



Christian Díaz-Oviedo¹, Rodolfo Quevedo^{1,*}

¹Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia,
carrera 30 # 45-03, Bogotá, Colombia

*Autor para correspondencia: arquevedop@unal.edu.co

Recibido: 10 de Abril de 2017. Aceptado: 7 de Junio de 2017.

Transamidación y transamidación-reducción de N-benciltiramina con DMF

Resumen

La tiramina y la N-benciltiramina reaccionan con formaldehído para formar azaciclofanos por medio de condensaciones tipo Mannich aromáticas y reaccionan con aldehídos no enolizables para formar las respectivas bases de Schiff. En este artículo se presenta la síntesis inesperada de N-bencil-N-formiltiramina y N-bencil-N-metiltiramina por medio de reacciones de transamidación y de transamidación-reducción de N-benciltiramina con N,N-dimetilformamida. Para explicar el curso de la reacción se propuso un mecanismo que involucra la formilación de N-benciltiramina y posterior reducción de Leuckart-Wallach inducida por ácido fórmico generado *in situ*.

Palabras clave: carboxamida, dimetilformamida, Leuckart-Wallach, tiramina.

Transamidation and transamidation-reduction of N-benzyltyramine with DMF

Abstract

Tyramine and N-benzyltyramine react with formaldehyde to form azacyclophanes by means of aromatic Mannich reactions and react with non-enolizable aldehydes to form the respective Schiff bases. In this paper we present the unexpected synthesis of N-formyl-N-benzyltyramine and N-methyl-N-benzyltyramine by means of transamidation and transamidation-reduction of N-benzyltyramine with N,N-dimethylformamide. A reaction mechanism involving formylation of N-benzyltyramine followed by a Leuckart-Wallach reduction is proposed for rationalising such transformation.

Keywords: carboxamide, dimethylformamide, Leuckart-Wallach, tyramine.

Transamidação e transamidação-redução de N-benziltiramina com DMF

Resumo

A tiramina e a N-benziltiramina reagem com formaldeído para formar azaciclofanos por meio de reações de Mannich aromáticas e reagem com aldeídos não-enolizáveis para formar as respectivas bases de Schiff. Neste trabalho apresenta-se a síntese inesperada de N-formil-N-benziltiramina e N-metil-N-benziltiramina por meio de transamidação e transamidação-redução de N-benziltiramina promovida pela N,N-dimetilformamida. Propõe-se um mecanismo de reação que envolve a formilação de N-benziltiramina seguida por uma redução de Leuckart-Wallach induzida pelo ácido fórmico gerado *in situ*.

Palavras-Chave: carboxamida, dimetilformamida, Leuckart-Wallach, tiramina.

Introducción

Las β -feniletilaminas son conocidas por su actividad sobre el sistema nervioso central (neurotransmisores), por sus efectos psicotrópicos y por ser precursores en la síntesis y biosíntesis de moléculas de interés químico y biológico (1-7).

La tiramina (*p*-hidroxifeniletilamina) es una β -feniletilamina simpaticomimética que incrementa la presión arterial y estimula los músculos lisos. Este fármaco ha sido ampliamente usado en estudios sobre la fisiología y fisiopatología del sistema nervioso simpático y su influencia en el sistema cardiovascular (8).

La tiramina (1) reacciona con aldehídos aromáticos para formar las respectivas bases de Schiff (2) y con formaldehído para formar un azaciclofano pentacíclico (3) producto de una doble condensación tipo Mannich entre dos moléculas de tiramina y cuatro de formaldehído (Figura 1) (9,10).

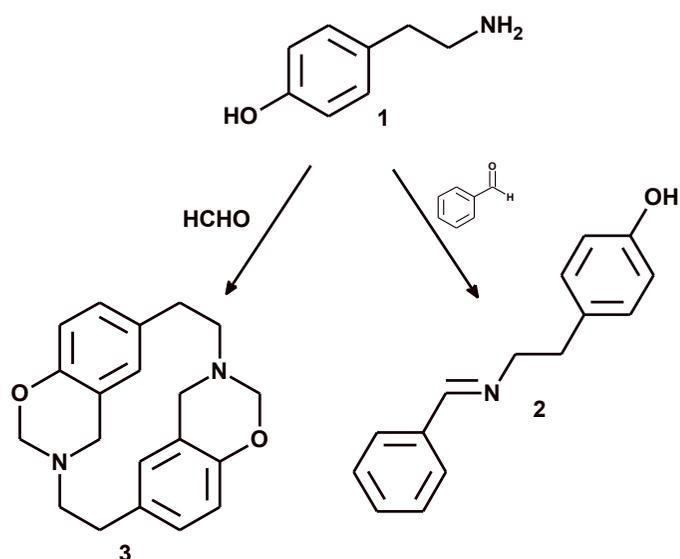


Figura 1. Reacción de tiramina con aldehídos.

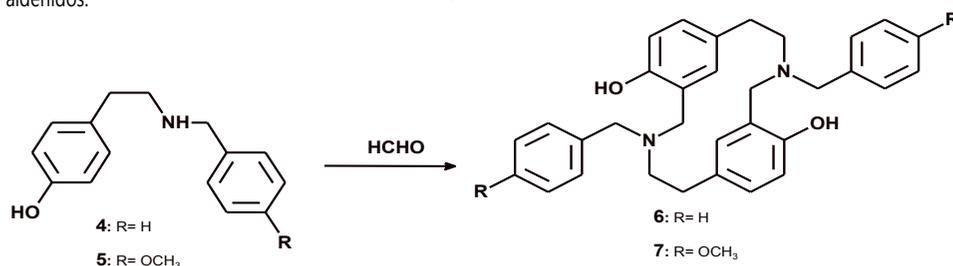


Figura 2. Reacción de N-beniltiraminas con formaldehído.

N-beniltiramina (4) y (N-(4-metoxibencil)tiramina (5) reaccionan con formaldehído por medio de una reacción tipo Mannich para formar los respectivos azaciclofanos (6-7), mientras que (N-(3-nitrobenzyl)tiramina (8) produce una mezcla compleja cuyos productos mayoritarios son N-benil-N-metiltiramina (9) y un dímero conformado por dos unidades por un metileno con una de las beniltiraminas N-metilada (10) (Figura 2). La metilación en los productos 9 y 10 ocurre por medio de una reacción de Eschweiler-Clarke con ácido fórmico generado *in situ* (11).

Considerando lo anterior surgió la pregunta: ¿una amina secundaria derivada de tiramina podrá reaccionar con aldehídos aromáticos? (12, 13). Para obtener respuesta, se tomó como experimento modelo 4 y 3-nitrobenzaldehído (11) bajo diferentes condiciones experimentales. Los resultados mostraron que 4 no reacciona con 11 y solo fue posible obtener dos productos inesperados por reacción de 4 con el disolvente (Figura 3). En este artículo se presenta el análisis estructural de los productos obtenidos y se propone un mecanismo de reacción que permite racionalizar el curso de la reacción.

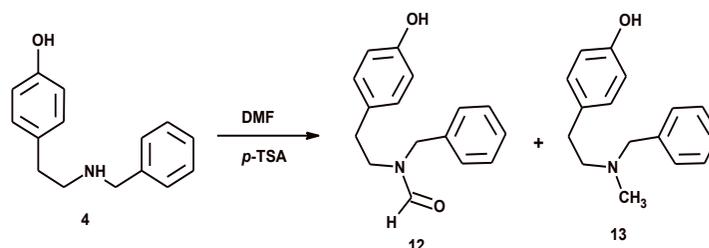


Figura 3. Reacción de 4 con DMF.

Materiales y métodos

General

Tiramina (Sigma-Aldrich, USA, grado síntesis) y los disolventes metanol, etanol y DMF (Merck, Alemania, grado analítico) se utilizaron sin purificación adicional. Los espectros de infrarrojo se adquirieron en un espectrofotómetro Nicolet™ iS™ 10 (Thermo Fisher Scientific, USA) empleando pastillas de KBr al 1% *p/p*. Los espectros de masas se registraron en un equipo Shimadzu LCMS-IT-TOF usando ionización por electrospray (ESI) en modo positivo. Las muestras se disolvieron en una mezcla acetonitrilo/agua/ácido fórmico 90:10:1 y se inyectaron directamente en el sistema. Los espectros de resonancia magnética nuclear se registraron en un espectrómetro Bruker Avance™ 400 operado a 400 MHz para ^1H y 100 MHz para ^{13}C empleando cloroformo o metanol deuterados (Merck, Alemania) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) o la señal residual del disolvente como referencia. Los cálculos computacionales se realizaron empleando el programa Gaussian 03 (DFT-B3LYP/6-31G(d,p)).

Transamidación y transamidación-reducción de 4

Se sometió a calentamiento (130-135 °C) una mezcla de **4** (500 mg; 2,20 mmol) y TsOH monohidratado (80 mg; 0,42 mmol) disueltos en DMF. El curso de la reacción se monitoreó por CCD y cuando no se observó más cambio (96 h), se retiró la fuente de calor, se adicionó agua y se extrajo con CHCl_3 (tres veces). La fase orgánica se lavó con agua (tres veces), se secó con Na_2SO_4 anhidro y se retiró el disolvente a presión reducida. Del sólido obtenido se aislaron N-bencil-N-formiltiramina (**12**) y N-bencil-N-metiltiramina (**13**) por cromatografía en columna de sílica gel eluyendo con mezclas $\text{CHCl}_3:\text{AcOEt}$ (*14*).

Resultados y discusión

Como se mencionó arriba, N-benciltiramina **4** empleando DMF como disolvente y TsOH como promotor, no reacciona con 3-nitrobenzaldehído **11** y solo se forman dos N-benciltiraminas N-sustituidas por reacción de **4** con el disolvente (Figura 3).

La primera de ellas corresponde a N-benciltiramina N-formilada (**12**) cuya formación se puede explicar por medio de una reacción de transamidación en la que el grupo amino de **4** realiza un ataque nucleofílico al grupo amido del DMF, este ataque lleva a una sustitución nucleofílica acílica como se muestra en la Figura 4.

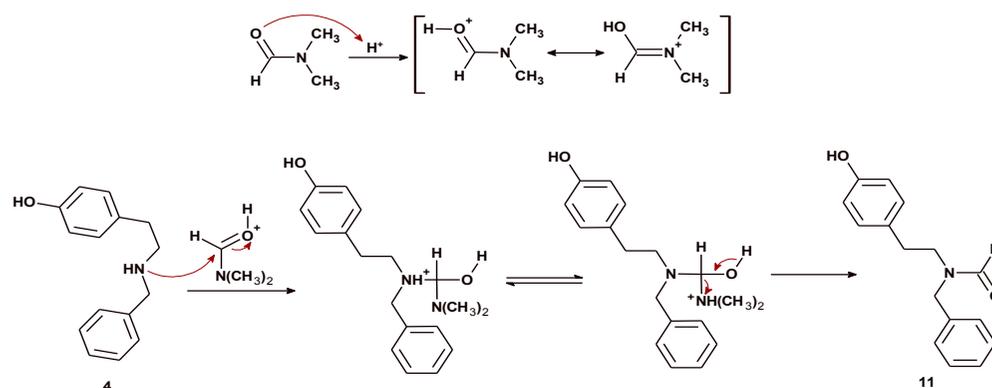


Figura 4. Mecanismo propuesto para la obtención de **12** por reacción de **4** con DMF.

N-bencil-N-formiltiramina (**12**)

Sólido rojo, $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2$, rend. 20%, P.f. 116-119 °C. FT-IR (KBr) cm^{-1} : 3370, 3068, 2925, 2854, 1704, 1615. RMN ^1H (CDCl_3): Rotámero Z (54%), δ 7,83 (1H, s); 7,40-7,13 (5H, m); 6,91 (2H, d, $J = 8,5$ Hz); 6,74 (2H, d, $J = 8,5$ Hz); 4,56 (2H, s); 3,34 (2H, t, $J = 7,4$ Hz); 2,72 (2H, t, $J = 6,5$ Hz). Rotámero E (46 %) δ 8,25 (1H, s); 7,40-7,13 (5H, m); 6,99 (2H, d, $J = 8,5$ Hz); 6,77 (2H, d, $J = 8,5$ Hz); 4,25 (2H, s); 3,44 (2H, t, $J = 6,6$ Hz); 2,70 (2H, t, $J = 6,5$ Hz). RMN ^{13}C (CDCl_3): Rotámero Z, δ 163,4; 155,4; 136,2; 129,9; 128,9; 128,8; 128,4; 128,2; 115,8; 48,8; 45,6; 33,8. Rotámero E δ 163,2; 155,0; 135,8; 129,83; 129,79; 128,8; 127,8; 127,6; 115,5; 51,9; 43,9; 32,4. ESI-HRMS: m/z 256,1291 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, calculado 256,1332); 297,1512 ($[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}]^+$, calculado 297,1598) (*14*).

Los espectros de RMN (^1H y ^{13}C) del compuesto **12** muestran señales duplicadas para la mayoría de protones y carbonos. Como explicación para este comportamiento espectroscópico se propone la presencia de dos rotámeros que se encuentran en equilibrio en la solución. Esta presencia está favorecida por la alta barrera energética para la rotación del enlace C–N en el grupo amida (carácter parcial de doble enlace).

Adicionalmente, el análisis espectroscópico permitió establecer que la señal que aparece a 8,25 ppm corresponde al rotámero E. En este rotámero el hidrógeno del grupo formilo se encuentra en el mismo plano del anillo bencilico y es desprotegido por efecto de anisotropía del anillo (Figura 5). Este efecto no está presente en el rotámero Z y por ello aparece a campo alto (7,83 ppm). La relación de integrales de los hidrógenos asignados a grupos formilo, δ 7,83 y 8,25 ppm, permitió establecer que la mezcla de rotámeros se encuentra en proporción 54% (rotámero Z) a 46% (rotámero E). Cálculos computacionales también mostraron que el rotámero Z es la estructura de menor energía y se determinó una distribución de Boltzmann de 51% para el rotámero Z y de 49% para el rotámero E, confirmando lo observado con la relación de integrales en el espectro de RMN ^1H .

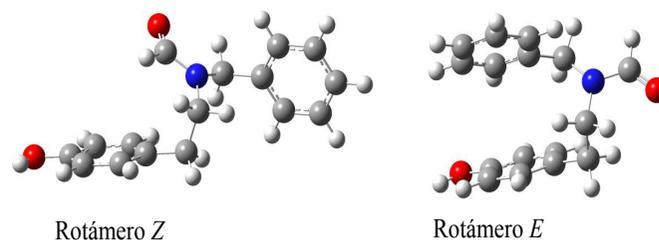


Figura 5. Rotámeros de **12**.

El segundo compuesto obtenido corresponde a N-benciltiramina metilada **13**, su obtención muestra que adicional a la formilación ocurre una reducción del grupo formilo hasta metilo. Para determinar si el 3-nitrobenzaldehído **11** presente en el medio de reacción fue la especie que se comportó como donador de hidruro, se calentó **4** disuelta en DMF en presencia de TsOH, buscando reproducir las condiciones experimentales bajo las que se obtuvieron **12** y **13**. Bajo estas condiciones, la reacción siguió el mismo curso y produjo nuevamente **12** y **13** demostrando que el aldehído **11** no tiene participación alguna en el curso de la reacción. Estos resultados permiten proponer que el agente donador de hidruro es ácido fórmico generado *in situ* por medio de hidrólisis ácida de DMF. Dicha hidrólisis ocurre por la presencia de agua proveniente tanto de humedad del disolvente como del TsOH monohidratado empleado como promotor de la transamidación. El ácido fórmico en el medio actúa como agente reductor de **12**, siguiendo un mecanismo similar al propuesto para la aminación reductiva de Leuckart-Wallach (Figura 6) (15, 16).

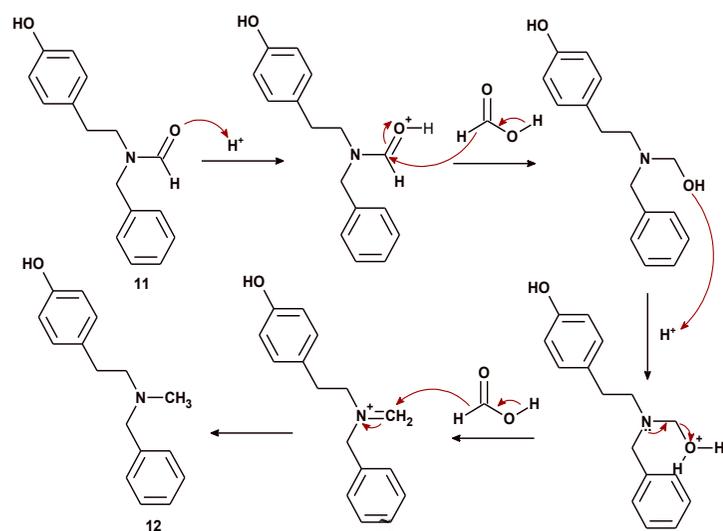


Figura 6. Mecanismo propuesto para la obtención de **12** por reducción de **11** con ácido fórmico.

N-bencil-N-metiltiramina (**13**)

Sólido naranja, $C_{16}H_{19}NO$. Rend. 36%. P.f. 72-74 °C. FT-IR (KBr) cm^{-1} : 3500-2500, 2949, 1637. RMN 1H (CD_3OD): δ 7,37-7,30 (5H, m); 6,99 (2H, d, $J = 8,5$ Hz); 6,69 (2H, d, $J = 8,5$ Hz); 3,74 (2H, s); 2,82-2,68 (4H, m); 2,38 (3H, s). RMN ^{13}C (CD_3OD): δ 156,9; 136,0; 130,9; 130,6; 129,6; 129,5; 128,9; 116,3; 62,5; 60,0; 41,9; 32,9. ESI-HRMS: m/z 242,1507 ($[M+H]^+$, calculado 242,1539) (14).

Estudios previos sobre la reactividad de feniletilaminas frente a compuestos carbonílicos han demostrado que el curso de reacción depende de efectos estéricos, electrónicos y de pre-organización molecular (17). Para el caso de **4**, la pre-organización molecular previamente observada disminuye la nucleofilia del nitrógeno (11); los efectos estéricos por la presencia de dos sustituyentes voluminosos impiden la reacción con aldehídos aromáticos bajo las distintas condiciones de reacción empleadas.

Cuando se utilizó DMF como disolvente, la elevada temperatura disminuyó los efectos de pre-organización molecular, el promotor ácido aumentó la electrofilia del disolvente y se disminuyeron los efectos estéricos. Lo anterior debido al bajo volumen que ocupa la DMF, lo que favoreció una reacción de transamidación del DMF que condujo a la formación del derivado formilado **12**; la posterior reducción por ácido fórmico generado *in situ* permitió la formación de **13**.

Conclusiones

La reacción de N-benciltiramina (**4**) con DMF conduce a la formación de N-bencil-N-formil-tiramina (**12**) y N-bencil-N-metiltiramina (**13**) por medio de reacciones de transamidación y de transamidación-reducción. Esta reacción está favorecida por las condiciones experimentales empleadas y por el tamaño de la DMF lo que disminuye efectos estéricos y de pre-organización molecular, efectos que usualmente controlan la reactividad y direccionalidad de las reacciones de feniletilaminas con compuestos carbonílicos.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la División de Investigación sede Bogotá de la Universidad Nacional de Colombia por el soporte financiero (proyecto DIB No. 37398).

Referencias

- Freeman, S.; Alder, J.F. Arylethylamine psychotropic recreational drugs: a chemical perspective. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 527-539. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0223-5234\(02\)01382-X](https://doi.org/10.1016/S0223-5234(02)01382-X).
- Bentley, K.W. β -Phenylethylamines and the isoquinoline alkaloids. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 444-463. DOI: <https://doi.org/10.1039/B509523A>.
- Greene, S. L.; Kerr, F.; Braitberg, G. Review article: amphetamines and related drugs of abuse. *Emerg. Med. Australas.* **2008**, *20*, 391-402. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1742-6723.2008.01114.x>.
- Sulzer, D.; Sonders, M. S.; Poulsen, N. W.; Galli, A. Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: a review. *Prog. Neurobiol.* **2005**, *75*, 406-433. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2005.04.003>.
- Quevedo, R.; Valderrama, K.; Moreno-Murillo, B.; Laverde, M.; Fajardo, V. A new bisbenzyltetrahydroisoquinoline alkaloid from *Berberis tabiensis* (Berberidaceae). *Biochem. Syst. Ecol.* **2008**, *36*, 812-814. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bse.2008.07.007>.
- Quevedo, R.; Nuñez-Dallos, N.; Quiñones, M.L. Larvicidal activity of single and macrocyclic tyrosine derivatives against three important vector mosquitoes. *Res. Chem. Intermed.* **2015**, *41*, 5283-5292. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11164-014-1630-9>.
- Quevedo, R.; Baquero, E.; Rodriguez, M. Regioselectivity in isoquinoline alkaloid synthesis. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1774-1778. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.01.115>.

8. Quevedo, R.; Nuñez-Dallos, N.; Wurst, K.; Duarte-Ruiz, A. A structural study of the intermolecular interactions of tyramine in the solid state and in solution. *J. Mol. Struct.* **2012**, *1029*, 175-179. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2012.07.013>.
9. Quevedo, R.; Díaz-Oviedo, C.; Quevedo-Acosta, Y. Role of hydroxyl groups on the aromatic ring in the reactivity and selectivity of the reaction of β -phenylethylamines with non-enolizable aldehydes. *Res. Chem. Intermed.* **2015**, *41*, 9835-9843. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11164-015-1987-4>.
10. Maldonado, M.; Pérez-Redondo, A.; Quevedo, R. Synthesis and intermolecular interactions of N-benzylidenetyramines. *J. Mol. Struct.* **2017**, *1127*, 689-693. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.08.035>.
11. Díaz-Oviedo, C.; Quevedo, R. N-Benzylazacyclophane synthesis via aromatic Mannich reaction. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6571-6574. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.10.023>.
12. Cimarelli, C.; Fratoni, D.; Mazzanti, A.; Palmieri, G. Betti Reaction of Cyclic Imines with Naphthols and Phenols-Preparation of New Derivatives of Betti's Bases. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 2094-2100. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejoc.201001611>.
13. Parvez, A.; Meshram, J.; Tiwari, V.; Sheik, J.; Dongre, R.; Youssoufi, M. H.; Hadda, T. B. Pharmacophores modeling in terms of prediction of theoretical physico-chemical properties and verification by experimental correlations of novel coumarin derivatives produced via Betti's protocol. *E. J. med. Chem.* **2010**, *45*, 4370-4378. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.06.004>.
14. Díaz Oviedo, C. D. Estudio de la reacción entre β -(4-hidroxifenil) etilaminas y aldehídos no enolizables competencia entre las reacciones de Betti y de Pictet-Spengler, M.S. Thesis, Universidad Nacional de Colombia, 2014; pp. 45-96.
15. Muzart, J. N,N-dimethylformamide: much more than a solvent. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 8313-8323. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.06.091>.
16. Lukaszewicz, A. A study of the mechanism of certain chemical reactions - I: The mechanism of the leuckart-wallach reaction and of the reduction of schiff bases by formic acid. *Tetrahedron*, **1963**, *19*, 1789-1799. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)99253-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)99253-1).
17. Quevedo, R. Influence of Steric, Electronic, and Molecular Preorganization Effects in the Reactivity of β -phenylethylamines with Nonenolizable Aldehydes. In *Non-covalent Interactions in the Synthesis and Design of New Compounds*, Maharramov, A.; Mahmudov, K.; Kopylovich, M., Pombeiro, A. (Eds.) Wiley: New York, USA, 2016; pp. 49-62. DOI: <https://doi.org/10.1002/9781119113874.ch3>.

Article citation:

Díaz-Oviedo, C.; Quevedo, R. Transamidación y transamidación-reducción de N-benciltiramina con DMF. *Rev. Colomb. Quim.* **2018**, *47* (1), 5-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/rev.colomb.quim.v47n1.63976>