

UCH-FC  
MAG-Q  
V 695  
C.1



**SINTESIS Y EVALUACION FARMACOLOGICA  
DE POSIBLES INHIBIDORES DE MONOAMINO  
OXIDASA**

**TESIS ENTREGADA A LA UNIVERSIDAD DE CHILE COMO  
REQUISITO PARCIAL PARA OPTAR AL GRADO DE MAGISTER  
EN CIENCIAS QUIMICAS**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

Por

**Luis Marcelo Vilches Herrera**

**DIRECTOR DE TESIS: Dr. BRUCE K. CASSELS N.  
CO-DIRECTOR DE TESIS: Dr. PATRICIO ITURRIAGA-VASQUEZ.**

Diciembre 2008



# UNIVERSIDAD DE CHILE

FACULTAD DE CIENCIAS  
ESCUELA DE POSTGRADO

## INFORME DE APROBACION TESIS DE MAGISTER

Se informa a la escuela de la Facultad de Ciencias que la Tesis de Magíster  
presentada por el candidato

**LUIS MARCELO VILCHES HERRERA**

Ha sido aprobada por la comisión de evaluación de tesis como requisito  
para optar al grado de Magíster en Ciencias Químicas, en el examen de  
defensa privado de Tesis rendido el día 01 de Septiembre de 2008

### Director de Tesis

Dr. Bruce K. Cassels N.

  
.....

### Co-Director de Tesis

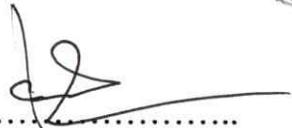
Dr. Patricio Iturriaga-Vásquez

  
.....

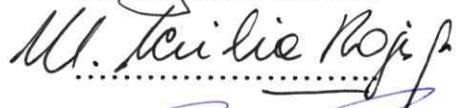


### Comisión evaluadora de Tesis

Dr. Hernán Pessoa M.

  
.....

Dra. Cecilia Rojas

  
.....

Dr. Marcos Caroli Rezende

  
.....

“For the passionate synthetic chemist, synthesis is much more than just a method for obtaining compounds it is the expression of his creativity, intelligence, ability, and also his perseverance”



*Angew. Chem. Int. Ed Engl.* 32, 1993

## AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer a todo los integrantes del laboratorio de Química Biodinámica (Marco, Edwin, Lucho, Vicente, Olimpo), por todos los buenos y jugosos momentos vividos.

A Bruce por su apoyo incondicional, su sabiduría y por sobre todo por su amistad.

A Su...por todo, sólo tú sabes de los momentos felices y también de los difíciles y sólo yo sé que sin tu amor esto no hubiera sido posible.

A mi Madre, si estoy aquí es gracias a ella.

A Miguel por su confianza, por traerme a este laboratorio, por su apoyo, mi más sincero agradecimiento, gracias.

A Angélica por su paciencia y amistad.

A Patricio por su ayuda siempre que la necesite.

Al proyecto Fondecyt 1060199 que financió esta Tesis.



## RESUMEN

Este trabajo de tesis consistió en la síntesis de dos series de compuestos: 6-alcoxi-2-naftilisopropilaminas y 4-alquiltiofenilisopropilaminas. También incluye su evaluación bioquímica preliminar como inhibidores de la monoamino oxidasa de rata. Entre las naftilisopropilaminas se sintetizaron un par de moléculas sin sustitución y otras con cadenas de 1 a 4 átomos de carbono sobre el átomo de oxígeno en la posición 6, incluyendo un derivado *O*-bencilado y un bioisótero azufrado. Además dos de estos compuestos fueron *N*-bencilados.

Las fenilisopropilaminas se sintetizaron con cadenas de 4, 5 y 6 átomos de carbono, tanto lineales como cicladas, en el átomo de azufre de la posición *para* del anillo aromático. Además se obtuvo un fenilisopropanol, bioisótero putativo de una de las anteriores. De todos estos compuestos, la 6-metoxi-2-naftilisopropilamina resultó ser el más potente ( $0.36\mu\text{M}$ ). A su vez la 2-naftilisopropilamina mostró mayor potencia inhibitoria que la fenilisopropilamina (anfetamina,  $28\mu\text{M}$ ). Por otra parte, en la serie de las fenilisopropilaminas los derivados cicloalquilados resultaron ser más potentes que sus análogos de cadena abierta, siendo la *p*-ciclopentiltiofenilisopropilamina la más potente.

La mayoría de los compuestos ensayados mostraron selectividad de moderada a alta por la isoforma A de la enzima. El análisis de los resultados bioquímicos obtenidos indicó que para este tipo de ligandos ciertas características tales como un largo de cadena óptimo en la posición *para* del anillo unido al residuo de aminopropano y un grupo amino libre conducen a las interacciones más fuertes con la enzima.

## ABSTRACT

This thesis research consisted of the syntheses of two series of compounds: 6-alkoxy-2-naphthylisopropylamines, and 4-alkylthiophenylisopropylamines. It also included their preliminary biochemical evaluation as inhibitors of rat monoamine oxidase.

Among the naphthylisopropylamines, a couple of unsubstituted molecules were synthesized with the others bearing 1- to 4-carbon chains bound to an oxygen atom at C-6, one *O*-benzylated derivative and one sulfur bioisostere. In addition, two of these compounds were *N*-benzylated.

Phenylisopropylamines were prepared with 4-, 5- and 6- carbon chains, both linear and cyclized, on the sulfur atom at the *para* position of the aromatic ring. A phenylisopropanol putative isostere of one of the former was also synthesized.

Of all these compounds, 6-methoxy-2-naphthylisopropylamine was the most potent monoamine oxidase inhibitor. In turn, 2-naphthylisopropylamine showed higher inhibitory potency than phenylisopropylamine (amphetamine). On the other hand, the phenylisopropylamines bearing cycloalkyl chains were more potent than their open chain analogues, *p*-cyclopentylthiophenylisopropylamine being the most potent inhibitor.

All the assayed compounds showed moderate to high selectivity for the A isoform of the enzyme. Analysis of the biochemical results suggests that for this type of ligands certain features such as optimal chain length at the *para* position of the ring bound to the aminopropane moiety, and a free amino group, lead to the strongest interactions with the enzyme.

## INDICE DE CONTENIDOS

<b>LISTA DE TABLAS</b> .....	xi
<b>LISTA DE ECUACIONES</b> .....	xi
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	xi
<b>LISTA DE ESQUEMAS</b> .....	xiii
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	xiv
<b>INTRODUCCION</b> .....	1
Conceptos Generales.....	1
Mecanismo.....	3
Inhibidores.....	5
Fenilisopropilaminas.....	6
Hipótesis.....	9
Objetivos Generales.....	9
<b>MATERIALES Y METODOS</b> .....	10
Método Analítico.....	10
Condiciones Cromatográficas.....	10

Preparación de la fase Móvil.....	11
Obtención de la suspensión mitocondrial.....	12
Determinación de la actividad de MAO A.....	12
Determinación de la actividad de MAO B.....	13
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>15</b>
<b>RESUMEN DE LAS SERIES SINTETIZADAS.....</b>	<b>15</b>
Naftilisopropilaminas (NIPAs).....	15
Fenilisopropilaminas (FIPAs).....	16
Ruta sintética para obtener 1- y 2- NIPA.....	17
Ruta sintética para obtener 6- alcoxi-2-NIPAs.....	18
Ruta sintética para obtener 6-alcoxi-2-NIPA <i>N</i> -bencilada.....	20
Ruta sintética para obtener 6-bromo naftaleno-2-tiol.....	21
Ruta sintética para obtener 6-metiltio-2-NIPA.....	23
Ruta sintética para obtener 4-alquiltio FIPAs.....	25
Ruta sintética para obtener 4-metoxifenilisopropanol.....	26
<b>INHIBICION DE MAO DE RATA.....</b>	<b>27</b>
Naftilisopropilaminas (NIPAs).....	27
Fenilisopropilaminas (FIPAs).....	37
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>42</b>

<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	43
<b>ANEXO 1</b> .....	46
Métodos Sintéticos.....	46
Procedimientos generales.....	46
Procedimiento general de <i>O</i> - y <i>S</i> -alquilación.....	46
Procedimiento general para la obtención de los aril-nitropropenos.....	46
Procedimiento general para la obtención de las aminas.....	47
1-(2- y 1-Naftil)-2-nitropropenos ( <b>2a</b> y <b>2b</b> ).....	47
Clorhidratos de 1-(2- y 1-Naftil) isopropilaminas ( <b>3a</b> y <b>3b</b> ).....	48
6-Bromo-2-naftol ( <b>5</b> ).....	48
Derivados de 2-bromo-6-alcoxinaftaleno <b>6(a-e)</b> .....	49
Derivados de 6-alcoxi-2-naftaldehído <b>7(a-e)</b> .....	50
Derivados de 1-nitro-2-(6-alcoxinafil)-propeno <b>8(a-e)</b> .....	51
Clorhidratos de (6-alcoxi-2-naftil)isopropilaminas <b>9(a-e)</b> .....	52
(6-Alcoxi-2-naftil)isopropilaminas <i>N</i> benciladas ( <b>10a</b> y <b>10d</b> ).....	53
Alquiltiobencenos <b>12(a-e)</b> .....	54
<i>p</i> -Alquiltiobenzaldehídos <b>13(a-e)</b> .....	55
1-( <i>p</i> -Alquiltiofenil)-2-nitropropenos <b>14(a-e)</b> .....	56
Clorhidratos de ( <i>p</i> -alquiltiofenil)-isopropilaminas <b>15(a-e)</b> .....	57
6- <i>O</i> -(2-Bromonaftil)-dimetiltiocarbamato ( <b>16</b> ).....	58
6- <i>S</i> -(2-Bromonaftil)-dimetiltiocarbamato ( <b>17</b> ).....	58
6-Bromo-2-mercaptonaftaleno ( <b>18</b> ).....	59
2-Bromo-6-metiltionaftaleno ( <b>19</b> ).....	59

2-ciano-6-metiltionaftaleno (20).....	59
6-metiltio-2-naftaldehído (21).....	60
1-(6-Metiltio-2-naftil)-2-nitropropeno (22).....	60
Clorhidrato de 1-(6-metiltio-2-naftil)isopropilamina (23).....	61
4-MeO-fenilisopropanol.....	61
<b>ANEXO 2</b> .....	<b>62</b>
Espectros de <sup>1</sup> H-RMN de las naftilisopropilaminas como clorhidratos.....	62
Espectros de <sup>1</sup> H-RMN de las fenilisopropilaminas como clorhidratos.....	68
<b>ANEXO 3</b> .....	<b>71</b>
Curvas de Inhibición de MAO-A de rata para las naftilisopropilaminas.....	71
Curvas de Inhibición de MAO-A de rata para las fenilisopropilaminas.....	74

## LISTA DE TABLAS

TABLA.....	Página
1. Valores de IC <sub>50</sub> de MAO-A y -B de rata para los derivados de naftilisopropilamina y anfetamina.....	28
2. Valores de IC <sub>50</sub> de MAO-A y -B de rata para los derivados de fenilisopropilamina.....	38

## LISTA DE ECUACIONES

ECUACIONES.....	Página
1. Cálculo del porcentaje de inhibición de MAO-A.....	13
2. Cálculo del porcentaje de inhibición de MAO-B.....	14

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA.....	Página
1. Aminas endógenas.....	1
2. Aminas exógenas.....	2
3. Inhibidores selectivos de MAO-A y -B.....	2
4. Inhibidores irreversibles de MAO.....	5
5. Inhibidores reversibles de MAO: una ariloxazolidinona.....	6
6. Fenilisopropilaminas.....	7
7. Ejemplo de un cromatograma: a) 5-HT y 5-HIAA; b) 100% de inhibición...1	11

8. Estructura química de naftilisopropilaminas sin sustitución; 1 y 2-NIPA...	15
9. Estructura química de las 6-alcoxi-2-naftilisopropilaminas.....	14
10. Estructura química de las 6-alcoxi-2-naftilisopropilaminas <i>N</i> -benciladas....	15
11. Estructura química de la 6-metiltio-2-naftilisopropilamina.....	16
12. Estructura química de las 4-alquiltiofenilisopropilaminas.....	16
13. Estructura química del 4-metoxifenilisopropanol.....	16
14. Estructura química de la 1- y 2-NIPA y de anfetamina con sus respectivos IC <sub>50</sub> en MAO A de rata.....	29
15. Superposición de 2-NIPA y anfetamina en el sitio activo de MAO-Ar.....	30
16. Estructura química de la 1- y 2-NIPA y 2- y 4-MeO FIPA con sus respectivos IC <sub>50</sub> en MAO A de rata .....	31
17. Ubicación del grupo metoxilo en el sitio activo de MAO-Ar para 2- y 4- MeO FIPA.....	32
18. Ubicación de 2-NIPA (a) y 1-NIPA (b) en el sitio activo de MAO-Ar.....	33
19. Variación de la actividad inhibitoria en MAO-Ar con el largo de cadena para los derivados de naftilisopropilaminas.....	33
20. Comparación del largo de cadena de la 6-MeO con la 6-BuO-2-NIPA en el sitio activo de MAO-Ar.....	34
21. Largo de cadena óptima.....	34
22. Comparación del largo de cadena de la 6-MeO-2-NIPA con la 4-PrO FIPA en el sitio activo de MAO-Ar.....	35
23. Derivado más potente de las FIPAs.....	38
24. Modos de unión para derivados de 4-alquiltiofenilisopropilaminas.....	39

25. Variación de la actividad inhibitoria en MAO-Ar con el largo de cadena para la serie de las FIPAs.....40

**LISTA DE ESQUEMAS**

<b>ESQUEMA.....</b>	<b>Página</b>
1. Esquema 1.....	3
2. Esquema 2.....	17
3. Esquema 3.....	18
4. Esquema 4.....	20
5. Esquema 5.....	21
6. Esquema 6.....	21
7. Esquema 7.....	22
8. Esquema 8.....	23
9. Esquema 9.....	24
10. Esquema 10.....	25
11. Esquema 11.....	26

## LISTA DE ABREVIATURAS

Å<sup>3</sup> = Ångström cúbico

AcOEt = Acetato de etilo

MeCN = Acetonitrilo

Ag/AgCl = Electrodo de plata / cloruro de plata

Br<sub>2</sub> = Solución de bromo en AcOH

CCF = Cromatografía en capa fina

CDCl<sub>3</sub> = Cloroformo deuterado

TFA = Ácido trifluoroacético

MeOH = Metanol

CuCN = Cianuro de cobre

DCM = Diclorometano

DIBAL-H = Hidruro de diisobutilaluminio

4-DMAPEA = 4-dimetilaminofeniletilamina

4-DMAPAA = ácido 4- dimetilaminofenilacético

DMF = *N,N*-Dimetilformamida

D<sub>2</sub>O = Agua deuterada

DMSO-*d*<sub>6</sub> = Dimetilsulfóxido deuterado

EtNO<sub>2</sub> = Nitroetano

FAD = Flavina adenina dinucleótido

FIPA = Fenilisopropilamina

HCl = Ácido clorhídrico  
HClO<sub>4</sub> = Ácido perclórico  
H<sub>2</sub>O = Agua  
H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = Péroxido de hidrógeno  
HPLC-ED = Cromatografía líquida de alta presión con detección electroquímica  
5-HT = Serotonina = 5-hidroxitriptamina  
5-HIAA = Ácido 5-hidroxindolacético  
Ile = Isoleucina  
IMAO = Inhibidor de monoamino oxidasa  
K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = Carbonato de potasio  
KOH = Hidróxido de potasio  
LiAlH<sub>4</sub> = Hidruro de litio y aluminio  
MAO = Monoamino oxidasa  
MAOh = Monoamino oxidasa humana  
MAOr = Monoamino oxidasa de rata  
Mg = Magnesio  
nA = Nanoampère = 10<sup>-9</sup> Ampère  
NaBH<sub>3</sub>CN = Cianoborohidruro de sodio  
Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = Carbonato de sodio  
ND = no determinado  
NaH = Hidruro de sodio  
NaOH = Hidróxido de sodio  
NIPA = Naftilisopropilamina  
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> = Sulfato de sodio

p.f. = Punto de fusión

Phe = Fenilalanina

RMN  $^1\text{H}$  = Resonancia magnética nuclear protónica

Sn = Estaño metálico

SOS = Dodecilsulfato de sodio

THF = Tetrahidrofurano

TMS = Tetrametilsilano

$\mu\text{L}$  = microlitro

$\mu\text{M}$  = micromolar

## INTRODUCCIÓN

### Conceptos Generales

La monoaminoxidasa (EC 1.4.3.4, amina: O<sub>2</sub> oxidoreductasa, MAO) es una flavoproteína de la membrana externa de la mitocondria que utiliza como cofactor al FAD el que se encuentra unido covalentemente a la cadena polipeptídica a través del grupo metilo 8 $\alpha$  del anillo de isoaloxazina [1]. Su rol incluye la regulación de los niveles de aminas biogénicas en el cerebro y tejidos periféricos. Está involucrada en la biodegradación de monoaminas aromáticas endógenas como tiramina (1) y feniletilamina (2), incluyendo los neurotransmisores serotonina (3), adrenalina (4), noradrenalina (5) y dopamina (6), además de aminas exógenas como la bencilamina (7) y la neurotoxina MPTP (8), una impureza presente en el opioide sintético fentanilo (Figuras 1 y 2) [2,3].

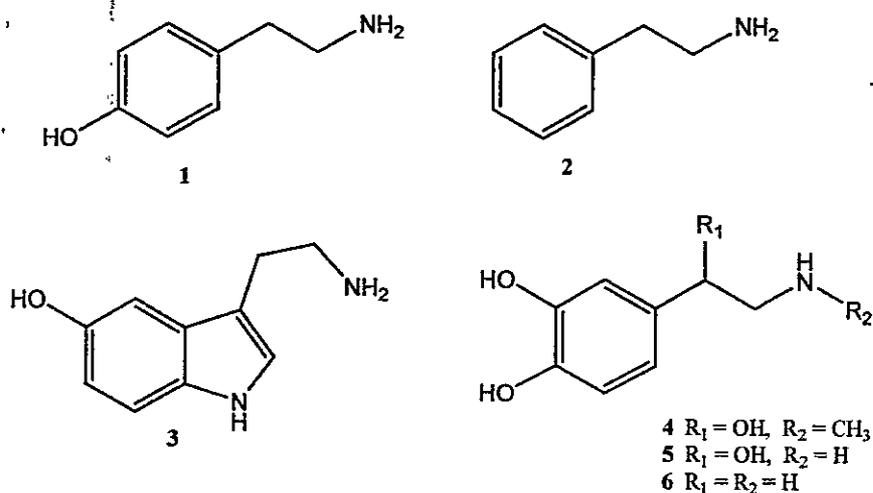


Figura 1. Aminas endógenas

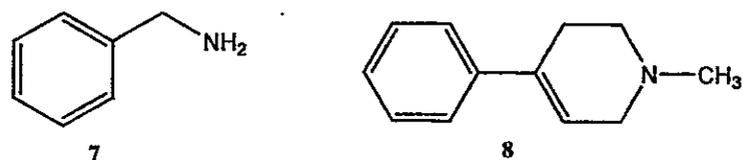


Figura 2. Aminas exógenas

En vista de esta amplia gama de sustratos la MAO desempeña un rol crítico en la regulación normal de la actividad del sistema nervioso central [4]. En mamíferos están presentes dos diferentes tipos de MAOs en la mayoría de los tejidos y existe evidencia definitiva de que son proteínas distintas. Ambas isoenzimas difieren en su genética molecular, roles fisiológicos, distribución, selectividad por inhibidores y preferencia por sustrato [9,10,7]. La MAO-A es inhibida selectiva e irreversiblemente por concentraciones nanomolares de *clorgilina* (9) y tiene como sustrato preferente a la serotonina (5-HT), mientras que la MAO-B es inhibida selectiva e irreversiblemente por concentraciones nanomolares de *selegilina* (*l-deprenil*, 10) y tiene como sustrato preferente a la bencilamina. (Figura 3). De esta manera su participación es clave en variados desórdenes neurológicos y psiquiátricos, como la depresión y desórdenes de ansiedad (MAO A) [5,6], y enfermedades neurodegenerativas tales como las de Parkinson y Alzheimer (MAO B) [7,8].

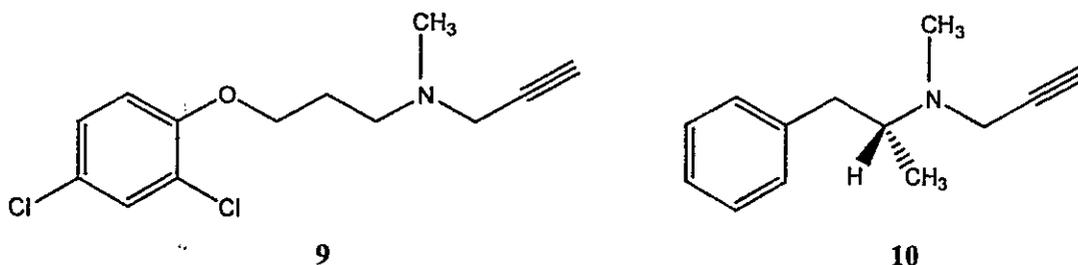
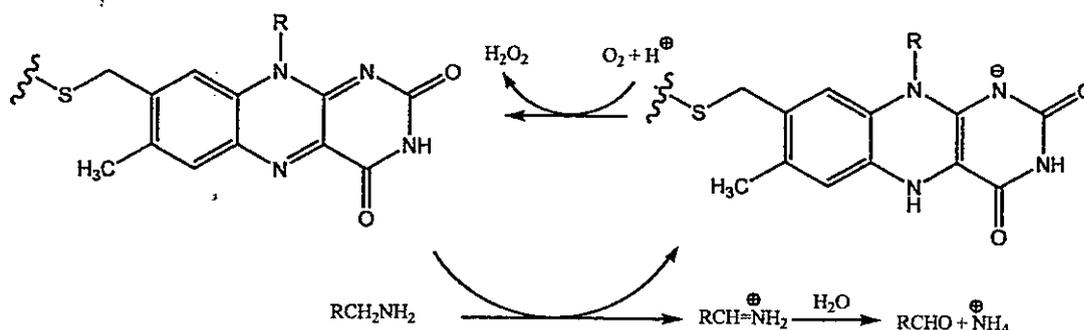


Figura 3. Inhibidores selectivos para MAO-A Y -B

## Mecanismo

El proceso catalizado por la MAO se conoce como desaminación oxidativa. En éste, la transferencia de electrones ocurre desde el cofactor al  $O_2$ , el cual es reducido a  $H_2O_2$ , mientras que el sustrato es convertido a una imina intermediaria protonada que luego es liberada desde el sitio activo e hidrolizada por un proceso no catalítico al correspondiente aldehído e ión amonio (*Esquema 1*) [11,12].



*Esquema 1 Mecanismo de catálisis de MAO*

La descripción de las estructuras cristalinas de MAO-A y MAO-B humanas (MAO-Ah, MAO-Bh) y MAO-A de rata (MAO-Ar) ha permitido un mayor entendimiento sobre la arquitectura del centro catalítico de cada isoenzima y su modo de enlace a la membrana externa de la mitocondria [4,13,14]. Estos resultados han mostrado similitudes y diferencias entre ambas enzimas, información que facilitaría el desarrollo de nuevos, reversibles y selectivos inhibidores de monoamino oxidasa (IMAOs).

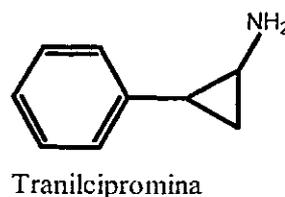
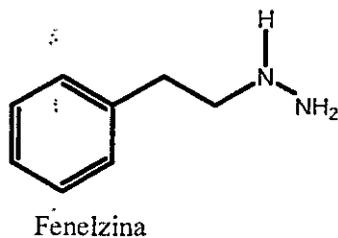
MAO-A y MAO-B comparten aproximadamente un 72% de identidad de acuerdo a lo deducido de las secuencias aminoacídicas obtenidas desde varias

especies [9,15]. Las enzimas humanas constan de 526 y 520 residuos de aminoácidos con pesos moleculares de 50.700 y 58.800 kDa respectivamente. Una diferencia probablemente significativa entre ellas, es que la MAO-Ah cristalizaría como monómero pese a su considerable homología con MAO-Ar (90 %) y MAO-Bh (70 %) las cuales cristalizan como dímeros. El sitio activo de ambas enzimas está constituido por el FAD y dos residuos de tirosina formando la llamada caja aromática la cual es absolutamente hidrofóbica [16]. Este sitio está directamente involucrado en la oxidación del sustrato y se cree que desempeña un papel crítico en el alineamiento de éste frente al FAD. Además, estudios de mutagénesis sitio-dirigida han demostrado la importancia de los residuos de tirosina en la actividad [17]. Por lo tanto esta cercana similitud está de acuerdo con el hecho de que ambas enzimas siguen el mismo mecanismo catalítico [18].

En la MAO-A el volumen de la cavidad que incluye el sitio activo es de 550 Å<sup>3</sup>, pero en MAO-B se divide en una cavidad de entrada de 420 Å<sup>3</sup> y adyacente a ésta una cavidad más pequeña de 290 Å<sup>3</sup>. Esta particular característica de la MAO-B sugiere que existe un mecanismo de admisión que opera como un filtro de entrada para acceder al centro catalítico. De los 20 aminoácidos que constituyen el sitio activo siete de ellos están cambiados en identidad entre las dos isoformas de la enzima. Por lo tanto el tamaño y forma de las cavidades difieren como resultado de cambios conformacionales y reemplazo de aminoácidos [14].

## Inhibidores

Los inhibidores de MAO se clasifican en irreversibles y reversibles. Los primeros corresponden a la primera generación de IMAOs conocidos como inactivadores ya que su mecanismo de acción estaba basado en la formación de intermediarios electrofílicos que se unen covalentemente a la proteína inactivándola, como es el caso de ciertos derivados de hidrazina o de ciclopropilamina. La mayoría de estos compuestos presentan serios efectos colaterales, ya sea de hepatotoxicidad por inactivación del complejo citocromo P<sub>450</sub> o el llamado efecto del queso, un fenómeno que conducía a severas crisis hipertensivas por un aumento en los niveles de tiramina después de ingerir dietas ricas en tirosina. Algunos de estos inhibidores se muestran en la *Figura 4*. Esto produjo una baja en la popularidad de los IMAOs y algunos esfuerzos se abocaron a la identificación de IMAO que fueran reversibles y selectivos [19].



*Figura 4. Inhibidores irreversibles de MAO*

El término reversible implica la formación de un complejo con la enzima el cual al ser revertido retorna la actividad de la enzima a su estado normal. Estos inhibidores muestran una variedad de mecanismos que pueden ser distinguidos por análisis cinéticos y pueden ser clasificados como competitivos, acompetitivos o no

competitivos. Numerosas moléculas de origen natural y sintético han mostrado inhibir reversiblemente la MAO. Entre éstas se encuentran ariloxazolidinonas,  $\alpha$ -metilmonoaminas, compuestos tricíclicos y derivados de indol entre otros [2] (Figura 5).

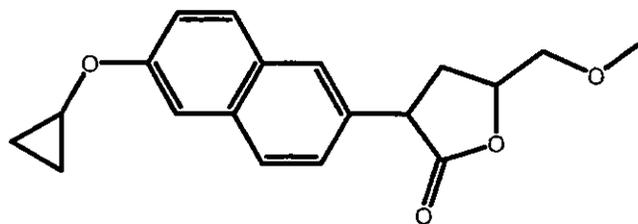


Figura 5. Un Inhibidor reversible de MAO: Una ariloxazolidinona

### Fenilisopropilaminas

Numerosas fenilisopropilaminas, incluyendo la misma anfetamina [20], han sido evaluadas como inhibidores de MAO. La fácil accesibilidad sintética de estos derivados ha hecho de ellos un atractivo modelo para estudios de modificaciones estructurales y relaciones estructura-actividad [21]. Especial interés se ha puesto sobre la influencia de distintos sustituyentes en el anillo aromático, en particular en la posición *para*, tales como grupos aminos [22] (amiflamina, **10**), metoxilos [23] (4-metoxianfetamina, **11**), hidroxilos [24] (4-hidroxianfetamina, **12**) y metiltio [25] (4-metiltioanfetamina o MTA, **13**), aunque también se han evaluado series de fenilisopropilaminas sustituidas en las posiciones 2,4,5 y 2,4,6 [21]. De hecho la ya mencionada IMAO-A clorgilina es similar a una feniletilamina y el irreversible IMAO-B selegilina es una fenilisopropilamina o anfetamina sustituida. (Figuras 3 y 6).

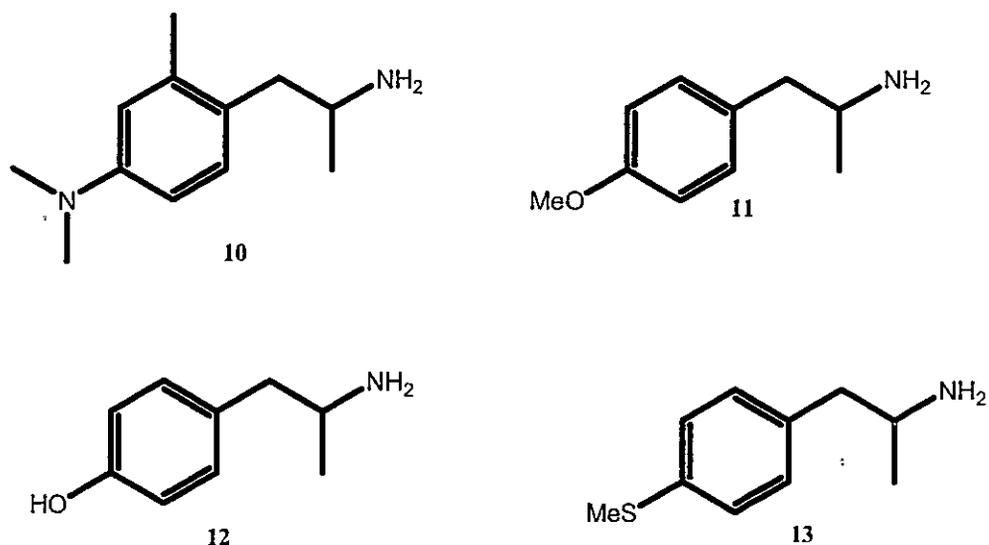


Figura 6: Fenilisopropilaminas

Hasta ahora se conoce que las variaciones en la naturaleza (preferiblemente hidrofóbica) y longitud de los sustituyentes en la posición *para* del anillo aromático de fenilisopropilaminas, así como los cambios en la polarizabilidad de sus sistemas  $\pi$ , pueden conducir a nuevos compuestos con significativa potencia inhibitoria [26]. Sin embargo, existe poca información sobre como la sustitución del grupo amino podría modificar la potencia y selectividad de esas moléculas. Los datos sobre *N*-alquilación se reducen a grupos alifáticos pequeños de hasta tres átomos de carbono [23,25,26]. Sin embargo hay que considerar que una estrategia general para el diseño de IMAOs selectivos pero irreversibles involucra la incorporación de sustituyentes sobre el átomo de nitrógeno de aminas [12]. Estudios de “docking” de diferentes compuestos han mostrado que la formación de enlaces de hidrógeno entre los sustituyentes polares de los residuos de tirosina y glutamina presentes en el sitio

activo de cada isoenzima con un átomo de nitrógeno u oxígeno de sustratos o inhibidores, podrían en principio estabilizar la posición de estos ligandos [4,26].

Por su parte, estudios de simulación molecular de fenilisopropilaminas con alta potencia inhibitoria, han mostrado dos formas opuestas de enlace: una de ellas, con la cadena aminada apuntando hacia fuera del sitio catalítico, con lo cual se estaría evitando el proceso de desaminación, y una segunda en la que el grupo amino está orientado hacia el FAD. Esto indica que la presencia de un grupo amino que interactúe con el FAD no es esencial y que la potencia inhibitoria de los compuestos tiene, entre otros factores, mucho que ver con el modo de enlace con el sitio activo de la enzima (con la cadena hacia o en contra del FAD). Por consiguiente, el reemplazo del átomo de nitrógeno por otro heteroátomo (como oxígeno o azufre, que presentan características diferentes en cuanto a sus posibilidades de interacción) puede contribuir a comprender los requisitos de la unión al sitio activo. Un aspecto importante es el hecho de que en ambos casos el sistema aromático está en la misma región, compartiendo interacciones similares con fragmentos aromáticos de la cavidad hidrofóbica. Para el caso de fenilisopropilaminas trisustituidas en las posiciones 2,4,6, el reemplazo de un átomo de oxígeno en la posición 6 por un átomo de cloro, el cual es más hidrofóbico y electronegativo, ha mostrado un aumento en la potencia de inhibición [21]. Por lo tanto nuevos experimentos son necesarios para determinar el rol de esas propiedades en la potencia de fenilisopropilaminas. Por otra parte se sabe que en el sitio activo de ambas enzimas se encuentran residuos de cisteína (Cis 323 y Cis 172 para MAO-A y MAO-B respectivamente) y existe evidencia de que, al sustituir un átomo de oxígeno por uno de azufre en algunos compuestos, aumenta su potencia como inhibidores de MAO-A [25]. Esto sugiere

que, aparte del esperado aumento de la lipofilia, las interacciones azufre – azufre podrían ser más fuertes que las análogas azufre – oxígeno.

### **Hipótesis**

Al aumentar moderadamente el largo de la cadena en posición *para* de fenilisopropilaminas y aumentando la polarizabilidad del anillo aromático, aumentará el número o intensidad de interacciones entre ligandos de este tipo y la MAO, lo que generará moléculas con mayor afinidad y mejores propiedades inhibitorias. Además la sustitución del átomo de nitrógeno de la amina por otro heteroátomo (como oxígeno o azufre) aportará nuevos datos sobre como los compuestos son capaces de interactuar con los sitios activos de ambas isoformas de la enzima. Finalmente, la evaluación de análogos con sustituyentes sobre este último heteroátomo contribuirá a aclarar las posibilidades de orientación de ligandos en los sitios activos.

### **Objetivos generales**

El objetivo general de este proyecto fue sintetizar y evaluar la inhibición de MAO-A y MAO-B (de rata) por nuevas series de fenilisopropilaminas *para* sustituidas, así como explorar el efecto de la *N*-sustitución, incluyendo el cambio del átomo de nitrógeno por azufre u oxígeno, además de evaluar como la extensión del sistema  $\pi$  afecta la potencia de estos compuestos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Método Analítico

El método utilizado para determinar la actividad de MAO fue la técnica de cromatografía de líquidos de alta presión con detección electroquímica (HPLC-ED). Ésta permite cuantificar la cantidad de producto formado, por medición directa de la altura de los picos de los metabolitos en el cromatograma de las evaluaciones en serie.

### Condiciones cromatográficas

Previo a cada experimento se inyectó en el cromatógrafo estándares de concentración conocida de sustratos selectivos de cada isoforma de la enzima y de sus principales metabolitos: 5-HT y ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) para MAO-A y 4-dimetilaminofeniletamina (4-DMAPEA) y ácido 4-dimetilaminofenilacético (4-DMAPAA) para MAO-B. Esto permite conocer los tiempos de retención de sustratos y metabolitos y la separación de los picos cromatográficos.

La *Figura 7* muestra los picos cromatográficos para un experimento con IMAO-A, para una mezcla de estándares (*7a*) y una en que la enzima es inhibida en un 100% por la presencia de un posible inhibidor (*7b*).

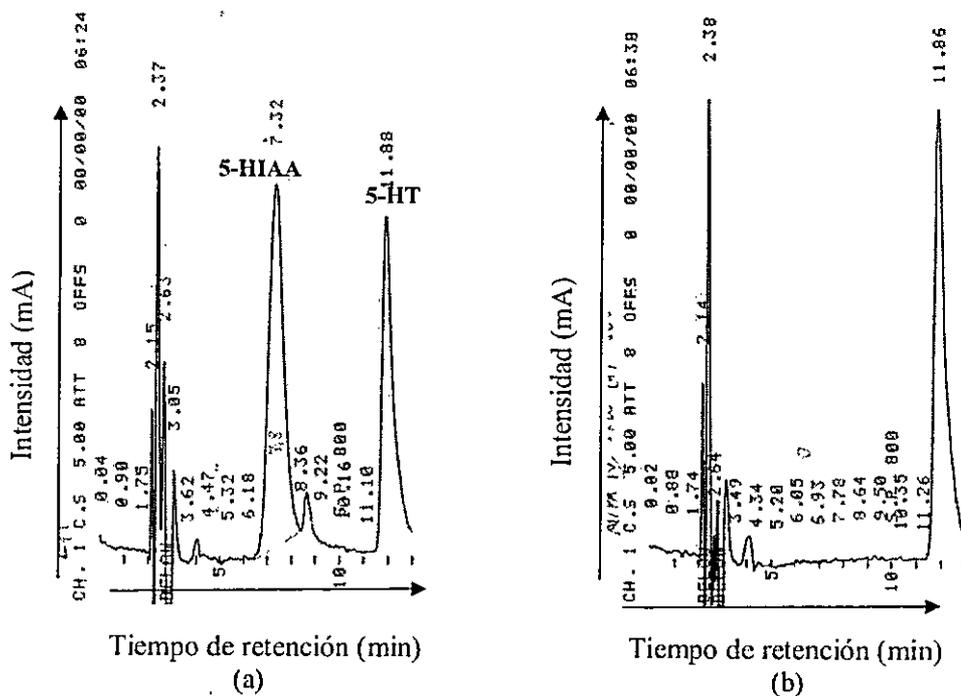


Figura 7. Ejemplo de un cromatograma: a) 5-HT y 5-HIAA; b) 100% de inhibición

**Preparación de la Fase móvil para ambas isoformas de la enzima de rata:** Se utilizó una columna de fase reversa LichroCART C<sub>18</sub> (ODS 250 mm × 4.0 mm, USA), un detector amperométrico (Merck-Recipe L3500A) equipado con un electrodo de trabajo de carbono vítreo y un cromato-integrador (Merck-Hitachi D2500). El flujo de la fase móvil fue de 1 mL/min. Para prepararla se disolvieron 15.75 g de ácido cítrico en 445 mL de agua con calidad para HPLC y se agregó NaOH hasta pH 3.0, luego se adicionaron 100 mg de octadecilsulfato de sodio (SOS) y se agitó durante 5 min. La solución se filtró con un sistema de microfiltro utilizando papel con tamaño de poro 0.2 μm, para desgasificar la solución, y el matraz se dejó al vacío agitando de vez en cuando por aproximadamente 20 min. Se

realizó una segunda filtración a través de una frita de poro N° 5 pasando la solución a una botella, repitiendo el proceso de desgasificación por otros 20 min. Cuidadosamente y evitando la formación de burbujas se adicionó lentamente y por las paredes 35 mL de MeCN y 20 mL de THF de calidad para HPLC. La sensibilidad del detector fue fijada en 50 nA y el potencial de trabajo a 0.75 V frente a un electrodo de referencia de Ag/AgCl.

### **Obtención de la suspensión mitocondrial**

Se utilizó como fuente de enzima una suspensión mitocondrial de cerebro de rata sacrificada por decapitación. El tejido fue homogeneizado en 10 ml de sacarosa 0.32 M (homogeneizador Potter-Elvehjem de teflón-vidrio) y centrifugado a  $800 \times g$  durante 10 min a 4 °C. El sobrenadante fue cuidadosamente extraído y centrifugado a  $10000 \times g$  durante 20 min a 4°C. El "pellet" obtenido fue resuspendido en el mismo volumen original de sacarosa 0.32 M y se repitió la centrifugación. El nuevo "pellet" obtenido fue resuspendido en 10 ml de tampón de fosfato de sodio 0.1 M, pH 7.4 y utilizado en forma inmediata o mantenido a 0 °C por no más de 2 horas antes de su uso.

### **Determinación de la actividad de MAO A**

La mezcla de incubación consistió en una solución de 200 µL de tampón de fosfato de sodio pH 7.4, 50 µL de 5-HT 100 µM y 50 µL del inhibidor disuelto en agua en concentraciones desde  $10^{-4}$  a  $10^{-7}$  M en la mayoría de los casos. Esta mezcla fue incubada en un baño termoregulado por 10 min a 37 °C, para luego dar comienzo a la

reacción agregando 200  $\mu\text{L}$  de suspensión mitocondrial. 10 min más tarde la reacción fue detenida adicionando 200  $\mu\text{L}$  de  $\text{HClO}_4$  1 M. La mezcla fue centrifugada a  $15000 \times g$  durante 5 min a  $4^\circ\text{C}$ , y 50  $\mu\text{L}$  del sobrenadante fueron inyectados en el sistema de HPLC-ED. Los experimentos control fueron hechos sin inhibidor. Las alturas de los picos cromatográficos del principal metabolito, el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), fueron usadas para calcular la actividad de la enzima. Los valores de  $\text{IC}_{50}$  (concentración de inhibidor que hace que la actividad de la enzima se reduzca en un 50%), fueron calculados a partir de las curvas de inhibición construidas utilizando el programa GraphPadPrism, graficando el porcentaje de inhibición versus  $-\log$  de la concentración del inhibidor.

$$\% \text{ Inhibición} = 100 - \frac{[(D)*100]}{\text{control}}$$

*Ecuación 1 Cálculo del porcentaje de inhibición de MAO-A*

### **Determinación de la actividad de MAO B**

La mezcla de incubación consistió en una solución de 200  $\mu\text{L}$  de tampón de fosfato de sodio pH 7.4, 25  $\mu\text{L}$  de 4-DMAPEA 100  $\mu\text{M}$  y 50  $\mu\text{L}$  del inhibidor en concentraciones desde  $10^{-4}$  a  $10^{-7}$  M en la mayoría de los casos. Esta mezcla fue incubada en un baño termoregulado por 10 min a  $37^\circ\text{C}$ , para luego dar comienzo a la reacción agregando 180  $\mu\text{L}$  de suspensión mitocondrial. 10 min más tarde la reacción fue detenida adicionando 200  $\mu\text{L}$  de  $\text{HClO}_4$  1M. La mezcla fue centrifugada a  $15000 \times g$  durante 5 min a  $4^\circ\text{C}$ , y 50  $\mu\text{L}$  del sobrenadante fueron inyectados en el sistema de HPLC-ED. Los experimentos control fueron hechos sin inhibidor. Las alturas de los picos cromatográficos del principal metabolito, fueron usadas para calcular la

actividad de la enzima. Los valores de IC<sub>50</sub> (concentración de inhibidor que hace que la actividad de la enzima se reduzca en un 50%), fueron calculados a partir de las curvas de inhibición construídas utilizando el programa GraphPadPrism, graficando el porcentaje de inhibición versus -log de la concentración del inhibidor.

$$\% \text{ Inhibición} = 100 - \frac{[(D)*100]}{\text{control}}$$

*Ecuación 2 Cálculo del porcentaje de inhibición de MAO-B*

## RESULTADOS Y DISCUSION

### RESUMEN DE LAS SERIES SINTETIZADAS

#### Naftilisopropilaminas (NIPAs)

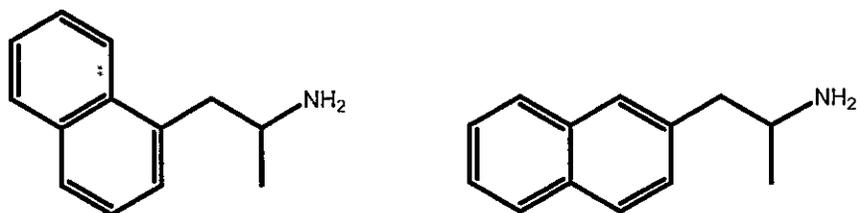
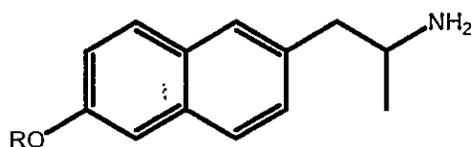


Figura 8: Estructura química de naftilisopropilaminas sin sustitución; 1- NIPA y 2-NIPA



	R
6-MeO-NIPA	CH <sub>3</sub>
6-EtO-NIPA	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>
6-PrO-NIPA	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
6-BuO-NIPA	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
6-BzO-NIPA	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>

Figura 9: Estructura química de las 6-alcoxi-2-naftilisopropilaminas.

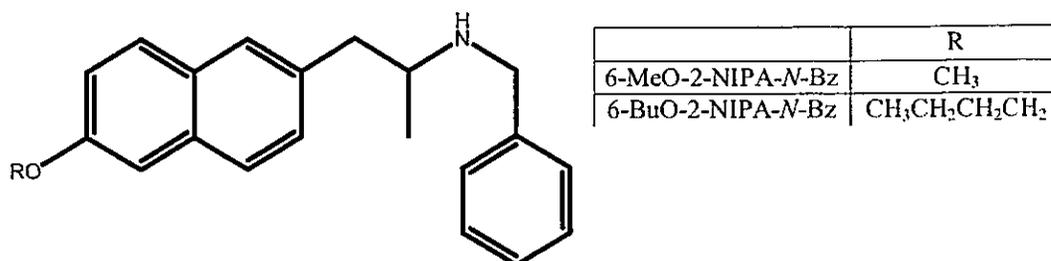


Figura 10: Estructura química de las 6-alcóxi 2-naftilisopropilaminas N-benciladas

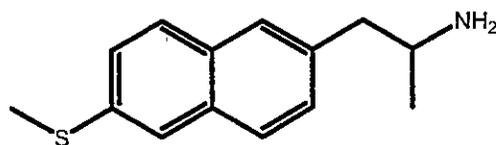


Figura 11: Estructura química de la 6-metiltio-2-naftilisopropilamina

### Fenilisopropilaminas (FIPAs)

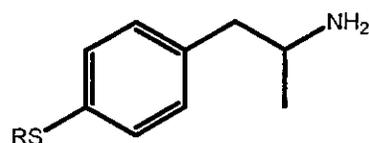


Figura 12: Estructura química de las 4-alciltiofenilisopropilaminas.

	R
BuSFIPA	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
PenSFIPA	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
HexSFIPA	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
cicloPenSFIPA	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>
cicloHexSFIPA	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>

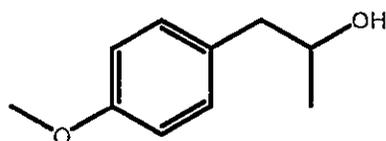
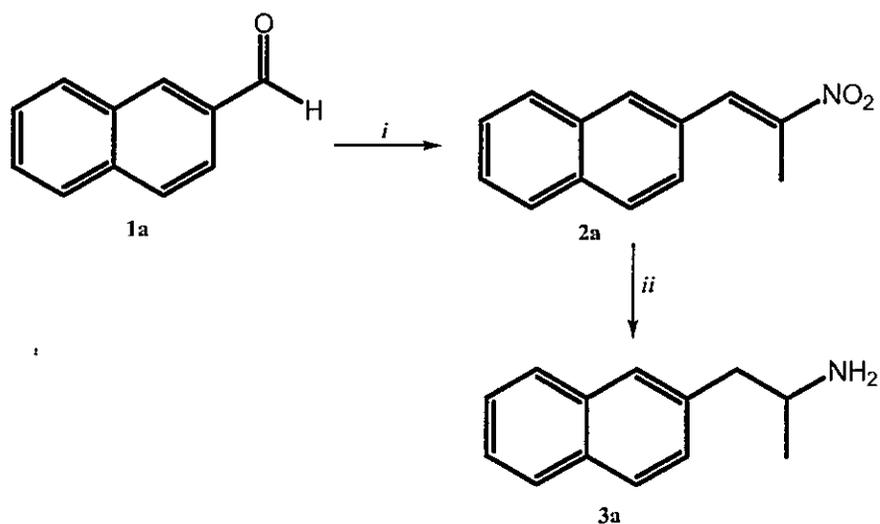


Figura 13: Estructura química del 4-metoxifenilisopropanol.

### Ruta sintética para obtener 1- y 2-NIPA

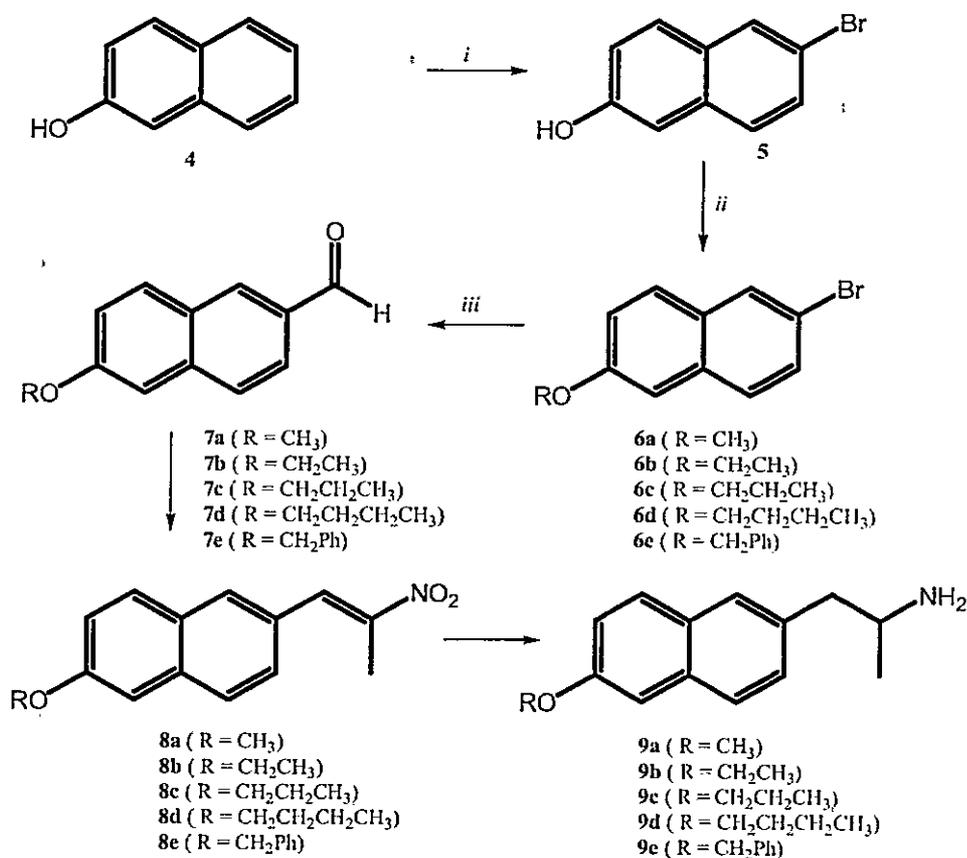


Esquema 2.: Reactivos y condiciones: i) EtNO<sub>2</sub>/base/reflujo; ii) LiAlH<sub>4</sub>/THF/reflujo

A partir de 2-naftaldehído (1a) y mediante una condensación de Knoevenagel con nitroetano, se obtuvo el nitroestireno (2a) con un ~ 80% de rendimiento. En general los arilnitroalquenos fueron obtenidos como sólidos de color amarillo, aunque en algunos casos no fue posible cristalizarlos y se obtuvieron como aceites. Pese a que se pueden utilizar distintas bases como catalizadores, las que incluyen acetato de amonio y butilamina, entre otras, se optó por ciclohexilamina la cual genera un intermediario imina con el aldehído que es más reactivo que este último [28]. Utilizando LiAlH<sub>4</sub> el nitroestireno fue reducido a la amina libre correspondiente (3a), la cual se utilizó inmediatamente para la formación del clorhidrato como producto final. Los rendimientos en este caso fueron bastante pobres ~ 30%. La

síntesis de la 1-naftilisopropilamina se hizo de manera análoga utilizando 1-naftaldehído como material de partida (**1b**, **2b**, **3b**). (Esquema 2).

### Ruta sintética para obtener las 6-alcoxi-2-NIPAs



Esquema 3: Reactivos y condiciones: i) a) Br<sub>2</sub>, b) Sn; ii) Base/RX; iii) Mg/THF/DMF

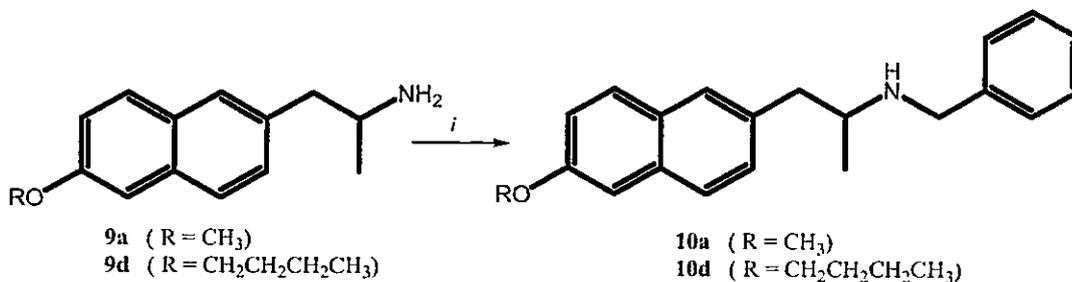
La reacción que da inicio a esta ruta sintética es la bromación del β-naftol (**4**) con bromo en ácido acético glacial. Según la literatura el producto formado es la especie dibromada en las posiciones 1 y 6 del anillo naftalénico, no obstante una posterior adición de estaño metálico produce una desbromación selectiva

obteniéndose el 6-bromo-2-naftol (**5**) como único producto [29] de color rosa pálido pero que se intensifica con la exposición al aire. La presencia de señales correspondientes a 6 protones no hidroxílicos en el espectro de RMN  $H^1$  dió cuenta de que el producto obtenido fue el monobromado, mientras que el punto de fusión medido fue de 124.5 – 127.5 °C, en acuerdo al valor reportado en la referencia. No se intentó aislar el producto dibromado. El 6-bromo-2-naftol fue alquilado con diferentes halogenuros de alquilo (síntesis de Williamson) utilizando carbonato de potasio como base, obteniéndose los productos con alrededor de un 80% de rendimiento. Una vez obtenidos éstos (**6a-6e**) se realizó una reacción de Grignard para dar los aldehídos (**7a-7e**) [30]. Para ello se utilizó Mg en polvo para la formación del intermediario organometálico y *N,N*-dimetilformamida como fuente del grupo formilo. Como solvente se utilizó THF previamente secado a reflujo con Na metálico, bajo atmósfera de  $N_2$  y utilizando benzofenona como indicador. Sólo cuando el THF estuvo en condiciones anhidras la solución se tornó azul por la formación de la especie  $(C_6H_5)_2CO^{\cdot-}$ , estable solo en estas condiciones. Pese a esto y debido a la reactividad del organomagnesiano frente a trazas de agua o alcohol, ya que el compuesto alquilado había sido recristalizado en metanol, los rendimientos fueron muy bajos, alcanzando en el mejor de los casos un 43%. Esto es una clara desventaja ya que se necesitó una gran cantidad de material de partida para obtener el producto deseado. Sin embargo el rendimiento reportado en la literatura es de un 63%, por lo que el procedimiento podría ser mejorado mediante un secado más riguroso de los reactivos y solventes. La CCF mostró la formación de varios productos, por lo que los aldehídos fueron aislados por cromatografía en columna en gel de sílice en todos los casos. El reconocimiento de éstos, previo al registro de sus

espectros de RMN  $^1\text{H}$ , fue hecho por revelado con 2,4-dinitrofenilhidrazina, tiñéndose los aldeídos de un color rojo intenso por formación de la hidrazona. Este método de revelado resulta ser muy útil cuando se obtienen varios productos, como en este caso, evitándose la caracterización de cada uno de los compuestos formados. En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observó siempre un pico alrededor de 10 ppm correspondiente al protón del aldeído.

Una vez más mediante una condensación con nitroetano se obtuvieron los nitroestirenos (**8a-8e**) los cuales fueron reducidos a las aminas (**9a-9e**), las que finalmente se obtuvieron como clorhidratos (*Esquema 3*).

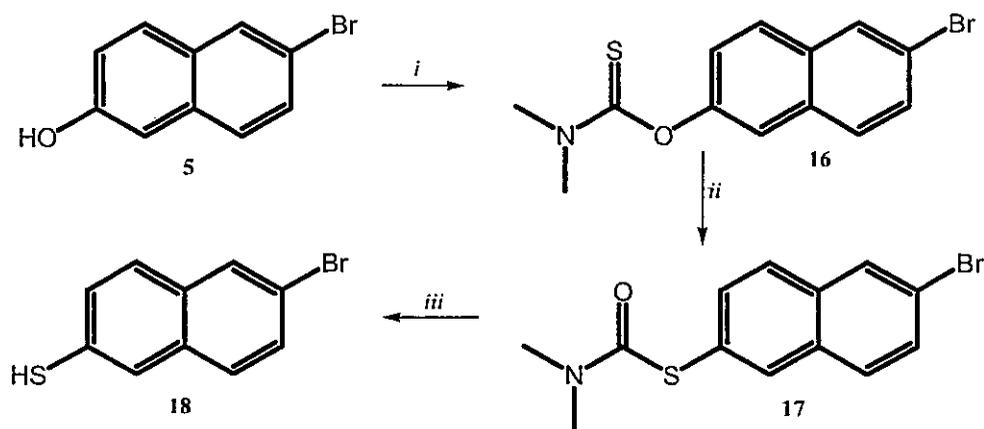
#### Ruta sintética para obtener los derivados de 6-alcoxi-2-NIPA *N*-bencilados



*Esquema 4: Reactivos y condiciones: i) Benzaldehído/NaBH<sub>3</sub>CN*

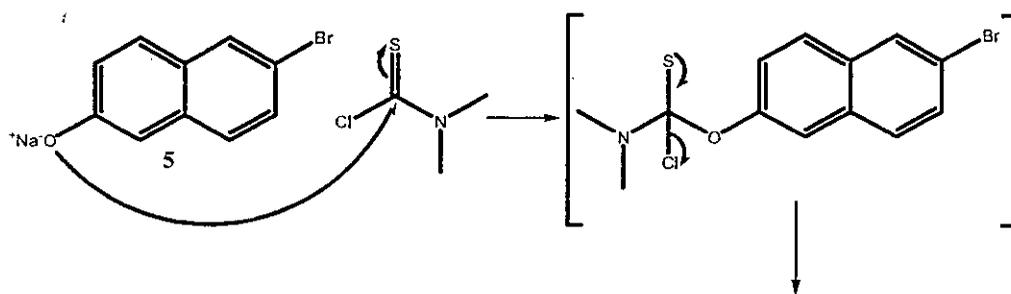
Mediante aminaciones reductivas de **9a** y **9d** [31] se obtuvieron los compuestos *N*-bencilados **10a** y **10d** (*Esquema 4*). El camino de esta reacción involucra una imina la cual fue reducida por cianoborohidruro de sodio (NaBH<sub>3</sub>CN).

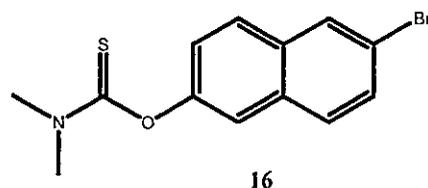
### Ruta sintética para obtener el 6-bromonaftaleno-2-tiol



Esquema 5: Reactivos y condiciones: i) NaH/DMF/cloruro de dimetiltiocarbamoilo; ii) Temperatura; iii) KOH/CH<sub>3</sub>OH

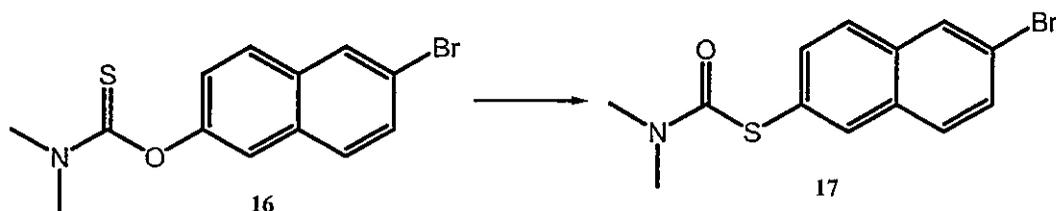
Para sintetizar la 6-alciltio-2-naftilisopropilamina, el paso clave consistió en la sustitución del grupo OH del naftol por un grupo SH. Para ello se utilizó el 6-bromo-2-naftol (5) previamente sintetizado y tratándolo con NaH se formó el correspondiente naftóxido de sodio. Adicionando cloruro de dimetiltiocarbamoilo en DMF [32] se generó el 6-O-(2-bromonaftil)-dimetiltiocarbamato 16 (Esquemas 5 y 6).





*Esquema 6*

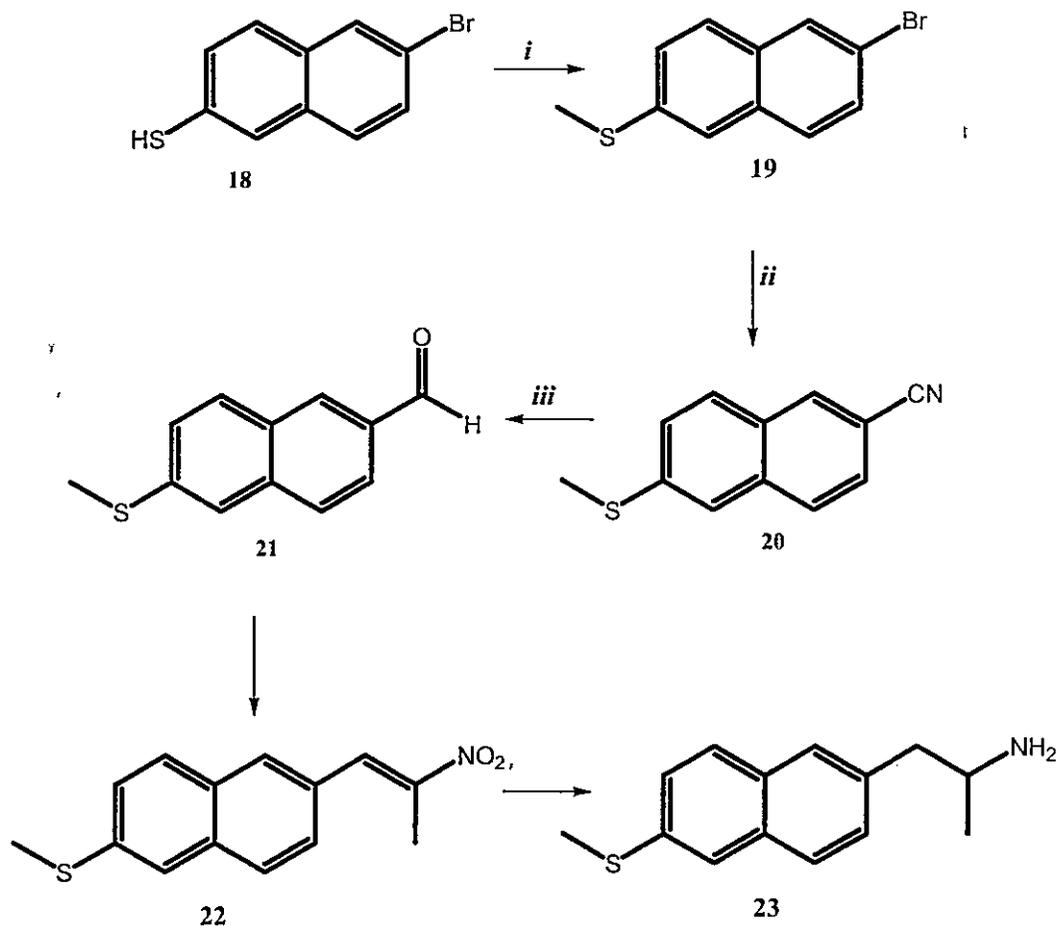
El siguiente paso fue un rearrreglo térmico de Newman-Kwart el cual condujo al isómero 6-*S*-(2-bromonaftil)-dimetiltiocarbamato **17**. (*Esquema 7*)



*Esquema 7*

Una manera simple de distinguir entre estos isómeros fue mediante sus espectros de  $^1\text{H}$  RMN. Para el compuesto **16** se observan dos singuletes bien definidos con una integración correspondiente a tres protones cada uno asignables a los grupos *N*-metilos, mientras que para el compuesto **17** estos grupos aparecen como una única señal a campo más alto cuya integral corresponde a seis protones. Esto se podría atribuir a la diferencia en la energía de rotación del grupo *N,N*-dimetilo, siendo mayor en el caso del reactante debido a un impedimento estérico provocado por el átomo de azufre, lo que resultaría en una diferencia química de los dos grupos metilos. La posterior hidrólisis [33,34] dió el 6-bromo-2-naftalenotiol **18** con un 63% de rendimiento.

Ruta sintética para obtener la 6-metiltio-2-NIPA

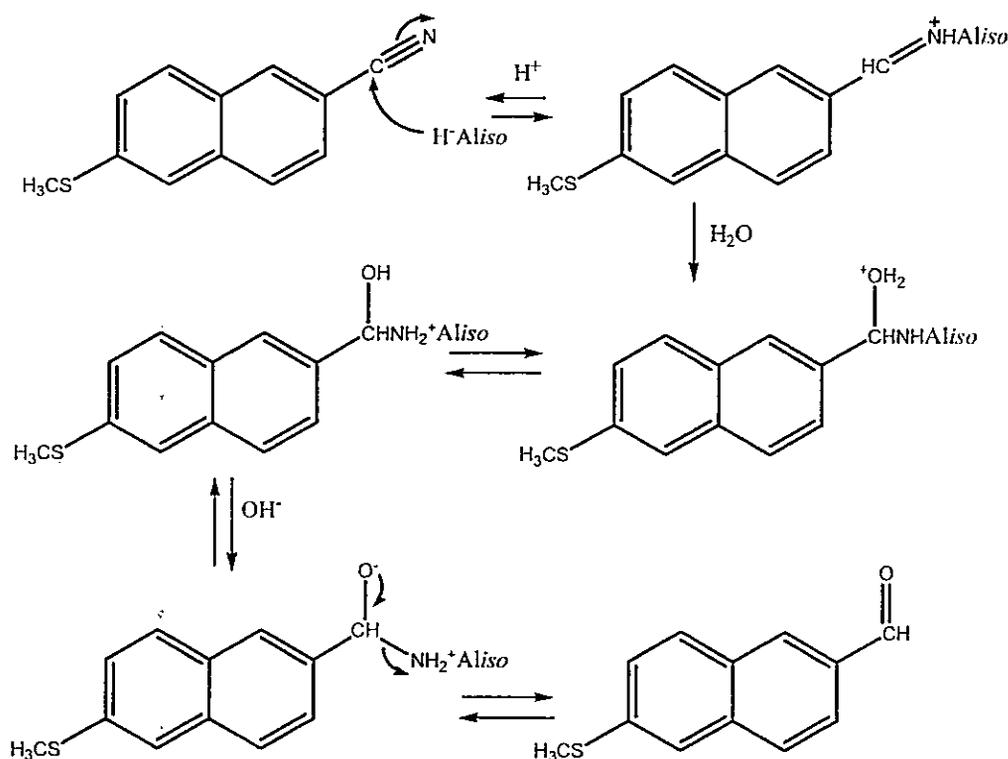


Esquema 8. : Reactivos y condiciones: i) Base/RX; ii) CuCN/DMF; iii) DIBALH; iv)  $\text{RNO}_2$ /base/reflujo; v)  $\text{LiAlH}_4$ /THF/reflujo

A través de la alquilación de **18** con ioduro de metilo se obtuvo el producto **19**. Debido a los bajos rendimientos obtenidos en las reacciones de Grignard, se intentó una ruta alternativa, que si bien incluía un paso sintético adicional presentaba la ventaja de requerir menos cantidad de material de partida. Esta fue la reacción de Rosenmund-von Braun [35] consistente en una sustitución nucleofílica aromática del

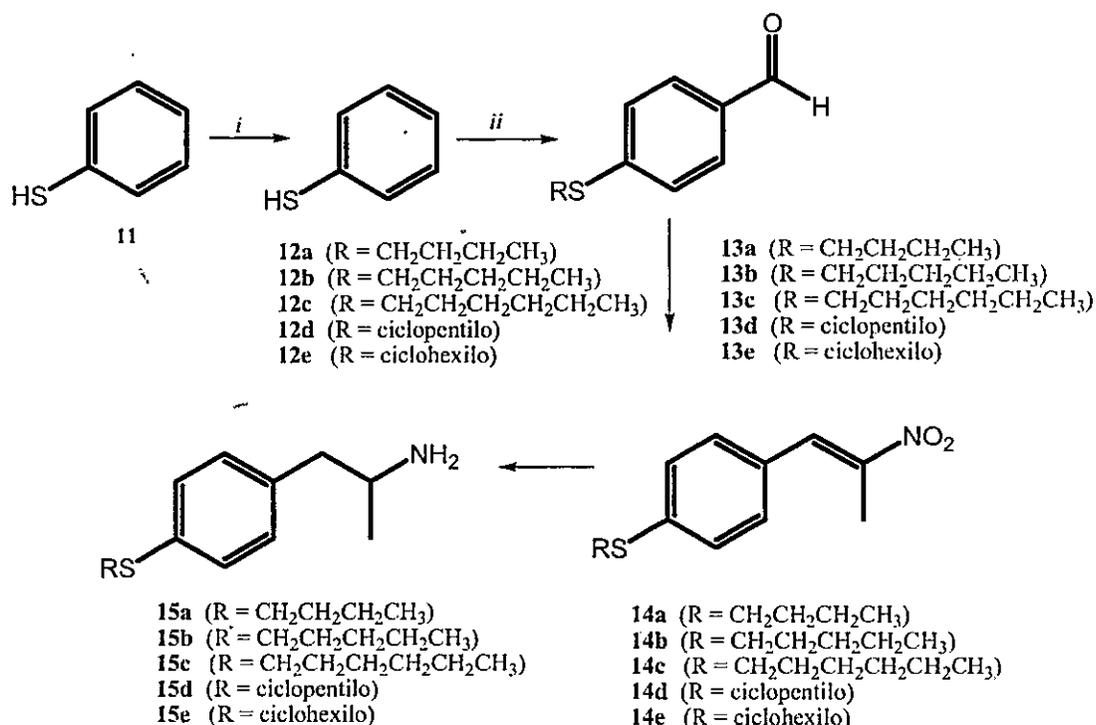
bromo por un grupo ciano utilizando  $\text{CuCN}$  previamente preparado. Si bien el rendimiento fue bajo, sólo de un 30%, permitió explorar una nueva ruta para la obtención de los aldehídos. Una vez sintetizado el nitrilo **20**, éste fue reducido al aldehído **21** con hidruro de diisobutilaluminio (DIBALH) [36]. (*Esquema 8*)

Esta es una reducción parcial del grupo nitrilo que se detiene en la función imina la cual es finalmente hidrolizada (*Esquema 9*). Una vez más la condensación con nitroetano permitió obtener el nitroestireno correspondiente (**22**) cuya reducción condujo a la 6-alquiltio-2-naftilisopropilamina **23**



*Esquema 9.*

### Ruta sintética para obtener las 4-alkiltio-FIPAs

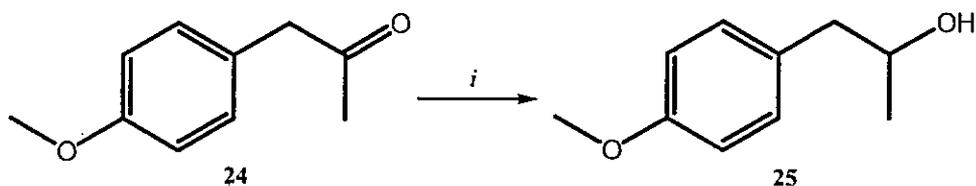


Esquema 10.: Reactivos y condiciones: i) Base/RX; ii) Hexametilentetramina/CF<sub>3</sub>COOH

Para preparar la serie de las 4-alkiltiofenilisopropilaminas, la alquilación del tiofenol (11) mediante una reacción análoga a la de Williamson con los distintos halogenuros condujo a los compuestos 12a - 12e. Para la obtención de los aldehídos se intentó la reacción de Vilsmeier-Haack, sin resultados satisfactorios. Por ello se empleó la reacción modificada de Duff, [37] utilizando ácido trifluoroacético (TFA) y hexametilentetramina. Nuevamente los rendimientos fueron muy poco satisfactorios, de aproximadamente 15%. Sin embargo debido a la simpleza y rapidez de esta reacción, la obtención de aldehídos por esta metodología debiese ser revisada. La purificación de los aldehídos 13a - 13e tuvo que ser hecha por columna en gel de

sílice. Nuevamente una condensación con nitroetano seguida de una reducción con hidruro de litio y aluminio llevó a los compuestos **14a -14e** y **15a - 15e** respectivamente. (*Esquema 10*).

**Ruta sintética para obtener el 4-metoxifenilisopropanol**



*Esquema 11.: Reactivos y condiciones: i) NaBH<sub>4</sub>/MeOH*

La síntesis de este compuesto consistió simplemente en la reducción del grupo carbonilo de la cetona **24** con un reductor moderado como es el NaBH<sub>4</sub> en metanol como solvente para dar el producto **25**. *Esquema 11.*

## INHIBICION DE MAO DE RATA

A continuación se muestran las dos series de moléculas sintetizadas, naftil- y fenilisopropilaminas sustituidas, pero además se establece su comparación con una serie de anfetaminas que habían sido evaluadas como inhibidores de MAO en estudios anteriores pero que no fueron sintetizadas en este trabajo. Además, como apoyo a los datos experimentales se muestran algunos resultados de modelamiento molecular que permiten complementar este trabajo.

Se construyeron modelos de ligandos utilizando el programa InsightII en una estación de trabajo Silicon Graphics O2. La minimización de energía de los derivados en estudio fue realizada utilizando el programa Gaussian98 y la corrección de cargas se efectuó mediante cálculos de potencial electrostático (ESP). Los estudios de acoplamiento molecular se realizaron utilizando el programa Autodock 3.0.5.

Los ensayos de inhibición enzimática se realizaron sobre las isoformas A y B de la enzima de cerebro de rata.

### Naftilisopropilaminas (NIPAs)

A continuación se muestra en la *Tabla 1* los valores de  $IC_{50}$  calculados a partir de los efectos de las diferentes concentraciones de los derivados de naftilisopropilamina (NIPAs), incluyendo los datos para los derivados de anfetaminas (FIPAs). Las curvas dosis respuesta para el cálculo de los  $IC_{50}$ , se muestran en el Anexo 3.

Tabla 1: Valores de  $IC_{50}$  de MAO-A y -B de rata para los derivados de naftilisopropilamina (NIPA) y anfetamina (FIPA)

NIPAs	$IC_{50}$ (MAO-A), $\mu$ M	$IC_{50}$ (MAO-B), $\mu$ M
1-NIPA	$11,3 \pm 0,41$	> 100
2-NIPA	$0,83 \pm 0,08$	> 100
6-MeO-2-NIPA	$0,36 \pm 0,01$	29,6
6-MeS-2-NIPA	$1,00 \pm 0,07$	ND
6-MeO-2-NIPA <i>N</i> Bz	$13,8 \pm 1,65$	47
6-EtO-2-NIPA	$0,90 \pm 0,17$	26,7
6-PrO-2-NIPA	$1,38 \pm 0,21$	26,7
6-BuO-2-NIPA	$3,05 \pm 0,14$	ND
6-BuO-2-NIPA <i>N</i> Bz	$28,0 \pm 1,00$	33
6-BzO-2-NIPA	$7,56 \pm 0,43$	5
ANF <sup>a</sup>	$24,3 \pm 5,40$	ND
2-MeO-FIPA	$13,11 \pm 2,19$	ND
4-MeO-FIPA <sup>a</sup>	$0,50 \pm 0,05$	ND
4-EtO-FIPA <sup>a</sup>	$0,44 \pm 0,043$	ND
4-PrO-FIPA	$0,25 \pm 0,037$	ND
4-BuO-FIPA	$0,64 \pm 0,083$	ND

a, reportados en *Biochem. Pharmacol.*, 54, 1361-1369 (1997).

ND: no determinado

Gracias a que esta primera familia de compuestos constituye una serie bastante completa que incluye diferentes largos de cadena y un grupo voluminoso en la posición 6, además de un par de moléculas sin sustitución, derivados *N*-bencilados y un par de bioisómeros, fue posible obtener valiosa información sobre la relación entre la estructura química y su actividad como inhibidores de MAO

La primera comparación obvia de los derivados de naftilisopropilaminas es con sus análogos anfetamínicos (FIPAs).

Al examinar los valores de  $IC_{50}$  de la 1- y 2-NIPA frente a la MAO-A comparándolos con el valor correspondiente a la anfetamina, las dos primeras aunque en diferente grado, resultaron ser más potentes inhibidores. Esto podría deberse al hecho de que la anfetamina no posee ningún átomo que le esté donando densidad electrónica al anillo, función que cumpliría el anillo extra del naftilo, quizás no donando electrones pero sí aumentando su disponibilidad a través del aumento de la

energía del HOMO, tal como lo sugieren algunos estudios computacionales [38]

(Figura 14).

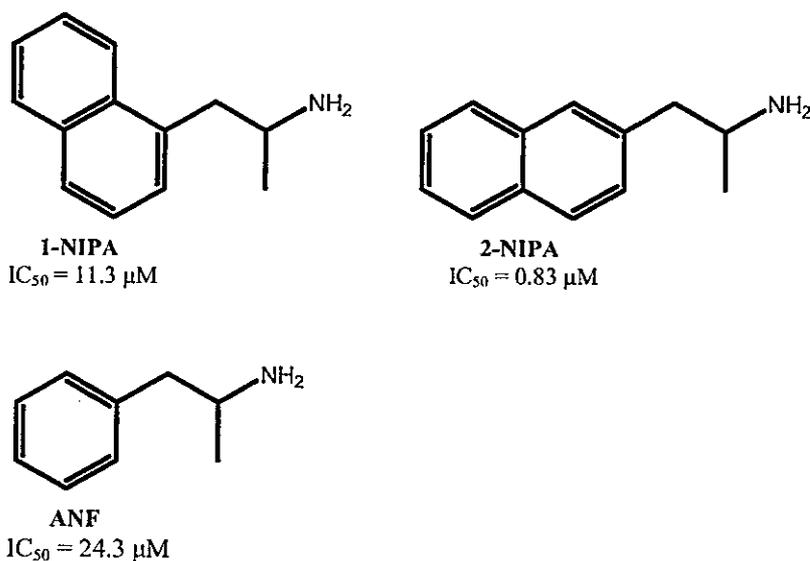


Figura 14: Estructuras de la 1- y 2-NIPA y Anfetamina con sus respectivos valores de  $IC_{50}$  en MAO-A de rata.

Los datos de modelamiento molecular por su parte muestran que tanto la 1- como la 2-NIPA, al igual que la anfetamina, se ubicarían preferentemente con la cadena aminada orientada hacia la entrada del sitio de unión a la enzima formando un puente de hidrógeno con el residuo de la Phe 208. Cuando se comparan los modelos de los inhibidores, mediante superposición, el centro del anillo aromático de la anfetamina coincide casi exactamente con el centro del primer anillo del grupo naftilo (el que lleva la cadena aminada), mientras que el segundo anillo del naftilo se encuentra más adentro del sitio, es decir más cercano al anillo de isoaloxazina. El aumento en la extensión del sistema  $\pi$  del inhibidor permitiría un mayor número de interacciones no covalentes (generadas por la presencia de anillos aromáticos) entre

la MAO y el ligando, lo que explicaría la diferencia en la potencia inhibitoria de la anfetamina y la 2-NIPA (Figura 15).

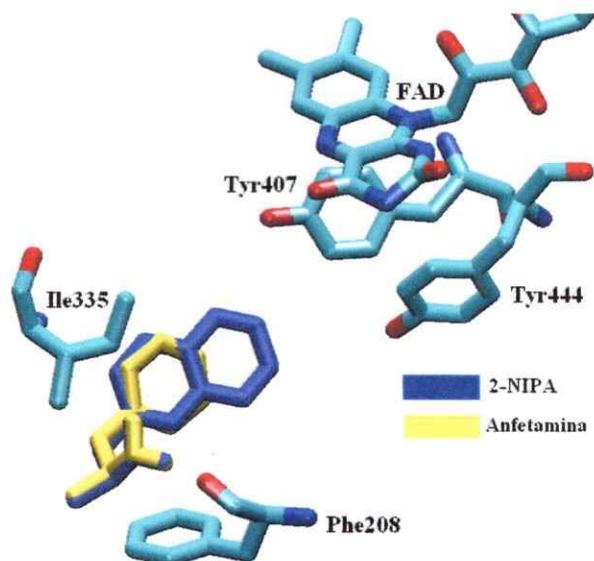


Figura 15 Superposición de la 2-NIPA y la anfetamina en el sitio activo de MAO-A

Un dato interesante es la diferencia entre las actividades inhibitorias de la 1-NIPA y la 2-NIPA. El hecho de que esta última sea mucho más potente parecería indicar que existe un impedimento estérico en el sitio activo de la enzima que desfavorece la unión de la 1-NIPA.

Con esta interpretación a la vista se pensó que por lo menos algunos de los derivados alcoxilados de las naftilisopropilaminas serían más potentes que los derivados de anfetamina. Sin embargo, esta hipótesis no se pudo demostrar en general, siendo sólo la 6-MeO-NIPA un poco más potente que la 4-MeO-FIPA, aunque esta diferencia podría no ser significativa. Para el resto de los derivados alcoxilados en las posiciones 4 de las FIPAs o 6 de las NIPAs respectivamente, esto es desde 4- o 6-etoxi a 4- o 6-butoxi, las FIPAs son más potentes. La explicación de

esto puede deberse a que en términos de longitud las NIPAs con cadenas en el C-6 son más largas que sus análogos FIPAs con sustitución en el C-4.

La hipótesis de un impedimento estérico desfavorable para la unión a la enzima sería también aplicable a la diferencia de potencias inhibitorias entre un par de derivados de anfetamina, la 2-MeO- y la 4-MeO-FIPA. Estructuralmente hablando la 1-NIPA podría considerarse similar a la 2-MeO-FIPA, lo que explicaría la baja potencia de ambas como IMAOs-A ya que compartirían un arreglo geométrico similar desfavorable para la interacción con la enzima. La misma similitud estructural explicaría la semejanza entre las  $IC_{50}$  medidas para la 2-NIPA y la 4-MeO-ANF. En ambos pares comparados la MeO-FIPA es poco menos de dos veces más potente que la NIPA, mientras que el paso de la sustitución en el C-2 del anillo bencénico o la anillación suplementaria en esta posición a los correspondientes cambios en el C-4 conlleva un aumento de la potencia de unas 30 veces. (Figura 16)

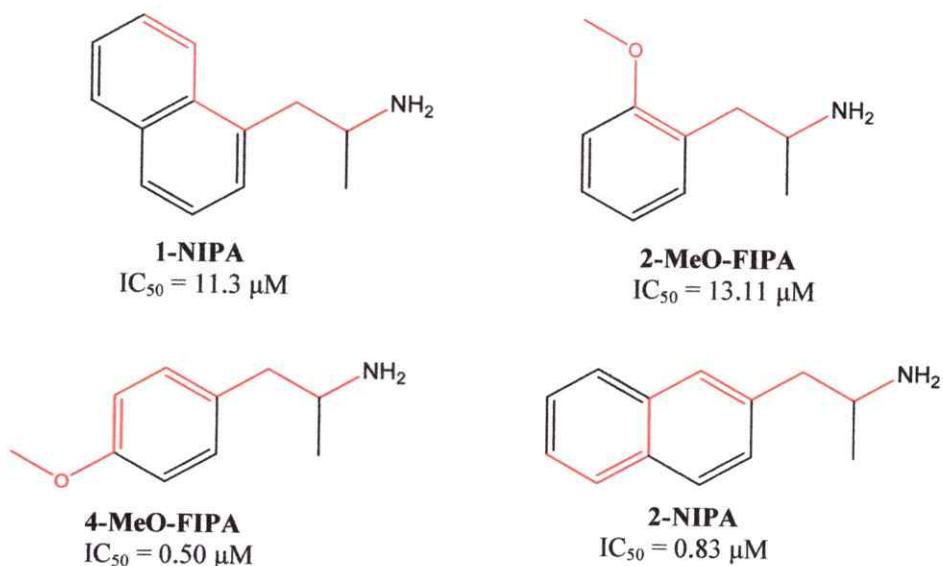
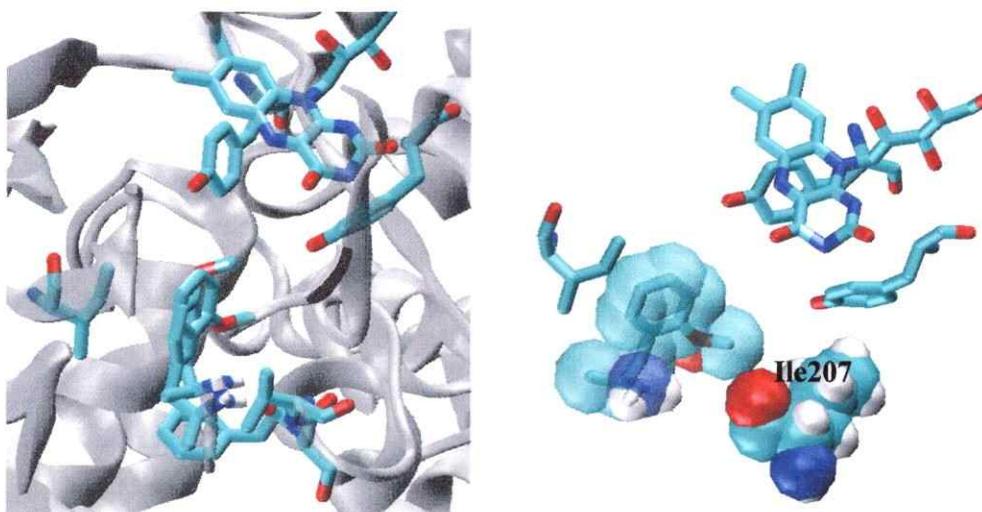


Figura 16: Estructuras de la 1- y 2-NIPA y 2-MeO-FIPA y 4-MeO-FIPA con sus respectivos valores de  $IC_{50}$  en MAO A de rata

Los datos de modelamiento molecular para el par 2- y 4-MeO-FIPA muestran la formación de un puente de hidrógeno entre el grupo amino y la Phe208. Sin embargo para el caso de la 2-MeO-FIPA este enlace forzaría al grupo metoxilo a quedar en una posición impedida estéricamente por la presencia de un residuo de Ile207 que no se da para el caso del grupo metoxilo en posición 4, el cual quedaría orientado hacia el centro del sitio activo. Como resultado de esto sería menor la actividad inhibitoria de la 2-MeO-FIPA (*Figura 17*).



*Figura 17. Posición del grupo metoxilo en el sitio activo de MAO-A de rata para 2- y 4-MeO FIPA.*

Por su parte ni la 1- ni la 2-NIPA presentan este impedimento estérico ya que ambas ubican sus cadenas aminadas casi en la misma posición y formando puente de hidrógeno con el residuo Phe 208. Sin embargo la orientación de los anillos es levemente distinto. Un estudio más detallado sería necesario para poder explicar la diferencia en las actividades de estos compuestos: *Figura 18*.

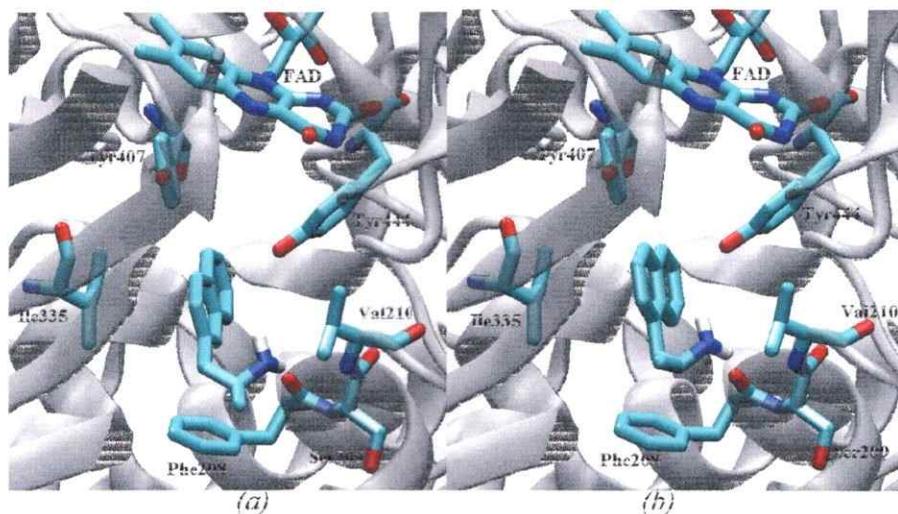


Figura 18. Ubicación de 2-NIPA (a) y 1-NIPA (b) en el sitio activo de MAO-A de rata

La 6-MeO-2-NIPA resultó ser la molécula inhibidora más potente de la serie, disminuyendo la potencia con el aumento en el largo de la cadena unida al C-6 del anillo naftalénico (Figura 19), incluyendo la introducción de un grupo voluminoso como el bencilo que probablemente, al igual que los grupos alquilo mayores, genera algún tipo de impedimento estérico en su interacción con la enzima.

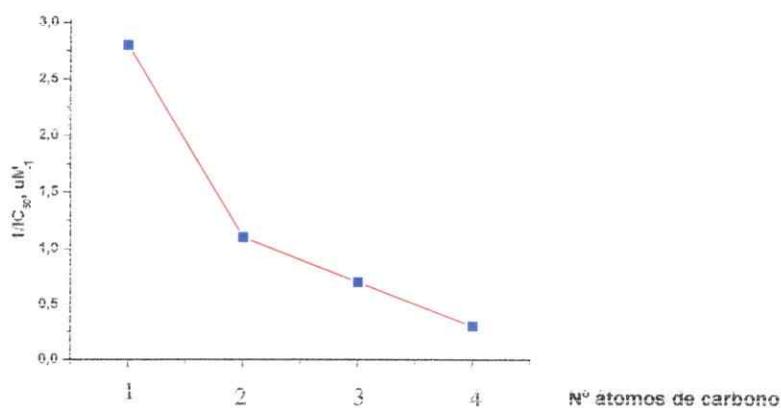
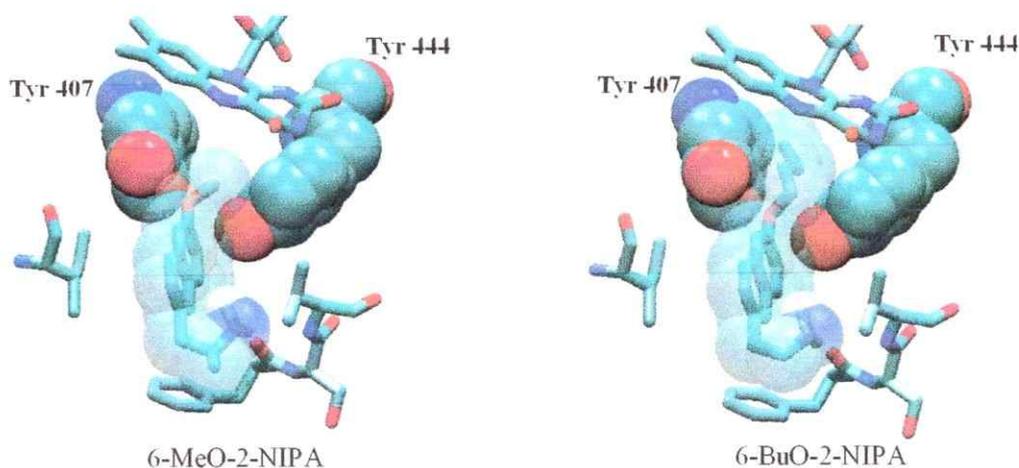


Figura 19: Variación de la actividad inhibitoria (MAO-A de rata) con el largo de cadena para los derivados de naftilisopropilaminas. (1=MeO, 2=EtO, 3=PrO, 4=BuO)

Según el modelo computacional, al comparar la 6-MeO-NIPA con la 6-BuO-NIPA (el análogo más y el menos potente respectivamente) se observa que los centros de los anillos aromáticos mantienen la misma posición y ambas presentan formación de puente de hidrógeno entre el grupo amino y el C=O del residuo Phe208. Por su parte los átomos de oxígeno de los grupos alcoxilo de ambas moléculas podrían eventualmente estar participando en puentes de hidrógeno con los hidroxilos de las tirosinas 407 y 444 respectivamente, lo que no se observa en los experimentos de “docking” pero se podría ver en una simulación de dinámica molecular. La diferencia en la potencia inhibitoria entonces podría deberse a que se generaría una repulsión estérica al tratar de acomodar la cadena butoxi entre las tirosinas 407 y 444: *Figura 20.*



*Figura 20. Comparación del largo de cadena de la 6- MeO y 6-BuO-2-NIPA en el sitio activo de MAO-A de rata.*

Para los derivados de FIPA la mayor actividad inhibitoria se alcanzó con un grupo 4-propoxi, es decir con un largo de cadena en posición *para* del anillo aromático de tres átomos de carbono más un oxígeno. La comparación de esta molécula con la de

6-MeO-NIPA, la más potente de su serie, indicaría que por lo menos para MAO-A de rata existiría un largo máximo de la cadena unida en la posición para con respecto a la isopropilamina, para interactuar (o entrar) con (o en) de manera óptima a(e)l sitio activo de la enzima. (Figura 21)

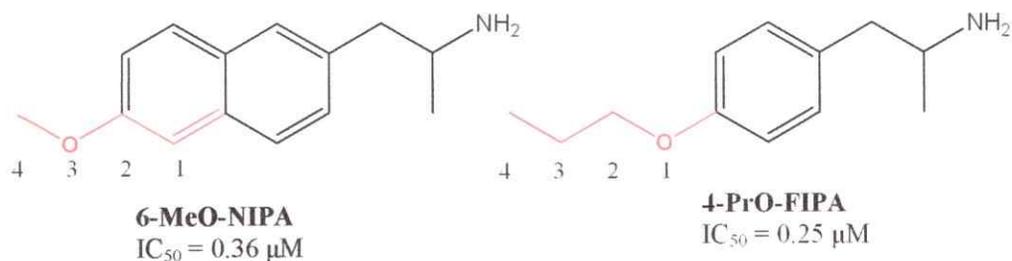


Figura 21: Largo de cadena óptima

Al visualizar ambas moléculas superpuestas en el sitio activo es claro que por lo menos en términos de longitud ocuparían el mismo espacio dentro de la cavidad extendiéndose a lo largo de alrededor de 10 Å: Figura 22.

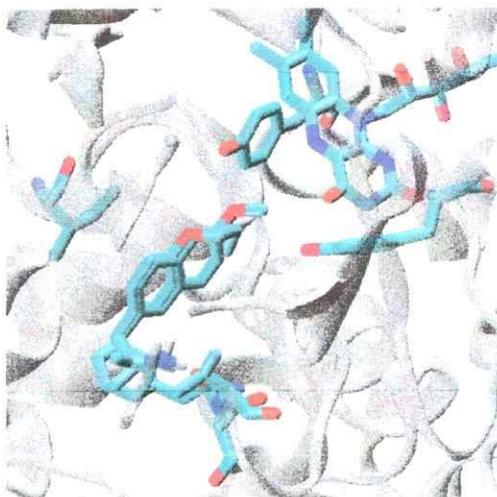


Figura 22. Comparación del largo de cadena entre la 6-MeO-2-NIPA y la 4-PrO FIPA

Si la hipótesis de los largos se confirmara, la 2-NIPA se parecería a la 4-MeO-ANF y de ahí la similitud de sus  $IC_{50}$  en MAO-Ar (0.83 y 0.53  $\mu$ M respectivamente). El hecho de que la segunda sea un poco más potente podría deberse, aparte de diferencias geométricas de menor magnitud así como los cambios en la estructura electrónica mencionados anteriormente, a que el átomo de oxígeno establecería cierto tipo de interacciones que no se darían con una cadena carbonada, lo que sugeriría la importancia de un átomo calcogénico en esta posición.

Con respecto al cambio de oxígeno por azufre los datos existentes no son muy decisivos. Los valores de  $IC_{50}$  de literatura, distintos a los obtenidos en este trabajo, para 4-MeO-FIPA y MTA [23] son de 0.3 y 0.2  $\mu$ M respectivamente, diferencia que podría no ser significativa. Algo similar sucede con la 4-EtO-ANF y ETA, sugiriendo que en estos compuestos el cambio tendría un efecto favorable sobre la capacidad inhibitoria. Los valores de  $IC_{50}$  obtenidos para la 6-MeS-2-NIPA y su análogo oxigenado son de 1 y 0.36  $\mu$ M respectivamente, donde se daría la tendencia contraria. Esta diferencia aparentemente mayor podría ser explicada en términos de volumen, ya que el grupo metiltilio formaría enlaces S-C más largos que los O-C ocupando más espacio y excediendo un valor óptimo. Como resultado tenemos que una cadena formada por un oxígeno con dos carbonos sería similar a aquella formada por un azufre con un carbono, pero el cambio del átomo de oxígeno por otro más polarizable (azufre), al parecer no conduce necesariamente a una mayor potencia inhibitoria. Esto parece bastante razonable ya que los valores de inhibición de la 6-MeS-2-NIPA y la 6-EtO-2-NIPA son prácticamente iguales (1.0 y 0.9  $\mu$ M respectivamente).

La *N*-bencilación disminuye la actividad inhibitoria de las NIPAs como IMAOs-A, lo que está de acuerdo con lo observado para otra serie de moléculas *N*-benciladas (datos no publicados), relacionadas con MTA. Esto podría ser debido a un efecto estérico provocado por el grupo bencilo que haría que la molécula no quepa en el sitio activo. Quizás una sustitución con otro grupo no tan voluminoso, pero rico en electrones sería mejor, aunque los datos sobre *N*-alquilación con este tipo de moléculas apuntan a una disminución progresiva en la potencia inhibitoria. [24]

Por último, las NIPAs mostraron ser claramente más selectivas por la isoforma A en varios órdenes de magnitud, lo que no es de extrañar debido a la similitud con el esqueleto de fenilisopropilaminas. Cabe destacar que el mejor IMAO-B ensayado en la serie resultó ser la 6-BzO-2-NIPA, aunque su valor como IMAO-A es prácticamente el mismo. El sitio activo de la isoforma B de la enzima se prolonga en una cavidad de entrada en la que el grupo bencilo podría quedar perfectamente posicionado para establecer mejores interacciones que las que presentarían grupos alifáticos.

### **Fenilisopropilaminas**

La segunda familia de compuestos sintetizados consta de 4-alkiltio fenilisopropilaminas con grupos alquilo mayores que los descritos anteriormente y los correspondientes grupos cicloalquilo.

La *Tabla 2* muestra los respectivos IC<sub>50</sub> calculados a partir de su evaluación como inhibidores de ambas isoformas de monoaminoxidasa.

Tabla 2: Valores de  $IC_{50}$  de MAO A y B (de rata) para los derivados de fenilisopropilaminas

FIPAs	$IC_{50}$ (MAO-A), $\mu M$	$IC_{50}$ (MAO-B), $\mu M$
4-MeS-FIPA	0,2 <sup>a</sup>	ND
4-EtS-FIPA	0,1 <sup>a</sup>	29 <sup>a</sup>
4-BuS-FIPA	1,2 ± 0,04	7,6
4-PentS-FIPA	1,5 ± 0,35	29
4-HexS-FIPA	6,2 ± 3,7	22
4-cicloPentS-FIPA	0,39 ± 0,028	34
4-cicloHexS-FIPA	2,6 ± 0,44	13

<sup>a</sup>Reportado en *Curr. Enz. Inhib.*, 1, 85-95 (2005).

El derivado más potente de esta serie, excluyendo los obtenidos de literatura,<sup>a</sup> resultó ser la 4-cicloPentS-FIPA. El mismo análisis de un largo óptimo de cadena hecho con la serie de las NIPAs es aplicable aquí, correlacionándose perfectamente con los datos obtenidos para las otras dos series de compuestos. (Figura 23)

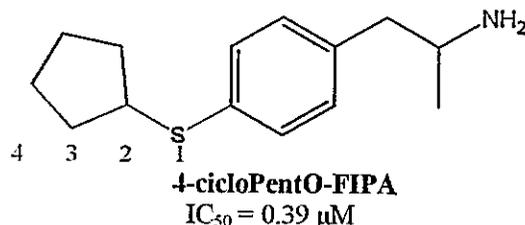


Figura 23: Derivado más potente de las FIPAs

Según los últimos datos publicados con las cadenas alquílicas y siempre en la enzima de rata, [39] la mayor actividad se alcanzaría con el compuesto (S)-Et-S-FIPA ya que con los (S)-Pr- y (S)-Bu-S-FIPA la actividad disminuye. La explicación de esto, basada en estudios de “docking”, sería que los ligandos (S)-Me- y (S)-Et-S-FIPA se orientarían con la cadena aminada alejada del FAD, lo que permitiría una favorable interacción entre el átomo de azufre y los grupos hidroxilos de las tirosinas que forman la “caja aromática”, mientras que (S)-Pr- y (S)-Bu-S-FIPA lo harían al revés, lo que significaría una interacción menos estable (Figura 24). Sin embargo no

se habían sintetizado ni evaluado aún los homólogos pentilitio y hexilitio ni sus análogos ciclados. Hay que señalar también que el estudio citado corresponde a los enantiómeros (*S*), al igual que todos los estudios de “docking” discutidos aquí, mientras que nuestros datos experimentales se obtuvieron con compuestos racémicos.

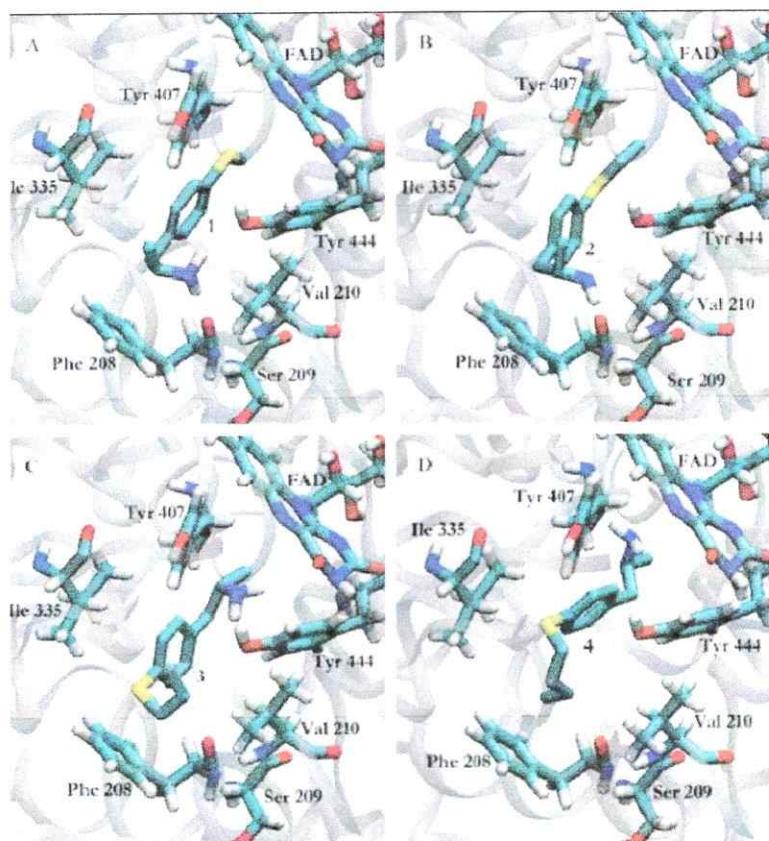


Figura 24. Modos de unión de derivados de 4-alcilfitio fenilisopropilaminas.

Según los datos obtenidos en este trabajo los compuestos de cadenas lineales de 5 y 6 átomos de carbono unidos al átomo de oxígeno en el C-4 de las FIPAs fueron menos potentes que sus homólogos inferiores, manteniendo la tendencia de que al menos para MAO-A de rata la interacción con el sitio activo de la enzima de

cualquier cadena más larga que un grupo etilto estaría desfavorecida con la consecuente disminución de la actividad. (Figura 25)

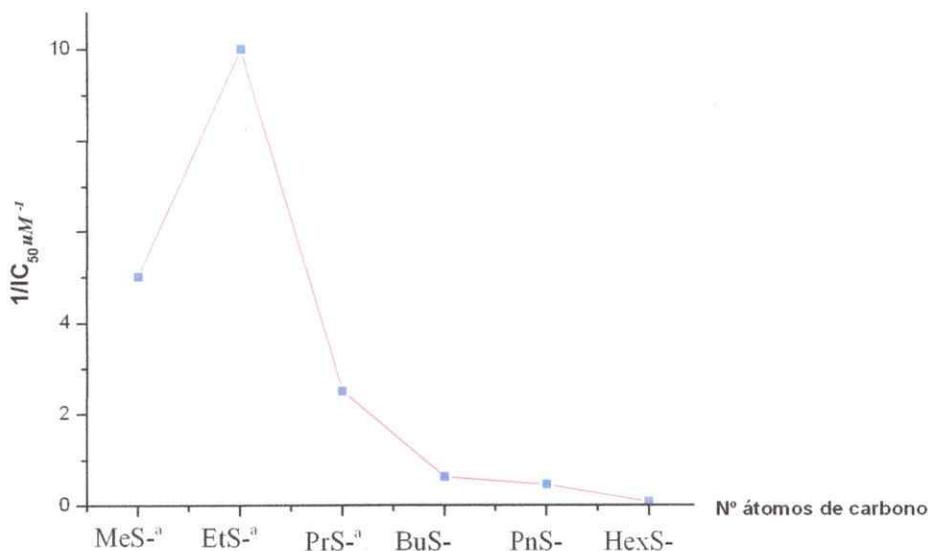


Figura 25: Variación de la actividad inhibitoria (MAO-Ar) con el largo de cadena para la serie de FIPAs

Sin embargo, es importante señalar que la ciclación del grupo S-alkilo de la pentil-S-FIPA aumentó en 7 veces su potencia, y la de la hexil-S-FIPA hizo lo propio en un factor ligeramente superior a 3. Los análogos ciclados fueron más potentes que los de cadena abierta por lo que se podría suponer un menor gasto entrópico de estos para la adopción de una conformación enrollada en el sitio activo de la enzima.

Por último el compuesto 4-MeO-fenilisopropanol fue sintetizado con el fin de comprobar si la presencia de un grupo amino en esa posición era relevante o no en la actividad inhibitoria mostrada por este tipo de compuestos, por lo que se sustituyó el grupo amino por un hidroxilo. El IC<sub>50</sub> obtenido fue de 8.3 μM, lo que muestra una clara disminución en la potencia al compararlo con su análogo aminado, 4-MeO-

FIPA. Sin embargo, esta  $IC_{50}$  micromolar baja indicaría que bioisómeros alcohólicos de las FIPAs podrían ser IMAOs de potencia no despreciable.

## CONCLUSIONES

- En este trabajo se logró sintetizar dos series de moléculas y evaluarlas como posibles inhibidores de MAO.
- A excepción de la 6-BzO-2-NIPA, ninguno de los compuestos sintetizados presentó una actividad interesante como IMAO-B; por el contrario todos mostraron selectividad por la isoforma A de la enzima.
- La 2-NIPA resultó ser más potente inhibidor de MAO A de rata que la anfetamina, producto de la extensión del sistema  $\pi$ .
- El análisis de los datos de  $IC_{50}$ , mostró que por lo menos para este tipo de compuestos, NIPAs y FIPAs, existe un largo de cadena óptimo para interactuar con la enzima.
- Los análogos ciclados de 5 y 6 átomos de carbono para la serie de las FIPAs resultaron ser más potentes inhibidores de MAO A de rata, que los de cadena abierta.
- El compuesto más potente de la serie de las NIPAs fue el derivado metoxilado.
- El compuesto más potente de las FIPAs fue el derivado ciclopentiltilio.
- La *N*-bencilación resulta en una disminución de la actividad.

## BIBLIOGRAFIA

1. Walker W. H., Kearney E. B., Seng R., Singer T. P., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 44, 287-292 (1979).
2. Wouters J., *Curr. Med. Chem.*, 5, 137-162 (1998).
3. Shih J. C., Chen K., Ridd M. J., *Annu. Rev. Neurosci.*, 22, 197-217 (1999).
4. Ma J., Yoshimura M., Yamashita E., Nakagawa A., Ito A., Tsukihara T., *J. Mol. Biol.*, 338, 103-114 (2004).
5. Yamada M., Yasamura H., *Neurotoxicology*, 25, 215-221 (2004).
6. Youdim M. B. H., Weinstock M., *Neurotoxicology*, 25, 243-250 (2004).
7. Youdim M. B. H., Edmondson D. E., Tipton K. F., *Nature*, 7, 295-309 (2006).
8. Riederer P., Danielszyk W., Grunblatt E., *Neurotoxicology*, 25, 271-277 (2004).
9. Bach A., Lan N., Johnson D., Abell C., Bembeneck M., Kwan S., Seeburg P., Shih J. C., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85, 4934-4938 (1988).
10. Reyes-Parada M., Fierro A., Iturriaga-Vásquez P., Cassels B. K., *Curr. Enz. Inhib.*, 1, 85-95 (2005). ✓
11. Binda C., Newton-Vinson P., Hubálek F., Edmondson D. E., Mattevi A., *Nature. Struct. Biol.*, 9, 22-26 (2002).
12. Kalgutkar A. S., Dalvie D. K., Castagnoli N., Jr., Taylor T. J., *Chem. Res. Toxicol.*, 14, 1139-1162 (2001).
13. Binda C., Li M., Hubálek F., Restelli N., Edmondson D. E., Mattevi A., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100, 9750-9755 (2003).
14. De Collibus L., Li M., Binda C., Lustig A., Edmondson D. E., Mattevi A., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102, 12684-12689 (2005).
15. Ito A., Kumahara T., Inadome S., Sagara Y., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 157, 970-976 (1988).
16. Binda C., Mattevi A., Edmondson D. E., *J. Biol. Chem.*, 277, 23973-23976 (2002).
17. Geha R. M., Chen K., Wouters J., Ooms F., Shih J. C., *J. Biol. Chem.*, 277, 17209-17216 (2002).

18. Edmondson D. E., Mattevi A., Binda C., Li M., Hubálek F.; *Curr. Med. Chem.*, 11,1938-1993 (2004).
19. Kalgutkar A. S., Dalvie D. K., Castagnoli N., Taylor T. T., *Chem. Res. Toxicol.*, 14, 1139-1162 (2001).
20. Mantle T. J., Tipton K. F., Garrett N., *Biochem. Pharmacol.*, 25, 2073-2077 (1976).
21. Gallardo-Godoy A., Fierro A., McLean T., Castillo M., Cassels B. K., Reyes-Parada M., Nichols D. E., *J. Med. Chem.*, 48, 2407-2419 (2005).
22. Reyes-Parada M., Scorza M., Silveira R., Dajas F., Costa G., Tipton K. F., Cassels B. K., *Biochem. Pharmacol.* 47, 1365-1371 (1994).
23. Scorza M. C., Carrau, C., Silveira, R., Zapata-Torres, G., Cassels, B. K., Reyes-Parada M., *Biochem. Pharmacol.*, 54, 1361-1369 (1997).
24. Arai Y., Kin S. K., Kinemuchi H., Tadano T., Satoh S., Satoh N., Kisara K., *J Neurochem.*, 55, 403-408 (1990).
25. Hurtado-Guzmán C., Fierro A., Iturriaga-Vásquez P., Sepúlveda-Boza S., Cassels B. K., Reyes-Parada M., *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 18, 339-347 (2003).
26. Vallejos G., Fierro A., Caroli Rezende M., Sepúlveda-Boza S., Reyes-Parada M., *Bioorg. Med. Chem.*, 13, 4450-4457 (2005).
27. Tao G., Yoshifumi I., Li D-J., Wing. M. K., *Bioorg. Med. Chem.*, 13, 4777-4778 (2005).
28. Carey F.A., Sundberg R.J., 2001. *Advanced Organic Chemistry, Part B*, 4<sup>th</sup> ed., pp 100, Kluwer Academic / Plenum Publishers, New York.
29. Koelsch C. F., *Org. Syn.*, Coll.Vol. 3, p. 132 (1955), [www.orgsyn.org](http://www.orgsyn.org) en línea.
30. Prabhakar C., Bakki Reddy G., Maheedhara Reddy Ch., Nageshwar D., Sivalakashm Devi A., Moses Babu J., Vyas K., Sarma M.R., Om Reddy G., *Org. Proc., Res.and Dev.*, 3, 121-125 (1999).
31. Borch R.F., Bernstein M.D., Durst H.D., *JACS*, 93, 2987-2904 (1971).
32. Wolfers H., Kraatz U., Korte F., *Synthesis*, 1, 43-44 (1975).
33. Kwart H., Evans E.R., *J. Org. Chem.*, 31(2), 410-413 (1966).
34. Newman M. S., Karnes H.A., *J. Org. Chem.*, 31(12), 3980-3984 (1966).

35. Frieman L., Schechter H., *J. Org. Chem.*, 26, 2522-2524 (1961).
36. Miller A.E.G., Biss, J.W., Schwartzman L.H., *J. Org. Chem.*, 24, 627-630 (1959).
37. Smith W.E., *J. Org. Chem.*, 37, 3972-3973 (1972).
38. Vallejos G., Rezende M.C., Cassels B.K., *J. Comp-Aided Mol. Des.*, 16, 95-103 (2002).
39. Fierro A., Osorio-Olivares M., Cassels, B.K., Edmondson, D.E., Sepúlveda-Boza S., Reyes-Parada M., *Bioorg. Med. Chem.*, 15, 5198-5206 (2007).
40. Rothman R.B., Blough B.E., Woolverton W.L., Anderson K.G., Negus S.S., N.K. Mello, Roth B.L, and Baumann M.H., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 313, 1361-1369 (2005).

## ANEXO 1

### *Métodos Sintéticos*

#### *Procedimientos Generales*

Los espectros de  $^1\text{H}$  RMN fueron registrados a 400 MHz (Bruker AMX 400) en  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO}-d_6$  o  $\text{D}_2\text{O}$  usando TMS como referencia interna. Los puntos de fusión fueron determinados en una platina microscópica de Kofler Reichert-Jung Galen III acoplada a un termómetro de termocupla DUAL JTEK Dig – Sense. Tanto las reacciones como los productos aislados fueron rutinariamente monitoreados por cromatografía en capa fina de gel de sílice 60-F<sub>254</sub> Merck.

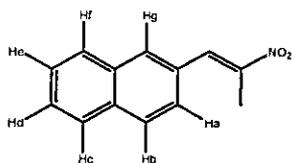
*Procedimiento general de O- y S-alkilación:* En  $\text{CH}_3\text{CN}$  (100 mL) se disolvió el correspondiente compuesto hidroxilado (o azufrado) (1 mmol) y se adicionó  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3 mmoles) y el halogenuro de alquilo (2 mmoles). La mezcla de reacción se mantuvo con agitación y a reflujo durante 24 h. Una vez transcurrido este tiempo, se evaporó el solvente hasta sequedad quedando un sólido blanco que se extrajo con  $\text{AcOEt}$  y una solución de  $\text{NaOH}$  25% ( $2 \times 100$  mL) y luego con  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 100$  mL). Posteriormente la fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y por último se evaporó el solvente. Al agregar metanol cristalizaron los productos en algunos casos (6a-6e, 18a), quedando como aceites en otros (12a-12e).

*Procedimiento general para la obtención de los aril-nitropropenos:* A 50 mL de ácido acético se agregó el aldehído correspondiente (1 mmol) junto con nitroetano (10 mmoles) y ciclohexilamina (5 mmoles). La mezcla de reacción fue mantenida a

100 °C por 24 horas. Una vez evaporado el solvente quedó una solución viscosa de color café a la cual se le agregó metanol hirviendo (30 mL). La solución metanólica, puesta en el refrigerador, depositó cristales de los productos en algunos casos (**2a**, **2b**, **8a-8e**, **14c**, **14e**, **22**), quedando otros como aceites (**14a**, **14b**, **14d**).

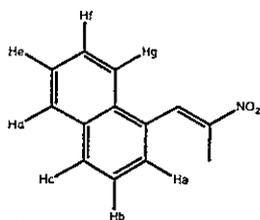
*Procedimiento general para la obtención de las aminas:* LiAlH<sub>4</sub> (10 mmoles) se agregó cuidadosamente a THF (60 mL) luego de lo cual se adicionó gota a gota el nitroestireno (1 mmol) disuelto en THF (30 mL). La mezcla de reacción fue mantenida a reflujo durante 3 días. Una vez enfriada se adicionó agua primero y luego NaOH al 15% (3:1 en relación al hidruro) formándose un queque que fue filtrado y descartado. El filtrado fue concentrado, quedando un aceite (en algunos casos destilado en un equipo Kugelrohr) que fue disuelto en un pequeño volumen (3 mL) de 2-propanol y se le agregaron 4-5 gotas de HCl concentrado y éter hasta turbiedad, obteniéndose los clorhidratos:

#### 1-(2- v 1-Naftil)-2-nitropropenos (**2a** v **2b**).



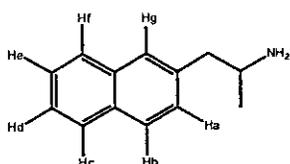
*CH<sub>3</sub>CNO<sub>2</sub>*).

**2a:** (75%). Cristales amarillos, pf 81.0 - 83.5 °C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.30 (s, 1H, ArCH), 7.94 (m, 4H, ArH<sub>b,c,f,g</sub>), 7.59 (m, 3H, ArH<sub>a,d,e</sub>), 2.59 (s, 3H,

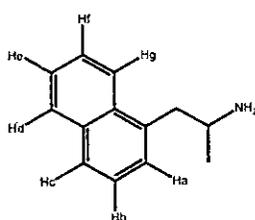


**2b:** (80%). Cristales amarillos, pf 59.8 - 60.5 °C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.68 (s, 1H, ArCH), 7.96 (m, 3H<sub>sc,d,g</sub>), 7.62 (m, 3H, ArH<sub>a,e,f</sub>), 7.07 (d, 1H, *J* = 7.1 Hz, ArH<sub>b</sub>), 2.41 (s, 3H, *CH<sub>3</sub>CNO<sub>2</sub>*).

### Clorhidratos de 1-(2- v 1-naftil)isopropilaminas (3a v 3b).

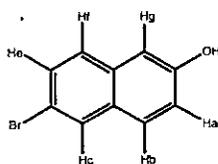


**3a:** (40%) producto cristalino blanco, pf 205 – 207 °C (lit.205.2- 205.5°C).[40]  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.82 (t, 3H,  $\text{ArH}_{b,c,f}$ ), 7.69 (s, 1H,  $\text{ArH}_g$ ), 7.46 (m, 2H,  $\text{ArH}_{d,e}$ ), 7.33 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz,  $\text{ArH}_a$ ), 3.62 (m, 1H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ ), 2.98 (d, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 1.22 (d, 3H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ ).



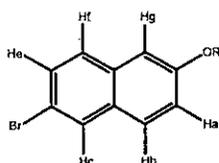
**3b:** (11%) producto cristalino blanco, pf 215.0 – 218.5 °C  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.98 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz,  $\text{ArH}_g$ ), 7.89 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz,  $\text{ArH}_d$ ), 7.81 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz,  $\text{ArH}_c$ ), 7.52 (m, 2H,  $\text{ArH}_{e,f}$ ), 7.42 (t, 1H,  $J = 7.58$  Hz,  $\text{ArH}_b$ ), 7.36 (d, 1H,  $J = 7.07$  Hz,  $\text{ArH}_a$ ), 3.68 (m, 1H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ ), 3.29 (m, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 1.24 (d, 3H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ ).

**6-Bromo-2-naftol (5).** En ácido acético (60 mL) se disolvió 2-naftol (140 mmoles) y se adicionó  $\text{Br}_2$  (14 mL) en ácido acético (14 mL). La mezcla de reacción fue llevada a reflujo y fueron agregadas 3 porciones de Sn (0.03 moles x 2 y 0.12 moles). La mezcla se mantuvo a reflujo por 3 horas más y se enfrió a 50 °C, momento en que precipitaron las sales de Sn, las que fueron filtradas y descartadas. El filtrado se



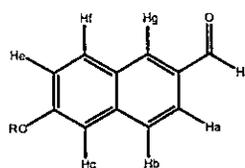
virtió en 400 mL de agua fría y el 6-bromo-2-naftol precipitó (64%). Cristales de color rosado, pf 124.5 – 127.5 °C (lit. 123-127°C).<sup>29</sup>  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.92 (s, 1H,  $\text{ArH}_c$ ), 7.67 (d, 1H,  $J = 9.6$  Hz,  $\text{ArH}_b$ ), 7.56 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{ArH}_e$ ), 7.49 (d, 1H,  $J = 8.9$  Hz,  $\text{ArH}_f$ ), 7.12 (s, 2H,  $\text{ArH}_{a,g}$ ), 5.03 (s, 1H, OH).

**Derivados de 2-bromo-6-alcoxinaftaleno 6(a-e).**



**6a:** (81%). Cristales blancos, pf 102.5 – 104.0 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89 (s, 1H, ArH<sub>c</sub>), 7.62 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz, ArH<sub>b</sub>), 7.58 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz, ArH<sub>f</sub>), 7.47 (dd, 1H,  $J_1 = 8.6$  Hz,  $J_2 = 1.9$  Hz, ArH<sub>c</sub>), 7.14 (dd, 1H,  $J_1 = 9.1$  Hz,  $J_2 = 2.4$  Hz, ArH<sub>a</sub>), 7.08 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz, ArH<sub>g</sub>), 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>). **6b:** (67%). Cristales blancos, pf 72.9 – 76.3 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.91 (s, 1H, ArH<sub>c</sub>), 7.64 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz, ArH<sub>b</sub>), 7.58 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz, ArH<sub>f</sub>), 7.49 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz, ArH<sub>e</sub>), 7.16 (dd, 1H,  $J_1 = 9.1$  Hz,  $J_2 = 2.3$  Hz, ArH<sub>a</sub>), 7.09 (s, 1H, ArH<sub>g</sub>), 4.14 (q, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 1.48 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O). **6c:** (80%). Cristales blancos, pf 64.7 – 65.1 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.95 (s, 1H, ArH<sub>c</sub>), 7.68 (d, 1H,  $J = 8.9$  Hz, ArH<sub>b</sub>), 7.62 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz, ArH<sub>f</sub>), 7.53 (dd, 1H,  $J_1 = 8.9$  Hz,  $J_2 = 2.1$  Hz, ArH<sub>e</sub>), 7.21 (dd, 1H,  $J_1 = 8.8$  Hz,  $J_2 = 2.5$  Hz, ArH<sub>a</sub>), 7.13 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz, ArH<sub>g</sub>), 4.07 (t, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 1.92 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 1.13 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O). **6d:** (54%). Cristales blancos, pf 54.0 – 55.3 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90 (s, 1H, ArH<sub>c</sub>), 7.63 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz, ArH<sub>b</sub>), 7.58 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz, ArH<sub>f</sub>), 7.48 (dd, 1H,  $J_1 = 8.8$  Hz,  $J_2 = 1.8$  Hz, ArH<sub>e</sub>), 7.15 (dd, 1H,  $J_1 = 9.1$  Hz,  $J_2 = 2.5$  Hz, ArH<sub>a</sub>), 7.08 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz, ArH<sub>g</sub>), 4.06 (t, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 1.83 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 1.53 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 1.00 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O). **6e:** (50%). Cristales blancos, pf 89.5 – 94.8 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.97 (s, 1H, ArH<sub>c</sub>), 7.71 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz, ArH<sub>b</sub>), 7.64 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz, ArH<sub>f</sub>), 7.53 (t, 3H,  $J = 8.1$  Hz, ArCH<sub>2</sub>), 7.46 (t, 2H,  $J = 7.6$  Hz, ArCH<sub>2</sub>), 7.40 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz, ArH<sub>e</sub>), 7.28 (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz, ArH<sub>a</sub>), 7.23 (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz, ArH<sub>g</sub>), 5.22 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>O).

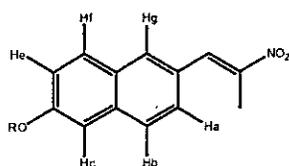
**Derivados de 6-alcoxi-2-naftaldehído 7(a-e).** A una mezcla de THF seco (100 mL) 1.2 g de Mg y una punta de espátula de I<sub>2</sub> colocada a reflujo bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se adicionó gota a gota el 6-alcoxi-2-bromonaftaleno (1 mmol) disuelto en THF seco (50 mL). La mezcla de reacción se dejó a reflujo por 4 horas y una vez enfriada a 0 °C se agregó DMF (1.2 mmoles) y se dejó 24 horas a temperatura ambiente. Después de evaporar todo el solvente se agregaron 60 mL de ácido acético al 10% y se extrajo con DCM. Esta fase orgánica fue secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada y concentrada hasta sequedad, se agregó metanol y cristalizaron los aldehídos.



**7a:** (40%). Cristales amarillos, pf 77.0 – 80.8 °C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 10.07 (s, 1H, CHO), 8.23 (s, 1H, ArH<sub>g</sub>), 7.90 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 8.5 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.2 Hz, ArH<sub>a</sub>), 7.87 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, ArH<sub>b</sub>), 7.78 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, ArH<sub>f</sub>), 7.21 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 8.8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.8 Hz, ArH<sub>e</sub>), 7.16 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, ArH<sub>c</sub>), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>). **7b:** (21%). Cristales amarillos, pf 67.3 – 68.1 °C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 10.07 (s, 1H, CHO), 8.22 (s, 1H, ArH<sub>g</sub>), 7.89 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 8.8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.8 Hz, ArH<sub>a</sub>), 7.87 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz, ArH<sub>b</sub>), 7.76 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, ArH<sub>f</sub>), 7.21 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 8.8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.6 Hz, ArH<sub>e</sub>), 7.14 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, ArH<sub>c</sub>), 4.17 (q, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 1.48 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O). **7c:** (25%). Cristales amarillos, pf 43.0 – 44.5 °C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 10.08 (s, 1H, CHO), 8.24 (s, 1H, ArH<sub>g</sub>), 7.91 (d, 1H, *J* = 7.4, ArH<sub>a</sub>), 7.88 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, ArH<sub>b</sub>), 7.77 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, ArH<sub>f</sub>), 7.23 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 9.0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.4 Hz, ArH<sub>e</sub>), 7.16 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, ArH<sub>c</sub>), 4.07 (t, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 1.89 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 1.09 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O). **7d:** (43%). Cristales amarillos, pf 31.5 – 33.0 °C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 10.09 (s, 1H, CHO), 8.24 (s, 1H, ArH<sub>g</sub>), 7.91 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 9.0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.6 Hz, ArH<sub>a</sub>), 7.89 (d, 1H, *J* = 9.4 Hz, ArH<sub>b</sub>), 7.78 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, ArH<sub>f</sub>), 7.23 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 8.9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.5

Hz, ArH<sub>c</sub>), 7.16 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz, ArH<sub>c</sub>), 4.12 (t, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 1.86 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 1.55 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 1.01 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O). **7e**: (15%). Cristales amarillos, pf 94.5 – 97.8 °C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 10.08 (s, 1H, CHO), 8.24 (s, 1H, ArH<sub>g</sub>), 7.89 (dd, 2H,  $J_1 = 8.3$  Hz,  $J_2 = 2.5$  Hz, ArH<sub>a,b</sub>), 7.78 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz, ArH<sub>f</sub>), 7.47 (d, 2H,  $J = 7.3$  Hz, ArCH<sub>2</sub>), 7.42 (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz, ArCH<sub>2</sub>), 7.40 (d, 1H,  $J = 7.5$  Hz, ArCH<sub>2</sub>), 7.35 (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz, ArCH<sub>2</sub>), 7.30 (dd, 1H,  $J_1 = 8.8$  Hz,  $J_2 = 2.2$  Hz, ArH<sub>c</sub>), 7.25 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz, ArH<sub>c</sub>), 5.20 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>O).

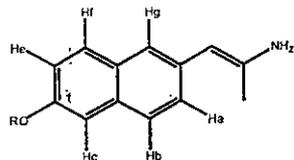
**Derivados de 1-nitro-2-(6-alcoxinaftil)-propeno 8(a - e):**



**8a**: (77%). Cristales amarillos, pf 87.5 – 88.3 °C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.21 (s, 1H, ArCH), 7.84 (s, 1H, ArH<sub>g</sub>), 7.77 (d, 1H,  $J = 3.8$  Hz, ArH<sub>f</sub>), 7.75 (d, 1H,  $J = 4.0$  Hz, ArH<sub>b</sub>), 7.48 (dd, 1H,  $J_1 = 8.6$  Hz,  $J_2 = 1.3$  Hz, ArH<sub>a</sub>), 7.19 (dd, 1H,  $J_1 = 9.1$  Hz,  $J_2 = 2.2$  Hz, ArH<sub>e</sub>), 7.13 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz, ArH<sub>c</sub>), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.53 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CNO<sub>2</sub>). **8b**: (69%). Cristales amarillos, pf 108.0 – 109.8 °C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.21 (s, 1H, ArCH), 7.84 (s, 1H, ArH<sub>g</sub>), 7.77 (d, 1H,  $J = 3.5$  Hz, ArH<sub>f</sub>), 7.74 (d, 1H,  $J = 3.03$  Hz, ArH<sub>b</sub>), 7.47 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz, ArH<sub>a</sub>), 7.19 (dd, 1H,  $J_1 = 8.8$  Hz,  $J_2 = 2.2$  Hz, ArH<sub>e</sub>), 7.12 (d, 1H,  $J = 1.8$  Hz, ArH<sub>c</sub>), 4.16 (q, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.53 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CNO<sub>2</sub>), 1.48 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O). **8c**: (76%). Cristales amarillos, pf 70.0 – 71.3 °C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.22 (s, 1H, ArCH), 7.84 (s, 1H, ArH<sub>g</sub>), 7.76 (d, 1H,  $J = 3.5$  Hz, ArH<sub>f</sub>), 7.74 (d, 1H,  $J = 3.0$  Hz, ArH<sub>b</sub>), 7.47 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz, ArH<sub>a</sub>), 7.19 (dd, 1H,  $J_1 = 8.9$  Hz,  $J_2 = 2.0$  Hz, ArH<sub>e</sub>), 7.12 (s, 1H, ArH<sub>c</sub>), 4.05 (t, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CNO<sub>2</sub>), 1.88 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 1.08 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O).

**8d**: (70%). Cristales amarillos, pf 50.8 – 51.8 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.21 (s, 1H, ArCH), 7.83 (s, 1H, ArH<sub>g</sub>), 7.75 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz, ArH<sub>f</sub>), 7.47 (dd, 1H,  $J_1 = 8.6$  Hz,  $J_2 = 1.3$  Hz, ArH<sub>b</sub>), 7.18 (dd, 1H,  $J_1 = 8.8$  Hz,  $J_2 = 2.3$  Hz, ArH<sub>a</sub>), 7.13 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz, ArH<sub>e</sub>), 4.09 (t, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.53 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CNO}_2$ ), 1.83 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 1.53 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 1.00 (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ) **8e**: (76%). Cristales amarillos, pf 151.0 – 153.3 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.22 (s, 1H, ArCH), 7.85 (s, 1H, ArH<sub>g</sub>), 7.77 (t, 2H,  $J = 9.3$  Hz, ArH<sub>f,b</sub>), 7.48 (d, 3H,  $J = 8.1$  Hz, ArCH<sub>2</sub>), 7.40 (t, 2H,  $J = 7.32$  Hz, ArCH<sub>2</sub>), 7.35 (d, 1H,  $J = 7.1$  Hz, ArH<sub>a</sub>), 7.27 (dd, 1H,  $J_1 = 8.8$  Hz,  $J_2 = 2.3$  Hz, ArH<sub>c</sub>), 7.22 (d, 1H,  $J = 1.77$  Hz, ArH<sub>e</sub>), 5.19 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>O), 2.53 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CNO}_2$ ).

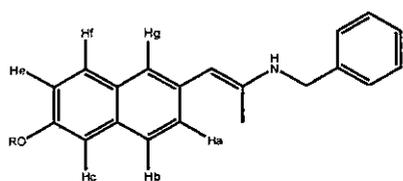
**Clorhidratos de (6-alcoxi-2-naftil)isopropilaminas 9(a - e).**



**9a**: (47%). Sal de color blanco, pf 237.8 – 238.2 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.69 (d, 2H,  $J = 7.6$  Hz, ArH<sub>b,f</sub>), 7.58 (s, 1H, ArH<sub>g</sub>), 7.27 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz, ArH<sub>a</sub>), 7.20 (s, 1H, ArH<sub>e</sub>), 7.08 (dd, 1H,  $J_1 = 9.1$  Hz,  $J_2 = 1.5$  Hz, ArH<sub>c</sub>), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.57 (m, 1H, ArCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>), 2.93 (d, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 1.20 (d, 3H, ArCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>). **9b**: (30%). Sal de color blanco, pf 252.9 – 254.5 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.63 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz, ArH<sub>b,f</sub>), 7.52 (s, 1H, ArH<sub>g</sub>), 7.20 (dd, 1H,  $J_1 = 8.3$  Hz,  $J_2 = 1.3$  Hz, ArH<sub>a</sub>), 7.15 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz, ArH<sub>e</sub>), 7.01 (dd, 1H,  $J_1 = 8.9$  Hz,  $J_2 = 2.3$  Hz, ArH<sub>c</sub>), 4.01 (q, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.48 (m, 1H, ArCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>), 2.85 (d, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 1.23 (t, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.11 (d, 3H, ArCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>). **9c**: (68%). Sal de color blanco, pf 232.6 – 236.6 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.72 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz, ArH<sub>b,f</sub>), 7.60 (s, 1H, ArH<sub>g</sub>), 7.29 (dd, 1H,  $J_1 = 8.3$  Hz,  $J_2 = 1.5$  Hz, ArH<sub>a</sub>), 7.23 (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz, ArH<sub>e</sub>), 7.10 (dd, 1H,  $J_1 = 9.1$  Hz,  $J_2 = 2.5$  Hz, ArH<sub>c</sub>), 3.97 (t, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ),

3.40 (m, 1H, ArCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>), 3.05 (dd, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 2.74 (dd, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 1.74 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 1.08 (d, 3H, ArCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>), 0.96 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O). **9d**: (14%). Sal de color blanco, pf 234.5 – 237.0 °C. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.71 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, ArH<sub>b,f</sub>), 7.60 (s, 1H, ArH<sub>g</sub>), 7.29 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 8.3 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.5 Hz, ArH<sub>a</sub>), 7.24 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, ArH<sub>c</sub>), 7.09 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 8.9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.5 Hz, ArH<sub>e</sub>), 4.01 (t, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.42 (m, 1H, ArCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>), 3.07 (dd, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 2.73 (dd, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 1.70 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 1.42 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 1.08 (d, 3H, ArCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>), 0.90 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O). **9e**: (33%). Sal de color blanco, pf 236.2 – 238.2 °C. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.77 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, ArH<sub>b,f</sub>), 7.66 (s, 1H, ArH<sub>g</sub>), 7.49 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz, ArH<sub>a,e</sub>), 7.40 (m, 3H, ArCH<sub>2</sub>), 7.35 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 7.22 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 8.9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.5 Hz, ArH<sub>c</sub>), 5.20 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>O), 3.45 (m, 1H, ArCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>), 3.09 (dd, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 2.78 (dd, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 1.12 (d, 3H, ArCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>).

**(6-Alcoxi-2-naftil)isopropilaminas *N*-benciladas 10(a, d)**. Se disolvieron la amina, como base libre (1 mmol), y benzaldehído (1 mmol) en metanol (50 mL) y se agregó de una sola vez NaBH<sub>3</sub>CN (1.6 mmoles.). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente por 24 horas, se evaporó el solvente y el producto fue purificado posteriormente por cromatografía en columna. Los productos se obtuvieron como aceites, los que fueron disueltos en un mínimo volumen de 2-propanol (2 mL) y se les agregaron 1-2 gotas de HCl concentrado y éter hasta turbiedad, obteniéndose los clorhidratos:

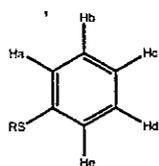


**10a:** (25%). Sal de color blanco, pf 251.0 – 218.0 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  7.65 (d, 2H,  $J = 8.34$  Hz,  $\text{ArH}_{b,f}$ ), 7.51 (s, 1H,  $\text{ArH}_g$ ), 7.22 (m,

6H,  $\text{ArH}$ ), 7.12 (d, 2H,  $J = 9.6$  Hz,  $\text{ArH}_{c,e}$ ), 3.90 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.87 (d, 1H,  $\text{NHCH}_2\text{Ar}$ ), 3.76 (d, 1H,  $\text{NHCH}_2\text{Ar}$ ), 3.05 (m, 1H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ ), 2.91 (dd, 1H,  $\text{ArCH}_2$ ), 2.77 (dd, 1H,  $\text{ArCH}_2$ ), 1.14 (d, 3H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ ). **10d:** (18%).

Sal de color blanco, pf 210.0 – 214.0 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.72 (s, 1H,  $\text{ArH}_b$ ), 7.71 (d, 1H,  $J = 1.8$  Hz,  $\text{ArH}_f$ ), 7.61 (s, 1H,  $\text{ArH}_g$ ), 7.57 (d, 2H,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{ArH}$ ), 7.40 (m, 3H,  $\text{ArH}$ ), 7.27 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz,  $\text{ArH}_a$ ), 7.24 (d, 1H,  $J = 2.02$  Hz,  $\text{ArH}_c$ ), 7.09 (dd, 1H,  $J_1 = 9.1$  Hz,  $J_2 = 2.5$  Hz,  $\text{ArH}_e$ ), 4.20 (d, 2H,  $\text{NHCH}_2\text{Ar}$ ), 4.02 (t, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.40 (dd, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 2.75 (m, 1H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ ), 1.70 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 1.42 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 1.15 (d, 3H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ ), 0.90 (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ).

#### Alquiltiobencenos 12(a - e).



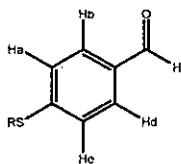
**12a:** (78%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33 (d, 2H,  $J = 7.8$  Hz,  $\text{ArH}_{a,c}$ ), 7.27 (t, 2H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{ArH}_{b,d}$ ), 7.16 (t, 1H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{ArH}_e$ ), 2.92 (t, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 1.64 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 1.48

(m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 0.93 (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ). **12b:** (68%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29 (d, 2H,  $J = 7.8$ ,  $\text{ArH}_{a,c}$ ), 7.24 (t, 2H,  $J = 7.6$  Hz,  $\text{ArH}_{b,d}$ ), 7.13 (t, 1H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{ArH}_e$ ), 2.89 (t, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 1.64 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 1.39 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 1.32 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 0.88 (t, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ). **12c:** (91%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 (d, 2H,  $J = 8.1$ ,  $\text{ArH}_{a,c}$ ), 7.23 (t, 2H,  $J = 7.6$  Hz,  $\text{ArH}_{b,d}$ ), 7.12 (t, 1H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{ArH}_e$ ), 2.88 (t, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 1.62 (m, 2H,

CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1.39 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1.27 (m, 4H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 0.86 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S). **12d**: (92%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34 (d, 2H, *J* = 7.6, ArH<sub>a,c</sub>), 7.25 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, ArH<sub>b,d</sub>), 7.15 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, ArH<sub>c</sub>), 3.58 (m, 1H, CH-ciclopentilo), 2.04 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-ciclopentilo), 1.77 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-ciclopentilo), 1.60 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-ciclopentilo). **12e**: (74%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 (d, 2H, *J* = 8.6, ArH<sub>a,e</sub>), 7.22 (m, 3H, ArH<sub>b,c,d</sub>), 3.09 (m, 1H, CH-ciclohexilo), 1.98 (d, 2H, CH<sub>2</sub>-ciclohexilo), 1.75 (d, 2H, CH<sub>2</sub>-ciclohexilo), 1.59 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-ciclohexilo), 1.31 (m, 5H, CH<sub>2</sub>-ciclohexilo).

***p*-Alquiltiobenzaldehídos 13(a - e)**: En ácido trifluoroacético (50 mL) a 80-90 °C se colocó el alquiltiobenceno (1 mmol) y hexametilentetramina (1 mmol) durante 24 horas, luego de lo cual se vertió la mezcla sobre agua-hielo (250 mL) y se neutralizó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Después de 1 hora de agitación se extrajo con DCM. Posteriormente la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y por último se evaporó el solvente, quedando un aceite de color café oscuro que contenía el aldehído, el cual fue

purificado por cromatografía en columna de gel de sílice y obtenido

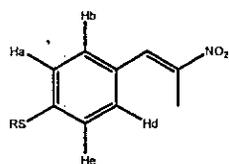


como aceite: **13a**: (10%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.91 (s, 1H, CHO), 7.75 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, ArH<sub>b,d</sub>), 7.34 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, ArH<sub>a,c</sub>), 3.00 (t, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1.70 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S),

1.50 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 0.95 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S). **13b**: (22%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.92 (s, 1H, CHO), 7.75 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, ArH<sub>b,d</sub>), 7.35 (t, 2H, *J* = 8.3 Hz, ArH<sub>a,e</sub>), 3.00 (t, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1.72 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1.40 (m, 4H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 0.91 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S). **13c**: (15%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.91 (s, 1H, CHO), 7.75 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, ArH<sub>b,d</sub>), 7.34 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, ArH<sub>a,c</sub>), 3.00 (t, 2H,

CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1.71 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1.46 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1.32 (m, 4H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 0.90 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S). **13d**: (23%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.91 (s, 1H, CHO), 7.74 (d, 2H, *J* = 8.08 Hz, ArH<sub>b,d</sub>), 7.36 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, ArH<sub>a,c</sub>), 3.74 (m, 1H, CH-ciclopetilo), 2.16 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-ciclopetilo), 1.80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-ciclopetilo), 1.66 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-ciclopetilo). **13e**: (16%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.92 (s, 1H, CHO), 7.75 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, ArH<sub>b,d</sub>), 7.38 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, ArH<sub>a,c</sub>), 3.34 (m, 1H, CH-ciclohexilo), 2.05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-ciclohexilo), 1.80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-ciclohexilo), 1.65 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-ciclohexilo), 1.39 (m, 5H, CH<sub>2</sub>-ciclohexilo).

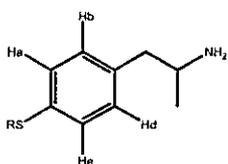
**1-(*p*-Alquiltiofenil)-2-nitropropenos 14(a - e)**



**14a**: (43%). Aceite de color amarillo. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03 (s, 1H, ArCH), 7.34 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, ArH<sub>b,d</sub>), 7.32 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, ArH<sub>a,c</sub>), 2.96 (t, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CNO<sub>2</sub>), 1.67 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1.46 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 0.93 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S). **14b**: (20%). Aceite de color amarillo. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (s, 1H, ArCH), 7.36 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, ArH<sub>b,d</sub>), 7.32 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, ArH<sub>a,c</sub>), 2.98 (t, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CNO<sub>2</sub>), 1.70 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1.43 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1.35 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 0.91 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S). **14c**: (60%). Cristales de color amarillo, *mp* 37.2 – 39.2 °C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03 (s, 1H, ArCH), 7.34 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, ArH<sub>b,d</sub>), 7.30 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, ArH<sub>a,c</sub>), 2.96 (t, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 2.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CNO<sub>2</sub>), 1.68 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1.43 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1.30 (m, 4H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 0.87 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S). **14d**: (70%).

Aceite de color amarillo.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04 (s, 1H, ArCH), 7.35 (s, 4H, ArH), 3.70 (m, 1H, CH-ciclopentilo), 2.46 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CNO}_2$ ), 2.13 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -ciclopentilo), 1.80 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -ciclopentilo), 1.65 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ -ciclopentilo). **14e**: (45%). Cristales de color amarillo, pf 37.1 – 38.3 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 (s, 1H, ArCH), 7.39 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz, ArH<sub>b,d</sub>), 7.35 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz, ArH<sub>a,e</sub>), 3.26 (m, 1H, SCH-ciclohexilo), 2.47 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CNO}_2$ ), 2.02 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -ciclohexilo), 1.81 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -ciclohexilo), 1.64 (m, 1H, CH-ciclohexilo), 1.39 (m, 5H, ciclohexilo).

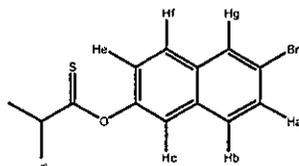
**Clorhidratos de (*p*-alquiltiofenil)-isopropilaminas 15(a - e):**



**15a**: Sal de color blanco, pf 211.4-214.0 °C. **15b**: (33%). Sal de color blanco, pf 109.2-111.3 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.24 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz, ArH<sub>b,d</sub>), 7.14 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz, ArH<sub>a,e</sub>), 3.30 (m, 1H, ArCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>), 2.89 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S, ArCH<sub>2</sub>), 2.59 (dd, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 1.52 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1.27 (m, 4H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1.06 (d, 3H, ArCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>), 0.81 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S). **15c**: (11%). Sal de color blanco, pf 115.3-116.5 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.23 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz, ArH<sub>b,d</sub>), 7.14 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz, ArH<sub>a,e</sub>), 3.30 (m, 1H, ArCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>), 2.89 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S, ArCH<sub>2</sub>), 2.59 (dd, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 1.51 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1.33 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1.21 (m, 4H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 1.05 (d, 3H, ArCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>), 0.81 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S). **15d**: (26%). Sal de color blanco, pf 174.5-176.0 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.26 (d, 2H,  $J = 7.6$  Hz, ArH<sub>b,d</sub>), 7.14 (d, 2H,  $J = 7.8$  Hz, ArH<sub>a,e</sub>), 3.63 (m, 1H, ArCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>), 3.32 (m, 1H, ArSCH-ciclopentilo), 2.91 (dd, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 2.60 (dd, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 1.97 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-ciclopentilo), 1.65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-ciclopentilo), 1.54 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-

ciclopentilo), 1.44 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-ciclopentilo), 1.05 (d, 3H, ArCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>). **15e**: (20%). Sal de color blanco, pf 146.7-147.9 °C. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.29 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, ArH<sub>b,d</sub>), 7.15 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, ArH<sub>a,c</sub>), 3.34 (m, 1H, ArCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>), 3.18 (m, 1H, SCH-ciclohexilo), 2.91 (dd, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 2.61 (dd, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 1.85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-ciclohexilo), 1.64 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-ciclohexilo), 1.52 (m, 1H, ciclohexilo), 1.25 (m, 5H, ciclohexilo), 1.06 (d, 3H, ArCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>).

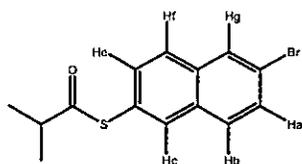
**6-O-(2-Bromonaftil)-dimetiltiocarbamato (16)**: Se disolvió 6-bromo-2-naftol (**5**, 1 mmol) en DMF (100 mL) a -10 °C y se agregó cuidadosamente con agitación NaH (1.5 mmoles). Luego se adicionó cloruro de dimetiltiocarbamato (1.5 mmoles) disuelto en DMF (50 mL). La mezcla se dejó a 80-90 °C por 48 horas. Posteriormente fue enfriada y se agregó KOH al 15% (100 mL × 2) y fue extraída con DCM. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y por último se evaporó el solvente, obteniéndose un sólido que fue recristalizado



en metanol.

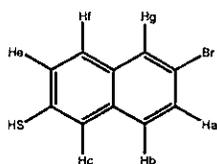
Cristales de color blanco (54%), pf 128.3 – 129.5 °C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (s, 1H, ArH<sub>g</sub>), 7.77 (d, 1H, *J* = 8.85 Hz, ArH<sub>f</sub>), 7.68 (d, 1H, *J* = 8.85 Hz, ArH<sub>a</sub>), 7.56 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 8.84 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.02 Hz, ArH<sub>b</sub>), 7.48 (d, 1H, *J* = 2.02, ArH<sub>e</sub>), 7.29 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 8.84 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.27 Hz, ArH<sub>c</sub>), 3.49 (s, 3H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.41 (s, 3H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**6-S-(2-Bromonaftil)-dimetiltiocarbamato (17)**. Se mantuvo el compuesto (**15**) fundido por 6 horas a 220 °C y luego el producto fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose un sólido que fue recristalizado en metanol.



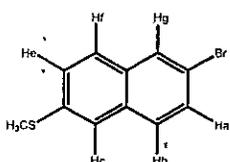
Cristales de color amarillo (50%), pf 111.3 – 113.5 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 (d, 2H,  $J = 9.35$  Hz,  $\text{ArH}_{g,h}$ ), 7.76 (d, 1H,  $J = 8.59$  Hz,  $\text{ArH}_f$ ), 7.69 (d, 1H,  $J = 8.59$  Hz,  $\text{ArH}_c$ ), 7.57 (d, 2H,  $J = 8.59$  Hz,  $\text{ArH}_{a,c}$ ), 3.09 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ).

**6-Bromo-2-mercaptonaftaleno (18).** Se colocó el compuesto **17**, (1 mmol) en metanol (50 mL) y KOH (10 mmoles) y la mezcla se mantuvo a reflujo por 24 horas. La mezcla fue enfriada y acidificada con HCl concentrado para luego ser extraída con DCM. La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y por último se evaporó el solvente, obteniéndose un sólido que fue recristalizado en metanol.



Cristales de color blanco (63%), pf 158.3 – 163.5 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.93 (s, 1H,  $\text{ArH}_g$ ), 7.70 (s, 1H,  $\text{ArH}_b$ ), 7.63 (d, 1H,  $J = 8.59$  Hz,  $\text{ArH}_f$ ), 7.55 (d, 2H,  $J = 3.97$ ,  $\text{ArH}_{a,c}$ ), 7.35 (d, 1H,  $J = 8.58$ ,  $\text{ArH}_c$ ).

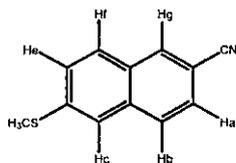
**2-Bromo-6-metiltionaftaleno (19).**(86%). Cristales blancos, pf 87.6-88.9 °C.  $^1\text{H}$



RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.97 (s, 1H,  $\text{ArH}_g$ ), 7.68 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz,  $\text{ArH}_b$ ), 7.64 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz,  $\text{ArH}_f$ ), 7.57 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz,  $\text{ArH}_{a,c}$ ), 7.43 (dd, 1H,  $J_1 = 8.6$  Hz,  $J_2 = 1.5$  Hz,  $\text{ArH}_c$ ), 2.62 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ).

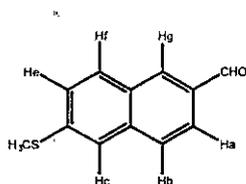
**2-Ciano-6-metiltionaftaleno (20).** En DMF (70 mL) se disolvió el compuesto **19** (1 mmol), se agregó CuCN (1.5 mmoles) y la mezcla se mantuvo a reflujo por 48 horas. Una vez enfriada la mezcla de reacción se virtió en agua-hielo y se llevó hasta pH básico con  $\text{NH}_3$ , luego de lo cual se extrajo con DCM. Posteriormente la fase

orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y por último se evaporó el solvente, se agregó metanol y cristalizó el producto **20**: (32%).



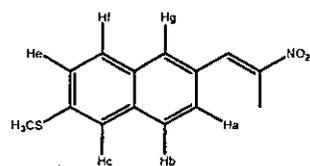
Cristales blancos, pf 98.8-100.3 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.19 (s, 1H, ArH<sub>g</sub>), 7.81 (t, 2H,  $J = 9.1$  Hz, ArH<sub>a,b</sub>), 7.63 (dd, 1H,  $J_1 = 8.6$  Hz,  $J_2 = 1.5$  Hz, ArH<sub>c</sub>), 7.60 (s, 1H, ArH<sub>f</sub>), 7.50 (dd, 1H,  $J_1 = 9.1$  Hz,  $J_2 = 2.0$  Hz, ArH<sub>e</sub>), 2.52 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ).

**6-metiltio-2-naftaldehído (21).** Se disolvió el nitrilo **20** en 50 mL de THF (1mmol)



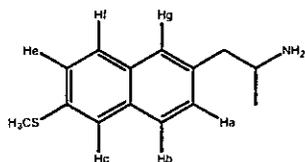
y se agregó 5mL de DIBAL-H 1M en THF y se dejó a temperatura ambiente por 4 horas. Luego se agregó metanol y agua acidificada con gotas de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  formándose una gelatina que fue filtrada sobre celite. Al filtrado se le evaporó el solvente y se extrajo con agua básica y acetato de etilo. Posteriormente la fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y por último se evaporó el solvente, se agregó metanol y cristalizó el producto (58.2%) el cual fue reconocido con 2,4 dinitrofenilhidrazina sobre TLC, dando un producto coloreado que no fue caracterizado por otro método.

**1-(6-Metiltio-2-naftil)-2-nitropropeno (22).** (42%) Cristales amarillos, pf 99.6-



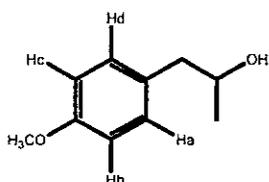
101.6 °C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.27 (s, 1H, ArCH), 7.91 (s, 1H, ArH<sub>g</sub>), 7.82 (t, 2H,  $J = 8.6$  Hz, ArH<sub>a,b</sub>), 7.62 (s, 1H, ArH<sub>c</sub>), 7.56 (dd, 1H,  $J_1 = 8.6$  Hz,  $J_2 = 1.5$  Hz, ArH<sub>f</sub>), 7.46 (dd, 1H,  $J_1 = 8.6$  Hz,  $J_2 = 2.0$  Hz, ArH<sub>e</sub>), 2.65 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CNO}_2$ ), 2.59 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ).

**Clorhidrato de 1-(6-metil-2-naftil)isopropilamina (23).** (47%) Sal de color



amarillo, pf 216-219 °C.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.81 (t, 2H,  $J = 8.6$  Hz, ArH<sub>b,c</sub>), 7.71 (s, 2H, ArH<sub>f,g</sub>), 7.40 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz, ArH<sub>a,e</sub>), 3.52 (m, 1H, ArCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>), 3.14 (dd, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 2.83 (dd, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 2.58 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 1.15 (d, 3H, ArCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>).

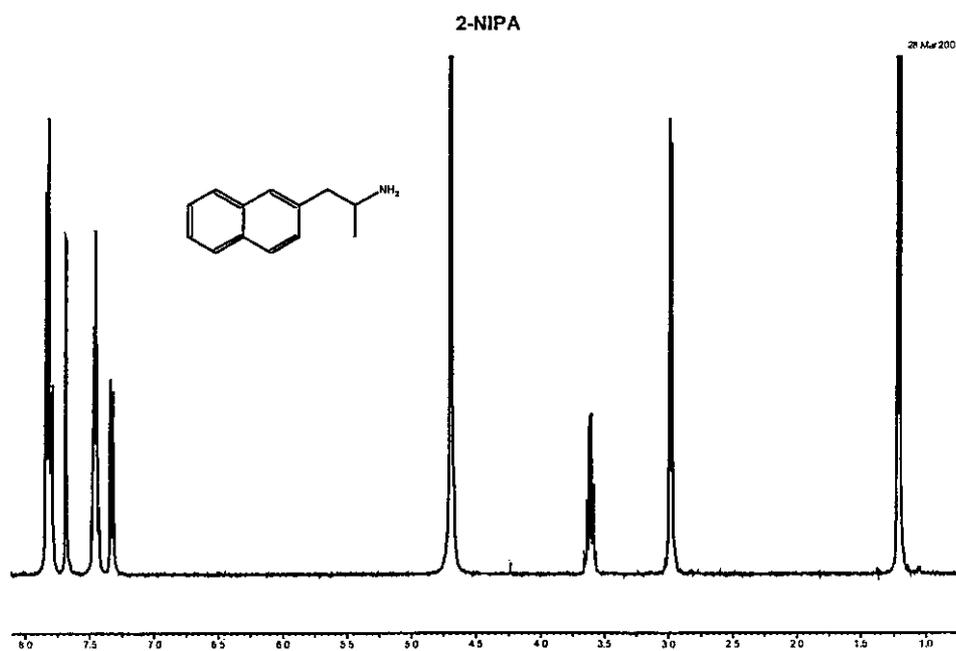
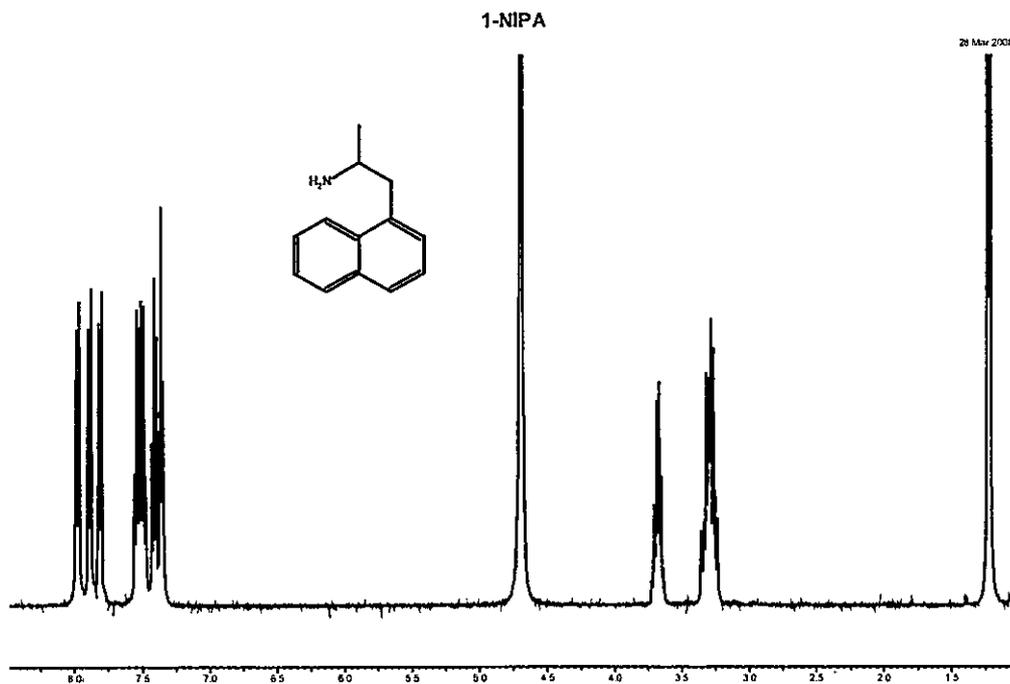
**4-MeO-fenilisopropanol (24).** (80%). Se disolvió la 4-MeO-fenilisopropanona



(1mmol) en 30 mL de metanol y se agregó NaBH<sub>4</sub> (1mmol) y se dejó a temperatura ambiente por 24 horas. Se agregó agua formándose un precipitado que fue descartado por filtración. Al filtrado se evaporó el solvente quedando un aceite de color amarillo resultando ser el producto 24.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.11 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz, ArH<sub>a,d</sub>), 6.84 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz, ArH<sub>b,c</sub>), 3.94 (m, 1H, ArCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.70 (dd, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 2.61 (dd, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 1.20 (d, 3H, ArCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>).

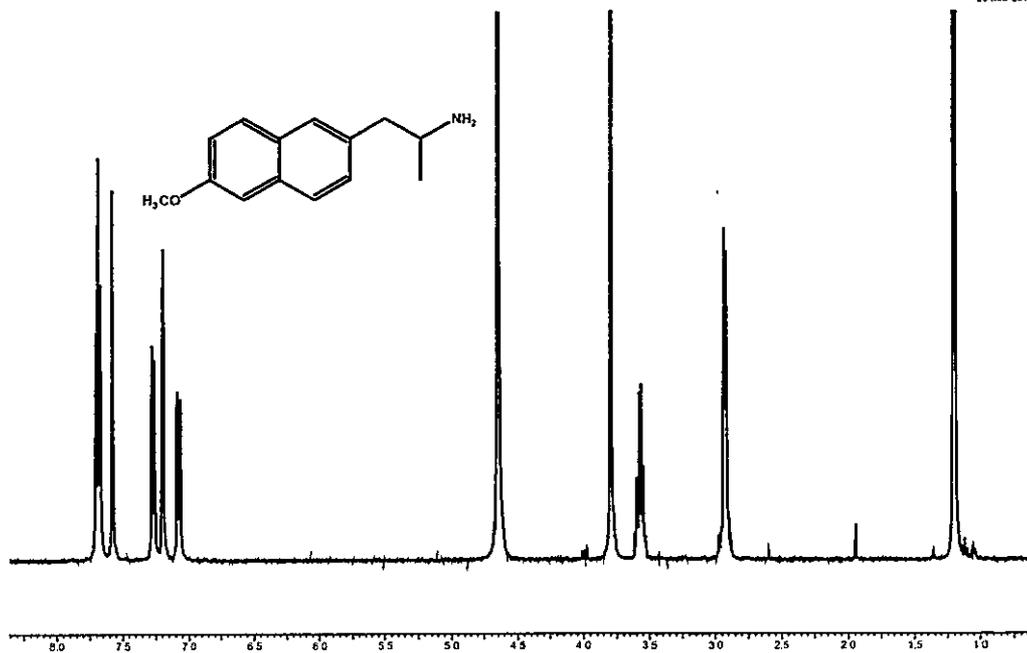
## ANEXO 2

Espectros de  $^1\text{H}$ -RMN-de las naftilisopropilaminas (NIPAs), como clorhidratos.



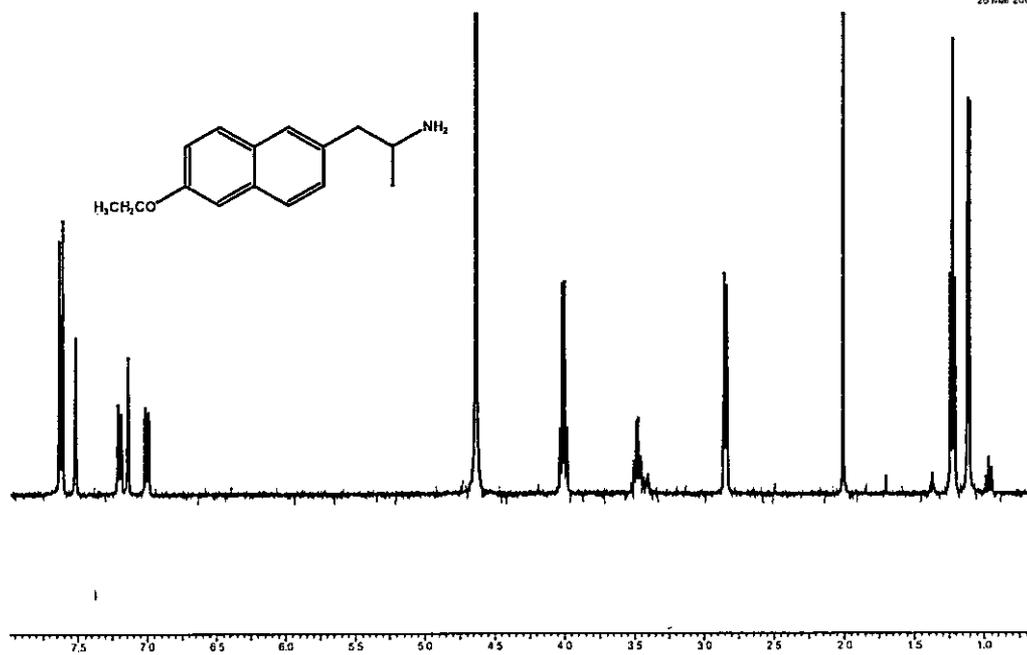
6-MeO-2-NIPA

29 Mar 2008



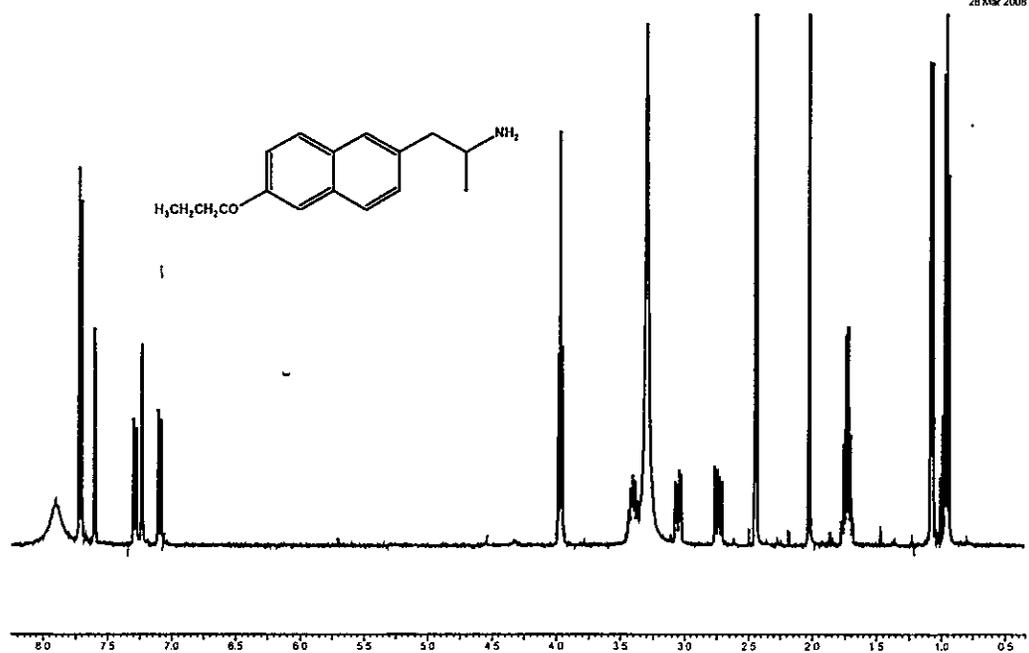
6-EtO-2-NIPA

28 Mar 2008



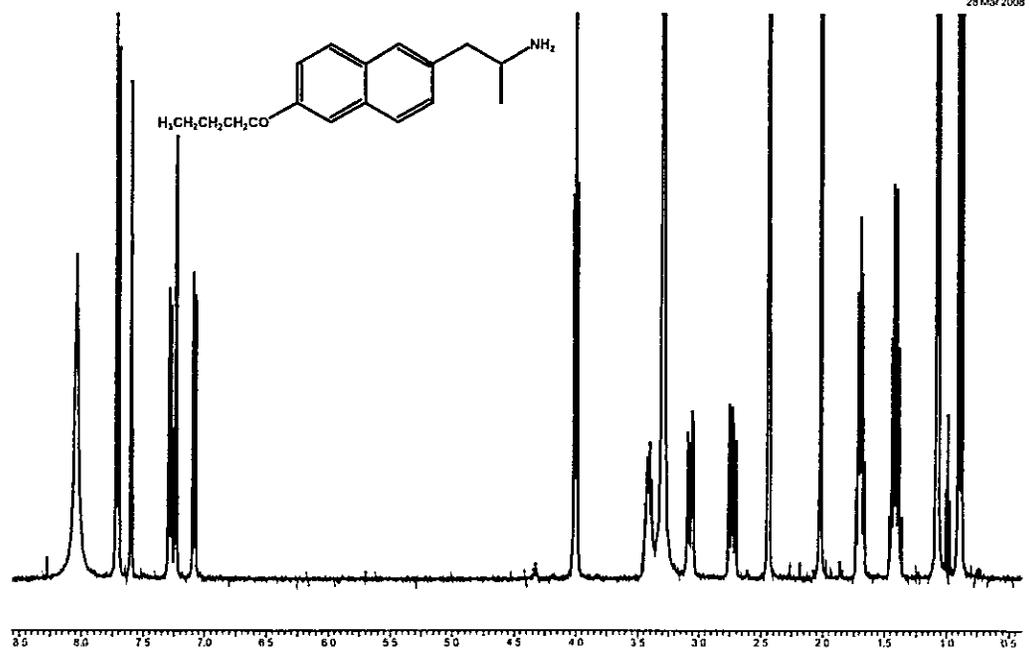
6-PrO-2-NIPA

28 Mar 2008



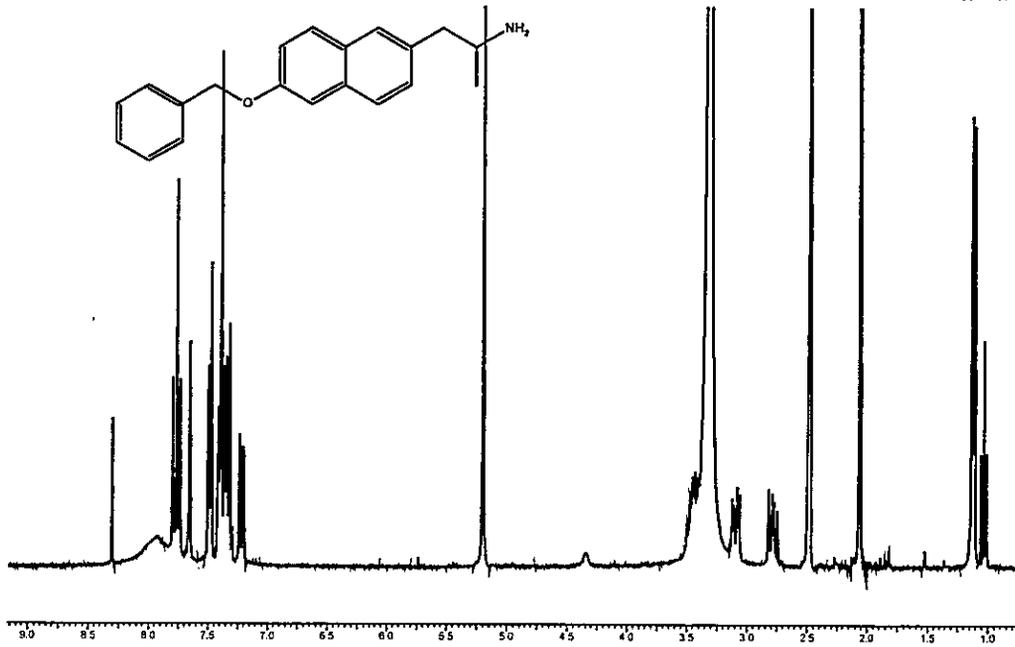
6-BuO-2-NIPA

28 Mar 2008



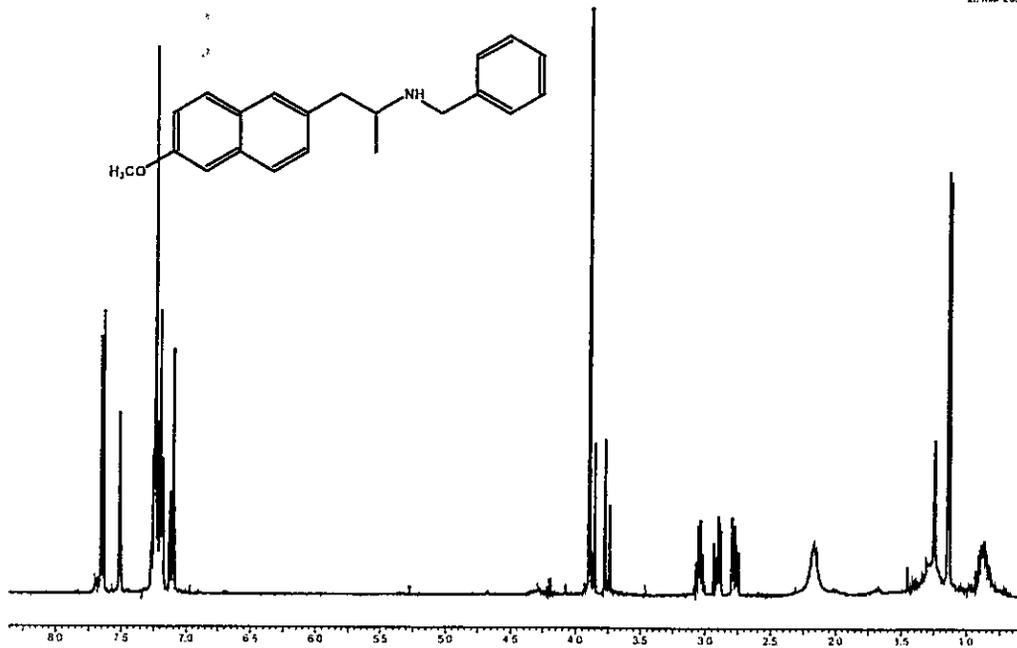
6-BzO-2-NIPA

29 Mar 2008



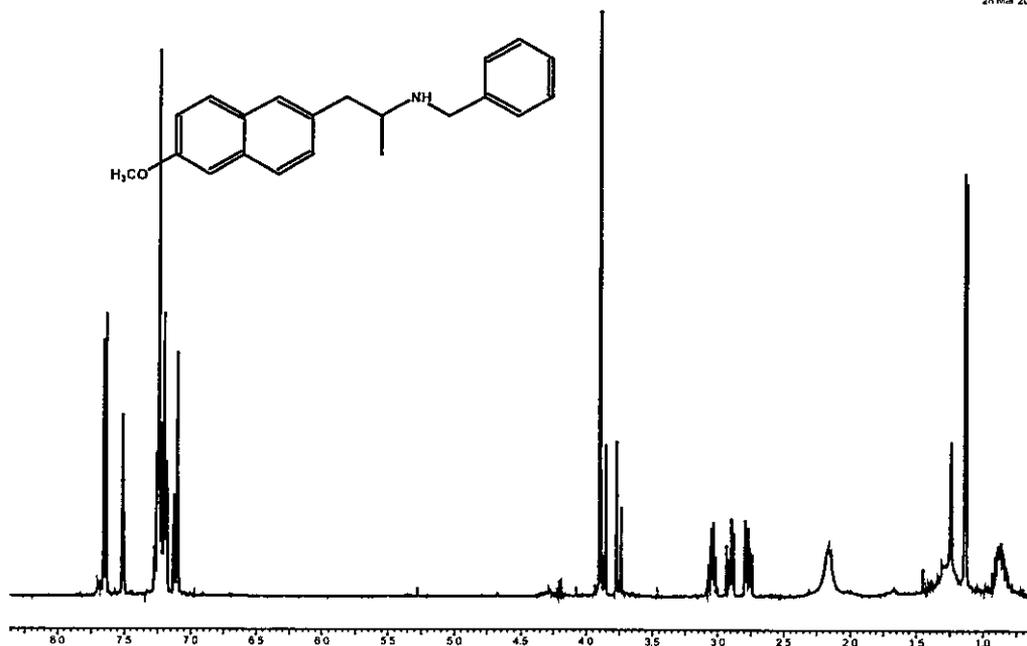
6-MeO-2-NIPA N Bz

29 Mar 2008



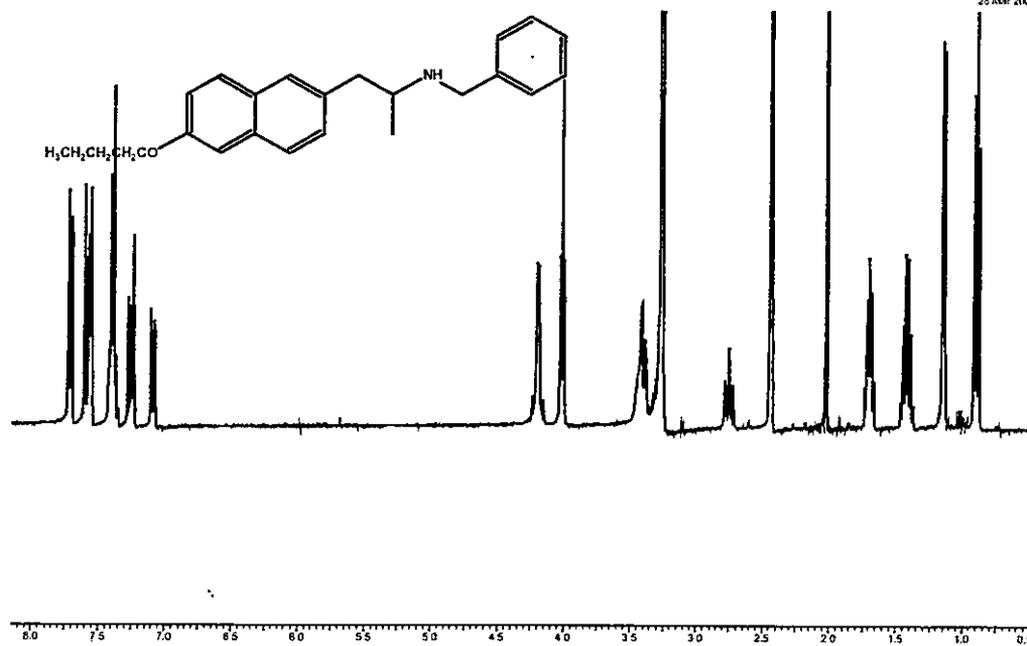
6-MeO-2-NIPA N Bz

28 Mar 2008



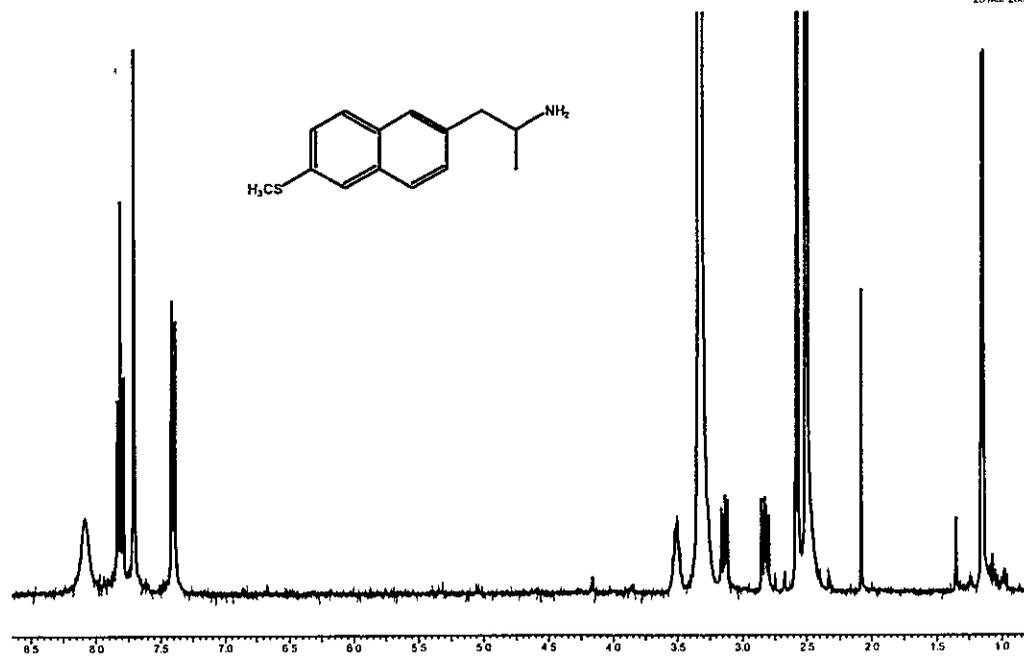
6-BuO-2-NIPA N Bz

28 Mar 2008

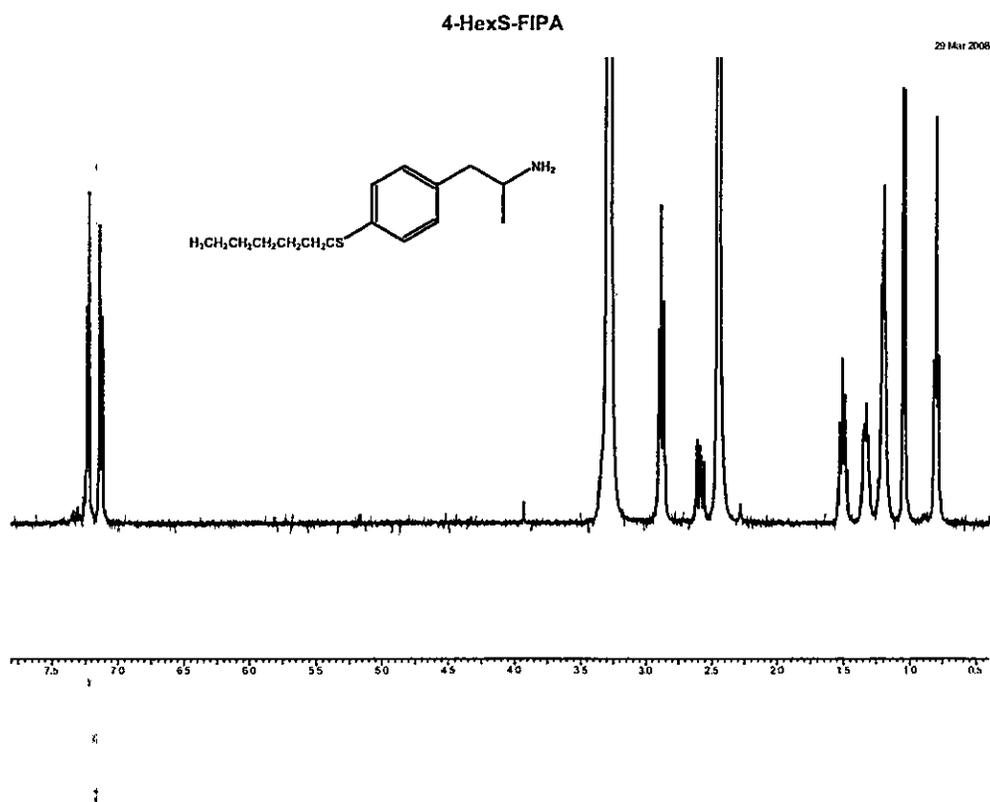
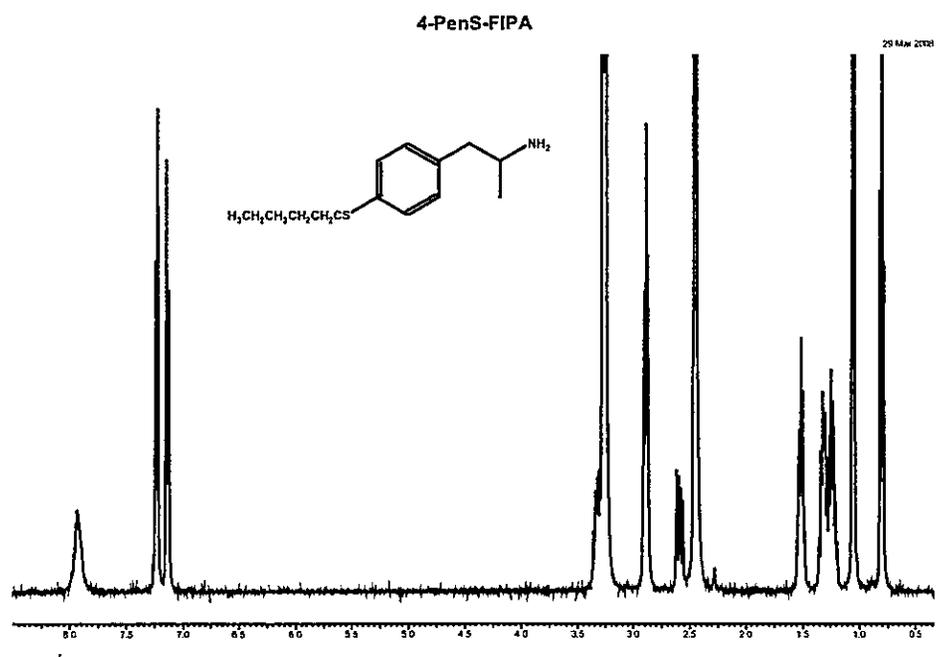


6-MeS-2-NIPA

28 Mar 2005

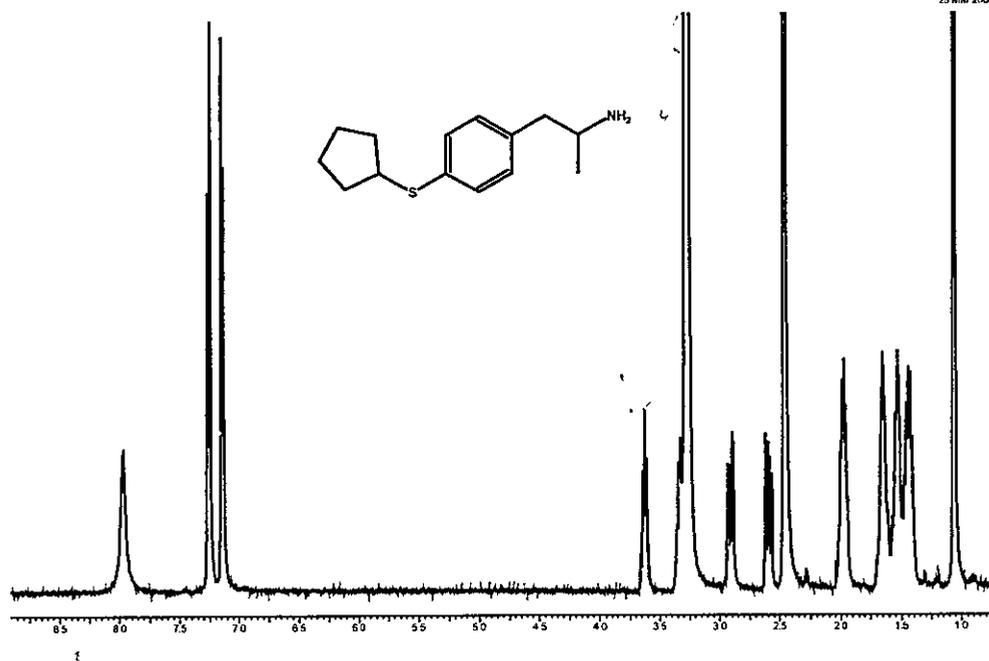


Espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de fenilisopropilaminas (FIPAs), como clorhidratos



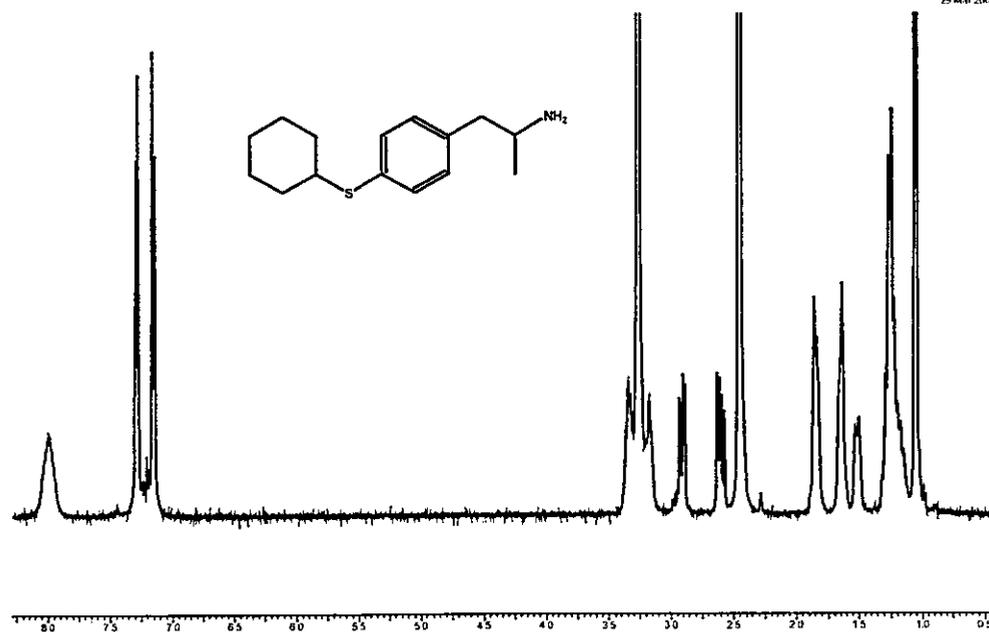
4-cicloPenS-FIPA

29 Mar 2008



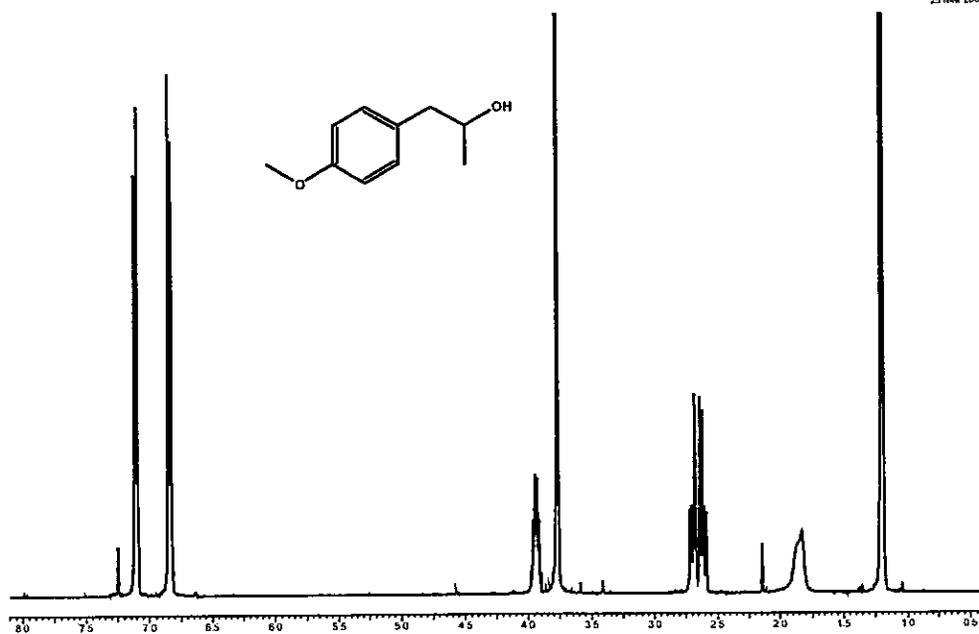
4-cicloHexS-FIPA

29 Mar 2008



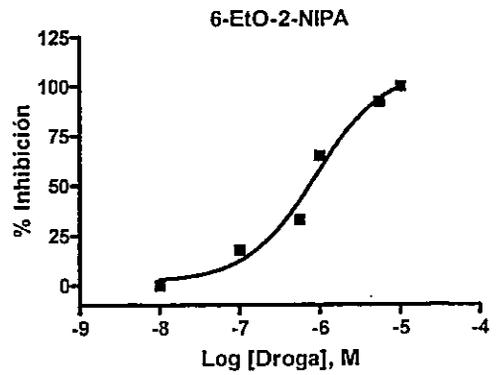
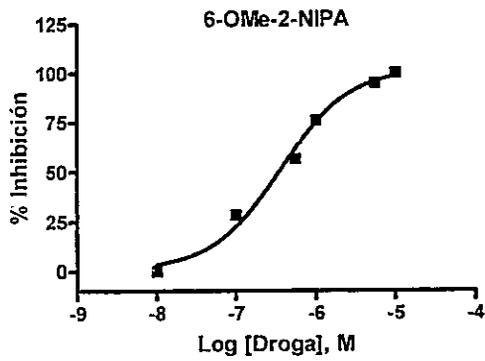
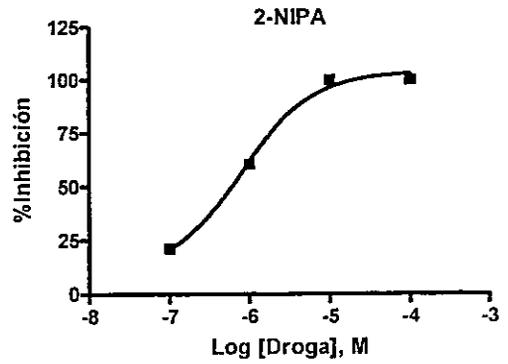
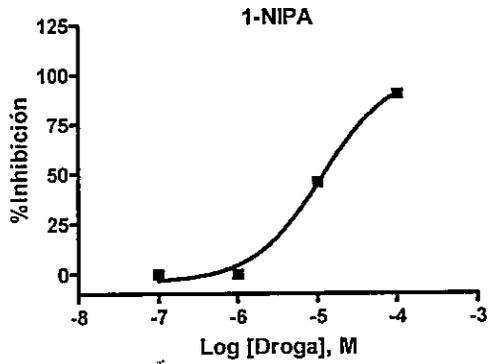
4-MeO-FIPrOH

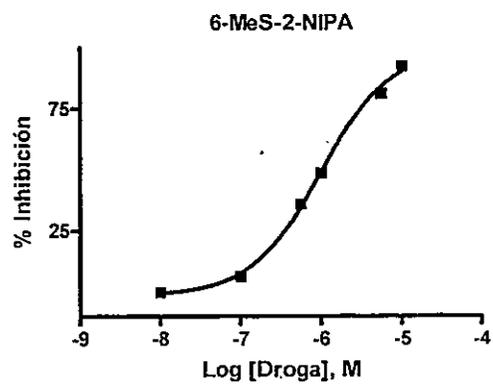
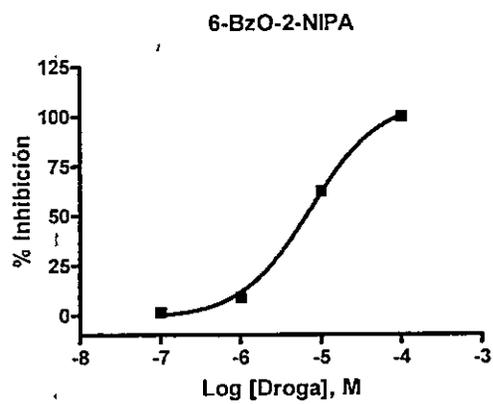
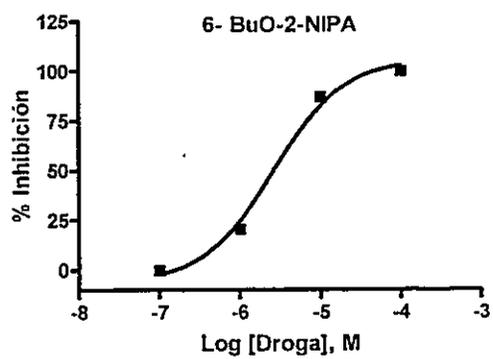
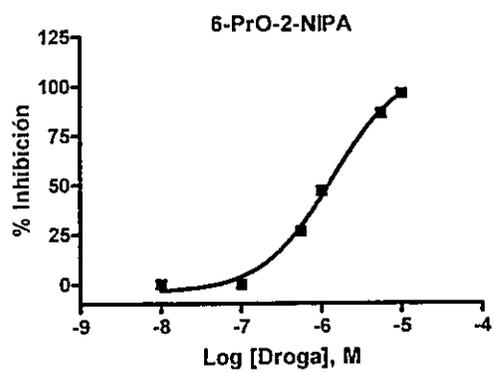
29 Mar 2008

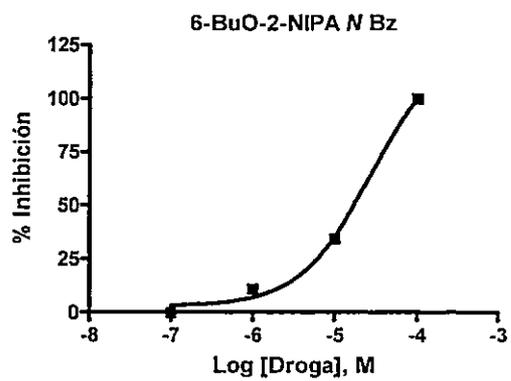
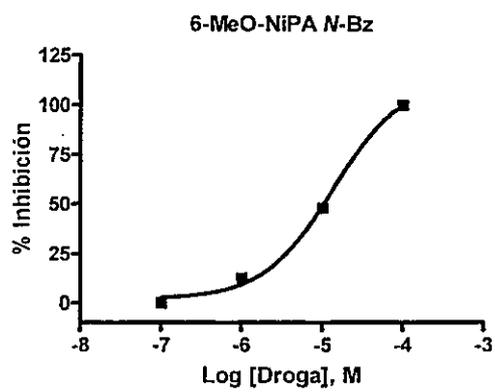


### ANEXO 3

Curvas de Inhibición de MAO-A de rata para las NIPAs







Curvas de Inhibición de MAO-A de rata para las FIPAs

