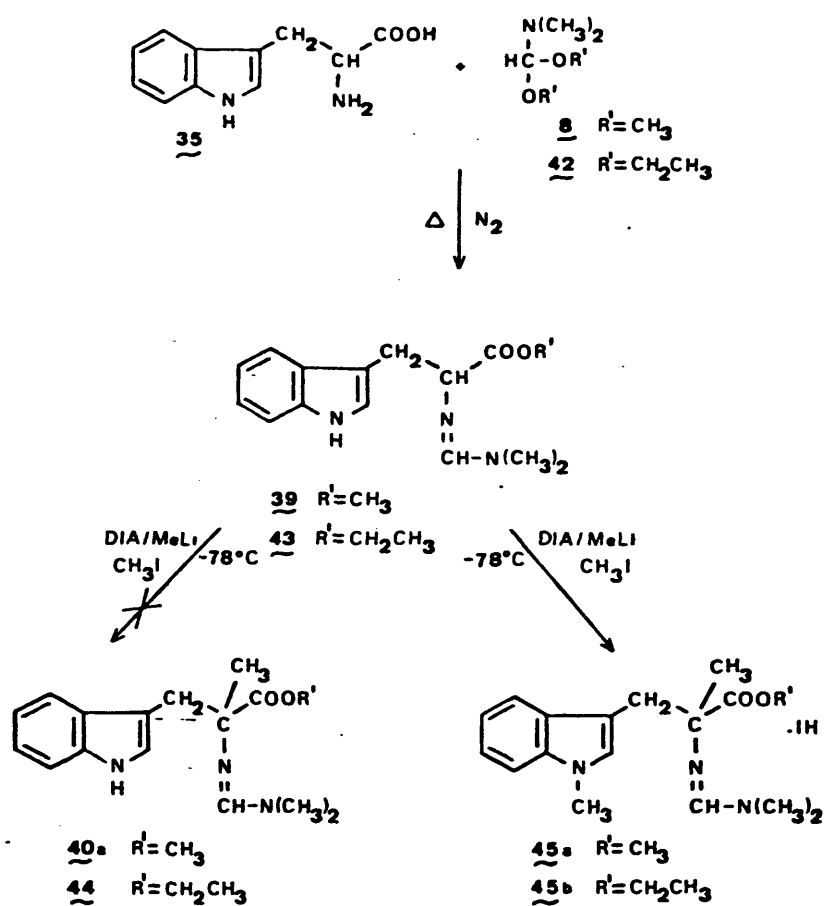
En la reacción del L-triptófano 35 con el dimetil 8 ó dietil 42 acetal de la dimetilformamida, se obtienen los correspondientes N_b-dimetilaminometilen-L-triptofanatos de metilo ó etilo 39 y 43, cuyo tratamiento con diisopropilamido de litio y posteriormente con yoduro de metilo, no proporciona los correspondientes α-metil-N_b-dimetilaminometilen-L-triptofanatos de metilo ó etilo esperados 40a y 44, sino los hidroyoduros de α,N_a-dimetil-N_b-dimetilaminometilen-L-triptofanatos de metilo ó etilo 45a y b, debidos a la doble alquilación en la posición α y el nitrógeno indólico. (Esquema XVI).

La hidrólisis ácida de 45a y b en diversos medios de reacción (ácido clorhídrico 1N ó ácido acético-ácido sulfúrico) no condujo en ningún caso a la liberación del grupo imínico.

Así, el espectro IR de 45a presenta bandas a 1730 y 1690 cm⁻¹ correspondientes al C=O del ester y C=N del grupo imino respectivamente. El espectro de ¹H-RMN registrado en deuterocloroformo muestra un singlete a δ, ppm 2,0 del metilo en α, a 2,8 y 3,1 dos singletes debidos a los dos N-CH₃, a 3,5 un singlete del metileno, a 3,7 un singlete del metilo unido al nitrógeno indólico, a 3,8 un singlete debido al metilo del ester y entre 6,8 y 7,9 un multiplete que integra seis hidrógenos, asignable a los cinco protones del núcleo indólico y al CH del grupo imino.

El espectro de masas presenta un fragmento a m/e 301 correspondiente a la base libre, así como el pico base a m/e 144 (M⁺-C₇H₁₄N₂O₂I) del fragmento debido al N-metil-3-indolilmetilo.

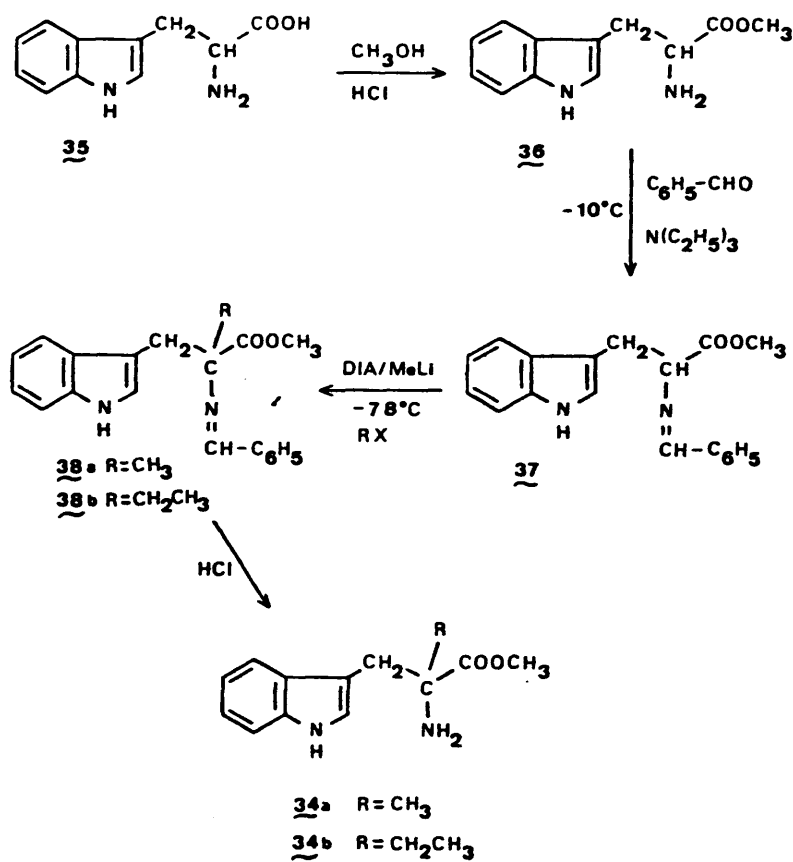
Con 45b, se obtuvieron resultados espectroscópicos análogos.



Esquema XVI

Los principales datos analíticos y espectroscópicos de los N_b -dimetilaminometil-L-triptofanatos de metilo y etilo 39 y 43, así como de los hidroyoduros de α, N_a -dimetil- N_b -dimetilaminometil-L-triptofanatos de metilo y etilo 45a y b se recogen en las tablas IV, V y VI

Finalmente, se ha llevado a cabo el método de Bey y Vevert¹⁰, según se indica en el Esquema XVII.



Esquema XVII

Tabla IV. N_b -dimetilaminometil-L-triptofanatos de metilo y etilo 32 y 33; Hidroyoduros de α, N_a -dimetil- N_b -dimetilaminometil-L-triptofanatos de metilo y etilo 45a y b.

Compuesto	R'	disolvente cristalización	p. f. °C	Rto (%)
32	CH ₃	éter etílico	112-115	78
33	CH ₂ -CH ₃	acetato de etilo	112-114	84
45a	CH ₃	metanol-éter etílico	150-151	18
45b	CH ₂ -CH ₃	metanol-acetato de etilo	156-158	37

Tabla V. Absorciones de IR (ν/cm^{-1}) y desplazamientos de $^1\text{H-RMN}$ (δ/ppm) más característicos de los N_b -dimetilaminometil-L-triptofanatos de metilo y etilo 32 y 43 y de los hidroyoduros de $\alpha\text{-N}_\text{a}$ -dimetil- N_b -dimetilaminometil-L-triptofanatos de metilo y etilo 45a y b.

Compuesto	R'	IR ^a (ν/cm^{-1})		$^1\text{H-RMN}$ (δ/ppm)					
		NH	C=O	C=N	$\frac{\text{R}}{\text{CH}_3}$	$\frac{\text{R}}{\text{CH}_2}$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$\alpha\text{-CH}_3$	N-CH_3 Indol
39 ^b 42 ^b	CH_3	3340	1730	1640	3,5(s)	--	2,6(s)	--	--
42 ^b	$\text{CH}_2\text{-CH}_3$	3140	1720	1640	1,2(t)	3,9-4,4(m)	2,7(s)	--	--
45 ^{a,b}	CH_3	--	1730	1690	3,8(s)	--	2,8(s),3,1(s)	2,0(s)	3,7(s)
45 ^{b,c}	$\text{CH}_2\text{-CH}_3$	--	1740	1700	1,2(t)	4,2(q)	3,0(s),3,1(s)	1,9(s)	3,7(s)

a.- en KBr.

b.- en CDCl_3 , usando Me_4Si como referencia interna.

c.- en $\text{Me}_2\text{SO-d}_6$, usando Me_4Si como referencia interna.

Tabla VI. Desplazamientos más característicos de ^{13}C -RMN (δ /ppm) de los N_α -dimetilamino-
metilen-L-triptofanatos de metilo y etilo 39 y 43 y de los hidroyoduros de
 α - N_α -dimetil- N_β -dimetilaminometilen-L-triptofanatos de metilo y etilo 45a y b.

Compuesto	R'	C=O	CH=N	CH	C $_\alpha$	N(CH $_3$) $_2$	α -CH $_3$	N-CH $_3$ Indol	R	
									CH $_2$	CH $_2$ CH $_3$
39 ^a	CH $_3$	174,7	156,5	69,3	--	37,1	--	--	30,8	-- 51,7
43 ^a	CH $_2$ -CH $_3$	174,3	156,4	69,3	--	37,0	--	--	30,8	60,5 14,1
45a ^a	CH $_3$	172,8	154,5	--	65,7	38,8 δ 35,2 δ	33,3	44,1	24,9	-- 53,7
45b ^b	CH $_2$ -CH $_3$	170,0	156,3	--	61,4	42,8 δ 41,6 δ	36,4	44,8	27,4	60,1 13,8

a.- en CDCl_3 .

b.- en $\text{Me}_2\text{SO-d}_6$.

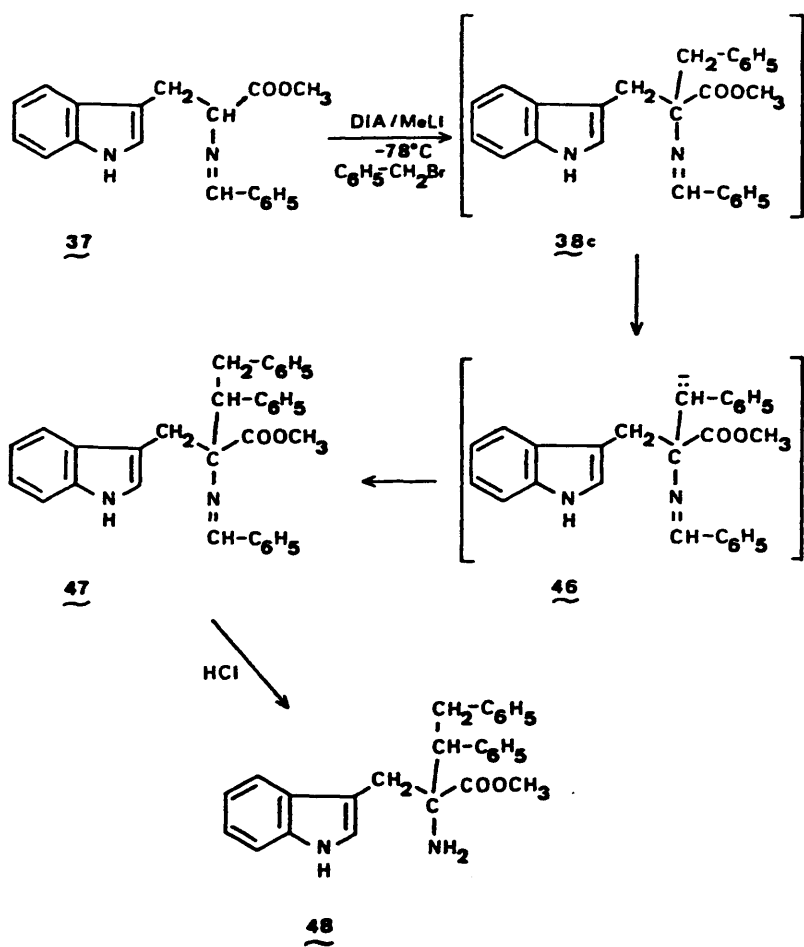
El tratamiento del N_b -benciliden-L-triptofanato de metilo 37 con diisopropilamido de litio y posteriormente con yoduro de metilo ó etilo, proporciona $38a$ y b , compuestos no aislados del medio de reacción, los cuales sometidos a hidrólisis ácida conducen a la formación de α -metil y α -etil-L-triptofanato de metilo $34a$ y b , con buenos rendimientos (Tabla I-método B- y Tablas II y III).

La mejora sintética obtenida en la síntesis de $34a$ y b mediante la utilización del método de Bey y Vevert, nos ha llevado a extender el estudio de su aplicación para la síntesis de los correspondientes α -isopropil, α -bencil y α -alil-L-triptofanatos de metilo.

Sin embargo, cuando la reacción de 37 se realiza con yoduro o bromuro de isopropilo, no se obtiene el producto α -alquilado correspondiente, sino que se recupera inalterado tras la hidrólisis ácida el L-triptofanato de metilo 35 , resultando fundamentalmente debido a la tendencia del yoduro o bromuro de isopropilo a dar eliminación²⁴.

En la reacción de 37 con diisopropilamido de litio y posteriormente con bromuro de bencilo, no se obtuvo el α -bencil-L-triptofanato de metilo esperado, sino el α -(1,2-difeniletíl)-L-triptofanato de metilo 48 , con rendimiento del 48%.

La estructura de 48 como producto de doble alquilación (Esquema XVIII), se confirmó por sus datos analíticos y espectroscópicos.



Esquema XVIII

Así, los porcentajes de C, H y N se corresponden a la fórmula molecular $C_{26}H_{26}N_2O_2$. El espectro IR presenta bandas a 3400 y 3320 cm^{-1} , características de NH_2 , así como a 1720 cm^{-1} del grupo ester. El espectro de 1H -RMN registrado en deuterocloroformo (Figura 1) muestra un singlete ancho a δ , ppm 2,4 del NH_2 , entre 2,8 y 3,3 un multiplete que integra cuatro hidrógenos asignables a los dos metilenos que presenta la molécula, a 3,4 un singlete del metilo del ester, a 5,3 un multiplete correspondiente al protón metínico y entre 6,8 y 7,7 un multiplete correspondiente a dieciséis hidrógenos, asignables a los cinco protones del núcleo indólico, a los diez protones de los dos fenilos y al NH del indol.

Los espectros de RMN de ^{13}C y de masas fueron decisivos en la identificación de 48.

Los datos de ^{13}C -RMN (Figuras 2 y 3) se esquematizan en la Tabla VII, en la que puede observarse que las señales más características aparecen a δ , ppm 29,8 (t) correspondiente al carbono del metileno indólico, a 47,2 (t) del metileno bencílico, a 51,5 (q) del metilo del ester, a 55,4 (d) del CH bencílico, a 64,0 (s) del carbono alfa, a 175,2 un singlete del carbonilo y así mismo dieciséis señales en la zona aromática debidas a los dos anillos bencénicos y al núcleo indólico.

El espectro de masas presenta el ión molecular a m/e 398, así como el pico base a m/e 307 correspondiente a la pérdida de un $CH_2-C_6H_5$ y un fragmento muy característico a m/e 218 debido a la pérdida de estilbeno ($M^+ - C_{14}H_{12}$).

El hecho de que el pK_a del NH indólico sea $\sim 16^{25a,b}$ y el pK_a del metileno bencílico $\sim 35^{25c}$, nos ha conducido a pensar que la formación de 48 pudiera ser debida a un

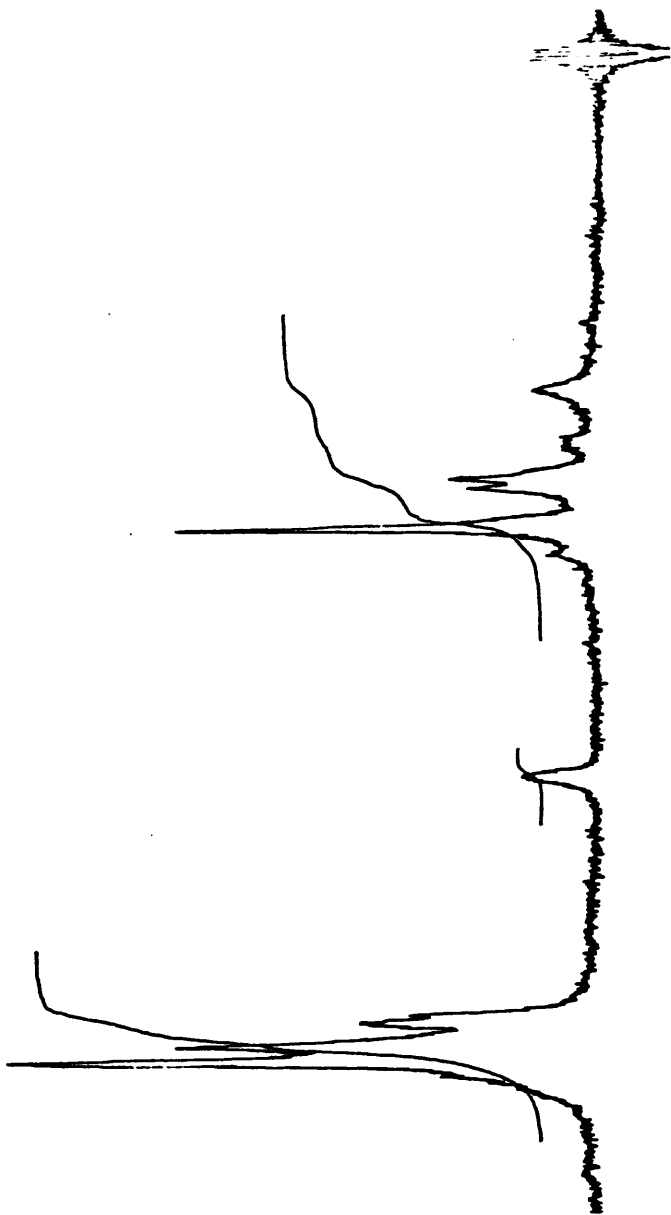


Figura 1

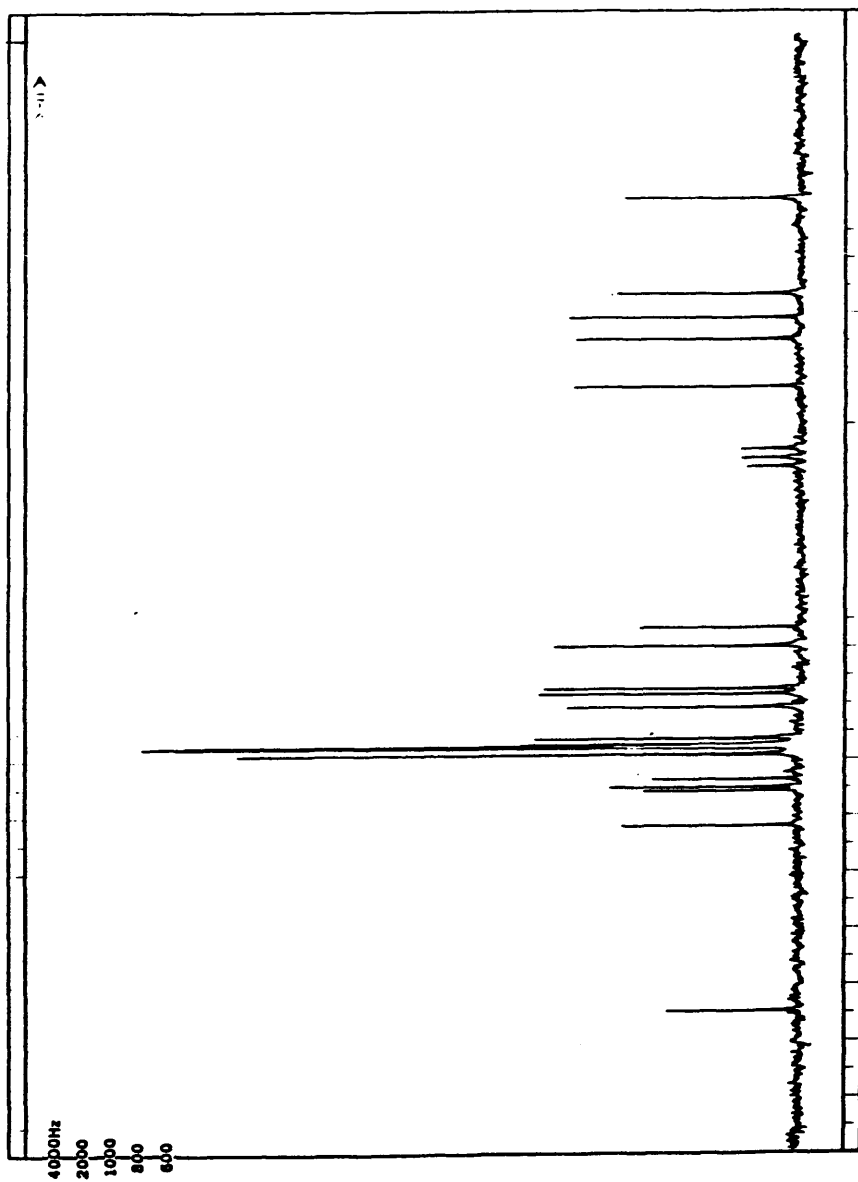


Figura 2

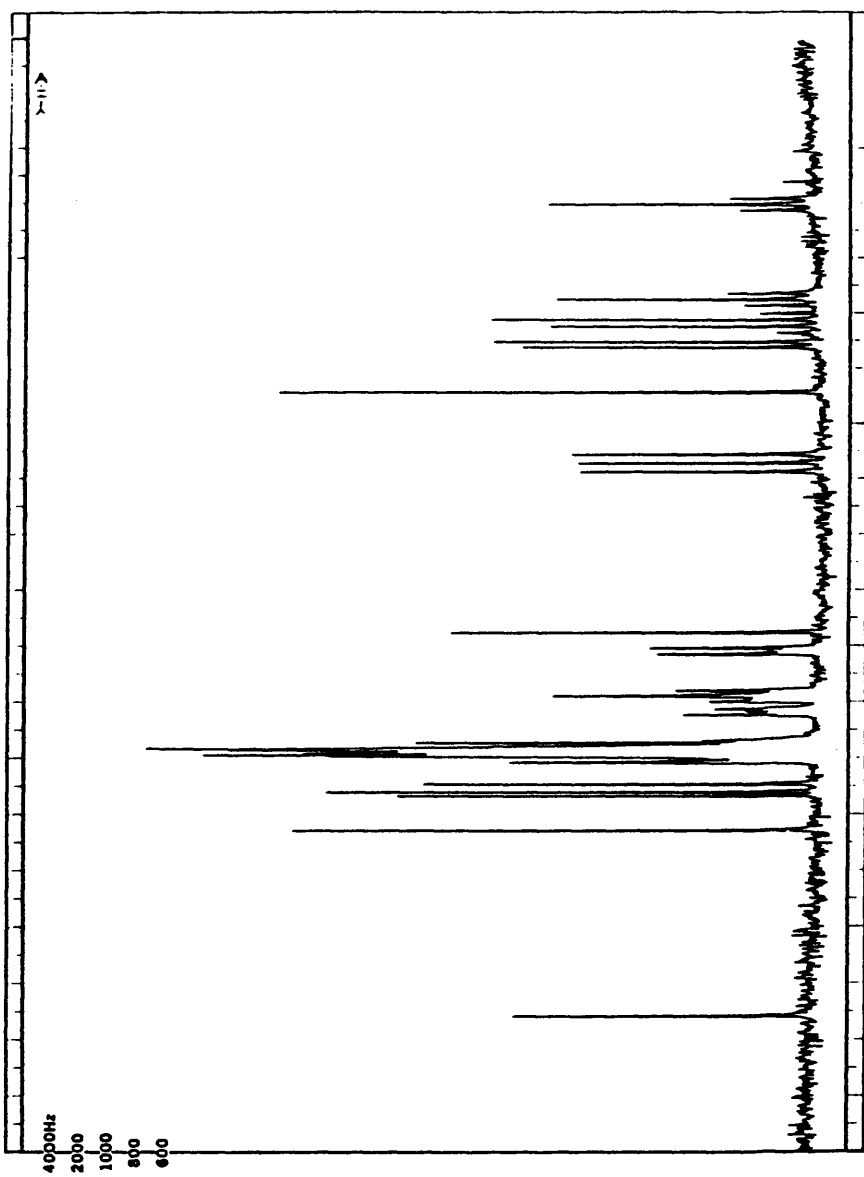
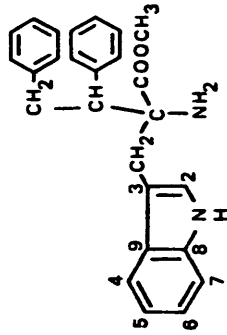


Figura 3

Tabla VII. Desplazamientos de ^{13}C -RMN (δ/ppm)^a del α -(1,2-difenil)-L-triptofanato de metilo 48.

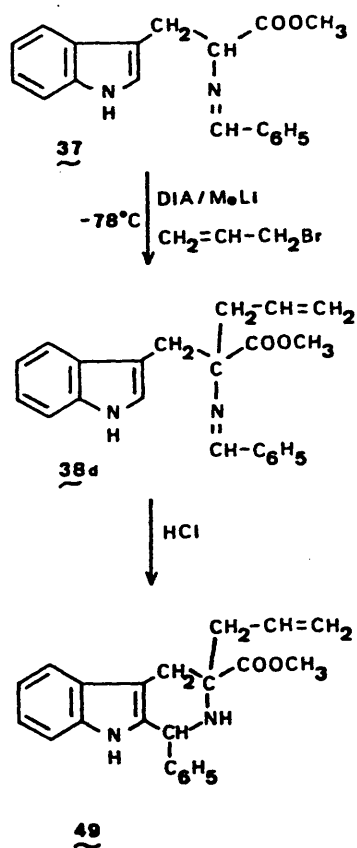


C=O	C ₈	C ₉	C ₂	C ₆	C ₄	C ₅	C ₇	C ₃
175,2(s)	136,2(s)	134,1(s)	127,9(d)	121,4(d)	119,0(d)	118,1(d)	110,6(d)	107,3(s)
Ph								
	C _a	CH	CH ₃	CH ₂ -bencilo	CH ₂			
142,3(s), 135,5(s), 129,7(d), 128,5(d)	64,0(s)	55,4(d)	51,5(q)	47,2(t)	29,8(t)			
128,4(d), 128,2(d), 126,9(d), 126,8(d)								

a.- en CDCl_3 .

control cinético, ya que bases con valores altos de pK_b , como el diisopropilamido de litio, actúan bajo este control, no discriminando los valores de las basicidades relativas.

La reacción del N_b -benciliden-L-triptofanato de metilo **37** con diisopropilamido de litio y posteriormente con bromuro de alilo no conduce tampoco al α -alil-L-



Esquema XIX

triptofanato de metilo esperado, sino a la 3-alil-3-metoxycarbonil-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidro- β -carbolina **38g**, procedente de la ciclación intramolecular de **38d** en el medio ácido de la hidrólisis (Esquema XIX), cuya estructura se confirmó por sus datos analíticos y espectroscópicos. El espectro de IR presenta bandas a 3220 y 3160 cm^{-1} correspondientes a los dos NH, así como a 1700 y 1670 cm^{-1} debidas al C=O del grupo ester y al C=C alílico.

El espectro de ^1H -RMN registrado en deuterocloroformo (Figura 4) muestra un multiplete a δ , ppm 2,45 que solapa con el cuadruplete a 2,47 debido al NH, a 2,47 y 2,67 dos cuadrupletes correspondientes a los dos hidrógenos alílicos, a 2,88 y 3,49 dos cuadrupletes de los dos hidrógenos del metileno unido al indol, a 3,57 un singlete del metilo de ester, a 5,13 un duplete del H_c del grupo alilo, a 5,14 un duplete solapando con la señal a 5,13 del H_c del grupo alilo, a 5,36 un singlete debido al protón metínico a 5,77 un multiplete que integra un hidrógeno, asignable al CH_d alílico y entre 7,02 y 7,53 un multiplete correspondiente a diez hidrógenos, asignables a los cuatro protones del núcleo indólico, a los cinco protones del fenilo y al NH del indol.

Los datos de ^{13}C -RMN (Figuras 5 y 6) se esquematizan en la Tabla VIII.

El espectro de masas presenta el ión molecular a m/e 346, así como las fragmentaciones que se indican en el Esquema XX.

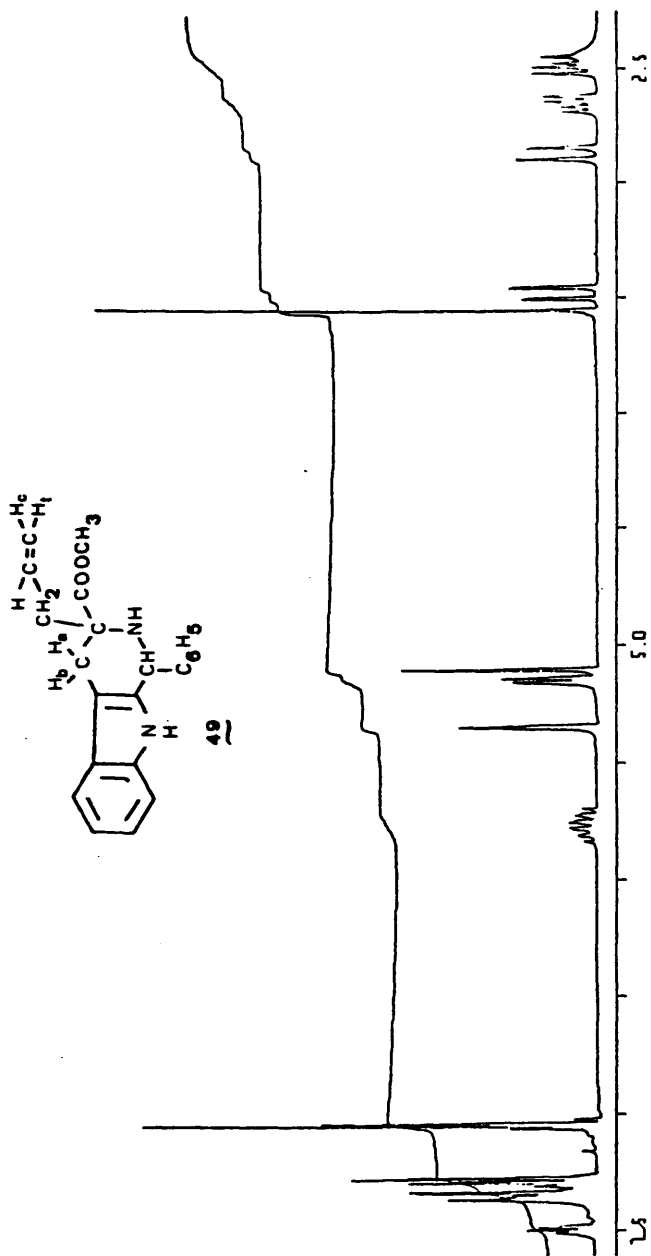


Figura 4

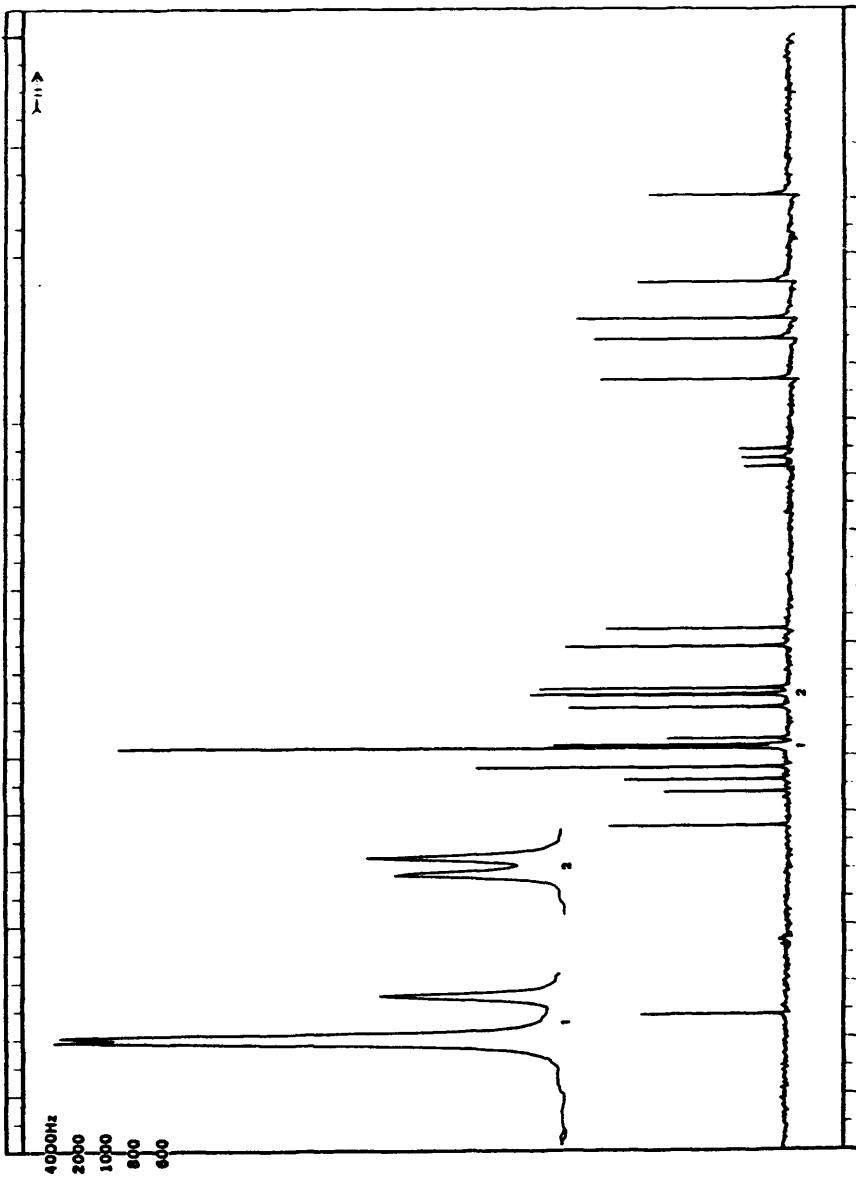


Figura 5

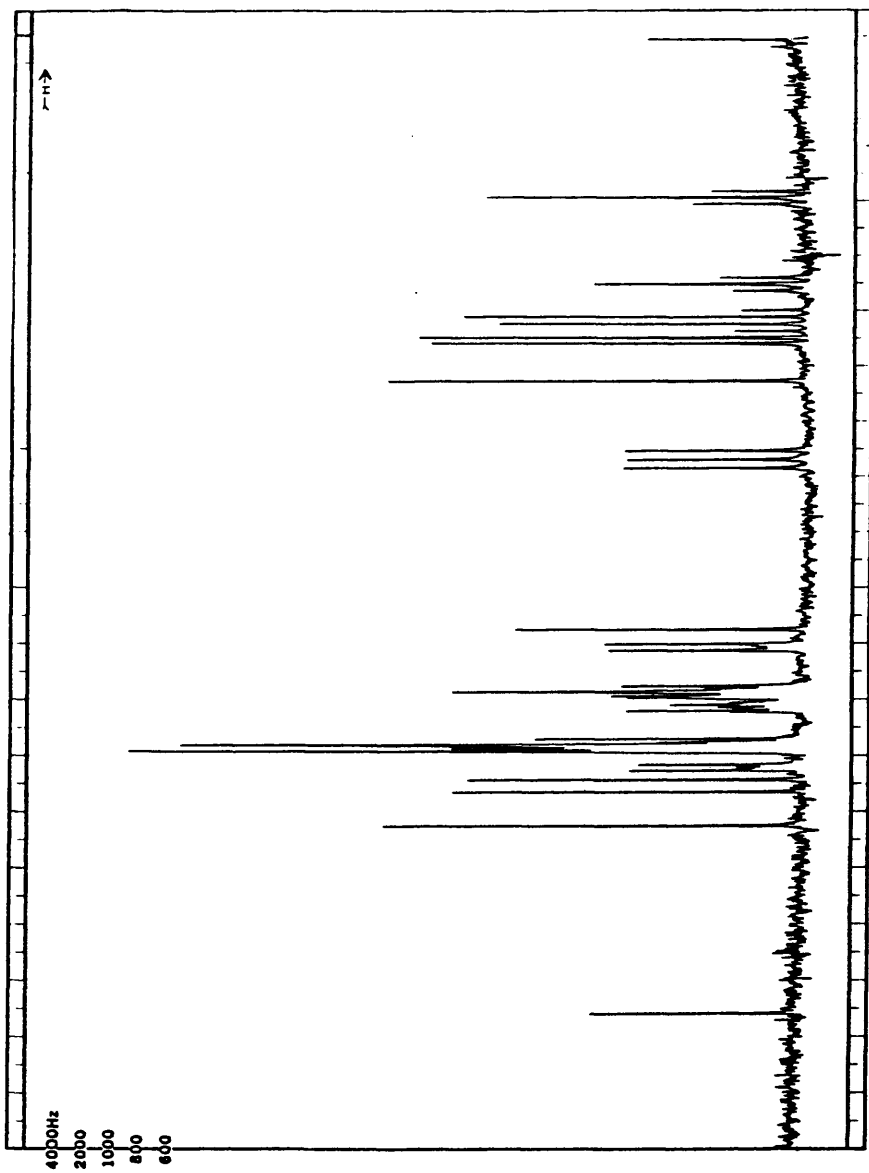
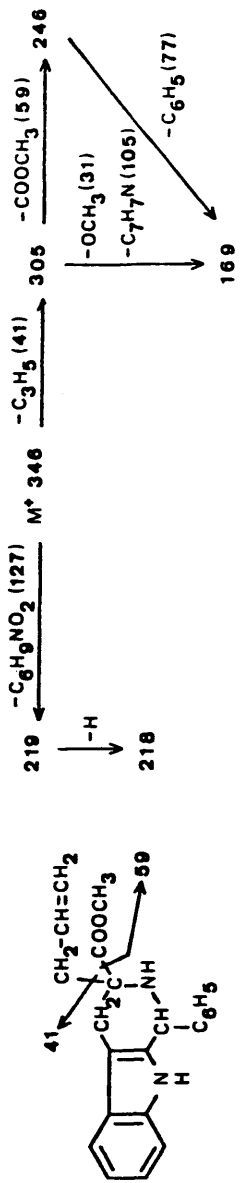
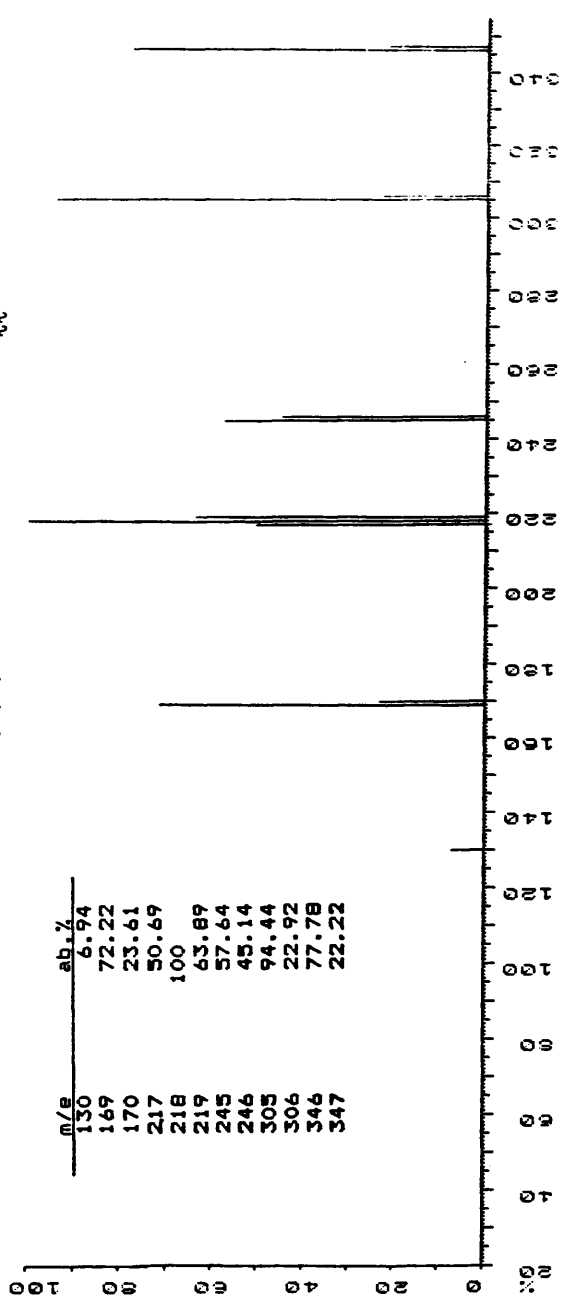


Figura 6

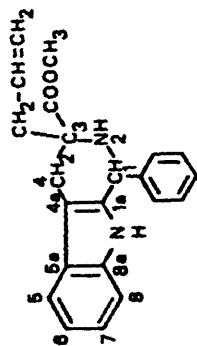


3-allyl-3-metoxicarbonil-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidro- β -carbolina 49



Esquema XX

Tabla VIII. Desplazamientos de ^{13}C -RMN (δ/ppm)^a de 3-allyl-3-metoxicarbonil-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidro- β -carbolina 42.

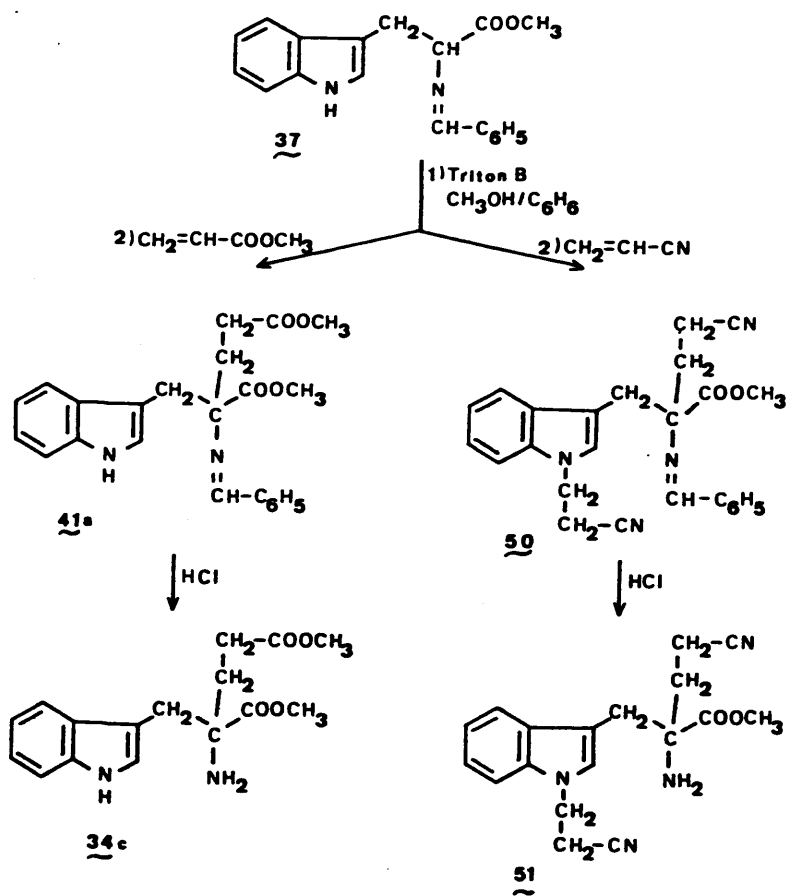


C=O	C _{8a}	C _{5a}	-CH	Ph	C _{1a}	C ₇	C ₅
175,5(s)	136,2(s)	134,1(s)	131,9(d)	142,2(s), 128,5(d)	126,8(s)	121,4(d)	119,3(d)
				128,4(d), 127,9(d)			
-CH ₂	C ₆	C ₈	C _{4a}	C ₃	C ₁	CH ₂	C ₄
119,0(t)	118,0(d)	110,6(d)	107,4(s)	62,7(s)	55,4(d)	45,0(t)	29,3(t)

a.- en CDCl_3 .

Por último, se han realizado las adiciones de Michael de acrilonitrilo, acrilato de metilo y 3-aminocrotonato de etilo a la base de Schiff del L-triptofanato de metilo 37.

Los resultados obtenidos por este procedimiento se recogen en el Esquema XXI.



Esquema XXI

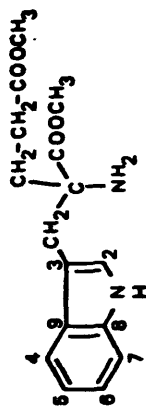
Cuando se hace reaccionar el N_b-benciliden-L-triptofanato de metilo \mathfrak{A} , en cantidades catalíticas de Tritón B en metanol-benceno, con acrilato de metilo y posterior hidrólisis ácida, se obtiene el 4-amino-5-(3-indolil)-4-metoxicarbonilpentanoato de metilo esperado \mathfrak{A}_c .

Su espectro de IR presenta bandas a 3220, 3190 y 3120 cm⁻¹ del NH₂ y NH, así como a 1730 y 1680 cm⁻¹ correspondientes a dos grupos ester presentes en la molécula. El espectro de ¹H-RMN registrado en dimetilsulfóxido muestra un multiplete a δ , ppm entre 1,9 y 2,8 correspondiente a seis hidrógenos, asignable a los dos metilenos y al grupo amino, a 3,2 presenta un singlete debido al metileno unido al indol, a 3,5 y 3,8 dos singletes de los dos metilos, entre 6,9 y 7,7 un multiplete correspondiente a los cinco protones del núcleo indólico y a 8,1 un singlete ancho del NH indólico.

Los datos de ¹³C-RMN se esquematizan en la Tabla IX.

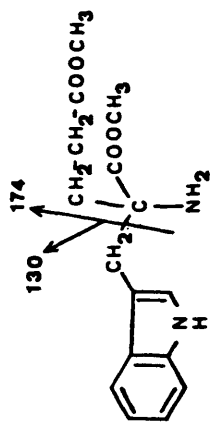
Las fragmentaciones más características de su espectro de masas están representadas en el esquema XXI.

Tabla IX. Desplazamientos de ^{13}C -RMN (δ /ppm)^a del 4-amino-5-(3-indolil)-4-metoxicarbonilpentenoato de metilo 3/c.

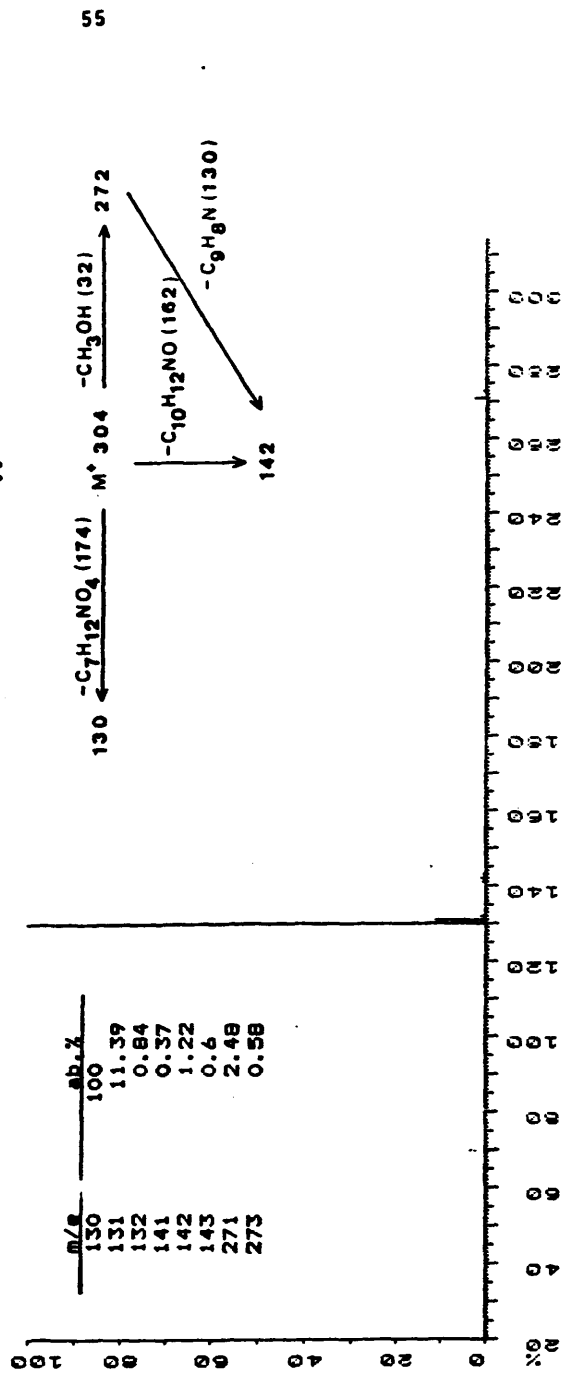


C=O	C ₈	C ₉	C ₂	C ₆	C ₄	C ₅
174,4	136,6	127,6	125,7	121,5	118,6	117,9
C ₇	C ₃	C _a	CH ₃	CH ₂		
111,2	107,7	63,4	51,6	51,3	31,1	29,4
			6	6	6	29,1

a.- en Me₂SO-d₆.



4-amino-5-(3-indolil)-4-metoxycarbonilpentanoato de metilo 34c.



Esquema XXII

Cuando la reacción del N_b -benciliden-L-triptofanato de metilo **37**, se realiza en idénticas condiciones con acrilonitrilo (Esquema XXI) no se obtiene el α -cianoetil-L-triptofanato de metilo, sino el α, N_a -diciancetil-L-triptofanato de metilo **51**. La estructura de **51**, como producto de doble alquilación, se confirmó por sus datos analíticos y espectroscópicos.

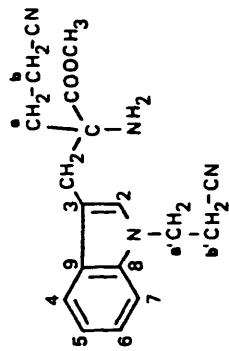
El espectro IR presenta bandas a 3380 y 3300 cm^{-1} correspondientes al NH_2 , a 2260 cm^{-1} del $\text{C}\equiv\text{N}$, así como a 1720 cm^{-1} correspondiente al grupo ester. El espectro de ^1H -RMN registrado en dimetilsulfóxido muestra un multiplete a δ , ppm entre 1,8 y 3,1 que integra diez protones, asignables a los cuatro CH_2 y al NH_2 , a 3,5 un singlete del metilo, a 4,4 un triplete correspondiente al metileno unido al nitrógeno indólico y entre 6,9 y 7,6 un multiplete de los cinco protones del núcleo indólico.

Los datos de ^{13}C -RMN se esquematizan en la Tabla X.

Las fragmentaciones más características de su espectro de masas están representadas en el esquema XXIII.

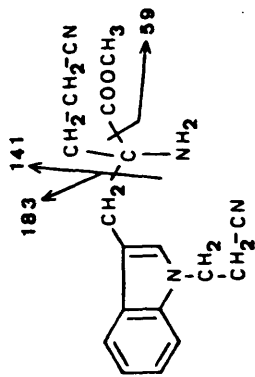
El hecho de que en la reacción con acrilato de metilo no se obtenga el producto de dialquilación y sí con el acrilonitrilo es debido al mayor poder electrófilo que presenta este con respecto al acrilato de metilo²⁶.

Tabla X. Desplazamientos de ^{13}C -RMN (δ /ppm)^a de 1 α ,N α -dicianoetil-L-triptofanato de metilo λ .

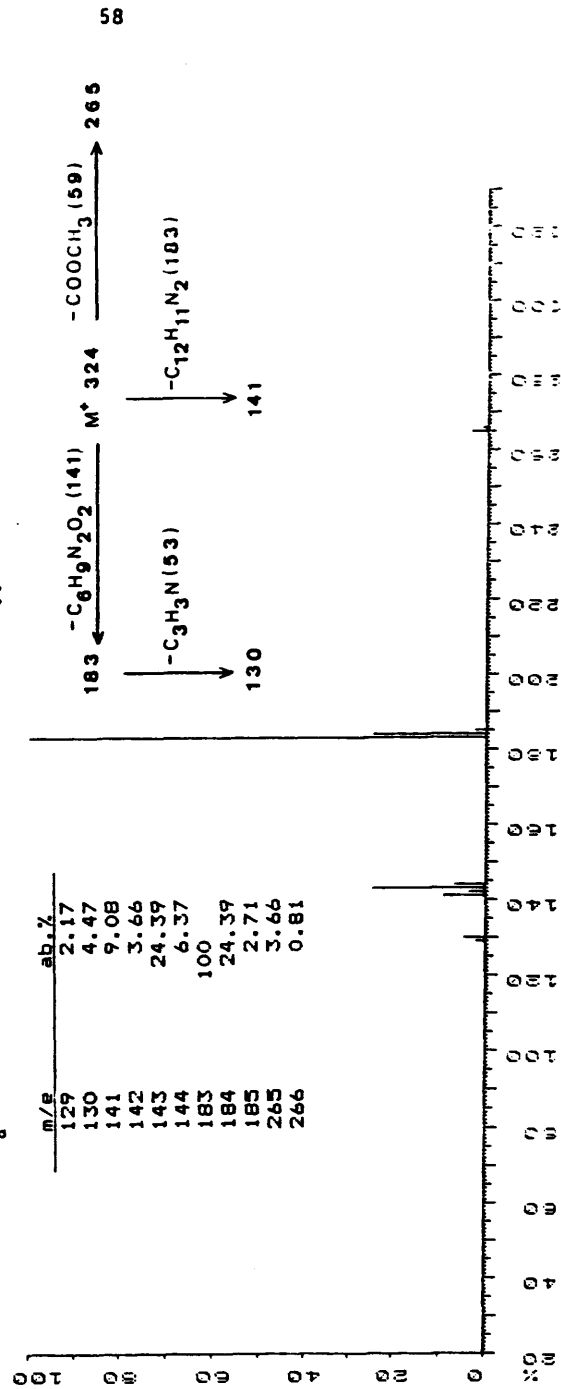


C=O	C ₈	C ₉	C ₂	C ₆	C≡N	C ₄	C ₅	
175,2	135,5	128,4	127,5	121,3	120,6 6 119,1	118,9	118,8	
C ₇	C ₃	C _α	CH ₃	C _{a'}	C _a	CH ₂	C _{b'}	C _b
109,7	108,8	61,1	51,8	41,1	35,9	34,3	18,5	11,7

a.- en Me₂SO-d₆



α, α -dicianoetil-L-triptofanato de metilo δ .

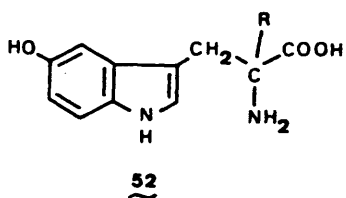


Esquema XXIII

Cuando la reacción del N_b-benciliden-L-triptofanato de metilo 37 se realizó en idénticas condiciones con 3-aminocrotonato de etilo, no se obtuvo el producto de adición de Michael correspondiente, sino que se recupera inalterado el producto de partida.

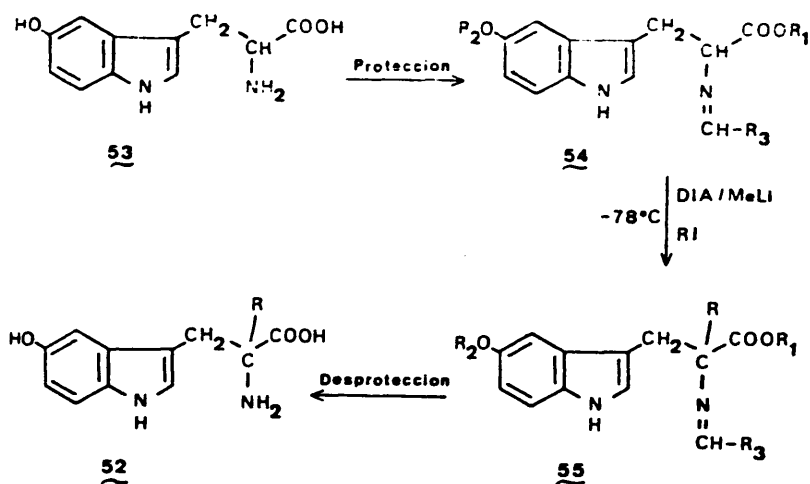
2.2.2. Síntesis de α-alkuil-5-hidroxi-L-triptófanos.

A semejanza con el L-triptófano se pretende la síntesis de compuestos de estructura general 52, en donde R sea un grupo alquilo.



Con vistas a la obtención de 52, nos propusimos el uso de la vía sintética que mejores resultados había proporcionado con el triptófano.

Así, en la utilización del procedimiento de Bey y Vevert¹⁰ era necesario en primer lugar la protección de los grupos hidroxilo, carboxilo y amino (Esquema XXIV).



Esquema XXIV

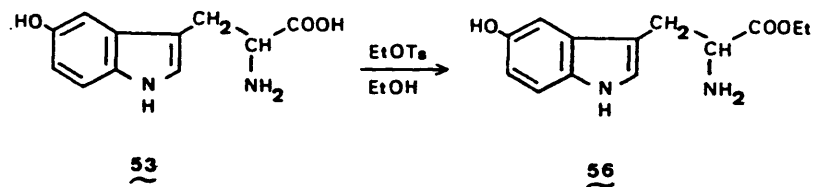
2.2.2.1. Resultados y discusión

La síntesis del ester metílico del 5-hidroxi-L-triptófano, se intentó mediante el tratamiento con metanol en ácido clorhídrico del 5-hidroxi-L-triptófano $\underline{53}$, siguiendo el método descrito por Kanoaka y col.²² para el L-triptófano. Sin embargo dicho procedimiento no proporcionó el compuesto deseado, sino un aceite resinoso del cual no se pudo aislar ningún producto identificable.

Posteriormente se intentó llevar a cabo la esterificación por reacción del 5-hidroxi-L-triptófano $\underline{53}$ con carbonato de cesio y posterior tratamiento con yoduro de metilo, siguiendo el método de Wang y col.²⁷. Dicho procedimiento tampoco condujo a la formación del ester metílico.

Así mismo se llevó a cabo la reacción del 5-hidroxi-L-triptófano con diazometano²⁸, con el fin de proteger simultáneamente tanto el grupo carboxilo como el hidroxilo, recuperándose por este procedimiento inalterado el producto de partida.

Mediante la aplicación del método de Ueda²⁹, descrito para la obtención del ester etílico del L-triptófano, consistente en la esterificación del L-triptófano con p-toluensulfonato de etilo, se ha logrado obtener con rendimiento del 20% el 5-hidroxi-L-triptofanato de etilo **56** - (Esquema XXV), compuesto³⁰ que no había sido obtenido con anterioridad mediante procedimientos de esterificación directa.

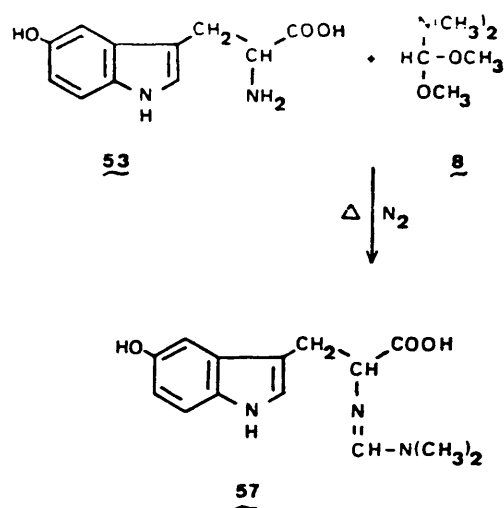


Esquema XXV

Posteriormente y con vistas a conseguir la protección simultánea de los grupos carboxilo y amino, se empleó el método de Fitt y col¹².

Sin embargo, al hacer reaccionar el 5-hidroxi-L-triptófano **53** con el dimetilacetal de la dimetilformamida **8**, no se obtuvo el producto esperado, sino el 5-hidroxi-N_b-dimetilaminometilen-L-triptófano **57** en el cual se había pro-

tegado solamente el grupo amino y el grupo carboxilo permanecfa libre (Esquema XXVI).



Esquema XXVI

La identificación de λ 7, obtenido con un rendimiento del 25%, se realizó en base a sus datos analíticos y espectroscópicos.

Los bajos rendimientos obtenidos en los procedimientos anteriores, así como la no consecución de las protecciones simultáneas ensayadas y considerando los elevados costos de los productos reaccionantes nos hizo abandonar esta ruta sintética.

2.3.- PARTE EXPERIMENTAL

2.3.-PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión se han determinado en un aparato Buchi 510 y no se han corregido. Los espectros IR se han registrado en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 781. Los espectros de ^1H -RMN se han obtenido con un espectrómetro Varian T-60A (60 MHz) y excepcionalmente en el compuesto que se indica con un Varian XL-300 (300 MHz). Los espectros de ^{13}C -RMN se han registrado en un espectrómetro Varian FT-80A. Los espectros de masas se han realizado en un aparato Varian MAT-711. La actividad óptica ($[\alpha]$), se ha medido en un polarímetro Perkin-Elmer Mod. 141.

2.3.1. L-triptofanato de metilo 36

Una suspensión de 10g de L-triptófano 35 en 50 ml de metanol absoluto saturada de cloruro de hidrógeno, se agita durante cuatro horas a temperatura ambiente. Se evapora el disolvente en exceso y el residuo se neutraliza con una disolución saturada de bicarbonato sódico. Se extrae la solución acuosa con cloroformo, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 8,6g (80%) de 36 : p.f. 89-90°C (éter etílico). (lit.²² p.f. 89.5°C).

IR (KBr, cm^{-1}) 3340, 3280 (NH_2), 3120 (NH), 1720 (C=O), - 1560 (ArC=C).

^1H -RMN (CDCl_3 , δ) 1,5 (s, 2H, NH_2), 3,1 (t, 2H, CH_2), 3,6 (s, 3H, CH_3), 3,6-3,8 (m, 1H, CH), 6,7-7,5 (m, 5H, ArH), 8,3 (s, ancho, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ) 30,4 (CH_2), 51,6 (CH_3), 54,5 (CH), 110,0, 111,1, 118,2, 118,9, 121,5, 123,0, 127,1, 136,1 (indol), - 175,4 (C=O).

Análisis calculado para $C_{12}H_{14}N_2O_2$:

	C, 66,03; H, 6,46; N, 12,83
<u>Encontrado</u>	C, 66,35; H, 6,43; N, 12,81

2.3.2. N_b-benciliden-L-triptofanato de metilo 37

A una suspensión de 3g (0,013 moles) de L-triptofanato de metilo 36 en 20 ml de trietilamina a -10°C, se le agrega gota a gota una disolución de 1,37g (0,013 moles) de benzaldehído en 25 ml de trietilamina. La mezcla se agita durante cuatro horas a 5°C. El producto de reacción se seca sobre hidróxido potásico y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite que proporciona al agregar éter etílico 2,89g (66%) de 37 : p.f. 124-126°C³¹ (benceno-ciclohexano). (lit.²³ p.f. 120°C^a, 128-129°C^b, 123-126°C^c).

IR (KBr, cm⁻¹) 3160 (NH), 1740 (C=O), 1620 (C=N), 1580 - (ArC=C).

¹H-RMN (CDCl₃, δ) 3,0-3,4 (m, 2H, CH₂), 3,6 (s, 3H, CH₃), 4,0-4,3 (m, 1H, CH), 6,6-7,7 (m, 11H, 10ArH, CH=N), 7,9 (s-ancho, 1H, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ) 29,7 (CH₂), 52,1 (CH₃), 73,8 (CH), 110,9, 111,3, 118,7, 119,3, 121,8, 123,7, 127,3, 128,5, 131,0, 135,6, 136,2 (aromáticos), 163,7 (CH=N), 172,7 (C=O).

EM, m/e (intensidad relativa) 306 (M⁺, 10), 130 (M⁺-C₁₀H₁₀NO₂, 100).

Análisis calculado para $C_{19}H_{18}N_2O_2$:

	C, 74,48; H, 5,92; N, 9,14
<u>Encontrado</u>	C, 74,32; H, 5,99; N, 8,97

2.3.3. α -metiltriptofanato de metilo 34a

Método A

Una suspensión de 3g (0,01 moles) de N_b -benciliden-L-triptofanato de metilo 37, 3,99g (0,012 moles) de sulfato ácido de tetrabutilamonio, 5,6 ml (0,04 moles) de yoduro de metilo en 25 ml de cloruro de metileno y 25 ml de hidróxido potásico al 10%, se agitan durante cuatro horas a 50°C. (no se detecta por cromatografía en capa fina presencia de 37).

Pasado el tiempo de reacción se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite que se trata con 25 ml de ácido clorhídrico 1N durante una hora. La mezcla de reacción se lava con éter etílico y la fase acuosa se alcaliniza con una disolución de bicarbonato sódico, se extrae con cloroformo y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Una vez eliminado el disolvente a presión reducida, se obtiene un aceite que proporciona al agregar éter etílico 0,5g (16%) de α -metiltriptofanato de metilo 34a : p.f. 132-134°C (ciclohexano).

Método B

A una disolución de 1,3g (0,013 moles) de diisopropilamina en 20 ml de tetrahidrofurano (THF), mantenida a -78°C y en atmósfera de nitrógeno, se le añaden lentamente 6,5 ml

(0,013 moles) de metil-litio en 20 ml de THF. Una vez terminada la adición, se agita durante media hora y se añaden 4g (0,013 moles) de N_b -benciliden-L-triptofanato de metilo 37 disueltos en 30 ml de THF. Se continua la agitación durante otra media hora adicional y seguidamente se añaden - 1,8 ml (0,013 moles) de yoduro de metilo. Se deja que la temperatura suba lentamente y se mantiene la mezcla de reacción hasta el día siguiente a temperatura ambiente.

Se filtra el yoduro de litio formado y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose un aceite que se trata con 25 ml de ácido clorhídrico 1N durante una hora. La mezcla de reacción se lava con éter etílico y la fase acuosa se neutraliza con una disolución de bicarbonato sódico, se extrae con cloroformo y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Una vez eliminado el disolvente a presión reducida, se obtiene un aceite que proporciona al agregar éter etílico 2g (66%) de α -metil-L-triptofanato de metilo $34a$: p.f. 135-137°C³¹ (ciclohexano). $[\alpha]_D^{30}$ -3,8° (CHCl₃).

IR (KBr, cm⁻¹) 3340, 3290 (NH₂), 3140 (NH), 1720 (C=O), 1590 (ArC=C).

¹H-RMN (CDCl₃, δ) 1,4 (s, 3H, CH₃), 1,9 (s, 2H, NH₂), 2,7 (parte A, sistema AB, J_{AB} = 14 Hz, 1H, CH₂), 3,1 (parte B, sistema AB, J_{AB} = 14 Hz, 1H, CH₂), 3,5 (s, 3H, OCH₃), 6,7-7,2 (m, 5H, ArH), 7,9 (s-ancho, 1H, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ) 26,8 (CH₂), 36,5 (α -CH₃), 52,1 (OCH₃), 59,2 (C _{α}), 110,8, 111,1, 119,2, 119,5, 122,0, 123,3, 128,2, 136,1 (índol), 178,0 (C=O).

EM, m/e (intensidad relativa) 232 (M⁺, 0,2), 230 (M⁺ - H₂, 7), 173 (M⁺ - C₂H₃O₂, 5), 130 (M⁺ - C₄H₈NO₂, 100), 102 -

(M⁺ - C₉H₈N. 17).

Análisis calculado para C₁₃H₁₆N₂O₂:

	C, 67,21; H, 6,94; N, 12,06
<u>Encontrado</u>	C, 66,93; H, 6,72; N, 11,99

2.3.4. α-etiltryptofanato de metilo 34b

Método A

Una suspensión de 3g (0,01 moles) de N_b-benciliden-L-tryptofanato de metilo 37, 3,99g (0,012 moles) de sulfato ácido de tetrabutylamonio, 6,2 ml (0,04 moles) de yoduro de etilo en 25 ml de cloruro de metileno y 25 ml de hidróxido potásico al 10%, se agitan durante cuatro horas a 50°C. (No se detecta por cromatografía en capa fina presencia de 37).

Pasado el tiempo de reacción se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite que se trata con 25 ml de ácido clorhídrico 1N durante una hora. La mezcla de reacción se lava con éter etílico y la fase acuosa se alcaliniza con una disolución de bicarbonato sódico, se extrae con cloroformo y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Una vez eliminado el disolvente a presión reducida, se obtiene un aceite que proporciona al agregar éter etílico - 0,45g (14%) de α-etiltryptofanato de metilo 34b : p.f. 102-104°C (ciclohexano).

Método B

A una disolución de 1,3g (0,013 moles) de diisopropilamina en 20 ml de tetrahidrofurano (THF), mantenida a -78°C y en atmósfera de nitrógeno, se le añaden lentamente 6,5 ml (0,013 moles) de metil-litio en 20 ml de THF. Una vez terminada la adición, se agita durante media hora y se añaden 4g (0,013 moles) de N_b -benciliden-L-triptofanato de metilo 37 disueltos en 30 ml de THF. Se continúa la agitación durante otra media hora adicional y seguidamente se añaden 2,03 ml (0,013 moles) de yoduro de etilo. Se deja que la temperatura suba lentamente y se mantiene la mezcla de reacción hasta el día siguiente a temperatura ambiente.

Se filtra el yoduro de litio formado y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose un aceite que se agita con 25 ml de ácido clorhídrico 1N durante una hora. La mezcla de reacción se lava con éter etílico y la fase acuosa se neutraliza con una disolución de bicarbonato sódico, se extrae con cloroformo y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Una vez eliminado el disolvente a presión reducida, se obtiene un aceite que proporciona al agregar benceno 1,45g (45%) de α -etil-L-triptofanato de metilo 34b : p.f. $105-107^{\circ}\text{C}$ (ciclohexano). $[\alpha]_D^{25} -3,3^{\circ}$ (CH_2Cl_2).

IR (KBr, cm^{-1}) 3340, 3300 (NH_2), 3160 (NH), 1720 (C=O), 1600 (ArC=C).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ) 0,9 (t, 3H, CH_3 -etilo), 1,4-2,3 (m, 4H, NH_2 , CH_2 -etilo), 2,9 (parte A, sistema AB, $J_{AB} = 14$ Hz, 1H, CH_2), 3,3 (parte B, sistema AB, $J_{AB} = 14$ Hz, 1H, CH_2), 3,7 (s, 3H, OCH_3), 6,9-7,5 (m, 5H, ArH), 8,5 (s - ancho, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ) 8,6 (CH_3 -etilo), 33,2 (CH_2), 35,4 (α - CH_2 -etilo), 52,0 (OCH_3), 63,0 (C_α), 110,2, 111,2, 119,0, 119,4, 121,9, 123,4, 128,1, 136,1 (indol), 177,5 ($\text{C}=\text{O}$).

Análisis calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$:

	C, 68,26; H, 7,36; N, 11,37
<u>Encontrado</u>	C, 67,97; H, 7,53; N, 11,12

2.3.5. N_b -dimetilaminometilen-L-triptofanato de metilo

Una suspensión de 4g (0,02 moles) de L-triptófano en 30 ml de dimetilformamida dimetilacetal se calienta a reflujo durante seis horas en atmósfera de nitrógeno. Pasado este tiempo, se destila en corriente de nitrógeno el metanol producido en la reacción. Se continúa el reflujo durante una hora adicional, tras la cual se destila nuevamente el metanol formado y el exceso de dimetilformamida dimetilacetal. El residuo se rotavapora a sequedad y se cromatografía en columna de gel de sílice. De las fracciones eluidas con éter etílico se obtiene 4,19g (78%) de : p.f. 112-115°C (éter etílico).

IR (KBr, cm^{-1}) 3340 (NH), 1730 ($\text{C}=\text{O}$), 1640 ($\text{C}=\text{N}$).

^1H -RMN (CDCl_3 , δ) 2,6 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,9-3,3 (m, 2H, CH_2), 3,5 (s, 3H, OCH_3), 3,7-4,0 (m, 1H, CH), 6,7-7,5 (m, 6H, 5ArH, $\text{N}=\text{CH}$), 8,2 (s-ancho, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ) 30,8 (CH_2), 37,1 (NCH_3), 51,7 (OCH_3), 69,3 (CH), 111,3, 111,8, 118,8, 118,9, 121,4, 123,4, 127,6, 136,3 (indol), 156,5 ($\text{CH}=\text{N}$), 174,7 ($\text{C}=\text{O}$).

Análisis calculado para $C_{15}H_{19}N_3O_2$:

	C, 65,91; H, 7,01; N, 15,37
<u>Encontrado</u>	C, 66,24; H, 7,24; N, 15,43

2.3.6. N,N -dimetilaminometilen-L-triptofanato de etilo 43

Una suspensión de 4g (0,02 moles) de L-triptófano 35 - en 30 ml de dimetilformamida dietilacetato se calienta a reflujo durante seis horas en atmósfera de nitrógeno. Pasado este tiempo, se destila en corriente de nitrógeno el etanol producido en la reacción. Se continúa el reflujo durante una hora adicional, tras la cual se destila nuevamente el etanol formado y el exceso de dimetilformamida dietilacetato. El residuo se rotavapora a sequedad y se cromatografía en columna de gel de sílice. De las fracciones eluidas con éter etílico se obtienen 4,7g (84%) de 43 : p.f. 112-114°C (acetato de etilo).

IR (KBr, cm^{-1}) 3140 (NH), 1720 (C=O), 1640 (C=N).

1H -RMN ($CDCl_3$, δ) 1,2 (t, 3H, CH_3 -etilo), 2,7 (s, 6H, - $N(CH_3)_2$), 3,1-3,4 (m, 2H, CH_2), 3,9-4,4 (m, 3H, CH_2 -etilo, CH), 6,9-7,7 (m, 7H, 5ArH, N=CH, NH).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, δ) 14,1 (CH_3 -etilo), 30,8 (CH_2), 37,0 - (NCH_3), 60,5 (OCH_2), 69,3 (CH), 111,3, 111,8, 118,7, 118,9, 121,3, 123,4, 127,7, 136,3 (indol), 156,4 (CH=N), 174,3 - (C=O).

Análisis calculado para $C_{16}H_{21}N_3O_2$:

	C, 66,87; H, 7,31; N, 14,62
<u>Encontrado</u>	C, 66,67; H, 7,56; N, 14,24

2.3.7. Hidroyoduro de α, N_a -dimetil- N_b -dimetilaminometilen-L-triptofanato de metilo 45a

A una disolución de 1,3g (0,013 moles) de diisopropilamina en 20 ml de tetrahidrofurano (THF), mantenida a -78°C y en atmósfera de nitrógeno, se le añaden lentamente 6,5 ml (0,013 moles) de metil-litio en 20 ml de THF. Una vez terminada la adición se agita durante media hora y se añaden 3,15g (0,013 moles) de N_b -dimetilaminometilen-L-triptofanato de metilo 39 disueltos en 30 ml de THF. Se continúa la agitación durante otra media hora adicional y seguidamente se añaden 1,8g (0,013 moles) de yoduro de metilo. Se deja que la temperatura suba lentamente y se mantiene la mezcla de reacción hasta el día siguiente a temperatura ambiente.

Se filtra el yoduro de litio formado y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose un aceite que se trata con 25 ml de ácido clorhídrico 1N durante una hora. Se neutraliza con una disolución de bicarbonato sódico, se extrae con cloroformo y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Una vez eliminado el disolvente a presión reducida, se obtiene un aceite que proporciona al agregar cloroformo 0,89g (18%) de 45a : p.f. $150-151^\circ\text{C}$ (metanol-éter etílico). $[\alpha]_D^{20} -3,2^\circ$ (CH_3OH).

IR (KBr, cm^{-1}) 1730 (C=O), 1690 (C=N), 1610 (ArC=C).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ) 2,0 (s, 3H, $\alpha\text{-CH}_3$), 2,8 (s, 3H, NCH_3), 3,1 (s, 3H, NCH_3), 3,5 (s, 2H, CH_2), 3,7 (s, 3H, $\text{NCH}_3\text{-indol}$), 3,8 (s, 3H, OCH_3), 6,8-7,9 (m, 6H, 5ArH, N=CH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ) 24,9 (CH_2), 33,3, 35,2, 38,8 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$ y $\alpha\text{-CH}_3$), 44,1 ($\text{NCH}_3\text{-indol}$), 53,7 (OCH_3), 65,7 (C_α), 106,8, -109,7, 119,0, 119,7, 122,1, 128,2, 128,9, 136,7 (indol), -

154,5 (CH=N), 172,8 (C=O).

EM, m/e (intensidad relativa) 301 (M^+ - IH, 2). 242 -
 (M^+ - $C_2H_4O_2I$, 15), 157 (M^+ - $C_{10}H_{11}NI$, 43), 144 (M^+ -
 $C_7H_{14}N_2O_2I$, 100), 130 (M^+ - $C_8H_{16}N_2O_2I$, 28).

Análisis calculado para $C_{17}H_{24}N_3O_2I$:

	C, 47,55; H, 5,59; N, 9,79
<u>Encontrado</u>	C, 47,75; H, 5,81; N, 9,81

2.3.8. Hidroyoduro de α, N_a -dimetil- N_b -dimetilaminometilen-L-triptofanato de etilo 45b

A una disolución de 1,3g (0,013 moles) de diisopropilamina en 20 ml de tetrahidrofurano (THF), mantenida a $-78^\circ C$ y en atmósfera de nitrógeno, se le añaden lentamente 6,5 ml (0,013 moles) de metil-litio en 20 ml de THF. Un vez terminada la adición se agita durante media hora y se añaden - 3,7g (0,013 moles) de N_b -dimetilaminometilen-L-triptofanato de etilo 43 disueltos en 30 ml de THF. Se continua la agitación durante media hora adicional y seguidamente se añaden 1,8g (0,013 moles) de yoduro de metilo. Se deja que la temperatura suba lentamente y se mantiene la mezcla de reacción hasta el día siguiente a temperatura ambiente.

Se filtra el yoduro de litio formado y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose un aceite que se trata con 25 ml de ácido clorhídrico 1N durante una hora. Se neutraliza con una disolución de bicarbonato sódico, se extrae con cloroformo y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Una vez eliminado el disolvente a presión reducida, se obtienen 2,1g (37%) de 45b : p.f. $156-158^\circ C$ (metanol-acetato de etilo). $[\alpha]_D^{20}$ $-3,1^\circ$ (CH_3OH).

IR (KBr, cm^{-1}) 1740 (C=O), 1700 (C=N), 1600 (ArC=C).

^1H -RMN ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$, δ) 1,2 (t, 3H, CH_3 -etilo), 1,9 (s, 3H, $\alpha\text{-CH}_3$), 3,0 (s, 3H, NCH_3), 3,1 (s, 3H, NCH_3), 3,3-3,5 (m, 2H, CH_2), 3,7 (s, 3H, NCH_3 -indol), 4,2 (q, 2H, OCH_2 -etilo), 7,0-8,1 (m, 6H, 5ArH, N=CH).

^{13}C -RMN ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$, δ) 13,8 (CH_3 -etilo), 27,4 (CH_2), 36,4, 41,6, 42,8 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\alpha\text{-CH}_3$), 44,8 (NCH_3 -indol), 60,1 (OCH_2), 61,4 (C_α), 108,3, 111,4, 118,0, 118,5, 121,1, 124,1, 126,9, 136,0 (indol), 156,3 (CH=N), 170,0 (C=O).

EM, m/e (intensidad relativa) 315 (M^+ -IH, 2), 285 (M^+ - $\text{C}_2\text{H}_6\text{I}$, 3), 171 (M^+ - $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NI}$, 5), 156 (M^+ - $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NI}$, 100), 144 (M^+ - $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{I}$, 3), 130 (M^+ - $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{I}$, 14).

Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2\text{I}$:

	C, 48,76; H, 5,91; N, 9,47
<u>Encontrado</u>	C, 48,45; H, 5,65; N, 9,84

2.3.9. α -(1,2-difeniletíl)-L-triptofanato de metilo ⁴⁸

A una disolución de 1,3g (0,013 moles) de diisopropilamina en 20 ml de tetrahidrofurano (THF), mantenida a -78°C y en atmósfera de nitrógeno, se le añaden lentamente 6,5 ml (0,013 moles) de metil-litio en 20 ml de THF. Una vez terminada la adición, se agita durante media hora y se añaden 4g (0,013 moles) de N_b -benciliden-L-triptofanato de metilo ³⁷ disueltos en 30 ml de THF. Se continua la agitación durante otra media hora adicional y seguidamente se añaden 2,23g (0,013 moles) de bromuro de bencilo. Se deja que la temperatura suba lentamente y se mantiene la mezcla de reacción hasta el día siguiente a temperatura ambiente.

Se rotavapora a sequedad la mezcla de reacción, se disuelve en cloroformo y se lava repetidamente con agua. La fase clorofórmica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite que se agita con 25 ml de ácido clorhídrico 1N durante una hora. La mezcla de reacción se lava con éter etílico y la fase acuosa se neutraliza con una disolución de bicarbonato sódico, se extrae con cloroformo y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Una vez eliminado el disolvente a presión reducida se obtiene un aceite que proporciona al agregar acetato de etilo-tetracloruro de carbono 2,5g (48%) de η_{sp}/c : p.f. 176-178°C (acetato de etilo). $[\alpha]_D^{25} -2,5^\circ$ (CH_2Cl_2).

IR (KBr, cm^{-1}) 3440, 3320 (NH_2), 1720 ($\text{C}=\text{O}$), 1590 ($\text{ArC}=\text{C}$).

^1H -RMN (CDCl_3 , δ) 2,4 (s-ancho, 2H, NH_2), 2,8-3,3 (m, 2 CH_2), 3,4 (s, 3H, OCH_3), 5,3 (m, 1H, CH), 6,8-7,7 (m, 16H, 15ArH, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ) 29,8 (t, CH_2), 47,2 (t, CH_2 -bencilo), 51,5 (q, CH_3), 55,4 (d, CH), 64,0 (s, C_α), 107,3 (s), - 110,6 (d), 118,1 (d), 119,0 (d), 121,4 (d), 126,8 (d), - 126,9 (d), 127,9 (d), 128,2 (d), 128,4 (d), 128,5 (d), - 129,7 (d), 134,1 (s), 135,5 (s), 136,2 (s), 142,3 (s), - (aromáticos), 175,2 (s, $\text{C}=\text{O}$).

EM. m/e (intensidad relativa) 398 (M^+ , 40), 339 (M^+ - $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$, 18), 307 (M^+ - C_7H_7 , 100), 247 (M^+ - $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2$, 29), 218 (M^+ - $\text{C}_{14}\text{H}_{12}$, 48), 169 (M^+ - $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{NO}$, 34), 91 (M^+ - $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$, 24).

Análisis calculado para $C_{26}H_{26}N_2O_2$:

	C, 78,30; H, 6,58; N, 7,03
Encontrado	C, 78,29; H, 6,25; N, 7,05

2.3.10. 3-alil-3-metoxicarbonil-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidro- β -carbolina 49

A una disolución de 1,3g (0,013 moles) de diisopropilamina en 20 ml de tetrahidrofurano (THF), mantenida a -78°C y en atmósfera de nitrógeno, se le añaden lentamente 6,5 ml (0,013 moles) de metil-litio en 20 ml de THF. Una vez terminada la adición, se agita durante media hora y se añaden 4g (0,013 moles) de N_b -benciliden-L-triptofanato de metilo λ disueltos en 30 ml de THF. Se continúa la agitación durante otra media hora adicional y seguidamente se añaden 1,07g (0,013 moles) de bromuro de alilo. Se deja que la temperatura suba lentamente y se mantiene la mezcla de reacción hasta el día siguiente a temperatura ambiente.

Se rotavapora a sequedad la mezcla de reacción, se disuelve en cloroformo y se lava repetidamente con agua. La fase clorofórmica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite que se agita con 25 ml de ácido clorhídrico 1N durante una hora. La mezcla de reacción se lava con éter etílico y la fase acuosa se neutraliza con una disolución de bicarbonato sódico, se extrae con cloroformo y se seca sobre sulfato magnético anhidro. Una vez eliminado el disolvente a presión reducida se obtiene un aceite que proporciona al agregar acetato de etilo-éter de petróleo 1g (22%) de λ : p.f. $135-137^{\circ}\text{C}$ (acetato de etilo). $[\alpha]_D^{25} -9,6$ (CH_2Cl_2).

IR (KBr, cm^{-1}) 3220, 3160 (2NH), 1700 (C=O), 1670 (C=C), 1590, 1550, 1520, 1480 (ArC=C).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz, δ) 2,45 (m, 1H, NH, solapando con la señal a 2,47), 2,47 (q, 1H, CH-alfílico, $J = 13,6$ y $-8,4$ Hz), 2,67 (q, 1H, CH-alfílico, $J = 13,6$ y $6,5$ Hz), 2,88 (q, 1H, H_a , $J = 15,2$ y $2,5$ Hz), 3,49 (q, 1H, H_b , $J = 15,2$ y $1,6$ Hz), 3,57 (s, 3H, CH_3), 5,13 (d, 1H, H_c , $J = 11,4$ Hz), 5,14 (d, 1H, H_c , solapando con la señal a 5,13, $J = - -15,7$ Hz), 5,36 (s, 1H, CH-bencílico), 5,77 (m, 1H, H_d), $-7,02-7,53$ (m, 10H, 9ArH, NH-indol).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ) 29,3 (t, C_4), 45,0 (t, CH_2 -alfílico), 51,7 (q, CH_3), 55,4 (d, C_1), 62,7 (s, C_3), 107,4 (s, C_{4a}), 110,6 (d, C_8), 118,0 (d, C_6), 119,0 (t, $=\text{CH}_2$), 119,3 (d, C_5), 121,4 (d, C_7), 126,8 (s, C_{1a}), 127,9 (d, C_p -fenilo), 128,4 (d) y 128,5 (d) (C_o y C_m -fenilo), 131,9 (d, $=\text{CH}$, alilo), 134,1 (s, C_{5a}), 136,2 (s, C_{8a}), 142,2 (s, C_1 -fenilo), 175,5 (s, C=O).

EM, m/e (intensidad relativa) 346 (M^+ , 78), 305 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5$, 94), 246 ($\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2$, 53), 219 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_2$, 64), 218 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}_2$, 100), 169 ($\text{M}^+ - \text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}$, 72), 130 ($\text{M}^+ - \text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_2$, 7).

Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$:

	C, 76,27; H, 6,70; N, 8,08
Encontrado	C, 76,46; H, 6,54; N, 7,96

2.3.11. 4-amino-5-(3-indolil)-4-metoxicarbonilpentanoato de metilo 34c

A una disolución de 3g (0,01 moles) de N_b -benciliden-L-triptofanato de metilo 37 en 25 ml de benceno anhidro y 25 ml de metanol absoluto, se le añaden 40 gotas de hidróxido de metiltribencilamonio (Tritón B) al 40% en metanol

y se agita la mezcla de reacción durante una hora a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Pasado este tiempo, se adiciona 0,6 ml (0,01 moles) de acrilato de metilo, continuándose la agitación durante otra media hora adicional. Se rotavapora a sequedad la mezcla de reacción, se disuelve en cloroformo y se lava repetidamente con agua. La fase clorofórmica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite que se trata con 25 ml de ácido clorhídrico 1N durante una hora. La mezcla de reacción se lava con éter etílico y la fase acuosa se neutraliza con una disolución de bicarbonato sódico, se extrae con cloroformo y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Una vez eliminado el disolvente a presión reducida, se obtiene un aceite que proporciona al agregar acetato de etilo 1,5g (50%) de λ_c : p.f. 173-175°C (acetato de etilo). $[\alpha]_D^{25} -3,4^\circ(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$.

IR (KBr, cm^{-1}) 3220, 3190 (NH₂), 3120 (NH), 1730 (C=O), 1680 (C=O), 1610 (ArC=C).

¹H-RMN (Me₂SO-d₆, δ) 1,9-2,8 (m, 6H, 2CH₂, NH₂), 3,2 (s, 2H, CH₂-indol), 3,5 (s, 3H, CH₃), 3,8 (s, 3H, CH₃), 6,9-7,7 (m, 5H, ArH), 8,1 (s-ancho, 1H, NH).

¹³C-RMN (Me₂SO-d₆, δ) 29,1 (CH₂), 29,4 (CH₂), 31,1 (CH₂), 51,3 (CH₃), 51,6 (CH₃), 63,4 (C_α), 107,7, 112,2, 117,9, - 118,6, 121,5, 125,7, 127,6, 136,6 (indol), 172,9 (C=O), - 174,4 (C=O).

EM, m/e (intensidad relativa) 304 (M⁺), 272 (M⁺ - CH₄O, 2), 142 (M⁺ - C₁₀H₁₂NO, 1), 130 (M⁺ - C₇H₁₂NO₄, 100).

Análisis calculado para $C_{16}H_{20}N_2O_4$:

	C, 63,15; H, 6,57; N, 9,22
<u>Encontrado</u>	C, 63,44; H, 6,36; N, 9,38

2.3.12. α, N_a -dicianoetil-L-tritofanato de metilo $\mathfrak{51}$

A una disolución de 1g (0,003 moles) de N_b -bencilindén-L-triptofanato de metilo $\mathfrak{37}$ en 10 ml de benceno anhidro y 10 ml de metanol absoluto, se le añaden 15 gotas de hidróxido de metiltribencilamonio (Tritón B) al 40% en metanol y se agita la mezcla de reacción durante una hora a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Pasado este tiempo, se adicionan 0,17g (0,003 moles) de acrilonitrilo, continuándose la agitación durante otra hora adicional. Se rotavapora a sequedad la mezcla de reacción, se disuelve en cloroformo y se lava repetidamente con agua. La fase clorofórmica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite que se agita con 25 ml de ácido clorhídrico 1N durante una hora. La mezcla de reacción se lava con éter etílico y la fase acuosa se neutraliza con una disolución de bicarbonato sódico, se extrae con cloroformo y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Una vez eliminado el disolvente a presión reducida, se obtiene un aceite que proporciona al - agregar éter etílico 0,6g (60%) de $\mathfrak{51}$: p.f. 96-98°C (acetato de etilo). $[\alpha]_D^{25} -3,03^\circ$ (CH₃OH).

IR (KBr, cm^{-1}) 3380, 3300 (NH₂), 2260 (C≡N), 1720 (C=O), 1600 (ArC=C).

1H -RMN (Me₂SO-d₆, δ) 1,8-3,1 (m, 10H, 4CH₂, NH₂), 3,5 - (s, 3H, CH₃), 4,4 (t, 2H, CH₂-N-indol), 6,9-7,6 (m, 5H, -ArH).

^{13}C -RMN (MeSO- d_6 , δ) 11,7 (CH₂), 18,5 (CH₂), 34,3 (CH₂),
35,9 (CH₂), 41,1 (CH₂), 51,8 (CH₃), 61,1 (C_α), 108,8, 109,7,
118,8, 118,9 (indol), 119,1 (C≡N), 120,6 (C≡N), 121,3, -
127,5, 128,4, 135,5 (indol), 175,2 (C=O).

EM, m/e (intensidad relativa) 324 (M⁺), 265 (M⁺ - C₂H₃O₂,
5), 183 (M⁺ - C₆H₉N₂O₂, 100), 130 (M⁺ - C₉H₁₃N₃O₂, 6).

Análisis calculado para C₁₈H₂₀N₄O₂:

	C, 66,64; H, 6,21; N, 17,27
<u>Encontrado</u>	C, 66,75; H, 6,51; N, 17,03

2.3.13. Reacción del N_b-benciliden-L-triptofanato de metilo
37 con 3-aminocrotonato de etilo.

A una disolución de 4g (0,013 moles) de N_b-benciliden-L-triptofanato de metilo 37 en 30 ml de benceno anhidro y 30 ml de metanol absoluto, se le añaden 60 gotas de hidróxido de metiltribencilamonio (Tritón B) al 40% en metanol y se agita la mezcla de reacción durante una hora a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Pasado este tiempo, se adicionan 1,67g (0,013 moles) de 3-aminocrotonato de etilo, continuándose la agitación durante otra hora adicional. Se rotavapora a sequedad la mezcla de reacción, se disuelve en cloroformo y se lava repetidamente con agua. La fase clorofórmica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite que se agita con 25 ml de ácido clorhídrico 1N durante una hora. La mezcla de reacción se lava con éter etílico y la fase acuosa se neutraliza con una disolución de bicarbonato sódico, se extrae con cloroformo y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Una vez eliminado el disolvente a presión reducida, se obtiene un aceite que proporciona al agregar éter etílico L-triptofanato de

metilo 36.

2.3.14. Reacción del 5-hidroxi-L-triptófano con cloruro de hidrógeno en metanol.

Una suspensión de 5g de 5-hidroxi-L-triptófano 53 en 50 ml de metanol absoluto saturada de cloruro de hidrógeno, se agita durante cuatro horas a temperatura ambiente. Se evapora el disolvente en exceso y el residuo se neutraliza con una disolución saturada de bicarbonato sódico. Se extrae la solución acuosa con cloroformo, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite negro del que no fué posible aislar ningún producto identificable.

2.3.15. Reacción del 5-hidroxi-L-triptófano con carbonato de cesio.

Una disolución de 3g (0,013 moles) de 5-hidroxi-L-triptófano 53 en 75 ml de metanol y 15 ml de agua se neutraliza con una disolución de carbonato de cesio al 20%. Una vez neutralizada la solución, se elimina el disolvente a presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se trata con dos porciones de 40 ml de dimetilformamida y se rotavapora a sequedad a 45°C. El aceite obtenido se agita con 2,2g (0,15 moles) de yoduro de metilo en 20 ml de dimetilformamida durante tres horas, tras lo cual, se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite que se disuelve en agua, se extrae con acetato de etilo y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Al eliminar el disolvente a presión reducida se obtuvo un aceite resinoso del cual no se pudo aislar ningún producto identificable.

2.3.16. Reacción del 5-hidroxi-L-triptófano con diazometano.

Sobre 20 ml de hidróxido sódico al 20% y 20 ml de éter etílico, se añaden poco a poco 3,5g (0,02 moles) de N-metil-N-nitro-N-nitrosoguanidina. Una vez terminada la adición se decanta la fase acuosa, añadiéndose la fase etérea de diazometano sobre 2,2g (0,01 moles) de 5-hidroxi-L-triptófano 53 en 20 ml de metanol y se agita a temperatura ambiente durante media hora. Pasado este tiempo, se filtra el sólido de reacción que se identifica como 5-hidroxi-L-triptófano 53 . Al rotavaporar el líquido de reacción aparece un sólido que se identifica igualmente como producto de partida.

2.3.17. 5-hidroxi-L-triptofanato de etilo 56

Una disolución de 3,3g (0,011 moles) de 5-hidroxi-L-triptófano 53 y 3,3g (0,011 moles) de p-toluensulfonato de etilo en 60 ml de etanol absoluto, se calienta a reflujo durante veinticuatro horas. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite que se disuelve en agua y se neutraliza con una disolución de bicarbonato sódico. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Al eliminar el disolvente a presión reducida, se aíslan 0,8g (20%) de 56 :
p.f. 115-117°C (acetato de etilo).

IR (KBr, cm^{-1}) 3400 (OH), 3350, 3280 (NH_2), 3130 (NH), 1735 (C=O), 1630, 1595, 1550 (ArC=C).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{Me}_2\text{SO-d}_6$, δ) 1,1 (t, 3H, CH_3), 2,6-2,9 (m, 4H, CH_2 , NH_2), 3,4-3,6 (m, 1H, CH), 3,9 (q, 2H, CH_2 -éster), 6,2-7,1 (m, 5H, 4ArH, NH), 10,3 (s, 1H, OH).

^{13}C -RMN ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$, δ) 13,9 (CH_3), 30,7 (CH_2), 55,0 (CH),
59,8 (CH_2 -éster), 102,2, 108,9, 111,2, 111,5, 124,0, 128,1,
130,7, 150,2 (indol), 175.2 ($\text{C}=\text{O}$).

Análisis calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$:

	C, 62,88; H, 6,49; N, 11,28
<u>Encontrado</u>	C, 62,60; H, 6,30; N, 11,40

2.3.18. 5-hidroxi- N_b -dimetilaminometilen-L-triptófano 57

Una suspensión de 3,25g (0,01 moles) de 5-hidroxi-L-triptófano 53 en 20 ml de dimetilformamida dimetilacetal - se calienta a reflujo durante seis horas en atmósfera de nitrógeno. Pasado este tiempo se destila en corriente de nitrógeno el metanol producido en la reacción. Se continúa el reflujo durante otra hora adicional, tras la cual se destila nuevamente el metanol formado y el exceso de dimetilformamida dimetilacetal. El residuo se rotavapora a sequedad, obteniéndose un aceite que proporciona al agregar éter etílico 1g (25%) de 57 : p.f. 245-247°C (metanol-éter etílico).

IR (KBr, cm^{-1}) 3500-2500 (COOH , OH-fenol), 1700 ($\text{C}=\text{O}$), -
1600 ($\text{C}=\text{N}$).

^1H -RMN ($\text{CF}_3\text{-CO}_2\text{H}$, δ) 2,9 (s, 3H, CH_3), 3,0 (s, 3H, CH_3),
3,2-3,7 (m, 2H, CH_2), 4,4-4,8 (m, 1H, CH), 6,7-7,3 (m, 5H,
4ArH, CH=N).

EM, m/e (intensidad relativa) 275 (M^+ , 16), 230 (M^+ - COOH ,
15), 146 (M^+ - $\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2$, 100).

Análisis calculado para $C_{14}H_{17}N_3O_3$:

	C, 61,07; H, 6,23, N, 15,20
<u>Encontrado</u>	C, 60,85; H, 6,38; N, 15,50

2.3.19. Reacción del 5-hidroxi-N_b-dimetilaminometilen-L-triptófano 57 con cloruro de hidrógeno en metanol.

Una suspensión de 1g de 5-hidroxi-N_b-dimetilaminometilen-L-triptófano 57 en 25 ml de metanol absoluto saturada de cloruro de hidrógeno se agita durante dos horas a temperatura ambiente. Se evapora el disolvente en exceso y el residuo se neutraliza con una disolución saturada de bicarbonato sódico. Se extrae con cloroformo, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite resinoso del cual no se pudo separar ningún producto identificable.

2.4.- BIBLIOGRAFIA

2.4.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Goodson, L.H.; Honigberg, I.L.; Lehman, J.J.; Burton, W. H.; J. Org. Chem. 1960, 25, 1920.
- 2.- Ware, E.; Chem. Revs. 1950, 46, 403.
- 3.- a) Henze, H.R.; Speer, R.J.; J. Am. Chem. Soc. 1942, 64, 522. b) Henze, H.R.; Isbell, A.F.; J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 4152.
- 4.- a) Tahara, S.; Mizutani, J.; Obata, Y.; Agr. Biol. Chem. 1971, 35, 1806. b) Hiroi, K.; Achiwa, K.; Yamada, S.; Chem. Pharm. Bull. 1968, 16, 444.
- 5.- a) Schöllkopf, U.; Hoppe, D.; Jentsch, R.; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1971, 10, 331. b) Schöllkopf, U.; Hantke, K.; Liebigs Ann. Chem. 1973, 1571.
- 6.- Steglich, W.; Gruber, P.; Hofle, G.; König, W.; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1971, 10, 653.
- 7.- a) Robinson, B.; Shepherd, D.M.; J. Chem. Soc. 1961, - 5037. b) Kaji, E.; Zen, S.; Bull. Chem. Soc. Jap. 1973, 46, 337.
- 8.- Hoppe, D.; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1975, 14, 426.
- 9.- a) Abdel-Monen, M.M.; Newton, N.E.; Ho, B. C.; Weeks, C.E.; J. Med. Chem. 1975, 18, 600. b) Durst, T.; Lebel, M.J.; Cand. J. Chem. 1972, 50, 3196. c) Firestone, R.A.; Schelechow, N.; Johnston, D.B.R.; Christensen, B.G.; - Tetrahedron Letters, 1972, 375. d) Spitzer, W.A.; Goodson, T.; Smihey, R.J.; Wright, I.G.; J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1972, 1138. e) Böhme, E.H.W.; Applegate, H.E.; Teptitz, B.; Dolfini, J.E.; Gougoutas, J.Z.; J. Am. Chem.

Soc. 1971, 93, 4324.

- 10.- Bey, P.; Vevert, J.P.; Tetrahedron Letters, 1977, 17, 1455.
- 11.- Stork, G.; Leong, A.Y.W.; Touzin, A.; J. Org. Chem. 1976, 41, 3491.
- 12.- Fitt, J.J.; Gschwend, H.W.; J. Org. Chem. 1977, 42, (15), 2639.
- 13.- Schöllkopf, U.; Hartwig, W.; Groth, U.; Angew. Chem. 1977, 91, (11), 922.
- 14.- Schöllkopf, U.; Hartwig, W.; Groth, U.; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1979, 18, (11), 863.
- 15.- Schöllkopf, U.; Hartwig, W.; Groth, U.; Westphalen, K.O.; Liebigs. Ann. Chem. 1981, 4, 696.
- 16.- Schöllkopf, U.; Groth, U.; Westphalen, K.O.; Deng, C.; Synthesis. 1981, 969.
- 17.- O'Donell, M.J.; Boniece, J.M.; Earp, S.E.; Tetrahedron Letters, 1978, 30, 2641.
- 18.- O'Donell, M.J.; LeClef, B.; Rusterholz, D.B.; Ghosez, L.; Antoine, J.P.; Navarro, M.; Tetrahedron Letters, 1982, 23, (41) 4259.
- 19.- Pfister, K.; Leanza, W.J.; US. Patent, 2,766,255 (1956) [C.A., 51, 6702 (1956)].
- 20.- Heinzelman, R.V.; Antony, W.C.; Lyttle, D.A.; Szmuszkovicz, J.; J. Org. Chem. 1960, 25, 1548.

- 21.- Suzuki, M.; Miyahara, T.; Yoshioka, R.; Miyoshi, M.; Matsumoto, K.; Agr. Biol. Chem. 1974, 38, (9), 1709.
- 22.- Kanoaka, Y.; Sato, E.; Ban, Y.; Chem. Pharm. Bull. - 1967, 15, 101.
- 23.- a) Sandrin, J.; Soerens, D.; Hutckins, L.; Richfield, E.; Ungemach, F.; Cook, J.M.; Heterocycles, 1976, 4, 1101. b) Grigg, R.; Gunaratne, H.Q.N.; Mcnaghten, E.; J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1, 1983, 185. c) Jawdosiuk, M.; Cook, J.M.; J. Org. Chem. 1984, 49, 2699.
- 24.- Lowry, T.H.; Richardson, K.S.; Mechanism and Theory in Organic Chemistry. Harper and Row, Publishers. Nueva York, 1981, pag. 530.
- 25.- a) Dessy, R.E.; Kitching, W.; Psarras, T.; Salinger, R.; Chem, A.; Chivers, T.; J. Am. Chem. Soc. 1966, 88, 460. b) Streitwieser, R.; Granger, S.; Mares, R.; Wolf, P.; J. Am. Chem. Soc. 1973, 95, 4257. c) Allinger, N.L.; Cava, M.P.; Jongh, D.C.; Johnson, C.R.; Lebel, N.A.; Stevens, C.L.; Química Orgánica. Editorial Reverté. Barcelona, 1975, pag. 375.
- 26.- Hall, H.K.; Ykman, P.; J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, 800.
- 27.- Wang, S.; Gisin, B.F.; Winter, D.P.; Makofske, R.; Kulesha, I.D.; Tzougraki, C.; Meienhofer, J.; J. Org. Chem. 1977, 42, 1286.
- 28.- McKay, A.F.; J. Am. Chem. Soc. 1948, 70, 1974.
- 29.- Ueda, K.; Bull. Chem. Soc. Japan, 1979, 52, 1879.
- 30.- Korf, J.; Sebens, J.B.; Venema, K.; Van Praag, H.M.; Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol, 1976, 15, 171.
- 31.- Braña, M.F.; Garrido, M.; López, M.L.; Sanz, A.M.; J. Org. Chem. 1980, 17, 829.

3.- DERIVADOS DEL L-TRIPTOFANO Y
5-HIDROXITRIPTOFANO FUNCIONA-
LIZADOS.

**3.1.- REACCIONES DEL TRIPTOFANO Y 5-HIDROXI-
TRIPTOFANO CON CIANATOS E ISOCIANATOS**

3.1.1.- ANTECEDENTES

3.1.1.- ANTECEDENTES

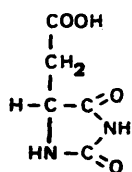
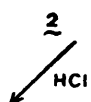
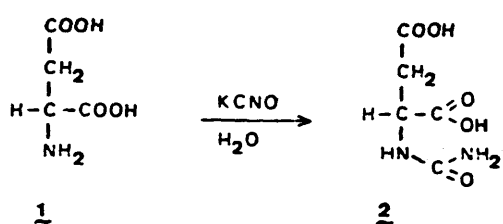
3.1.1.1. Reacciones de α -aminoácidos con cianatos e isocianatos.

Existen numerosos antecedentes bibliográficos sobre la utilización de cianato potásico¹⁻⁵, urea⁶ y alquil ó aril isocianatos⁶⁻¹⁰, para la preparación de los N-carbamoiderivados de aminoácidos, cuya posterior acidulación conduce a la formación de hidantoinas.

Así, Nyc y col², mediante la reacción del ácido aspártico **1** con cianato potásico, sintetizaron el N-carbamoiderivado **2**, cuyo posterior tratamiento con ácido clorhídrico proporcionó **3** (Esquema I).

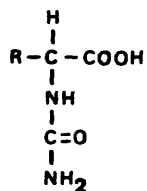
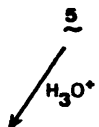
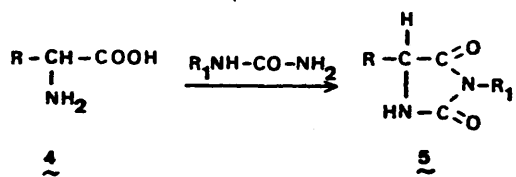
Posteriormente y siguiendo este procedimiento general, Suzuki y col^{4,5}, llevaron a cabo la síntesis de diecisiete hidantoinas de diversos L- α -aminoácidos. Con este método se retiene la actividad óptica de la hidantoína¹¹, mostrando todas ellas rotaciones negativas.

En 1978, Lutsenko⁶, mediante la reacción de glicina, alanina y fenilalanina **4**, con derivados de urea, obtuvo las hidantoinas de estructura general **5**, cuya hidrólisis proporcionó los ureido derivados correspondientes **6** (Esquema II). Aunque por este procedimiento también se obtienen las hidantoinas, sin embargo se pierde totalmente la actividad óptica.



3

Esquema I



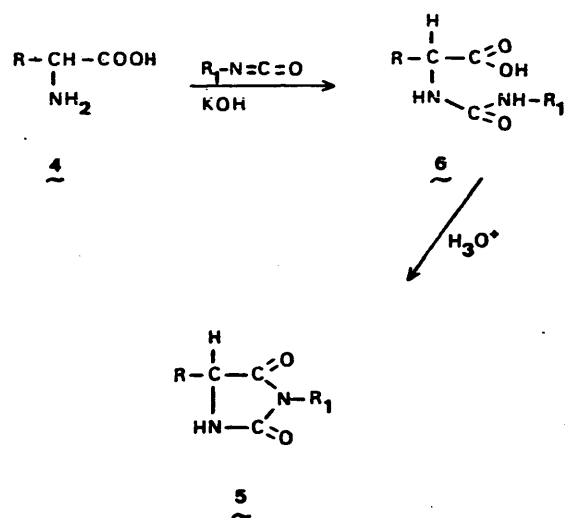
6

R = H, CH₃, C₆H₅CH₂.

R₁ = C₆H₅, hexilo, ciclohexilo.

Esquema II

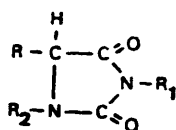
El método general descrito en la literatura para la obtención de hidantoinas sustituidas en el N-imídico consiste en la reacción de α -aminoácidos con los correspondientes isocianatos de alquilo ó arilo (Esquema III).



Esquema III

Así, por dicho procedimiento, Machinami y col⁹, sintetizaron los N-carbamoil-N-metilderivados de glicina, L-alanina, L-asparagina, L-fenilalanina y L-metionina, cuya posterior acidulación origina las correspondientes hidantoinas, con un poder rotatorio negativo muy elevado^{11,12}.

Así mismo y mediante dicho procedimiento, Fujiwara y col¹⁰, en 1980, prepararon una serie de hidantoinas del tipo general λ .



7

R = H, CH₃, (CH₃)₂CH, CH₃CH₂(CH₃)CH, C₆H₅, C₆H₅CH₂,
p-Cl-C₆H₄CH₂, 3-indolilmetil.

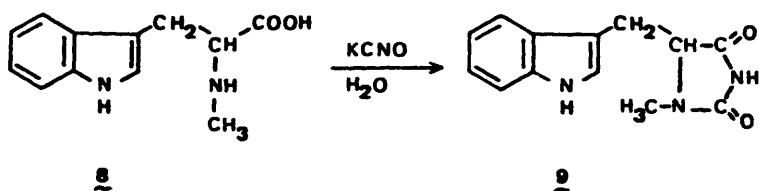
R₁ = H, CH₃, CH₃CH₂CH₂, C₆H₅, o-CH₃-C₆H₄, m-CH₃-C₆H₄,
p-CH₃-C₆H₄.

R₂ = H, CH₃, C₆H₅CH₂CH₂.

3.1.1.2. Reacciones del triptófano y 5-hidroxitriptófano con cianatos e isocianatos.

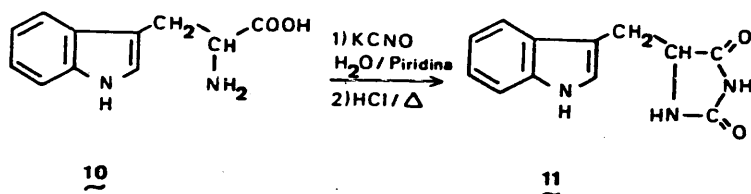
3.1.1.2.1. Reactividad del triptófano..

En 1956, Uhle y col¹³, por reacción del N-metiltrip-tófano 8 con cianato potásico en agua, obtuvieron la 5-(3-indolilmetil)-1-metilhidantoína 9 (Esquema IV).



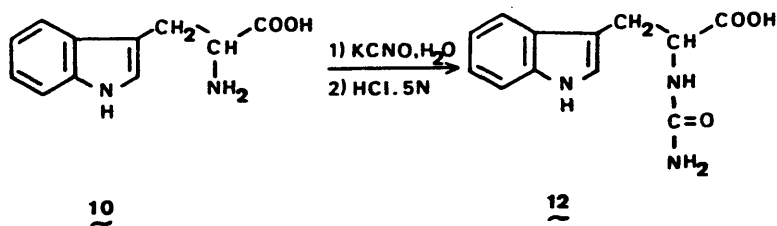
Esquema IV

Asimismo, en 1973, Suzuki y col⁴ sintetizaron 5-(3-indolilmetil)hidantoina **11** ($[\alpha]_D^{23} -165^\circ$ (etanol)) por reacción del L-triptófano **10** con cianato potásico en agua y piridina (Esquema V).



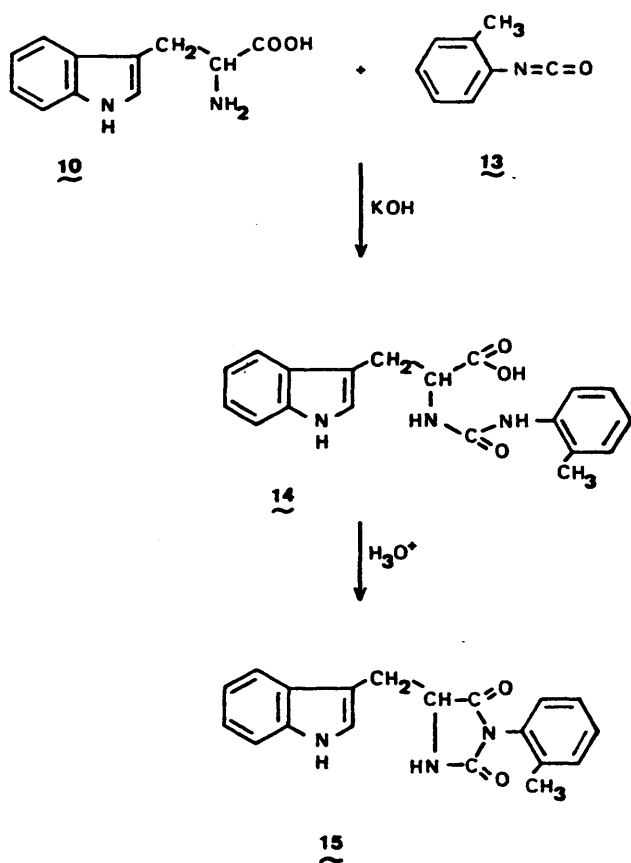
Esquema V

Posteriormente, en 1978, Ferrer y col¹⁴, mediante la reacción del D-triptófano **10** con cianato potásico en medio acuoso y posterior acidulación con ácido clorhídrico, sintetizaron el N_b-carbamoyl-D-triptófano **12** (Esquema VI).



Esquema VI

Más recientemente, Fujiwara y col¹⁰, llevaron a cabo la reacción del triptófano **10** con isocianato de o-tolilo **13** en hidróxido potásico, para la síntesis del ureido derivado correspondiente **14**, cuyo tratamiento en medio ácido proporcionó la 3-(o-tolil)-5-(3-indolilmetil)hidantoina **15** (Esquema VII).

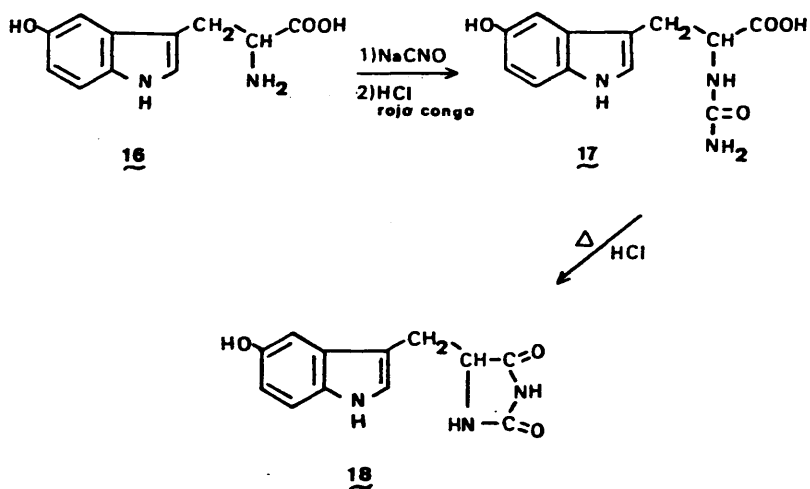


Esquema VII

3.1.1.2.2. Reactividad del 5-hidroxitriptófano.

Solamente Suarov y col¹⁵ han abordado la reacción del 5-hidroxitriptófano **16** con cianato sódico, no habiéndose encontrado antecedentes de la reactividad de dicho aminoácido con isocianatos.

Así, mediante el tratamiento del 5-hidroxitriptófano **16** con cianato sódico en medio acuoso y posterior acidulación con ácido clorhídrico, estos autores obtuvieron el N_b-carbamoil-5-hidroxitriptófano **17**, que por calefacción posterior con ácido clorhídrico origina la 5-(5-hidroxi-3-indolilmetil)hidantoina **18** (Esquema VIII).



Esquema VIII

3.1.2.- PLAN DE TRABAJO

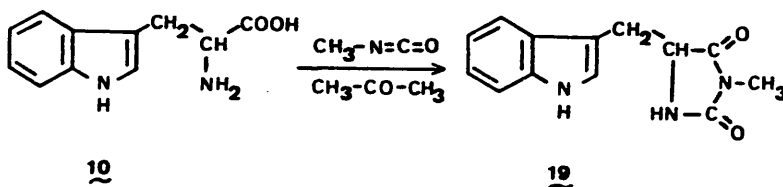
3.1.2.- PLAN DE TRABAJO

Debido al interés farmacológico que podría representar la síntesis de derivados de ureas e hidantoinas del L-triptófano y 5-hidroxi-L-triptófano (véase la parte 1 de esta memoria), se pretende llevar a cabo las reacciones de dichos aminoácidos con isocianatos de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y *t*-butilo, con el objeto de obtener, no solamente los derivados correspondientes, sino también el realizar un estudio de su reactividad.

3.1.3. RESULTADOS Y DISCUSION

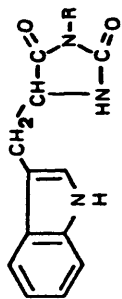
3.1.3.1. Reacciones del L-triptófano con isocianatos de alquilo.

En el tratamiento del L-triptófano 10 con isocianato de metilo en acetona anhidra como disolvente, se obtiene la 3-metil-5-(3-indolilmetil)hidantoina 19, $[\alpha]_D^{20} = 53.2^\circ$ (metanol) cuya estructura se confirmó por sus datos analíticos y espectroscópicos (Esquema IX) (Tablas I, II, III).



Esquema IX

Tabla I. 3-alkil-5-(3-indolilmetil)hidantoínas 22, 23 y 24.



Compuesto	R	disolvente cristalización	p. f. °C	Rto (%)
22	CH ₃	acetato de etilo	207-209	35
23	CH ₃ CH ₂	éter etílico	124-125	32
24	(CH ₃) ₃ C	agua	140-143	22

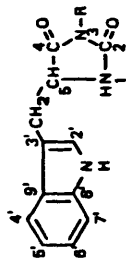
Tabla II. Absorciones de IR (ν/cm^{-1}) y desplazamientos de $^1\text{H-RMN}$ (δ/ppm) de las 3-alkuil-5-(3-indolilmetil)-hidantoinas 19, 21 y 24.

Compuesto	R	IR ^a (ν/cm^{-1})		$^1\text{H-RMN}^b$ (δ/ppm)						
		NH	C=O	N-CO-N	NH	Indol y NH	CH	CH ₂ -Indol	CH ₂	CH ₃
19	CH ₃	3400,3300	1750	1700	8,1(s)	7,6-6,9(m)	4,3(t)	3,3-3,0(m)	--	2,7(s)
21	CH ₃ CH ₂	3360,3280	1750	1700	7,9(s)	7,5-6,7(m)	4,2(t)	3,4-2,9(m)		0,6(t)
24	(CH ₃) ₃ C	3400,3360	1720	1650	8,0(s)	7,7-6,9(m)	4,6-4,3(m)	3,2-2,9(m)	--	1,3(s)

a.- en KBr.

b.- en Me₂SO-d₆, usando Me₄Si como referencia interna

Tabla III. Desplazamientos de $^{13}\text{C-NMR}^a$ (δ/ppm) de las 3-alkil-5-(3-indolilmetil)hidantoinas 22, 23 y 24.



Compuesto	R	C ₄	C ₂	C _{8'}	C _{9'}	C _{2'}	C _{6'}	C _{4', 6', C_{5'}}	C _{7'}	C _{3', C_{5'}}	CH ₂ Indol	R		
												C	CH ₂ CH ₃	
22	CH ₃	174,2	157,0	127,4	124,0	120,9	118,4	6 118,3	111,3	108,0	57,2	26,8	--	23,0
23	CH ₃ CH ₂	173,5	157,3	136,6	127,3	123,1	122,7	120,1 6 118,7	111,4	109,9	57,9	28,2	--	33,6 13,1
24	(CH ₃) ₂ C	174,4	156,8	136,0	127,3	123,5	120,8	118,4 6 118,3	111,2	109,7	53,1	28,3	49,0	-- 29,1

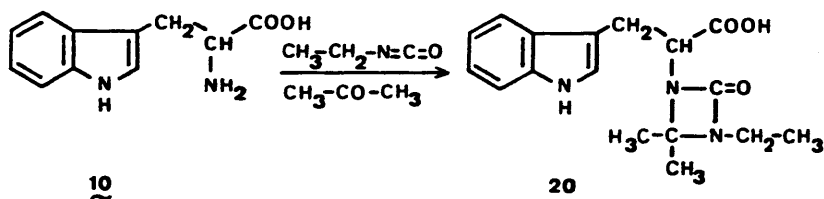
a. - en Me₂SO-d₆

El espectro IR de 19 presenta bandas a 3400 y 3300 cm^{-1} correspondientes a los dos NH, así como a 1750 y 1700 cm^{-1} debidas al C=O y N-CO-N respectivamente. El espectro de ^1H -RMN, registrado en dimetilsulfóxido muestra un singlete a δ , ppm 2,7 del grupo metilo, entre 3,0 y 3,3 un multiplete que integra dos hidrógenos asignable al metileno, a 4,3 un triplete debido al protón metínico, entre 6,9 y 7,6 un multiplete correspondiente a los cinco protones del núcleo indólico y a un NH y a 8,1 un singlete ancho del otro NH.

Los datos de ^{13}C -RMN se esquematizan en la tabla III.

El espectro de masas presenta el ión molecular a m/e 243, así como el pico base a m/e 130 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_2$) correspondiente al fragmento debido al 3-indolilmetilo.

En la reacción del L-triptófano 10 con isocianato de etilo en acetona anhidra como disolvente, no se obtiene la correspondiente hidantoina, sino el ácido 2-[(3-etil-4,4-dimetil-2-oxo)-1,3-diazetidínil]-3-(3-indolil)propiónico 20 (Esquema X).



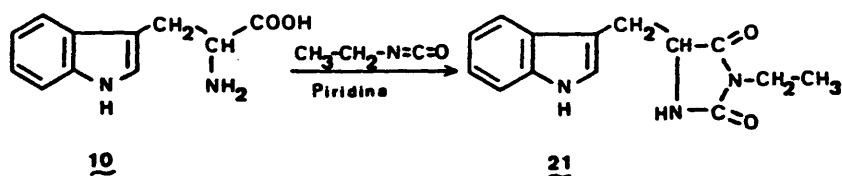
Esquema X

La identificación de $\underline{20}$ se realizó en base a sus - datos analíticos y espectroscópicos. El espectro IR presenta una banda ancha entre $3500-2500\text{ cm}^{-1}$, bandas a 3400 y 3280 cm^{-1} correspondientes a los grupos OH y NH, así como a 1780 y 1650 cm^{-1} debidas al C=O y N-CO-N respectivamente. El espectro de $^1\text{H-RMN}$ registrado en dimetilsulfóxido muestra un singlete a δ , ppm 0,6 de un grupo - $\text{CH}_3\text{-C-N}$, a 1,1 un triplete del CH_2 del etilo, a 1,4 un singlete del otro grupo $\text{CH}_3\text{-C-N}$, entre 3,0 y 3,4 un multiplete que integra cuatro hidrógenos, asignables al metileno unido al indol y al metileno del grupo etilo, a 4,7 un singlete del protón metínico, entre 6,8 y 7,5 un multiplete correspondiente a los cinco protones del núcleo indólico y al NH del indol y a 10,9 un singlete del protón del grupo carboxílico.

Los datos de $^{13}\text{C-RMN}$, se esquematizan en la tabla VI.

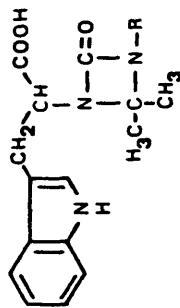
El espectro de masas presenta el ión molecular a m/e 315, un pico a m/e 244 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5\text{NO}$) correspondiente a la pérdida del isocianato de etilo, así como el pico base a m/e 130 ($\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$) debido al 3-indolilmetilo.

Sin embargo, cuando la reacción del L-triptófano $\underline{10}$ con isocianato de etilo, se lleva a cabo en piridina como disolvente, se llega a la 3-etil-5-(3-indolilmetil)hidantoina esperada $\underline{21}$, $[\alpha]_D^{20} = -6,2^\circ$ (metanol) cuyos datos analíticos y espectroscópicos junto con los de $\underline{10}$ se recogen en las tablas I, II, III (Esquema XI).



Esquema XI

Tabla IV. Ácidos 2-[(3-alkil-4,4-dimetil-2-oxo)-1,3-diazetidínil]-3-(3-indolil)propiónicos
 20, 22 y 23.



Compuesto	R	disolvente cristalización	P. f. °C	Rto (%)
20	CH ₃ -CH ₂	éter etílico	163-164	45
22	CH ₃ CH ₂ CH ₂	acetato de etilo	165-167	20
23	(CH ₃) ₂ CH	acetato de etilo	138-140	20

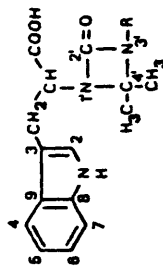
Tabla V. Absorciones de IR (ν/cm^{-1}) y desplazamientos de $^1\text{H-RMN}$ (δ/ppm) de los ácidos 2-[(3-alkil-4,4-dimetil-2-oxo)-1,3-diazetidini]-3-(3-indolil)propiónicos $\mathcal{R}\mathcal{R}$, $\mathcal{R}\mathcal{R}$ y $\mathcal{R}\mathcal{R}$.

Compuesto	R	IR ^a (ν/cm^{-1})			$^1\text{H-RMN}^b$ (δ/ppm)									
		OH	NH	C=O	N-CO-N	OH	Indol-NH	CH	CH ₃ -C-N	CH ₂ -Indol y R	CH ₃ -C-N			
$\mathcal{R}\mathcal{R}$	CH ₃ CH ₂	3400	3280	1780	1650	10,9(s)	7,5-6,8(m)	4,7(s)	1,4(s)	3,4-3,0(m)	1,1(t)	0,6(s)		
$\mathcal{R}\mathcal{R}$	CH ₃ CH ₂ CH ₂	3400	3270	1770	1640	10,7(s)	7,5-6,3(m)	4,7(s)	1,7-1,2(m)	3,7-2,9(m)	0,8(t)	0,6(s)		
$\mathcal{R}\mathcal{R}$	(CH ₃) ₂ CH	3400	3290	1770	1635	10,8(s)	7,6-6,9(m)	6,2(d)	4,9(s)	1,5(s)	4,2-3,1(m)	1,3(d)	1,1(d)	0,7(s)

a.- en KBr.

b.- en Me₂SO-d₆, usando Me₄Si como referencia interna.

Tabla VI. Desplazamiento de $^{13}\text{C-RMN}$ (δ/ppm)^a de los ácidos 2-[(3-alkil-4,4-dimetil-2-oxo)-1,3-diazetidini]-3-(3-indolil)propiónicos 22 y 23.



Compuesto	R	C=O ácido	C ₂	C ₉	C ₂	C ₆	C ₅ y C ₄	C ₇	C ₃	C ₄	CH	CH ₃ ó CH ₂	Indol	CH	CH ₂	CH ₃
22	CH ₃ CH ₂	171,8	153,4	135,9	128,0	124,6	121,0	118,6	111,3	108,1	96,8	57,1	26,3 ó 26,0 ó 25,7	--	34,7	15,6
23	(CH ₃) ₂ CH	171,9	152,8	135,9	127,9	124,6	121,0	118,6	111,3	108,2	96,8	57,0	26,4 ó 26,1 ó 25,9	41,8	--	23,3 ó 22,9

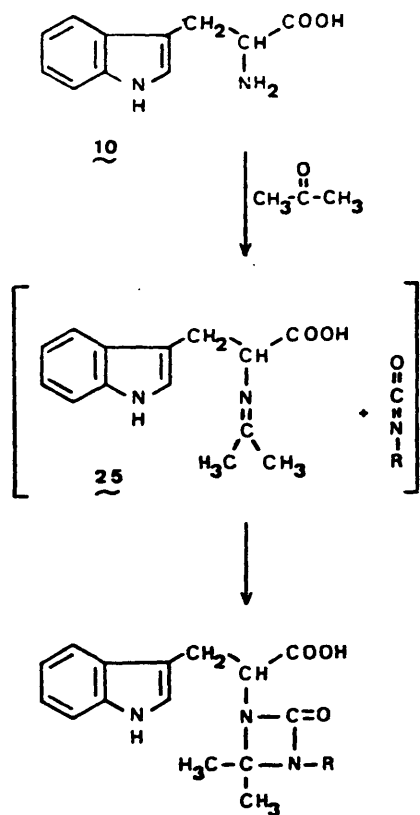
a.- en Me₂SO-d₆.

La interesante e inesperada, formación de $\overset{\sim}{20}$, nos hizo extender la reacción a otros isocianatos de alquilo con el objeto de estudiar la generalidad del proceso.

Así, en el tratamiento del L-triptófano $\overset{\sim}{10}$ con isocianatos de n-propilo e isopropilo en acetona anhidra - como disolvente, se obtienen los ácidos 2-[(3-n-propil-4,4-dimetil-2-oxo)-1,3-diazetidini]-3-(3-indolil)propiónico $\overset{\sim}{22}$ y 2-[(3-isopropil-4,4-dimetil-2-oxo)-1,3-diazetidini]-3-(3-indolil)propiónico $\overset{\sim}{23}$, cuyos datos analíticos y espectroscópicos junto con los de $\overset{\sim}{20}$ se recogen en las tablas IV, V y VI.

Por último, en la reacción del L-triptófano $\overset{\sim}{10}$ con isocianato de t-butilo en acetona anhidra como disolvente, se obtiene la 3-t-butil-5-(3-indolilmetil)hidantoina $\overset{\sim}{24}$ (Tablas I, II y III).

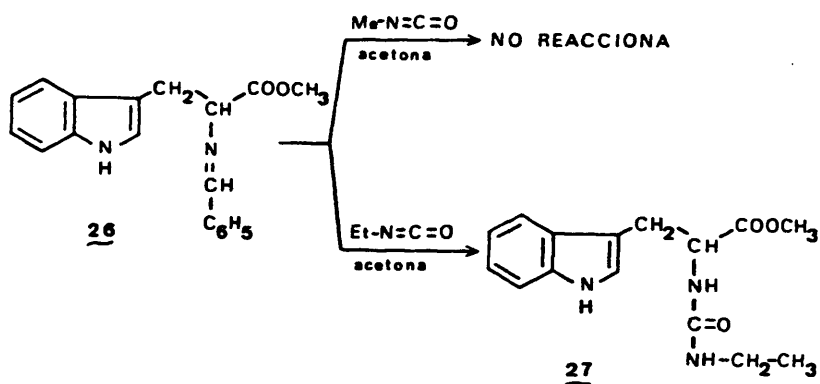
La formación de los ácidos 2-[(3-alquil-4,4-dimetil-2-oxo)-1,3-diazetidini]-3-(3-indolil)propiónicos $\overset{\sim}{20}$, $\overset{\sim}{22}$, $\overset{\sim}{23}$, podría explicarse mediante la condensación del L-triptófano $\overset{\sim}{10}$ con una molécula de disolvente y posterior reacción de cicloadición 2+2 del intermedio formado $\overset{\sim}{25}$ con el isocianato de alquilo empleado (Esquema XII).



- \sim 20 : R = CH₃CH₂
 \sim 22 : R = CH₃CH₂CH₂
 \sim 23 : R = (CH₃)₂CH
 \sim

Esquema XII

Con el fin de estudiar el proceso de cicloadición 2 + 2, se pensó en llevar a cabo la reacción de determinadas iminas previamente sintetizadas por nosotros, con isocianatos de metilo y etilo, obteniéndose resultados distintos de los esperados (Esquemas XIII y XIV).



Esquema XIII

Así, en la reacción del N_b -benciliden-L-triptofanato de metilo **26** (ver apartado 2.3.2.) con isocianato de metilo en acetona anhidra como disolvente, se recupera inalterado, tras el periodo de reacción, el producto de partida.

En el tratamiento del N_b -benciliden-L-triptofanato de metilo **26** con isocianato de etilo en acetona anhidra como disolvente, no se obtiene el producto de cicloadición esperado, sino el N_b -etilcarbamoil-L-triptofanato de metilo **27**, donde el isocianato de etilo desplaza al grupo bencilideno para formar un derivado de urea. La identificación de **27** se realizó en base a sus datos analíticos

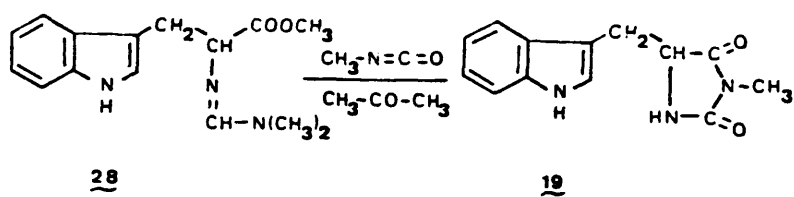
y espectroscópicos.

El espectro IR presenta bandas a 3400, 3360, 3300 cm^{-1} correspondientes a los tres NH de la molécula, así como a 1740 y 1720 cm^{-1} debidas al C=O del ester y -N-CO-N respectivamente. El espectro de ^1H -RMN registrado en dimetilsulfóxido muestra un triplete a δ , ppm 0,9 del CH_3 del etilo, entre 2,9 y 3,2 un multiplete que integra cuatro hidrógenos, asignables al metileno unido al indol y al metileno del grupo etilo, a 3,6 un singlete del metilo del ester, entre 4,6 y 4,8 un multiplete del protón metínico, a 5,1 y 5,2 dos singletes asignables a los dos NH del grupo ureido, entre 6,8 y 7,4 un multiplete correspondiente a los cinco protones del núcleo indólico y a 8,5 un singlete del NH del indol.

Los datos de ^{13}C -RMN, se esquematizan en la tabla VII.

El espectro de masas presenta el ión molecular a m/e 289, así como el pico base a m/e 130 (M^+ - $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3$) correspondiente al fragmento debido al 3-indolilmetilo.

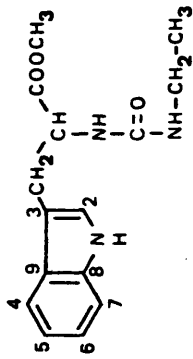
Por otra parte, cuando se lleva a cabo la reacción del N_β -dimetilaminometilen-L-triptofanato de metilo **28** (ver apartado 2.3.5.), con isocianato de metilo en acetona anhidra como disolvente, tampoco se obtiene el producto de cicloadición 2 + 2 esperado, sino la 3-metil-5-(3-indolilmetil)hidantoina **19** (Esquema XIV) -compuesto obtenido con anterioridad en la reacción del L-triptófano con isocianato de metilo en acetona anhidra-. Los datos analíticos y espectroscópicos de **19**, se recogen en las tablas I, II y III.



Esquema XIV

Tabla VII. Desplazamientos de ^{13}C -RMN (δ /ppm)^a del N₆etilcarbamoil-L-triptofanato de metilo

27.

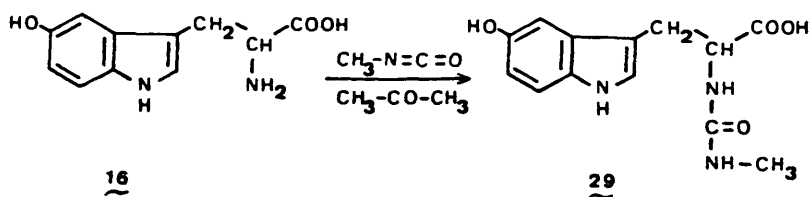


C=O, ester	N-CO-N	C ₈	C ₉	C ₂	C ₆	C ₅ 6	C ₄
173,6	157,5	136,3	127,4	123,8	121,1	118,5 6	118,3
C ₇	C ₃	CH	CH ₃ -ester	CH ₂ -etilo	CH ₂ -indol	CH ₃ -etilo	
111,5	109,4	53,6	51,7	34,1	28,0	15,7	

a. -en Me₂S₀-d₆

3.1.3.2. Reacciones del 5-hidroxi-L-triptófano con isocianatos de alquilo.

En la reacción del 5-hidroxi-L-triptófano 16 con isocianato de metilo en acetona anhidra como disolvente, se obtiene el 5-hidroxi-N_b-metilcarbamoil-L-triptófano 29, sin que se haya observado reacción en la función fenólica ni acilación en el grupo carboxilo (Esquema XV).



Esquema XV

La estructura de 29 se confirmó por sus datos analíticos y espectroscópicos.

El espectro IR presenta una banda ancha entre 3500-2500 cm^{-1} y bandas a 3420, 3400, 3350 y 3310 cm^{-1} correspondientes a los grupos OH y NH, así como a 1750 y 1690 cm^{-1} debidas al C=O del ácido y N-CO-N respectivamente. El espectro de $^1\text{H-RMN}$, registrado en dimetilsulfóxido muestra un singlete a δ , ppm 2,7 del grupo metilo, entre 2,9 y 3,1 un multiplete de los dos NH del grupo ureido, a 3,4 un singlete debido al metileno, entre 4,1 y 4,4 un multiplete del protón metínico, entre 6,5 y 7,1 un multiplete correspondiente a los cuatro protones del núcleo indólico, a 8,0 un singlete del NH del indol, a 8,4 un singlete asignable al OH indólico y a

10,3 un singlete del protón del grupo carboxílico.

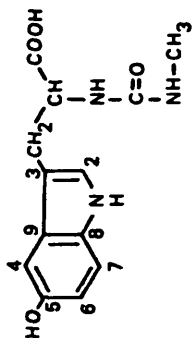
Los datos de ^{13}C -RMN, se esquematizan en la tabla VIII.

El espectro de masas presenta el ión molecular a m/e 259 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), así como el pico base a m/e 146 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_3$) del fragmento correspondiente al 5-hidroxi-3-indolilmetilo.

En la reacción del 5-hidroxi-L-triptófano **16** con isocianato de etilo en acetona anhidra como disolvente, tampoco con este sustrato se obtiene el ureido derivado correspondiente, sino el ácido 3-(5-hidroxi-3-indolil)-2-[(3-etil-4,4-dimetil-2-oxo)-1,3-diazetidínil]propiónico **31**, procedente de la reacción del 5-hidroxi-L-triptófano **16** con una molécula de disolvente y posterior reacción de cicloadición 2 + 2 del intermedio formado **30** con el isocianato de etilo (Esquema XVI).

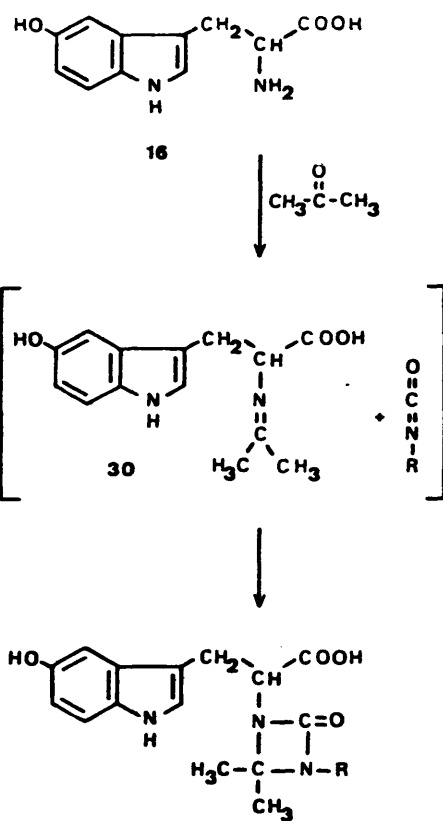
La identificación de **31** se realizó en base a sus datos analíticos y espectroscópicos. El espectro IR presenta bandas a $3500\text{-}2500\text{ cm}^{-1}$ del OH del ácido, a 3460 , 3400 cm^{-1} correspondientes a los grupos OH y NH, así como a 1775 y 1630 cm^{-1} debidas al C=O del ácido y N-CO-N respectivamente. El espectro de ^1H -RMN, registrado en dimetilsulfóxido muestra un singlete a δ , ppm 0,8 de un grupo $\text{CH}_3\text{-C-N}$, a 1,2 un triplete del CH_2 del etilo, a 1,6 un singlete del otro grupo $\text{CH}_3\text{-C-N}$, entre 3,0 y 3,5 un multiplete que integra cuatro hidrógenos, asignables al metileno unido al indol y al metileno del grupo etilo, entre 4,6 y 4,8 un multiplete del protón metínico, entre 6,2 y 7,1 un multiplete correspondiente a los cuatro protones del núcleo indólico y al NH del indol, a 8,3 un singlete del OH del indol y a 10,4 un singlete del protón del grupo carboxílico.

Tabla VIII. Desplazamientos de ^{13}C -RMN (δ /ppm)^a del 5-hidroxi-N_b-metilcarbamoil-L-triptófano
 22.



C=O, ácido	N-CO-N	C ₅	C ₈	C ₉	C ₂
174,3	157,1	150,4	130,6	128,2	124,5
C ₆ C ₇	C ₃	C ₄	CH	CH ₂	CH ₃
111,6 6 111,4	107,3	102,5	57,3	27,1	23,9

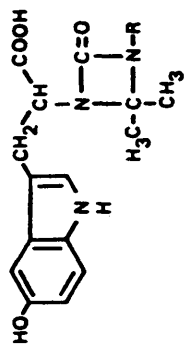
a.- en Me₂SO-d₆



- $\sim \sim \sim$ 31 : R = CH₃CH₂
 $\sim \sim \sim$ 32 : R = CH₃CH₂CH₂
 $\sim \sim \sim$ 33 : R = (CH₃)₂CH

Esquema XVI

Tabla IX. Acidos 3-(5-hidroxi-3-indolil)-2-[(3-alkil-4,4-dimetil-2-oxo)-1,3-diazetidínil]-propiónicos 31, 32 y 33.



Compuesto	R	disolvente cristalización	p. f. °C	Rto (%)
31	CH ₃ CH ₂	acetato de etilo	171-173	26
32	CH ₃ CH ₂ CH ₂	acetato de etilo	122-124	15
33	(CH ₃) ₂ CH	acetato de etilo	136-138	25

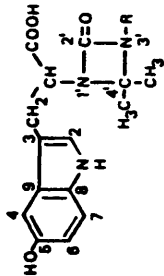
bla X. Absorciones de IR (ν/cm^{-1}) y desplazamientos de $^1\text{H-RMN}$ (δ/ppm) de los ácidos 3-(5-hidroxi-3-indolil)-2-[(3-alkil)-4,4-dimetil-2-oxo)-1,3-diazetidil]propiónicos 21, 22 y 23.

compuesto	R	IR ^a (ν/cm^{-1})				$^1\text{H-RMN}^b$ (δ/ppm)								
		OH	NH	C=O	N-CO-N	OH, ácido	OH	Indol-NH	CH	CH ₃ -C-N	CH ₂ -Indol y R	CH ₃ -C-N		
21	CH ₃ CH ₂	3460	3400	1775	1630	10,4(s)	8,3(s)	7,1-6,2(m)	4,8-4,6(m)	1,6(s)	3,5-3,0(m)	1,2(t)	0,8(s)	
22	CH ₃ CH ₂ CH ₂	3460	3420	1740	1620	10,6(s)	8,5(s)	7,1-6,4(m)	4,7(s)	1,5(s)	4,0-2,8(m)	1,4-1,1(m)	0,9(t)	0,7(s)
23	(CH ₃) ₂ CH	3390	3320	1770	1640	10,3(s)	8,2(s)	7,1-6,2(m)	5,9(d)	4,7(s)	3,9-3,0(m)	1,1(d)	1,0(d)	0,7(s)

a.- en KBr.

b.- en Me₂SO-d₆, usando Me₄Si como referencia interna.

Tabla XI. Desplazamientos de $^{13}\text{C-NMR}^a$ (4/ppm) de los ácidos 3-(5-hidroxi-3-indolil)-2-[(3-alkil-4,4-dimetil-2-oxo)-1,3-diazetidini]



Compuesto	R	C=O ácido	C _{2'}	C ₅	C ₈	C ₉	C ₂	C ₇	C ₆ & C ₇	C ₃	C ₄	C _{4'}	CH	R						
														CH ₂	CH	CH ₃				
21	CH ₃ CH ₂	171,9	153,2	150,4	130,4	128,7	125,1	111,6	111,5	107,1	102,8	96,8	56,9	26,4	26,1	6	25,8	--	37,5	15,7
22	CH ₃ CH ₂ CH ₂	172,1	153,5	150,6	130,6	128,7	125,3	111,6	107,2	103,0	97,0	57,0	26,6	26,2	6	26,0	--	41,8	23,3	11,8
23	(CH ₃) ₂ CH	172,2	153,0	150,6	130,7	128,7	125,4	111,8	107,3	103,1	97,2	57,0	26,7	26,3	6	26,2	41,9	--	23,5	23,1

a.- Me₂SO-d₆.

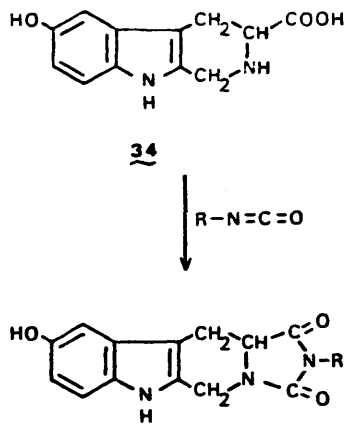
Los datos de ^{13}C -RMN, es esquematizan en la tabla XI.

El espectro de masas presenta el ión molecular a m/e 331, un pico a m/e 260 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5\text{NO}$) correspondiente a la pérdida del isocianato de etilo, así como el pico base a m/e 146 ($\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$) debido al 5-hidroxi-3-indolilmetilo.

Así mismo, en el tratamiento del 5-hidroxi-L-triptófano $\mathfrak{16}$ con isocianatos de n-propilo e isopropilo en acetona anhidra como disolvente, se obtienen los ácidos 3-(5-hidroxi-3-indolil)-2-[(3-n-propil-4,4-dimetil-2-oxo)-1,3-diazetidínil] propiónico $\mathfrak{32}$ y 3-(5-hidroxi-3-indolil)-2-[(3-isopropil-4,4-dimetil-2-oxo)-1,3-diazetidínil] propiónico $\mathfrak{33}$, cuyos datos analíticos y espectroscópicos, junto con los de $\mathfrak{31}$ se recogen en las tablas IX, X y XI (Esquema XVI).

Sin embargo, en la reacción del 5-hidroxi-L-triptófano $\mathfrak{16}$ con isocianato de t-butilo en acetona anhidra como disolvente, se recupera inalterado el producto de partida y se obtiene di-t-butilurea como único producto de reacción.

Por último, se ha realizado un estudio complementario de las reacciones del ácido (-)(3S)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolina-3-carboxílico¹⁶ $\mathfrak{34}$, con isocianatos de metilo y etilo (Esquema XVII). En ambos casos se obtienen las 2-alkil-9-hidroxi-1,2,3,4,5,11,11a-hepta-hidroimidazo-[1,5-b]- β -carbolin-1,3-dionas $\mathfrak{35}$ y $\mathfrak{36}$, cuyas estructuras se confirmaron por sus datos analíticos y espectroscópicos. Tablas XII, XIII y XIV.

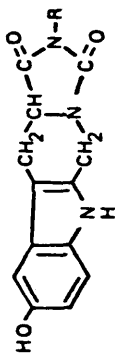


35 : R = CH₃

36 : R = CH₃CH₂

Esquema XVII

Tabla XII. 2-alkil-9-hidroxi-1,2,3,4,5,11, 11a-heptahidroimidazo-[1,5-b]- β -carbolin-1,3-dionas 35 y 36.



Compuesto	R	disolvente cristalización	p. f. °C	Rto (%)
35	CH ₃	etanol	>260	29
36	CH ₂ CH ₃	etanol-agua	247-248	58

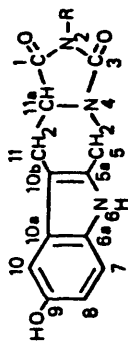
Tabla XIII. Absorciones IR (ν/cm^{-1}) y desplazamientos de $^1\text{H-RMN}$ (δ/ppm) de las 2-alkil-9-hidroxi-1,2,3,4,5,11,11a-heptahidroimidazo-[1,5-b]- β -carbolin-1,3-dionas 35 y 36.

Compuesto	R	IR ^a (ν/cm^{-1})		$^1\text{H-RMN}^b$ (δ/ppm)									
		OH	NH	C=O	N-CO-C	OH	NH	Indol	CH, CH ₂ -N	CH ₂	CH ₂	R	CH ₃
35	CH ₃	3340	3290	1750	1680	10,5(s)	8,5(s)	7,2-6,4(m)	5,1-4,1(m)	2,7-2,3(m)	--	--	2,9(s)
36	CH ₃ CH ₂	3360	3340	1740	1680	10,4(s)	8,5(s)	7,3-6,5(m)	5,1-4,1(m)	3,7-2,8(m)			3,1(t)

a.- en KBr.

b.- en Me₂SO-d₆, usando Me₄Si como referencia interna.

Tabla XIV. Desplazamientos de ^{13}C -RMN^a (δ /ppm) de las 2-alkil-9-hidroxi-1,2,3,4,5,11,11a-heptahidroimidazo-[1,5-b]- β -carbolfina-1,3-dionas $\mathfrak{X}\mathfrak{X}$ y $\mathfrak{X}\mathfrak{X}$.



Compuesto	R	C ₁	C ₃	C ₉	C _{6a}	C _{5a}	C _{10a}	C ₇ δ	C ₈	C _{10b}	C ₁₀	C _{11a}	C ₅	C ₁₁	R		
															CH ₂	CH ₃	
$\mathfrak{X}\mathfrak{X}$	CH ₃	173,0	155,0	150,7	130,9	130,1	127,1	111,6	6	111,4	104,1	102,2	55,0	37,5	24,4	--	22,5
$\mathfrak{X}\mathfrak{X}$	CH ₃ CH ₂	172,8	154,8	150,7	130,9	130,2	127,1	111,6	6	111,5	104,1	102,3	54,9	37,5	22,6	33,1	13,5

a.- en Me₂SO-d₆.

3.2.- α -HIDRAZINOACIDOS

3.2.1.-ANTECEDENTES

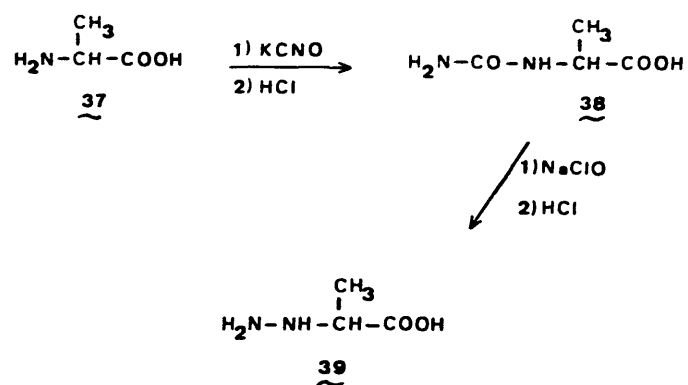
3.2.1.- ANTECEDENTES

3.2.1.1. Síntesis de α -hidrazinoácidos

Entre los diversos métodos sintéticos que se han empleado para la obtención de α -hidrazinoácidos, son dignos de mención aquellos que suponen la reducción de la hidrazona del α -cetoácido¹⁷⁻¹⁹, la transformación de un compuesto carbonílico en una reacción semejante a la síntesis de Strecker^{20,21}, el tratamiento de α -haloácidos^{18,22,23} con hidrazina y las correspondientes reducciones del N-nitroso derivado^{24,25} o de los α -diazosteres²⁶.

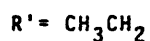
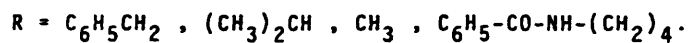
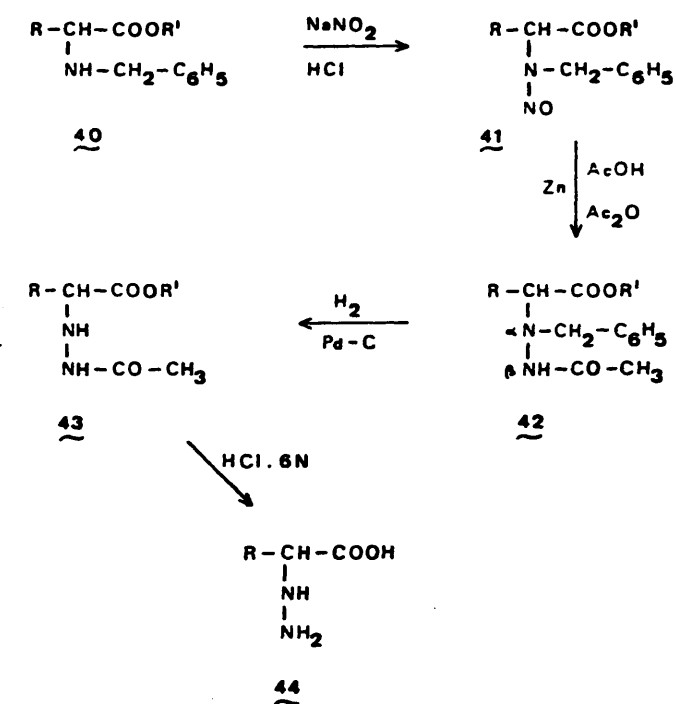
La mayoría de estos procedimientos sintéticos - existentes en la literatura suponen la obtención de los α -hidrazinoácidos racémicos^{22,27,28}, habiéndose desarrollado muy pocos métodos para la obtención de α -hidrazinoácidos ópticamente activos. Entre estos últimos son destacables los llevados a cabo por Gustafsson y col.²⁹ en 1974 y Achiwa y col.³⁰ en 1975.

Gustafsson y col.²⁹, sintetizaron el ácido S(-)- α -hidrazinopropiónico **39** (Esquema XVIII), mediante degradación de Hofmann del ácido S(-)- α -ureidopropiónico **38**, el cual fué preparado siguiendo el método de Dakin¹ a partir de S(+)-alanina **37** por tratamiento con cianato potásico en medio ácido.



Esquema XVIII

Achiwa y col³⁰ desarrollaron un método para la conversión directa de L- α -aminoácidos en L- α -hidrazinoácidos según se recoge en el esquema XIX,



Esquema XIX

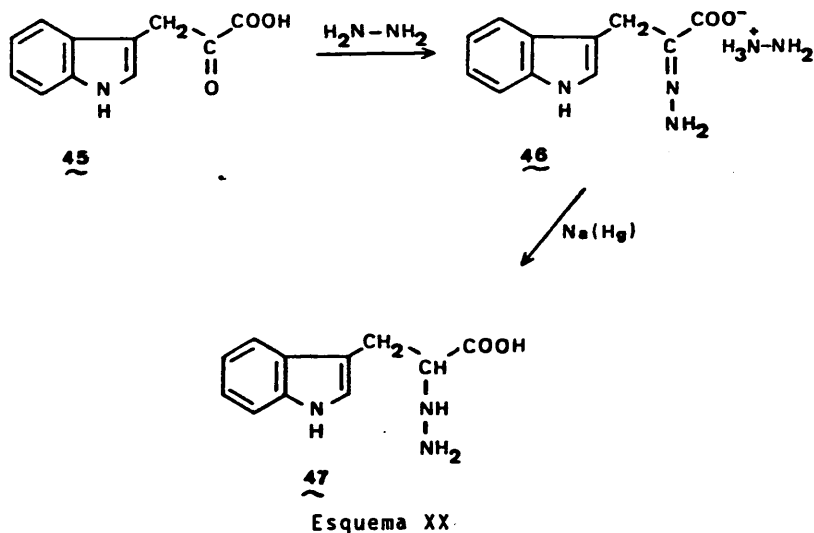
Por reacción del ester éflico del N-bencil-L-amino-ácido 40 con nitrito sódico en presencia de ácido clorhídrico se obtiene con rendimiento cuantitativo el N-nitrosoderivado 41, el cuál por reducción con zinc (ácido acético-anhídrido acético), proporciona el N_β-acetil-L-α-hidrazinoester 42. La hidrogenación de 42 en presencia de ácido p-toluensulfónico, conduce a la hidrogenolisis del grupo protector N_α-bencil, siendo el enlace N-N su-

ficientemente estable en las condiciones de reacción. La subsiguiente hidrólisis de 43 da lugar al L- α -hidrazinoácido correspondiente. Esta secuencia de reacciones representa un método satisfactorio para la preparación de α -hidrazinoácidos ópticamente activos sin racemización.

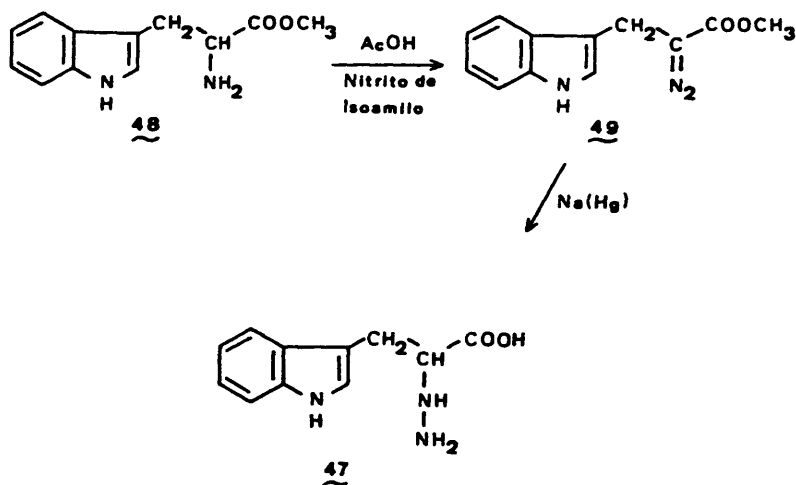
3.2.1.1.1. Síntesis del ácido 2-hidrazino-3-(3-indolil)propiónico.

Solamente existen en la literatura dos procedimientos descritos para la obtención del ácido 2-hidrazino-3-(3-indolil)propiónico 47 .

El primero de ellos fue realizado en 1967 por Glamkowski y col.¹⁷, los cuales sintetizaron - - - ácido DL-2-hidrazino-3-(3-indolil)propiónico 47 por reacción del ácido 3-indolilpirúvico³¹ 45 con hidrato de hidrazina y posterior reducción de la sal obtenida 46 con amalgama de sodio (Esquema XX).



En 1976, Takamura y col²⁶ obtuvieron 47 también en forma racémica, por reducción con amalgama de sodio del 2-diazo-3-(3-indolil)propionato de metilo 49, previamente formado por reacción del L-triptofanato de metilo 48 con nitrito de isoamilo en ácido acético^{32,33}. (Esquema XXI).

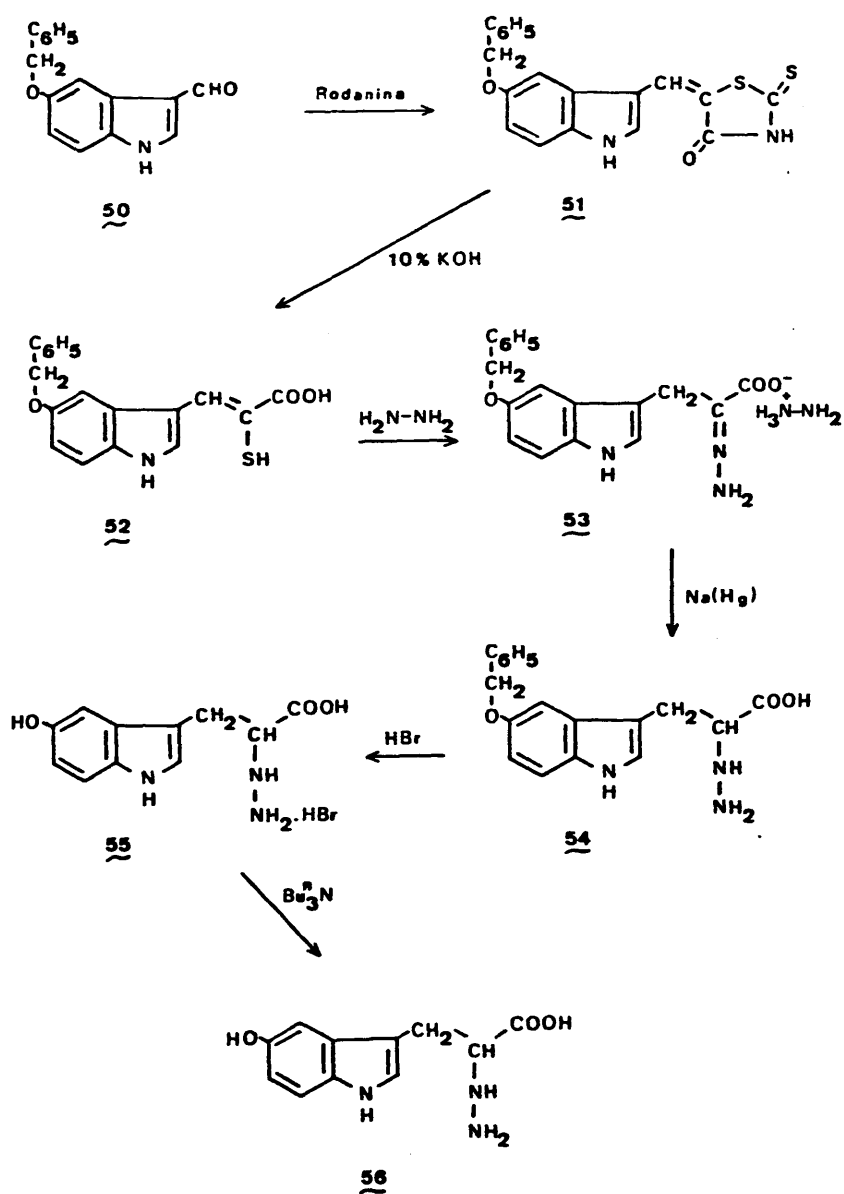


Esquema XXI

3.2.1.1.2. Síntesis del ácido 2-hidrazino-3-(5-hidroxi-3-indolil)propiónico.

Existe en la literatura una sola referencia bibliográfica en la cual se describe la obtención del ácido DL-2-hidrazino-3-(5-hidroxi-3-indolil)propiónico 56.

Dicho procedimiento sintético realizado en 1976 por Glamkowski y col¹⁷ se recoge en el esquema XXII



Esquema XXII

La condensación del 5-benziloxi-3-indolcarbaldehido 50 con rodanina proporciona el derivado 51, el cual en medio básico origina el ácido 2-mercapto-3-(5-benziloxi-3-indolil)acrílico 52, que con exceso de hidrazina se transforma en el correspondiente ácido 2-hidrazono-propiónico 53, el cual por reducción con amalgama de sodio da lugar al ácido DL-2-hidrazino-3-(5-benziloxi-3-indolil)propiónico 54. La hidrólisis del grupo protector se realiza con ácido bromhídrico a -75°C, y la sal resultante 55 por adición de tri-n-butilamina origina el ácido DL-2-hidrazino-(5-hidroxi-3-indolil)propiónico 56.

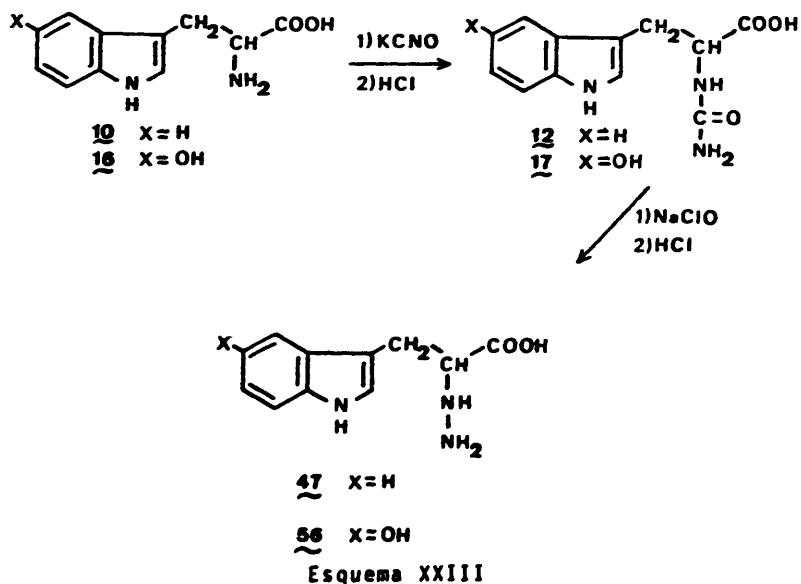
3.2.2.- PLAN DE TRABAJO

3.2.2.- PLAN DE TRABAJO

3.2.2.1. Síntesis de ácidos 2-hidrazino-3-(3-indolil)propiónicos.

Debido a la importancia biológica de los ácidos DL-2-hidrazino-3-(3-indolil)propiónico **47** y DL-2-hidrazino-3-(5-hidroxi-3-indolil)propiónico **56** como inhibidores de DOPA decarboxilasa¹⁷, nos propusimos llevar a cabo una mejora sobre los procedimientos sintéticos descritos, con el objeto de obtener dichos α -hidrazinoácidos, ópticamente activos, cuya síntesis directa no ha sido abordada con anterioridad.

Así, nos propusimos la utilización del método de - Gustafsson y col²⁹, no aplicado al triptófano ni a sus derivados, mediante la secuencia sintética representada en el esquema XXIII, partiendo de las formas L de **10** y **16**.



3.2.2.1.1. Resultados y discusión

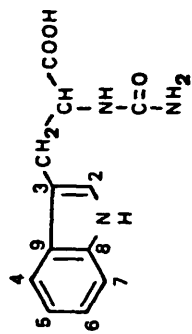
Por tratamiento del L-triptófano λ_0 con cianato potásico en medio acuoso y posterior acidulación con ácido clorhídrico (siguiendo el método descrito por Ferres y col¹⁴ para el D-triptófano), se obtiene el N_b-carbamoil-L-triptófano λ_2 $[\alpha]_D^{20} = -3,1^\circ$ (Metanol).

El espectro IR presenta bandas a 3500-2500 cm^{-1} (ancha) del OH del ácido, a 3420, 3380 y 3320 cm^{-1} características del NH₂ y del NH, así como a 1700 y 1650 cm^{-1} correspondientes al C=O del ácido y al C=O del grupo ureido respectivamente. El espectro de ¹H-RMN registrado en dimetilsulfóxido, muestra un duplete a δ , ppm 3,0 del grupo metileno, entre 4,1 y 4,6 un multiplete correspondiente al protón metínico, a 5,5 un singlete del NH₂, a 6,0 un duplete del grupo NH, entre 6,6 y 7,5 un multiplete correspondiente a los cinco protones del núcleo indólico y al NH del indol y a 10,7 un singlete del protón del grupo carboxílico.

Los datos de ¹³C-RMN se esquematizan en la tabla XV.

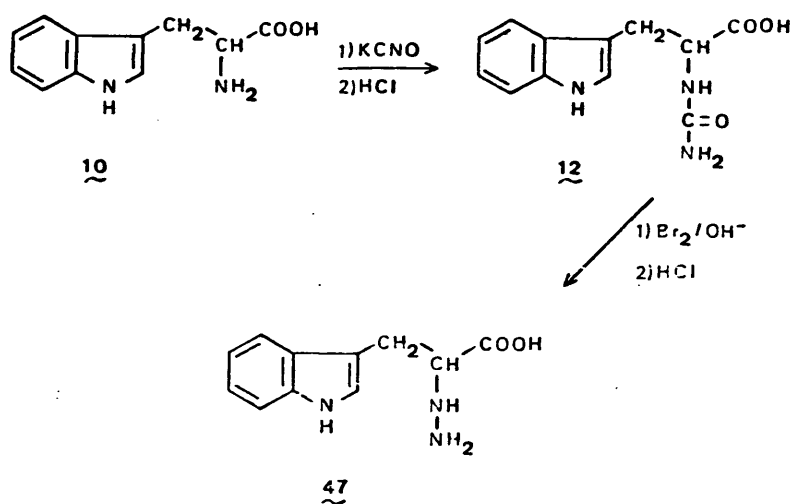
En los diversos ensayos llevados a cabo de la degradación de Hofmann de λ_2 con hipoclorito sódico e hidróxido sódico, en las condiciones descritas por Gustafsson y col²⁹, se recupera inalterado el producto de partida. Sin embargo, por tratamiento de λ_2 con bromo en solución de sosa³⁴, se aísla por neutralización del medio de reacción, el ácido L-2-hidrazino-3-(3-indolil)propiónico λ_3 $[\alpha]_D^{20} = -3,4^\circ$ (metanol). (Esquema XXIV).

Tabla XV. Desplazamientos de ^{13}C -RMN (δ/ppm)^a del N₆-carbamoyl-L-triptófano $\lambda\lambda$.



C=O, ácido	N-CO-N	C ₈	C ₉	C ₂	C ₆
174,3	158,6	136,2	127,5	123,5	120,9
C ₄ y C ₅	C ₇	C ₃	CH	CH ₂	
118,4	113,3	109,8	53,4	27,9	

a.- en MeSO-d₆

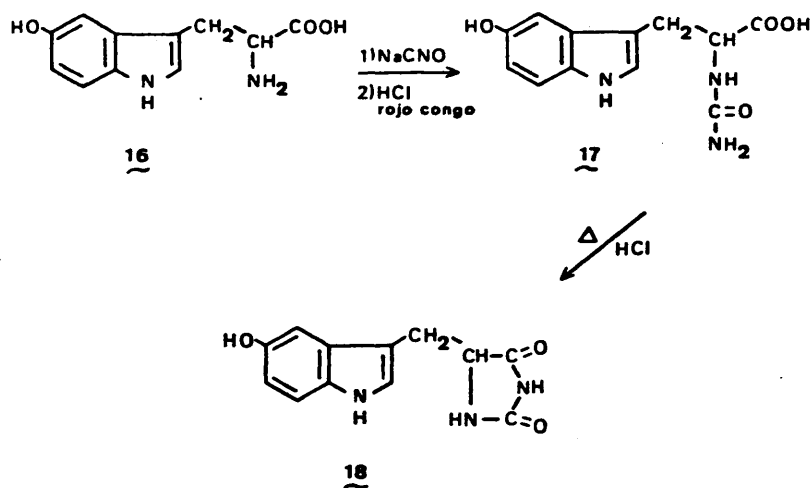


Esquema XXIV

El espectro IR presenta bandas a $3500-2500 \text{ cm}^{-1}$ del OH del ácido, a 3420 , 3380 y 3340 cm^{-1} del NH_2 y NH, así como a 1650 cm^{-1} correspondiente al grupo carbonilo del ácido. El espectro de $^1\text{H-RMN}$ registrado en dimetilsulfóxido muestra un duplete a δ , ppm $2,8$ del grupo metileno, entre $3,7$ y $4,1$ un multiplete correspondiente al protón metínico, a $5,3$ un singlete del NH_2 , a $5,8$ un duplete del NH, entre $6,7$ y $7,4$ presenta un multiplete correspondiente a los cinco protones del núcleo indólico y al NH del indol y a $10,4$ un singlete del protón del grupo carboxílico.

De forma semejante al caso anterior, la síntesis del N_5 -carbamoil-5-hidroxi-L-triptófano **17**, se abordó en primer lugar por tratamiento del 5-hidroxi-L-triptófano **16**

con cianato potásico en medio acuoso y posterior acidulación con ácido clorhídrico, según el procedimiento - seguido por Suarov y col¹⁵ para la síntesis de $\lambda\lambda$ (Esquema VIII, ya previamente representado en la página 98).



Esquema VIII

Sin embargo, por este procedimiento no se obtuvo el producto esperado $\lambda\lambda$, sino la 5-(5-hidroxi-3-indolil-metil)hidantoina $\lambda\lambda$, sin pérdida de actividad óptica, - $[\alpha]_D^{20} = -131^\circ$ (metanol), cuya estructura se confirmó por sus datos analíticos y espectroscópicos.

El espectro IR presenta bandas a 3400, 3390, 3330 y 3320 cm^{-1} características de los grupos OH y NH, así - como a 1760 y 1730 cm^{-1} debidas al CO-N y N-CO-N respectivamente. El espectro de $^1\text{H-RMN}$ registrado en dimetil-sulfóxido, muestra un multiplete a δ , ppm entre 2,9 y 3,4

del grupo metileno, entre 4,1 y 4,4 un multiplete correspondiente al protón metínico, entre 6,5 y 7,3 un multiplete de los cuatro protones del núcleo indólico, a 7,8 un singlete del NH indólico a 8,4 un singlete debido al OH y a 10,1 y 10,4 otros dos singletes de los dos grupos NH de la hidantoina.

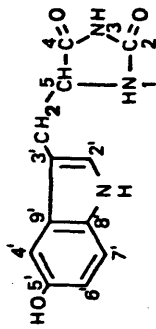
Los datos de ^{13}C -RMN se esquematizan en la tabla XVI.

Su espectro de masas muestra el ión molecular a m/e 245, así como el pico base a m/e 146 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2\text{O}_2$) del fragmento correspondiente al 5-hidroxi-3-indolilmetilo.

Puesto que en ningún caso se llegó a $[\alpha]_D^{20}$ en las condiciones de reacción propuestas por Suarov y col¹⁵ se llevaron a cabo algunas modificaciones experimentales. Así, cuando se utiliza una relación molar de 5-hidroxi-L-triptófano/cianato potásico de 1:5, en lugar de la 1:2,5, se reduce a una sexta parte el volumen del disolvente y se aumenta el tiempo de reacción de una a dos horas, se aísla por acidulación de la mezcla de reacción hasta viraje del rojo congo, el N_β -carbamoil-5-hidroxi-L-triptófano $[\alpha]_D^{20} = -34,4^\circ$ (metanol), cuya estructura se confirmó por sus datos analíticos y espectroscópicos.

El espectro IR presenta bandas a $3500\text{-}2500\text{ cm}^{-1}$ del OH del ácido, a 3480 y 3440 cm^{-1} del NH_2 , a 3400 y 3340 cm^{-1} asignables a los grupos OH del indol y NH, así como a 1690 y 1650 cm^{-1} debidas al C=O del ácido y N-CO-N respectivamente. El espectro de ^1H -RMN registrado en dimetilsulfóxido, muestra un multiplete a δ , ppm entre 2,9 y 3,2 del grupo metileno, entre 4,2 y 4,6 un multiplete correspondiente al protón metínico, a 5,6 un sin-

Tabla XVI. Desplazamientos de ^{13}C -RMN (δ /ppm)^a de la 5-(5-hidroxi-3-indolilmetil)hidantoína 18



C_4	C_2	C_5'	C_8'	C_9'	C_2'
176,4	158,2	150,7	131,1	128,0	125,3
C_6' ó C_7'	C_3'	C_4'	C_5	Cl_2	
112,1 ó 112,0	107,6	103,2	59,1	27,3	

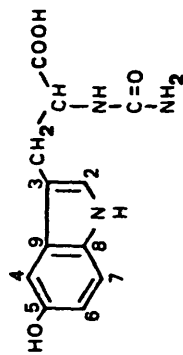
a.- en $\text{Me}_2\text{SO-d}_6$

glete asignable a los dos protones del grupo NH_2 , a 6,1 un duplete del NH, entre 6,5 y 7,3 un multiplete correspondiente a los cuatro protones del núcleo indólico y al NH del indol, a 8,6 un singlete del OH indólico y a 10,5 un singlete del OH del grupo carboxilo.

Los datos de ^{13}C -RMN se esquematizan en la tabla XVII.

Cuando se intentó llevar a cabo la degradación de Hofmann de 17, en las mismas condiciones que para el N_5 -carbamoil-L-triptófano 12, no se logró aislar del medio de reacción ningún producto identificable. La modificación de algunas de las condiciones experimentales tampoco proporcionó el producto deseado. Este resultado - confirma la elevada inestabilidad del sistema del 5-hidroxiindol en medios fuertemente básicos.

Tabla XVII. Desplazamientos de ^{13}C -RMN (δ /ppm)^a del N_6 -carbamoyl-5-hidroxi-L-triptófano $\lambda\lambda$.



C=O, δ C1 δ O	N-CO-N	C ₅	C ₈	C ₉	C ₂
174,4	158,3	150,2	130,6	128,0	123,9
C ₆ δ C ₇	C ₃	C ₄	CH	CH ₂	
111,5 6 111,3	108,6	102,3	53,0	27,9	

a.- en $\text{Me}_2\text{SO-d}_6$

3.3.- PARTE EXPERIMENTAL

3.3.- PARTE EXPERIMENTAL3.3.1. Reacción del L-triptófano con isocianato de metilo.Síntesis de 3-metil-5-(3-indolilmetil)hidantoina. 19

A una suspensión de 5g (0,024 moles) de L-triptófano 10 en 30 ml de acetona anhidra, se le adicionan lentamente 1,4 ml (0,024 moles) de isocianato de metilo y 20 ml de acetona anhidra. La suspensión resultante se calienta a reflujo durante cuarenta horas. Se filtra el L-triptófano sin reaccionar y el líquido de reacción se rotavapora a sequedad, obteniéndose un aceite que proporciona al agregar acetato de etilo 1,5g (35%) de 19 : p.f. 207-209°C (acetato de etilo). $[\alpha]_D^{20} - 53,2^\circ$ (CH₃OH).

IR (KBr, cm⁻¹) 3400, 3300 (NH), 1750 (C=O), 1700 (N-CO-N).

¹H-RMN (Me₂SO-d₆, δ) 2,7 (s, 3H, CH₃), 3,0-3,3 (m, 2H, -CH₂), 4,3 (t, 1H, CH), 6,9-7,6 (m, 6H, 5ArH, NH), 8,1 (s-ancho, 1H, NH).

¹³C-RMN (Me₂SO-d₆, δ) 23,8 (CH₃), 26,8 (CH₂), 57,2 (CH), 108,0, 111,3, 118,3, 118,4, 120,9, 124,0, 127,4, 136,0 (indol), 157,0 (N-CO-N), 174,2 (C=O).

EM, m/e (intensidad relativa) 243 (M⁺, 7), 200 (M⁺ - CHNO, 8), 130 (M⁺ - C₄H₅N₂O₂, 100).

Análisis calculado para C₁₃H₁₃N₃O₂:

	C, 64,18; H, 5,38; N, 17,27
<u>Encontrado</u>	C, 64,46; H, 5,49; N, 17,37

3.3.2. Reacción del L-triptófano con isocianato de etilo.

a.- Síntesis del ácido 2-[(3-etil-4,4-dimetil-2-oxo)-1,3-diazetidini]-3-(3-indolil)propiónico ΣQ

A una suspensión de 5g (0,024 moles) de L-triptófano ΣQ en 30 ml de acetona anhidra, se le adicionan lentamente 1,2 ml (0,024 moles) de isocianato de etilo en 20 ml de acetona anhidra. La suspensión resultante se calienta a reflujo durante cuarenta horas. Se filtra el L-triptófano sin reaccionar y el líquido de reacción se rotavapora a sequedad, obteniéndose un aceite que proporciona al agregar éter etílico 3,5g (45%) de ΣQ : p.f. 163-164°C (éter etílico). $[\alpha]_D^{20} + 13,1^\circ$ (CH₃OH).

IR (KBr, cm⁻¹) 3500-2500 (ancha, OH), 3400 (OH), 3280 (NH), 1780 (C=O, ácido), 1650 (N-CO-N), 1540 (ArC=C).

¹H-RMN (Me₂SO-d₆, δ) 0,6 (s, 3H, CH₃-C-N), 1,1 (t, 3H, -CH₃-etilo), 1,4 (s, 3H, CH₃-C-N), 3,0-3,4 (m, 4H, CH₂-indol, CH₂-etilo), 4,7 (s, 1H, CH), 6,8-7,5 (m, 6H, 5ArH, NH), -10,9 (s, 1H, COOH).

¹³C-RMN (Me₂SO-d₆, δ) 15,6 (CH₃-etilo), 25,7, 26,0, 26,3 (CH₂-indol, 2CH₃-C-N), 34,7 (CH₂-etilo), 57,1 (CH), 96,8 (N-C-N), 108,1, 111,3, 118,6, 121,0, 124,6, 128,0, 135,9 (indol), 153,4 (N-CO-N), 171,8 (C=O, ácido).

EM, m/e (intensidad relativa) 315 (M⁺, 6), 244 (M⁺ - C₃H₅NO, 4), 130 (M⁺ - C₈H₁₃N₂O₃, 100), 56 (M⁺ - C₁₄H₁₅N₂O₃, 5).

Análisis calculado para $C_{17}H_{21}N_3O_3$:

	C, 64,70; H, 6,66; N, 13,23
<u>Encontrado</u>	C, 64,45; H, 6,92; N, 13,40

b.- Síntesis de 3-etil-5-(3-indolilmetil)hidantoina Σ

Una suspensión de 5g (0,024 moles) de L-triptófano λ Q, 2,4 ml (0,024 moles) de isocianato de etilo y 50 ml de piridina anhidra, se calientan a reflujo durante cuarenta horas. Se filtra el sólido de reacción (3g) que se identifica como producto de partida. Por eliminación del disolvente a presión reducida, se obtiene un aceite que se disuelve en cloroformo, se lava repetidamente con agua, se decanta la fase clorofórmica y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Por eliminación del disolvente a presión reducida, se obtiene un aceite que se cromatografía en columna de gel de sílice. De las primeras fracciones eluidas con benceno, se obtienen 0,5g de un sólido de p.f. 105°C, que por sus espectros de IR y 1H -RMN se identifica como dietilurea³⁵. De las fracciones eluidas con benceno-etanol (9:1) se aíslan 2g (32%) de Σ : p.f. 124-125°C (éter etílico). $[\alpha]_D^{20}$ - 6,2° (CH₃OH).

IR (KBr, cm⁻¹) 3360, 3280 (NH), 1750 (C=O), 1700 (N-CO-N).

1H -RMN (Me₂SO-d₆, δ) 0,6 (t, 3H, CH₃-etilo), 2,9-3,4 (m, 4H, CH₂, CH₂-etilo), 4,2 (t, 1H, CH), 6,7-7,5 (m, 6H, -5ArH, NH), 7,9 (s, 1H, NH).

1H -RMN (CDCl₃, δ) 0,9 (t, 3H, CH₃-etilo), 2,6-3,2 (m, 4H, CH₂, CH₂-etilo), 3,9-4,2 (m, 1H, CH), 5,6 (s-ancho, 1H, -NH), 6,7-7,5 (m, 5H, ArH), 7,9 (s-ancho, 1H, NH).

^{13}C -RMN ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$, δ) 13,1 (CH_3), 28,2 (CH_2 -indol), 33,6 (CH_2 -etilo), 57,9 (CH), 109,9, 111,4, 118,7, 120,1, 122,7, 123,1, 127,3, 136,6 (indol), 157,3 (N-CO-N), 173,5 (C=O).

Análisis calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$:

	C, 65,37; H, 5,83; N, 16,34
<u>Encontrado</u>	C, 65,49; H, 5,78; N, 16,38

De posteriores fracciones se aislan 0,5g de un sólido de p.f. 260°C (acetato de etilo) que se identifica como L-triptófano $\lambda\lambda$.

3.3.3. Reacción del L-triptófano con isocianato de n-propilo.

Síntesis del ácido 2-[(3-n-propil-4,4-dimetil-2-oxo)-1,3-diazetidínil]-3-(3-indolil)propiónico $\lambda\lambda$

A una suspensión de 5g (0,024 moles) de L-triptófano $\lambda\lambda$ en 30 ml de acetona anhidra, se le adicionan lentamente 2,3 ml (0,024 moles) de isocianato de n-propilo en 20 ml de acetona anhidra. La suspensión resultante se calienta a reflujo durante cuarenta horas. Se filtra el L-triptófano sin reaccionar y el líquido de reacción se rotavapora a sequedad, obteniéndose un aceite que proporciona al agregar éter etílico 1,6g (20%) de $\lambda\lambda$: p.f. 165-167°C (acetato de etilo). $[\alpha]_D^{20} + 80^\circ$ (CH_3OH).

IR (KBr, cm^{-1}) 3500-2500 (ancha, OH), 3400 (OH), 3270 (NH), 1770 (C=O, ácido), 1640 (N-CO-N), 1530 (ArC=C).

^1H -RMN ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$, δ) 0,6 (s, 3H, CH_3 -C-N), 0,8 (t, 3H, CH_3 -propilo), 1,2-1,7 (m, 5H, CH_2 -propilo, CH_3 -C-N), 2,9-3,7 (m, 4H, CH_2 -indol, CH_2 -N), 4,7 (s, 1H, CH), 6,3-7,5 (m, 6H, 5ArH, NH), 10,7 (s, 1H, COOH).

EM, m/e (intensidad relativa) 329 (M^+ , 9), 244 (M^+ - C_4H_7NO , 6), 130 (M^+ - $C_9H_{15}N_2O_3$, 100).

Análisis calculado para $C_{18}H_{23}N_3O_3$:

	C, 65,65; H, 6,99; N, 12,76
<u>Encontrado</u>	C, 65,93; H, 7,07; N, 12,74

3.3.4. Reacción del L-triptófano con isocianato de isopropilo.
Síntesis del ácido 2-[(3-isopropil-4,4-dimetil-2-oxo)-
1,3-diazetidínil]-3-(3-indolil)propiónico. 22

A una suspensión de 5g (0,024 moles) de L-triptófano HCl en 30 ml de acetona anhidra, se le adicionan lentamente 2,3 ml (0,024 moles) de isocianato de isopropilo en 20 ml de acetona anhidra. La suspensión resultante se calienta a reflujo durante cuarenta horas. Se filtra el L-triptófano sin reaccionar y el líquido de reacción se rotavapora a sequedad, obteniéndose un aceite que proporciona al agregar acetato de etilo 1,6g (20%) de HCl : p.f. 138-140°C (acetato de etilo). $[\alpha]_D^{20} + 30,3^\circ$ (CH_3OH).

IR (KBr, cm^{-1}) 3500-2500 (ancha, OH), 3400 (OH), 3290 (NH), 1770 (C=O, ácido), 1635 (N-CO-N), 1520 (ArC=C).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{Me}_2\text{SO-d}_6$, δ) 0,7 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-N}$), 1,1 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-isopropilo}$), 1,3 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-isopropilo}$), 1,5 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-N}$), 3,1-4,2 (m, 3H, CH-isopropilo, $\text{CH}_2\text{-indol}$), 4,9 (s, 1H, CH), 6,2 (d, 1H, NH), 6,9-7,6 (m, 5H, ArH), 10,8 (s, 1H, COOH).

$^{13}\text{C-RMN}$ ($\text{Me}_2\text{SO-d}_6$, δ) 22,9, 23,3 (2 $\text{CH}_3\text{-isopropilo}$), 25,9, 26,1, 26,4 ($\text{CH}_2\text{-indol}$, 2 $\text{CH}_3\text{-C-N}$), 41,8 (CH-isopropilo), 57,0 (CH), 96,8 (N-C-N), 108,2, 111,3, 118,6, 121,0, 124,6,

127,9, 135,9 (indol), 152,8 (N-CO-N), 171,9 (C=O, ácido).

Análisis calculado para $C_{18}H_{23}N_3O_3$:

	C, 65,65; H, 6,99; N, 12,76
<u>Encontrado</u>	C, 65,45; H, 6,92; N, 12,52

3.3.5. Reacción del L-triptófano con isocianato de t-butilo.
Síntesis de 3-t-butil-5-(3-indolilmetil)hidantoina Σ_4

A una suspensión de 5g (0,024 moles) de L-triptófano Σ_4 en 25 ml de acetona anhidra, se le adicionan lentamente 2,8 ml (0,024 moles) de isocianato de t-butilo en 25 ml de acetona anhidra. La suspensión resultante se calienta a reflujo durante cuarenta horas. Se filtra el L-triptófano sin reaccionar y el líquido de reacción se rotavapora a sequedad, obteniéndose un aceite que se cromatografía en columna de gel de sílice. De las fracciones eluidas con acetato de etilo, se aíslan 1,5g (22%) de Σ_4 : p.f. 140-143°C (agua).

IR (KBr, cm^{-1}) 3400, 3360 (NH), 1720 (C=O), 1650 (N-CO-N), 1540 (ArC=C).

1H -RMN (Me_2SO-d_6 , δ) 1,3 (s, 9H, 3CH₃), 2,9-3,2 (m, 2H, CH₂), 4,3-4,6 (m, 1H, CH), 6,9-7,7 (m, 6H, 5ArH, NH), 8,0 (s - ancho, 1H, NH).

^{13}C -RMN (Me_2SO-d_6 , δ) 28,3 (CH₂), 29,1 (CH₃), 49,0 (N-C), 53,1 (CH), 109,7, 111,2, 118,3, 118,4, 120,8, 123,5, 127,3, 136,0 (indol), 156,8 (N-CO-N), 174,4 (C=O).

Análisis calculado para $C_{16}H_{19}N_3O_2$:

	C, 67,35; H, 6,71; N, 14,72
<u>Encontrado</u>	C, 66,95; H, 6,50; N, 14,48

3.3.6. Reacción del N_b -benciliden-L-triptofanato de metilo con isocianato de metilo.

A una disolución de 2g (0,01 moles) de N_b -benciliden-L-triptofanato de metilo $\mathcal{Z}\mathcal{E}$ en 30 ml de acetona anhidra, se le adicionan lentamente 0,6 ml (0,01 moles) de isocianato de metilo en 20 ml de acetona anhidra. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 12 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite que proporciona al agregar éter etílico 2g de N_b -benciliden-L-triptofanato de metilo $\mathcal{Z}\mathcal{E}$.

3.3.7. Reacción del N_b -benciliden-L-triptofanato de metilo con isocianato de etilo. Síntesis de N_b -etilcarbamoil-L-triptofanato de metilo $\mathcal{Z}\mathcal{Z}$.

A una disolución de 2g (0,01 moles) de N_b -benciliden-L-triptofanato de metilo $\mathcal{Z}\mathcal{E}$ en 30 ml de acetona anhidra se le adicionan lentamente 0,8 ml (0,01 moles) de isocianato de etilo en 20 ml de acetona anhidra. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante doce horas. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite que proporciona al agregar éter etílico 2g (81%) de $\mathcal{Z}\mathcal{Z}$: p.f. 134-136°C (acetato de etilo-éter de petróleo). $[\alpha]_D^{20} - 16,5^\circ$ (CH_3OH).

IR (KBr, cm^{-1}) 3400, 3360, 3300 (NH), 1740 (C=O, ester), 1720 (N-CO-N), 1620, 1570 (ArC=C).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{Me}_2\text{SO-d}_6$, δ) 0,9 (t, 3H, CH_3 -etilo), 2,9-3,2 -
 (m, 4H, CH_2 , CH_2 -etilo), 3,6 (s, 3H, OCH_3), 4,6-4,8 (m, 1H,
 CH), 5,1 (s, 1H, NH), 5,2 (s, 1H, NH), 6,8-7,4 (m, 5H, ArH),
 8,5 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-RMN}$ ($\text{Me}_2\text{SO-d}_6$, δ) 15,7 (CH_3 -etilo), 28,0 (CH_2 -indol),
 34,1 (CH_2 -etilo), 51,7 (CH_3 -ester), 53,6 (CH), 109,4, 111,5,
 118,3, 118,5, 121,1, 123,8, 127,4, 136,3 (indol), 157,5 -
 (N-CO-N), 173,6 (C=O-ester).

EM, m/e (intensidad relativa) 289 (M^+ , 3), 258 (M^+ - CH_3O ,
 3), 202 (M^+ - $\text{C}_3\text{H}_7\text{N}_2\text{O}$, 17), 159 (M^+ - $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$, 3), 130 (M^+ -
 $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3$, 100).

Análisis calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$:

	C, 62,28; H, 6,57; N, 14,53
<u>Encontrado</u>	C, 62,25; H, 6,58; N, 14,42

3.3.8. Reacción del N_b -dimetilaminometilen-L-triptofanato de metilo con isocianato de metilo. Síntesis de 3-metil-5-(3-indolilmetil)hidantoína 19

A una suspensión de 3g (0,011 moles) de N_b -dimetilaminometilen-L-triptofanato de metilo Z_8 en 30 ml de acetona anhidra, se le adicionan lentamente 0,65 ml (0,011 moles) de isocianato de metilo en 20 ml de acetona anhidra. La suspensión resultante se calienta a reflujo durante doce horas. Por eliminación del disolvente a presión reducida, se obtiene un aceite que se disuelve en cloroformo y se lava repetidamente con agua. La fase clorofórmica se decanta, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite que se cromatografía en columna de gel de sílice. De las fracciones

eluidas con acetato de etilo, se aísla 1g (37%) de 3-metil-5-(3-indolilmetil)hidantoina λ : p.f. 207-209°C (acetato de etilo).

3.3.9. Reacción del 5-hidroxi-L-triptófano con isocianato de metilo. Síntesis de 5-hidroxi-N_b-metilcarbamoil-L-triptófano λ

A una suspensión de 5g (0,022 moles) de 5-hidroxi-L-triptófano λ en 30 ml de acetona anhidra, se le adicionan 2,6 ml (0,044 moles) de isocianato de metilo en 30 ml de acetona anhidra. La suspensión resultante se calienta a reflujo durante una hora y veinte minutos y posteriormente se mantiene a 5°C durante cuarenta horas. Se elimina el disolvente a presión reducida, apareciendo un aceite que se cromatografía en columna de gel de sílice. De las fracciones eluidas con acetato de etilo, se obtiene 1g (19%) de λ : p.f. 230-232°C (acetato de etilo). $[\alpha]_D^{20}$ - 49,4° (CH₃OH).

IR (KBr, cm⁻¹) 3500-2500 (ancha, OH), 3420, 3400, 3350, 3310 (NH y OH), 1750 (C=O, ácido), 1690 (N-CO-N), 1580 - (ArC=C).

¹H-RMN (Me₂SO-d₆, δ) 2,7 (s, 3H, CH₃), 2,9-3,1 (m, 2H, -2NH), 3,4 (s, 2H, CH₂), 4,1-4,4 (m, 1H, CH), 6,5-7,1 (m, 4H, ArH), 8,0 (s, 1H, NH-indol), 8,4 (s, 1H, OH), 10,3 (s, 1H, OH-ácido).

¹³C-RMN (Me₂SO-d₆, δ) 23,9 (CH₃), 27,1 (CH₂), 57,3 (CH), 102,5, 107,3, 111,4, 116,6, 124,5, 128,2, 130,6, 150,4 (indol), 157,1 (N-CO-N), 174,3 (C=O, ácido).

EM, m/e (intensidad relativa) 259 (M⁺ - H₂O, 31), 146 (M⁺ -

$C_4H_7N_2O_3$, 100).

Análisis calculado para $C_{13}H_{15}N_3O_4$:

	C, 56,31; H, 5,45; N, 15,50
<u>Encontrado</u>	C, 56,08; H, 5,24; N, 15,50

3.3.10. Reacción del 5-hidroxi-L-triptófano con isocianato de etilo. Síntesis del ácido 3-(5-hidroxi-3-indolil)-2-[(3-etil-4,4-dimetil-2-oxo)-1,3-diazetidini]propiónico λ

A una suspensión de 5g (0,022 moles) de 5-hidroxi-L-triptófano λ en 30 ml de acetona anhidra, se le adicionan 1,1 ml (0,022 moles) de isocianato de etilo en 30 ml de acetona anhidra. La suspensión resultante se calienta a reflujo durante una hora y veinte minutos y posteriormente se mantiene a 5°C durante cuarenta horas. Se filtra el 5-hidroxi-L-triptófano sin reaccionar y el líquido de reacción se rotavapora a sequedad, obteniéndose un aceite que se cromatografía en columna de gel de sílice. De las fracciones eluidas con acetato de etilo se aislan 2g (26%) de λ : p.f. 171-173°C (acetato de etilo). $[\alpha]_D^{20} +83,0^\circ$ (CH₃OH).

IR (KBr, cm⁻¹) 3500-2500 (ancha, OH), 3460 (OH), 3400 (NH), 1775 (C=O, ácido), 1630 (N-CO-N), 1600, 1580 (ArC=C).

¹H-RMN (Me₂SO-d₆, δ) 0,8 (s, 3H, CH₃-C-N), 1,2 (t, 3H, -CH₃-etilo), 1,6 (s, 3H, CH₃-C-N), 3,0-3,5 (m, 4H, CH₂, -CH₂-etilo), 4,6-4,8 (m, 1H, CH), 6,2-7,1 (m, 5H, 4ArH, -NH-indol), 8,3 (s, 1H, OH), 10,4 (s, 1H, OH-ácido).

¹³C-RMN (Me₂SO-d₆, δ) 15,7 (CH₃-etilo), 25,8, 26,1, 26,4 (CH₂-indol, 2CH₃-C-N), 37,5 (CH₂-etilo), 56,9 (CH), 96,8

(N-C-N), 102,8, 107,1, 111,5, 111,6, 125,1, 128,7, 130,4, 150,4 (indol), 153,2 (N-CO-N), 171,9 (C=O, ácido).

EM, m/e (intensidad relativa) 331 (M^+ , 3), 260 (M^+ - C_3H_5NO , 4), 146 (M^+ - $C_8H_{13}N_2O_3$, 100), 71 (M^+ - $C_{14}H_{16}N_2O_3$, 23).

Análisis calculado para $C_{17}H_{21}N_3O_4$:

	C, 61,62; H, 6,39; N, 12,68
<u>Encontrado</u>	C, 61,64; H, 6,58; N, 12,59

3.3.11. Reacción del 5-hidroxi-L-triptófano con isocianato de n-propilo. Síntesis del ácido 3-(5-hidroxi-3-indolil)-2-[(3-n-propil-4,4-dimetil-2-oxo)-1,3-diazetidil]propiónico \mathfrak{Z}

A una suspensión de 5g (0,022 moles) de 5-hidroxi-L-triptófano \mathfrak{L} en 30 ml de acetona anhidra, se le adicionan 2,1 ml (0,022 moles) de isocianato de n-propilo en 30 ml de acetona anhidra. La suspensión resultante se calienta a reflujo durante doce horas. Se filtra el 5-hidroxi-L-triptófano sin reaccionar y el líquido de reacción se rotavapora a sequedad, obteniéndose un aceite que se cromatografía en columna de gel de sílice. De las fracciones eluidas con acetato de etilo se aísla 1g (15%) de \mathfrak{Z} : p.f. 122-124°C (acetato de etilo). $[\alpha]_D^{20} +57,3$ (CH_3OH).

IR (KBr, cm^{-1}) 3500-2500 (ancha, OH), 3460 (OH), 3420 (NH), 1740 (C=O, ácido), 1620 (N-CO-N), 1610, 1580 (ArC=C).

1H -RMN (Me_2SO-d_6 , δ) 0,7 (s, 3H, CH_3 -C-N), 0,9 (t, 3H, CH_3 -propilo), 1,1-1,4 (m, 2H, CH_2 -propilo), 1,5 (s, 3H, CH_3 -C-N), 2,8-4,0 (m, 4H, CH_2 -indol, CH_2 -N), 4,7 (s, 1H, CH).

6,4-7,1 (m, 5H, 4ArH, NH-indol), 8,5 (s, 1H, OH), 10,6 (s, 1H, OH-ácido).

^{13}C -RMN ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$, δ) 11,8 (CH_3 -propilo), 23,3 (C- CH_2 -C-propilo), 26,0, 26,2, 26,6 (CH_2 -indol, 2CH_3 -C-N), 41,8 - (N- CH_2 -propilo), 57,0 (CH), 97,0 (N-C-N), 103,0, 107,2, - 111,6, 125,3, 128,7, 130,6, 150,6 (indol), 153,5 (N-CO-N), 172,1 (C=O, ácido).

Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$:

	C, 62,59; H, 6,79; N, 12,16
<u>Encontrado</u>	C, 62,30; H, 6,97; N, 11,89

3.3.12. Reacción del 5-hidroxi-L-triptófano con isocianato de isopropilo. Síntesis del ácido 3-(5-hidroxi-3-indolil)-2-[(3-isopropil-4,4-dimetil-2-oxo)-1,3-diazetidil]propiónico 33

A una suspensión de 5g (0,022 moles) de 5-hidroxi-L-triptófano 36 en 30 ml de acetona anhidra, se le adicionan 2,1 ml (0,022 moles) de isocianato de isopropilo en 30 ml de acetona anhidra. La suspensión resultante se calienta a reflujo durante doce horas. Se filtra el 5-hidroxi-L-triptófano sin reaccionar y el líquido de reacción se rotavapora a sequedad, obteniéndose un aceite que se cromatografía en columna de gel de sílice. De las fracciones eluidas con acetato de etilo se aislan 2g (25%) de 33 : p.f. 136-138°C - (acetato de etilo). $[\alpha]_D^{20} +100,2^\circ$ (CH_3OH).

IR (KBr, cm^{-1}) 3500-2500 (ancha, OH), 3390 (OH), 3320 (NH), 1770 (C=O, ácido), 1640 (N-CO-N), 1600, 1570 (ArC=C).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{Me}_2\text{SO-d}_6$, δ) 0,7 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-N}$), 1,0 (d, 3H, - $\text{CH}_3\text{-isopropilo}$), 1,1 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-isopropilo}$), 1,5 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-N}$); 3,0-3,9 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-indol}$, CH-isopropilo), 4,7 (s, 1H, CH), 5,9 (d, 1H, NH), 6,2-7,1 (m, 4H, ArH) 8,2 (s, 1H, OH), 10,3 (s, 1H, OH-ácido).

$^{13}\text{C-RMN}$ ($\text{Me}_2\text{SO-d}_6$, δ) 23,1, 23,5 ($2\text{CH}_3\text{-isopropilo}$), 26,2, 26,3, 26,7 ($\text{CH}_2\text{-indol}$, $2\text{CH}_3\text{-C-N}$), 41,9 (CH-isopropilo), - 57,0 (CH), 97,2 (N-C-N), 103,1, 107,3, 118,8, 125,4, 128,7, 130,7, 150,6 (indol), 153,0 (N-CO-N), 172,2 (C=O, ácido).

EM, m/e (intensidad relativa) 345 (M^+ , 5), 260 (M^+ - - $\text{C}_4\text{H}_7\text{NO}$, 4), 216 (M^+ - $\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}_3$, 5), 147 (M^+ - $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$, 16), 146 (M^+ - $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$, 100).

Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$:

	C, 62,59; H, 6,71; N, 12,16
<u>Encontrado</u>	C, 62,45; H, 6,75; N, 12,25

3.3.13. Reacción del 5-hidroxi-L-triptófano con isocianato de α -butilo.

A una suspensión de 5g (0,022 moles) de 5-hidroxi-L-triptófano 16 en 30 ml de acetona anhidra se le adicionan 2,6 ml (0,022 moles) de isocianato de α -butilo en 30 ml de acetona anhidra. La suspensión resultante se calienta a reflujo durante doce horas. Se filtra el 5-hidroxi-L-triptófano sin reaccionar y el líquido de reacción se rotavapora a sequedad, obteniéndose un aceite que se cromatografía en columna de gel de sílice. De las fracciones eluidas con acetato de etilo se aislan 0,5g de un sólido de p.f. 214-216°C (acetona-agua) que por sus datos analíticos y espectroscópicos se identifica como di- α -butilurea³⁶.

De posteriores fracciones se aislan 0,3g de un sólido de p.f. $>260^{\circ}\text{C}$ que se identifica como 5-hidroxi-L-triptófano.

3.3.14. Síntesis del ácido 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolina-3-carboxílico 34

A una suspensión de 1.2g (0,005 moles) de 5-hidroxi-L-triptófano 16 en 20 ml de agua, se le agrega gota a gota una disolución de 0,5 ml (0,01 moles) de formaldehído del 37% en 7 ml de metanol y 1 ml de ácido acético glacial. La mezcla se agita en atmósfera de nitrógeno durante doce horas a temperatura ambiente. Se filtra el sólido de reacción y se lava con agua de hielo, obteniéndose 1,5g (87%) de 34 : p.f. $280-281^{\circ}\text{C}$ (agua) (lit. 16 p.f. 305°C).

3.3.15. Reacción del ácido 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolina-3-carboxílico con isocianato de metilo. Síntesis de la 2-metil-9-hidroxi-1,2,3,4,5,11,11a-heptahidroimidazo-[1,5-b]- β -carbolin-1,3-diona 35

A una suspensión de 3g (0,013 moles) del ácido 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolina-3-carboxílico 34 en 20 ml de acetona anhidra, se le adiciona 1 ml (0,018 moles) de isocianato de metilo en 30 ml de acetona anhidra. La suspensión resultante se calienta a reflujo durante doce horas. Se filtra el ácido 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolin-3-carboxílico sin reaccionar y el líquido de reacción se rotavapora a sequedad, obteniéndose un aceite que proporciona al agregar acetato de etilo 1g (29%) de 35 : p.f. $>260^{\circ}\text{C}$ (etanol). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -205,6^{\circ}(\text{CH}_3\text{OH})$.

IR (KBr, cm^{-1}) 3340 (OH), 3290 (NH), 1750 (C=O), 1680 -

(N-CO-N), 1620, 1590 (ArC=C).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{Me}_2\text{SO-d}_6$, δ) 2,3-2,7 (m, 2H, CH_2), 2,9 (s, 3H, CH_3), 4,1-5,1 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-N}$, CH), 6,4-7,2 (m, 3H, ArH), 8,5 (s, 1H, NH), 10,5 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-RMN}$ ($\text{Me}_2\text{SO-d}_6$, δ) 22,5 (CH_3), 24,4 (CH_2), 37,5 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 55,0 (CH), 102,2, 104,1, 111,4, 111,6, 127,1, 130,1, 130,9, 150,7 (indol), 155,0 (N-CO-N), 173,0 (C=O).

EM, m/e (intensidad relativa) 271 (M^+ , 49), 159 (M^+ - $\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_2$, 100), 130 (M^+ - $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_3$, 6).

Análisis calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$:

	C, 61,98; H, 4,83; N, 15,49
<u>Encontrado</u>	C, 62,22; H, 5,03; N, 15,37

3.3.16. Reacción del ácido 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolina-3-carboxílico con isocianato de etilo. Síntesis de la 2-etil-9-hidroxi-1,2,3,4,5,11,11a-heptahidroimidazo-[1,5-b]- β -carbolin-1,3-diona $\mathfrak{36}$

A una suspensión de 2,2g (0,011 moles) del ácido 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolina-3-carboxílico $\mathfrak{34}$ en 30 ml de dimetilsulfóxido anhidro, se le adicionan 0,9 ml (0,011 moles) de isocianato de etilo en 30 ml de dimetilsulfóxido anhidro. La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante doce horas. Se rotavapora a sequedad la mezcla de reacción, obteniéndose un aceite que proporciona al agregar acetato de etilo 1,57g (58%) de $\mathfrak{36}$: - p.f. 247-248°C (etanol-agua). $[\alpha]_D^{20}$ -232,6° (CH_3OH).

IR (KBr, cm^{-1}) 3360 (OH), 3340 (NH), 1740 (C=O) 1680 -
(N-CO-N), 1620, 1580 (ArC=C).

^1H -RMN ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$, δ) 3,1 (t, 3H, CH_3), 2,8-3,7 (m, 4H, -
 CH_2 , CH_2 -etilo), 4,1-5,1 (m, 3H, CH_2 -N, CH), 6,5-7,3 (m, -
3H, ArH), 8,5 (s, 1H, NH), 10,4 (s, 1H, OH).

^{13}C -RMN ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$, δ) 13,5 (CH_3), 22,6 (CH_2), 33,1 (CH_2 -
etilo), 37,5 (CH_2 -N), 54,9 (CH), 102,3, 104,1, 111,5, 111,6,
127,1, 130,2, 130,9, 150,7 (indol), 154,8 (N-CO-N), 172,8
(C=O).

EM, m/e (intensidad relativa) 285 (M^+ , 37), 185 (M^+ - -
 $\text{C}_4\text{H}_6\text{NO}_2$, 8), 159 (M^+ - $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$, 100), 130 (M^+ - $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_3$,
5).

Análisis calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$:

	C, 63,15; H, 5,29; N, 14,72
<u>Encontrado</u>	C, 62,89; H, 5,58; N, 14,59

3.3.17. N_b -carbamoil-L-triptófano H_2

Una suspensión de 11,4g (0,056 moles) de L-triptófano H_2 y 10g (0,012 moles) de cianato potásico en 60 ml de agua, se calientan durante una hora en baño de agua. Pasado el tiempo de reacción se acidula la mezcla a pH = 4, obteniéndose 3,1g (22%) de H_2 : p.f. 168-170°C (agua). -
 $[\alpha]_D^{20}$ -3,1° (CH_3OH).

IR (KBr, cm^{-1}) - 3500-2500 (ancha, OH), 3420, 3380 (NH_2),
3320 (NH), 3220 (NH), 1700 (C=O, ácido), 1650 (N-CO-N),
1580, 1540 (ArC=C).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{Me}_2\text{SO-d}_6$, δ) 3,0 (d, 2H, CH_2), 4,1-4,6 (m, 1H, CH), 5,5 (s, 2H, NH_2), 6,0 (d, 1H, NH), 6,6-7,5 (m, 6H, 5ArH, -NH-indol), 10,7 (s, 1H, COOH).

$^{13}\text{C-RMN}$ ($\text{Me}_2\text{SO-d}_6$, δ) 27,9 (CH_2), 53,4 (CH), 109,8, 111,3, 118,4, 120,9, 123,5, 127,5, 136,2 (indol), 158,6 (N-CO-N), 174,3 (C=O, ácido).

Análisis calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$:

	C, 58,29; H, 5,30; N, 17,00
<u>Encontrado</u>	C, 57,99; H, 5,38; N, 17,32

3.3.18. Acido 2-hidrazino-3-(3-indolil)propiónico 47

A una mezcla de 3g (0,01 moles) de N_b -carbamoil-L-triptófano 42 y 0.6 ml (0,01 moles) de bromo, enfriada en un baño de hielo, se le agregan lentamente y con agitación 50 ml de hidróxido sódico al 10%. Una vez terminada la adición, se agita durante media hora y se añaden 15g de hidróxido sódico en 37 ml de agua. Se calienta la mezcla de reacción durante cuatro horas a 70°C , tras lo cual se mantiene a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Se filtra el sólido de reacción y se neutraliza con ácido clorhídrico, obteniéndose 0,9g (34%) de 47 : p.f. 260°C (etanol-agua). $[\alpha]_D^{20}$ $-3,4^\circ$ (CH_3OH).

IR (KBr , cm^{-1}) 3500-2500 (ancha, OH), 3420, 3380 (NH_2), 3340 (NH), 1650 (C=O), 1610, 1580, 1550 (ArC=C).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{Me}_2\text{SO-d}_6$, δ) 2,8 (d, 2H, CH_2), 3,7-4,1 (m, 1H, CH), 5,3 (s, 2H, NH_2), 5,8 (d, 1H, NH), 6,7-7,4 (m, 6H, 5ArH, -NH-indol), 10,4 (s, 1H, COOH).

Análisis calculado para $C_{11}H_{13}N_3O_2$:

	C, 60,26; H, 5,97; N, 19,14
<u>Encontrado</u>	C, 59,97; H, 6,04; N, 19,31

3.3.19. 5-(5-hidroxi-3-indolilmetil)hidantoina λ_8

Una suspensión de 6g (0,027 moles) de 5-hidroxi-L-triptófano λ_6 y 6g (0,07 moles) de cianato potásico en 300 ml de agua se calientan a reflujo durante una hora. Se acidula la mezcla de reacción hasta viraje del rojo congo con ácido clorhídico concentrado. Se filtra el sólido inorgánico formado y al eliminar el disolvente a presión reducida se obtiene 1,5 g (23%) de λ_8 : p.f. 256-258°C. (agua). (lit.¹⁵ p.f. 239-240°C). $[\alpha]_D^{20}$ - 131,2° (CH₃OH).

IR (KBr, cm⁻¹) 3400 (OH), 3390, 3330, 3320 (NH), 1760 - (C=O), 1730 (N-CO-N), 1620, 1590 (ArC=C).

¹H-RMN (Me₂SO-d₆, δ) 2,9-3,4 (m, 2H, CH₂), 4,1-4,4 (m, 1H, CH), 6,5-7,3 (m, 4H, ArH), 7,8 (s, 1H, NH-indol), 8,4 (s, 1H, OH), 10,1 (s, 1H, NH), 10,4 (s, 1H, NH).

¹³C-RMN (Me₂SO-d₆, δ) 27,3 (CH₂), 59,1 (CH), 103,2, 107,6, 112,0, 112,1, 125,3, 128,8, 131,1, 150,7 (indol), 158,2 - (N-CO-N), 176,4 (C=O).

Em, m/e (intensidad relativa) 245 (M⁺, 9), 202 (M⁺ - CHNO, 8), 146 (M⁺ - C₃H₃N₂O₂, 100).

Análisis calculado para $C_{12}H_{11}N_3O_3$:

	C, 58,77; H, 4,52; N, 17,13
<u>Encontrado</u>	C, 58,60; H, 4,62; N, 16,83

3.3.20. N_b -carbamoil-5-hidroxi-L-triptófano $\lambda\lambda$

Una suspensión de 10g (0,045 moles) de 5-hidroxi-L-triptófano $\lambda\lambda$ y 18g (0,022 moles) de cianato potásico en 50 ml de agua, se calientan a reflujo durante dos horas. Se acidula la mezcla de reacción a pH = 5 con ácido clorhídrico concentrado y se agrega acetona hasta que aparece un precipitado cristalino de cloruro potásico. Se filtra el sólido inorgánico y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 3,6g (30%) de $\lambda\lambda$: p.f. 196-198°C (agua). (lit.¹⁵ p.f. 178-179°C). $[\alpha]_D^{20} -34.4^\circ$ (CH₃OH).

IR (KBr, cm⁻¹) 3500-2500 (ancha, OH), 3480, 3440 (NH₂), 3400 (OH), 3340 (NH), 1690 (C=O, ácido), 1650 (N-CO-N), 1590, 1550 (ArC=C).

¹H-RMN (Me₂SO-d₆, δ) 2,9-3,2 (m, 2H, CH₂), 4,2-4,6 (m, 1H, CH), 5,6 (s, 2H, NH₂), 6,1 (d, 1H, NH), 6,5-7,3 (m, 5H, 4ArH, NH-indol), 8,6 (s-ancho, 1H, OH), 10,5 (s, 1H, OH-ácido).

¹³C-RMN (Me₂SO-d₆, δ) 27,9 (CH₂), 53,0 (CH), 102,3, 108,6, 111,3, 111,5, 123,9, 128,0, 130,6, 150,2 (indol), 158,3 - (N-CO-N), 174,4 (C=O, ácido).

Análisis calculado para $C_{12}H_{13}N_3O_4$:

	C. 54,74; H. 4,98; N. 15,96
<u>Encontrado</u>	C. 54,45; H. 5,28; N. 15,66

3.4.- BIBLIOGRAFIA

3.4.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Dakin, H.D.; J. Chem. Soc. 1915, 107, 434.
- 2.- Nyc, J.F.; Mitchell, H.K.; J. Am. Chem. Soc. 1947, 69, 1382.
- 3.- Greenstein, J.P.; Winitz, M.; Chemistry of the Amino - Acids. Vol. 3. John Wiley and Sons. Inc. Nueva York, 1961, pag. 2497.
- 4.- Suzuki, T.; Igarashi, K.; Hase, K.; Tuzimura, K.; Agr. Biol. Chem. 1973, 37 (2), 411.
- 5.- Suzuki, T.; Tuzimura, K.; Agr. Biol. Chem. 1976, 40, (1), 225.
- 6.- Lutsenko, V.V.; Deistui, Obraz, Opred., Mater. Simp. 3rd. 1978, 161-2 (Rus) [C.A. 94: 46742].
- 7.- Paal, C.; Ber. 1894, 27, 974.
- 8.- Kaufmann, H.P.; Gindsberg, E.; Rottig, W.; Salchow, R.; Ber. 1937, 70, 2519.
- 9.- Machinami, T.; Suami, T.; Bull. Chem. Soc. Japan. 1975. 48, (4), 1333.
- 10.- Fujiwara, H.; Bose, A.K.; Manhas, M.S.; Van der Veen, J.M.; J. Chem. Soc. Perkin Trans. I! 1980, 11, 1573.
- 11.- Neuberger, A.; Adv. in Protein. Chem. 1948, 4, 297.
- 12.- Greenstein, J.P.; Winitz, M.; Chemistry of the Amino Acids. Vol. 1. John Wiley and Sons. Inc. Nueva York, 1961, pag. 94.

- 13.- Uhle, F.C.; Harris, L.S.; J. Am. Chem. Soc. 1956, 78, 381.
- 14.- Ferres, H.; Basker, M.; Best, D.J.; Harrington, F.P.; O'Hanton, P.J.; J. Antibiot. 1978, 31, (10), 1013.
- 15.- Suarov, N.N.; Morozouskaya, L.M.; Sorokina, G.M.; - Zhur. Obshcheĭ Kim. 1961, 31, 924.
- 16.- Brossi, A.; Focella, A.; Teitel, S.; J. Med. Chem. 1973, 16, 418.
- 17.- Glamkowski, E. J.; Gal, G.; Sletzinger, M.; Porter, - C.C.; Watson, L.S.; J. Med. Chem. 1967, 10, 852.
- 18.- Darapsky, A.; J. Prakt. Chem. 1971, 96, 251.
- 19.- Benigni, J.D.; Dickson, D.E.; J. Med. Chem. 1966, 9, 439.
- 20.- Sletzinger, M.; Chemerda, J.M.; Bollinger, F.W.; J. Med. Chem. 1963, 6, 101.
- 21.- Karady, S.; Ly, M.G.; Pines, S.H.; Sletzinger, M.; - J. Org. Chem. 1971, 36, 1946.
- 22.- Carmi, A.; Pollak, G.; Yellin, H.; J. Org. Chem. 1960, 25, 44.
- 23.- Niedrich, H.; Grupe, R.; J. Prakt. Chem. 1965, 27, 108.
- 24.- Pollak, G.; Yellin, H.; Carmi, A.; J. Med. Chem. 1964, 7, 220.
- 25.- Klosterman, H.J.; Lamoureux, G.L.; Parsons, J.L.; - Biochem. 1967, 6, 170.

- 26.- Takamura, N.; Yamada, S.; Chem. Pharm. Bull. 1976, 24, (4), 800.
- 27.- Kost, A. N.; Sagitullin, R.H.; Russ. Chem. Rev. 1964, 33, 159.
- 28.- Knobloch, W.; Subert, G.; J. Prakt. Chem. 1967, 36, 29.
- 29.- Gustafsson, H.; Ragnarsson, U.; Acta Pharm. Suecica, 1974, 11, 493.
- 30.- Achiwa, K.; Yamada, S.; Tetrahedron Letters, 1975, 31, 2701.
- 31.- Akabori, S.; Sakurai, S.; Ito, T.; Japanese Patent, 4274 (1959). [C.A., 54, 13146 (1960)].
- 32.- Takamura, N.; Mizoguchi, T.; Koga, K.; Yamada, S.; - Tetrahedron Letters, 1971, 47, 4495.
- 33.- Takamura, N.; Mizoguchi, T.; Koga, K.; Yamada, S.; - Tetrahedron , 1975, 31, 227.
- 34.- Migrdichian, V.; Organic Synthesis. Vol: 1. Reinhold Publishing Corporation. Nueva York, 1965, pag. 381.
- 35.- Beilstein. E IV 370. Schuller, T.; Nieman, V.; J. Am. Soc. 1953, 75, 3425.
- 36.- Beilstein. E IV. 655. Mukaiyama, K.; Fujita, M.; Bull. Chem. Soc. Japan, 1956, 29, 54.

4.- PRUEBAS BIOLÓGICAS

4.1.- ACTIVIDAD "IN VITRO"

4.1.- ACTIVIDAD "IN VITRO".

Se ha estudiado la actividad "in vitro" de los fármacos números 34c (2.3.11); 54 (2.3.12); 49 (3.3.1); - 24 (3.3.2.b); 24 (3.3.5); 29 (3.3.9); 34 (3.3.10). (Representados en la Figura 1) sobre la respuesta estimulante a serotonina en el útero aislado de rata.

4.1.1. Técnica.

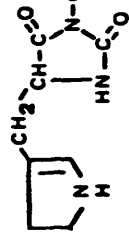
Se han empleado como animales de experimentación ratas Wistar de 200 ± 10 g de peso, de las que se ha aislado el cuerno uterino e introducido en una copa de órganos de 10 ml de capacidad, utilizando como líquido nutritivo el de Jalón magnesiado, oxigenado con carbógeno y mantenido a la temperatura de 35°C .

Las concentraciones y disolventes de los fármacos ensayados se indican en la Tabla 1.

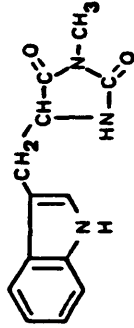
Como agonista se ha empleado la 5-hidroxitriptamina (5-HT) a una concentración de 10^{-6}M a intervalos de 5 minutos, lavando 30 sg después de la administración de esta amina biógena.

La técnica experimental utilizada se describe brevemente a continuación:

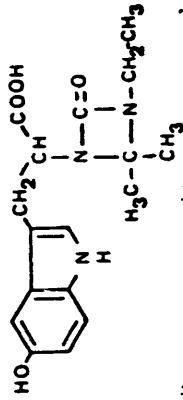
Una vez montado el órgano se le deja en reposo durante 30-60 minutos. A continuación se administra la 5-HT en la forma indicada. Cuando se han obtenido tres respuestas control consecutivas con una diferencia en altura entre la menor y la mayor (menor del 10% de la altura media), se administra el fármaco a ensayar, permitiéndole un tiempo de incubación de 5 minutos. A continuación, sin lavar la preparación se observa la respuesta contractil frente a 5-HT en



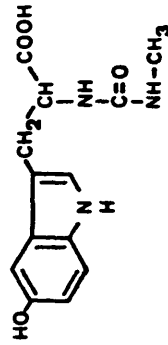
1(3.3.2a)



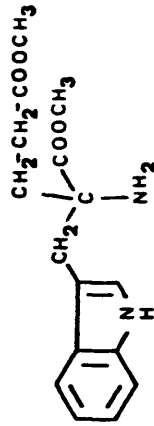
19(3.3.1)



31(3.3.10)



29(3.3.9)



34e(2.3.11)

Tabla I. Concentraciones y disolventes de los fármacos ensayados.

Compuesto	Concentraciones	Vehículo
34c	10^{-7} ; 10^{-6} ; $10^{-5}M$	ClH
51	10^{-7} ; 10^{-6} ; $10^{-5}M$	ClH
19	10^{-7} ; 10^{-6} ; 10^{-5} ; $2 \times 10^{-5}M$	Suspensión
21	10^{-7} ; 10^{-6} ; 10^{-5} ; $2 \times 10^{-5}M$	Suspensión
24	10^{-7} ; 10^{-6} ; $10^{-5}M$	H ₂ O
29	10^{-7} ; 10^{-6} ; $10^{-5}M$	H ₂ O
31	10^{-7} ; 10^{-6} ; $10^{-5}M$	NaOH

presencia del fármaco de prueba, comparándose la altura de las respuestas en presencia y ausencia de los fármacos ensayados.

4.1.2. RESULTADOS.

Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla II, en la cual puede observarse que en las condiciones experimentales utilizadas, los fármacos ensayados no muestran una interacción específica con el receptor serotoninérgico del útero aislado de rata.

FARMACO	CONCENTRACION	% MODIFICACION DE LA RESPUESTA CONTRACTIL A 5-MT 10^{-6} M (CONTROL 10S)	VALORACION
24c	10^{-7} M	90.5 81.2 80.7	SIN RELACION DOSIS-EFECTO
	10^{-6} M	91.3 79.5 92.1 95.3	
	10^{-5} M	81.3 59.0 94.4	
21	10^{-7} M	101.0 100.8	SIN ACTIVIDAD
	10^{-6} M	95.8 94.7	
	10^{-5} M	89.3 95.0	
	2×10^{-5} M	85.0	
22	10^{-7} M	114.1 98.9	SIN ACTIVIDAD
	10^{-6} M	98.5 97.9	
	10^{-5} M	92.6 102.1	
	2×10^{-5} M	94.1	
21	10^{-7} M	107.0 101.4	SIN ACTIVIDAD
	10^{-6} M	98.0 96.4	
	10^{-5} M	91.4 94.4	
	2×10^{-5} M	90.0	
25	10^{-7} M	85.2 83.0 71.4	SIN RELACION DOSIS-EFECTO
	10^{-6} M	77.7 54.6	
	10^{-5} M	81.4 62.8	
22	10^{-7} M	106.4 69.0	SIN RELACION DOSIS-EFECTO
	10^{-6} M	80.7 84.0	
	10^{-5} M	64.3	
21	10^{-7} M	74.0 77.5 86.2	SIN RELACION DOSIS-EFECTO
	10^{-6} M	74.2 80.4	
	10^{-5} M	93.5 101.1 110.9 89.4	

TABLA II

4.2.- ACTIVIDAD "IN VIVO"

4.2.- ACTIVIDAD "IN VIVO".

4.2.1. Fundamento.

El 5-hidroxi-L-triptófano (5-HTP), 300 mg/kg^{1,4} i.p., produce un síndrome serotoninérgico caracterizado por:

a .- Temblor (especialmente en cabeza y patas anteriores).

b .- Rigidez o hipertonia (evaluado por las flexiones y extensiones de las patas posteriores cogiendo la rata alrededor del torso).

c.-Patas anteriores pisándose reciprocamente. (Movimientos dorso ventrales de dichas patas anteriores).

d .- Patas posteriores separadas del cuerpo (andar de pato).

e .- Cola de Straub.

f .- Balanceo lento de la cabeza a ambos lados.

Este síndrome aparece después de 20 a 30 minutos de la administración del 5-HTP y precede a las convulsiones y muerte que se producen después de 1,5 a 2 horas de la administración del fármaco.

Dicho síndrome se puede provocar igualmente con menores dosis de 5-HTP y la administración de un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO).

Los antagonistas de receptores serotoninérgicos atenúan este síndrome, mientras que los agonistas lo intensifican y aún lo producen "per se".

4.2.2. Técnica.

Se han utilizado Ratas Wistar ♂ y ♀ de 150 a 200 g de peso en lotes de cuatro animales, por compuesto y dosis de 5-HTP ensayada, colocadas en jaulas individuales 60 minutos antes de la administración de los fármacos.

Los fármacos de prueba se administraron por vía i.p. a dosis constante de 5 mg/kg, 30 minutos antes de la administración de 5-HTP, del que se han ensayado tres dosis diferentes de 150, 200 y 300 mg/kg i.p. Los fármacos de prueba se administran al volumen de 0,25 ml/rata y el 5-HTP en volumen de 1 ó 2 ml/rata.

El síndrome serotoninérgico fue evaluado a los 30, 60 y 90 minutos tras la administración de 5-HTP, atendiendo a los siguientes síntomas.

1.- Síntomas primarios.

Temblor, rigidez e hipertonia, cruzamiento de las patas anteriores, andar de pato, cola de Straub, cabeceos y sacudidas de perro. La presentación simultánea de cuatro de estos siete signos se considera síndrome serotoninérgico positivo.

2.- Síntomas secundarios.

Vasodilatación periférica (color de orejas y patas), exoftalmos, ptosis palpebral y rotación lateral.

4.2.3. Resultados

Los resultados de los compuestos ensayados (Figura 1) usando ciproheptadina como fármaco de comparación se recogen en la Tabla III, valorando el número de animales en cada grupo que presentaron un síndrome serotoninérgico positivo (al menos cuatro de los siete síntomas primarios de forma simultánea). Los síntomas primarios más frecuentes fueron: temblor, andar de pato, balanceo y sacudidas de perro.

En las condiciones experimentales utilizadas el fármaco de comparación ciproheptadina mostró la mayor potencia antiserotoninérgica. De los fármacos de prueba los más potentes fueron:

21 > 19 > 21 > 29 > 24c

TRATAMIENTO	DOSIS Y SOLU- BILIDAD	DOSIS DE L-5-HTP								
		100 mg/kg			200 mg/kg			300 mg/kg		
		30'	60'	90'	30'	60'	90'	30'	60'	90'
CONTROL	-----	1	4	4	1	4	4	1	4	4
	-----	0	3	1	2	2	0	3	4	3
	-----	0	2	0	0	3	1	4	3	0
	-----	1	2	0	1	1	0	3	3	3
	-----	1	1	0	3	4	1	4	4	3*
CIPROHEPTADINA	5 mg/kg; H ₂ O	0	1	1	1	1	1	1	1	0
34c	5 mg/kg; ClH	0	0	0	0	0	0	3	3	3
51	5 mg/kg; ClH	0	0	0	2	2	0	4	4	3
19	5 mg/kg; Susp.	0	0	0	1	2	0	2	3	1
20	5 mg/kg; NaOH	0	0	0	1	1	1	3*	3*	3*
21	5 mg/kg; Susp.	1	0	0	1	0	0	2	2	0
24	5 mg/kg; H ₂ O	0	0	0	1	1	0	4	4	1
29	5 mg/kg; H ₂ O	0	0	0	0	0	0	3	3	3
31	5 mg/kg; NaOH	0	0	0	0	0	0	3	2	2

* Lotes de 3 animales.

Tabla III

4.2. BIBLIOGRAFIA

4.3. BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Nakamura, T.; Fukushima, H.; J. Pharm. Pharmac. 1978, 30, 254.
- 2.- Sloviter, R.S.; Drust, E.G.; Connor, J.D.; J. Pharm. Exp. Therap. 1978, 206, (2), 339.
- 3.- Martín, J.R.; Berman, M.H.; Krewsun, I.; Small, - S.F.; Life Sciences, 1978, 24, 1699.
- 4.- Jacobs, B.L.; Life Sciences, 1976, 19, 777.

5.- CONCLUSIONES

- 1.- Se ha realizado un estudio comparativo de los tres procedimientos más importantes descritos en la literatura para la síntesis directa de α -alquilaminoácidos; el de Bey y Vevert basado en la alquilación del éster metílico de la benzaldimina del α -aminoácido, el de O'Donell y col. que utiliza el mismo reactivo en condiciones de transferencia de fase y el de Fitt y col. que emplea el dimetilacetal de la dimetilformamida para la protección simultánea de los grupos carboxilo y amino del α -aminoácido. Ninguno de estos procedimientos ha sido aplicado con anterioridad al triptófano o sus derivados.
- 2.- De los tres procedimientos citados, solamente los métodos de Bey y Vevert y de O'Donell y col. han conducido a los α -alquiltriptófanos deseados, si bien el segundo con peores rendimientos. Adicionalmente, ambos métodos presentan la ventaja de una elevada estereoselectividad.
- 3.- Cuando se utiliza el método de Fitt y col. se aíslan como únicos productos identificables los hidroyoduros de α, N_a -dimetil- N_b -dimetilaminometil-L-triptofanatos de metilo y etilo, lo que supone una doble alquilación, tanto en la posición α como en el nitrógeno indólico.
- 4.- Cuando en el procedimiento de Bey y Vevert se utiliza como agente alquilante el bromuro de bencilo se llega al α -(1,2-difeniletíl)-L-triptofanato de metilo, producto de doble alquilación, inicialmente en la posición α del triptófano y posteriormente en el carbono bencílico del grupo entrante.
- 5.- Si el agente alquilante utilizado para el mismo procedimiento es el bromuro de alilo se obtiene como principal producto de reacción la 3-alil-3-metoxicarbonil-1-fenil-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolina, procedente de la ciclación intramolecular del producto de α sustitución.

ción.

- 6.- La adición de Michael del carbanión del N_b -benciliden-L-triptofanato de metilo al acrilato de metilo da lugar al aducto 1:1. Sin embargo, cuando el electrófilo es el acrilonitrilo se forma el aducto 1:2, que supone la adición al carbono α y al nitrógeno indólico. Esta diferencia de comportamiento puede justificarse, teniendo en cuenta el mayor poder electrófilo que presenta el acrilonitrilo con respecto al acrilato de metilo.
- 7.- Cuando se llevan a cabo las reacciones anteriores con el 5-hidroxi-L-triptófano como sustrato, no se llegó a los productos deseados en ninguno de los ensayos efectuados.
- 8.- Se ha estudiado la reacción del L-triptófano y 5-hidroxi-L-triptófano con isocianatos de alquilo habiéndose encontrado resultados diferentes, según la naturaleza del sustrato, del reactivo y de las condiciones experimentales.
- 9.- La reacción del L-triptófano con isocianatos de metilo y *t*-butilo en acetona anhidra así como con isocianato de etilo en piridina, conduce a la formación de las correspondientes hidantoinas sustituidas.
- 10.- En la reacción de los isocianatos de etilo, propilo e isopropilo en acetona anhidra con el L-triptófano se aislan los correspondientes ácidos 2-[(3-alquil-4,4-dimetil-2-oxo)-1,3-diazetidini]-3-(3-indolil)propiónicos. La formación del anillo de diazetidinona puede justificarse por una ciclación 2 + 2 a la cetimina previamente formada.

- 11.- En la reacción del 5-hidroxi-L-triptófano con isocianato de metilo en acetona anhidra, se obtiene la correspondiente urea.
- 12.- El 5-hidroxi-L-triptófano muestra un comportamiento paralelo al L-triptófano cuando se hace reaccionar con los isocianatos de etilo, propilo e isopropilo.
- 13.- Se han sintetizado las 2-alkil-9-hidroxi-1,2,3,4,5,11,11a-heptahidroimidazo-[1,5-b]- β -carbolin-1,3-dionas de las que no se han encontrado antecedentes en la literatura, por reacción del ácido (-) (3S)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolina-3-carboxílico con los isocianatos de metilo y etilo.
- 14.- Se ha llevado a cabo la síntesis directa del ácido 2-hidrazino-3-(3-indolil)propiónico, ópticamente activo, por degradación de Hofmann del N_b-carbamoil-L-triptófano, siguiendo el procedimiento de Gustafsson y col. para otros α -aminoácidos.
- 15.- De la misma forma, se ha intentado sintetizar el ácido 2-hidrazino-3-(5-hidroxi-3-indolil)propiónico, por degradación de Hofmann del N_b-carbamoil-5-hidroxi-L-triptófano, no lográndose aislar del medio de reacción en las distintas condiciones experimentales ensayadas, ningún producto identificable, debido a la elevada inestabilidad del sistema del 5-hidroxiindol en medios fuertemente básicos.
- 16.- Se ha puesto a punto un método para la síntesis del N_b-carbamoil-5-hidroxi-L-triptófano, previamente descrito por Suarov y col., ya que siguiendo el procedimiento descrito por estos autores no se llega al producto indicado sino a la 5-(5-hidroxi-3-indolilmetil)hidantoina.
- 17.- El estudio de la actividad farmacológica "in vitro", de

algunos de los productos obtenidos, demuestra que en las condiciones experimentales ensayadas no existe una interacción específica con el receptor serotoninérgico utilizado.

- 18.- El estudio de la actividad farmacológica "in vivo" de los fármacos ensayados, utilizando ciproheptadina como fármaco de comparación, mostró una mayor potencia antiserotoninérgica de este producto.