

Autor:

M^a CONCEPCION FERNANDEZ GARCIA

**SINTESIS Y ESTUDIO DE DERIVADOS N-ALENICOS Y N-ACETILENICOS DE
2-INDOLILALQUILAMINAS COMO INHIBIDORES SELECTIVOS DE LAS
MONOAMINOOXIDASAS A Y B**

Director:

ELDIBERTO FERNANDEZ ALVAREZ

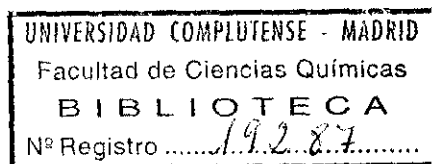
Profesor de Investigación en el C.S.I.C.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Ciencias Químicas

Departamento de Química Orgánica

Año 1992



INSTITUTO DE QUIMICA ORGANICA DEL C.S.I.C.

A mis padres

El trabajo presentado en esta Tesis ha sido financiado por la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica (CAYCIT, proyecto nº FAR 88-0194/1) y la Consejería de Educación de la Comunidad de Madrid (proyecto nº C 126/91).

El presente trabajo ha sido realizado en el Instituto de Química Orgánica del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, bajo la dirección del Profesor de Investigación Dr. D. Eldiberto Fernández Alvarez, a quien desde estas líneas quiero agradecer todo el interés, paciencia y dedicación mostrados.

Dicho agradecimiento debe ser extensivo al Dr. José L. Marco Contelles por sus aportaciones al desarrollo de esta Tesis, y a D. Antonio Díaz por su ayuda en la preparación de algunos productos de esta Tesis.

Así mismo, agradezco al Dr. Nazario Martín León el haber aceptado actuar como tutor en esta Tesis Doctoral.

A mis compañeros, ahora amigos, Rosana, Carmen, Pilar, Loli, Javier, M^a Angeles, Paloma y Ana, mi gratitud por su continuo apoyo y ayuda.

Finalmente, a todos aquellas personas que a lo largo de estos años han contribuido, de una forma u otra a la realización de esta Tesis.

Indice

1.- Introducción	1
1.1.- Dos enzimas: MAO-A y MAO-B	3
1.2.- Mecanismo de la reacción enzimática	9
1.3.- Aspectos estereoquímicos de la interacción MAO-sustrato	10
1.4.- Aspectos fisiológicos	11
1.5.- Inhibidores de MAO	12
1.6.- Antecedentes	15
1.7.- Objetivos de la Tesis	17
2.- Discusión y resultados	20
2.1.- Síntesis de productos	21
2.1.1.- Preparación de los derivados de 1-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina	21
2.1.2.- Preparación de los derivados de α -metil-2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina	29
2.1.3.- Preparación de los derivados de 3-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propilamina	32
2.1.4.- Preparación de los derivados de 2-(1-metil-5-metoxiindolil)amina	35
2.1.5.- Preparación de los derivados de 2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propilamina	40
2.1.6.- Preparación de los derivados de 2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina	43
2.1.7.- Preparación de los derivados de 4-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]-2-butinilamina	47

2.2.- Estudios <i>in vitro</i> de la inhibición de MAO-A y MAO-B	54
3.- Parte experimental	69
3.1.- Síntesis de productos	70
3.1.1.- Técnicas generales	70
3.1.2.- Preparación de productos de partida y reactivos	
1.- 2-(1-Metil-5-metoxiindolil)metanol (1)	71
2.- 1-Metil-5-metoxiindolil-2-carbaldehido (2)	71
3.- Acido 2-(1-metil-5-metoxiindolil)carbo- xílico (42)	72
4.- 1-Metil-5-metoxiindol (80)	72
5.- N-Ftalimido-4-yodo-2-butinilamina (83)	73
3.1.3.- Derivados de 1-[2-(1-metil-5-metoxindolil)]etil- amina	
1.- Di[2-(1-metil-5-metoxiindolil)metilen]- sulfamida (11)	73
2.- 1-[2-(1-Metil-5-metoxiindolil)]etanol (3)	74
3.- Metil-2-(1-metil-5-metoxiindolil)cetona (4)	74
4.- Oxima de la metil-2-(1-metil-5-metoxiindolil) cetona (5)	75
5.- 1-[2-(1-Metil-5-metoxiindolil)]etilamina (6)	75
6.- N-Metil-2-(1-metil-5-metoxiindolil) metilidenamina (7)	77
7.- N-Metil-1-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)] etilamina (12)	77

8.- Síntesis de iminas alénicas y acetilénicas	78
8.1.- N-Propargil-2-(1-metil-5-metoxiindolil)metilidenamina (8)	78
8.2.- N-(2,3-Butadienil)-2-(1-metil-5-metoxiindolil)metilidenamina (9)	79
8.3.- N-(2-Butinil)-2-(1-metil-5-metoxiindolil)metilidenamina (10)	79
9.- Síntesis de los derivados alénicos y acetilénicos de 1-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (6)	79
9.1.- N-Propargil-1-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (13)	80
9.2.- N-(2,3-Butadienil)-1-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (14)	81
9.3.- N-(2-Butinil)-1-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (15)	82
10.- Síntesis de los derivados alénicos y acetilénicos de N-metil-1-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (12)	83
10.1.- N-Metil-N-(2-propinil)-1-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (16)	83
10.2.- N-(2,3-Butadienil)-N-metil-1-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (17)	84
10.3.- N-(Butinil)-N-metil-1-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (18)	85
3.1.4.- Derivados de α -metil-2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina	
1.- 2-Nitro-1-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propeno (19)	86

2.- α -Metil-2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (20)	87
3.- N-Etoxicarbonil-1-metil-2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (24)	87
4.- N, α -Dimetil-2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (25)	88
5.- Síntesis de derivados alénicos y acetilénicos de α -metil-2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (20)	89
5.1.- N-Propargil- α -metil-2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (21)	89
5.2.- N-(2,3-Butadienil)- α -metil-2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (22)	90
5.3.- N-(2-Butinil)- α -metil-2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (23)	91
6.- Síntesis de los derivados alénicos y acetilénicos de N, α -dimetil-2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (25)	91
6.1.- N-Metil-N-propargil- α -metil-2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (26)	92
6.2.- N-(2,3-Butadienil)-N, α -dimetil-2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (27)	92
6.3.- N-(2-Butinil)-N, α -dimetil-2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (28)	93
3.1.5.- Derivados de 3-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propilamina	
1.- 3-[2-(1-Metil-5-metoxiindolil)]acrilato de metilo (29)	94

2.- 3-[2-(1-Metil-5-metoxiindolil)]propionato de metilo (30)	94
3.- Acido 3-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propiónico (31)	95
4.- 3-[2-(1-Metil-5-metoxiindolil)]propionamida (32)	96
5.- N-Metil-3-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propionamida (33)	96
6.- Reducción de amidas	97
6.1.- 3-[2-(1-Metil-5-metoxiindolil)]propilamina (34)	97
6.2.- N-Metil-3-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propilamina (38)	98
7.- Síntesis de los derivados alénicos y acetilénicos de 3-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propilamina	99
7.1.- N-Propargil-3-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propilamina (35)	99
7.2.- N-(2,3-Butadienil)-3-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propilamina (36)	100
7.3.- N,N-Bis(2-butinil)-3-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propilamina (37)	100
8.- Síntesis de los derivados alénicos y acetilénicos de N-metil-3-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propilamina	101
8.1.- N-Metil-N-(2-propinil)-3-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propilamina (39)	101
8.2.- N-(2,3-Butadienil)-N-metil-3-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propilamina (40)	102
8.3.- N-(2-Butinil)-3-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propilamina (41)	103

3.1.6.-	Derivados de 2-(1-metil-5-metoxiindolil)amina	
1.-	N-Trifluoroacetil-2-(1-metil-5-metoxiindolil)amina (48)	104
2.-	N-t-Butoxicarbonil-2-(1-metil-5-metoxiindolil)amina (49)	105
3.-	N-Benciloxicarbonil-2-(1-metil-5-metoxiindolil)amina (43)	106
4.-	N-(p-metoxibenciloxicarbonil)-2-(1-metil-5-metoxiindolil)amina (50)	106
5.-	N-Etoxicarbonil-2-(1-metil-5-metoxiindolil)amina (51)	107
6.-	2-(1-Metil-5-metoxiindolil)amina (44)	107
7.-	N-Alquilaciones del N-benciloxicarbonil-2-(1-metil-5-metoxiindolil)amina (43)	108
7.1.-	N-Benciloxicarbonil-N-metil-2-(1-metil-5-metoxiindolil)amina (45)	108
7.2.-	N-Benciloxicarbonil-N-propinil-2-(1-metil-5-metoxiindolil)amina (52)	109
7.3.-	N-Benciloxicarbonil-N-(2,3-butadienil)-2-(1-metil-5-metoxiindolil)amina (53)	109
7.4.-	N-Benciloxicarbonil-N-butinil-2-(1-metil-5-metoxiindolil)amina (54)	110
8.-	N-Metil-2-(1-metil-5-metoxiindolil)amina (46)	110
3.1.7.-	Derivados de 2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propilamina	
1.-	Acido 5-metoxi-2-nitrofenilacético (55)	111
2.-	(5-Metoxi-2-nitrobenzoil)acetoacetato de metilo (57)	112
3.-	4-(5-Metoxi-2-nitrofenil)-3-oxobutirato de metilo (58)	112
4.-	2-(5-Metoxiindolil)acetato de metilo (59)	112

5.- Alquilaciones de 2-(5-metoxiindolil)acetato de metilo	
5.1- 2-(1-Metil-5-metoxiindolil)acetato de metilo (65)	113
5.2.- 1,2-Dimetil-5-metoxiindolil (63) y 2-metil-5-metoxiindol (64)	113
5.3.- 2-[2-(5-Metoxiindolil)]propionato de metilo (62)	115
5.4.- 2-[2-(1-Metil-5-metoxiindolil)]propionato de metilo (60)	115
6.- 2-[2-(1-Metil-5-metoxiindolil)]propionamida (66)	116
7.- N-Metil-2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propionamida (67)	117
8.- 2-[2-(1-Metil-5-metoxiindolil)]propilamina (68)	117
9.- N-Metil-2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propilamina (69)	118
10.- Síntesis de los derivados alénicos y acetilénicos de N-metil-2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propilamina	118
10.1.- N-Metil-N-propargil-2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propilamina (70)	118
10.2.- N-(2,3-Butadienil)-N-metil-2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propilamina (71)	119
3.1.8.- Derivados de 2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina	
1.- 2-Nitro-1-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]eteno (77)	120
2.- N,N-Dimetil-2-[1-metil-5-metoxiindolil]carboxiamida (72)	120
3.- N,N-Dimetil-2-(1-metil-5-metoxiindolil)metilamina (73)	121

4.- Yoduro de N,N,N-trimetil-[2-(1-metil-5-metoxi-indolil)]amonio (74)	122
5.- 2-[2-(1-Metil-5-metoxiindolil)]acetoni-trilo (75)	122
6.- N-Metil-2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etanamida (76)	122
3.1.9.- Derivados de 4-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]-2-butinilamina	
1.- Dímero (78)	123
2.- Reacción del 2-(1-metil-5-metoxiindolil) cianocuprato (82) con el yododerivado 83	125
3.2.- Ensayos enzimáticos	
3.2.1.- Materiales y métodos	127
3.2.2.- Preparación de mitocondrios de cerebro bovino	127
3.2.3.- Medida de la concentración de proteínas	128
3.2.4.- Determinación de la actividad enzimática	128
3.2.5.- Ensayos preliminares de inhibición. Determinación de los valores de I_{50}	130
3.2.6.- Ensayos de inhibición con y sin preincubación	131
4.- Conclusiones	132
5.- Bibliografía y notas	137

1.- Introducción

La monoaminooxidasa [MAO: monoamino O₂-reductasa (desaminante) EC 1.4.3.4.] es una enzima con flavinadenindinucleótido (FAD) como cofactor que cataliza la desaminación de aminas endógenas y exógenas de acuerdo con la ecuación:



Tanto las aminas primarias como las secundarias y las terciarias son sustratos de la enzima.

MAO es una enzima ampliamente distribuida en los sistemas central y periférico de mamíferos, principalmente en hígado, riñón, intestinos y placenta^(1,2). Es una enzima intracelular localizada en la parte externa de la membrana mitocondrial³. Debido a que está presente en pequeñas cantidades dentro de la célula, estar unida a membrana y ser difícilmente solubilizable ha sido difícil su purificación en la forma activa.

El primer indicio de una posible relación entre MAO y las aminas neurotransmisoras se debió a la observación de las propiedades psicoestimulantes de la **iproniazida**⁴ (Fig. 1), un medicamento usado en el tratamiento de la tuberculosis, y la demostración realizada por Zeller y cols. de que aquellos efectos se debían a la inhibición de MAO por la iproniazida⁵. Esta primera observación fue confirmada por otros autores, demostrándose que la inhibición de MAO da lugar a un aumento en los niveles de noradrenalina y serotonina (Fig. 1) en el cerebro⁶.

El entusiasmo despertado, en un principio, por la iproniazida y otros inhibidores de MAO en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, concretamente en el tratamiento de la depresión, se vió frenado debido a los efectos secundarios que producían, en particular la hepatotoxicidad observada con los inhibidores hidrazínicos y las crisis hipertensivas observadas tras la ingestión de alimentos ricos en aminas vasopresoras como la tiramina. Este ultimo efecto secundario, conocido como "**efecto queso**", se debe a que la

tiramina es normalmente desaminada por la MAO que al estar inhibida permite el paso de la tiramina al torrente circulatorio y es transportada a las terminaciones adrenérgicas donde va a desplazar a la noradrenalina almacenada, produciendo la respuesta hipertensiva, siendo la principal razón para detener el uso de inhibidores de MAO en el tratamiento de la depresión.

1.1.- Dos enzimas: MAO-A y MAO-B

Entre 1962 y 1970, se dieron varios pasos decisivos en el estudio de esta enzima, entre ellos la observación de la existencia de dos formas de MAO con diferente especificidad de sustrato y selectividad de inhibidores. Esto hizo resurgir nuevamente el interés por el desarrollo de inhibidores de MAO.

Fue Johnston⁷, en 1968, quien descubrió que la monoaminoxidasa de cerebro de rata era en realidad dos enzimas a las que denominó **MAO-A** y **MAO-B**, y descubrió el primer inhibidor selectivo para MAO-A: la **clorgilina** (Fig. 1). Esta clasificación ha sido la base de todos los estudios bioquímicos y farmacológicos hechos en MAO desde 1968. Por otro lado, Knoll y Magyar⁸ en 1972, observaron que MAO-B era inhibida preferentemente por (-)-**deprenil** (Fig. 1).

Desde entonces, se ha establecido la distribución de las dos formas de MAO en los diferentes tejidos y especies (Tabla 1) e identificado la especificidad de sustrato (Tabla 2) e inhibidor (Tabla 3) para cada enzima, definiéndose las dos formas de monoaminoxidasa (MAO) por su afinidad para el sustrato y para el inhibidor⁹.

Esta diferente especificidad debe reflejarse en la secuencia de aminoácidos y estructura molecular del centro activo. Por tanto, un conocimiento de los aminoácidos que forman el centro activo de MAO-A y MAO-B permitiría un diseño racional de nuevos inhibidores de MAO. Hasta ahora, el único camino para la identificación de estos aminoácidos ha sido mediante métodos químicos y la gran variedad de sustratos e inhibidores descritos para ambas formas. Sin embargo, el reciente aislamiento de dos genes distintos que codifican para MAO-A y MAO-B en diferentes especies¹⁰⁻¹², la estructura primaria deducida del cDNA de las

mismas, ha permitido demostrar la existencia de dos proteínas diferentes. Ambas isoenzimas difieren en tamaño; MAO-A esta compuesta por 527 aminoácidos y tiene un peso molecular de 59.700 Da; MAO-B esta formada por 520 aminoácidos, con un peso molecular de 58.800 Da¹³.

Figura 1: Compuestos importantes en la historia de MAO.

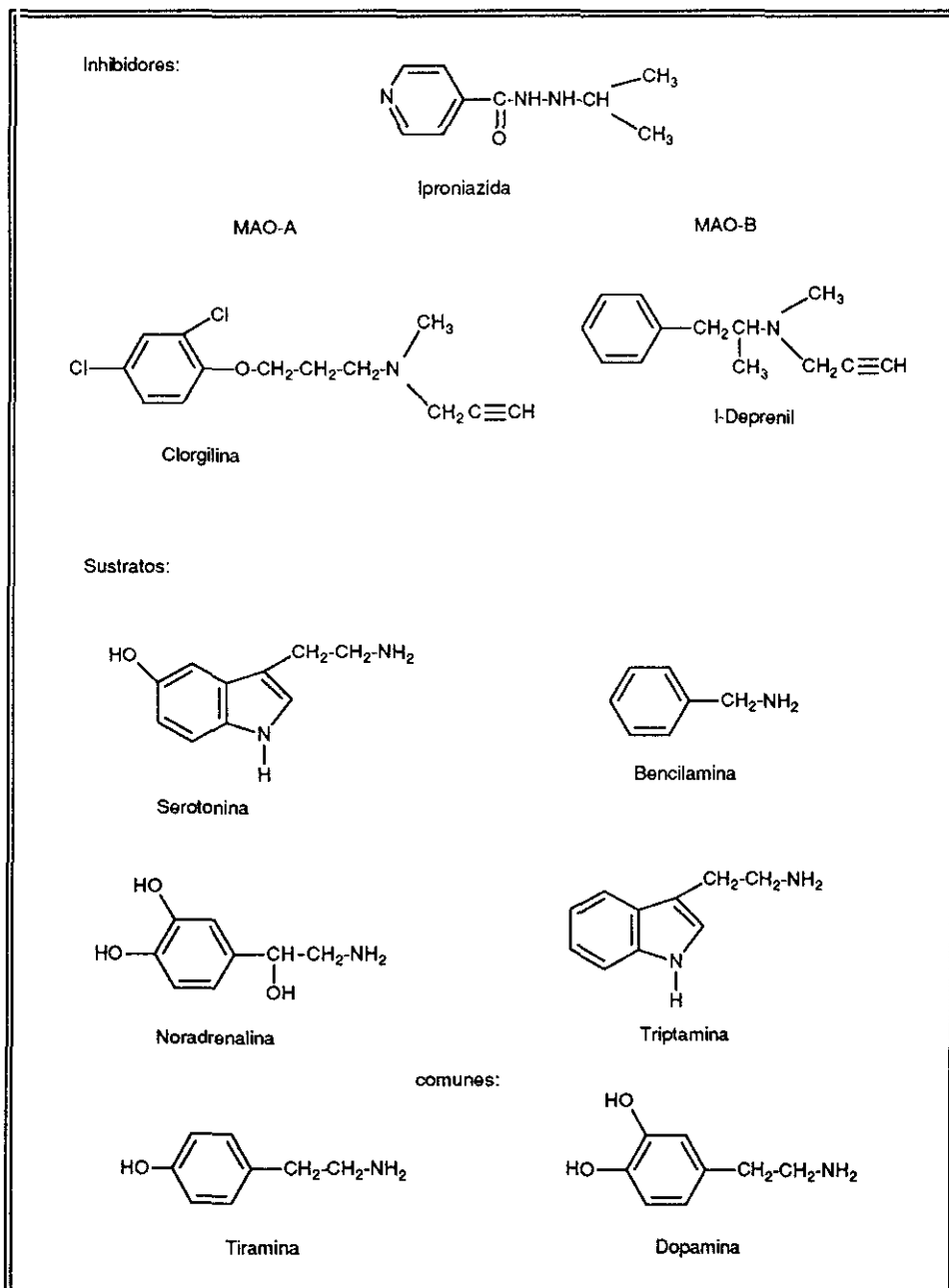


Tabla 1: Distribución de MAO-A y MAO-B en tejidos de distintas especies.

Especies y tejidos	% de actividad A	total de MAO B
Humana		
Cerebro	20	80
Hígado	55	45
Plaquetas	5	95
Placenta	≥90	10
Intestino	75	25
Médula adrenal	35	65
Célula cromatofin	≤5	≥95
Rata		
Cerebro	55	45
Hígado	50	50
Intestino	70	30
Médula adrenal	40	60
Gato		
Cerebro	25	75
Hígado	35	65
Bovino		
Hígado	5	95
Cerdo		
Hígado	20	80
Ovino		
Médula adrenal	30	70

Tabla 2: Sustratos de MAO-A y MAO-B.

Sustratos	A	B	A-B
Adrenalina	+		
Noradrenalina	+		
Serotonina	+		
Octopamina	+		
Milacemida*		+	
Bencilamina		+	
Feniletilamina		+	
Metilhistamina		+	
N-Acetilputrescina		+	
MPTP*		+	
<i>n</i> -Pentilamina		+	
Decilamina		+	
Octilamina		+	
Tiramina			+
Dopamina			+
Triptamina			+
Kinuramina			+
3-Metoxitiramina			+

*Milacemida = *n*-pentilaminoacetamida;

MPTP = N-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

Tabla 3: Inhibidores de MAO-A y MAO-B.

Inhibidor	A	B	A-B	Aplicación clínica
Irreversible				
Clorgilina	+			Antidepresivo
LY51641	+			
MDL-72145		+		
(-)-Deprenil		+		Anti-parkinson y antidepresivo
AGN 1135		+		
MDL-72145		+		
Pargilina		+		
Iproniazida			+	Antidepresivo
Tranilcipromina			+	Antidepresivo
Fenelzina			+	Antidepresivo
Reversible				
Amiflamina	+			
Amfetamina	+			
Harmalina	+			
Moclobemida	+			Antidepresivo
CGP-11305A	+			Antidepresivo
Cimoxatona	+			
Toloxatona	+			Antidepresivo
Ro 19-6327			+	Anti-parkinson (?)
Ro16-6491			+	Anti-parkinson (?)
Milacemida			+	Anticonvulsante y antidepresivo (?)

Comparando la secuencia de aminoácidos, se observa que las dos formas de MAO son resultado de dos genes relacionados pero diferentes. En el hombre y probablemente en otros mamíferos, los dos genes están ligados al cromosoma X¹⁴; no se descarta la idea de que estos genes pueden proceder de la duplicación de un gen ancestral común.

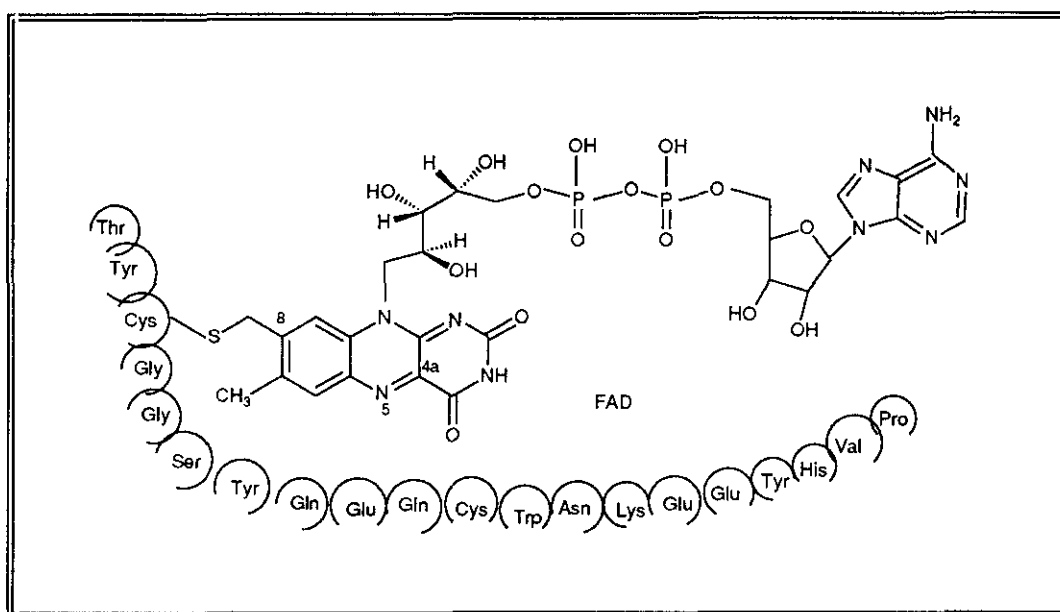
El alto grado de similitud de regiones de aminoácidos que se aprecia al comparar la secuencia de MAO-A y MAO-B con su secuencia en otras especies para la misma forma, puede indicar la importancia funcional de estos residuos. Una región que se conserva en todas las especies y formas de MAO se localiza próxima al extremo C-terminal de la proteína, y es donde se encuentra el cofactor (FAD) unido covalentemente por un enlace 8- α -S-cisteínico al pentapéptido Ser-Gly-Gly-Cys-(FAD)-Try¹⁵, incluido en una secuencia de 20 aminoácidos idénticos en MAO de distintas fuentes (Fig. 2). Dicho cofactor es el responsable de la actividad de MAO, como demostraron Flahner y col.¹⁶, inactivando una preparación enzimática de cerebro de cerdo por separación del FAD, y reactivación por adición del mismo.

La presencia, en la zona central de la estructura primaria de la proteína, de una secuencia altamente conservada, podría indicar que el centro activo de la enzima se localiza en dicha región¹⁴.

Se han encontrado residuos en la secuencia de aminoácidos que se conservan en una misma forma de enzima en distintas especies, observándose variaciones con respecto a la otra forma de enzima en la misma especie; estos podrían ser los aminoácidos que confieren las distintas propiedades a cada isoenzima.

Cada molécula de enzima está compuesta por dos subunidades¹⁷. Los ensayos realizados por Lan y col.¹⁸ parecen indicar que la enzima consta de un complejo de una subunidad unida a FAD y otra no modificada. Mientras, Weyler¹⁹ define a MAO como una flavoenzima en la cual un FAD está covalentemente unido a cada subunidad de la apoproteína.

Figura 2: Fragmento común en la secuencia de aminoácidos de las dos formas de MAO.



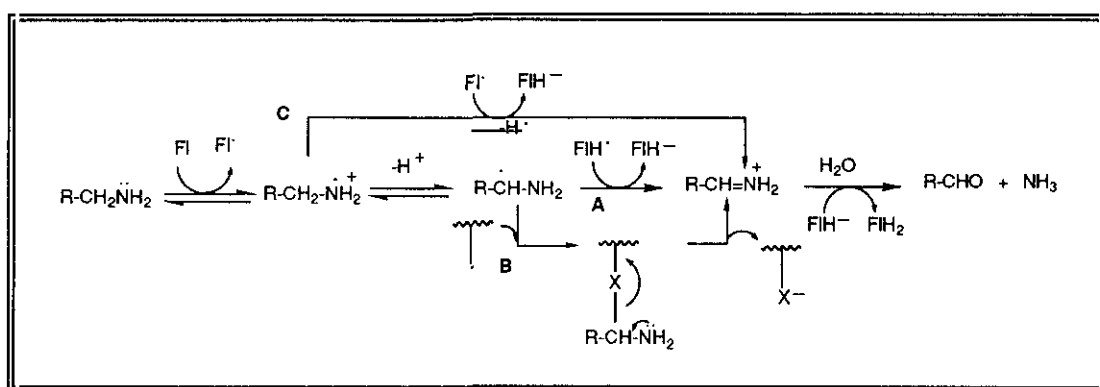
1.2.- Mecanismo de la reacción enzimática

Estudios cinéticos realizados sugieren que la reacción de MAO transcurre según un mecanismo ping-pong²⁰, en el cual la enzima sólo forma complejos binarios con sustratos y productos. Sin embargo, se ha demostrado también para otras enzimas de la clase oxidasas dependientes de FAD la existencia de complejos ternarios²¹. La diferenciación de estos dos tipos de mecanismos por estudios cinéticos en estado estacionario es muy difícil. Una forma de solucionar el problema sería el estudio de la primera etapa de la reacción hasta el primer intermedio estable, la imina que es rápidamente hidrolizada al aldehído, probablemente después de ser liberada de la enzima²².

La oxidación de aminas tanto química²³, electroquímica²⁴ y fotoquímicamente²⁵ se produce a través de una transferencia de un electrón, en nuestro caso, desde el grupo amino del sustrato al anillo de flavina; ello da lugar al catión radical de la amina, el cual pierde un protón formando el carbono radical. Este radical puede ser oxidado por una nueva

transferencia de un segundo electrón o por combinación de radicales con un radical del centro activo (que puede ser el radical generado en la flavina o un radical de algún aminoácido que se haya formado por transferencia de un átomo de hidrógeno del aminoácido a la flavina²⁶); para finalizar con una β -eliminación del catión iminio (Fig. 3).

Figura 3: Mecanismos propuestos para la oxidación de aminas catalizada por MAO.



Recientemente, Ramsay²⁷, a partir de datos cinéticos en extractos crudos de MAO-A y suponiendo la hipótesis del estado estacionario para un crudo de monoaminoxidasa, sugiere un mecanismo ping-pong para MAO-A; sin embargo, para MAO-B se sugiere una alternancia de mecanismos que implican la formación de complejos binarios y ternarios. Si se utiliza una preparación de MAO-A purificada, estudios de inhibición por D-anfetamina indica la posibilidad de un mecanismo que transcurre con formación de complejos ternarios para MAO-A.

1.3.- Aspectos estereoquímicos de la interacción MAO-sustrato

Las aminas primarias, secundarias y terciarias son desaminadas por MAO²⁸; sin embargo, MAO-B presenta una mayor especificidad por aminas terciarias²⁹. Esto podría sugerir una mayor sensibilidad a efectos estéricos en el sitio de unión de la amina en MAO-A que en MAO-B.

También la lipofilia parece ser una propiedad común en un sustrato de MAO-B, como lo demuestra la preferencia de MAO-B por metabolizar aminas de cadena alifática³⁰. Se puede sugerir que MAO tiene una zona hidrofóbica, en la que se pueden unir residuos aromáticos de arilalquilaminas, diferente entre MAO-A y MAO-B teniendo en cuenta la selectividad de cada una (MAO-A: 5-hidroxitriptamina; MAO-B: bencilamina, feniletilamina, Z y E cinamilaminas). Además, esta hipotética zona hidrofóbica debe ser más amplia en MAO-B que en MAO-A³¹.

MAO-A y MAO-B presentan la misma estereoespecificidad, abstrayéndose el hidrógeno pro-R del sustrato con ambas formas de enzima³².

Williams³³ estudió la incidencia de la quiralidad en posición β para el reconocimiento de sustratos por MAO, demostrando que MAO-A actúa sólo sobre la forma R de una mezcla de enantiómeros R y S de β -feniletanolamina, mientras MAO-B oxidaba los dos enantiómeros. Lo cual podría indicar una cierta restricción estérica en MAO-A para la sustitución en β de sustratos derivados de arilalquilaminas que no existe en MAO-B.

1.4.- Aspectos fisiológicos

La MAO juega un papel vital en el metabolismo de aminas biógenas en el sistema nervioso central y en los tejidos periféricos.

En tejidos periféricos, como hígado, placenta o intestino, se le atribuye un papel protector por oxidación de aminas en sangre o por prevención de su entrada en el sistema circulatorio³⁴. Tanto, en el sistema nervioso central como en el periférico, parece proteger a las neuronas de aminas exógenas³⁵ y/o regular los niveles citoplasmáticos de aminas sintetizadas dentro de las neuronas³⁶. Aunque la elucidación del mecanismo de acción del compuesto neurotóxico 1-metil-4-fenil-tetrahidropiridina (MPTP) ha demostrado que no se produce necesariamente este efecto. De hecho, MAO-B induce la formación de un compuesto altamente neurotóxico como es el MPP⁺³⁷, el cual se acumula selectivamente en las neuronas dopaminérgicas, causando todos los síntomas característicos del síndrome de

Parkinson. Se podría aprovechar esta propiedad de MAO para convertir aminas inactivas en sustancias neuroactivas con propiedades de neurotransmisores, lo cual supondría un avance en el tratamiento de desórdenes neurológicos³⁸.

La inhibición de MAO supone el aumento en los niveles de aminas neurotransmisoras (adrenalina, noradrenalina, dopamina, serotonina), sustratos de MAO, con el concomitante descenso de sus metabolitos. Descensos en los niveles de las aminas biógenas, en particular serotonina y noradrenalina, se han relacionado con la depresión, de ahí que un gran número de inhibidores de MAO, más concretamente MAO-A, actúen como antidepresivos.

1.5.- Inhibidores de MAO

Existe un grupo bastante amplio y heterogéneo de inhibidores conocidos de MAO tanto reversibles como irreversibles.

Inhibidores reversibles: (Fig. 4)

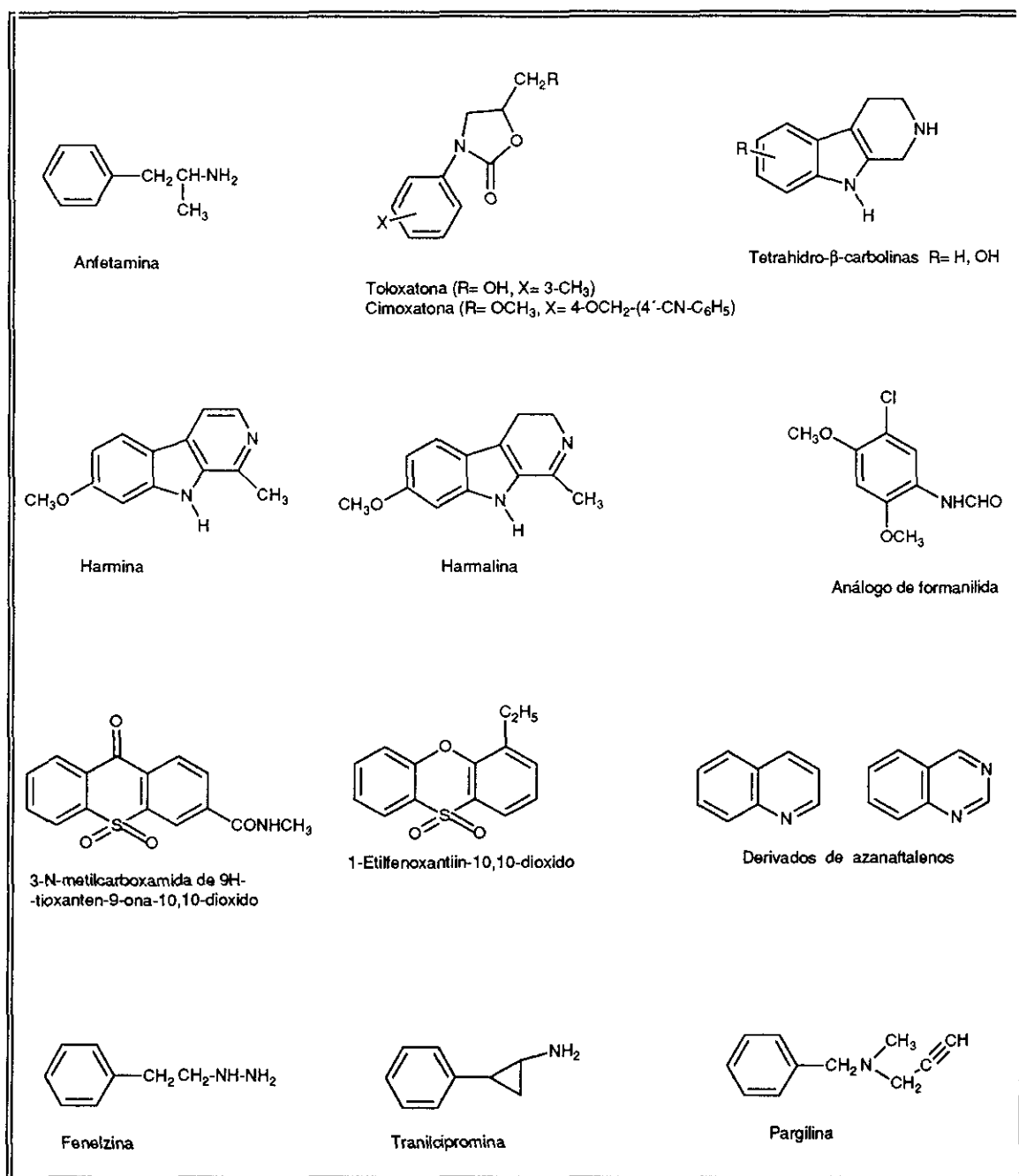
Recientemente, se han realizado un gran número de trabajos encaminados al desarrollo de inhibidores potentes de MAO-A para poder usarlos en dosis suficientemente bajas para que puedan ser desplazados por la tiramina ingerida con la dieta, con el fin de permitir su metabolismo y evitar así la posibilidad de crisis hipertensivas³⁹.

Los inhibidores reversibles más conocidos son los siguientes^{28,40}:

- a- Derivados de α -metilmonoaminas, como la anfetamina (1-metil-2-feniletilamina), metaanfetamina (N-metilanfetamina)⁴¹.
- b- Derivados de oxazolidinonas, como la toloxatona y la cimoxatona⁴².
- c- Alcaloides de Harmala, como la harmina⁴³ y harmalina⁴⁴.
- d- Tetrahidro- β -carbolinas, consideradas como posibles inhibidores endógenos⁴⁵.
- e- 3-N-metilcarboxamida de 9H-tioxanten-9-ona-10,10-dioxido⁴⁶ y derivados no nitrogenados como 1-etilfenoxantiin-10,10-dioxido⁴⁷.
- f- Análogos de la formanilida⁴⁸.

g- Derivados de azanaftalenos⁴⁹.

Figura 4: Inhibidores reversibles e irreversibles de MAO.



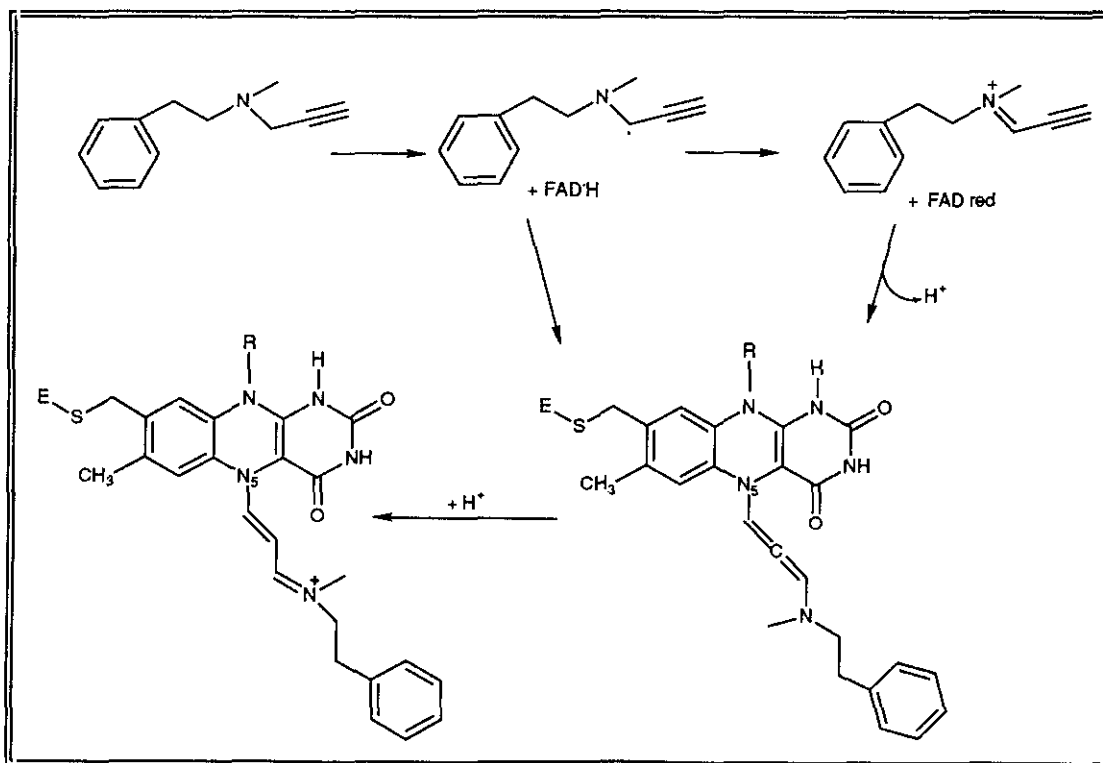
Inhibidores irreversibles: (Fig. 4)

Hasta la fecha, los inhibidores irreversibles son los de mayor uso terapéutico. Los tres grupos más importantes de inhibidores de MAO utilizados en clínica son:

- a- Derivados de hidrazinas, como la 2-feniletihidrazina (fenelzina).
- b- Ciclopropilaminas, como la tranilcipromina o *trans*-2-fenilciclopropilamina.
- c- Propargilaminas.

Son inhibidores basados en el mecanismo de reacción catalítica uniéndose covalentemente al centro activo de la enzima. El inhibidor se une a la enzima inicialmente de una forma reversible produciéndose la oxidación del mismo como ocurre con el sustrato. Esto da lugar a un intermedio reactivo que reacciona covalentemente con algún grupo funcional de la proteína en su proximidad. En el caso de las propargilaminas, la reacción ocurre con la posición 5 del grupo prostético FAD⁵⁰. En la Fig. 5 esta representado el proceso de inhibición de MAO-B por 1-deprenil. Pargilina (Fig. 4), otro inhibidor de MAO-B, y clorgilina (Fig. 1), inhibidor de MAO-A, reaccionan de igual manera.

Figura 5: Proceso de inhibición de MAO-B por (-)-Deprenil.



Todas las aminas primarias y N-metilaminas (no alénicas ni acetilénicas) resultaron ser inhibidores débiles y reversibles, no mostrando selectividad apreciable en ningún caso, mientras que los derivados alénicos y acetilénicos son, preferentemente, potentes inhibidores irreversibles de MAO-A.

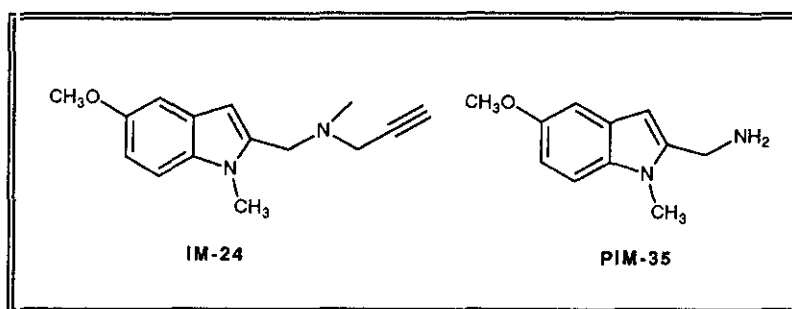
Los 5-hidroxiderivados y casi todos los 5-metoxiderivados son inhibidores selectivos de MAO-A, mientras que todos los 5-benciloxiderivados son potentes inhibidores pero no son selectivos. Los productos derivados de las aminas alénicas y acetilénicas por bisalquilación, también presentan una menor potencia y no son selectivos. Todo esto está de acuerdo con la afirmación de la diferencia de requerimiento estérico para la inhibición de las dos formas de MAO.

Por tanto, y basándonos en datos estadísticos, la potencia y selectividad para MAO-A aumenta cuando en la posición 5 del indol hay un grupo hidroxilo o metoxilo⁵⁷ y un metilo en la posición 1 del indol⁵⁸.

Por otro lado, estudios farmacológicos en ratas⁵⁹, han demostrado que la sustitución en posición 5 por un metoxilo es mejor que un hidroxilo para el tratamiento de la depresión, debido probablemente a que los 5-hidroxiderivados son más fácilmente metabolizados, no llegando en la cantidad suficiente a la zona de acción.

Dos, al menos, de estos compuestos, designados como IM-24 y PIM-35 (Fig. 8) han

Figura 8



demostrado buenas propiedades antidepresivas en animales modelo. IM-24 es un inhibidor competitivo irreversible de ambas formas A y B de la MAO, pero selectivo de MAO-A, con propiedades muy similares a la clorgilina. Por otra parte, PIM-35 es sustrato de MAO y actúa como inhibidor reversible, no selectivo. Sus propiedades antidepresoras probablemente no son debido a la inhibición de MAO, sino a interferir en la recaptación neuronal de aminas neurotransmisoras.

1.7.- Objetivos de la Tesis

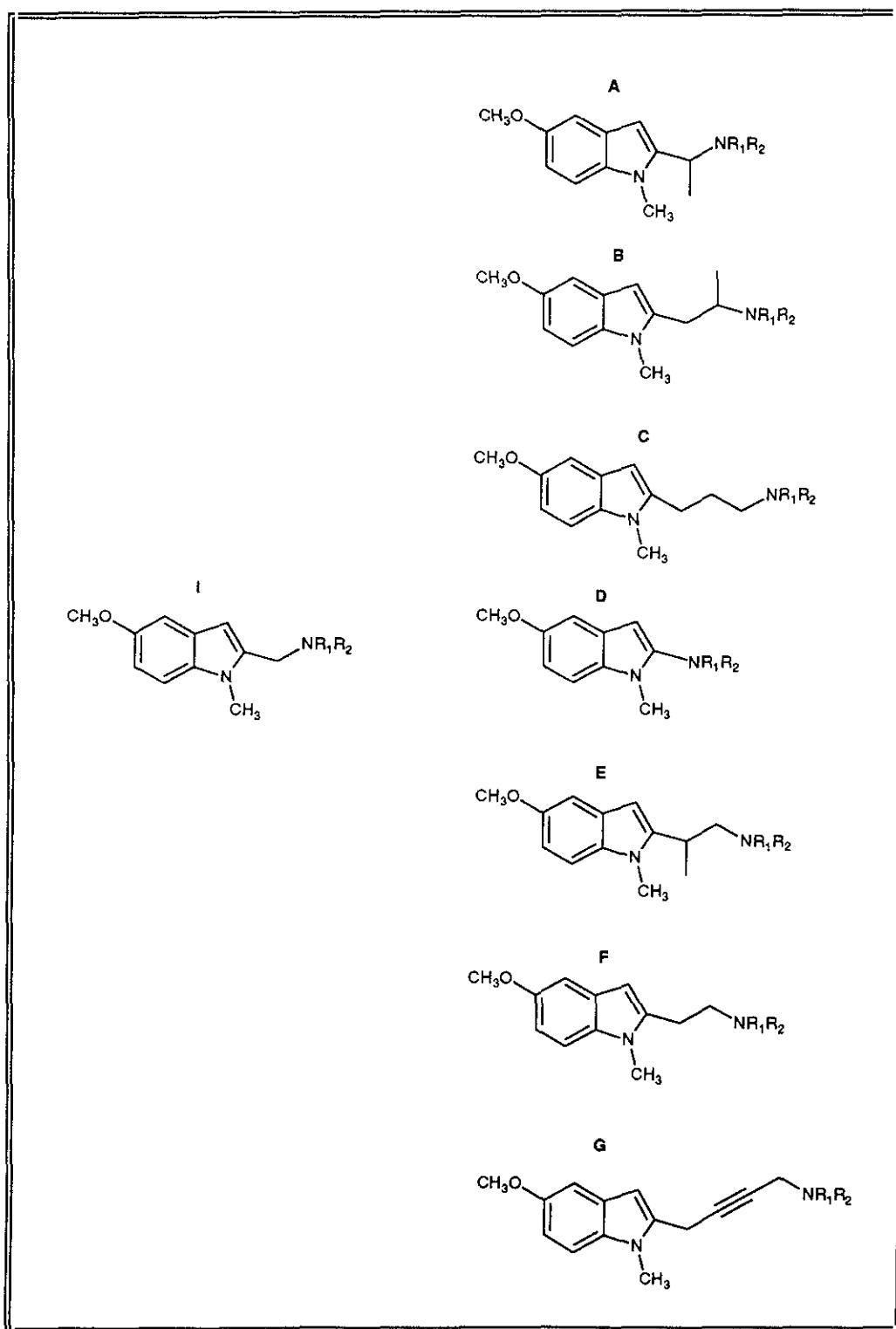
Con los resultados obtenidos previamente en nuestro laboratorio⁵⁶ y, con la información que se tiene de la topología del centro activo de la enzima a través de sustratos e inhibidores selectivos para ambas formas de MAO, nos planteamos la síntesis y estudio preliminar *"in vitro"* de una serie de nuevos compuestos relacionados con los de fórmula general I (Fig. 7 y 9), esperando obtener **inhibidores más potentes y selectivos**, así como poder establecer **correlaciones estructura actividad**⁶⁰.

Con este fin, se tomó como estructura base exclusivamente la de 1-metil-5-metoxiindol introduciendo modificaciones en la longitud y ramificación de la cadena amino alquímica en posición C-2 del anillo indólico.

Se han obtenido así las siguientes series de las aminas base y de sus derivados N-alénicos y acetilénicos (Fig. 9):

- A:- 1-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilaminas
- B:- α -metil-2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilaminas
- C:- 3-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propilaminas
- D:- 2-(1-metil-5-metoxiindolil)aminas
- E:- 2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propilaminas
- F:- 2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilaminas
- G:- 4-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]-2-butilamina.

Figura 9: Nuevas series de aminas.



En relación con el compuesto de referencia tipo I (Fig. 9), en la serie A se ha introducido un grupo metilo en el carbono que une el grupo amino con el anillo indólico; en la serie B se ha producido una elongación de la cadena en un átomo de carbono y ramificación en el carbono contiguo al grupo amino introduciéndose un grupo metilo; en la serie C se ha aumentado de forma lineal la longitud de la cadena en dos átomos de carbono, mientras que en la serie D se ha eliminado la cadena carbonada uniéndose el grupo amino directamente al anillo indólico; la serie E es análoga a la serie B pero con el grupo metilo en posición β respecto al grupo amino; en la serie F la cadena carbonada se aumentó en un átomo de carbono linealmente y, la serie G, el grupo funcional que permite la unión irreversible a la enzima, el aleno o acetileno, se ha introducido entre el anillo indólico y el grupo amino alargándose la cadena en tres átomos de carbono.

En esta Memoria se discuten los métodos utilizados en la síntesis de estas series y los resultados obtenidos, así como su actividad *in vitro* como inhibidores de MAO.

2.- Discusión y resultados

2.1.- Síntesis de productos

2.1.1.- PREPARACION DE LOS DERIVADOS DE 1-[2-(1-METIL-5-METOXIINDOLIL)] ETILAMINA (6) (Serie A).

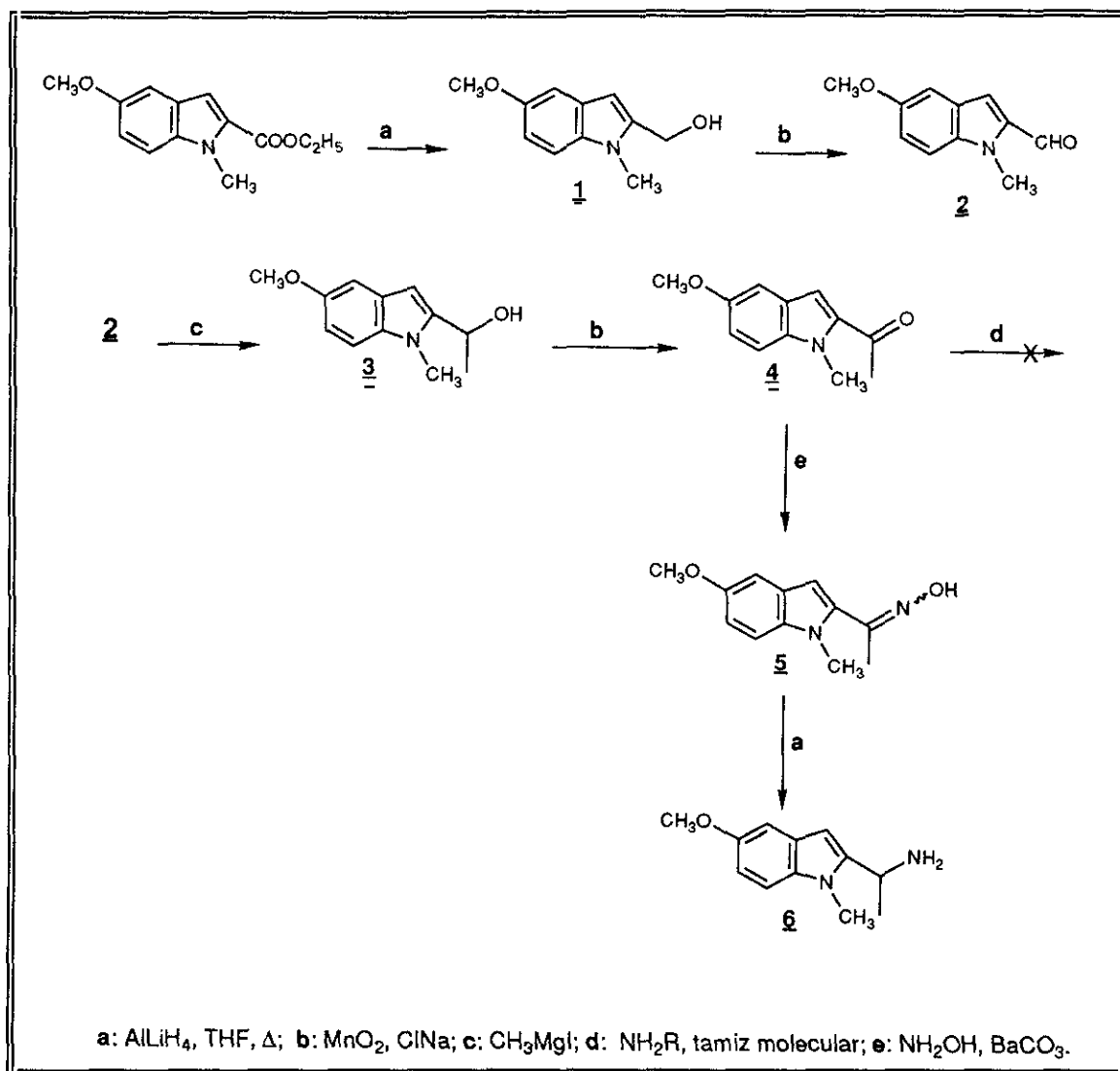
Para la síntesis de esta serie se intentaron las dos vías que se detallan en los Esquemas 1 y 2-4.

El producto de partida en ambas vías es 1-metil-5-metoxiindolil-2-carbaldehído (2), el cual se obtuvo por reducción de 2-(1-metil-5-metoxiindolil)carboxilato de etilo⁵⁶ y posterior oxidación con dióxido de manganeso⁶¹ del alcohol 1. Esta oxidación se intentó también con clorocromato de piridinio⁶² y dicromato de piridinio⁶³, obteniéndose peores rendimientos.

En la primera vía (Esquema 1) se explotó la conocida reducción de oximas a aminas⁶⁴. Para ello, el aldehído 2 se hizo reaccionar con yoduro de metilmagnesio dando el alcohol 3 con muy buen rendimiento (92%). La oxidación de 1-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etanol (3) con dióxido de manganeso rinde la cetona 4, a partir de la cual se obtuvo la oxima 5 por reacción con el hidrocloreto de hidroxilamina y carbonato bórico como base. La 1-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (6) se preparó finalmente, por reducción con hidruro de litio y aluminio de la oxima 5. Esta amina 6 es la cabeza de la serie y material de partida para sintetizar el resto de aminas que componen la serie A siguiendo la metodología descrita en nuestro laboratorio⁵⁶, que supone la N-alquilación de 6 a través de la formación del carbamato correspondiente y reducción para conseguir el derivado N-metilado 12 y la N-alquilación de ambas aminas 6 y 12 con los haluros alénico o acetilénicos correspondientes.

Es importante destacar que se ha intentado, sin éxito^{65, 66}, la formación de las cetiminas derivadas de la cetona 4 con metilamina y propargilamina.

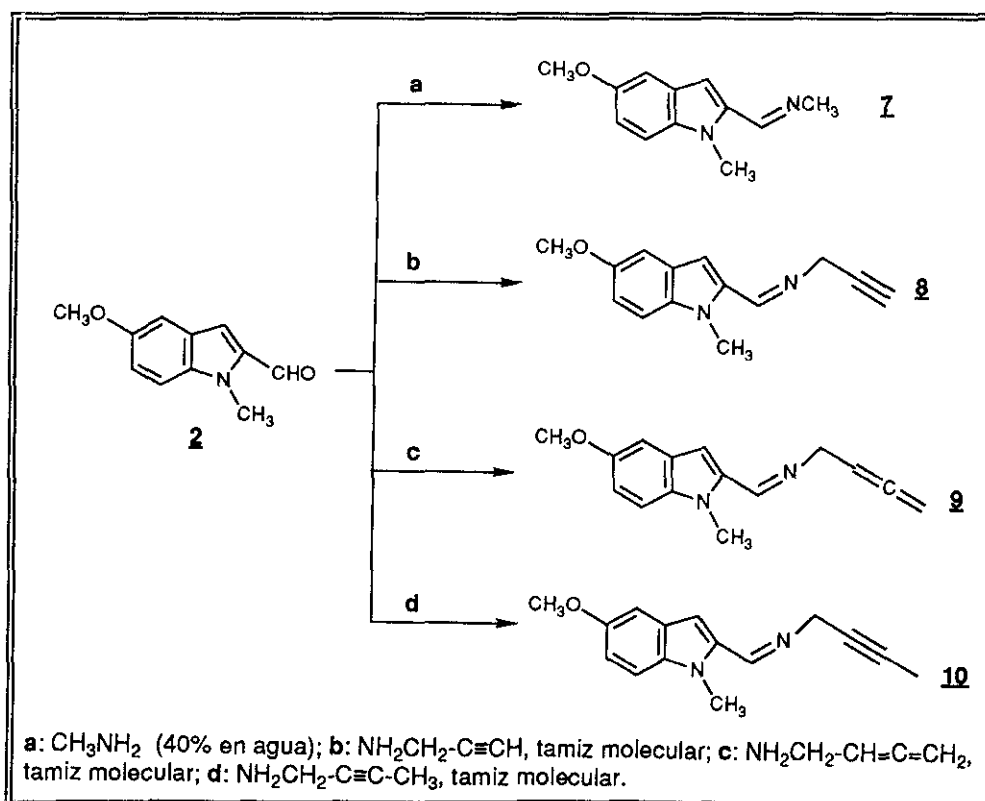
Esquema 1



Esta ruta supone muchos pasos de síntesis y el rendimiento global es bajo por lo que se optó por la segunda vía (Esquemas 2-4) que implica la adición de reactivos organometálicos adecuados, como derivados de alquilm cobre^{67a}, alquilcupratos^{67b} y organolantánidos⁶⁸, a las correspondientes iminas⁶⁵.

En nuestro caso, las iminas **7**, **8**, **9** y **10** (Esquema 2) se obtuvieron fácilmente por reacción del aldehído **2** y las correspondientes aminas primarias (metilamina, propargilamina, 2,3-butadienilamina⁶⁹ y butinilamina⁷⁰). En el caso de la metilamina, la condensación se llevó a cabo por el tratamiento de **2** con una disolución acuosa de metilamina (40%). Para las aminas alénica y acetilénicas, la reacción se llevó a cabo en presencia de tamiz molecular^{66, 71}. La síntesis de las iminas transcurrió con muy buen rendimiento siguiéndose la reacción por IR a través de la desaparición de la banda de carbonilo ($\nu = 1685 \text{ cm}^{-1}$) o la aparición de la banda de la imina ($\nu = 1630 \text{ cm}^{-1}$). En el crudo de reacción y, estimado por RMN de protón, se observó la presencia de los dos posibles isómeros Z y E en proporciones similares (los protones imínicos aparecen como singletes a δ 8.25 y δ 8.24).

Esquema 2



La reacción de reactivos organometálicos con iminas^{65,72} varía mucho según la especie organometálica y la estructura de la imina. La adición de alquíl y aril-litios a aldiminas suelen dar de bajos a moderados rendimientos⁷³.

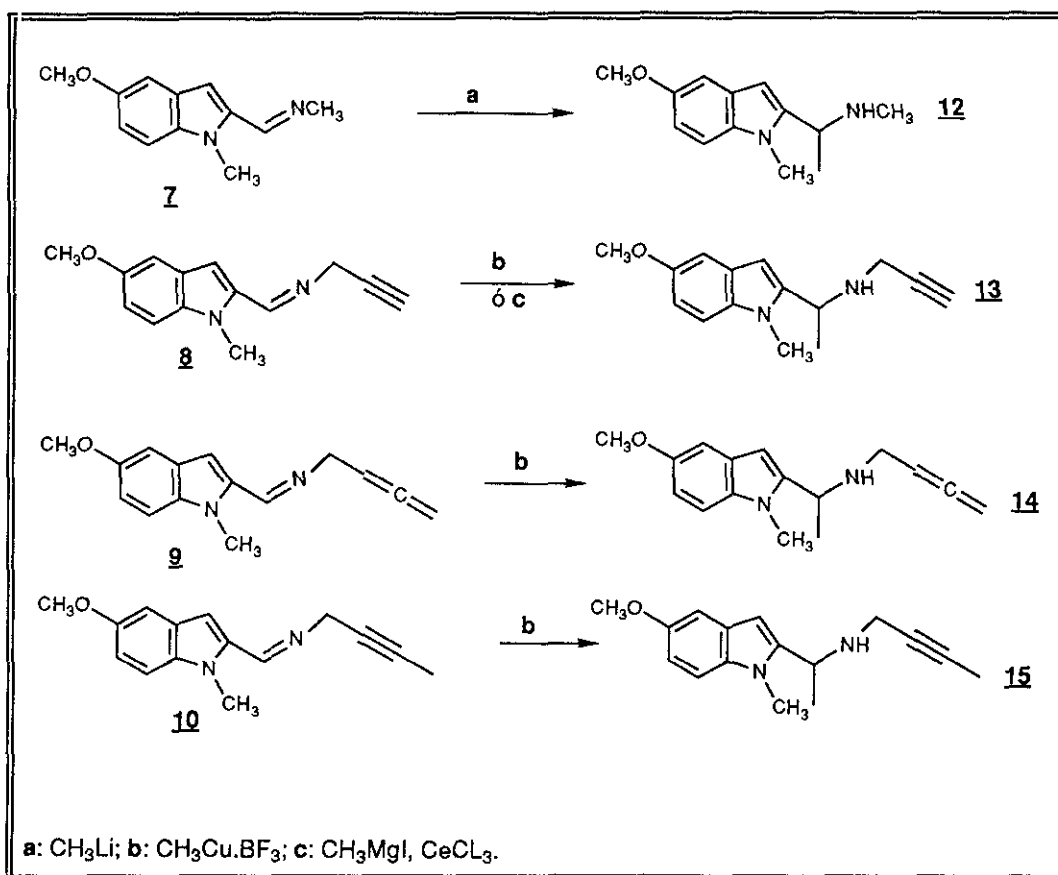
En nuestro caso, la N-metil-2-(1-metil-5-metoxiindolil)metilidenamina (**7**) reaccionó con metil-litio para dar la N-metilamina **12** (Esquema 3) con un 60% de rendimiento mientras que con el yoduro de metilmagnesio⁷⁴ no se observó reacción.

Para las iminas alénica y acetilénicas **8**, **9** y **10** (Esquema 3) fue necesario utilizar un derivado organometálico menos básico y capaz de activar la amina por coordinación y simultáneamente producirse la adición^{67a}. Se utilizó así el $\text{CH}_3\text{Cu} \cdot \text{BF}_3$ ⁷⁵ generado *in situ* a partir del yoduro de metilmagnesio, yoduro cuproso y trifluoruro de boro eterato. El rendimiento de la N-propargil-1-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (**13**) fue moderado (47%), posiblemente debido a la acidez del protón acetilénico. Las aminas **14** y **15** se obtuvieron en cambio con buen rendimiento (70%) (Esquema 3).

Dado el bajo rendimiento obtenido en la síntesis del compuesto **13** y debido a los antecedentes existentes que demuestran que los derivados organolántanidos presentan una gran afinidad por coordinarse con bases de Lewis⁶⁸, como por ejemplo los organocéricos que dan adición a hidrazonas⁷⁶ e iminas⁷⁷, y la capacidad del tricloruro de cerio de promover reacciones de adición de reactivos de Grignard⁷⁸, nos decidimos a intentar la adición a la imina **8** del complejo de cerio (III) resultante de tratar con tricloruro de cerio una solución de yoduro de metilmagnesio en éter etílico/tetrahidrofurano. Se obtuvo la amina **13** con mejor rendimiento (65%), siendo además, la reacción menos laboriosa que la que implicaba el complejo de cobre con trifluoruro de boro eterato.

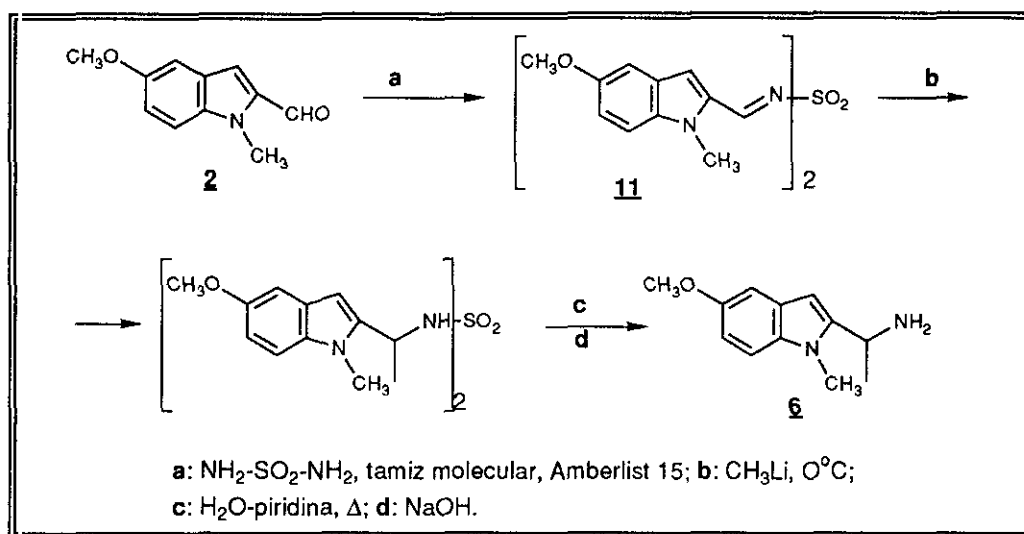
Siguiendo con esta estrategia y para la síntesis de la amina primaria **6**, se siguió la metodología desarrollada por Davis para la síntesis de aminas primarias a partir de

Esquema 3



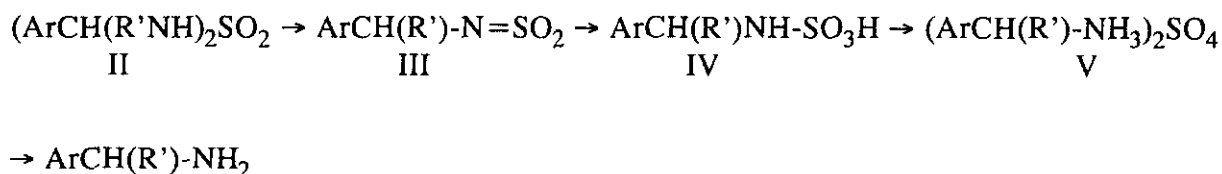
diarilidenesulfamidas^{79a} (Esquema 4). El uso de derivados de iminas activados como pueden ser las sales de imonio⁸⁰, sulfoniliminas⁷⁹ o N-sulfonilsulfonamidas (reacción de Kresze)^{79b,c} y nitronas⁸¹ entre otros, facilita la reacción con el reactivo organometálico.

Esquema 4



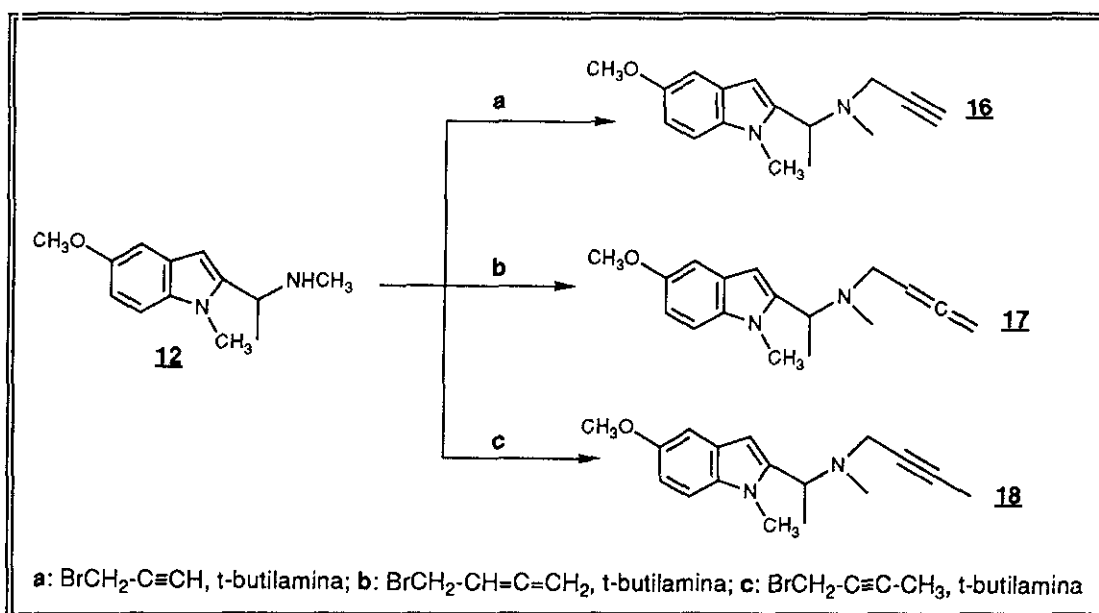
Así, la di[2-(1-metil-5-metoxiindolil)metilen]sulfamida (**11**) se preparó a partir de **2** y sulfamida en presencia de tamiz molecular y una resina (Amberlist 15) a reflujo de benceno (Esquema 4). Cuando no se observó progreso de la reacción por IR, se elaboró y se obtuvo la sulfamilimina **11** con un rendimiento del 58%. La adición de metil-litio a **11** se llevó a cabo en baño de hielo bajo atmósfera inerte; después de 1 h de reacción, la mezcla se dejó que alcanzara la temperatura ambiente, agitándose la mezcla durante otra hora. Cuando la reacción terminó, el bruto obtenido tras la elaboración se calentó a reflujo con una mezcla de agua-piridina durante una noche para producir la hidrólisis del intermedio tipo II (pag. 27), la cual implica una eliminación para dar la N-sulfonilamina III (ArCH(R)-N=SO_2) como intermedio que adiciona agua para dar el ácido sulfámico IV ($\text{(ArCH(R)-NH-SO}_3\text{H)}$) de los que se sabe que se hidrolizan a V ($\text{ArCH(R)-NH}_3)_2\text{SO}_4$ ⁸². Esta secuencia de intermedios se basa en el hecho de que en el caso de derivados N-bencílicos de II no reaccionan en estas condiciones de H_2O -piridina, por no poder formarse el intermedio III. La amina **6** se obtuvo después de tratar el bruto obtenido tras la hidrólisis con H_2O -piridina con una solución de ácido clorhídrico (5%) y después una disolución de hidróxido sódico al 30% con un

del 76%.



Las aminas terciarias **16**, **17** y **18** (Esquema 5) de la serie, se obtuvieron por N-alquilación de la N-metilamina **12** con los bromuros de propargilo, 2,3-butadienilo⁸³ y 2-butinilo⁸⁴ respectivamente, siguiendo el método puesto a punto en nuestro laboratorio⁵⁶ (Esquema 5).

Esquema 5



Todos los compuestos nuevos mostraron datos espectroscópicos y analíticos

satisfactorios. La estructura de las aminas finales se confirmó en base a sus datos de RMN de protón.

El espectro de RMN de protón de estos compuestos presenta, además de las señales típicas del anillo indólico (Tabla 4), similares en todas las aminas, un cuadruplete a δ 4.0 correspondiente al protón terciario en α respecto al nitrógeno con $J = 5.8$ Hz, dos singletes a δ 3.5 y 3.8 que corresponden a los metilos unidos a nitrógeno y oxígeno respectivamente y a δ 1.5 aparece el metilo unido al carbono terciario como un doblete con una constante de acoplamiento de 5.8 Hz.

En las aminas alénicas, los protones alénicos aparecen más desapantallados, a δ 5.0 ($-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}=$) y δ 4.6 ($=\text{C}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$) como multipletes.

Todos estos valores son similares en todas las series y en la amina libre o en forma de sal (oxalato o hidrocioruro), sólo se pueden observar pequeñas variaciones en los desplazamientos químicos (Parte Experimental).

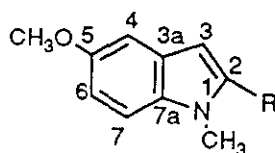


Tabla 4

Protón	δ (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
H-3	6-6.5	s	-
H-4	7.0-7.2	d	2-2.5
H-6	6.8-7.0	dd	2-2.5; 8.8
H-7	7.2-7.5	d	8.8

En los espectros de RMN de ^{13}C , los desplazamientos químicos de los carbonos del anillo indólico son también similares en todas las series y, una media de estos valores se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

Carbono	δ (ppm)	Carbono	δ (ppm)
C-5	154	C-3a	128
C-2	135- 143	C-4, 6, 7	113-102
C-7a	133	C-3	100

2.1.2.- PREPARACION DE LOS DERIVADOS DE α -METIL-2-[2-(1-METIL-5-METOXI-INDOLIL)]ETILAMINA (20) (Serie B).

La ruta que consideramos más sencilla y rápida para la obtención de esta serie es la que aparece en el Esquema 6, que implica una reacción tipo Knoevenagel (reacción de Henry) entre un aldehído y un nitroalcano, y la posterior reducción del aducto formado.

Henry descubrió la adición de nitrometano y nitroalcanos primarios homólogos a aldehídos alifáticos catalizada por base⁸⁵. Esta reacción ha sido, posteriormente, extendida a nitroalcanos secundarios, cetonas y aldehídos aromáticos; y ha servido como punto de partida para la síntesis de nitroalquenos, aminoalcoholes, oximas, compuestos hidroxycarbonílicos y otros muchos productos.

Se han usado una gran variedad de bases como catalizador y, según ésta, se pueden obtener un producto de reacción u otro (nitroalcohol o el producto de deshidratación⁸⁶).

Así pues, la condensación del aldehído **2** con acetato amónico como catalizador⁸⁷ en etanol a reflujo permitió obtener con un buen rendimiento (90%) el producto de deshidratación **19** (Esquema 6), de acuerdo con lo esperado por la posibilidad de conjugación con el anillo aromático⁸⁶.

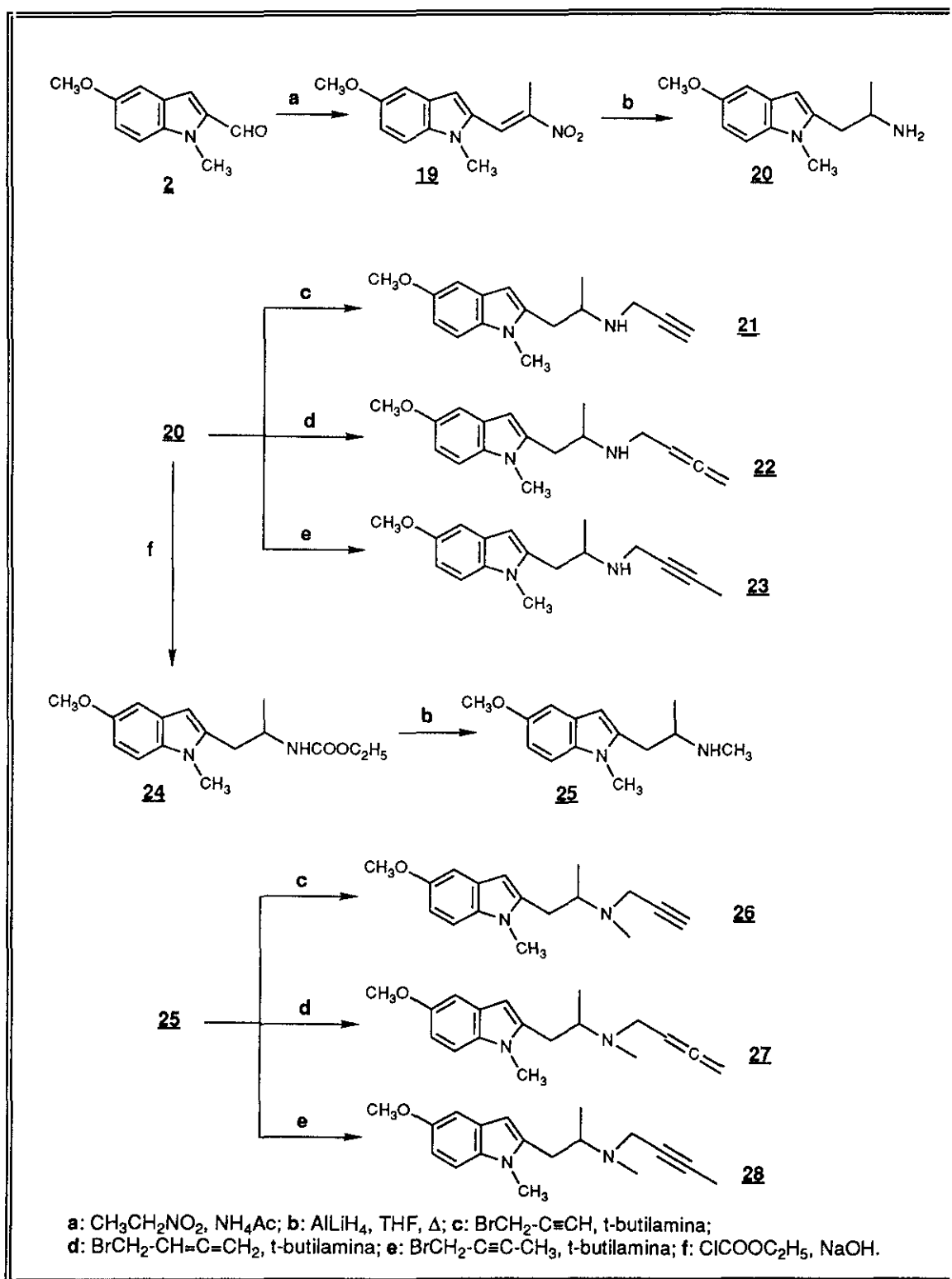
Por otro lado, los nitrocompuestos aromáticos y alifáticos se pueden reducir a aminas, aunque no suelen emplearse los mismos agentes reductores. En la reducción de nitrocompuestos aromáticos se han usado una gran variedad de agentes reductores como Zn, Sn o Fe y ácido, hidrogenación catalítica, reacción de Zinin (con sulfuros: NaHS ó $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ y polisulfuros). En contraste, el hidruro de litio y aluminio reduce nitrocompuestos alifáticos a aminas mientras que con nitrodervados aromáticos da lugar a azo compuestos⁸⁸.

Por tanto, la reducción de **19** con hidruro de litio y aluminio dió la amina saturada⁸⁹ **20** con un rendimiento del 85%.

Debido a la sencillez de esta vía para la obtención de la amina cabeza de serie **20**, el resto de las aminas de la serie se obtuvo siguiendo la metodología puesta a punto en nuestro laboratorio⁵⁶. Así, la N-metilamina **25** se preparó, con un 78% de rendimiento a través de la reducción del carbamato **24**, el cual, a su vez se obtuvo a partir de la amina **20** y cloroformiato de etilo con un rendimiento del 79% (Esquema 6).

Las aminas **21**, **22** y **23** (Esquema 6) se obtuvieron a partir de **20** por N-alquilación con los bromuros correspondientes. Los rendimientos fueron buenos, aproximadamente del 70% para la N-propargilamina **21** y la (2-butinil)amina **23** y más bajo para la (2,3-butadienil)amina **22** (55%). En las tres reacciones de N-alquilación se observó la presencia de

Esquema 6



productos de bisalquilación, que al no ser de interés para nuestros fines, y dada su formación minoritaria, no se intentó su aislamiento.

Las aminas terciarias **26**, **27** y **28** (Esquema 6) se prepararon de igual manera que las aminas secundarias **21**, **22** y **23**; partiendo de la N-metilamina **25** y los bromuros alénico y acetilénicos correspondientes se consiguieron con buen rendimiento las tres aminas (80-85%).

La estructura de las aminas se confirmó en base a sus datos de RMN de protón, RMN de ^{13}C , IR, y microanálisis obteniéndose los valores esperados y que de forma general, se han comentado en el apartado anterior. Las diferencias se deben a la cadena carbonada, que en este caso, el protón terciario en α al nitrógeno aparece más apantallado (δ 3.5) como un multiplete ($J= 4.4, 6.3, 9.3$) y los protones del metileno aparecen como dos doble-dobletes a δ 3.2 ($J= 14.7, 4.4$) y δ 2.8 (14.7, 9.3). El metilo unido al carbono terciario aparece como un doblete ($J= 6.3$) a δ 1.2.

2.1.3.- PREPARACION DE LOS DERIVADOS DE 3-[2-(1-METIL-5-METOXIINDOLIL)] PROPILAMINA (34) (Serie C).

La síntesis de esta serie, en la cual se produce una elongación de la cadena en dos átomos de carbono respecto a **I**, se detalla en el Esquema 7 y supone la introducción de los dos átomos de carbono mediante la reacción de Wittig^{90,91} llevada a cabo sobre el aldehído **2**.

De acuerdo con lo esperado para iluros estabilizados^{90b}, la condensación del compuesto **2** con (carbometoximetilen)trifenilfosforano, rindió el éster metílico α,β -

insaturado **29** de configuración E con excelente estereoselectividad (δ (Ind-CH=) 7.7, d, J= 16.5, δ (=CH-COOMe) 6.35) (Esquema 7).

La hidrogenación catalítica⁹² con Pd/C (10%) a temperatura ambiente y presión atmosférica de **29** rindió el correspondiente éster metílico saturado **30** (Esquema 7).

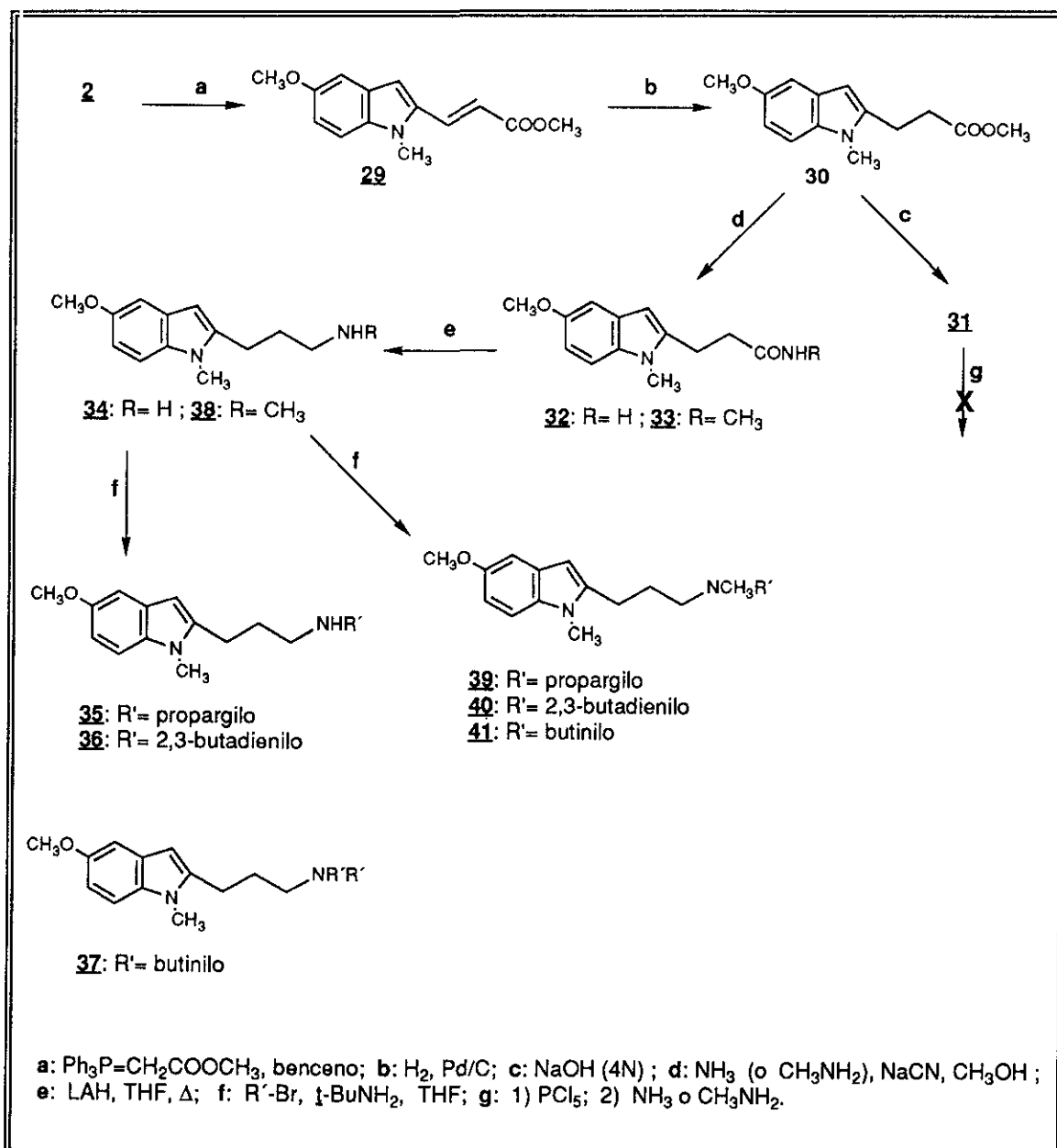
La hidrólisis básica del compuesto **30** dió el ácido **31**, pero la posterior reacción del cloruro de ácido de **31**, poco estable, con amoníaco o metilamina no permitió obtener las amidas buscadas (Esquema 7).

Se recurrió a la reacción de aminólisis de ésteres⁹³. El interés de esta reacción se debe a la fácil preparación de los ésteres normalmente, sobre todo, en los casos donde los cloruros de ácido correspondientes no se pueden obtener fácilmente. Pero la aplicación de esta reacción se encuentra con una serie de limitaciones⁹³, como son que requiere altas temperaturas y/o largos tiempos de reacción y la catálisis, en algunos casos, por metales alcalinos lo cual no es siempre compatible con otros grupos funcionales presentes en la molécula. Su aplicación se ha restringido a aquellos productos en los que el éster lleva un buen grupo saliente como puede ser el p-nitrofenil, tiofenil, vinil, hidroxilaminas. Se han descrito métodos que implican condiciones catalíticas más suaves como la 2-piridona⁹⁴ y el tribromuro de boro⁹⁵, pero no se ha generalizado su utilización. El tratamiento de ésteres con amiduro de dimetilaluminio⁹⁶ da la amida con buenos rendimientos y en condiciones de reacción muy suaves, pudiéndose aplicar esta reacción a una gran variedad de ésteres⁹⁷. Sin embargo, un procedimiento más barato y sencillo de manejar es el uso del ion cianuro como catalizador^{98,99}. Esta reacción se lleva a cabo a 50°C de temperatura en tubo cerrado y el orden de actividad encontrado para las aminas es: $\text{MeNH}_2 \geq \text{NH}_3 \geq \text{Me}_2\text{NH}$ ⁹⁹.

La aminólisis del éster **30** catalizada por cianuro permitió obtener las amidas **32** y **33** (Esquema 7) con buenos rendimientos (60% y 95% respectivamente), aunque fueron necesarios largos tiempos de reacción (5 días y 2 días).

A partir de las amidas **32** y **33** se obtuvieron las correspondientes aminas **34** y **38** por reducción con hidruro de litio y aluminio (Esquema 7). Su N-alkilación con los bromuros alénico y acetilénico según el procedimiento ya descrito⁵⁶, condujo al resto de aminas alénicas y acetilénicas de la serie, las aminas secundarias **35** y **36** y las aminas terciarias **39**, **40** y **41**.

Esquema 7

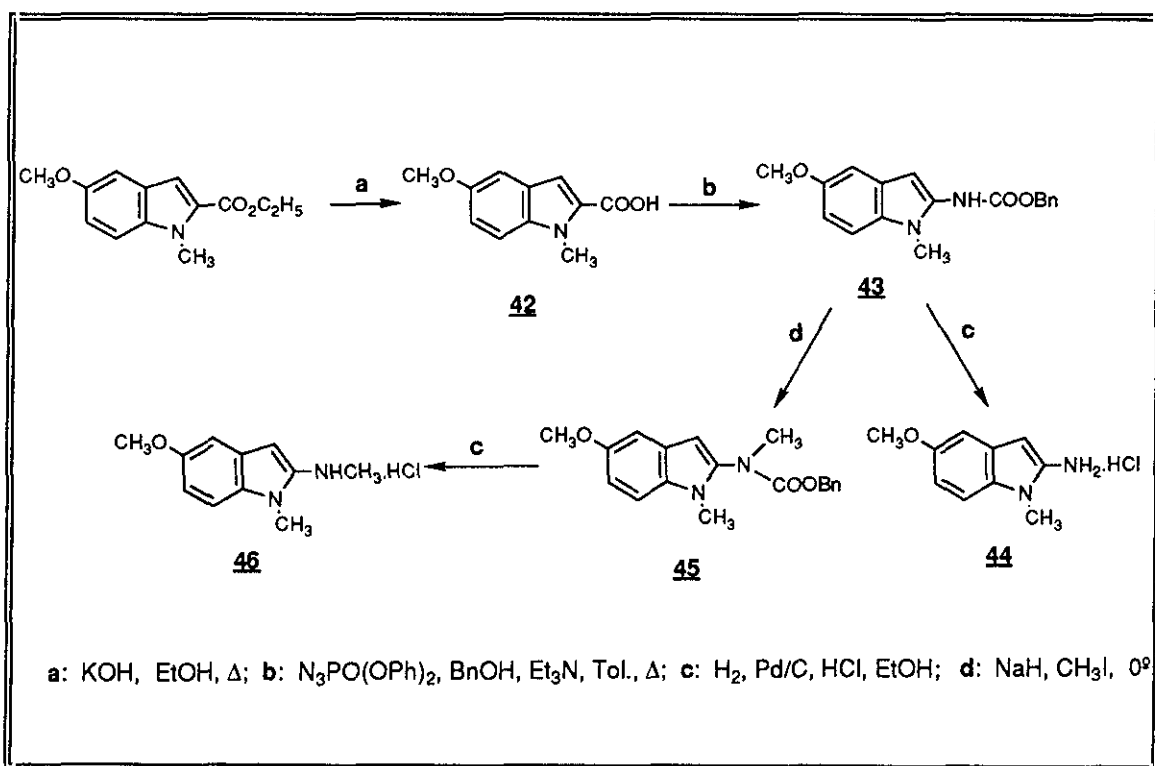


La amina **37** corresponde al producto de bisalquilación porque, sorprendentemente, fue imposible aislar la N-(2-butiril)-3-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propilamina.

Los datos espectroscópicos y analíticos concordaron con las estructuras de los productos, obteniéndose valores similares a los anteriores para el anillo indólico y grupos comunes en todas las series. La cadena carbonada aparece como dos tripletes para los protones en α al nitrógeno a δ 3-2.8 y $J= 7.5$ y los protones en α al anillo aromático a δ 2.0 y $J= 7.5$. El metileno intermedio aparece mas apantallado (δ 1.5) como un quintuplete.

2.1.4.- PREPARACION DE LOS DERIVADOS DE 2-(1-METIL-5-METOXIINDOLIL) AMINA (44) (Serie D).

Esquema 8

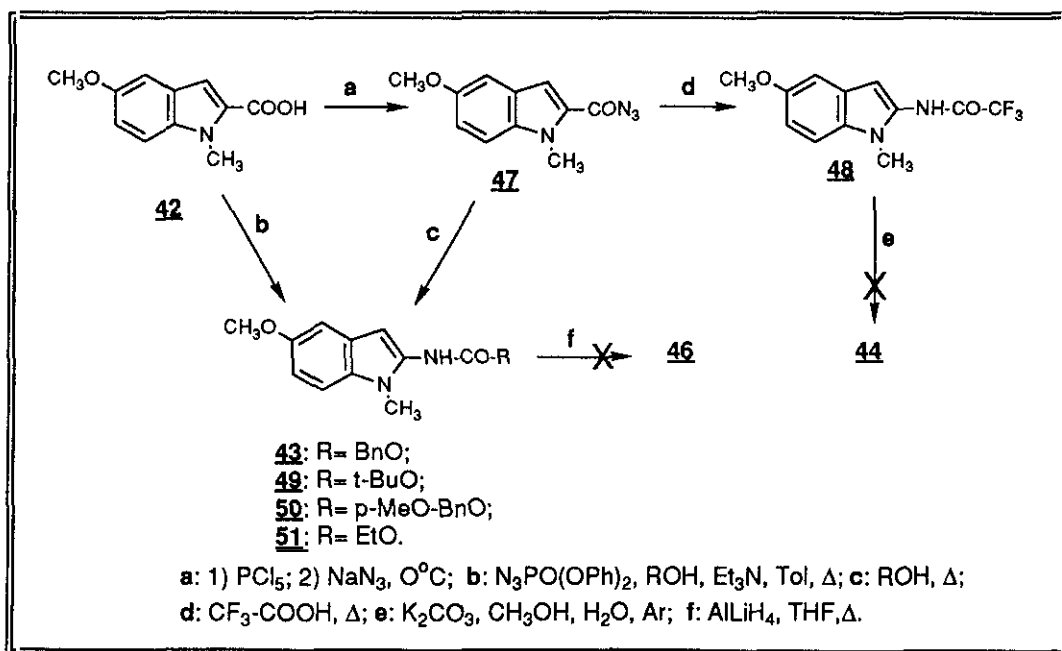


El Esquema 8 muestra la ruta mediante la cual se pudieron obtener las aminas **44** y **46**.

De entre los pocos métodos disponibles^{100,101} para la obtención de 2-aminoindoles, consideramos que la transposición de Curtius¹⁰² era la mejor alternativa, aunque la vía de las 2-indoliltionas¹⁰³ también se intentó.

El ácido carboxílico **42** se preparó por saponificación del éster 2-(1-metil-5-metoxiindolil)carboxilato de etilo⁵⁶. La primera vía intentada fue la modificación que supone la formación de la trifluoroacetamida¹⁰⁴ ya que a partir de la hidrólisis de ésta obtendríamos la amina primaria y por N-alquilación¹⁰⁵ se podrían obtener las aminas secundarias alélica y acetilénicas de la serie D. La azida **47** se obtuvo de forma prácticamente cuantitativa a través del cloruro de ácido, que no se aisló, del ácido **42**. La azida **47** se trató con ácido trifluoroacético calentando durante 20 h. Los intentos de obtener la amina **44** por hidrólisis de la trifluoroacetamida **48** no dieron resultado (Esquema 9).

Esquema 9



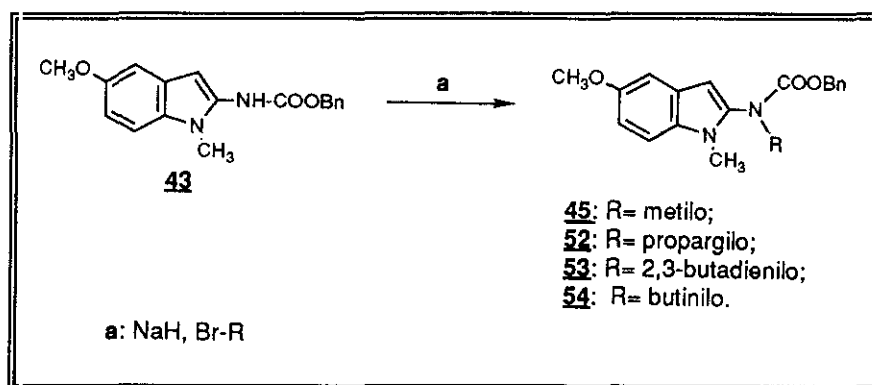
En su lugar se prepararon los carbamatos **43**, **49**, **50** y **51** (Esquema 9), utilizando la reacción de Curtius, para poder intentar otros métodos de hidrólisis. La degradación de Curtius se realizó directamente o con difenilfosforilazida¹⁰⁶ (Esquemas 8 y 9). Los mejores resultados se obtuvieron cuando se utilizaron cantidades equimoleculares de ácido carboxílico, trietilamina, difenilfosforilazida y el alcohol correspondiente usando como disolvente tolueno.

A partir del ácido **42** con *t*-butanol se obtuvo el carbamato **49** con un rendimiento del 70%. La hidrólisis de **49** se intentó en condiciones ácidas (HCl 2 N, entre temperatura ambiente y 60°C), básicas¹⁰⁷ y neutras¹⁰⁸, obteniéndose en todos los casos una mezcla compleja de productos.

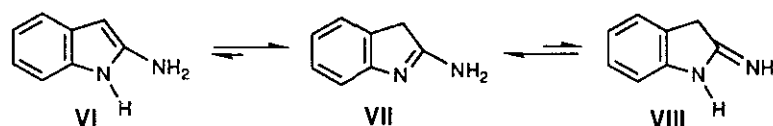
También se intentó la reducción del carbamato **49** con hidruro de litio y aluminio para obtener la N-metilamina **46**, sin éxito (Esquema 9). Se preparó, entonces el carbamato **51**, a partir del ácido **42** y etanol, esperando que éste sí se pudiera reducir a la N-metilamina **46**, como había sucedido en otros casos⁵⁶; sin embargo, no se obtuvo el resultado esperado.

El único procedimiento que permitió obtener la amina primaria **44** fue a partir del carbamato bencílico **43**, que por hidrogenación catalítica en presencia de cantidades estequiométricas de ácido clorhídrico condujo al hidrocloreto de la amina **44** (Esquema 8).

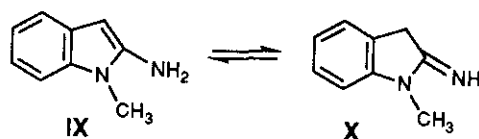
Esquema 10



La N-alquilación del carbamato **43** con NaH y el haluro correspondiente, dió lugar a los carbamatos **45**, **52**, **53** y **54** (Esquema 10); pero, sólo el uretano **45** tratado en las mismas condiciones que **43**, condujo a la N-metilamina **46** (Esquema 8). El resto de las aminas secundarias no se pudieron obtener; tampoco las terciarias por N-alquilación de **46**. Esto es posiblemente debido a la inestabilidad intrínseca de estos compuestos: los 2-aminoindoles se hidrolizan muy fácilmente, obteniéndose oxiindoles^{101a}. Se sabe que los 2-aminoindoles (VI) se presentan como 2-aminoindoleninas (VII), siendo esta forma tautomérica más estable que la de 2-iminoindolinas (VIII). La preferencia por el tautómero VII sobre VIII indica que la conjugación del anillo bencénico con el nitrógeno imino de la amidina es más favorable que la conjugación con el nitrógeno amino. Sin embargo, en los oxiindoles el tautómero

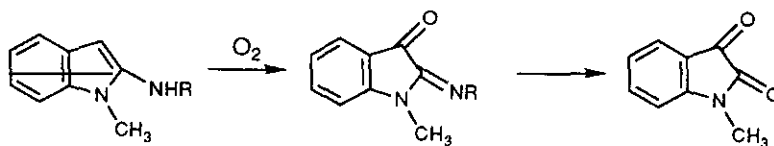


correspondiente a VIII es más estable¹⁰⁹. Al introducir un grupo metilo en la posición 1 del indol, cambia el equilibrio tautomérico. 2-Amino-1-metilindol (IX) se presenta como N-metil-2-iminoindolina (X)^{100b}. Este equilibrio tautomérico se ha demostrado que existe en



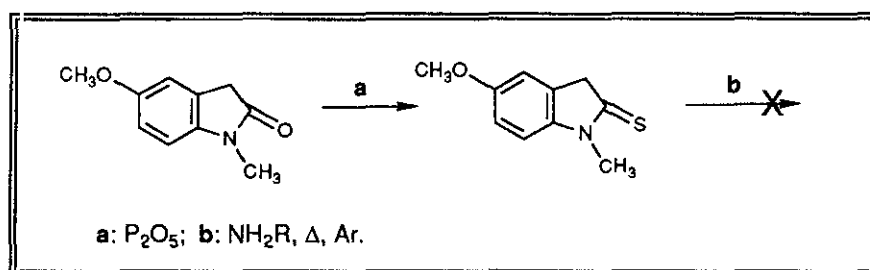
una gran variedad de 2-indolilaminas N-sustituidas mediante datos de ultravioleta y resonancia magnética nuclear de protón¹⁰³.

Además, estos compuestos se oxidan al aire muy fácilmente^{103,109}, dando derivados de isatina:



En un último intento de conseguir las aminas secundarias acetilénicas y alénicas, se preparó la (1-metil-5-metoxiindolil)-2-tiona¹¹⁰ a partir del 1-metil-5-metoxiindol¹¹¹ con pentasulfuro de fósforo, y se la hizo reaccionar con las aminas alénica y acetilénicas (propargilamina, 2,3-butadienilamina⁶⁹ y butinilamina⁷⁰), Esquema 11, siguiendo el procedimiento descrito para aminas alifáticas¹⁰³. El resultado de la reacción fue una mezcla de productos intratable.

Esquema 11



Los datos espectroscópicos y analíticos confirmaron la estructura propuesta para las aminas **44** y **46**. En el caso de la N-metilamina **46** se observó por RMN de protón la presencia de los dos tautómeros correspondientes con las estructuras **IX** y **X**. En el espectro de ¹H-RMN de **46** aparecen dos señales para el metilo unido al nitrógeno indólico

entorno a δ 3.82 (N-CH₃ tautómero correspondiente a **IX**) y δ 3.28 (N-CH₃), tautómero correspondiente a **X**). La intensidad de estas señales indica que la forma indólica predomina ligeramente.

Para la amina **44** sólo se observó la presencia del tautómero correspondiente a la forma indólica.

2.1.5.- PREPARACION DE LOS DERIVADOS DE 2-[2-(1-METIL-5-METOXIINDOLIL)] PROPILAMINA (68) (Serie E).

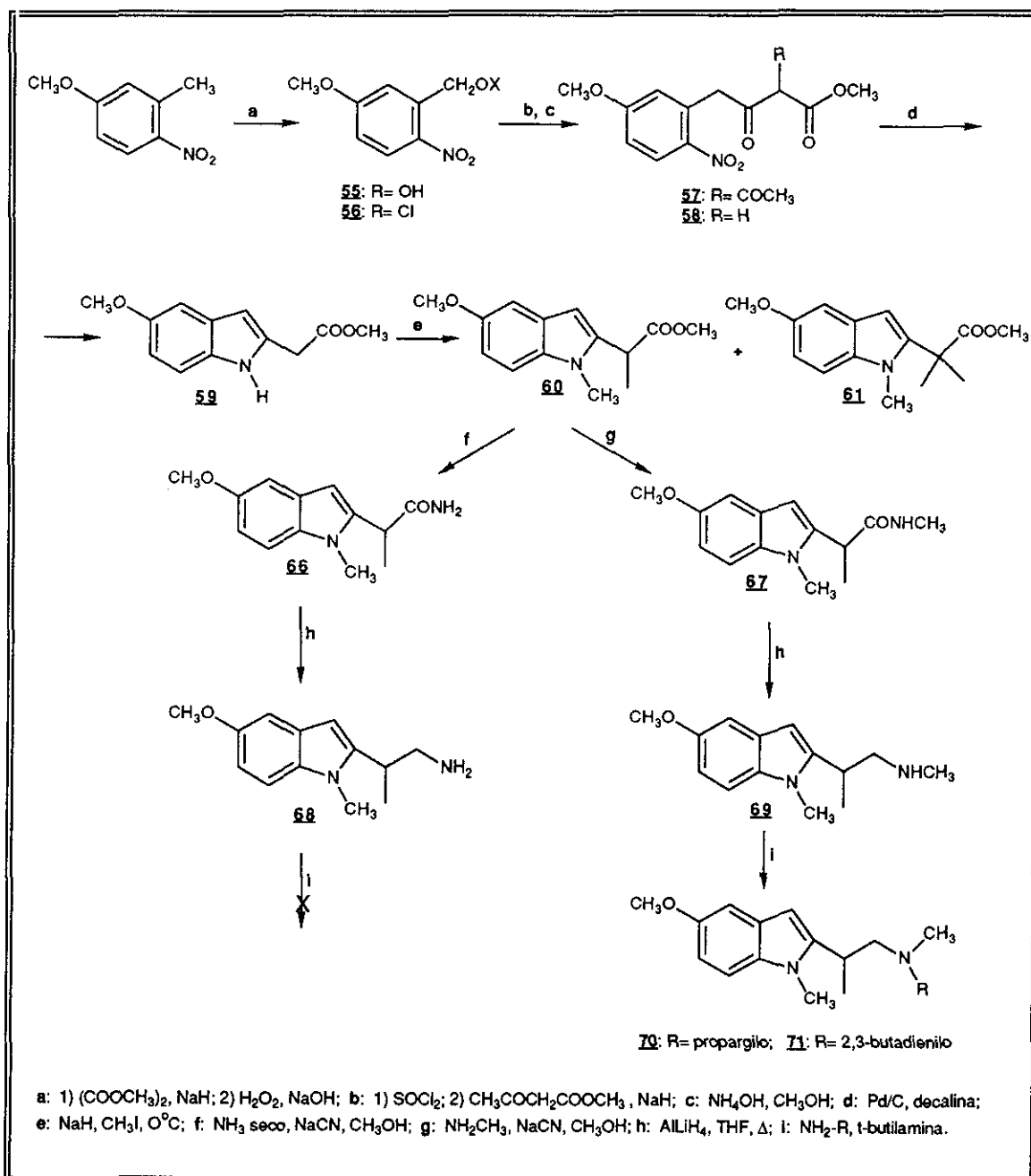
La preparación de esta serie se realizó según se muestra en el Esquema 12.

A partir del 3-metil-4-nitroanisól comercial, y siguiendo un procedimiento descrito¹¹² se llegó al producto **59**.

Sobre el éster **59** se intentó, en un primer momento, la N-alquilación regioselectiva¹¹³. La reacción de **59** con sulfato de dimetilo y carbonato potásico en atmósfera inerte dió el producto de N-alquilación **65** (Esquema 13) pero con bajo rendimiento (45%). La reacción de N-alquilación¹¹⁴ del éster **59** con butil-litio a -78°C, en atmósfera de argón, y yoduro de metilo dió una mezcla de productos: **65** (N-alquilación), **62** (C-alquilación) (Esquema 13) y **60** (C- y N-alquilación) (Esquema 12) en proporciones similares. Cuando se hizo reaccionar **59** con *t*-butóxido potásico, tanto en presencia de 18-éter corona-6 como catalizador¹¹⁵ como sin él, se produce la ruptura del éster dando, probablemente, el ácido correspondiente, que no se pudo aislar porque al intentar purificar el producto por cromatografía en columna se descarboxiló, aislandose 1,2-dimetil-5-metoxiindol¹¹⁶ (**63**), producto de N-metilación, y 2-metil-5- metoxiindol¹¹⁷ (**64**). En RMN de protón se observa un singlete a δ 3.8 correspondiente a N-CH₃ de **63** y en el espectro de **64** se observa un singlete a δ 2.2 que

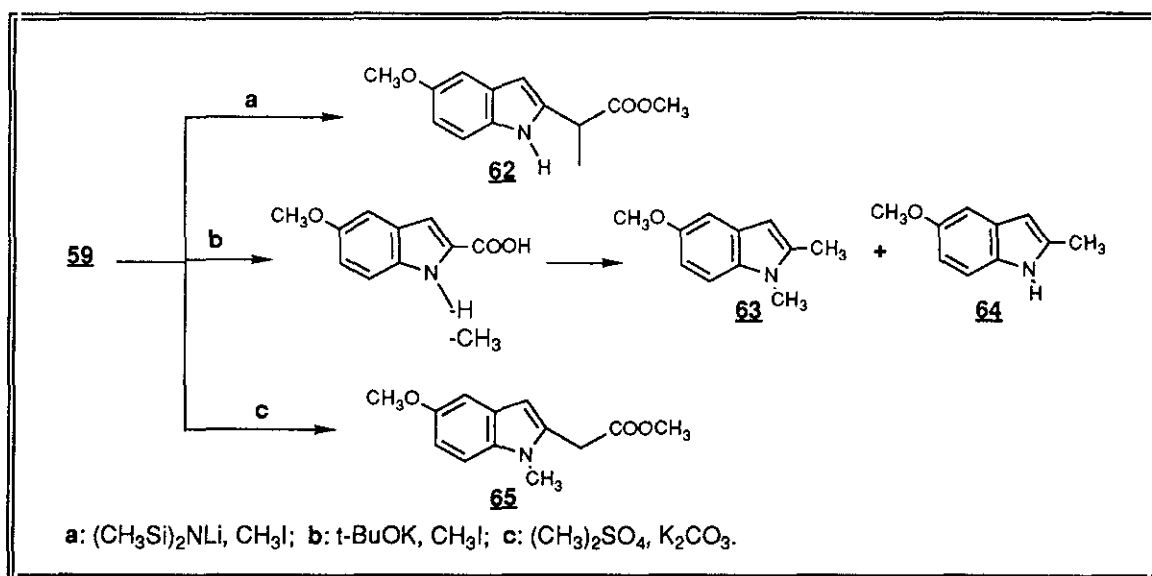
corresponde al metilo unido al anillo indolico en C-2 y un singlete ancho a δ 7.5 que corresponde al NH del indol (Esquema 13).

Esquema 12



Derivados indólicos con grupos funcionales similares, se habían N-metilado con NaH como base y yoduro de metilo como electrófilo en N,N-dimetilformamida a 0°C bajo argón¹¹⁸. En nuestro caso, y bajo las mismas condiciones, el producto mayoritario obtenido fue el de N- y C-dimetilación **60** (60%) y, también, se observó producto de N-metilación y C-dimetilación **61** (14%) [δ 3.84 (s, 3H, NCH₃), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.56 (s, 3H, COOCH₃), 1.67 (s, 6H, CH₃)] (Esquema 12). Se comprobó que al bajar la temperatura se favorecía la C-metilación. Incluso, cuando se puso a reaccionar el éster **59** con bistrimetilsililamido de litio a -78°C y yoduro de metilo¹¹⁹, se consiguió el producto de C-metilación **62** exclusivamente (Esquema 13).

Esquema 13



Otros intentos realizados para conseguir la N-alquilación fueron: a) formación de la sal de plata del indol con nitrato de plata y posterior reacción con yoduro de metilo¹²⁰. b) Formación del organoestanielidenderivado por tratamiento de **59** con óxido de tributilestaño, y adición del yoduro de metilo¹²¹. En estos dos últimos casos no se observó reacción.

Finalmente, a partir del éster N- y C-dimetilado **60** se obtuvo el resto de productos de la serie E. Las amidas **66** y **67** se prepararon por aminólisis catalizada por cianuro⁹⁹ del éster **60** con amoniaco y metilamina secos respectivamente. La reducción de estas con hidruro de litio y aluminio proporcionó la amina primaria **68** (56%) y la N-metilamina **69** (70%).

La amina **68** no se pudo N-alquilar con ninguno de los bromuros acetilénicos o alénico por el procedimiento habitual que venimos empleando⁵⁶, dando descomposición de la amina de partida en el transcurso de la reacción.

La amina **69**, por otra parte, se N-alquiló satisfactoriamente con bromuro de propargilo y de 2,3-butadienilo dando las aminas terciarias **70** y **71** con un rendimiento del 60% aproximadamente cada una (Esquema 12).

Los datos espectroscópicos y analíticos obtenidos para esta serie estan de acuerdo con las estructuras propuestas.

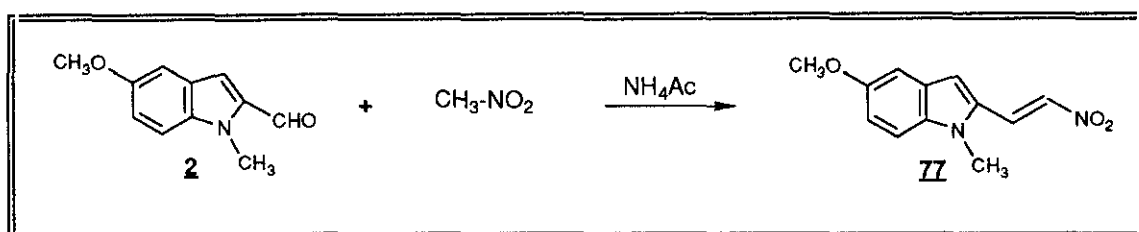
Aunque no se han podido sintetizar ningún miembro de las series F y G, a continuación se detallan los intentos realizados en este sentido.

2.1.6.- PREPARACION DE LOS DERIVADOS DE 2-[2-(1-METIL-5-METOXIINDOLIL)]ETILAMINA (Serie F).

1) Con los precedentes de la serie α -metil-2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)] etilamina (**20**), se preparó el nitrovinilderivado **77** por tratamiento del aldehido **2** con nitrometano (Esquema 14). Todos los intentos realizados para reducir el compuesto **77**: a) Hidruro de litio y aluminio, b) Hidrogenación catalítica de **77** en etanol a temperatura ambiente y presión

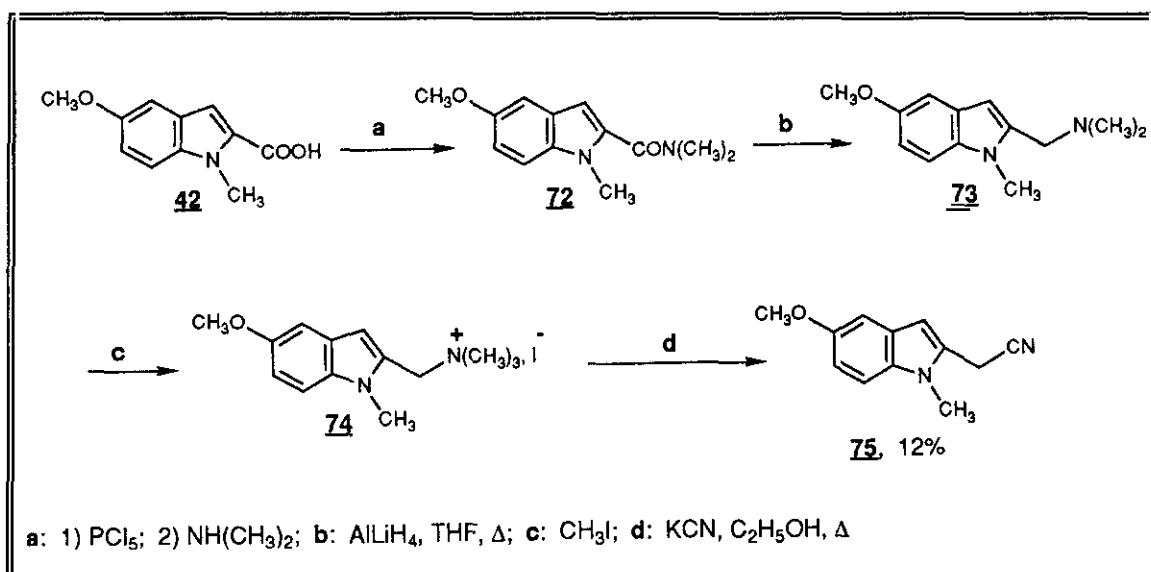
atmosférica con paladio sobre carbón, óxido de platino y Ni-Raney, condujo, en todos los casos, a una mezcla de productos intratable. Hay que destacar que el nitrovinil derivado **77** es poco estable y polimeriza con facilidad. En el espectro de RMN de protón del compuesto **77** se observó la presencia de los dos isómeros *Z* y *E* en una proporción 8:2 a favor del isómero *E* (δ (Ind-CH=) 8.1, d, $J = 13.5$ Hz, δ (=CH-NO₂) 7.5).

Esquema 14



2) Basándonos en la aplicación en síntesis de las sales de amonio cuaternarias como agentes alquilantes¹²², se preparó el yoduro de N,N,N-trimetil-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]amonio (**74**) adaptando un método ya descrito^{122b}. La secuencia sintética seguida se muestra en el Esquema 15.

Esquema 15

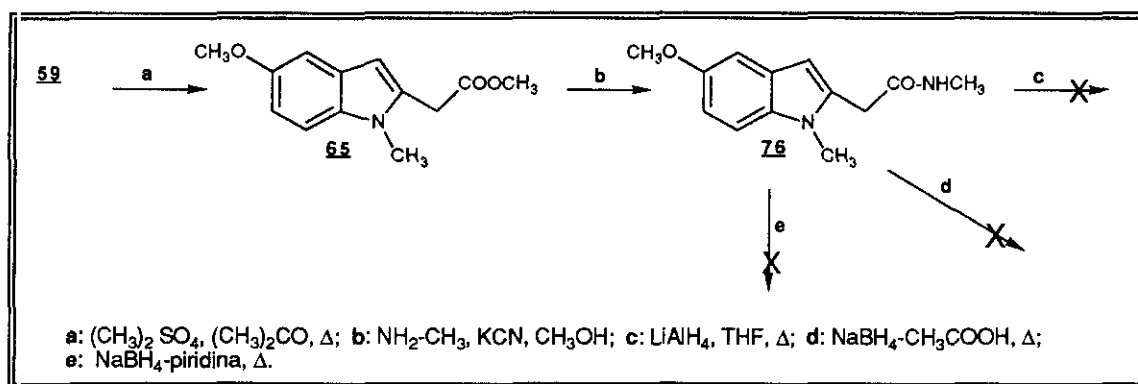


Cuando se trató **74** con cianuro potásico en gran exceso a reflujo de etanol¹²³ se obtuvo, después de largos tiempos de reacción, solamente un 12% de conversión. Con condiciones más drásticas de temperatura¹²⁴ usando como disolventes N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido, la reacción transcurrió con descomposición del producto de partida y posible dimerización.

3) Aunque la N-alkilación del éster **59** (Esquema 13) con sulfato de dimetilo transcurre con un rendimiento moderado (45%), en vista de los problemas de las vías anteriores, se optó por intentar la formación de la amida **76** (Esquema 16) del éster N-metilado **65** por reacción con metilamina seca catalizada por cianuro potásico⁹⁹, reacción que va con buen rendimiento.

Sin embargo, la reducción de la amida **76** (Esquema 16) no se consiguió con hidruro de litio y aluminio en THF a reflujo, obteniéndose una mezcla compleja de productos. Este agente reductor (AlLiH_4) había dado buenos resultados con otras amidas obtenidas por nosotros y descritas anteriormente [por ejemplo, **32** y **33** (Esquema 7), **66** y **67** (Esquema 13)].

Esquema 16

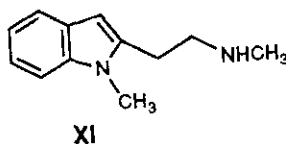


Existen una gran variedad de combinaciones que han demostrado actuar como buenos

agentes reductores de amidas a aminos como $\text{NaBH}_4\text{-TiCl}_4$ ^{125a}, $\text{NaBH}_4\text{-CoCl}_2$ ^{125b}, $\text{NaBH}_4\text{-SnCl}_4$ ^{125c}, diboranos^{125d}, $\text{NaBH}_4\text{-R}_2\text{SeX}_2$ ^{125e}, aunque hay que indicar una limitación, y es que existen, también, precedentes de posibles reducciones del anillo pirrólico del indol con este tipo de complejos¹⁰⁹. Nosotros intentamos la reducción con aciloxiborohidruro sódico¹²⁶ preparado a partir de una mezcla equimolecular de borohidruro sódico y un ácido carboxílico (ácido acético) en dioxano, y con la combinación borohidruro sódico-piridina¹²⁷, por ser los más fáciles de obtener y dar buenos resultados en la reducción de amidas a aminos, pero, sin embargo, en nuestro caso, no se observó reacción.

4) Ya que la reducción de la amida había dado problemas, pensamos que la reducción del éster **65** al aldehído correspondiente sería más fácil. A partir del aldehído se obtendría la imina que por hidrogenación conduciría a la amina buscada. Sin embargo, la reducción del éster con DIBAL dió una mezcla de productos que no se pudieron aislar y cuyo espectro de ¹H-RMN era similar al bruto obtenido en el caso de la reducción de la amida **76** (Esquema 16).

Todos estos resultados son sorprendentes, teniendo en cuenta que la N-metil-2-[2-(1-metilindolil)etilamina (XI) está descrita desde 1966¹²⁴, siendo la única diferencia la presencia del grupo metoxilo en posición 5 del anillo indólico¹²⁸.



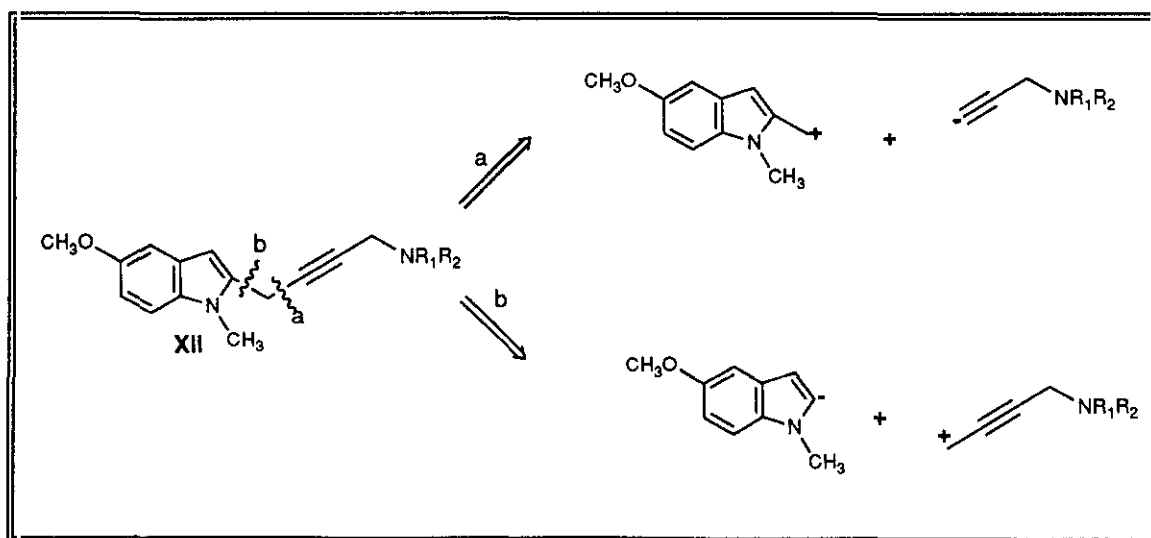
2.1.7.- PREPARACION DE LOS DERIVADOS DE 4-[2-(1-METIL-5-METOXIINDOLIL)]-2-BUTINILAMINA (Serie G).

Para la síntesis de la molécula XII pensamos que las dos desconexiones más convenientes serían a ó b, las cuales conducen además a productos fácilmente asequibles (Esquema 17).

La desconexión a supondría la reacción del alcohol 1 (Esquema 18) con el grupo hidroxilo convenientemente modificado para que pueda reaccionar con el anión acetiluro que incorporaría el triple enlace y el grupo amino protegido.

En la desconexión b se formaría el anión del indol en posición 2, el cual mediante una sustitución nucleófila en un haluro que lleve ya el triple enlace y el grupo amino protegido, daría la 4-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]-2-butinilamina (Esquema 19).

Esquema 17



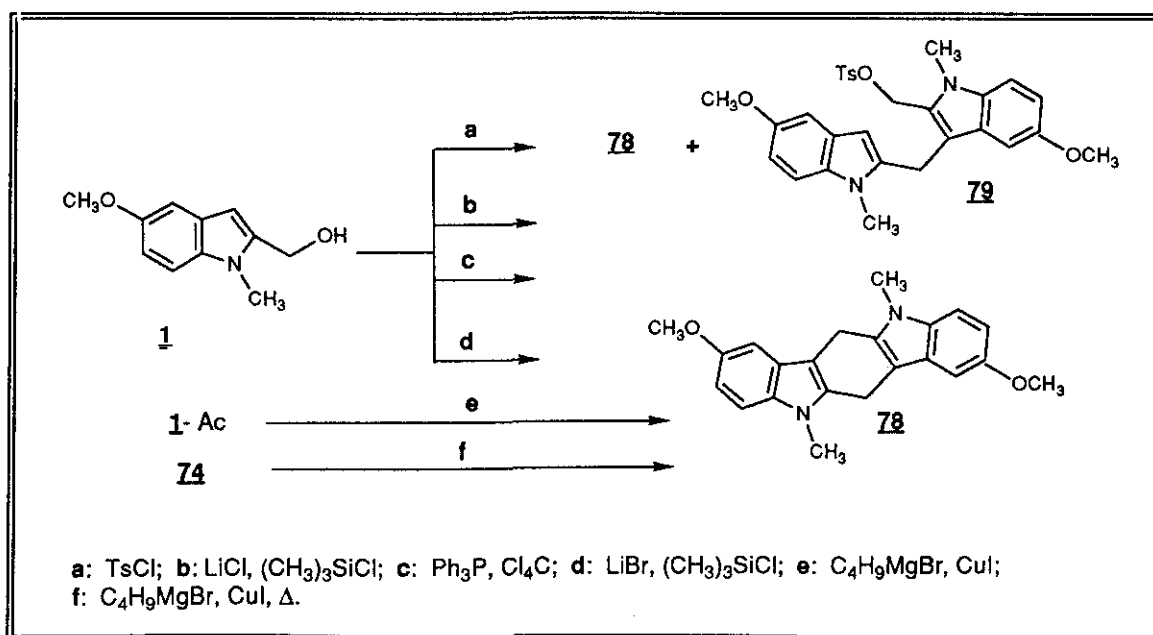
Desconexión a

El alcohol **1** se obtiene fácilmente a partir de 2-(1-metil-5-metoxiindolil)carboxilato de etilo⁵⁶ por reducción con hidruro de litio y aluminio. Sin embargo, todos los métodos convencionales usados para sustituir el grupo hidroxilo por un grupo tosilo, mesilo o por átomo de halógeno^{129,130}, no dieron resultado. En todos los casos el producto mayoritario obtenido fue el dímero **78**. En el caso de reacción con cloruro de tosilo se obtuvo también el producto **79** (Esquema 18) que presenta en el espectro de masas un pico base $m/e = 519$.

Dado que el grupo acetoxilo cuando ocupa posiciones alílicas o bencílicas pueden ser desplazado por reactivos de Grignard¹³¹ en presencia de catalizadores como LiCuCl_4 ¹³² y ICu , se preparó el acetil derivado de **1** obteniéndose, en estas condiciones de reacción, el posible producto de ataque en la posición 3 del indol y el dímero **78** respectivamente (Esquema 18).

También se hizo reaccionar el yoduro de N,N,N-trimetil-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]amonio (**74**) con el reactivo de Grignard correspondiente, pero el producto obtenido fue el dímero **78** (Esquema 18).

Esquema 18



El espectro de masas nos permitió esclarecer la estructura de este dímero, siendo el valor del pico base $m/e = 344$, apareciendo un pico a $M^+ - 172$ (6.03) que corresponde a la ruptura del dímero en los dos monómeros.

Además, también encontramos problemas en el otro intermediario, ya que estando el grupo amino protegido con el grupo ftalimido¹³³, cuando se intentó formar el anión correspondiente con el reactivo de Grignard o sal de litio correspondiente se producía el ataque¹³⁴ al grupo carbonílico de la ftalimida.

Estos problemas nos hicieron abandonar esta vía e intentar la desconexión b.

Desconexión b

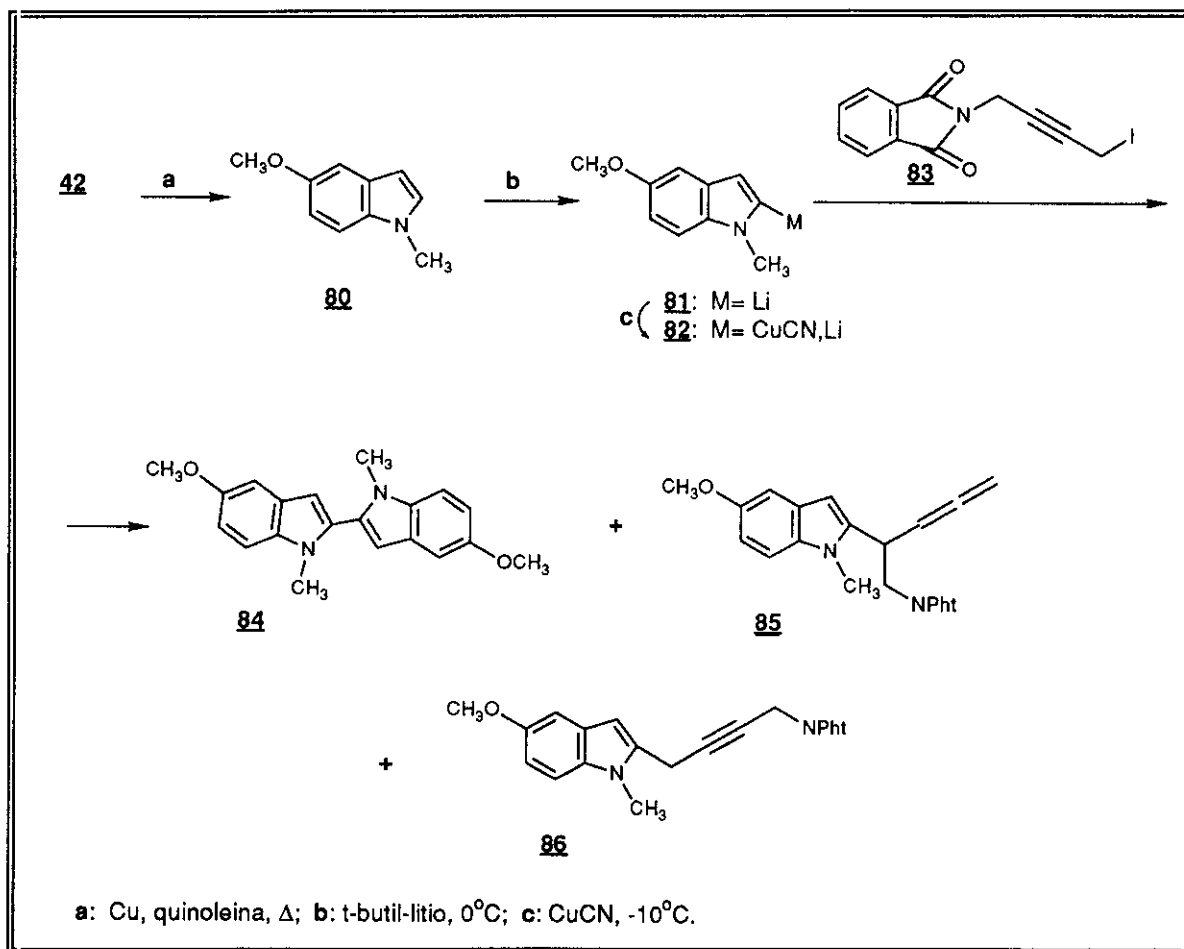
El ácido 2-(1-metil-5-metoxiindolil)carboxílico (**42**) se descarboxila por calefacción en quinoleína y en presencia de cobre metálico bajo argón dando el 1-metil-5-metoxiindol (**80**) con un rendimiento del 78% (Esquema 19).

La litiación de 1-metil-5-metoxiindol (**80**) con *n*-butil-litio a reflujo de éter etílico no es selectiva, obteniéndose una mezcla de 3 productos correspondientes al ataque en las posiciones 2-, 4- y 6- del anillo indólico en una proporción 4:5:1¹³⁵. Sin embargo, se consiguió litiar la posición 2- selectivamente usando *t*-butil-litio a 0°C, con un rendimiento del 39% para el 2-(1-metil-5-metoxiindolil)litio (**81**)¹³⁵ (Esquema 19).

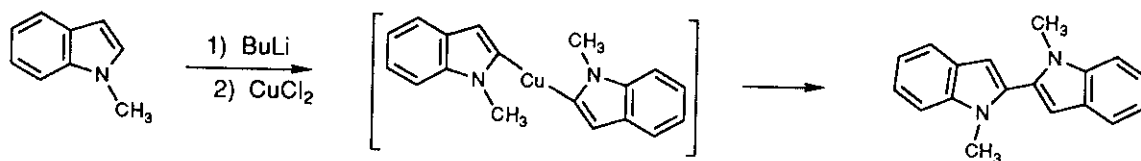
Para conseguir que **81** reaccionara con el yododerivado **83** fue necesario potenciar la nucleofilia del 2-indolil-litio **81**, recurriéndose al organocuprato correspondiente **82**, debido a la conocida nucleofilia de estos reactivos organometálicos y su utilización en la formación de enlaces carbono-carbono¹³⁶. El tratamiento de **81** con CuCN en THF y en atmósfera inerte conduce a **82**, que reacciona con la *N*-ftalimido-4-yodo-2,3-butinilamina (**83**). El compuesto **83** se obtuvo después de tratar con NaI el cloderivado correspondiente, que a su vez se

obtuvo a partir de 1,4-dicloro-2-butino¹³⁷ y ftalimida potásica¹³⁸. El resultado de la reacción fueron los productos **84**, **85** y **86** en una proporción 1:2.7:4 (Esquema 19).

Esquema 19



El producto **84** corresponde al producto de acoplamiento debido a la propiedad del cobre a actuar como agente promotor de este tipo de acoplamientos¹³⁹. Los compuestos **85** y **86** son los productos de adición 1,4- y 1,2-, respectivamente.



Desgraciadamente la hidrazinolisis de **85** y **86** que daría las correspondientes aminas primarias no dió el resultado deseado.

Se pensaron en otras vías alternativas como a) funcionalización del grupo metilo de 2-metilindoles generando directamente el C,N-dianión¹⁴⁰, b) reacción con bromuro de propargilo C-protégido, desprotección y reacción con un síntón equivalente a "CH₂-NH₂" como el N-trifenilfosforiliden-1-(benzotriazol-1-il)metilamina¹⁴¹, o el N,N-bis(trimetilsilil)metoximetilamina ((Me₃Si)₂NCH₂OMe)¹⁴³; pero se introducían más pasos de síntesis que unido al bajo rendimiento con que se produce la litiación en posición 2- selectivamente de 1-alquilindoles, hace que la síntesis sea poco atractiva.

La estructura de **84**, **85** y **86** se confirmaron por espectroscopía de masas, RMN de protón y RMN de ¹³C (Parte experimental).

Figura 10: Compuestos estudiados como inhibidores de MAO

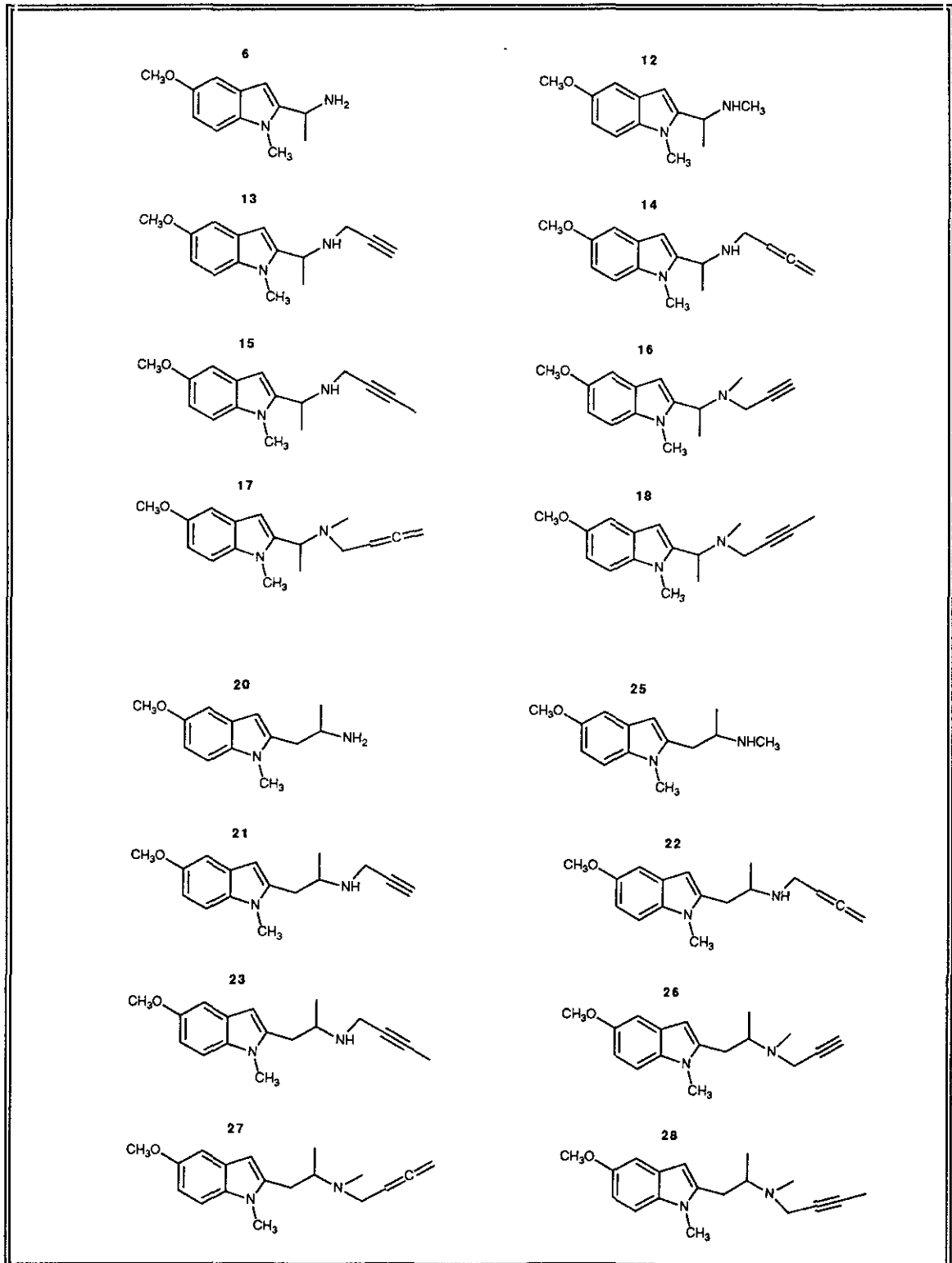
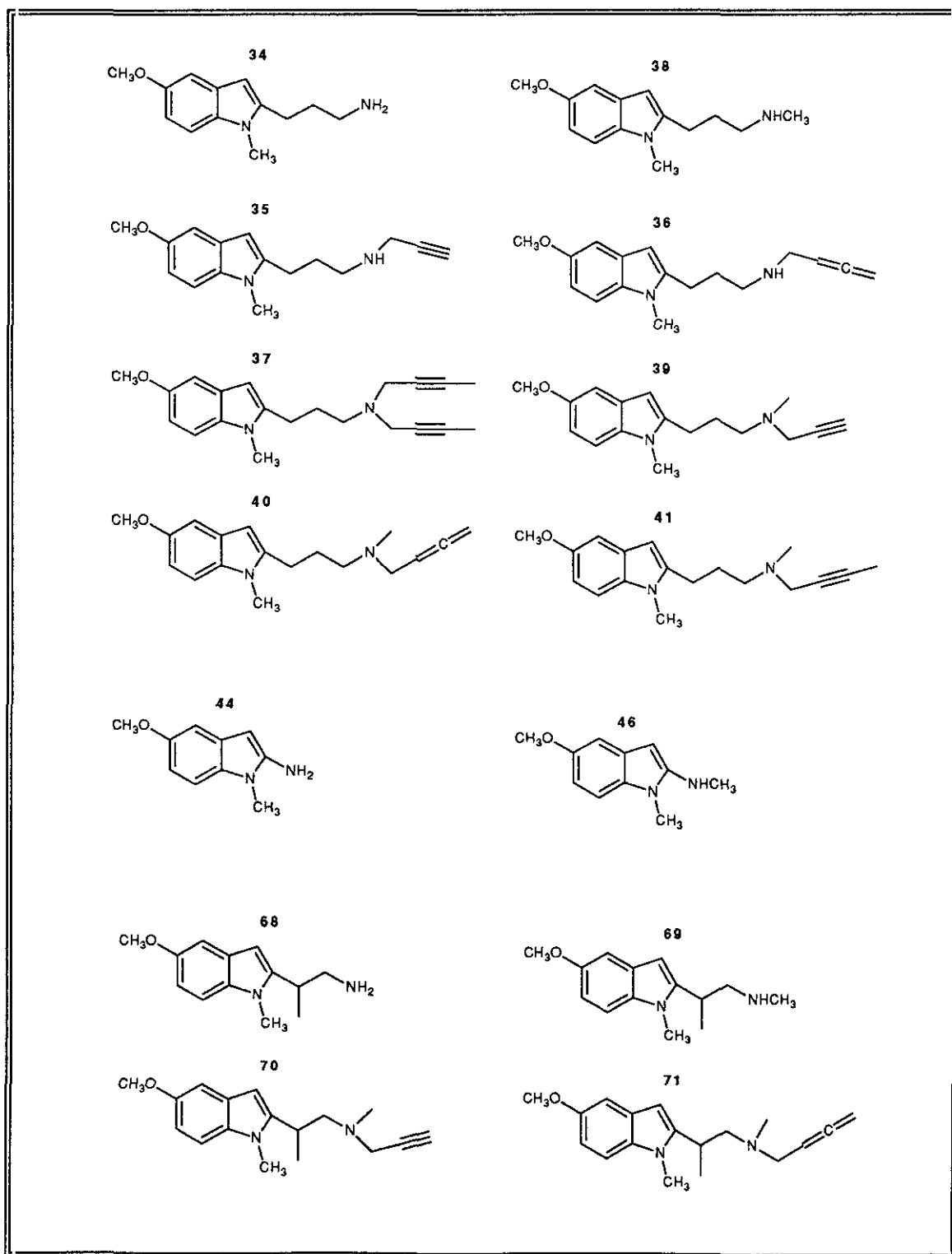


Figura 10 (continuación)



2.2.- Estudios *in vitro* de la inhibición de MAO-A y MAO-B

Desde que en 1928 se descubrió la oxidación enzimática de la tiramina a *p*-hidroxi-fenilacetaldehído¹⁴³, se han desarrollado un gran número de métodos basados en la determinación tanto de la desaparición de cualquiera de los sustratos como de la aparición de cualquiera de los productos de la reacción catalizada por MAO.

Los procedimientos usados en este trabajo para la determinación de la actividad de MAO fueron espectrofotométricos e isotópicos. Para un estudio más exhaustivo de todos los métodos, puede consultarse la revisión realizada por Tipton y Youdim¹⁴⁴.

Los métodos espectrofotométricos se basan en la medida de los cambios de absorbancia a una determinada longitud de onda producidos durante la reacción enzimática. En nuestro caso, dicha medida puede realizarse directamente siguiendo la variación de la absorbancia al ser oxidada la amina al correspondiente aldehído. Este método directo fue desarrollado por Tabor y cols.¹⁴⁵ usando benzilamina como sustrato. Nosotros lo empleamos para la estandarización de las distintas preparaciones y el control de la actividad de MAO durante su almacenamiento.

Los métodos isotópicos son los más usados debido a su alta sensibilidad, aplicabilidad a extractos crudos de tejidos y disponibilidad de un amplio número de sustratos de MAO marcados radiactivamente.

La reacción enzimática se realiza incubando la enzima con la amina marcada durante un período fijo de tiempo, tras el cual la reacción se corta y se separa el aldehído formado de la amina sin reaccionar, determinándose su concentración por contaje de centelleo líquido. Debido a que el aldehído que se forma por acción de MAO puede sufrir transformaciones posteriores en el medio de reacción como la oxidación en presencia de aire al correspondiente ácido (en el caso de utilizar extractos crudos de tejidos, acelerada por la existencia en éstos

de aldehído-deshidrogenasa y NAD^+), o reducción al correspondiente alcohol (por acción de la alcohol-deshidrogenasa en presencia de NADPH), es necesario poder separar todos los metabolitos marcados de la amina sin reaccionar. El pH va a dar la pauta para esta separación, pues a pH bajos la amina se encuentra cargada positivamente (la reacción enzimática se corta añadiendo ácido cítrico 2.5 M), no ocurriendo así con el aldehído, alcohol o ácido¹⁴⁶, que van a poder extraerse en un disolvente orgánico¹⁴⁷ inmiscible con el agua, en el que la amina cargada es insoluble. Empleamos una mezcla tolueno/acetato de etilo 1:1 por ser aplicable a una gran cantidad de aminas usadas comúnmente como sustratos^{146-147c}.

Los compuestos **6**, **12-18**, **20-23**, **25-28**, **34-41**, **44**, **46** y **68-71** (Fig. 10), así como los inhibidores clorgilina (selectivo para MAO-A) y *l*-deprenil (selectivo para MAO-B), se estudiaron *in vitro* como inhibidores de MAO con tiramina como sustrato (común para las dos formas de MAO) usando una adaptación de los métodos isotópicos desarrollados por Wurtzman y Axelrod^{147a} y Otsuka y Kobayashi^{147b}.

La MAO mitocondrial de cerebro bovino se preparó de la forma descrita por Reynolds y cols.¹⁴⁸ y se dispersó en tampón fosfato 5mM pH 7.3 a 4°C, obteniéndose preparaciones de aproximadamente 24 mg/ml de proteína determinada por el método de microbiuret¹⁴⁹ y 50 UT/ml de actividad enzimática para MAO-B determinada por el método de Tabor¹⁴⁵.

En las condiciones empleadas durante los ensayos de inhibición se comprobó que se medían velocidades iniciales de formación de producto, ya que se obtenía una buena linealidad en la formación de éste frente al tiempo de reacción, para tiempos inferiores a 30 min (representando el número de cuentas por minuto (CPM) obtenidas frente al tiempo de incubación. Fig. 11), y frente a la concentración de enzima empleada (Fig. 12) usando tiramina como sustrato.

En el caso de los inhibidores incorporados a la mezcla de reacción en DMSO (**6**, **15**,

23, 26 y 28), por su baja solubilidad en agua, la proporción⁵⁶ de DMSO debía de ser, a lo sumo, un 4% v/v en la mezcla de reacción.

Figura 11: Linearidad en la formación de producto frente al tiempo de reacción.

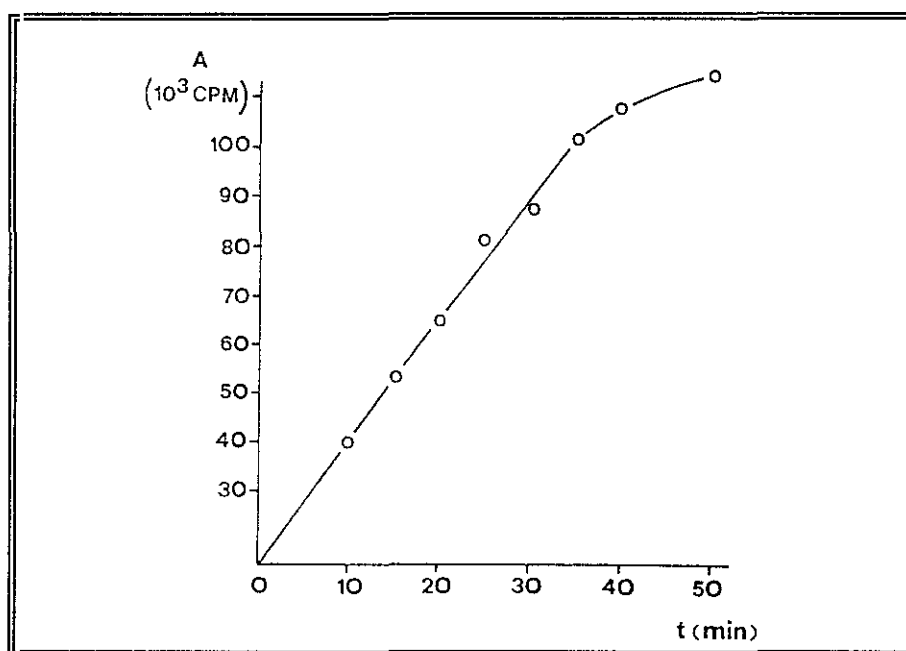
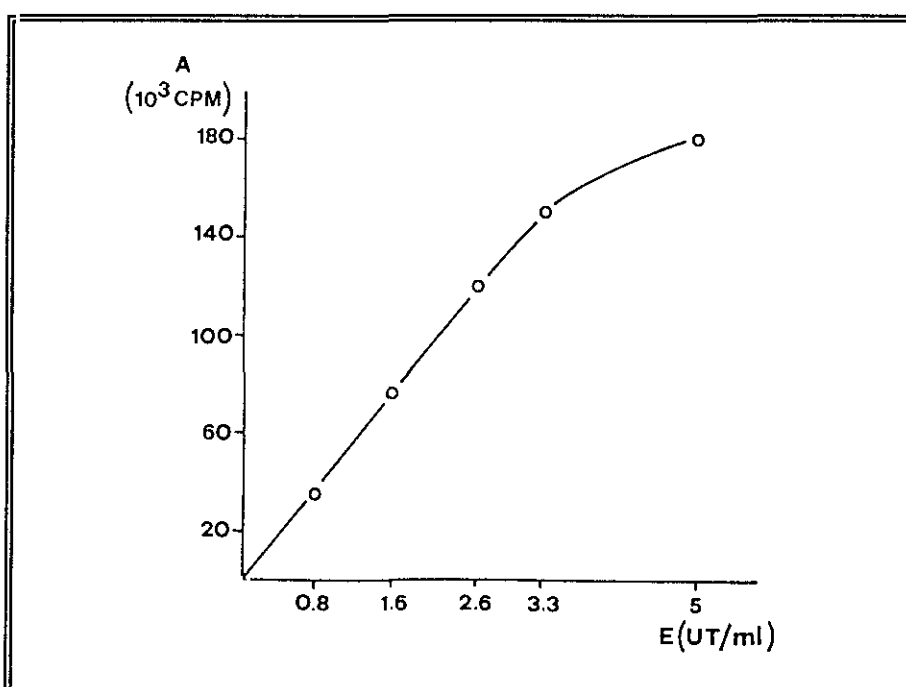
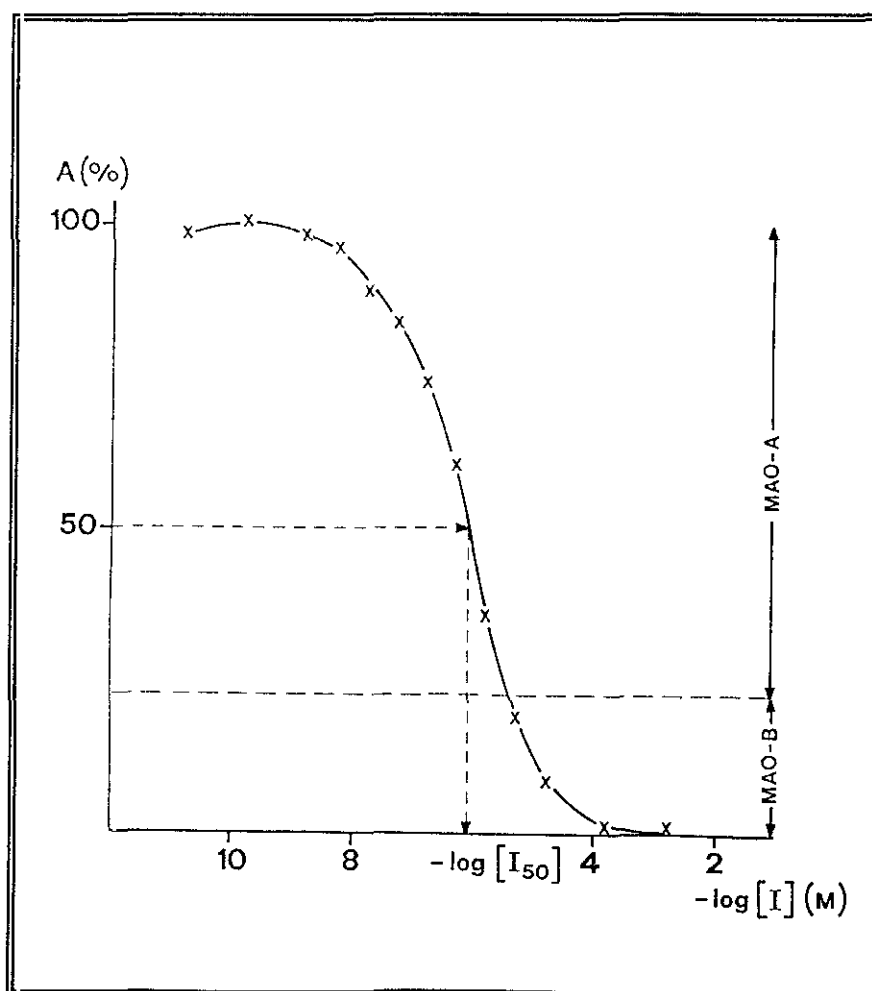


Figura 12: Linearidad en la formación de producto frente a la concentración de enzima usada.



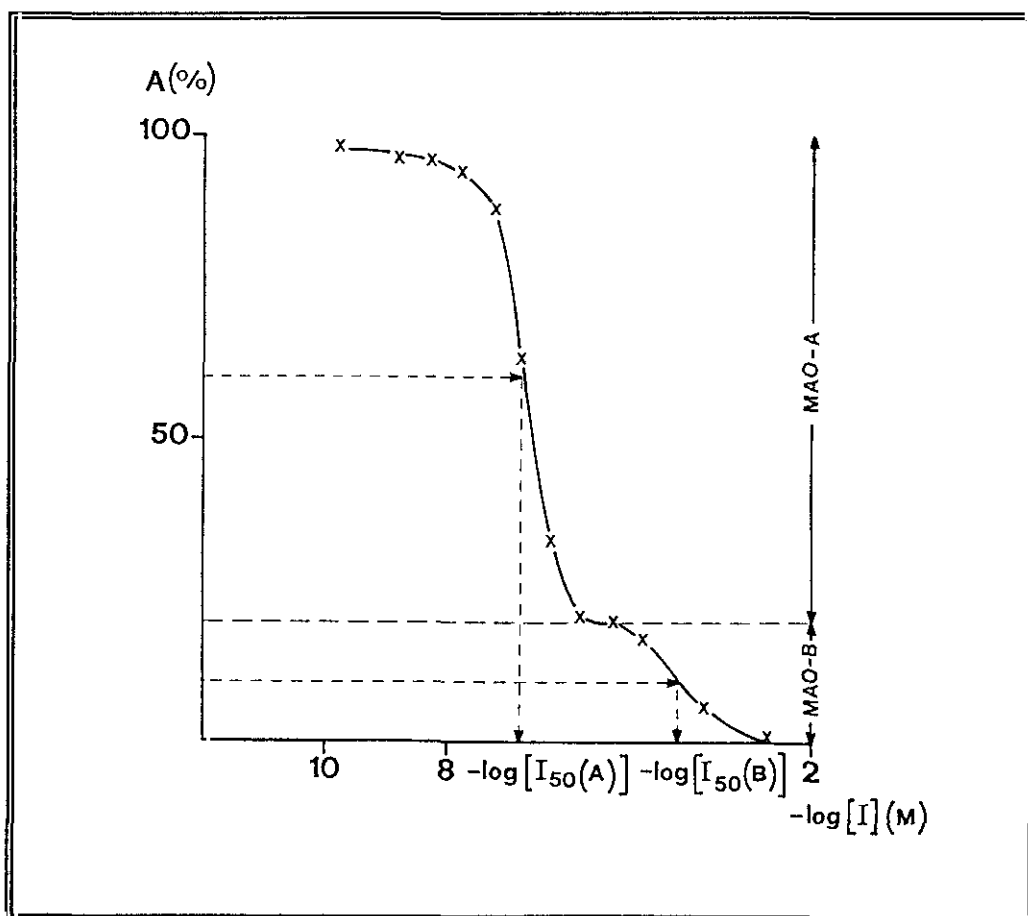
Las concentraciones molares de inhibidor que producen un 50% de inhibición (I_{50}) se determinaron gráficamente, a partir de las curvas obtenidas al representar los porcentajes de actividad residual, calculados restando los blancos de todas las medidas de actividad y tomando como 100% la actividad enzimática no inhibida, frente al $-\log$ de la concentración de inhibidor en la mezcla de reacción con tiramina como sustrato. Las Figuras 13 y 14 representan unos de estos diagramas, uno para un producto no selectivo (27, Fig. 13) y otro selectivo para MAO-A (71, Fig. 14).

Figura 13: Inhibidor no selectivo (Compuesto 27)



En los ensayos realizados se incluyó una sonda de clorgilina con una concentración a la cual MAO-A está inhibida, mientras MAO-B no ha sido todavía inhibida. Esto permite conocer la proporción de MAO-A y MAO-B en cada ensayo. Se observó que las preparaciones mitocondriales de cerebro bovino empleadas contenían siempre entorno a un 25% de actividad correspondiente a MAO-B y un 75% de actividad correspondiente a MAO-A. Los experimentos realizados con clorgilina y *l*-deprenil como inhibidores se utilizaron, también, como término de comparación de la selectividad con nuestros compuestos.

Figura 14: Inhibidor selectivo para MAO-A (Compuesto 71)



Cada ensayo se realizó con preincubación y sin preincubación de la mezcla enzimática para distintas concentraciones de inhibidor, los resultados obtenidos de comparar los valores de actividad residual obtenidos en ambos casos nos dan una idea de si se trata de un inhibidor potencialmente reversible o irreversible (Tabla 6).

Tabla 6: Valores de actividad residual con preincubación y sin preincubación

n°	[I] (μ M)	C.P. ^a (%)	S.P. ^b (%)	n°	[I] (μ M)	C.P. ^a (%)	S.P. ^b (%)
6	130	19	19	28	0.41	65	72
12	130	43	49	34	1.3	84	85
13	0.41	53	79	38	1.3	66	66
14	0.013	72	100	35	130	8	20
15	0.41	78	95	36	1.3	66	78
16	0.41	12	32	37	1.3	95	100
17	0.013	50	72	39	1.3	23	36
18	0.41	10	23	40	1.3	86	91
20	0.41	78	85	41	1.3	72	86
25	130	33	41	44	1.3	42	38
21	0.41	95	100	46	1.3	36	38
22	0.41	43	73	68	1.3	97	100
23	130	39	47	69	1.3	96	100
26	0.41	67	82	70	1.3	55	78
27	0.41	60	79	71	1.3	21	34

^a: % de actividad residual en ensayo realizado con preincubación. ^b: % de actividad sin preincubación.

De los datos recogidos en la Tabla 6 se puede establecer una primera diferencia entre los compuestos estudiados que hace que se puedan formar dos grupos: 1) los derivados alénicos y acetilénicos (13-18, 21-23, 26-28, 35-37, 39-41, 70 y 71) y 2) las aminas primarias y N-metilaminas (6, 12, 20, 25, 34, 38, 44, 46, 68 y 69). De acuerdo con lo esperado, los derivados alénicos y acetilénicos son potencialmente inhibidores irreversibles mientras que los no alénicos y no acetilénicos son reversibles. En la Tabla 6 se recoge solamente el valor de la concentración de inhibidor ([I]) a la cual la diferencia en los valores de actividad residual entre los ensayos realizados con y sin preincubación fue más significativa.

Tabla 7: Valores de I_{50} de la inhibición de MAO-A y MAO-B de las (1-metil-5-metoxiindolil)metilaminas⁵⁶.

Comp.* n°	I_{50} (μ M) MAO-A	I_{50} (μ M) MAO-B	I_{50} -B/ I_{50} -A
40	18	18	1
41	130	130	1
50	0.021	45	2100
54	0.022	0.4	180
52	0.13	79	610
53	4.0	>5.0	>130
56	0.0089	0.89	100
58	0.0054	0.5	93
57	0.036	0.036	1

* Numeración del trabajo original. Orden de los derivados alénicos y acetilénicos: propargilo, 2,3-butadienilo y 2-butinilo.

Todos los compuestos ensayados mostraron ser inhibidores de MAO, no selectivos o selectivos para la forma A, no existiendo ninguno que lo fuese para la forma B.

Los valores de I_{50} obtenidos, incluyendo la clorgilina y el *l*-deprenil, se recogen en la Tabla 8; así como, una medida de la selectividad determinada como el cociente de las I_{50} para ambas formas de MAO ($I_{50}(\text{MAO-B})/I_{50}(\text{MAO-A}) = B/A$).

Las aminas primarias (**6**, **20**, **34**, **44** y **68**) y N-metilaminas (**12**, **25**, **38**, **46** y **69**) (Fig. 10) son inhibidores débiles de MAO y, comparándolos con los valores de I_{50} de los derivados descritos con anterioridad en nuestro laboratorio⁵⁶ (**40** y **41**, Fig. 15 y Tabla 7), siguen un comportamiento similar, siendo inhibidores más débiles las N-metilaminas (**12**, **25** y **69**) que las aminas primarias correspondientes (**6**, **20** y **68**). Sin embargo, en el caso de elongación de la cadena sin ramificación (**34** y **38**) y acortamiento de la misma (**44** y **46**), se encuentra un comportamiento contrario. Estas aminas (**34**, **38**, **44** y **46**) se las puede considerar inhibidores moderados, e incluso potentes (**44** y **46**), de MAO. Una posible explicación a la mayor potencia de inhibición en el caso de **34** y **38** puede ser a la preferencia de MAO-B por metabolizar aminas de cadena alifática³⁰, lo cual hace que la curva tenga una caída más rápida, obteniéndose una concentración molar menor cuando se ha producido el 50% de inhibición. Pero en el caso de las aminas **44** y **46** creemos que esto se debe a la inestabilidad propia de estos compuestos (2.1.4 Serie D, pag. 38) y que alguno de los productos de su "descomposición" sean capaces de inhibir a la MAO, como puede ser el caso de la isatina y 2-oxiindoles, los cuales están relacionados con los 2-aminoindoles (2.1.4.-Serie D, pag. 38-39) y se ha demostrado que actúan como inhibidores de MAO¹⁵⁰.

Todos los derivados alénicos y acetilénicos son inhibidores potentes de MAO, con I_{50} desde 10 μM a 0.01 μM .

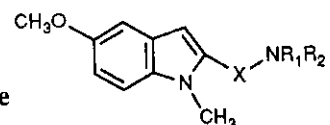


Tabla 8: Valores de I_{50} de la inhibición de MAO-A y MAO-B de


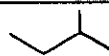

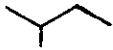
X	Compuesto		I_{50} (MAO-A)	I_{50} (MAO-B)	B/A
	n°		(μ M)	(μ M)	
					
	6		14	14	1
	12		80	80	1
	13		0.4	0.4	1
	14		0.016	2.0	125
	15		2.0	2.0	1
	16		0.1	0.1	1
	17		0.016	0.016	1
	18		0.012	0.012	1
					
	20		25	25	1
	25		63	63	1
	21		7.9	7.9	1
	22		0.079	40	506
	23		0.0126	0.0126	1
	26		0.89	0.89	1
	27		0.80	0.80	1
	28		1.58	1.58	1

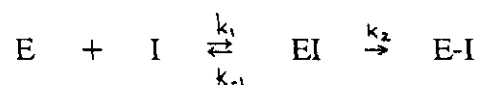
Tabla 8 (continuación)

X	Compuesto n°	I ₅₀ (MAO-A) (μM)	I ₅₀ (MAO-B) (μM)	B/A
				
	34	11	11	1
	38	3.1	3.1	1
	35	7.9	7.9	1
	36	3.1	3.1	1
	37	310	310	1
	39	0.16	12	75
	40	11	11	1
	41	3.5	3.5	1
—				
	44	1.6	1.6	1
	46	0.79	0.79	1
				
	68	39	39	1
	69	100	100	1
	70	1.2	316	263
	71	0.16	63	393
	Clorgilina	0.0053	4.5	849
	<i>l</i> -Deprenil	1.3	0.01	0.0076

Como ya esperabamos, el compuesto **37**, resultante de la N-bisalquilación, es poco potente y no selectivo, lo que puede relacionarse con factores estéricos dentro del centro activo de ambas isoenzimas⁵⁶.

De todos los derivados alénicos y acetilénicos ensayados sólo cinco de ellos mostraron una selectividad significativa (**14**, **22**, **39**, **70** y **71**). La inhibición es potencialmente irreversible (Tabla 6), y su forma de actuar es como inhibidores suicidas reaccionando para formar aductos covalentes con la posición 5 del anillo de flavina⁵⁰ (Fig. 5) en el caso de los derivados acetilénicos, mientras que los derivados alénicos lo hacen con las posiciones N(5) y C(4a) del FAD⁵¹ (Fig. 6), como se comentó en la introducción. Debido a que las estructuras de los aductos que se forman con MAO-A y MAO-B son similares, la selectividad del inhibidor debe venir determinada por factores cinéticos¹⁵¹.

La vía de inhibición de estos compuestos implica una combinación reversible inicial del inhibidor (I) con la enzima (E), este complejo no covalente formado (EI) evoluciona para formar un enlace covalente enzima-inhibidor (E-I):



Entonces, la selectividad del inhibidor hacia una u otra forma de la enzima será resultado de las diferencias en sus afinidades para la combinación reversible con la enzima y/o diferencias en las velocidades de reacción para formar aductos covalentes o de la combinación de ambos efectos.

Comparando los valores de I_{50} de los compuestos **13-15** y **35-36** (Fig. 10) con los valores obtenidos para las aminas secundarias alénicas y acetilénicas **50**, **54** y **52** (Fig. 15, Tabla 7), descritas con anterioridad en nuestro laboratorio⁵⁶, se observa que I_{50} para MAO-A aumenta ligeramente (**13**, **15**, **35** y **36**) o se mantiene del mismo orden (**14**), mientras que los

valores de I_{50} para MAO-B disminuyen apreciablemente (Tabla 8). Conjugando estos dos efectos se observa, de forma general, una pérdida de selectividad; con la excepción del compuesto **14** el cual presenta una relación $B/A = 125$.

Las aminas alénicas y acetilénicas terciarias **16-18** y **39-41** muestran un compartimiento similar a las secundarias anteriormente mencionadas. Se produce un aumento en los valores de I_{50} para MAO-A (**39-41**) o se mantienen de la misma magnitud (**16-18**). Sin embargo, los valores de I_{50} para MAO-B disminuyen claramente en el caso de las aminas **16-18** y de una forma menos acusada en las **39-41**. La amina **39** mostró selectividad para MAO-A (Tabla 8).

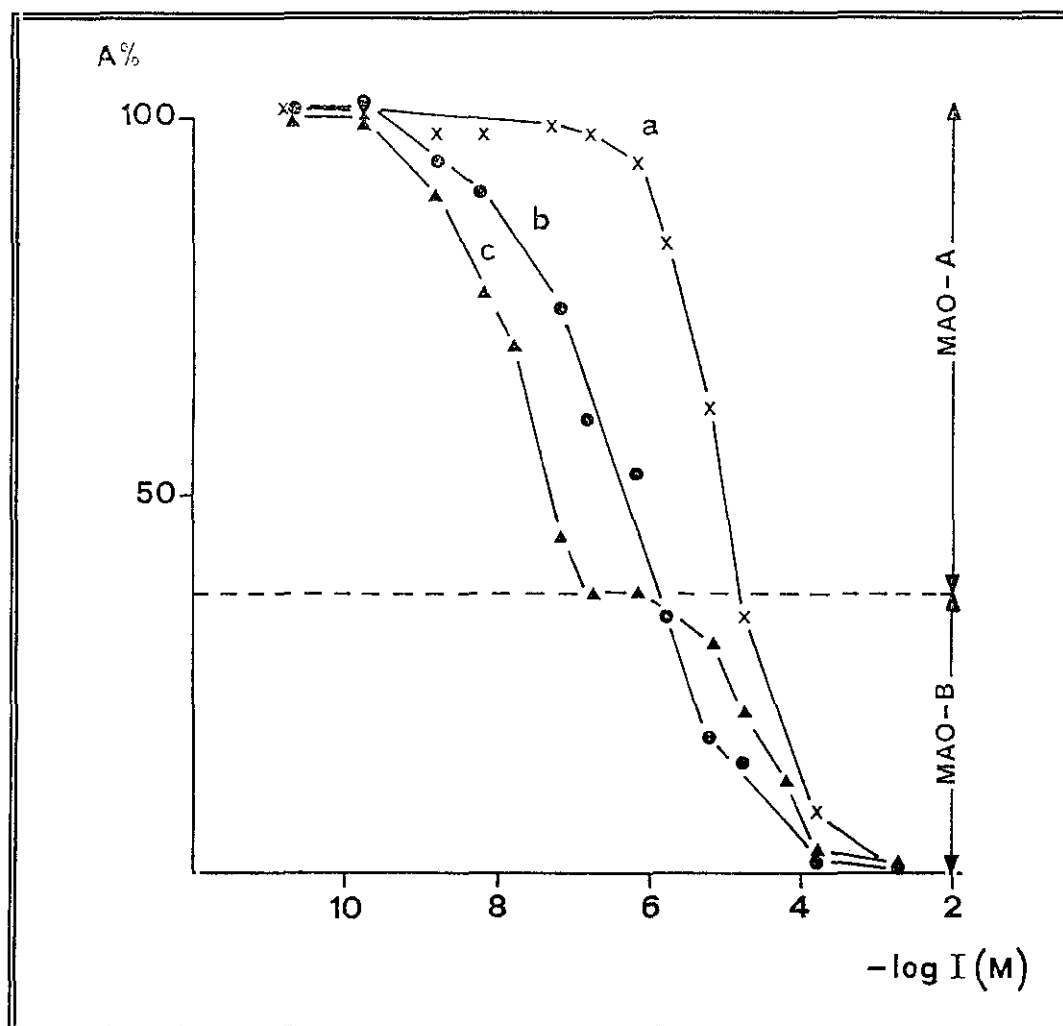
Parece, por tanto, que la introducción de un α -metilo y la elongación de la cadena en un inhibidor de MAO-A, como lo son los productos anteriormente descritos en nuestro laboratorio⁵⁶, producen inhibidores no selectivos debido a que estas modificaciones aumentan la potencia como inhibidor de MAO-B. En la Figura 16 se muestran las curvas obtenidas para **13** y **35** comparándola con el compuesto N-propinil-2-(1-metil-5-metoxiindolil)metilamina (**50**)⁵⁶.

Las aminas alénicas y acetilénicas de las series de dos átomos entre el anillo indólico y el grupo amino con ramificaciones en α respecto al grupo amino (**21-23** y **26-28**) ó β respecto al grupo amino, de las que sólo se obtuvieron las aminas terciarias **70** y **71**, fueron las que presentaron mayor selectividad para MAO-A.

Las aminas secundarias **21-23** mostraron un comportamiento similar al que tenían las aminas derivadas de la 2-(1-metil-5-metoxiindolil)metilamina (Tabla 7) descritas en nuestro laboratorio⁵⁶, hay que destacar que los buenos resultados en potencia y selectividad que daba el N-propargil derivado en la serie de la 2-(1-metil-5-metoxiindolil)metilamina (**50**, Fig. 15) se ha perdido en el producto **21**, sin embargo, el compuesto **22** correspondiente al derivado alénico muestra en esta nueva serie una potencia y selectividad considerables (Tabla 8).

También en este caso, se observa una disminución en los valores de I_{50} para MAO-B (Tabla 7 y Tabla 8).

Figura 14



a: N-propargil-3-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)propilamina (35); b: N-propargil-1-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)etilamina (13); c: N-propargil-2-(1-metil-5-metoxiindolil)metilamina (50)⁵⁶.

Las aminas terciarias **26-28** son menos potentes, en general, que las ya descritas con anterioridad⁵⁶.

Comparando las aminas terciarias con α -ramificación respecto al grupo amino con las correspondientes con β ramificación respecto al grupo amino (Tabla 8) se observa que los valores de I_{50} para MAO-A se pueden considerar del mismo orden para ambas series. Sin embargo, en el caso de la β -ramificación, los valores de I_{50} aumentan considerablemente para MAO-B. Por tanto, se puede decir que los compuestos con α -ramificación son inhibidores más potentes para MAO (MAO-A y MAO-B) pero, las aminas **70** y **71**, con la ramificación en posición β , presentan selectividad para MAO-A, lo cual podría ser sorprendente teniendo en cuenta la conocida²⁹ mayor afinidad por aminas terciarias de MAO-B. Sin embargo, recordemos que el producto **IM-24** o **56** (Fig. 8 y Fig. 15) es, también una amina terciaria que se halla en fase de estudios toxicológicos crónicos y preclínicos para su eventual comercialización como antidepresivo⁵⁶.

Aunque no se puede establecer una relación estructura-actividad clara, teniendo en cuenta la variación en la selectividad que se produce al cambiar la posición de un grupo metilo de α a β respecto al grupo amino y la pérdida de la selectividad que se observa en la serie con α -ramificación de las 1-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)] etilaminas (**13-18**) respecto a las 2-indolilmetilaminas⁵⁶, se podría pensar que la presencia de un grupo metileno contiguo al grupo amino es favorable para obtener inhibidores selectivos para MAO. También, puede ser que en esta variación de selectividad influyan efectos estéricos ya que en el caso de los α -metilados, son las aminas secundarias (**14**, **22**) las que presentan selectividad mientras que ésta, en los β -metilados, aparece en las aminas terciarias (**70**, **71**).

Por otro lado, la longitud de la cadena más eficaz para un posible inhibidor de MAO selectivo y potente parece ser la que posee de uno a dos átomos de carbono, aunque el compuesto **37**, con tres átomos de carbono en la cadena carbonada, mostró selectividad para MAO-A (B/A = 75).

3.- Parte experimental

3.1.- Síntesis de productos

3.1.1.- TECNICAS GENERALES

La cromatografía en capa fina se llevó a cabo en gel de sílice sobre aluminio (Merck, Kieselgel 60, F 254). Las separaciones cromatográficas en columna se realizaron en gel de sílice (Merck, Kieselgel 60, 70-230 mesh) empleando la técnica de "cromatografía a presión"¹⁵². Los eluyentes empleados se indican en cada caso. Las proporciones de los disolventes se dan siempre volumen/volumen.

Los puntos de fusión se determinaron en un Koffler Thermopan Reicher y no están corregidos.

Los microanálisis se realizaron sobre muestras secas a vacío sobre P₂O₅ a temperatura ambiente, utilizándose un analizador elemental Perkin-Elmer 240 del Departamento de Análisis y Técnicas Instrumentales del Instituto de Química Orgánica General (C.S.I.C.).

Los espectros infrarrojos se registraron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 681, en pastillas de KBr o en película entre cristales, según se indica en cada caso. Las frecuencias se dan en cm⁻¹.

Los espectros de ¹H-RMN se registraron en un espectrómetro Varian XL-300 (300 MHz) o Bruker AM-200 (200 MHz), utilizando TMS como referencia interna y a temperatura ambiente a no ser que se detalle lo contrario. El disolvente empleado se indica en cada caso. Los espectros de ¹³C-RMN se realizaron en un Bruker AM-200 (50 MHz). Los desplazamientos químicos se dan en ppm y las constantes de acoplamiento en Hz.

Los disolventes y reactivos empleados fueron de calidad analítica y fueron purificados y secados por procedimientos habituales¹⁵³.

Los rendimientos indicados lo fueron de sustancias homogéneas en capa fina, a menos que se indique lo contrario.

Los espectros de masas se determinaron en un VG 12-250.

3.1.2.-PREPARACION DE PRODUCTOS DE PARTIDA Y REACTIVOS

1.- 2-(1-Metil-5-metoxiindolil)metanol (1)

Sobre 150 ml de tetrahidrofurano seco se añade hidruro de litio y aluminio (20.2 g, 0.5 moles) formándose una suspensión sobre la cual, a 0°C, se adiciona gota a gota 2-(1-metil-5-metoximetilindolil)carboxilato de etilo (23 g, 0.1 moles) disuelto en THF. Después de dos horas de reacción se destruye el exceso de hidruro de litio y aluminio con una disolución saturada de sulfato sódico. La mezcla se filtra sobre celita y se evapora el disolvente a vacío, obteniéndose 16.5 g (81%) del alcohol 1. P.f. = 106-7°C (recristalizado de benceno).

Análisis calculado para $C_{11}H_{13}NO_2$ (%)

Calculado: C = 69.10 H = 7.18 N = 7.10

Hallado : C = 68.92 H = 6.88 N = 7.32

IR (KBr): ν 3200 (a, tensión -OH), 1575-1475 (heteroaromático).

1H -RMN (90 MHz, $CDCl_3$): δ 7.15 (d, 1H, H-7, J = 9), 7.0 (d, 1H, H-4, J = 3), 6.85 (dd, 1H, H-6, J = 9, J = 3), 6.3 (s, 1H, H-3), 4.65 (s, 2H, CH_2 -O), 3.8 (s, 3H, NCH_3), 3.62 (s, 3H, OCH_3).

2.- 1-Metil-5-metoxiindolil-2-carbaldehido (2)

Se disuelve 2-(1-metil-5-metoxiindolil)metanol (1, 16 g, 84 mmoles) en una mezcla de 150 ml éter etílico/tetrahidrofurano (3:1) y se añade dióxido de manganeso activado (Merck, 73 g, 840 mmoles) y cloruro sódico (19.64 g, 336 mmoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 h. Cuando ha finalizado la reacción se filtra la mezcla sobre gel de sílice y se evapora el disolvente a vacío. El crudo obtenido se recristaliza de etanol

consiguiéndose 12 g (76%) del aldehído **2**. P.f. = 87-9°C.

Análisis calculado para $C_{11}H_{11}NO_2$ (%)

Calculado: C = 69.84 H = 5.82 N = 7.40

Hallado : C = 69.70 H = 6.01 N = 7.10

IR (KBr): ν 1685 (f, tensión C=O).

1H -RMN (90 MHz, $CDCl_3$): δ 9.8 (s, 1H, -CHO), 7.3-6.9 (4H, indol), 3.9 (s, 3H, NCH_3), 3.7 (s, 3H, OCH_3).

3.- Ácido 2-(1-metil-5-metoxiindol)carboxílico (**42**)

Por saponificación de 2-(1-metil-5-metoxiindol)carboxilato de etilo (11 g, 0.05 moles) con 200 ml de hidróxido sódico 4 N a reflujo en 200 ml de etanol durante 5 h. Se elimina el disolvente y se disuelve el residuo en agua añadiéndose una disolución de ácido clorhídrico 2 N, precipitando el ácido 2-(1-metil-5-metoxiindol)carboxílico (**42**, 10 g, 91%). P.f. = 215°C (recristalizado de etanol, P.f.(bibl.¹⁵⁴) = 215-216°C).

4.- 1-Metil-5-metoxiindol (**80**)

A una suspensión del ácido **42** (4.5 g, 0.021 moles) en quinoleína recientemente destilada (10 ml) se le añade cobre metálico (0.8 g). La mezcla se calienta a 195- 205°C durante 2 h, bajo atmósfera de argón y agitación. Se enfría y se añade éter etílico, se filtra y la fase etérea se lava sucesivamente con una disolución de ácido clorhídrico 2 N (\times 3), agua, una disolución de hidróxido sódico 2 N (\times 2) y nuevamente con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío. Se obtienen 2.23 g (78%) de un sólido que se identifica como **80**. P.f. = 102°C (recristalizado de cloruro de metileno-hexano, P.f.(bibl.¹⁵⁴) = 103-4°C).

5.- N-Ftalimido-4-yodo-2-butinilamina (83)

A una disolución de 1,4-dicloro-2-butino¹³⁷ (5 g, 0.04 moles) en 100 ml de N,N-dimetilformamida se le añade 11,4 g (0.06 moles) de ftalimida potásica. La mezcla se calienta a reflujo durante 90 min y cuando la reacción ha terminado se añade la mezcla sobre agua, apareciendo un precipitado el cual se disuelve en cloroformo y se lava sucesivamente con una disolución de hidróxido sódico 1 N, ácido clorhídrico 0.5 N y agua destilada. El disolvente se elimina a presión reducida y se recristaliza el sólido de etanol (8.7 g, 92%).

El sólido obtenido (500 mg, 2.14 mmoles) se disuelve en acetona seca y se añade yoduro sódico (354 mg, 2.36 mmoles) agitando y calentando a reflujo durante 12 h. Se obtienen 510 mg (73%) de la butinilamina **83**.

EM: m/e (%): 233 (14), 198 (100).

IR (KBr): ν 1770- 1720 (dos bandas f, Pth).

¹H-RMN (90 MHz, CDCl₃): δ 7.8 (m, 4H, Pth), 4.5 (t, 2H, N-CH₂-C \equiv , J= 3), 3.6 (t, 2H, \equiv C-CH₂-I, J=3).

3.1.3.- DERIVADOS DE 1-[2-(1-METIL-5-METOXIINDOLIL)]ETILAMINA

1.- Di[2-(1-metil-5-metoxiindolil)metilen]sulfamida (11)

Se prepara por condensación del 1-metil-5-metoxiindolil-2-carbaldehído (2, 500 mg, 2.6 mmoles) con sulfamida (Aldrich, 127 mg, 1.3 mmoles) en benceno seco (50 ml) en presencia de tamiz molecular de 3Å y Amberlist 15 ion exchange (78 mg). Después de 12 h a reflujo la mezcla de reacción se filtra y el disolvente se elimina a vacío. El

sólido obtenido se lava varias veces con n-pentano. Se obtuvieron 670 mg (58%) de la diindolilsulfamida **11**. P.f. = 205-7°C.

IR (KBr): ν 1600 (f, tensión C=N), 1150 (f, -SO₂).

¹H-RMN (90 MHz, CDCl₃): δ 9.2 (s, 2H, CH=N), 7.5-7.1 (m, 8H, indol), 4.25 (s, 6H, NCH₃), 3.9 (s, 6H, OCH₃).

2.- 1-[2-(1-Metil-5-metoxiindolil)]etanol (**3**)

Sobre una disolución de yoduro de metilmagnesio (32 mmoles) en éter, formado a partir de 768 mg de Magnesio y 2 ml de yoduro de metilo, se añade a 0°C el aldehido **2** (2 g, 10.5 mmoles). Después de 45 min la mezcla de reacción se diluye con éter etílico y se extrae primero con una disolución saturada de cloruro amónico y de cloruro sódico después, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 2 g (92%) del producto buscado **3**. P.f. = 97-9°C.

Análisis calculado para C₁₂H₁₅NO₂ (%)

Calculado: C= 70.24 H= 7.31 N= 6.82

Hallado : C= 70.06 H= 7.35 N= 6.90

¹H-RMN (90 MHz, CDCl₃): δ 7.1 (d, 1H, H-7, J= 9.0), 6.95 (d, 1H, H-4, J= 3), 6.79 (dd, 1H, H-6, J= 9, J= 3), 6.3 (s, 1H, H-3), 4.95 (c.a., 1H, CH, J= 6), 3.75 (s, 3H, NCH₃), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 1.6 (d, 3H, CH₃-, J= 6).

3.- Metil-2-(1-metil-5-metoxiindolil)cetona (**4**)

Se disuelve el alcohol **3** (300 mg, 1.46 mmoles) en éter etílico/ THF (2:1; 30 ml) y se añade dióxido de manganeso activado (Merck, 1.27 g, 14.6 mmoles) y cloruro sódico (241.4 mg, 5.84 mmoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 días, tras los cuales el bruto de reacción se filtra sobre celita y se elimina el disolvente en el rotavapor. El

producto se purifica por cromatografía en columna usando como eluyente hexano/acetato de etilo 3:1 obteniéndose 190 g (64%) del producto 4. P.f. = 130°C.

IR (KBr): ν 1670 (f, tensión C=O).

$^1\text{H-RMN}$ (90 MHz, DMSO): δ 7.41 (d, 1H, H-7, J=9), 7.3 (s, 1H, H-3), 7.1 (d, 1H, H-4, J= 3), 6.97 (dd, 1H, H-6, J= 9, J= 3), 3.92 (s, 3H, NCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 2.5 (s, 3H, CH₃-CO).

4.- Oxima de la Metil-2-(1-metil-5-metoxiindolil)cetona (5)

Se disuelve la metilcetona 4 (190 mg, 0.93 mmoles) en 20 ml de etanol y se añade el hidrocloreuro de hidroxilamina (84.5 mg, 1.2 mmoles) y carbonato bórico (119 mg, 0.6 mmoles). La reacción se pone a reflujo durante 10 h. La mezcla se filtra sobre celita y se elimina el disolvente a presión reducida. El producto se purifica en columna con eluyente hexano/acetato de etilo 5:1 obteniéndose 160 mg (78%) de la oxima 5. P.f. = 162°C.

IR (KBr): ν 3300 (f, bandas -OH), 1520 (f, tensión C=N).

$^1\text{H-RMN}$ (90 MHz, DMSO): δ 10.1 (m.a., =N-OH), 7.3 (d, 1H, H-7, J= 9), 6.99 (d, 1H, H-4, J= 3), 6.79 (dd, 1H, H-6, J= 9, J= 3), 6.65 (s, 1H, H-3), 3.85 (s, 3H, NCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 2.15 (s, 3H, CH₃-C=).

5.- 1-[2-(1-Metil-5-metoxiindolil)]etilamina (6)

Método A: A una disolución de di[2-(1-metil-5-metoxiindolil)metilen]sulfamida (11) en THF seco a 0°C y en atmósfera inerte se añade 1 ml (1.5 mmoles) de disolución 1.5 M de metil-litio en hexano; se agita 1 h a 0°C y se deja que alcance la temperatura ambiente manteniendo la agitación durante otra hora más. A la reacción se añade 10 ml de solución saturada de NH₄Cl y se extrae con éter etílico, secándose la fase etérea con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío. Al crudo obtenido se le añade 50 ml de

agua/piridina (5%) y se deja una noche a reflujo; el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se trata con 50 ml de una disolución de ácido clorhídrico al 5%. Esta mezcla se extrae con éter etílico y a la solución etérea se le añade 10 ml de una disolución de NaOH al 30%. La extracción con éter permite la obtención de 119 mg (76%) de un aceite que se identifica como la amina buscada **6**.

Método B: A una suspensión de 129 mg (3.4 mmoles) de hidruro de litio y aluminio en 20 ml de THF seco se le añade la oxima **5** (150 mg, 0.7 mmoles) disuelta en 10 ml de THF, se calienta a reflujo durante 12 h; la mezcla de reacción se diluye con éter etílico y se añade 10 ml de una solución saturada de Na₂SO₄ anhidro, se filtra y la fase etérea se separa para secarla sobre Na₂SO₄ anhidro. Se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose 99 mg (70.5%) del compuesto **6**.

IR (entre cristales): ν 3350-3300 (dos bandas anchas -NH₂).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.19 (d, 1H, H-7, J= 8.8), 7.05 (d, 1H, H-4, J= 2.2), 6.85 (dd, 1H, H-6, J= 2.2, J= 8.8), 6.35 (s.a., 1H, H-3), 4.25 (c, 1H, J=6.5), 3.84 (s, 3H, NCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 1.53 (d, 3H, J= 6.5), 1.80 (s.a., NH₂).

El correspondiente oxalato se prepara por tratamiento de la amina con una disolución de ácido oxálico en éter etílico, precipitando el oxalato. P.f. = 98-100°C (recristalizado de etanol-éter etílico).

Análisis calculado para C₁₄H₁₈O₅N₂ (%)

Calculado: C= 57.14 H= 6.12 N= 9.52

Hallado : C= 57.35 H= 5.93 N= 9.70

¹H-RMN (300 MHz, D₂O): δ 7.37 (d, 1H, H-7, J= 8.8), 7.05 (d, 1H, H-4, J= 2.2), 6.8 (dd, 1H, H-6, J= 2.2, J= 8.8), 6.53 (s, 1H, H-3), 4.6 (c, 1H, J= 5.8), 3.67 (s, 3H, NCH₃), 3.55 (s, 3H, OCH₃), 1.56 (d, 3H, J= 5.8).

¹³C-RMN (50 MHz, D₂O): δ 166.92 (C=O), 154.99 (C5 indol), 139.54 (C2 indol), 134.76 (C7a indol), 128.55 (C3a indol), 113.94, 112.54 (C6 C7 C4 indol), 104.82 (C3 indol), 57.80

(OCH₃), 44.96 (NCH₃), 30.99 (CH), 20.42 (CH₃-C^{3ario}).

6.- N-Metil-2-(1-metil-5-metoxiindolil)metilidenamina (7)

Sobre 200 mg de 1-metil-5-metoxiindolil-2-carbaldehido (**2**, 1.05 mmoles) se añade 15 ml de una disolución acuosa de metilamina (40%) y se agita a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se extrae con tolueno y se elimina el disolvente a presión reducida; obteniéndose 210 mg (98%) de la imina **7**. P.f. = 122-4°C.

IR (KBr): ν 1640 (f, tensión C=N)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.25 (d, 1H, CH=N, J= 1.4), 7.162 (d, 1H, H-7, J= 8.6), 6.98 (d, 1H, H-4, J= 2.4), 6.88 (dd, 1H, H-6, J= 8.6, J=2.4), 6.62 (s, 1H, H-3), 3.98 (s, 3H, NCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.43 (d, 3H, =NCH₃, J= 1.4).

7.- N-Metil-1-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (12)

A una disolución de la imina **7** (200 mg, 1 mmol) en 20 ml de éter etílico seco a -78°C y en atmósfera de argón se añade 1 ml (1.5 mmoles) de una disolución 1.5 M de metil-litio en hexano y se deja subir la temperatura, después de una hora la reacción ha finalizado; se añade una disolución acuosa de cloruro amónico y se extrae con éter etílico. La solución etérea se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El bruto obtenido se cromatografía en columna usando como eluyente cloroformo/metanol 6:1 obteniéndose 129 mg (60%) de un aceite que se identificó como la amina **12**.

IR (entre cristales): ν 3300 (banda ancha NHCH₃).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 30°C): δ 7.20 (d, 1H, H-7, J= 8.8), 7.03 (d, 1H, H-4, J= 2.4), 6.84 (dd, 1H, H-6, J= 8.8, J= 2.4), 6.33 (s, 1H, H-3), 3.97 (c, 1H, J= 6.8), 3.82 (s, 3H, NCH₃ indol), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 2.4 (s, 3H, NCH₃), 2.37 (s.a., 1H, NH), 1.49 (d, 3H, J= 6.8).

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3): δ 154.07 (C5 indol), 144.01 (C2 indol), 133.13 (C7a indol), 127.81 (C3a indol), 111.11, 109.54, 102.32 (C7 C6 C4 indol), 97.96 (C3 indol), 55.99 (OCH_3), 52.18 (NCH_3 indol), 33.88 (NCH_3), 29.96 (CH), 20.98 ($\text{CH}_3\text{-C3}^{\text{ario}}$).

Se preparó el correspondiente oxalato. P.f. = 185°C (recristalizado de etanol-éter etílico).

Análisis calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}_2$ (%)

Calculado: C = 58.06 H = 6.45 N = 9.03

Hallado : C = 57.90 H = 6.59 N = 9.05

^1H -RMN (300MHz, D_2O , 50°C): δ 7.41 (d, 1H, H-7, $J = 8.9$), 7.22 (d, 1H, H-4, $J = 2.2$), 6.98 (dd, 1H, H-6, $J = 8.9$, $J = 2.2$), 6.68 (s, 1H, H-3), 4.72 (c, 1H, $J = 6.5$), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.72 (s, 3H, NCH_3 indol), 2.63 (s, 3H, NCH_3), 1.72 (d, 3H, $J = 6.5$).

8.- Síntesis de iminas alénicas y acetilénicas

Método general: Sobre una disolución de 1-metil-5-metoxiindolil-2-carbaldehido (**2**, 1 mmol) en tolueno y en presencia de támara molecular de 3Å se adiciona la amina alénica o acetilénica correspondiente (2 mmoles). La mezcla de reacción se agita durante 12 h a temperatura ambiente; se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un sólido que se identificó como la imina correspondiente.

8.1.- N-Propargil-2-(1-metil-5-metoxiindolil)metilidenamina (**8**)

Siguiendo el método general y partiendo de 400 mg (2.2 mmoles) de aldehido **2** y 0.3 ml (4.4 mmoles) de propargilamina se consiguieron 420 mg (88%) de la imina **8**. P.f. = $85\text{-}87^\circ\text{C}$.

IR (KBr): ν 3295 (f, tensión $\equiv\text{C-H}$), 1645 (f, tensión C=N).

^1H -RMN (300MHz, CDCl_3): δ 8.54 (s, 1H, CH=N), 7.19-6.71 (4H, indol), 4.45 (s.a., 2H, $\text{CH}_2\text{-C}\equiv$), 3.99 (s, 3H, NCH_3), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 2.47 (s.a., 1H, $\equiv\text{CH}$).

8.2.- N-(2,3-Butadienil)-2-(1-metil-5-metoxiindolil)metilidenamina (9)

La reacción se lleva a cabo a partir de 400 mg (2.2 mmoles) de aldehido **2** y el hidrocloreuro de 2,3-butadienilamina⁶⁹ (462 mg, 4.4 mmoles) en tolueno y en presencia de trietilamina (0.76 ml, 5.5 mmoles); siguiendo el método general y una vez eliminado el disolvente se aísla 500 mg (98%) de un sólido que corresponde a la imina **9**. P.f. = 55-7°C. IR (KBr): ν 1960 (deb, tensión C=C=C), 1645 (f, tensión C=N).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.52 (s, 1H, CH=N), 7.48-6.89 (4H, indol), 5.54 (q, 1H, CH=C=, J= 6.5), 4.95 (m, 2H, =C=CH₂), 4.39 (m, 2H, CH₂-CH=C=), 4.23 (s, 3H, NCH₃), 4.02 (s, 3H, OCH₃).

8.3.- N-(2-Butinil)-2-(1-metil-5-metoxiindolil)metilidenamina (10)

Se prepara partiendo de 400 mg (2.2 mmoles) de **2** y del hidrocloreuro de 2-butinilamina⁷⁰ (462 mg, 4.4 mmoles) en presencia de trietilamina (0.76 ml, 5.5 mmoles) y siguiendo el método general. Se consiguen 490 mg (96%) de la imina **10**. P.f. = 105°C.

IR (KBr): ν 1645 (f, tensión C=N).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.53 (s.a., 1H, CH=N), 7.19-6.70 (4H, indol), 4.40 (m, 2H, CH₂-C \equiv), 4.00 (s, 3H, NCH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 1.86 (t, 3H, CH₃-C \equiv , J= 2.4).

9.- Síntesis de los derivados alénicos y acetilénicos de 1-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (6)

Método general: Una disolución de yoduro de metilmagnesio, preparado a partir de yoduro de metilo (0.13 ml, 2.1 mmoles) y magnesio en virutas (56 mg, 2.3 mmoles) en éter etílico seco (15 ml) bajo argón con agitación y a temperatura ambiente, se enfría a -30°C y se le añade yoduro cuproso (400 mg, 2.1 mmoles). Después de agitar durante 10 min, la mezcla se enfría hasta -70°C añadiéndose trifluoruro de boro eterato (0.26 ml, 2.1 mmoles) lentamente. Todo se agita a -70°C durante 5 min, tras los cuales se añade 1 mmol de la

imina correspondiente. La reacción se agita sucesivamente 15 min a -70°C , una hora a -30°C y otra hora a 0°C . Después de adicionar 10 ml de una disolución acuosa de $\text{NH}_4\text{Cl-NH}_3$, extraer con éter etílico (20 ml \times 3), secar las fases orgánicas sobre Na_2SO_4 anhidro, filtrar y eliminar el disolvente, el producto se purifica por cromatografía en columna con éter etílico/hexano 5:1 como eluyente obteniéndose la amina como un aceite, a partir del cual se prepara el correspondiente oxalato.

9.1.- N-Propargil-1-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)etilamina] (13)

Método A: Partiendo de 226 mg (1 mmol) de imina **8** y siguiendo el método general, se obtuvieron 113 mg (47%) de amina **13**.

Método B: Una disolución de yoduro de metilmagnesio (2.2 mmoles) en éter etílico seco es tratada con 539 mg (2.2 mmoles) de tricloruro de cerio en atmósfera de argón a -30°C y con agitación durante 30 min, sobre el complejo de Ce(III) resultante se añade la imina **8** (100 mg, 0.44 mmoles) disuelta en 15 ml éter etílico/THF (1:1) agitando 2 h a -30°C y luego 12 h a temperatura ambiente. La amina se aisló por cromatografía en columna usando como eluyente éter etílico/hexano 1:2 consiguiéndose 70 mg (65%) de un aceite que se caracteriza como la N-propargilamina **13**.

IR (Nujol): ν 3260 (med, tensión N-H), 3140 (f, tensión $\equiv\text{C-H}$), 2100 (deb, tensión $\text{C}\equiv\text{C}$).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.17 (d, 1H, H-7, $J=8.8$), 7.03 (d, 1H, H-4, $J=2.4$), 6.84 (dd, 1H, H-6, $J=8.8$, $J=2.4$), 6.33 (s, 1H, H-3), 4.30 (c, 1H, $J=6.5$), 3.82 (s, 3H, NCH_3), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.46 (dd, 1H, $\text{N-CHH-C}\equiv$, $J=17.0$, $J=2.4$), 3.34 (dd, 1H, $\text{N-CHH-C}\equiv$, $J=17.0$, $J=2.4$), 2.21 (t, 1H, $\equiv\text{CH}$, $J=2.4$), 1.47 (d, 3H, $J=6.6$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDCl_3): δ 154.02 (C5 indol), 143.01 (C2 indol), 133.15 (C7a indol), 127.75 (C3a indol), 111.18, 109.52, 102.24 (C7 C6 C4 indol), 98.56 (C3 indol), 82.11 ($-\text{C}\equiv$), 71.38 ($\equiv\text{CH}$), 55.89 (OCH_3), 48.84 (NCH_3), 35.59 ($\text{N-CH}_2\text{-C}\equiv$), 29.99 ($\text{CH}_3^{\text{ario}}$), 21.26 ($\text{CH}_3\text{-C}_3^{\text{ario}}$).

Se preparó el correspondiente oxalato. P.f. = 160°C (recristalizado de etanol-éter etílico).

Análisis calculado para $C_{17}H_{20}O_5N_2 \cdot 2\frac{1}{4} H_2O$ (%)

Calculado: C = 54.76 H = 5.57 N = 7.51

Hallado : C = 54.91 H = 5.54 N = 7.75

1H -RMN (300 MHz, D_2O , 50°C): δ 7.42 (d, 1H, H-7, J = 9), 7.22 (d, 1H, H-4, J = 2.5), 6.99 (dd, 1H, H-6, J = 9, J = 2.5), 6.70 (s, 1H, H-3), 4.93 (c, 1H, J = 6.8), 3.84 (s, 3H, NCH_3), 3.84 (m, 2H), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.00 (t, 1H, $\equiv CH$), 1.76 (d, 3H, J = 6.8).

9.2.- N-(2,3-Butadienil)-1-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (14)

Partiendo de 508 mg (2.12 mmoles) de N-(2,3-butadienil)-2-(1-metil-5-metoxiindolil)metilidenamina (9) y, siguiendo el método general, se obtienen 375 mg (70%) de amina 14.

IR (entre cristales): ν 3330 (med, tensión NH), 1965 (f, tensión C=C=C).

1H -RMN (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.18 (d, 1H, H-7, J = 8.8), 7.04 (d, 1H, H-4, J = 2.5), 6.84 (dd, 1H, H-6, J = 8.8, J = 2.5), 6.31 (s, 1H, H-3), 5.20 (q, 1H, $-CH=C=$, J = 6.6), 4.75 (m, 2H, $=C=CH_2$), 4.13 (c, 1H, J = 6.6), 3.84 (s, 3H, NCH_3), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.24 (m, 2H, $N-CH_2-CH=C=$), 1.48 (d, 3H, CH_3-C^{ario}).

^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$): δ 208.35 ($=C=$), 154.08 (C5 indol), 143.93 (C2 indol), 133.16 (C7a indol), 127.80 (C3a indol), 111.12, 109.52, 102.30 (C7 C6 C4 indol), 98.22 (C3 indol), 89.28 ($-CH=$), 76,08 ($=CH_2$), 55.98 (OCH_3), 49.66 (NCH_3 indol), 45.19 ($N-CH_2-CH=$), 30.04 (CH 3^{ario}), 21.41 (CH_3-C 3^{ario}).

La amina se aisló como oxalato. P.f. = 145-7°C (recristalizado de etanol-éter etílico).

Análisis calculado para $C_{18}H_{22}O_5N_2$ (%)

Calculado: C = 62.43 H = 6.35 N = 8.09

Hallado : C = 62.58 H = 6.60 N = 8.19

1H -RMN (300MHz, D_2O , 50°C): δ 7.40 (d, 1H, H-7, J = 8.9), 7.21 (d, 1H, H-4, J = 2.4),

6.97 (dd, 1H, H-6, J= 8.9, J= 2.4), 6.67 (s, 1H, H-3), 5.24 (q, 1H, CH=C=, J= 6.5), 4.96 (m, 2H, =C=CH₂), 4.80 (c, 1H, J=6.8), 3.83 (s, 3H, NCH₃), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 3.60 (m, 1H, N-CHH-CH=), 3.54 (m, 1H, N-CHH-C=), 1.73 (d, 3H, J= 6.8).

9.3.- N-(2-Butinil)-1-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (15)

Siguiendo el método general y partiendo de 600 mg de la imina correspondiente 10, se obtienen 448 mg (70%) de amina 15.

IR (entre cristales): ν 3320 (deb a, tensión N-H), 2320 (deb, tensión C \equiv C).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.18 (d, 1H, H-7, J= 8.8), 7.03 (d, 1H, H-4, J= 2.4), 6.84 (dd, 1H, H-6, J= 8.8, J= 2.4), 6.33 (s, 1H, H-3), 4.26 (c, 1H, J= 6.6), 3.83 (s, 3H, NCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.38 (dd, 1H, N-CHH-C \equiv , J= 16.6, J= 2.3), 3.32 (dd, 1H, N-CHH-C \equiv , J= 16.6, J= 2.3), 1.81 (t, 3H, \equiv C-CH₃, J= 2.3), 1.47 (d, 3H, CH₃-C^{3ario}, J= 6.6).

¹³C-RMN (50MHz, CDCl₃): δ 154.07 (C5 indol), 143.40 (C2 indol), 133.00 (C7a indol), 127.85 (C3a indol), 111.19, 109.55, 102.30 (C7 C6 C4 indol), 98.44 (C3 indol), 79.25 (-C \equiv C-CH₃), 77.20 (-C \equiv C-CH₃), 55.97 (OCH₃), 48.99 (NCH₃), 36.15 (N-CH₂-C \equiv), 30.03 (C^{3ario}), 21.37 (CH₃-C^{3ario}), 3.47 (CH₃-C \equiv).

El oxalato se prepara y caracteriza: P.f. = 150-2°C (recristalizado de etanol-éter etílico).

Análisis calculado para C₁₈H₂₂O₅N₂ (%)

Calculado: C= 62.43 H= 6.35 N= 8.09

Hallado : C= 62.33 H= 6.10 N= 8.17

¹H-RMN (300 MHz, DMSO): δ 7.36 (d, 1H, H-7, J= 9.0), 7.04 (d, 1H, H-4, J= 1.6), 6.80 (dd, 1H, H-6, J= 9.0, J= 1.6), 6.53 (s, 1H, H-3), 4.61 (c, 1H, J= 6.6), 3.74 (s, 3H, NCH₃), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.65 (m.a., 2H, CH₂-C \equiv), 1.82 (s.a., 3H, CH₃-C \equiv), 1.57 (d, 3H, CH₃-C^{3ario}, J= 6.6).

10.- Síntesis de los derivados alénicos y acetilénicos de N-metil-1-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (12)

Método general: A una disolución de la N-metilamina **12** (1 mol) en THF seco y *t*-butilamina (1.5 moles) se añade gota a gota y bajo agitación el bromuro alénico o acetilénico correspondiente (1.2 moles). Se agita a temperatura ambiente, protegida de la luz y la reacción se sigue por cromatografía en capa fina. Cuando la reacción ha acabado se elimina el disolvente a presión reducida, se añade una disolución acuosa de NaHCO₃ y se extrae con éter etílico (× 3). El extracto etéreo se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El producto de reacción se purifica por cromatografía en columna y se forma la sal correspondiente (oxalato o hidrocioruro).

10.1.- N-Metil-N-(2-propinil)-1-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (16)

Partiendo de 425 mg (2 mmoles) de N-metilamina **12** 0.2 ml (2.4 mmoles) de bromuro de propargilo y 0.31 ml (3 mmoles) de *t*-butilamina, se obtiene después de dos días de reacción un aceite que se purifica por cromatografía en columna con hexano/acetato de etilo 10:1, consiguiéndose 390 mg (83%) de la amina terciaria **16**.

IR (entre cristales): ν 2120 (deb, tensión \equiv C-H).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.08 (d, 1H, H-7, J= 8.8), 6.93 (d, 1H, H-4, J= 2.4), 6.74 (dd, 1H, H-6, J= 8.8, J= 2.4), 6.20 (s.a., 1H, H-3), 3.98 (c, 1H, J= 6.8), 3.73 (s, 3H, NCH₃ indol), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.27 (dd, 1H, CHH-C \equiv , J= 8.0, J= 2.4), 3.18 (dd, 1H, CHH-C \equiv , J= 8.0, J= 2.4), 2.19 (s, 3H, NCH₃), 2.12 (t, 1H, \equiv CH, J= 2.4), 1.32 (d, 3H, J= 6.8).

Se prepara el oxalato de la forma usual. Compuesto hidrocópico.

Análisis calculado para C₁₈H₂₂N₂O₅ · ½H₂O (%)

Calculado: C= 60.84 H= 6.20 N= 7.89

Hallado : C= 60.92 H= 6.33 N= 7.91

^1H -RMN (300 MHz, D_2O , 50°C): δ 7.46 (d, 1H, H-7, $J = 9.0$), 7.25 (d, 1H, H-4, $J = 2.4$), 7.03 (dd, 1H, H-6, $J = 9.0$, $J = 2.4$), 6.80 (s, 1H, H-3), 5.08 (c, 1H, $J = 6.9$), 4.05 (dd, 1H, $\text{CHH-C}\equiv$, $J = 12$, $J = 2.5$), 4.00 (dd, 1H, $\text{CHH-C}\equiv$, $J = 12$, $J = 2.5$), 3.86 (s, 3H, NCH_3 indol), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.15 (t, 1H, $\equiv\text{CH}$, $J = 2.5$), 2.92 (s, 3H, NCH_3), 1.80 (d, 3H, $J = 6.9$).

^{13}C -RMN (50 MHz, D_2O): δ 163.79 (C=O), 154.25 (C5 indol), 135.35 (C2 indol), 132.83 (C7a indol), 127.27 (C3a indol), 112.94, 110.32, 102.17 (C7 C6 C4 indol), 102.09 (C3 indol), 77.63 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 74.05 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 55.64 (OCH_3), 55.22 (NCH_3 indol), 43.09 ($\text{N-CH}_2\text{-C}\equiv$), 37.03 (NCH_3), 30.11 (C 3^{ario}), 16.81 ($\text{CH}_3\text{-C } 3^{\text{ario}}$).

10.2.- N-(2,3-Butadienil)-N-metil-1-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (17)

Se parte de 300 mg (1.4 mmoles) de N-metil-1-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (12), 223.3 mg (1.6 mmoles) de bromuro de 2,3-butadienilo y 0.22 ml (2.1 mmoles) de *t*-butilamina; después de dos días de reacción a temperatura ambiente se obtiene un aceite que se purifica por cromatografía en columna usando como eluyente hexano/acetato de etilo 7:1. Se aislaron 325 mg (87%) de producto 17.

IR (entre cristales): ν 1960 (med, tensión C=C=C).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.11 (d, 1H, H-7, $J = 8.8$), 6.96 (d, 1H, H-4, $J = 2.4$), 6.66 (dd, 1H, H-6, $J = 8.8$, $J = 2.4$), 6.21 (s.a., 1H, H-3), 5.01 (q, 1H, $\text{CH}=\text{C}=\text{}$), 4.62 (m, 2H, $=\text{C}=\text{CH}_2$), 4.00 (c, 1H, $J = 6.7$), 3.76 (s, 3H, NCH_3 indol), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 3.03 (m, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}=\text{}$), 2.13 (s, 3H, NCH_3), 1.31 (d, 3H, $J = 6.7$).

Se prepara el correspondiente oxalato. Producto hidrosκόpico.

Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (%)

Calculado: C = 61.78 H = 6.77 N = 7.58

Hallado : C = 61.74 H = 6.79 N = 7.27

^1H -RMN (300 MHz, DMSO): δ 7.34 (d, 1H, H-7, $J = 8.9$), 7.02 (d, 1H, H-4, $J = 2.2$), 6.79 (dd, 1H, H-6, $J = 8.9$, $J = 2.2$), 6.47 (s, 1H, H-3), 5.28 (q, 1H, $\text{CH}=\text{C}=\text{}$, $J = 6.8$),

4.92 (m, 2H, =C=CH₂), 4.48 (c, 1H, J= 6.8), 3.74 (s, 6H, NCH₃, OCH₃ indol), 3.36 (m, 2H, N-CH₂-CH=C=), 2.37 (s, 3H, NCH₃), 1.48 (d, 3H, J= 6.8).

¹³C-RMN (50 MHz, D₂O): δ 210.71 (=C=), 164.86 (C=O), 154.27 (C5 indol), 134.44 (C2 indol), 132.92 (C7a indol), 127.04 (C3a indol), 112.96, 110.362, 102.540 (C7 C6 C4 indol), 101.98 (C3 indol), 83.03 (CH=C=), 76.16 (=C=CH₂), 55.61 (OCH₃), 55.02 (NCH₃ indol), 52.44 (N-CH₂-CH=C=), 34.86 (NCH₃), 30.24 (C 3^{ario}), 16.25 (CH₃-C 3^{ario}).

10.3.- N-(2-Butinil)-N-metil-1-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (18)

Siguiendo el método general, a partir de 425 mg (2 mmoles) de N-metilamina **12**, 319 mg (2.4 mmoles) de bromuro de butinilo y 0.3 ml (3 mmoles) de *t*-butilamina se obtiene, después de 2 días agitando a temperatura ambiente y cromatografía en columna con hexano/acetato de etilo 7:1, 390 mg (74%) de un aceite que se caracteriza como N-(2-butinil)-N-metil-1-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (**18**).

IR (entre cristales): ν 2250 (deb, tensión C≡C).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.19 (d, 1H, H-7, J= 8.8), 7.03 (d, 1H, H-4, J= 2.2), 6.84 (dd, 1H, H-6, J= 8.8, J= 2.2), 6.30 (s, 1H, H-3), 4.09 (c, 1H, J= 6.6), 3.84 (s, 3H, NCH₃ indol), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.28 (m, 2H, N-CH₂-C≡, J= 17.1, J= 2.4), 2.25 (s, 3H, NCH₃), 1.83 (t, 3H, CH₃-C≡C, J= 2.4), 1.41 (d, 3H, CH₃-C 3^{ario}, J= 6.6).

Se prepara el correspondiente oxalato. Compuesto hidrocópico.

Análisis calculado para C₁₉H₂₄N₂O₅ · 0.65 H₂O (%)

Calculado: C= 61.33 H= 6.80 N= 7.53

Hallado : C= 61.33 H= 6.63 N= 7.60

¹H-RMN (300 MHz, D₂O, 50°C): δ 7.40 (d, 1H, H-7, J= 8.9), 7.21 (d, 1H, H-4, J= 2.5), 6.99 (dd, 1H, H-6, J= 8.9, J= 2.5), 6.74 (s, 1H, H-3), 5.03 (c, 1H, J=6.8), 3.89 (m, 2H, N-CH₂-C≡C), 3.83 (s, 3H, NCH₃ indol), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 2.84 (s.a., 3H, NCH₃), 1.83 (s.a., 3H, CH₃-C≡), 1.75 (d, 3H, CH₃-C 3^{ario}, J= 6.8).

^{13}C -RMN (50 MHz, D_2O): δ 163.74 (C=O), 154.45 (C5 indol), 135.28 (C2 indol), 132.96 (C7a indol), 127.45 (C3a indol), 113.15, 110.38, 102.35 (C7 C6 C4 indol), 102.29 (C3 indol), 85.75 ($\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}$), 69.00 ($\text{C}\equiv\text{C-CH}_3$), 55.79 (OCH_3), 54.97 (NCH_3 indol), 44.00 ($\text{N-CH}_2\text{-C}\equiv$), 36.77 (NCH_3), 30.20 (C 3^{ario}), 3.45 ($\text{CH}_3\text{-C}\equiv$).

3.1.4.- DERIVADOS DE α -METIL-2-[2-(1-METIL-5-METOXIINDOLIL)]ETILAMINA

1.- 2-Nitro-1-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propeno (19)

Una mezcla del aldehído **2** (3 g, 16 mmoles), acetato amónico (0.44 g, 5 mmoles) y nitroetano (2 g, 25 mmoles) en 15 ml de etanol se calienta a reflujo durante 3 h precipitando un sólido amarillo. Tras eliminar el disolvente a presión reducida y lavar con agua, se obtienen 3.5 g (90%) del nitroderivado **19**. P.f. = 170-2°C (recristalizado de etanol-benceno).

Análisis calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ (%)

Calculado: C = 63.41 H = 5.69 N = 11.38

Hallado : C = 63.34 H = 5.57 N = 11.16

IR (KBr): ν 1620 (med, tensión asimétrica NO_2), 1310 (f, tensión simétrica NO_2).

^1H -RMN (90 MHz, CDCl_3): δ 8.12 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 7.2-6.8 (m, 4H, indol), 3.80 (s, 3H, NCH_3), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 2.50 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}=\text{C}$).

2.- α -Metil-2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (20)

A una suspensión de 4 g (0.11 moles) de hidruro de litio y aluminio en 100 ml de THF seco se le agrega gota a gota y bajo agitación una solución de 3,5 g (0.014 moles) del nitrocompuesto **19** disuelto en 50 ml de THF a temperatura ambiente. Cuando la adición ha finalizado, se calienta a reflujo durante 3 h y se deja a temperatura ambiente 12 h. Se destruye el exceso de hidruro de litio y aluminio con una solución acuosa saturada de Na_2SO_4 anhidro y se extrae con éter etílico. Se evapora parcialmente el éter y la solución resultante se añade sobre una solución de ácido oxálico (1.26 g, 0.014 moles) en éter etílico, obteniéndose 3.7 g (85%) del oxalato de la amina **20**. P.f. = 160°C (recristalizado de etanol-éter etílico).

Análisis calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5$ (%)

Calculado: C = 58.44 H = 6.49 N = 9.09

Hallado : C = 58.17 H = 6.70 N = 8.93

IR (KBr): ν 3350-3500 (bandas anchas, tensión NH_2).

^1H -RMN (300 MHz, DMSO): δ 7.28 (d, 1H, H-7, J = 9.0), 6.97 (d, 1H, H-4, J = 2.2), 6.73 (dd, 1H, H-6, J = 9.0, J = 2.2), 6.23 (s, 1H, H-3), 4.81 (s.a., 2H, NH_2), 3.72 (s, 3H, NCH_3), 3.64 (s, 3H, OCH_3), 3.45 (m, 1H, $\text{CH}^{3\text{ario}}$), 3.12 (m, 1H, Ind- $\underline{\text{CHH}}$), 2.89 (m, 1H, Ind- $\underline{\text{CHH}}$), 1.19 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}^{3\text{ario}}$, J = 6.5).

^{13}C -RMN (50 MHz, D_2O): δ 166.61 (C=O), 154.32 (C5 indol), 137.49 (C2 indol), 134.45 (C7a indol), 128.65 (C3 indol), 112.18, 111.83 (C6 C7 C4 indol), 103.89 (C3 indol), 57.34 (OCH_3), 48.32 (NCH_3), 32.49 (Ind- $\underline{\text{CH}_2}$), 30.53 ($\text{CH}^{3\text{ario}}$), 18.92 ($\text{CH}_3\text{-CH}^{3\text{ario}}$).

3.- N-Etoxicarbonil- α -metil-2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (24)

A una mezcla de 2 g (6.5 mmoles) de oxalato de la amina **20**, 20 ml de una disolución acuosa de NaOH 2 N y 15 ml de éter etílico se le añade gota a gota 0.86 g (8 mmoles) de

cloroformiato de etilo disuelto en 5 ml de éter etílico a 0°C. Se deja evolucionar hasta temperatura ambiente y se agita durante 3 h. La elaboración de la reacción se lleva a cabo por extracción con éter etílico, secado de la fase etérea sobre Na₂SO₄ anhidro, filtración y evaporación del disolvente a presión reducida, obteniéndose 1.5 g (79%) de un sólido que se caracteriza como **24**. P.f. = 81-2°C (hidroscópico).

Análisis calculado para C₁₆H₂₂N₂O₃ (%)

Calculado: C = 66.20 H = 7.58 N = 9.65

Hallado : C = 66.50 H = 7.55 N = 9.65

IR (KBr): ν 3340 (f a, tensión N-H), 1690 (f, tensión C=O), 1270 (med, tensión C-N).

¹H-RMN (90 MHz, CDCl₃): δ 7.15 (d, 1H, H-7, J = 9.0), 7.00 (d, 1H, H-4, J = 3), 6.80 (dd, 1H, H-6, J = 9.0, J = 3.0), 6.20 (s, 1H, H-3), 4.05 (c, 2H, CH₂ (Et), J = 6.0), 3.75 (s, 3H, NCH₃), 3.61 (s, 3H, OCH₃), 3.60 (m, 1H, CH 3^{ario}), 2.85 (m, 2H, Ind-CH₂), 1.15 (s, 3H, CH₃-C 3^{ario}), 1.15 (t, 3H, CH₃ (Et), J = 6.0).

4.- N, α -Dimetil-2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (**25**)

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (240 mg, 6.2 mmoles) en 20 ml de THF se le añade el carbamato **24** (0.8 g, 3.1 mmoles) disuelto en 20 ml de THF y se pone a reflujo la mezcla durante 3 h bajo agitación. Se destruye el exceso de hidruro por adición de una solución acuosa de Na₂SO₄ anhidro, se filtra sobre celita y se elimina el disolvente a presión reducida, consiguiéndose un aceite, el cual se disuelve en la mínima cantidad de éter etílico para formar el correspondiente oxalato por adición sobre un solución etérea de ácido oxálico. Se obtienen 0.7 g (78%) del oxalato de la amina **25**. P.f. = 85°C (recristalizado de etanol-éter etílico).

Análisis calculado para C₁₆H₂₂N₂O₅ (%)

Calculado: C = 59.62 H = 6.83 N = 8.69

Hallado : C = 59.45 H = 7.06 N = 8.50

IR (KBr): ν 3500-3400 (bandas anchas, N-H).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.29 (d, 1H, H-7, $J = 8.7$), 6.97 (d, 1H, H-4, $J = 2.2$), 6.74 (dd, 1H, H-6, $J = 8.7$, $J = 2.2$), 6.24 (s, 1H, H-3), 3.72 (s, 3H, NCH_3 indol), 3.65 (s, 3H, OCH_3), 3.46 (m, 1H, $\text{CH}^{3\text{ario}}$, $J = 4.4$, $J = 9.3$, $J = 6.3$), 3.24 (dd, 1H, Ind- CHH , $J = 14.7$, $J = 4.4$), 2.90 (dd, 1H, Ind- CHH , $J = 14.7$, $J = 9.3$), 2.60 (s, 3H, NCH_3), 1.19 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}^{3\text{ario}}$, $J = 6.3$).

^{13}C -RMN (50 MHz, D_2O): δ 167.14 (C=O), 154.77 (C5 indol), 137.45 (C2 indol), 134.81 (C7a indol), 129.04 (C3a indol), 112.53, 112.07, 104.44 (C7 C4 C6 C3 indol), 57.80 (OCH_3), 56.12 (NCH_3 indol), 31.53 (NCH_3), 31.44 (Ind- CH_2), 30.86 ($\text{CH}^{3\text{ario}}$), 16.73 ($\text{CH}_3\text{-C}^{3\text{ario}}$).

5.- Síntesis de derivados alénicos y acetilénicos de α -metil-2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (20)

Método general: La amina **20** libre (1 mol), obtenida por tratamiento con 20 ml de NaOH 2 N y extracción con éter etílico, secado sobre Na_2SO_4 anhidro, filtración y eliminación a presión reducida del disolvente, se disuelve en THF seco se le añade 1.5 moles de *t*-butilamina y 1.1 moles del bromuro alénico o acetilénico gota a gota. La mezcla se deja agitando a temperatura ambiente durante el tiempo necesario protegiéndola de la luz. Se elimina el disolvente a presión reducida y sobre el crudo se añade una solución acuosa de NaHCO_3 que se extrae varias veces con éter etílico. La amina resultante se purifica por cromatografía en columna, formándose el correspondiente oxalato.

5.1.- N-Propargil- α -metil-2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (21)

A partir de 1.5 g (5 mmoles) de la amina primaria libre **20** y 0.4 ml (5.5 mmoles) de bromuro de propargilo y 0.8 ml (7.5 mmoles) de *t*-butilamina se obtienen, tras 40 h de reacción, por cromatografía en columna con cloroformo/metanol 6:1 y formación del

oxalato de la amina **21**, 1.1 g (70%). P.f. = 130°C (recristalizado de etanol-éter etílico).

Análisis calculado para $C_{18}H_{22}N_2O_5$ (%)

Calculado: C = 62.42 H = 6.35 N = 8.09

Hallado : C = 62.26 H = 6.52 N = 8.13

IR (KBr): ν 3500-3400 (bandas anchas, tensión N-H), 3250 (f, tensión \equiv C-H), 2140 (deb, tensión C \equiv C).

1H -RMN (300 MHz, DMSO): δ 7.28 (d, 1H, H-7, J = 8.7), 6.97 (d, 1H, H-4, J = 2.3), 6.73 (dd, 1H, H-6, J = 8.7, J = 2.3), 6.22 (s, 1H, H-3), 3.92 (m, 2H, CH₂-C \equiv), 3.77 (s, 3H, NCH₃), 3.64 (s, 3H, OCH₃), 3.61 (t, 1H, \equiv CH, J = 2.5), 3.49 (m, 1H, CH 3^{ario}), 3.24 (dd, 1H, Ind-CH_H, J = 14.7, J = 4.6), 2.86 (dd, 1H, Ind-CH_H, J = 14.7, J = 9.5), 1.18 (d, 3H, CH₃-C 3^{ario}, J = 6.4).

^{13}C -RMN (50 MHz, DMSO): δ 164.11 (C=O), 153.55 (C5 indol), 136.28 (C2 indol), 132.51 (C7a indol), 127.52 (C3a indol), 110.49, 110.17, 101.59 (C7 C6 C4 indol), 100.42 (C3 indol), 78.24 (\equiv CH), 76.55 (C \equiv), 55.32 (OCH₃), 51.57 (NCH₃), 33.58 (N-CH₂-C \equiv), 30.40 (Ind-CH₂), 29.61 (CH 3^{ario}), 16.19 (CH₃-C 3^{ario}).

5.2.- N-(2,3-Butadienil)- α -metil-2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (**22**)

Partiendo de 2 g (6.8 mmoles) de la amina primaria libre **20** y 1 g (7.5 mmoles) de bromuro de 2,3-butadienilo y 1.1 ml (10.2 mmoles) de *t*-butilamina; después de 40 h de reacción a temperatura ambiente, se obtiene tras cromatografía en columna con cloroformo/metanol 6:1 un aceite que se disuelve en éter etílico para formar el correspondiente oxalato de la amina **22**, 1.26g (55%). P.f. = 137°C (recristalizado de etanol-éter etílico).

Análisis calculado para $C_{19}H_{24}N_2O_5 \cdot 1\frac{1}{4} H_2O$ (%)

Calculado: C = 59.60 H = 6.90 N = 7.30

Hallado : C = 59.67 H = 6.63 N = 7.11

IR (Nujol): ν 1940 (med, tensión C=C=C).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO, 30°C): δ 7.28 (d, 1H, H-7, $J = 8.8$), 6.97 (d, 1H, H-4, $J = 2.3$), 6.73 (dd, 1H, H-6, $J = 8.8$, $J = 2.3$), 6.23 (s, 1H, H-3), 5.38 (q, 1H, CH=C=, $J = 6.8$), 5.04 (d.a., 2H, C=C=CH₂, $J = 6.8$), 3.72 (s, 3H, NCH₃), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 3.63 (m, 2H, CH₂-CH=C=), 3.48 (m, 1H, CH 3^{ario}), 3.28 (dd, 1H, Ind-CHH, $J = 14.6$, $J = 3.2$), 2.89 (dd, 1H, Ind-CHH, $J = 14.6$, $J = 10.0$), 1.20 (d, 3H, CH₃-C 3^{ario}, $J = 6.3$).

5.3.- N-(2-Butinil)- α -metil-2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (23)

A partir de 2 g (6.8 mmoles) de la amina primaria libre **20** y 1 g (7.5 mmoles) de bromuro de 2-butinilo y 1.1 ml (10.2 mmoles) de *t*-butilamina, según se describe en el método general y con un tiempo de reacción de 70 h, Se obtienen, después de cromatografía en columna usando como eluyente cloroformo/metanol 6:1, 1.6 g (70%) de la amina **23** en forma de aceite. La amina se aísla como oxalato. P.f. = 127°C (recristalizado de etanol-éter etílico).

Análisis calculado para C₁₉H₂₄N₂O₅. ½ H₂O (%)

Calculado: C = 61.78 H = 6.77 N = 7.58

Hallado : C = 61.93 H = 6.44 N = 7.86

IR (KBr): ν 3500-3400 (bandas anchas, tensión N-H).

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, DMSO): δ 7.29 (d, 1H, H-7, $J = 8.9$), 6.98 (d, 1H, H-4, $J = 2.3$), 6.74 (dd, 1H, H-6, $J = 8.9$, $J = 2.3$), 6.23 (s, 1H, H-3), 3.87 (m, 2H, CH₂-C \equiv C), 3.65 (s, 3H, NCH₃), 3.65 (s.a., 4H, OCH₃, CH 3^{ario}), 3.26 (dd, 1H, Ind-CHH, $J = 14.7$, $J = 3.2$), 2.86 (dd, 1H, Ind-CHH, $J = 14.7$, $J = 9.1$), 1.87 (t, 3H, CH₃-C \equiv , $J = 2.3$), 1.19 (d, 3H, CH₃-C 3^{ario}, $J = 6.3$).

6.- Síntesis de los derivados alénicos y acetilénicos de N, α -dimetil-2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (25)

Método general: Se prepararon utilizando el mismo procedimiento descrito en 3.1.3.-

10.- (pag. 83), para los derivados acetilénicos y alénicos de **12**.

6.1.- N-Metil-N-propargil- α -metil-2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (26)

A partir de 1 g (4.5 mmoles) de amina libre **25** y 0.4 ml (5.4 mmoles) de bromuro de propargilo y 0.71 ml (6.75 mmoles) de *t*-butilamina, según se describe en el método general, se obtuvieron 0.8 g (80%) de la amina terciaria **26**, la cual se aísla como oxalato. P.f. = 106°C (recristalizado de etanol-éter etílico).

Análisis calculado para $C_{19}H_{24}N_2O_5 \cdot 1 H_2O$ (%)

Calculado: C = 60.31 H = 6.87 N = 7.40

Hallado : C = 60.37 H = 6.80 N = 7.26

IR (KBr): ν 2140 (deb, tensión $\equiv C-H$).

1H -RMN (300 MHz, DMSO, 30°C): δ 7.28 (d, 1H, H-7, J = 8.7), 6.97 (d, 1H, H-4, J = 2.3), 6.73 (dd, 1H, H-6, J = 8.7, J = 2.3), 6.22 (s, 1H, H-3), 3.92 (m, 2H, $CH_2-C\equiv$), 3.72 (s, 3H, NCH_3 indol), 3.64 (s, 3H, OCH_3), 3.61 (t, 1H, $C\equiv CH$, J = 2.5), 3.24 (m, 1H, CH 3ario), 3.12 (dd, 1H, Ind- \underline{CHH} , J = 14.7, J = 4.6), 2.95 (dd, 1H, Ind- \underline{CHH} , J = 14.7, J = 9.5), 2.56 (s, 3H, NCH_3), 1.18 (d, 3H, CH_3-C 3ario , J = 6.4).

6.2.- N-(2,3-Butadienil)-N, α -dimetil-2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (27)

Se ponen a reaccionar 1.85 g (8 mmoles) de la amina libre **25**, 1.27 g (9.6 mmoles) de bromuro de 2,3-butadienilo y 1.26 ml (12 mmoles) de *t*-butilamina a temperatura ambiente durante 48 h, consiguiéndose 1.7 g (80%) del oxalato de la amina **27**. P.f. = 127-8°C (recristalizado de etanol-éter etílico).

Análisis calculado para $C_{20}H_{26}N_2O_5 \cdot \frac{1}{4} H_2O$ (%)

Calculado: C = 63.49 H = 7.01 N = 7.40

Hallado : C = 63.56 H = 7.21 N = 7.19

IR (KBr): ν 1960 (deb, tensión $C=C=C$).

^1H -RMN (300 MHz, DMSO, 30°C): δ 7.28 (d, 1H, H-4, $J = 8.8$), 6.97 (d, 1H, H-4, $J = 2.5$), 6.73 (dd, 1H, H-6, $J = 8.8$, $J = 2.5$), 6.22 (s, 1H, H-3), 5.38 (q, 1H, CH=C=, $J = 7.1$), 5.02 (d.a., 2H, =C=CH₂, $J = 6.7$), 3.72 (s, 3H, NCH₃ indol), 3.66 (s.a., 6H, OCH₃, CH 3^{ario}, N-CH₂-CH=C=), 3.23 (dd, 1H, Ind-CHH, $J = 14.6$, $J = 3.5$), 2.92 (dd, 1H, Ind-CHH, $J = 14.6$, $J = 10.7$), 2.66 (s, 3H, NCH₃), 1.15 (d, 3H, CH₃-C 3^{ario}, $J = 6.5$).

6.3.- N-(2-Butinil)-N, α -dimetil-2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (28)

Partiendo de 1.85 g (8 mmoles) de N-metilamina libre **25**, 1.27 g (9.6 mmoles) de bromuro de 2-butinilo y 1.26 ml (12 mmoles) de *t*-butilamina se obtienen 1.8 g (85%) del oxalato de la N-butinil-N-metilamina **28**.

P.f. = 170°C (hidroscópico).

Análisis calculado para C₂₀H₂₆N₂O₅ · 1½ H₂O (%)

Calculado: C = 60.15 H = 7.01 N = 7.26

Hallado : C = 60.45 H = 7.00 N = 7.11

IR (KBr): ν 2250 (deb, tensión C \equiv C).

^1H -RMN (200 MHz, DMSO): δ 7.27 (d, 1H, H-7, $J = 8.8$), 6.96 (d, 1H, H-4, $J = 2.4$), 6.72 (dd, 1H, H-6, $J = 8.8$, $J = 2.4$), 6.21 (s, 1H, H-3), 3.87 (t, 2H, N-CH₂-C \equiv , $J = 2.1$), 3.72 (s, 3H, NCH₃ indol), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 3.60 (m, 1H, CH 3^{ario}), 3.22 (dd.a., 1H, Ind-CHH, $J = 14.5$, $J = 3.4$), 2.86 (dd a., 1H, Ind-CHH, $J = 14.5$, $J = 10.5$), 2.65 (s, 3H, NCH₃), 1.87 (t, 3H, CH₃-C \equiv , $J = 2.1$), 1.13 (d, 3H, CH₃-C 3^{ario}, $J = 6.5$).

3.1.5.- DERIVADOS DE 3-[2-(1-METIL-5-METOXIINDOLIL)]PROPILAMINA

1.- 3-[2-(1-Metil-5-metoxiindolil)]acrilato de metilo (29)

A una solución del aldehido **2** (0.5 g, 2.65 mmoles) en benceno seco (8 ml) y bajo atmósfera de argón se le añade el (carbometoximetilen)trifenil-fosforano (1.8 g, 2.1 equivalentes) y se calienta a reflujo durante 8 h. Terminada la reacción se evapora el disolvente y se purifica el producto por cromatografía en columna usando como eluyente hexano/acetato de etilo 5:1, obteniéndose 0.55 g (85%) de producto **29**. P.f. = 104°C.

Análisis calculado para $C_{14}H_{15}NO_3$ (%)

Calculado: C= 68.57 H= 6.12 N= 5.71

Hallado : C= 68.63 H= 6.19 N= 6.06

IR (KBr): ν 1715 (f, C=O), 1630 (med, C=C).

1H -RMN (90 MHz, $CDCl_3$): δ 7.7 (d, 1H, Ind-CH=, J= 16.5), 7.1- 6.75 (m, 4H, indol), 6.35 (d, 1H, =CH-COOMe, J= 16.5), 3.7 (s, 3H, NCH₃), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.65 (s, 3H, COOCH₃).

^{13}C -RMN (20 MHz, $CDCl_3$): δ 167.38 (C=O), 154.77 (C5 indol), 135.24 (C2 indol), 134.78 (C7a indol), 132.81 (C3a indol), 127.82, 117.32, 114.83 (C7 C6 C4 indol), 110.40 (C3 indol), 103.27 (C=), 102.13 (=C), 55.74 (OCH₃), 51.54 (NCH₃), 30.04 (COOCH₃).

2.- 3-[2-(1-Metil-5-metoxiindolil)]propionato de metilo (30)

A una disolución de 3-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]acrilato de metilo (**29**, 500 mg, 2 mmoles) en 25 ml de etanol se le añade 5 mg (1% en peso) de Pd sobre carbón (10%) y se somete a hidrogenación a presión atmosférica y a temperatura ambiente. Después de

12 h de agitación, la mezcla se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose el producto buscado **30** prácticamente puro (489 mg, 97%). P.f. = 74°C.

Análisis calculado para $C_{14}H_{17}NO_3$ (%)

Calculado: C= 68.01 H= 6.88 N= 5.66

Hallado : C= 68.30 H= 7.00 N= 5.90

IR (KBr): ν 1730 (f, C=O).

1H -RMN (90 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32 (d, 1H, H-7, J= 12), 7.15 (d, 1H, H-4, J= 3), 6.95 (dd, 1H, H-6, J=12, J= 3), 6.32 (s, 1H, H-3), 3.97 (s, 3H, NCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, $COOCH_3$), 3.30-2.75 (m, 4H, CH_2-CH_2).

3.- Acido 3-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propiónico (31)

A una suspensión de éster metílico **30** (500 mg, 2 mmoles) en 25 ml de etanol, se le añade 25 ml de una disolución 4 N de hidróxido sódico. La mezcla de reacción se mantiene a reflujo bajo agitación durante 5 h, tras las cuales se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo que se obtiene se disuelve en agua destilada y se acidula con ácido clorhídrico 6 N, precipitando el ácido **31** (48 mg, 95%). P.f. = 155°C.

Análisis calculado para $C_{13}H_{15}NO_3$ (%)

Calculado: C= 66.95 H= 6.43 N= 6.00

Hallado : C= 66.88 H= 6.61 N= 5.88

IR (KBr): ν 3300 (banda ancha, tensión O-H), 1710 (f, C=O).

1H -RMN (90 MHz, $CDCl_3$ + DMSO): δ 7.10 (d, 1H, H-7, J= 9.0), 6.95 (d, 1H, H-4, J= 3), 6.72 (dd, 1H, H-6, J= 9, J= 3), 6.6 (s.a., COOH intercambia con D_2O), 6.12 (s, 1H, H-3), 3.75 (s, 3H, NCH_3), 3.55 (s, 3H, OCH_3), 3.1-2.5 (m, 4H, CH_2-CH_2).

4.- 3-[2-(1-Metil-5-metoxiindolil)]propionamida (32)

Una mezcla de 3-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propionato de metilo (**30**, 500 mg, 2.0 mmoles) y cianuro sódico (10 mg, 0.2 mmoles) en 25 ml de una disolución 9 M de amoníaco seco en metanol se calienta a 50°C (temperatura del baño) durante 5 días en tubo cerrado. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se disuelve en diclorometano, lavándolo varias veces con agua. Las fases acuosas se extraen con diclorometano y todas las fases orgánicas se juntan y se secan sobre Na₂SO₄ anhidro. Se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose 282 mg (60%) de la amida primaria **32** y recuperándose el material de partida sin reaccionar, después de cromatografía en columna con cloroformo/metanol 20:1 como eluyente. P.f. = 160-1°C (recristalizado de etanol).

Análisis calculado para C₁₃H₁₆N₂O₂ (%)

Calculado: C = 67.24 H = 6.89 N = 12.06

Hallado : C = 67.50 H = 7.01 N = 11.99

IR (KBr): ν 3400-3200 (2 bandas fuertes y med, N-H), 1665 (f, C=O), 1620 (med, N-C=O).

¹H-RMN (90 MHz, CDCl₃ + DMSO): δ 7.15 (d, 1H, H-7, J = 9.0), 6.99 (d, 1H, H-4, J = 2.5), 6.79 (dd, 1H, H-6, J = 9.0, J = 2.5), 6.2 (s, 1H, H-3), 6.1 (s.a., NH₂), 3.8 (s, 3H, NCH₃), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 3.15-2.5 (m, 4H, CH₂CH₂).

5.- N-Metil-3-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propionamida (33)

Una mezcla de éster metílico **30** (500 mg, 2.0 mmoles) y cianuro sódico (10 mg, 0.2 mmoles) en 25 ml de una disolución 9 M de metilamina en metanol se calienta a 50°C (temperatura del baño) durante 2 días en tubo cerrado. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se disuelve en diclorometano, la fase orgánica se lava varias veces con agua. La fase acuosa se extrae a su vez con diclorometano; las fases orgánicas se juntan, se

secan, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose 473 mg (95%) del compuesto buscado **33**. P.f. = 159°C (recristalizado de etanol).

Análisis calculado para $C_{14}H_{18}N_2O_2$ (%)

Calculado: C = 68.29 H = 7.31 N = 11.38

Hallado : C = 68.50 H = 7.18 N = 11.10

IR (KBr): ν 3310 (f, N-H), 1640 (f, C=O), 1560 (f, N-C=O).

1H -RMN (90 MHz, $CDCl_3$ + DMSO): δ 7.12 (d, 1H, H-7, J = 9), 6.95 (d, 1H, H-4, J = 3), 6.79 (dd, 1H, H-6, J = 9.0, J = 3), 6.15 (s, 1H, H-3), 3.75 (s, 3H, NCH_3 indol), 3.6 (s, 3H, OCH_3), 3.15-2.45 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.7 (d, 3H, CH_3-NH , J = 4.5).

6.- Reducción de amidas

Método general: Sobre una suspensión de hidruro de litio y aluminio (5 moles) en THF seco se añade gota a gota la amida correspondiente (1 mol) disuelta en THF, bajo agitación y calentando la mezcla a reflujo. La reacción se sigue por TLC. Se elabora, destruyendo el exceso de hidruro de litio y aluminio con una disolución acuosa saturada de Na_2SO_4 anhidro y la mezcla se filtra sobre celita. Se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose la amina en forma de aceite, la cual se aísla como hidrocloreto por adición sobre la amina disuelta en etanol una disolución de cloruro de hidrógeno en etanol al 33%.

6.1.- 3-[2-(1-Metil-5-metoxiindolil)]propilamina (**34**)

A partir de 408 mg (10.75 mmoles) de hidruro de litio y aluminio y 500 mg (2.15 mmoles) de la amida **32**, tras calentar a reflujo durante 12 h se obtuvieron 492 mg del hidrocloreto de la amina **34** (90%). P.f. = 204°C (recristalizado de etanol-eter etílico).

Análisis calculado para $C_{13}H_{19}N_2OCl$ (%)

Calculado: C = 61.29 H = 7.46 N = 11.00 Cl = 13.94

Hallado : C = 61.09 H = 7.39 N = 10.95 Cl = 13.68

IR (KBr): ν 3450 (med a, tension $^+\text{NH}_3$), 2950 (med a, $^+\text{NH}_3$).

^1H -RMN (90 MHz, DMSO): δ 8.3 (s.a., $^+\text{NH}_3$), 7.25 (d, 1H, H-7, $J=9$), 6.92 (d, 1H, H-4, $J=3$), 6.7 (dd, 1H, H-6, $J=9$, $J=3$), 6.15 (s, 1H, H-3), 3.7 (s, 3H, NCH_3), 3.6 (s, 3H, OCH_3), 2.8 (m, 4H, Ind-CH_2 , $\text{CH}_2\text{-N}$), 2.0 (m, 2H, CH_2).

^{13}C -RMN (50 MHz, D_2O): δ 154.18 (C5 indol), 142.48 (C2 indol), 134.19 (C7a indol), 128.77 (C3a indol), 111.46 (C7 C6 C4 indol), 103.80 (C3 indol), 57.36 (OCH_3), 40.26 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 30,24 (NCH_3), 30.75 (Ind-CH_2), 24.24 (CH_2).

6.2.- N-Metil-3-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propilamina (38)

Se obtiene siguiendo el método general a partir de 500 mg (2.03 mmoles) de la N-metilamida **33** y calentando a reflujo durante 12 h; la N-metil-3-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propilamina (**38**) se aísla como un aceite, del cual se prepara el hidrocloreuro obteniéndose 490 mg (90%). P.f. = 192°C (recristalizado de etanol-eter etílico).

Análisis calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OCl}$ (%)

Calculado: C = 62.56 H = 7.82 N = 10.42 Cl = 13.22

Hallado : C = 62.30 H = 7.73 N = 10.25 Cl = 13.00

IR (KBr): ν 2950-2700 (f a, $^+\text{NH}_2$), 1490 (f, $^+\text{NH}_2$).

^1H -RMN (90 MHz, DMSO): δ 9.1 (m.a., $^+\text{NH}_2$), 7.19 (d, 1H, H-7, $J=9$), 6.85 (d, 1H, H-4, $J=3$), 6.62 (dd, 1H, H-6, $J=9$, $J=3$), 6.1 (s, 1H, H-3), 3.6 (s, 3H, NCH_3 indol), 3.5 (s, 3H, OCH_3), 2.95-2.6 (m, 4H, Ind-CH_2 , $\text{CH}_2\text{-N}$), 2.4 (s, 3H, NCH_3), 1.95 (m, 2H, CH_2).

^{13}C -RMN (50 MHz, DMSO): δ 153.38 (C5 indol), 140.13 (C2 indol), 132.37 (C7a indol), 127.60 (C3a indol), 109.89, 109.80, 101.57 (C7 C6 C4 indol), 98.18 (C3 indol), 55.30 (OCH_3), 47.66 ($\text{CH}_2\text{-N}$), 32.18 (NCH_3 indol), 29.35 (NCH_3), 24.17 (Ind-CH_2), 23.19 (CH_2).

7.- Síntesis de los derivados alénicos y acetilénicos de 3-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propilamina (34)

Método general: Se usa el procedimiento general descrito en el apartado 3.1.4.- 5.- (pag. 89).

7.1.- N-Propargil-3-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propilamina (35)

Se parte de 0.85 g (3.8 mmoles) de amina libre **34**, 0.3 ml (4.2 mmoles) de bromuro de propargilo y 0.6 ml (5.7 mmoles) de *t*-butilamina manteniendo la agitación durante 4 días. Después se elabora la reacción purificándose la amina por cromatografía en columna con eluyente cloroformo/metanol 6:1 y obteniéndose 675 mg (67%) de un aceite que se identifica como la amina **35** tras preparar el hidrocloreuro. P.f. = 160°C (recristalizado de etanol éter etílico).

Análisis calculado para C₁₆H₂₁N₂OCl (%)

Calculado: C = 65.64 H = 7.17 N = 9.57

Hallado : C = 65.70 H = 7.40 N = 9.64

IR (KBr): ν 3229 (med, tensión \equiv C-H), 2950-2750 (f, $^+$ NH₂), 2120 (deb, tensión C \equiv C).
¹H-RMN (300 MHz, DMSO, 30°C): δ 9.61 (s.a., 2H, NH₂), 7.25 (d, 1H, H-7, J = 8.8), 6.94 (d, 1H, H-4, J = 2.4), 6.70 (dd, 1H, H-6, J = 8.8, J = 2.4), 6.15 (s, 1H, H-3), 3.90 (d, 2H, CH₂-C \equiv , J = 2.6), 3.71 (s, 3H, NCH₃), 3.65 (t, 1H, \equiv CH, J = 2.6), 3.60 (s, 3H, OCH₃), 3.04 (t.a., 2H, CH₂-N, J = 7.5), 2.80 (t, 2H, Ind-CH₂, J = 7.4), 2.00 (q, 2H, CH₂, J = 7.5, J = 7.4).

¹³C-RMN (50 MHz, D₂O): δ 154.19 (C5 indol), 142.08 (C2 indol), 134.50 (C7a indol), 128.75 (C3a indol), 111.51, 103.75 (C7 C6 C4 C3 indol), 79.35 (\equiv CH), 74.22 (-C \equiv), 57.31 (OCH₃), 47.19 (CH₂-N), 37.49 (CH₂-C \equiv), 30.25 (NCH₃), 25.26 (Ind-CH₂), 24.18 (CH₂).

7.2.- N-(2,3-Butadienil)-3-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propilamina (36)

A partir de la amina libre **34** (850 mg, 3.8 mmoles), bromuro de 2,3-butadienilo (555.5 mg, 4.2 mmoles) y *t*-butilamina (0.6 ml, 5.7 mmoles), después de 3 días de reacción, se aísla un bruto de reacción que se purifica por cromatografía en columna usando como eluyente cloroformo/metanol 4:1 consiguiéndose 650 mg (65%) de la amina **36** en forma de aceite. Se prepara el correspondiente hidrocloreuro. P.f. = 170°C (hidroscópico).

Análisis calculado para C₁₇H₂₃N₂OCl (%)

Calculado: C = 66.66 H = 7.51 N = 9.15 Cl = 11.43

Hallado : C = 66.55 H = 7.58 N = 9.10 Cl = 11.30

IR (KBr): ν 3450 (med a, ⁺NH₂), 1960 (med, C=C=C).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO, 30°C): δ 9.28 (s.a., 2H, NH₂), 7.26 (d, 1H, H-7, J = 8.8), 6.95 (d, 1H, H-4, J = 2.4), 6.70 (dd, 1H, H-6, J = 8.8, J = 2.4), 6.16 (s, 1H, H-3), 5.39 (q, 1H, CH=C=, J = 6.8), 5.02 (m, 2H, =C=CH₂), 3.70 (s, 3H, NCH₃), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 3.54 (m, 2H, N-CH₂-CH=C=), 2.97 (t.a., 2H, CH₂-N), 2.82 (t, 2H, Ind-CH₂, J = 7.5), 2.02 (q, 2H, CH₂, J = 7.5).

¹³C-RMN (50 MHz, DMSO): δ 211.08 (=C=), 154.49 (C5 indol), 141.98 (C2 indol), 134.27 (C7a indol), 129.16 (C3a indol), 111.65, 103.85 (C7, C4 C6 indol), 99.81 (C3 indol), 83.33 (-CH=), 79.57 (=CH₂), 57.31 (OCH₃), 47.28 (CH₂-N), 46.54 (N-CH₂-CH=), 30.54 (NCH₃), 25.63 (Ind-CH₂), 24.45 (CH₂).

7.3.- N,N-Bis((2-butinil)-3-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propilamina (37)

Se sigue el método general con el doble de cantidad de *t*-butilamina (1.2 ml, 11.4) y bromuro de 2-butinilo (1 g, 8.4 mmoles) a partir de 850 mg (3.8 mmoles) de amina libre **34**. El residuo obtenido se cromatografía en columna usando como eluyente hexano/acetato de etilo 1:1 aislándose 800 mg (64%) de la amina **37** como un aceite y de la cual se prepara el hidrocloreuro. P.f. = 124-6°C (recristalizado de etanol-éter etílico).

Análisis calculado para $C_{21}H_{27}N_2OCl$ (%)

Calculado: C = 70.39 H = 7.54 N = 7.82 Cl = 9.77

Hallado : C = 70.49 H = 7.80 N = 8.01 Cl = 9.72

1H -RMN (300 MHz, DMSO, 30°C): δ 11.4 (m.a., NH), 7.27 (d, 1H, H-7, J = 8.9), 6.95 (d, 1H, H-4, J = 2.5), 6.70 (dd, 1H, H-6, J = 8.9, J = 2.5), 6.19 (s, 1H, H-3), 4.02 (s.a., 4H, $CH_2-C \equiv$), 3.72 (s, 3H, NCH_3), 3.63 (s, 3H, OCH_3), 3.19 (t.a., 2H, CH_2-N), 2.79 (t, 2H, Ind- CH_2 , J = 7.2), 2.03 (m, 2H, CH_2), 1.82 (s, 6H, $C \equiv C-CH_3$).

8.- Síntesis de los derivados alénicos y acetilénicos de N-metil-3-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propilamina (38)

Método general: El mismo procedimiento descrito anteriormente en el apartado 3.1.3.- 10.- (pag. 83).

8.1- N-Metil-N-(2-propinil)-3-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propilamina (39)

Partiendo de 500 mg (2.15 mmoles) de N-metilamina libre **38** y 0.2 ml (2.58 mmoles) de bromuro de propargilo y 0.34 ml (3.2 mmoles) de *t*-butilamina; tras 2 días con agitación continua a temperatura ambiente se obtiene la amina terciaria **39** en forma de aceite, la cual se purifica en columna con hexano/acetato de etilo 3:1 como eluyente, resultando 465 mg (80%). Se prepara el correspondiente hidrocloreto de **39**. P.f. = 118°C (recristalizado de etanol-éter etílico).

Análisis calculado para $C_{17}H_{23}N_2OCl \cdot \frac{1}{2} H_2O$ (%)

Calculado: C = 64.76 H = 7.62 N = 8.88 Cl = 11.11

Hallado : C = 64.55 H = 7.79 N = 8.60 Cl = 11.05

IR (KBr): ν 3410 (med a, ^+NH), 2110 (deb, $C \equiv C$).

1H -RMN (300 MHz, DMSO): δ 11.29 (s.a., 1H, ^+NH), 7.26 (d, 1H, H-7, J = 8.7), 6.94 (d, 1H, H-4, J = 2.3), 6.69 (dd, 1H, H-6, J = 8.7, J = 2.3), 6.18 (s, 1H, H-3), 4.10 (d, 2H,

CH₂-C≡, J= 2.4), 3.83 (t, 1H, ≡CH, J= 2.4), 3.71 (s, 3H, NCH₃ indol), 3.62 (s, 3H, OCH₃), 3.16 (m.a., 2H, CH₂-N), 2.79 (m, 2H, Ind-CH₂), 2.77 (s, 3H, NCH₃), 2.08 (q, 2H, CH₂, J= 7.5).

¹³C-RMN (50 MHz, DMSO): δ 153.39 (C5 indol), 139.84 (C2 indol), 132.39 (C7a indol), 127.58 (C3a indol), 109.94, 109.81, 101.60 (C7 C6 C4 indol), 98.30 (C3 indol), 81.12 (-C≡), 73.15 (≡CH), 55.31 (OCH₃), 53.68 (CH₂-N), 43.91 (CH₂-C≡), 39.09 (NCH₃ indol), 29.35 (NCH₃), 23.21 (Ind-CH₂), 22.34 (CH₂).

8.2.- N-(2,3-Butadienil)-N-metil-3-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propilamina (40)

Partiendo de 500 mg (2.15 mmoles) de N-metilamina **38**, 343 mg (2.58 mmoles) de bromuro de 2,3-butadienilo y 0.34 ml (3.2 mmoles) de *t*-butilamina, manteniendo la reacción durante 2 días a temperatura ambiente y tras cromatografía en columna usando como eluyente hexano/acetato de etilo 3:1, se obtiene la amina **40** en forma de aceite. Se prepara el hidrocloreto correspondiente obteniéndose 470 mg (76%). P.f. = 168°C (recristalizado de etanol-éter etílico).

Análisis calculado para C₁₈H₂₅N₂OCl (%)

Calculado: C = 67.5 H = 7.81 N = 8.75 Cl = 10.93

Hallado : C = 67.4 H = 8.01 N = 8.75 Cl = 10.79

IR (KBr): ν 3450 (med a, NH), 2550 (med a, ⁺NH), 1960 (deb, C=C=C).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO, 30°C): δ 10.85 (s.a., 1H, ⁺NH), 7.27 (d, 1H, H-7, J = 8.9), 6.95 (d, 1H, H-4, J = 2.3), 6.69 (dd, 1H, H-6, J = 8.9, J = 2.3), 6.18 (s, 1H, H-3), 5.45 (q, 1H, CH=C=, J = 6.9), 5.04 (m, 2H, =C=CH₂), 3.72 (s, 3H, NCH₃), 3.67 (m, 2H, CH₂-CH=C=), 3.63 (s, 3H, OCH₃), 3.19 (m.a., 2H, CH₂-N), 2.79 (t, 2H, CH₂, J = 7.8).

¹³C-RMN (50 MHz, DMSO): δ 210.753 (=C=), 153.40 (C5 indol), 139.94 (C2 indol), 132.39 (C7a indol), 127.59 (C3a indol), 109.93, 109.82, 101.58 (C7 C6 C4 indol), 98.34 (C3 indol), 80.89 (CH=C=), 76.62 (=C=CH₂), 55.30 (OCH₃), 53.41 (CH₂-N), 40.75 (N-

$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH=C=}$), 38.59 (NCH₃ indol), 29.36 (NCH₃), 23.28 (Ind-CH₂), 22.27 (CH₂).

8.3.- N-(2-Butinil)-N-metil-3-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propilamina (41)

A partir de la N-metilamina **38** (500 mg, 2.15 mmoles), bromuro de butinilo (343 mg, 2.58 mmoles) y *t*-butilamina (0.34 ml, 3.2 mmoles) y después de 2 días de reacción se aísla la amina **41** por cromatografía usando como eluyente hexano/acetato de etilo 3:1. Se prepara el hidrocloreto correspondiente con un rendimiento total del 78% (477 mg). P.f. = 138-40°C (recristalizado de etanol-éter etílico).

Análisis calculado para C₁₈H₂₅N₂OCl. ½ H₂O (%)

Calculado: C = 65.65 H = 7.90 N = 8.51 Cl = 10.64

Hallado : C = 65.67 H = 8.20 N = 8.81 Cl = 10.98

IR (KBr): ν 3410 (f a, NH), 2600 (med a, ⁺NH), 2220 (deb, C \equiv C).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO): δ 11.18 (s.a., 1H, ⁺NH), 7.27 (d, 1H, H-7, J = 8.8), 6.94 (d, 1H, H-4, J = 2.2), 6.70 (dd, 1H, H-6, J = 8.8, J = 2.2), 6.19 (s, 1H, H-3), 4.01 (s.a., 2H, N-CH₂-C \equiv), 3.71 (s, 3H, NCH₃ indol), 3.62 (s, 3H, OCH₃), 3.15 (m.a., 2H, CH₂-N), 2.80 (t, 2H, Ind-CH₂, J = 7.5), 2.74 (s, 3H, NCH₃), 2.07 (q, 2H, CH₂, J = 7.7), 1.84 (s, 3H, \equiv C-CH₃).

¹³C-RMN (50 MHz, D₂O): δ 154.27 (C5 indol), 141.70 (C2 indol), 134.25 (C7a indol), 128.83 (C3a indol), 111.46, 103.78 (C7 C6 C4 C3 indol), 89.67 (-C \equiv), 67.63 (\equiv C), 57.30 (OCH₃), 55.13 (CH₂-N), 46.65 (CH₂-C \equiv), 41.10 (NCH₃ indol), 30.25 (NCH₃), 24.02 (Ind-CH₂), 23.55 (CH₂), 3.69 (\equiv C- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

3.1.6.- DERIVADOS DE 2-(1-METIL-5-METOXIINDOLIL)AMINA

1.- N-Trifluoroacetil-2-(1-metil-5-metoxiindolil)amina (48)

A una disolución del ácido **42** (2 g, 9.75 mmoles) en 250 ml de éter etílico seco, se le añaden 2.5 g (12.18 mmoles) de pentacloruro de fósforo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 h. Después se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se redissuelve por 3 veces en éter etílico para llevar de nuevo a sequedad, finalmente, se disuelve en cloroformo que se elimina a vacío nuevamente, obteniéndose un sólido verdoso oscuro que es el cloruro de ácido correspondiente ($\geq 90\%$). 223 g (1 mmol) del cloruro de ácido bruto se disuelve en 50 ml de diclorometano, se añade 2 mg de bromuro de tetrabutilamonio y se enfría la mezcla a 0°C. A esta mezcla se le añade una disolución de azida sódica (78 mg, 1.2 mmoles) en 10 ml de agua destilada y se agita vigorosamente a 0°C durante 3-4 h. Se separa la fase orgánica, que se lava varias veces con agua, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro durante 20 h (observándose durante este tiempo desprendimiento de N₂). Se obtiene así la azida **47**.

IR (KBr): ν 2120 (f, N=N=N), 1690 (f, C=O).

¹H-RMN (90 MHz, CDCl₃): δ 7.29- 6.9 (m, 4H, indol), 4.0 (s, 3H, NCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃).

Se filtra y sobre la solución se añade gota a gota ácido trifluoroacético (0.1 ml, 1.35 mmoles). La mezcla se calienta a reflujo durante 20 h. Una vez enfriada la mezcla de reacción, se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El producto se purifica por cromatografía en columna usando como eluyente hexano/acetato de etilo 4:1 obteniéndose 163 mg (60%) de la trifluoroacetamida **48**. P.f. = 141°C.

¹H-RMN (90 MHz, CDCl₃): δ 7.10- 6.80 (m, 3H, anillo bencénico del indol), 6.75 (s, 1H, H-3), 4.25 (s.a., NH), 3.85 (s, 3H, NCH₃), 3.55 (s, 3H, OCH₃).

2.- N-*t*-Butoxicarbonil-2-(1-metil-5-metoxiindolil)amina (49)

Método A: Una mezcla de azida **47** (200 mg, 0.87 mmoles) y *t*-butanol seco (10 ml) se calienta a reflujo durante 3 h. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el producto por cromatografía en columna usando como eluyente hexano/acetato de etilo 6:1, obteniéndose 200 mg (83%) del compuesto **49**.

Método B: A una suspensión de ácido carboxílico **42** (500 mg, 2.4 mmoles) en 50 ml de *t*-butanol se le añade trietilamina (0.33 ml, 2.4 mmoles) y difenilfosforilazida (0.53 ml, 2.4 mmoles) y se calienta a reflujo 12 h. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se disuelve en éter etílico para lavarlo con agua ligeramente acidulada dos veces. La fase orgánica separada se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra, se elimina el disolvente a presión reducida y el producto se purifica por cromatografía en columna con hexano/acetato de etilo 6:1 obteniéndose 471 mg (70%) del carbamato **49** como un aceite semisólido.

IR (KBr): ν 1710 (f, C=O).

¹H-RMN (90 MHz, CDCl₃): δ 7.20 (d, 1H, H-7, J= 9), 7.0 (d, 1H, H-4, J= 3), 6.82 (dd, 1H, H-6, J= 9, J= 3), 6.49 (s.a., NH), 6.30 (s, 1H, H-3), 3.85 (s, 3H, NCH₃), 3.52 (s, 3H, OCH₃), 1.50 (s, 9H, BOC-).

3.- N-Benciloxicarbonil-2-(1-metil-5-metoxiindolil)amina (43)

Se disuelve en 50 ml de tolueno recientemente destilado 200 mg (0.97 mmoles) del ácido carboxílico **42**, añadiéndose el alcohol bencilico (0.1 ml, 0.97 mmoles), trietilamina (0.13 ml, 0.97 mmoles) y difenilfosforilazida (0.2 ml, 0.97 mmoles). La mezcla se calienta a reflujo durante 12 h y se lava sucesivamente con agua ligeramente acidulada y con disolución saturada de bicarbonato sódico; la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico

anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El producto se aísla por cromatografía en columna siendo el eluyente hexano/acetato de etilo 3:1, obteniéndose 215 mg (71%) del producto **43**. P.f. = 120°C (recristalizado de etanol).

IR (KBr): ν 3260 (med, NH), 1700 (f, C=O).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.36- 7.25 (m, 5H, Ph), 7.12 (d, 1H, H-7, $J= 8.9$), 7.00 (d, 1H, H-4, $J= 2.4$), 6.84 (dd, 1H, H-6, $J= 8.9$, $J= 2.4$), 6.31 (s, 1H, H-3), 5.20 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 3.83 (s, 3H, NCH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3).

4.- N-(*p*-metoxibenciloxicarbonil)-2-(1-metil-5-metoxiindolil)amina (**50**)

Partiendo de 500 mg (2.4 mmoles) de ácido carboxílico **42**, en presencia de alcohol *p*-metoxibencílico (365 mg, 2.64 mmoles) y siguiendo el procedimiento descrito en el apartado anterior (3.- pag. 105), se obtiene después de 12 h a reflujo 670 mg (81%) del uretano **50**. P.f. = 105-7°C (recristalizado de etanol).

IR (KBr): ν 3260 (med, NH), 1700 (f, tensión C=O).

$^1\text{H-RMN}$ (90 MHz, CDCl_3): δ 7.35- 7.10 (m, 4H, Ph), 7.0- 6.25 (m, 4H, indol), 5.10 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 3.77 (s, 3H, NCH_3), 3.70 (s, 3H, OCH_3 indol), 3.45 (s, 3H, OCH_3).

5.- N-Etoxicarbonil-2-(1-metil-5-metoxiindolil)amina (**51**)

Procediendo como en el apartado 3.- (pag. 105) y partiendo de 300 mg (1.4 mmoles) de ácido carboxílico **42** y etanol se obtienen 290 mg (80%) del carbamato **51**.

IR (KBr): ν 1720 (f, tensión C=O).

$^1\text{H-RMN}$ (90 MHz, CDCl_3): δ 7.00 (d, 1H, H-7, $J= 8.5$), 6.85 (d, 1H, H-4, $J= 2.5$), 6.70 (dd, 1H, H-6, $J= 8.5$, $J= 2.5$), 6.15 (s, 1H, H-3), 6.1 (s.a., 1H, NH), 4.09 (c, 2H, CH_2 (Et), $J= 7.5$), 3.67 (s, 3H, NCH_3), 3.4 (s, 3H, OCH_3), 1.12 (t, 3H, CH_3 (Et), $J= 7.5$).

6.- 2-(1-metil-5-metoxiindolil)amina (44)

Método A: Una mezcla de la trifluoroacetamida **48** (60 mg, 0.2 mmoles), carbonato potásico (52 mg, 0.37 mmoles), metanol (2 ml) y agua (8 ml) se agita durante 15 h en atmósfera inerte a temperatura ambiente. La reacción se elabora extrayendo con éter etílico y la fase orgánica se lava con una disolución saturada de bicarbonato sódico, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Los intentos para aislar la posible amina no tuvieron éxito.

Método B: Se calienta el carbamato del *t*-butanol **49** en agua y en atmósfera inerte. Después de 8h, desaparece el producto de partida pero no se consigue aislar la amina.

Método C: A una disolución de 200 mg (0.72 mmoles) del carbamato **49** en 10 ml de acetonitrilo recientemente destilado se adiciona 225 mg (1.45 mmoles) de cloruro de *t*-butildimetilsililo y 324 mg (2.16 mmoles) de yoduro sódico. La mezcla se agita a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 20 h. Se elimina el disolvente y sobre el residuo se vierte una mezcla de cloroformo/agua. En el transcurso de la elaboración la posible amina va desapareciendo, no siendo posible su aislamiento.

Método D: A una disolución de 200 mg (0.72 mmoles) del carbamato **49** en 10 ml de acetato de etilo se le añade 2.5 ml (5 mmoles) de una disolución 2 N de ácido clorhídrico. La mezcla se agita 30 min a temperatura ambiente, obteniéndose una mezcla de productos, de la que no se pudo aislar la amina **44**.

Método E: A una disolución de N-benciloxicarbonil-2-(1-metil-5-metoxiindolil)amina (**43**, 200 mg, 0.645 mmoles) en 20 ml de etanol se le añaden 2 mg (1% en peso) de Pd sobre carbón (10%) y ácido clorhídrico 12 N (0.06 ml, 0.7 mmoles); sometiéndose a hidrogenación

a presión atmosférica y a temperatura ambiente con agitación continua. Después de 30 min, se filtra y se elimina el disolvente a vacío, obteniéndose 105 mg (77%) del hidrocloreto de la amina **44**. P.f. = 265°C (recristalizado de etanol, descompone).

IR (KBr): ν 3420 (med a, NH₂), 1690 (f, tensión C=N).

Análisis calculado para C₁₀H₁₃N₂OCl (%)

Calculado: C = 56.60 H = 6.13 N = 13.20 Cl = 16.50

Hallado : C = 56.65 H = 6.16 N = 13.15 Cl = 16.37

¹H-RMN (300 MHz, D₂O, 50°C): δ 7.13 (d, 1H, H-7, J = 8.8), 7.09 (d, 1H, H-4, J = 2.5), 7.00 (dd, 1H, H-6, J = 8.8, J = 2.5), 6.54 (s.a., 1H, H-3), 3.81 (s, 3H, NCH₃), 3.41 (s, 3H, OCH₃).

¹³C-RMN (50 MHz, D₂O): δ 170.31 (C7a indol), 158.11 (C5 indol), 139.20 (C2 indol), 128.29 (C3a indol), 114.30, 112.68, 112.65 (C7 C6 C4 indol), 112.36 (C3 indol), 57.21 (OCH₃), 30.33 (NCH₃).

7.- N-alquilación del N-benciloxycarbonil-2-(1-metil-5-metoxiindolil)amina (**43**)

Método general: A una disolución del carbamato **43** en THF seco a 0°C y en atmósfera inerte se le añade 1.2 equivalentes de hidruro de sodio. Cuando cesa el burbujeo de H₂ se adiciona con agitación continua 1.2 equivalentes del haluro correspondiente lentamente y se deja alcanzar la temperatura ambiente o calentar a reflujo según se indique. La reacción se sigue por capa fina y una vez finalizada se destruye el exceso de NaH, se añade éter etílico y se lava con una disolución saturada de NaHCO₃, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se purifica el producto por cromatografía en columna.

7.1.- N-Benciloxycarbonil-N-metil-2-(1-metil-5-metoxiindolil)amina (**45**)

Según el método general, a partir de 1 g (3.2 mmoles) del carbamato **43**, 150 mg (3.5 mmoles) de hidruro sódico (55- 60% en aceite) y 0.22 ml de yoduro de metilo (3.5 mmoles)

a temperatura ambiente y después de 7 h de reacción, el producto se purifica por medio de una columna con hexano/acetato de etilo 4:1, obteniéndose 880 mg (82 %) del N,N-carbamato **45** como un sólido aceitoso.

IR (KBr): ν 1710 (f, C=O).

$^1\text{H-RMN}$ (90 MHz, CDCl_3): δ 7.4- 6.77 (m, 8H, Ph, H-4, H-5, H-7 indol), 6.25 (s.a., 1H, H-3), 5.12 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 3.81 (s, 3H, NCH_3 indol), 3.4 (s, 3H, NCH_3), 3.25 (s, 3H, OCH_3).

7.2.- N-Benciloxycarbonil-N-propinil-2-(1-metil-5-metoxiindolil)amina (**52**)

A partir de 200 mg (0.65 mmoles) del carbamato **43**, 34 mg (0.78 mmoles) de hidruro sódico (55-60% en aceite) y 0.06 ml (0.78 mmoles) de bromuro de propargilo, después de 12 h a reflujo se obtienen tras cromatografía en columna con hexano/acetato de etilo 4:1, 150 mg (70%) del producto **52** (sólido aceitoso).

IR (KBr): ν 3295 (f a, tensión C-H), 2250 (deb, tensión $\text{C}\equiv\text{C}$), 1760 (f, C=O).

$^1\text{H-RMN}$ (90 MHz, CDCl_3): δ 7.3- 6.7 (m, 9H, Ph, Ind), 5.05 (s.a., 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.5 (dd, 1H, $\text{CHH-C}\equiv$, $J= 16.5$, $J= 3$), 4.15 (dd, 1H, $\text{CHH-C}\equiv$, $J= 16.5$, $J= 3$), 3.75 (s, 3H, NCH_3), 3.35 (s, 3H, OCH_3), 2.1 (t, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$, $J= 3$).

7.3.- N-Benciloxycarbonil-N-(2,3-butadienil)-2-(1-metil-5-metoxiindolil)amina(**53**)

Partiendo de 250 mg (0.66 mmoles) del carbamato **43**, 34.5 mg (0.8 mmoles) de hidruro sódico (55-60% en aceite) y 105 mg (0.8 mmoles) de bromuro de 2,3-butadienilo y tras 12 h a reflujo, se purifica el producto por cromatografía en columna con hexano/acetato de etilo 2:1, obteniéndose 150 mg (51%) del compuesto **53** (sólido aceitoso).

IR (KBr): ν 1960 (f, tensión $\text{C}=\text{C}=\text{C}$), 1720 (f, tensión C=O).

$^1\text{H-RMN}$ (90 MHz, CDCl_3): δ 7.32- 6.65 (m, 8H, Ph, indol), 6.2 (s, 1H, H-3), 5.40- 5.0 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$, $\text{CH}=\text{C}=\text{C}$), 4.60 (m, 2H, $=\text{C}=\text{CH}_2$), 4.15 (m, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}=\text{C}=\text{C}$), 3.80 (s, 3H, NCH_3), 3.35 (s, 3H, OCH_3).

7.4.- N-Benciloxycarbonil-N-butilil-2-(1-metil-5-metoxiindolil)amina (54)

Se parte de 500 mg (1.6 mmoles) de **43**, 83.7 mg (1.9 mmoles) de hidruro sódico (55-60% en aceite) y 255 mg (1.9 mmoles) de bromuro de butinilo y después de 2 días a temperatura ambiente se obtienen 450 mg (46%) del producto **54** purificado por columna con hexano/acetato de etilo 2:1 como un aceite semisólido.

IR (KBr): ν 2240-2250 (deb, tensión $C\equiv C$), 1740 (f, tensión $C=O$).

1H -RMN (90 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35- 6.8 (m, 8H, Ph, indol), 6.35 (s, 1H, H-3), 5.15 (s, 2H, CH_2 -Ph), 4.6 (dd, 1H, N- $\underline{C}H$ -C \equiv , J= 18, J= 3), 4.2 (dd, 1H, N- $\underline{C}H$ -C \equiv , J= 18, J= 3), 3.85 (s, 3H, NCH $_3$), 3.49 (s, 3H, OCH $_3$), 1.75 (d, 3H, $\equiv C$ -CH $_3$, J= 3).

8.- N-Metil-2-(1-metil-5-metoxiindolil)amina (46)

Método A: A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (5 equivalentes) en THF se le va añadiendo gota a gota el carbamato correspondiente disuelto en THF. Se calienta a reflujo hasta que desaparece el producto de partida. Se intento la reducción con los carbamatos **49** (BOC-), **51** (-OEt), **43** (BnO-) y **50** (*p*-MeO-BnO-). Todos los intentos realizados para aislar la amina resultaron infructuosos.

Método B: Una disolución de uretano **45** (150 mg, 0.46 mmoles) en 20 ml de etanol se somete a hidrogenación con 1.5 mg (1% en peso) de Pd sobre carbón (10%) en presencia de ácido clorhídrico 12 N (0.042 ml, 0.5 mmoles), a presión atmosférica y temperatura ambiente. Después de 1 h de reacción se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El sólido resultante se lava varias veces con éter etílico, obteniéndose 97 mg (85%) de la amina **46** como hidrocloreuro. P.f. = 195°C (recristalizado de etanol-éter etílico).

Análisis calculado para $C_{11}H_{15}N_2OCl$ (%)

Calculado: C = 58.40 H = 6.63 N = 12.39 Cl = 15.48

Hallado : C = 58.86 H = 7.62 N = 13.15 Cl = 15.40

IR (KBr): ν 3300 (bandas a, $^+\text{NH}_2$).

^1H -RMN (300 MHz, D_2O): δ 7.13- 6.97 (m, 3H, H-4, H-6, H-7 indol), 4.33 (c, 1H, NH), 3.82 (s, 3H, NCH_3 indol,3- CH_2), 3.37 (s, 3H, OCH_3), 3.28 (s, 3H, NCH_3 imina), 1.55 (d, 3H, NH-CH_3 , $J = 7.4$).

^{13}C -RMN (50 MHz, D_2O): δ 173.16 (C7a indol), 172.09 (C7a imina), 158.03 (C5 indol), 137.80 (C2 indol), 134.34 (C3a indol), 130.40 (C2 imina), 114.89 (C7 indol), 112.74 (C3 imina), 112.15 (C4, C6 indol), 111.76 (C3 indol), 57.31 (OCH_3), 32.55 (NCH_3 indol), 30.22 (NCH_3), 16.07 ($=\text{N-CH}_3$).

3.1.7.- DERIVADOS DE 2-[2-(1-METIL-5-METOXIINDOLIL)]PROPILAMINA

1.- **Acido 5-metoxi-2-nitrofenilacético (55)**

10 g (0.06 moles) de 3-metil-4-nitroanisol se añaden a una suspensión de 9.1 ml (0.067 moles) de oxalato de dietilo y 3.9 g (0.07 moles) de metóxido sódico en 50 ml de éter etílico seco bajo atmósfera de argón. La mezcla se agita y se calienta a reflujo 10 h, apareciendo una suspensión naranja que se trata con agua. A la solución resultante se le añade alternativamente H_2O_2 (30-32%) y una solución de NaOH 10 N. Se filtra la mezcla (eliminándose el 3-metil-4-nitroanisol que no ha reaccionado) y la solución filtrada se enfría con baño de hielo y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. Se obtiene un sólido blanco que se separa por filtración y se lava con agua, 72% (9.2 g). P.f. = 174-176°C (P.f (bibl.¹¹²) = 174-176°C.

2.- (5-Metoxi-2-nitrobenzoi)acetoacetato de metilo (57)

Una suspensión de 10 g (0.047 moles) del ácido **55**, 3.6 ml de cloruro de tionilo, 0.5 ml de N,N-dimetilformamida en 125 ml de tolueno seco se agita a temperatura ambiente bajo argón una noche y se calienta a 50°C hasta obtener una solución clara del cloruro de ácido correspondiente **56**. La solución resultante de añadir 10.7 ml (0.1 moles) de acetoacetato de metilo en 50 ml de THF gota a gota durante 45 min sobre una suspensión de NaH (2.4 g, 0.1 moles) en THF se añade al cloruro de ácido a 0°C. La mezcla se agita 12 h a temperatura ambiente en atmósfera inerte. Se añade agua y se separa la fase orgánica, extrayéndose la fase acuosa varias veces con éter etílico. Las fases etéreas se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se elimina el disolvente. El residuo se disuelve en 25 ml de éter etílico/metanol (1:1) y se enfría a -20°C durante una noche, apareciendo unos cristales que se caracteriza como el compuesto **57** (12.5 g, 82%). P.f. = 78°C (P.f.(bibl.¹¹²) = 78-79°C.

3.- 4-(5-Metoxi-2-nitrofenil)-3-oxobutirato de metilo (58)

A una suspensión de 12.6 g (0.41 moles) del cetoéster **57** en 100 ml de metanol se le añaden 10 ml de NH₄OH a temperatura ambiente y bajo argón agitándose durante 30-45 min. Se obtienen 8.15 g (75%) de un sólido blanco que se recrystaliza de metanol. P.f. = 85-87°C (P.f.(bibl.¹¹²) = 85-87°C).

4.- 2-(5-metoxiindolil)acetato de metilo (59)

A una suspensión de 6 g (0.024 moles) de **58** en 180 ml de metanol se le añade 650 mg de Pd/C al 10% y 17,5 g (0.278 moles) de formiato amónico. Después de agitar durante 45 min a temperatura ambiente y bajo argón, la mezcla se filtra sobre Celita y se elimina el disolvente a vacío. El residuo se recrystaliza de metanol obteniéndose 4.8 g (90%) del

compuesto **59**. P.f. = 97-98°C (P.f.(bibl.¹¹²) = 96-98°C).

5.- Alquilaciones de 2-(5-metoxiindolil)acetato de metilo (**59**)

5.1.- 2-(1-Metil-5-metoxiindolil)acetato de metilo (**65**)

Sobre una disolución del éster **59** (500 mg, 2.28 mmoles) en 50 ml de acetona seca se añade carbonato potásico anhidro (3 g, 22.8 mmoles) y sulfato de dimetilo (0.432 ml, 4.56 mmoles). La mezcla se mantiene agitando bajo atmósfera inerte y calentando a reflujo durante 3 días, tras los cuales empiezan a aparecer productos de descomposición. Se deja enfriar la mezcla y se añade una disolución de hidróxido amónico al 10%. Se elimina la acetona a presión reducida y se extrae la fase acuosa con éter etílico; las fases etéreas se juntan y se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El bruto se cromatografía con hexano/acetato de etilo 2:1, obteniéndose 239 mg (45%) de un sólido que se identifica como 2-(1-metil-5-metoxiindolil)acetato de metilo (**65**) y recuperándose el producto **59** sin reaccionar. P.f. = 82-4°C.

IR (KBr): ν 1745 (f, tensión C=O).

Análisis calculado para C₁₃H₁₅NO₃ (%)

Calculado: C = 66.95 H = 6.43 N = 6.00

Hallado : C = 66.87 H = 6.35 N = 5.89

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.07 (d, 1H, H-7, J = 8.7), 6.93 (d, 1H, H-4, J = 2.4), 6.76 (dd, 1H, H-6, J = 8.7, J = 2.4), 6.24 (s, 1H, H-3), 3.74 (s, 3H, NCH₃), 3.70 (s, 2H, CH₂), 3.61 (s, 3H, OCH₃), 3.55 (s, 3H, COOCH₃).

5.2.- 1,2-Dimetil-5-metoxiindol (**63**) y 2-Metil-5-metoxiindol (**64**)

Sobre una disolución de *t*-BuOK (303 mg, 2.7 mmoles) en 75 ml de THF se añaden

a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón 500 mg (2.28 mmoles) del éster **59**. La mezcla se agita durante 15 min y se enfría a 0°C para adicionar lentamente yoduro de metilo (1.68 ml, 2.7 mmoles), se deja agitando hasta que alcance la temperatura ambiente y después de 2 h, se añade éter etílico y se lava con agua ligeramente acidulada. El producto obtenido se intenta purificar por cromatografía en columna y con cloroformo/metanol 7:1 sin éxito, sin embargo, volviéndose a cromatografiar la mezcla recuperada con hexano/acetato de etilo 2:1 se obtuvieron dos fracciones de Rf= 0.47 y Rf= 0.36.

Fracción I (Rf= 0.47), constituida por 1,2-dimetil-5-metoxiindol (**63**). P.f. = 75°C (P.f.(bibl.)¹¹⁶ = 76.5- 77.5°C).

Análisis calculado para C₁₁H₁₃NO (%)

Calculado: C = 75.42 H = 7.42 N = 8.00

Hallado : C = 75.16 H = 7.36 N = 7.78

IR (KBr): ν 2940 (med, CH₃).

¹H-RMN (90 MHz, CDCl₃): δ 7.10 (d, 1H, H-7, J = 7.5), 7.0 (d, 1H, H-4, J = 1.5), 6.80 (dd, 1H, H-6, J = 7.5, J = 1.5), 3.8 (s, 3H, NCH₃), 3.55 (s, 3H, OCH₃), 2.35 (s, 3H, CH₃).

Fracción II (Rf= 0.36), formada por 2-metil-5-metoxiindol (**64**). P.f. = 82°C (P.f.(bibl.)¹¹⁷ = 82- 84.5°C).

Análisis calculado para C₁₀H₁₁NO (%)

Calculado: C = 74.53 H = 6.83 N = 8.69

Hallado : C = 74.48 H = 7.01 N = 8.59

IR (KBr): ν 3400 (dos bandas med, NH).

¹H-RMN (90 MHz, CDCl₃): δ 7.5 (s.a., NH), 7.0 (d, 1H, H-7, J = 7.5), 6.9 (d, 1H, H-4, J = 3), 6.69 (dd, 1H, H-6, J = 7.5, J = 3), 6.5 (s.a., 1H, H-3), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 2.2 (s, 3H, CH₃).

5.3.- 2-[2-(5-Metoxiindolil)]propionato de metilo (62)

A una disolución de 2-(5-metoxiindolil)acetato de metilo (**59**, 200 mg, 0.9 mmoles) en 40 ml de THF seco a -78°C y en atmósfera inerte se añade 1 ml (1 mmol) de una disolución de bistrimetilsililamido de litio en THF 1 M. Después de agitar durante 10 min, se añade yoduro de metilo (0.28 ml, 4.5 mmoles) lentamente. La temperatura se deja subir hasta -40°C agitándose durante 6 h. La mezcla se decanta sobre una solución saturada de cloruro sódico y la fase acuosa se extrae varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se juntan y se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se cromatografía con hexano/acetato de etilo 3:1, obteniéndose 115 mg (54%) del producto **62**. P.f. = $80-2^{\circ}\text{C}$.

Análisis calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (%)

Calculado: C = 66.95 H = 6.43 N = 6.00

Hallado : C = 66.98 H = 6.25 N = 6.07

IR (KBr): ν 3380 (f, NH), 1740 (f, tensión C=O).

^1H -RMN (90 MHz, CDCl_3): δ 8.49 (s.a., 1H, NH), 7.25 (d, 1H, H-7, J = 9), 7.05 (d, 1H, H-4, J = 2.2), 6.85 (dd, 1H, H-6, J = 9, J = 2.2), 6.35 (s.a., 1H, H-3), 3.95 (c, 1H, J = 7.5), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.72 (s, 3H, COOCH_3), 1.61 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}$, J = 7.5).

5.4.- 2-[2-(1-Metil-5-metoxiindolil)]propionato de metilo (60)

3 g (13.6 mmoles) del compuesto **59** se disuelven en N,N-dimetilformamida (150 ml) y se le añade el hidruro sódico (653 mg, 27.2 mmoles) a 0°C y bajo atmósfera inerte. Cuando ha cesado el desprendimiento de H_2 (aproximadamente 15 min) se adiciona lentamente el yoduro de metilo (4.2 ml, 65 mmoles). La mezcla de reacción se deja que alcance la temperatura ambiente lentamente durante 3 h. Se añade éter etílico y agua y se deja agitando 30 min. Se extraen varias veces la fase acuosa, siguiendo con el procedimiento

normal de elaboración. Del residuo se aísla por cromatografía con hexano/acetato de etilo 5:1, 2 g (60%) del producto N- y C-dialquilado **60** ($R_f = 0.3$) y 0.4 g (14%) del N- y C-trialquilado **61** ($R_f = 0.36$) como producto secundario. P.f. = 95°C (recristalizado de acetato de etilo-hexano).

Análisis calculado para $C_{14}H_{17}NO_3$ (%) ($R_f = 0.3$)

Calculado: C = 68.01 H = 6.88 N = 5.66

Hallado : C = 68.04 H = 6.59 N = 5.69

IR (KBr): ν 1780 (f, tensión C=O).

1H -RMN (90 MHz, $CDCl_3$): δ 7.20 (d, 1H, H-7, $J = 9$), 7.05 (d, 1H, H-4, $J = 2.2$), 6.85 (dd, 1H, H-6, $J = 9$, $J = 2.2$), 6.35 (s, 1H, H-3), 3.91 (c, 1H, CH, $J = 7.5$), 3.82 (s, 3H, NCH_3), 3.62 (s, 6H, OCH_3 , $COOCH_3$), 1.60 (d, 3H, CH_3-C 3^{ario} , $J = 7.5$).

6.- 2-[2-(1-Metil-5-metoxiindolil)]propionamida (**66**)

Siguiendo el método general descrito en el apartado 3.1.5.- 4.- (pag. 96), se obtuvieron 378 mg (70%) de la amida **66** a partir de 575 mg del éster metílico **60** y 50 ml de una disolución de amoníaco en metanol 9 M manteniendo la reacción durante 4 días. P.f. = 169-171°C (recristalizado de metanol).

Análisis calculado para $C_{13}H_{16}N_2O_2$ (%)

Calculado: C = 67.24 H = 6.89 N = 12.06

Hallado : C = 66.98 H = 6.86 N = 11.91

IR (KBr): ν 3500-3200 (dos bandas, NH_2), 1655 (f, tensión C=O).

1H -RMN (300 MHz, DMSO): δ 7.37 (s.a., NH_2), 7.26 (d, 1H, H-7, $J = 8.8$), 7.01 (s.a., NH_2), 6.98 (d, 1H, H-4, $J = 2.4$), 6.72 (dd, 1H, H-6, $J = 8.8$, $J = 2.4$), 6.22 (s, 1H, H-3), 3.78 (c, 1H, $J = 7.1$), 3.72 (s, 3H, NCH_3), 3.63 (s, 3H, OCH_3), 1.44 (d, 3H, CH_3-C 3^{ario} , $J = 7.1$).

7.- N-Metil-2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propionamida (67)

Siguiendo el método descrito en el apartado 3.1.5.- 5.- (pag. 96), a partir de 575 mg del éster **60** y 50 ml de una disolución de metilamina seca en metanol 9 M, se obtienen 480 mg (84%) de la N-metilamida **67** después de 2 días de reacción. P.f. = 165-7°C (recristalizado de metanol).

Análisis calculado para $C_{14}H_{18}N_2O_2$ (%)

Calculado: C = 68.29 H = 7.31 N = 11.38

Hallado : C = 67.99 H = 7.40 N = 11.39

IR (KBr): ν 3300 (f, NH_2), 1650 (f, tensión C=O).

1H -RMN (300 MHz, DMSO): δ 7.26 (d, 1H, H-7, J = 8.8), 7.04 (d, 1H, H-4, J = 2.3), 6.80 (dd, 1H, H-6, J = 8.8, J = 2.3), 6.33 (s.a., 1H, H-3), 3.86 (c, 1H, CH, J = 7.3), 3.81 (s, 3H, NCH_3 indol), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 2.71 (d, 3H, NCH_3 , J = 4.7), 1.58 (d, 3H, CH_3 -C 3^{ario} , J = 7.3).

8.- 2-[2-(1-Metil-5-metoxiindolil)]propilamina (68)

Utilizando el método general de reducción de amidas (apartado 3.1.5.- 6.- (pag. 97)), a partir de 378 mg (1.62 mmoles) de amida **66** y 310 mg (8.1 mmoles) de hidruro de litio y aluminio y después de dos días a reflujo, se obtienen 200 mg (56%) de la amina **68** en forma de aceite una vez purificada por cromatografía en columna con cloroformo/metanol 1:1. P.f. = 178°C (oxalato, recristalizado de etanol-éter etílico).

Análisis calculado para $C_{15}H_{20}N_2O_5$ (%)

Calculado: C = 58.44 H = 6.49 N = 9.09

Hallado : C = 58.40 H = 6.40 N = 9.00

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.09 (d, 1H, H-7, J = 8.8), 6.96 (d, 1H, H-4, J = 2.4), 6.76 (dd, 1H, H-6, J = 8.8, J = 2.4), 6.13 (s, 1H, H-3), 3.76 (s, 3H, NCH_3), 3.60 (s, 3H,

OCH₃), 2.92 (m, 2H, CH₂-N), 2.81 (m, 1H, Ind-CH), 1.23 (d, 3H, CH₃-C^{3ario}, J= 6.3).

9.- N-Metil-2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propilamina (69)

Según el procedimiento descrito en el apartado 3.1.5.- 6.- (pag.97) y partiendo de 480 mg (1.9 mmoles) de amida **67** y 368.7 mg (9.7 mmoles) de hidruro de litio y aluminio se obtienen, después de 1 día a reflujo y cromatografía en columna usando como eluyente cloroformo/metanol 3:1, 315 mg (70%) de la amina **69** como un aceite de la que se prepara el oxalato correspondiente. P.f. = 136-8°C (recristalizado de etanol-éter etílico).

Análisis calculado para C₁₆H₂₂N₂O₅ (%)

Calculado: C= 59.63 H= 6.83 N= 8.69

Hallado : C= 59.45 H= 6.80 N= 8.41

¹H-RMN (300 MHz, DMSO): δ 7.32 (d, 1H, H-7, J= 8.7), 6.98 (d, 1H, H-4, J= 0.6), 6.74 (dd, 1H, H-6, J= 8.7, J= 0.6), 3.73 (s, 3H, NCH₃ indol), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 3.34 (m, 3H, CH-CH₂), 2.57 (s, 3H, NCH₃), 1.32 (d, 3H, CH₃-C, J= 5.6).

¹³C-RMN (50 MHz, DMSO): δ 164.46 (C=O), 153.73 (C5 indol), 135.83 (C2 indol), 132.95 (C7a indol), 123.63 (C3a indol), 110.89, 110.75, 102.01 (C7 C4 C6 indol), 101.75 (C3 indol), 55.90 (OCH₃), 54.05 (NCH₃ indol), 36.79 (NCH₃), 30.17 (CH), 25.74 (CH₂), 18.59 (CH₃).

10.- Síntesis de los derivados alénicos y acetilénicos de N-metil-2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propilamina (69)

Método general: Descrito en el apartado 3.1.3.- 10.- (pag. 83).

10.1.- N-Metil-N-propargil-2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propilamina (70)

Se partir de 65 mg (0.28 mmoles) de N-metilamina **69** y 0.025 ml (0.03 mmoles) de

bromuro de propargilo y 0.04 ml (0.42 mmoles) de *t*-butilamina, después de 2 días de reacción a temperatura ambiente, se aísla el producto **70** por cromatografía en columna usando como eluyente hexano/acetato de etilo 5:1 como un aceite. Se prepara el oxalato correspondiente (50 mg, 60%). P.f. = 115°C (recristalizado de etanol-éter etílico).

Análisis calculado para $C_{19}H_{24}N_2O_5$ (%)

Calculado: C = 63.33 H = 6.66 N = 7.77

Hallado : C = 63.60 H = 6.80 N = 7.99

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.09 (d, 1H, H-7, J = 8.7), 6.95 (d, 1H, H-4, J = 2.4), 6.74 (dd, 1H, H-6, J = 8.7, J = 2.4), 6.14 (s, 1H, H-3), 3.76 (s, 3H, NCH_3 indol), 3.62 (s, 3H, OCH_3), 3.36 (dd, 1H, $CHH-C\equiv$, J = 17, J = 2.3), 3.28 (dd, 1H, $CHH-C\equiv$, J = 17, J = 2.3), 2.99 (m, 1H, CH 3^{ario}), 2.67 (dd, 1H, $CHH-N$, J = 12.4, J = 5.4), 2.43 (dd, 1H, $CHH-N$, J = 12.4, J = 9), 2.27 (s, 3H, NCH_3), 2.15 (t, 1H, $C\equiv CH$, J = 2.3), 1.28 (d, 3H, CH_3-C , J = 6.7).

10.2.- N-(2,3-Butadienil)-N-metil-2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propilamina (71)

La N-alquilación de 250 mg (1.07 mmoles) de la N-metilamina **69** con 172.7 mg (1.3 mmoles) de bromuro de 2,3-butadienilo en presencia de 0.17 ml (1.6 mmoles) de *t*-butilamina, después de 2 días de reacción a temperatura ambiente y cromatografía en columna con hexano/acetato de etilo 3:1 como eluyente conduce a 195 mg (63%) de amina **71** que se aísla como el oxalato correspondiente. P.f. = 125-7°C (recristalizado de etanol-éter etílico).

Análisis calculado para $C_{20}H_{26}N_2O_5$ (%)

Calculado: C = 64.17 H = 6.95 N = 7.48

Hallado : C = 64.20 H = 6.88 N = 7.21

1H -RMN (200 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 7.45 (d, 1H, H-7, J = 8.9), 7.21 (d, 1H, H-4, J = 2.4), 7.00 (dd, 1H, H-6, J = 8.9, J = 2.4), 6.55 (s, 1H, H-3), 5.55 (q, 1H, $CH=C=$, J = 6.7), 5.23 (m, 2H, $=C=CH_2$), 3.98 (s, 3H, NCH_3 indol), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.71 (m, 5H, $CH_2-CH=C=$, $CH-CH_2$), 3.04 (s, 3H, NCH_3), 1.58 (d, 3H, CH_3-C 3^{ario} , J = 6.3).

3.1.8.- DERIVADOS DE 2-[2-(1-METIL-5-METOXIINDOLIL)]ETILAMINA

1.- 2-Nitro-1-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]eteno (77)

Una mezcla de aldehído **2** (3 g, 5 mmoles), acetato amónico (0.44 g, 5 mmoles) y nitrometano (0.58 g, 8 mmoles) en 15 ml de etanol se calienta a reflujo durante 2 h. Se elimina el disolvente a presión reducida y se lava con agua. Se obtiene una mezcla 80:20 de los dos alquenos (E + Z) **77**. P.f. = 179°C (recristalizado de etanol, E).

Análisis calculado para C₁₁H₁₂N₂O₃ (%)

Calculado: C = 62.06 H = 5.17 N = 12.06

Hallado : C = 62.30 H = 5.39 N = 11.96

IR(KBr): ν 1640 (f, tensión asimétrica NO₂), 1620 (f, tensión C=C-N), 1340 (f, tensión simétrica NO₂).

¹H-RMN (90 MHz, CDCl₃): δ 8.1 (d, 1H, Ind-CH=, J = 13.5), 7.55 (d, 1H, =CH-NO₂, J = 13.5), 7.3-6.8 (m, 4H, indol), 3.8 (s, 3H, NCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃).

2.- N,N-Dimetil-2-[1-metil-5-metoxiindolil]carboxamida (72)

A una suspensión de 2 g (9.7 mmoles) del ácido **42** en éter etílico seco se le añade 2.4 g (12.1 mmoles) de pentacloruro de fósforo. La reacción se mantiene agitando 4 h. Se elimina el disolvente a vacío y sobre el bruto se añade éter etílico y se elimina nuevamente, repitiéndose esta operación 3 veces. El cloruro de ácido así obtenido, se disuelve en éter etílico y se enfría a 0°C añadiéndose una disolución alcohólica de dimetilamina (0.2 moles) hasta pH básico. La mezcla se mantiene agitando a temperatura ambiente 12 h, apareciendo un precipitado. Se elimina el disolvente y se agrega agua precipitando la amida **72** que se filtra y recristaliza de etanol, obteniéndose 2g (90%). P.f. = 175°C.

Análisis calculado para $C_{13}H_{16}N_2O_2$ (%)

Calculado: C= 67.24 H= 6.89 N= 12.06

Hallado : C= 67.37 H= 6.97 N= 11.90

IR (KBr): ν 1625 (f, tensión C=O).

1H -RMN (90 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30 (d, 1H, H-7, J=8), 7.0 (d, 1H, H-4, J=3), 6.82 (dd, 1H, H-6, J= 8, J= 3), 6.5 (s, 1H, H-3), 3.7 (s, 3H, NCH_3), 3.6 (s, 3H, OCH_3), 3.0 (s, 6H, $N(CH_3)_2$).

3.- N,N-Dimetil-2-(1-metil-5-metoxiindolil)metilamina (73)

Sobre una suspensión de hidruro de litio y aluminio (4.5 g, 0.12 moles) en éter etílico se adiciona la amida **72** (5.5 g, 0.023 moles) usando un Soxhlet. Después de calentar a reflujo durante 20 h se añade acetona para destruir el exceso de hidruro de litio y aluminio y una disolución de NaOH al 20% para disolver la alumina precipitada. La fase etérea se separa y la fase acuosa se lava varias veces con éter etílico. Se combinan todas las fases orgánicas y se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente. El bruto se cromatografía con acetato de etilo/etanol 9:1, obteniéndose 4.6 g (90%) de la amina **73**, de la cual se prepara el hidrocloreuro. P.f. = 99°C (recristalizado de etanol-éter etílico).

Análisis calculado para $C_{13}H_{19}N_2OCl$ (%)

Calculado: C= 61.29 H= 7.46 N= 11.00 Cl= 13.94

Hallado : C= 61.36 H= 7.67 N= 11.22 Cl= 13.66

IR (KBr): ν 3450 (med, tensión ^+NH), 2680 (f, tensión ^+NH).

1H -RMN (90 MHz, DMSO): δ 7.3 (d, 1H, H-7, J= 9), 7.0 (d, 1H, H-4, J= 3), 6.8 (dd, 1H, H-6, J= 9, J= 3), 6.62 (s, 1H, H-3), 4.2 (s, 2H, CH_2), 3.7 (s, 3H, NCH_3), 3.6 (s, 3H, OCH_3), 2.65 (s, 6H, $N(CH_3)_2$).

4.- Yoduro de N,N,N-trimetil-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]amonio (74)

A una solución de 1 g (4.6 mmoles) de amina **73** en 25 ml de benceno seco se le añade yoduro de metilo (0.57 ml, 9.2 mmoles) a 0°C. La mezcla se deja en la nevera una noche y precipita la sal de amonio **74** con un rendimiento casi cuantitativo. P.f. descompone.

Análisis calculado para $C_{14}H_{21}N_2OI$ (%)

Calculado: C = 46.66 H = 5.83 N = 7.77

Hallado : C = 46.61 H = 5.94 N = 8.00

IR (KBr): ν 3480 (f), 1480 (f).

1H -RMN (90 MHz, DMSO): δ 7.45 (d, 1H, H-7, J = 9), 7.15 (d, 1H, H-4, J = 3), 6.9 (dd, 1H, H-6, J = 9, J = 3), 6.75 (s, 1H, H-3), 4.8 (s, 2H, CH₂), 3.8 (s, 3H, NCH₃), 3.7 (s, 3H, OCH₃), 3.1 (s, 9H, N(CH₃)₃).

5.- 2-[2-(1-Metil-5-metoxiindolil)]acetónitrilo (75)

Se disuelve en 15 ml de etanol 200 mg (0.55 mmoles) de la sal de amonio **74** y se añade cianuro potásico (269 mg, 5.5 mmoles), y se calienta a reflujo. Después de 80 h se obtienen 13.2 mg (12%) del nitrilo **75**.

1H -RMN (90 MHz, CDCl₃): δ 7.3 (d, 1H, H-7, J = 9), 7.0 (d, 1H, H-4, J = 3), 6.85 (dd, 1H, H-6, J = 9, J = 3), 6.35 (s, 1H, H-3), 4.6 (s, 2H, CH₂), 3.8 (s, 3H, NCH₃), 3.7 (s, 3H, OCH₃).

6.- N-Metil-2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etanamida (76)

Se prepara siguiendo el procedimiento descrito en 3.1.5.- 5.- (pag. 96), a partir de 200 mg (0.8 mmoles) de éster **65** y 50 ml de una disolución de metilamina 9 M en metanol. Después de 3 días, se elimina el disolvente a vacío y el crudo se recristaliza de etanol

obteniéndose 180 mg (91%) de un sólido que se caracteriza como la amida **76**. P.f. = 160°C.

Análisis calculado para $C_{13}H_{16}N_2O_2$ (%)

Calculado: C = 67.24 H = 6.89 N = 12.06

Hallado : C = 67.40 H = 6.96 N = 11.98

IR (KBr): ν 3300 (med, tensión NH), 1650 (f, tensión C=O).

1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.19 (d, 1H, H-7, J = 8.8), 7.04 (d, 1H, H-4, J = 2.4), 6.89 (dd, 1H, H-6, J = 8.8, J = 2.4), 6.33 (s, 1H, H-3), 3.84 (s, 3H, NCH_3), 3.72 (s, 2H, CH_2), 3.62 (s, 3H, OCH_3), 2.75 (d, 3H, $NHCH_3$, J = 4.8).

3.1.9.- DERIVADOS DE 4-[2-(1-METIL-5-METOXIINDOLIL)]-2-BUTINILAMINA

1.- Dímero (**78**)

Método A: A una disolución de 2-(1-metil-5-metoxiindolil)metanol (**1**, 1.5 mmoles), trietilamina (4.5 mmoles) en cloruro de metileno seco se le añade cloruro de tosilo (1.8 mmoles) o cloruro de mesilo (1.8 mmoles) en las siguientes condiciones:

	TsO-	MsO-
tiempo:	30 min.- 12h	30 min.- 12h
temperatura:	-10°C- temp. amb.	-25°C- 0°C
disolvente:	CH_2-Cl_2	CH_2-Cl_2 , Et_2O

Obteniéndose en todas las condiciones el dímero **78**.

Método B: A una disolución de cloruro de litio (2.1 mmoles) en acetonitrilo seco (**20**)

ml) con buena agitación y bajo atmósfera de argón se añade cloruro de trimetilsililo (2.6 mmoles). La mezcla se enfría a 0°C y se añade el alcohol 1. Aparecen varios productos siendo el mayoritario el dímero **78**.

Método C: Cantidades equimoleculares del alcohol 1 y trifenilfosfina en exceso de tetracloruro de carbono se calientan a 80°C. El producto que se obtiene después de elaborar la mezcla de reacción fué el dímero **78**.

Método D: A una disolución de bromuro de litio (2.6 equivalentes) en acetonitrilo (20 ml) bajo atmósfera inerte se le añade cloruro de trimetilsililo (3.3 equivalentes) y el alcohol 1 agitándose y calentando a reflujo durante 1 h. El producto de partida desaparece dando el dímero **78** como producto mayoritario.

Método E: A una suspensión de magnesio (1 mmol) en éter seco a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, se le adiciona bromuro de butinilo (1 mmol). Cuando se ha formado el reactivo de Grignard se baja la temperatura a -78°C manteniéndose la atmósfera de argón y se le añade el yoduro de cobre (0.5 mmoles). Después de 30 min, se añade el acetilderivado del alcohol 1 (0.75 mmoles) disuelto en éter etílico. A -78°C la reacción no avanza, por lo que se deja subir lentamente la temperatura, observándose la aparición del dímero **78**.

Método F: Sobre bromuro de butilmagnesio (1.5 mmoles) se añade a -30°C yoduro de cobre (2.5% en peso). Después de 30 min se añade la isogramina **73** (1 mmol) o su metilyoduro **74** (1 mmol). La isogramina **73** no reacciona y su sal cuaternaria **74** precisa calefacción para que se observe reacción, dando el dímero **78**.

EM: m/e (%): 344 (100)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.2- 7.1 (d, 2H, H-7, J= 9.0), 7.0- 6.9 (d, 2H, H-4, J=

0.9), 6.8- 6.7 (dd, 2H, J= 9.0, J= 0.9), 4.0 (s, 4H, CH₂), 3.85 (s, 6H, NCH₃), 3.7 (s, 6H, OCH₃).

2.- Reacción del 2-(1-metil-5-metoxiindolil)cianocuprato (**82**) con el yododerivado **83**.

Método general: A una disolución de 1-metil-5-metoxiindol (**80**, 0.62 mmoles) en 25 ml de THF seco a 0°C bajo atmósfera de argón se le añade *t*-butil-litio (0.9 mmoles, 1.6 M en hexano) y se deja agitando durante aproximadamente 45 min, permitiéndole alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla se enfría a -10°C para adicionar CuCN (o CuCN.2LiX) (0.9 mmoles) e inmediatamente el yododerivado **83**. A los 10 min se para la reacción diluyendo con éter etílico y lavando la fase orgánica con una disolución saturada de cloruro amónico; la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se elimina el disolvente, el residuo se cromatografía con hexano/acetato de etilo 3:1, obteniéndose 3 fracciones de R_f = 0.5, 0.36, 0.26.

Fracción I (R_f = 0.5), compuesta por 10 mg (5%) de 2,2'-bis(1-metil-5-metoxiindol) (**84**). EM: m/e (%): 320 (58), 161 (100).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.27 (d, 2H, H-7, J= 8.9), 7.12 (d, 2H, H-4, J= 2.2), 6.94 (dd, 2H, H-4, J= 8.9, J= 2.2), 6.55 (s, 2H, H-3), 3.87 (s, 6H, NCH₃), 3.67 (s, 6H, OCH₃).

Fracción II (R_f = 0.36), constituida por 30 mg (13,5%) de un sólido que se caracteriza como **85**, de P.f. = 195°C (recristalizado de etanol).

EM: m/e (%): 358 (85), 198 (100), 155 (35), 77 (19).

IR (KBr): ν 1945 (med, tensión C=C=C), 1775- 1730 (dos bandas f, Pth).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.86 (dd, 2H, Pth, J= 5.5, J= 2.9), 7.72 (dd, 2H, Pth, J= 5.5, J= 2.9), 7.17 (d, 1H, H-7, J= 8.9), 7.05 (d, 1H, H-4, J= 2.4), 6.87 (dd, 1H, H-6, J= 8.9, J= 2.4), 6.54 (s.a., 1H, H-3), 5.15 (t, 2H, =C=CH₂, J= 3.4), 4.70 (t, 2H, =C-

CH₂-N, J= 3.4), 3.85 (s, 3H, NCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 207.57 (=C=), 167.77 (C=O), 154.15 (C5 indol), 133.98 (Pth), 132.10 (C2 indol), 132.07 (Pth), 127.85 (C3a indol), 123.35 (Pth), 112.44, 109.91, 102.08 (C7 C6 C4 indol), 100.58 (C3 indol), 95.34 (Ind-C=), 81.51 (=C=CH₂), 55.85 (OCH₃), 39.03 (CH₂-N), 31.31 (NCH₃).

Fracción III (Rf= 0.26), formada por 45 mg (20%) de un sólido que se corresponde al compuesto **86** de P.f. = 175°C (recristalizado de acetato de etilo).

EM: m/e (%): 358 (86), 198 (100), 104 (6), 77 (9).

IR (KBr): ν 1770- 1730 (dos bandas, med, f, Pth).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.87 (dd, 2H, Pth, J= 5.4, J= 3.1), 7.72 (d, 2H, Pth, J= 5.4, J= 3.1), 7.14 (d, 1H, H-7, J= 8.8), 7.00 (d, 1H, H-4, J= 2.4), 6.82 (dd, 1H, H-6, J= 8.8, J= 2.4), 6.28 (s, 1H, H-3), 4.46 (t, 2H, ≡C-CH₂-N, J= 2.3), 3.82 (s, 3H, NCH₃), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 3.64 (t, 2H, Ind-CH₂-C≡, J= 2.3).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 167.11 (C=O), 154.08 (C5 indol), 135.00 (C2 indol), 134.11 (Pth), 133.08 (C7a indol), 132.08 (Pth), 127.78 (C3a indol), 123.50 (Pth), 111.22, 109.54, 102.33 (C7 C6 C4 indol), 101.89 (C3 indol), 78.93 (C≡C), 75.48 (C≡C), 55.93 (OCH₃), 29.83 (NCH₃), 27.39 (N-CH₂-C≡), 17.83 (Ind-CH₂-C≡).

3.2.- Ensayos enzimáticos.

3.2.1.- MATERIALES Y METODOS

Los reactivos generales utilizados en este trabajo fueron de la máxima pureza: hidrocloreuro de tiramina (Merck), hidrocloreuro de bencilamina, clorgilina y l-deprenil (preparados en nuestro laboratorio). Los compuestos isotópicos (hidrocloreuro de ^{14}C -tiramina) y el líquido de centelleo se adquirieron de Amersham.

Se utilizaron los siguientes equipos: homogeneizadores Potter-Elvehjem con émbolo de teflón accionado por motor o con émbolo de vidrio, centrífuga Sorvall con rotores SS34 y GSA, centrífuga MSE High-Speed con rotor 6×250 ml, pH-metro Orion Research digital analyzer/501 con corrección de la temperatura. Para las medidas de absorvancia de UV se utilizó un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo λ serie PECCS. El contaje de muestras radiactivas se realizó en un contador de centelleo líquido LKB, modelo Rackbeta 1219.

3.2.2.- PREPARACION DE MITOCONDRIOS DE CEREBRO BOVINO

Se llevó a cabo por la siguiente adaptación del método descrito por Reynolds y cols.¹⁴⁸. A partir de un lóbulo del cerebro de un animal recientemente sacrificado que se lava con una solución de sacarosa 0.25 M tamponada (13 mM en tampón fosfato potásico) a pH 7.3, se separa la membrana y se tritura finamente. Se toma un peso aproximado de 30 g y se suspenden en 120 ml de solución de sacarosa tamponada y se somete a homogenización en un Potter accionado por motor.

El homogeneizado se somete a centrifugación diferencial para aislar la fracción mitocondrial. La centrifugación diferencial supone dos centrifugaciones a baja velocidad (800

g) durante 10 min y el sobrenadante obtenido después de la segunda centrifugación se somete a una centrifugación a mayor velocidad (11.900 g) durante 45 min. El sedimento mitocondrial se disgrega cuidadosamente y se resuspende en 60 ml de solución 0.25 M de sacarosa tamponada. La suspensión se homogeniza en Potter accionado por motor y se diluye hasta un volumen final de 600 ml para repetir el procedimiento de fraccionamiento de partículas por centrifugación diferencial de la forma anteriormente descrita. Todas las operaciones se realizaron entre 0-4°C.

El sedimento mitocondrial se suspende en tampón fosfato 5 mM pH 7.3 (15 ml), se homogeneiza en Potter y se reparte en alícuotas (0.5 ml) que se congelan a -20°C hasta su uso. Se obtiene una preparación correspondiente a 23.6 mg/ml de proteína de promedio.

3.2.3.- MEDIDA DE LA CONCENTRACION DE PROTEINAS

Se procede de acuerdo con el método microbiuret de Goa¹⁴⁹ que utiliza el reactivo de Benedict y albúmina de suero bovino como referencia.

3.2.4.- DETERMINACION DE LA ACTIVIDAD ENZIMATICA

Método espectrofotométrico: Se utiliza el método descrito por Tabor y cols¹⁴⁵.

La reacción enzimática se lleva a cabo por incubación de diferentes concentraciones de extracto mitocondrial con hidrocloreuro de bencilamina (3 mM) en un volumen final de 3 ml de tampón fosfato potásico 67 mM pH 7.3 a 25°C en cubetas ópticas termostalizadas.

Las absorbancias de cada muestra se miden frente a blancos, en los que el sustrato se sustituye por un volumen equivalente de agua destilada, a 250 nm. Se registran los

incrementos de absorbancia en función del tiempo de reacción. El aumento de absorbancia es lineal con el tiempo de reacción al menos durante los 30 min primeros de reacción, por lo que la velocidad de reacción puede determinarse calculando la pendiente de la recta que representa absorbancias frente a tiempo de reacción.

Definimos la unidad de actividad enzimática como la cantidad de enzima (en ml de extracto) que produce un incremento de una milésima de absorbancia por minuto, en las condiciones descritas. Cuando nos referimos a la actividad medida por este procedimiento la expresaremos como "unidades Tabor/ml" (UT/ml).

Método isotópico: Se emplea la siguiente adaptación del método desarrollado por Wurztman y Axelrod^{147a}, y Otsuka y Kobayashi^{147b}. Se prepara una suspensión en tampón fosfato potásico 5 mM pH 7.3 correspondiente aproximadamente a 3 UT/ml (1.5 mg/ml de proteína para enzima preparada).

En un volumen final de 0.5 ml se lleva a cabo la reacción enzimática por incubación durante 30 min a 37°C en tampón fosfato potásico 30 mM pH 7.3 de la enzima (1 UT/ml en mezcla de reacción) y ¹⁴C-tiramina (0.5 mM, 0.8 Ci/mol). Se corta la reacción por adicción de 0.2 ml de ácido cítrico 2.5 M (0.7 M en mezcla de reacción).

La reacción se lleva a cabo en viales de plástico, y una vez finalizada se añaden 2.0 ml de tolueno/acetato de etilo 1:1 (v/v). Tras agitar los tubos vigorosamente durante 1 min se centrifuga durante 5 min a 3800 g para separar las fases y el material insoluble. De las fases orgánicas se tomaron alícuotas de 1 ml a las que se les añade 1 ml de líquido de centelleo (PCS) para contar la radiactividad extraída en la fase orgánica.

En cada experimento se incluyeron los correspondientes blancos preparados con idéntica composición que las mezclas de reacción, pero se añade el ácido cítrico antes de ser iniciada la reacción. Todas las determinaciones se realizaron por duplicado.

3.2.5.- ENSAYOS PRELIMINARES DE INHIBICION. DETERMINACION DE LOS VALORES DE I₅₀

Los ensayos preliminares de inhibición se llevaron a cabo con todas las sales de las aminas sintetizadas (6, 12-18, 20-23, 25-28, 34-41, 44, 46 y 68-71) y se usó tiramina como sustrato común para ambas formas de MAO. Los valores de I₅₀ para MAO-A y MAO-B, en su caso, se recogen en la Tabla 8 (pag. 63-64).

Se realizaron los ensayos preincubando la preparación enzimática durante 20 min a 37°C con diferentes concentraciones de cada inhibidor (desde 0.01nM a 1 mM). Después del periodo de preincubación se añade el sustrato (¹⁴C-tiramina), incubando a 37°C durante 30 min más. Se para la reacción adicionando 0.2 ml de ácido cítrico 2.5 M. Los inhibidores se disolvieron en agua o dimetilsulfóxido, dependiendo de su solubilidad pero de tal forma, en este último caso, que la concentración de DMSO en mezcla de reacción no supere nunca el 4% (v/v); esta concentración de DMSO no afecta a la actividad enzimática⁵⁶. La actividad residual se determina siguiendo el proceso anteriormente descrito (método isotópico). Las experiencias se realizan al menos dos veces para cada inhibidor, y en ellas se incluyen duplicados de cada concentración de inhibidor, duplicados de referencia en los que el inhibidor se sustituye por un volumen equivalente de agua destilada y blancos en los que la reacción se corta antes de ser iniciada. Así mismo, se incluye un duplicado del inhibidor clorgilina (Fig. 1) a una concentración tal que la forma A quede totalmente inhibida no afectándose la B ($\approx 1.3 \cdot 10^{-7}$ M en mezcla de reacción), sirviendo este dato como término de comparación para la selectividad de los inhibidores.

3.2.6.- ENSAYOS DE INHIBICION CON Y SIN PREINCUBACION

Se procede de igual manera que en un ensayo de inhibición (apartado 3.2.5.- pag. 130) en el cual se incluyen reacciones enzimáticas sin el periodo previo de preincubación para algunas concentraciones del inhibidor.

Los valores obtenidos se recogen en la Tabla 6 (pag. 59).

4.- Conclusiones

Como consecuencia del trabajo de Tesis Doctoral recopilado en esta Memoria pueden establecerse las siguientes conclusiones:

1. Se han obtenido y evaluado *in vitro* como inhibidores de las monoaminooxidasas A y B treinta nuevos compuestos derivados de 2-(1-metil-5-metoxiindolil)alquilaminas con cadena lineal o ramificada y sus derivados N-acetilénicos y N-alénicos.

2. Se ha conseguido la síntesis de las 1-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilaminas por adición de reactivos organometálicos a las bases de Schiff **12**, **13**, **14** y **15** de 1-metil-5-metoxiindolil-2-carbaldehído (**2**) con metilamina, propargilamina, 2,3-butadienilamina y butinilamina respectivamente.

La metilación de **12** con metil-litio condujo a la N-metil-1-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (**7**). Para que la metilación tuviera lugar con buenos rendimientos en el caso de las iminas **13**, **14** y **15** fue necesario utilizar reactivos organometálicos como los complejos de trifluoruro de boro-metilcobre o tricloruro de cerio-yoduro de metilmagnesio, capaces de coordinarse a la imina, activarla y simultáneamente producirse la adición.

3. La 1-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (**6**) se obtuvo por metilación con metil-litio del derivado de imina activado **11** preparado a partir de **2** y sulfamida. La amina **6** se preparó también a través de la reducción de la oxima **5** de la metil-2-(1-metil-5-metoxiindolil)cetona (**4**).

4. La condensación de **2** con nitroetano y nitrometano condujo, respectivamente, a los nitrovinilderivados **19** y **77**. La reducción de **19** con hidruro de litio y aluminio rindió la α -metil-2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (**20**); sin embargo, la reducción de **77** en las mismas condiciones dió una mezcla compleja de productos.

La reacción de **20** con cloruro de etoxicarbonilo permitió obtener el carbamato **24** cuya reducción proporcionó la N, α -dimetil-2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (**25**).

5. La reacción de Wittig del aldehído **2** con (carbometoximetil)en trifenilfosforano permitió aislar el éster **29** con configuración E que por hidrogenación dió el 3-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propionato de metilo (**30**). La amidación del éster **30** con amoníaco y metilamina secos en tubo cerrado y catalizada por cianuro potásico condujo a las amidas **32** y **33**. Los intentos de obtener estas amidas vía cloruro del ácido fueron inútiles debido a la inestabilidad de éste.

6. Por reacción de Curtius del ácido 1-metil-5-metoxiindol-2-carboxílico (**42**) se han obtenido los siguientes derivados de la 2-(1-metil-5-metoxiindolil)amina (**44**): el N-trifluoroacetil derivado **48**, el N-benciloxicarbonil derivado **43**, el N-*p*-metoxibenciloxicarbonil derivado **50** y el N-etoxicarbonil derivado **51**.

7. La N-alquilación del carbamato de bencilo **43** con hidruro sódico y yoduro de metilo o los bromuros de 2-propinilo, 2,3-butadienilo y 2-butinilo llevó a la obtención de los carbamatos **45** y **52-54** satisfactoriamente.

8. Las aminas **44** y **46** sólo se pudieron obtener por hidrogenolisis en medio ácido de **43** y **45** respectivamente, aislándose en forma de sal, ya que como aminas libres son inestables.

9. Por metilación de 2-(5-metoxiindolil)acetato de metilo (**59**), y dependiendo de las condiciones experimentales, se han caracterizado productos de N-metilación como el 2-(1-metil-5-metoxiindolil)acetato de metilo (**65**), C-metilación como el 2-[2-(5-metoxiindolil)]propionato de metilo (**62**) y N,C-bismetilación como el 2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propionato de metilo (**60**).

La conversión de **60** en las respectivas amidas, con amoniaco y metilamina, seguida de reducción condujo a la 2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]propilamina (**68**) y su N-metil derivado **69**.

10. Los intentos de obtención de la 4-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]-2-butililamina han resultado infructuosos. Se consiguió obtener su ftalimido derivado pero la hidrólisis o hidrazinolisis no dió los resultados esperados.

11. La N-alquilación de las aminas primarias **20** y **34** y las N-metilaminas **7**, **25**, **38** y **69** con el bromuro alénico o acetilénico adecuado en presencia de *t*-butilamina y a temperatura ambiente rindió los derivados alénicos y acetilénicos correspondientes. No obstante, las aminas **44**, **68** y **46** condujeron a productos de descomposición y la reacción de **34** con bromuro de 2-butililo dió solamente el bis(2-butilil) derivado **37**.

12. Las 2-(1-metil-5-metoxiindolil)alquilaminas y sus N-propargil, N-(2,3-butadienil) y N-(2-butinil) derivados obtenidos han sido estudiados como inhibidores de las monoaminoxidasas A y B de mitocondrios de cerebro bovino. Todos estos compuestos mostraron ser inhibidores de MAO y cuando presentaron selectividad, ésta lo fue para MAO-A.
13. En general, se observa que el acortamiento, la elongación y las ramificaciones en las posiciones α ó β de la cadena alquílica conducen a un aumento de los valores de I_{50} para la inhibición de MAO-A y a una disminución de los valores de I_{50} para MAO-B, por lo cual la mayor parte de estos compuestos no mostraron selectividad, salvo cinco de ellos que resultaron más selectivos para MAO-A que sus análogos estructurales de referencia. En particular, la N-(2,3-butadienil)- α -metil-2-[2-(1-metil-5-metoxiindolil)]etilamina (**22**) mostró una selectividad para MAO-A del 60% respecto a la clorgilina.

5.- Bibliografía y notas

- 1:- A.N. Davison; *Physiol. Rev.*, **1958**, 38, 729.
- 2:- T. Egashira; *Jap. J. Pharmac.*, **1976**, 26, 493.
- 3:- C. Schaitman, V.G. Erwin, J.W. Greenwalt; *J. Cell. Biol.*, **1967**, 34, 719.
- 4:- G.L. Gessa, E. Cuenca, E. Costa; *Ann. New York Acad. Sci.*, **1963**, 107, 935.
- 5:- E.A. Zeller, J. Barsky, J.E. Fouts, W.E. Kirdrheimer, L. Van Order; *Experientia*, **1952**, 8, 349.
- 6:- M.B.H. Youdim, J.P.M. Finberg; " *Monoamine Oxidase inhibitors*" en *Psychopharmacology. Parte 1, Preclinical Psychopharmacology* (Eds. D.G. Grahme-Smith, P.E. Cowen). Excerpta Medica, Amsterdam, 1983, 37-51.
- 7:- J.P. Johnston; *Biochem. Pharmacol.*, **1968**, 17, 1285.
- 8:- J. Knoll, K. Magyar; *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, **1972**, 5, 393.
- 9:- C.J. Fowler, K.F. Tipton; *J. Pharm. Pharmacol.*, **1984**, 36, 111.
- 10:- J.F. Powell, Y.-P. Hsu, W. Weyler, S. Chem, J. Salach, K. Andrikopoulos, J. Mallet, X.O. Breakefield; *Biochem. J.*, **1988**, 259, 407.
- 11:- A.W.J. Bach, N.C. Lan, P.L. Johnson, C.W. Abell, M.E. Bembeneck, S.-W. Kwan, P.H. Seeburg, J.C. Shih; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1988**, 85, 4934.
- 12:- A. Ito, T. Kuwahara, S. Inadome, Y. Sagara; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1988**, 157, 970.
- 13:- a: R.M. Cawthon, J.E. Pintar, F.P. Haseltine, X.O. Brakefied; *J. Neurochem.*, **1981**, 37, 363. b: W. Weyler, J.I. Salach; *J. Biol. Chem.*, **1985**, 260, 13199. c: G.K. Brown, J.F. Powell, I.W. Craig; *Biochem. Pharmacol.*, **1988**, 29, 2595.
- 14:- E.R. Levy, J.F. Powell, V.J. Buckle, Y.-P.P. Hsu, X.O. Breakefield, I.W. Craig; *Genomics*, **1989**, 5, 368.
- 15:- a: J. Nagy, J.I. Salach; *Arch. Biochem. Biophys.*, **1981**, 208, 388. b: P.H. Yu; *Can. J. Biochem.*, **1981**, 59, 30. c: E.B. Kearney, J.I. Salach, W.H. Walker, R.L. Seng, W. Kenney, E. Zeszotek, T.P. Singer; *Eur. J. Biochem.*, **1971**, 24, 321. d: W.H.

- Walker, E.B. Kearney, R.L. Seng, T.R. Singer; *Eur. J. Biochem.*, **1971**, 24, 328.
- 16:- M.S. Flahner, V. Massey; " *Molecular Mechanisms Oxygen Activation*" (Eds. O. Hayaishi), Ac. Press. Inc., New York, 1974, 245.
- 17:- N.T. Patel, R.R. Fritz, C.W. Abell; *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1984**, 125, 748.
- 18:- N.C. Lan, C. Chen, J.C. Shih; *J. Neurochem.*, **1989**, 52, 1652.
- 19:- W. Weyler; *Biochem. J.*, **1989**, 260, 725.
- 20:- a: K.F. Tipton; *Eur. J. Biochem.*, **1968**, 5, 316. b: S. Oi, K.T. Yasunobu, J. Westley; *Arch. Biochem. Biophys.*, **1971**, 145, 557. c: J.A. Roth; " *Monoamine Oxidase: Structure, Function and Altered Functions*" (Eds. T.P. Singer, R.W. Von Korff, D.L. Murphy), Academic Press, New York, 1971, 153.
- 21:- H.J. Bright, D.J.T. Porter; " *Enzymes*", (3rd. ed.), **1975**, 12, 421.
- 22:- M.C. Walker, D.E. Edmondson; " *Flavins and Flavoproteins*" (Eds. D.E. Edmondson, D.B. McCormick), Walter de Gruyter and Co., Berlin, **1987**, 669-703.
- 23:- J.R. Lindsay Smith, L.A.V. Mesd; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1973**, 2, 206.
- 24:- C.K. Mann, K.K. Bames; " *Electrochemical Reactions in Nonaqueous Systems*", Marcel Dekker, New York, 1970.
- 25:- a: S.G. Cohen, A. Parola, G.H. Parsons; *Chem. Rev.*, **1973**, 73, 141. b: F.D. Lewis, T. Ho; *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 1751. c: J.-M. Kim, I.-S. Cho, P.S. Mariano; *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 4943. d: J.-M. Kim, M.A. Bogdan, P.S. Mariano; *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 9251.
- 26:- R.B. Silverman, P.A. Zieske; *Biochemistry*, **1985**, 24, 2128.
- 27:- R.R. Ramsay; *Biochemistry*, **1991**, 30, 4624.
- 28:- P. Dostert, M. Strolin Benedetti, K.F. Tipton; *Med. Res. Rev.*, **1989**, 9, 45.
- 29:- O. Suzuki, Y. Katsumata, M. Oya; *Biochem. Pharmacol.*, **1981**, 30, 1353.
- 30:- M. Strolin Benedetti, N. Sontag, T. Boucher, J.-P. Kan; " *Function and Regulation of Monoamine Enzymes*", (Eds. E. Usdin, N. Weiner, M.B.H. Youdim), Macmillan,

- London, 1981, 527-538. b: P.H. Yu; *J. Pharm. Pharmacol.*, **1989**, 41, 205.
- 31:- P.Dostert, M. Strolin Benedetti; *Biochem. Soc. Trans.*, **1991**, 19, 207.
- 32:- a: P.H. Yu, B.A. Bailey, D.A. Durden, A.A. Boulton; *Biochem. Pharmacol.*, **1986**, 35, 1027. b: P.H. Yu, B.A. Davis; *Int. J. Biochem.*, **1988**, 20, 1197.
- 33:- C.H. Williams; *Biochem. Soc. Trans.*, **1977**, 5, 1770.
- 34:- D.L. Murphy; "*Monoamine Oxidase and Disease: Prospects for Therapy with Reversible Inhibitors*", (Eds. K.F. Tipton, P.Dostert, M. Strolin Benedetti), New York Acad. Press, New York, 1984, 321.
- 35:- a: J.P.M. Finberg, M.B.H. Youdim; "*Monoamine Oxidase and Disease: Prospects for Therapy with Reversible Inhibitors*", (Eds. K.F. Tipton, P. Dostert, M. Strolin Benedetti), New York Acad. Press, New York, 1984, 499. b: A.R. Green, B.D. Mitchell, A. Tordaff, M.B.H. Youdim; *Br. J. Pharmac.*, **1977**, 60, 343.
- 36:- J.J. Schild Krant; "*Psychopharmacology: A Generation of Progress*", (Eds. M.A. Lipton, A. DiMascio, K.F. Killaw), Raver Press, New York, 1978, 1223.
- 37:- A.J. Tevor, T.P. Singer, R.R. Ramsay, N. Castagnoli Jr.; *J. Neural. Transm.*, **1987**, 23 (Suppl.), 73.
- 38:- M.B.H. Youdim, N. Harshak, M. Yoshika, H. Araki, Y. Mukai, G. Gotto; *Biochem. Soc. Trans.*, **1991**, 19, 224.
- 39:- M. Strolin Benedetti, T. Boucher, A. Carlsson, C.J. Fowler; *Biochem. Pharmacol.*, **1983**, 32, 47.
- 40:- C.J. Fowler, S.B. Ross; *Med. Res. Rev.*, **1984**, 4, 323.
- 41:- a: H. Blaschko, D. Richter, H. Schlossmann; *Biochem. J.*, **1937**, 31, 2187. b: C.E.M. Pugh, H. Quastel; *Biochem. J.*, **1937**, 31, 2306.
- 42:- a: J.P. Kan, A. Malnoe, M. Strolin Benedetti; *J. Pharm. Pharmacol.*, **1978**, 30, 190. b: M. Strolin Benedetti, J.-P. Kan, P.E. Keane; "*Monoamine Oxidase : Structure, Function and Altered Functions*", (Eds. T.P. Singer, R.W. Von Korff, D.L. Murphy), Academic Press, New York, 1979, 335.

- 43:- A.Burger, S. Nara; *J. Med. Chem.*, **1965**, 8, 859.
- 44:- R.W. Fuller; *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, **1972**, 5, 339.
- 45:- H.L. White, O. Beek, D. Stine, R.A. Maxwell; *Pharm. Toxicol.*, **1987**, 60 (Suppl. 1), 51.
- 46:- H.J. Benezet, C.O. Knowles; *Gen. Pharmacol.*, **1980**, 11, 357.
- 47:- M. Harfenist, D.P.C. McGee, H.L. White; *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 2933.
- 48:- E.A. Zeller, S. Sarkar; *J. Biol. Chem.*, **1962**, 237, 2333.
- 49:- N. Naoi, T. Nagatsu; *Life Sci.*, **1987**, 40, 1075.
- 50:- J.I. Salach, K. Detmer, M.B.H. Youdim; *Mol. Pharmac.*, **1979**, 16, 3234.
- 51:- C. Sahlberg, S.B. Ross, I. Fagervall, A.-L. Ask, A. Classen; *J. Med. Chem.*, **1983**, 26, 1036.
- 52:- M.A. Cruces, C. Elorriaga, E. Fernández Alvarez, O. Nieto Lopez; *Pharmacol. Res. Commun.*, **1988**, 20 (Suppl. 4), 105.
- 53:- M.A. Cruces, C. Elorriaga, E. Fernández-Alvarez, O. Nieto Lopez, *Eur. J. Med. Chem.*, **1990**, 25, 257.
- 54:- M.A. Cruces, C. Elorriaga, E. Fernández-Alvarez; *Eur. J. Med. Chem.*, **1991**, 26, 33.
- 55:- M.A. Cruces, C. Elorriaga, E. Fernández-Alvarez; *Biochem. Pharmacol.*, **1990**, 40, 535.
- 56:- M.A. Cruces Villalobos; *"Síntesis y Estudio de Aminas Indólicas como Inhibidores de Monoaminooxidasas Tesis Doctoral*, **1989**, Ed. Universidad Complutense de Madrid, 1990.
- 57:- D. Balsa, E. Fernández-Alvarez, K.F. Tipton, M. Unzeta; *Biochem. Soc. Trans.*, **1991**, 19, 215.
- 58:- D. Balsa, E. Fernández-Alvarez, K.F. Tipton, M. Unzeta; *J. Neural. Transm.*, **1990**, 32, 103.
- 59:- C. Bellver. Comunicación privada.

- 60:- T. Fujita; *J. Med. Chem.*, **1973**, 16, 923.
- 61:- O. Dann, H. Char, P. Fleischmann, H. Fricke; *Liebigs Ann. Chem.*, **1986**, 438.
- 62:- E.J. Corey, J.W. Suggs; *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2647.
- 63:- E.J. Corey, G. Schmidt; *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 399.
- 64:- K. Harada; "*The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*" , (Ed. S. Patai), *Interscience*, 1970, Cap. 6, 255.
- 65:- a: H. Schiff; *Ann.*, **1864**, 131, 118. b: R.W. Layer; *Chem. Rev.*, **1963**, 63, 489.
- 66:- H. Weingarten, J.P. Chupp, W.A. White; *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 3246.
- 67:- a: M. Wada, Y. Sakurai, K. Akiba; *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 1079. b: S.H. Bertz; *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 3151.
- 68:- a: H. Schumann; *Angew. Chem.*, **1984**, 96, 475. b: H.B. Kagan, J.L. Namy; *Tetrahedron*, **1986**, 42, 6573.
- 69:- P. Casara, K. Jund, P. Bey; *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 1891.
- 70:- I. MacInnes, J.C. Walton; *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, **1987**, 1077.
- 71:- Bonnett, Emmerson; *J. Chem. Soc.*, **1965**, 4508.
- 72:- H. Thies, H. Schönenberger; *Chem. Ber.*, **1956**, 89, 1918.
- 73:- a: R.E. Dessy, R.M. Salinger; *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 3530. b: J. Huet; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1964**, 952. c: F.E. Scully Jr; *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 1515.
- 74:- a: R.B. Moffett; *Org. Synth.*, **1963**, 34, 64. b: K.N. Campbell, C.H. Helbing, M.P. Florkowski, B.K. Campbell; *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 3868.
- 75:- K. Maruyama, Y. Yamamoto; *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 8068.
- 76:- S.E. Denmark, T. Weber, D.W. Piotrowski; *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 2224.
- 77:- T. Matsumoto, Y. Kobayashi, Y. Takemoto, Y. Ito, T. Kamijo, H. Harada, S. Terashima; *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 4175.
- 78:- T. Imamoto, N. Takiyama, K. Nakamura, T. Hatajima, Y. Kamija; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 4392.
- 79:- a: F.A. Davis, M.A. Giangiordano, W.E. Starner; *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 3957.

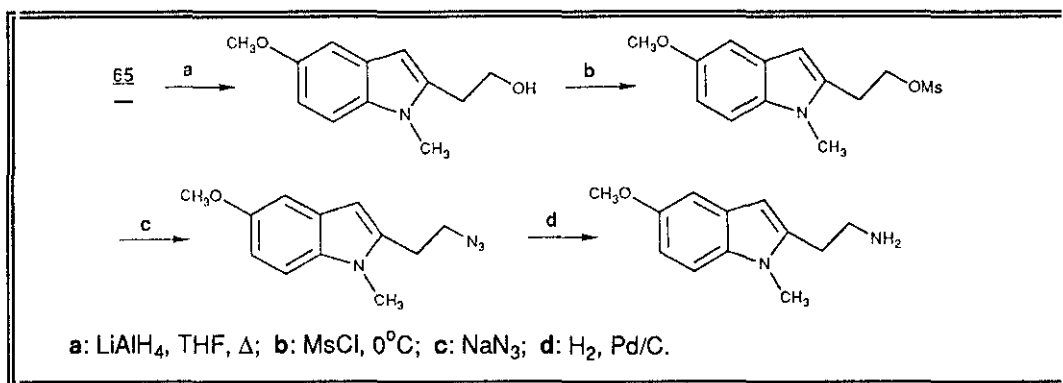
- b: J. Sisko, S.M. Weinreb; *J. Chem.*, **1990**, 55, 393. c: M.D. Alexander, R.E. Anderson, J. Sisko, S.M. Weinreb; *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 2563.
- 80:- a: P.S. Mariano; *Acc. Chem. Res.*, **1983**, 16, 130. b: W.N. Speckamp, H. Hiemstra; *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 41, 4367.
- 81:- E. Breuer; *"The Chemistry of Amino, Nitroso and Nitro Compounds and their Derivatives": Supl. F*, (Ed.: S. Patai), Wiley, New York, 1980, vol. 1, Cap. 13.
- 82:- W.J. Spillane, J.A. Barry, F.L. Scott; *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, **1973**, 481.
- 83:- N.H. Carothers, G.J. Beche; *J. Am. Chem. Soc.*, **1933**, 56, 2807.
- 84:- L. Brandsm, H.D. Verkuyse; *"Synthesis of Acetylenes, Allènes and Cumulenes"*, Elsevier, Amsterdam, 1981.
- 85:- L. Henry; *Bull. Soc. Chim. France*, **1895**, 13, 999.
- 86:- H.H. Baer, L. Urbas; *"The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups"*, (Ed. H. Feuer), Wiley, New York, 1970, vol. 2, 76.
- 87:- C.B. Gairaud, G.R. Lappin; *J. Org. Chem.*, **1953**, 18, 1.
- 88:- Sundler, Karo; *"Organic Funtional Group Preparation"*, 1971, vol. 2, 313.
- 89:- Meyer; *J. Chem. Educ.*, **1981**, 58, 628.
- 90:- a: M. Pirrung, G. McGeehan; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **1985**, 24, 867. b: J. Cadogan; *"Organophorous Reagents in Organic Synthesis"*, Academic Press INC (London) LTD, 1979, 17.
- 91:- a: W. Ward, W. McEwen; *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 493. b: E. Vedejs, C. Marth; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 3905.
- 92:- R.A.W. Johnstone, A.H. Wilby; *Chem. Rev.*, **1985**, 85, 129.
- 93:- A.L.J. Beckwith; *"The Chemistry of Amides"*; (Ed. J. Zabicky), Interscience, New York, 1970, 96.
- 94:- H.I. Openshaw, N. Whittaker; *J. Chem. Soc. [C]*, **1969**, 89.
- 95:- H. Yazawa, K. Tanaka, K. Kariyone; *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 3995.
- 96:- T. Hirabayashi, H. Imaeda, K. Itoh, S. Sakai, Y. Ishii; *J. Organometal. Chem.*, **1969**,

- 19, 299.
- 97:- A. Basha, M. Lipton, S.M. Weinreb; *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 4171.
- 98:- W.S. Ide, J.S. Buck; *Org. React.*, **1948**, 4, 269.
- 99:- T. Högberg, P. Ström, M. Ebner, S. Råmsby; *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 2033.
- 100:- a: R. Pschorr, G. Hoppe; *Chem. Ber.*, **1910**, 43, 2543. b: J. Kebrle, K. Hoffmann; *Helv. Chim. Acta*, **1956**, 39, 116.
- 101:- a: H. Rinderknecht, H. Koechlin, C. Niemann; *J. Org. Chem.*, **1953**, 18, 971. b: Y. Sato, T. Tanaka, T. Nagasaki; *Yakugaku Zasshi*, **1970**, 90, 618.
- 102:- a: W. Lwowski; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1967**, 6, 897. b: S. Linke, G.T. Tissue, W. Lwowski; *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 6308. c: R.K. Smalley, T.E. Bingham; *J. Chem. Soc. [C]*, **1969**, 2481.
- 103:- T. Hino, M. Nakagawa, T. Hashizume, N. Yamaji, Y. Miwa; *Tetrahedron*, **1971**, 27, 775.
- 104:- J.R. Pfister, W.E. Wymann; *Synthesis*, **1983**, 38.
- 105:- J.E. Nordlander, D.B. Catalane, T.H. Eberlein, L. V. Farkas, R.S. Howe, R. M. Stevens, N.A. Tripoulus; *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 4987.
- 106:- T. Shioiri, K. Ninomiya, S. Yamada; *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 6203.
- 107:- S.W. King, J.M. Riordan, E.M. Holt, C.H. Stammer; *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 3270.
- 108:- a: G.A. Olah, S.C. Narang, B.G. Balaram Gupta, R. Malhotra; *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 1247. b: T.N. Wheeler, J.A. Ray; *Synth. Commun.*, **1988**, 18, 141.
- 109:- a: R.J. Sundberg; *"The Chemistry of Indoles"*, Academic Press, New York, 1970, 393. b: F. Troxler; *"Indole"*. Part II, (Ed. J. Houlihan), Wiley-Interscience, New York, 1972, 179.
- 110:- T. Hino, K. Tsuneoka, M. Nakagawa, S.A. Kaboshi; *Chem. Pharm. Bull.*, **1969**, 17, 550.
- 111:- A.H. Beckett, R.W. Daisley, J. Walker; *Tetrahedron*, **1968**, 24, 6093.

- 112:- S.P. Modi, T. McComb, A-H. Zayed, R.C. Oglesby, S. Archer; *Tetrahedron*, **1990**, 46, 5555.
- 113:- Hassner; *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 2684.
- 114:- C.W.G. Fishwick, A.D. Jones, M.B. Mitchell; *Heterocycles*, **1991**, 32, 685.
- 115:- F.E. Ziegler, L.O. Jeroncic; *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 3479.
- 116:- F.G. Mann, A.J. Tetlow; *J. Chem. Soc.*, **1957**, 3352.
- 117:- P.G. Gassmann, G. Gruetzmacher, T.J. van Bergen; *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 5513.
- 118:- a: P.D. Bailey, N.R. McLay; *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 3895. b: R.J. Sundberg, R.J. Cherney; *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 6028.
- 119:- R.M. Soll, J.A. Parks, T.J. Rimele, R.J. Heaslip, A. Wojdan, G. Oshiro, D. Grimes, A. Asselin; *Eur. J. Med. Chem.*, **1990**, 25, 191.
- 120:- A.R. Fletcher, J.H. Jones, W.I. Ramage, A.V. Stachulski; *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1979**, 2261.
- 121:- R. Soundararajan, T.R. Balasubramanian; *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 5555.
- 122:- a: E.C. Kornfeld; *J. Org. Chem.*, **1951**, 16, 806. b: H.R. Snyder, P.L. Cook; *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 969.
- 123:- P. Leon, M.C. Garbay-Jaureguilerry, M.C. Barsi, J.B. Le Pecq, B.P. Roquers; *J. Med. Chem.*, **1987**, 30, 2074.
- 124:- G.J.B. Corts, W.Th. Nauta; *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1966**, 85, 744.
- 125:- a: S. Kano, Y. Tanaka, E. Sugino, S. Hibino; *Synthesis*, **1980**, 695. b: W. Stephen, B. Ganem; *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 6801. c: Y. Tsuda, T. Sano, H. Watanabe; *Synthesis*, **1977**, 652. d: H.C. Brown, P. Heim; *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 3566. e: S. Akabori, Y. Takanohashi, S. Aoki, S. Sato; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1991**, 3121.
- 126:- N. Umino, T. Iwakuma, N. Itoh; *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 763.
- 127:- a: Y. Kikugawa, S. Ikegami, S. Yamada; *Chem. Pharm. Bull.*, **1969**, 17, 98. b: S.

Yamada, Y. Kikugawa, s. Ikegami; *Chem. Pharm. Bull.*, **1965**, 13, 394.

- 128:- Nota: En el momento de la presentación de esta Memoria se está intentando una nueva ruta. Esta implica la reducción del éster **65** al alcohol; formación del mesilato y tratamiento con azida sódica. La hidrogenación de esta azida daría la amina cabeza de serie buscada.



- 129:- G.A. Olah, B.G. Balaram Gupta, R. Malhotra, S.C. Narang; *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 1638.
- 130:- J.B. Lee, T.J. Nolan; *Can. J. Chem.*, **1966**, 44, 1331.
- 131:- G. Fouquet, M. Schlosser; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1974**, 13, 82.
- 132:- a: M. Tamura, J. Kochi; *Synthesis*, **1971**, 303. b: H. Gilman, R.G. Jones, L.A. Woods; *J. Org. Chem.*, **1952**, 17, 1630.
- 133:- M.S. Gibson, R.W. Bradshaws; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1968**, 7, 919.
- 134:- R.D. Connel, P. Helquist, B. Åkermark; *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 3359.
- 135:- R.J. Sundberg, R.L. Parton; *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 163.
- 136:- G. van Koten, J.G. Noltes; *"Comprehensive Organometallic Chemistry"*, (Ed. G. Wilkinson), Pergamon Press, Oxford, 1982, vol. 2, 709.
- 137:- W.J. Bailey, E. Fujiwara; *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 165.
- 138:- a: M.M. Faser, R.A. Raphael; *J. Chem. Soc. (London)*, **1952**, 226. b: M.G. Ettlinger, J.E. Hodgkins; *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 1831.

- 139:- J. Bergman, N. Eklund; *Tetrahedron*, **1980**, 36, 1439.
- 140:- S. Inagaki, Y. Nishizawa, T. Sugiura, H. Ishihara; *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1990**, 179.
- 141:- a: A.R. Katritzky, J.K. Gallos, K. Yannakopoulou; *Synthesis*, **1988**, 31. b: A.R. Katritzky, J. Jiang, L. Urogdi; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 3303. c: A.R. Katritzky, S. Rachwal, K.C. Caster, F. Mahni, W. Law, O. Rubio; *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1987**, 781. d: J.H. Burckhalter, V.C. Stephens, L.A.R. Hall; *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 3868.
- 142:- T. Monimoto, T. Takahashi. M. Sekiya; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1984**, 794.
- 143:- M.L.C. Hare; *Biochem. J.*, **1928**, 22, 881.
- 144:- K.F. Tipton, M.B.H. Youdim; "*Methods in Biogenic Amines Research*", (Ed. S. Parvez, T. Nagatsu, I. Nagatsu, H. Parvez), Elsevier, Amsterdam, 1983, 441.
- 145:- C.W. Tabor, Y. Tabor, S. Rosenthal; *J. Biol. Chem.*, **1954**, 208, 645.
- 146:- K.F. Tipton, M.B.H. Youdim; "*Monoamine Oxidase and its Inhibition*", Ciba Found-Symp. (n.s.), **1976**, 39, 393.
- 147:- a: R.J. Wurtzman, J. Axelrod; *Biochem. Pharmacol.*, **1963**, 12, 1439. b: S. Otsuka, Y. Kobayashi; *Biochem. Pharmacol.*, **1964**, 13, 995. c: C.J. Fowler, L. Orelan; *Biochem. Pharmacol.*, **1980**, 29, 2225.
- 148:- G.P. Reynolds, J.D. Elsworth, S.M. Blank, A.J. Lee, G.M. Stern; *Br. J. Chem. Pharm.*, **1978**, 6, 542.
- 149:- J. Goa; *Scand. J. Clin. Lab. Inv.*, **1953**, 5, 218.
- 150:- V. Glover, A. Ueki, B.L. Goodwin, P. Watkins, J. Halket, M. Sandler; *Pharmacol. Res. Commun.*, **1988**, 22 (Supl. IV), 117.
- 151:- K.F. Tipton, T.J. Mantle; "*MAO Inhibitors - The State of the Art*", (Ed. M.B.H. Youdim, E.S. Paykel), J. Wiley, New York, 1981, 3.
- 152:- W.C. Still, M. Kahn, A. Mitra; *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 2923.
- 153:- D.D. Pernin, W.L. Amarego, D.R. Perrin; "*Purification of Laboratory Chemicals*",

Pergamon Press, Oxford, 1983.

154:- J.W. Cook, J.D. London, P. McCloskey; *J. Chem. Soc.*, **1951**, 1203.