

" MOLECULAS INDICATIVAS DE ADRENOCEPTORES "

Tesina presentada por Dña. María Luisa  
Bennasar Félix, para optar al grado de  
Licenciado en Farmacia.

Dirigida por el Dr.  
D. Ricardo Granados Jarque



y por la Dra.  
Dña. Mercedes Alvarez Domingo



Cátedra de Química Orgánica  
Facultad de Farmacia.  
Universidad de Barcelona.  
Junio, 1980.

BIBLIOTECA DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA<sup>L</sup>



0701477644

Poble, retroba  
entre totes les pedres,  
la teua pedra.

(V. Andrés Estellés)

El treball contingut en aquesta Memoria, s'ha realitzat des de la fi del curs 1978-79 fins al present mes de Juny de 1980, sota la direcció de la Dra. Mercedes Alvarez i la supervisió del Dr. Ricardo Granados qui estimulà aquesta feina.

En el planteig del treball sintètic hi ha col·laborat el Dr. Francisco López i en el treball experimental he tingut la valuossa ajuda d'en Miguel Feliz.

A tots ells el meu reconeixement i a vosaltres, sigueu enfora o aprop, que heu fet camí amb mi, vagi idò el meu record.

INDICE

1. INTRODUCCION Y OBJETO DEL TRABAJO	
1.1. Clasificación de los adrenoceptores .....	4
1.2. Modelo topográfico del adrenoceptor $\alpha$ .....	9
1.3. Objeto del trabajo .....	14
2. PARTE TEORICA	
2.1. Justificación del esquema sintético seguido ..	20
2.2. Preparación de la N-bencilaminoacetamida (XII)	26
2.2.1. Método descrito	
2.2.1.1. Preparación del N-bencilaminoacetonitrilo	27
2.2.1.2. Hidrólisis a N-bencilaminoacetamida (XII)	28
2.2.2. Método propio. Alquilación de la bencil	
amina .....	30
2.3. Degradación de Hofmann .....	32
2.3.1. Intento de degradación de Hofmann de la	
N-bencilaminoacetamida (XII) .....	35
2.4. Preparación de la N-bencil-N-carbamoilmetil-6-ami	
nohexanamida (XVIII) .....	37
2.4.1. Preparación del ácido 6-ftalimidohexanoico	
(XV) .....	38
2.4.2. Preparación del cloruro de 6-ftalimidohexa	
noilo (XVI) .....	40
2.4.3. Preparación de la N-bencil-N-carbamoilme	
til-6-ftalimidohexanamida (XVII) .....	41
2.4.4. Reacción de Hidracinólisis. Obtención de	
N-bencil-N-carbamoilmetil-6-aminohexanami	
da (XVIII) .....	49

2.5. Reacción de Hofmann sobre la N-bencil-N-carbamoil metil-6-aminohexanamida (XVIII). Obtención del N- (6-aminohexanoil)-N-bencilaminometilcarbamato de metilo (XIX) .....	52
2.6. Obtención del N-(6-aminohexil)-N-bencil-N'-metil metilendiamina (XXII) .....	57
3. PARTE EXPERIMENTAL	
3.0. Datos generales .....	61
3.1. Cloroacetamida .....	62
3.2. Acido 6-ftalimidohexanoico (XV) .....	62
3.3. Cloruro de 6-ftalimidohexanoilo (XVI) .....	63
3.4. N-bencilaminoacetamida (XIII) .....	64
3.5. Hidrocloruro de N-bencilaminoacetoniitrilo (XI) ...	65
3.6. Hidrocloruro de N-bencilaminoacetamida (XII) ....	65
3.7. N-bencil-N-carbamoilmetil-6-ftalimidohexanamida (XVII) .....	66
3.8. N-bencil-N-carbamoilmetil-6-aminohexanamida (XVIII)	67
3.9. N-(6-aminohexanoil)-N-bencilaminometilcarbamato de metilo (XIX) .....	68
3.10. N-(6-aminohexil)-N-bencil-N'-metilmetilendiamina (XXII) .....	71
4. ESPECTROS DE IR Y RMN .....	72
5. CONCLUSIONES .....	81
6. BIBLIOGRAFIA .....	85

1. INTRODUCCION Y OBJETO DEL TRABAJO

El diseño de fármacos, en su concepción más reciente, se apoya en el posible conocimiento del mecanismo físico-químico de la función que interesa estimular o bloquear por el fármaco potencial que se proyecta.

En el caso de fármacos específicos estructuralmente, tal conocimiento va ligado al del lugar concreto en el que ha de producirse la interacción química entre la biofase y el fármaco para proporcionar una respuesta biológica adecuada en el material de experimentación.

Interesa pues, en primer lugar, conocer el carácter simple o complejo de la respuesta biológica deseada y, en el último caso, desdoblarla en respuestas más específicas, que a su vez delimitarán a nivel molecular un proceso químico cada vez más localizado y unívoco.

En este último estadio, los lugares específicos de acción del fármaco se concretan en las llamadas zonasceptoras o receptoras de determinadas proteínas de la biofase, cuya interacción con moléculas concretas de fármacos, da lugar a la excitación o a la inhibición de un proceso biológico detectable mediante cualquiera de las técnicas ordinarias de investigación.

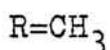
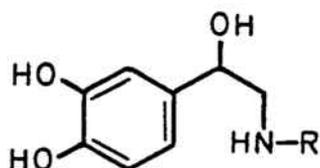
En todos los casos, la naturaleza de la respuesta, la intensidad de la misma y la localización de la zona aceptora en la biofase, están íntimamente relacionados con la estructura molecular del fármaco. Con estos datos se puede pensar en establecer un paralelismo entre estas estructuras

y las correspondientes de las zonas proteicas con las que interaccionan, que nos permita establecer una clasificación y distribución de dichas zonas según el tipo de respuestas producidas por fármacos cuyas estructuras moleculares se toman como patrón (1).

Para los fármacos adrenomiméticos y adrenolíticos, que permiten o bloquean la transmisión nerviosa adrenérgica, se ha llegado de este modo a una clasificación de los llamados receptores que pudiera ser válida para el planteamiento de un proyecto racional de desarrollo de fármacos y que permite postular hipótesis plausibles acerca de los centros aceptores y formular teorías sobre el desarrollo de la función transmisora adrenérgica. Por ello, en primer lugar, expondremos el estado actual del conocimiento sobre los llamados adrenoceptores, y, en segundo lugar, la hipótesis topográfica sobre la que basaremos nuestro trabajo, en el bien entendido que, aunque éste vaya a ser químico, el problema considerado en conjunto es típicamente interdisciplinar.

## 1.1 Clasificación de los adrenoceptores.

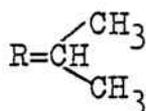
R. P. Ahlquist (2) clasificó los adrenoceptores, de acuerdo con su reacción frente a diversos agonistas, en dos tipos: los adrenoceptores  $\alpha$ , asociados a la mayoría de respuestas de tipo excitatorio en músculo liso y glándulas, para los cuales el orden de potencia de actuación de los agonistas tomados como referencia era epinefrina > norepinefrina > isoproterenol, y los adrenoceptores  $\beta$ , asociados a respuestas de tipo inhibitorio y a una importante función excitatoria, la estimulación cardíaca, para los cuales el orden de potencia agonista era isoproterenol > epinefrina > norepinefrina.



EPINEFRINA



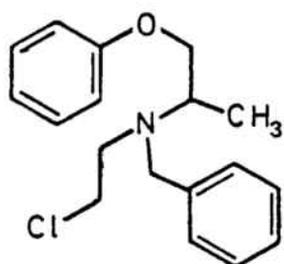
NOREPINEFRINA



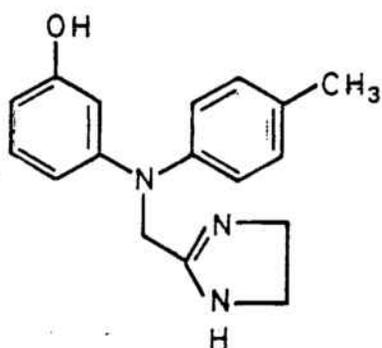
ISOPROTERENOL

Posteriormente se desarrollaron antagonistas selectivos para los adrenoceptores  $\alpha$ , como la fenoxibenzamina y fentolamina y para los adrenoceptores  $\beta$ , como el dicloro isoproterenol y el propanolol (3,4).

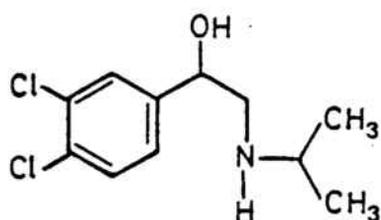
Los adrenoceptores  $\beta$  han sido, a su vez, clasificados en dos subtipos (5):  $\beta_1$ , asociados a respuestas de lipólisis, estimulación cardíaca e inhibición del músculo liso intestinal, para los que el orden de potencia agonista es isoproterenol > epinefrina > norepinefrina, y  $\beta_2$ , asociados a



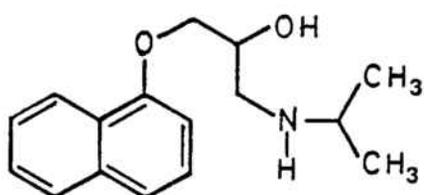
FENOXIBENZAMINA



FENTOLAMINA



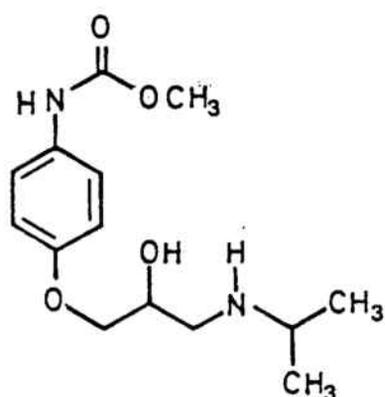
DICLOROISOPROTERENOL



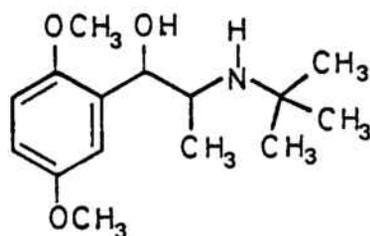
PROPANOLOL

respuestas de vasodilatación, broncodilatación y glucogenol<sub>í</sub>sis, en cuyo caso el orden de potencia agonista es isoproter<sub>e</sub>nol > epinefrina >> norepinefrina.

Actualmente se conocen bloqueadores selectivos de los dos subtipos de receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$  como el Practolol y la Butoxamina, respectivamente.



PRACTOLOL

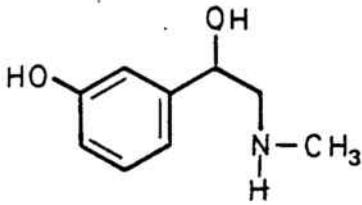


BUTOXAMINA

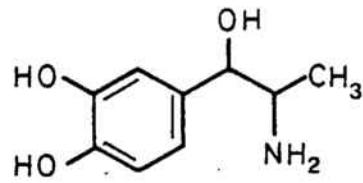
Más recientemente, la búsqueda de subtipos de adrenoceptores se ha concretado en la subclasificación del adrenoceptor  $\alpha$ . Así, se conoce la existencia de los receptores  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ , cuya distinta significación fisiológica se estableció (6).

Los adrenoceptores  $\alpha_1$  son aquellos situados en el nivel postsináptico sobre la membrana de la célula efectora, los cuales median las respuestas atribuidas al estímulo simpático adrenérgico  $\alpha$ . Una característica general a todos ellos es la de ser receptores de tipo excitatorio, y algunos autores así los denominan (7). Para este subtipo  $\alpha_1$  se ha determinado, en una gran variedad de sistemas efectores (8-11), tanto el orden de potencia de diversos agonistas fenilefrina > clonidina y norepinefrina >  $\alpha$ -metilnoradrenalina, como la potencia antagonista de aquellos que como el prazosín, indoramina y timoxamina resultan ser muy potentes y selectivos.

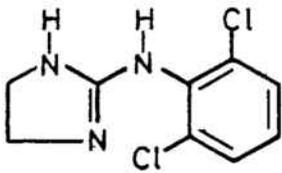
Los adrenoceptores  $\alpha_2$  median respuestas de tipo inhibitorio y, mayoritariamente se localizan en el nivel pre-sináptico. Así se encuentran sobre la terminal nerviosa adrenérgica (12), o bien colinérgica (13), participando en ambos casos en la inhibición de la liberación del transmisor, norepinefrina y acetilcolina respectivamente. El orden de potencia agonista que sirve para determinar si un adrenoceptor es  $\alpha_2$  es: clonidina > fenilefrina y  $\alpha$ -metilnorepinefrina > norepinefrina. Son antagonistas selectivos, la yohimbina, el piperoxán y la totazolina (14,15).



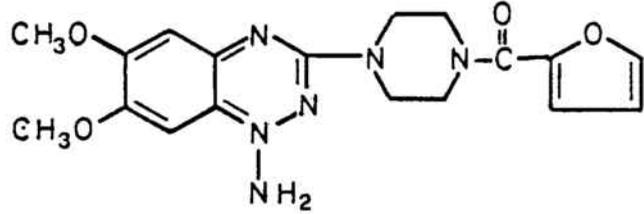
FENILEFRINA



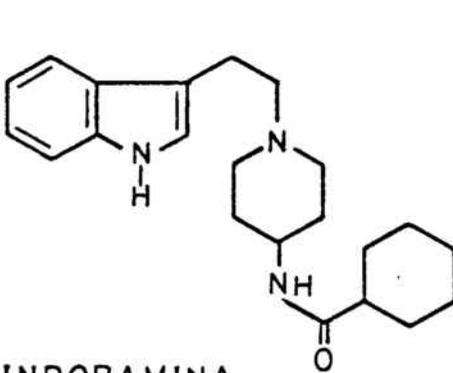
α-METIL NOREPINEFRINA



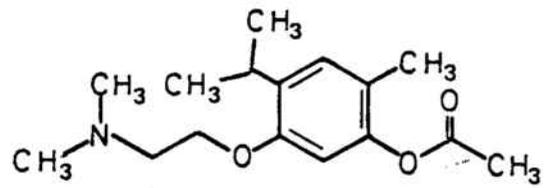
CLONIDINA



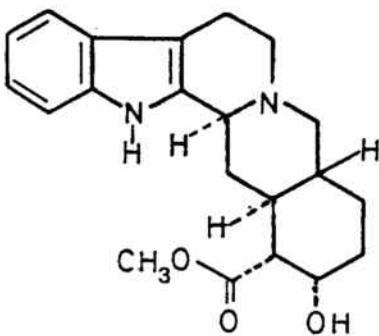
PRAZOSIN



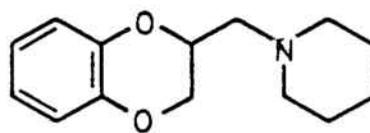
INDORAMINA



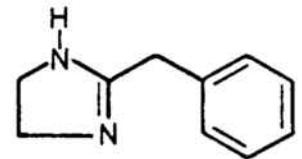
TIMOXAMINA



YOHIMBINA



PIPEROXAN



TOLAZOLINA

Evidencias recientes indican que la localización de un adrenoceptor  $\alpha_2$  no excluye situaciones postsinápticas, pues se ha estudiado la presencia de un receptor situado in trarrenalmente, inhibidor de la liberación de renina (7), cuyos requerimientos estructurales parecen apuntar que se trata del mismo tipo que el hallado en las terminales nerviosas adrenérgicas y colinérgicas (16). Por otro lado, las células de la médula adrenal poseen un adrenoceptor  $\alpha_2$  que interviene en la inhibición de la liberación de catecolaminas (7).

Paralelamente a la búsqueda de una subclasificación del adrenoceptor  $\alpha$  según la respuesta mediada por ellos de tipo excitatorio o inhibitorio, diversos equipos de investigación han intentado subclasificar el  $\alpha_1$  según su distribución en tejidos e incluso según las especies animales. No obstante, los resultados son confusos y difíciles de compagnar entre ellos (17-19).

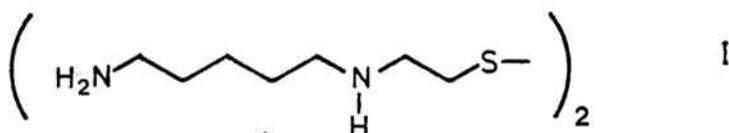
A nivel de sistema nervioso central, la situación permanece todavía oscura, habiéndose descrito solamente una vía noradrenérgica central (20). Los resultados parecen indicar la existencia de adrenoceptores  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ , análogamente al sistema nervioso periférico. Por otra parte se cree que los receptores centrales, que median las respuestas de hipotensión y bradicardia, pertenecen al tipo  $\alpha_2$  debido a la selectividad que, moléculas como clonidina y  $\alpha$ -metilnoradrenalina, presentan en su activación (7).

Todo lo visto nos permite suponer que, puesto que hay adrenoceptores de diversos tipos que interaccionan de distinto modo con las mismas moléculas de referencia, existe

la posibilidad de que la topografía de los adrenocectores sea diversa. Por ello difícilmente podremos diseñar una molécula que cumpla los requerimientos estructurales de cada uno de los posibles receptores adrenérgicos. Así pues al menos deberemos distinguir claramente entre adrenocectores  $\alpha$  y  $\beta$  a la hora de llevar a cabo dicha labor de diseño.

### 1.2 Modelo topográfico del adrenocector $\alpha$ .

Dentro del campo de definición topográfica de adrenocectores  $\alpha$ , un modelo particularmente interesante es el que se deduce de un nuevo tipo de moléculas, los disulfuros de poliaminas, provistas de actividad bloqueante  $\alpha$ -adrenérgica, las cuales no presentan analogía estructural alguna con otros agonistas y antagonistas conocidos. La actividad de dichas moléculas se descubrió en el curso del estudio de agentes radioprotectores (21); concretamente, la N,N'-bis(5-aminopentil)cistamina o APC (I), es un antagonista débil pero selectivo que Belláu y colaboradores (22) adoptaron posteriormente para la búsqueda de un marcaje selectivo del adrenocector  $\alpha$  con vistas a extraer conclusiones sobre los requerimientos estructurales del mismo.



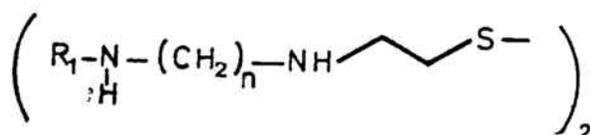
A partir de la estructura de I puede deducirse la existencia de cuatro cargas negativas en el receptor, complementarias de los cuatro átomos de nitrógeno protonados en el medio fisiológico dispuestos simétricamente en la molécula patrón, así como la de un grupo tiol "sepultado" cerca o en el centro de simetría del receptor, el cual, por un cambio conformacional, puede participar en un intercambio de disulfuro con I.

Con el fin de estudiar la variación de la potencia de I y concretar aún más la topografía del adrenoceptor  $\alpha$ , se han preparado series químicas derivadas de I, comparando sus actividades farmacológicas según el tipo de sustituyente sobre el átomo de nitrógeno terminal (23). Así, manteniendo la distancia de cinco átomos de carbono entre los dos de nitrógeno, el sustituyente que provoca un aumento mayor de actividad es el grupo bencilo (libre o con sustitución en la posición orto del anillo aromático por un grupo metoxilo).

El siguiente paso en este estudio ha consistido en comparar las actividades en función de la longitud de la cadena carbonada y de la sustitución bencílica N-terminal (24) (Tabla I). A la vista de estos datos, se deduce que la mayor actividad corresponde a la molécula con una distancia de seis átomos de carbono entre nitrógenos, asociado a la sustitución N-terminal por un grupo o-metoxibencilo, mientras que cuando en la molécula no existe sustitución N-terminal, la distancia óptima resulta ser de ocho carbonos. Asimismo, al aumentar dicha distancia ( $n > 8$ ), disminuye marcadamente la actividad.

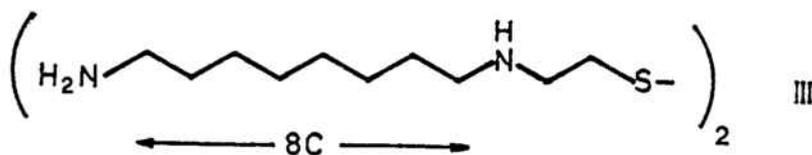
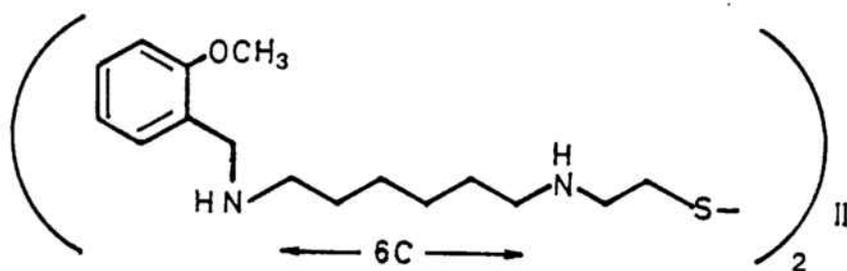
T A B L A I

n	R <sub>1</sub>	% bloqueo (&)
5	H	10
5	<u>o</u> -metoxibencilo	59
6	H	27
6	bencilo	90
6	<u>o</u> -metoxibencilo	100
7	H	63
7	<u>o</u> -metoxibencilo	71
8	H	100
8	<u>o</u> -metoxibencilo	41
9	H	92
10	H	56
12	H	24



(&) Potencias como inhibidores irreversibles de las respuestas inducidas por norepinefrina en conducto deferente de rata (valor base 100%).

De esta manera se presentan dos tipos de moléculas con actividad antagonista óptima: N,N'-bis[6-(o-metoxibencilamino)hexil]cistamina (II) y N,N'-bis(8-aminooctil)cistamina (III).



La estructura II es un marcador eficaz para el adrenoceptor  $\alpha$ , debido a que presenta una gran selectividad por el mismo, no viéndose afectados ni el receptor muscarínico ni el 5-HT, lo que no ocurre con otros bloqueadores conocidos, como la fenoxibenzamina. Su mecanismo de bloqueo irreversible presenta características de interacciones cooperativas en sistemas ordenados. Químicamente se interpreta como una múltiple interacción catiónica-aniónica en su complejo de adición inicial con el adrenoceptor, que puede promover, por un cambio conformacional, la accesibilidad al tiol "sepultado" de la porción disulfuro de la molécula, formándose así un enlace covalente por una reacción de intercambio disulfuro-tiol.

Es evidente que el adrenoceptor  $\alpha$  responde de manera diferente a la sustitución N-bencílica y a la longitud de la cadena carbonada entre átomos de nitrógeno, como se pone de manifiesto en que el sustituyente N-bencilo, que confiere la máxima actividad al homólogo de seis átomos de carbono II, perjudica grandemente la actividad del de ocho carbonos III.

Las estructuras II y III pueden implicar distintas topografías en su interacción con el receptor, reaccionando en dos conjuntos distintos o bien en un único lugar, el cual se adapta selectivamente, a través de un cambio conformacional, a cada una de las dos moléculas.

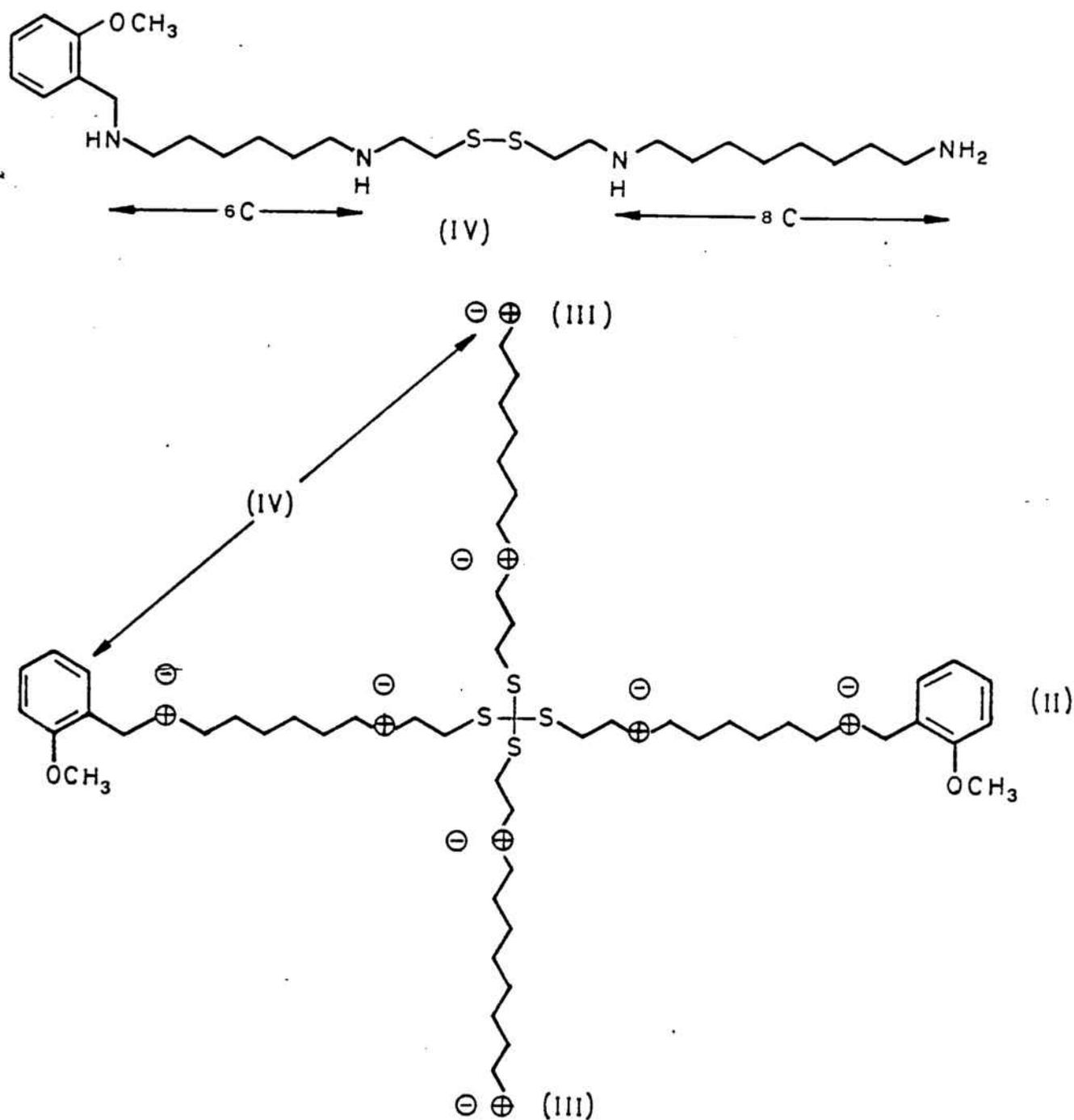
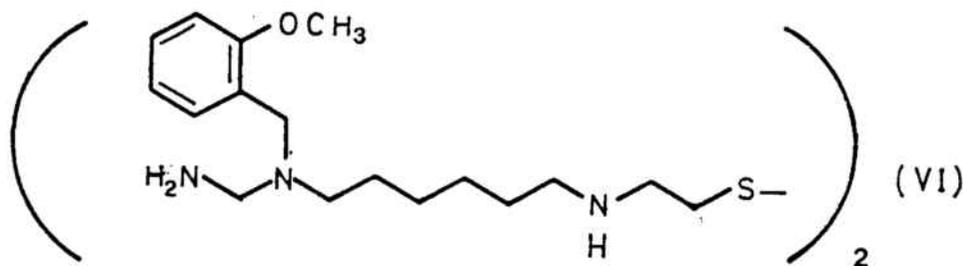
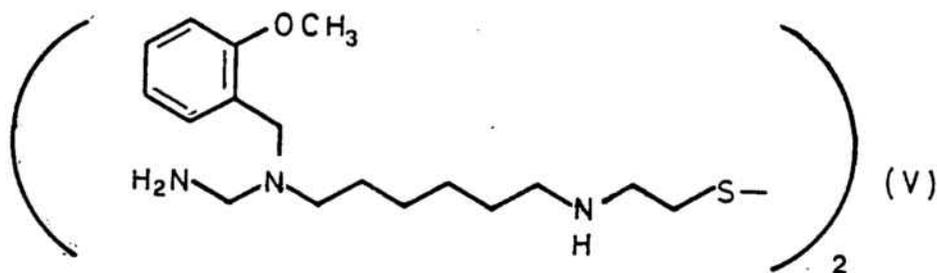


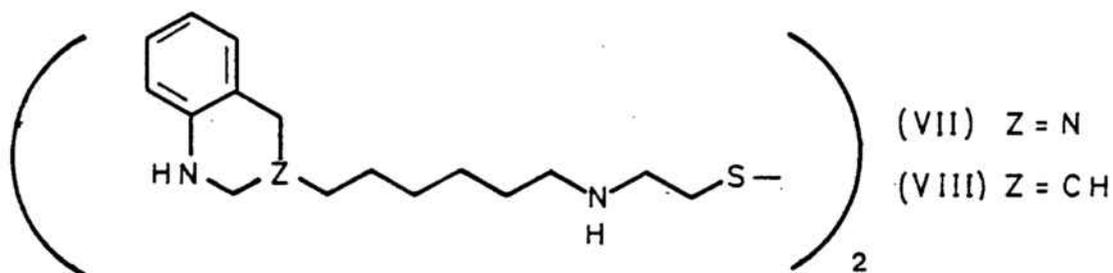
Figura I

El hecho de que estructuras como IV, mitad II y III, presenten gran actividad antagonista (25), parece indicar que existen dos conjuntos de unión implicados en un único grupo tiol. Cada una de las mitades de IV ocupa probablemente el mismo lugar que las mitades de II y III, respectivamente. El único camino que hace posible este hecho exige que el adrenoceptor tenga los lugares de unión con II y III cruzados sobre el mismo tiol (Figura I).

### 1.3 Objeto del trabajo.

Basándonos en lo anteriormente expuesto, proponemos la descripción química y farmacológica de un nuevo tipo de moléculas con actividad bloqueadora adrenérgica de tipo  $\alpha$  que reuna a la vez las características de II y III, en un intento de reunir datos que permitan confirmar o rectificar la topografía propuesta por Belleau y colaboradores (25). Dichas moléculas son las que a continuación se indican:





La molécula V se obtiene por superposición de las estructuras II y III, manteniendo en su posición original el átomo de nitrógeno de II.

La molécula VI posee una estructura análoga a la anterior, en la que se ha eliminado el átomo de nitrógeno de II, en un intento de determinar su importancia como centro de interacción con el receptor.

Las estructuras VII y VIII derivan de V y VI respectivamente, por cierre de un nuevo ciclo, obteniéndose sistemas de tetrahydroquinazolinas y tetrahydroquinoleinas respectivamente, con la idea de fijar en lo posible la posición del anillo bencénico, con respecto a la cadena carbonada que nos sirve de base para las estructuras que nos ocupan.

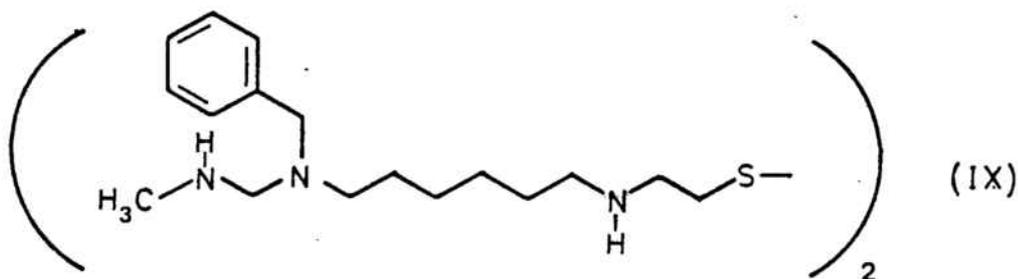
Estas son las estructuras que resultan de un modo inmediato. La cuestión que debe plantearse ahora es la de prioridad entre ellas.

La elección que se hizo en su día fue iniciar nuestros trabajos con la N,N'-bis [6-aminometil-6-(o-metoxibencil) aminohe $\tilde{x}$ il]cistamina V, pues es la más directamente relacionada con las estructuras modelo II y III. Ahora bien la síntesis

de esta estructura así definida presenta varias dificultades:

a) La presencia del grupo metoxi encarece extraordinariamente los productos de partida o, alternativamente, alarga la síntesis en gran manera por la necesidad de introducir dicho grupo. Por otra parte, su presencia o ausencia influye en la actividad de la molécula patrón sólo en un factor del 10% (ver Tabla I), por lo que desde el punto de vista farmacológico, tiene sólo una importancia relativa. Por dichas razones se decidió prescindir de aquel sustituyente.

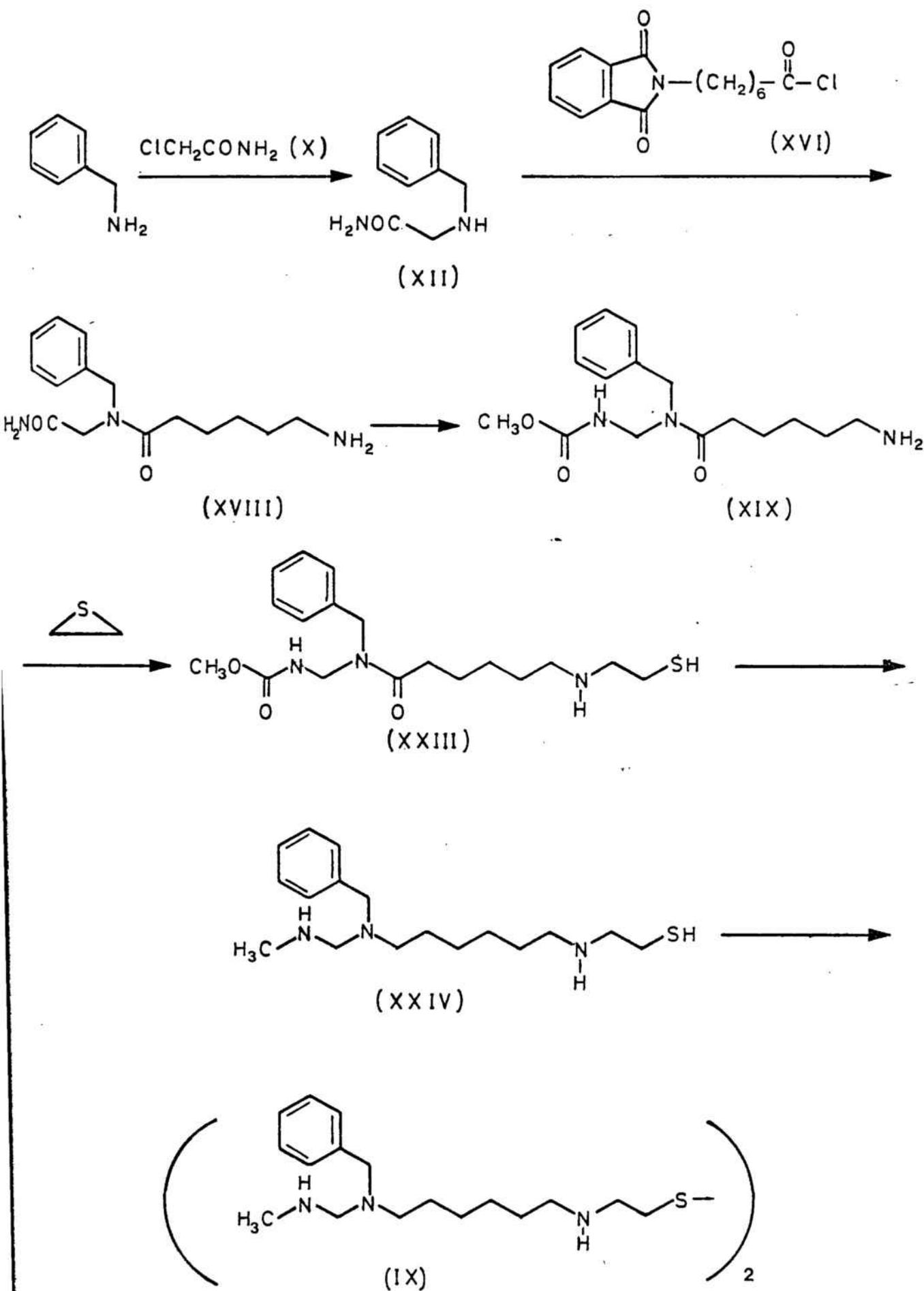
b) La estructura V presenta como ventaja una gran sencillez estereoquímica, o mejor dicho una ausencia total de quiralidad, pero se trata de un 1,1-diaminometano o aminor, sustancias esencialmente inestables, pero de estabilidad creciente con la sustitución, de tal manera que las tetrasustituidas son, o suelen ser, estables dentro de un margen cómodo de manipulación. Con todo a nosotros nos interesa la menor sustitución sobre el amino terminal compatible con la máxima estabilización o mejor, un compromiso entre ambas variables; por ello se decidió introducir un grupo metilo sobre dicho grupo amino, con lo que el aminor pasa a ser trisustituído, pero el volumen, factor farmacológico de gran importancia, es razonablemente pequeño.



Resumiendo, la molécula que finalmente se decidió sintetizar fue la N,N'-bis(6-metilaminometil-6-bencilamino hexil)cistamina (IX).

Esta estructura se puede considerar desde dos ópticas completamente distintas y ambas de gran interés. La primera es la puramente farmacológica, cuyo desarrollo lógico ya queda explicado en lo que antecede. La segunda es el interés químico de la estructura deseada debido, por un lado, a que sólo existe una vía sintética descrita para aminaes trisustituídos asimétricamente, que es impracticable en nuestro caso, y, por otro a su posible inestabilidad y difícil manejo, lo que determina que la solución de la síntesis no sea evidente a priori.

El esquema sintético propuesto, cuyo estudio se tratará en la parte teórica de este trabajo, es el que se indica en la siguiente página. (Esquema 1).



ESQUEMA I

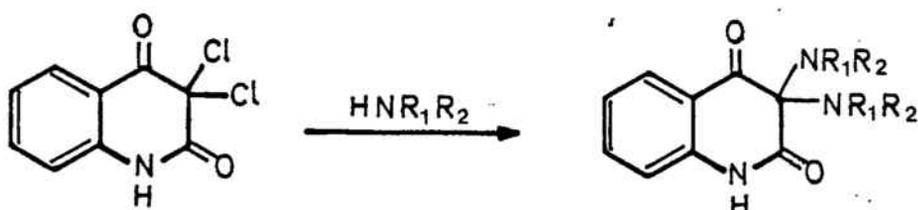
## 2. PARTE TEORICA

## 2.1. JUSTIFICACION DEL ESQUEMA SINTETICO SEGUIDO.

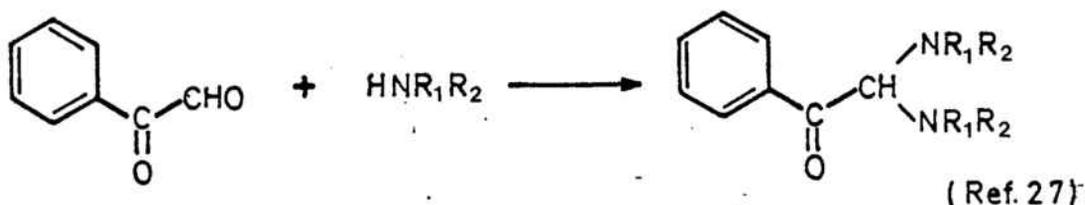
De acuerdo con el objetivo del presente trabajo, nos hemos propuesto la síntesis de una 1,1-diamina convenientemente sustituida. Este objetivo ha exigido en primer lugar un estudio bibliográfico exhaustivo de los diferentes métodos de síntesis conocidos, cuyo resultado resumimos a continuación.

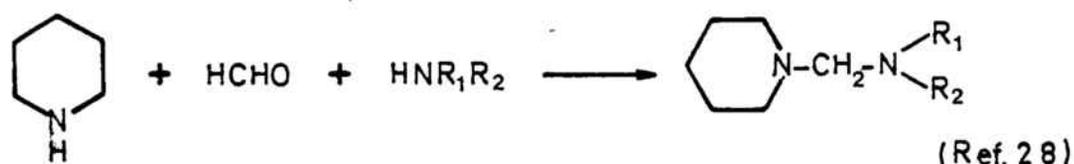
Existen diversos caminos sintéticos que conducen a aminales pero la mayoría de ellos sólo son aplicables al caso que se describe o a otros análogos y por lo común conducen a estructuras de tipo simétrico. Únicamente se conocen dos métodos de índole general:

a) Doble sustitución sobre derivados dihalogenados de análogos del ester malónico (26).

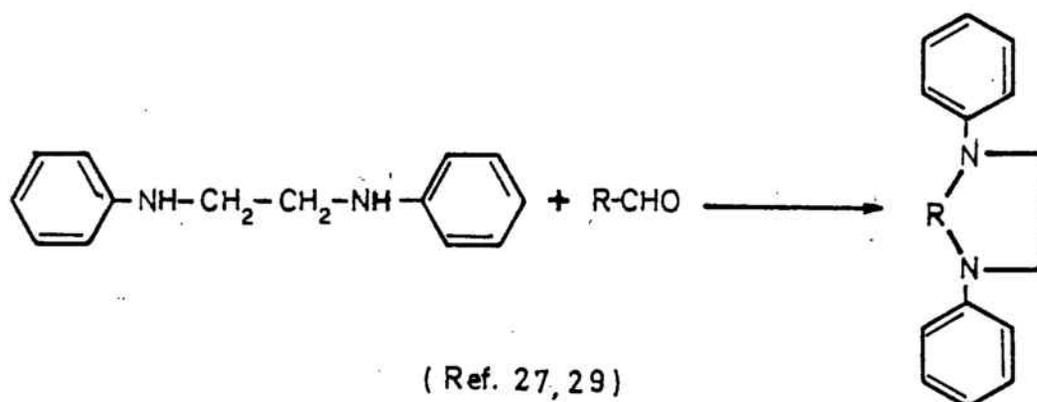


b) Adición de dos moles de amina secundaria sobre un aldehído o cetona. Este método permite variaciones según sea el compuesto carbonílico o se utilice un solo tipo de amina o dos distintas.



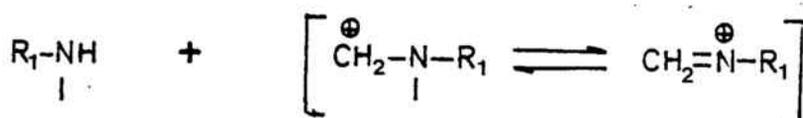
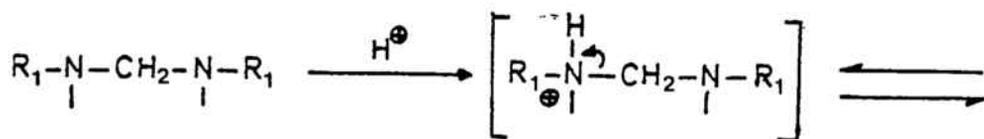


Asimismo es posible obtener con cierta facilidad aminales cíclicos dada la estabilización adicional de que gozan (27, 29).

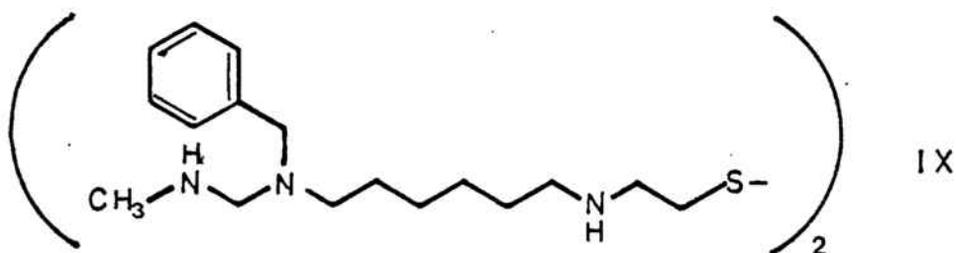


En cualquier caso estos métodos anteriores son de difícil aplicación a nuestro problema. Por otro lado, la inestabilidad de esta familia de compuestos (30) nos obliga a trabajar en condiciones poco enérgicas o bien a dejar la preparación de la estructura de 1,1-diamina para la última etapa de síntesis. Así pues, desde el primer momento se manifestó con claridad la necesidad de disponer de un método sintético que solventara todas estas dificultades.

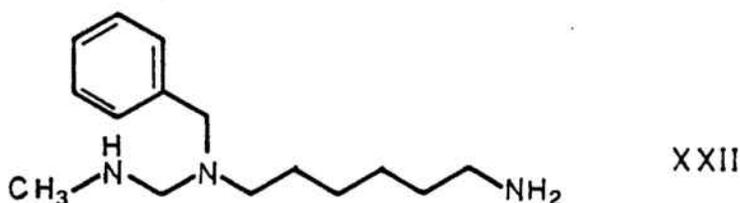
La razón de la inestabilidad de los aminales es la de su fácil descomposición en medio acuoso o ácido, que depende de su estructura, de modo que al aumentar la sustitución o en los aminales cíclicos, la estabilidad es mayor. La rotura del sistema de 1,1-diamina en medio ácido conduce a la sal de la amina y a la imina correspondiente (30).



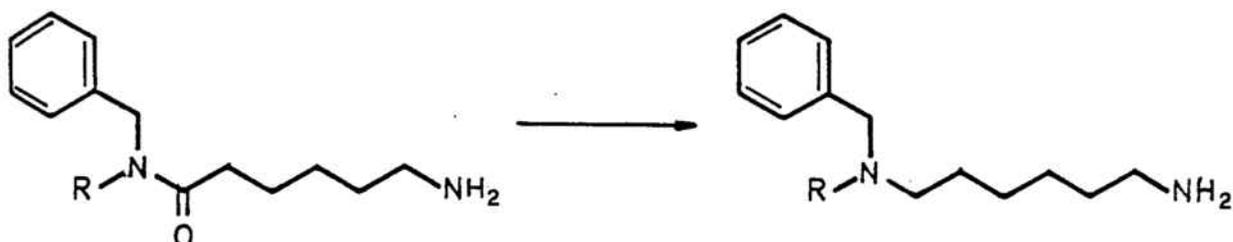
En nuestro caso, vista la estructura de la molécula deseada (IX), es evidente que además de la agrupación de 1,1-diamina aparecen otras partes de preparación laboriosa. Por ello y debido a su posible inestabilidad en razón del fragmento nitrogenado fundamental, decidimos como objetivo



inmediato, la síntesis de un modelo más sencillo de animal que nos permitiera evaluar dicha estabilidad. Dicho modelo es la N-(6-aminohexil)-N-bencil-N'-metilmetilendiamina (XXII).

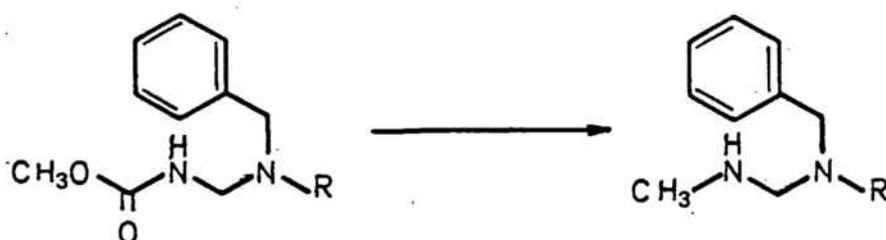


El problema inmediato estriba en considerar los grupos funcionales estables que pueden conducir de modo sencillo y sin necesidad de tratamientos enérgicos a la estructura de 1,1-diamina deseada. Es evidente que al menos uno de los grupos amino puede provenir de la reducción de una amida.



Este grupo funcional posee la ventaja de que, por ser atraeyente de electrones, dificulta la posible descomposición del sistema 1,1-dinitrogenado en un estadio intermedio de la síntesis.

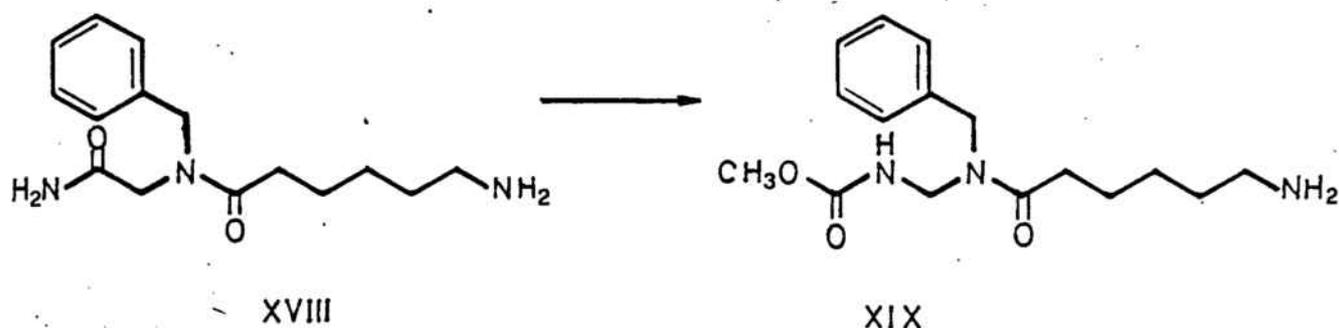
La creación del otro grupo amino presenta en principio mayores dificultades. Ahora bien, se sabe que los carbamatos o uretanos pueden ser precursores de la agrupación metilamino, derivable de ellos por reducción (ver apartado 2.6.).



Esta utilización del grupo carbamato presenta en nuestro caso varias ventajas:

a) Su preparación puede llevarse a cabo a partir

de la amida de un átomo de carbono más, mediante el empleo de las degradaciones de Hofmann, Curtius o análogas (ver apartado 2.3.). Por otro lado, al proceder de una estructura es-

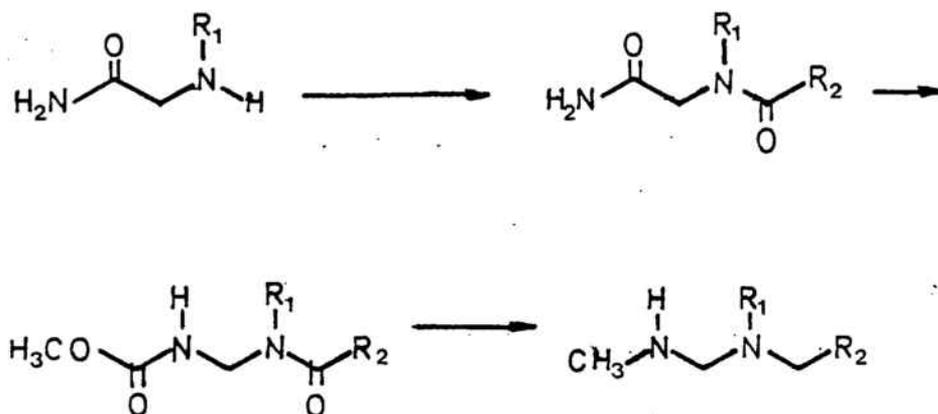
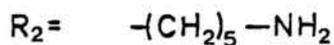


table, nos permite prescindir de manipulaciones delicadas en las etapas intermedias de la síntesis de XXII.

b) El mantenimiento del sistema 1,1-dinitrogenado acilado por sus dos extremos en forma de amida y carbamato puede considerarse un caso de funcionalización latente; es decir, puede transportar la función a través de uno o más pasos de síntesis en forma de un precursor, que fácilmente se transforma en el amina por una reducción.

c) Asimismo estas dos funciones, al tiempo que estabilizan el sistema, se pueden considerar como grupos protectores de la 1,1-diamina frente a reacciones de alquilación, como la mercaptoetilación presentada en el esquema nº 1.

En conclusión, el esquema sintético elegido consiste esencialmente en la preparación previa de una molécula que contenga en su estructura dos agrupaciones de amida, las cuales, mediante las transformaciones funcionales señaladas anteriormente, permitirán obtener la estructura de 1,1-diamina deseada (esquema 2).

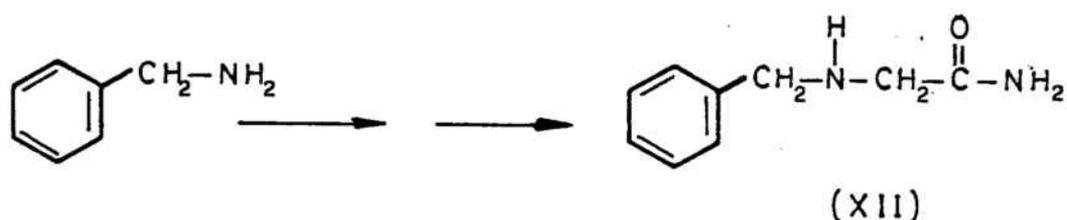


Esquema 2

Dicho esquema sintético se expone con detalle en los apartados siguientes de la parte teórica de este trabajo, que es el primero de una nueva línea que se ha iniciado en nuestro departamento sobre la síntesis de sustancias potencialmente útiles para el marcaje selectivo del adrenoceptor  $\alpha$ .

## 2.2. PREPARACION DE LA N-BENCILAMINOACETAMIDA (XII).

El primer producto necesario en nuestro esquema sintético es la N-bencilaminoacetamida (XII), estructura disonante según el modelo de Lapwqth y Cuy (31). Para su obtención se puede partir de la bencilamina, producto comercial de bajo coste, de forma que el problema planteado es la integración del grupo metilenoamida.



La síntesis de moléculas disonantes puede afrontarse de dos formas distintas:

a) A partir de moléculas consonantes mediante una reacción que introduzca la disonancia en el sistema. Una vez formada la molécula disonante, una simple transformación nos permite llegar al producto deseado.

b) Mediante reacciones con precursores sintéticos que ya lleven en sí la disonancia.

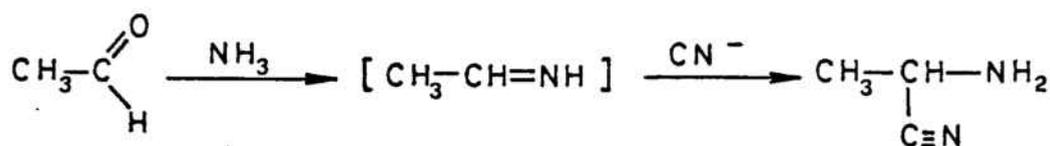
La obtención de la molécula que nos interesa (XII) se encuentra descrita en la bibliografía (32, 33) por una vía que sigue la primera estrategia indicada. Por otro lado, aplicando la segunda estrategia, hemos preparado el mismo compuesto por un método propio.

### 2.2.1. Método descrito.

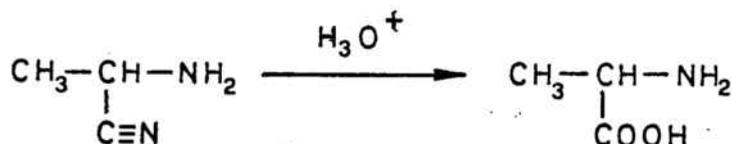
#### 2.2.1.1. Preparación del N-bencilaminoacetonitrilo (XI):

La vía sintética descrita en la bibliografía consiste esencialmente en la preparación de un  $\alpha$ -aminonitrilo, que posee una agrupación interesante por ser precursora de los  $\alpha$ -aminoácidos,  $\alpha$ -aminoamidas y de cualquier asociación funcional de tipo análogo.

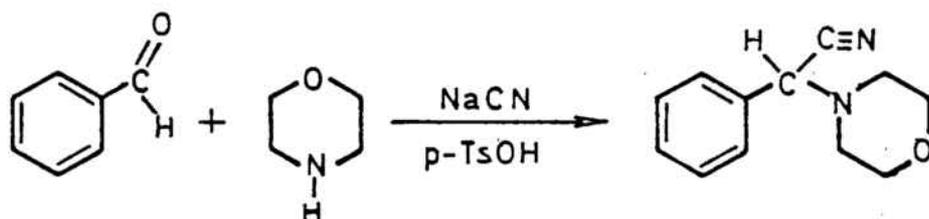
Un método general para la obtención de  $\alpha$ -aminonitrilos consiste en el tratamiento de un aldehído o cetona con amoníaco en presencia de iones cianuro. Dicha reacción relacionada con la de Mannich, se conoce como síntesis de Strecker y transcurre por un mecanismo que implica la adición nucleófila del amoníaco al carbonilo para dar la imina, seguida de adición del ion cianuro.



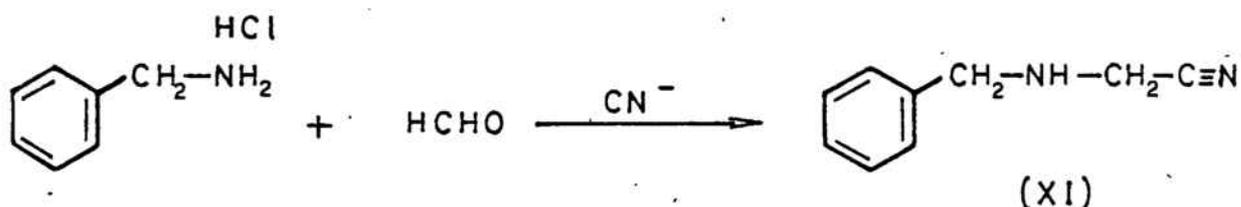
Debido a la fácil hidrólisis del nitrilo a ácido, la síntesis de Strecker constituye un buen método para la obtención de  $\alpha$ -aminoácidos.



Si en lugar de amoníaco se utiliza una amina primaria o secundaria, se obtienen  $\alpha$ -aminonitrilos N-sustituidos y N,N'-disustituidos respectivamente (34).



Una reacción análoga a la anterior es la Cianometilación de aminas (35), reacción que se ha aplicado a la obtención del N-bencilaminoacetnitrilo (XI) (32), precursor de nuestra molécula, y que consiste en el mismo proceso sin otra modificación que el aldehído utilizado, en cuyo caso es el metanal.



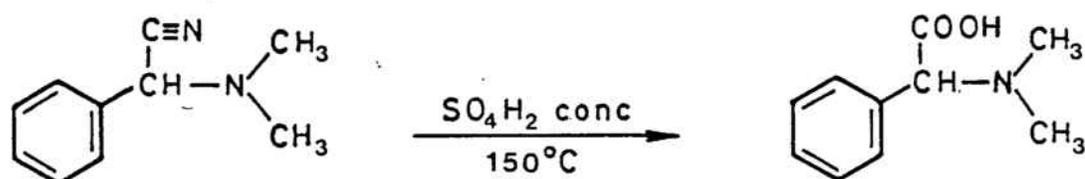
Para nuestro fin la reacción se halla descrita con un rendimiento similar al descrito por nosotros (60%) y el  $\alpha$ -aminonitrilo que resulta se emplea sin purificar en la siguiente reacción.

#### 2.2.1.2. Hidrólisis a N-bencilaminoacetamida (XII).

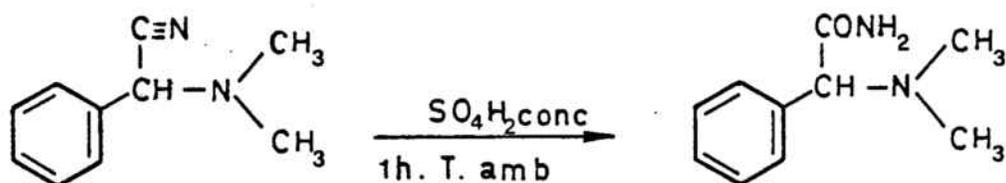
En este punto ya sólo resta una transformación funcional que dado el idéntico grado de oxidación del precursor y del producto es sólo una hidrólisis, proceso conocido para pasar de nitrilo a amida o a ácido carboxílico.

Existe una gran variedad de métodos para conseguir que dicha hidrólisis se detenga en su grado intermedio, amida, entre ellos, el uso de ácido sulfúrico concentrado, ácido fórmico, trifluoruro de boro, ácido acético, etc. (36).

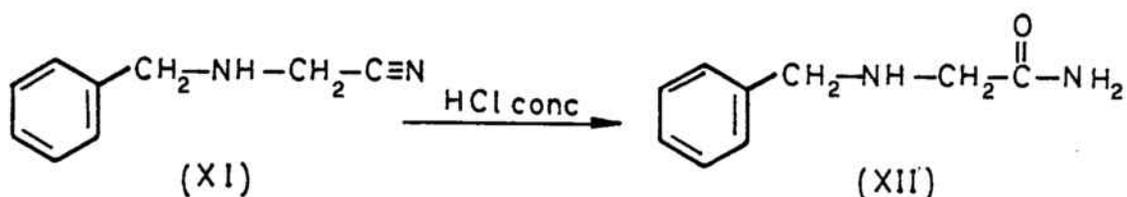
En el caso de  $\alpha$ -aminonitrilos, la hidrólisis a ácidos carboxílicos es fácil en medio ácido cuando la amina es primaria, pero cuando ésta se halla sustituida se presentan dificultades. En estos casos la obtención de  $\alpha$ -aminoácidos se logra con éxito mediante el uso de ácido sulfúrico concentrado a temperaturas de 150° C y es de destacar el hecho de con ácido diluido, los  $\alpha$ -aminonitrilos revierten a los aldehidos de partida (37).



Si las condiciones de hidrólisis son más suaves: ácido sulfúrico concentrado a temperatura ambiente durante una hora, pueden aislarse las  $\alpha$ -aminoamidas intermedias.



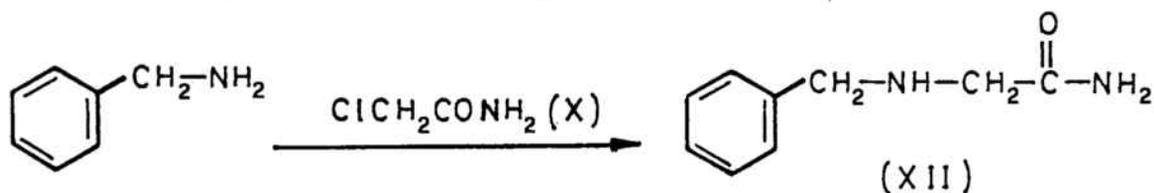
En el caso concreto de la obtención de la N-bencil aminoacetamida (XII) a partir de su correspondiente nitrilo (XI), el método descrito en la bibliografía (33) consiste en un tratamiento con ácido clorhídrico concentrado durante una hora a temperatura ambiente.



Este proceso se mostró difícilmente reproducible y los rendimientos fueron lo suficientemente bajos (30% sobre el nitrilo y 18% sobre el hidrocioruro de bencilamina) como para decidimos a abandonarlo como camino sintético a seguir, No obstante resultó útil para suministrar muestras auténticas del producto XII que sirvieron para constatar la validez del método puesto a punto por nosotros y que exponemos a continuación.

### 2.2.2. Método propio. Alquilación de la bencilamina.

Para intentar superar las dificultades halladas en la obtención de la aminocarboxamida XII según lo ya descrito, se realizó su síntesis por un procedimiento alternativo basado en la segunda estrategia posible ya indicada por nosotros al principio de esta sección, que consiste en la alquilación de la bencilamina con cloroacetamida (X).



Es conocido que la alquilación de aminas primarias con derivados halogenados presenta el inconveniente de la poli-alquilación (38), debido a ser la amina secundaria formada más nucleófila que la amina de partida y por ello más susceptible de efectuar un nuevo ataque al derivado halogenado. Ahora bien, en nuestro caso se podía esperar con cierto optimismo que ello no ocurriera en gran extensión por varios motivos:

a) La reacción se llevó a cabo en presencia de un exceso de bencilamina en el medio, precaución normal en este tipo de procesos.

b) Por las características de nuestro derivado halogenado, cloroacetamida, que posee un grupo carbonilo en posición  $\alpha$  respecto al carbono que soporta el cloro, lo que exalta en gran manera el carácter de buen saliente (39, 40) del haluro y por otro, determina que la amina secundaria formada sea algo menos nucleófila de lo normal por el efecto inductivo del grupo carbonilo.

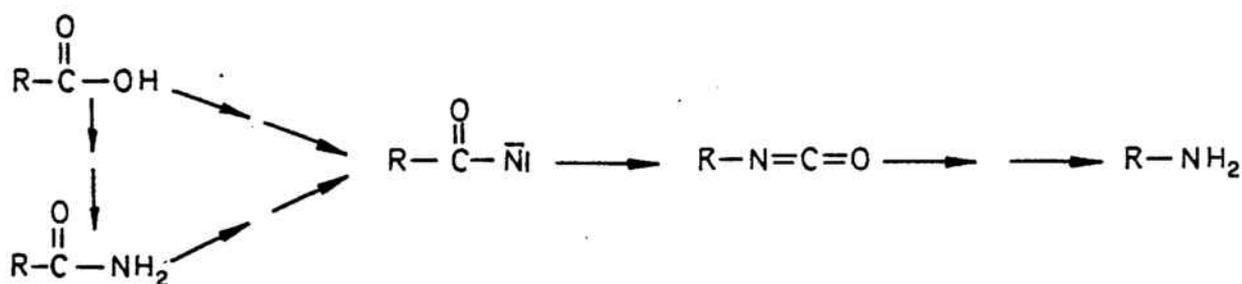
Efectivamente, el rendimiento obtenido ha sido del 50%, muy superior al obtenido por nosotros por el camino descrito, y no se ha detectado la presencia de productos de polialquilación. Así pues, como se describe en la parte experimental de este trabajo, se obtiene la N-bencilaminoacetamida (XII) con un elevado grado de pureza. Su espectro de I.R. presenta absorción a  $1625\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la vibración de tensión del carbonilo de amida. Las señales más características de su espectro de R.M.N. son dos singuletes a 3,76 y 3,23 ppm asignadas a los dos metilenos presentes en la molécula, apareciendo a campos más bajos el unido al anillo bencénico ya que está más des-

apantallado que el unido al grupo carbonilo.

El espectro de su hidrocioruro presenta las mismas señales desplazadas 0,3-0,4 ppm a campos más bajos, debido al efecto atrayente de electrones del átomo de nitrógeno cargado positivamente, comportamiento ordinario en casos análogos.

### 2.3. DEGRADACION DE HOFMANN.

La degradación de una amida a una amina de un átomo de carbono menos puede llevarse a cabo por procedimientos diversos que únicamente se diferencian entre sí en la manera de obtener la especie reactiva que, por transposición, conduce al producto deseado.

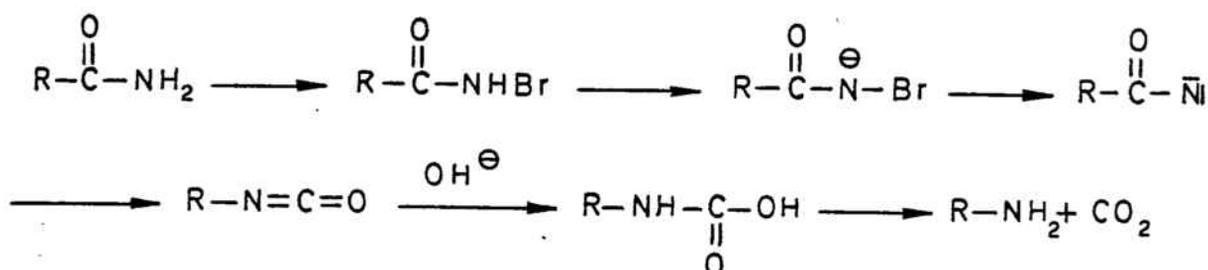


Estos métodos son los conocidos como degradaciones de Hofmann (41), Curtius (42), Lossen y Schmidt (43). Después de un amplio estudio de los diversos procedimientos, nos decidimos por aplicar el primero de ellos tanto por razones de facilidad de manejo como por conveniencias sintéticas.

Al justificar el esquema sintético planeado (ver apartado 2.1.), ya hemos indicado el motivo de formar la estructura nitrogenada del animal mediante una reacción de Hofmann sobre

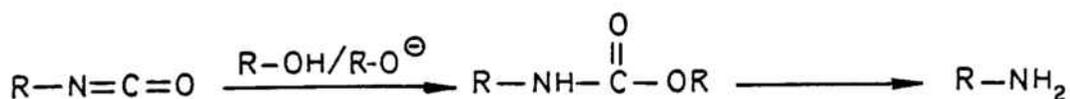
una 1,1-aminocarboxamida o sobre una 1,1-dicarboxamida. La razón primordial es que de esta manera no sólo el sistema 1,1-dinitrogenado se encuentra protegido en uno de sus extremos en forma de uretano sino que además, por reducción, conduce a la 1,1-diamina trisustituida compatible con el estudio farmacológico que nos proponemos.

La degradación de Hofmann es un método clásico para convertir una amida primaria en una amina con un átomo de carbono menos, por tratamiento con bromo e hidróxido sódico (41).



El mecanismo aceptado implica la formación de una N-bromoamida y pérdida de bromuro de hidrógeno para dar un nitreno que, por transposición, origina un isocianato. En presencia de agua y un exceso de álcali, el isocianato se transforma en ácido carbámico, que, a causa de su inestabilidad intrínseca pierde dióxido de carbono espontáneamente y rinde la amina correspondiente.

Las amidas procedentes de ácidos alifáticos de cadena larga o las amidas  $\alpha, \beta$ -insaturadas suelen dar la reacción de Hofmann con bajos rendimientos, en las condiciones descritas anteriormente. Por este motivo se ha desarrollado una modificación consistente en llevar a cabo la totalidad de la reacción con bromo en metanol anhidro, utilizando como base metóxido sódico. El producto resultante es, en este caso, el correspondiente uretano resultante de la adición del ion metóxido sobre el

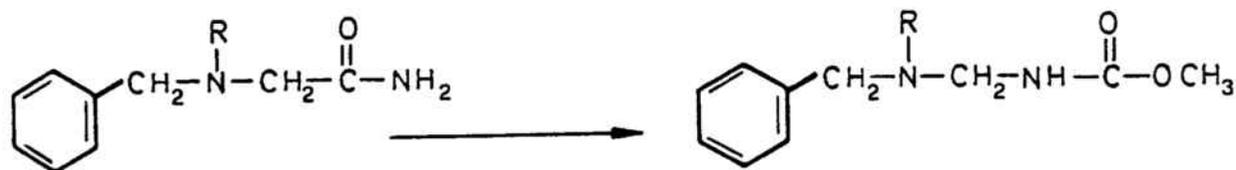


isocianato. Este nuevo producto se puede aislar con facilidad, hidrolizarse en una etapa posterior a amina (44) o bien reducirse a una metilamina (ver apartado 2.6.).

En nuestro caso hemos elegido, entre los dos métodos, el tratamiento con bromo y metóxido en medio anhidro por dos motivos claros:

a) El uretano nos interesa como tal debido a que, por sólo el paso de reducción conduce a la 1,1-diamina deseada con el grado necesario de sustitución.

b) Por otro lado, los hipotéticos productos resultantes de la reacción de Hofmann en medio acuoso aplicadas a nuestras bencilaminoacetamidas eran, a priori, de dudosa estabilidad. Así, decidimos detenernos en la etapa de uretano con la esperanza de que esta familia de compuestos tuviera la estabilidad suficiente para poderlas manipular con comodidad.



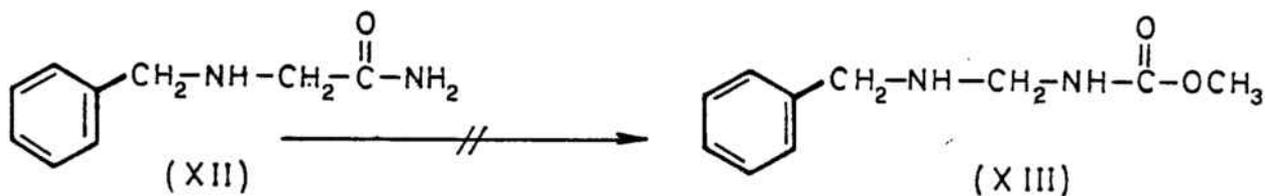
R = Alquilo ó acilo

No obstante, la reacción de Hofmann transcurre con bajos rendimientos cuando en la molécula existen grupos lábiles térmicamente, sensibles a halógeno o bien a las condiciones oxidantes del medio. Debido al elevado número de grupos funcionales de nuestras moléculas, hemos aplicado una modificación experimental (45) que consiste en trabajar con una disolución de bromo y metóxido sódico a bajas temperaturas. La fuente de ion bromonio es posiblemente el hipobromito de metilo, transcurriendo el resto de la reacción del modo ya indicado.



2.3.1. Intento de degradación de Hofmann de la N-bencilaminoacetamida (XII).

Con los precedentes anteriores decidimos llevar a cabo la reacción de Hofmann sobre la N-bencilaminoacetamida (XII), con el propósito de disponer de un modelo menos elaborado y, en caso de tener éxito la reacción, obtener información sobre la estabilidad del producto buscado por nosotros.

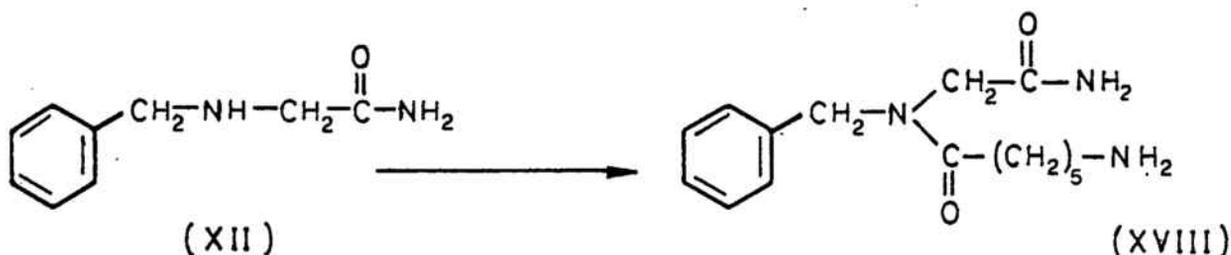


Así pues se intentó realizar la reacción indicada con el fin de obtener el N-bencilaminocarbamato de metilo (XIII), sistema de 1,1-aminocarbamato, precursor hipotético por diversas etapas de síntesis y posterior reducción de la agrupación 1,1-diamina. No obstante, a pesar de haber realizado numerosas pruebas para su obtención, ninguna de ellas fue satisfactoria, detectándose en algunos casos productos de descomposición, como la bencilamina. Debido a que no existen precedentes bibliográficos de este tipo de reacción aplicada a moléculas semejantes, creemos que las causas de esta carencia de éxito pueden ser:

- a) La probable inestabilidad intrínseca del producto final (XIII).
- b) La inestabilidad del intermedio nitreno, posiblemente debida a la presencia del grupo amino situado lo suficientemente cerca para impedir que la transposición tenga lugar, conduciendo por tanto a la rotura del sistema.
- c) La posible formación de la N-bromoamina, que evolucionaría hacia la descomposición, tanto desde el intermedio como en el producto final.

Por todo ello, se decidió realizar esta reacción sobre un intermedio sintético más elaborado, cuyo grupo amino estuviera acilado (XVIII). De esta forma es posible que la nueva función no sólo no ejerza los efectos desestabilizadores mencionados anteriormente sobre el intermedio de reacción sino que incluso podría estabilizarlo. Este proceso lo veremos, siguiendo el orden sintético, en el apartado 2.5..

2.4. PREPARACION DE LA N-BENCIL-N-CARBAMOILMETIL-6-AMINO-HEXANAMIDA (XVIII).

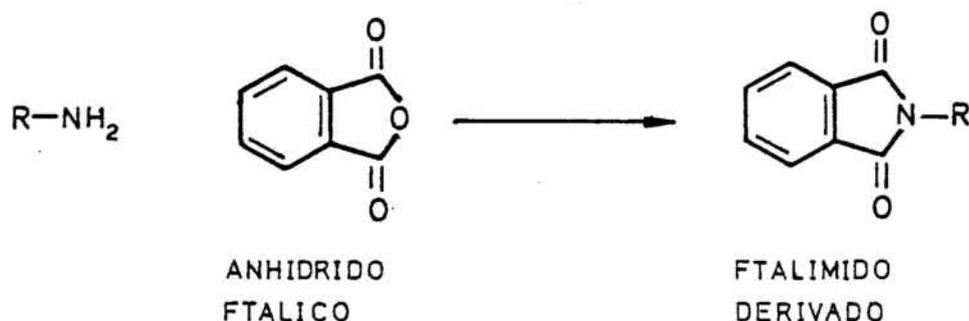


El peso del esquema sintético que vamos a estudiar no deja de ser la preparación de una amida. Este tipo de proceso se puede llevar a cabo de distintas maneras pero quizás la más corriente sea la reacción entre el cloruro de acilo y la amina correspondientes. Ahora bien, en nuestro caso el proceso no es tan simple como lo enunciado, dado que tenemos que trabajar con un aminoácido y ello supone la posibilidad de reacción intramolecular al intentar obtener el cloruro de acilo. Así pues, aunque hay un método para obtener el cloruro de acilo de un aminoácido de un modo directo (46), es un método enojoso y difícil de ajustar en cada caso, razón por la que optamos por la protección previa del grupo amino, preparación del cloruro de acilo, formación de la amida y posterior desprotección.

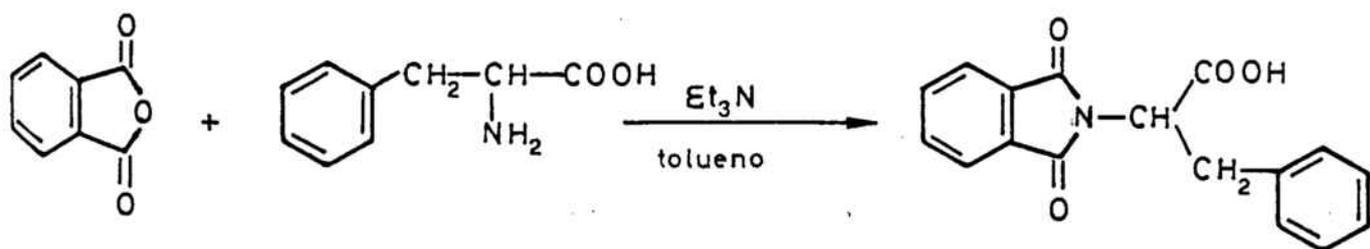
### 2.4.1. Preparación del ácido 6-ftalimidohexanoico (XV).

Una parcela de gran interés dentro del campo de la síntesis orgánica la constituye la protección de grupos funcionales; en particular la de los grupos amino merece especial atención por sus aplicaciones a la síntesis de péptidos.

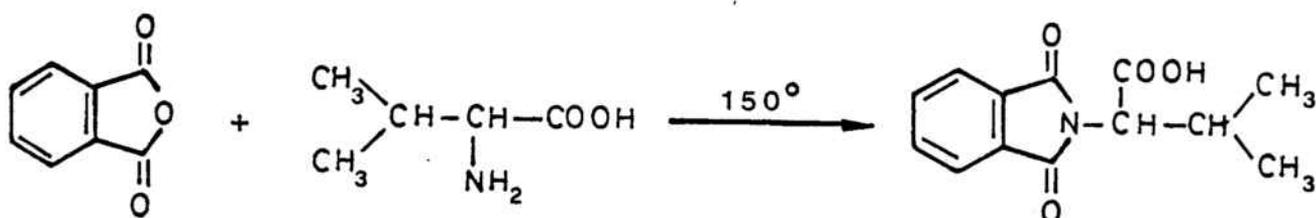
Entre los grupos protectores de aminas, quizás el más sencillo de formar, eliminar, así como el de menor coste es el grupo ftaloilo, aplicado de modo indirecto a la síntesis de Gabriel de aminas primarias.



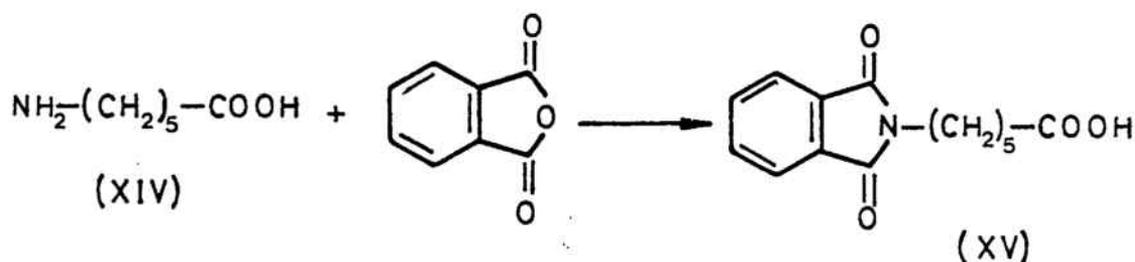
Para la obtención de los ftalimido derivados (47), la bibliografía describe dos procedimientos fundamentales. El primero de ellos consiste en calentar a la temperatura de reflujo de benceno o tolueno el aminoácido y el anhídrido ftálico en presencia de trietilamina o de un agente deshidratante como el cloruro de tionilo. De este modo se ha obtenido el ftalimido derivado de la fenilalanina (48).



El segundo procedimiento consiste en calentar una mezcla sólida y homogénea del aminoácido y el anhídrido ftálico a temperaturas de 140-150° C. De este modo se describe la protección de la L-leucina (49).



En nuestro caso, para conseguir el ftalimido derivado (XV) a partir del ácido 6-aminohexanoico (XIV), hemos aplicado el segundo de los métodos expuestos anteriormente. Esta reacción transcurre con buenos rendimientos (85%) y se obtiene el ácido 6-ftalimidohexanoico (XV) con un elevado grado de pureza.

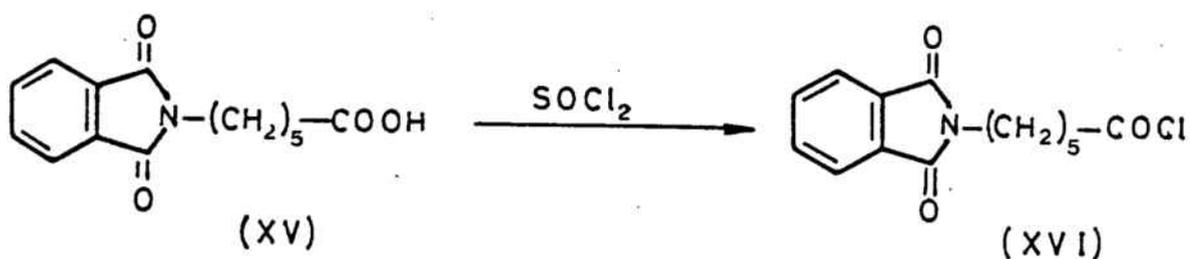


Su espectro de I.R. presenta las dos bandas de distinta intensidad, características de anhídridos e imidas cíclicas simétricas a 1710 y 1780  $\text{cm}^{-1}$  correspondientes a las vibraciones de tensión de los dos carbonilos que probablemente se solapan con la correspondiente del carbonilo de ácido, y a 2900  $\text{cm}^{-1}$  la banda de absorción del O-H. Las señales más características de su espectro de R.M.N. son un singulete a 7,73 ppm correspondiente a cuatro protones aromáticos del grupo fta-

limido y dos tripletes a 3,60 y 2,35 ppm correspondientes a los dos metilenos contiguos a la función imida y carboxilo respectivamente .

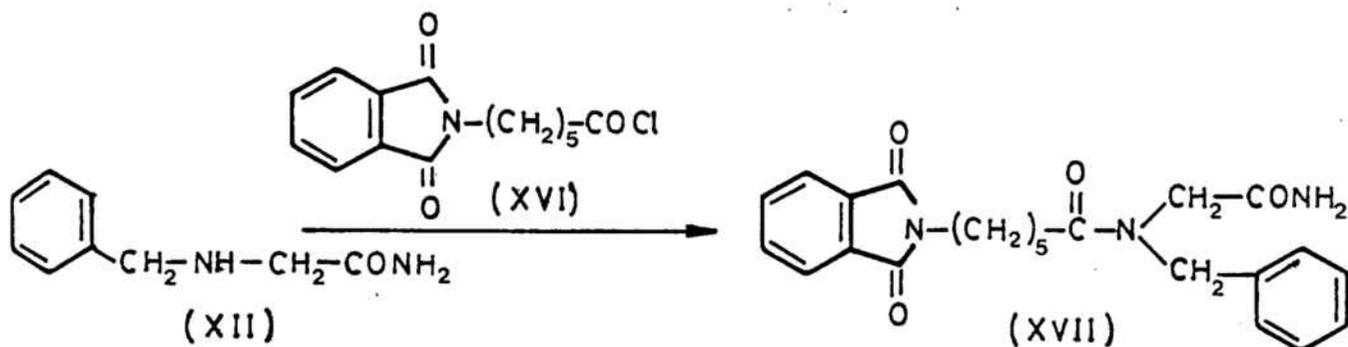
#### 2.4.2. Preparación del cloruro de 6-ftalimidohexanoilo (XVI).

Una vez convenientemente protegido el aminoácido de partida, se procedió a la formación del cloruro de 6-ftalimidóhexanoilo (XVI) por el procedimiento más general de obtención de cloruros de acilo (50), es decir por ebullición a reflujo de una solución de XV con cloruro de tionilo.



Esta reacción transcurre con rendimientos prácticamente cuantitativos. El espectro de I.R. del compuesto XVI presenta, además de las dos bandas a 1710 y 1780 cm<sup>-1</sup> debidas a la absorción de los carbonilos del grupo ftalimido, la correspondiente al carbonilo unido al cloro a 1770 cm<sup>-1</sup>.

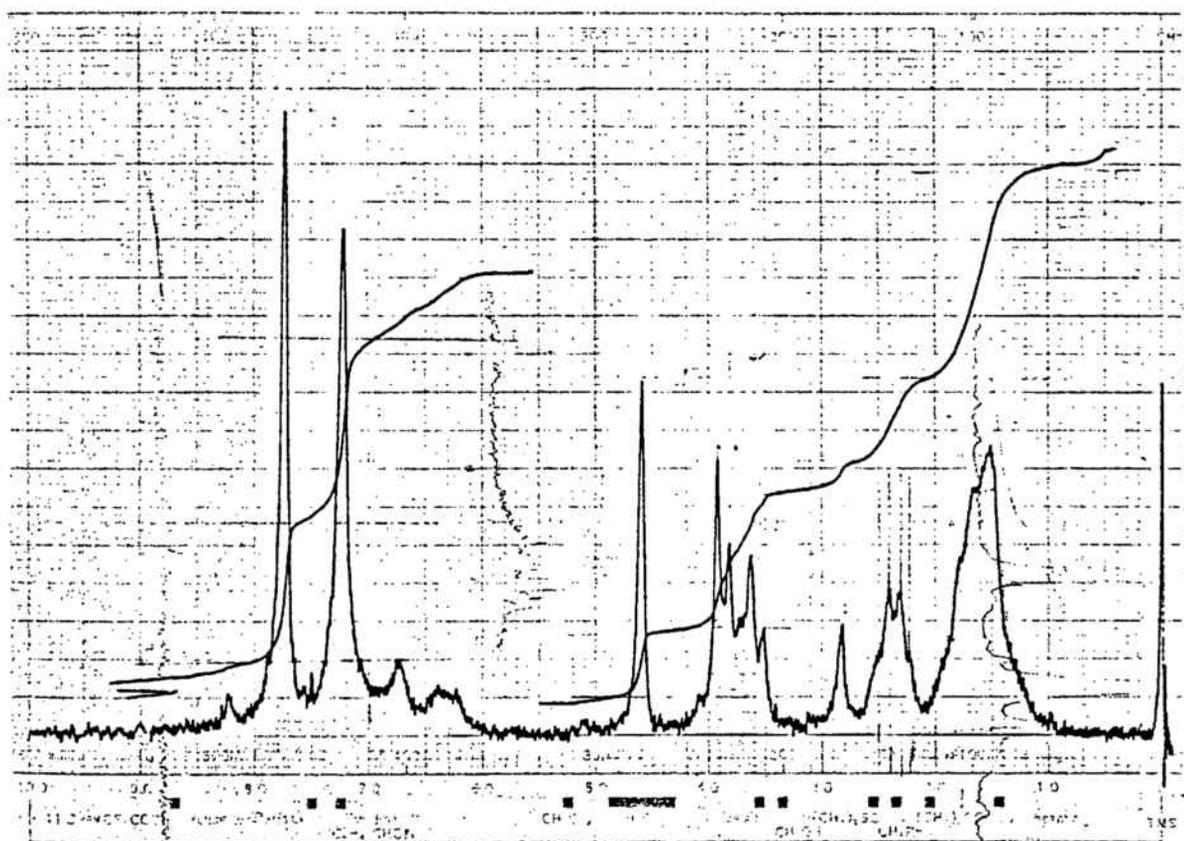
2.4.3. Preparación de la N-bencil-N-carbamoilmetil-6-ftalimidohexanamida (XVII).



La acilación de la 1,1-aminocarboxamida XII con el cloruro de 6-ftalimidohexanoilo (XVI) se realiza por un método general de preparación de amidas a partir de cloruros de acilo (51). Esta reacción transcurre con excelentes rendimientos, identificándose la N-bencil-N-carbamoil-6-ftalimidohexanamida (XVII) por sus datos espectrocópicos y análisis elemental. Su espectro de I.R. presenta bandas de absorción características a 1630 y 1675  $\text{cm}^{-1}$  correspondientes a la vibración de tensión de carbonilo de amida primaria y terciaria respectivamente, y a 1710 y 1770  $\text{cm}^{-1}$  correspondientes a los carbonilos de imida.

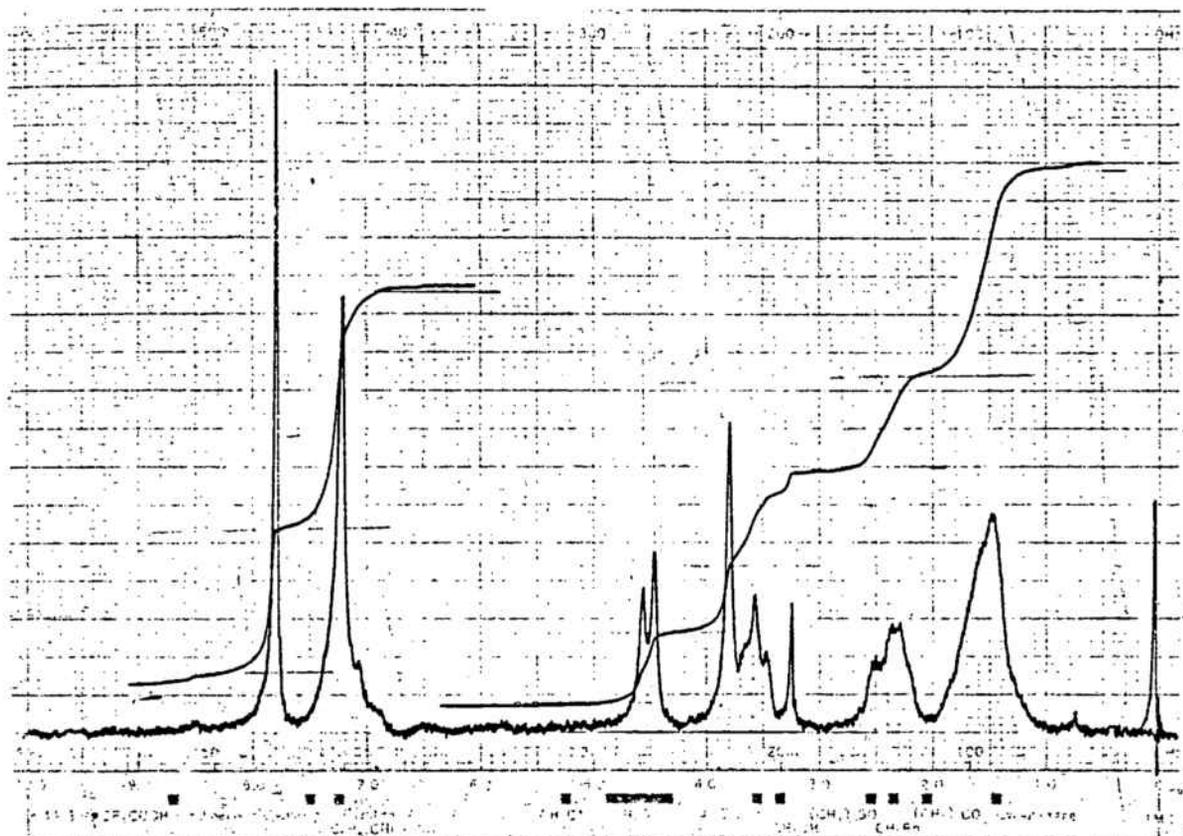
El espectro de R.M.N. de este compuesto realizado en deuterocloroformo muestra, salvo en la zona comprendida entre 3,7 y 4,8 ppm que comentaremos más adelante, las siguientes señales: en la zona aromática dos singuletes a 7,71 y 7,21 ppm correspondientes a los protones del grupo ftalimido y del

otro anillo bencénico, el primero de ellos aparece a campos más bajos tal como cabe esperar de un anillo que se encuentra unido a dos grupos atrayentes de electrones; un triplete a 3,59 ppm asignado al metileno unido al nitrógeno del grupo ftalimido; una señal de cierta complejidad entre 2,70 y 2,10 ppm atribuida al metileno de la cadena de cinco átomos de carbono que está unido a la amida y finalmente un multiplete entre 2,10 y 1,10 ppm asignado a los tres metilenos intermedios de dicha cadena de cinco átomos de carbono.



Espectro 6

Al registrar el espectro de una muestra disuelta en dimetilsulfóxido deuterado, las señales anteriormente comentadas aparecen con la misma multiplicidad aunque con desplazamientos químicos ligeramente superiores, debido al cambio de disolvente.



Espectro 7

Ahora bien, al comparar los dos espectros anteriores se observa una variación considerable en la zona comprendida entre 3,7 y 4,8 ppm. Así en el espectro realizado en deuterio-cloroformo aparece un singulete a 4,59 ppm cuya integración corresponde, en conjunto, a dos protones y que, en principio, podrían interpretarse como un doblete o bien dos singuletes parcialmente superpuestos. En cambio en dimetilsulfóxido deute-

rado aparecen dos señales (un doblete o dos singuletes) a 4,53 y 4,48 ppm que integran entre ambos dos protones y un singulete a 3,76 correspondiente también a dos protones.

La multiplicidad de estas señales (un doblete o dos singuletes) se determinó mediante un ensayo de doble resonancia; se observó que al irradiar sobre el aparente doblete ninguna señal se simplificaba. Es decir, se trata de un conjunto de singuletes parcialmente solapados entre sí.



Por otro lado, al ir añadiendo DMSO sobre una muestra preparada en  $\text{CDCl}_3$  y registrar los espectros, a medida que se aumenta la cantidad de DMSO se observa que el singulete que aparecía inicialmente a campos bajos se desdobra en dos señales, a la vez que las dos señales a campos altos colapsan hasta obtenerse un espectro análogo al descrito en DMSO puro, cuando la cantidad añadida de este disolvente es suficiente.

Es evidente, por tanto, que se trata de un sistema de cuatro singuletes, dos de los cuales poseen el mismo desplazamiento químico en  $\text{CDCl}_3$  y los otros en DMSO. Estas señales corresponden a los dos protones de los dos metilenos unidos



La asignación de las señales observadas en los espectros de R.M.N. puede en principio realizarse de dos formas que se excluyen mutuamente y que por ahora quedarán planteadas como hipótesis hasta que podamos efectuar ensayos adicionales tales como R.M.N. a temperatura variable, o R.M.N.  $C^{13}$ .

Sé sabe que el efecto de apantallamiento de la carga negativa sobre el átomo de oxígeno del carbonilo de amida se manifiesta predominantemente sobre el grupo en cis con dicho átomo de oxígeno. Si tal efecto fuera suficientemente intenso, se podría suponer que los dos grupos en cis, uno en cada rotámero, resonaría a campos más altos, de manera que el grupo de singuletes a 3,91 y 3,81 ppm en  $CDCl_3$  o el singulete a 3,71 en DMSO corresponderían a un  $CH_2-C_6H_5$  y a un  $CH_2-CONH_2$  en cis con el oxígeno negativo, uno de cada rotámero. Con las señales a campos bajos ocurriría lo mismo en sentido inverso, es decir, serían las correspondientes a los grupos en trans con dicho oxígeno. Con esta hipótesis podríamos explicar la coincidencia de señales, pues al corresponder a grupos distintos ( $CH_2$  unido a fenilo ó a amida), el hecho de que coincidan unas veces en  $CDCl_3$  y otras en DMSO, es consecuencia de una simple suma algebraica de factores que afectan al desplazamiento.

Ahora bien, en contra de esta hipótesis está el hecho de que la diferencia de desplazamientos químicos entre ambos grupos de señales, o lo que es igual, entre los dos  $CH_2-C_6H_5$  y los dos  $CH_2-CONH_2$  respectivamente es del orden de 0,7 ppm, cuando lo normal es 0,1 (53,54). Es decir, la influencia de la distribución asimétrica de carga del grupo amida es siempre mucho

más pequeña (siete veces menor que la que observamos), lo que hace muy improbable la asignación anterior.

La otra posible asignación se basa en dos hechos experimentales ambos:

a) La ya indicada variación de desplazamientos químicos entre rotámetros del orden de 0,1 ppm.

b) La aplicación a nuestra molécula de las expresiones y valores de corrección empíricos para distintos grupos funcionales.

Según las tablas de uso ordinario, los desplazamientos químicos que serían de esperar son de 4,50 ppm para el metileno bencílico y de 4,35 ppm para el metileno unido a nitrógeno y a carbonilo de amida. Estos valores sólo pueden ser orientativos debido a que al tratarse de una molécula polifuncional, las influencias a considerar son muchas y difícilmente evaluables por separado. Ahora bien, si aceptamos estos valores desde un punto de vista cualitativo, deberemos concluir que, en cualquier caso, el metileno bencílico resonará siempre a campos más bajos que el otro y la asignación la haremos en base a esta suposición.

Por otro lado, al eliminar el grupo ftalimido (ver apartado siguiente) dejan de observarse los rotámetros, pero los desplazamientos correspondientes a estos dos metilenos son muy análogos a los teóricos y allí no tenemos datos que nos hagan dudar de la posición relativa de dichas señales. De aquí también se puede deducir que la detección de los rotámetros depende en esta molécula de la presencia del grupo ftalimido, de modo que quizá sea éste el responsable directo del fenómeno

observado. Así pues, la explicación que parece más plausible es que los metilenos bencílicos correspondan siempre a las señales a campos más bajos y los de amida a campos más altos.

El por qué en ocasiones se desdoblán unos u otros se puede deber a que en cada disolvente la molécula adquiriera una cierta conformación tal que en  $\text{CDCl}_3$  el grupo ftalimido afecte sólo al metileno bencílico de uno de los rotámeros, alterando su desplazamiento químico, mientras que en DMSO, disolvente de gran polaridad, podría ocurrir que la conformación privilegiada fuera tal que el afectado sería un metileno de amida de uno de los rotámeros y no el otro.

Ello nos obliga a conceder una gran importancia a la influencia del disolvente y para comprobarlo se intentó llevar a cabo un estudio del efecto de dilución (55) con la esperanza de obtener, o bien una línea recta al representar el efecto medido frente a dilución, o bien una curva. Nuestras esperanzas fueron vanas pues, debido a la pequeña solubilidad de nuestro producto en cualquier disolvente (10% en DMSO) y el margen de que disponíamos, hizo imposible sacar conclusiones.

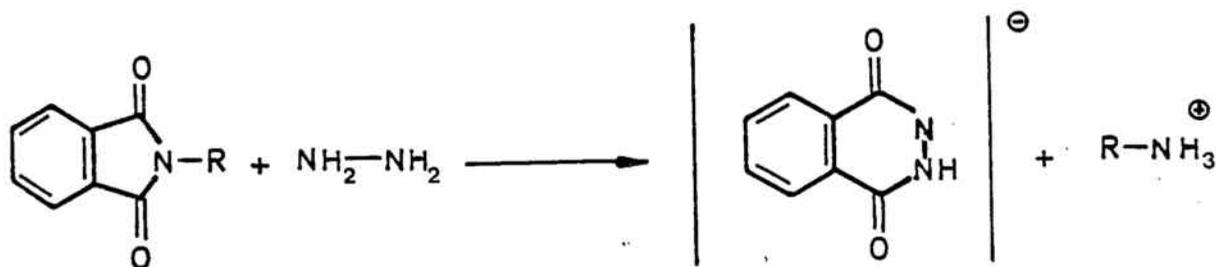
Como acabamos de decir, esta última explicación nos parece menos problemática aunque para ello haya que aceptar una interacción selectiva del grupo ftalimido con un rotámero o con otro según sea el disolvente. Asimismo es difícil de explicar por qué no se detecta un grupo de cuatro singuletes, y sólo ocurre al registrar el espectro en ciertas mezclas de disolventes.

Por último cabe destacar que el paso de un disolvente a otro, provoca con toda probabilidad un cambio en las po-

blaciones relativas de ambos rotámeros, aunque ello es difícil de medir dado que no podemos hallar por separado la integración de los cuatro singuletes (dos a dos) como precisaríamos para calcular dicha proporción. Por otro lado, cuando las señales se separan, sus alturas relativas son distintas, lo que significan distintas poblaciones, cuya variación no podemos estudiar ya que no poseemos una asignación unívoca de señales.

#### 2.4.4. Reacción de Hidracinólisis. Obtención de N-bencil-N-carbamoilmetil-6-aminohexanamida (XVIII).

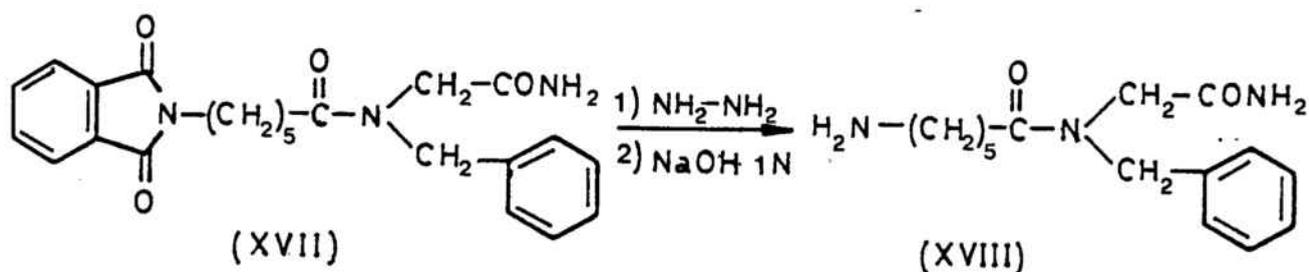
Una vez formada la amida protegida en el extremo de la cadena, es necesario llevar a cabo la desprotección. El método de elección cuando se trata de grupos ftaloilo es la hidracinólisis, el cual presenta ventajas sobre los métodos generales hidrolíticos debido a que sus condiciones son más suaves y permiten no alterar a la mayoría de grupos funcionales. Dicho procedimiento (56) consiste en tratar el ftalimido derivado con hidrato de hidracina en etanol, siendo la temperatura y el tiempo de reacción variables según las condiciones especiales de cada sustrato. El producto intermediario que se forma es la sal de la amina de la ftalilhidracida, pudiéndose aislar la amina por dos caminos alternativos:



a) Como hidrocioruro si se efectua un tratamiento ácido (57).

b) Como base libre si se efectua un tratamiento básico seguido de extracción con un disolvente orgánico (58).

En nuestro caso, para lograr la desprotección del ftalimido derivado XVII, hemos tenido que realizar numerosas pruebas con el fin de optimizar todas las variables.



Posiblemente debido a la presencia de dos grupos amida en la molécula XVII, ha sido necesario utilizar hidrato de hidracina en exceso y efectuar la reacción a temperatura de reflujo de etanol durante tres horas para que la transformación se produzca favorablemente. A la hora de elegir el tratamiento ácido o básico para la rotura de la sal formada como producto intermediario, hemos elegido el tratamiento básico por dos motivos:

a) Trabajar con un exceso de hidrato de hidracina implica que, si se efectua un tratamiento ácido, coexistan en el medio el hidrocioruro de hidracina y el de nuestra amina que son de difícil separación.

b) Asimismo, si se pretende alcalinizar el medio previamente acidificado y extraer la amina con un disolvente orgánico, la elevada solubilidad de la amina XVIII en agua impi-

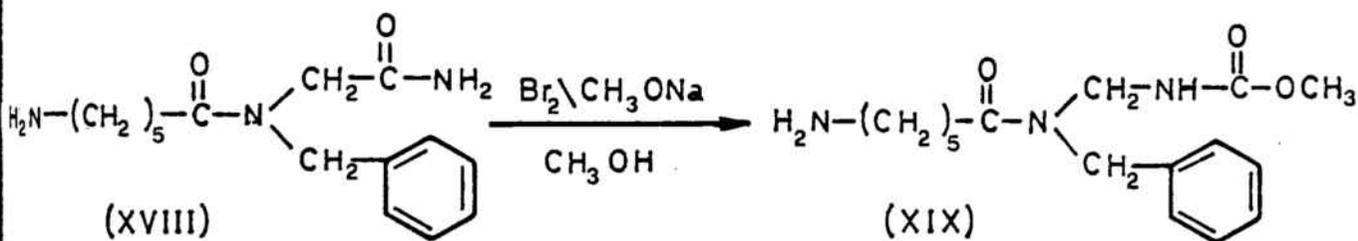
de su satisfactoria extracción.

Es importante señalar que la concentración de base, hidróxido sódico, adecuada para la correcta extracción de nuestra amina ha sido 1N. A concentraciones de base superiores, el producto queda con impurezas de difícil eliminación. En las condiciones experimentales descritas anteriormente se obtiene la N-bencil-N-carbamoilmetil-6-aminohexanamida (XVIII) con un elevado grado de pureza. Su espectro de I.R. presenta bandas de absorción a 1630 y 1680  $\text{cm}^{-1}$  correspondientes a los carbonilos de amida primaria y terciaria respectivamente, habiendo desaparecido las absorciones a 1710 y 1770  $\text{cm}^{-1}$  correspondientes al grupo ftalimido. Las señales más características de su espectro de R.M.N. son dos singuletes a 4,60 y 3,60 ppm correspondientes a los dos metilenos unidos al nitrógeno de amida terciaria.

Estas señales son las que en el compuesto anterior (XVII) nos manifestaban la presencia de isómeros rotacionales; parece por tanto evidente que la capacidad de distinción de dichos isómeros a temperatura ambiente en esta familia de compuestos va ligado directamente a la presencia del grupo ftalimido. El resto de señales son las que cabía esperar y se hallan descritas en el apartado 3.8. de la parte experimental de este trabajo.

2.5. REACCION DE HOFMANN SOBRE LA N-BENCIL-N-CARBAMOILMETIL-6-AMINOHEXANAMIDA (XVIII). OBTENCION DEL N-(6-AMINOHEXANOIL)-N-BENCILAMINOMETILCARBAMATO DE METILO (XIX).

Ya hemos estudiado en el apartado 2.3. las características de la reacción de Hofmann, así como su aplicación fallida a un modelo sencillo. También se indicó en aquel punto que confiábamos en que la reacción llevada a cabo sobre el intermedio acilado (XVIII) ocurriera con éxito.

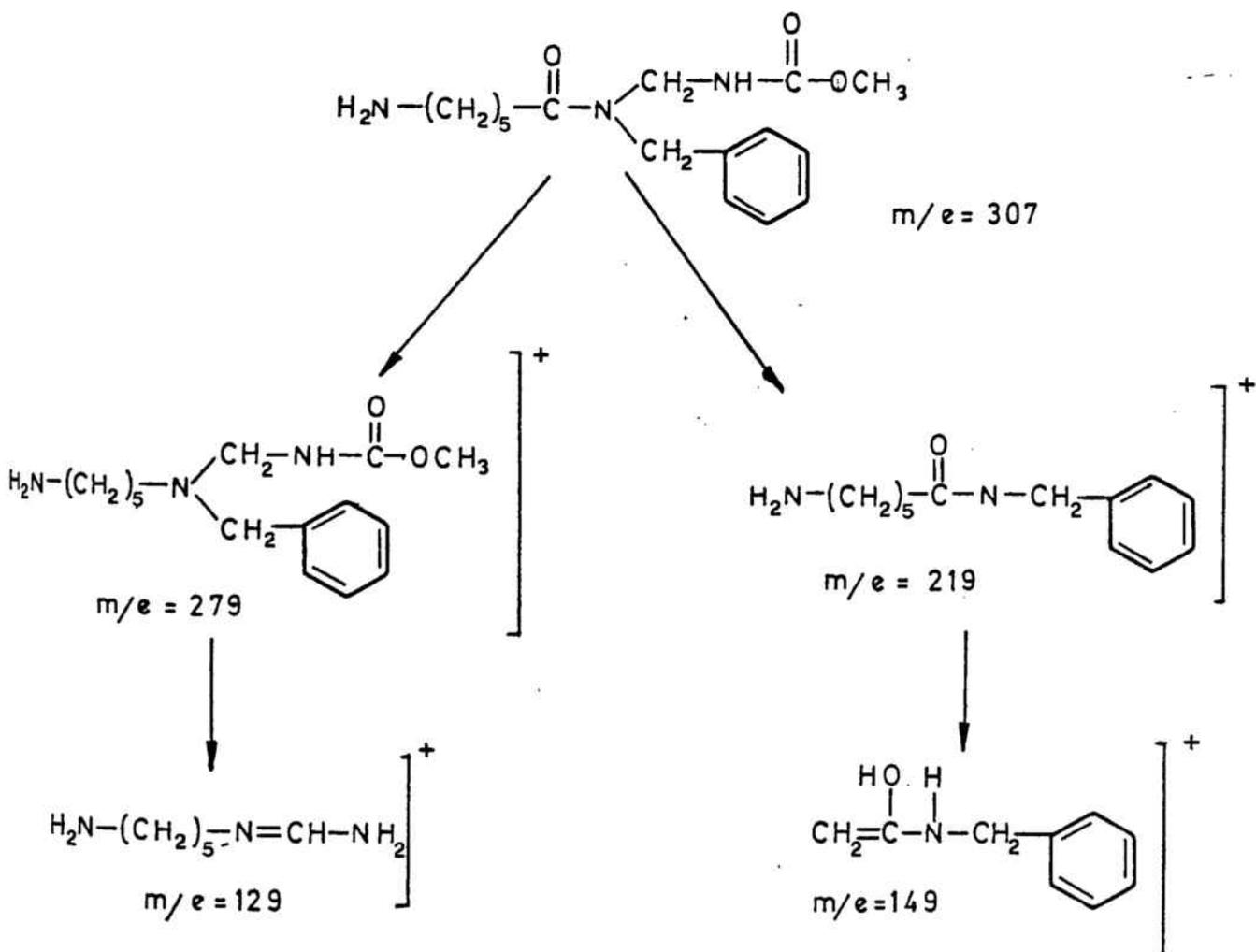


En efecto, al adicionar la N-bencil-N-carbamoilmetil-6-aminohexanamida (XVIII) sobre una disolución de bromo y metóxido sódico en metanol, a bajas temperaturas con posterior calentamiento a 50° C, se obtiene con un rendimiento aceptable el N-(6-aminohexanoil)-N-bencilaminometilcarbamato de metilo (XIX). Dicho compuesto se identificó por sus datos espectroscópicos. Su espectro de I.R. presenta absorciones a 1720 y 1640  $\text{cm}^{-1}$  correspondientes a las vibraciones de tensión de los carbonilos de carbamato y amida terciaria respectivamente. Las señales más características de su espectro de R.M.N. son un singulete a 4,65 ppm correspondiente al metileno bencílico y al metileno unido a amida y a carbamato, y otro singulete

a 3,58 ppm correspondiente al grupo metoxi.

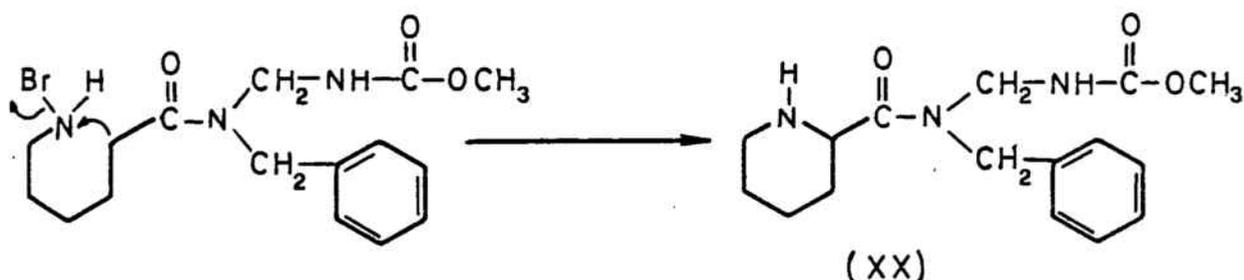
Su espectro de masas presenta, entre otros, los fragmentos que se indican a continuación:

<u>m/e</u>	<u>Intensidad</u>	<u>m/e</u>	<u>Intensidad</u>
50-----	100	112-----	16,6
43-----	75	129-----	8,3
44-----	100	149-----	62,5
55-----	50	167-----	16,6
57-----	75	219-----	3,3
58-----	33	279-----	12,5
72-----	8,3	307-----	- -



A parte del pico molecular a la masa exacta que ya es un dato que nos confirma la estructura del compuesto, pueden observarse entre los fragmentos de bajo peso los correspondientes a la serie de las aminas a  $m/e$  30, 48, 58 etc. y las de las amidas y carbamatos que coinciden en  $m/e$  44, 58, 72 etc. Los fragmentos de masa superior son los que se indican en el esquema de la página anterior.

Junto con el producto deseado, se obtuvo en una proporción no despreciable otro al que, por sus datos de I.R. y R.M.N., le hemos asignado la estructura de N-bencil-N-(2-piperidinilcarbonil)aminometilcarbamato de metilo (XX).

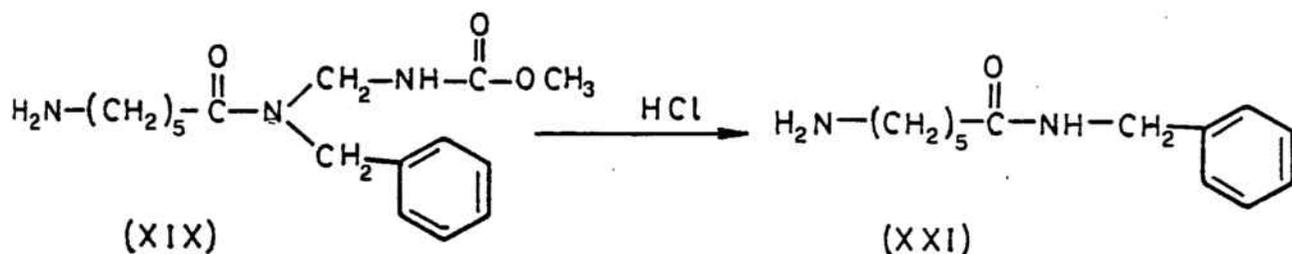


Su formación es racionalizable suponiendo un ataque previo del halógeno a la amina primaria de la cadena lateral alifática, dando lugar a la N-bromoamina, cuya ciclación es posible aprovechando la acidez de los hidrógenos de la posición contigua al carbonilo amídico, generando el anillo de piperidina característico del compuesto XX.

Su espectro de I.R. presenta las mismas absorciones características que el compuesto XIX, excepto en la zona próxima a  $3000\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la vibración de tensión C-H de metilenos alifáticos. Asimismo, su espectro de R.M.N. pre-

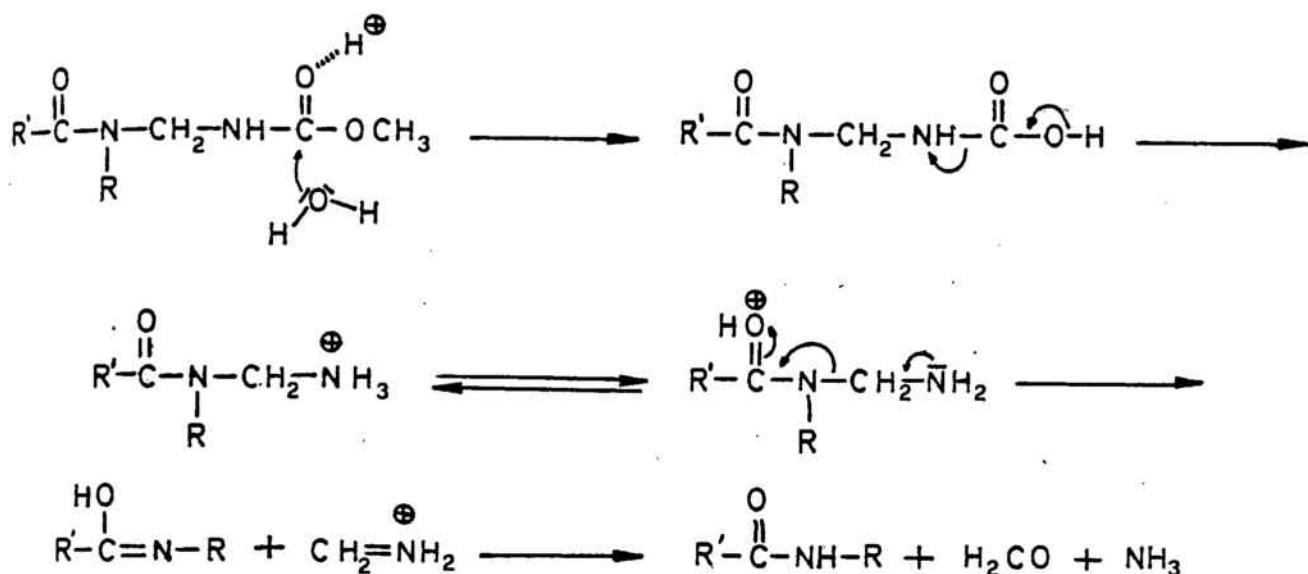
senta señales idénticas, excepto en la zona comprendida entre 0 y 3 ppm, la cual corresponde a los protones alifáticos.

Otra anomalía aparente en este estadio del camino sintético, es la que tuvo lugar cuando, con vistas a realizar el análisis elemental del N-(6-aminohexanoil)-N-bencilaminometilcarbamato de metilo (XIX), se intentó aislar su hidrocloreuro. Al tratar dicho compuesto con una disolución etérea de cloruro de hidrógeno, se aisló sorprendentemente un sólido que, por sus datos espectroscópicos y análisis elemental, se identificó como el hidrocloreuro de N-bencil-6-aminohexanamida (XXI).



Esta formación resultó inesperada dado que, a pesar de haber tomado precauciones para trabajar en medio anhidro, tuvo lugar la hidrólisis del carbamato a ácido carbámico, el cual, espontáneamente perdió dióxido de carbono. La N-aminometilamida así formada debió reaccionar con más ácido para dar lugar al compuesto XXI, desprendiéndose probablemente formaldehído y amoníaco, tal como se halla descrito para casos similares (59). (ver esquema en la página siguiente).

El espectro de I.R. del hidrocloreuro de N-bencil-6-aminohexanamida (XXI) presenta absorción a  $1635\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la vibración de tensión del carbonilo de amida secundaria, habiendo desaparecido la absorción a  $1720\text{ cm}^{-1}$  corres-



pondiente al carbonilo de carbamato. Las señales más características de su espectro de R.M.N. son un doblete a 4,21 ppm ( $J=6$  Hz) correspondiente al metileno bencílico que acopla con el NH de amida secundaria, y dos tripletes a 2,70 y 2,30 ppm, correspondientes a los metilenos unidos a nitrógeno amínico y a carbonilo de amida respectivamente, habiendo desaparecido el singulete a 3,58 ppm, correspondiente al grupo metoxi.

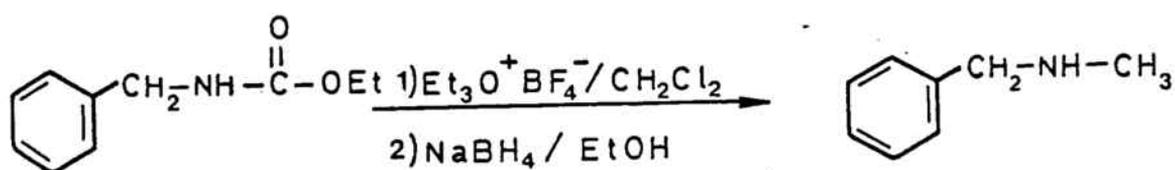
Con todo, los datos de este compuesto junto con los de la base XIX, son lo suficientemente significativos para permitir la caracterización unívoca del 1,1-amidocarbamato XIX y con ello proceder a la última etapa de reducción simultánea, como veremos en el apartado siguiente.

2.6. OBTENCION DEL N-(6-AMINOHEXIL)-N-BENCIL-N'-METILMETILEN-DIAMINA (XXII).

El objetivo final de esta tesina, si bien que enmarcada en un trabajo de más entidad que se está llevando a cabo, es la obtención de una 1,1-diamina trisustituida (XXII), síntesis afrontada mediante doble reducción de un 1,1-amidocarbamato (XIX). Es obvio el interés que tiene conseguir la reducción simultánea de ambos grupos, amido y N-metoxicarbonilo.

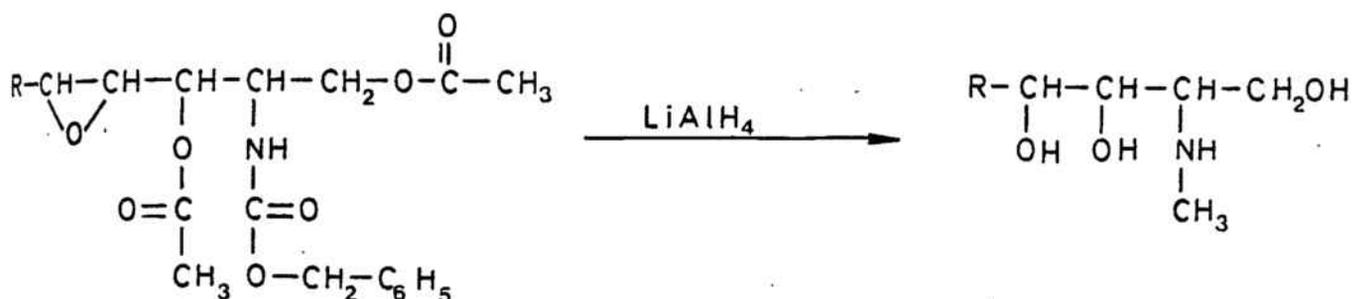
Como es conocido, la reducción de amidas a aminas puede realizarse por una gran variedad de métodos (60) (hidruro de aluminio y litio, diborano etc.). Sin embargo, no ocurre lo mismo en la reducción de carbamatos a N-metilaminas, para la cual existen únicamente dos procedimientos descritos.

El primero de ellos es general para amidas secundarias, terciarias, lactamas y uretanos o carbamatos, consiste en reducir dichos grupos funcionales en forma de fluoboratos de iminoéteres, mediante borohidruro de sodio en etanol. De este modo se halla descrita la reducción del N-bencilcarbamato de etilo a N-metilbencilamina (61).

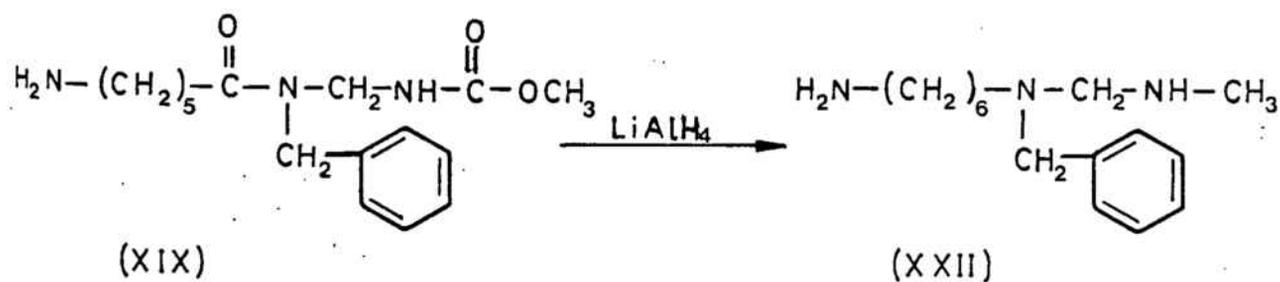


El segundo método consiste en reducir directamente el carbamato con hidruro de aluminio y litio (62), procedimiento más rápido que el anterior y de cual se hallan descritos

varios ejemplos, entre ellos la formación de un grupo N-metilo por reducción de un grupo N-benciloxicarbonilo(63).



En nuestro caso, la doble reducción del N-(6-amino hexanoil)-N-bencilaminometilcarbamato de metilo (XIX) para dar lugar a la N-(6-aminohexil)-N-bencil-N'-metilmetilendiamina (XXII), la hemos realizado con hidruro de aluminio y litio, utilizando como disolvente éter. No obstante, a pesar de haber mantenido la reacción durante cinco horas, el producto obtenido presentó absorción al infrarrojo a  $1700 \text{ cm}^{-1}$ , habiendo desaparecido la absorción a  $1640 \text{ cm}^{-1}$ , lo que parecía indicar que el grupo metoxicarbonilo no se había reducido totalmente, pero sí el grupo amido. Por otro lado, el espectro de R.M.N. mostró una variación en el sentido deseado aunque incompleta. Por ello decidimos cambiar el disolvente por otro de mayor punto de ebullición, tetrahidrofurano, lográndose así la reducción total



del compuesto y con ello la preparación del N-(6-aminohexil)-N-bencil-N'metilmetilendiamina (XXII). El espectro de I.R. de este compuesto no presenta absorción alguna en la zona comprendida entre 1600 y 1700  $\text{cm}^{-1}$ , lo que indica la ausencia total de grupos carbonilo. Su espectro de R.M.N. no presenta el singulete a 3,58 ppm correspondiente al grupo metoxilo y cabe destacar como señales características dos singuletes a 3,75 y 3,40 ppm asignados a los metilenos del grupo bencilo y al que une los dos nitrógenos respectivamente, y otro singulete a 2,12 ppm atribuido a los protones del grupo N-metilo.

Es importante señalar que esta reacción está pendiente de optimización, no siendo posible todavía extraer conclusiones definitivas acerca del tiempo de reacción correcto o de la conveniencia de utilizar uno u otro disolvente. No obstante, debemos hacer notar el éxito obtenido en la preparación de 1,1-diaminas asimétricas trisustituidas por un camino nuevo y con buenos rendimientos. Asimismo hemos demostrado la estabilidad, no exactamente del hipotético bloqueador  $\alpha$ -adrenérgico deseado pero sí de un modelo idéntico en la zona conflictiva de su estructura, desde el punto de vista químico.

### 3. PARTE EXPERIMENTAL

### 3.0. DATOS GENERALES

Los espectros de infrarrojo se han registrado en espectrofotómetro Perkin Elmer, modelo 577. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón se han registrado en espectrómetro Perkin-Elmer, modelo R-24B (60 MHz). Las muestras se han preparado en disolución de deuterocloroformo o dimetilsulfóxido deuterado y se ha utilizado TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos se dan en valores  $\delta$  en partes por millón (ppm). Las abreviaturas empleadas en la asignación de bandas son las siguientes: s, singulete; d, doblete; t, triplete; m, multiplete; ba, banda ancha; sc, señal compleja. Los espectros de masas se han registrado en espectrómetro Hewlett-Packard, modelo 5930A. Los puntos de fusión se han realizado en tubos capilares abiertos en un aparato Büchi y no se han corregido. Para la cromatografía en columna se ha utilizado gel de sílice Merck 60 (0,063-0,200 mm) como adsorbente y para la capa fina gel de sílice Merck HF<sub>254</sub>, localizándose las manchas por luz ultravioleta o mediante una disolución 1:1 de ioduro potásico al 10% y de ácido hexacloroplatínico al 3% en medio acuoso. El eluyente empleado ha sido etanol:hidróxido amónico 95:5. Los análisis elementales se han efectuado en un analizador Perkin-Elmer, modelo 240, en el Instituto de Química Orgánica Aplicada de Cataluña.

### 3.1. Cloroacetamida.

En un matraz provisto de agitación mecánica y enfriando exteriormente con un baño de acetona-nieve carbónica, se introducen 155,12 g (1,26 moles) de cloroacetato de etilo. A continuación se adicionan 288,6 ml de hidróxido amónico en dos porciones, con un intervalo de quince minutos manteniendo la temperatura entre 0 y 5° C. Finalizada la adición se prolonga la agitación durante quince minutos, transcurridos los cuales, se deja reposar la mezcla media hora. La suspensión resultante se filtra al vacío y el residuo sólido se lava con agua. Una vez seco se obtienen 78 g (rendimiento 66%) de la cloroacetamida. Una muestra recristalizada de agua funde a 116° C (descrito 119-120° C).

I.R. (KBr): 1640 ( $\nu$ , CO-NH<sub>2</sub>).

R.M.N. (DMSO-d<sub>6</sub>): 6,85-8,10 (ba, 2, CO-NH<sub>2</sub>);  
3,95 (s, 2, Cl-CH<sub>2</sub>).

### 3.2. Acido 6-ftalimidohexanoico (XV).

Una mezcla homogénea formada por 63 g (0,48 moles) de ácido 6-aminohexanoico y 70,2 g (0,48 moles) de anhídrido ftálico, finamente pulverizado, se calienta 30 minutos con agitación a 145-150° C. Después de enfriar, el sólido resultante se disuelve en 300 ml de metanol caliente; esta disolución se diluye con agua, momento en que aparece un precipitado blanco. Se filtra y el sólido obtenido se lava

con agua. Una vez seco rinde 106,4 g (rendimiento 85%) de un sólido que se identifica como el ácido 6-ftalimidohexanoico (XV) (p.f. 104° C)

I.R. ( $\text{CHCl}_3$ ): 2900 ( $\nu$ , COO-H); 1780, 1710 ( $\nu$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CO})_2\text{N}$ ).

R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.73 (s, 4, aromático); 3,60 (t, 2, N- $\text{CH}_2$ ); 2,35 (t, 2,  $\text{CH}_2$ -COOH); 1,55 (s.c., 6,  $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ ).

### 3.3. Cloruro de 6-ftalimidohexanoilo (XVI)

Una disolución formada por 6,5 g (24,9 mmoles) de ácido 6-ftalimidohexanoico (XV) y 40 ml de cloruro de tionilo, se calienta a temperatura de reflujo durante media hora. Transcurrido este tiempo, la disolución se evapora a presión reducida, obteniéndose 6,5 g (rendimiento 93%) del cloruro de 6-ftalimidohexanoilo (XVI), que se utiliza sin purificar en la siguiente reacción.

I.R. ( $\text{CHCl}_3$ ): 1710, 1780 ( $\nu$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CO})_2\text{N}$ ); 1770 ( $\nu$ , CO-Cl).

R.M.N. ( $\text{CCl}_4$ ): 7,75 (s, 4, aromático); 3,60 (t, 2, N- $\text{CH}_2$ ); 2,95 (t, 2,  $\text{CH}_2$ -COCl); 1,55 (s.c., 6,  $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ ).

### 3.4. N-bencilaminoacetamida (XII).

Se disuelven 5 g (53,4 mmoles) de cloroacetamida y 11,44 g (106,8 mmoles) de bencilamina en 54 ml de agua. La disolución resultante se calienta a 90° C durante 20 minutos, transcurridos los cuales la disolución se deja enfriar y se extrae con tres porciones de éter. Las capas etéreas secadas sobre sulfato magnésico anhidro y evaporadas a presión reducida, proporcionan bencilamina sin reaccionar.

La disolución acuosa que resta se basifica con hidróxido amónico al 10% hasta pH alcalino y se extrae de nuevo con tres porciones de acetato de etilo. El extracto orgánico se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora a presión reducida, proporcionando 10 g de un sólido que se somete a digestión con éter. Finalizado el proceso se obtienen 4,5 g (rendimiento 50%) de un sólido blanco de punto de fusión 78-80° C, que se identifica como la N-bencilaminoacetamida (XII).

I.R. (KBr) Espectro nº 1: 3370, 3160 (ν, NH);  
1625 (ν, CO-NH<sub>2</sub>).

R.M.N. (CDCl<sub>3</sub>) Espectro nº 2: 7,26 (s, 5, aromático);  
3,76 (s, 2, φ-CH<sub>2</sub>-N);  
3,23 (s, 2, N-CH<sub>2</sub>-CO);  
1,93 (s, 1, NH)

### 3.5. Hidrocioruro de N-bencilaminoacetoniirilo (XI).

Sobre una mezcla, enfriada con un baño de hielo, formada por 20 g (0,140 moles) de hidrocioruro de bencilamina, 43,7 ml de agua, 12,5 g (0,145 moles) de formaldehido acuoso al 35% y 72,9 ml de éter, se adiciona lentamente una solución de 9,1 g (0,140 moles) de cianuro potásico en 21,8 ml de agua. Finalizada la adición, la capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae con tres porciones de éter. Las soluciones etéreas combinadas se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se les añade disolución etérea de cloruro de hidrógeno. El precipitado cristalino se lava con éter y se seca sobre hidróxido potásico obteniéndose 15,3 g (rendimiento 60%) de hidrocioruro de N-bencilaminoacetoniirilo, que se utiliza sin purificar en la siguiente reacción.

### 3.6. Hidrocioruro de N-bencilaminoacetamida (XII)

Se adicionan 15,3 gramos (0,084 moles) de N-bencilaminoacetoniirilo sobre 70 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se deja a temperatura ambiente por espacio de una hora, durante la cual el nitrilo se disuelve lentamente. Transcurrido este tiempo, se diluye con una pequeña porción de agua fría y precipitan 5 g (rendimiento 30%) de placas incoloras que se identifican como el hidrocioruro de N-bencilaminoacetamida (XII).

Una muestra recristalizada de etanol absoluto presenta un punto de fusión de 220° C (descrito 232-233° C).

I.R. (KBr) Espectro nº 3 : 1700 ( $\nu$ , CO-NH<sub>2</sub>).

R.M.N. (DMSO-d<sub>6</sub>) Espectro nº 4 : 9,91-9,13 (ba, 2,  $\overset{+}{N}H_2$ );  
 7,45 (s, 5, aromático);  
 4,11 (s, 2,  $\phi-CH_2-\overset{+}{N}$ );  
 3,56 (s, 2,  $\overset{+}{N}-CH_2-CO$ ).

### 3.7. N-bencil-N-carbamoilmetil-6-ftalimidohexanamida (XVII).

En un matraz provisto de agitación magnética y embudo de decantación de presión constante, se introducen 4 g (24,6 mmoles) de N-bencilaminoacetamida (XII), 4,97 g (49,2 mmoles) de trietilamina y 40 ml de cloroformo anhidro. A continuación se adiciona gota a gota una disolución de 7,20 g (24,6 mmoles) de cloruro de 6-ftalimidohexanoilo (XVI) en 50 ml de cloroformo; finalizada la adición, se mantiene la agitación durante dos horas. Todo el proceso se lleva a cabo a temperatura ambiente.

Completada la reacción, la mezcla se filtra y se obtienen 4,56 g de un sólido que se identifica como N-bencil-N-carbamoilmetil-6-ftalimidohexanamida (XVII).

El líquido filtrado se somete a dos lavados consecutivos con soluciones al 10% de ácido clorhídrico y de hidróxido sódico, respectivamente. Las capas orgánicas se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporan a sequedad, pro-

porcionando 4,89 g de un sólido que de nuevo se identifica como N-bencil-N-carbamoilmetil-6-ftalimidohexanamida (XVII) (rendimiento total 95%).

Una muestra recristalizada de metanol absoluto, funde a 165-166° C.

I.R. (KBr) Espectro nº 5 : 3345,3200 ( $\nu$ ,  $\text{NH}_2$ ); 1710,1770 ( $\nu$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CO})_2\text{N}$ ); 1630 ( $\nu$ ,  $\text{CO-NH}_2$ ); 1675 ( $\nu$ ,  $\text{CO-N}(\text{CH}_2)_2$ ).

R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ) Espectro nº 6 : 7,71 (s, 4, aromático); 7,21 (s, 5, aromático); 6,10-6,15 (ba, 2,  $\text{CO-NH}_2$ ); 4,59 (s, 2,  $\phi\text{-CH}_2\text{-N}$ ); 3,91-3,81 (dos s, 2,  $\text{N-CH}_2\text{-CO}$ ); 3,59 (t, 2,  $\text{CH}_2\text{-N}(\text{CO})_2$ ); 2,70-2,10 (sc, 2,  $\text{CH}_2\text{-CO-N}$ ); 2,10-1,10 (sc, 6,  $(\text{CH}_2)_3$ ).

Análisis elemental calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ : C, 67,78; H, 6,18; N, 10,31. Hallado: C, 68,03; H, 6,27; N, 10,42.

### 3.8. N-bencil-N-carbamoilmetil-6-aminohexanamida (XVIII).

En un matraz provisto de agitación y condensador de reflujo, se dispone de 1 g (12,45 mmoles) de N-bencil-N-carbamoilmetil-6-ftalimidohexanamida (XVII), 0,459 g (36,35 mmoles) de hidrato de hidracina del 80% en agua y 20 ml de etanol. La disolución se calienta a temperatura de reflujo durante tres horas, transcurridas las cuales dicha disolución se evapora a

presión reducida y el residuo sólido obtenido se disuelve en hidróxido sódico 1N. La solución alcalina se extrae varias veces con cloroformo, las capas clorofórmicas se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporan a presión reducida, proporcionando 0,48 g (rendimiento 70%) de un sólido que funde a 76-80° C y que se identifica como N-bencil-N-carbamoilmetil-6-aminohexanamida (XVIII).

I.R. (KBr) Espectro nº 8 : 3360, 3200 ( $\nu$ ;  $\text{NH}_2$ ); 1680  
 ( $\nu$ , CO-N  $(\text{CH}_2)_2$ ); 1630 ( $\nu$ , CO-NH<sub>2</sub>).

R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ) Espectro nº 9 : 7,15 (s, 5, aromático);  
 6,91-6,10 (ba, 2, CO-NH<sub>2</sub>);  
 4,60 (s, 2,  $\phi$ -CH<sub>2</sub>-N); 3,86  
 (s, 2, N-CH<sub>2</sub>-CO); 3,00-2,00  
 (sc, 6, NH<sub>2</sub>, CO-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>);  
 2,00-0,90 (sc, 6,  $(\text{CH}_2)_3$ );

### 3.9. N-(6-aminohexanoil)-N-bencilaminometilcarbamato de metilo (XIX).

En un matraz de tres bocas provisto de agitación magnética, condensador de reflujo y embudo de decantación de presión constante, se prepara una disolución de metóxido sódico en 48 ml de metanol, a partir de 2,17 g (94,4  $\mu$ moles) de sodio. A continuación se enfría a -45° C y se adicionan lentamente y con agitación, 5,03 g (31,48  $\mu$ moles) de bromo. Una vez desaparecido el color rojo, se adiciona gota a gota una solución de 8,72 g (31,48  $\mu$ moles) de N-bencil-N-carbamoilme-

til-6-aminohexanamida (XVIII) en 100 ml de metanol, manteniendo la temperatura a  $-40^{\circ}$  C. La mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente y se calienta a reflujo durante 20 minutos. Todo el proceso se realiza bajo atmósfera de nitrógeno.

Finalizada la reacción se enfría la mezcla y se añaden unas gotas de agua para destruir el exceso de metóxido sódico. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se mezcla con agua y se extrae con cloroformo.

Las capas clorofórmicas se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporan a presión reducida, proporcionando 7,86 g de un aceite que se somete a cromatografía en columna sobre gel de sílice. Las primeras fracciones eluidas con cloroformo-metanol (97 : 3) proporcionan 1,25 g de un aceite que se identifica como el N-bencil-N-(2-piperidinil carbonil)aminometilcarbamato de metilo (XX). Las fracciones eluidas desde cloroformo-metanol (96 : 4) hasta metanol, proporcionan 6 g (rendimiento 60 %) de un aceite que se identifica como el N-(6-aminohexanoil)-N-bencilaminometilcarbamato de metilo (XIX).

I.R. ( $\text{CHCl}_3$ ) Espectro nº 10: 3445 ( $\nu$ , NH); 1720 ( $\nu$ , NH-COOCH<sub>3</sub>); 1640 ( $\nu$ , CO-N).

R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ) Espectro nº 11 : 7,13 (s, 5, aromático);  
 6,23-5,66 (ba, 1, NH-CO);  
 4,65 (s, 4,  $\phi$ -CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-NH);  
 3,58 (s, 3, O-CH<sub>3</sub>); 2,90-2,10  
 (sc, 6, NH<sub>2</sub>, CO-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>);  
 2,10-1,90 (sc, 6, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>).

I.R. ( $\text{CHCl}_3$ ) Espectro nº 12 : 3445 ( $\nu$ , NH); 1720 ( $\nu$ , NH-COOCH<sub>3</sub>); 1640 ( $\nu$ , CO-N).

R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ) Espectro nº 13 : 7,20 (s, 5, aromático);  
 6,40-5,50 (ba, 1, NH-CO);  
 4,65 (sc, 4,  $\phi$ -CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-N);  
 3,59 (s, 3, O-CH<sub>3</sub>); 2,80-2,15  
 (sc, 4, NH, NH-CH<sub>2</sub>, N-CH-CO);  
 2,15-1,05 (sc, 6, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>).

Al intentar obtener el hidrocioruro de N-(6-amino hexanoil)-N-bencilaminometilcarbamatato de metilo (XIX), se consigue un residuo sólido que, una vez purificado por recristalización de acetato de etilo-metanol, funde a 158° C y se identifica como el hidrocioruro de N-bencil-6-aminohexanamida (XXI).

I.R. (KBr) Espectro nº 14 : 3300 ( $\nu$ , NH); 1635 ( $\nu$ , CO-NH-CH<sub>2</sub>);

R.M.N. ( $\text{DMSO-d}_6$ ) Espectro nº 15 : 8,60-7,70 (ba, 4,  $\ddagger$ NH<sub>3</sub>, NH-CO); 7,20 (s, 5, aromático); 4,21 (d, J=6Hz, 2,  $\phi$ -CH<sub>2</sub>-NH); 2,70 (t, 2, CH<sub>2</sub>- $\ddagger$ NH<sub>3</sub>); 2,30 (t, 2, CO-CH<sub>2</sub>); 1,93-1,00 (sc, 6, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>).

Análisis elemental calculado para C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>OCl: C, 60,80; H, 8,24; N, 10,91; Cl, 13,80. Hallado: C, 60,82; H, 8,26; N, 10,89; Cl, 13,90.

3.10. N-(6-aminohexil)-N-bencil-N'-metilmetiléndiamina (XXII).

a) En un matraz de tres bocas provisto de refrigerante, se dispone de 0,25 g (6,5 mmoles) de hidruro de aluminio y litio, suspendidos en 100 ml de éter anhidro. Desde un embudo de decantación de presión constante se adiciona lentamente una solución formada por 1 g (3,26 mmoles) de N-(6-aminohexanoil)-N-bencilaminometilcarbamato de metilo (XIX) en 20 ml de benceno. A continuación se inicia el reflujo, el cual se mantiene durante 5 horas. Todo el proceso se realiza bajo atmósfera de nitrógeno. Finalizada la reacción, se adicionan 5 ml de agua y 10 ml de hidróxido sódico 1N.

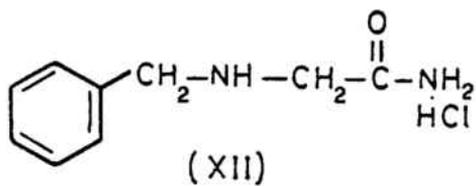
La mezcla resultante se filtra y del líquido filtrado se separa la capa orgánica, extrayéndose la capa acuosa con éter. Las capas orgánicas se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporan a presión reducida, proporcionando 0,40 g de un aceite que se identifica por sus datos de I.R. como un producto de reducción parcial.

b) El producto obtenido anteriormente, se somete de nuevo a reducción utilizando como disolvente tetrahidrofurano por un procedimiento idéntico al seguido en el apartado a), rindiendo 0,28 g (rendimiento 35%) del N-(6-aminohexil)-N-bencil-N'-metilmetiléndiamina (XXII).

R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ) Espectro nº 17: 7,15 (s, 5, aromático);  
 3,75 (s, 2,  $\phi\text{-CH}_2\text{-N}$ ); 3,40  
 (s, 2,  $\text{N-CH}_2\text{-NH}$ ); 2,81 (s, 3,  
 $\text{NH, NH}_2$ ); 2,79-2,21 (sc, 4,  
 $\text{N-CH}_2, \text{CH}_2\text{-NH}_2$ ); 2,12 (s, 3,  
 $\text{N-CH}_3$ ); 2,10 (sc, 8,  $(\text{CH}_2)_4$ ).

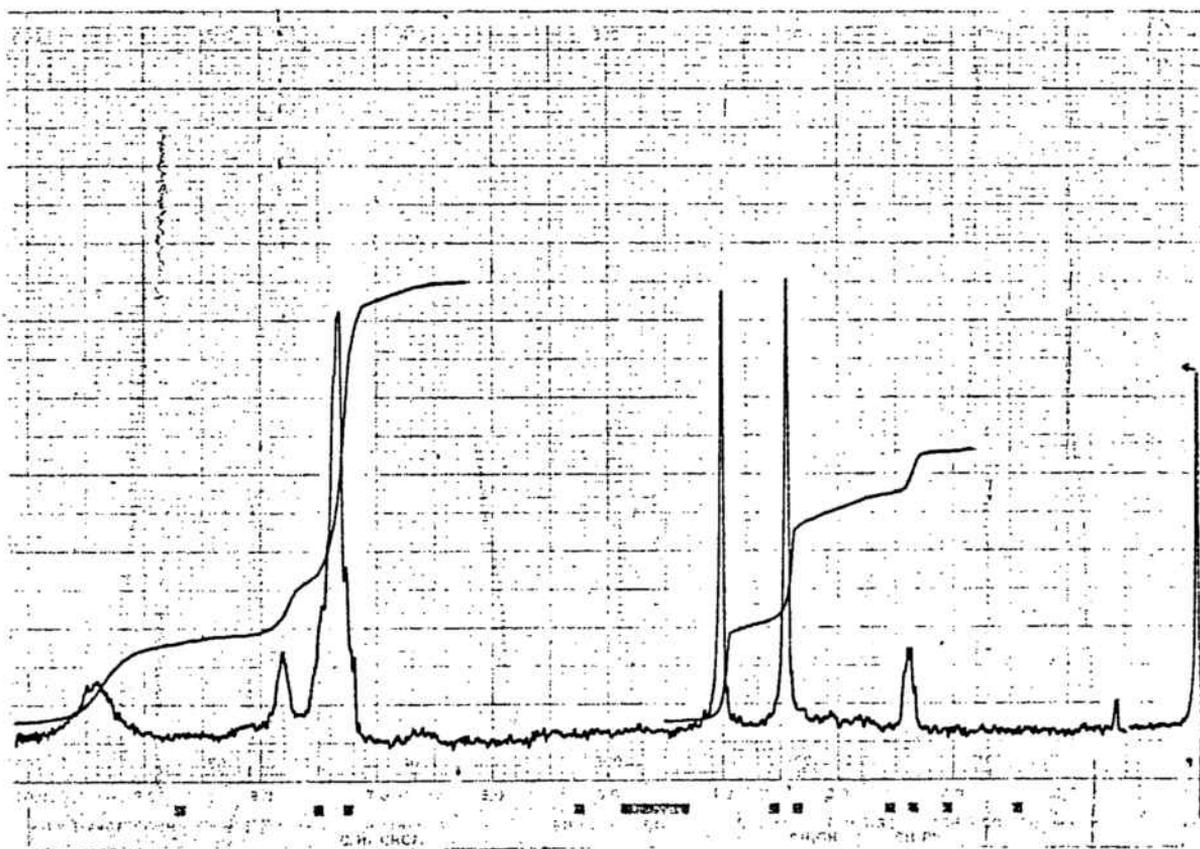
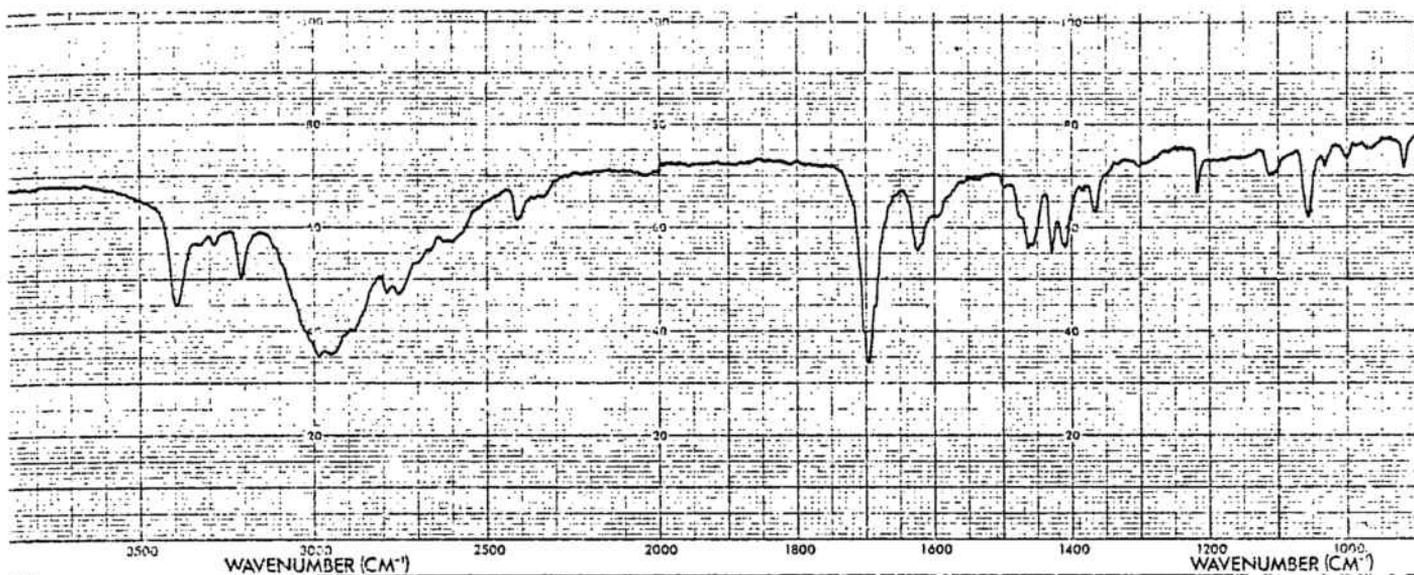
4. ESPECTROS DE IR Y RMN

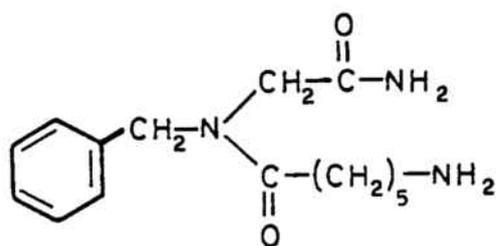




Espectros 3 y 4:

Hidrocloruro de N-bencilamino  
acetamida (XII).

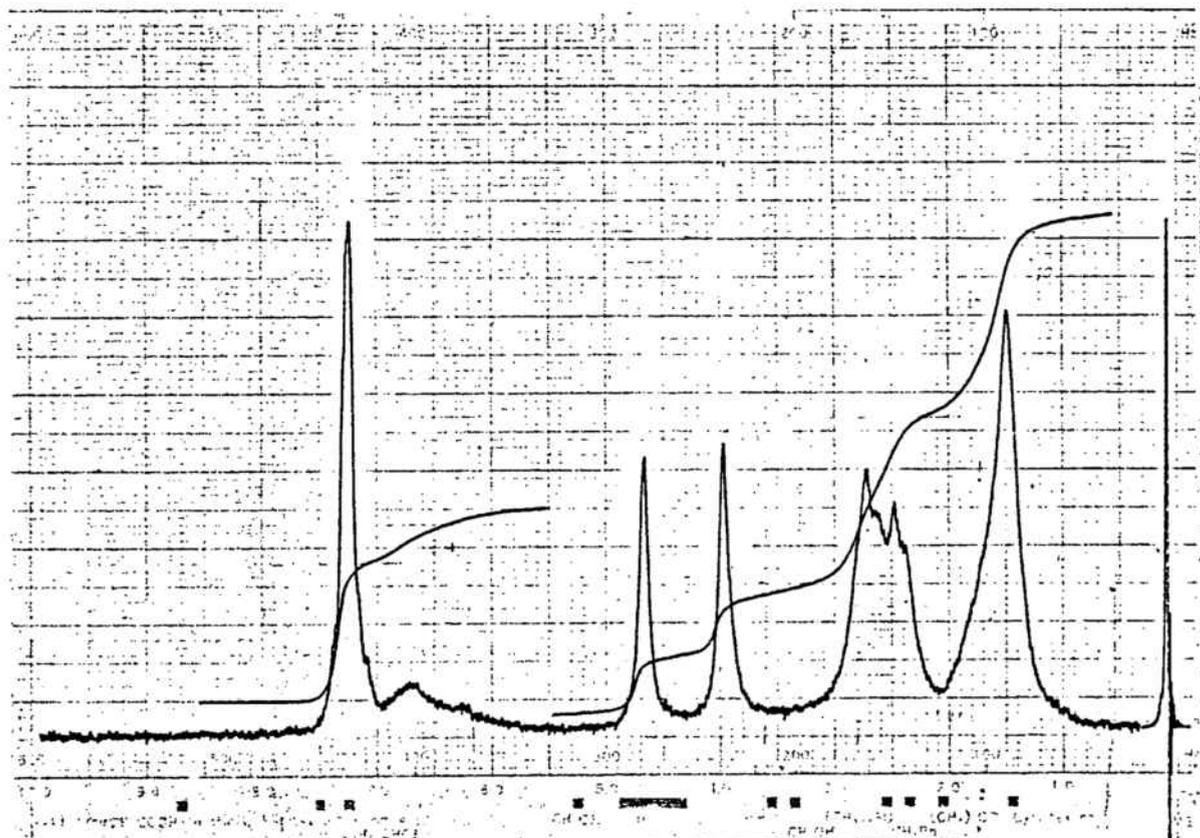
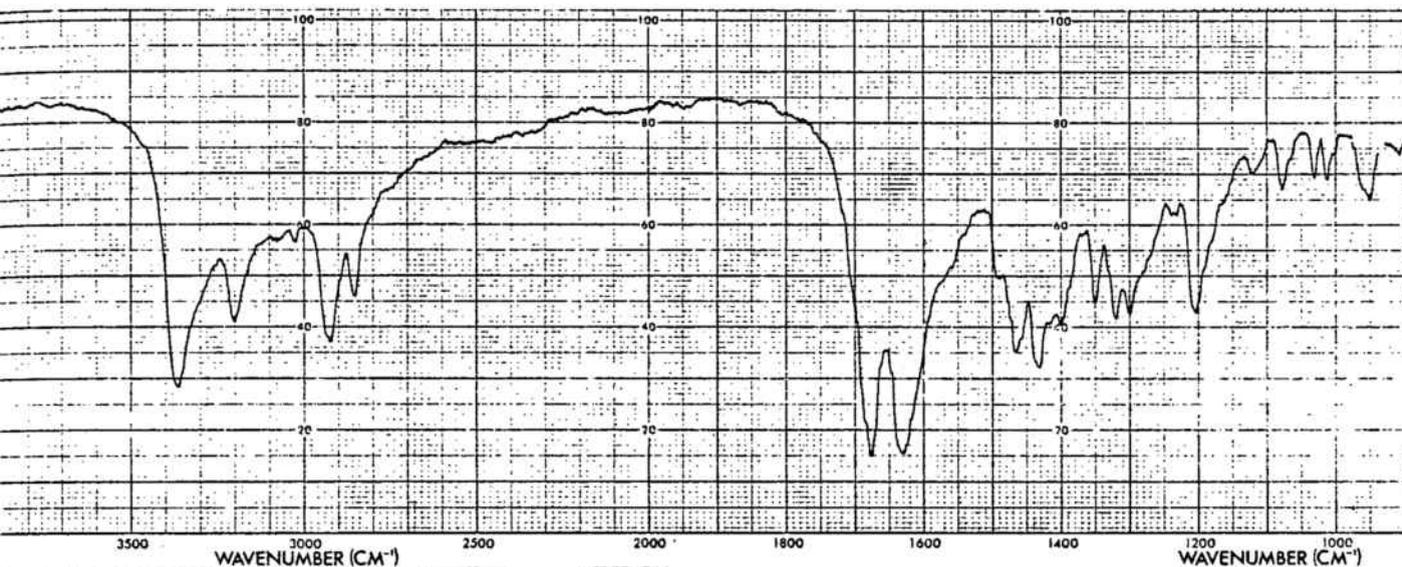


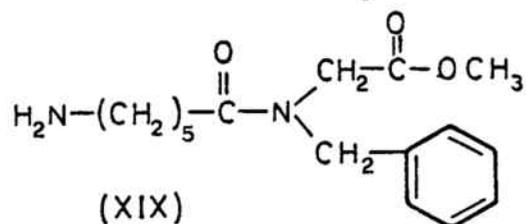


(XVIII)

Espectros 8 y 9:

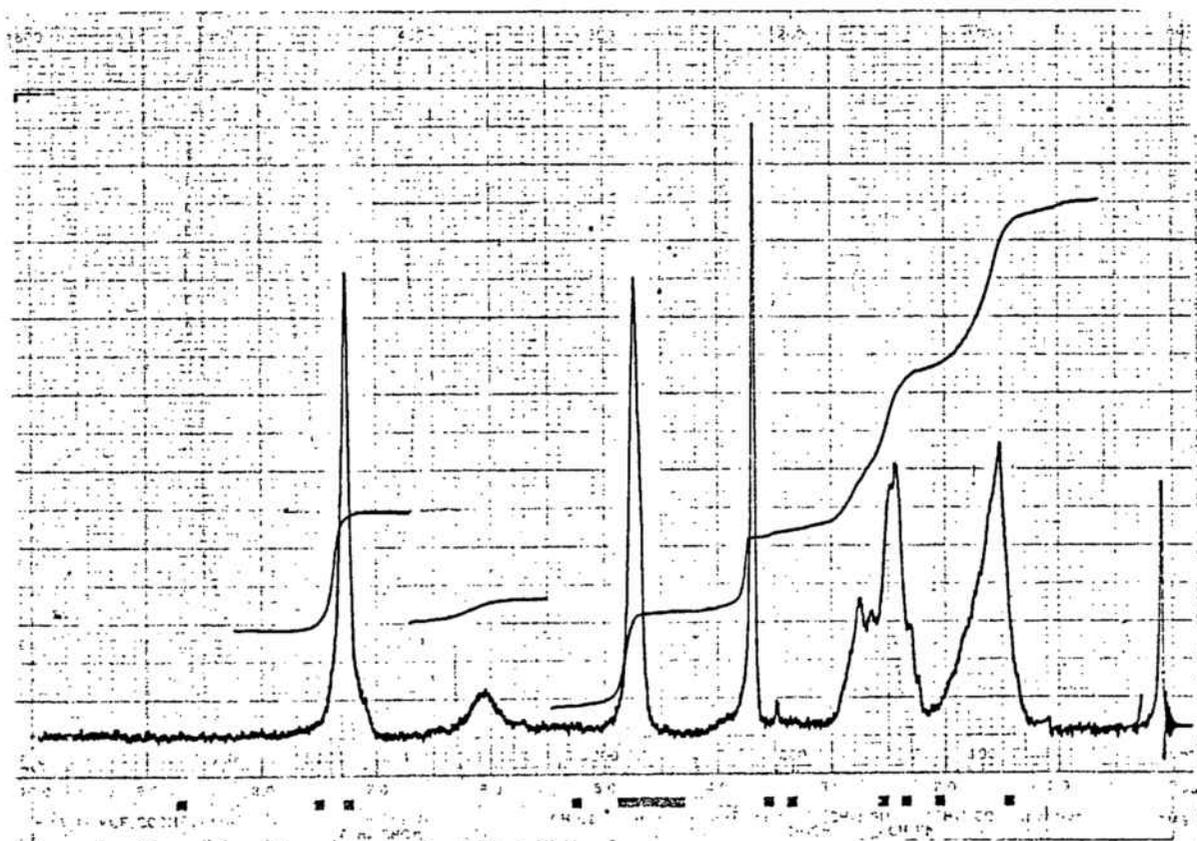
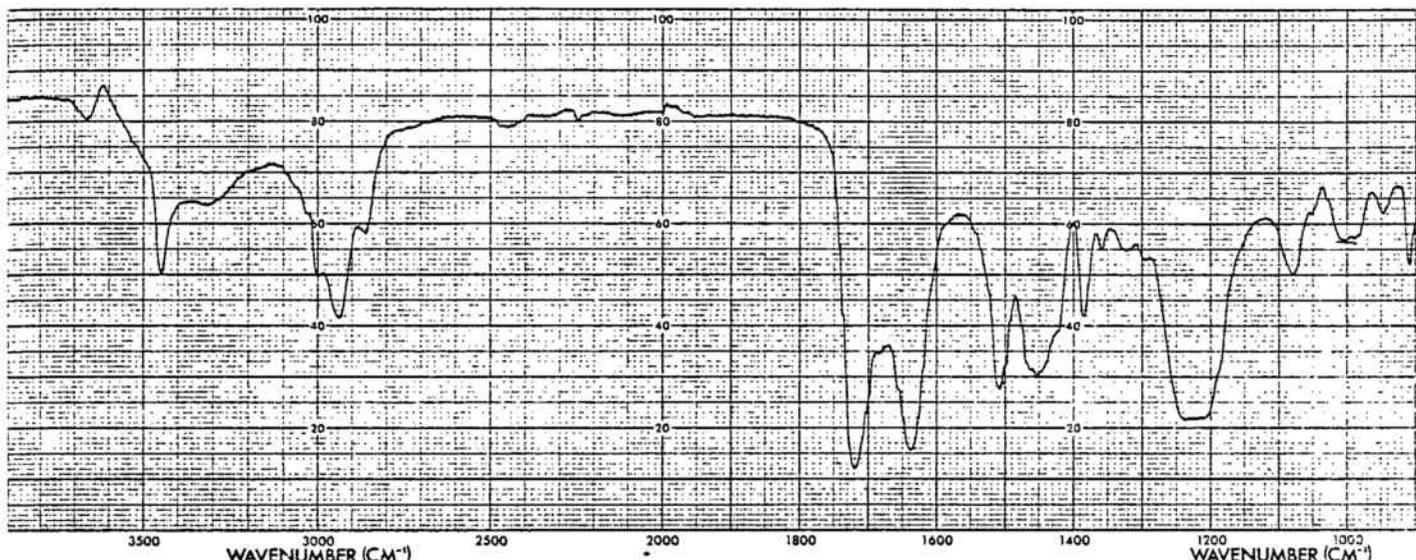
N-bencil-N-carbamoilmetil-6-aminohexanamida (XVIII).

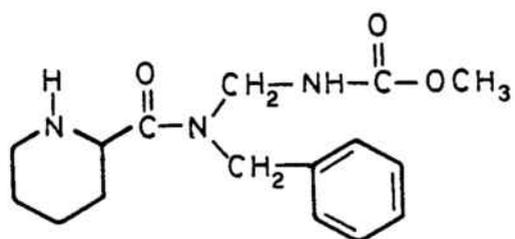




Espectros 10 y 11:

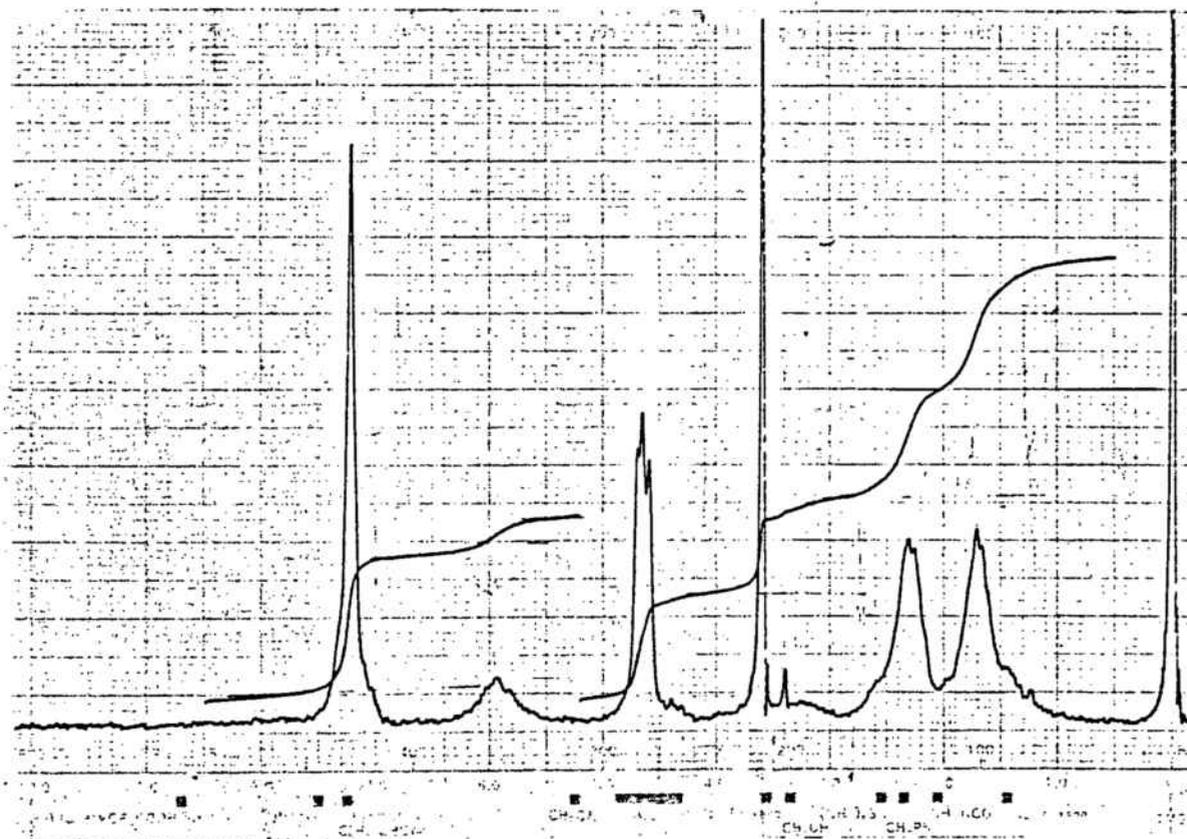
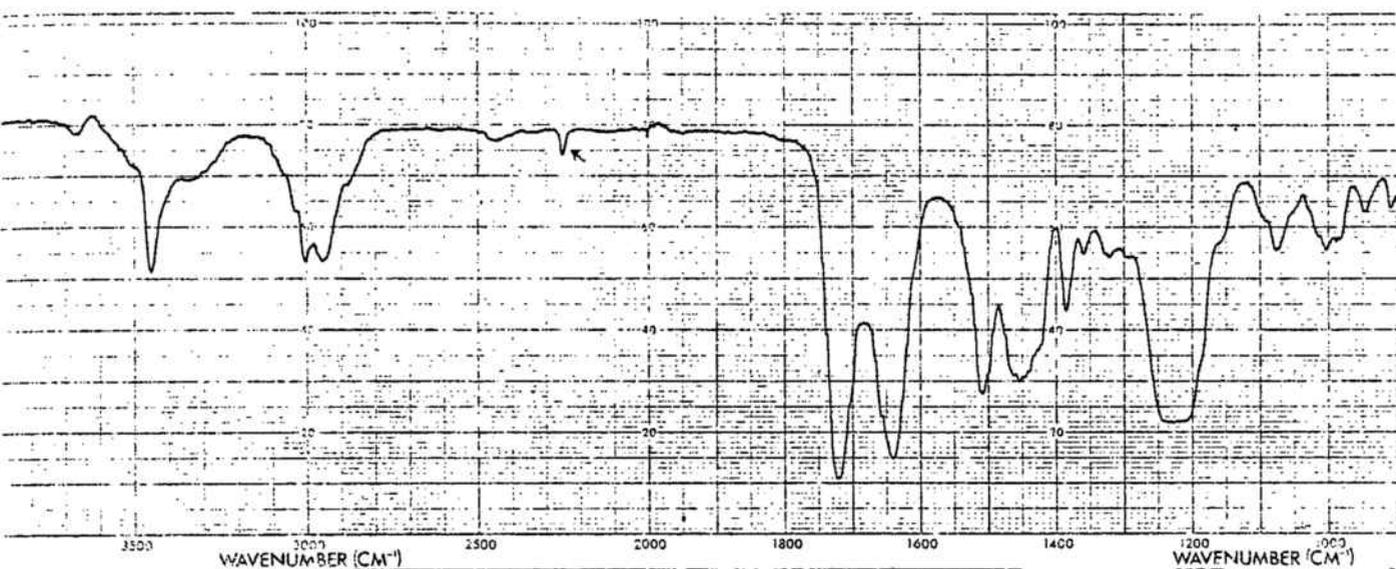
N-(6-aminohexanoil)-N-bencil  
aminometilcarbamato de metilo  
(XIX).

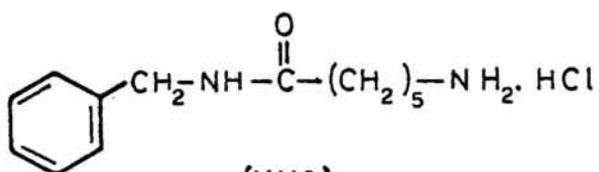




(XX)

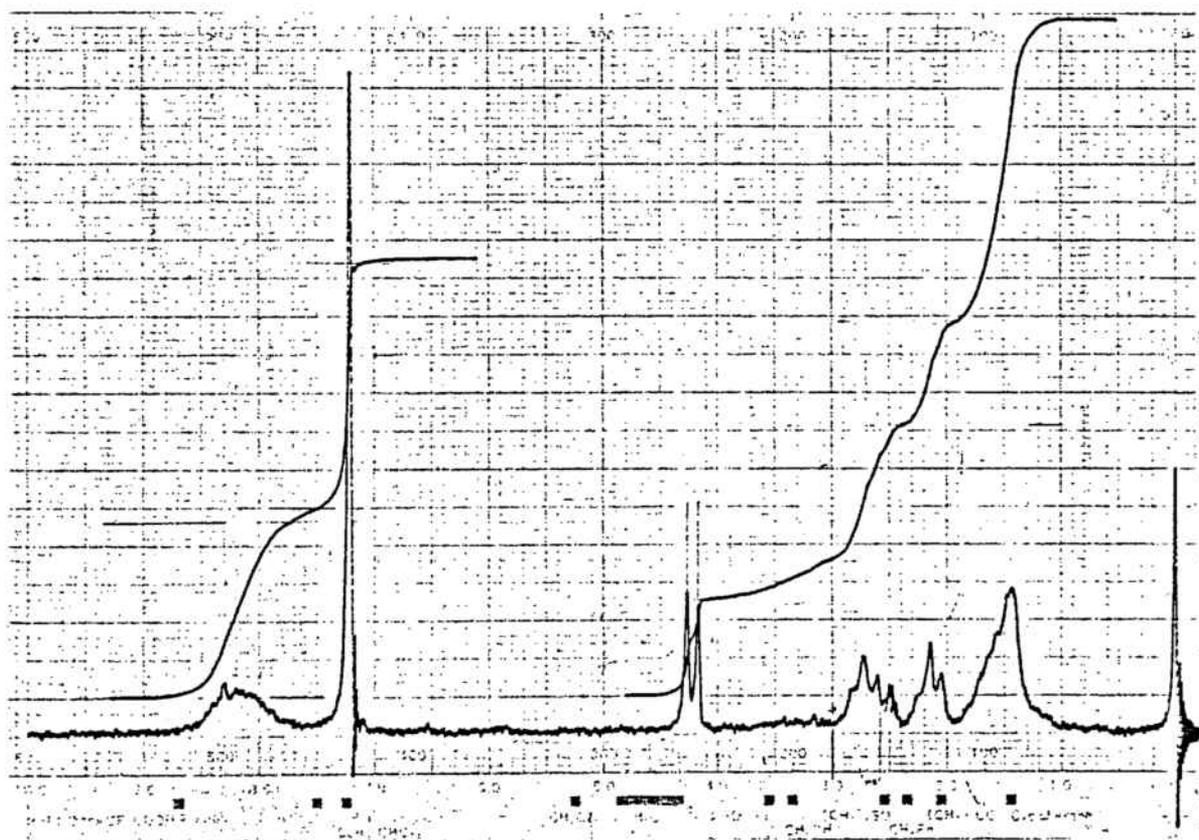
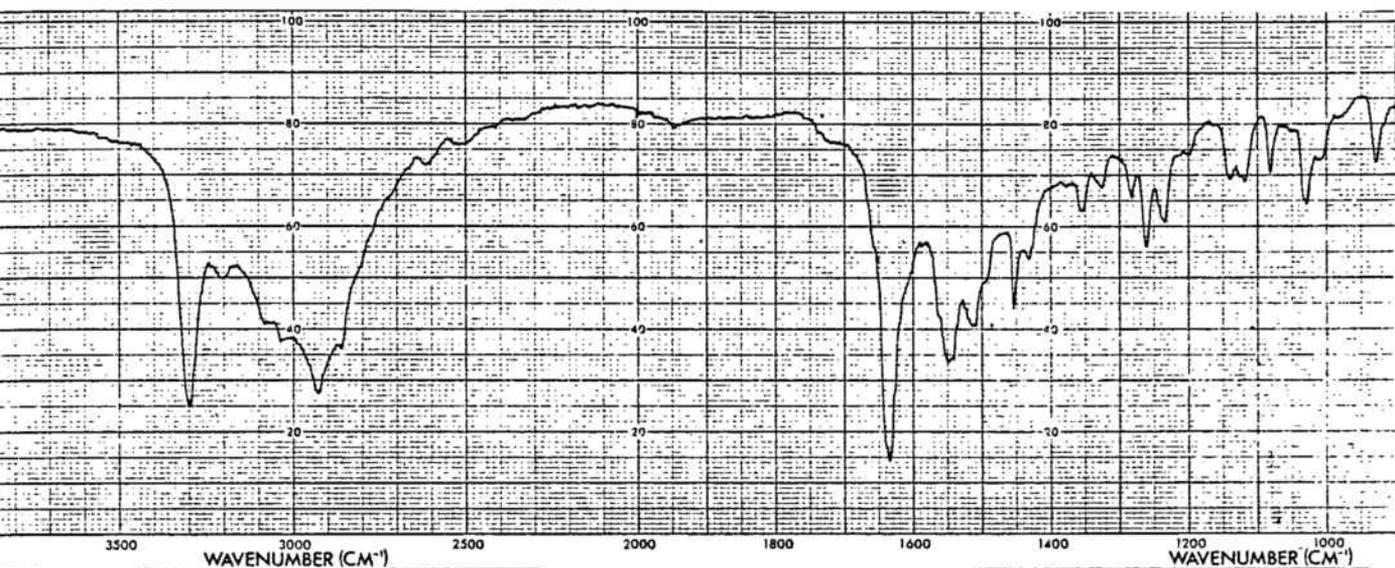
Espectros 12 y 13:

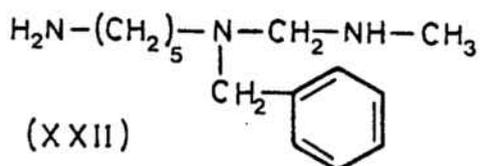
N-bencil-N-(2-piperidinilcarbonyl)  
aminometilcarbamato de metilo (XX).



Espectros 14 y 15:

Hidrocloreuro de N-bencil-6-aminohexanamida (XXI).

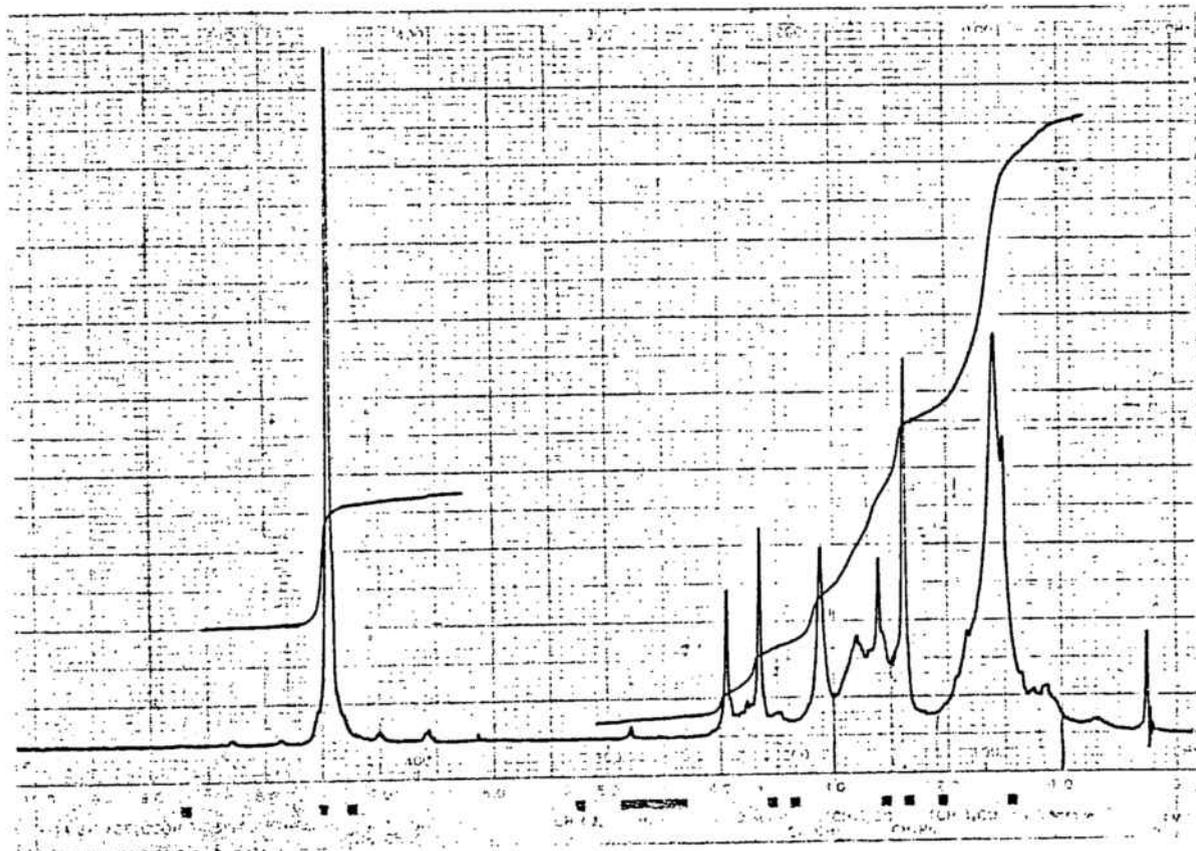
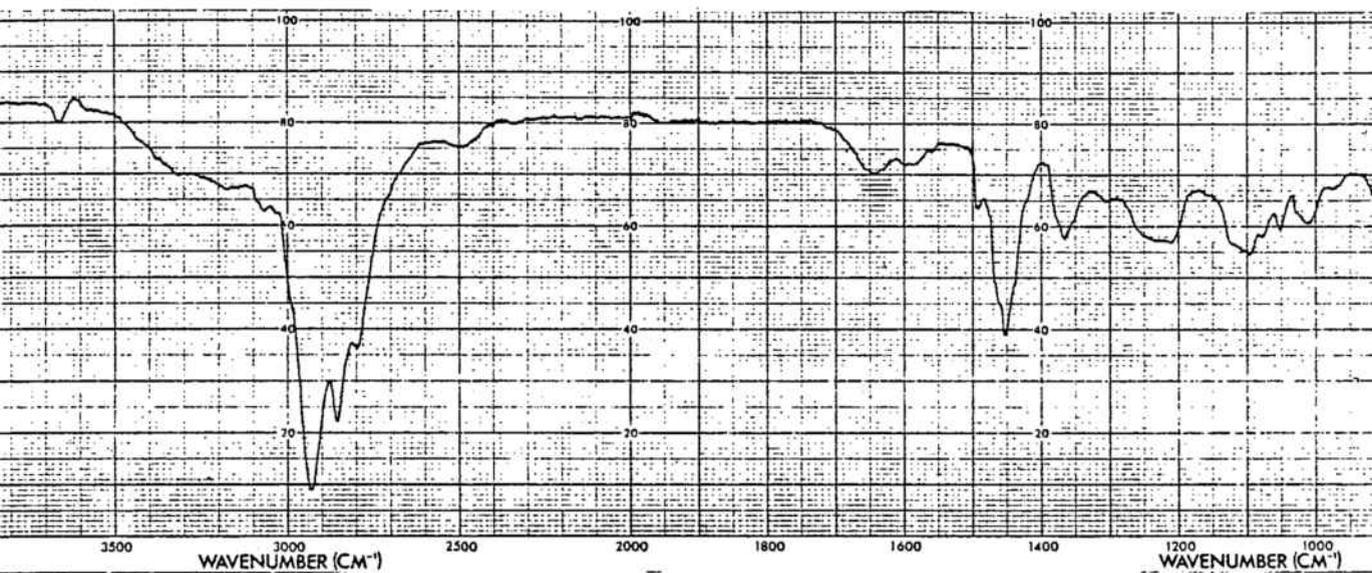




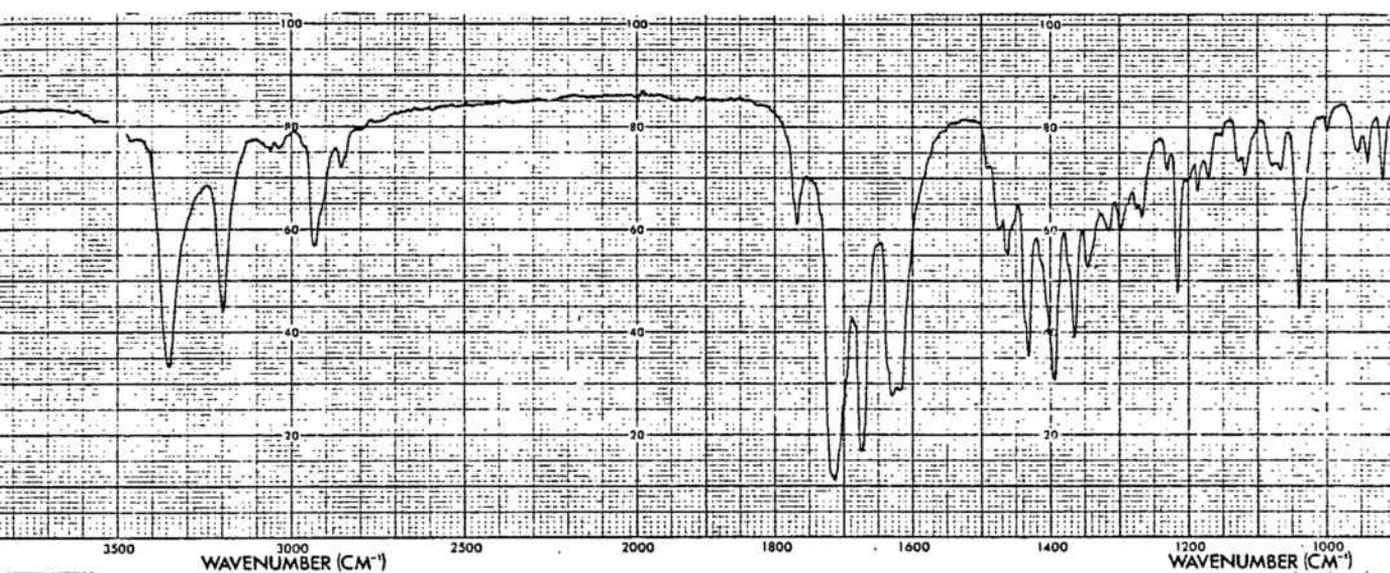
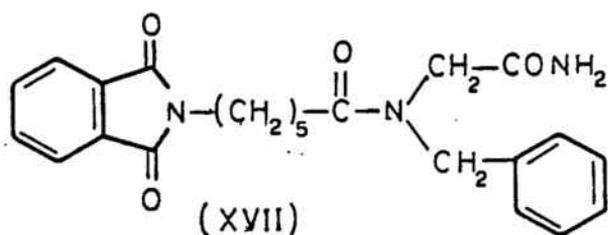
Espectros 16 y 17:

N-(6-aminohexil)-N-bencil-

N'-metilmetilendiamina (XXII).



Espectro 5: N-bencil-N-carbamoilmetil-6-ftalimido  
hexanamida (XVII).



5. CONCLUSIONES

1. Se ha realizado un exhaustivo estudio bibliográfico de los denominados adrenoceptores en sus aspectos de clasificación y distribución, así como del modelo topográfico del adrenoceptor $\alpha$ , base farmacológica de nuestro trabajo.
2. Hemos propuesto la descripción química y farmacológica de un nuevo tipo de moléculas potencialmente útiles para el marcaje selectivo del adrenoceptor $\alpha$ , con vistas a extraer conclusiones acerca de los requerimientos estructurales del mismo. Al mismo tiempo, exponemos el esquema sintético conducente a la N,N'-bis(6-metilaminometil-6-bencilaminohexil)cistamina (IX), realizando como objetivo inmediato la síntesis de un modelo más sencillo, N-(6-aminohexil)-N-bencil-N'-metilmetilendiamina (XXII), sistema de 1,1-diamina trisustituida de gran interés químico.
3. Se ha puesto a punto un nuevo método de síntesis de aminas trisustituidas asimétricamente, basado en la previa preparación de una 1,1-dicarboxamida convenientemente sustituida, degradación de Hofmann y posterior reducción.
4. Hemos obtenido la N-bencilaminoacetamida (XII) por un método alternativo al descrito en la bibliografía, presentando frente a éste ventajas de rapidez, sencillez y rendimiento.
5. Se ha comprobado que la reacción de degradación de Hofmann no se produce en estructuras tipo 1,1-aminocarboxamidas, pos-

tulándose una explicación para tal hecho.

6. Se ha realizado con resultados satisfactorios la preparación del cloruro de 6-ftalimidohexanoilo (XVI) en dos etapas a partir del ácido 6-aminohexanoico, comprobándose la facilidad de protección de aminas primarias con el grupo ftaloilo.

7. Por una reacción de acilación, se obtiene con excelentes rendimientos la N-bencil-N-carbamoilmetil-6-aminohexanamida (XVIII). Por otro lado, se comprueba la validez del método de hidracinolisis para la eliminación del grupo ftaloilo.

8. Se ha realizado, por vez primera, la reacción de degradación de Hofmann sobre 1,1-dicarboxamidas, obteniéndose con buen rendimiento el N-(6-aminohexanoil)-N-bencilaminometil carbamato de metilo (XIX). Al mismo tiempo se ha estudiado el comportamiento de este compuesto en medio ácido extrayéndose conclusiones acerca de la estabilidad del sistema 1,1-dinitrogenado en dicho medio.

9. Se ha obtenido el N-(6-aminohexil)-N-bencil-N'-metilmetilendiamina (XXII), compuesto que contiene en su estructura la agrupación de 1,1-diamina, por reducción con hidruro de aluminio y litio del 1,1-amidocarbamato (XIX). Esta reacción ha quedado pendiente de optimización, pudiendo únicamente demostrar la estabilidad de este sistema.

10. Se han obtenido e identificado por vez primera los siguientes compuestos:

- N-bencil-N-carbamoilmetil-6-ftalimidohexanamida (XVII).

- N-bencil-N-carbamoilmetil-6-aminohexanamida (XVIII).
- N-(6-aminohexanoil)-N-bencilaminometilcarbamato de metilo (XIX).
- Hidrocloruro de N-bencil-6-aminohexanamida (XXI).
- N-(6-aminohexil)-N-bencil-N'-metilmetilendiamina (XXII).

Se postula la obtención del N-bencil-N-(2-piperidinilcarbonyl)aminometilcarbamato de metilo (XX), cuyos datos de I.R. y R.M.N. concuerdan con la estructura asignada.

6. BIBLIOGRAFIA

1. N. C. Moran. "Frontiers in catecholamine research". (E. Usdin y S. H. Snyder, eds.), p. 291-294, Pergamon Press, Nueva York (1973).
2. R. P. Ahlquist, Annu. J. Physiol., 153, 586 (1948).
3. R. P. Ahlquist, J. Pharm. Sci., 55, 359 (1966).
4. D. H. Jenkinson, British Medical Bulletin, 29, 142 (1973).
5. A. M. Lands, A. Arnold, J.P. Mc Auliff, F. P. Luduena y T. G. Brown, Nature, 214, 597 (1967).
6. S. Z. Langer, Brit. J. Pharmacol., 60, 481 (1977).
7. S. Berthelsen y W. A. Pettinger, Life Sci., 21, 595 (1977).
8. J. E. S. Wikberg, Nature, 225, 164 (1978).
9. K. Starke, T. Endo y H. D. Taube, Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 291, 55 (1975).
10. J. C. Doxey, C. F. Smith y J. M. Walker, Brit. J. Pharmacol., 60, 91 (1977).
11. K. F. Rhodes y J. F. Waterfall, J. Pharm. Pharmacol., 30, 516 (1978).
12. G. M. Drew, Eur J. Pharmacol., 42, 123 (1977).
13. V. Reddy y N. C. Moran, Arch. Int. Pharmacodyn. Théor., 176, 326 (1968).
14. K. Starke, E. Borowski y T. Endo, Eur. J. Pharmacol., 34, 385 (1975).
15. E. Borowski, Neuroscience, 2, 285 (1977).
16. R. J. Summers, B. Barrot y W. J. Louis, "Recent Advances in the Pharmacology of Adrenoceptors". (E. Szabadi, C. M. Bradshaw y P. Bevan, eds.), p. 339, Manchester (1978).

17. E. M. Sheys y R. D. Green, J. Pharmacol. Exp. Ther., 180, 317 (1972).
18. K. A. Barker, B. Harper y J. E. Hugues, J. Pharm. Pharmacol., 29, 129 (1977).
19. S. M. Bentley, G. M. Drew y S. B. Whiting, Brit. J. Pharmacol. 61, 116 (1977).
20. K. Starke, H. D. Taube y E. Borowski, Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 297, 543 (1977).
21. E. H. Herman, M. H. Heiffer, G. E. Demarée y J. A. Vick, Arch. Int. Pharmacodyn. Thé., 193, 102 (1971).
22. B. Lippert y B. Belleau, "Frontiers in catecholamine research". (E. Usdin y S. H. Snyder, eds.) p.369-371, Pergamon Press, Nueva York (1973).
23. Y. Ueda, C. Melchiorre, B. Lippert, B. Belleau, S. Chona y D. J. Triggle, Farmaco Ed. Sci., 33, 479 (1978).
24. C. Melchiorre, M. Sen Yong, B. G. Benfey y B. Belleau, J. Med. Chem., 21, 1126 (1978).
25. C. Melchiorre, D. Giardina, L. Brasili y B. Belleau, Farmaco Ed. Sci., 33, 999 (1979).
26. L. W. Jones y H. F. Whalen, J. Am. Chem. Soc., 47, 1343 (1925).
27. G. Bianchetti, D. Pocar y R. Stradi, Gazz. Chim. Ital., 100, 726 (1970).
28. G. Zinner y W. Kliegel, Chem. Ber., 100, 2515 (1967).
29. H. W. Wanzlick, W. Löcher, Chem. Ber., 99, 868 (1966).
30. W. C. Hunt y E. C. Wagner, J. Org. Chem., 15, 1792 (1951).
31. A. E. Remick, "Electronic interpretations of Organic Chemistry". (John Wiley ed.), p. 27, Nueva York (1947).

32. W. Baker, W. D. Ollis y V. D. Poole, J. Chem. Soc., 307 (1949).
33. C. K. Bradsher, F. C. Brown y E. F. Sinclair, J. Am. Chem. Soc., 78, 6192 (1956).
34. J. D. Albright, F. J. Mc Evay y D. B. Moran, J. Heterocyclic Chem., 15, 881 (1978).
35. J. Taillades y A. Commeyras, Tetrahedron, 30, 2493 (1974).
36. A. L. J. Beckwith, "The Chemistry of amides". (J. Zabicky ed.) p. 119-125 (1970).
37. C. R. Hauser, H. M. Taylor y T. G. Ledford, J. Am. Chem. Soc., 1786 (1960).
38. J. Werner, J. Chem. Soc., 113, 899 (1918).
39. F. Bordwell y J. Bronnen, J. Am. Chem. Soc., 86, 4645 (1964).
40. A. Thorpe y L. Warkentin, Can. J. Chem., 51, 927 (1973).
41. E. S. Wallis y J. F. Lane, Org. React., 3, 267 (1946).
42. P. A. S. Smith, Org. React., 3, 338 (1946).
43. P. A. S. Smith, "Molecular rearrangements". (Paul de Mayo ed., Wiley-Interscience), p. 528, Nueva York (1963).
44. E. Magnien y R. Baltzly, J. Org. Chem., 23, 2029 (1958).
45. Ph. Radlick y L. R. Brown, Synthesis, 290 (1974).
46. S. Levine, J. Am. Chem. Soc., 76, 1382 (1954).
47. J. W. Barton, "Protective groups in Organic Chemistry". (J. F. W. Mcomie, ed., Plenum Press) Londres, Nueva York (1973).
48. A. K. Bose, Org. Synth. Coll. Vol. 5, 972 (1960).
49. J. C. Sheehan, D. W. Chapman y R. W. Roy, J. Am. Chem. Soc., 74, 3822 (1952).
50. A. I. Vogel, "A text-book of practical organic chemistry".

- (Logmans, Green and Co., eds.), p. 367, Londres, Nueva York, Toronto (1956).
51. F. Sonntag, Chem. Rev., 52, 258 (1953).
  52. L. M. Jackman y S. Sternhall, "Applications of nuclear magnetic resonance spectroscopy in organic chemistry" (Barton and Doering eds., Pergamon Press), p. 361 (1972).
  53. L. A. Laplanche y M. T. Rogers, J. Am. Chem. Soc., 85, 3782 (1963).
  54. B. Sunners, L. H. Piette y W. G. Schneider, Can. J. Chem., 38, 681 (1960).
  55. D. G. Kowaleski y V. J. Kowaleski, Arkiv Kemi, 16, 373 (1961).
  56. M. S. Gibson y R. W. Bradshaw, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 7, 928 (1968).
  57. J. C. Sheehan y J. J. Ryan, J. Am. Chem. Soc., 73, 1204 (1951).
  58. C. Ainsworth y M. J. Mann, J. Am. Chem. Soc., 75, 4915 (1953).
  59. G. MarcLondon y J. Jacob, Chem. Comm., 377 (1980).
  60. R. L. Augustine, "Reductions", p. 68, Marcel Dekker, Nueva York (1968).
  61. R. F. Borch, Tetrahedron Letters, 61 (1968).
  62. R. F. Borch, Tetrahedron Letters, 219 (1976).
  63. B. Weiss, J. Org. Chem., 30, 2483 (1965).