

CIENCIA 22(3), 164 - 170, 2014  
Maracaibo, Venezuela

## Estudio de la reacción de aminólisis entre $\alpha$ -tetralonas 6 y 7-metoxi sustituidas con la L-valinametiléster

Jennifer Sánchez<sup>1</sup>, Ajoy K. Banerjee<sup>1</sup>, María Nuñez<sup>2</sup>, Thonny Contreras<sup>2</sup>  
y Elvia V. Cabrera<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup>Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Centro de Química.  
Apartado-21827, Caracas-1020A, Venezuela.

<sup>2</sup>Departamento de Química, Facultad Experimental de Ciencias,  
Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela

Recibido: 19-05-14 Aceptado: 18-06-14

### Resumen

Se ha estudiado la reacción de aminólisis entre los ácidos 3-(6 y 7-metoxi-1-tetralona-2-il)-propanoico **5a-b** y el 2-amino-3-metil butanoato de metilo **6**, para la síntesis de las nuevas tetralonas sustituidas **7a-b**. La activación de los ácidos se realizó a través de la formación de cloruros de ácidos, anhídridos simétricos y asimétricos de *O*-acilisourea. Los mejores resultados se obtuvieron mediante la formación de anhídridos simétricos utilizando la *N,N*-diciclohexil carbodiimida (DCC) como agente condensante, obteniendo los nuevos compuestos, 2-[3-(6-metoxi-1-tetralona-2-il)-propionilamino]-3-metil-butanoato de metilo (**7a**) y 2-[3-(7-metoxi-1-tetralona-2-il)-propionilamino]-3-metil-butanoato de metilo (**7b**) con rendimientos de 60 y 70% respectivamente. En la formación de cloruros de ácidos los resultados no fueron favorables, ya que no se logró la síntesis del compuesto **7b**, solo la síntesis de **7a** con un rendimiento de 56%.

**Palabras clave:** aminólisis, ácidos, L-valinametiléster, tetralonas, condensación.

## Study of the aminolysis reaction between the $\alpha$ -tetralone 6 and 7-methoxy substituted with L-valinemethylester

### Abstract

The aminolysis of the 3-(6 and 7-methoxy-1-tetralone-2-yl)-propanoic acids **5a-b** with 2-amine-3-methyl butanoate of methyl **6**, has been studied: to obtain tetralones **7a-b**. The activation of acids was realized through the formation of acids chlorides, as well as symmetric and asymmetric anhydrides of *O*-acyliosourea. The best result was obtained by means of the formation of symmetric anhydride by employing *N,N*-dicyclohexyl carbodiimide (DCC) as coupling agent affording the new compounds 2[3-(6-methoxy-1-tetralones-2-yl)-propionylamine]-3-methyl-butanoate of methyl **7a** and 2[3-(7-methoxy-1-tetralones-2-yl)-propionylamine]-3-methyl-butanoate of methyl **7b** in 60% and 70% respectively. The formation acids chlorides was not favorable because the tetralone **7b**, could not be synthesized, only the tetralone **7a** was obtained in 56% yield.

**Keywords:** aminolysis, L-valine methylester, condensation, tetralones.

\* Autor para la correspondencia: Vicky\_label2000@hotmail.com

## Introducción

Las tetralonas son materiales de partida altamente útiles debido a su alta reactividad y adaptabilidad como precursores de varios productos naturales y sus derivados, así como también en la síntesis de compuestos con actividad biológica y otras propiedades (1-2). Algunos derivados de  $\alpha$ -tetralonas aislados de fuentes naturales o que han sido sintetizados, han presentado interesantes actividades biológicas, tales como citotóxica (3), antipsicótica (4) y antiarrítmicas (5). Por otro lado, la L-valina es uno de los 20 aminoácidos naturales más comunes en los humanos, ya que forma parte integral del tejido muscular, posibilita un balance de nitrógeno positivo e interviene en el metabolismo muscular y en la reparación de los tejidos (6). En un estudio realizado por Krzeminski (7) y colaboradores, encontraron que este aminoácido presenta actividad antiarrítmica, lo que podría potenciar el efecto de la L-valina como ayudante en la terapia de enfermedades cardiovasculares.

Debido a la amplia aplicación de las  $\alpha$ -tetralonas y su versátil poder de unión a otros fragmentos o núcleos orgánicos que potencian su actividad biológica, es importante seguir desarrollando métodos de síntesis empleando en este caso aminoácidos que

hasta la actualidad no han sido estudiados. Para llevar a cabo este objetivo se decidió desarrollar un procedimiento de síntesis basados en la reacción de aminólisis entre los ácidos **5a** y **5b** utilizando inicialmente como aminoácido la L-valinametiléster **6** (figura 1).

Este tipo de condensación requiere la activación del ácido y de esta manera permitir eficientemente el ataque nucleofílico por parte del grupo amino. Existen varios métodos para la activación de un ácido carboxílico, tales como: haluros de ácido, azidas de acilo, acilimidazoles, anhídridos, ésteres, entre otros (figura 2).

En este trabajo se emplearon tres métodos de activación, la formación de haluros de ácido, específicamente cloruro de ácido (método A) el cual es uno de los métodos más comunes de activación, y la formación de anhídridos, que involucra a su vez dos métodos, la formación de anhídridos simétricos (método B) y la formación de anhídridos asimétricos de *O*-acilisourea (método C) (8)

## Materiales y métodos

### Reactivos y equipos

Todos los solventes empleados fueron grado analítico y sometidos a previos proce-

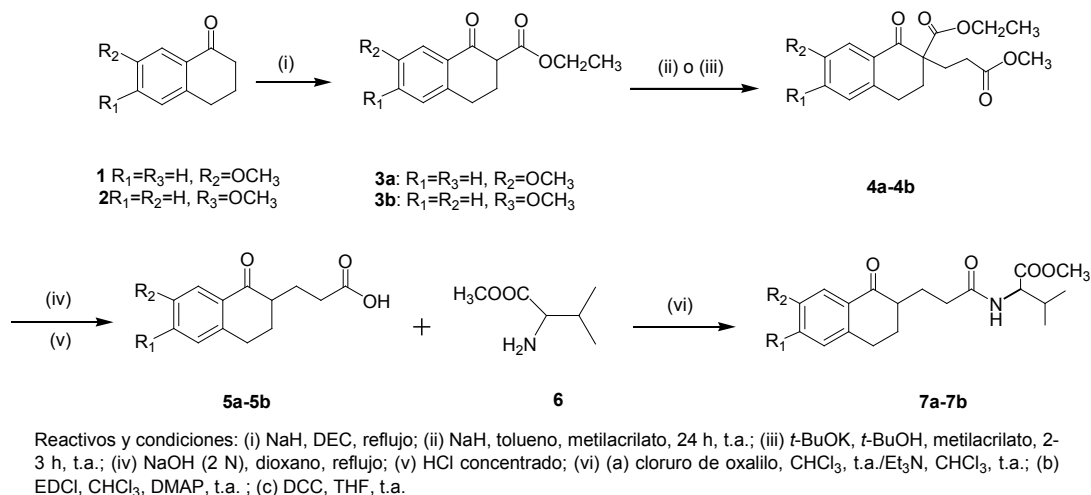


Figura 1. Esquema de síntesis de las tetralonas **7a** y **7b**.

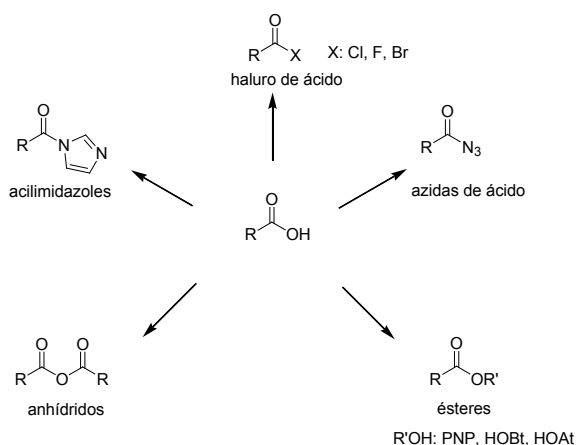


Figura 2. Métodos de activación de un ácido carboxílico.

Después de los pasos de secado y purificación, las reacciones fueron realizadas en atmósfera de nitrógeno, los puntos de fusión se midieron en un Electrotherma melting point y no están corregidos, los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en un Nicolet-Fourier transform (FT) empleando celdas de KBr, los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se realizaron en un Bruker AM-300 o 500 spectrometer utilizando como solventes deuterados  $CDCl_3$  o  $CD_3OD$ . Los espectros de masas (MS) fueron determinados en un Dupont 21-492B. Para la purificación de los compuestos se utilizó como fase estacionaria sílica gel 60 70-230 (Merck).

### Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 7a-7b

**Método A (9):** Se disolvió el ácido **5a-b** (200 mg; 0,8 mmol) en cloroformo seco (5,3 mL), luego se adicionó cloruro oxálico (0,29 mL), la mezcla se dejó en agitación constante a temperatura ambiente por 24 h bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se le adicionó gota a gota una solución del clorhidrato de L-valina metiléster **6** (115 mg; 0,88 mmol) disuelto en cloroformo seco (27 mL) y trietilamina (0,45 mL) y se dejó en agitación a temperatura ambiente por 6 h. Finalmente, se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía en columna

empleando una mezcla de hexano: dietil éter (6:4).

**Método B (10):** Se preparó una solución del ácido **5a-b** (100 mg, 0,40 mmol) en tetrahidrofurano seco (2 mL), luego se adicionó la L-valina metiléster **6** (50 mg, 0,40 mmol) y un exceso de *N,N*-diciclohexil carbodiimida (DCC) (88,5 mg, 0,42 mmol) y se dejó en agitación a temperatura ambiente por 12 h bajo atmósfera de nitrógeno. La suspensión insoluble de *N,N*-diciclohexilurea fue removida por filtración, el filtrado se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y evaporó a sequedad y finalmente se purificó por cromatografía de columna empleando sílica gel y como eluyente una mezcla de cloroformo-hexano (8:2).

**Método C (11):** A temperatura ambiente se preparó una solución del ácido **5a-b** (100 mg, 0,40 mmol) en cloroformo seco (2 mL) donde se adicionó clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDCI) (95,8 mg, 0,5 mmol), 4-(dimetilamino) piridina (DMAP) (61,0 mg, 0,5 mmol) y la L-valina esterificada **6** (57,7 mg, 0,44 mmol). La mezcla se dejó a temperatura ambiente con agitación por 17 h bajo atmósfera de nitrógeno. Finalizada la reacción se adicionó cloroformo (10 mL) y se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, luego la fase orgánica se secó, filtró y evaporó a sequedad, y finalmente se purificó por cromatografía de columna con sílica gel empleando como eluyente una mezcla de cloroformo-hexano (8:2).

### Caracterización de los compuestos obtenidos

**2-[3-(6-metoxi-1-tetralona-2-il)-propionilamino]-3-metil-butanoato de metilo 7a:** Sólido de color blanco con punto de fusión de 94-96 °C **MS (m/z):** 362,26 ( $M^+ + H$ ), 231,05 ( $M^+ - NHCH(COOCH_3)CH(CH_3)_2$ ), 203,03 ( $(M^+ - CONHCH(COOCH_3)CH(CH_3)_2)$ ). **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3321 (N-H), 1743 (C=O éster), 1668 (C=O  $\alpha,\beta$ -ins), 1643 (C=O amida). **<sup>1</sup>H  $\delta$  (ppm):** 7,88 (d, 1H, J = 8,7 Hz, C8), 6,82 (dd,

1H, J= 8,7 y 2,5 Hz, C7 ), 6,76 (d, 1H, J= 2,5 Hz, C5), 4,31 (d, 1H, J= 6,1 Hz, C14), 3,83 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3,69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,96 (t, 2H, J= 4,75 Hz, C4), 2,51-2,38 (m, 3H, C12 y C2), 2,28-2,09 (m, 3H, C3 y C15), 1,89-1,69 (m, 2H, C11), 0,95 (d, 3H, J= 2,1 Hz, CH<sub>3</sub>) y 0,93 (d, 3H, J= 2,1 Hz, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C δ (ppm): 200,75 (C=O), 176,11 (C13), 173,71 (C=O, éster), 165,33 (C6), 148,38 (C10) 130,55 (C8), 126,93 (C9), 114,40 (C7), 113,48 (C5), 59,27 (C14), 56,00 (OCH<sub>3</sub>), 52,39 (OCH<sub>3</sub>), 47,80 (C2), 34,28 (C12), 34,09 (C15), 31,63 (C13), 29,70 (C4), 27,13 (C11), 19,47 (CH<sub>3</sub>) y 18,59 (CH<sub>3</sub>).

**2-[3-(7-metoxi-1-tetralona-2-il)-propionilamino]-3-metil-butanoato de metilo 7b:** Aceite de color ámbar. **MS (m/z):** 362,27 (M<sup>+</sup>+H), 330,24 (M<sup>+</sup> - OCH<sub>3</sub>) 231,16 (M<sup>+</sup>-NHCH(COOCH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 203,19 ((M<sup>+</sup>-CONHCH(COOCH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)). **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3313 (N-H), 1743 (C=O éster), 1678 (C=O α,β-ins). <sup>1</sup>H δ (ppm): CDCl<sub>3</sub>: 7,44-7,43 (d, 1H, J= 1,7 Hz, C8), 7,09 (d, 1H, J= 8,4 Hz, C5), 7,00 (dd, 1H, J= 8,4 y 2,8 Hz, C6), 6,30 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, N-H), 4,53-4,48 (m, 1H, C14), 3,77 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3,68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) C17), 2,91-2,86 (m, 2H, C4), 2,61-2,51 (m, 1H, C2), 2,49-2,34 (m, 2H, C12), 2,21-2,06 (m, 3H, C11, C15 y C3), 1,94-1,83 (m, 2H, C11 y C3), 0,91-0,86 (td, 6H, J = 6,8 Hz, 2CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C δ (ppm): CDCl<sub>3</sub>: 200,38 (C1), 172,95 (C13), 172,61 (C16), 158,28 (C7), 136,56 y 133,01 (C9 y C10), 129,96 (C5), 121,69 (C6), 109,32 (C8), 57,08 (C14), 55,44 (OCH<sub>3</sub>), 52,09 (C17), 46,41 (C2), 34,10 (C12), 31,16 (C15), 29,18 (C3), 27,44

(C4), 26,19 (C11), 18,99 (CH<sub>3</sub>) y 17,87 (CH<sub>3</sub>). La síntesis de las tetralonas **7a** y **7b** se muestran en la figura 1.

## Resultados y discusión

El método A consistió en la formación de los cloruros de ácidos *in situ* de los ácidos **5a** y **5b** empleando cloruro oxálico, luego pasadas las 24 horas se adicionó una solución de la L-valina metiléster **6**, trietilamina seca y cloroformo seco, todo bajo atmosfera de nitrógeno, seguidamente la mezcla se dejó en agitación por 6 horas siguiendo la reacción por TLC. Para el caso del compuesto **7a**, esta se obtuvo como un sólido con un punto de fusión de 94-96°C y con un rendimiento de 56%, mientras que el compuesto **7b** no se obtuvo por este método, posiblemente debido a que no hay una deslocalización eficiente de los electrones evitando que se produzca la activación del carbonilo del ácido **5b** (figura 3).

Mediante el método B, la reacción de aminólisis generó los dos compuestos deseados **7a** y **7b**, en este caso la activación de los ácidos **5a** y **5b** procedió mediante la formación del anhídrido correspondiente, el cual reacciona fácilmente con un amplio rango de nucleófilos como alcoholes, tioles y aminas. Para la formación del anhídrido se sometió los ácidos **5 a-b** con DCC, conduciendo esta reacción a la formación de *N,N*-diclohexilurea como subproducto que es un indicativo del avance de la reacción. El anhídrido formado (un anhídrido del tipo simétrico)

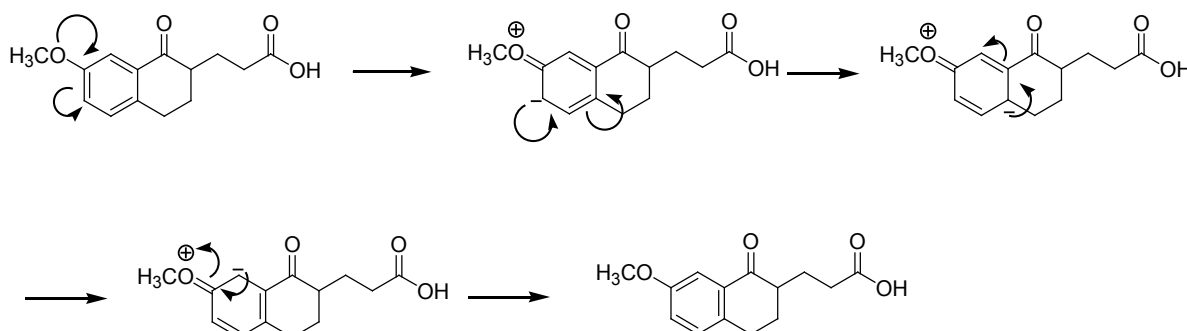


Figura 3. Estructuras de resonancia del ácido **5b**.

reacciona en un segundo paso con la L-valinametiléster **6**, la cual finalmente condensa y produce mediante reacción de aminólisis los compuestos **7a** y **7b** en buenos rendimientos de 60 y 70% respectivamente (figura 4).

El método C, se realizó empleando una carbodiimida como el clorohidrato de 1-etil-3-(3-dimetilamino)carbodiimida, está reacción con los ácidos **5 a-b** para formar los anhídridos asimétricos de *O*-acilisourea, los

cuales son intermediarios que reaccionan con la DMAP dando el acil-4-dimetilaminopiridinio que finalmente reacciona con la L-valina metiléster **6** (figura 5). El DMAP usualmente es utilizado para evitar reacciones secundarias como racemización y transferencia del grupo acetyl, que da origen a la formación de especies *N*-acilurea como se puede ver en el mecanismo (figura 6) su actuación puede ser como nucleófilo y como agente de transferencia del grupo acil, siendo

Tabla 1  
Resultados de la reacción de aminólisis para la síntesis de las tetralonas **7a** y **7b**

	Método A		Método B		Método C	
	Tiempo (h)	Rendimiento (%)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
<b>7a</b>	30	56	12	60	17	40
<b>7b</b>	30	-	12	70	17	60

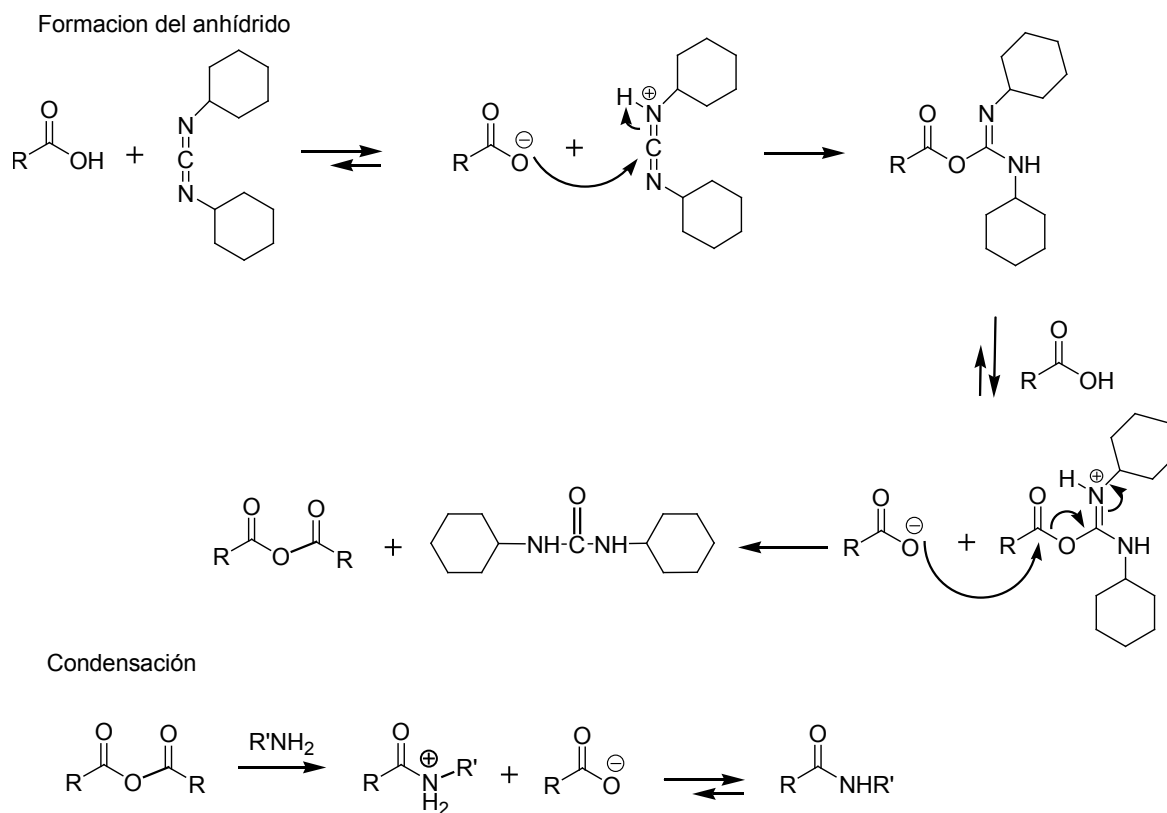


Figura 4. Mecanismo de activación del ácido por medio de la formación de un anhídrido simétrico.

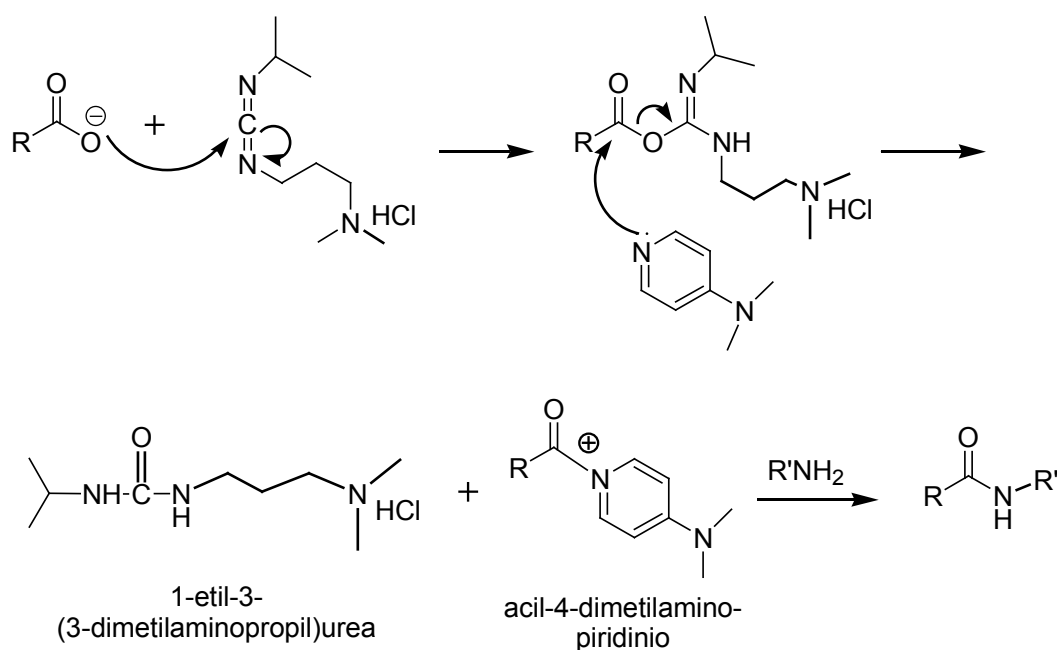


Figura 5. Mecanismo de condensación empleando EDCI y DMAP.

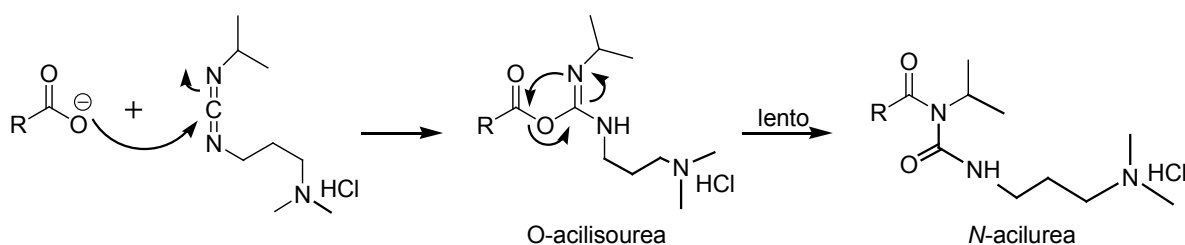


Figura 6. Mecanismo de formación de la N-acylurea.

más eficiente su actuación como nucleófilo. Mediante este método se logró sintetizar los compuestos deseados **7a** y **7b** en rendimientos moderados de 40 y 60% respectivamente (tabla 1).

Es necesario comentar que los ácidos **5a** y **5b** fueron previamente preparados siguiendo la ruta mostrada en la figura 1. Los compuestos **7a** y **7b** sintetizados fueron claramente caracterizados mediante Resonancia Magnética Nuclear de una y dos dimensiones, espectroscopia infrarroja y espectrometría de gas-masas. En una segunda fase de este proyecto de investigación se iniciará el estudio de la evaluación biológica.

## Conclusiones

Se realizó un estudio de la reacción de aminólisis aplicando tres procedimientos entre las  $\alpha$ -tetralonas **5 a-b** y la L-valinametiléster **6**, encontrando que el método más eficiente fue el método B empleando DCC como agente activante de los ácidos correspondientes, ya que los rendimientos obtenidos fueron de 60 y 70% respectivamente de los compuestos **7a** y **7b**. Estos compuestos **7a** y **7b** no han sido reportados hasta los momentos en la literatura.

### Agradecimientos

A la MSc. Ligia Llovera y Lic. Ana Angarita del Centro de Química del IVIC, Laboratorios de Resonancia Magnética Nuclear y Espectrometría de Masas.

### Referencias bibliográficas

1. POON P.S., BANERJEE A.K., VERA W.J., MORA H.D., LAYA M.S., BEDOYA L., CABREIRA E.V., MELEAN C.E. *J Chem Res* 181-186. 2008.
2. SILVEIRA C.C., BRAGA A.L., KAUFMAN T.S., LENARDAO E.J. *Tetrahedron* 60. 8295-8328. 2004.
3. SUN N., CHANG C., CASSADY J. *Phytochemistry* 26(11): 3051-3053. 1987.
4. CORTIZO L., SANTANA L., RAVINA E., ORALLO F., FONTENLA J., CASTRO E., CALLEJA J., CEBALLOS M. *J Med Chem* 34: 2242-2247. 1991.
5. AHMAD S., STEIN P., FERRARA F., ATWAL K. 2000, United States, Bristol-Myers Squibb Company (Princeton, NJ), 6048877, <http://www.freepatentsonline.com/6048877.html>
6. NELSON D., COX M. *Lehninger Principles of Biochemistry*, 4th Edition. W H Freeman & Co (USA). 75-112. 2004.
7. MITREGA K., ZORNIAC M., VARGHESE B., LANGE D., NOZYNSKI J., PORC M., BIAŁKA S., KRZEMINSKI T. *Pharmacol Res* 64: 218-225. 2011.
8. MONTALBETTI C., FALQUE V. *Tetrahedron* 61: 10827-10852. 2005.
9. LI J., ZHAO Y., CAI M., LI X., LI J. *Eur J Med Chem* 44: 2796-2806. 2009.
10. BERMEJO M., GONZALEZ A., FONDO M., GARCÍA-DEIBE A., MANEIRO M., SANMARTIN J., HOYOS O., WATKINSON M. *New J Chem* 24: 235-241. 2000.
11. DING K., CHEN J., JI M., WU X., VARADY J., YANG C., LU Y., DESCHAMPS J., LEVANT B., WANG S. *J Med Chem*, 48: 3171-3181. 2005.