

Uma síntese alternativa para o (\pm)-1,2,3,4-tetraidro-{9H-pirido-[3,4-b]}-indol

Arildo José Braz de Oliveira^{1*}, Luzia Koike²

¹Departamento de Farmácia e Farmacologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Maringá,

²Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas

***Correspondência:**

A. J. B. de Oliveira
Departamento de Farmácia e
Farmacologia
Centro de Ciências da Saúde
Universidade Estadual de Maringá
Av. Colombo 5790
87020-900 – Maringá – PR
E-mail: ajboliveira@uem.br

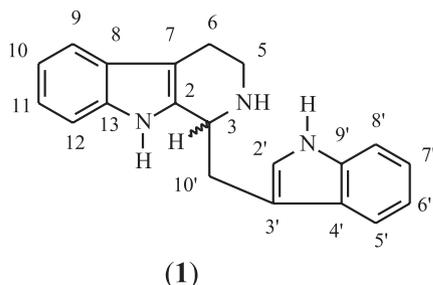
O 1,2,3,4-tetraidro-9H-pirido-[3,4-b]-indol, um composto com propriedades tranqüilizantes, foi preparado a partir do 3-indol-acetaldeído e triptamina através de uma reação de condensação de Pictet-Spengler. Os dados físicos e espectrais do composto são apresentados.

Unitermos:

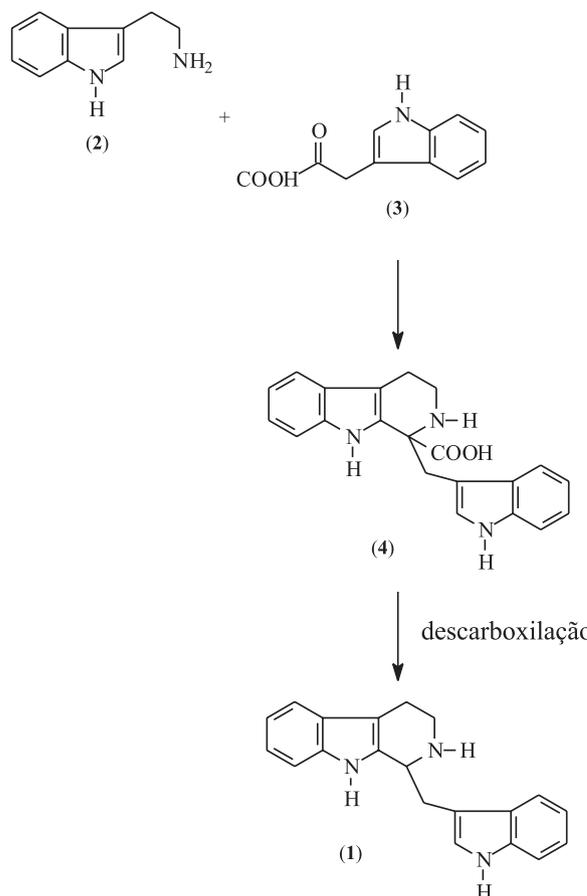
- Derivados indólicos
- Propriedades tranqüilizantes
- 3-Indol-acetaldeído
- Reação de Pictet-Spengler
- Oxidação

INTRODUÇÃO

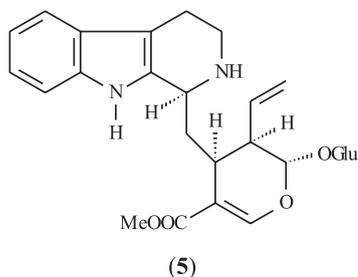
O composto 1,2,3,4-tetraidro-9H-pirido-[3,4-b]-indol (**1**) e seus derivados apresentam inúmeras propriedades farmacológicas entre as quais podemos destacar, propriedades tranqüilizantes, atividades anti-serotonérgicas, estimulação de agregação plaquetária (Gagnault *et al.*, 1977).



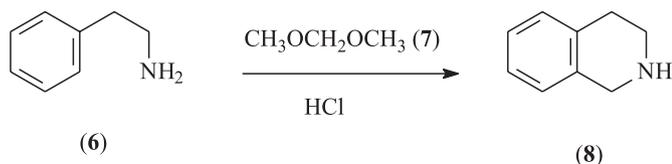
A síntese desta série de compostos realizada por Gagnault *et al.*, em 1977, envolveu o acoplamento de uma unidade triptamina (**2**, ou triptamina substituída), com uma unidade de ácido pirúvico (**3**, ou ácido pirúvico substituído), resultando na formação de um composto (**4**) que, após reação de descarboxilação, levou à série de compostos desejados (**1**).



Visando desenvolver uma rota alternativa para a preparação de (1), planejamos obter o 3-indol-acetaldeído (4), Figura 1, e então condensá-lo com a triptamina (2) através de uma reação de *Pictet-Spengler* (Figura 2), utilizando as mesmas condições empregadas por Pathy-Lukáts (Lukáts *et al.*, 1997) para preparação da strictosidina (5). Estas deveriam produzir diretamente o produto desejado sem necessidade da etapa de descarboxilação.



A reação de *Pictet-Spengler* é muito importante para a síntese de alcalóides indólicos e isoquinolínicos (Whaley *et al.*, 1951). Esta condensação foi desenvolvida, em 1911, por Amé Pictet e Theodor Spengler, quando eles condensaram a feniletilamina (6) com o dimetilacetal do acetaldeído (7), levando à formação da tetraidroisoquinolina (8) (Cox *et al.*, 1995). A reação foi originalmente utilizada para preparação exclusiva de tetraidroisoquinolinas. Esta estratégia sintética foi concebida através da análise de propostas biogenéticas, as quais propunham que os alcalóides isoquinolínicos de plantas deveriam ser formados pela condensação de β -ariletilaminas com compostos carbonílicos. Mais tarde, a reação foi descrita e tornou-se o procedimento padrão para a formação do sistema heterocíclico tetraidroisoquinolínico. A condensação de *Pictet-Spengler* da triptamina (2) com a secologanina, catalisada enzimaticamente, leva à strictosidina (5); esta condensação é a etapa chave na rota biogenética dos alcalóides indólicos monoterpênicos (Cordell, 1981; Raman *et al.*, 1983).



MATERIAL E MÉTODOS

Considerações gerais

Os pontos de fusão foram obtidos em um aparelho Mettler FP-5 e não foram corrigidos. Os espectros de

infravermelho foram obtidos na forma de filme ou em pastilha de KBr. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram registrados em CDCl_3 e CD_3OD . O reconhecimento dos hidrogênios dos grupos metila, metileno, metino e os carbonos quaternários no espectro de RMN ^{13}C foi efetuado por uma seqüência de “spin-echo” J-modulada. Os espectros de massas foram obtidos por impacto eletrônico a 70 eV. A cromatografia em camada delgada (CCD) foi realizada em sílica-gel Merck 60 F₂₅₄ em placas de vidro (0,25 mm). Os solventes benzeno e diclorometano foram secados e destilados sobre hidreto de cálcio em atmosfera de nitrogênio. Por sua vez, o DMSO e a piridina empregados também foram secados e destilados. Todas as reações envolvendo compostos sensíveis ao ar ou água foram conduzidas em vidrarias secadas na chama. As camadas orgânicas foram secadas sobre MgSO_4 anidros. Os produtos químicos foram obtidos de fornecedores tradicionais (Sigma, Merck e Fluka) e foram usados sem purificação. A análise cromatográfica por CG/EM foi realizada em equipamento HP 5970B com um detector seletivo de massas, utilizando o seguinte programa de temperaturas: de temperatura inicial 100 °C, de 100-225 °C à taxa de 15 °C/min, a seguir de 225-260 °C com aumento linear à taxa de 2,5 °C/min, e a temperatura final de 260 °C mantida por 10 min. As temperaturas do injetor e detector foram mantidas a 270 °C. O injetor foi operado no modo por divisão de fluxo, “split” (1/50), utilizou-se uma coluna DB-2 (30 m, 0,25 f, 0,2 mm de espessura do filme da fase estacionária, J&W Scientific, CA), usando hélio como gás de arraste.

Preparação dos compostos

3-Indol-acetaldeído (IAc) (4). O 3-indol-etanol (10) (0,5 g, 3,12 mmol) foi dissolvido em DMSO (5 mL) e benzeno (10 mL) e, a seguir, a solução foi adicionada a um balão de 50 mL contendo dicicloexilcarbodiimida (DCC) (1,92 g, 9,3 mmol) e piridina (0,25 mL, 3,1 mmol). O ácido trifluoroacético (0,125 mL, 3,1 mmol) foi adicionado e a mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 6 horas. Após este período o acetato de etila (25 mL) foi adicionado e o DCC (700 mg, P.F. 234 °C) foi removido por filtração. A solução de acetato de etila foi lavada três vezes com água destilada (50 mL), secada e evaporada. O extrato seco foi cromatografado por CCD preparativa usando-se o benzeno como eluente, para dar 0,100 g (20%) de (1) cromatograficamente puro: IV (filme em CH_2Cl_2) 3406, 2926, 2855, 1718 cm^{-1} . RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,85 (d, J=2,2 Hz, 1H, H-2), 7,46 (d, J=7,7 Hz, 1H, H-5), 7,00-7,18 (m, J=6,2 Hz, J=2,5 Hz, 2H, H-6 e H-7), 7,23 (d, J=8,0 Hz, 1H, H-8), 3,6 (d, J=2,5 Hz,

2H, H-10), 8,27 (sl, 1H, NH), 9,6 (t, J=2,5 Hz, 1H, CHO); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 123,1 (CH, C-2), 105,3 (Co, C-3), 127,2 (Co, C-4), 119,6 (CH, C-5), 118,2 (CH, C-6), 122,2 (CH, C-7), 111,4 (CH, C-8), 136,1 (Co, C-9), 40,0 (CH₂, C-10), 200,3 (Co, C-11, CHO); CG/EM (tempo de retenção = 4,878 min.), m/z (A.R. %) 159 (M⁺, 22), 130 (100), 77 (20).

3-Indol-etanol (10): Merck, P.F.= 57-60 °C, = IV (filme em CH₂Cl₂) 3405, 1660, 1456, 1043 cm⁻¹. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,06 (d, J=2,4 Hz, 1H, H-2), 7,62 (d, J=7,8 Hz, 1H, H-5), 7,10-7,26 (m, 2H, H-6 e H-7), 7,36 (d, J=8,1 Hz, 1H, H-8), 3,05 (dt, J=6,3 Hz, 2H, H-10), 3,9 (t, J=6,3 Hz, H-11) 8,11 (sl, 1H, NH); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 122,5 (CH, C-2), 103,3 (Co, C-3), 127,3 (Co, C-4), 119,4 (CH, C-5), 118,8 (CH, C-6), 122,1 (CH, C-7), 111,2 (CH, C-8), 136,4 (Co, C-9), 28,7 (CH₂, C-10), 62,56 (CH₂, C-11); CG/EM (tempo de retenção = 5,495 min), m/z (A.R. %) 161 (M⁺, 20), 130 (100), 77 (14).

Acetal-A do 3-indol-acetaldeído (ac-IAc-A) (12). Uma solução do (4) (0,05 g, 0,31 mmol), etilenoglicol (0,2 mL, 4,7 mmol) e cloreto de tosila (15 mg, 0,06 mmol) em tolueno (10 mL) foi refluxada com agitação e aquecimento por 1 hora. Após este período a reação foi encerrada pela adição de solução aquosa saturada de NaHCO₃, a mistura foi extraída com acetato de etila, a qual depois de secada e evaporada rendeu o produto (12) quase puro. O composto (12) foi, então, purificado por CCD usando benzeno como eluente, dando 0,049 g (98%) do acetal A do IAc (12) cromatograficamente puro: IV (filme em CH₂Cl₂) 3409, 3055, 1457, 1137 e 1307 cm⁻¹. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,0 (d, J=2,4 Hz, 1H, H-2), 7,66 (d, J=7,2 Hz, 1H, H-5), 7,09-7,25 (m, J=1,2 Hz, J=6,9 Hz, 2H, H-6 e H-7), 7,30 (d, J=7,2 Hz, 1H, H-8), 3,12 (d, J=4,8 Hz, 2H, H-10), 5,16 (t, J=4,5, 1H, H-11), 3,80-4,00 (m, 4H, H-12 e H-13), 8,04 (sl, 1H, NH); RMN ¹³C (75Mz, CDCl₃) δ 123,0 (CH, C-2), 110,4 (Co, C-3), 127,8 (Co, C-4), 119,5 (CH, C-5), 119,1 (CH, C-6), 122,0 (CH, C-7), 111,6 (CH, C-8), 136,3 (Co, C-9), 30,2 (CH₂, C-10), 104,5 (CH, C-11), 64,9 (2CH₂, C-12 e C-13); CG/EM (tempo de retenção = 12,528 min.), m/z (A.R. %) 203 (M⁺, 22), 130 (50), 73 (100).

Acetal-B do 3-indol-acetaldeído (ac-IAc-B) (13). Uma solução do (4) (0,05 g, 0,31 mmol), ortoformato de trietila (1,0 ml, 6,25 mmol) e acetato de amônio (20 mg, 0,25 mmol) em etanol (10 mL) foi refluxada com agitação e aquecimento por 1 hora. A reação foi encerrada com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃, a mistura foi extraída com acetato de etila e os extratos orgânicos foram secados e evaporados produzindo o composto (13), que a seguir foi purificado por CCD utilizando o benzeno como eluente para dar 0,048 g (96%) do acetal do IAc-B (13) cromatograficamente puro: IV (filme em CH₂Cl₂) 3411,

3056, 2974, 1457, 1115 1056; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,01 (d, J=2,1 Hz, 1H, H-2), 7,65 (d, J=7,8 Hz, 1H, H-5), 7,12-7,17 (m, J=1,2 Hz e J=6,9 Hz, 1H, H-6 e H-7), 7,28 (d, J=7,8, 1H, H-8), 3,1 (d, J=5,4 Hz, H-10), 4,7 (t, J=6,0 Hz, 1H, H-11), 3,5-3,70 (m, 4H, H-12 e H-12'), 1,2 (q, J=7,5 Hz, 6H, H-13 e H-13'), 8,1 (sl, 1H, NH); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 122,7 (CH, C-2), 111,2 (Co, C-3), 127,8 (Co, C-4), 119,1 (CH, C-5), 118,9 (CH₂, C-6), 121,7 (CH, C-7), 111,0 (CH, C-8), 136,1 (Co, C-9), 30,4 (CH₂, C-10), 103,2 (CH, C-11), 61,7 (CH₂, C-12 e C-12'), 15,3 (2CH₃, C-13 e C-13'), CG/EM (tempo de retenção = 11,968 min), m/z (A.R. %) 233 (M⁺, 10), 130 (72), 103 (100), 75 (70).

1,2,3,4-tetraidro-9H-pirido-[3,4-b]-indol (1). Quantidades equimolares de triptamina (base livre, 0,16 g, 0,1 mmol) e cloridrato de triptamina (0,20 g, 0,1 mmol) foram dissolvidas em mistura de H₂O (10 mL) e HOAc glacial (0,5 mL). A seguir, o ac-IAc-B (13) (0,046 g, 0,2 mmol) foi adicionado e a mistura reativa foi mantida por 6 horas, sob agitação em refluxo sob atmosfera de N₂ em um banho de glicerol a 100 °C. Após este intervalo, a mistura reativa foi mantida em banho de gelo por 30 min e a seguir, o meio reacional foi extraído com acetato de etila (3 vezes de 30 mL). A fase orgânica foi secada com MgSO₄ e, a seguir, evaporada, rendendo o produto bruto que, após purificado por CCD utilizando benzeno:MeOH (90:10) como eluente, forneceu 0,034 g (84%) do produto 1,2,3,4-tetraidro-9H-pirido-[3,4-b]-indol (1) puro. P.F.= 116-118 °C; IV (filme em CH₂Cl₂) 3408, 3054 cm⁻¹; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4,86 (m, 1H, H-3), 3,78 (dd, 1H, J= 3,9 Hz e J=15,1 Hz, H-5a), 3,47 (m, 1H, H-5b), 2,97 (m, 1H, H-6a), 2,90 (m, 1H, H-6b), 3,18 (m, 2H, H-14-pró-R e H-14-pró-S), 7,10 (s, 1H, H-2'), 7,42 (d, 1H, J= 8,0 Hz, H-9), 7,02 (m, 2H, H-10 e H-11), 7,34 (d, 1H, J= 8,0 Hz, H-12), 7,64 (d, 1H, J= 8,0 Hz, H-5'), 7,12 (m, 2H, H-6' e H-7'), 7,37 (d, 1H, J= 8,0 Hz, H-8'), 10,5 (s, 1H, N1-H), 10,75 (s, 1H, N1'-H), 1,85 (s, 1H, N4-H), 1,85 (s, 3H, NH). RMN ¹³C (75 MHz) δ 131,3 (Co, C-2), 54,9 (CH, C-3), 43,1 (CH₂, C-5), 20,1 (CH₂, C-6), 127,6 (Co, C-8), 119,0 (CH, C-9, *), 119,1 (CH, C-5', *), 120,4 (CH, C-10, #), 120,2 (CH, C-6', #), 123,3 (CH, C-11, ^), 122,9 (CH, C-7', ^), 112,6 (CH, C-12, \$), 112,3 (CH, C-8', \$), 107,7 (Co, C-7, E), 107,8 (Co, C-3', E), 128,4 (Co, C-8, Φ), 127,6 (Co, C-4', F), 138,2 (Co, C-9', A), 138,5 (Co, C-13, A); HRMS m/z (A.R. %) 301,15732 (M⁺, 10, C₂₀H₁₉N₃), 171,08902 (100), 130,06203 (15).

*, #, ^, \$, E, Φ, A = valores intercambiáveis.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

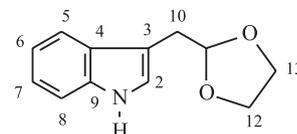
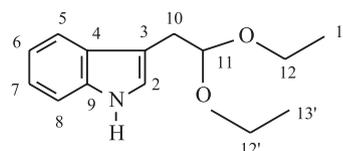
Com objetivo de preparar o 1,2,3,4-tetraidro-9H-

pirido-[3,4-b]-indol (**1**) planejamos utilizar como produto de partida o 3-indol-etanol (**10**) e transformá-lo no sinton apropriado, 3-indol-acetaldeído (**4**), e então condensá-lo com a triptamina (**2**) através de uma reação de *Pictet-Spengler* em condições semelhantes às utilizadas por Pathy-Lukáts (Lukáts *et al.*, 1997), Figura 2.

A etapa de obtenção do sinton, passa pela transformação do 3-indol-etanol (**10**) em 3-indol-acetaldeído (**4**) através de uma oxidação, uma reação delicada quando empregada para sistemas indólicos, pois o anel indólico é muito sensível aos reagentes normalmente empregados. Nas reações empregando complexos de cromo, PCC e PDC (Massiot *et al.*, 1990), o que normalmente ocorre é uma abertura do anel indólico levando a compostos derivados do ácido antranílico (**11**), Figura 1.

Após várias tentativas, optou-se por realizar a oxidação com reações que empregam o dimetilsulfóxido (DMSO) ativado com agente oxidante. Das reações que utilizam o DMSO ativado a que forneceu melhores resultados foi a de Moffat (Moffat *et al.*, 1985), na qual o 3-indol-etanol (**10**) foi convertido ao 3-indol-acetaldeído (**4**) com rendimento de 20%, Figura 1. A seguir, foi realizada

a proteção do grupo aldeído transformando-o em dois derivados acetalizados, chamados de ac-IAc-A (**12**) e ac-IAc-B (**13**).

ac-IAc-A (**12**)ac-IAc-B (**13**)

A reação de *Pictet-Spengler* modificada foi realizada em meio ácido, com os dois acetais (**12** e **13**) e a triptamina (**2**), porém o ac-IAc-A (**12**) mostrou-se como um acetal mais estável que o ac-IAc-B (**13**). Uma vanta-

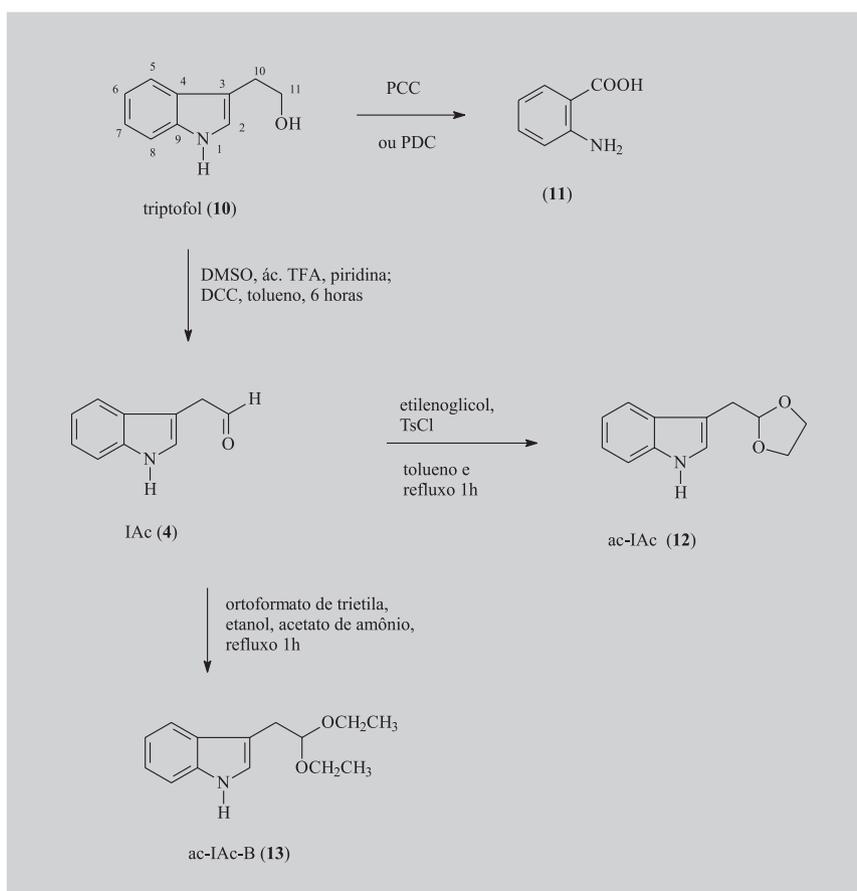


FIGURA 1 - Preparação dos derivados acetalizados do IAc (**4**).

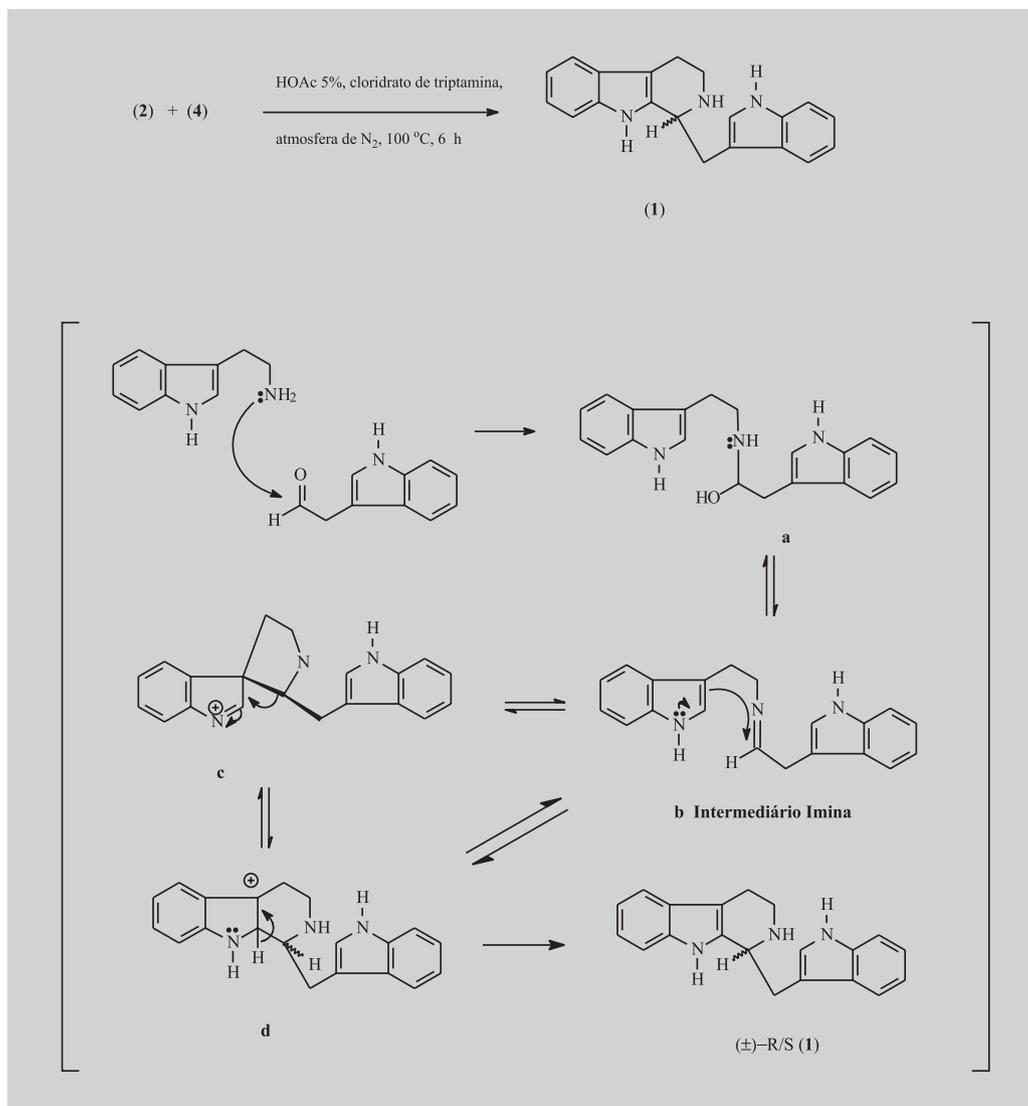


FIGURA 2 - Síntese do composto (1) e o mecanismo proposto por Cox (Cox *et al.*, 1995) para a reação de Pictet-Spengler.

gem do ac-IAc-B (**13**) é o fato de retornar facilmente ao aldeído na própria reação, deixando-o disponível para a próxima etapa, que é a reação de acoplamento levando ao composto (**1**) com 60% de rendimento, Figura 2. O rendimento global da síntese de (**1**) foi de 16 %.

Os compostos (**10**), (**12**) e (**13**), intermediários da preparação de (**1**), foram identificados pelos seus dados espectrais, infravermelho, RMN ^1H , ^{13}C e por CG/EM. O composto 1,2,3,4-tetraidro-9H-pirido-[3,4-b]-indol (**1**) foi identificado por métodos físicos e espectrais. O espectro de IV de (**1**) apresentou as bandas referentes aos $\nu_{\text{N-H}}$ indólico e carbazólico em torno de 3300 cm^{-1} .

O espectro de medidas exatas de massa (EMEM) de (**1**) apresentou um íon molecular a m/z 301,15732, correspondendo à fórmula de $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3$, um íon principal

a m/z 171 (pico base) correspondente ao fragmento subunidade carbazólica da molécula, outro fragmento importante a m/z 130 correspondente à extremidade indólica do dímero (Robert *et al.*, 1983).

A identificação do composto (**1**) foi completada pela análise e atribuição de seus espectros de RMN ^1H , ^{13}C , utilizando espectros em dois solventes, metanol deuterado e acetona deuterada, através das técnicas de DEPT, HSQC e COSY, e os dados obtidos estão de acordo com o dados relatados previamente para este composto (Gaignault, 1977).

CONCLUSÕES

Este trabalho permitiu o desenvolvimento de uma

metodologia alternativa para a síntese do composto (\pm)-1,2,3,4-tetraidro-9H-pirido-[3,4-b]-indol (**1**), em 16% de rendimento global. Uma vez que essa reação leva a mistura racêmica, a utilização de variantes estereoseletivas da reação podem ser empregadas no futuro, para a preparação de somente um dos enantiômeros, ou no desenvolvimento de uma metodologia analítica que permita sua enantio-separação.

ABSTRACT

An alternative synthesis of 1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido-[3,4-b]-indole

The 1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido-[3,4-b]-indole, a compound with tranquillizing properties, was prepared in 16% overall yield from the 3-indole-acetaldehyde and tryptamine by applying the classical Pictet-Spengler condensation. Physical and spectroscopic data for such compound are presented.

UNITERMS: Indole derivatives. Tranquillizing properties. 3-Indoleacetaldehyde. Pictet-Spengler reaction. Oxidation.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- COX, E. D.; COOK, J. M. The Pictet-Spengler condensation: A new direction for an old reaction. *Chem. Rev.*, v.95, n.6, p.1797- 1842, 1995.
- CORDELL, G. A. *Introduction to alkaloids: A biogenetic approach*. New York: Willey, 1981. 1055p.
- GAIGNAULT; VACHER, J.; FRECHET, D. [9H]-pyrido-[3,4-b]-indoles. United States Patent n. 4,0005,206, Jan. 25, 1977.
- LUKÁTS, P. A.; KÁROLYHÁZY, J. M.; SZABÓ, L.; PODÁNY, B. First direct and detailed stereochemical analysis of strictosidine. *J. Nat. Prod.*, v.60, n.2, p.69-75, 1997.
- MASSIOT, G.; BOUMENDJI, A.; NUZILLARD, J. M. Une synthèse facile du tryptophaldéhyde. Synthèse et détermination de structure de le murraycarine. *Bull. Soc. Chem. Fr.*, Paris, v. 127, p. 645-647, 1990.
- MOFFAT, J. G.; PFITZNER, K. E. Sulfoxide-carbodiimide reactions. II Scope of oxidation reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, Columbus, v. 87, p.5670-5678, 1965.
- RAMAN, A. U.; BASHA, A. *Biosynthesis of indole alkaloids*. Oxford: Clarendon Press, 1983. p.45-93.
- ROBERT, G. M. T.; AHOND, A.; POUPAT, C.; POTIER, P.; JOLLÊS, C.; JOUSSELIN, A. Aspidosperma de Guyane: Alcaloïdes de Aspidosperma marcgravianum. *J. Nat. Prod.*, Columbus, v. 46, n.5, p.694-707, 1983.
- WHALEY, W. M.; GOVINDACHARI, T. R. The Pictet-Spengler synthesis of tetrahydroisoquinolines and related compounds. In: ADAMS, R., ed. *Organic Reactions*. New York: Wiley, 1951. Vol.6, p. 151.

Recebido para publicação em 15 de julho de 2002.