



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Nuevos análogos conformacionalmente restringidos de la metoxamina

Antonio Delgado Cirilo

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

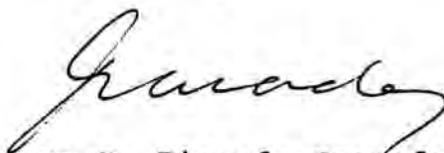
WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

FARMACIA

NUEVOS ANALOGOS CONFORMACIONALMENTE RESTRINGIDOS
DE LA METOXAMINA

Memoria presentada por Don Antonio Delgado Cirilo
para aspirar al grado de Doctor en Farmacia

Dirigida por



Dr.D. Ricardo Granados Jarque



Dr.D. David Mauleón Casellas

Barcelona, Abril de 1986

BIBLIOTECA DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA



0700084257

INDICE

1. INTRODUCCION Y OBJETIVOS	1
1.1. Métodos de estudio de la conformación activa en los fármacos flexibles	3
1.2. Métodos para la reducción de la flexibilidad conformacional	7
1.3. Objetivos de la presente Tesis	11
2. ARIL 2-PIPERIDIL METANOLES	22
2.1. Introducción	23
2.2. Síntesis del <i>eritro</i> y <i>treo</i> -(2,5-dimetoxifenil) (2-piperidil) metanol (<i>eritro-1</i> y <i>treo-1</i>)	28
2.2.1. Síntesis del 2,5-dimetoxibenzonitrilo	32
2.2.2. Condensación del nitrilo <u>14</u> con el 2-piridil litio (<u>15</u>)	35
2.2.3. Reducción de la aril piridil cetona <u>16</u>	40
2.3. Separación de los aminoalcoholes <i>eritro-1</i> y <i>treo-1</i>	42
2.4. Isomerización del aminoalcohol <i>eritro-1</i> a <i>treo-1</i>	46
2.4.1. Métodos de isomerización de aminoalcoholes vecinales	47
2.4.2. Resultados propios	51
3. 2-AMINO-1-ARILCICLOHEXANOLES	60
3.1. Introducción	61
3.2. Síntesis de los <i>trans</i> -2-amino-1-arilciclohexa- noles <u>2</u> , <u>3</u> , <u>41</u> y <u>42</u>	65
3.2.1. Síntesis del 1-fenil-7-oxabicyclo 4.1.0 hep- tano (<u>49</u>) y del 1-(2,5-dimetoxifenil)-7-oxa- bicyclo 4.1.0 heptano (<u>50</u>)	66
3.2.1.1. Obtención del 1-fenilciclohexeno (<u>47</u>) y del 1-(2,5-dimetoxifenil)ciclohexeno (<u>48</u>)	66
3.2.1.2. Epoxidación de las olefinas <u>47</u> y <u>48</u>	67
3.2.2. Reacciones de los epóxidos <u>49</u> y <u>50</u> con nucleófilos	74
3.2.2.1. Reacción con isopropilamina	76
3.2.2.2. Reacción con azida sódica	77

3.2.3. Intentos de obtención regio y estereoselectiva de los aminoalcoholes <i>trans</i> - <u>2</u> y <i>trans</i> - <u>41</u>	83
3.3. Síntesis de los <i>cis</i> -2-amino-1-arilciclohexanoles <u>2</u> , <u>3</u> , <u>41</u> y <u>42</u>	87
3.3.1. Intentos de isomerización de <i>trans</i> -2-amino-1-arilciclohexanoles	87
3.3.2. Vías alternativas conducentes a <i>cis</i> -2-amino-1-arilciclohexanoles	92
3.3.2.1. Reacción del mesilato <i>trans</i> - <u>69</u> con azida sódica	92
3.3.2.2. Reacción del hidrobromuro de la 2-amino-ciclohexanona con derivados organometálicos.	95
3.3.3. Obtención de los derivados <i>N</i> -isopropilados <i>cis</i> - <u>3</u> y <i>cis</i> - <u>42</u>	99
3.4. Estudio conformacional de los aminoalcoholes <i>cis</i> y <i>trans</i> - <u>2</u> , <u>3</u> , <u>41</u> y <u>42</u>	100
3.4.1. <i>cis</i> -2-Amino-1-arilciclohexanoles	106
3.4.2. <i>trans</i> -2-Amino-1-arilciclohexanoles	108
3.4.3. Aportación de la espectroscopía de ¹³ CRMN al estudio conformacional de los 2-amino-1-arilciclohexanoles	113
4. 2-AMINOTETRAHIDRO-1-NAFTOLES	117
4.1. Introducción	118
4.2. Planteamiento sintético de los 2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftoles	128
4.2.1. Síntesis de las tetralonas de partida <u>100a-c</u>	128
4.3. Introducción del átomo de nitrógeno en posición 2 de las tetralonas <u>100</u>	132
4.3.1. Reacción de nitrosación	133
4.3.1.1. Reducción de las hidroximinotetralonas <u>108</u>	135
4.3.2. Reacción de transposición de Neber	140
4.4. Síntesis de los <i>trans</i> -2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftoles <i>trans</i> - <u>94</u> y <i>trans</i> - <u>96</u>	143
4.4.1. Reducción e hidrólisis alcalina de las acetamidotetralonas <u>101a</u> y <u>101b</u>	145

4.4.2.	Reducción de los hidrocloruros <u>104a</u> y <u>104b</u> . . .	150
4.5.	Reducción de la 2-acetamido-5,8-dimetoxi-1-tetralona	151
4.5.1.	Reducción con borohidruro sódico	151
4.5.2.	Hidrogenación catalítica e hidrólisis alcalina de la acetamidotetralona <u>101c</u>	156
4.6.	Síntesis de los <i>cis</i> -2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftoles	164
4.6.1.	Apertura de aziridinas en medio ácido	165
4.6.2.	Isomerización de acetamidoalcoholes de estereoquímica <i>trans</i>	167
4.7.	Confirmación de la estereoquímica de los aminoalcoholes <i>cis</i> y <i>trans</i> - <u>4</u> , <u>94</u> y <u>96</u> . Formación de tetrahidronafto 2,1- <i>d</i> oxazol-2-onas	170
4.8.	Síntesis de los <i>N</i> -isopropilaminoalcoholes <i>cis</i> y <i>trans</i> - <u>5</u> , <u>95</u> y <u>97</u>	174
4.9.	Estudio conformacional de los 2-aminotetrahidro-1-naftoles	176
5.	VALORACION FARMACOLOGICA Y DISCUSION DE RESULTADOS .	185
5.1.	Introducción	186
5.2.	Estudio del agonismo α adrenérgico	187
5.3.	Estudio del antagonismo β adrenérgico	199
6.	PARTE EXPERIMENTAL	209
6.1.	Datos generales	210
6.2.	Aril 2-piperidil metanoles	212
6.2.1.	1,4-Dimetoxi-2-yodobenceno (<u>19</u>).	212
6.2.2.	2,5-Dimetoxibenzonitrilo (<u>14</u>)	212
6.2.3.	2,5-Dimetoxifenil 2-piridil cetona	213
6.2.4.	Reducción del hidrocloruro de la 2,5-dimetoxifenil 2-piridil cetona	213
6.2.5.	<i>eritro</i> y <i>treo</i> -(<i>N</i> -Acetil-2-piperidil) (2,5-dimetoxifenil) metanol (<i>eritro</i> - <u>29</u> y <i>treo</i> - <u>29</u>) . . .	214
6.2.5.1.	Acetilación de la mezcla de aminoalcoholes <i>eritro</i> y <i>treo</i> - <u>1</u>	214
6.2.5.2.	Isomerización de <i>eritro</i> - <u>29</u> y <i>treo</i> - <u>29</u> . . .	215
6.2.6.	Hidrocloruro del acetato de <i>treo</i> -2,5-dimetoxi-	

α -(2-piperidil)bencilo (<i>treo</i> - <u>35</u>)	216
6.2.7. Hidrocloruro del acetato de <i>eritro</i> -2,5-dime- toxi- α -(2-piperidil)bencilo (<i>eritro</i> - <u>35</u>)	216
6.2.8. <i>eritro</i> -(2,5-Dimetoxifenil)(2-piperidil) metanol (<i>eritro</i> - <u>1</u>)	217
6.2.9. <i>treo</i> -(2,5-Dimetoxifenil)(2-piperidil) metanol (<i>treo</i> - <u>1</u>)	218
6.3. 2-Amino-1-arilciclohexanoles	220
6.3.1. 1-Fenilciclohexanol (<u>45</u>)	220
6.3.2. 1-Fenilciclohexeno (<u>47</u>)	220
6.3.3. 2-Bromo-1,4-dimetoxibenceno (<u>44</u>)	221
6.3.3.1. 2-Bromohidroquinona	221
6.3.3.2. Metilación de la 2-bromohidroquinona	222
6.3.4. 1-(2,5-Dimetoxifenil)ciclohexeno (<u>48</u>)	222
6.3.5. 1-Fenil-7-oxabicyclo 4.1.0 heptano (<u>49</u>)	223
6.3.6. 1-(2,5-Dimetoxifenil)-7-oxabicyclo 4.1.0 heptano (<u>50</u>)	224
6.3.7. <i>trans</i> -1-Fenil-2-isopropilaminociclohexanol (<i>trans</i> - <u>42</u>)	225
6.3.8. <i>trans</i> -1-(2,5-Dimetoxifenil)-2-isopropilamino- ciclohexanol (<i>trans</i> - <u>3</u>)	226
6.3.9. <i>trans</i> -2-Amino-1-fenilciclohexanol (<i>trans</i> - <u>41</u>)	228
6.3.10. <i>trans</i> -2-Amino-1-(2,5-dimetoxifenil)ciclo- hexanol (<i>trans</i> - <u>2</u>)	229
6.3.11. <i>trans</i> -1-Fenil-1,2-ciclohexanodiol (<i>trans</i> - <u>52</u>)	232
6.3.12. Metanosulfonato de <i>trans</i> -2-fenil-2-hidroxici- clohexilo (<i>trans</i> - <u>69</u>)	232
6.3.13. Metanosulfonato de <i>cis</i> -2-fenil-2-hidroxici- clohexilo (<i>cis</i> - <u>69</u>)	233
6.3.14. Reacción del mesilato <i>cis</i> - <u>69</u> con azida sódica	233
6.3.15. Reacción del mesilato <i>trans</i> - <u>69</u> con azida sódica	234
6.3.16. 2-Bromociclohexanona (<u>84</u>)	235
6.3.17. 2-Ftalimidociclohexanona (<u>85</u>)	235
6.3.18. Hidrobromuro de la 2-aminociclohexanona (<u>83</u>)	236
6.3.19. <i>cis</i> -2-Amino-1-fenilciclohexanol (<i>cis</i> - <u>41</u>)	236

6.3.20.	<i>cis</i> -1-(2,5-Dimetoxifenil)-2-aminociclohexanol (<i>cis</i> -2)	237
6.3.21.	<i>cis</i> -1-Fenil-2-isopropilaminociclohexanol (<i>cis</i> -42)	239
6.3.22.	<i>cis</i> -1-(2,5-Dimetoxifenil)-2-isopropilaminociclohexanol (<i>cis</i> -3)	239
6.4.	2-Aminotetrahidro-1-naftoles	241
6.4.1.	5-Metoxi-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1-naftalenona (100b)	241
	a) Acido 4-(<i>o</i> -hidroxifenil)butírico (107)	241
	b) 5-Hidroxi-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1-naftalenona (100d)	242
	c) Metilación de la 5-hidroxi-1-tetralona	242
6.4.2.	5,8-Dimetoxi-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1-naftalenona (100c)	243
	a) Acido β-(2,5-dimetoxibenzoil)propiónico (105)	243
	b) Acido γ-(2,5-dimetoxifenil)butírico (106)	244
	c) Ciclación del ácido butírico 106	244
6.4.3.	2-Hidroximino-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1-naftalenona (108a)	245
6.4.4.	2-Hidroximino-5-metoxi-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1-naftalenona (108b)	245
6.4.5.	2-Hidroximino-5,8-dimetoxi-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1-naftalenona (108c)	246
6.4.6.	2-Acetamido-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1-naftalenonas	247
6.4.6.1.	2-Acetamido-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1-naftalenona (101a)	247
6.4.6.2.	2-Acetamido-5-metoxi-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1-naftalenona (101b)	248
6.4.6.3.	2-Acetamido-5,8-dimetoxi-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1-naftalenona (101c)	248
6.4.7.	<i>trans</i> -2-Acetamido-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol (<i>trans</i> -102a)	249
6.4.8.	<i>trans</i> -2-Acetamido-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol (<i>trans</i> -102b)	250
6.4.9.	Reducción de la 2-acetamido-5,8-dimetoxi-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1-naftalenona (101c)	250
6.4.9.1.	Reducción con borohidruro sódico	250

6.4.9.2. Hidrogenación catalítica	252
6.4.10. Oxima de la 3,4-dihidro-2H-1-naftalenona (<u>113a</u>)	252
6.4.11. Oxima de la 5-metoxi-3,4-dihidro-2H-1- naftalenona (<u>113b</u>)	253
6.4.12. O-p-Toluenosulfonato de la 3,4-dihidro-2H- 1-naftalenoxima (<u>103a</u>)	253
6.4.13. O-p-Toluenosulfonato de la 5-metoxi-3,4- dihidro-2H-1-naftalenoxima (<u>103b</u>)	254
6.4.14. Hidrocloruro de la 2-amino-3,4-dihidro-2H- 1-naftalenona (<u>104a</u>)	254
6.4.15. Hidrocloruro de la 2-amino-5-metoxi-3,4- dihidro-2H-1-naftalenona (<u>104b</u>)	255
6.4.16. Hidrocloruro de la 2-amino-5,8-dimetoxi- 3,4-dihidro-2H-1-naftalenona (<u>104c</u>)	255
6.4.17. <i>trans</i> -2-Aminotetrahidro-1-naftoles	256
6.4.17.1. <i>trans</i> -2-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-1-naf- tol (<i>trans</i> - <u>96</u>)	257
6.4.17.2. <i>trans</i> -2-Amino-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro- 1-naftol (<i>trans</i> - <u>94</u>)	258
6.4.17.3. <i>trans</i> -2-Amino-5,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetra- hidro-1-naftol (<i>trans</i> - <u>4</u>)	260
6.4.18. <i>cis</i> -2-Aminotetrahidro-1-naftoles	260
6.4.18.1. <i>cis</i> -2-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol (<i>cis</i> - <u>96</u>)	262
6.4.18.2. <i>cis</i> -2-Amino-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro- 1-naftol (<i>cis</i> - <u>94</u>)	262
6.4.19. <i>cis</i> -2-Amino-5,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro- 1-naftol (<i>cis</i> - <u>4</u>)	264
6.4.19.1. Hidrólisis ácida del acetamidotetralol <i>trans</i> - <u>102c</u>	264
6.4.19.2. Hidrólisis alcalina del acetamidotetralol <i>cis</i> - <u>102c</u>	264
6.4.19.3. Hidrólisis alcalina del 2-metilnafto 2,1-d oxazol <u>117</u>	265
6.4.19.4. Reducción del hidrocloruro <u>104c</u>	265

6.4.20. Tetrahidronafto 2,1- <i>d</i> oxazol-2-onas	265
6.4.20.1. <i>cis</i> -3a,4,5,9b-Tetrahidro-3 <i>H</i> -nafto 2,1- <i>d</i> - oxazol-2-ona (<i>cis</i> - <u>128</u>)	266
6.4.20.2. <i>trans</i> -3a,4,5,9b-Tetrahidro-3 <i>H</i> -nafto 2,1- <i>d</i> - oxazol-2-ona (<i>trans</i> - <u>128</u>)	266
6.4.20.3. <i>cis</i> -6-Metoxi-3a,4,5,9b-tetrahidro-3 <i>H</i> - nafto 2,1- <i>d</i> oxazol-2-ona (<i>cis</i> - <u>129</u>)	267
6.4.20.4. <i>trans</i> -6-Metoxi-3a,4,5,9b-tetrahidro-3 <i>H</i> - nafto 2,1- <i>d</i> oxazol-2-ona (<i>trans</i> - <u>129</u>)	267
6.4.20.5. <i>cis</i> -6,9-Dimetoxi-3a,4,5,9b-tetrahidro-3 <i>H</i> - nafto 2,1- <i>d</i> oxazol-2-ona (<i>cis</i> - <u>130</u>)	268
6.4.20.6. <i>trans</i> -6,9-Dimetoxi-3a,4,5,9b-tetrahidro- 3 <i>H</i> -nafto 2,1- <i>d</i> oxazol-2-ona (<i>trans</i> - <u>130</u>)	268
6.4.21. Isopropilderivados por alquilación reductora de 2-aminotetraloles	269
6.4.21.1. <i>cis</i> -2-Isopropilamino-5,8-dimetoxi- 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol (<i>cis</i> - <u>5</u>)	270
6.4.21.2. <i>trans</i> -2-Isopropilamino-5,8-dimetoxi- 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol (<i>trans</i> - <u>5</u>)	270
6.4.21.3. <i>cis</i> -2-Isopropilamino-5-metoxi-1,2,3,4- tetrahidro-1-naftol (<i>cis</i> - <u>95</u>)	272
6.4.21.4. <i>trans</i> -2-Isopropilamino-5-metoxi- 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol (<i>trans</i> - <u>95</u>)	272
6.4.21.5. <i>cis</i> -2-Isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidro- 1-naftol (<i>cis</i> - <u>97</u>)	274
6.4.21.6. <i>trans</i> -2-Isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidro- 1-naftol (<i>trans</i> - <u>97</u>)	274
6.4.22. 2-Amino-5,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro- naftaleno (<u>90a</u>)	276
6.4.23. 2-Isopropilamino-5,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetra- hidronaftaleno (<u>98</u>)	276
6.5. Métodos de valoración farmacológica	278
6.5.1. Agonismo α en conducto deferente de rata	278
6.5.2. Agonismo α en aorta de cobaya	278
6.5.3. Antagonismo β_2 en tráquea de cobaya	279
6.5.4. Antagonismo β_1 en aurícula izquierda de	

cobaya	280
6.5.5. Potenciación de la respuesta a la (-)noradrenalina en conducto deferente de rata reserpinizada	281
7. CONCLUSIONES	282
8. BIBLIOGRAFIA	290

1. INTRODUCCION Y OBJETIVOS

Uno de los objetivos principales de la Química Farmacéutica consiste en la interpretación de las interacciones que tienen lugar a nivel molecular entre los fármacos y sus receptores. En sentido estricto, un estudio de estas características requeriría del conocimiento detallado no tan sólo de la estructura del fármaco sino también de aquellas porciones de la macromolécula receptora sobre las que ha de interaccionar el mismo. Sin embargo, puesto que en la actualidad se carece, en la mayoría de los casos, de datos concretos acerca de la naturaleza tridimensional de los receptores, una aproximación adecuada para el estudio de las interacciones fármaco-receptor consiste en la determinación indirecta de los requisitos estereoquímicos de la unión a través de la capacidad mostrada por los distintos estereoisómeros de un fármaco o biomolécula determinada para desencadenar una respuesta fisiológica concreta.

Puesto que la mayor parte de los receptores muestran un elevado grado de estereoselectividad* frente a isómeros

* Se entiende por "estereoselectividad" de un receptor la capacidad del mismo para unirse con distinta afinidad a diferentes estereoisómeros de un mismo ligando.

ópticos y geométricos, no es de extrañar que también posean selectividad conformacional. Se acepta que la isomería conformacional en los fármacos de estructura flexible puede jugar un papel determinante en la interacción de los mismos con sus correspondientes receptores. En el complejo fármaco-receptor, una y otra entidad adoptarían una conformación fija, mutuamente complementaria en sus grupos funcionales y no necesariamente semejante al conformero más abundante de cada molécula por separado, ya que parte de la energía de interacción puede destinarse a forzar un cambio conformacional. En este contexto, el estudio de la conformación activa** de fármacos flexibles constituye uno de los campos de investigación más fructíferos dentro de la Química Farmacéutica en los últimos años. A continuación expondremos brevemente las distintas estrategias mediante las que se ha abordado el problema, dado que no es posible un estudio conformacional directo del complejo fármaco-receptor.

1.1. Métodos de estudio de la conformación activa en los fármacos flexibles

a) Cálculos teóricos de orbitales moleculares

Entre los métodos de estudio encaminados al establecimiento de la selectividad conformacional de los receptores cabe señalar los basados en el cálculo de la energía correspondiente a diferentes conformeros de la molécula aislada ("en el vacío") a través de sus orbitales moleculares. Se ha sugerido¹ que la geometría de energía mínima en una serie de fármacos estructuralmente relacionados, determinada mediante cálculos de orbitales moleculares, puede correlacionarse con los datos de su potencia relativa sobre un sistema biológico adecuado, de forma que se obtenga una representación "comple-

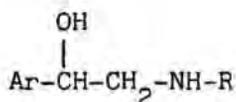
* Se ha dado el nombre de "conformación activa" de un fármaco a aquella que adopta una vez se ha unido al receptor.

mentaria" de las características tridimensionales del receptor. Los trabajos en el campo de los fármacos adrenérgicos son bastante numerosos y consisten, principalmente, en la determinación de aquellas conformaciones de energía mínima para las moléculas de neurotransmisores, agonistas y antagonistas relacionados, seguida de una comparación de los resultados obtenidos con su potencia farmacológica. Uno de los primeros estudios en este área se debe a Kier, quien calculó los diagramas de energía conformacional para la efedrina, pseudoefedrina² y noradrenalina³. Posteriormente, amplió el estudio a otros fármacos relacionados (agonistas y antagonistas adrenérgicos α y β_1 diversos) lo que permitió, por superposición de las distintas conformaciones de energía mínima obtenidas, proponer un modelo hipotético para el receptor adrenérgico α^4 .

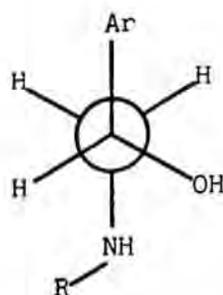
b) Métodos físicos

Desde un principio se han reconocido las posibilidades que ofrece el análisis cristalográfico por rayos X para la determinación de la conformación de una molécula. Puesto que ésta se encuentra firmemente empaquetada en el cristal, el método permite la determinación de las coordenadas espaciales de cada uno de sus átomos (excepto los de hidrógeno). La conformación queda así perfectamente definida, aunque con el problema de tratarse de una determinación en el estado sólido, en el que las fuertes interacciones de la red cristalina pueden alterar en gran medida el equilibrio conformacional de la molécula y favorecer extraordinariamente una conformación que, en disolución, no sería mayoritaria. No obstante, el método se ha aplicado a numerosas sales de compuestos adrenérgicos con estructura de ariletanolamina, tanto agonistas como bloqueadores. En general, siempre se encuentra una misma conformación, en la que los grupos NH-R y Ar guardan una relación *anti* y los grupos NH-R y OH se hallan sesgados^{4,5} (Esquema 1.1).

Otro de los métodos físicos de aplicación general para la determinación conformacional es la espectroscopía de RMN. Su principal ventaja reside en permitir el estudio de los



Fórmula general de una molécula
adrenérgica (ariletanolamina)
flexible.



Conformación más estable
(Rayos X)

(Esquema 1.1)

compuestos en disolución (las bases en disolventes apolares y las sales en agua o dimetilsulfóxido deuterados) y, por lo tanto, tiene en cuenta los efectos conformacionales que pueda ejercer el medio aunque, por supuesto, no el receptor farmacológico. Los estudios realizados en este campo son también muy numerosos. Así, se han determinado conformaciones para la dopamina^{5d} y otras catecolaminas^{5a,6,7}, para los estereoisómeros efedrina y pseudoefedrina⁸, para bloqueadores y agonistas $\beta^{5b,c}$, etc. En general, aunque la conformación determinada por rayos X continúa siendo abundante en disolución, se observa una mayor movilidad de los enlaces, lo que hace posible la existencia de otras conformaciones distintas de la antes mencionada, que pueden llegar incluso a ser las mayoritarias^{5c}.

En resumen, tanto los datos espectroscópicos y físicos de la mayor parte de fármacos adrenérgicos como los cálculos de orbitales moleculares, vienen a indicar la existencia de un equilibrio conformacional en el que parece predominar aquella conformación en la que los grupos Ar y NH-R se hallan en disposición *anti* (OH y NH-R sesgados). Aunque no se ha podido establecer con seguridad cuál es la conformación alrededor del enlace Ar-CHOH, la posición del anillo aromático (coplanar o no con la cadena lateral) parece ejercer una influencia capital sobre la actividad o la selectividad del compuesto, aspecto éste sobre el que volveremos

más adelante.

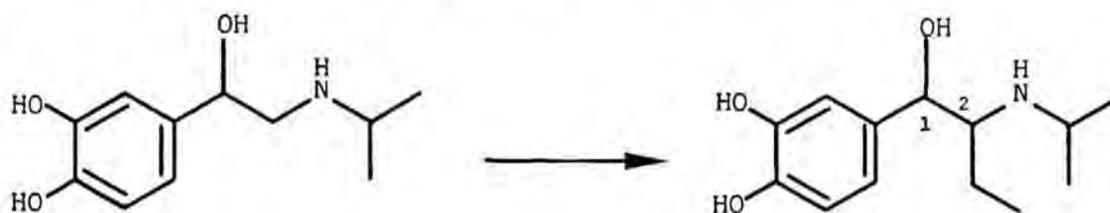
Todos los estudios a los que acabamos de referirnos adolecen de un inconveniente inherente al propio método, consistente en que la conformación predominante de una molécula en disolución o en estado sólido no es necesariamente la misma que se requiere para su interacción con el receptor^{9,10}. Así, dicha conformación, tanto en las zonas relativamente lipófilas de las proximidades del receptor (constituyentes de la denominada "biofase"^{11,12}), como en los alrededores del propio centro activo (para el que no se descarta un entorno de naturaleza no acuosa) puede ser completamente diferente de la predominante en disolución^{10,13}. Este problema se agrava especialmente en moléculas flexibles tales como las de los fármacos adrenérgicos, con barreras conformacionales pequeñas y fácilmente superables con sólo una fracción de la energía desprendida en la interacción fármaco-receptor. Así pues, por perfecto que sea, el conocimiento del equilibrio conformacional para el fármaco aislado no permite una extrapolación directa de su "conformación activa". Se requiere, por tanto, un nuevo método experimental de carácter general gracias a la cual exista la posibilidad de determinar con un grado de certeza apreciable la conformación activa en los fármacos flexibles. Tal metodología se basa en el desarrollo y estudio de las relaciones estereoquímica-actividad de análogos conformacionalmente restringidos de las correspondientes moléculas flexibles, en los que las posibilidades de variación conformacional quedan parcial o totalmente eliminadas. Por otra parte, cuando una misma molécula flexible es capaz de actuar simultáneamente sobre varios subtipos de receptores de un mismo sistema fisiológico, tal y como ocurre en muchos fármacos activos sobre el sistema adrenérgico, la aplicación de esta metodología puede conducir, además, al establecimiento de relaciones conformación-selectividad, que pueden considerarse un caso particular de las relaciones estructura-actividad, aunque con un contenido de información estructu-

ral acerca del receptor mucho más rico.

1.2. Métodos para la reducción de la flexibilidad conformacional

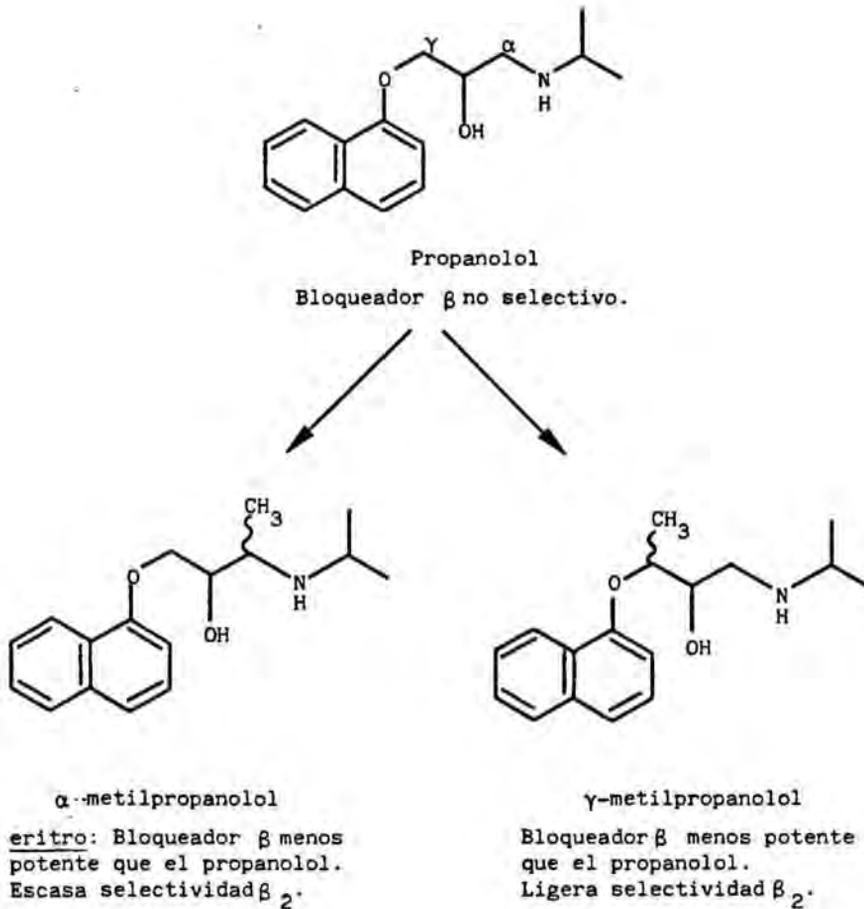
Entre las diversas estrategias que permiten el control conformacional de moléculas flexibles por introducción de elementos de restricción conformacional pueden citarse:

a) Factores estéreos: Se basan en la rotación restringida creada alrededor de un enlace por introducción de grupos voluminosos sobre alguno de los átomos que lo forman. Se acepta que el volumen del sustituyente desestabiliza alguna de las conformaciones y decanta el equilibrio hacia otras; puesto que la introducción del sustituyente suele dar lugar a un nuevo centro asimétrico, se originan pares de diastereómeros cuya acción biológica puede ser distinta. En el contexto de los fármacos adrenérgicos, este método se ha empleado con bastante profusión, aunque con diversa fortuna, para la elaboración de ariletanolaminas o ariloxipropanolaminas sustituidas en la cadena lateral con grupos alquilo sencillos, como metilo o etilo. Tal es el caso de la isoetarina¹⁴, análogo de la isoprenalina en el que se ha introducido un grupo etilo sobre la posición α de la cadena lateral, o los derivados metilados del propanolol en las posiciones α o γ ¹⁵ (Esquema 1.2).



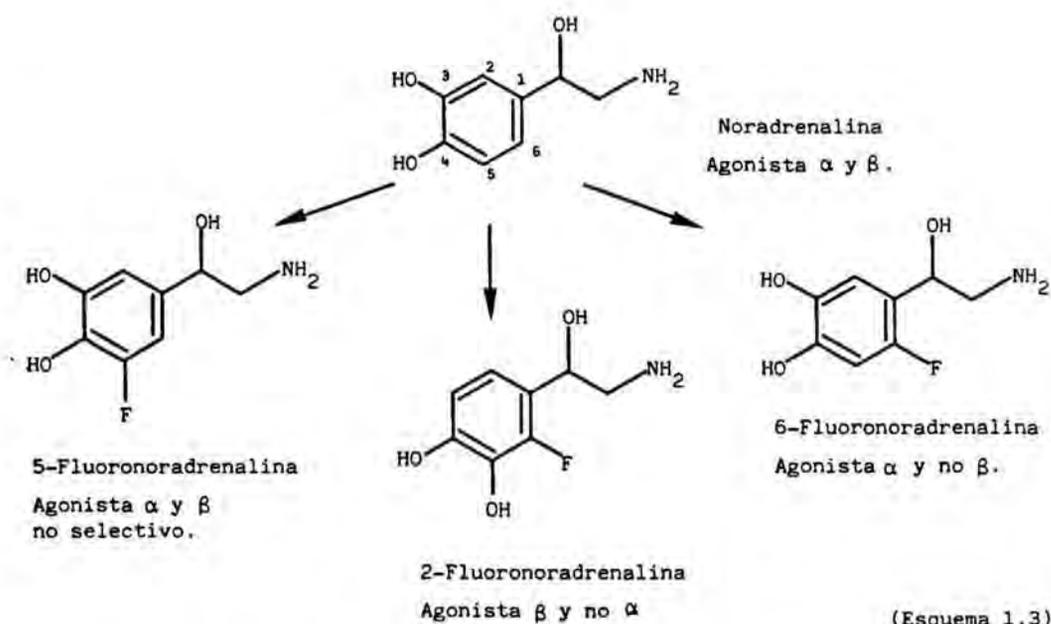
(+) Isoprenalina
Agonista β no selectivo.

Isoetarina
(-) eritro: 1R,2S: agonista β_2 selectivo.



(Esquema 1.2)

b) Bioisostería : Existen pocos ejemplos en la literatura química en los que se apliquen los principios de la bioisostería para el establecimiento de las relaciones conformación-selectividad. No obstante, se han descrito recientemente^{16, 17} diversos análogos de la noradrenalina resultantes de la sustitución de los átomos de hidrógeno del anillo aromático por átomos de flúor (Esquema 1.3). Los autores del trabajo atribuyen el agonismo selectivo mostrado por dos de las tres fluoronoradrenalinas isómeras resultantes a la distinta orientación que adopta en cada caso el anillo aromático con respecto a la cadena de etanolamina. Dichas orientaciones estarán controladas por las fuerzas repulsivas a que daría lugar la interacción entre el grupo hidroxilo bencílico y el átomo de flúor introducido



sobre el anillo aromático. Cuando el átomo de flúor se halla en posición 2 ó 6, queda eliminada una de las dos disposiciones coplanares posibles para dicho anillo, mientras que en el fluoroderivado no selectivo ambas conformaciones tendrían una energía similar.

c) Empleo de dobles enlaces: La introducción de dobles enlaces en una molécula flexible permite fijar las posiciones relativas de aquellos grupos o átomos supuestamente implicados en la interacción con el receptor. Si bien mediante esta modificación puede reducirse notablemente la flexibilidad conformacional sin introducción de átomos adicionales sobre la molécula original, el cambio de una hibridación sp^3 a una sp^2 puede alterar sustancialmente las distancias interatómicas existentes originalmente en la molécula flexible, lo que deberá tenerse en cuenta para la correcta interpretación de las interacciones fármaco-receptor. No obstante, a pesar de las limitaciones señaladas, este método de control conformacional se ha aplicado con éxito en diversos campos de la Química Farmacéutica, tales como en el de los tranquilizantes¹⁸, algunos antidepresivos¹⁹, análogos del neurotransmisor GABA²⁰ y en el desarrollo de nuevos

estrógenos derivados del estilbena²¹. En la cadena lateral de los fármacos adrenérgicos este método no resulta posible, dada la naturaleza enólica de los compuestos resultantes.

d) Análogos cíclicos: La transformación de moléculas flexibles en análogos conformacionalmente restringidos mediante formación de ciclos constituye una de las estrategias más empleadas en el control de la flexibilidad conformacional de los fármacos. De este modo, resulta posible la obtención de estructuras rígidas o semirrígidas en las que los distintos grupos funcionales de la molécula original adquieren una relación espacial fija, al convertirse algunas de sus posibles conformaciones en configuraciones. Ello puede aportar datos acerca de la conformación activa así como de las barreras energéticas conformacionales implicadas en la interacción fármaco-receptor.

La formación de análogos cíclicos, no obstante, no está exenta de problemas. En primer lugar, resulta materialmente imposible llevar a cabo una modificación molecular de este tipo sin que se alteren algunas de las propiedades físico-químicas del fármaco original. Basta tener en cuenta que la formación de una estructura cíclica lleva consigo la incorporación de nuevos átomos y enlaces que pueden impartir a la molécula resultante distintas propiedades (coeficiente de reparto, polaridad, etc.), que deberán tenerse en consideración para la correcta interpretación de los datos biológicos^{22,23}. Por otra parte, al relacionar la isomería conformacional con la actividad biológica mediante el empleo de análogos cíclicos hay que tener en cuenta que una rigidez excesiva puede impedir el cambio conformacional necesario que requiere toda interacción con un receptor biológico. Es decir, los análogos "demasiado rígidos" pueden no ser modelos adecuados por cuanto que carecen de la flexibilidad mínima necesaria para su acoplamiento con el receptor²⁴.

Existen numerosos ejemplos en la bibliografía en los que se hace uso de análogos cíclicos. Así, esta estrategia

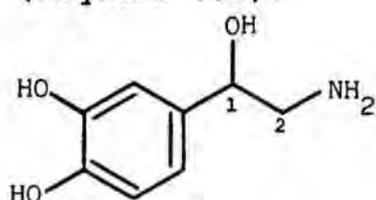
se ha aplicado al estudio de los requerimientos conformacionales y estereoquímicos de receptores tales como los de la acetilcolina²⁵, noradrenalina²⁶, dopamina²⁷, triptamina²⁸, histamina²⁹, GABA³⁰, ácido glutámico³¹, anfetamina³², diversos aminoácidos³³, alucinógenos³⁴, neurolépticos³⁵ y morfinomiméticos³⁶.

1.3. Objetivos de la presente Tesis

En relación con lo que acabamos de exponer, una de las líneas de investigación de nuestro Departamento durante los últimos años ha consistido en la síntesis y valoración farmacológica de compuestos cíclicos estereoisómeros que puedan considerarse análogos rígidos o semirrígidos de fármacos activos sobre los receptores adrenérgicos α y β , dedicando una especial atención a las relaciones que puedan derivarse entre la estereoquímica de cada compuesto y su selectividad sobre los receptores α , β_1 y β_2 . En efecto, aunque la hipótesis más generalmente aceptada respecto a la selectividad en los fármacos agonistas o bloqueadores adrenérgicos solamente tiene en consideración diferencias de tipo estructural y funcional, es muy probable que los receptores α y β (o β_1 y β_2) se diferencien fundamentalmente en sus características estereas, reflejadas en la conformación del fármaco que induce la actividad. Si eso fuera así, el diseño de moléculas conformacionalmente restringidas en las cuales se incorporen por separado las características tridimensionales de cada una de las conformaciones activas deberá permitir la preparación de nuevos fármacos dotados de elevada selectividad, lo que conduciría a agentes terapéuticos de aplicación más específica que los actualmente empleados.

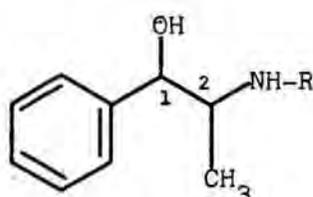
De entre las distintas moléculas activas sobre los receptores adrenérgicos, nuestra atención se ha centrado en una familia estructural cuya acción adrenérgica se ha establecido firmemente: las ariletanolaminas³⁷. La propia noradrenalina, catecolamina que actúa como neurotransmisor natural en el sistema adrenérgico, pertenece a esta clase

estructural. No obstante, existen otros compuestos, tanto naturales como sintéticos, cuya acción adrenérgica directa se halla bien establecida y que carecen de los grupos hidroxilo fenólicos que caracterizan a las catecolaminas neurotransmisoras. Tres de estos compuestos, conocidos desde antiguo, son el alcaloide efedrina, la norefedrina (análogo desmetoxilado del anterior) y el compuesto sintético metoxamina (Esquema 1.4).



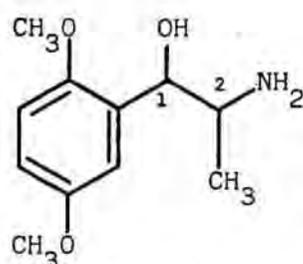
Adrenalina

Isómero activo: R



R=CH₃: Efedrina

R=H : Norefedrina



Metoxamina

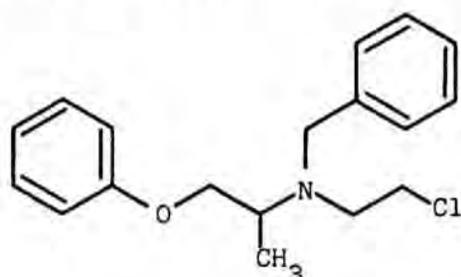
Metoxamina y efedrina: (-)eritro: 1R,2S: Agonismo α directo.

Efedrina: (+)eritro: 1S,2R: Adrenérgico indirecto.

(Esquema 1.4)

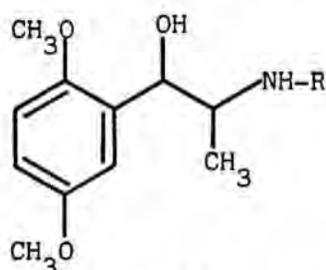
La efedrina, al igual que la mayoría de las ariletanolaminas no hidroxiladas en el anillo aromático, presenta, junto a su actividad agonista α directa, una acción adrenérgica indirecta, debida a la inhibición del proceso activo de recaptación de noradrenalina, así como a la liberación de ésta en las terminaciones nerviosas. La estereoquímica de la molécula juega un papel importante en la actividad farmacológica. Así, mientras que el agonismo α directo se atribuye al isómero (-)eritro: 1R, 2S, su enantiómero 1S, 2R es el verdadero adrenérgico indirecto³⁸. Por otra parte, la metoxamina es un agonista adrenérgico α₁ de acción β muy reducida³⁹. Ambos fármacos presentan claras relaciones estructurales y físico-químicas entre sí, pero no con las catecolaminas, hecho que podríamos resumir calificando a la efedrina (agonista débil) de análogo desmetoxilado de la metoxamina (agonista potente) en lugar de considerarla como un análogo no fenólico de la adrenalina. Por otra parte, la

relación entre ambas sustancias ha sido también puesta de manifiesto por Levy y Ahlquist⁴⁰ quienes, tras el estudio de unos 20 compuestos de tipo no catecolamínico, llegaron a la conclusión de que sólo la metoxamina y la efedrina eran capaces de restablecer la respuesta presora a la noradrenalina en el perro, tras el tratamiento de éste con fenoxibenzamina, un bloqueador α irreversible.



Fenoxibenzamina

Asimismo, centrándonos en la metoxamina, a su carácter agonista α_1 directo hay que unir su moderado carácter bloqueador β , que se hace selectivo β_2 en sus derivados *N*-alquilados con un grupo voluminoso, como la isopropilmetoxamina o la butoxamina⁴¹, moléculas que carecen del carácter agonista α de la metoxamina.



R=i-Pr: Isopropilmetoxamina
R=terc-Bu: Butoxamina

Bloqueadores adrenérgicos β_2

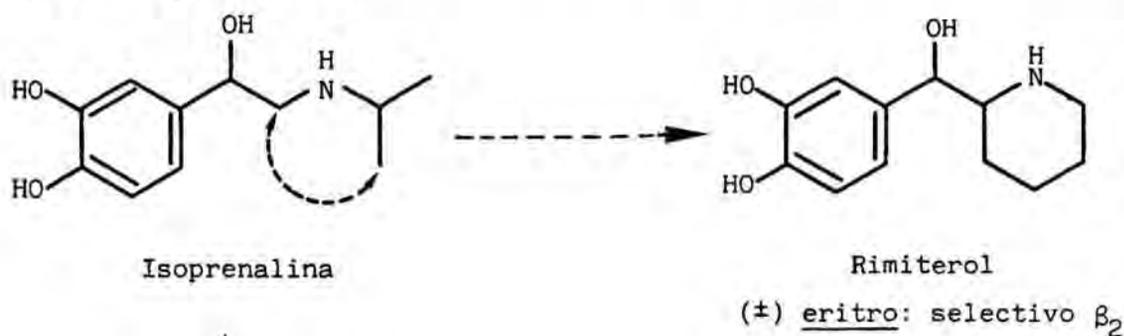
Todas estas propiedades singulares hacen de la metoxamina un excelente candidato a la modificación molecular, especialmente en lo que se refiere al uso de análogos conformacionalmente restringidos. Concretamente, en la presente Tesis nos hemos propuesto como objetivos fundamentales la síntesis y evaluación farmacológica de diversos análogos cíclicos de la metoxamina, con objeto de aportar datos que permitan el esclarecimiento tanto de su conformación activa sobre los receptores α y β como de su selectividad. Asimismo, pretendemos llevar a cabo la extensión de este estudio

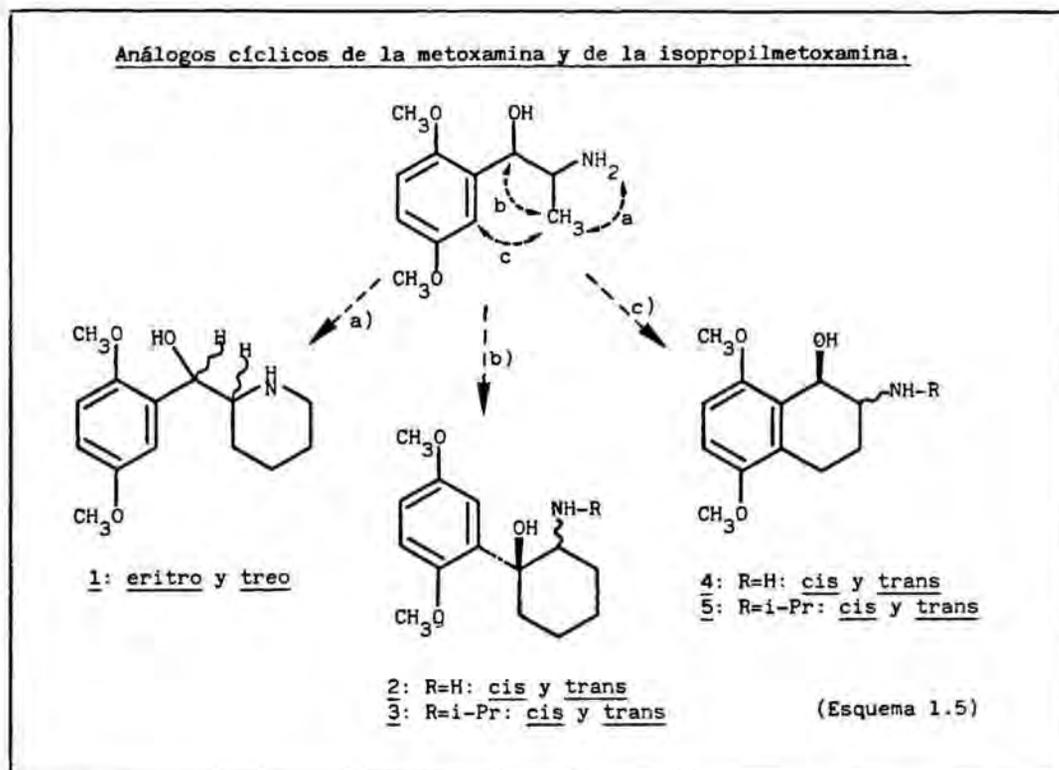
a los correspondientes derivados isopropilados sobre el átomo de nitrógeno, con el fin de determinar si la selectividad manifestada por las moléculas flexibles se conserva tras su incorporación en una estructura cíclica. De ser así, aparte del indudable interés como cabezas de serie originales que presentarían los nuevos fármacos, este hecho nos permitiría comprobar qué tipo de análogo cíclico presenta unas relaciones estructura-actividad equivalentes a las de las moléculas de cadena abierta, por lo que podría considerarse que ambas series se unen del mismo modo y en una posición espacial análoga con el receptor y, en consecuencia, los modelos rígidos serían efectivamente representativos de una determinada conformación del fármaco flexible.

Por otra parte, dadas las relaciones tanto estructurales como farmacológicas existentes entre la efedrina y la metoxamina y a la vista de los escasos datos existentes acerca de la función que desempeñan los grupos metoxilo en ésta, creemos interesante la preparación y valoración farmacológica de los correspondientes análogos cíclicos desmetoxilados en aquellos casos en los que no se hallen descritos en la bibliografía datos farmacológicos de los mismos.

Las modificaciones moleculares que pretendemos llevar a cabo inicialmente sobre la metoxamina se recogen en el Esquema 1.5.

La primera de las modificaciones planteada (modificación "a": aril-2-piperidilmetanoles) está inspirada en un agonista β_2 selectivo, el rimiterol⁴², análogo piperidínico de la isoprenalina.





Aparentemente, esta modificación molecular comporta la pérdida de agonismo α y, en lo que respecta al agonismo β , da lugar a una marcada selectividad β_2 . Desde este punto de vista, parece atractivo estudiar el efecto que puede comportar una modificación de este tipo sobre un agonista α_1 como la metoxamina. Por otra parte, no se encuentran descritos ejemplos acerca de análogos piperidínicos de antagonistas β -adrenérgicos, por lo que la aplicación de esta modificación molecular sobre la metoxamina presenta un notable interés ya que posibilita el estudio a) de la sensibilidad del antagonismo β -adrenérgico frente a este tipo de modificación; b) de la selectividad de dicho antagonismo, caso de conservarse la actividad y c) los requisitos estereoquímicos para la actividad de la molécula cíclica y su comparación con los de la metoxamina.

En lo que hace referencia a la modificación "b" (2-amino-1-aryl-ciclohexanoles), si bien se ha empleado sobre

la anfetamina^{32a}, resulta inédita dentro de la familia de las ariletanolaminas, aunque se ha descrito la síntesis y valoración farmacológica de algunas moléculas estructuralmente relacionadas. Así, merecen destacarse diversos trabajos llevados a cabo por Smissman y col. sobre análogos conformacionalmente restringidos de la norefedrina⁴³, la *N*-isopropilmetoxamina⁴⁴ y la noradrenalina^{26c}, en los que la restricción conformacional de las moléculas flexibles citadas se alcanza mediante su incorporación en una estructura de *trans*-decalina. También son destacables dentro de esta línea los trabajos de Miller y col. sobre análogos ciclobutánicos de la norefedrina, la fenilefrina y la dopamina^{26b}.

El análisis conformacional de los sistemas ciclohexánicos indica la existencia de dos conformaciones de silla de energía mínima⁴⁵ (Esquema 1.6). De este modo, la restricción conformacional alcanzada con este tipo de modificación puede conducir a moléculas semirrígidas para las que son posibles tan sólo dos mínimos de energía, lo que facilita en



Conformaciones de energía mínima en el ciclohexano.

(Esquema 1.6)

gran medida su estudio conformacional. En cambio, con excepción del ciclopropano, para el que sólo existe una conformación (que debe ser plana⁴⁶), cualquier otro sistema cíclico distinto del ciclohexano presenta escasa diferencia de energía entre las distintas conformaciones posibles⁴⁷, lo que conduce a estructuras relativamente flexibles que, por consiguiente, restan validez a la modificación molecular resultante.

Entre los análogos ciclohexánicos representados por las estructuras 2 y 3 y las correspondientes moléculas de cadena abierta pueden establecerse las equivalencias este-

reoquímicas recogidas en la Tabla 1.1

<u>Relación entre grupos OH/NH-R.</u>		
<u>Moléculas flexibles</u>	<u>Análogos ciclohexánicos</u>	<u>Mínimos de energía teóricos*</u>
<u>Treo</u>	<u>Cis</u> [#]	{ Ar/N <u>anti</u> (arilo axial) Ar/N <u>sesgado</u> (arilo ecuatorial)
<u>Eritro</u>	<u>Trans</u>	{ Ar/N <u>sesgado</u> (arilo axial) Ar/N <u>sesgado</u> (arilo ecuatorial)

* Conformaciones de silla del ciclohexano

[#] A lo largo de la presente memoria emplearemos la nomenclatura cis/trans para designar la relación existente entre los grupos OH y NHR en cada uno de los aminoalcoholes.

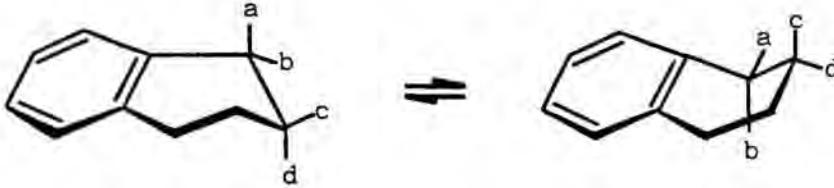
TABLA 1.1

A pesar de ser posibles para cada uno de los diastereómeros resultantes dos mínimos de energía teóricos, correspondientes a cada una de las dos conformaciones de silla, es de esperar que la participación de cada uno de ellos en el equilibrio conformacional no sea la misma. Por este motivo, resultará imprescindible llevar a cabo un estudio conformacional de dichas moléculas con el fin de discernir la naturaleza del conformero mayoritario en cada caso.

La aplicación de esta modificación molecular sobre la metoxamina permitirá el estudio de la influencia que ejerce este tipo de ciclación tanto sobre la actividad adrenérgica (agonista α_1 y antagonista β_2) como sobre la selectividad entre los distintos subtipos de receptores. Por otra parte, tampoco se ha descrito hasta la fecha este tipo de modificación sobre la norefedrina, por lo que nos planteamos asimismo la preparación y valoración farmacológica de sus correspondientes análogos ciclohexánicos, lo que permitirá aportar nuevos datos a los ya existentes en este área.

Finalmente, con la tercera de las modificaciones planteadas (modificación "c": 2-aminotetrahidro-1-naftoles), la restricción conformacional resultante obedece a la incorporación de la molécula flexible de ariletanolamina en una estructura de tetralina. Al igual que en los sistemas de ci-

clohexano, la porción cicloalifática de las tetralinas presenta dos mínimos de energía, correspondientes a cada una de las conformaciones de semisilla A y B (Esquema 1.7).



(Esquema 1.7)

La aplicación de esta modificación molecular sobre las ariletanolaminas permite el establecimiento de las siguientes relaciones estereoquímicas con las correspondientes moléculas de cadena abierta (Tabla 1.2).

<u>Relación entre grupos OH/NH-R</u>		
<u>Moléculas flexibles</u>	<u>Aminotetrahidronaftoles</u>	<u>Mínimos de energía teóricos*</u>
<u>Eritro</u>	<u>Cis</u>	{ Ar/N anti [#] { Ar/N sesgado
<u>Treo</u>	<u>Trans</u>	{ Ar/N anti [#] { Ar/N sesgado

* Conformaciones de semisilla del ciclohexano

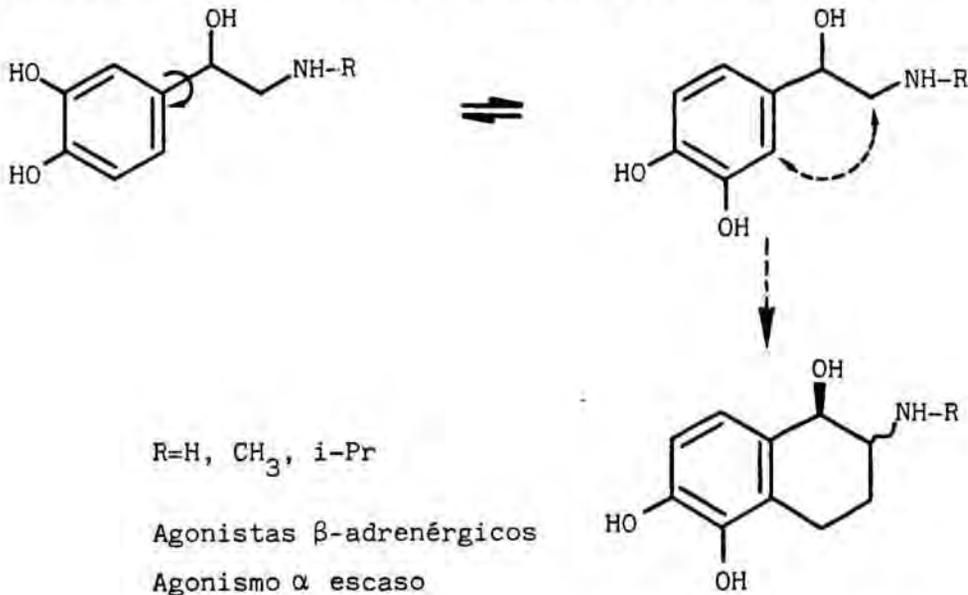
[#] Anillo aromático coplanar con la cadena lateral.

TABLA 1.2

Como puede observarse, son posibles dos conformaciones límite para cada uno de los diastereómeros, lo que requerirá, de nuevo, un estudio conformacional detallado que permita evaluar la contribución real de cada una de ellas en el equilibrio conformacional.

Desde un punto de vista farmacológico, el aspecto más interesante de esta modificación molecular radica en su capacidad para fijar el plano del anillo aromático con respecto a la cadena lateral de etanolamina, factor éste que no puede ser controlado con ninguno de los dos tipos de análogos cíclicos anteriormente propuestos. La disposición del

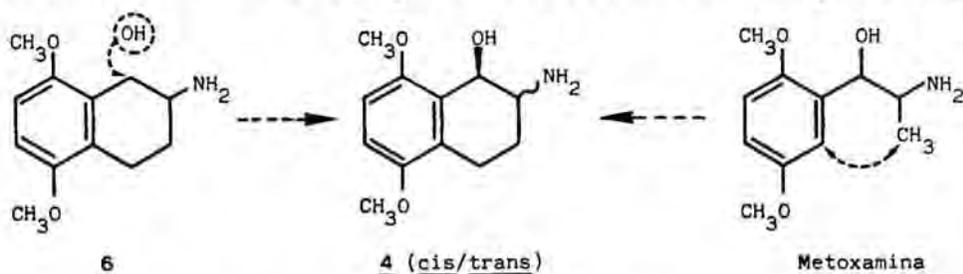
anillo aromático con respecto a la cadena lateral parece ser esencial para la actividad agonista β de las catecolaminas derivadas de las ariletanolaminas, tal y como ya hemos puesto de manifiesto anteriormente (véase el apartado 1.2.b. del presente Capítulo) y como se deduce asimismo de un amplio estudio efectuado por un grupo industrial japonés sobre una serie de 5,6-dihidroxi-2-aminotetraloles relacionados estructuralmente con las catecolaminas^{5e,48}.



(Ref. 5e, 48)

En relación con el agonismo α , si bien no se dispone de datos concluyentes al respecto, los estudios sobre fluoronoradrenalinas indicados anteriormente^{16,17} están también a favor de una hipótesis de este tipo. En lo referente a la metoxamina, no se ha estudiado hasta la fecha el efecto de este tipo de modificación molecular sobre la actividad y la selectividad adrenérgicas. Sin embargo, la 2-aminotetralina 6, que puede considerarse un análogo cíclico y deshidroxilado de la metoxamina, manifiesta una potente actividad como agonista α_1 , tal y como ha sido puesto de manifiesto independientemente por Long⁴⁹ y De Marinis⁵⁰. Este hecho añade un interés adicional al tipo de modificación planteado en nuestro caso, por cuanto que el aminotetralol 4 puede considerarse tanto como un análogo cíclico de la

metoxamina como un análogo hidroxilado del compuesto 6. Por



Por otra parte, el aminotetralol 4 posee dos centros quirales, al igual que la metoxamina, lo que dará lugar a un par de diastereómeros *cis/trans*. Ello ha de permitir comprobar si los requisitos estereoquímicos para la actividad adrenérgica son los mismos en las moléculas de cadena abierta y cerrada.

Por último, la introducción de un grupo isopropilo sobre el átomo de nitrógeno de los compuestos 4 conducirá a los correspondientes análogos cíclicos de la isopropilmetoxamina. Como ya hemos indicado, la isopropilación de la metoxamina en el átomo de nitrógeno da lugar a la pérdida de la actividad agonista α_1 y al aumento del antagonismo β_2 . La síntesis y valoración farmacológica de los pares de diastereómeros 4 y 5 permitirá comprobar si se conserva esta misma selectividad en los análogos cíclicos propuestos.

Con todo lo expuesto, las modificaciones moleculares que constituyen el objetivo de la presente Tesis pretenden aportar nuevos datos que permitan un más amplio conocimiento de los requisitos estructurales y estereoquímicos necesarios tanto para la actividad como para la selectividad adrenérgica, lo que puede conducir a una mejor comprensión de las interacciones fármaco-receptor. Todo ello sólo habrá de ser posible si se parte de un modelo flexible adecuado y, a nuestro entender, la metoxamina lo es especialmente dadas sus propiedades farmacológicas. Se trata de un fármaco polivalente, lo que permite el estudio simultáneo de los receptores adrenérgicos α y β ; además, carece de efectos adrenérgicos indirectos que vendrían a complicar el resultado de la valoración farmacológica. Finalmente, un aspecto no

desdeñable es la asequibilidad de gran parte de los productos de partida necesarios y la posibilidad de extender a nuestro caso varias de las vías sintéticas mejor establecidas para la obtención de aminoalcoholes vecinales de estereoquímica definida.

La presente Memoria se ha dividido en cuatro apartados generales, de los que los tres primeros corresponden a la descripción de los procesos de síntesis conducentes a cada uno de los tipos de análogos cíclicos que constituyen nuestro objetivo. El último Capítulo se dedica a la discusión de los resultados farmacológicos obtenidos y al establecimiento de las relaciones estereoquímica-actividad.

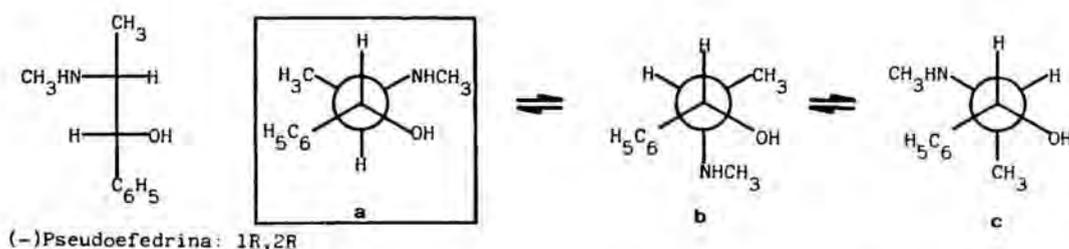
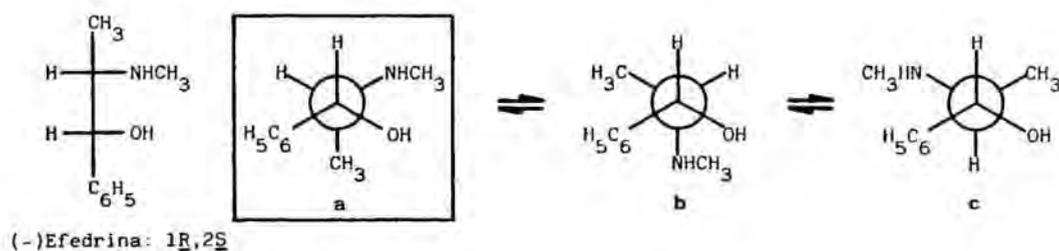
2. ARIL 2-PIPERIDIL METANOLES

2.1. Introducción

Un tipo de análogos de las aminas biógenas cuya conformación se halla parcialmente restringida por motivos estéreos son aquellas ariletanolaminas sustituidas en la cadena lateral, generalmente con grupos alquilo sencillos como metilo o etilo.

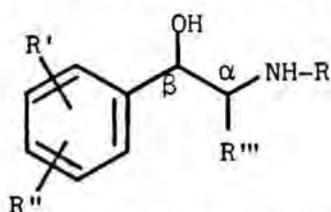
Un ejemplo natural conocido desde muy antiguo es el de los alcaloides efedrina y pseudoefedrina, que corresponden a los isómeros (1*R*,2*S*) (-)*eritro* y (1*R*,2*R*) (-)*treo*, respectivamente, del 1-fenil-2-metilamino-1-propanol.

En un estudio realizado por RMN, Portoghese concluye⁵¹ que las conformaciones que hemos designado como "c" en la figura de la página siguiente no contribuyen apreciablemente al equilibrio, por carecer de enlace de hidrógeno intramolecular. En la pseudoefedrina, las interacciones entre grupos son mínimas en el conformero "a", siendo éste el más abundante. Por otro lado, en el conformero "b" de la efedrina, el grupo fenilo se halla flanqueado por los sustituyentes más voluminosos del carbono 2, por lo que esta conformación no contribuye en gran medida al equilibrio. En conclu-



sión, en cada caso la conformación puede considerarse semi-rígida, "congelada" en un único conformero "a". El hecho de que la (-) efedrina sea el único estereoisómero con actividad agonista α directa parece indicar que el grupo metilo en la cadena lateral es perjudicial en la interacción con el receptor, al menos en el isómero *trans*. En lo que hace referencia a los derivados isopropilados sobre el átomo de nitrógeno, es conocido que la acción agonista α desaparece por completo, mientras que la actividad sobre los receptores β sigue siendo nula ^{44a,b}.

Uno de los grupos de fármacos adrenérgicos sobre los que se ha estudiado con mayor detalle el efecto de la introducción de sustituyentes en la cadena lateral es el de las ariletanolaminas agonistas y antagonistas β , cuya fórmula general puede representarse como sigue.



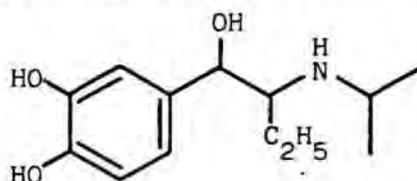
Del estudio de las relaciones estructura-actividad de las series de fármacos sobre las que se ha llevado a cabo esta modificación molecular, pueden extraerse las siguientes conclusiones:

a) Los compuestos alquilados en la posición α son menos activos que los correspondientes no sustituidos^{15,52,53}.

b) De los pares de diastereómeros formados por la introducción del sustituyente sobre la cadena lateral, el isómero *eritro* suele ser más activo que el *treo*^{15,52a,53b}.

c) La alquilación en posición α suele conducir a compuestos con selectividad por el receptor β_2 , debido a su escasa potencia β_1 ^{1,53b}.

Por ejemplo, en un estudio sobre los cuatro isómeros ópticos de la isoetarina, valorados como agonistas en tráquea (β_2) y aurícula de cobayo (β_1), se determinaron las siguientes potencias relativas (Tabla 2.1)^{53b}.



Isoetarina

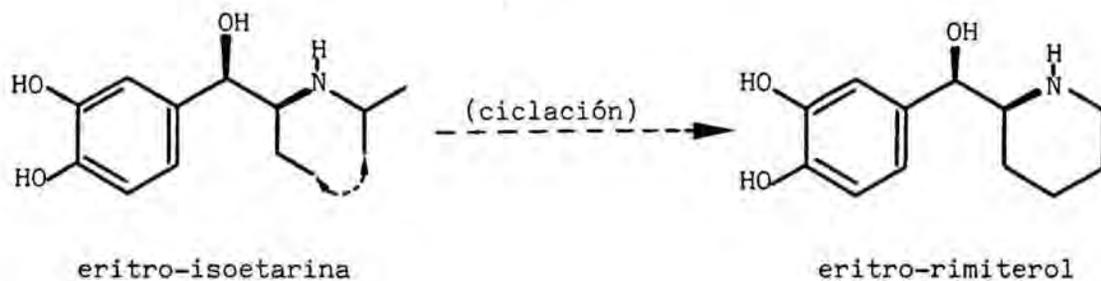
<u>Compuesto</u>	<u>Configuración</u>	<u>Dosis equiactivas</u>	
		β_2	β_1
dl-isoprenalina.....	—	1	1
(-) <u>eritro</u> -isoetarina	1 <u>R</u> ,2 <u>S</u>	1,9	310
(+) <u>eritro</u> -isoetarina	1 <u>S</u> ,2 <u>R</u>	1200	8900
(-) <u>treo</u> -isoetarina	1 <u>R</u> ,2 <u>R</u>	180	6400
(+) <u>treo</u> -isoetarina	1 <u>S</u> ,2 <u>S</u>	940	4400

TABLA 2.1

Como puede apreciarse, los compuestos de configuración 1S, contraria a la de la noradrenalina natural, son prácticamente inactivos. De entre los isómeros 1R, el *eritro* (2S) resulta marcadamente más potente que el *treo*. Por otra parte, todos los compuestos son más activos sobre el receptor β_2 que sobre el β_1 .

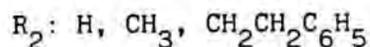
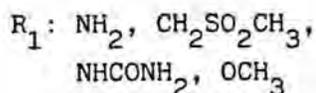
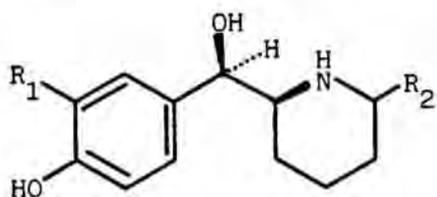
La creación en la isoetarina de un anillo de piperidina por ciclación formal entre el grupo etilo de la cadena lateral y el grupo isopropilo sobre el átomo de nitrógeno

conduce al rimiterol⁴², compuesto más activo que la propia isoetarina como agonista β_2 .



Dicho compuesto, utilizado en la actualidad como broncodilatador, conserva las relaciones estructura-actividad características de la isoetarina y, en general, de las ariletanolaminas sustituidas con grupos alquilo en la posición α de la cadena lateral. Así, el isómero *eritro* es más potente que el *treo*, se observa una marcada selectividad β_2 por su escasa actividad sobre los receptores β_1 y con respecto a la isoprenalina, cabeza de serie no sustituida en la cadena lateral, su potencia es ligeramete inferior en ensayos *in vitro*, si bien existen estudios en humanos que indican una acción broncodilatadora equipotente entre ambos fármacos⁵⁴.

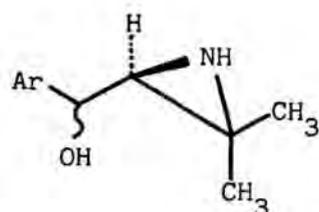
Este tipo de modificación molecular se ha aplicado hasta la fecha a diversas ariletanolaminas de actividad agonista β -adrenérgica reconocida, lo que ha conducido en general a agonistas β_2 selectivos, alguno de los cuales se emplean en la actualidad como broncodilatadores⁵⁵. Sin embargo, no puede decirse lo mismo referente a bloqueadores adre-



eritro-aryl-2-piperidylcarbinols. (ref. 55)

nérgicos de tipo ariletanolamina de los que no existen ejemplos que contengan el anillo de piperidina, si bien un pre-

cedente que puede considerarse relacionado consiste en la síntesis y valoración farmacológica de algunos derivados aziridínicos, caracterizados por su acción antagonista β_2 ⁵⁶.

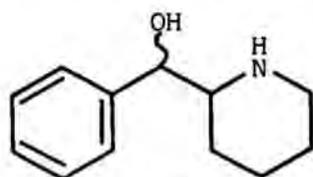


Ar	β_2	pA_2	β_1
C_6H_5 (<u>eritro</u>)	7,2	...	3,5
C_6H_5 (<u>treo</u>)	7,2	...	4,4
3,4- $Cl_2C_6H_3$ (<u>treo</u>)	6,4	...	4,7
$C_{10}H_7$ (<u>treo</u>)	8,5	...	3,4

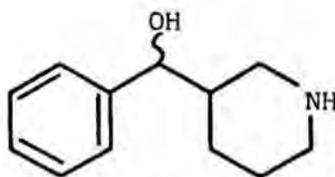
(Ref. 56)

A diferencia de lo indicado para los análogos piperidínicos, los autores de este trabajo no observan diferencias de actividad entre los isómeros *eritro* y *treo* en el único par de diasterómeros preparado. No obstante, conviene hacer ciertas precisiones sobre dicho estudio. Por un lado, los valores de pA_2 hallados para el propanolol son de 6,6 en la tráquea y 6,5 en la aurícula, excepcionalmente bajos si tenemos en cuenta que se trata de potencias casi 100 veces inferiores a las halladas en otros estudios. Por otra parte, las aziridinas indicadas no modifican la presión o el ritmo cardíaco del gato anestesiado, ni tampoco producen un bloqueo de la isoprenalina en este animal, a diferencia del propanolol. Así pues, aunque el valor de pA_2 en la tráquea de cobayo es superior al del propanolol, estos compuestos son casi inactivos *in vivo* sobre la presión sanguínea del gato, una acción mediada también por receptores β_2 .

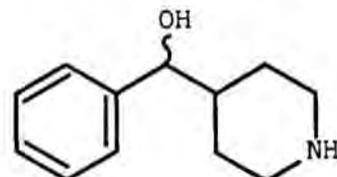
En cuanto a análogos piperidínicos de agonistas α -adrenérgicos, el único ejemplo descrito en la bibliografía data del año 1930 y se refiere a diversos fenilpiperidilmetanoles (estructuras 7-9), estructuralmente relacionados



7



8



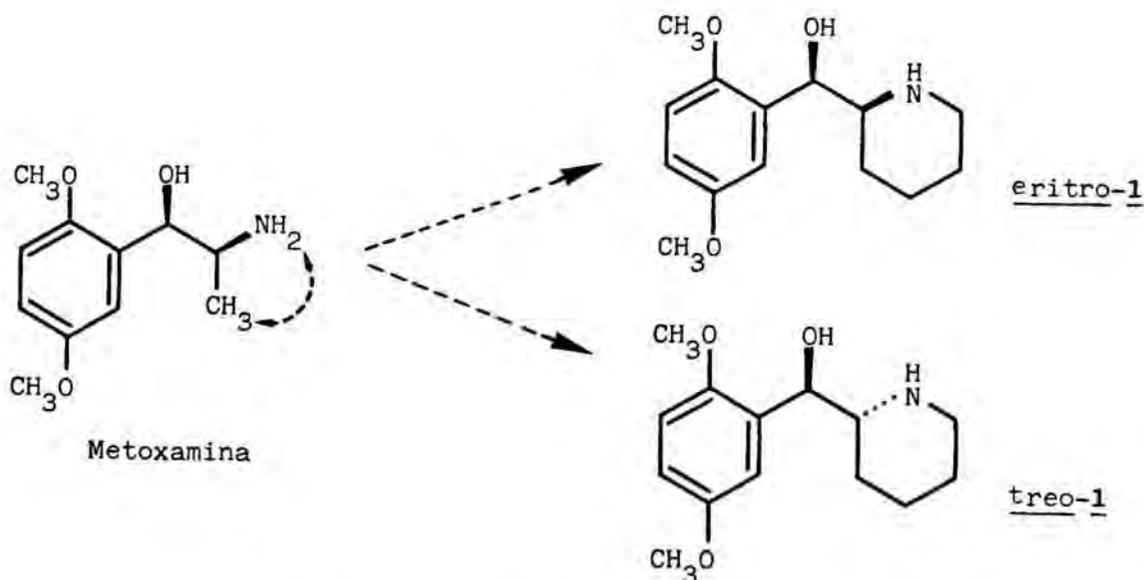
9

(Ref. 57)

con la efedrina⁵⁷. Según se indica en el estudio farmacológico, los tres carbinoles 7-9 presentan las mismas propiedades de la efedrina, aunque su actividad es algo inferior.

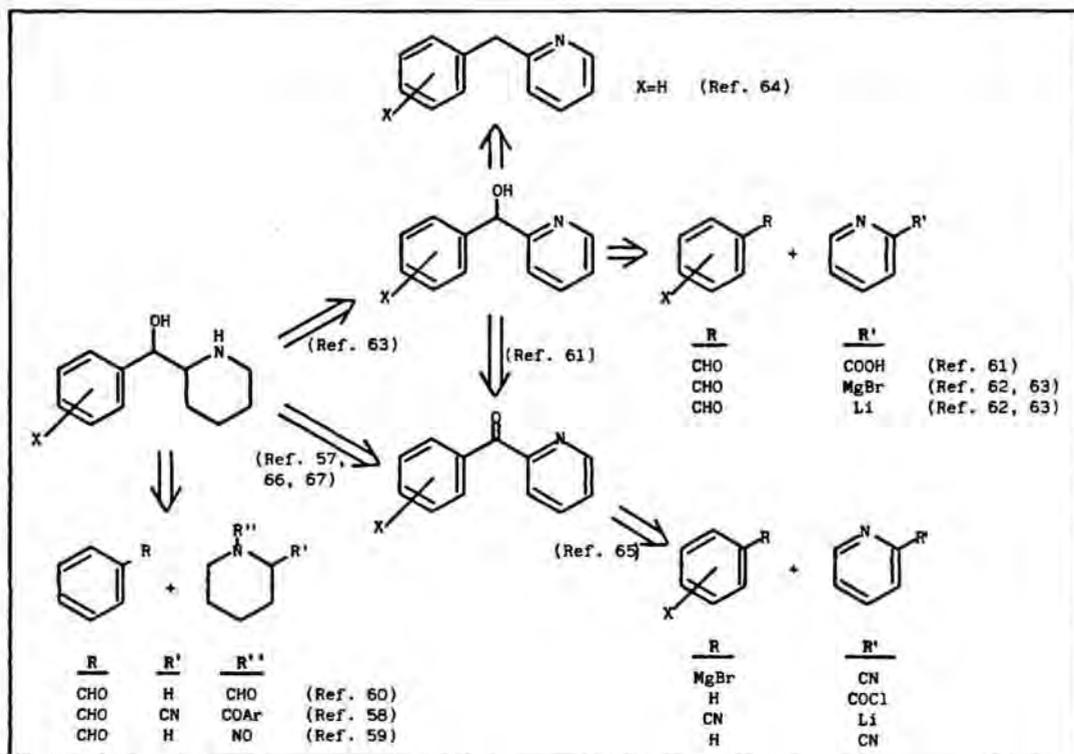
2.2. Síntesis del *eritro* y *treo*-(2,5-dimetoxifenil)-(2-piperidil)metanol (*eritro-1* y *treo-1*)

Tal y como hemos indicado en el Capítulo anterior, el primero de los objetivos de la presente Tesis consiste en la síntesis y valoración farmacológica de los análogos piperidínicos de la metoxamina, *eritro-1* y *treo-1*, con objeto de extender por vez primera este tipo de modificación molecular a un bloqueador β_2 adrenérgico selectivo y, aprovechando el carácter agonista α_1 directo de este fármaco, estudiar el efecto que la modificación puede tener sobre este tipo de acción.



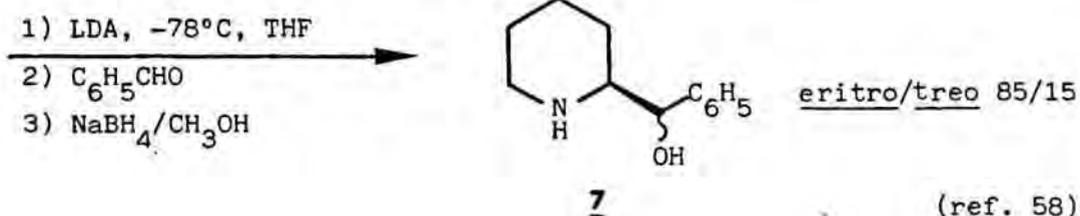
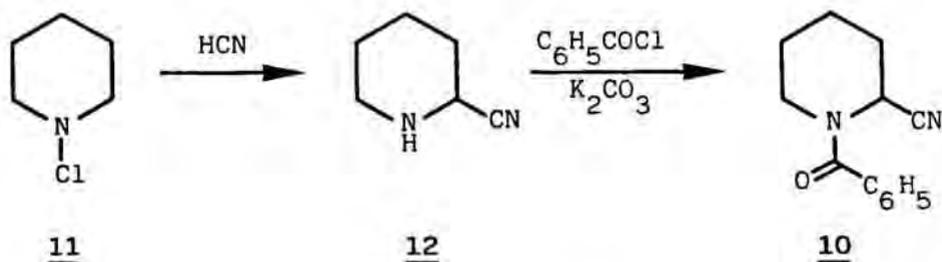
Para la síntesis de los arilpiperidilmetanoles 1 pueden aplicarse, en principio, cualquiera de los diversos métodos descritos en la literatura química para este tipo de sistemas, los más significativos de los cuales se recogen en el Esquema 2.1.

Como puede observarse, la etapa clave en todos los casos la constituye la condensación entre un anillo bencénico adecuado y un sistema de piridina o de piperidina con-

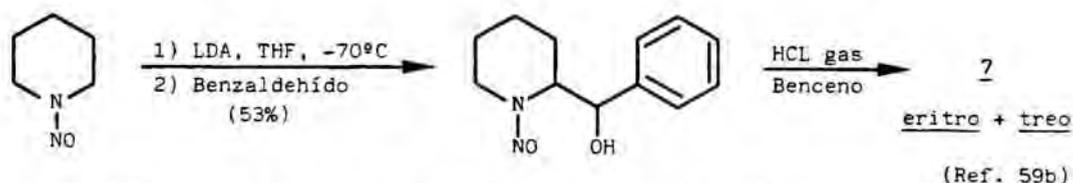


(Esquema 2.1)

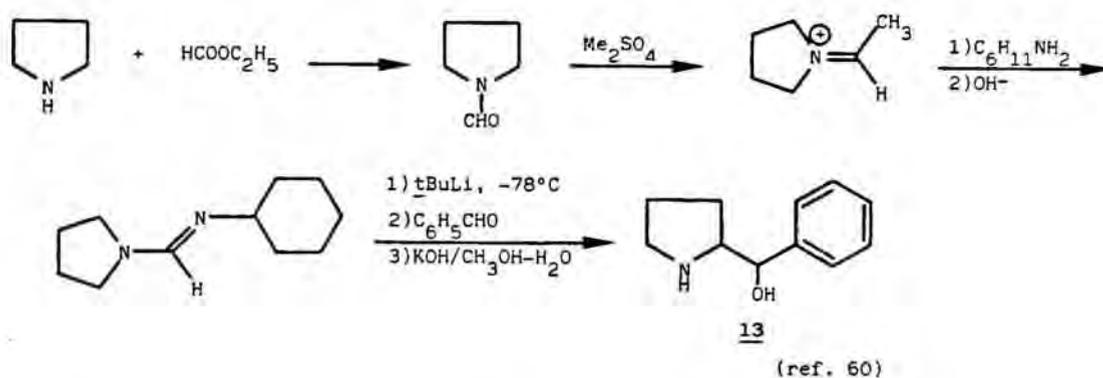
venientemente funcionalizado. Un ejemplo en el que se ilustra la aplicación de las piperidinas en la etapa de condensación lo constituye la síntesis del fenil-(2-piperidil)metanol (7), análogo piperidínico de la efedrina, mediante tratamiento del benzaldehído con la *N*-benzoil-2-cianopiperidina (10), obtenida a partir de la *N*-cloropiperidina (11) por conversión de la misma en el α -aminonitrilo 12 y posterior benzoilación⁵⁸.



La reacción se fundamenta en la capacidad que muestran los α -aminonitrilos en medio básico fuerte para reaccionar con electrófilos, tales como los grupos carbonilo de aldehídos o cetonas. La reacción muestra, además, una estereoselectividad aceptable por cuanto que el isómero *eritro* predomina sobre el *treo* en una proporción de 85:15. Un proceso equivalente al que acabamos de indicar consiste en la litiación y sustitución electrófila sobre la posición α de *N*-nitrosaminas, de acuerdo con los trabajos de Seebach y col⁵⁹.



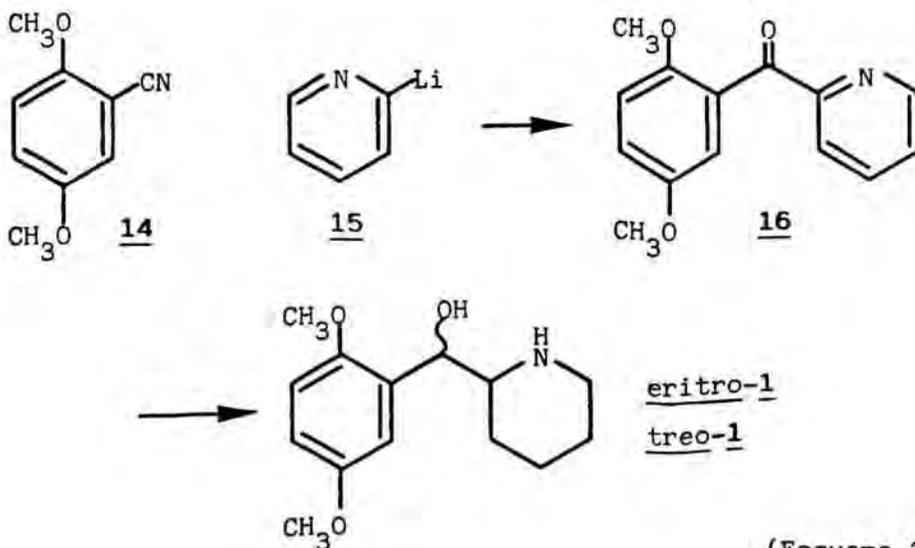
La sustitución electrófila sobre la posición α de las aminas puede también llevarse a cabo a través de las correspondientes formamidinas, por metalación y posterior reacción con un electrófilo adecuado⁶⁰. Mediante este procedimiento, se ha descrito la preparación de algunos aminoalcoholes, tales como 13, si bien se requiere un elevado número de etapas.



La mayor parte de los métodos conducentes a arilpiperidilmetanoles se fundamentan en la condensación entre un sistema aromático y un núcleo de piridina, lo que permite la formación de arilpiridilcetonas o arilpiridilmetanoles intermedios según la funcionalización de los sistemas aro-

máticos de partida. Así, tanto la descarboxilación de ácidos picolínicos (reacción de Hammick^{61,62}) como la reacción entre benzaldehídos convenientemente sustituidos y 2-piridil litio⁶³ o haluros de 2-piridil magnesio⁶² conduce a sistemas de aril-(2-piridil)metanol, también accesibles por oxidación con acetato mercúrico de 2-bencilpiridinas⁶⁴. Por otra parte, cuando la reacción de condensación se lleva a cabo entre un derivado organometálico y un nitrilo, así como entre el cloruro del ácido 2-piridincarboxílico o la 2-cianopiridina y un núcleo bencénico adecuado⁶⁵, pueden obtenerse sistemas de aril 2-piridil cetona que, al igual que los aril 2-piridil metanoles, son precursores de los aminoalcoholes deseados por hidrogenación catalítica en condiciones adecuadas^{57, 63, 66, 67} (véase Esquema 2.1.).

Dada la relativa sencillez de este tipo de condensaciones así como los rendimientos aceptables descritos para las mismas, decidimos abordar la preparación de los aminocarbinos 1 a través de una secuencia sintética que implica la condensación entre el 2,5-dimetoxibenzonitrilo (14) y el 2-piridil litio (15) para dar lugar a la 2-(2,5-dimetoxibenzoil)piridina (16).



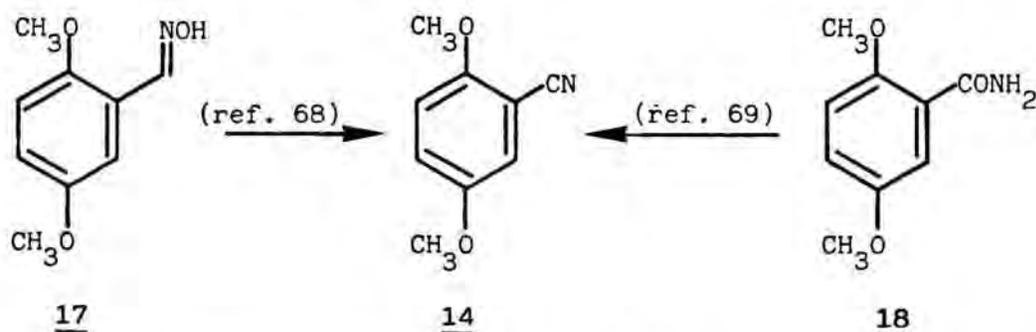
(Esquema 2.2)

A tenor de los resultados descritos en la bibliografía para la reducción de estructuras relacionadas, es de esperar que la hidrogenación catalítica de 16 en condiciones adecuadas conduzca a una mezcla de aminoalcoholes diastereómeros *eritro-1* y *treo-1*, cuya posterior separación resultará imprescindible para la valoración farmacológica de los mismos.

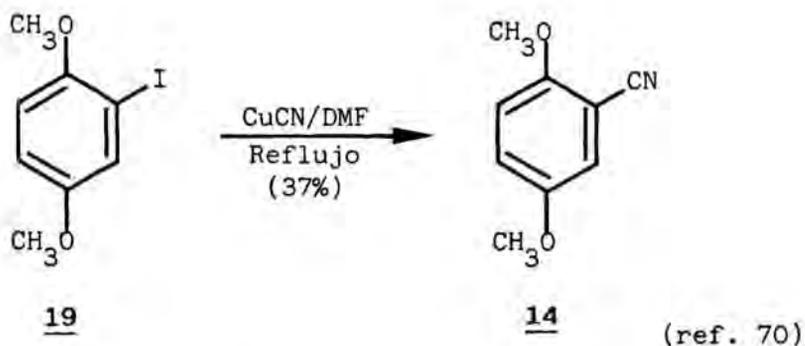
2.2.1. Síntesis del 2,5-dimetoxibenzonitrilo (14)

La elaboración de sistemas de benzonitrilo puede plantearse de acuerdo con dos metodologías alternativas según las cuales el grupo ciano se incorpora directamente sobre el anillo aromático o bien procede de la transformación funcional de un precursor sintético adecuado ya presente sobre el núcleo aromático.

El benzonitrilo 14 requerido en el presente esquema sintético se halla descrito en la literatura química de acuerdo con las dos estrategias arriba indicadas. Así, tanto la deshidratación de la aldoxima 17⁶⁸ como la de la benzamida 18⁶⁹ conduce al benzonitrilo 14 con elevados rendimientos.



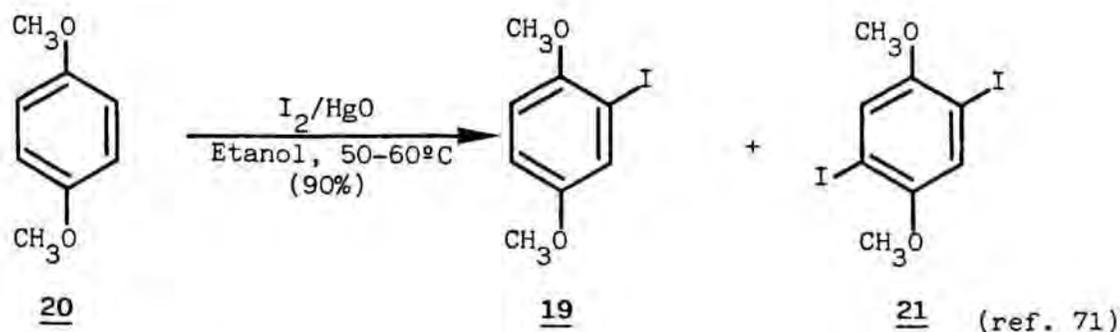
Por otra parte, el nitrilo 14 también se encuentra descrito a través de la reacción de Rosenmund-von Braun entre el 1,4-dimetoxi-2-yodobenceno (19) y el cianuro cuproso en el seno de dimetilformamida a la temperatura de reflujo⁷⁰. Si bien el rendimiento de esta última transformación es sensiblemente inferior al de los métodos anteriormente indica-



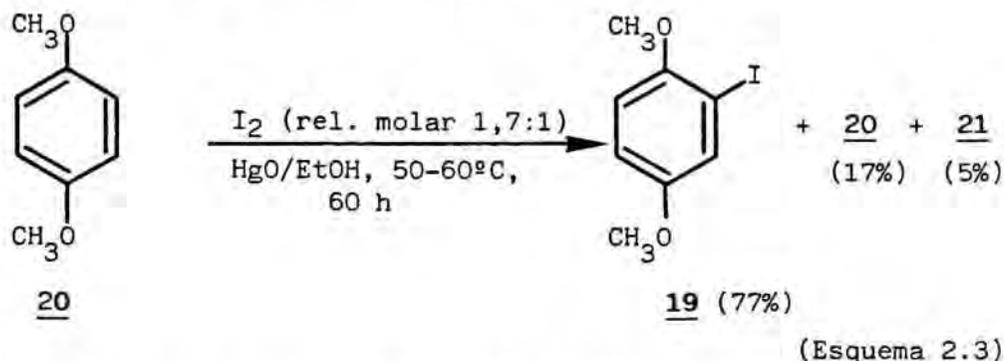
dos, la reacción de Rosenmund-von Braun permite la obtención del nitrilo 14 a partir del derivado yodado 19, fácilmente accesible por yodación directa del 1,4-dimetoxibenceno (20). De este modo, en tan sólo dos etapas, puede obtenerse el compuesto 14 a través de una ruta sintética mucho más directa que cualquiera de las dos alternativas anteriores.

Es de sobras conocido que el yodo es el menos reactivo de entre los halógenos frente a las reacciones de sustitución electrófila aromática⁴⁶. Sin embargo, la yodación de sistemas aromáticos puede llevarse a cabo directamente cuando el sustrato se encuentra activado frente a este tipo de reacciones. En cualquier caso, la reacción puede favorecerse en presencia de agentes oxidantes capaces de generar iones yodonio, especie con mayor carácter electrófilo que el yodo. De este modo, se encuentra descrita la formación del derivado yodado 19 con un rendimiento del 90% a partir del 1,4-dimetoxibenceno (20), por tratamiento prolongado de éste con exceso de yodo en el seno de etanol a 50-60°C y en presencia de óxido mercuríco⁷¹. Un producto secundario de esta reacción es el 1,4-dimetoxi-2,5-diyodobenceno (21), resultante del ataque electrófilo de un segundo ion yodonio sobre la posición más activada del derivado monoyodado 19.

Si bien en ninguno de los ensayos efectuados conseguimos reproducir el rendimiento descrito para el derivado monoyodado 19, los mejores resultados los obtuvimos tras 60 horas de reacción en las condiciones anteriormente indicadas. Así, la destilación fraccionada del crudo de reacción



permitió el aislamiento del compuesto 19 con un 77% de rendimiento, juntamente con un 17% de 1,4-dimetoxibenceno (20) sin reaccionar (Esquema 2.3).



El compuesto 19 fue identificado por sus datos espectroscópicos y propiedades físicas, concordantes éstas últimas con las descritas en la bibliografía⁷¹. Por otra parte, del residuo no destilable pudo aislarse e identificarse por RMN el derivado diyodado 21, si bien su proporción no fue superior al 5% en ninguno de los ensayos efectuados.

La condensación entre un halogenuro de arilo y el cianuro cuproso conducente a la sustitución del halógeno por un grupo ciano constituye la denominada reacción de Rosenmund-von Braun⁷². Aunque el mecanismo de la misma parece no estar elucidado por completo, se acepta la participación de un intermedio de tipo arilcobre⁷³, ya que otros cianuros, tales como los de sodio o potasio, no son capaces de reaccionar con halogenuros de arilo en las condiciones experimentales clásicas de esta reacción.

Como ya hemos indicado anteriormente, el 2,5-dimetoxibenzonitrilo (14) se encuentra descrito en la bibliografía

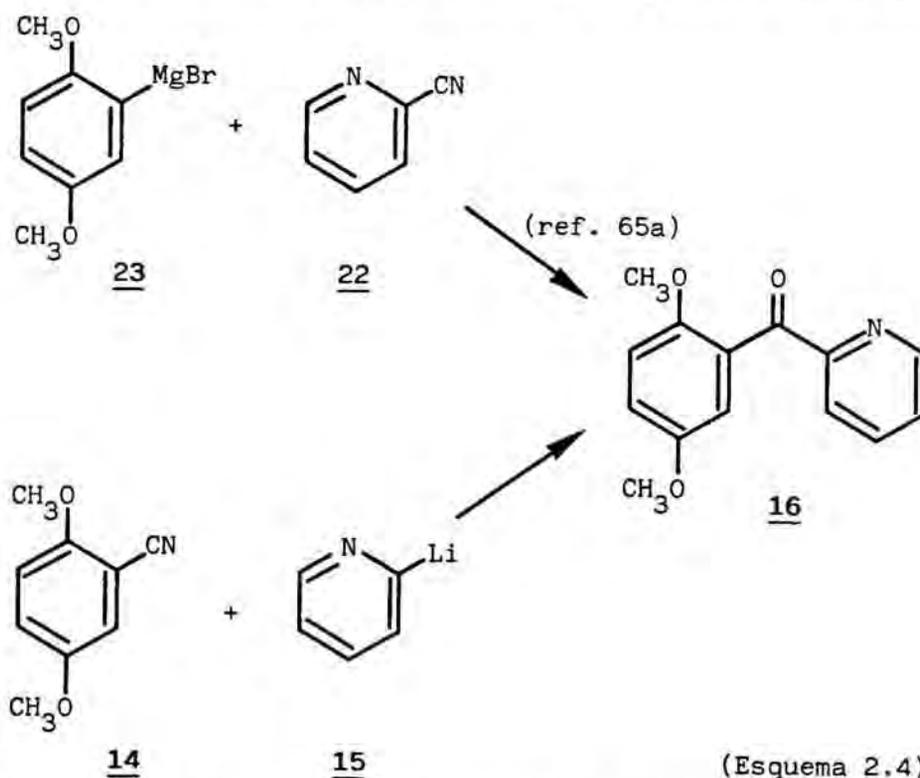
fía con un 37% de rendimiento a través de la reacción de Rosenmund-von Braun entre el derivado monoyodado 19 y el cianuro cuproso, por calentamiento de la mezcla a la temperatura de reflujo durante tres horas en el seno de dimetilformamida. Debido al rendimiento relativamente bajo descrito para esta transformación, decidimos llevar a cabo la misma en unas condiciones experimentales ligeramente diferentes, consistentes en el empleo de piridina como disolvente y tiempos de reacción más largos⁷⁴. En estas condiciones, obtuvimos el benzonitrilo 14 con un rendimiento del 61% y en un elevado grado de pureza. Dicho compuesto fue identificado a partir de sus datos espectroscópicos y punto de fusión, concordante con el descrito en la bibliografía⁷⁰. Así, en el espectro de IR se observa como señal más característica una absorción intensa a 2220 cm^{-1} correspondiente al grupo ciano, mientras que en el de $^1\text{HRMN}$ pueden apreciarse dos singuletes a 3,63 y 3,73 ppm, correspondientes a cada uno de los grupos metoxilo, así como un multiplete entre 6,56 y 7,03 ppm debido a los tres protones aromáticos.

Con el rendimiento alcanzado en la reacción de Rosenmund-von Braun, sensiblemente superior al descrito en la bibliografía para este caso, es posible la obtención del benzonitrilo 14 a partir del 1,4-dimetoxibenceno (20) en tan sólo dos etapas y con un rendimiento global del 47%, lo que supone una sensible mejora con respecto a los métodos sintéticos descritos en la literatura química para este compuesto.

2.2.2. Condensación del nitrilo 14 con el 2-piridil litio (15)

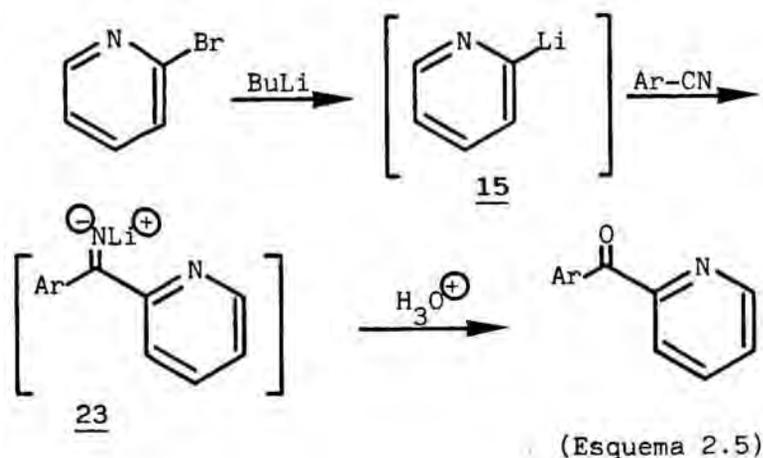
Como ya hemos indicado en la parte introductoria del presente Capítulo, la ruta sintética elegida para los aminoalcoholes 1 implica, la formación de la aril 2-piridil cetona 16 por condensación entre un núcleo bencénico y uno de piridina convenientemente funcionalizados. De acuerdo con lo expuesto anteriormente relativo a la formación de este

tipo de sistemas, resultan posibles varias alternativas sintéticas para los mismos. Así, aunque la cetona 16 se halla descrita en la bibliografía por condensación entre la 2-cianopiridina (22) y el bromuro de 2,5-dimetoxifenilmagnesio (23)^{65a}, un procedimiento alternativo consistiría en la condensación del benzonitrilo 14 con el 2-piridil litio (15) (Esquema 2.4). Puesto que en trabajos paralelos llevados a cabo en nuestro Laboratorio relativos a la síntesis de sistemas de aril piridil cetona, relacionados con el compuesto 16, se han obtenido mejores rendimientos cuando la condensación se ha realizado de acuerdo con el segundo de los procedimientos arriba indicados, hemos creído conveniente su aplicación a la síntesis de la cetona 16 requerida en este caso.

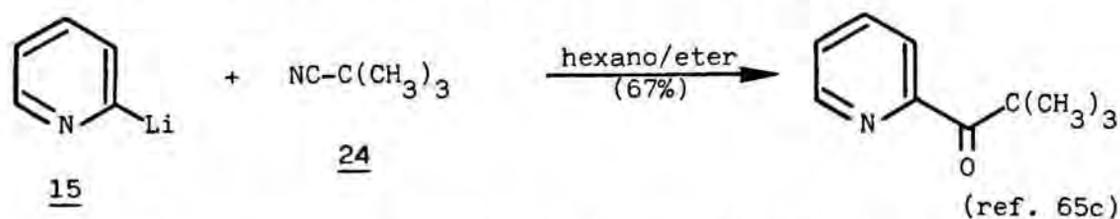


Las reacciones de condensación entre derivados líticos de la piridina y nitrilos se llevan a cabo, generalmente, por adición a baja temperatura del nitrilo correspondiente, en un disolvente orgánico adecuado, sobre el derivado lítico. En el caso del 2-piridil litio (15), éste puede prepararse *in situ* por reacción entre la 2-bromopiridina y bu-

til litio en éter^{65c}. En estas condiciones, tiene lugar la formación de la imina intermedia 23, cuya hidrólisis ácida posterior conduce a la aril 2-piridil cetona deseada (Esquema 2.5).

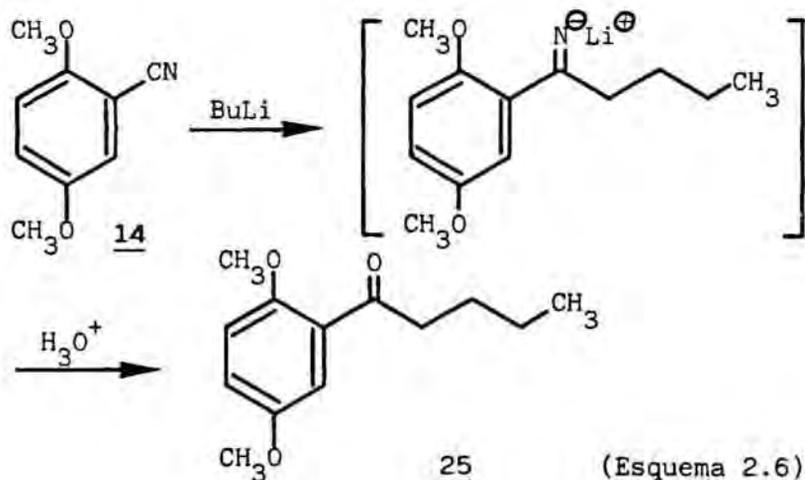


Mediante este procedimiento, se hallan descritas en la literatura química un gran número de aril piridil cetonas cuya formación transcurre con rendimientos aceptables. La reacción, asimismo, se muestra poco sensible frente al impedimento estéreo, como lo prueba la condensación entre el 2-piridil litio (15) y el pivalonitrilo (24)^{65c}.



Los primeros ensayos de formación del 2-piridil litio los llevamos a cabo por tratamiento a -45°C durante 10 minutos de una disolución de 2-bromopiridina en éter con un ligero exceso molar de butil litio. En estas condiciones, tras la adición posterior de una disolución del nitrilo 14 en éter e hidrólisis final de la imina intermedia 23, obtuvimos la cetona 16 deseada, aunque con un rendimiento de tan sólo el 29%. Por otra parte, en las fracciones no aminadas del crudo de reacción observamos la presencia de un producto secundario que, a la vista de sus datos espectroscópicos,

fue identificado como la butil 2,5-dimetoxifenil cetona (25). En efecto, en el espectro de IR de dicho compuesto se observa como señal más característica, la correspondiente a una absorción intensa a 1690 cm^{-1} , propia de arilcetonas. Asimismo, el espectro de $^1\text{HRMN}$ también es concordante con la estructura propuesta por cuanto que se observan señales correspondientes a 7 protones alifáticos, entre 0,66 y 1,98 ppm, un triplete centrado a 2,96 ppm, correspondiente al metileno contiguo al grupo carbonilo, dos singuletes a 3,66 y 3,73 ppm debidos a cada uno de los grupos metoxilo, así como señales en la zona aromática características de un núcleo bencénico trisustituído en sus posiciones 1,2 y 4. La formación de este producto secundario puede interpretarse fácilmente si consideramos que la adición del benzonitrilo 14 ha sido efectuada antes de la formación total del derivado lítico de la piridina, por lo que tiene lugar una reacción alternativa entre el butil litio y el compuesto 14 (Esquema 2.6).



La formación de la cetona 25 permite explicar de este modo los bajos rendimientos globales alcanzados para la reacción de condensación en los primeros ensayos.

A la vista de los anteriores resultados, decidimos modificar la reacción de formación del 2-piridil litio mediante el aumento hasta 1 hora del tiempo de reacción entre la 2-bromopiridina y el butil litio, manteniendo en todo momento la temperatura por debajo de -45°C . Como era previsi-

ble, en estas condiciones tuvo lugar la formación total del derivado lítico de la piridina, no detectándose la presencia de la cetona 25 en el crudo de reacción. No obstante, el rendimiento de la aril piridil cetona 16 no fue superior al 40% en ninguno de los ensayos efectuados en estas condiciones.

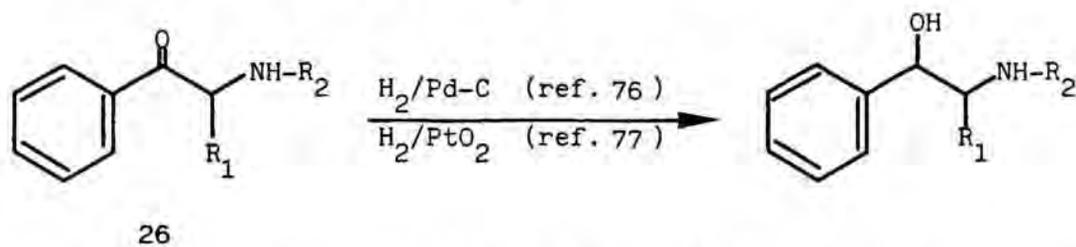
Con objeto de intentar la optimización de la etapa de condensación, optamos por llevar a cabo la adición del nitrilo 14 en disolución de tetrahidrofurano en lugar de éter. Tal modificación estaba justificada por la solubilidad en éter relativamente baja observada para dicho producto, lo que había conducido en ocasiones a la precipitación parcial del mismo en el medio de reacción. Con el empleo de tetrahidrofurano como disolvente, la condensación tuvo lugar en condiciones totalmente homogéneas, lo que condujo a un sensible aumento en el rendimiento global del proceso, llegando a ser de un 66% en aril piridil cetona 16 tras destilación del crudo de reacción. Dicho rendimiento es superior al descrito para este mismo compuesto por condensación entre la 2-cianopiridina (22) y el bromuro de 2,5-dimetoxifenilmagnesio (23)^{65a}.

El producto de condensación 16 se identificó por sus datos espectroscópicos y punto de fusión^{65a}. Así, su espectro de IR muestra, como señal más característica, una absorción intensa a 1670 cm^{-1} , correspondiente al grupo carbonilo conjugado con los dos sistemas aromáticos. Por otra parte, en el espectro de ¹HRMN se aprecian dos singuletes claramente diferenciados a 3,46 y 3,70 ppm correspondientes a los grupos metoxilo de las posiciones 5 y 2, respectivamente, siendo característico el desplazamiento paramagnético observado en uno de los grupos metoxilo debido al efecto de anisotropía magnética ejercido por el grupo carbonilo vecino⁷⁵. En cuanto a la región aromática, el único protón diferenciable corresponde al de la posición α de la piridina, observable a 8,46 ppm en forma de doblete ancho y con una constante de acoplamiento de aproximadamente 5 Hz, tal y como es caracte-

rístico en este tipo de protones.

2.2.3. Reducción de la aril piridil cetona 16

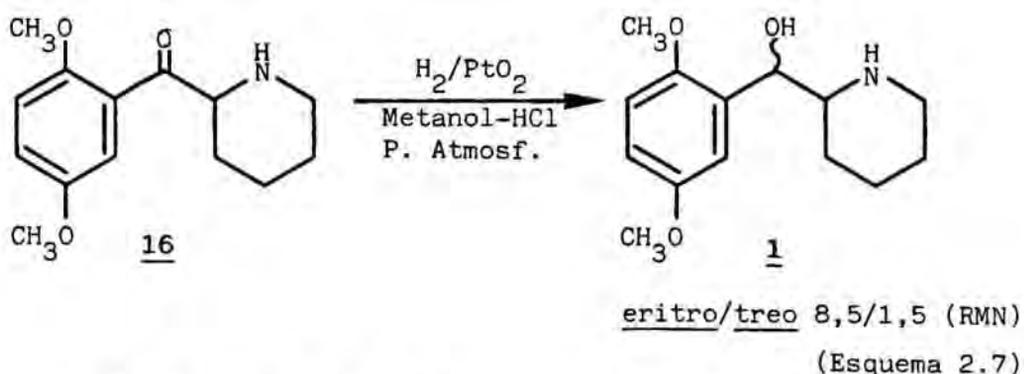
La reducción de aminocetonas a los correspondientes aminoalcoholes es un proceso bien conocido del que existen gran cantidad de ejemplos en la literatura química. Así, ya en 1915, Eberhard⁷⁶ describió la síntesis de la efedrina a través de una secuencia sintética cuya última etapa consistía en la reducción del grupo carbonilo de la α -aminocetona intermedia 26 mediante hidrogenación catalítica sobre paladio. Algunos años más tarde, en el contexto de la síntesis de análogos de la efedrina diversamente sustituidos sobre el átomo de nitrógeno y la cadena lateral, Adams describió una secuencia sintética cuya única modificación con respecto a la de Eberhard consistió en el empleo de óxido de platino como catalizador en el proceso de hidrogenación⁷⁷. En ambos casos, se indica la formación mayoritaria o exclusiva del aminoalcohol de estereoquímica *eritro*.



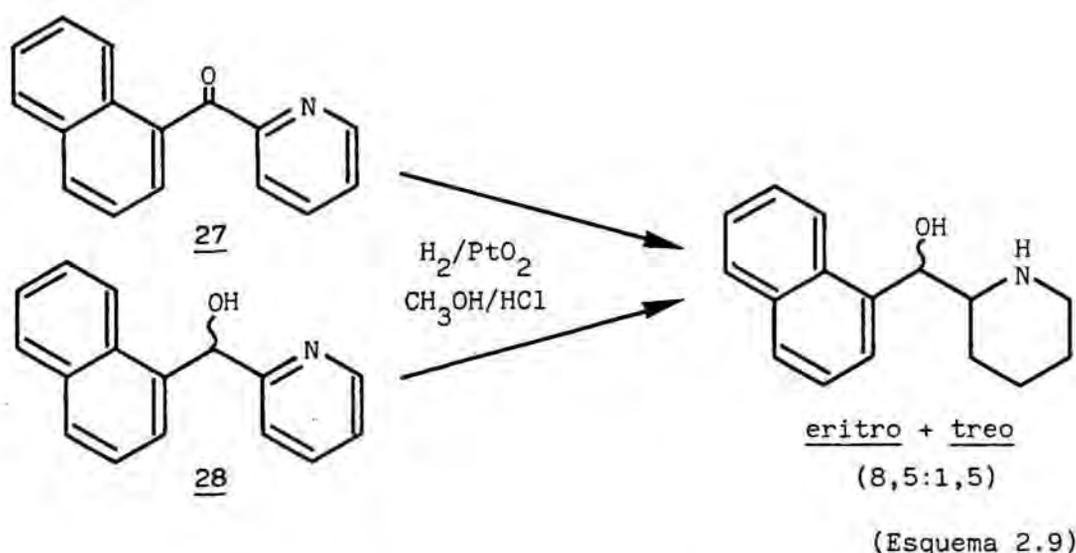
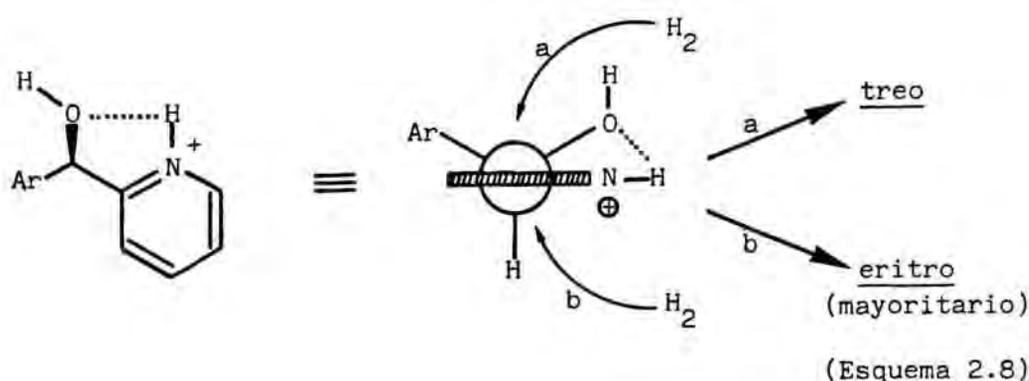
La síntesis de análogos piperidínicos de este tipo de aminoalcoholes a partir de 2-piridil cetonas implica la reducción tanto del grupo carbonilo como del núcleo de piridina. Tales transformaciones pueden llevarse a cabo simultáneamente por hidrogenación catalítica en medio ácido y a presión atmosférica de las aril piridil cetonas en presencia de óxido de platino como catalizador. En estas condiciones, se halla descrita la formación mayoritaria de aril piperidil carbinoles de estereoquímica *eritro*^{57,66,67}.

A la vista de estos precedentes, decidimos ensayar la reducción de la aril piridil cetona 16 en las condiciones anteriormente indicadas, lo que debería conducir a una mezcla

de aminoalcoholes diastereómeros *eritro* y *treo*- 1.



En efecto, la hidrogenación catalítica de 16 en medio ácido y en presencia de óxido de platino como catalizador condujo a la mezcla de aminoalcoholes 1, en la proporción *eritro-treo* 8,5:1,5, respectivamente, tal y como se deduce de la integración de la señal correspondiente al protón bencílico en el espectro de $^1\text{HRMN}$ (200 MHz) del crudo de reacción, de acuerdo con los criterios que permiten la diferenciación entre ambos aminoalcoholes según expondremos detalladamente en el apartado siguiente. La estereoselectividad observada en la hidrogenación catalítica de 16, característica de este tipo de sistemas⁶⁷, puede justificarse si admitimos que la reducción del grupo carbonilo tiene lugar con mayor rapidez que la del núcleo de piridina. De este modo, la presencia de un centro quiral contiguo al heterociclo condicionaría la reducción de éste a través de un proceso de inducción asimétrica puesto que, en estas condiciones, el producto mayoritario de la reacción sería el resultante del acercamiento del reductor por el lado menos impedido del heterociclo en la conformación más estable del sistema (Esquema 2.8). Esta hipótesis se ha visto reforzada por otros trabajos paralelos llevados a cabo en nuestro Laboratorio sobre sistemas de este tipo. Así, tanto la hidrogenación catalítica de la aril piridil cetona 27 como la del aril piridil metanol 28 (o su acetato) conduce a una mezcla de aminoalcoholes diastereómeros *eritro-treo* en una proporción aproximada de 8,5:1,5, respectivamente (Esquema 2.9).



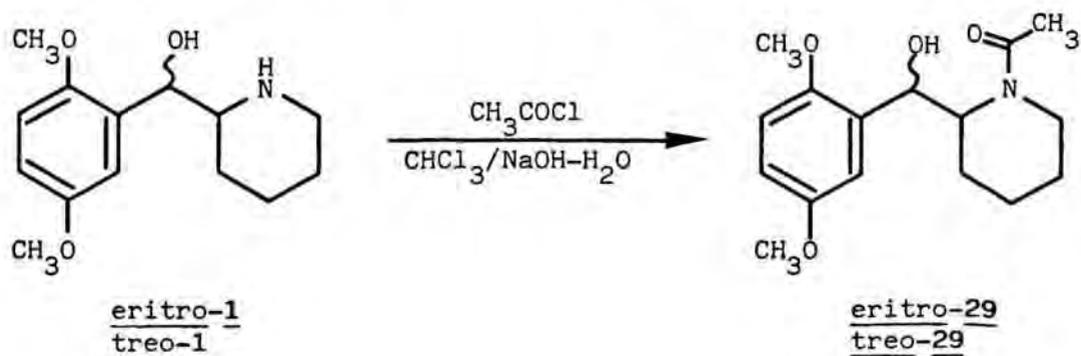
2.3. Separación de los aminoalcoholes *eritro-1* y *treo-1*

Los primeros intentos de separación de los aminoalcoholes diastereómeros 1 resultantes de la hidrogenación catalítica de la aril piridil cetona 16 los llevamos a cabo a través de la cristalización fraccionada del hidrocloreuro de la mezcla. De este modo, tras sucesivas cristalizaciones de etanol-éter, fue posible la obtención del aminoalcohol mayoritario *eritro-1* en forma isoméricamente pura, si bien con muy bajo rendimiento en relación a la mezcla inicial. Puesto que además, mediante este método, no resulta posible el aislamiento del aminoalcohol minoritario *treo-1*, se hace necesaria la utilización de procedimientos alternativos que permitan la separación de cada uno de los aminoal-

coholes de un modo eficaz.

La cromatografía en capa fina sobre soporte de gel de sílice o de alúmina en distintos sistemas eluyentes no condujo, en ningún caso, a la separación de dichos aminoalcoholes, lo que pone de manifiesto una gran semejanza en cuanto a sus propiedades físicas. Por otra parte, puesto que es bien conocido que la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares OH-NH_2^+ en este tipo de compuestos puede ser responsable de buena parte de sus propiedades^{5b,c}, consideramos conveniente la formación de derivados de los mismos en los que no resultara posible la existencia de tal tipo de asociación intramolecular. En este sentido, los productos resultantes de la acetilación sobre el átomo de nitrógeno parecen ser los candidatos más idóneos para tal fin, por cuanto que pueden dar lugar a compuestos cuyas diferencias físicas sean lo suficientemente importantes como para que resulte posible su separación por métodos cromatográficos. De ser así, la hidrólisis alcalina de los derivados acetilados una vez separados, permitirá la regeneración de cada uno de los correspondientes aminoalcoholes de partida.

Los aminoalcoholes diastereómeros 1, resultantes de la hidrogenación catalítica de la cetona 16, se acetilaron selectivamente sobre el átomo de nitrógeno por tratamiento de la mezcla con cloruro de acetilo en las condiciones de la reacción de Schotten-Baumann. De este modo, pudieron obtenerse los acetamidoalcoholes 29 en forma de mezcla diastereomérica *eritro-treo* (Esquema 2.10).

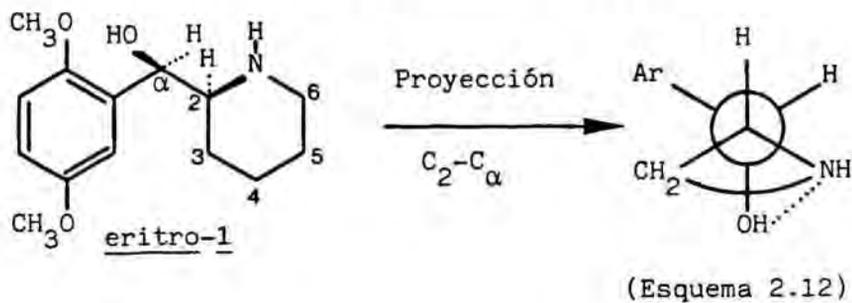


(Esquema 2.10)

La cromatografía en capa fina sobre gel de sílice del crudo de reacción en un sistema eluyente constituido por cloroformo-metanol (95:5) permitió la observación de dos productos claramente diferenciados, correspondientes a cada uno de los derivados *N*-acetilados. A escala preparativa, los acetamidoalcoholes 29 pudieron separarse sin dificultad por cromatografía en columna sobre gel de sílice y su estructura fue confirmada por datos espectroscópicos y análisis elemental. Así, en el espectro de IR se observa en cada caso una banda ancha alrededor de 3400 cm^{-1} correspondiente a la absorción debida al grupo hidroxilo, así como una absorción fuerte entre 1600 y 1650 cm^{-1} correspondiente a la función amida. Por otra parte, los espectros de $^1\text{HRMN}$ registrados a 60 MHz muestran una escasa resolución dada la existencia del equilibrio rotamérico provocado por la función amida⁷⁵. Debido a ello, el único criterio de diferenciación observable entre ambos diastereómeros lo encontramos en el distinto desplazamiento químico de la señal debida al grupo acetamido. Así, en el isómero minoritario (*treo*) dicha señal se presenta en forma de doblete centrado a 2,1 ppm, mientras que en el isómero mayoritario (*eritro*) se encuentra alrededor de 1,5 ppm junto con el resto de las señales de los protones cicloalifáticos del sistema de piperidina.

La confirmación inequívoca de la estereoquímica propuesta para los acetamidoalcoholes diastereómeros 29 se obtuvo a partir del resultado de la hidólisis alcalina de los mismos, llevada a cabo sobre cada uno de ellos por separado. De este modo, el acetamidoalcohol mayoritario condujo al aminoalcohol *eritro-1*, mientras que el minoritario lo hizo al *treo-1*, tal y como se deduce en cada caso del desplazamiento químico y de la magnitud de la constante de acoplamiento observada para el protón de la posición bencílica en el espectro de $^1\text{HRMN}$ de cada uno de los aminoalcoholes. Así, en el compuesto *eritro-1* (base, en CDCl_3), dicho protón resuena a 4,80 ppm en forma de doblete de constante de acopla

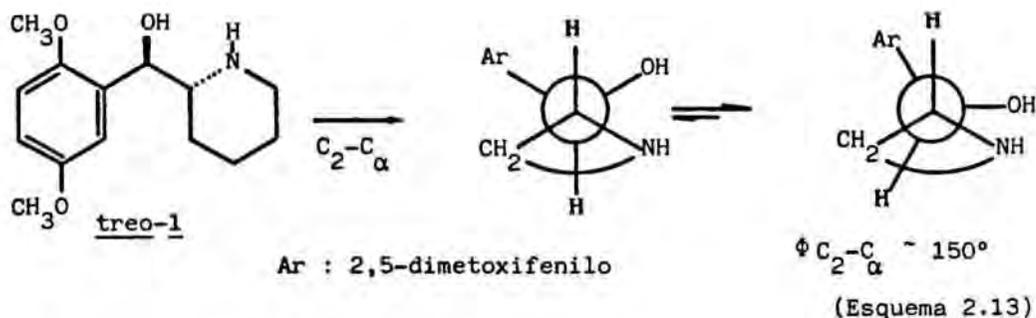
miento $J=5,0$ Hz, valores concordantes con los descritos en la literatura química para otros aril α -piperidil metanoles de estereoquímica *eritro*⁶⁷. Por analogía con la efedrina⁵¹, puede postularse como conformación más estable para este compuesto una de tipo *anti*-periplanar Ar/N, estabilizada por la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular entre los grupos OH y NH₂ (Esquema 2.12).



Por otra parte, en el isómero *treo*-1, el desplazamiento químico observado para el protón de la posición bencílica es de 4,68 ppm, siendo su constante de acoplamiento de 6,6 Hz, valor ligeramente inferior al usual en este tipo de sistemas⁶⁷. Ello puede justificarse si aceptamos que la conformación más estable, también de tipo Ar/N *anti*-periplanar con formación de enlace de hidrógeno intramolecular, tiende a eclipsarse ligeramente con el fin de aliviar las interacciones entre el grupo arilo y el grupo metileno de la posición 3 del sistema de piperidina, lo que reduciría la magnitud del ángulo diedro entre los protones de las posiciones C₂ y C_α hasta un valor de unos 150°. Tales interacciones son especialmente notables en este caso debido a la presencia de un grupo metoxilo sobre la posición 2 del radical fenilo (Esquema 2.13).

Resultados semejantes se observaron en los correspondientes hidroccloruros en disolución de D₂O, lo que indica que la protonación del átomo de nitrógeno no ejerce modificaciones sustanciales sobre el equilibrio conformacional en este tipo de sistemas.

En cuanto a los espectros de ¹³CRMN de los aminoalcoholes diasterómeros 1, la única diferencia observable se



encuentra en el desplazamiento químico del átomo de carbono de la posición 3 del sistema de piperidina. Así, en el isómero *treo-1*, dicho carbono se encuentra desapantallado 2,3 ppm con respecto al aminoalcohol *eritro-1*, lo que es indicativo de un menor efecto γ -gauche del grupo arilo sobre el carbono de la posición 3. Este hecho es concordante con la tendencia mostrada por el compuesto *treo-1* a adoptar una conformación Ar/N *anti*-periplanar ligeramente eclipsada, tal y como hemos postulado anteriormente a partir de los datos de $^1\text{HRMN}$.

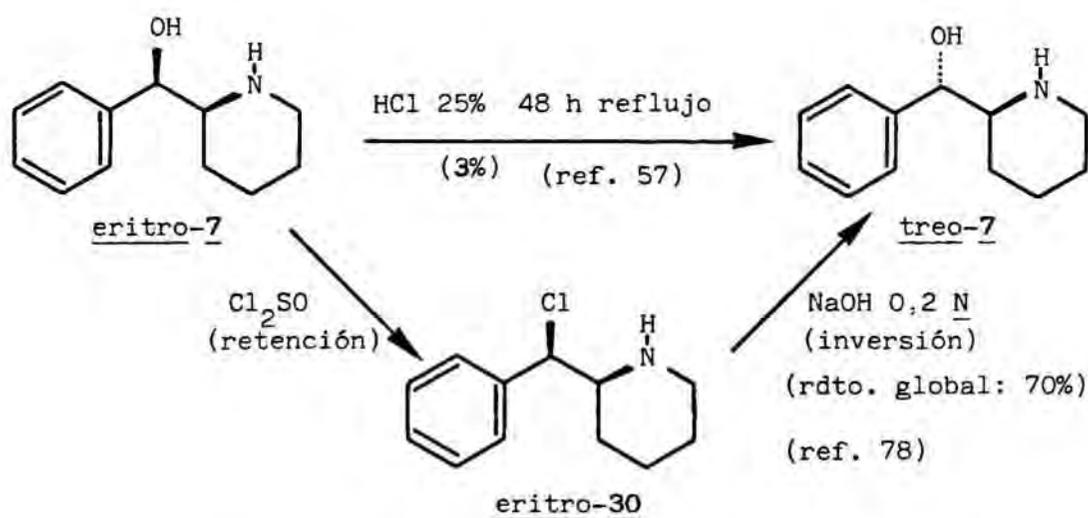
2.4. Isomerización del aminoalcohol *eritro-1* a *treo-1*

Una de las mayores limitaciones de la secuencia sintética indicada para los aminoalcoholes diastereómeros 1 radica en la escasa proporción de isómero *treo* resultante de la hidrogenación catalítica en medio ácido de la aril piridil cetona 16.

Puesto que en la literatura química existen diversos precedentes acerca de la isomerización de aminoalcoholes, nos hemos planteado como objetivo adicional de esta parte del trabajo la obtención del aminoalcohol minoritario *treo-1* a partir de su diastereómero *eritro-1* mediante la aplicación de alguno de los métodos de isomerización descritos para este tipo de moléculas, los más significativos de los cuales indicamos a continuación.

2.4.1. Métodos de isomerización de aminoalcoholes vecinales

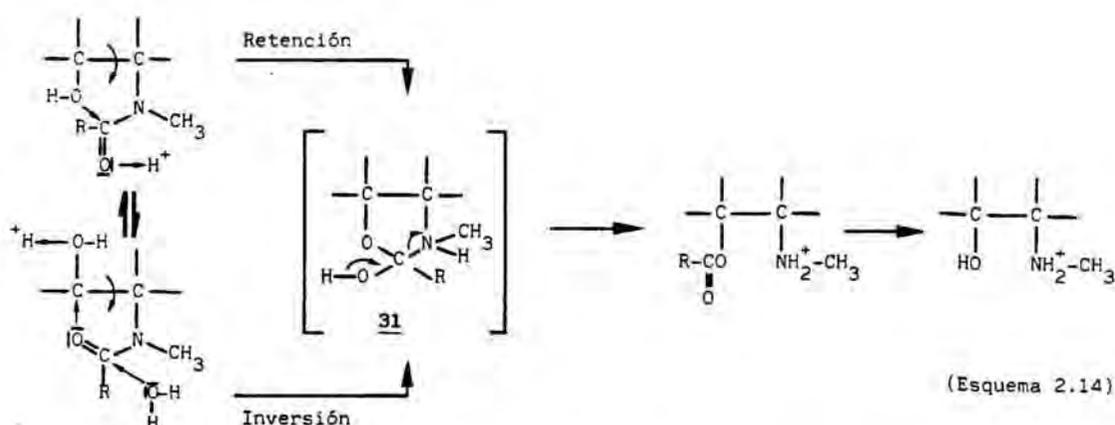
a) Método directo: Aunque no constituye un método de aplicación general, existen algunos ejemplos de isomerización de aminoalcoholes vecinales por tratamiento directo de los mismos en condiciones adecuadas. Así, se halla descrita, si bien con bajos rendimientos, la obtención del aminoalcohol *treo-7* a partir de su diastereómero *eritro-7* por calefacción de éste a 100°C durante 48 horas en el seno de ácido clorhídrico acuoso al 25%⁵⁷. Este mismo proceso de isomerización puede también llevarse a cabo con mejores rendimientos por tratamiento de *eritro-7* con cloruro de tionilo seguido de hidrólisis alcalina del cloroderivado intermedio *eritro-30*⁷⁸.



Sin embargo, la mayor parte de los métodos de isomerización descritos para este tipo de sistemas tienen lugar a partir de los correspondientes *N*-acilaminoalcoholes, tanto por hidrólisis ácida de los mismos como por sustitución nucleófila intramolecular seguida de hidrólisis.

b) Hidrólisis ácida de *N*-acilaminoalcoholes: Algunos de los procesos de isomerización llevados a cabo sobre aminoalcoholes tienen lugar por tratamiento en medio ácido di-

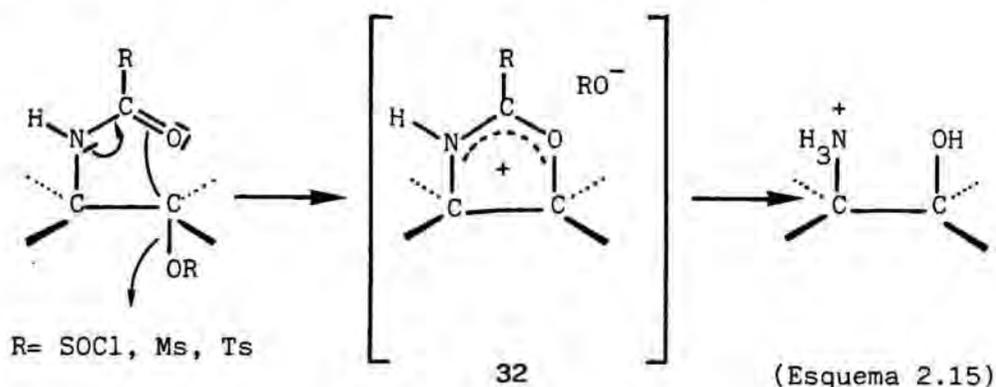
luído de los correspondientes derivados acilados sobre el átomo de nitrógeno. Estudios llevados a cabo sobre la migración de grupos acilo en derivados de la efedrina y de la *pseudo*-efedrina han permitido el establecimiento de dos mecanismos alternativos para este tipo de reacciones^{79,80}, según los cuales resulta posible tanto la inversión como la retención de la configuración. En cada caso, se postula como intermedio común una oxazolidina tal como 31 (Esquema 2.14).



El que opere uno u otro de los mecanismos alternativos depende de la flexibilidad conformacional del sustrato así como de las estabilidades relativas de los distintos estados de transición posibles que conducen a 31⁸⁰. Así, mientras que en derivados de la efedrina y de la metoxamina predomina la inversión⁸¹, no ocurre lo mismo en los derivados de la *pseudo*-efedrina, cuyo tratamiento en idénticas condiciones no altera la estereoquímica del producto resultante.

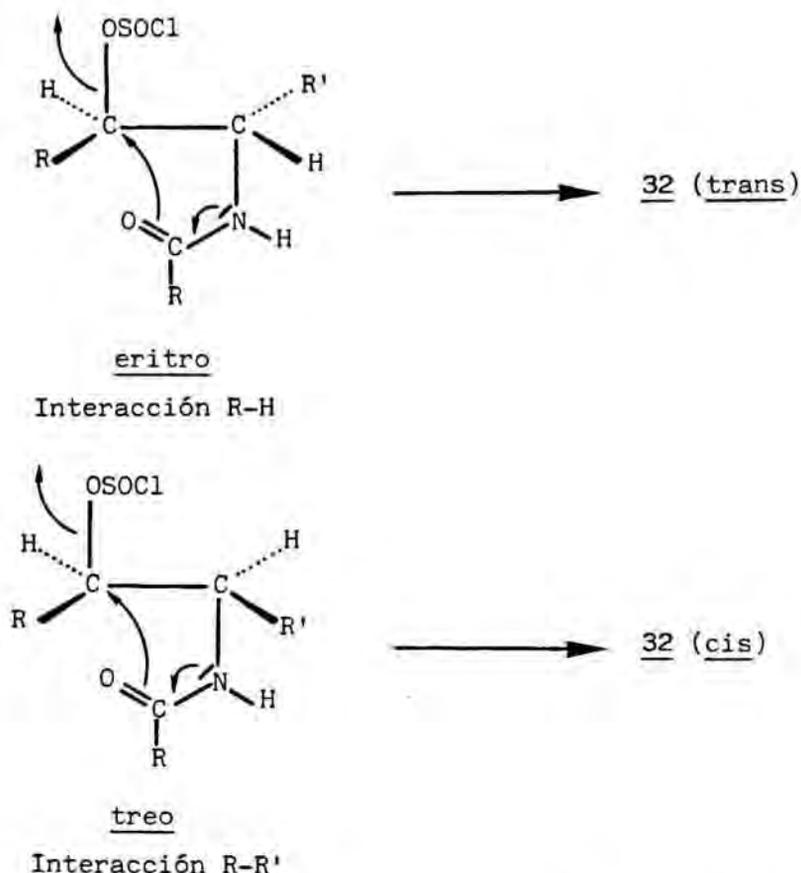
c) Sustitución nucleófila intramolecular en *N*-acil o *N*-carbamoilaminoalcoholes: Un procedimiento alternativo para la isomerización de aminoalcoholes lo constituye el tratamiento de sus derivados *N*-acilados o *N*-carbamoilados con cloruro de tionilo, cloruro de mesilo o cloruro de tosilato, reactivos capaces de exaltar el carácter nucleófilo del grupo hidroxilo y favorecer de este modo un proceso de

sustitución nucleófila intramolecular por parte del radical presente sobre el átomo de nitrógeno. En el caso de los acilaminoalcoholes, dicho proceso conduce a la formación de una oxazolidina intermedia 32 cuya hidrólisis ácida posterior da lugar a un aminoalcohol de estereoquímica contraria a la del producto inicial⁸²⁻⁸⁷ (Esquema 2.15).



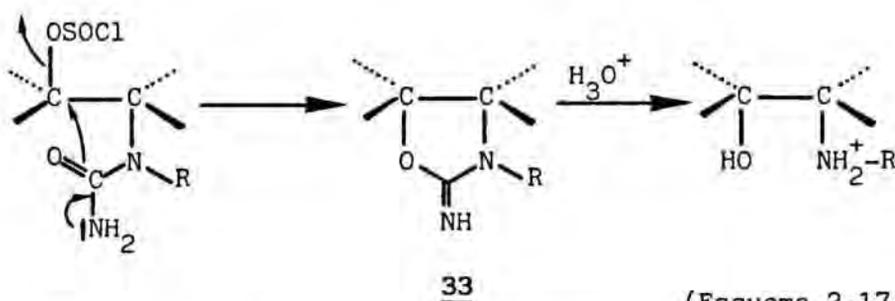
Aunque este método es de aplicación general tanto para la isomerización de aminoalcoholes vecinales integrados en sistemas cíclicos (ciclopentano y ciclohexano) como flexibles (en los que no existe una relación espacial fija entre los grupos hidroxilo y acilamino), el curso estereoquímico observado en cada caso es diferente. Así, mientras que en sistemas cíclicos la isomerización sólo puede tener lugar desde isómeros *trans* hacia isómeros *cis*^{83, 85-87}, en sistemas con libre rotación la isomerización *eritro-treo* puede tener lugar en ambos sentidos⁸⁸. Así, en los isómeros *eritro*, los sustituyentes R y R' adoptan una disposición *trans* en el estado de transición conducente a 32, mientras que en los isómeros *treo*, la disposición relativa *cis* entre R y R' da lugar a un estado de transición de mayor energía (Esquema 2.16).

Cuando la isomerización se lleva a cabo a partir de los derivados *N*-carbamoilados, la reacción sigue un curso equivalente al que acabamos de exponer, si bien en este caso tiene lugar la formación de una 2-iminoxazolidina 33, cuyo aislamiento y posterior hidrólisis conduce al corres-



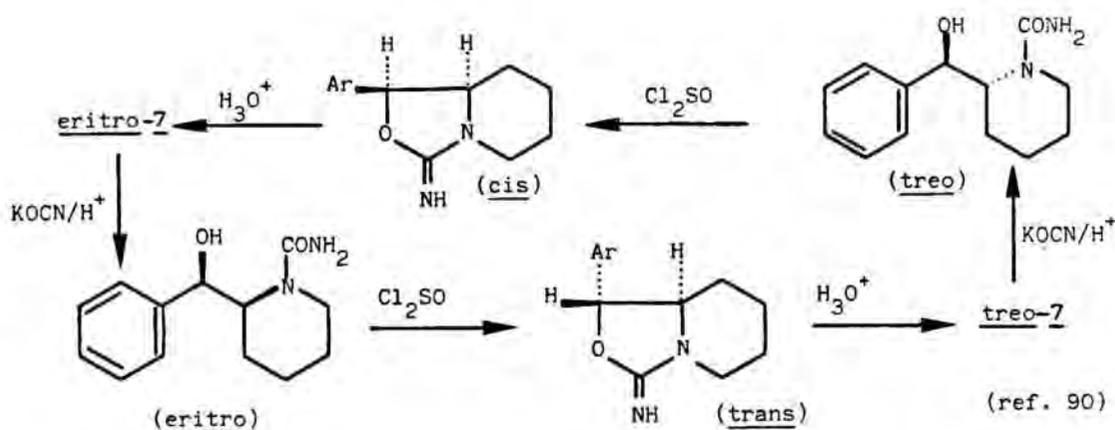
(Esquema 2.16)

pendiente aminoalcohol de estereoquímica contraria a la del producto de partida⁸⁹ (Esquema 2.17).



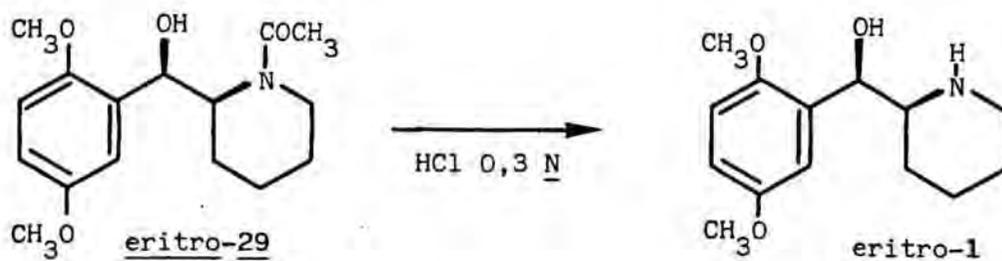
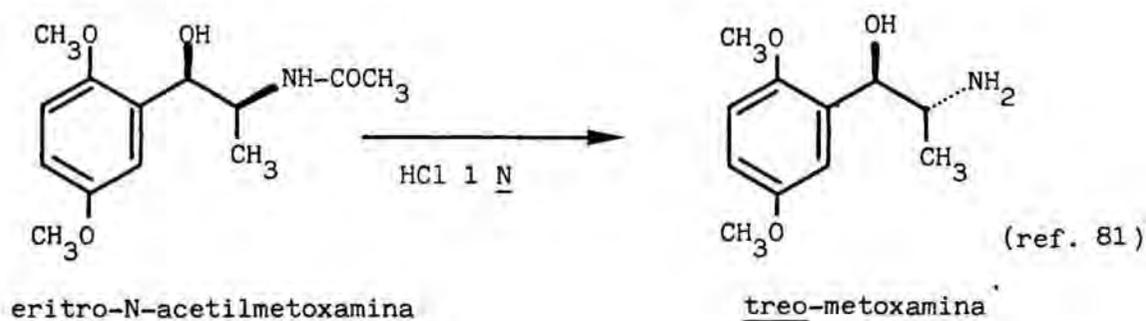
(Esquema 2.17)

Este método se ha aplicado con éxito en la interconversión de los isómeros *eritro* y *treo*-7, análogos piperídnicos de los alcaloides efedrina y *pseudo*-efedrina, respectivamente⁹⁰.



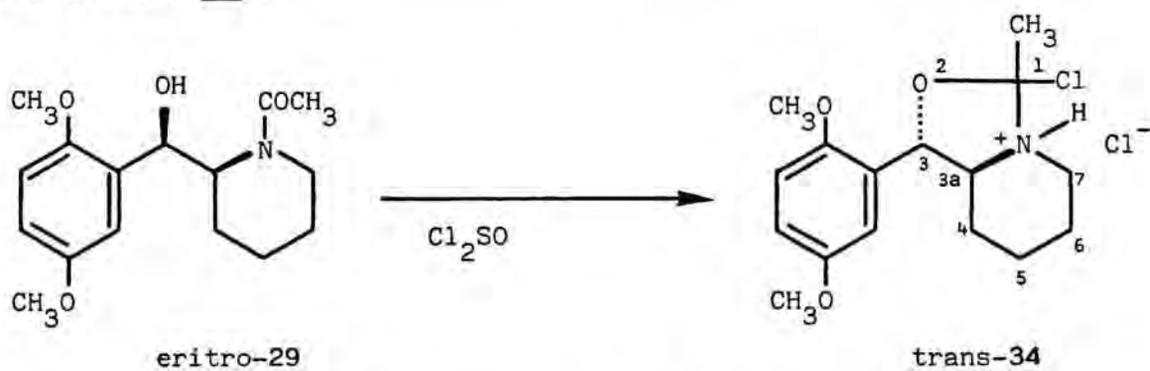
2.4.2. Resultados propios

A la vista de los precedentes hasta aquí expuestos, decidimos ensayar inicialmente la isomerización del acetamidoalcohol *eritro-29* por tratamiento del mismo con ácido clorhídrico 0,3 N a la temperatura de reflujo durante 5 horas, condiciones clásicas para este tipo de reacciones. Contrariamente a lo descrito para la *N*-acetilmetoxamina⁸¹, la hidrólisis ácida del acetamidoalcohol *eritro-29* no transcurrió acompañada de isomerización, pues se obtuvo como producto prácticamente exclusivo de la reacción el correspondiente aminoalcohol *eritro-1*, identificado por comparación con una muestra auténtica del mismo.



El distinto curso estereoquímico observado para el análogo piperidínico *eritro*-29 indica que, en este caso, la formación del intermedio 31 tiene lugar con retención de configuración, lo que pone de manifiesto la sensibilidad de este tipo de isomerizaciones frente a la naturaleza del sustrato, tal y como habíamos indicado anteriormente.

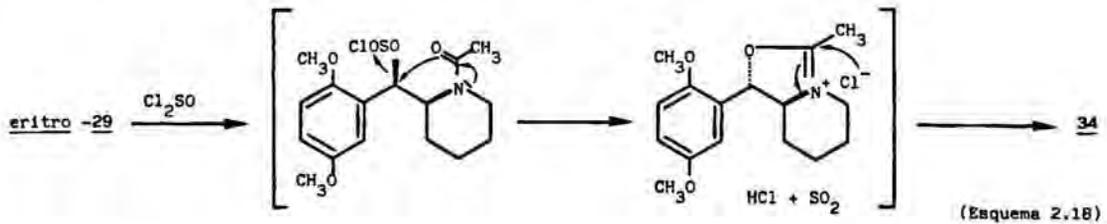
Ante este resultado negativo, optamos por ensayar la isomerización del acetamidoalcohol *eritro*-29 por tratamiento del mismo con cloruro de tionilo, de acuerdo con lo indicado en el apartado 2.4.1.c. Así, la reacción de *eritro*-29 con un exceso de cloruro de tionilo a la temperatura de reflujo durante diez minutos condujo, tras eliminación a presión reducida del exceso de reactivo, a un compuesto al que, de acuerdo con sus datos espectroscópicos y consideraciones mecanísticas de la reacción⁸²⁻⁸⁷, le hemos atribuido la estructura del hidrocloruro del 1-cloro-3-(2,5-dimetoxifenil)-1-metil-3,3a,4,5,6,7-hexahidro-1*H*-pirido [1,2-*c*] oxazol (*trans*-34).



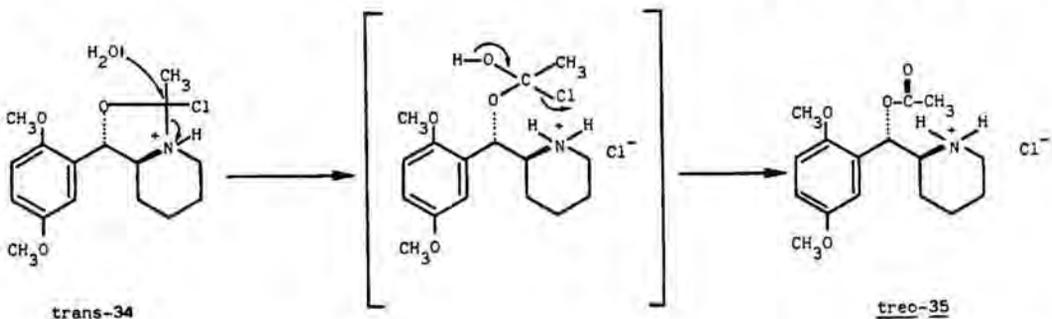
Así, en el espectro de ¹HRMN del crudo de reacción se observan, como diferencias más significativas con respecto al acetamidoalcohol precursor *eritro*-29, un singulete ancho a 2,6 ppm correspondiente al grupo metilo de la posición 1, dos multipletes a 3,6 ppm y entre 3,9 y 4,3 ppm, asignables a los protones de las posiciones 3a y 7, respectivamente, un doblete centrado a 5,8 ppm con una constante de acoplamiento $J = 10$ Hz de tipo *trans*-diaxial, correspondiente al protón de la posición bencílica 3, así como un protón móvil, por debajo de 10 ppm, debido a la agrupación NH^+ . En

el espectro de IR, la única señal significativa corresponde a la absorción a 2450 cm^{-1} correspondiente a la vibración de tensión de la agrupación NH^+ .

La formación del compuesto *trans*-34 obedece al mecanismo postulado para este tipo de isomerizaciones^{82 87} y puede interpretarse fácilmente si consideramos el desplazamiento del grupo clorosulfinato, acompañado de inversión, por parte de uno de los pares de electrones del grupo carbonilo de la función acetamida en un proceso de asistencia anquimérica (Esquema 2.18).



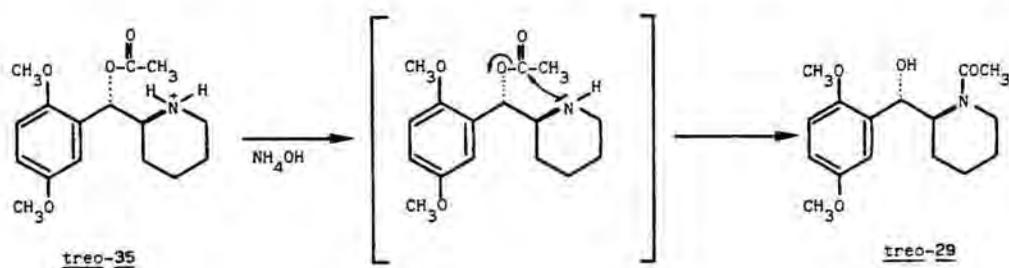
Los procesos de purificación de *trans*-34 resultaron infructuosos debido a su elevada higroscopicidad. Así, en los intentos de cristalización llevados a cabo en el seno de etanol-éter, se obtuvo en todos los casos el *treo*-hidrocloruro del acetato de 2,5-dimetoxi- α -(2-piperidil)bencilo (*treo*-35) cuya formación puede explicarse como consecuencia de la hidrólisis parcial de *trans*-34 motivada por la humedad presente en los disolventes utilizados (Esquema 2.19).



El compuesto *treo*-35 fue identificado mediante sus datos espectroscópicos y análisis elemental. Así, en el espectro de IR, se observa una absorción intensa a 1740 cm^{-1} debida al grupo carbonilo de la función ester así como una

señal ancha entre 2700 y 3000 cm^{-1} correspondiente a la amina protonada. En el espectro de $^1\text{HRMN}$ (200 MHz) se observan, como señales más características, un singulete a 2,32 ppm debido al grupo metilo de la función acetato, un multiplete ancho centrado a 3,54 ppm correspondiente al protón de la posición 2 del sistema de piperidina, un doblete centrado a 6,26 ppm de constante de acoplamiento $J = 9,7$ Hz asignable al protón de la posición bencílica, así como una señal ancha alrededor de 10 ppm correspondiente a los protones móviles. Por otra parte, el espectro de $^{13}\text{CRMN}$ también es concordante con la estructura propuesta, destacando la señal a 170,1 ppm correspondiente al grupo carbonilo de la función ester.

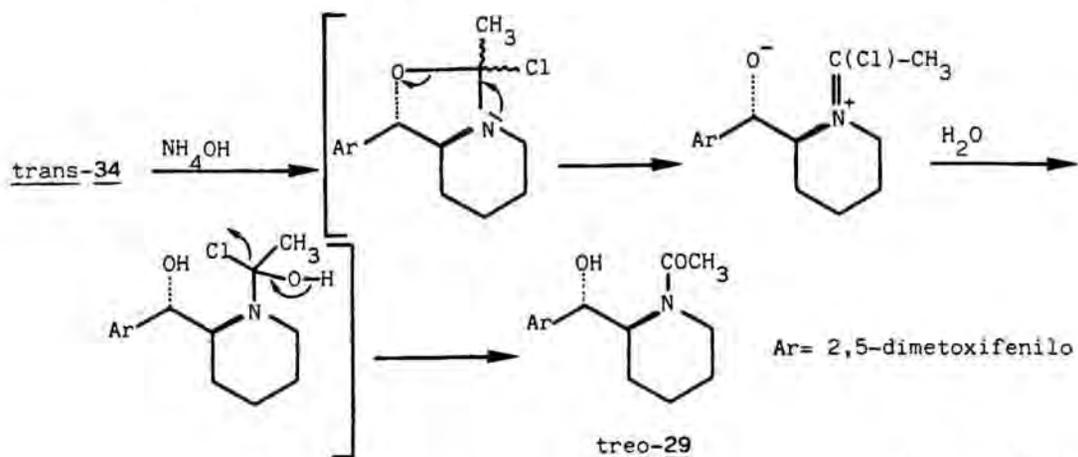
Una confirmación indirecta de la estructura de treo-35 la encontramos en la migración O→N del grupo arilo experimentada por dicho compuesto tras alcalinización con hidróxido amónico de una disolución acuosa del mismo. En estas condiciones, el compuesto treo-35 evolucionó hacia el acetamidoalcohol treo-29, como pudo comprobarse por comparación con una muestra auténtica del mismo (Esquema 2.20).



Puesto que es un hecho bien conocido que la migración intramolecular O→N de grupos acilo nunca transcurre con inversión de la configuración⁹¹, el resultado de la transformación indicada confirma, de nuevo, la estructura y la estereoquímica propuestas para el compuesto treo-35.

Asimismo, el compuesto treo-29 pudo obtenerse también directamente a partir de la oxazolidina trans-34, por tratamiento con hidróxido amónico de una disolución acuosa de

la misma (Esquema 2.21).

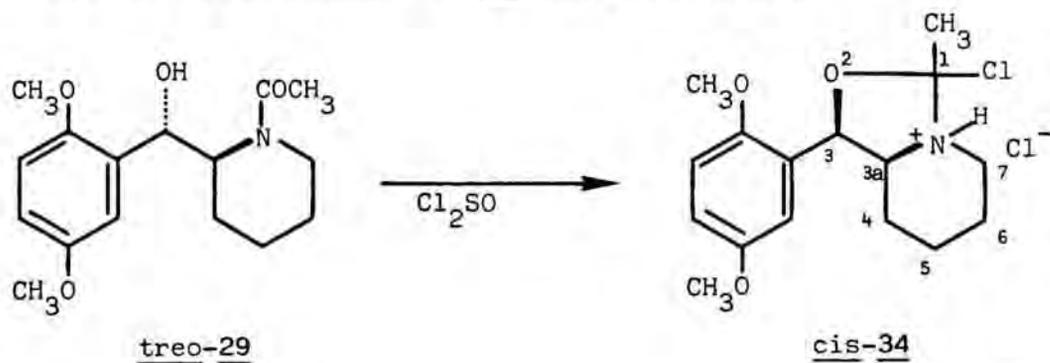


(Esquema 2.21)

Según esta secuencia de transformaciones, el tratamiento del acetamidoalcohol *eritro-29* con cloruro de tionilo, seguido de evaporación del mismo a presión reducida, disolución en agua y alcalinización con hidróxido amónico, conduce al acetamidoalcohol diastereómero *treo-29* con un rendimiento global aproximado del proceso de isomerización del 70%.

Aunque con la obtención de los aminoalcoholes diastereómeros *eritro* y *treo-1* y la puesta a punto de un método de isomerización que permitiera la obtención del segundo a partir del primero se habían alcanzado los objetivos químicos propuestos para esta primera parte de la presente Tesis, decidimos extender el estudio del proceso de isomerización a la transformación inversa del aminoalcohol *treo-1* en *eritro-1* a través de sus derivados *N*-acetilados. En este caso, el tratamiento de una muestra isoméricamente pura de acetamidoalcohol *treo-29* con cloruro de tionilo en condiciones idénticas a las descritas anteriormente para el acetamidoalcohol diastereómero *eritro-29*, condujo a un producto de características espectroscópicas semejantes al compuesto *trans-34*. Por analogía con el ejemplo precedente y de acuerdo con las consideraciones mecanísticas anteriormente indicadas, hemos atribuido al producto resultante en es-

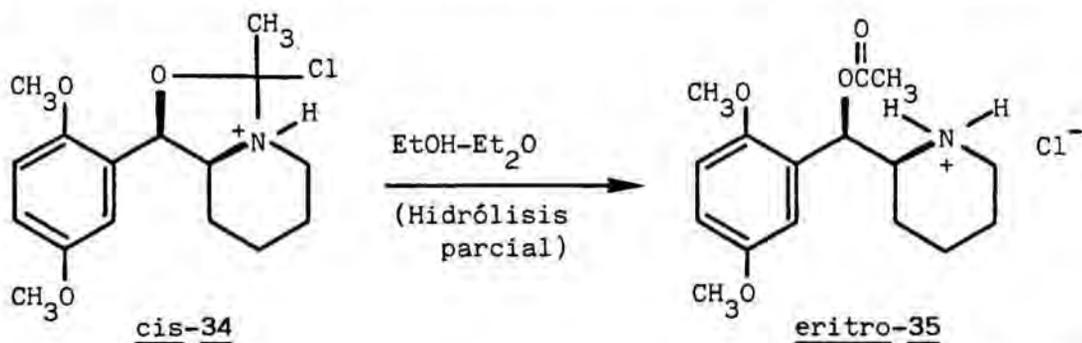
te caso la estructura *cis*-34 (Esquema 2.22).



(Esquema 2.22)

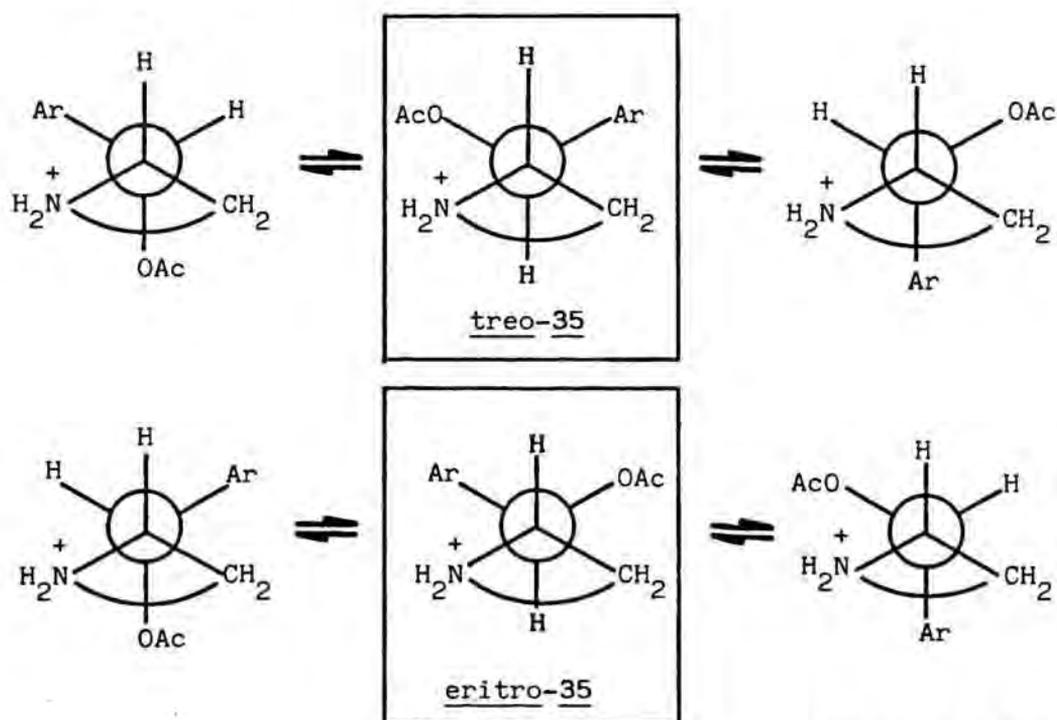
La única diferencia espectroscópica significativa observada en este compuesto con respecto a su diastereómero *trans*-34 se halla en el desplazamiento químico del protón de la posición 3 del sistema de pirido [1,2-*c*] oxazol. Así, dicho protón se halla desplazado 0,6 ppm a campos más bajos, si bien su constante de acoplamiento con el protón de la posición 3a es también de 10 Hz, valor concordante con una disposición prácticamente eclipsada entre ambos protones, tal y como corresponde a la estereoquímica *cis* propuesta.

Análogamente al caso anterior, el tratamiento de *cis*-34 con etanol-éter condujo al producto de hidrólisis parcial *eritro*-35 que fue asimismo identificado a partir de sus datos espectroscópicos y análisis elemental (Esquema 2.23).



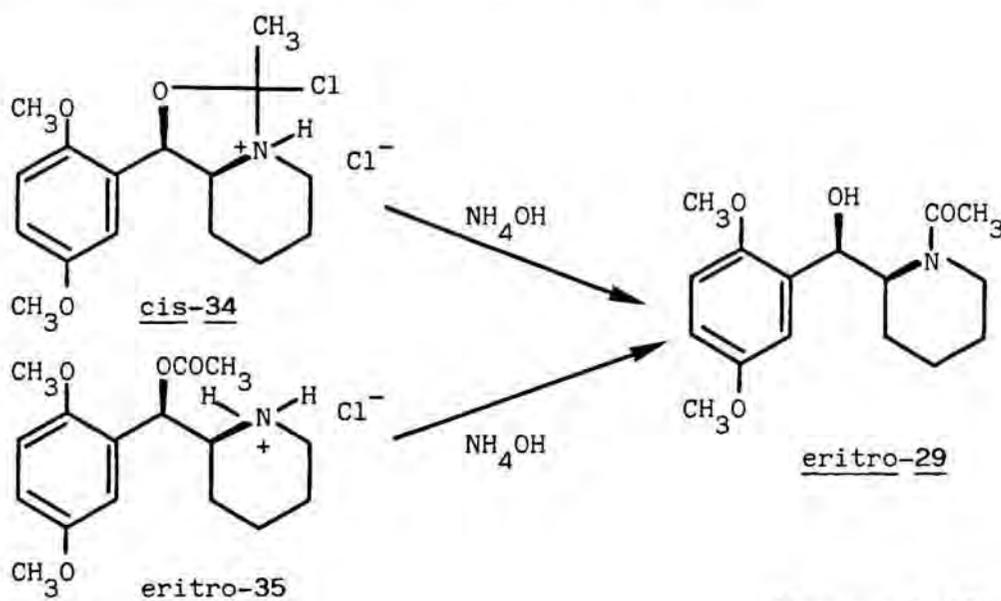
(Esquema 2.23)

Tanto los espectros de IR como los de ^1H y $^{13}\text{CRMN}$ mostraron tan sólo ligeras diferencias con respecto a los del acetato diastereómero *treo*-35. No obstante, un aspecto significativo a tener en cuenta en este tipo de moléculas es que, a diferencia de lo observado en los aminoalcoholes *eritro* y *treo*-1, la magnitud de la constante de acoplamiento correspondiente al protón de la posición bencílica no permite la asignación estereoquímica en los acetatos 35 por cuanto que, en ambos casos, es de alrededor de 10 Hz. Ello es justificable si tenemos en cuenta que en los aminoacetatos el enlace de hidrógeno intramolecular es menos estable, por lo que la conformación mayoritaria en cada caso estará controlada exclusivamente por las interacciones estéricas entre los distintos sustituyentes. Como puede observarse en el Esquema 2.24, en la conformación con menor número de tales interacciones en cada uno de los isómeros, el protón de la posición bencílica adopta una disposición *trans*-diaxial con respecto al protón de la posición 2 del sistema de piperidina, lo que da lugar a valores elevados para la constante de acoplamiento.



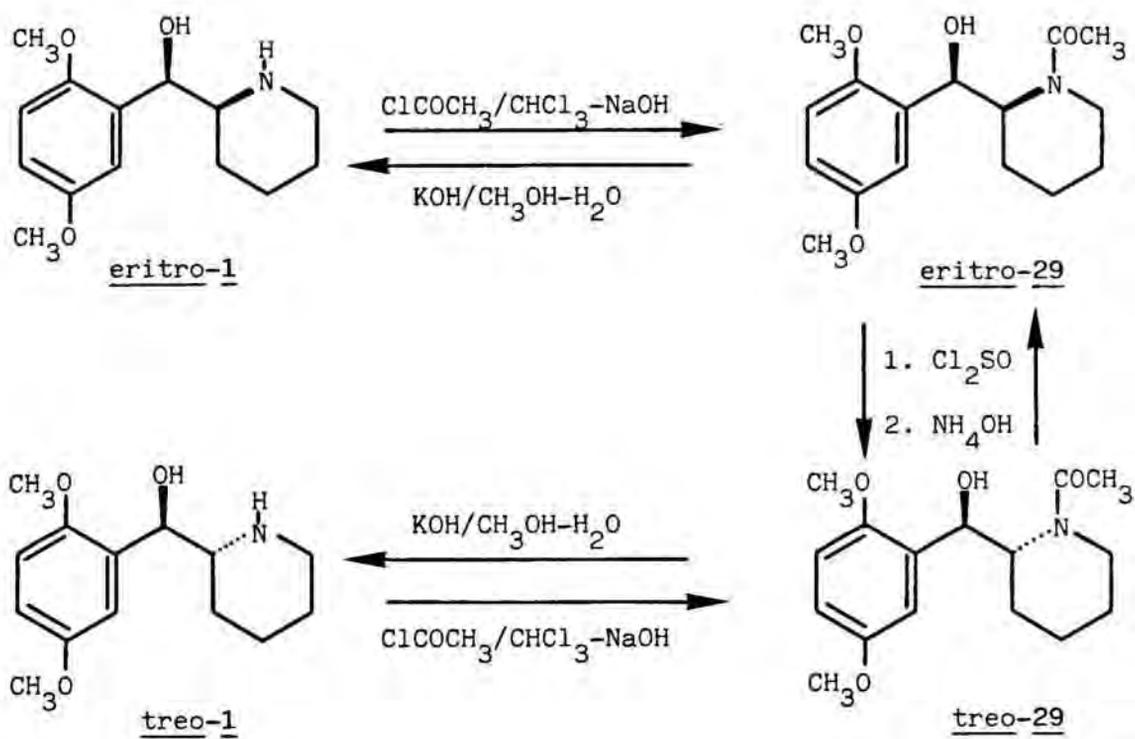
(Esquema 2.24)

El tratamiento con hidróxido amónico de una disolución acuosa tanto de *eritro*-35 como de *cis*-34 condujo al acetamidoalcohol *eritro*-29, como pudo comprobarse por comparación con una muestra auténtica del mismo (Esquema 2.25). Como en el caso anterior, el rendimiento global del proceso de isomerización fue del orden del 70%.



(Esquema 2.25)

Con el conjunto de resultados expuestos podemos concluir que el tratamiento de acetamidoalcoholes con cloruro de tionilo seguido de hidrólisis constituye un procedimiento válido para la isomerización de sistemas de aril 2-piperidil carbinoles, siendo equivalente al descrito en la literatura química para los correspondientes *N*-carbamoil derivados de este mismo tipo de compuestos⁹⁰. Por otra parte, aunque consideraciones de naturaleza teórica indican una mayor facilidad para el proceso de isomerización en los isómeros de estereoquímica *eritro*, ello no es observable en este caso, por cuanto que la transformación *eritro*-*treo* tiene lugar de modo satisfactorio en ambos sentidos (Esquema 2.26).

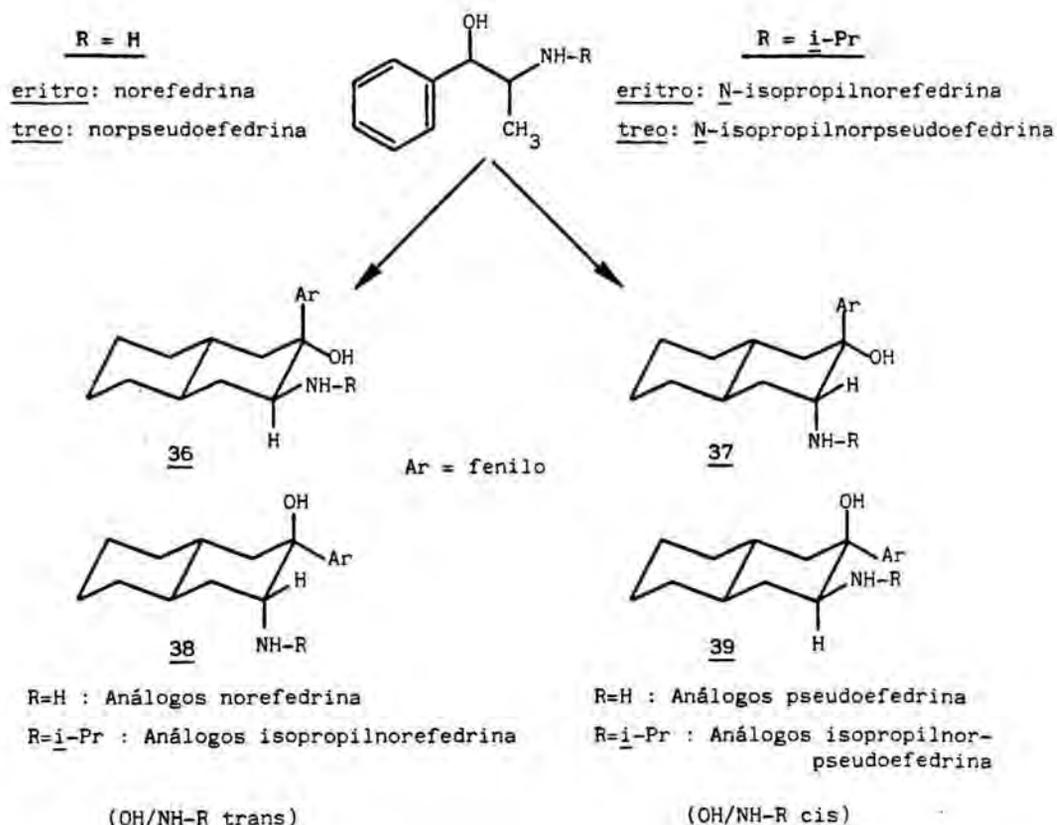


(Esquema 2.26)

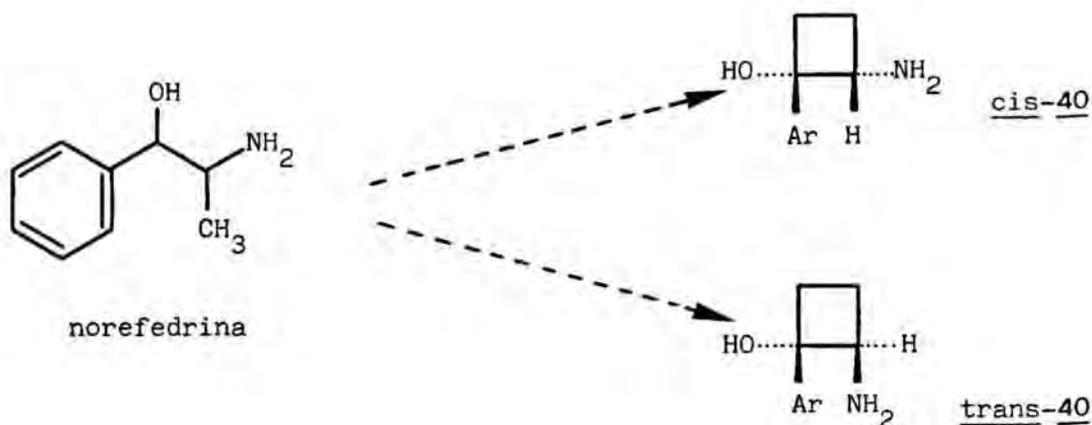
3. 2-AMINO-1-ARILCICLOHEXANOLES

3.1 Introducción

Tal y como hemos indicado en el Capítulo 1 de la presente Tesis, hasta el momento no se encuentran descritos precedentes relativos a la formación de 2-amino-1-arilciclohexanoles como análogos conformacionalmente restringidos de ariletanolaminas, si bien se conocen algunas modificaciones moleculares estructuralmente relacionadas. Así, por ejemplo, en 1968, Smissman y col. prepararon análogos rígidos de las conformaciones Ar/N *anti* y Ar/N sesgada de la norefedrina y de la nor-*pseudoefedrina*, así como de sus correspondientes derivados *N*-isopropilados, mediante la incorporación de las mismas en una estructura rígida de *trans*-decalina^{43a, 44}. Los cuatro análogos de la norefedrina y nor-*pseudoefedrina* (R=H) resultaron ligeramente activos como agonistas α en conducto deferente de rata, aunque unas 100 veces menos que la noradrenalina. La falta de estereoselectividad observada en la acción farmacológica se ha atribuido a la existencia de agonismo α , tanto directo como indirecto, a través de la inhibición de la recaptación de noradrenalina.



Este tipo de modificación molecular, cuya aplicación se ha extendido asimismo a otras aminas biógenas tales como la anfetamina^{32b}, la dopamina^{27a} y la noradrenalina^{26c}, da lugar a verdaderos análogos rígidos por cuanto que no resulta posible el establecimiento de equilibrio conformacional en los sistemas de *trans*-decalina. No obstante, su principal inconveniente radica en el elevado volumen y lipofilia de la porción cicloalifática añadida, que debe alterar sustancialmente el mecanismo de la interacción fármaco-receptor. En este sentido, otros grupos de trabajo han prestado especial atención a la preparación de análogos cíclicos menos voluminosos, siendo destacables los trabajos llevados a cabo por Miller y col. sobre análogos ciclobutánicos de diversas aminas activas sobre el sistema nervioso autónomo, entre ellas la norefedrina⁹².

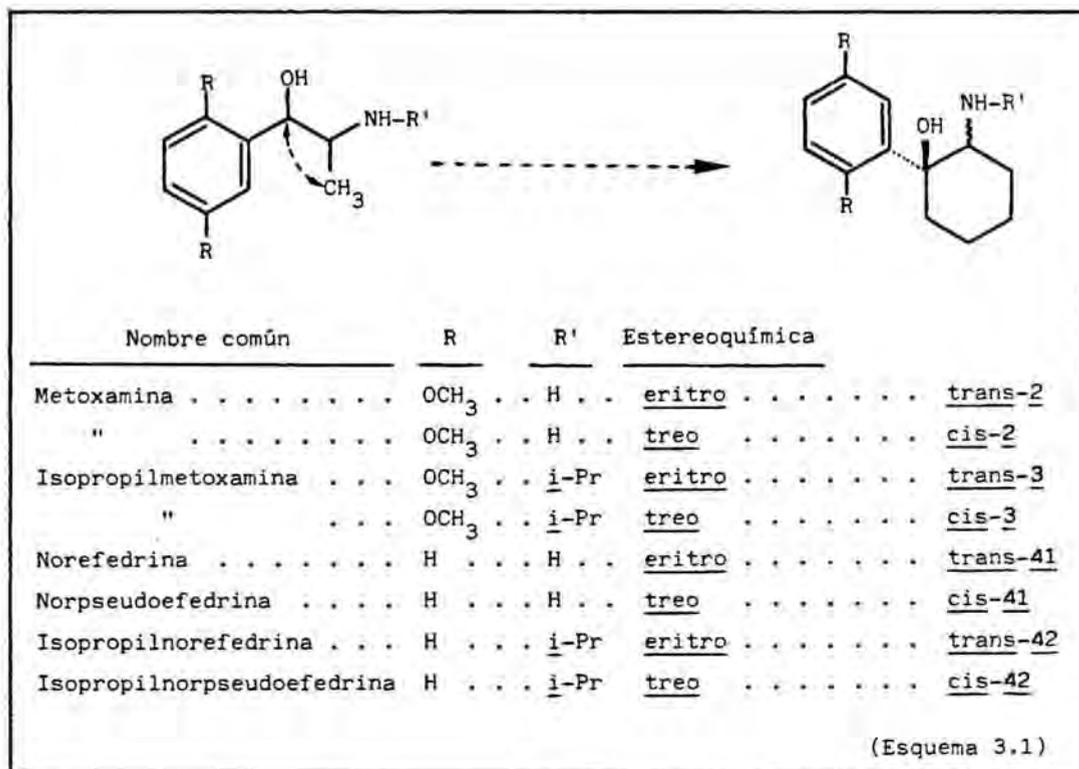


(ref. 92)

A diferencia de lo observado en los análogos decalínicos 36-39 (R=H), este tipo de modificación molecular pone de manifiesto una cierta estereoselectividad farmacológica, aunque la actividad resulta unas 100 veces inferior cuando se compara con el análogo de cadena abierta, la norefedrina, por lo que no es posible extraer conclusiones definitivas.

Siguiendo la línea de este tipo de modificación molecular, un aspecto inédito hasta la fecha lo constituye la preparación y ensayo de análogos ciclohexánicos de ariletanolaminas. En este contexto, y de acuerdo con los objetivos generales de la presente Tesis, nos hemos propuesto la síntesis y valoración farmacológica de los pares diastereoméricos *cis* y *trans*-2-amino-1-(2,5-dimetoxifenil)ciclohexanol (*cis-2* y *trans-2*), análogos ciclohexánicos de la metoxamina, así como de sus correspondientes derivados *N*-isopropilados *cis* y *trans-3*, análogos ciclohexánicos de la isopropilmetoxamina (Esquema 3.1).

Asímismo, según lo indicado en el Capítulo 1 referente a las relaciones farmacológicas y estructurales existentes entre la metoxamina y la norefedrina, hemos considerado necesario llevar a cabo la síntesis y valoración farmacológica de los correspondientes análogos ciclohexánicos de esta última (*cis-41* y *trans-41*), así como de los derivados *N*-



isopropilados cis-42 y trans-42, estructuralmente relacionados con la *N*-isopropilnorefedrina (Esquema 3.1).

El atractivo de las modificaciones representadas por los pares diastereoméricos 41 y 42, de los que se carece de datos relativos a su actividad adrenérgica, no se centra tan sólo en su carácter de análogos desmetoxilados de los compuestos 2 y 3, sino que poseen un interés propio. Así, por tratarse de análogos conformacionalmente restringidos de la norefedrina, su estudio farmacológico puede aportar nuevos datos acerca de los requisitos estereoquímicos necesarios tanto para el agonismo α directo como para la inhibición de la bomba de aminas, mecanismos postulados para la actividad adrenérgica de la efedrina. Por otra parte, si los comparamos con las estructuras 36-39 derivadas de la *trans*-decalina, puede resultar de interés la evaluación de la influencia ejercida por la introducción de zonas lipófilas accesorias sobre la actividad adrenérgica de este tipo de moléculas.

Puesto que en los sistemas de ciclohexano resulta posible el establecimiento de un equilibrio entre dos confor-

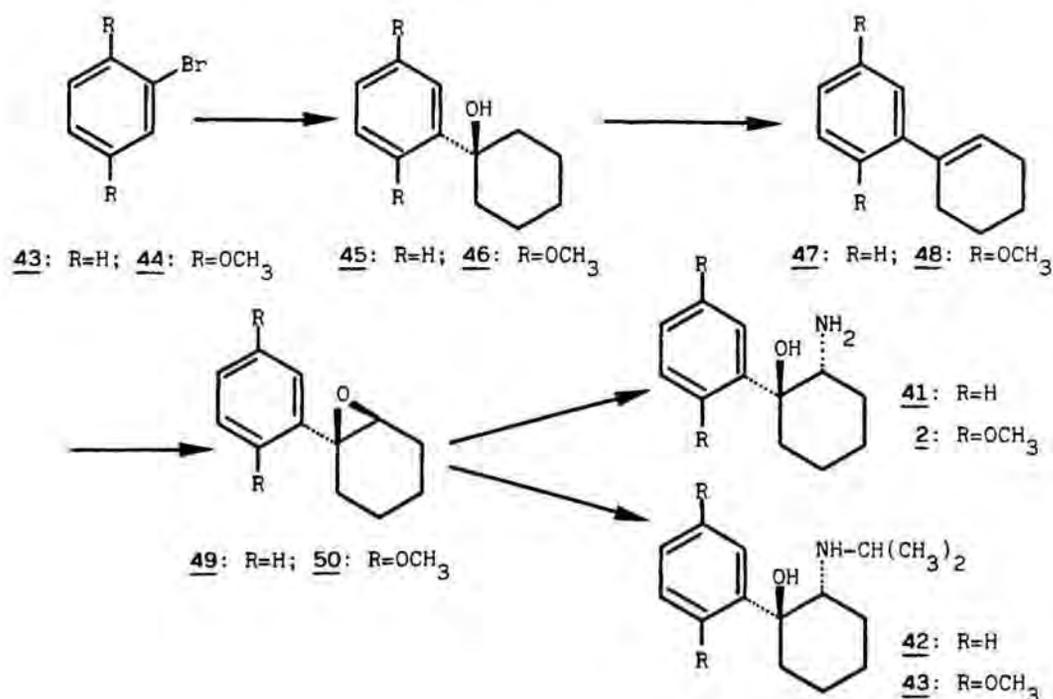
maciones de silla de energía mínima, un aspecto importante de esta parte del presente trabajo lo constituirá el estudio conformacional de los anteriores compuestos, para el que la resonancia magnética nuclear constituye la técnica de elección.

Por último, la preparación inicial de los compuestos modelo 41 y 42 permitirá la puesta a punto de los métodos sintéticos más adecuados para la elaboración posterior de los pares diastereoméricos 2 y 3, segundo de nuestros objetivos iniciales.

3.2. Síntesis de los *trans*-2-amino-1-aryl-ciclohexanoles 2, 3, 41 y 42

La obtención estereoselectiva de los *trans*-2-amino-1-aryl-ciclohexanoles 2, 3, 41 y 42 la hemos abordado de acuerdo con el planteamiento sintético indicado en el Esquema 3.2.

La síntesis, en líneas generales, se inicia con la



(Esquema 3.2)

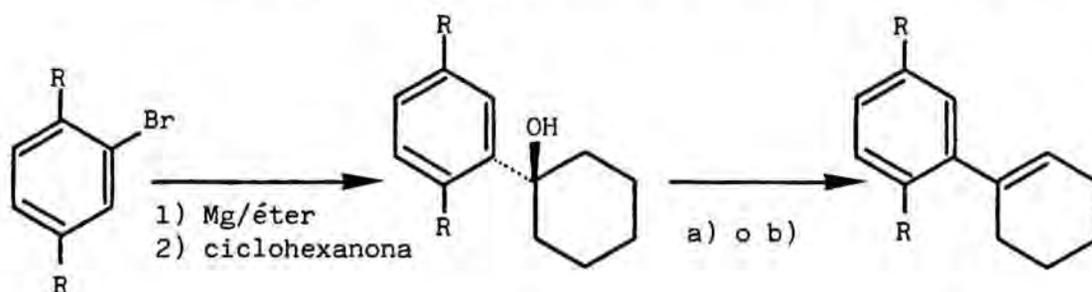
reacción entre un organometálico preparado a partir de los bromuros 43 ó 44 y la ciclohexanona para dar lugar a los alcoholes bencílicos 45 ó 46, respectivamente. La deshidratación seguida de epoxidación de las olefinas intermedias 47 ó 48 conduce a los epóxidos 49 ó 50. La apertura regio y estereoselectiva de los mencionados epóxidos en condiciones adecuadas deberá proporcionar, en una o varias etapas, los aminoalcoholes *trans*-2, 3, 41 y 42 requeridos.

3.2.1. Síntesis del 1-fenil-7-oxabicyclo [4.1.0] heptano (49) y del 1-(2,5-dimetoxifenil)-7-oxabicyclo [4.1.0] heptano (50)

3.2.1.1. Obtención del 1-fenilciclohexeno (47) y del 1-(2,5-dimetoxifenil)ciclohexeno (48)

La preparación de las olefinas 47 y 48, precursores sintéticos de los epóxidos 49 y 50, la hemos llevado a cabo en tres etapas a partir de los haluros de arilo 43 y 44, por formación de los correspondientes reactivos de Grignard, condensación con la ciclohexanona y deshidratación de los alcoholes bencílicos intermedios 45 y 46 (Esquema 3.3).

La deshidratación del alcohol bencílico 45 se halla



43: R=H

44: R=OCH₃

45: R=H

46: R=OCH₃

47: R=H

48: R=OCH₃

a): KHSO₄/benceno; b): H₂SO₄/AcOH

(Esquema 3.3)

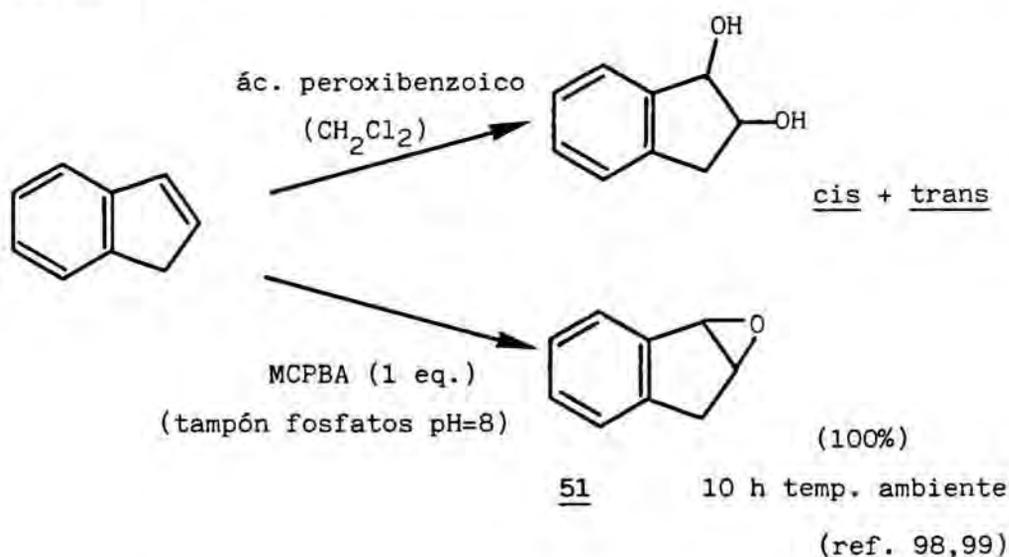
descrita en la bibliografía⁹³ mediante el empleo de una disolución al 20% de ácido sulfúrico en ácido acético glacial. De este modo, pudo obtenerse la olefina 47 requerida, si bien con rendimientos sensiblemente inferiores a los descritos. No obstante, la preparación de dicha olefina se llevó a cabo con mejores resultados a través de un método de deshidratación más suave, consistente en la calefacción a reflujo de una disolución bencénica del alcohol bencílico 45 en presencia de un exceso de bisulfato potásico^{94,95}.

La aplicación de la anterior secuencia de reacciones sobre el 2-bromo-1,4-dimetoxibenceno (44) condujo a la olefina 48, si bien con rendimientos globales sensiblemente inferiores a los alcanzados para el compuesto 47 (41% frente a 81%). Ello lo hemos atribuido a la formación incompleta del alcohol bencílico 46 en la etapa de condensación entre la ciclohexanona y el reactivo de Grignard procedente de 44. Así, en todos los ensayos efectuados, juntamente con el 1-(2,5-dimetoxifenil)ciclohexanol (46) esperado, obtuvimos una cierta proporción de 1,4-dimetoxibenceno, procedente de la hidrólisis del reactivo de Grignard de 44 presente en el medio de reacción. La formación incompleta de 46 podría explicarse como una consecuencia del impedimento estéreo ejercido por los grupos metoxilo del reactivo de Grignard de 44 en la reacción de condensación con la ciclohexanona.

3.2.1.2. Epoxidación de las olefinas 47 y 48

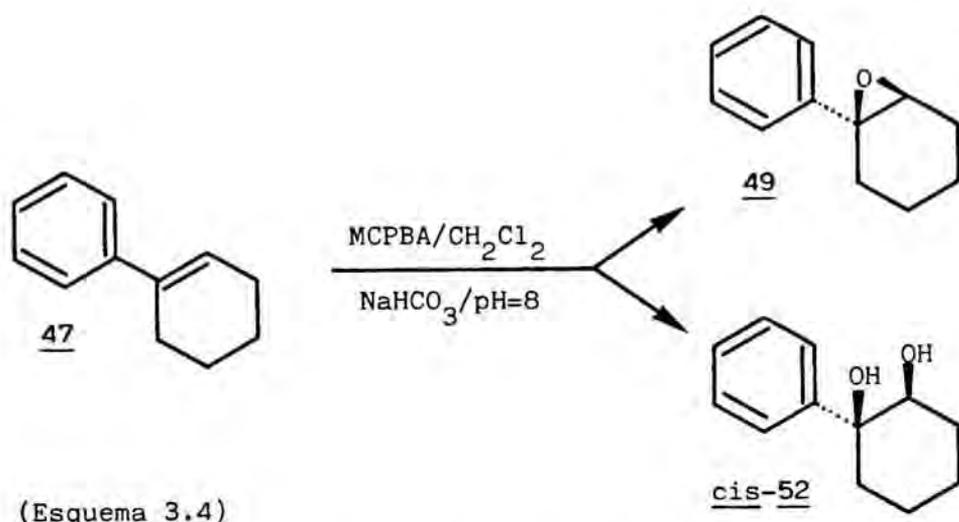
Entre los métodos clásicos de formación de epóxidos se encuentra el tratamiento de olefinas con perácidos orgánicos. En nuestro caso, la formación del epóxido 49 se halla descrita en la bibliografía por reacción de la olefina 47 con ácido peroxibenzoico en el seno de cloroformo, manteniendo en todo momento la temperatura de la mezcla de reacción a 0°C durante 50 horas⁹⁶. Aunque el rendimiento descrito para la reacción es excelente, la escasa operatividad del método hace aconsejable el empleo de alguna de las di-

versas modificaciones existentes en la literatura química para este tipo de reacciones. En este contexto, el empleo del ácido *m*-cloroperbenzoico (MCPBA) en un medio de reacción heterogéneo, constituido por un sistema bifásico de diclorometano y una disolución acuosa de bicarbonato sódico 0,5 *N* (pH= 8,3)⁹⁷ o tampón fosfatos (pH= 8)⁹⁸, permite una reducción considerable del tiempo de reacción así como el transcurso de la misma a temperatura ambiente. Por otra parte, esta modificación parece ser la idónea para la obtención de epóxidos sensibles a los ácidos, tales como los ariloxiranos representados por el óxido de indeno (51), capaces de experimentar reacciones de apertura catalizadas por el ácido benzoico liberado durante el proceso de epoxidación^{98,99}.



La naturaleza de ariloxirano del compuesto 49 nos indujo al empleo de este método de epoxidación a partir del 1-fenilciclohexeno (47). Los ensayos realizados, utilizando como agente oxidante el ácido *m*-cloroperbenzoico en un sistema de reacción heterogéneo constituido por diclorometano y una disolución acuosa de bicarbonato sódico 0,5 *N* (pH= 8) a temperatura ambiente durante dos horas, permitieron la obtención del óxido de 1-fenilciclohexeno (49), identificado a partir de sus datos del espectro de infrarrojo⁹⁶ y de

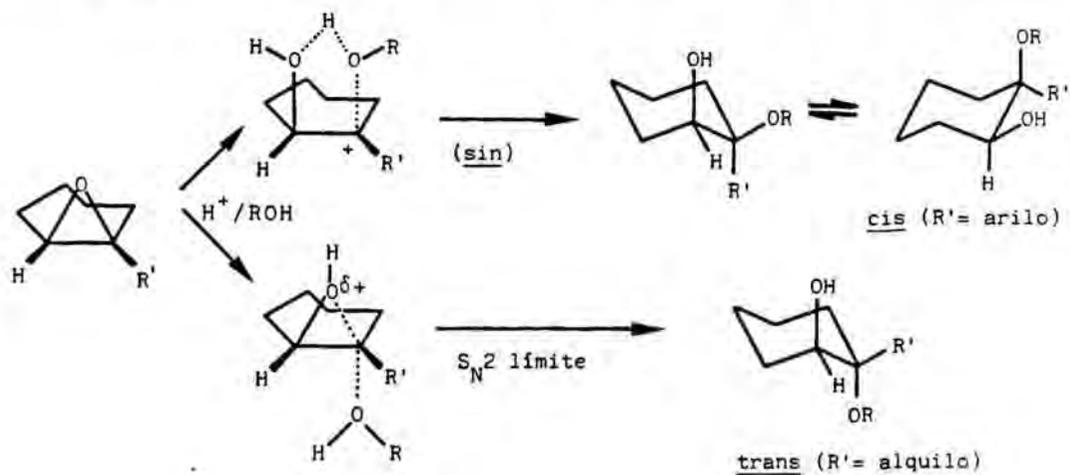
¹HRMN, en el que se aprecia, como señal más característica, un multiplete a 2,8 ppm asignable al protón de la posición cabeza de puente. Aunque, en general, los rendimientos obtenidos en la epoxidación heterogénea fueron buenos, en varios de los ensayos efectuados no se obtuvo el epóxido 49, sino un producto que fue identificado a partir de sus datos espectroscópicos, punto de fusión y análisis elemental como el *cis*-1-fenil-1,2-ciclohexanodiol (*cis*-52) (Esquema 3.4).



El espectro de IR del diol *cis*-52, registrado en Nujol, muestra entre 3350 y 3400 cm^{-1} una absorción ancha correspondiente a grupos hidroxilo asociados y no se aprecian señales agudas correspondientes a OH libre, lo que concuerda con una relación *cis* entre ambos grupos hidroxilo. Asimismo, de acuerdo con los datos bibliográficos existentes, es observable una fuerte absorción a 757 cm^{-1} , lo que permite su diferenciación del diol diastereómero *trans*-52⁹⁶. Por otra parte, el espectro de ¹HRMN corresponde a la estructura indicada, destacando como señal más característica la debida al protón de la posición 2 del sistema ciclohexánico, observable a 3,96 ppm en forma de multiplete y cuya magnitud de $W_{\frac{1}{2}} = 16,8$ Hz es concordante con la estereoquímica *cis* propuesta (para una discusión más detallada acerca de la estereoquímica de este compuesto véase el apartado 3.4 del

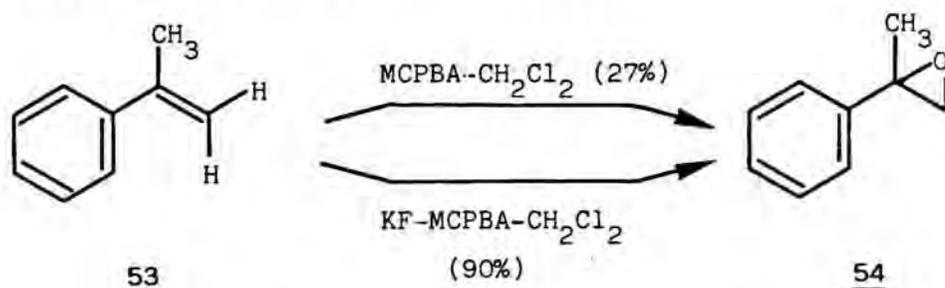
presente Capítulo).

La formación del diol *cis*-52 puede interpretarse como consecuencia de la apertura por parte del agua del epóxido 49 inicialmente formado, proceso catalizado por el ácido *m*-cloroperbenzoico o bien por el *m*-clorobenzoico liberado durante la reacción de epoxidación. La esteoquímica *cis* observada en la apertura del epóxido 49 en estas condiciones es concordante con la tendencia mostrada por los ariloxiranos frente a los procesos de adición *sin* en las reacciones de apertura catalizadas por ácidos¹⁰⁰⁻¹⁰². Aunque la estereoselectividad observada para dichas reacciones depende de la estructura, configuración y conformación de la molécula, así como de la naturaleza del grupo arilo, del disolvente y del catalizador, entre otros factores¹⁰³, estudios teóricos acerca de la velocidad de solvolisis de ariloxiranos medio ácido han demostrado que la gran tendencia de éstos frente a la adición *sin* es debida, fundamentalmente, al contenido entrópico favorable del estado de transición conducente al aducto *sin*, así como a la relativamente baja barrera entálpica que supone la rotura del enlace C-O bencílico. Por el contrario, en oxiranos integrados en sistemas cicloalifáticos, la entalpía de ionización del enlace C-O (no bencílico en estos casos) es ahora mucho más elevada, por lo que predomina una estereosequímica *anti* (a través de un mecanismo de tipo S_N2 límite o "borderline S_N2") en las reac-



ciones de adición sobre estos compuestos¹⁰¹.

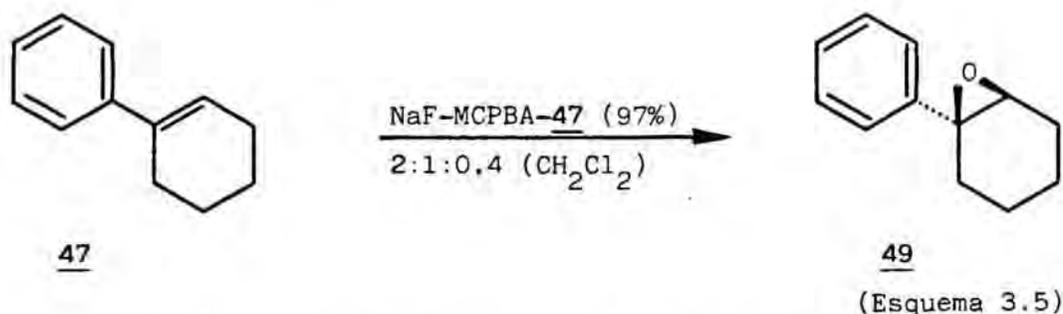
Una modificación reciente del método de epoxidación heterogéneo anteriormente comentado consiste en la sustitución de la fase acuosa alcalina por iones fluoruro, capaces de dar lugar a complejos tanto con el ácido *m*-cloroperbenzoico como con el ácido *m*-clorobenzoico liberado durante la reacción que, de esta forma, se va separando de la fase orgánica que contiene el epóxido recién formado¹⁰⁴. Así, cuando la reacción de epoxidación se lleva a cabo en presencia del complejo MCPBA-KF en el seno de diclorometano anhidro durante 20 horas a temperatura ambiente, está descrita la epoxidación del α -metilestireno (53) con rendimientos próximos al 90%, sensiblemente superiores a los obtenidos mediante el método homogéneo clásico.



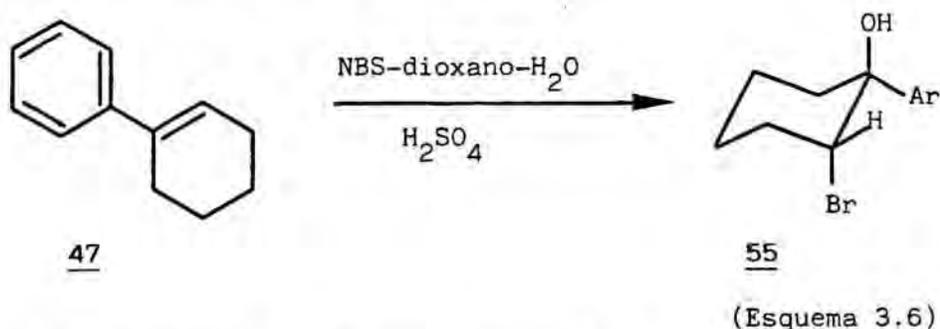
(ref. 104)

El empleo de fluoruro sódico como agente de complejación da lugar a la formación de un complejo de menor estabilidad pero que permite llevar a cabo reacciones de epoxidación en tiempos más cortos¹⁰⁵. Así, la reacción anterior transcurre con rendimientos similares en tan sólo dos horas cuando se emplea el complejo NaF-MCPBA en relaciones molares NaF-MCPBA-53 de 2:1:0,4.

La aplicación de esta modificación en la epoxidación de la olefina 47 condujo al epóxido 49 con rendimientos del orden del 97% y en un grado de pureza suficiente como para ser utilizado en las etapas posteriores de la síntesis sin más tratamiento. En ninguno de los ensayos efectuados detectamos la presencia del producto de apertura *cis*-52, lo que pone de manifiesto la eficacia del complejo NaF-MCPBA en este tipo de reacciones (Esquema 3.5).



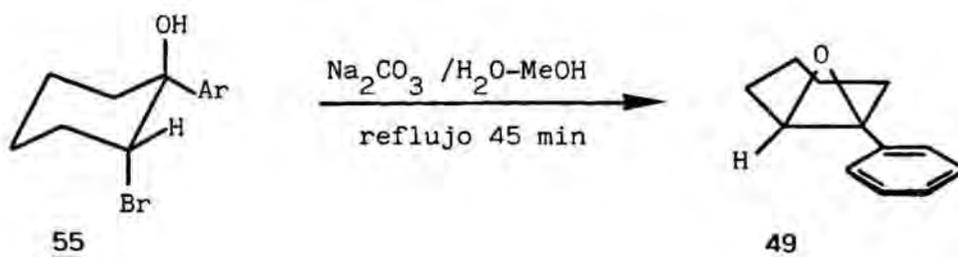
La síntesis en dos etapas de epóxidos a partir de olefinas, a través de una halohidrina intermedia, constituye un método alternativo para la preparación de este tipo de compuestos, existiendo gran número de ejemplos descritos en la bibliografía^{94, 95, 106, 107}. Una vía clásica consiste en la formación y posterior aislamiento de la halohidrina intermedia a partir de la correspondiente olefina por la acción de la *N*-bromosuccinimida (NBS) en ácido sulfúrico y en el seno de dioxano-agua⁹⁴ (Esquema 3.6).



La aplicación de esta reacción sobre la olefina 47 permitió el aislamiento de un producto cuyo espectro de ¹HRMN resultó concordante con la estructura del *trans*-2-bromo-1-fenilciclohexanol (55). Así, pudo apreciarse como señal más significativa un multiplete centrado a 4,2 ppm correspondiente al protón sobre el carbono 2 del sistema ciclohexánico. El valor de $W_{\frac{1}{2}} = 8$ Hz medido sobre el espectro para dicha señal es indicativo de una disposición ecuatorial para el protón considerado, tal y como es previsible de acuerdo con el mecanismo postulado para esta reacción⁴⁶.

El posterior tratamiento de 55 con carbonato sódico en disolución de agua-metanol a la temperatura de reflujo,

proporcionó el epóxido 49 con un rendimiento global del 90% en relación a la olefina de partida (Esquema 3.7).

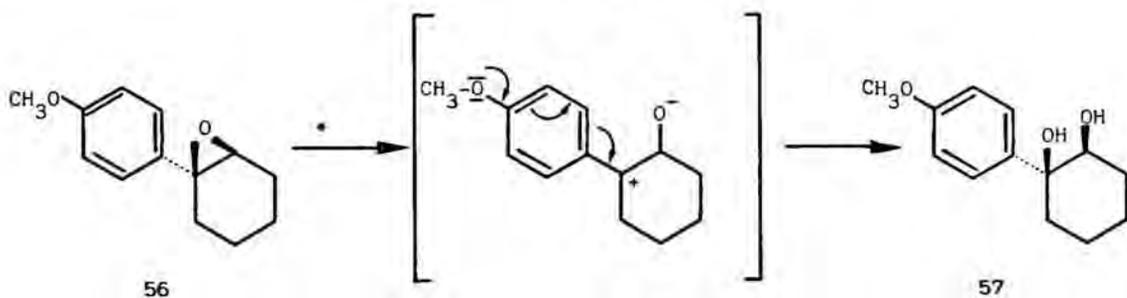


(Esquema 3.7)

El epóxido 49 pudo obtenerse también a partir de la olefina 47 sin aislamiento de la halohidrina intermedia 55. Así, el tratamiento de 47 con NBS en el seno de dioxano-agua-ácido acético seguido de adición de un exceso de carbonato sódico condujo al epóxido 49 con rendimientos semejantes a los obtenidos según el procedimiento en dos etapas anteriormente indicado.

A la vista de los métodos de epoxidación puestos a punto para el óxido de 1-fenilciclohexeno (49), abordamos la preparación de su análogo dimetoxilado 50 a partir del 1-(2,5-dimetoxifenil)ciclohexeno (48). Así, optamos inicialmente por la utilización del complejo NaF-MCPBA en condiciones idénticas a las empleadas en la obtención del epóxido 49, es decir, una relación molar NaF-MCPBA-olefina de 2:1:0,4 en el seno de diclorometano anhidro a temperatura ambiente durante dos horas. En estas condiciones, obtuvimos el epóxido 50 esperado si bien en un grado de pureza inferior al de 49. No obstante, cuando la reacción se llevó a cabo a tiempos más cortos (30 minutos) y baja temperatura (-10°C), pudo obtenerse el epóxido 50 con rendimientos próximos al 90% y en un grado de pureza adecuado para su posterior utilización sintética. Dicho compuesto se identificó a partir de su análisis elemental y datos espectroscópicos, siendo característico en el espectro de $^1\text{HRMN}$ un multiplete centrado a 2,76 ppm correspondiente al protón de la posición cabeza de puente.

La mayor tendencia a la descomposición observada en el epóxido 50 en relación a su análogo desmetoxilado 49 es concordante con la reactividad superior de los ariloxiranos sustituidos en el anillo aromático con grupos dadores de electrones, especialmente si resulta posible la estabilización, por efecto de resonancia, del carbocación bencílico formado inicialmente por apertura del epóxido¹⁰⁸. Tal fenómeno es notorio en el compuesto 56, capaz de evolucionar espontáneamente hacia el diol *cis* 57¹⁰⁹.



* : temp. ambiente, 24 h

(ref. 109)

En nuestro caso, sin embargo, el efecto estabilizador del carbocación ejercido por el grupo metoxilo en *orto* se ve compensado por el efecto atrayente inductivo del que se halla en *meta*, lo que permite el aislamiento de 50 sin dificultad. Por otra parte, la presencia de un grupo metoxilo en *orto* podría impedir que se alcanzara la coplanaridad necesaria entre el anillo aromático y el carbocación bencílico para que tuviera lugar la estabilización de éste por efecto de resonancia.

3.2.2. Reacciones de los epóxidos 49 y 50 con nucleófilos

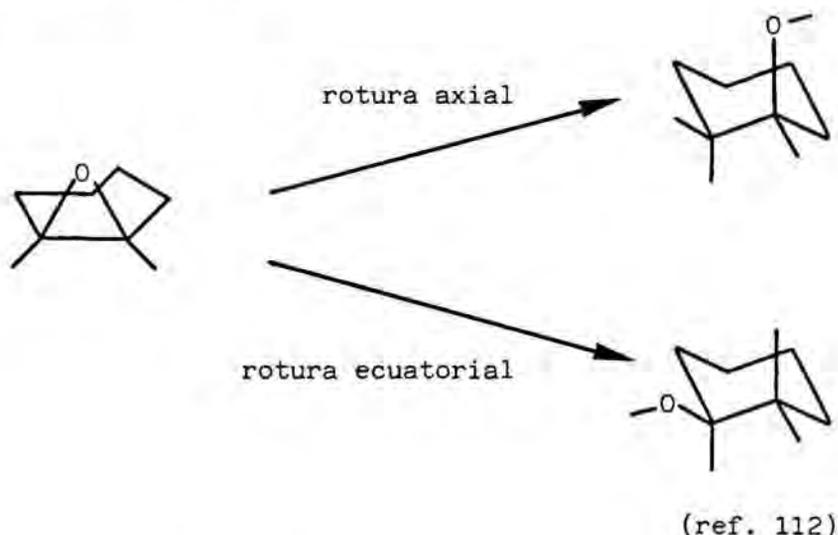
Los estudios referentes al curso de la regio y estereoselectividad de la apertura de epóxidos en medio básico o neutro por parte de nucleófilos indican que, en sistemas acíclicos y en ausencia de efectos inductivos o de conjugación adversos por parte de los sustituyentes, la reacción tiene lugar a través de un mecanismo S_N2 , con ataque del nu-

nucleófilo sobre el átomo de carbono menos sustituido del sistema oxiránico¹¹⁰.

Cuando el epóxido se encuentra integrado en un sistema cicloalifático carente de grupos capaces de ejercer efectos inductivos o de conjugación potentes, la regioselectividad de la apertura está controlada exclusivamente por efectos estéreos, teniendo lugar el ataque del nucleófilo sobre el átomo de carbono menos sustituido, al igual que en los epóxidos integrados en sistemas de cadena abierta. Por otra parte, la estereoselectividad observada en dichos sistemas, tanto en reacciones de apertura catalizadas por ácidos como por bases, indica una disposición *trans*-diaxial entre el nucleófilo y el átomo de oxígeno del anillo oxiránico¹¹⁰. Estas observaciones han sido enunciadas por Fürst y Platner¹¹¹ en forma de regla de carácter general según la cual "la apertura de epóxidos integrados en sistemas cíclicos sigue un curso *trans*-diaxial". Tal generalización, sin embargo, no es aplicable al caso de los ariloxiranos por cuanto que, tal y como hemos indicado anteriormente, la apertura de los mismos en medio ácido puede conducir a aductos de estereoquímica *cis*, contrariamente a las predicciones de la anterior regla.

Una interpretación más general referente al curso estereoquímico de la apertura de epóxidos integrados en sistemas cíclicos, también extensible a los ariloxiranos, la encontramos en la hipótesis de Hartshorn y Kirk¹¹², según la cual la estereoquímica de los productos resultantes de la apertura de epóxidos, tanto en medio ácido como básico, está sujeta al control conformacional impuesto por la preferencia a una rotura axial frente a la rotura ecuatorial alternativa. En este contexto, la rotura axial en sistemas de 1,2-epoxiciclohexano queda definida como aquella rotura del anillo oxiránico conducente a conformaciones de silla, próximas a la conformación del epóxido de partida, en las que el átomo de oxígeno oxiránico adopta una disposición axial, independientemente de la disposición axial o ecuato-

rial del nucleófilo.

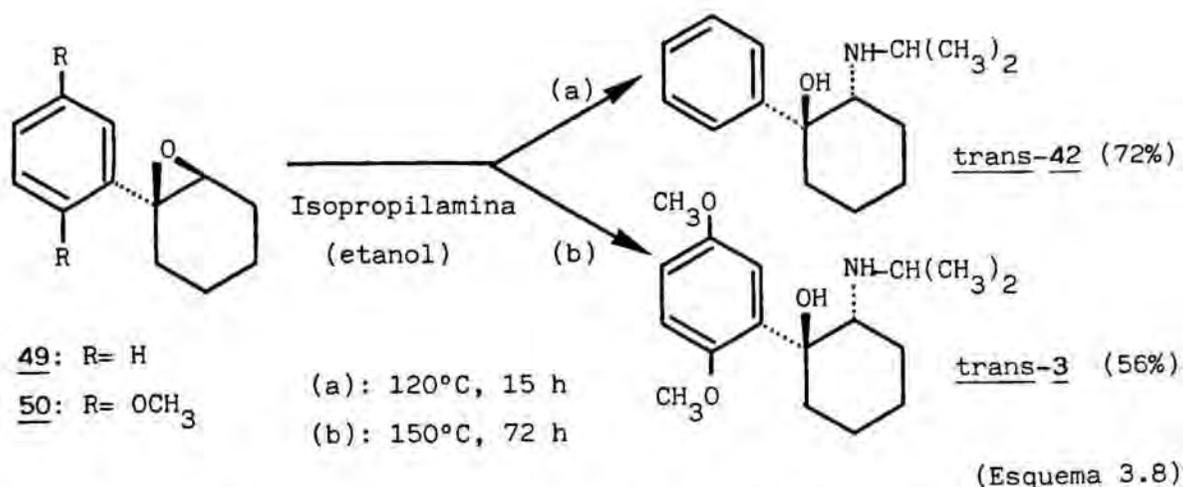


3.2.2.1. Reacción con isopropilamina

De acuerdo con las consideraciones mecanísticas anteriormente expuestas, el tratamiento de epóxidos integrados en sistemas cíclicos con nucleófilos en medio básico, debe transcurrir a través de un proceso S_N2 con apertura axial del sistema oxiránico tras el ataque del nucleófilo sobre el átomo de carbono menos impedido. Este mecanismo constituye la denominada "apertura normal" y es el observado en el tratamiento de los epóxidos 49 y 50 con isopropilamina, lo que condujo a los aminoalcoholes *trans*-3 y *trans*-42, análogos conformacionalmente restringidos de la isopropilmetoxamina e isopropilnorefedrina, respectivamente.

Las condiciones óptimas para este tipo de reacciones resultaron ser un tratamiento prolongado del epóxido correspondiente con exceso de isopropilamina en etanol, en un reactor de tubo cerrado a 120-150°C. En estas condiciones, pudieron obtenerse con rendimientos aceptables los aminoalcoholes *trans*-3 y *trans*-42 (Esquema 3.8), cuya estructura y estereoquímica se confirmó espectroscópicamente, tal y como se indica con detalle en el apartado 3.4 de la presente Tesis.

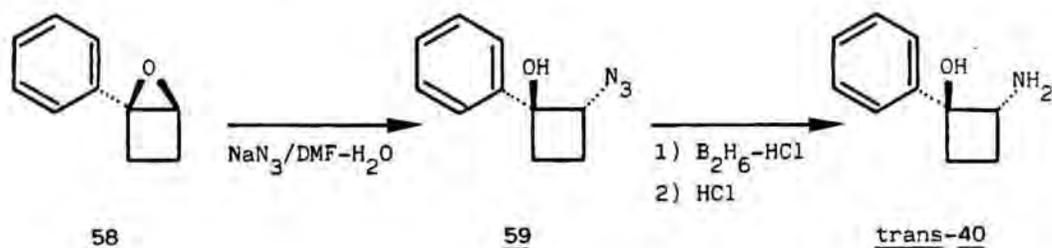
En ningún caso detectamos la presencia de productos



de apertura distintos de los indicados, lo que es concordante con el mecanismo esperado para este tipo de reacciones.

3.2.2.2. Reacción con azida sódica

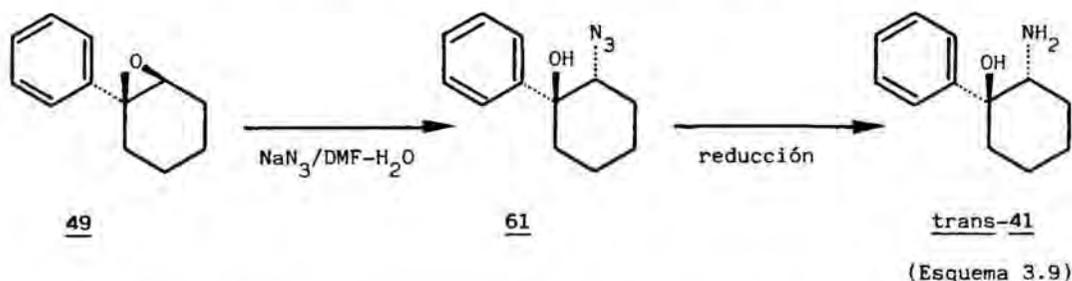
Para la obtención de los aminoalcoholes *trans*-2 y *trans*-41, análogos ciclohexánicos de la metoxamina y de la norefedrina, respectivamente, optamos por la introducción del grupo amino en dos etapas, por tratamiento del epóxido de partida con azida sódica en el seno de dimetilformamida-agua y posterior reducción del azidoalcohol resultante, tal y como se halla descrito en la bibliografía en el contexto de la síntesis de ariletanolaminas cíclicas relacionadas, por ejemplo *trans*-40.



(ref. 92)

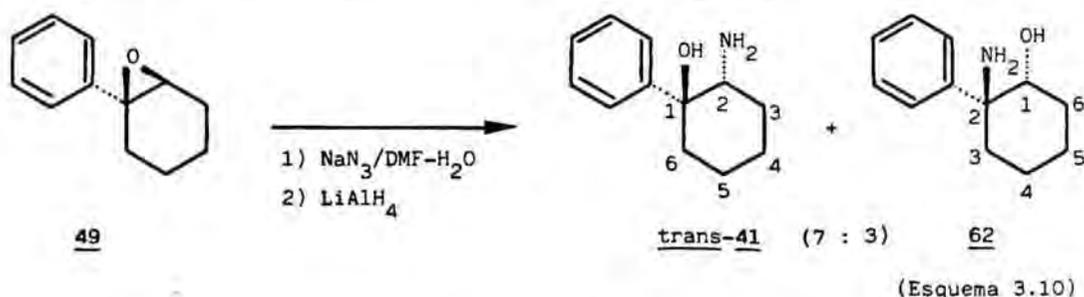
De acuerdo con este planteamiento sintético, el tratamiento del epóxido 49 con azida sódica, seguido de reducción posterior del azidoalcohol intermedio 61 debería condu-

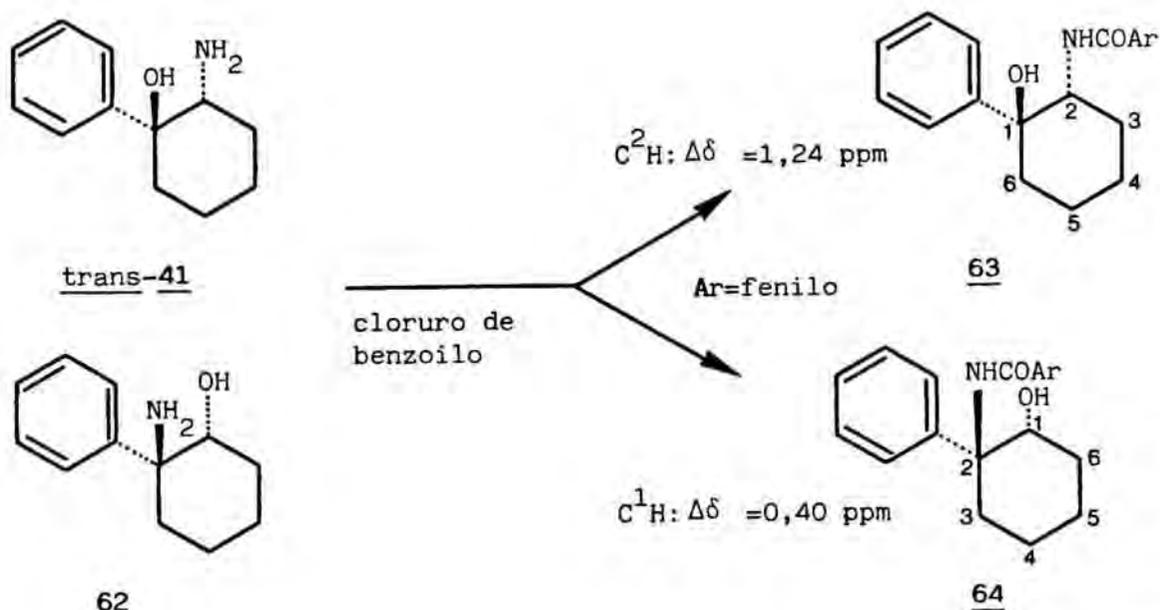
cir al aminoalcohol *trans*-41 esperado (Esquema 3.9).



Así, el tratamiento de 49 con azida sódica proporcionó un producto concordante con la estructura de 61, como se puso de manifiesto por su intensa absorción a 2100 cm^{-1} en el espectro de IR (agrupación azida) juntamente con la presencia de una señal ancha a 3,5 ppm en el espectro de $^1\text{HRMN}$, tal y como correspondería al protón de la posición 2 del sistema ciclohexánico, contiguo a la agrupación azida. No obstante, la reducción del crudo de reacción con hidruro de aluminio y litio condujo a una fracción aminada constituida por dos productos de características físicas diferentes, identificados por sus datos espectroscópicos y análisis elemental como el *trans*-2-amino-1-fenilciclohexanol (*trans*-42) y su aminoalcohol regioisómero *trans*-2-amino-2-fenilciclohexanol (62), en una proporción aproximada de 7:3, calculada tras separación cromatográfica de la mezcla de reacción (Esquema 3.10).

Así, en los espectros de $^1\text{HRMN}$, las diferencias más significativas entre ambos compuestos se centran en el desplazamiento químico del protón de las posiciones 2 (en *trans*-41) y 1 (en 62), observables a 3,06 ppm (CH-N) y 3,64 ppm



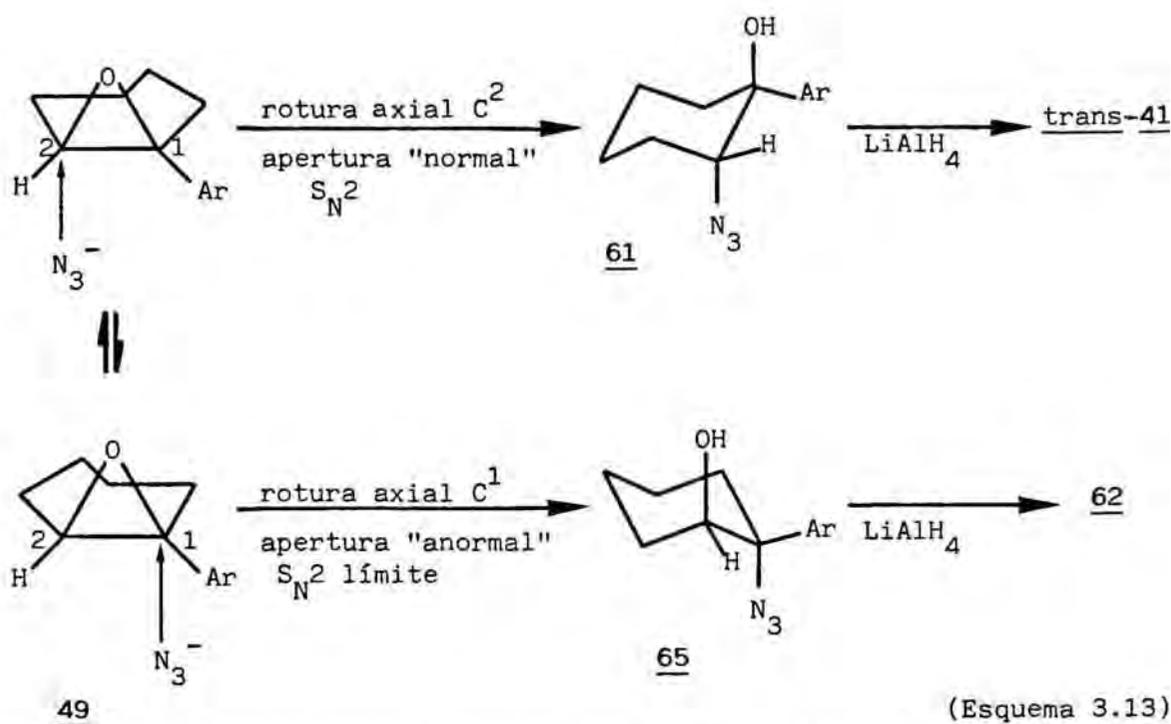


(Esquema 3.12)

precusores, el desapantallamiento de las señales debidas a los protones de las posiciones 1 y 2, efecto que resultó más pronunciado en el compuesto 63 ($\Delta\delta C^2H = 1,24 \text{ ppm}$) debido a la mayor proximidad del grupo benzamido respecto al protón considerado (en 64, $\Delta\delta C^1H = 0,40 \text{ ppm}$).

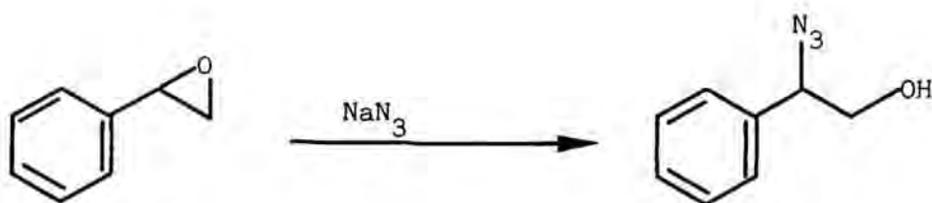
La ausencia de regioselectividad puesta de manifiesto en la formación de los aminoalcoholes *trans*-41 y 62 a partir del epóxido 49 es interpretable como resultado del ataque del ion azida sobre cada uno de los átomos de carbono del sistema oxiránico de partida, con rotura axial del mismo a través de conformaciones diferentes de similar energía, para dar lugar a los azidoalcoholes regioisómeros 61 y 65. La posterior reducción de dichos azidoalcoholes, de características físicas y espectroscópicas prácticamente idénticas, conduce a los aminoalcoholes *trans*-41 y 62 resultantes del proceso (Esquema 3.13).

Aunque, como hemos indicado anteriormente, la apertura de epóxidos en medio básico está sujeta fundamentalmente a efectos estéreos¹⁰, dando lugar a productos resultantes de un ataque "normal" S_N2 sobre el átomo de carbono menos impedido, en las reacciones de los ariloxiranos puede



óperar un mecanismo alternativo S_N2 límite, en competencia con el anterior, lo que explicaría la formación de aductos resultantes del ataque del nucleófilo sobre el átomo de carbono bencílico¹¹⁴. Así, mientras que la reacción entre el epóxido 49 y la isopropilamina conduce al producto resultante de un ataque S_N2 "normal" sobre el sistema oxiránico, el menor volumen del ion azida juntamente con su mayor carácter nucleófilo en comparación con la isopropilamina, hace posible el establecimiento de un mecanismo alternativo de tipo S_N2 límite, responsable de la formación del aminoalcohol regioisómero 62. Aunque, en este caso, el compuesto 62 es minoritario, existen ejemplos en los que la apertura de ariloxiranos con azida sódica tiene lugar de modo exclusivo a través del carbono bencílico, como en el óxido de estireno¹¹⁵.

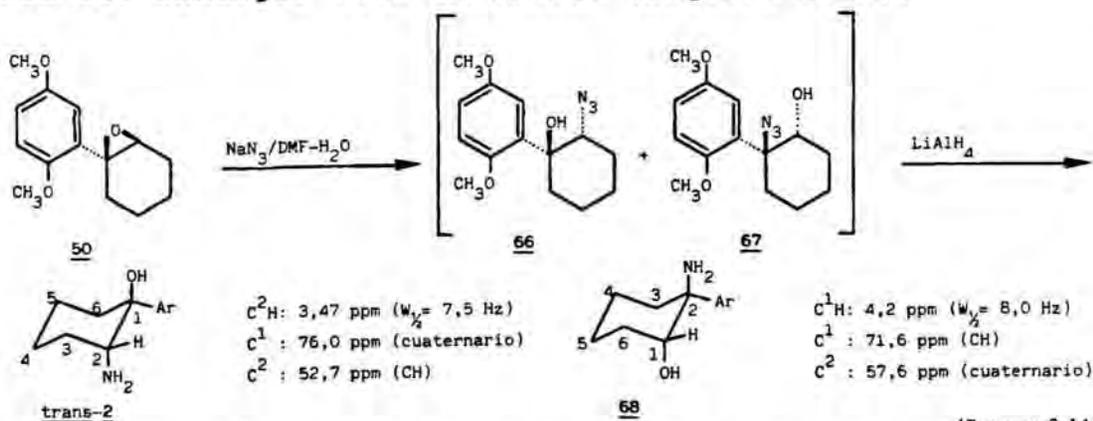
Los resultados obtenidos en la apertura del epóxido 49 con azida sódica son comparables a los descritos en la bibliografía para la apertura del mismo con amoniaco en metanol o en agua, si bien en este último caso se indica asimismo la formación de productos resultantes de la apertura



(ref. 115)

del sistema oxiránico por parte del agua, junto con productos de transposición^{113, 114}.

El tratamiento del 1-(2,5-dimetoxifenil)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano (50) con azida sódica en las mismas condiciones empleadas para el epóxido 49 condujo a resultados idénticos a los anteriormente comentados. Así, la apertura del epóxido 50 dio lugar a una mezcla de azidoalcoholes regioisómeros *trans*-66 y *trans*-67, cuya reducción con hidruro de aluminio y litio condujo a los aminoalcoholes *trans*-2 y 68 en una proporción aproximada de 6:4, que fueron identificados a partir de su análisis elemental y datos espectroscópicos de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C , de acuerdo con los mismos criterios expuestos con anterioridad para los análogos desmetoxilados (Esquema 3.14).



(Esquema 3.14)

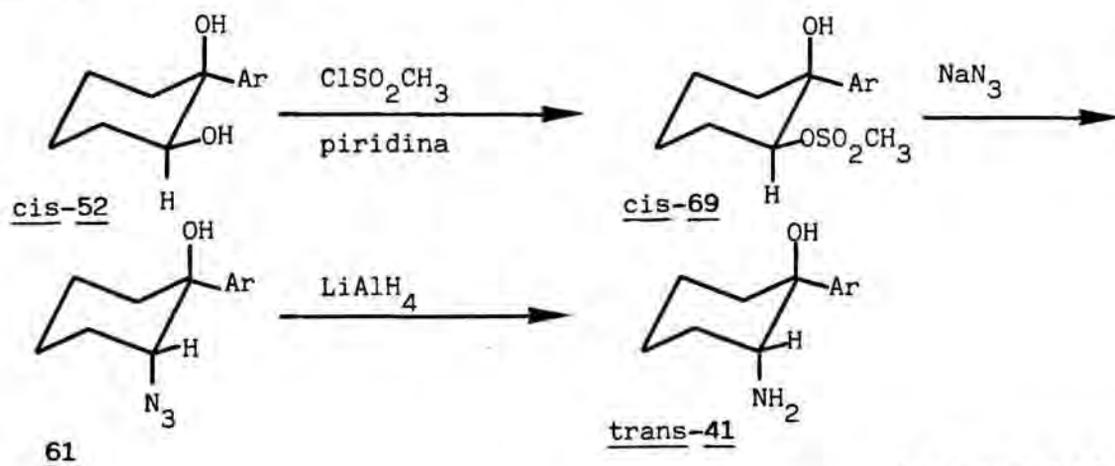
La diferencia más notable entre ambos compuestos, en el espectro de $^1\text{HRMN}$, radica en el desplazamiento químico del protón unido al átomo de carbono terciario del sistema ciclohexánico, siendo en cada caso la magnitud de $W_{1/2}$ para el mismo indicativa de una disposición *trans*-diaxial OH/NH_2 . Por otra parte, en el espectro de $^{13}\text{CRMN}$, las diferencias

más significativas son, de nuevo, la multiplicidad de las señales correspondientes a los carbonos 1 ó 2, análogamente a lo observado en los aminoalcoholes *trans*-41 y 62.

3.2.3. Intentos de obtención regio y estereoselectiva de los aminoalcoholes *trans*-2 y *trans*-41

A la vista de los resultados obtenidos en la apertura de los ariloxiranos 49 y 50 con azida sódica, consideramos interesante la búsqueda de algún procedimiento sintético alternativo que permitiera la obtención de los aminoalcoholes *trans*-2 y *trans*-41 de modo regio y estereoselectivo.

Aunque los grupos hidroxilo manifiestan un carácter nucleófilo débil, éste puede exaltarse mediante la conversión de los mismos en los correspondientes mesilatos o tosilatos, sustratos fácilmente desplazables por nucleófilos en medio básico. Mediante este planteamiento inicial, abordamos la preparación del aminoalcohol *trans*-41 a través de una secuencia sintética alternativa cuya etapa clave consistía en la reacción del mesilato *cis*-69 con azida sódica a través de un proceso de sustitución nucleófila bimolecular del grupo mesilato acompañado de inversión, de acuerdo con el mecanismo propuesto para este tipo de reacciones⁴⁶ (Esquema 3.15).

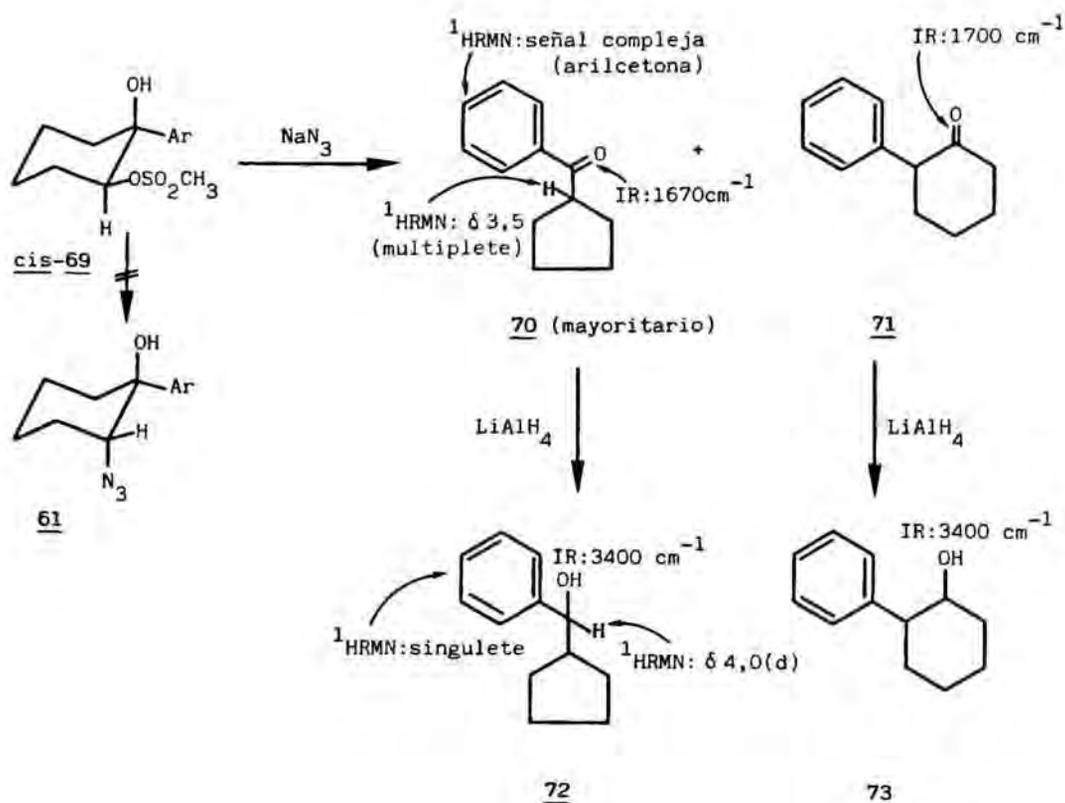


(Esquema 3.15)

El *cis*-mesilato de 2-hidroxi-2-fenilciclohexilo (*cis*-69) se obtuvo con buenos rendimientos a partir del diol *cis*-52, por tratamiento de éste con cloruro de mesilo en piridina a temperatura ambiente. En estas condiciones, la reacción tiene lugar situselectivamente sobre el grupo hidroxilo secundario, tal y como corresponde a su mayor reactividad en comparación con el alcohol terciario vecino. El compuesto *cis*-69 se identificó por medio de su análisis elemental y datos espectroscópicos, destacando en el espectro de $^1\text{HRMN}$ la presencia de un triplete aparente centrado a 4,8 ppm ($W_{\frac{1}{2}} = 18 \text{ Hz}$) correspondiente al protón en disposición axial de la posición 1 del sistema ciclohexánico.

El tratamiento del mesilato *cis*-69 con azida sódica en dimetilformamida-agua, en condiciones similares a las empleadas para la apertura del epóxido 49, proporcionó un crudo de reacción en cuyo espectro de IR se observaron, en lugar de las absorciones esperadas para los grupos hidroxilo y azida, fuertes absorciones a 1670 y 1700 cm^{-1} correspondientes a grupos carbonilo, el primero de ellos conjugado y mayoritario. Por su parte, el espectro de $^1\text{HRMN}$ mostró, como señales más significativas, una zona aromática compleja y una señal ancha centrada a 3,5 ppm (1H). Tras el tratamiento con hidruro de aluminio y litio del crudo de reacción anterior, los cambios más significativos observados en el espectro de infrarrojo indicaron la reducción a alcohol de los grupos carbonilo mientras que, en el espectro de $^1\text{H RMN}$, destacaba la simplificación de la zona aromática a un singulete, la ausencia de la señal a 3,5 ppm y un nuevo doblete centrado a 4,0 ppm correspondiente a un único protón. A la vista de estos datos, parece razonable suponer que el tratamiento del mesilato *cis*-69 con azida sódica conduce a los compuestos carbonílicos 70 y 71, cuya posterior reducción con hidruro de aluminio y litio da lugar a los alcoholes 72 y 73, tal y como se indica en el Esquema 3.16.

Las estructuras propuestas son concordantes con los datos espectroscópicos, si bien la mayor abundancia de 70



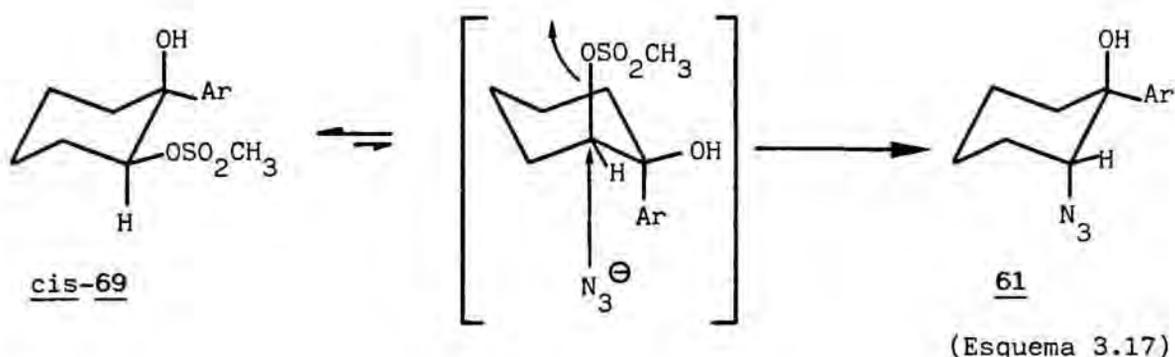
(Esquema 3.16)

cón respecto a 71 no hace posible la observación de señales en el espectro de $^1\text{HRMN}$ correspondientes a este último compuesto, así como tampoco las de su producto de reducción 73.

De la mezcla de cetonas 70 y 71 se precipitó la correspondiente 2,4-dinitrofenilhidrazona que, enriquecida en la hidrazona de 70 tras sucesivas cristalizaciones de metanol, mostró un punto de fusión concordante con el descrito en la bibliografía¹¹³.

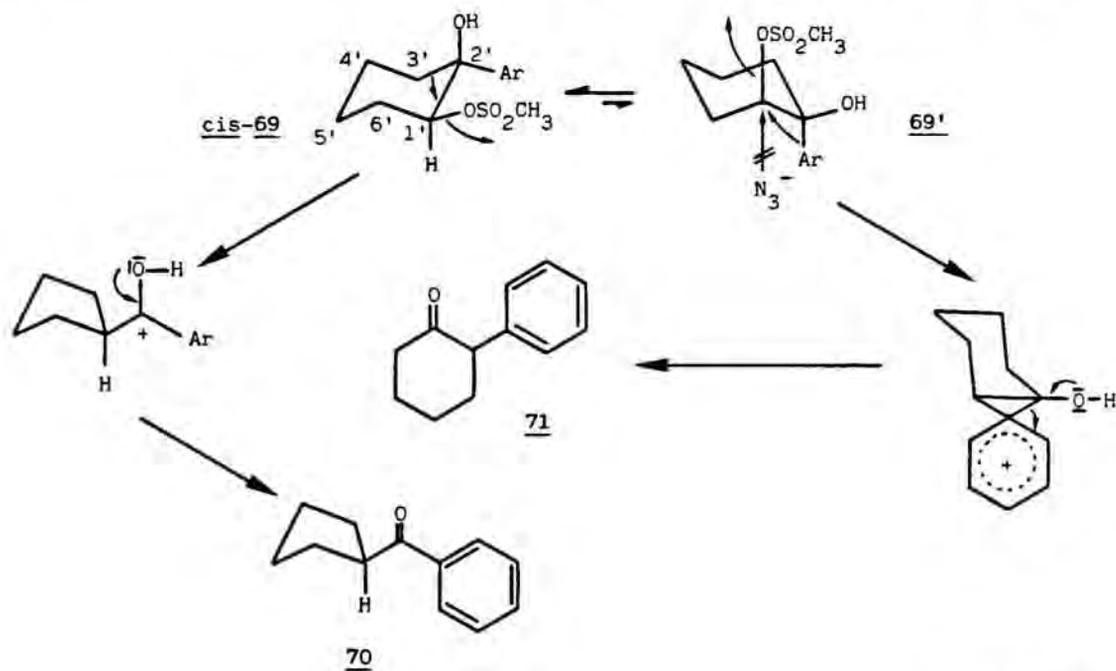
El curso inesperado de la reacción del mesilato *cis*-69 con azida sódica puede interpretarse si consideramos la elevada energía de la conformación requerida por *cis*-69 para que resulte posible el ataque del ion azida a través de un mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2$ (Esquema 3.17).

Puesto que las reacciones de sustitución nucleófila a través de un mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2$ requieren el ataque dorsal del nucleófilo sobre el átomo de carbono que soporta al grupo saliente, ello supondría, en el compuesto *cis*-69, la formación de un estado de transición de elevada energía en el



que el grupo fenilo debería ser axial. En estas condiciones, es más rápido el desplazamiento del grupo mesilato por parte del enlace $C^{2'}-C^{3'}$ mediante un mecanismo S_N1 , proceso que puede transcurrir a través de la conformación más estable de *cis*-69 y que explica la formación de la cetona 70 como producto mayoritario de la reacción (Esquema 3.18).

Otro factor contrario al ataque del ion azida lo encontramos en la asistencia anquimérica prestada por el grupo fenilo en el desplazamiento del nucleófugo a través de la conformación minoritaria 69', proceso más rápido que el



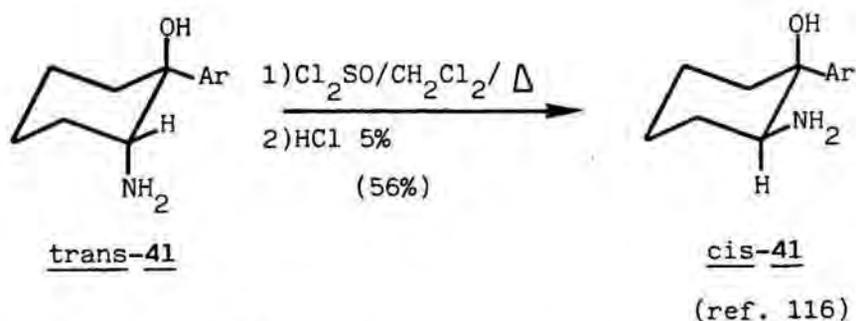
ataque del propio ion azida y que permite explicar la formación de la cetona minoritaria 71. Todos estos factores son concordantes con el curso observado para la reacción y resultan comparables con los descritos en la bibliografía acerca de las reacciones de transposición del aminoalcohol *trans-41* con ácido nitroso¹¹³.

La obtención de resultados idénticos cuando la reacción se llevó a cabo en ausencia de azida sódica indican la elevada reactividad del mesilato *cis-69* en las condiciones de reacción empleadas y confirman asimismo la interpretación anterior. Así pues, los sistemas de *trans-2-amino-1-arilciclohexanol* no resultan accesibles a través de esta vía sintética, por lo que la apertura de ariloxiranos en medio básico constituye el método de elección para la obtención estereoselectiva de tales sistemas, si bien la regioselectividad observada depende en gran medida de la naturaleza del nucleófilo requerido en cada caso.

3.3. Síntesis de los *cis-2-amino-1-arilciclohexanoles* 2, 3, 41 y 42

3.3.1. Intentos de isomerización de *trans-2-amino-1-arilciclohexanoles*

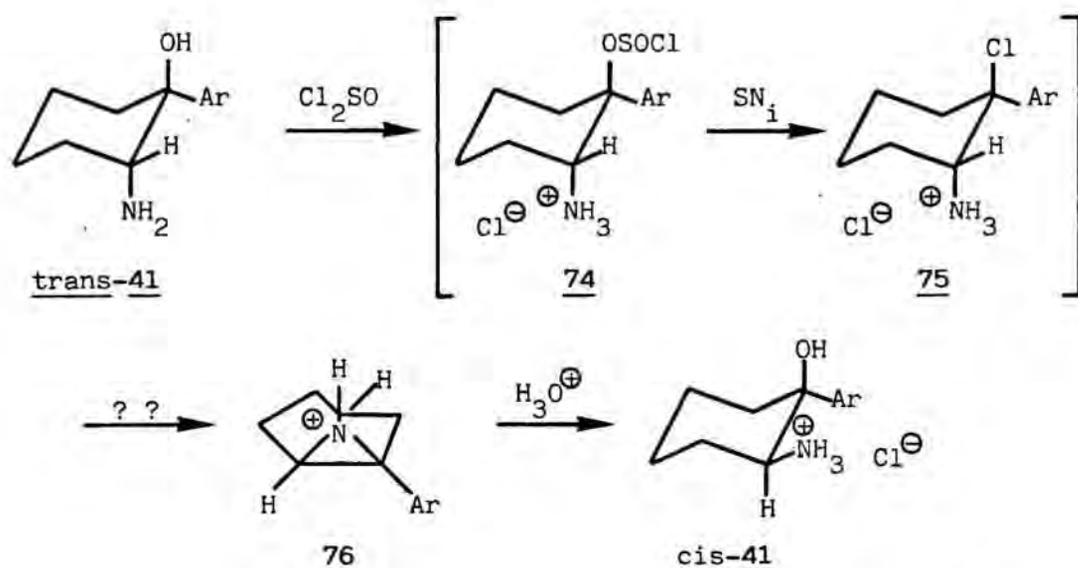
De acuerdo con lo indicado en el Capítulo anterior referente a la obtención de aminoalcoholes vecinales de estereoquímica *cis*, entre los métodos de preparación descritos para los mismos figuran los relativos a la isomerización de los correspondientes aminoalcoholes diastereómeros *trans*, tanto directamente como a través de sus derivados *N*-acetilados (véase el apartado 2.4.1.). Esta metodología también se ha aplicado en la isomerización de *trans-2-amino-1-arilciclohexanoles*, hallándose descrita en la literatura química la obtención del aminoalcohol *cis-41* a partir de su diastereómero *trans-41* por tratamiento directo de éste con cloruro de tionilo seguido de hidrólisis ácida¹¹⁶.



No obstante, en los ensayos de isomerización llevados a cabo en nuestro Laboratorio sobre el aminoalcohol *trans*-41 en idénticas condiciones a las descritas, no detectamos en ningún caso la presencia del aminoalcohol diastereómero *cis*-41, recuperándose en todas las ocasiones el compuesto *trans*-41 inalterado. Así, el tratamiento de éste con cloruro de tionilo en el seno de diclorometano anhidro a la temperatura de reflujo, seguido de evaporación a presión reducida de la mezcla de reacción e hidrólisis posterior con ácido clorhídrico acuoso al 5% condujo a un producto aminado idéntico en sus características físicas y espectroscópicas al aminoalcohol *trans*-41 de partida.

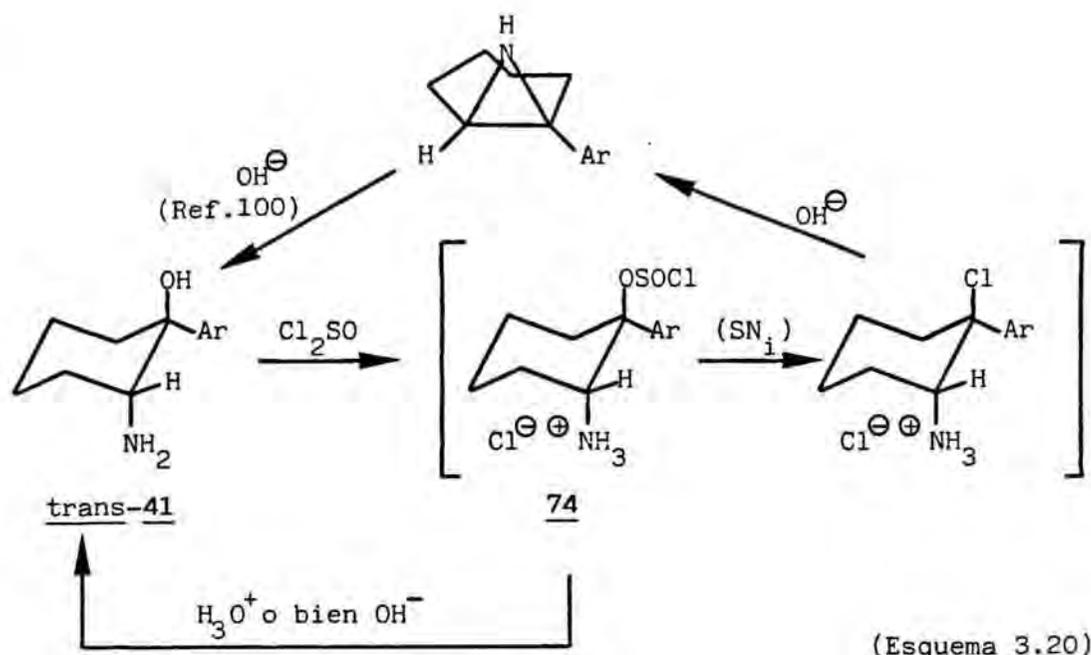
Un hecho observable en la primera etapa del proceso es la formación de un abundante precipitado, indicativo de la reacción entre el alcohol y el cloruro de tionilo con desprendimiento de ácido clorhídrico, capaz de protonar la amina para dar lugar al correspondiente hidrocioruro, insoluble en el medio de reacción. Aunque carecemos de datos concluyentes al respecto, dos estructuras concordantes con el mecanismo aceptado para las reacciones entre el cloruro de tionilo y los alcoholes serían las representadas por 74 y 75, siendo ésta última consecuencia de la evolución del clorosulfinato intermedio 74 a través de un mecanismo de tipo S_Ni (Esquema 3.19).

En cualquier caso, puesto que el átomo de nitrógeno se encuentra protonado tanto en 74 como en 75, no parece razonable que tenga lugar la formación de la sal de aziridinio 76, único intermedio capaz de conducir por hidrólisis

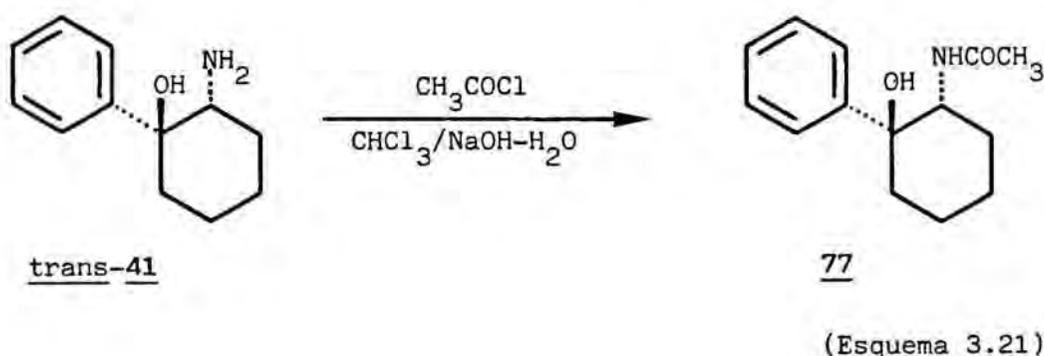


ácida, aunque no estereoselectivamente¹⁰⁰, al aminoalcohol *cis-41*. De acuerdo con esta hipótesis, la inversión estereoquímica del átomo de carbono bencílico en los intermedios *74* ó *75* podría tener lugar por hidrólisis básica de los mismos, tal y como hemos indicado en el apartado 2.4.1. en relación con la isomerización de sistemas de aril 2-piperidil metanol¹¹⁷. Sin embargo, el tratamiento del aminoalcohol *trans-41* con cloruro de tionilo seguido de hidrólisis básica con hidróxido sódico 0,5 *N* a la temperatura de reflujo condujo, de nuevo, al aminoalcohol de partida. La regeneración del compuesto *trans-41* tanto en medio ácido como en medio básico puede explicarse como consecuencia de la rápida hidrólisis del clorosulfinato intermedio *74*. Por otra parte, tampoco queda descartada la formación de la β -haloalquilamina intermedia *75* en la reacción entre el cloruro de tionilo y *trans-41*, puesto que su hidrólisis básica conduciría mayoritariamente al aminoalcohol de partida, de acuerdo con la mayor tendencia mostrada por las aziridinas, incluso en medio básico, a la apertura bencílica a través de un mecanismo S_N2 límite¹⁰⁰ (Esquema 3.20).

Ante estos resultados negativos y a la vista de los datos existentes en la literatura química acerca de la iso-



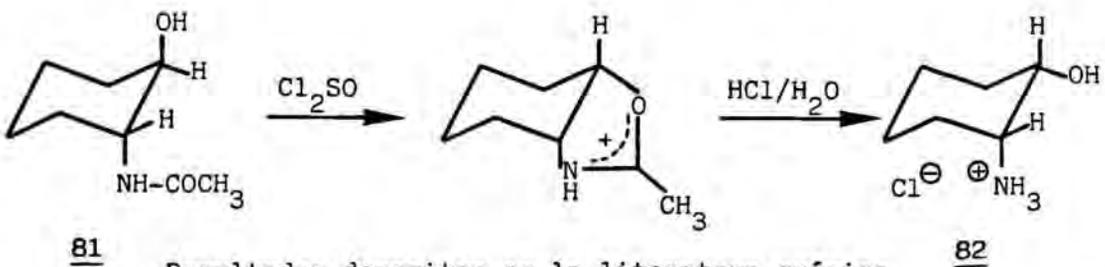
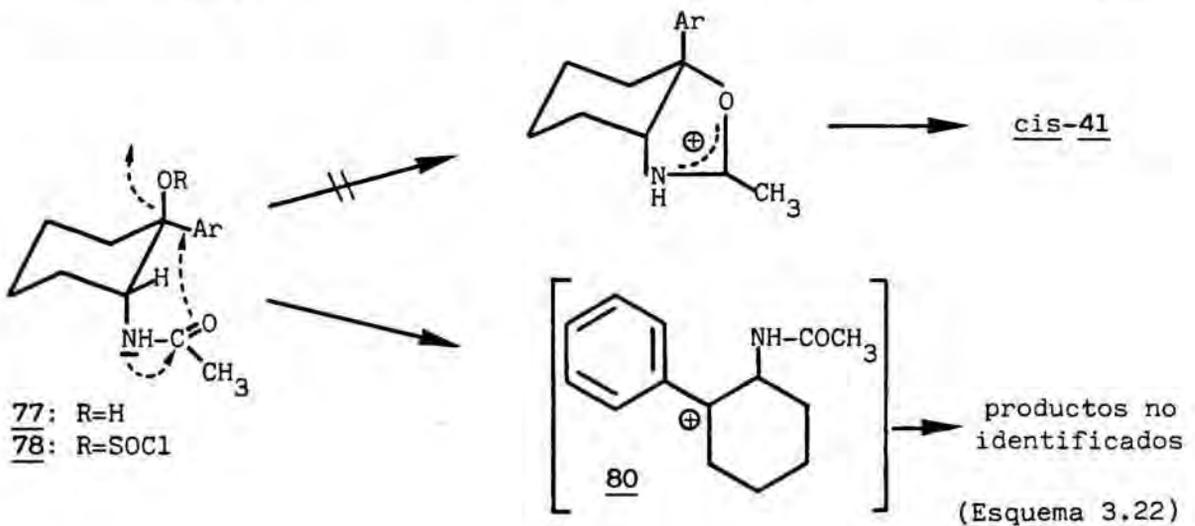
merización de 2-acetamidociclohexanoles⁸³, nos planteamos la isomerización del aminoalcohol *trans*-41 a través de su derivado *N*-acetilado 77, obtenido por tratamiento con cloruro de acetilo, según el método de Schotten-Baumann (Esquema 3.21).



Los primeros ensayos de isomerización, a partir del acetamidoalcohol 77, los llevamos a cabo por hidrólisis ácida del mismo en el seno de ácido clorhídrico 0,3 *N* a la temperatura de reflujo. En estas condiciones, se obtuvieron mezclas de reacción complejas en las que no pudo detectarse en ningún caso la presencia del aminoalcohol *cis*-41. Idénticos resultados se obtuvieron en los intentos de isomerización llevados a cabo por tratamiento de 77 con cloruro de

tionilo, tanto en el seno de cloroformo anhidro como en ausencia de disolvente.

Estos resultados, opuestos a los indicados en el Capítulo anterior en relación con la isomerización de sistemas de aril 2-piperidil metanol, obedecen a las características estructurales del acetamidoalcohol 77. Así, la formación del intermedio cíclico 79, requerido para la inversión de la configuración del grupo hidroxilo bencílico, será poco favorable en este caso ya que debe tener lugar sobre un átomo de carbono cuaternario, en el que el impedimento estérico es elevado (Esquema 3.22). Por otra parte, la eliminación del grupo hidroxilo bencílico, tanto por tratamiento de 77 en medio ácido como por descomposición del cloro-sulfinato 78, conduce al carbocatión bencílico terciario 80,



Resultados descritos en la literatura química en relación a la isomerización de 2-acetamidociclohexanoles (ref. 83)

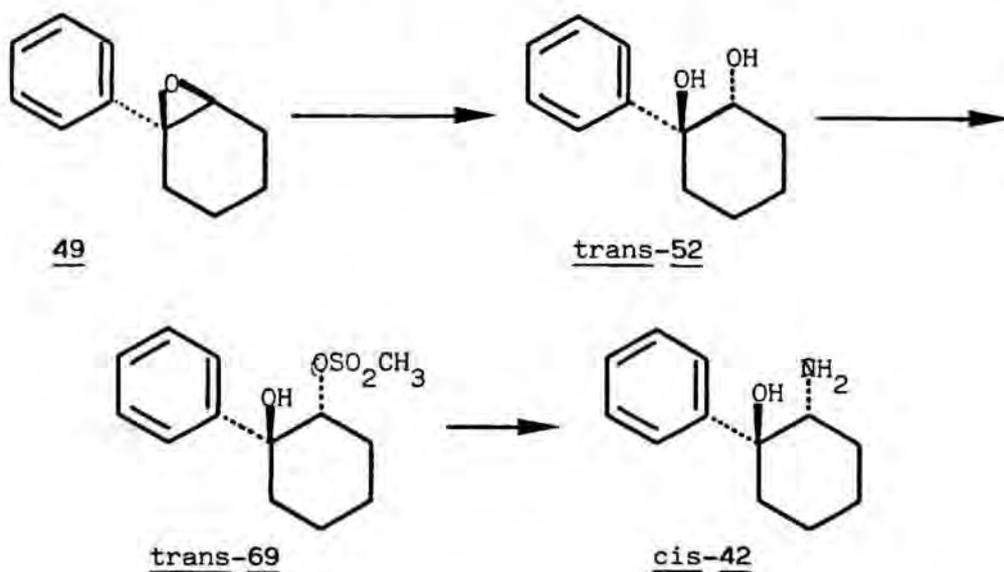
susceptible de reacciones secundarias alternativas.

3.3.2. Vías alternativas conducentes a *cis*-2-amino-1-arilciclohexanoles

3.3.2.1. Reacción del mesilato *trans*-69 con azida sódica

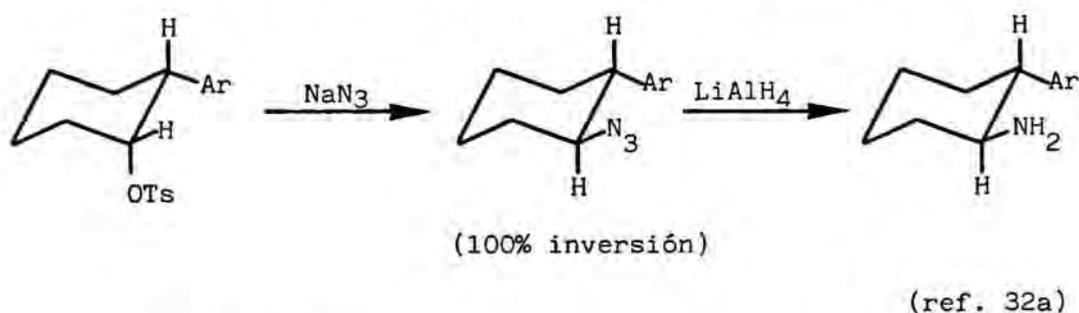
Ante la inaccesibilidad mostrada por los sistemas de *cis*-2-amino-1-arilciclohexanol a través de procesos de isomerización de sus diastereómeros *trans*, centramos nuestro interés en la búsqueda y puesta a punto de métodos alternativos de síntesis que permitieran la obtención de tales sistemas de modo estereoselectivo. Así, a la vista de las interesantes aplicaciones sintéticas de los ariloxiranos, planteamos inicialmente la obtención del aminoalcohol modelo *cis*-41 a partir del epóxido 49, de acuerdo con las etapas sintéticas indicadas en el Esquema 3.23.

La etapa clave de la secuencia sintética propuesta la constituye la inversión de la configuración del átomo de carbono terciario del mesilato *trans*-69 por tratamiento de



(Esquema 3.23)

éste con un nucleófilo adecuado y precursor a su vez del grupo amino, tal como la azida sódica. Esta aproximación sintética, de la que no existen precedentes sobre este tipo de aminoalcoholes, se ha aplicado con éxito en la elaboración de análogos ciclohexánicos de la anfetamina, estructuras carentes del grupo hidroxilo bencílico³².

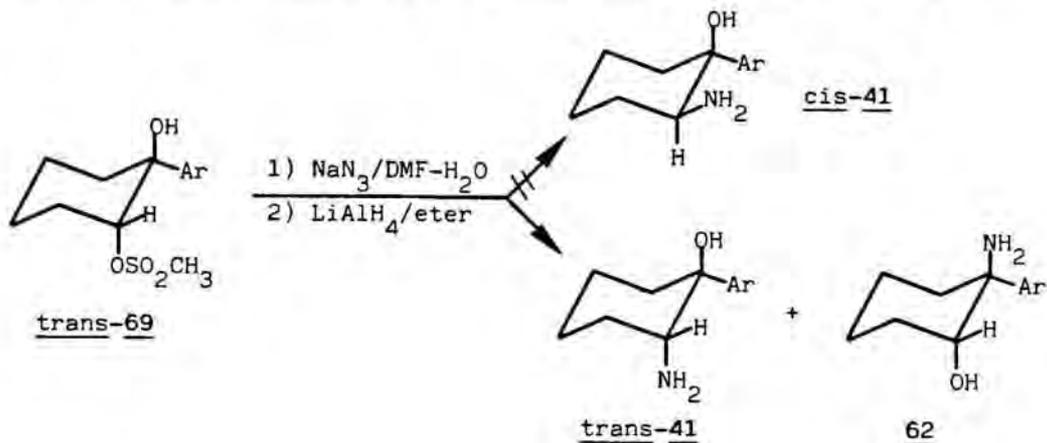


El diol *trans*-52 requerido en este caso se obtuvo de forma exclusiva por tratamiento del epóxido 49 con una disolución acuosa de hidróxido potásico en el seno de dimetil sulfóxido^{118,119}, siendo caracterizado por sus datos espectroscópicos, concordantes con los descritos en la literatura para este compuesto¹²⁰. Así, en el espectro de ¹HRMN destaca, como absorción más característica, una señal ancha centrada a 3,75 ppm ($W_{\frac{1}{2}} = 7,7$ Hz) asignable al protón ecuatorial sobre el carbono 2 del sistema ciclohexánico. En el espectro de infrarrojo se observan señales agudas a 3550 cm^{-1} (OH libre), así como la ausencia de bandas a 757 cm^{-1} ⁹⁶.

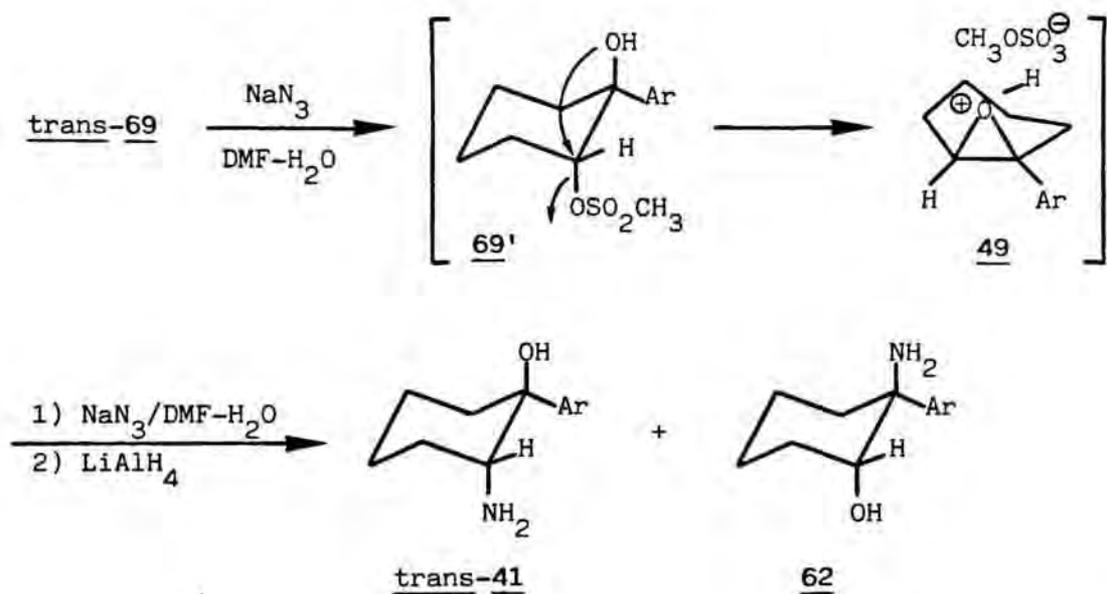
El diol *trans*-52 fue convertido en el correspondiente monomesilato *trans*-69 en condiciones análogas a las empleadas en la monomesilación del diol *cis*-52 (apartado 3.2.3). El compuesto *trans*-69 se identificó a partir de su análisis elemental y datos espectroscópicos, destacando en su espectro de ¹HRMN un multiplete a 4,3 ppm correspondiente al protón de la posición 2 del sistema ciclohexánico, cuya magnitud de $W_{\frac{1}{2}} = 7$ Hz concuerda con una disposición ecuatorial para el mismo.

El tratamiento del compuesto *trans*-69 con azida sódica en dimetilformamida-agua y posterior reducción con hidru-

ro de aluminio y litio del crudo de reacción intermedio con-
dujo, en contra de lo esperado, a una mezcla de aminoalco-
holes *trans*-41 y 62, idéntica a la obtenida por reacción en-
tre el epóxido 49 y la azida sódica seguida de reducción en
las mismas condiciones experimentales (Esquema 3.24).



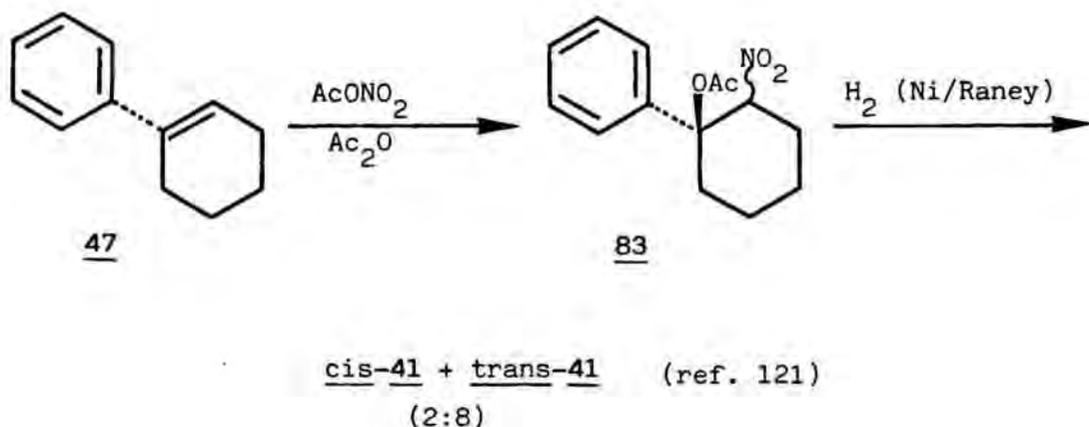
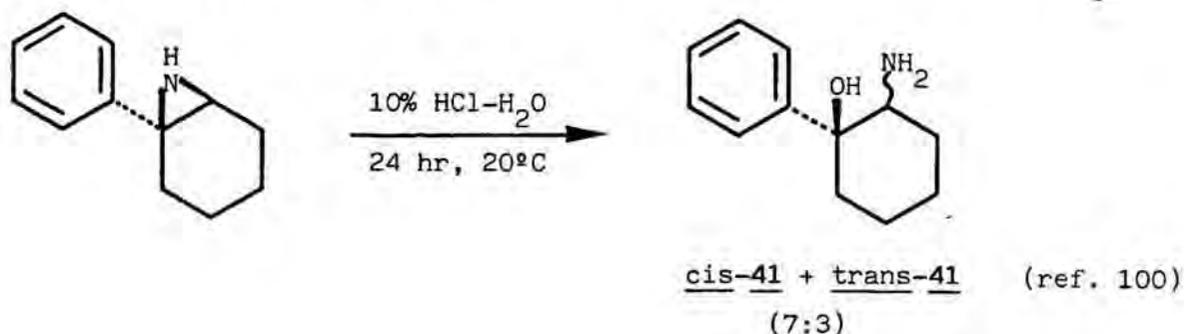
Este resultado puede interpretarse como consecuencia
del desplazamiento del grupo mesilato por parte del grupo
hidroxilo en disposición *trans*-diaxial y formación del epó-
xido protonado 49, que inmediatamente evoluciona por ataque
del ion azida presente en el medio de reacción del modo in-
dicado en el apartado 3.2.2.2. (Esquema 3.25).



Estos resultados nos obligaron a desestimar la aproximación sintética inicialmente propuesta para los *cis*-2-amino-1-aryl ciclohexanoles 2, 3, 41 y 42. Los resultados negativos obtenidos en la reacción de los mesilatos *cis* y *trans*-69 con azida sódica indican la limitación de tales sistemas como precursores sintéticos de 2-amino-1-aryl ciclohexanoles ya que, en ambos casos, los procesos de sustitución nucleófila intramolecular son más rápidos que los de sustitución nucleófila bimolecular esperados, lo que condiciona la naturaleza de los productos resultantes.

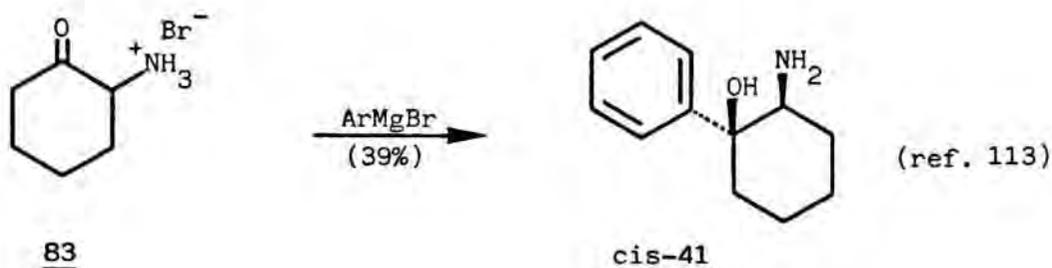
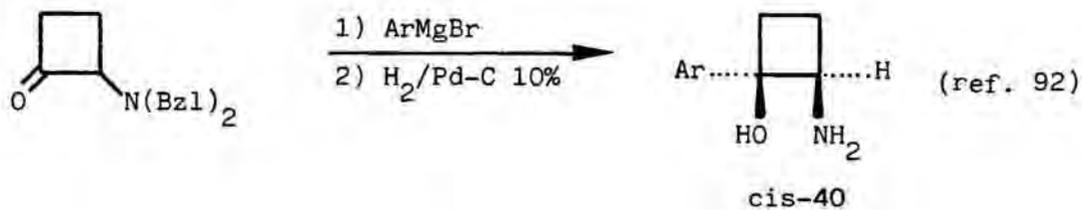
3.3.2.2. Reacción del hidrobromuro de la 2-aminociclohexanona con derivados organometálicos

Aunque en la literatura química se encuentran descritos diversos métodos sintéticos conducentes a 2-amino-1-aryl ciclohexanoles o estructuras relacionadas de estereoquímica *cis*, gran parte de ellos proporcionan mezclas de aminoalcoholes diastereómeros *cis* y *trans*. Así, el compuesto *cis*-41



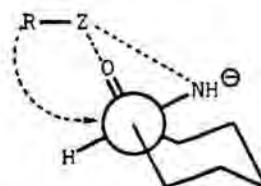
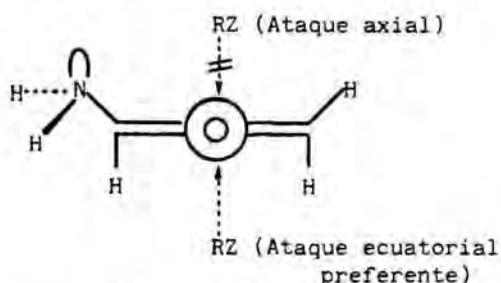
se encuentra descrito tanto por apertura en medio ácido de la aziridina 76¹⁰⁰ como a partir del 1-fenilciclohexeno (47), por reacción con acetato de nitronio seguido de reducción de los nitroacetatos intermedios 83¹²¹.

Ninguno de los procedimientos sintéticos indicados permite la obtención estereoselectiva del aminoalcohol *cis*-41. Sin embargo, una estrategia diferente consiste en la introducción del núcleo aromático, en forma de derivado organometálico, en la última etapa de la síntesis mediante una reacción de adición nucleófila sobre una α -aminocetona adecuada. Este procedimiento ha sido empleado en la síntesis del *cis*-2-amino-1-fenilciclobutanol⁹² (*cis*-40) así como en la del propio *cis*-2-amino-1-fenilciclohexanol (*cis*-41), aunque con bajos rendimientos en este último caso¹¹³, lo que nos impulsó a la búsqueda inicial de los métodos sintéticos alternativos ya indicados en los apartados 3.3.1 y 3.3.2.1 de la presente Memoria.



La estereoselectividad observada en este tipo de adiciones sobre α -aminocetonas cíclicas puede explicarse a partir de la hipótesis de Chérest y Felkin¹²², según la cual la presencia de sustituyentes voluminosos en posición α -ecuatorial con respecto al grupo carbonilo en ciclohexanonas da lugar a un estado de transición de mayor energía cuando el

ataque del nucleófilo es axial que cuando es ecuatorial. Asimismo, la presencia de un grupo amino en posición α respecto al grupo carbonilo permite la aplicación del modelo cíclico de Cram y Kopecky¹²³, en virtud de la capacidad de dicho grupo para complejarse con el reactivo.

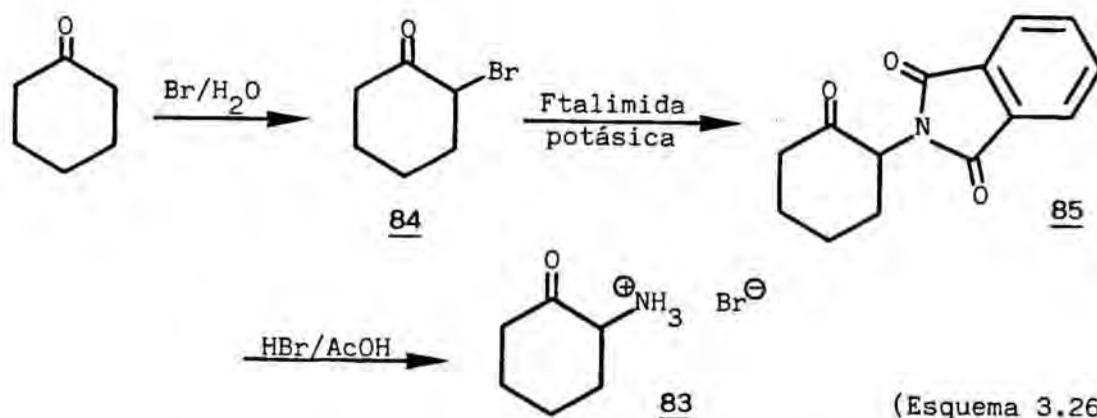


Hipótesis de Chérest y Felkin (Ref. 122)

(Ref. 123)

A la vista de los precedentes indicados, decidimos abordar la preparación de los aminoalcoholes *cis*-2, 3, 41 y 42 mediante este procedimiento sintético, procediendo en primer lugar a la elaboración del aminoalcohol modelo *cis*-41.

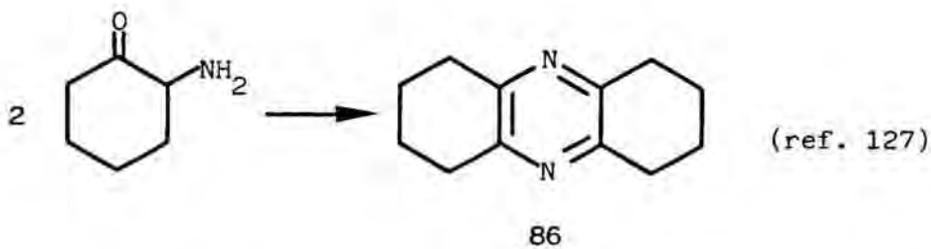
La síntesis del hidrobromuro de la 2-aminociclohexanona (83) se llevó a cabo a partir de la ciclohexanona, por monobromación en su posición α e introducción posterior del grupo amino por síntesis de Gabriel (Esquema 3.26).



La monobromación de la ciclohexanona en su posición 2 transcurrió con rendimientos aceptables por tratamiento en frío de la misma con bromo en agua¹²⁴. El empleo de *N*-bromosuccinimida (NBS) en tetracloruro de carbono¹²⁵ o el de bromo en ácido acético-agua¹²⁶, condujo en ambos casos a mezclas

complejas de productos de bromación.

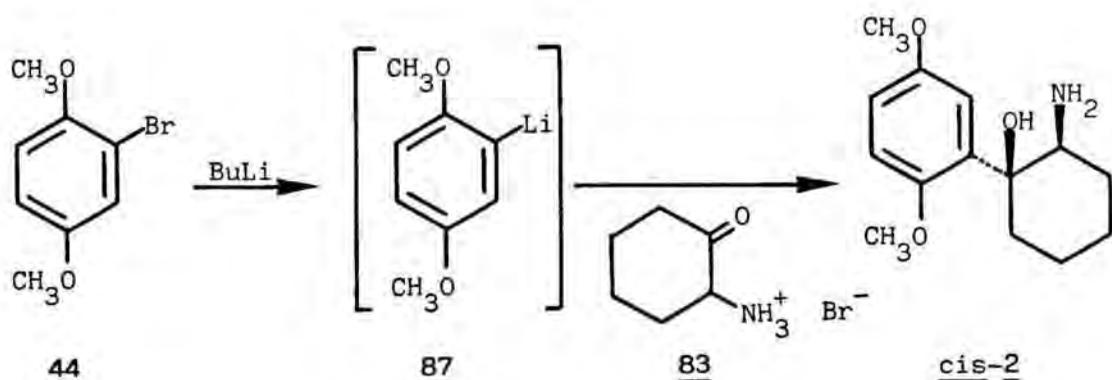
La integración del grupo amino a partir de la 2-bromociclohexanona se llevó a cabo a través de una síntesis de Gabriel, por formación de la ftalimidocetona 85 e hidrólisis posterior con ácido bromhídrico en ácido acético, lo que condujo al hidrobromuro 83, cuya manipulación nunca debe efectuarse en forma de base libre con objeto de evitar su dimerización, acompañada de oxidación, a un sistema de octahidrofenzina (86)¹²⁷.



La reacción del hidrobromuro 83 con bromuro de fenilmagnesio proporcionó el aminoalcohol *cis*-41 con un rendimiento de alrededor del 65%, notablemente superior al descrito en la literatura química, si bien se detectó, por resonancia magnética nuclear de alto campo, la presencia del aminoalcohol diastereómero *trans*-41, aunque en una proporción nunca superior al 10% en relación al aminoalcohol *cis*. El compuesto *cis*-41, obtenido en forma isoméricamente pura tras sucesivas cristalizaciones de su hidrocioruro, se caracterizó por su análisis elemental y datos espectroscópicos, fundamentalmente a partir de la espectroscopía de ¹HRMN, tal y como se discutirá en el apartado 3.4 de la presente Tesis.

A la vista de la operatividad del método sintético indicado, optamos por su extensión a la síntesis del análogo dimetoxilado *cis*-2. En este caso, los mejores resultados se obtuvieron al llevar a cabo la condensación del hidrobromuro de la 2-aminociclohexanona (83) con el 2-litio-1,4-dimetoxibenceno (87), preparado a partir del 2-bromo-1,4-dimetoxibenceno (88) con butil litio (Esquema 3.27).

No obstante, los rendimientos alcanzados en este caso fueron inferiores a los del compuesto *cis*-41, lo que he-



(Esquema 3.27)

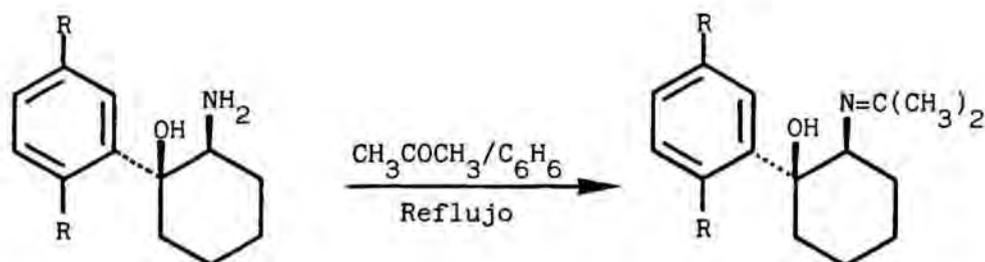
mos atribuido a la mayor dificultad de condensación entre el derivado organolítico 87 y el hidrobromuro 83, a consecuencia del impedimento estereo ejercido por el grupo metoxilo contiguo a la posición litiada.

La asignación estructural del compuesto cis-2 se llevó a cabo a partir de sus datos espectroscópicos y análisis elemental. Entre las señales más características de su espectro de $^1\text{HRMN}$ destaca un multiplete a 3,47 ppm, correspondiente al protón de la posición 2 del sistema ciclohexánico. Si bien no resulta posible la determinación de sus constantes de acoplamiento, la magnitud de $W_{\frac{1}{2}}$ observada para dicha señal (12,0 Hz) es indicativa de la disposición axial del protón considerado, tal y como se discutirá en el apartado 3.4.

3.3.3. Obtención de los derivados N-isopropilados cis-3 y cis-42

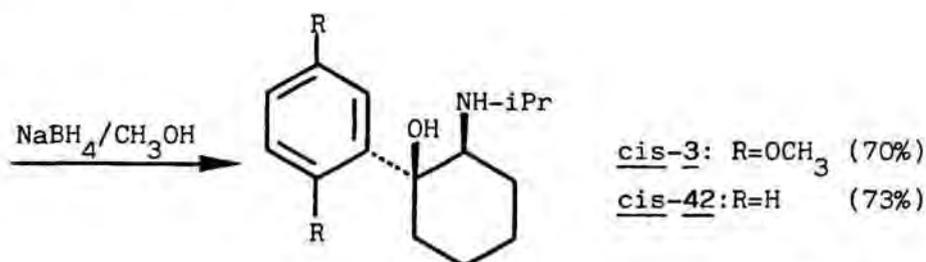
Para la introducción del grupo isopropilo sobre el átomo de nitrógeno en los aminoalcoholes cis-2 y cis-41, optamos por la alquilación reductora de los mismos en dos etapas, por tratamiento con exceso de acetona en el seno de benceno seguido de reducción con borohidruro sódico de la imina 88 intermedia (Esquema 3.28).

La reacción transcurrió en ambos casos con rendimientos aceptables y proporcionó los aminoalcoholes esperados



cis-2: R=OCH₃

cis-41: R=H



cis-3: R=OCH₃ (70%)

cis-42: R=H (73%)

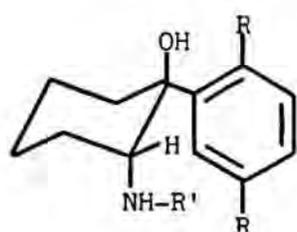
(Esquema 3.28)

en un elevado grado de pureza. Ambos compuestos fueron identificados por sus datos espectroscópicos, destacando en el espectro de ¹HRMN un doble doblete, alrededor de 0,8 ppm, debido a cada uno de los grupos metilo diastereotópicos del radical isopropilo, así como un multiplete, a 3,08 ppm en cis-42 y 3,66 ppm en cis-3, correspondiente al protón de la posición 2 del sistema ciclohexánico. Al igual que en los aminoalcoholes precursores, la magnitud de $W_{\frac{1}{2}}$ observada para dichas señales es indicativa de la disposición axial del protón considerado.

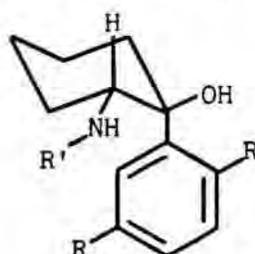
3.4. Estudio conformacional de los aminoalcoholes cis y trans-2, 3, 41 y 42

Como se ha indicado en el Capítulo 1 de la presente Tesis, los aminoalcoholes 2, 3, 41 y 42 pueden considerarse análogos conformacionalmente restringidos de los fármacos adrenérgicos metoxamina, isopropilmetoxamina, norefedrina e isopropilnorefedrina, respectivamente. Asimismo, puesto que este tipo de análogos pueden adoptar dos conformaciones

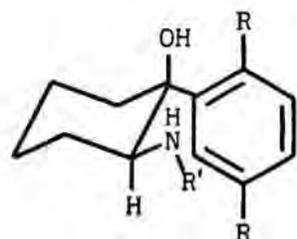
de silla de energía mínima (que designaremos como "arilo axial" y "arilo ecuatorial") en las que las relaciones espaciales entre los grupos que supuestamente intervienen en la actividad farmacológica son distintas, resulta esencial desde este punto de vista el establecimiento de su conformación preferida en disolución, especialmente en lo concerniente a las formas protonadas, por cuanto que son éstas las predominantes a pH fisiológico. Por otra parte, la mayor fuerza del enlace por puente de hidrógeno entre el grupo hidroxilo y el amino cuando éste se encuentra protonado (situación que se alcanza en los hidroccloruros), podría ser responsable de un cambio en la conformación de la molécula con respecto a la observada en la base libre (Esquema 3.29).



Arilo ecuatorial (trans)
Ar/N sesgado



Arilo axial (trans)
Ar/N sesgado



Arilo ecuatorial (cis)
Ar/N sesgado



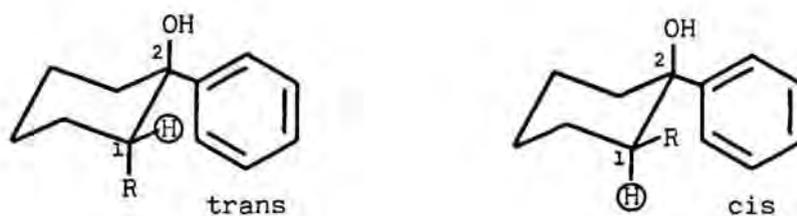
Arilo axial (cis)
Ar/N anti

Mínimos de energía conformacional para los cis y trans-2-amino-1-arilciclohexanoles
(No se ha tenido en cuenta la rotación del anillo aromático)

(Esquema 3.29)

Los únicos datos espectroscópicos disponibles en la literatura química referente a moléculas de este tipo se refieren a los espectros de $^1\text{HRMN}$, registrados a 60 MHz, de los aminoalcoholes *cis* y *trans*- 41 y 89^{114,116}, así como de los dioles *cis* y *trans*- 52¹²⁰ (Tabla 3.1). Así, trabajos de Ceccarelli y Macchia relativos a los efectos de aditividad

Tabla 3.1 : Espectros de $^1\text{HRMN}$ (60 MHz) de los compuestos 52, 41 y 89



	R	δH_2 (ppm)	$W_{1/2}$ (Hz)	Ref.
<u>trans-52</u>	OH	3,72	6,2	120
<u>trans-41</u>	NH_2	2,98	7,5	116
<u>trans-89</u>	NHCH_3	2,65	8,3	114
<u>cis-62</u>	OH	3,91	15,6	120
<u>cis-41</u>	NH_2	3,25	16,6	116
<u>cis-89</u>	NHCH_3	2,85	17,0	114

de diversos sustituyentes sobre el desplazamiento químico del protón axial de la posición contigua al grupo fenilo en diversos pares de 2-fenilciclohexanoles, permitieron concluir que dicho protón se encuentra desapantallado 0,2-0,3 ppm con respecto al protón ecuatorial, contrariamente a lo que es habitual en la mayoría de derivados del ciclohexano, en los que los protones axiales resuenan a campos más altos que los ecuatoriales. En este sentido, los dioles *cis*-52 y *trans*-52, para los que el desplazamiento químico del protón de la posición 2 del sistema ciclohexánico es de 3,91 y 3,72 ppm, respectivamente, ilustran este fenómeno poco usual. Dichos autores justifican estos resultados como consecuencia

de la predominancia de uno de los rotámeros del grupo fenilo por efecto de la introducción de un grupo hidroxilo en la posición contigua, lo que produciría un claro apantallamiento por anisotropía magnética del protón ecuatorial vecino, sin que el protón axial se afectase en gran medida.

En nuestro caso, ambos dioles fueron identificados de acuerdo con las magnitudes de desplazamiento químico y W_2 , descritas para el protón de la posición 2 del sistema ciclohexánico, así como a partir de los correspondientes espectros de infrarrojo, en los que se pueden asignar absorciones debidas a enlaces de hidrógeno intramoleculares en el isómero *cis* e intermoleculares en el isómero *trans*. Por otra parte, aunque la estereoquímica de los dioles 52 ya ha sido confirmada por métodos químicos⁹⁶, la reactividad observada en los monomesilatos *cis* y *trans*-69 frente a la azida sódica está asimismo de acuerdo con la estereoquímica propuesta para los mismos (véanse los apartados 3.2.3 y 3.3.2.1). Por todo ello, los dioles 52 constituyen, a nuestro entender, modelos adecuados para el estudio configuracional y conformacional de los aminoalcoholes 2, 3, 41 y 42.

Con objeto de establecer puntos de referencia comparables entre los aminoalcoholes problema y los dioles modelo, ha sido necesaria la realización de un estudio previo de éstos por espectroscopía de ¹HRMN de alto campo. Así, han podido determinarse en cada caso las constantes de acoplamiento correspondientes al protón de la posición 2 (Tabla 3.2), a la vez que se han puesto de manifiesto ciertas diferencias entre ambos diastereómeros, fundamentalmente en la zona comprendida entre 2 y 2,5 ppm (Figuras 3.1 y 3.2). Como puede apreciarse, mientras que en el diol *cis*-52 no se encuentra ningún protón de tipo cicloalifático dentro de este intervalo, en su diastereómero *trans*-52 pueden observarse señales claramente diferenciadas del resto, correspondientes a dos protones, a 2,02 y 2,42 ppm, respectivamente. La asignación de dichos protones se llevó a cabo con ayuda

Datos de $^1\text{HRMN}$ (200 MHz) de los aminoalcoholes 2, 3, 41 y 42 (base e hidrocioruro*) y de los dioles cis y trans-52 (en CDCl_3)

Compuesto	C^2H			$\delta \text{C}^3\text{Ha}^\#$	$\delta \text{C}^6\text{Ha}^\#$
	C^2H	J(Hz)	$w_{1/2}$ (Hz)		
<u>cis-41</u> (base)	3,22	10,0/5,1	17,0	--	--
<u>cis-41</u> (HCl)	3,59	10,8/4,2	18,2	--	--
<u>trans-41</u> (base)	3,06	3,8/3,4	8,8	2,08	2,38
<u>trans-41</u> (HCl)	3,56	4,0/3,6	7,8	2,19	2,40
<u>cis-42</u> (base)	3,08	10,8/4,4	16,8	--	--
<u>cis-42</u> (HCl)	3,69	11,5/4,5	18,4	--	--
<u>trans-42</u> (base)	2,82	4,3/5,3	11,0	2,02	2,36
<u>trans-42</u> (HCl)	3,50	3,8/6,6	13,0	2,18	2,38
<u>cis-2</u> (base)	3,47	s ancha	12,0	--	--
<u>cis-2</u> (HCl)	4,19	11,3/4,7	18,2	--	--
<u>trans-2</u> (base)	3,47	s ancha	7,5	2,2-2,4	
<u>trans-2</u> (HCl)	4,16	3,0/3,4	6,4	2,4-2,7	
<u>cis-3</u> (base)	3,66	s ancha	12,0	--	--
<u>cis-3</u> (HCl)	4,34	11,5/4,8	19,2	--	--
<u>trans-3</u> (base)	3,20	s ancha	7,2	2,0-2,2	
<u>trans-3</u> (HCl)	4,12	3,7/3,3	7,2	2,2-2,5	
<u>cis-52</u>	3,96	10,7/4,7	16,8	--	--
<u>trans-52</u>	3,75	2,9/3,3	7,7	2,02	2,42

* Los espectros de los hidrocioruros se han registrado en D_2O

$^\#$ La falta de datos indica que los protones C^3Ha y C^6Ha resuenan a $\delta < 1,9$ juntamente con el resto de protones ciclohexánicos. Cuando C^3Ha y C^6Ha dan lugar a una señal compleja, se indica un intervalo de δ .

TABLA 3.2

de la técnica de doble resonancia, según la cual la señal a 2,02 ppm corresponde a un protón de la posición C^3H , mientras que la de 2,42 ppm puede corresponder tanto a un protón de las posiciones C^5H como C^6H . No obstante, la asignación de esta señal se ha realizado a partir del desplazamiento químico excepcionalmente bajo de la misma (al menos 0,5 ppm a campos más bajos que en el correspondiente diol *cis*, en el que no se observan señales cicloalifáticas por debajo de 2,0 ppm, como ya hemos indicado), lo que ha de ser debido

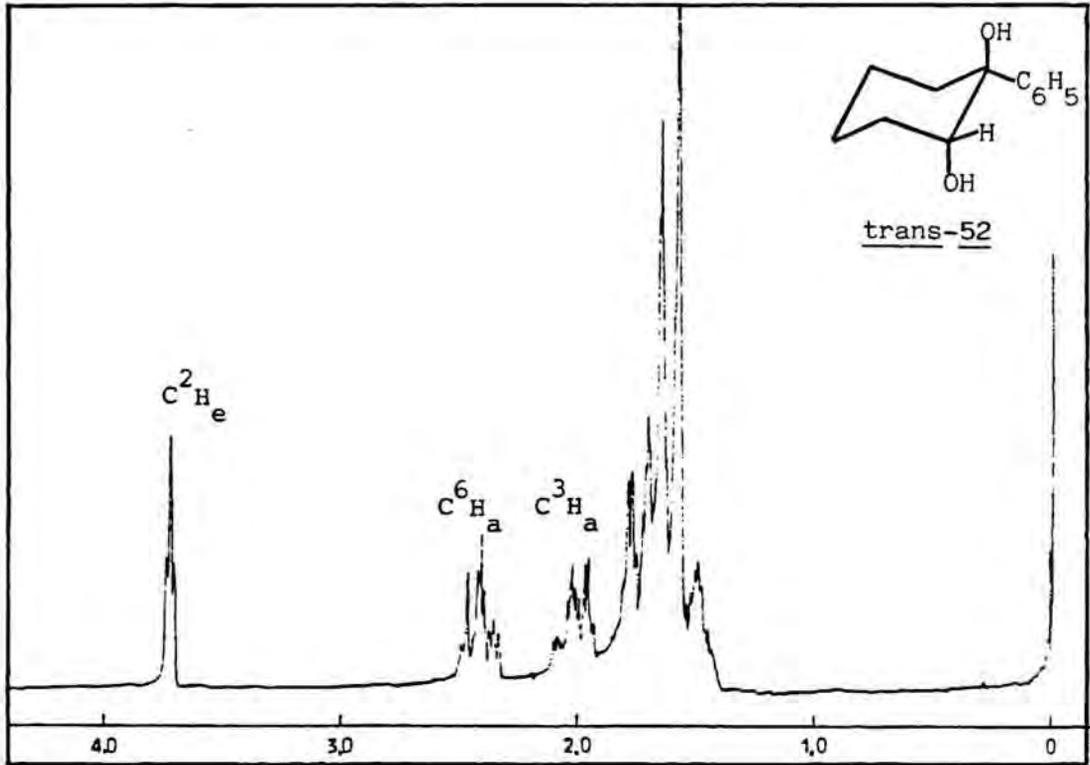


Figura 3.1

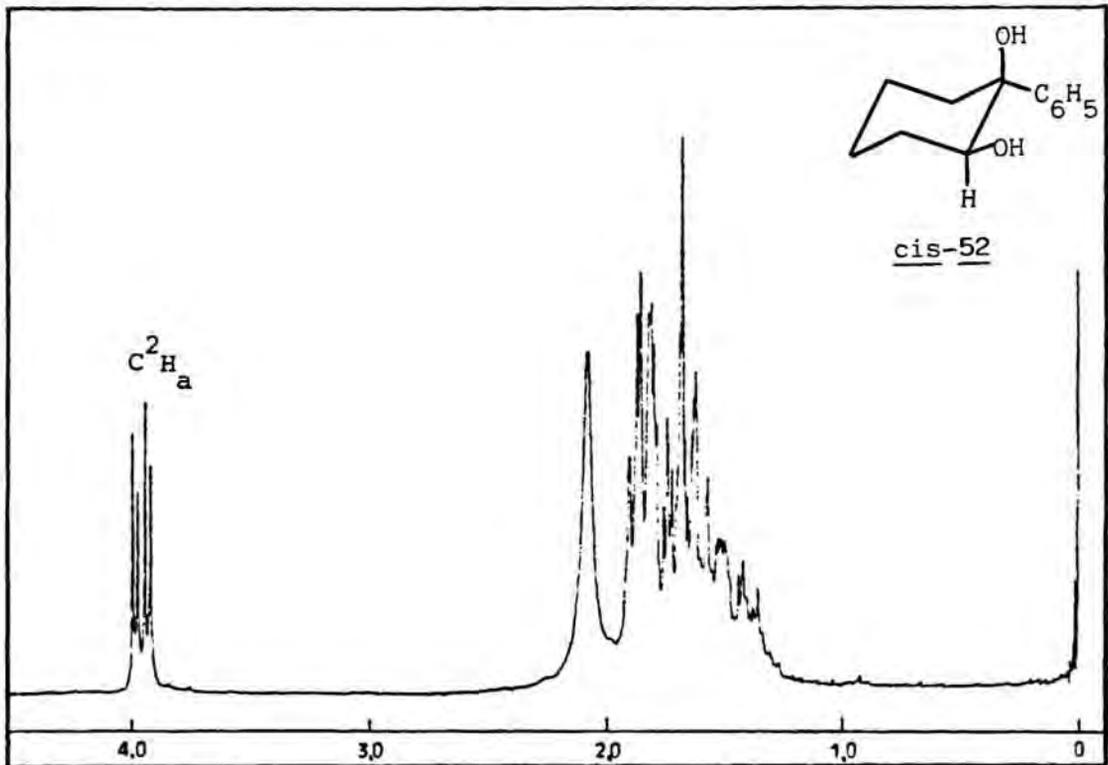


Figura 3.2

al efecto de anisotropía magnética del grupo hidroxilo del carbono 2 en disposición *cis*-1,3-diaxial, cuyos efectos desapantallantes son del orden 0,4-0,5 ppm¹²⁸. Por lo tanto, la señal a 2,42 ppm la hemos atribuido al protón axial sobre el carbono 6, el único que puede manifestar este efecto. Por la misma razón, la señal a 2,02 ppm, atribuida a un protón de la posición 3 por la técnica de la doble resonancia, puede asignarse al protón axial de dicha posición, ya que presenta una disposición 1,3-diaxial con respecto al grupo hidroxilo de la posición 1.

El estudio conformacional de los aminoalcoholes *cis* y *trans*-2, 3, 41 y 42 se ha llevado a cabo fundamentalmente por comparación de los valores de las constantes de acoplamiento o de W_2 correspondientes al protón de la posición 2 del sistema ciclohexánico con los de los dioles de referencia *cis* y *trans*-52 (véase Tabla 3.2), cuya conformación preferida es aquella en la que el grupo fenilo adopta una disposición ecuatorial, aún a pesar de que en el diol *trans*-52 no resulta posible la formación de enlace de hidrógeno intramolecular.

3.4.1. *cis*-2-Amino-1-arilciclohexanoles

Los espectros de ¹HRMN de los aminoalcoholes *cis*-2, 3, 41 y 42 registrados a 200 MHz muestran una distribución de los protones del sistema cicloalifático comparable a la del diol de referencia *cis*-52 (véanse Figuras 3.3 y 3.4 y compárense con la Figura 3.2). Así, con excepción del protón de la posición 2, los restantes protones del sistema cicloalifático son observables en forma de señal compleja, tanto en los aminoalcoholes 2 y 41 como en los isopropilaminoalcoholes 3 y 42, si bien estos últimos muestran, como señales adicionales, las correspondientes al radical isopropilo.

Tanto la magnitud de las constantes de acoplamiento correspondientes al protón C²H en los compuestos *cis*-41 y

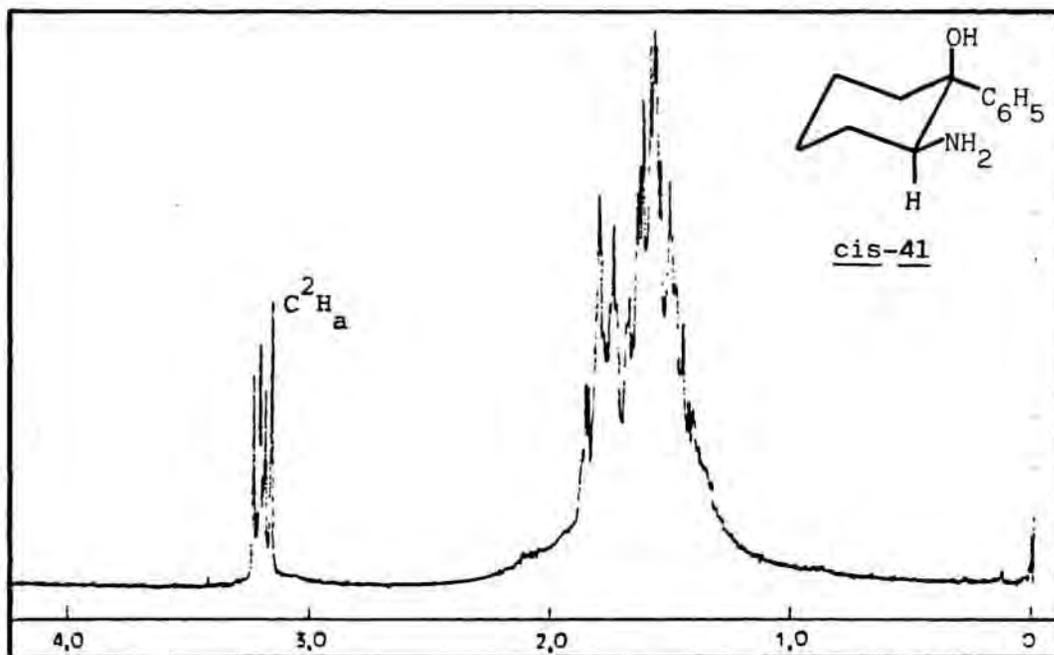


Figura 3.3

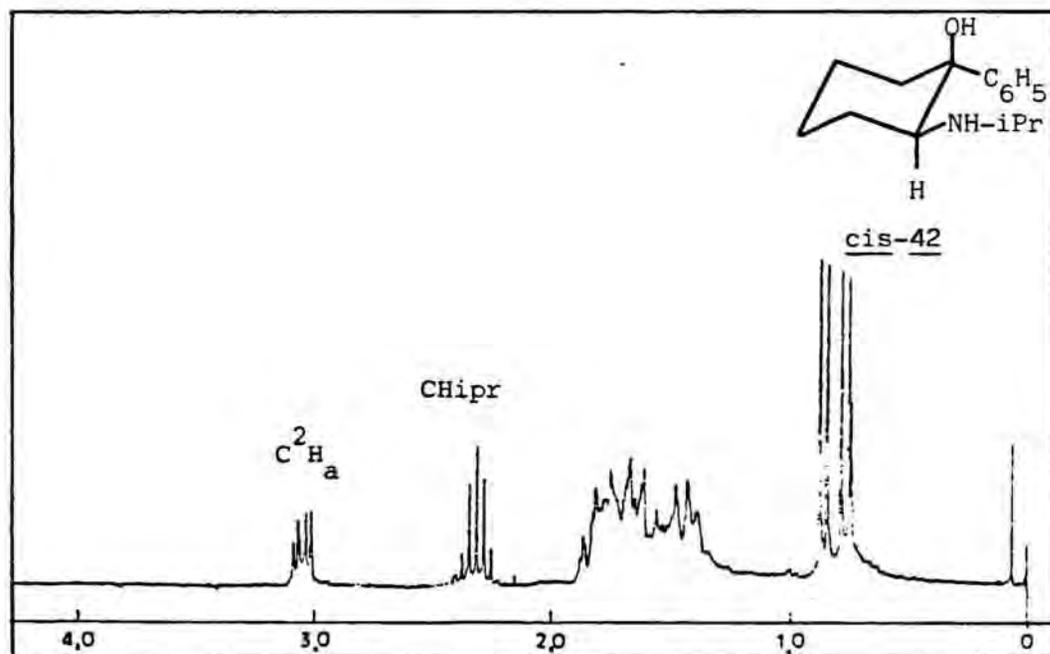


Figura 3.4

y cis-42 como el valor de $W_{\frac{1}{2}}$ en los análogos dimetoxilados cis-2 y cis-3 indican en todos los casos, por comparación con los valores correspondientes para dicho protón en el compuesto de referencia cis-52 (Tabla 3.2), una disposición axial del mismo. Así, los 2-amino-1-arilciclohexanoles cis muestran constantes de acoplamiento comprendidas entre 10,0

y 11,5 Hz (J_{aa}) y 4,2-5,1 Hz (J_{ae}), comparables a las observadas en el compuesto *cis*-52 ($J_{aa} = 10,7$ Hz, $J_{ae} = 4,7$ Hz).

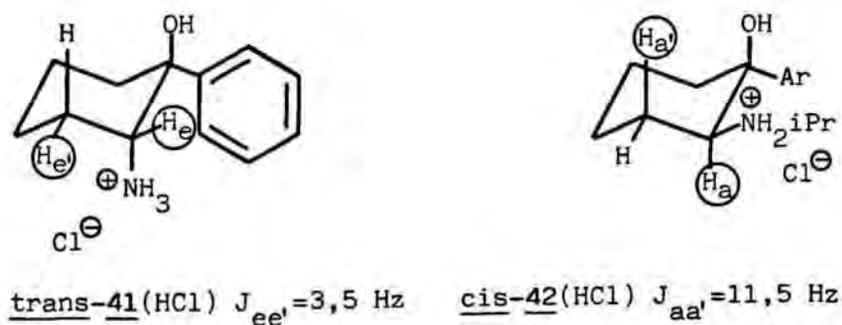
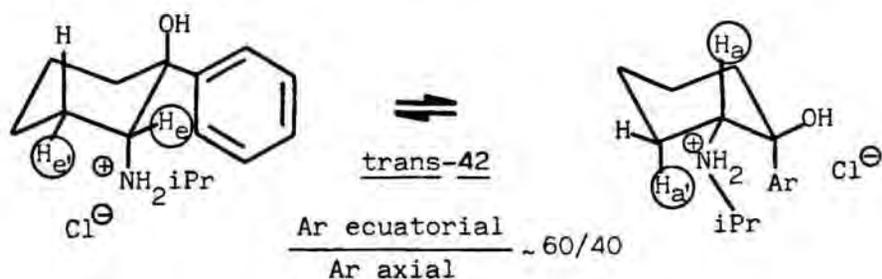
Con objeto de determinar si existía variación con la temperatura en la conformación preferida por dichos aminoalcoholes en forma protonada, procedimos al estudio de los correspondientes hidroccloruros en disolución de D_2O , en el intervalo de temperaturas comprendido entre 22 y $90^{\circ}C$. Las diferencias más significativas en los espectros de los hidroccloruros con respecto a los de las bases por efecto de la protonación del átomo de nitrógeno se observan, fundamentalmente, en el desapantallamiento de la señal correspondiente al protón C^2H así como, en *cis*-3 y en *cis*-42, en el de las señales correspondientes al radical isopropilo. Las constantes de acoplamiento observadas para el protón C^2H son similares a las halladas en las bases y confirman la disposición axial propuesta para el mismo. Como cabía esperar, la molécula presenta una conformación inalterada entre 22 y $90^{\circ}C$, dado que los valores de las constantes de acoplamiento para el protón C^2H no cambian cuando se registran los espectros entre estas temperaturas.

Del conjunto de resultados expuestos podemos concluir que los aminoalcoholes *cis*-2, 3, 41 y 42 adoptan en disolución, tanto en forma de base como de hidroccloruro, una conformación de silla en la que el grupo arilo es ecuatorial y, por lo tanto, también lo son los grupos amino o isopropilamino. Esta conformación es la más favorable tanto desde un punto de vista estereo como por permitir el establecimiento de un enlace de hidrógeno intramolecular OH/NH.

3.4.2. trans-2-Amino-1-arilciclohexanoles

Tal y como se ha observado en los dioles de referencia *cis* y *trans*-52, el desplazamiento químico del protón ecuatorial de los aminoalcoholes *trans*-2, 3, 41 y 42 es de magnitud inferior al de los correspondientes aminoalcoholes diasterómeros *cis* (Tabla 3.2). De acuerdo con lo indicado

anteriormente, este hecho pone de manifiesto que, también en sistemas de 1-aril-2-aminociclohexanol, los efectos del grupo amino en posición 2 sobre el giro del grupo arilo son semejantes a los ejercidos por un grupo hidroxilo. Asimismo, los valores de la constante de acoplamiento o de $W_{\frac{1}{2}}$ observados para el protón C^2H en los aminoalcoholes *trans*, tanto en forma de base como de hidrocioruro, son concordantes con los hallados en el diol de referencia *trans*-52. Así, en los aminoalcoholes *trans*-2, 3 y 41 se observa en cada caso un triplete aparente de constantes de acoplamiento comprendidas entre 3,0 y 4,0 Hz (diol *trans*-52: 2,9 y 3,3 Hz). No obstante, en el compuesto *trans*-42 (base e hidrocioruro), los valores de la constante de acoplamiento y de $W_{\frac{1}{2}}$ observados para dicho protón son mayores que en los restantes aminoalcoholes de estereoquímica *trans* (Tabla 3.2), lo que parece indicativo de la existencia de un cierto grado de



(Esquema 3.30)

equilibrio entre las conformaciones "arilo axial" y "arilo ecuatorial" (Esquema 3.30). Si consideramos como un valor base para J_{aa} , el de 11,5 Hz (correspondiente al hidrocloreuro del aminoalcohol *cis*-42, para el que se acepta una conformación "arilo ecuatorial" exclusiva) y un valor aproximado de J_{ee} , = 3,5 Hz, correspondiente al hallado en el hidrocloreuro del aminoalcohol *trans*-41, puede calcularse para el hidrocloreuro del compuesto *trans*-42 una proporción aproximada 60:40 de la conformación "arilo ecuatorial" frente a la "arilo axial".

En lo que hace referencia a las restantes señales de la zona cicloalifática, los aminoalcoholes *trans*-41 y *trans*-42 (bases e hidrocloreuros) presentan multipletes alrededor de 2,4 y 2,0 ppm que, por analogía con el diol *trans*-52 se han asignado a los protones axiales de las posiciones C^6 y C^3 (véanse Figuras 3.5 y 3.6 y compárense con la Figura 3.1). En cuanto a los aminoalcoholes *trans*-2 y *trans*-3, tanto en forma de base como de hidrocloreuro, dichos protones dan lugar a una señal compleja, aunque también separada de los restantes protones cicloalifáticos.

Como en los casos anteriores, la asignación de los protones C^3H_a y C^6H_a se ha confirmado por experimentos de doble resonancia y, en el caso del compuesto *trans*-42 (HCl), por medio de experimentos de 1H RMN bidimensional de correlación homonuclear, lo que permitió la asignación completa de los desplazamientos químicos de cada uno de los protones ciclohexánicos (Figura 3.7).

El desplazamiento químico a campos bajos de los protones axiales de las posiciones 3 y 6 en los isómeros *trans*, no observable en los isómeros *cis*, es explicable como consecuencia del efecto anisotrópico desapantallante ejercido por los grupos amino e hidroxilo, lo que indica en todos los casos una conformación "arilo ecuatorial" prácticamente exclusiva, excepción hecha del compuesto *trans*-42 en el que es posible un cierto grado de equilibrio conformacional.

En el rango de temperaturas comprendido entre 22 y

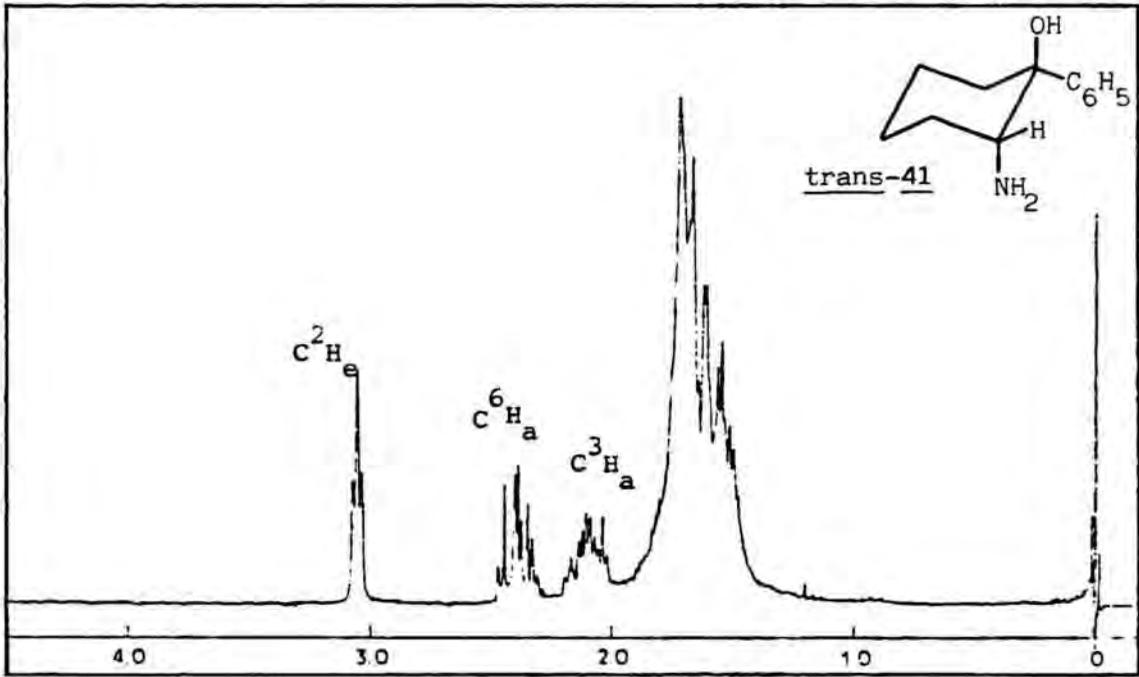


Figura 3.5

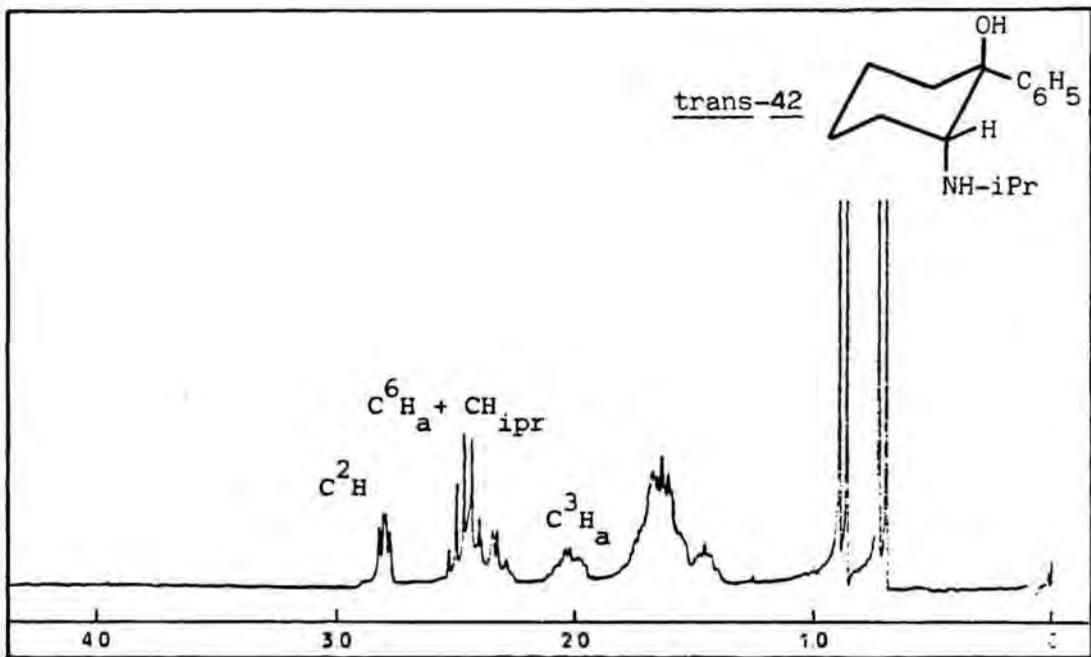


Figura 3.6

90°C, los espectros de ¹HRMN de los hidrocloruros de los aminoalcoholes *trans*-2, 3, 41 y 42 indican un aumento de la magnitud de la constante de acoplamiento correspondiente al protón ecuatorial de la posición 2 inferior a 0,5 Hz en todos los casos, lo que no es significativo desde un punto de vista conformacional.

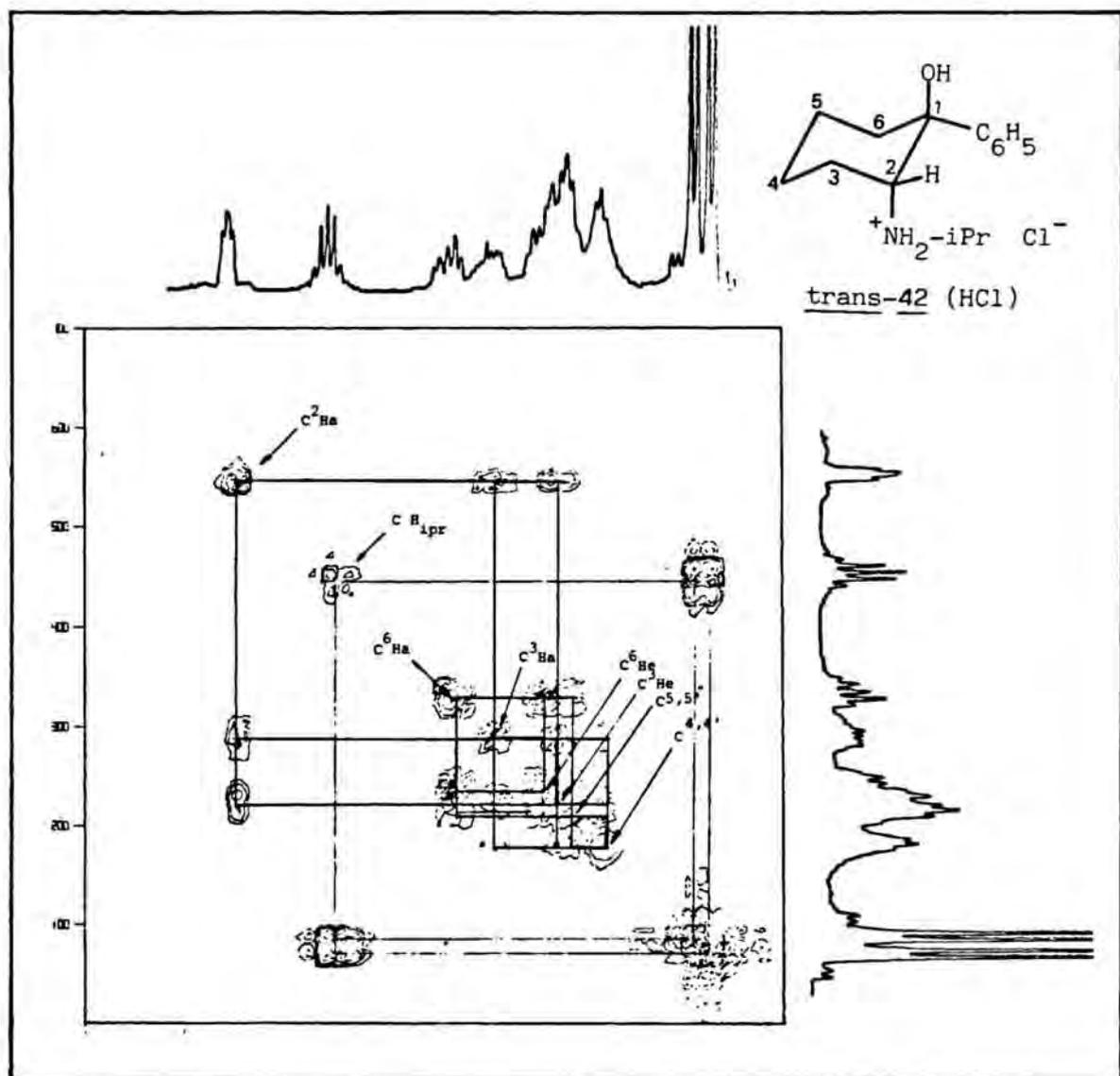


Figura 3.7 : Espectro de ¹HRMN de correlación bidimensional del compuesto *trans-42* (HCl) en D₂O

δ1,63 (C ⁴ H _a + C ⁴ H _e)	δ2,19 (C ³ H _a)
δ1,80 (C ⁵ H _a + C ⁵ H _e)	δ2,35 (C ⁶ H _a)
δ1,87 (C ³ H _e)	δ2,98 (CH ipr)
δ1,93 (C ⁶ H _e)	δ3,48 (C ² H _e)

δ en ppm

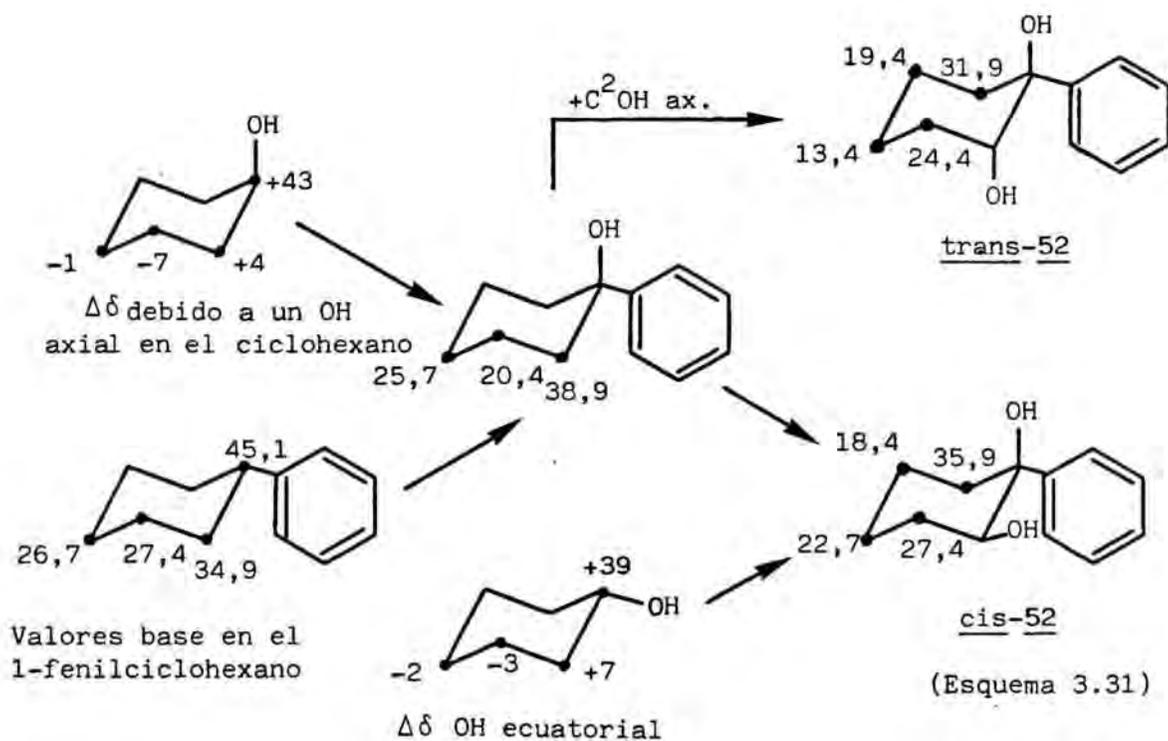
3.4.3. Aportación de la espectroscopía de $^{13}\text{CRMN}$ al estudio conformacional de 2-amino-1-aryl ciclohexanoles

Los datos de los espectros de $^{13}\text{CRMN}$ de los *cis* y *trans*-2-amino-1-aryl ciclohexanoles 2, 3, 41 y 42 se han mostrado concordantes con las asignaciones estereoquímicas y conformacionales inicialmente propuestas por medio de la espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón.

Puesto que en la literatura química se carece de datos de $^{13}\text{CRMN}$ relativos a los dioles modelo *cis* y *trans*-52, resultó necesario, de nuevo, el estudio espectroscópico preliminar de los mismos, a fin de llevar a cabo la asignación posterior de cada uno de los átomos de carbono del sistema ciclohexánico en los 2-amino-1-aryl ciclohexanoles objeto del presente estudio.

La asignación de los átomos de carbono del anillo ciclohexánico en los dioles *trans* y *cis*-52 se ha llevado a cabo, para C^1 y C^2 , a partir de sus valores de desplazamiento químico y multiplicidad, claramente diferenciables del resto de las señales cicloalifáticas. Para estas últimas, nos hemos servido de los valores de desplazamiento químico tabulados para el 1-fenilciclohexano, así como de los incrementos de desplazamiento químico originados por la introducción de un grupo hidroxilo axial o ecuatorial sobre el anillo ciclohexánico¹²⁹ (Esquema 3.31).

Como puede observarse en la Tabla 3.3, los valores de desplazamiento químico observados para los átomos de carbono del sistema ciclohexánico en los dioles de referencia muestran una correlación aceptable con los valores calculados. Por otra parte, en el diol *trans*-52, las únicas diferencias significativas con respecto al *cis*-52 se encuentran en el desplazamiento químico de los carbonos 4 y 6, apantallados por el efecto γ -gauche debido a la disposición axial del grupo hidroxilo de la posición 2 del sistema ciclohexánico. La aceptable correlación existente entre los valores teóricos y los experimentales en los dioles 52, así como



Valores de desplazamiento químico observado para los carbonos C^3-C^6 en los compuestos trans y cis-52, 2, 3, 41 y 42

	C^3	C^4	C^5	C^6		C^3	C^4	C^5	C^6
<u>cis</u> -52	29,2	24,3	21,0	38,5	<u>trans</u> -52	28,4	19,2	21,1	31,4
<u>cis</u> -2	30,1	24,8	21,2	34,7	<u>trans</u> -2	28,2	19,1	21,1	29,8
<u>cis</u> -3	29,4	24,8	21,2	34,4	<u>trans</u> -3	26,5	19,5	21,1	30,8
<u>cis</u> -41	29,8	24,8	21,3	38,4	<u>trans</u> -41	28,7	19,4	21,3	31,0
<u>cis</u> -42	28,2	24,8	21,3	38,9	<u>trans</u> -42	27,3	21,1	21,6	33,9

TABLA 3.3

Las diferencias observadas entre ellos, ponen de manifiesto, una vez más, la conformación "arilo ecuatorial" preferente en cada caso.

En cuanto a los aminoalcoholes 2, 3, 41 y 42 su correlación con las moléculas modelo 52 es excelente, tanto en los isómeros *cis* como en los *trans*. Así, en estos últimos, se observa un apantallamiento notable (entre 3,6 y 7,4 ppm) de los átomos de carbono de las posiciones 4 y 6 con respecto a los correspondientes aminoalcoholes diastereómeros *cis*, lo que es debido al efecto γ -gauche ejercido por los grupos amino o isopropilamino de la posición 2 en dis-

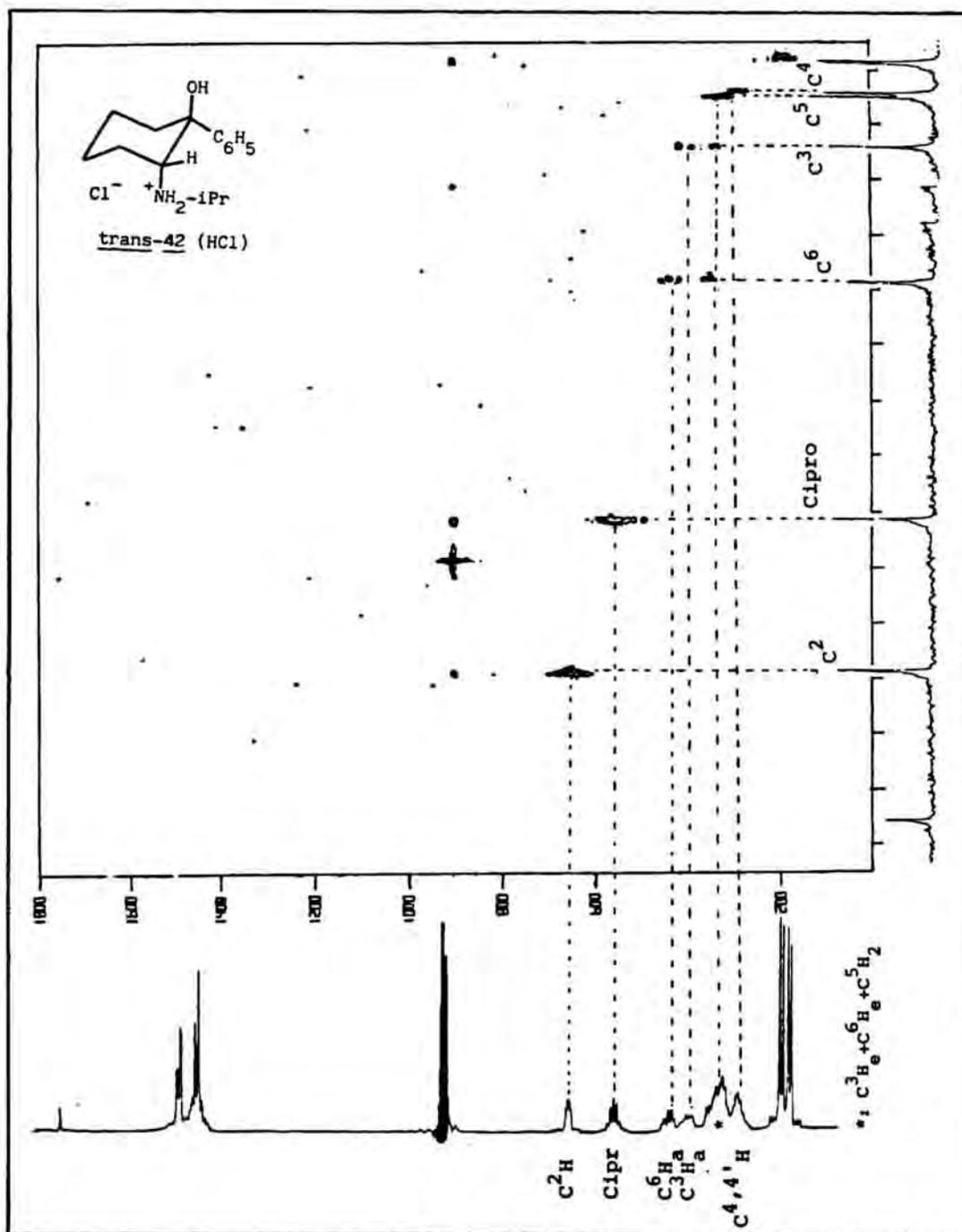


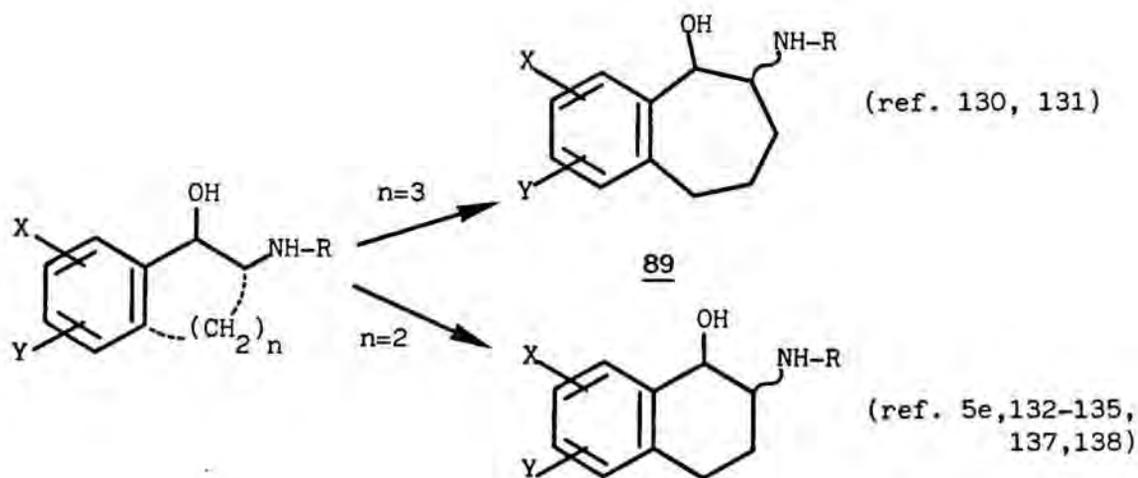
Figura 3.8 Espectro de ¹³C/¹H RMN bidimensional de correlación heteronuclear del compuesto *trans*-42 (HCl) en D₂O.

posición axial, cuya contribución al apantallamiento por compresión estérica parece ser equivalente a la del grupo hidroxilo. Esta contribución es menos notable en el compuesto *trans*-42, lo que es concordante con la existencia de una cierta proporción de conformero "arilo axial", en el que las posiciones 4 y 6 no sufren efecto γ -gauche, tal y como se había deducido a partir de los datos de ^1H RMN. La asignación completa de los átomos de carbono ciclohexánicos, en especial los de las posiciones 4 y 5, ha podido realizarse en este caso con ayuda de experimentos de $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ RMN bidimensional de correlación heteronuclear llevados a cabo sobre el hidrocloruro del compuesto *trans*-42, tal y como se indica en la Figura 3.8.

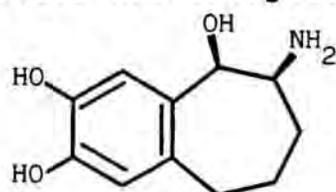
4. 2-AMINOTETRAHIDRO-1-NAFTOLES

4.1 Introducción.

Entre las modificaciones moleculares llevadas a cabo sobre las ariletanolaminas conducentes a derivados conformacionalmente restringidos de las mismas, figuran las resultantes de la formación de un sistema cíclico entre la posición *orto* del anillo aromático y la posición α de la cadena lateral de etanolamina. Así, cuando la ciclación formal tiene lugar mediante la introducción de una cadena de tres átomos de carbono, se obtienen los derivados benzociclohep-



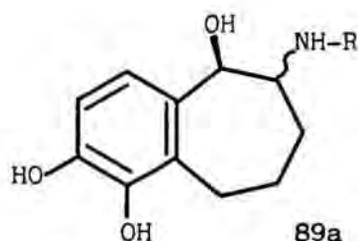
tánicos de fórmula general 89, de entre los que merece destacarse el compuesto "70-352"¹³⁰. Dicho compuesto mostró una actividad simpaticomimética directa de efecto predominante α -adrenérgico con un espectro farmacológico similar al de la noradrenalina, aunque unas 100 veces menos potente que ésta en todos los ensayos.



"70-352"

OH/NH₂ cis

(ref.130)

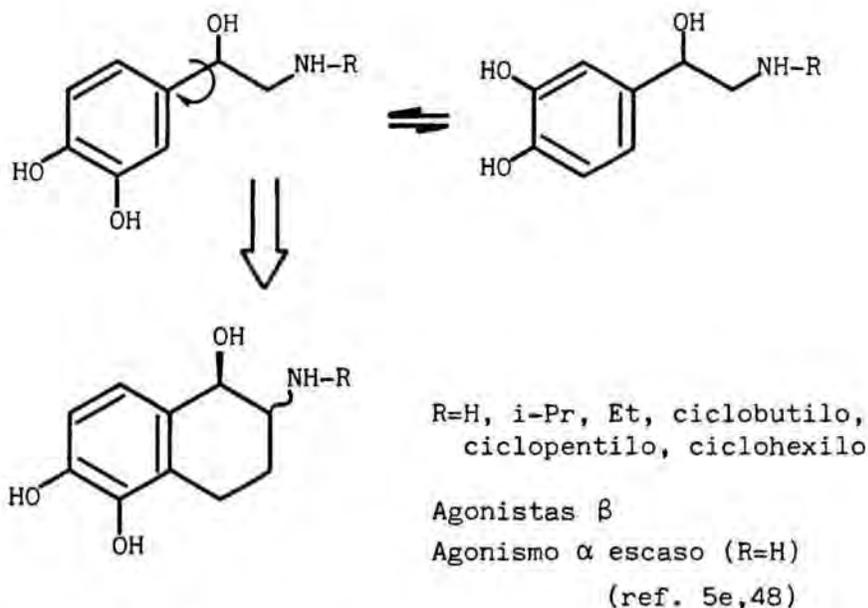


89a

R=H, CH₃, iPr cis/trans

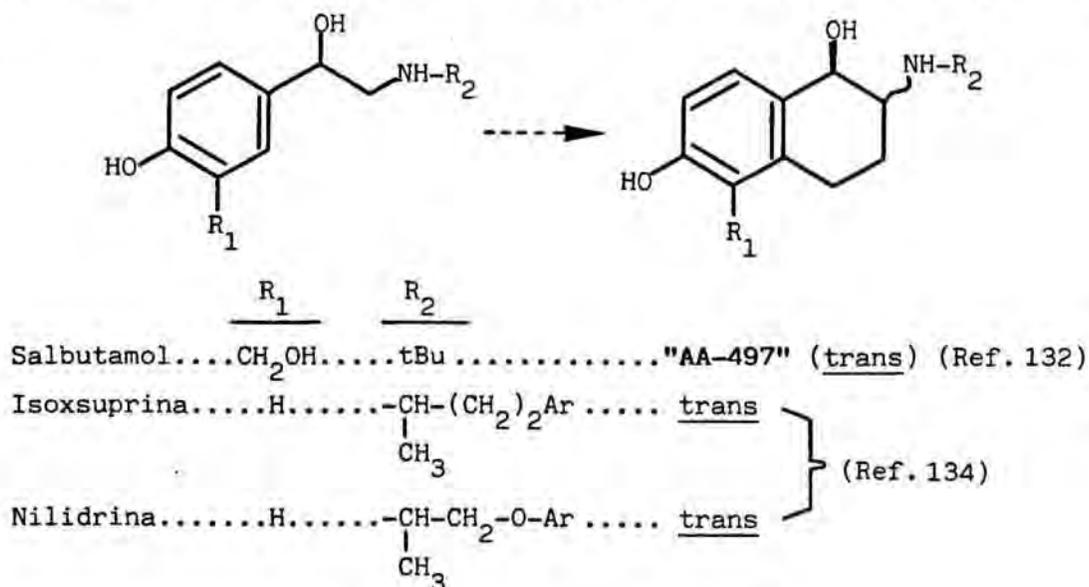
(ref.131)

Dentro de esta misma familia estructural se encuentra descrita otra serie de derivados benzociclohepténicos, de fórmula general 89a, caracterizados por una actividad agonista β acompañada de una ligera selectividad β_2 ¹³¹. No obstante, una modificación molecular más afortunada desde un punto de vista farmacológico, ha consistido en la formación de sistemas bicíclicos de 2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol, resultantes de la introducción de un grupo etileno entre la posición *orto* del anillo aromático y la posición α de la cadena lateral de ciertas etanolaminas^{5e, 48, 132-135}. En este contexto, en 1975, un grupo industrial japonés, inspirándose en un análisis cristalográfico de la molécula de isoprenalina, dio a conocer la síntesis y ensayo preliminar de una serie de 5,6-dihidroxi-2-aminotetraloles^{5e}, valorados en la aurícula y la tráquea de cobayo (receptores β_1 y β_2 , respectivamente), así como en la aorta de conejo (receptores α). La inactividad mostrada por dichos compuestos en el último de los ensayos indicados puso de manifiesto la importancia de la orientación del anillo aromático de las catecolaminas en cuanto a su acción adrenérgica. El anterior estudio se completó con la síntesis de una serie más amplia de productos y la separación de varios pares de estereoisómeros *cis/trans*⁴⁸. En general, los isómeros *trans*



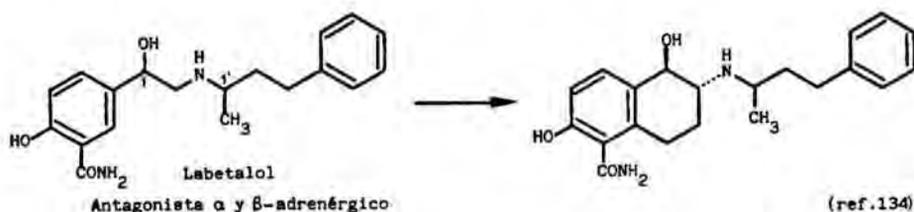
resultaron entre 5 y 100 veces más activos que los correspondientes *cis*, tanto en la aurícula como en la tráquea, lo cual indica una estereoselectividad contraria a la encontrada en adrenérgicos α y β de cadena abierta, dado que el isómero *trans* es configuracionalmente equivalente al isómero *treo*, siempre menos activo que el *eritro*, tal y como hemos indicado en los capítulos precedentes.

Dada la selectividad β_2 presentada por alguno de los compuestos anteriores, el mismo grupo de investigación ha extendido sus estudios a análogos cíclicos de fármacos agonistas β_2 , tales como el salbutamol¹³², la isoxsuprina o la nilidrina¹³⁴, de entre los que destaca el compuesto denominado "AA-497", análogo aminotetrahidronaftólico del salbu-



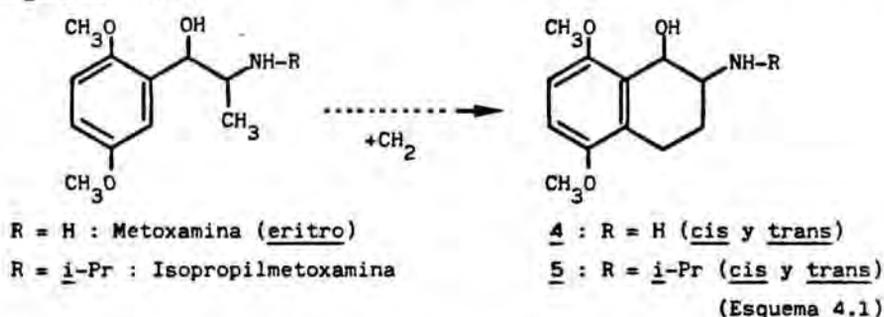
tamol, cuya potencia y selectividad β_2 casi duplica la de éste.

Más recientemente, se ha descrito la aplicación de este tipo de modificación molecular sobre antagonistas β -adrenérgicos¹³⁴, incluido el labetalol, fármaco que combina en una misma estructura, aunque en distintos estereoisómeros¹³⁶, el carácter antagonista α y β -adrenérgico. Así, mientras que el carácter bloqueador β del labetalol reside en el isómero 1*R*,1'*R*, el 1*S*,1'*R* es bloqueador α .



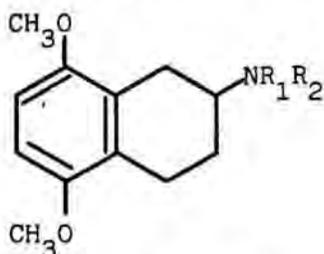
En relación con todo lo expuesto, nos propusimos, como objetivo final de la presente Tesis, la síntesis y valoración farmacológica de los compuestos 4 y 5, análogos aminotetrahidronaftólicos de la metoxamina, respectivamente.

(Esquema 4.1)

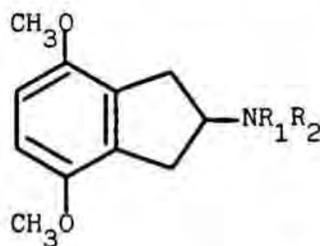


La aplicación de este tipo de fármacomodulación sobre la metoxamina comporta una serie de ventajas con respecto a las modificaciones indicadas en los capítulos precedentes. En primer lugar, la restricción conformacional requerida puede alcanzarse en este caso mediante la introducción formal de un sólo grupo metileno sobre la molécula original, con lo que los nuevos puntos de interacción potencial fármaco-receptor en los compuestos 4 y 5 son mínimos. Por otra parte, dichos compuestos permiten la fijación espacial del anillo aromático con respecto a la cadena la-

teral de etanolamina, factor éste que no podía controlarse con las modificaciones moleculares propuestas en los capítulos precedentes y cuya influencia en cuanto a la actividad adrenérgica parece fuera de toda duda. Por último, puesto que los análogos cíclicos 4 y 5 presentan, al igual que la metoxamina y la isopropilmetoxamina dos centros quirales en su estructura, podrá comprobarse si los requisitos estereoquímicos mostrados por las moléculas de cadena abierta se conservan tras la ciclación. Estas interesantes propiedades de los análogos conformacionalmente restringidos 4 y 5 encuentran un especial relieve si se comparan con las de otro tipo de análogos cíclicos de la metoxamina, caracterizados por la ausencia del grupo hidroxilo bencílico. Así, ya que en 1972, Long y col.^{49,137,138}, en trabajos relativos a la inhibición de la apomorfina por parte de diversas aminotetralinas y aminoindanos, describieron la síntesis y valoración farmacológica de los compuestos de fórmula general 90 y 91 que, si bien resultaron poco activos como dopaminérgicos, mostraron una notable actividad agonista α -adrenérgica, especialmente los derivados naftalénicos 90.

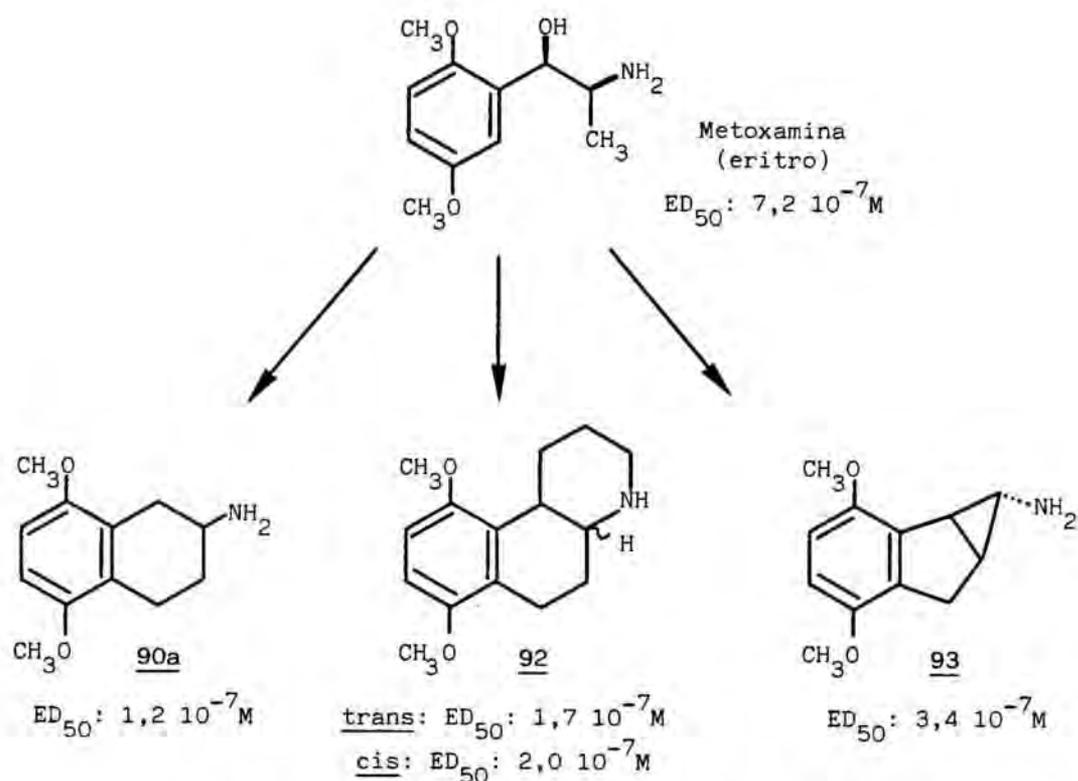


90 $R_1=R_2=H, CH_3$



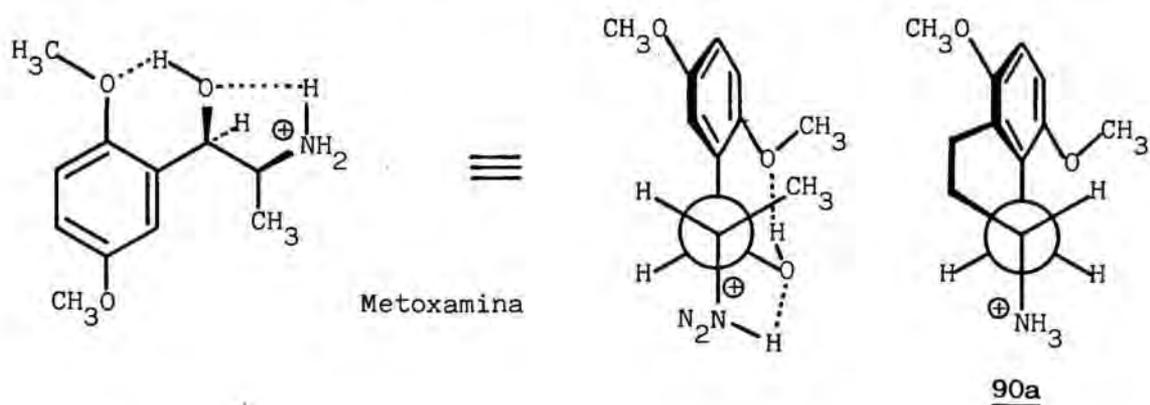
91 (ref. 49,137,138)

Posteriormente, en 1981, De Marinis y col.⁵⁰ describieron la síntesis de alrededor de una docena de moléculas cuya actividad agonista α_1 se compara con la de la metoxamina. De entre ellas, los compuestos 90a ($R_1=R_2=H$), 92 y 93 resultaron ligeramente más potentes que la propia metoxamina, lo que ha llevado a postular a dichos autores que el grupo hidroxilo bencílico de la metoxamina no es necesario para la actividad adrenérgica, ya que su única función sería la de fijar la molécula en una conformación en la que



(Valores de ED_{50} en arteria de oreja de conejo) (ref. 50)

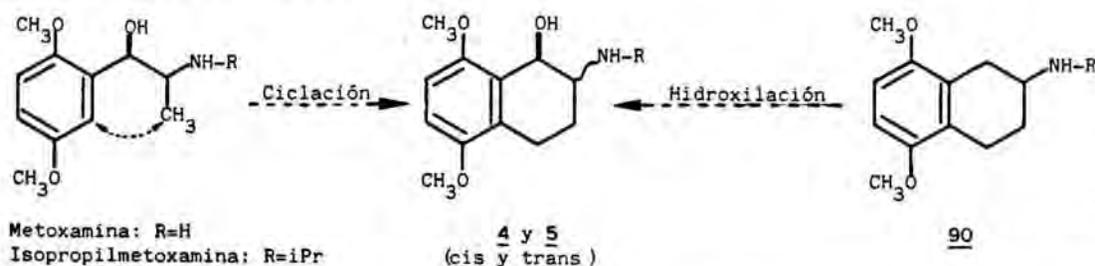
las interacciones con el receptor serían óptimas. De este modo, el compuesto cíclico 90a correspondería a una conformación totalmente extendida de la metoxamina (Ar/N antiperiplanar), en la que el anillo aromático es prácticamente coplanar con la cadena lateral C-C-N debido a la existencia de enlaces de hidrógeno intramoleculares entre los grupos NH_2 , OH y OCH_3 , tal como se representa en el esquema 4.2.



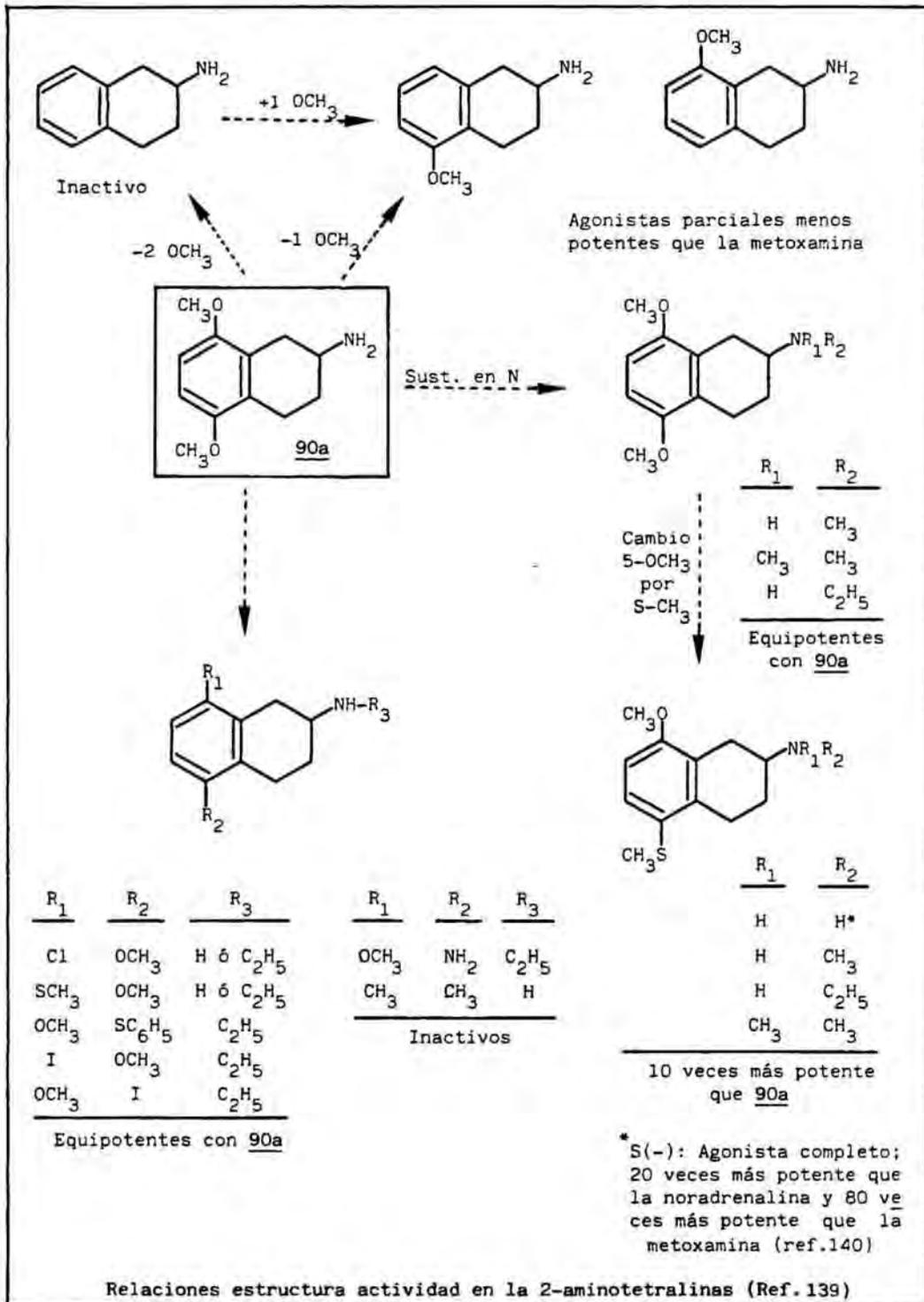
(Esquema 4.2)

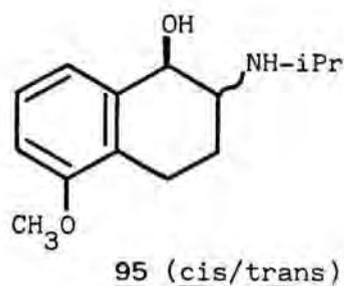
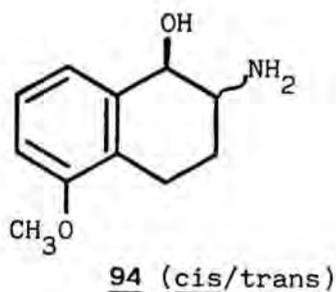
En un trabajo posterior¹³⁹, el mismo grupo de investigación dio a conocer nuevos compuestos resultantes de la modificación molecular de la aminotetralina 90a en los que, sorprendentemente, la actividad agonista α_1 se conserva en derivados alquilados sobre el átomo de nitrógeno con radicales poco voluminosos (metilo o etilo), para dar lugar a las correspondientes aminas secundarias y terciarias. Por otra parte, la sustitución del grupo metoxilo de la posición 5 por un grupo metiltio condujo a compuestos 10 veces más activos que el prototipo 90a, mientras que la introducción de grupos polares en dicha posición dio lugar a productos menos activos (Esquema 4.3).

Las relaciones estructura-actividad puestas de manifiesto por las 2-aminotetralinas de fórmula general 90 aportan un interés adicional a las modificaciones moleculares de la metoxamina e isopropilmetoxamina representadas por los análogos cíclicos 4 y 5. Así, puesto que mediante dicha modificación se reúne en una misma estructura la molécula de la metoxamina con las de las 2-aminotetralinas 90, los 2-aminotetrahidronaftoles 4 y 5 pueden considerarse tanto análogos cíclicos de la metoxamina e isopropilmetoxamina como análogos hidroxilados de las tetralinas 90, lo que deberá conducir a relaciones estructura-actividad distintas en cada caso.



Desde este punto de vista, resultará interesante la síntesis y valoración farmacológica de nuevas estructuras cíclicas que incorporen modificaciones que permitan aportar datos al respecto. En este contexto, los derivados monometoxilados 94 y 95 permitirán poner de manifiesto si la actividad adrenérgica de los aminotetrahidronaftoles 4 y 5 está



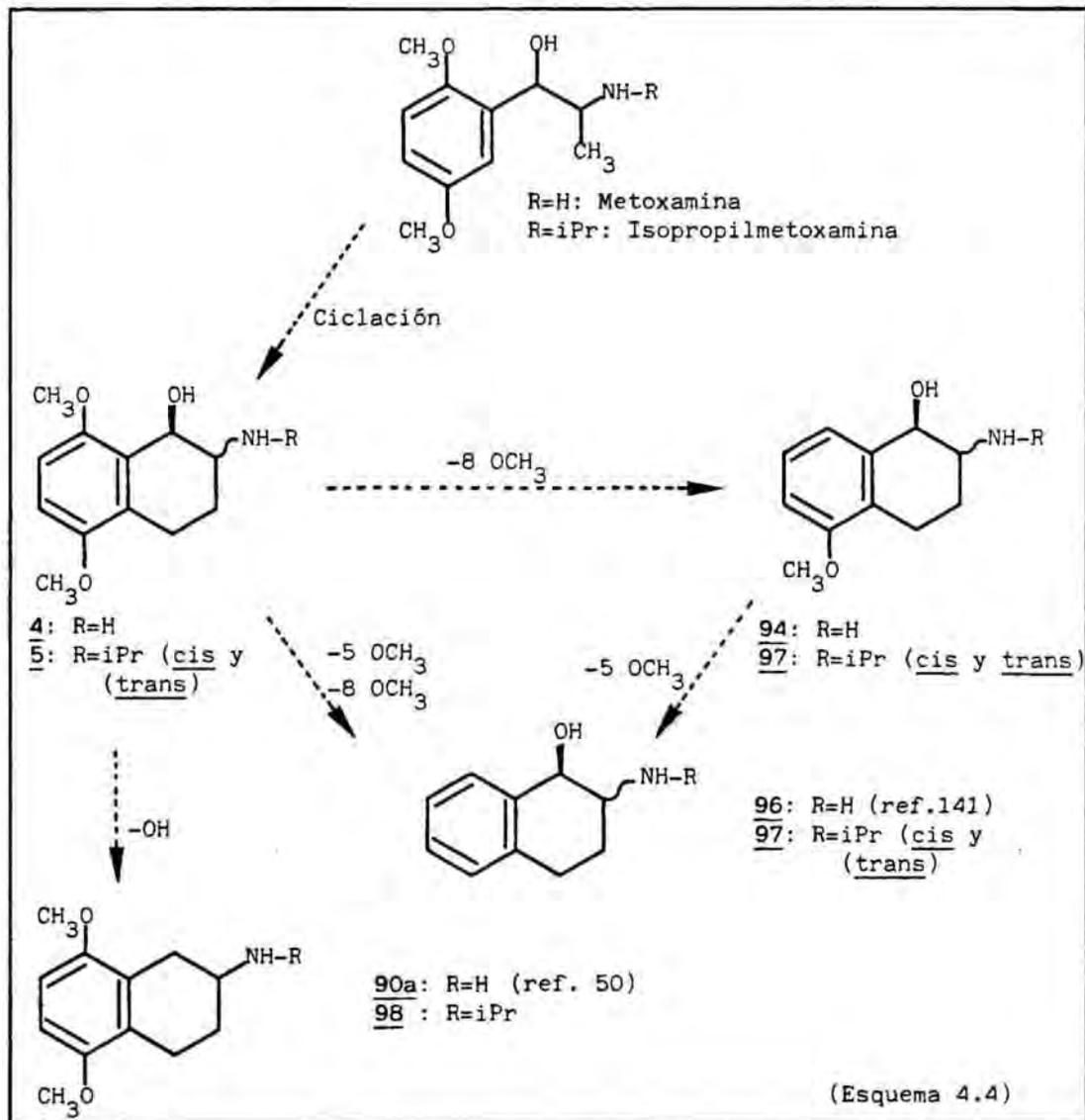


ligada a la presencia de dos grupos metoxilo, como ocurre en la metoxamina, o bien si sus requisitos estructurales son distintos a los de ésta, lo que indicaría una interacción fármaco-receptor diferente. Por otra parte, dado el papel poco conocido que juegan los grupos metoxilo en la molécula de la metoxamina, los compuestos 94 y 95 pueden aportar nuevos datos a este respecto, caso de que las relaciones estructura- actividad de los aminotetrahidronaftoles resultaran comparables a las de la metoxamina.

Los análogos monometoxilados 94 y 95 presentan asimismo un interés estructural, por cuanto que constituyen modelos adecuados para el estudio conformacional de los aminoalcoholes 4 y 5. Así, puesto que la conformación mayoritaria de éstos puede depender en gran medida de las interacciones de tipo "peri" entre el grupo hidroxilo bencílico y el grupo metoxilo de la posición 8, la comparación de los datos espectroscópicos de 4 y 5 con los de sus análogos 94 y 95, carentes de dicha agrupación, ha de permitir la confirmación de la asignación conformacional de los derivados dimetoxilados 4 y 5, aspecto esencial para el establecimiento de las relaciones estereoquímica-actividad.

A la vista de las relaciones farmacológicas y estructurales existentes entre la metoxamina y la norefedrina, así como entre sus derivados *N*-isopropilados, nos hemos planteado además la síntesis y valoración farmacológica de los aminotetrahidronaftalenos 96 y 97, análogos conformacionalmente restringidos de la norefedrina y de la *N*-isopropilnorefedrina, respectivamente (Esquema 4.4). Aunque los aminoalcoholes 96 se encuentran descritos en la bibliografía¹⁴¹,

su síntesis resulta conveniente con objeto de disponer de resultados farmacológicos comparables con los de los restantes compuestos de la serie.



Por último, con objeto de evaluar la trascendencia del grupo hidroxilo de la posición bencílica en la actividad farmacológica de este tipo de sistemas, será necesaria la preparación de las aminas 90a y 98, moléculas modelo carentes de dicha agrupación.

4.2 Planteamiento sintético de los 2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftoles.

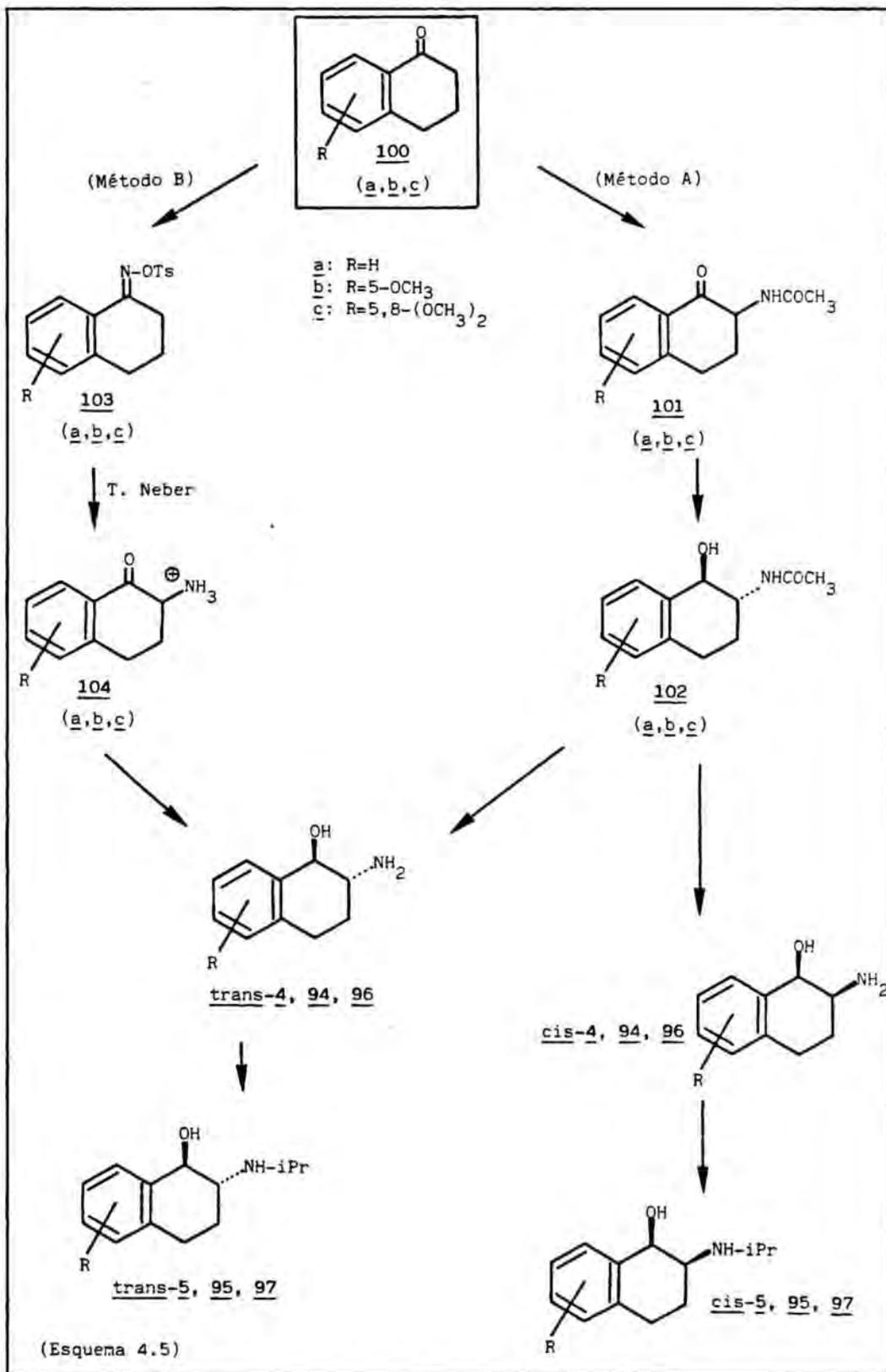
La síntesis de los 2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftoles *cis*- y *trans*- 4, 5, 94, 95, 96 y 97 la hemos abordado a partir de las 3,4-dihidro-2*H*-1-naftalenonas 100, denominadas comunmente 1-tetralonas, de acuerdo con las rutas sintéticas representadas en el esquema 4.5.

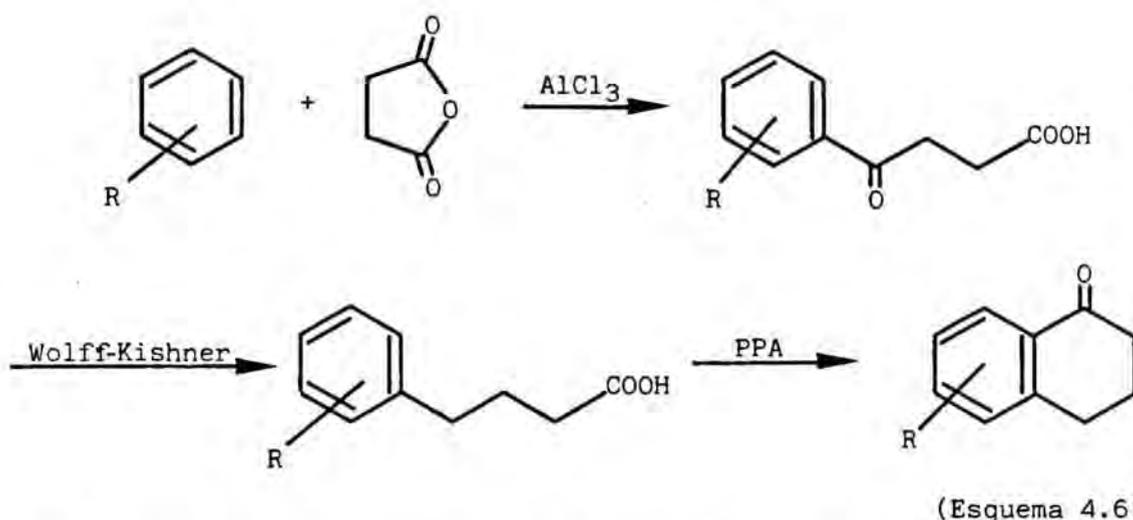
En líneas generales, los dos planteamientos sintéticos propuestos implican la introducción, en la primera etapa de la síntesis, de un átomo de nitrógeno sobre la posición 2 de la correspondiente tetralona de partida. Para ello contamos con dos métodos alternativos, tales como la reacción de nitrosación seguida de reducción (Método A) y la reacción de transposición de Neber a partir de tosيلات de oxima 103 (Método B). La reducción posterior, en condiciones adecuadas, de las acetamidotetralonas 101 y de las aminotetralonas 104 permitirá la creación del segundo centro quiral de la molécula, proceso cuyo control estereoquímico resultará de gran importancia, tal y como expondremos detalladamente en los siguientes apartados del presente Capítulo.

4.2.1 Síntesis de las tetralonas de partida 100a-c.

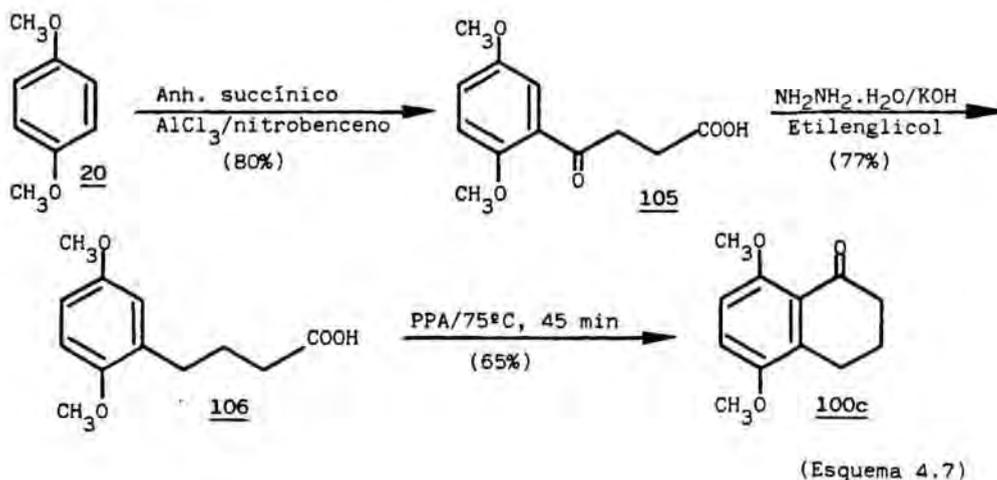
Entre los métodos generales de síntesis de 1-tetralonas se encuentra el denominado método de Haworth, consistente en la acilación de Friedel-Crafts de un derivado bencénico adecuado con el anhídrido succínico para dar lugar a un ácido β -benzoilpropiónico, reducción del grupo carbonilo de éste y ciclación en medio ácido del ácido arilbutírico resultante (Esquema 4.6).

Una limitación inherente a este método radica en su incapacidad para proporcionar tetralonas en las que la reacción inicial de acilación de Friedel-Crafts deba tener lugar sobre la posición no activada frente a la sustitución electrófila aromática, lo que vendrá gobernado por la naturale-

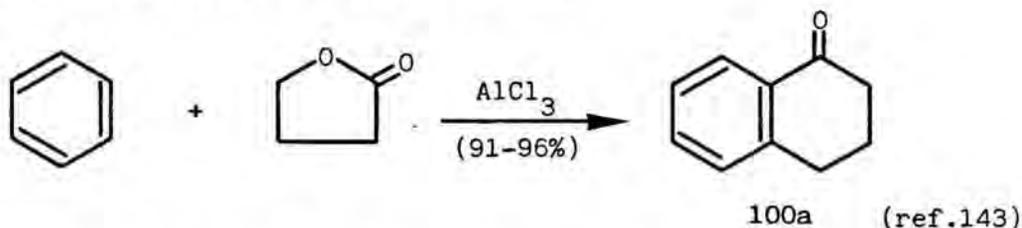




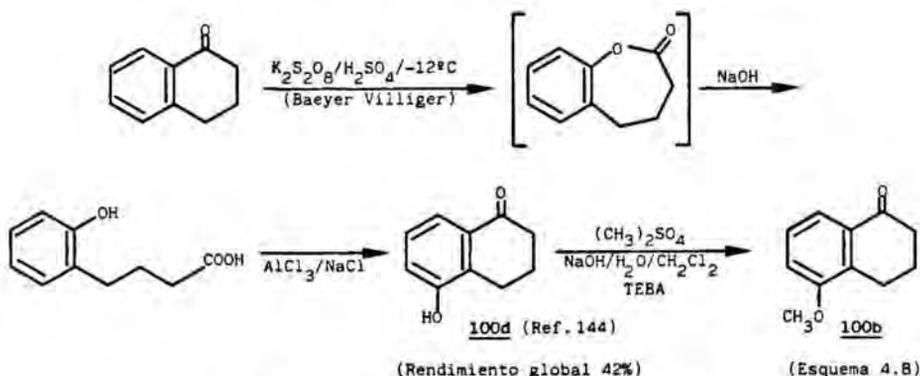
za de los sustituyentes presentes sobre el anillo aromático. En nuestro caso, la tetralona 100c la hemos obtenido sin dificultad por síntesis de Haworth a partir del 1,4-dimetoxibenceno (20). Así, el tratamiento de 20 con anhídrido succínico en las condiciones clásicas de la reacción de Friedel-Crafts, es decir, empleando tricloruro de aluminio como catalizador y nitrobenceno como disolvente, permitió la obtención del ácido β -(2,5-dimetoxibenzoil)propiónico (105). La reducción posterior de 105 según el método de Wolff-Kishner modificado por Huang-Minlon¹⁴² proporcionó el ácido 4-(2,5-dimetoxifenil)butírico (106), cuya acilación intramolecular de Friedel-Crafts con el ácido polifosfórico (PPA) condujo a la 5,8-dimetoxi-1-tetralona (100c) con un rendimiento global del 40% en producto destilado (Esquema 4.7).



Si bien la tetralona 100a podía obtenerse también mediante la síntesis de Haworth, se encuentra descrita su preparación con excelente rendimiento a través de una reacción de condensación entre el benceno y la γ -butirolactona en presencia de tricloruro de aluminio¹⁴³, lo que constituye el método de elección en este caso.



A diferencia de las tetralonas anteriores, la 5-metoxi-1-tetralona (100b) no es accesible mediante la síntesis de Haworth. No obstante, se encuentra descrita la preparación en dos etapas de la 5-hidroxi-1-tetralona (100d) a partir de la tetralona 100a, por reacción de Baeyer-Villiger seguida de ciclación de Friedel-Crafts del ácido 4-(2-hidroxifenil)butírico (107) intermedio¹⁴⁴ (Esquema 4.8)

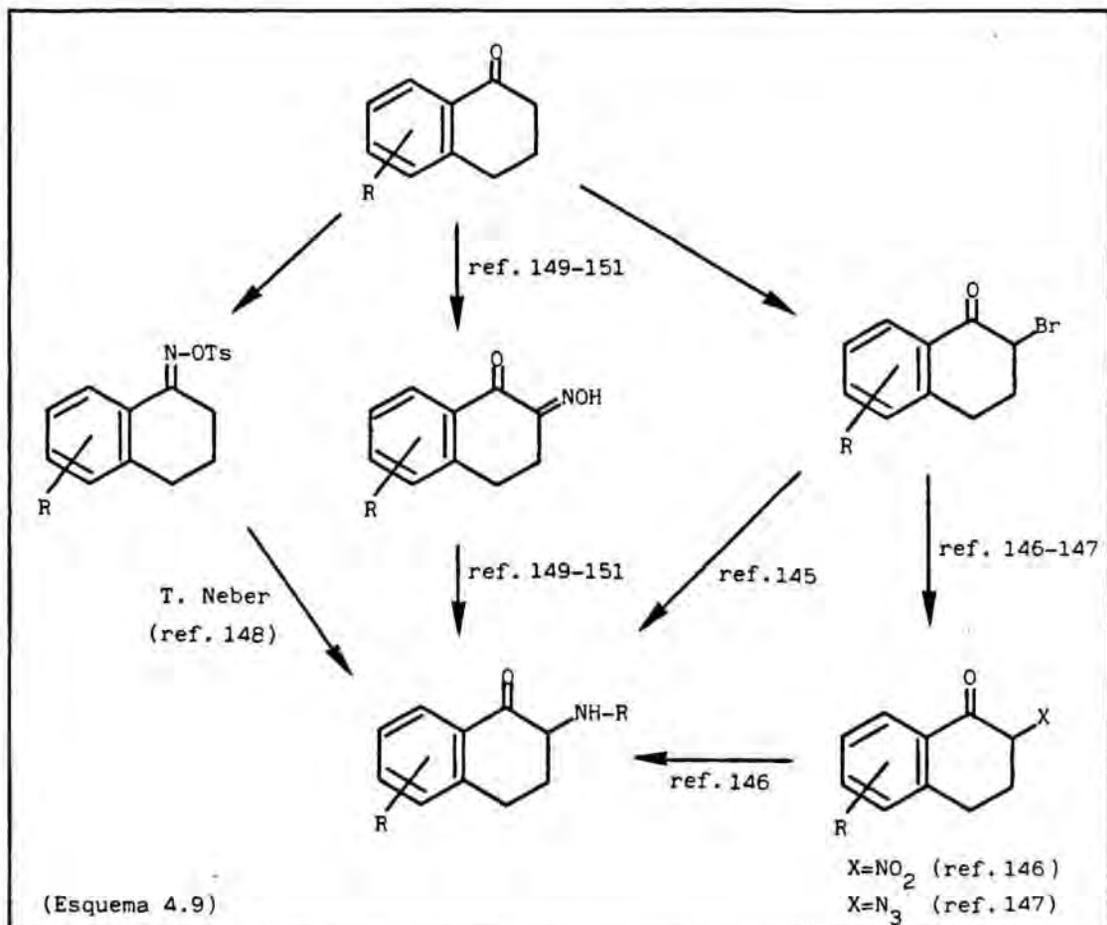


La aplicación de la secuencia de reacciones indicada, seguida de alquilación de la 5-hidroxi-1-tetralona (100d) con sulfato de dimetilo en condiciones de transferencia de fase¹⁴⁴, condujo a la 5-metoxi-1-tetralona (100c) con un rendimiento global del 42%.

En todos los casos, tanto las tetralonas 100 como sus precursores sintéticos fueron identificados a partir de sus datos espectroscópicos y propiedades físicas, concordantes con las descritas en la bibliografía.

4.3 Introducción del átomo de nitrógeno en posición 2 de las tetralonas 100.

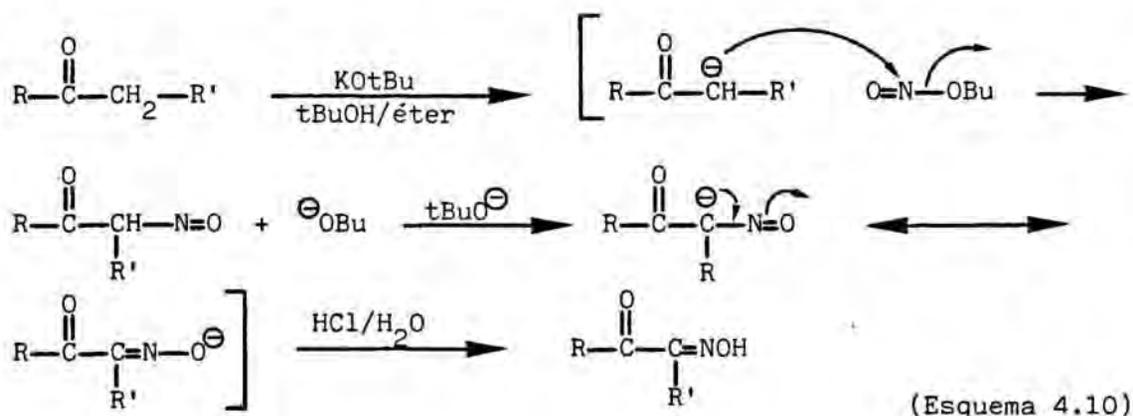
Tal y como se ha indicado en el apartado anterior, la elaboración de sistemas de 2-amino-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftol requiere, como etapa inicial, la introducción de un átomo de nitrógeno precursor del grupo amino sobre la posición 2 de una 1-tetralona adecuada. En este contexto, se encuentran descritos en la literatura química varios métodos de aplicación general, entre los que merecen citarse la halogenación seguida de desplazamiento del halógeno por una amina¹⁴⁵ o un precursor de la misma, tal como los grupos nitro¹⁴⁶ o azida¹⁴⁷, la reacción de transposición de Neber sobre arilsulfonatos de oxima¹⁴⁸ y la nitrosación con un nitrato orgánico seguida de reducción de la α -hidroximinocetona intermedia a amina o amina protegida¹⁴⁹⁻¹⁵¹ (Esquema 4.9).



De entre los métodos indicados, dos de los más empleados para la elaboración de sistemas de 2-aminotetrahidro-1-naftol son la nitrosación de tetralonas en posición 2 y la reacción de transposición de Neber sobre arilsulfonatos de oxima. Ambos métodos se han aplicado con éxito en nuestro laboratorio en la síntesis de sistemas de aminotetrahidronaftol relacionados con los que aquí nos ocupan, por lo que hemos considerado conveniente su extensión a la serie de los aminotetraloles 4, 94 y 96.

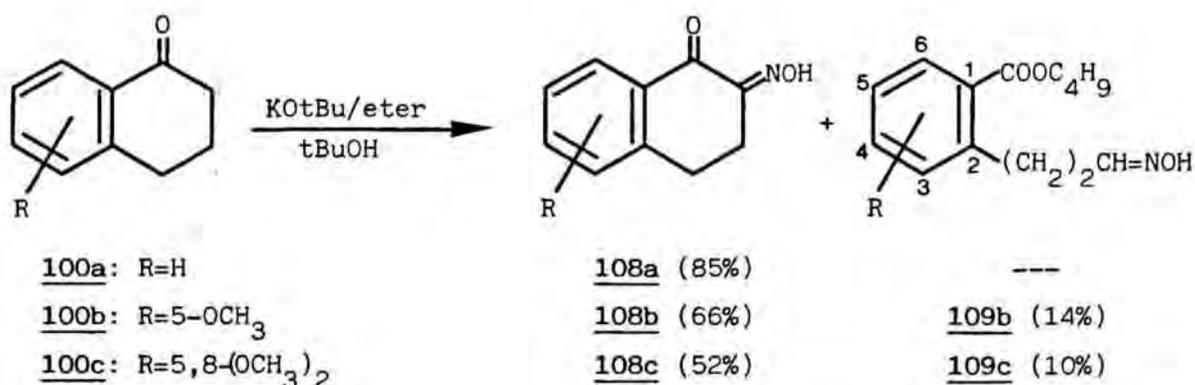
4.3.1 Reacción de nitrosación.

La reacción de nitrosación sobre la posición 2 de una cetona con un nitrito orgánico en medio básico se interpreta como el resultado de una sustitución nucleófila del grupo alcóxido en el ester nitroso por parte del enolato de la cetona¹⁵² (Esquema 4.10).



Así, el tratamiento de las tetralonas 100a-c con nitrito de butilo en presencia de *tert*-butóxido potásico, preparado "in situ" a partir de potasio metal y alcohol butílico terciario en el seno de eter anhidro, condujo a las 2-hidroximino-1-tetralonas 108a-c con rendimientos comprendidos entre el 52 y el 85%, según los casos (Esquema 4.11).

Las hidroximinocetonas 108a-c fueron identificadas



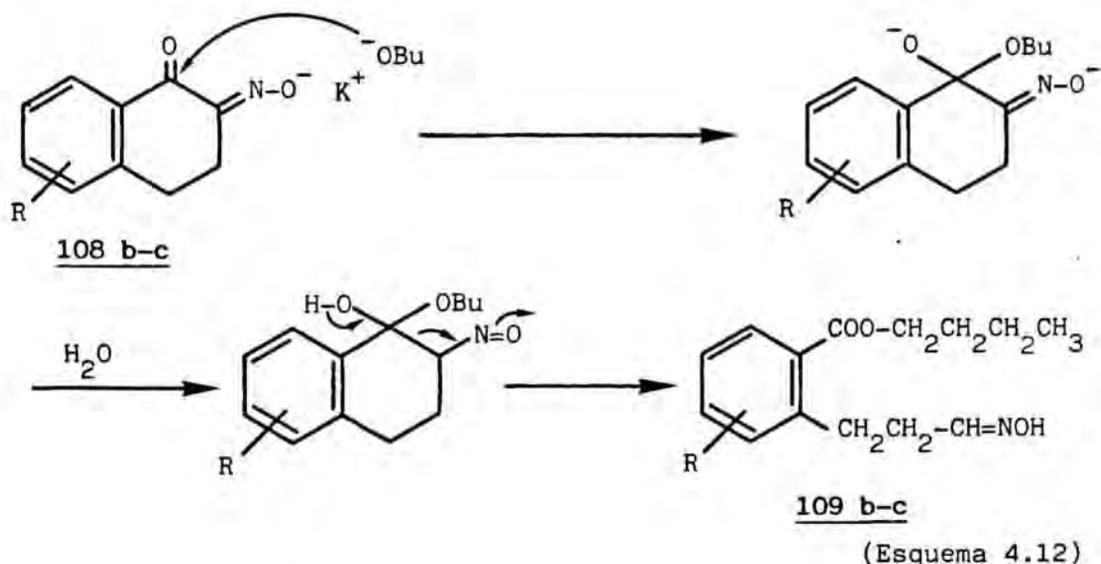
(Esquema 4.11)

por sus datos espectroscópicos, fundamentalmente los correspondientes a las absorciones debidas a los grupos OH ($3400-3000\text{ cm}^{-1}$), C=O (1670 cm^{-1}) y C=N (1590 cm^{-1}) en el espectro de IR. En el espectro de ¹HRMN destaca, en todos los casos, una señal ancha alrededor de 3 ppm debida a los protones de los grupos metileno de las posiciones 3 y 4, así como una señal móvil entre 8 y 10 ppm atribuible al grupo OH de la función oxima.

El comportamiento de las mono y dimetoxitetralonas 100b y 100c frente a la reacción de nitrosación mostró ciertas diferencias con respecto a la tetralona 100a, caren- te de sustituyentes sobre el anillo aromático. Así, mien- tras que el tratamiento de esta última con nitrito de butilo en medio básico a la temperatura de reflujo durante dos horas condujo con excelentes rendimientos a la hidroximino- tetralona 108a como producto exclusivo de la reacción, la nitrosación de las mono y dimetoximinotetralonas 100b y 100c proporcionó, junto con las correspondientes hidroximi- nocetonas 108, los benzoatos 109b y 109c, respectivamente. La formación de dichos compuestos la hemos interpretado co- mo resultado de una reacción de fragmentación promovida por el ataque sobre el grupo carbonilo de las hidroximinotetra- lonas 108b y 108c del anión butóxido liberado tras la reac- ción de nitrosación (Esquema 4.12). La no formación del benzoato 109a en la reacción de nitrosación de 100a la hemos atribuido a la escasa solubilidad de 108a en el medio de reacción, lo que se traduce en su precipitación prácticamen-

te instantánea tras la adición del nitrito orgánico. En estas condiciones, no es posible la reacción entre 108a y el anión butóxido presente en la fase orgánica de la reacción.

Los benzoatos 109b-c se identificaron mediante su análisis elemental, datos espectroscópicos de IR y ¹HRMN y espectrometría de masas.

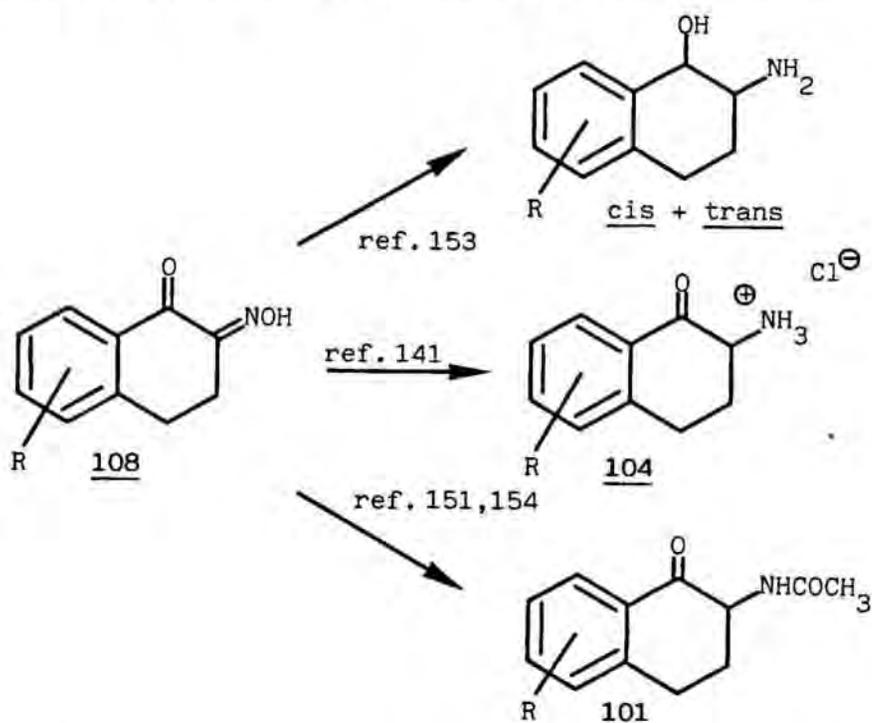


4.3.1.1. Reducción de las hidroximinotetralonas 108

Tal y como hemos indicado anteriormente, la introducción de un átomo de nitrógeno en forma de agrupación hidroximino sobre la posición 2 de las tetralonas 100, requiere su reducción posterior a amina o amina protegida como parte de la secuencia sintética conducente a sistemas de 2-amino-tetrahidro-1-naftol. En la literatura química se encuentran ejemplos de reducción simultánea de los grupos carbonilo e hidroximino a alcohol y amino, respectivamente,¹⁵³ así como reducciones por etapas conducentes a α -aminocetonas en las que el grupo amino se halla protegido en forma de hidrocloreuro¹⁴¹ o de acetamida^{152,154}.

Si bien la reducción simultánea de los grupos hidroximino y carbonilo de hidroximinotetralonas constituye el método más directo para la síntesis de 2-amino-1-tetraloles,

su principal inconveniente radica en la falta de estereoselectividad, ya que proporciona mezclas de aminoalcoholes *cis* y *trans* de difícil separación en muchos casos y con rendimientos globales no demasiado elevados. Por otra parte,

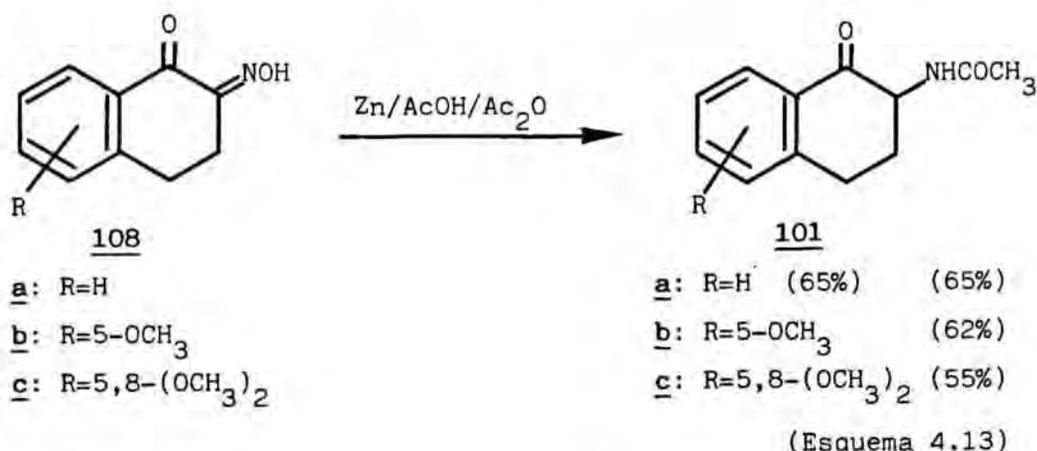


puesto que los productos de reducción 104 serían idénticos a los resultantes de la reacción de transposición de Neber (véase apartado 4.3.3.), centramos nuestro interés en la reducción y acetilación simultánea de las hidroximinotetralonas de fórmula general 108 a las correspondientes 2-acetamido-1-tetralonas 101. Según se indica en la literatura química¹⁵¹, dicho proceso conduce a productos de elevada estabilidad que permiten la formación mayoritaria de acetamidotetraloles de estereoquímica *trans* por reducción en condiciones adecuadas del grupo carbonilo de la posición 1, aspecto que será tratado detalladamente en los apartados 4.4.1 y 4.5 de la presente Memoria.

La formación de las 2-acetamidotetralonas 101 a partir de las correspondientes 2-hidroximinotetralonas 108 se lleva a cabo por medio de agentes reductores tales como el cinc o el hidrógeno en el seno de ácido acético y

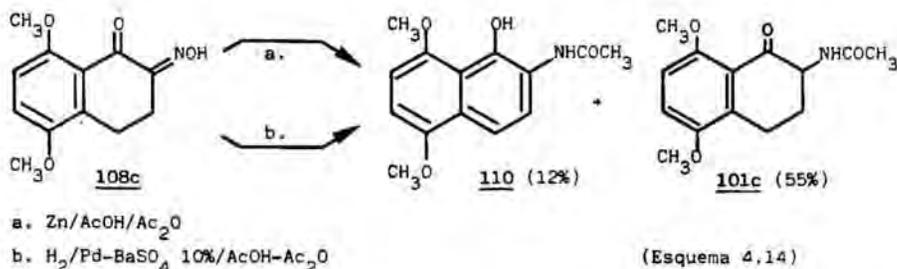
anhídrido acético, con lo que tiene lugar la acetilación simultánea del grupo amino formado inicialmente en la etapa de reducción.

En nuestro caso, el tratamiento de las hidroximinotetralonas 108a-c con cinc en ácido acético y anhídrido acético condujo a las acetamidotetralonas 101a-c con rendimientos comprendidos entre el 55 y el 65% (Esquema 4.13).



Las acetamidotetralonas 101a-c fueron identificadas mediante sus datos espectroscópicos y análisis elemental, destacando como característica general en sus espectros de ¹HRMN la presencia de un singulete alrededor de 2,0 ppm, correspondiente al grupo metilo de la función acetamida, así como un multiplete centrado alrededor de 4,5 ppm asignable al protón axial de la posición 2, acoplado con C³H_a, C³H_e y NH. Por otra parte, los espectros de IR permiten observar las absorciones debidas a la vibración NH(3200-3250 cm⁻¹) así como las de los grupos carbonilo de las funciones cetona (1650-1700 cm⁻¹) y amida (1600-1630 cm⁻¹).

La reducción de la hidroximinocetona 108c en idénticas condiciones a las de sus análogos parcial y totalmente desmetoxilados proporcionó, junto con la acetamidotetralona 101c esperada, un producto secundario que fue identificado mediante sus datos espectroscópicos y análisis elemental como el 2-acetamido-5,8-dimetoxi-1-naftol (110) (Esquema 4.14). Así, en el espectro de ¹HRMN de 110 se observan, como dife-



rencias más notables respecto a la acetamidotetralona 101c, la ausencia de señales correspondientes a protones cicloalifáticos y la presencia de dos nuevos dobletes a 7,71 y 8,51 ppm, de constante de acoplamiento J= 8 Hz, correspondientes a los protones aromáticos de las posiciones 3 y 4. El desapantallamiento observado para el protón de la posición 4 es concordante con el efecto de anisotropía magnética ejercido por el grupo metoxilo en disposición "peri"⁷⁵. El espectro de ¹³CRMN de 110 resultó asimismo concordante con la estructura propuesta, manifestándose una correlación aceptable entre los desplazamientos químicos observados y los calculados

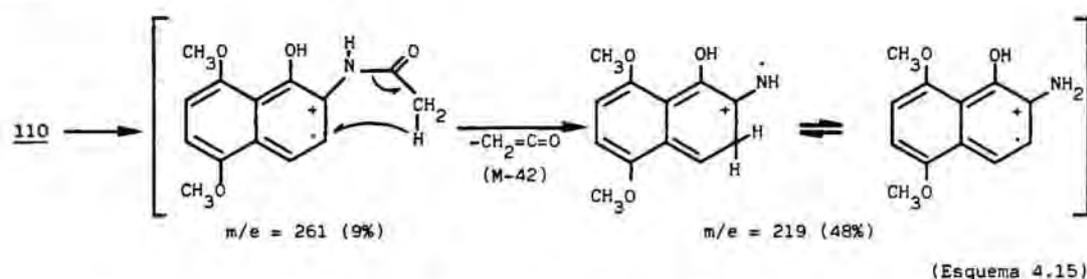
Valores de desplazamiento químico de ¹³CRMN para el compuesto 110

Calculado		Observado		Calculado		Observado	
C ¹	145,0	141,0	C ⁵	150,1	150,3*		
C ²	124,4	124,2	C ⁶	112,2	103,7#		
C ³	117,5	113,6	C ⁷	112,2	101,7#		
C ⁴	120,9	120,1	C ⁸	150,1	149,3*		
C ^{4a}	115,7	115,0	C ^{8a}	107,4	122,8		

*# Asignaciones intercambiables

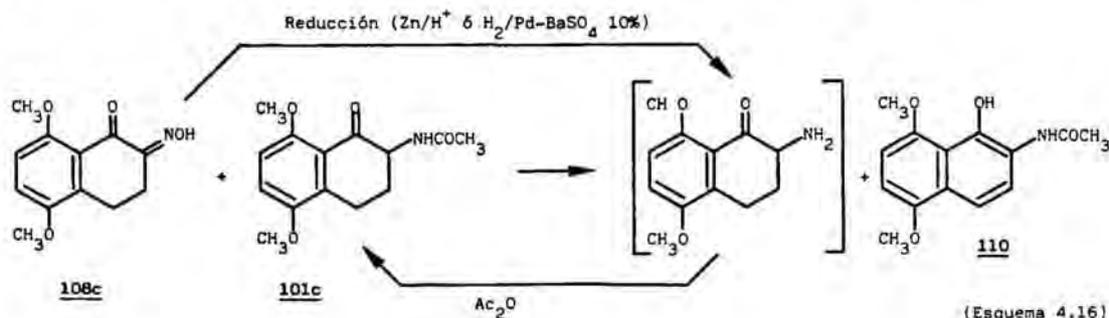
TABLA 4.1

a partir de los efectos de aditividad de los distintos sustituyentes sobre los valores base del naftaleno¹⁵⁵. Por último, el espectro de masas de 110 confirmó, de nuevo, la estructura propuesta, al observarse picos correspondientes al ion molecular ($m/e=261$) y a $m/e=219$, resultante de una transposición de tipo McLafferty característica de amidas aromáticas¹⁵⁵ (Esquema 4.15).



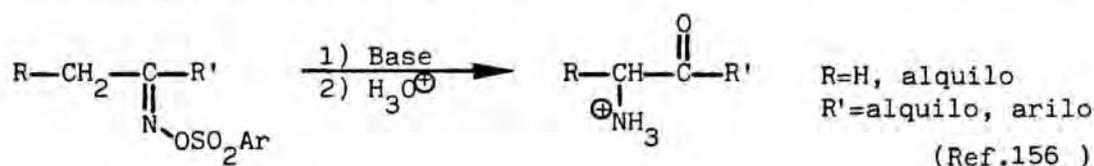
La hidrogenación catalítica de la hidroximinotetralona 108c empleando Pd/BaSO₄ al 10% como catalizador en el seno de ácido acético y anhídrido acético condujo a resultados idénticos a los indicados anteriormente para la reducción de 108c con cinc (Esquema 4.14).

A la vista de estos resultados, la formación de 110 puede interpretarse como consecuencia de una reacción de oxidación-reducción entre la hidroximinotetralona 108c y la acetamidotetralona 101c, estableciéndose así dos reacciones red-ox alternativas en competencia conducentes a cada uno de los productos de reacción observados (Esquema 4.16).



4.3.2. Reacción de transposición de Neber

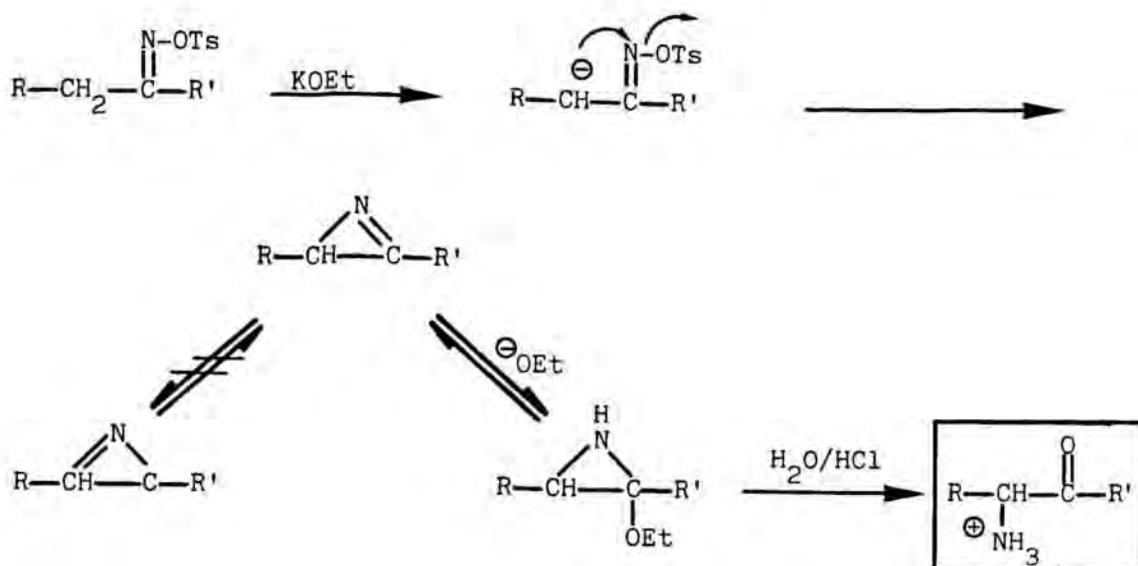
En la reacción de transposición de Neber, un arilsulfonato de oxima experimenta una transposición a hidrocloruro de una α -aminocetona al tratarlo con una base fuerte seguida de hidrólisis ácida¹⁵⁶.



En las condiciones clásicas de la reacción de transposición de Neber¹⁴⁸, el arilsulfonato suele ser un tosilato y la base el etóxido potásico en el seno de etanol o benceno¹⁵³. Tras varias horas de agitación a temperatura ambiente en atmósfera inerte, la mezcla de reacción se trata con un exceso de ácido clorhídrico acuoso para dar el hidrocloruro de la α -aminocetona, que puede aislarse de la fase acuosa por evaporación y cristalización fraccionada del residuo. Dicho hidrocloruro debe manipularse en todo momento como tal, pues, como ya hemos indicado, las α -aminocetonas pueden experimentar reacciones de dimerización acompañadas de oxidación cuando se encuentran en forma de base^{127, 156}.

El mecanismo postulado para la reacción de transposición implica la abstracción de un protón de la posición α con respecto al grupo tosiloxiimino por parte del etóxido, con formación de un anión capaz de desplazar intramolecularmente al grupo tosilato para dar lugar a una azirina intermedia, cuya estructura ha sido comprobada tanto directamente por datos químicos y espectroscópicos^{156, 157} como indirectamente por el aislamiento de productos de reacción anómalos¹⁵⁸.

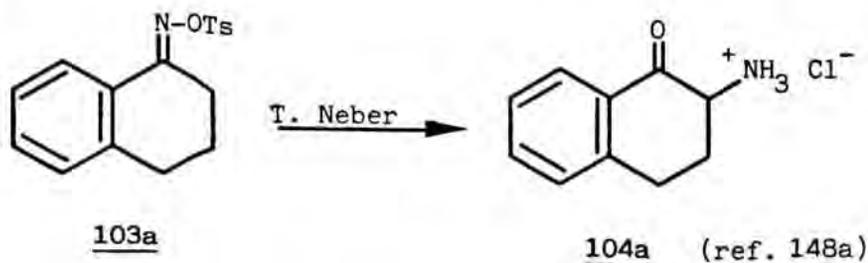
La azirina formada, en equilibrio con la correspondiente etoxiaziridina por ataque del anión etóxido, experimenta una apertura en la etapa de hidrólisis ácida para dar lugar al hidrocloruro de la α -aminocetona. Dicha azirina, sin embargo, no parece estar en equilibrio con su correspon-



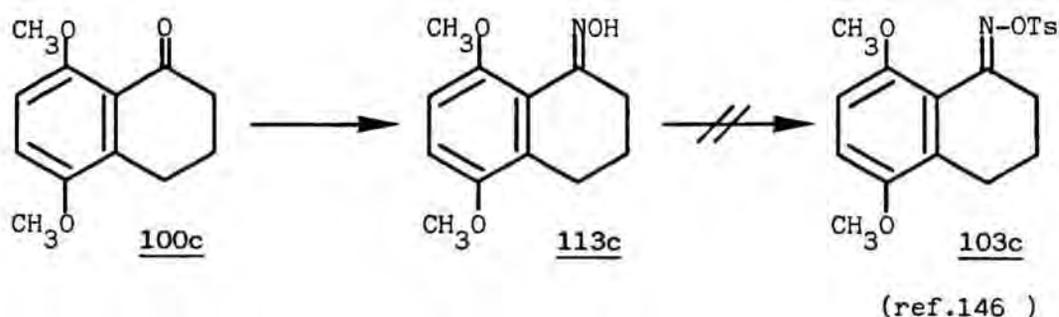
(ref. 156,157,159)

diente forma tautómera,¹⁵⁹ puesto que en ningún caso se observa un intercambio de posición entre los grupos carbonilo y amino, ocupando el grupo carbonilo en la α -aminocetona final la posición donde se encontraba inicialmente el grupo tosiloximino.

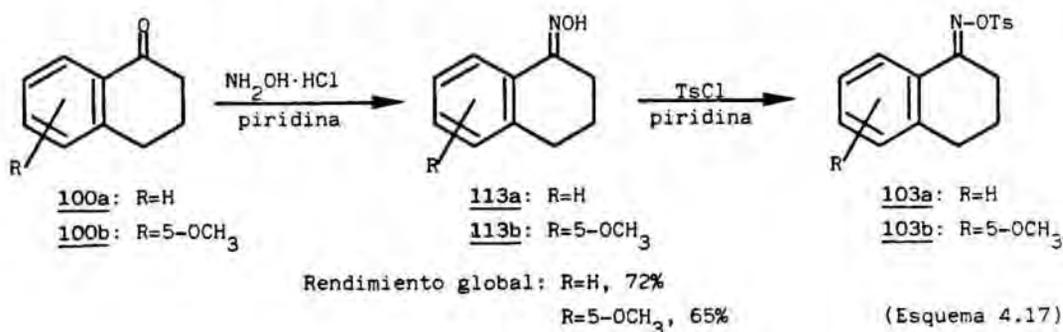
La reacción de transposición de Neber es de aplicación general y en aquellos casos en los que existen dos grupos metileno no equivalentes contiguos al grupo tosiloximino pueden formarse dos α -aminocetonas isómeras, predominando, sin embargo, la resultante de la abstracción del protón más ácido¹⁶⁰. No obstante, esta reacción de transposición se ha empleado más frecuentemente sobre alquil aril cetonas que únicamente pueden conducir a una sola α -aminocetona, existiendo gran número de ejemplos descritos en la bibliografía, entre ellos la formación del hidrocloreto de la 2-amino-1-tetralona (104a)^{148a}.



Por todo lo expuesto, la reacción de transposición de Neber constituye un método adecuado para la introducción de un átomo de nitrógeno sobre la posición 2 de las tetralonas 100, si bien en el caso de 100c ($R=5,8-(OCH_3)_2$) no resulta posible este método por cuanto que el impedimento estereo ejercido por el grupo metoxilo de la posición 8 impide la formación del tosilato 103c requerido para la reacción de transposición¹⁴⁶.



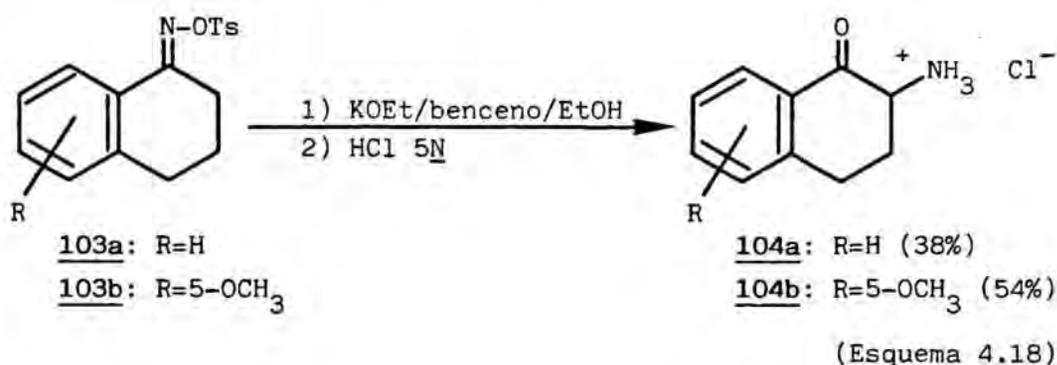
La formación de los tosilatos 103a y 103b se llevó a cabo con buenos rendimientos en dos etapas a partir de las tetralonas 100a y 100b, por formación de las oximas 113a y 113b seguida de tratamiento de las mismas con cloruro de *p*-toluenosulfonilo en el seno de piridina anhidra (Esquema 4.17).



Las oximas 113 se identificaron mediante sus datos espectroscópicos y puntos de fusión, concordantes con los descritos en la literatura química. Por su parte, los tosilatos 103 se caracterizaron asimismo por sus datos espectroscópicos destacando, en los espectros de ¹HRMN, las señales correspondientes al radical tosilo, es decir, un singulete alrededor de 2,5 ppm correspondiente al grupo metilo, así como un sis-

tema A_2B_2 en la zona aromática originado por los 4 protones restantes del grupo tosilo.

Los tosيلات 103 se sometieron a la reacción de transposición de Neber por tratamiento de una disolución bencénica o etanólica de los mismos con un exceso de etóxido potásico en etanol. Tras agitación a temperatura ambiente durante 24 horas en atmósfera inerte, se observa la formación de un sólido que se separa por filtración (tosilato potásico). Por agitación de la disolución etanólica o benceno-etanólica con ácido clorhídrico 5*N* y evaporación de la fase acuosa a presión reducida, se obtuvo un residuo cuya cristalización proporcionó, en cada caso, el hidrocloreto 104 esperado (Esquema 4.18).



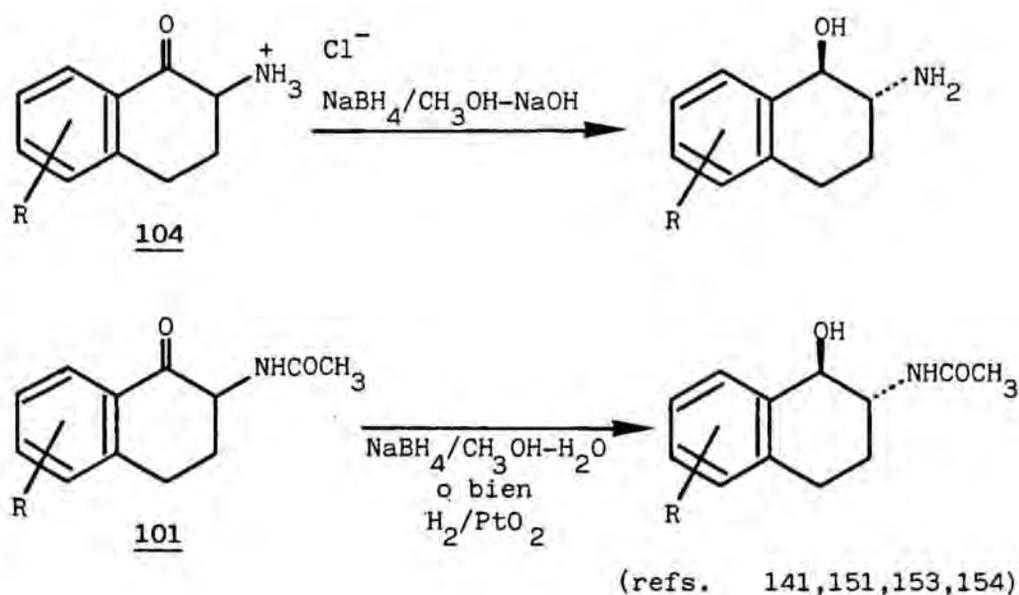
Los hidrocloreos 104 se identificaron a partir de sus datos espectroscópicos y análisis elemental. En cada caso, la señal más característica del espectro de $^1\text{HRMN}$ de dichos compuestos es la debida al protón de la posición 2, observable en forma de doble doblete entre 4 y 4,5 ppm y constantes de acoplamiento $J_1=13-15$ Hz y $J_2=5-6$ Hz.

4.4. Síntesis de los *trans*-2-amino-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftoles *trans*-94 y *trans*-96

De acuerdo con lo indicado en el apartado anterior, la introducción de un átomo de nitrógeno adecuadamente funcionalizado sobre la posición 2 de las tetralonas 100a-c puede conducir a sistemas de 2-aminotetralona 104 o de 2-ace-

tamidotetralona 101, sustratos precursores, en una o varias etapas, de los 2-amino-1-tetraloles requeridos. Puesto que la reducción del grupo carbonilo de 101 y 104 comporta la creación de un segundo centro quiral en la molécula, resulta evidente que el control estereoquímico de dicha etapa adquiere una importancia capital en el contexto de la síntesis estereoselectiva de este grupo de aminoalcoholes.

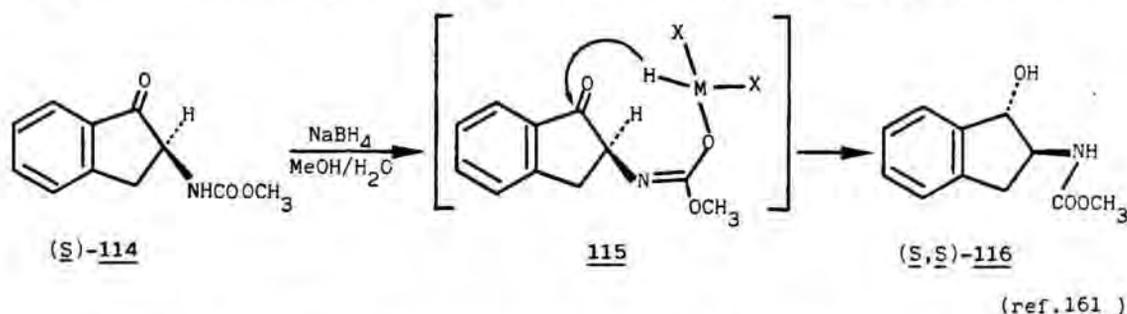
En la literatura química existen numerosos ejemplos de reducción de hidroclouros de α -aminotetralonas y de 2-acetamidotetralonas con diversos reactivos, tales como el borohidruro sódico en el seno de metanol-agua o la hidrogenación catalítica en condiciones adecuadas, lo que conduce, en la mayoría de los casos, a aminotetraloles o acetamidotetraloles de estereoquímica mayoritaria o exclusiva *trans*^{141,151,153,154}.



A la vista de tales precedentes, abordamos inicialmente la preparación de los aminotetraloles de estereoquímica *trans*, fácilmente accesibles a partir de sus precursores 101 y 104.

4.4.1. Reducción e hidrólisis alcalina de las acetamidotetralonas 101a y 101b

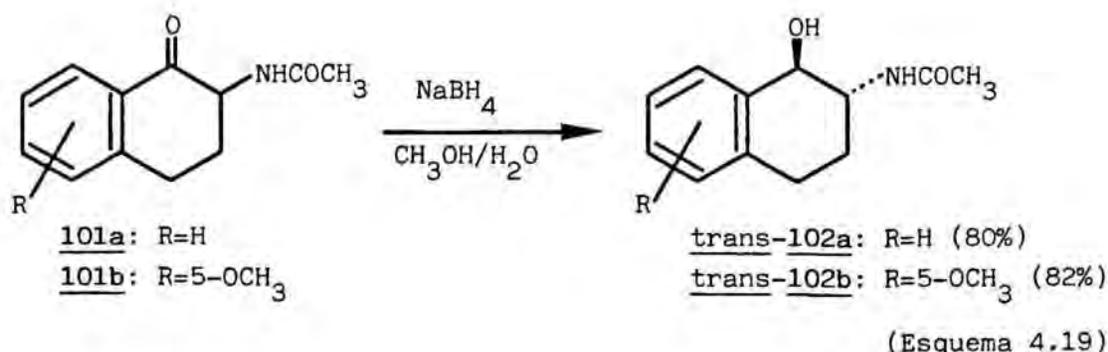
Como hemos indicado anteriormente, la reducción de acetamidotetralonas con borohidruro sódico conduce mayoritariamente a acetamidotetraloles de estereoquímica *trans*. Este curso de reacción se ha justificado, en sistemas semejantes al que aquí nos ocupa, como consecuencia de la formación de un complejo entre el agente reductor y el grupo carbonilo amídico, lo que conduce al ataque mayoritario del hidruro por el mismo lado en que se halla dicha agrupación¹⁶¹.



Si bien no existen estudios relativos al mecanismo de la reducción de 2-acetamidotetralonas con borohidruro sódico, es presumible que dicho proceso transcurra a través de un intermedio análogo a 115, lo que explicaría la estereoquímica *trans* de los productos resultantes.

En nuestro caso, el tratamiento de las acetamidotetralonas 101a y 101b con borohidruro sódico en el seno de metanol-agua condujo estereoselectivamente y con excelentes rendimientos a los acetamidotetraloles 102a y 102b, respectivamente (Esquema 4.19).

El rendimiento alcanzado en la reducción de la acetamidotetralona 101b fue notablemente superior al hallado en la literatura química para esta misma transformación¹⁶². Así, se ha descrito recientemente que el tratamiento de 101b con exceso de borohidruro sódico en el seno de metanol conduce al acetamidoalcohol *trans*-102b con un 37% de rendimiento. Sin embargo, dicho rendimiento puede mejorarse si se efectúa la reacción en las condiciones clásicas descritas para la

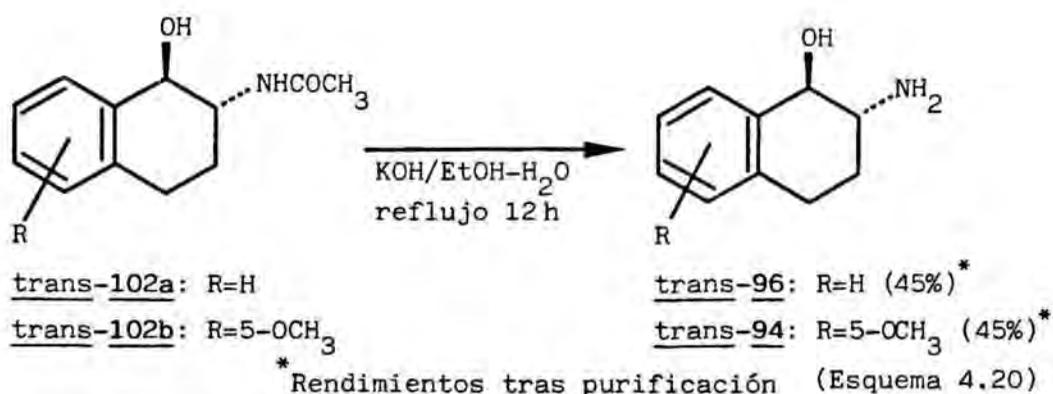


reducción de este tipo de sistemas¹⁵¹, consistentes en el empleo de un defecto molar de borohidruro sódico (1 mol de agente reductor por cada 2 moles de acetamidotetralona) en el seno de metanol-agua como disolvente. En estas condiciones, el rendimiento alcanzado para la reducción de 101b fue del 82%, obteniéndose el acetamidotetralol *trans*-102b con un elevado grado de pureza.

Los espectros de ¹HRMN de los compuestos *trans*-102a y *trans*-102b, registrados en CDCl₃-DMSO-d₆ permitieron observar, como señales más características, un multiplete alrededor de 4,0 ppm correspondiente al protón de la posición C²H, así como un triplete aparente alrededor de 4,3 ppm atribuible al protón bencílico de la posición 1, acoplado con los protones C²H y OH. La estereoquímica *trans* de los acetamidotetraloles 102 queda patente en la magnitud de W_{1/2} (16 Hz) para la última de las señales indicadas, concordante con un acoplamiento *trans*-diaxial entre los protones de las posiciones 1 y 2.

La hidrólisis alcalina de los acetamidotetraloles *trans*-102a y *trans*-102b en las condiciones experimentales puestas a punto en nuestro Laboratorio para este tipo de sistemas, permitió la obtención de los aminoalcoholes *trans*-96 y *trans*-94, respectivamente (Esquema 4.20).

Cuando la hidrólisis alcalina se llevó a cabo sin purificación previa de los acetamidotetraloles 102a y 102b, los espectros de ¹HRMN, registrados a 200 MHz, de los crudos de reacción resultantes mostraron en cada caso la pre-



sencia, en una proporción no superior al 10%, de señales atribuibles a otro compuesto, para el que se propuso la estructura del correspondiente aminoalcohol diastereómero *cis*-96 o *cis*-94, respectivamente. La naturaleza de dichos aminoalcoholes minoritarios pudo confirmarse por comparación de sus señales con las de muestras isoméricamente puras de los mismos obtenidas mediante un procedimiento sintético independiente (véase apartado 4.5.2.). Puesto que no es previsible que haya tenido lugar una reacción de isomerización durante la hidrólisis alcalina de los acetamidotetraloles *trans*-102a y *trans*-102b¹⁵¹, cabe pensar que en la etapa de reducción de las acetamidotetralonas 101a y 101b se forme también una pequeña proporción de los correspondientes acetamidoalcoholes *cis*, cuya hidrólisis alcalina conduciría a los aminoalcoholes *cis* observados.

Los aminoalcoholes *trans*-94 y *trans*-96 pudieron obtenerse en forma isoméricamente pura tras cristalización de sus correspondientes hidroclouros y fueron identificados mediante su análisis elemental y datos espectroscópicos. Así, en los espectros de IR de las bases registrados en cloroformo se observa una absorción ancha entre 2500 y 3300 cm^{-1} debida a la asociación por enlace de hidrógeno intramolecular de los grupos amino e hidroxilo. Por otra parte, los espectros de ¹HRMN registrados a 200 MHz mostraron en común la presencia de un doblete centrado a 4,33 ppm asignable al protón de la posición bencílica. La constante de acoplamiento observada para el mismo (8,3 Hz en *trans*-96 y 8,6 Hz en

trans-94) es característica de una disposición mayoritaria *trans*-diecuatorial entre los grupos OH y NH₂, tal y como se comentará más detalladamente en el apartado 4.9 de la presente Tesis. En lo que respecta al aminoalcohol *trans*-94, la excelente resolución de su espectro de ¹HRMN permitió, con la ayuda de técnicas de doble resonancia y experimentos de ¹HRMN bidimensional de correlación homonuclear, la asignación completa de todos y cada uno de los protones cicloalifáticos de la molécula, según se indica en las Figuras 4.1 y 4.2. Esta asignación completa resultó de gran valor en la interpretación de los patrones de acoplamiento y el estudio conformacional de esta familia de compuestos, descritos en el citado apartado 4.9.

Según puede observarse en la Figura 4.2, los experimentos de ¹HRMN bidimensional de correlación homonuclear ponen de manifiesto además el acoplamiento a larga distancia existente entre el protón C¹H y el C⁴H_a, análogo a un acoplamiento homoalílico aunque con la particularidad de manifestarse a través de un sistema aromático.

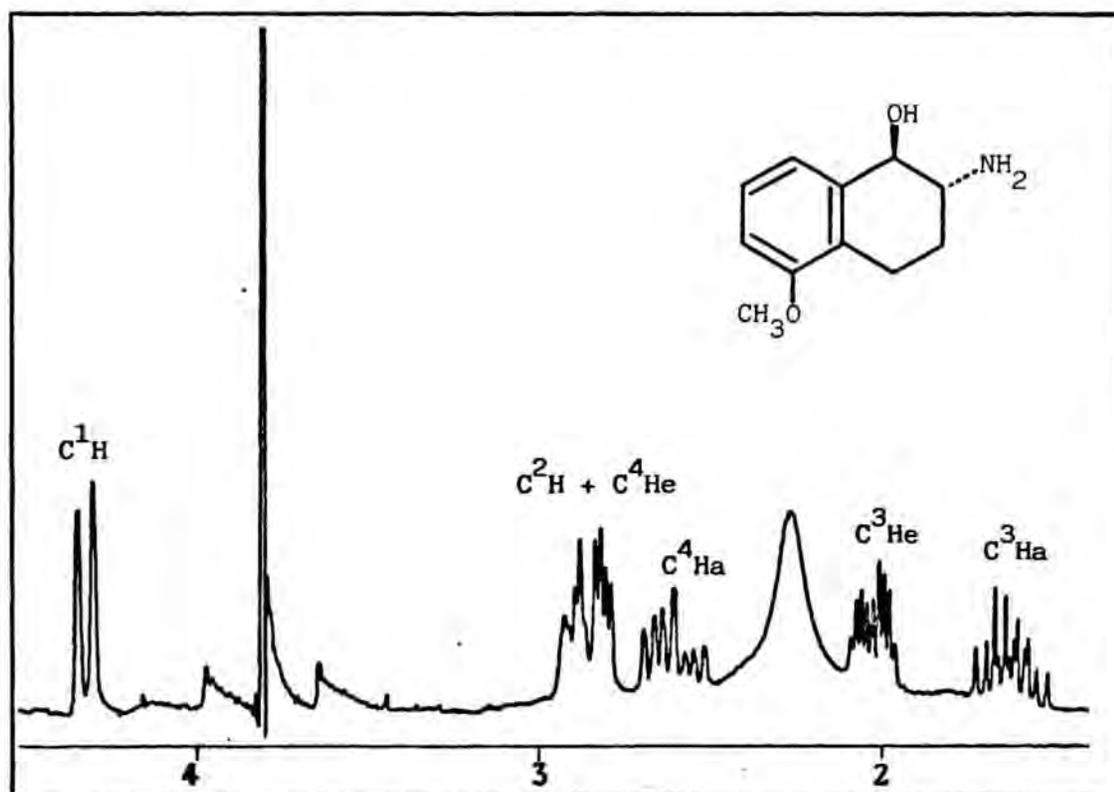


Figura 4.1

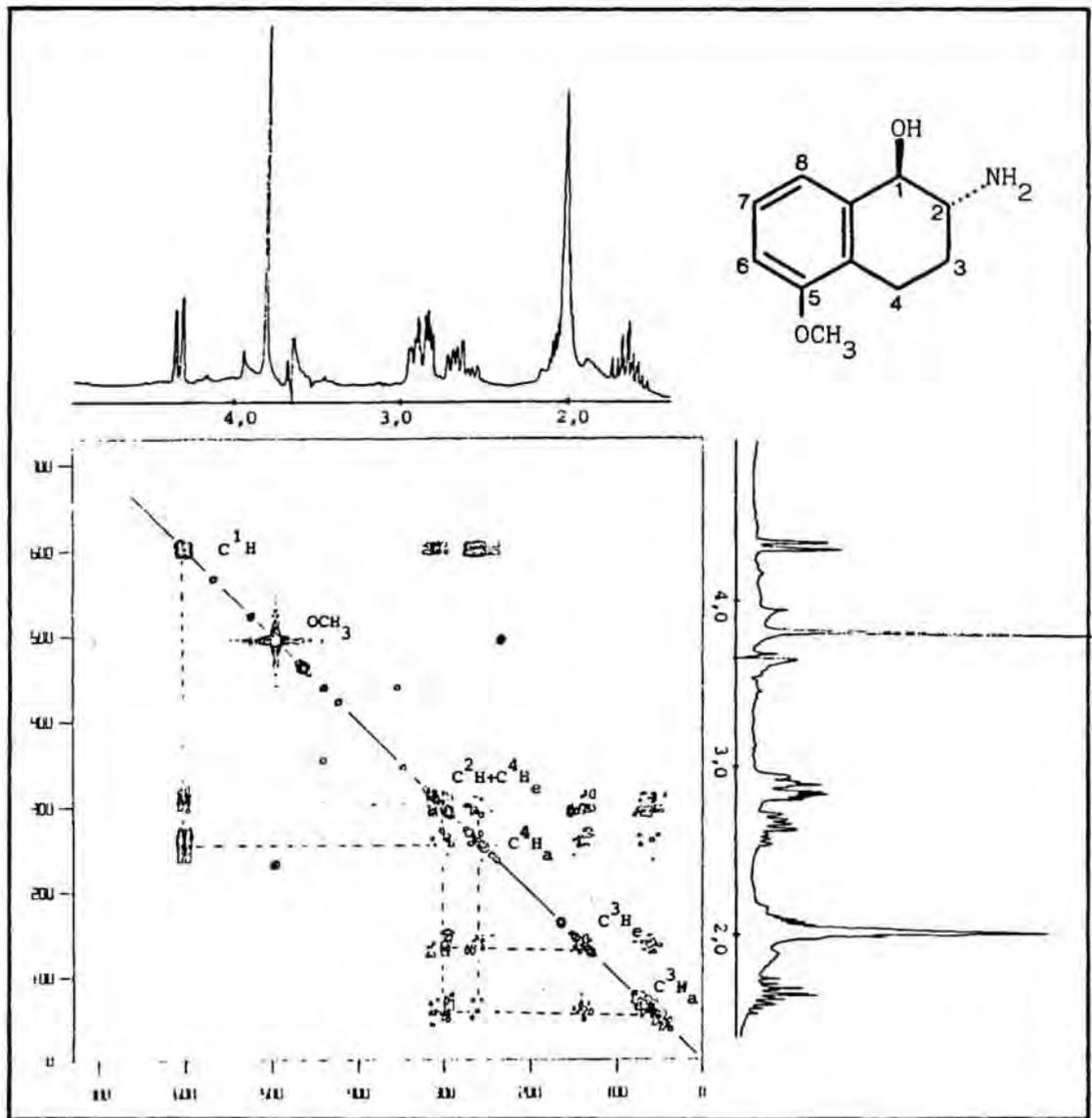


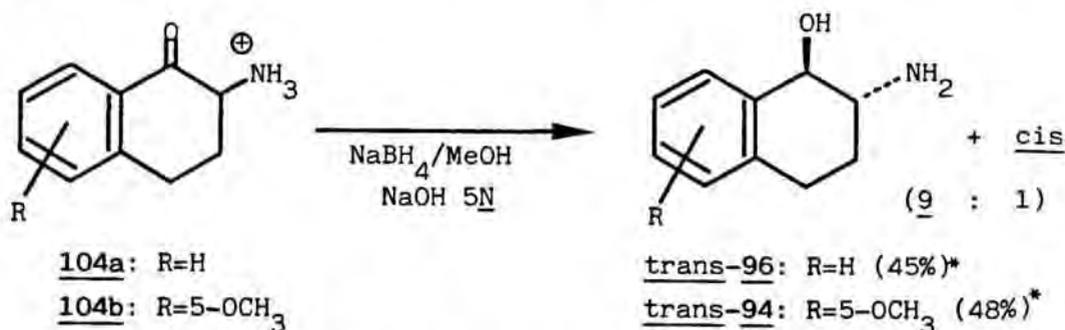
Figura 4.2: Espectro de $^1\text{HRMN}$ de correlación bidimensional del compuesto *trans*-94 en CDCl_3

δ 1,64 (C^3H_a)	δ 2,80 (C^4H_e)
δ 2,04 (C^3H_e)	δ 2,88 (C^2H_e)
δ 2,60 (C^4H_a)	δ 4,33 (C^1H)

δ en ppm

4.4.2. Reducción de los hidroclo­ru­ros 104a y 104b

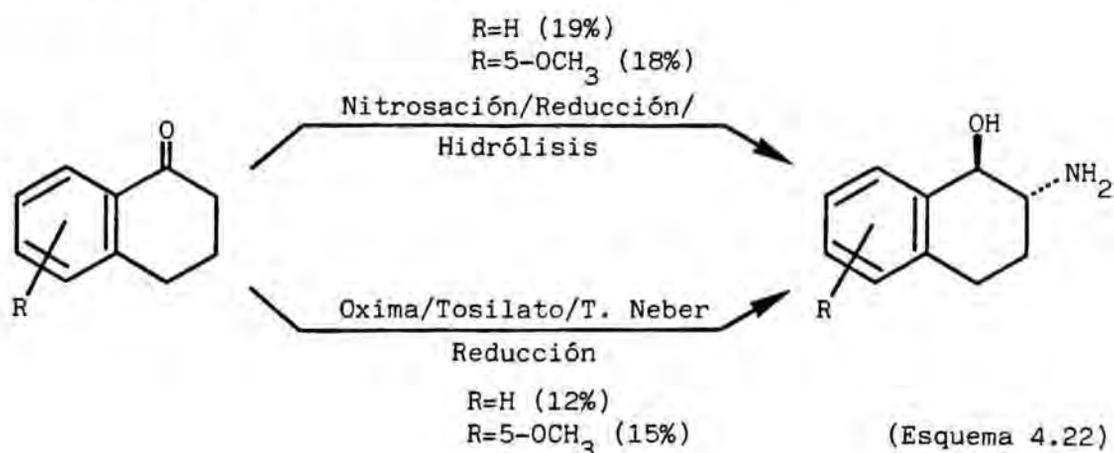
Aunque la reducción de hidroclo­ru­ros de α -aminotetra­lonas con borohidru­ro sódico en el seno de metanol e hidró­xido sódico acuoso constituye uno de los métodos de elec­ción para la síntesis de aminoalcoholes de estereoquímica mayoritaria o exclusiva *trans*, la reacción no está exenta de inconvenientes. Así, el borohidru­ro sódico, además de ac­tuar como agente reductor, puede hacerlo también como base liberando la aminocetona a partir de su hidroclo­ru­ro, lo que conduciría a reacciones de dimerización con aromatización, anteriormente comentadas^{127,156}. Con objeto de paliar estos in­convenientes, los hidroclo­ru­ros 104 deben incorporarse en pequeñas porciones sobre un gran exceso de borohidru­ro sódico en disolución de metanol-hidró­xido sódico acuoso. A con­tinuación, se añade un nuevo exceso del agente reductor y la mezcla se mantiene en agitación en frío durante unos minutos, deteniéndose la reacción por adición de agua. Por último, se concentra la mezcla de reacción a presión reducida y se ex­trae con diclorometano. En estas condiciones, se obtuvieron en cada caso mezclas de reacción cuyos espectros de ¹HRMN registrados a 200 MHz mostraron, juntamente con los aminoal­coholes *trans*-94 y *trans*-96 esperados, una pequeña propor­ción (nunca superior al 10%) de los correspondientes amino­alcoholes diastereómeros *cis*, que pudieron eliminarse por cristalización fraccionada de la mezcla de hidroclo­ru­ros (Esquema 4.21).



*Rendimientos tras purificación

(Esquema 4.21)

En resumen, las vías sintéticas comentadas en estos dos últimos apartados constituyen aproximaciones sintéticas válidas para la elaboración estereoselectiva de aminotetrahidronaftoles *trans*, tales como *trans*-94 y *trans*-96. En ambos casos, los rendimientos globales obtenidos a través de cada una de las vías sintéticas son equiparables, según se indica en el Esquema 4.22.



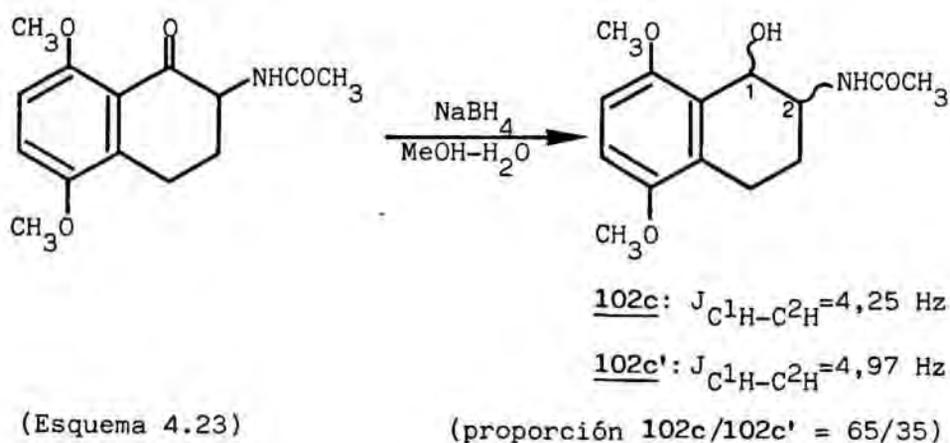
4.5. Reducción de la 2-acetamido-5,8-dimetoxi-1-tetralona (101c)*

4.5.1. Reducción con borohidruro sódico

A diferencia de lo indicado en el apartado 4.4 acerca de la reducción de 2-acetamidotetralonas con borohidruro sódico, la 5,8-dimetoxi-2-acetamidotetralona 101c mostró un comportamiento particular frente a este tipo de reducciones. Así, el tratamiento de 101c con borohidruro sódico en el seno de metanol-agua en condiciones idénticas a las indicadas anteriormente para la reducción de las acetamidotetralonas

* Con objeto de poner de manifiesto la relación estructural existente en la presente serie, hemos preferido nombrar los compuestos 101 como derivados de la tetralona y no de la acetamida (función principal de acuerdo con las reglas de la nomenclatura sistemática).

101a y 101b, condujo a una mezcla de reacción cuyo espectro de IR mostró la ausencia de absorción en la zona de 1700 cm^{-1} , lo que confirmaba la reducción del grupo carbonilo de 101c. Sin embargo, en el espectro de $^1\text{HRMN}$ del crudo de reacción, registrado a 200 MHz, era patente la presencia de dos productos de reducción distintos. Así, entre las señales más significativas cabe señalar dos singuletes a 1,93 y 2,01 ppm, atribuibles a los grupos metilo de dos radicales acetamido, multipletes a 4,02 y 4,20 ppm característicos de protones de la posición 2 en sistemas de 2-acetamidotetralol, así como dobletes a 4,84 y 4,93 ppm, de constantes de acoplamiento $J = 4,97\text{ Hz}$ y $J' = 4,25\text{ Hz}$, respectivamente, correspondientes a los protones bencílicos de cada uno de los productos de reducción de la acetamidotetralona 101c (Esquema 4.23). La integración relativa de dichas señales permitió calcular una proporción aproximada de 65/35 favorable al acetamidoalcohol de constante de acoplamiento menor para el protón de la posición bencílica (Esquema 4.23).

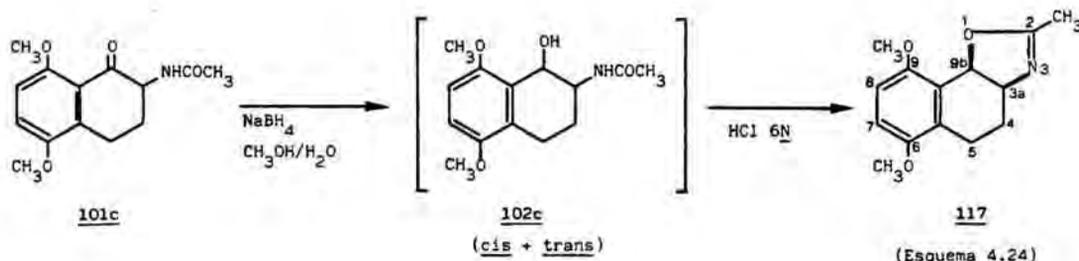


A la vista de los resultados expuestos postulamos, como primera hipótesis de trabajo, que la reducción de la acetamidotetralona 101c con borohidruro sódico en el seno de metanol-agua conduce a una mezcla diastereomérica *cis/trans* de acetamidoalcoholes 102c y 102c', si bien la similitud observada en la magnitud de las constantes de acoplamiento para el protón de la posición bencílica impide la asignación

estereoquímica de los mismos.

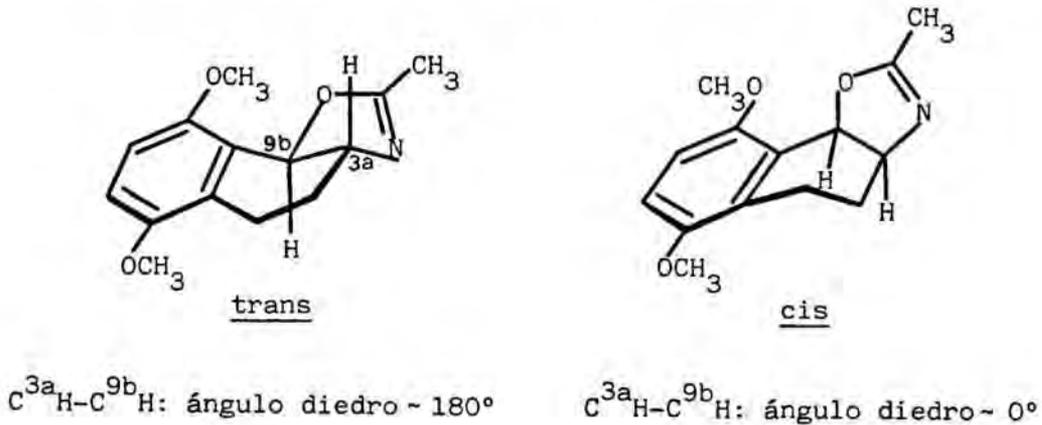
Los acetamidoalcoholes 102c y 102c' mostraron, asimismo, características físicas muy semejantes, no siendo posible su separación por métodos cromatográficos. No obstante, pudo obtenerse una muestra isoméricamente pura del producto mayoritario de la reacción de reducción considerada tras sucesivas cristalizaciones fraccionadas del crudo de reacción en éter-acetato de etilo.

En alguno de los ensayos de reducción de la acetamidotetralona 101c con borohidruro sódico en metanol-agua, se obtuvo un producto inesperado al alterar ligeramente las condiciones del final de reacción. Así, al tratar la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 6*N* en vez de con agua, se obtuvo, tras eliminación del metanol por calefacción a presión reducida, alcalinización de la disolución acuosa resultante y extracción con diclorometano, el *cis*-2-metil-6,9-dimetoxi-3a,4,5,9b-tetrahidronafto[2,1-*d*]oxazol (117) como producto exclusivo de la reacción, siendo caracterizado a partir de sus datos espectroscópicos y análisis elemental (Esquema 4.24).



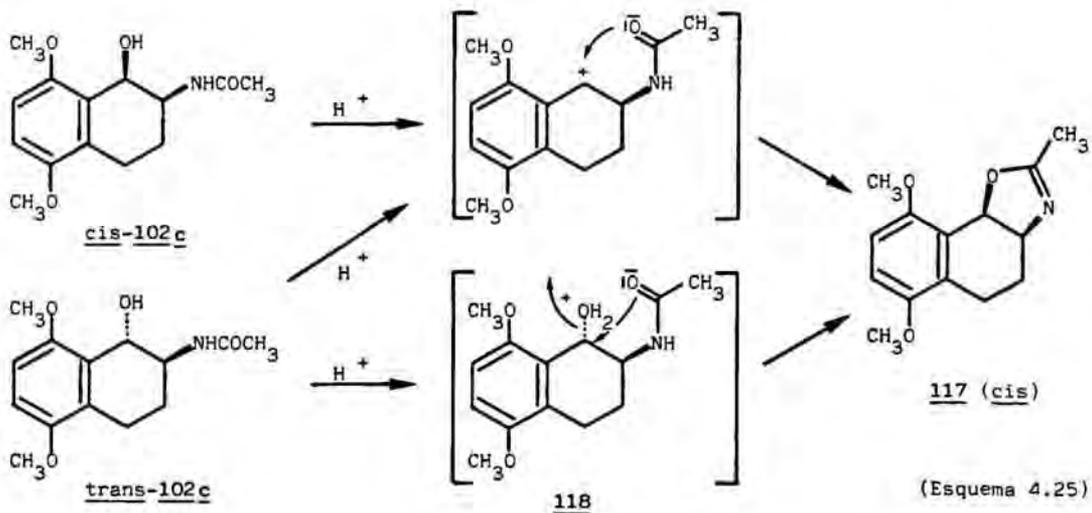
Así, en el espectro de $^1\text{HRMN}$ registrado a 200 MHz se observan, como señales más características, un singulete a 1,96 ppm correspondiente al grupo metilo de la posición 2, un multiplete a 4,48 ppm asignable al protón de la posición 3a, así como un doblete centrado a 5,87 ppm atribuible al protón de la posición bencílica 9b. La magnitud de la constante de acoplamiento observada para dicho protón ($J=9,7$ Hz) no permite la asignación inmediata de la estereoquímica del

compuesto pues, de acuerdo con la ecuación de Karplus⁷⁵, una constante de acoplamiento de esta magnitud sería concordante tanto con una disposición *trans*-diaxial entre los protones C^{9b} y C^{3a} (ángulo diedro próximo a 180°) como con una disposición eclipsada (ángulo diedro próximo a 0°) propia de una estereoquímica *cis* (Figura 4.3). No obstante, el



(Figura 4.3)

mecanismo que postulamos para la formación de 117 tanto a partir del acetamidoalcohol *cis*-102c como *trans*-102c es concordante con una estereoquímica *cis*, tal y como se indica en el Esquema 4.25. Así, la protonación y pérdida del grupo hi-



droxilo bencílico de los acetamidoalcoholes *cis* y *trans*-102c puede conducir al carbocati3n intermedio 118, precursor de la oxazolina 117 por ataque de uno de los pares de electrones no compartidos del 3tomo de ox3geno carbon3lico de la funci3n acetamida. Puesto que la ciclaci3n tiene lugar por el mismo lado en el que se encuentra la funci3n acetamida, es de esperar una estereoqu3mica *cis* para la oxazolina 117 resultante. Por otra parte, la formaci3n de 117 tambi3n ser3a posible a partir de *trans*-102c por protonaci3n del grupo hidroxilo bencílico y desplazamiento del mismo mediante sustituci3n nucle3fila intramolecular por parte del grupo carbonilo de la funci3n acetamida, proceso que ir3a acompa3ado de inversi3n de la configuraci3n del 3tomo de carbono bencílico y que es comparable a los procesos de isomerizaci3n descritos en el apartado 2.4.1.b de la presente Memoria.

La confirmaci3n de los mecanismos postulados se ha podido llevar a cabo experimentalmente por espectroscop3a de ¹HRMN. As3, al registrar los espectros de *cis*-102c y *trans*-102c en presencia de unas gotas de 3cido trifluoroac3tico (TFA), se observa en cada caso la formaci3n de un producto de caracter3sticas espectrosc3picas id3nticas a las mostradas por 117 en presencia de TFA. Por otra parte, la estereoqu3mica *cis* de 117 se confirm3 por medio de su hidr3lisis alcalina, que condujo a un 3nico aminoalcohol de estereoqu3mica *cis*, tal y como indicaremos m3s adelante.

La naturaleza de la oxazolina 117 tambi3n se confirm3 por espectroscop3a de masas (ion molecular a m/e=247) y espectroscop3a de ¹³CRMN, siendo posible la asignaci3n de todos y cada uno de los 3tomos de carbono del sistema (v3ase parte experimental).

4.5.2. Hidrogenación catalítica e hidrólisis alcalina de la acetamidotetralona 101c

Ante la escasa estereoselectividad observada en la reducción de la acetamidotetralona 101c con borohidruro sódico (con la salvedad de la vía indirecta a través de 117, conducente al producto *cis*) decidimos ensayar un método de reducción alternativo tal como la hidrogenación catalítica en el seno de metanol y en presencia de óxido de platino, condiciones también empleadas en la reducción de este tipo de sistemas, según se ha indicado en el apartado 4.4.

El tratamiento de 101c en las condiciones indicadas condujo a los mismos dos productos de reacción que en el caso de la reducción de 101c con borohidruro sódico, si bien, contrariamente a lo observado en aquélla, se obtuvo mayoritariamente el acetamidoalcohol 102c' en una proporción aproximada con respecto a 102c de 80:20, según la integración de los protones bencílicos en el espectro de $^1\text{HRMN}$ del crudo de reacción (Esquema 4.26 y Figura 4.4).

Ante la elevada dificultad que presentaba la asignación estereoquímica de los productos resultantes de la reducción de la acetamidotetralona 101c y puesto que uno de los criterios más utilizados para la determinación de la estereoquímica relativa de los grupos OH y NH_2 en 2-aminotetrahydro-1-naftoles se basa en la comparación del desplazamiento químico y la magnitud de la constante de acoplamiento $\text{C}^1\text{H}-\text{C}^2\text{H}$ medida sobre el protón de la posición bencílica¹⁶³, procedimos a la hidrólisis alcalina de 102c, 102c' y 117 con la finalidad de que la asignación estereoquímica de los aminoalcoholes resultantes hiciera posible la determinación indirecta de la estereoquímica de los productos procedentes de la reducción de 101c.

Así, tanto el acetamidoalcohol 102c', obtenido en forma isoméricamente pura por cristalización fraccionada en acetato de etilo del crudo de reacción procedente de la hidrogenación catalítica de 101c, como el acetamidoalcohol

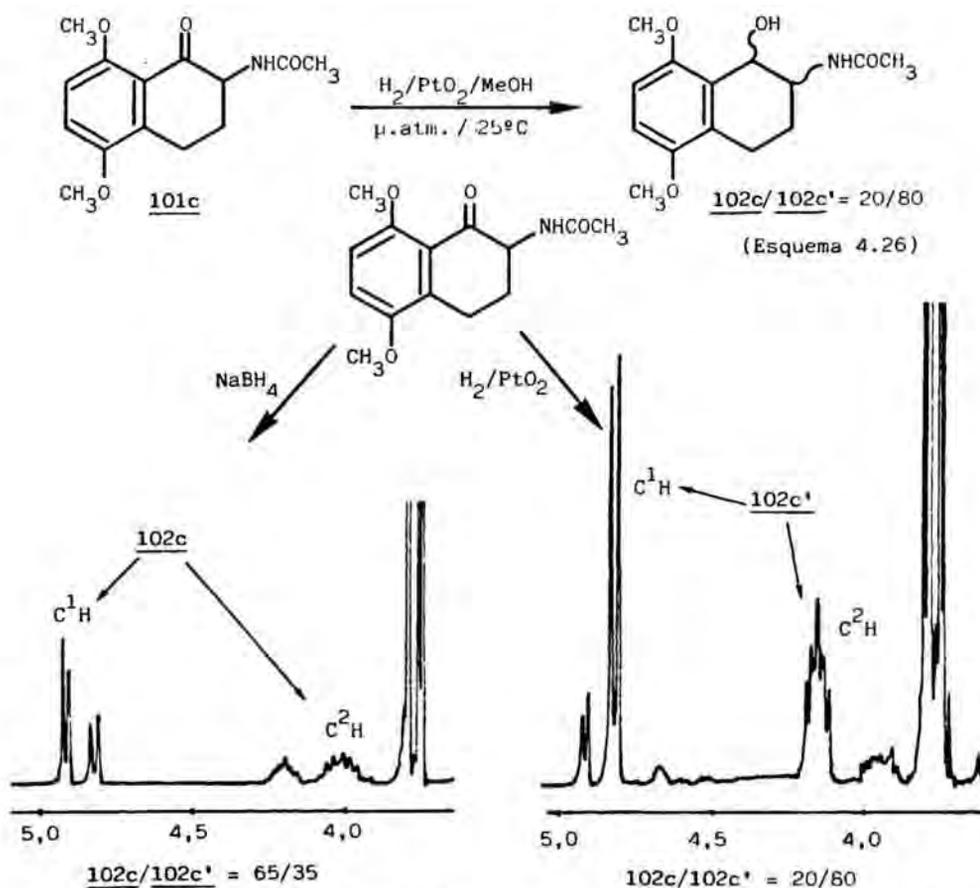
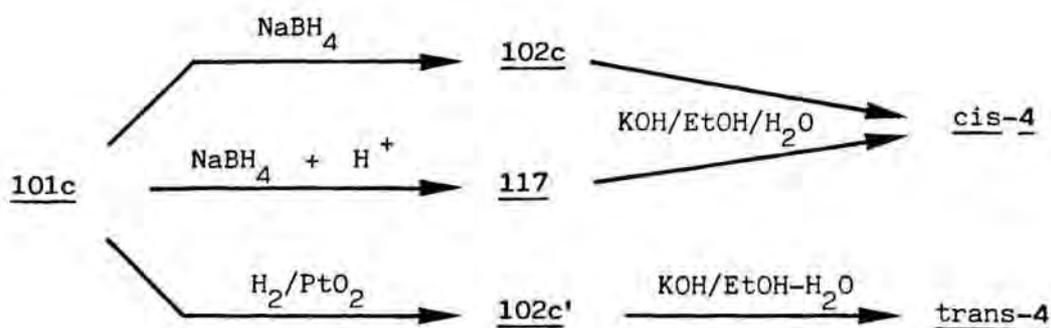


Figura 4.4 : Espectros de $^1\text{HRMN}$ de los crudos de reacción procedentes de la reducción de **101c** con NaBH_4 y con H_2/PtO_2 .

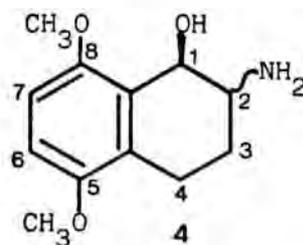
102c y la oxazolona **117** se sometieron por separado a hidrólisis alcalina, en condiciones idénticas a las indicadas anteriormente para los acetamidotetraloles **102a** y **102b**. La hidrólisis alcalina del acetamidotetralol **102c** y de la oxazolona **117** condujo a un mismo aminoalcohol, cuyos datos espectroscópicos resultaron concordantes con una estereoquímica *cis* entre sus grupos amino e hidroxilo. Por el contrario, la hidrólisis alcalina de **102c'** condujo a un aminoalcohol de características físicas diferentes y cuyos datos espectroscópicos resultaron en cierto modo dudosos, aunque en principio concordantes con una estereoquímica *trans* (Esquema 4.27).

Como hemos indicado, el desplazamiento químico del protón C^1H y la magnitud de la constante de acoplamiento



C^1H	$J_{C^1H-C^2H}$ (Hz)		
	a.	b.	c.
<u>cis-4</u>	4,87 ... 3,0 ... 3,0 ... 3,8		
<u>trans-4</u> ...	4,68 ... 3,5 ... 6,4 ... 7,2		

a. $DMSO-d_6$; b. $DMSO-d_6 + TFA$;
 c. $CDCl_3 + CD_3OD$.



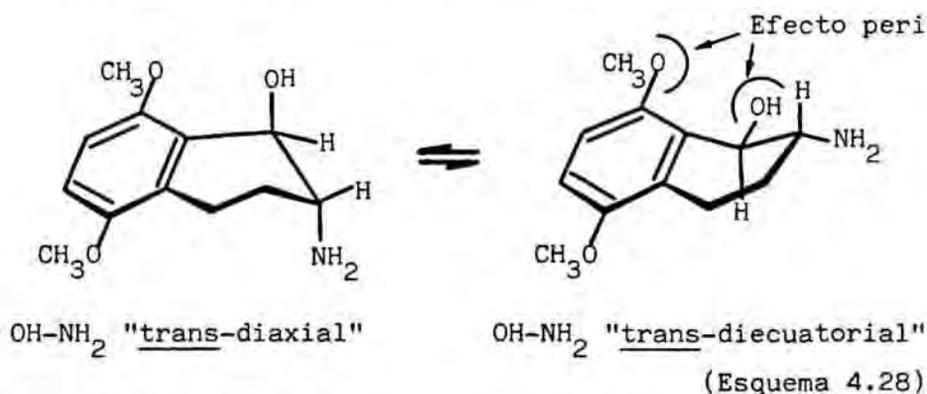
(Esquema 4.27)

C^1H-C^2H puede resultar de gran utilidad para la asignación estereoquímica de los 2-aminotetrahidro-1-naftoles. Así, en los aminoalcoholes *trans*, dicho protón resuena a campos más altos que en los isómeros *cis*, siendo la magnitud de la constante de acoplamiento del orden de 8-10 Hz. Por el contrario, en los aminoalcoholes *cis*, la magnitud de dicha constante de acoplamiento es más pequeña ($J=3-5$ Hz), tal y como corresponde a una disposición sesgada entre los protones considerados¹⁶³.

La asignación estereoquímica de los aminoalcoholes 4 se llevó a cabo, en primera instancia, a partir de los parámetros espectroscópicos correspondientes al protón C^1H . Así, al registrar los espectros en disolución de cloroformo-metanol, las constantes de acoplamiento observadas para dicho protón fueron de 7,2 Hz en el isómero *trans* y de 3,8 Hz en el isómero *cis*. No obstante, el aminoalcohol *trans-4* mostró un comportamiento singular ya que, al registrar el espectro en disolución de $DMSO-d_6$, la magnitud de la constante de acoplamiento observada para el mismo fue tan sólo de

3,5 Hz, pasando a ser de 6,4 Hz al registrar el espectro en presencia de unas gotas de ácido trifluoroacético (TFA). En lo que respecta al aminoalcohol *cis*-4, no se observaron cambios significativos en la magnitud de $J\ C^1H-C^2H$ en las condiciones indicadas.

El comportamiento singular mostrado por el aminoalcohol *trans*-4 puede racionalizarse si tenemos en cuenta que en los aminotetrahidronaftoles existe la posibilidad de un equilibrio conformacional entre dos formas de semisilla, en las que los grupos hidroxilo y amino, en los isómeros *trans*, pueden adoptar una disposición relativa "diaxial" o "diecuatorial" (Esquema 4.28) (Adoptamos estas denominaciones como simplificación, ya que el grupo OH no es estrictamente axial ni ecuatorial en ningún caso).



La variación en los valores de la constante de acoplamiento entre C^1H y C^2H observada en el aminoalcohol *trans*-4 puede explicarse si consideramos que, en DMSO- d_6 , predomina la conformación "diaxial", en la que los grupos hidroxilo y amino se encuentran estabilizados por formación de enlaces de hidrógeno intermoleculares con el disolvente, evitándose de este modo una interacción estérea por "efecto peri" entre el grupo hidroxilo bencílico y el grupo metoxilo de la posición 8. La observación de modelos moleculares permite medir, aproximadamente, un ángulo de 60° entre los protones C^1H y C^2H en esta conformación, lo que concuerda con los valores pequeños observados para la constante de acoplamiento entre ambos. Al adicionar TFA, tiene lugar la proto-

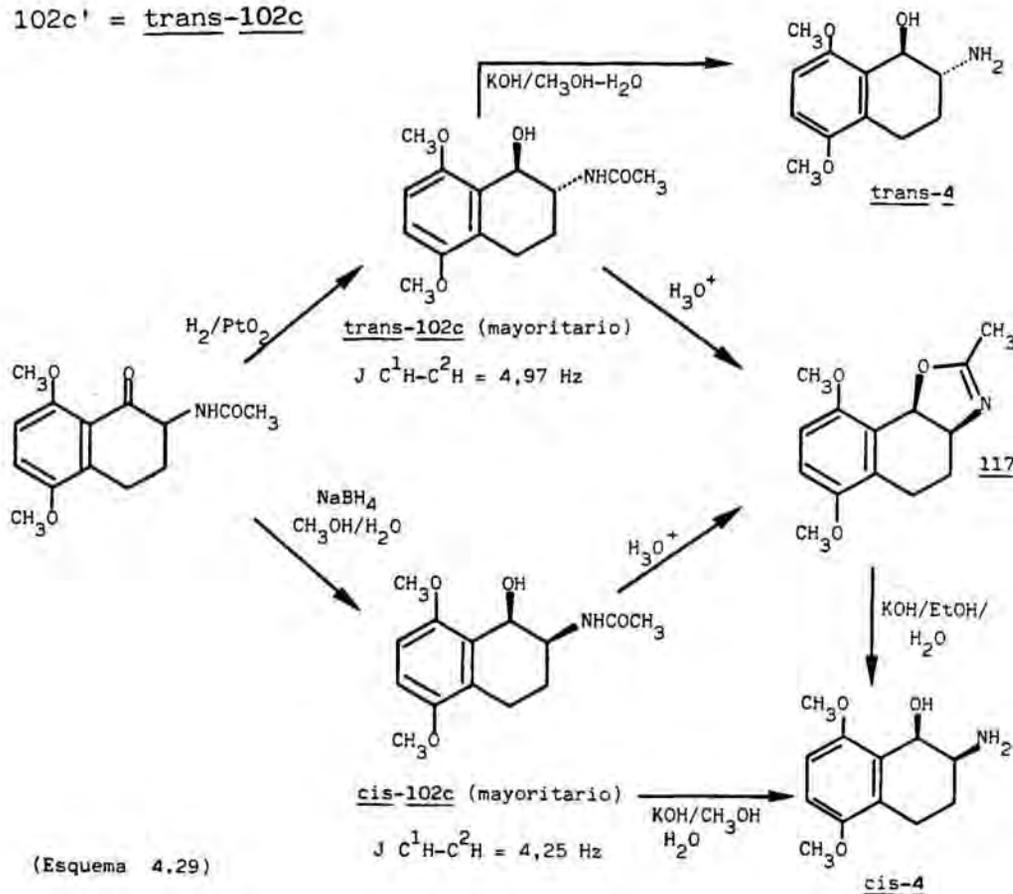
nación de la amina con lo que se refuerza el enlace de hidrógeno intramolecular entre los grupos OH y NH_3^+ , lo que favorece la disposición diecuatorial de los mismos con el consiguiente aumento del ángulo diedro entre C^1H y C^2H , concordante con la mayor magnitud de la constante de acoplamiento observada entre dichos protones. Por último, en disolución de cloroformo-metanol predomina el enlace de hidrógeno intramolecular, cuya estabilización vence en mayor medida el efecto de repulsión "peri", por lo que la magnitud de la constante de acoplamiento en estas condiciones es más concordante con la descrita en la literatura química para sistemas *trans* de este tipo.

La confirmación inequívoca de la estereoquímica de los aminoalcoholes *trans-4* y *cis-4*, así como la de sus análogos parcial y totalmente desmetoxilados, se ha llevado a cabo a partir del estudio espectroscópico de los derivados tricíclicos resultantes de la incorporación de los grupos amino e hidroxilo en una estructura de 2-oxazolidinona, tal y como se indicará detalladamente en el apartado 4.7 de la presente Memoria.

Los resultados obtenidos en la hidrólisis alcalina de los acetamidotetraloles 102c y 102c', así como de la oxazolina 117, permiten concluir que la reducción de la acetamidotetralona 101c con borohidruro sódico en el seno de metanol-agua conduce mayoritariamente al acetamidoalcohol 102c de estereoquímica OH/NHR *cis*, mientras que la hidrogenación catalítica de 101c en presencia de óxido de platino conduce mayoritariamente al acetamidotetralol *trans-102c* (Esquema 4.29).

Análogamente a lo indicado para el aminoalcohol *trans-4*, la magnitud anormalmente baja de la constante de acoplamiento $\text{C}^1\text{H}-\text{C}^2\text{H}$ en el compuesto *trans-102c* es concordante con la existencia de una conformación mayoritaria en la que los grupos hidroxilo y acetamido adoptan una disposición "diaxial" en la que se evita la repulsión de tipo "peri" entre el grupo hidroxilo bencílico y el grupo metoxilo de la po-

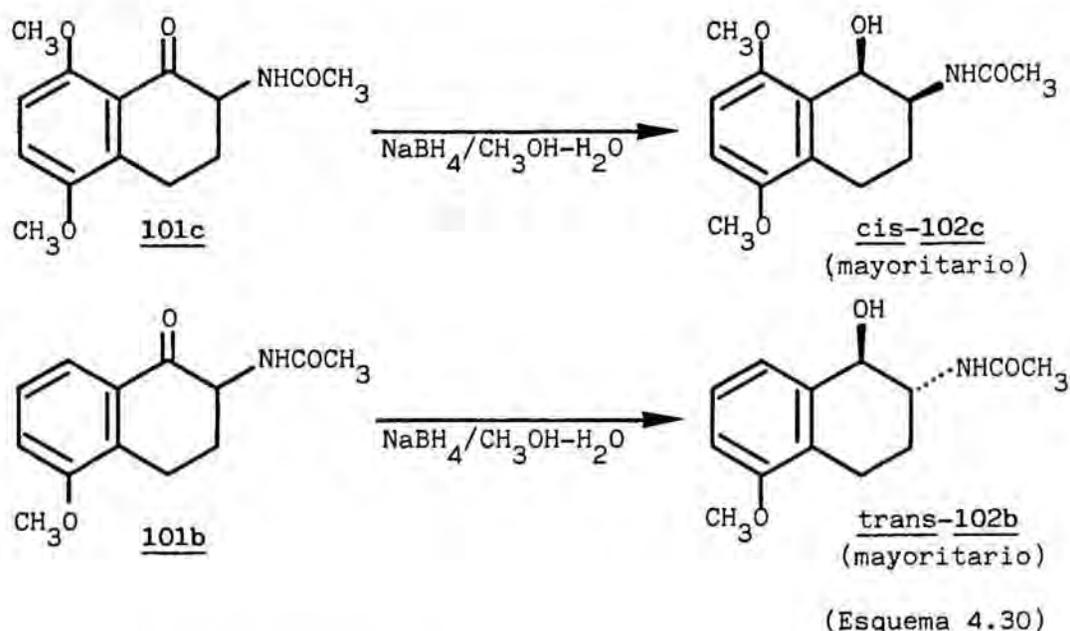
102c' = trans-102c



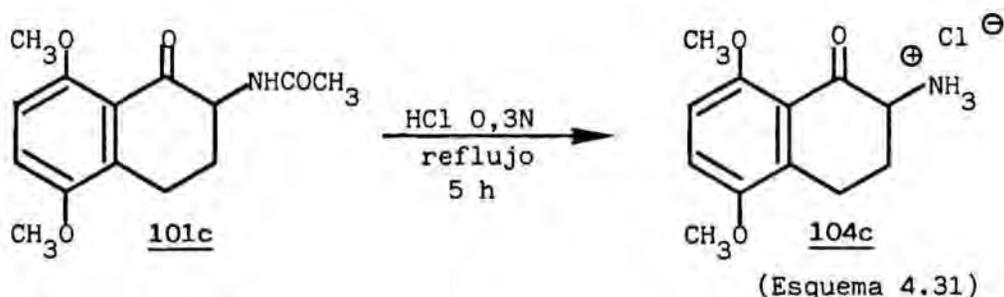
sición 8. Como es lógico, al no ser posible en este caso la formación de enlace de hidrógeno intramolecular, dicha conformación es la mayoritaria incluso en un disolvente apolar como el CDCl_3 .

Si bien la hidrogenación catalítica de la acetamido-tetralona 101c sigue el curso estereoquímico esperado, no ocurre así en el tratamiento de la misma con borohidruro sódico, en el que el acetamidoalcohol mayoritario es el de estereoquímica *cis*, contraria a la habitual en este tipo de reducciones. Por otra parte, puesto que la reducción de 101b con borohidruro sódico en idénticas condiciones conduce a un acetamidoalcohol *trans*, parece decisiva la influencia

ejercida por el grupo metoxilo de la posición 8 sobre el curso estereoquímico de este tipo de reducciones (Esquema 4.30).

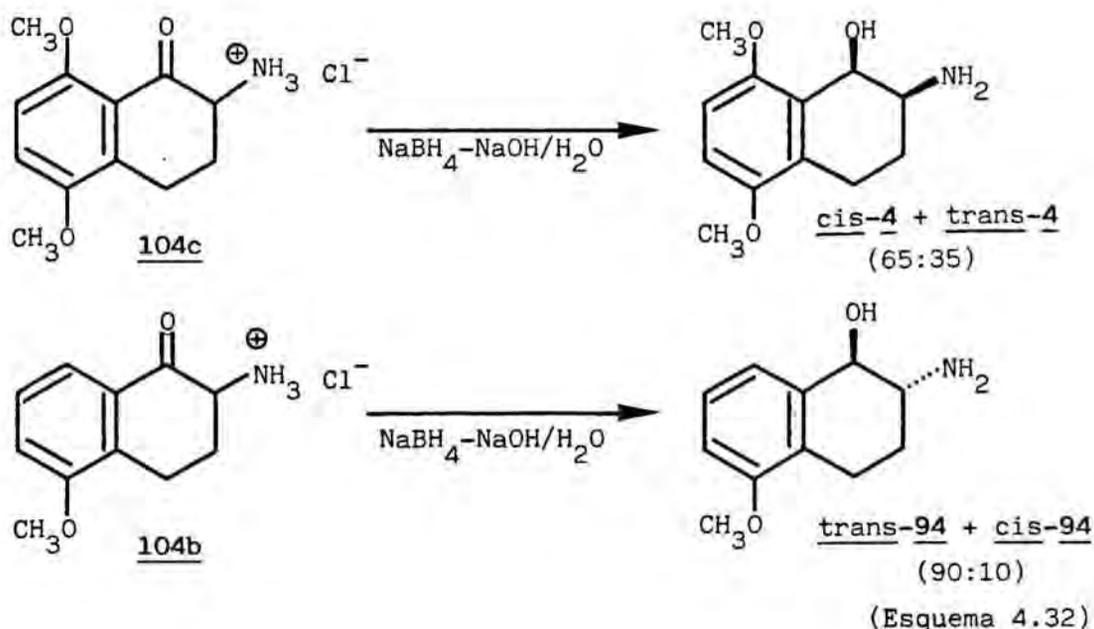


Por otra parte, la reducción con borohidruro sódico del hidrocloreto 104c, obtenido por hidrólisis ácida de la 2-acetamidotetralona 101c (Esquema 4.31), condujo a resultados semejantes. Así, el tratamiento de 104c en condiciones



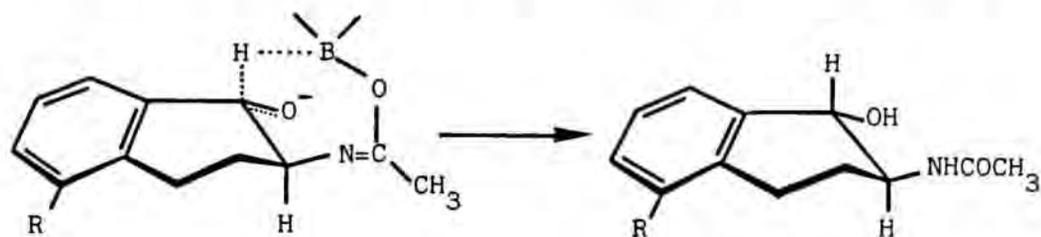
experimentales idénticas a las empleadas para la reducción del análogo monometoxilado 104b dio lugar a una mezcla de aminoalcoholes *cis*-4 y *trans*-4 en una proporción relativa de 65:35, según la integración de las señales correspondientes al protón de la posición bencílica en el espectro de ¹HRMN del crudo de reacción (Esquema 4.32).

Al igual que en la reducción de la acetamidotetralo-



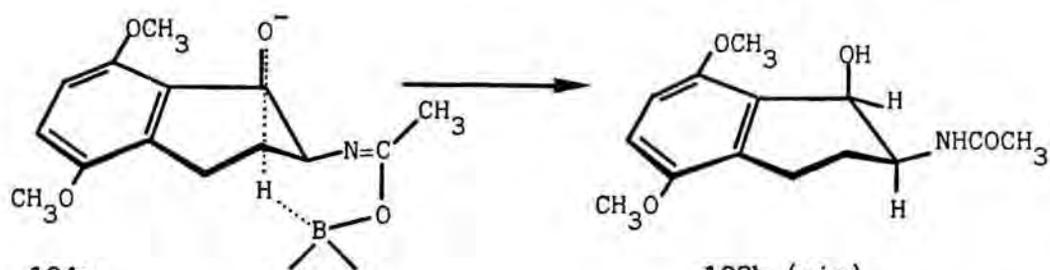
na 101c, la presencia de un grupo metoxilo sobre la posición 8 del hidrocloreuro 104c conduce, mayoritariamente, al producto de estereoquímica opuesta a la habitual en este tipo de reacciones. Ello puede racionalizarse si aceptamos que la reducción del grupo carbonilo en las 2-amino o 2-acetamidotetralonas sigue el denominado "control por desarrollo de productos"¹⁶⁴, según el cual el estado de transición más estable del proceso muestra una geometría semejante a la del producto final. De este modo, tanto la reducción de 101b como de 104b conduce mayoritariamente a los correspondientes productos de estereoquímica OH/NHR *trans*, en cuya conformación más estable los grupos amino e hidroxilo adoptan una disposición pseudoecuatorial. Por el contrario, en los productos de reducción de 101c y 104c la presencia de un grupo metoxilo en disposición "peri" desestabiliza la conformación OH/NHR *trans*-diecuatorial, tal y como hemos indicado anteriormente. En estas condiciones, los isómeros mayoritarios son los de estereoquímica OH/NHR *cis*, en cuya conformación más estable no hay posibilidad de interacción entre los grupos OH y OCH₃. En el caso de las acetamidotetralonas 104, tal interpretación no descarta la formación de un complejo entre el grupo acetamido y el agente reductor, según se in-

dica en el Esquema 4.33. Así, mientras que en 104a y 104b



104a : R = H
104b : R = OCH₃

102a : R = H
102b : R = OCH₃
trans (mayoritario)



104c

102b (cis)
 mayoritario
 (Esquema 4.33)

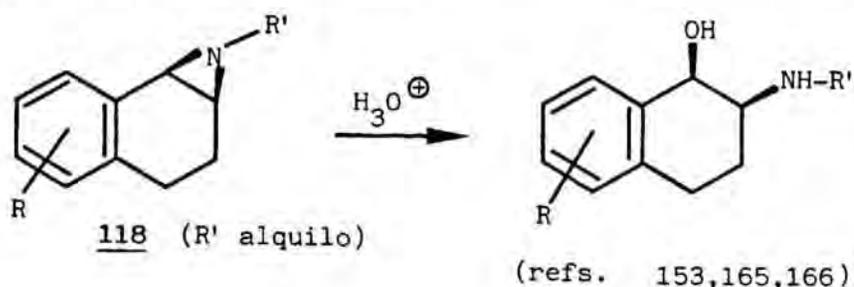
la reducción tendría lugar por el mismo lado en el que se encuentra el grupo acetamido, en 104c el ataque del complejo reductor transcurriría por el lado contrario al ocupado por dicha agrupación.

4.6. Síntesis de *cis*-2-amino-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftoles

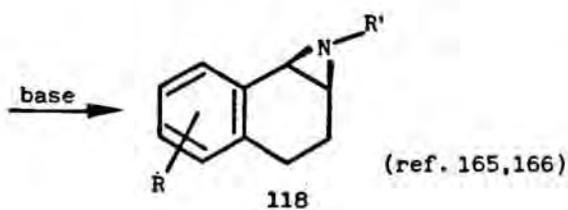
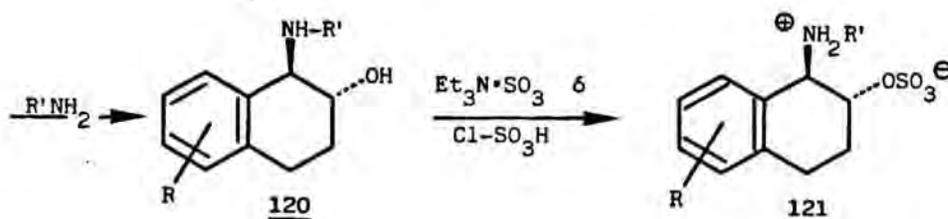
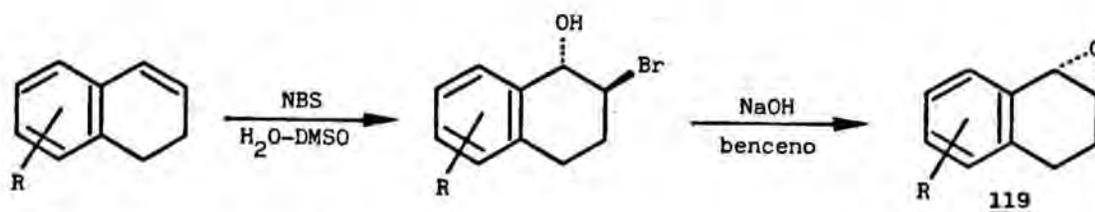
Como ya hemos indicado en el apartado anterior, las vías sintéticas empleadas para la obtención de 2-aminotetrahydro-1-naftoles conducen de modo estereoselectivo, salvo en casos excepcionales, a los correspondientes isómeros *trans*. No obstante, para la elaboración de aminotetrahidronaftoles de estereoquímica *cis* se han desarrollado diversos métodos sintéticos, algunos de los cuales pasamos a exponer brevemente.

4.6.1. Apertura de aziridinas en medio ácido

La apertura en medio ácido de 1,2-alkilimino-1,2,3,4-tetrahidronaftalenos, de fórmula general 118, constituye una aproximación sintética de carácter general para la elaboración de sistemas de *cis*-2-aminotetrahidro-1-naftoles diversamente sustituidos con grupos alquilo sobre el átomo de nitrógeno^{153,165,166}.



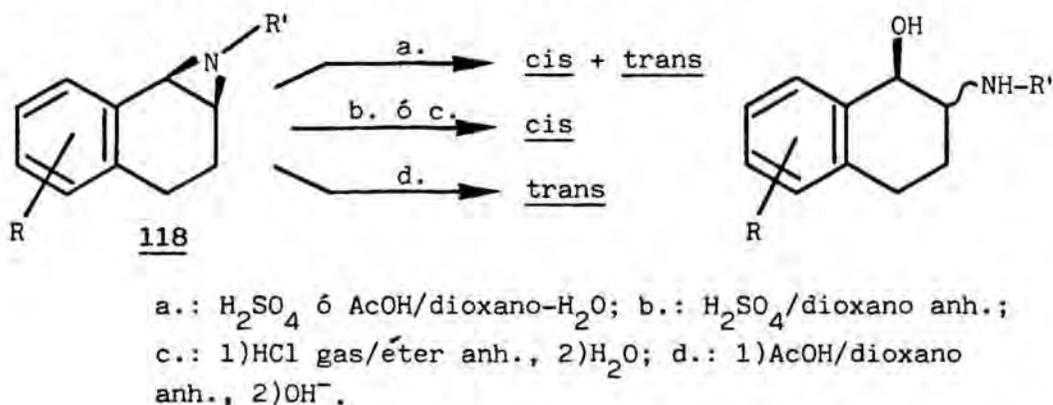
La preparación de las aziridinas 118 implica la apertura regio y estereoselectiva de los epóxidos 119 con una amina adecuada, lo que conduce a los aminotetrahidronaftoles 120, precursores de las aziridinas 118 a través del sulfato intermedio 121 y tratamiento final de éste en medio básico^{165,166}.



R'	Rend. (%)
tBu	90
iPr	50
Et	25
Me	8

Como puede observarse, el rendimiento de la reacción de desplazamiento intramolecular del grupo sulfato en 121 por parte del grupo amino para dar lugar a 118 está íntimamente ligado a la naturaleza del sustituyente sobre el átomo de nitrógeno. Así, los rendimientos crecen paralelamente con el volumen del radical, lo que se ha justificado como resultado de la menor tendencia a la sulfatación mostrada por el grupo amino cuando éste se encuentra sustituido con radicales voluminosos. La sulfatación del grupo amino impediría la formación de la aziridina 118.

Por otra parte, la estereoselectividad de la apertura de las aziridinas 118 en medio ácido parece depender drásticamente de las condiciones de reacción así como del carácter electrónico de los sustituyentes sobre el anillo aromático, el volumen del radical R' sobre el átomo de nitrógeno o la naturaleza del ácido empleado (Esquema 4.34).

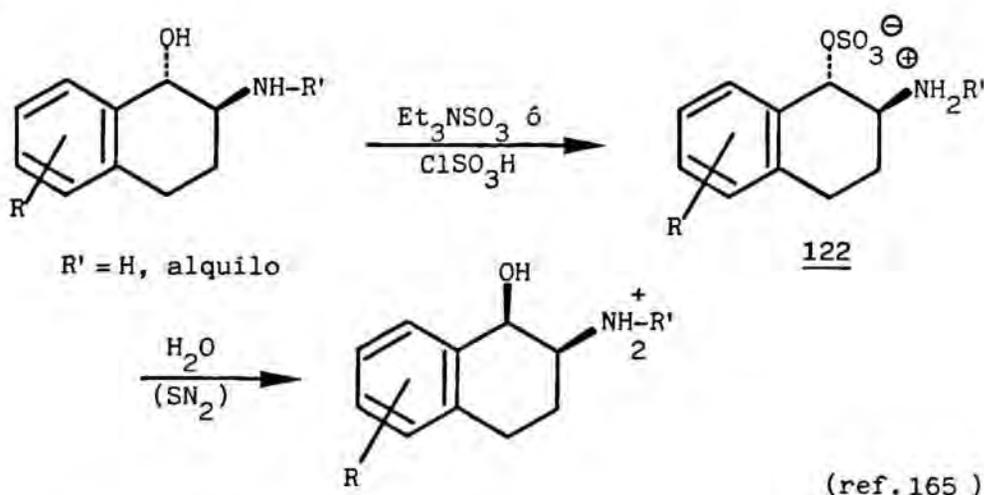


(Esquema 4.34)

En conclusión, aunque la apertura de aziridinas en medio ácido representa un método adecuado para la síntesis de *N*-alquilaminotetrahidronaftoles de estereoquímica *cis*, las limitaciones impuestas por la necesidad de grupos alquilo voluminosos sobre el átomo de nitrógeno en las aziridinas 118 no hacen factible la extensión de este método sintético a los aminoalcoholes *cis*-4, *cis*-94 y *cis*-96.

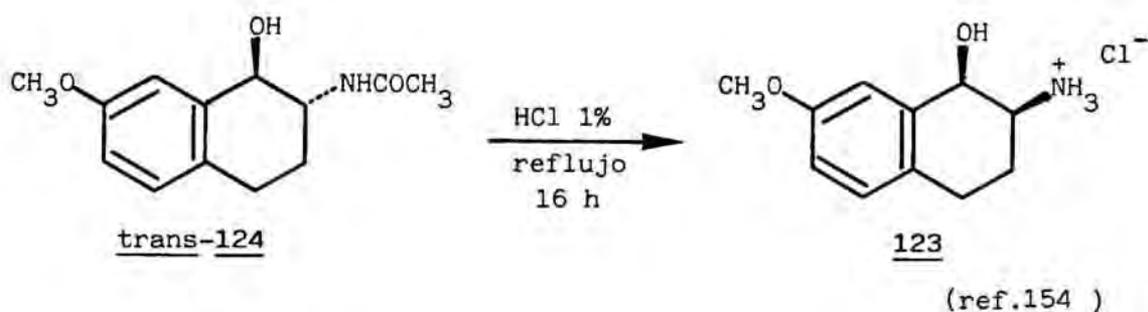
4.6.2. Isomerización de acetamidoalcoholes de estereoquímica *trans*

Entre los métodos de isomerización descritos en la literatura química para *trans*-2-aminotetrahidro-1-naftoles a sus correspondientes isómeros *cis* se encuentra la hidrólisis, acompañada de inversión de configuración, de los sulfatos de 2-aminotetrahidro-1-naftilo, de fórmula general 122¹⁶⁵.

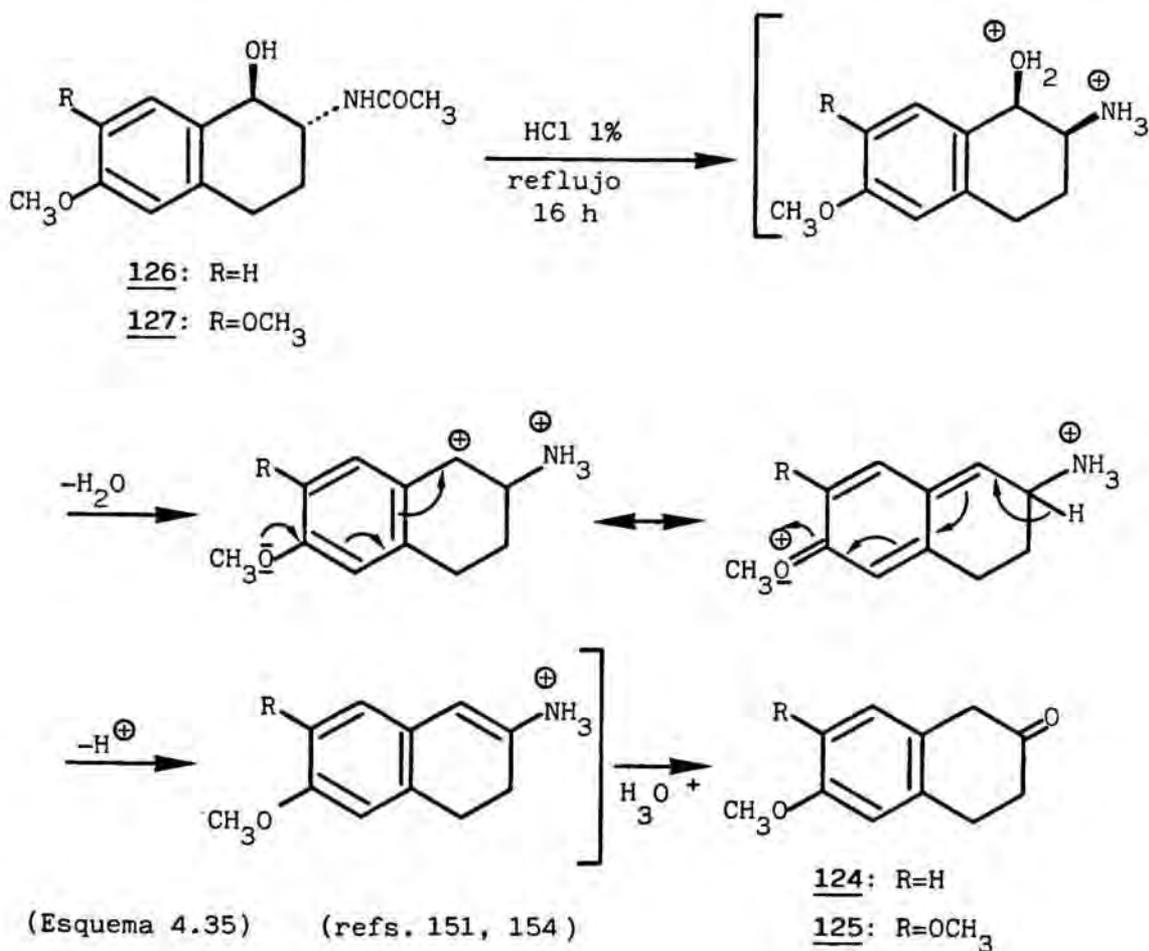


A diferencia de la apertura de aziridinas en medio ácido, este procedimiento permite la obtención de aminoalcoholes *cis* en los que el grupo amino no se encuentra sustituido. Sin embargo, la gran mayoría de los procesos de isomerización que se han aplicado con éxito sobre esta clase de aminoalcoholes tienen lugar a través de sus derivados acilados sobre el átomo de nitrógeno, por tratamiento de los mismos en medio ácido, de acuerdo con lo expuesto en el apartado 2.4.1.b de la presente Tesis. En este contexto, se encuentra descrita la preparación del *cis*-2-amino-7-metoxitetralol 123 por tratamiento con ácido clorhídrico al 1% a la temperatura de reflujo durante tiempos prolongados del acetamidotetralol *trans*-124¹⁵⁴.

Una limitación inherente a este tipo de isomerizaciones lo constituye la pérdida del grupo hidroxilo de la po-



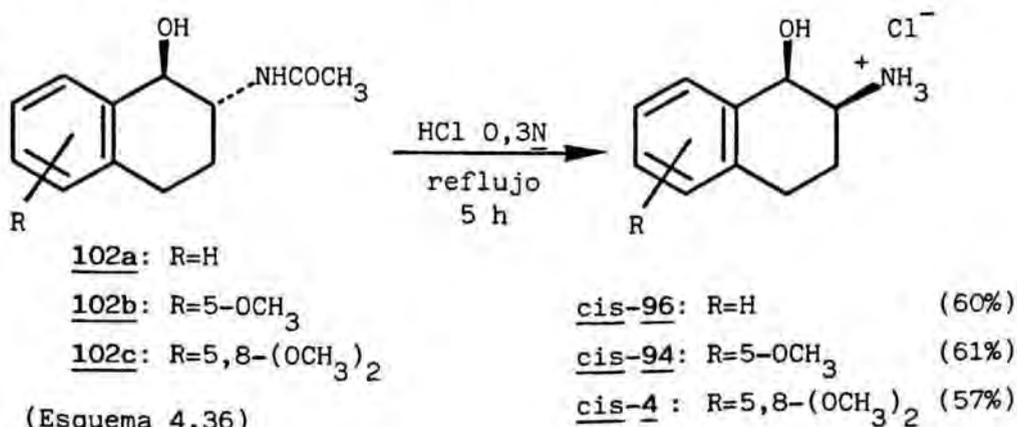
sición benfílica en el medio ácido de la reacción para dar lugar a una enamina intermedia cuya hidrólisis ácida posterior conduce a sistemas de 2-tetralona^{151,154}. Dicho proceso se encuentra favorecido por la presencia sobre el anillo aromático de grupos capaces de estabilizar el carbocación benfílico formado inicialmente. Tal es el caso de los acetami-



dotetraloles *trans*-126 y *trans*-127, cuya hidrólisis ácida conduce a las tetralonas 124 y 125 como productos exclusivos de la reacción, proceso favorecido por la presencia de un grupo metoxilo en posición 6 (Esquema 4.35).

Si bien en los aminoalcoholes 94 y 96 no se halla presente ningún grupo metoxilo en disposición adecuada para la estabilización de un carbocatión bencílico, no ocurre así en el aminoalcohol 4, en el que uno de sus grupos metoxilo se encuentra en *orto* con respecto a la posición bencílica. Sin embargo, de acuerdo con lo indicado anteriormente en relación al efecto estabilizador de carbocationes bencílicos por parte del radical 2,5-dimetoxifenilo (véase apartado 3.2.1.2), es de esperar que los procesos hidrolíticos de este tipo no sean favorables. Por ello, optamos por la hidrólisis ácida de los 2-acetamidotetraloles *trans*-102a, 102b y 102c como método de elección para la obtención de los aminoalcoholes 96, 94 y 4, respectivamente, de estereoquímica *cis*.

Como era previsible, el tratamiento de los acetamidoalcoholes *trans*-102 con ácido clorhídrico 0,3N a la temperatura de reflujo durante 5 horas condujo, en todos los casos, a los correspondientes aminoalcoholes de estereoquímica *cis*, no detectándose la presencia de tetralonas procedentes de los procesos hidrolíticos anteriormente comentados (Esquema 4.36).



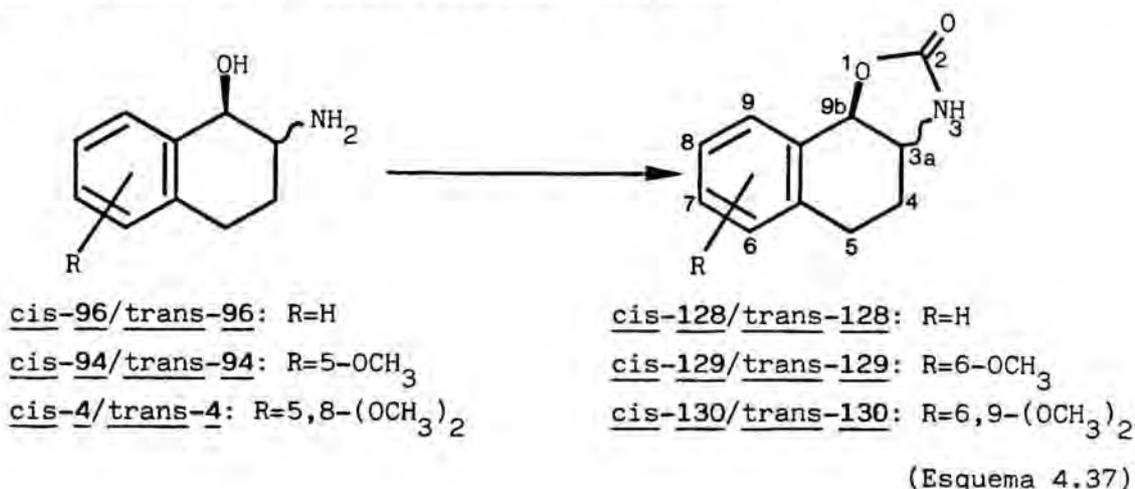
Los aminoalcoholes *cis*-94 y *cis*-96 fueron identificados por sus datos espectroscópicos, en particular la magnitud de la constante de acoplamiento C^1H-C^2H así como el desplazamiento químico del protón de la posición bencílica. Así, a 4,55 ppm es observable un doblete de constante de acoplamiento $J=3,2$ Hz (en *cis*-94) y $J=3,6$ Hz (en *cis*-96), indicativa de una disposición sesgada entre los protones de las posiciones 1 y 2, tal y como se comentará detalladamente en el apartado 4.9. Por su parte, el aminoalcohol *cis*-4 obtenido mediante este procedimiento resultó idéntico al obtenido por hidrólisis alcalina del acetamidoalcohol *cis*-102c y de 117, según se ha indicado en el apartado 4.5.2.

Al igual que en los isómeros *trans*, la confirmación inequívoca de la estereoquímica *cis* propuesta para estos aminoalcoholes se ha llevado a cabo mediante el estudio espectroscópico de sus derivados de tipo 2-oxazolidinona, tal y como discutiremos a continuación.

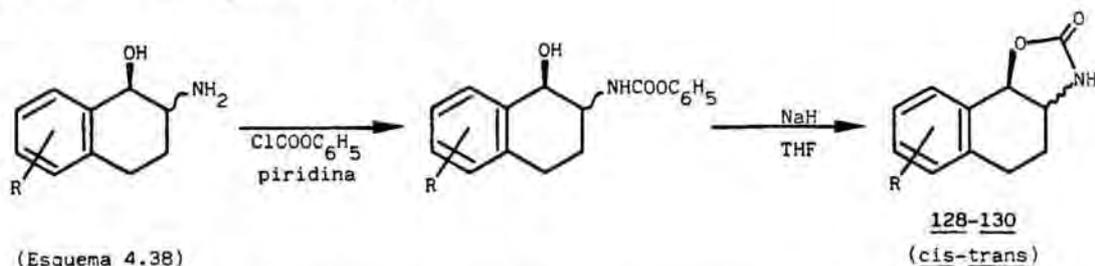
4.7. Confirmación de la estereoquímica de los aminoalcoholes *cis* y *trans*-4, 94 y 96. Formación de tetrahidronafto [2,1-*d*]oxazol-2-onas

Como hemos indicado anteriormente, la asignación de la estereoquímica *cis/trans* en sistemas de 2-aminotetrahidro-1-naftol se lleva a cabo, por lo general, a partir del desplazamiento químico del protón de la posición bencílica, así como de la magnitud de la constante de acoplamiento $C^1H-C^2H^{163}$. Sin embargo, los valores observados para dicha constante de acoplamiento en el par de aminoalcoholes 4 no hicieron posible su asignación estereoquímica de un modo inambiguo (véase apartado 4.5.2). Puesto que la seguridad en el conocimiento de la estereoquímica resulta de importancia capital desde un punto de vista farmacológico, centramos nuestra atención en el desarrollo de un método alternativo e independiente del anterior que permitiera llevar a cabo la asignación estereoquímica en este tipo de sistemas.

Ya que la magnitud de la constante de acoplamiento entre los protones C^1H-C^2H puede depender de la conformación de semisilla adoptada por la porción saturada del sistema de tetralina, se hace necesaria la introducción sobre el mismo de elementos de restricción conformacional capaces de fijar, total o parcialmente, la disposición relativa de los protones considerados. En este contexto, nos propusimos la síntesis y el estudio estereoquímico de los derivados *cis* y *trans*-128 a 130, resultantes de la incorporación de los grupos hidroxilo y amino de los aminoalcoholes precursores en un sistema de 2-oxazolidinona (Esquema 4.37).



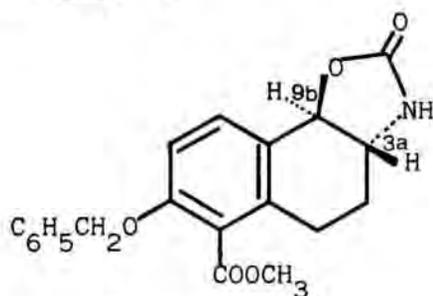
La síntesis de los seis compuestos *cis* y *trans*-128-130 se ha llevado a cabo en todos los casos a partir del correspondiente aminoalcohol *cis* o *trans*, isoméricamente puro, por tratamiento del mismo con cloroformiato de fenilo en piridina seguido de ciclación en medio básico del uretano intermedio (Esquema 4.38).



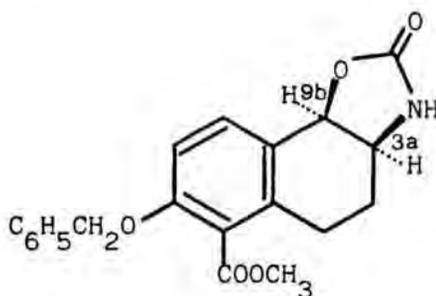
Las condiciones básicas requeridas para las transformaciones indicadas no hacen presumible que tenga lugar un

proceso de inversión estereoquímica en ninguna de las etapas.

En la literatura química existe solamente un ejemplo en el que se describen derivados de la tetrahidronafto[2,1-d]oxazol-2-ona con su asignación estereoquímica, como derivados de *cis* y *trans*-2-amino-1-tetraloles. En dicho ejemplo, la relación *cis* o *trans* O/N se pone de manifiesto en el distinto desplazamiento químico de los protones de las posiciones 9b y 3a, así como en la magnitud de la constante de acoplamiento entre los mismos en cada uno de los derivados tricíclicos 131¹⁶⁷.



trans-131



cis-131

(ref. 167)

Como puede observarse en la Tabla 4.2, los valores hallados para las oxazolidinonas *cis* y *trans*- 128-130 son concordantes con los descritos en la literatura y prácticamente independientes de la disposición y número de grupos metoxilo sobre el anillo aromático. Así, en los isómeros *trans*, el desplazamiento químico del protón de la posición 9b se encuentra comprendido entre $5,10 \pm 0,03$ ppm mientras que el protón de la posición 3a resuena a $3,71 \pm 0,06$ ppm, siendo la magnitud de la constante de acoplamiento entre ambos de $10,9 \pm 0,37$ Hz. Análogamente, en los isómeros *cis*, los desplazamientos químicos observados para dichos protones se encuentran comprendidos entre $5,67 \pm 0,16$ ppm para $C^{9b}H$ y $4,23 \pm 0,05$ ppm para $C^{3a}H$, siendo la magnitud de la constante de acoplamiento entre ambos de $8,2 \pm 0,12$ Hz. Como es lógico, la validez de este método de confirmación de la estereoquímica para los 2-aminotetrahydro-1-naftoles requiere que las

Tabla 4.2: Datos de $^1\text{HRMN}$ de los compuestos cis y trans-128-130

Compuesto	R	δ (ppm)			J^*	$C^{9b}H$ $\Delta\delta^\#$	$C^{3a}H$ $\Delta\delta^\#$	ΔJ (Hz)**
		$C^{9b}H$	$C^{3a}H$					
<u>cis-128</u>	H	5,60	4,28	8,0	0,52	0,62	-3,2	
<u>trans-128</u>		5,08	3,66	11,2				
<u>cis-129</u>	6-OCH ₃	5,53	4,16	8,3	0,45	0,49	-2,9	
<u>trans-129</u>		5,08	3,67	11,2				
<u>cis-130</u>	6,9-(OCH ₃) ₂	5,90	4,26	8,2	0,76	0,46	-2,2	
<u>trans-130</u>		5,14	3,80	10,4				
<u>cis-131</u>	(ref. 167)	5,52	4,20	8,0	0,54	0,50	-3,5	
<u>trans-131</u>		4,98	3,70	11,5				

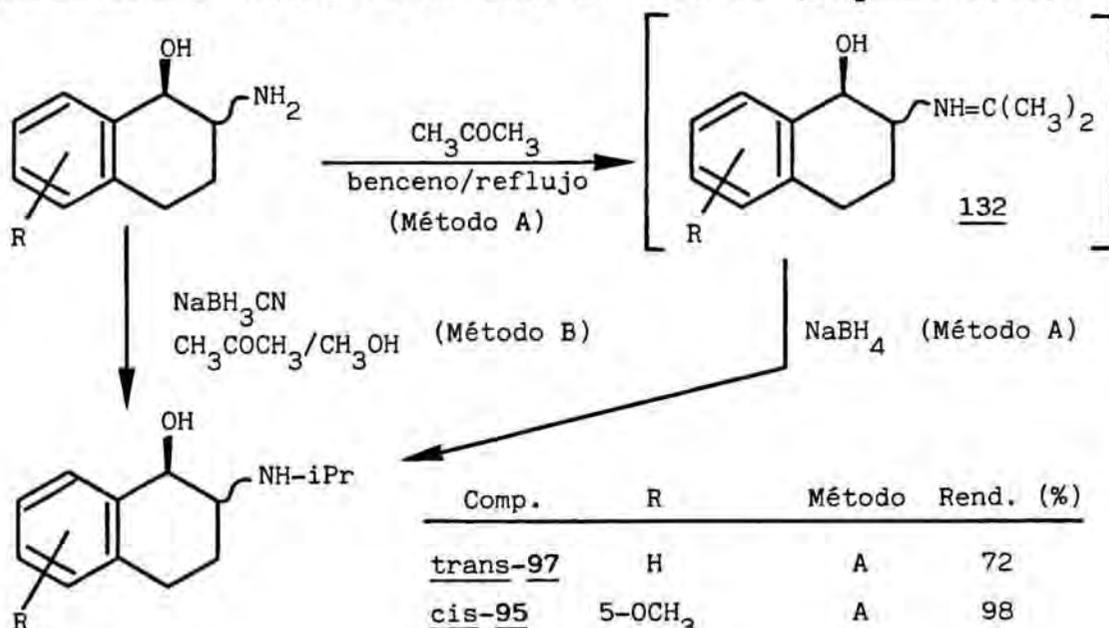
* Constante de acoplamiento entre $C^{9b}H$ y $C^{3a}H$
$\Delta\delta = \delta_{\text{cis}} - \delta_{\text{trans}}$ ** $\Delta J = J_{\text{cis}} - J_{\text{trans}}$

Asignaciones efectuadas en los derivados tricíclicos 128-130, basadas en las moléculas modelo 131, sean correctas. En este sentido, en un trabajo paralelo¹⁶⁸ hemos procedido a un estudio estereoquímico y conformacional de las mencionadas oxazolidin-2-onas, lo que ha permitido confirmar de modo independiente las anteriores asignaciones.

A la vista de las diferencias significativas observadas en los espectros de $^1\text{HRMN}$ de las *cis* y *trans*-tetrahydro [2,1-*d*]oxazol-2-onas 128-130 podemos concluir que la conversión de 2-aminotetrahydro-1-naftoles en sus correspondientes derivados tricíclicos de tipo oxazolidin-2-ona constituye un procedimiento adecuado para la asignación estereoquímica de los mismos. Por otra parte, puesto que las diferencias observadas son independientes del número y disposición de los sustituyentes sobre el anillo aromático, este método de asignación estereoquímica alcanza una relevancia especial en aquellos aminotetrahydro-1-naftoles cuyo equilibrio conformacional impide su asignación directa por $^1\text{HRMN}$, como es el caso de trans-4.

4.8. Síntesis de los *N*-isopropilaminoalcoholes *cis* y *trans*-5, 95 y 97

La preparación de los isopropilaminoalcoholes *cis* y *trans*-5, 95 y 97, último de los objetivos sintéticos de la presente Tesis, se planteó inicialmente de acuerdo con el procedimiento clásico de alquilación reductiva en dos etapas, consistente en el tratamiento de los aminoalcoholes precursores con acetona en el seno de benceno, aislamiento de la imina intermedia y reducción posterior de la misma con borohidruro sódico en el seno de metanol (Esquema 4.39).



(Esquema 4.39)

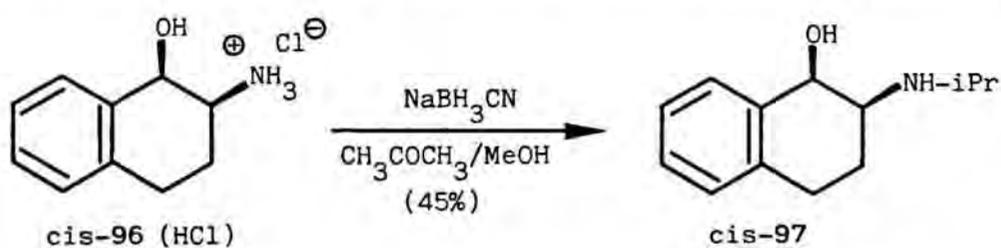
*A partir del hidrocloreuro

Comp.	R	Método	Rend. (%)
<u>trans-97</u>	H	A	72
<u>cis-95</u>	5-OCH ₃	A	98
<u>trans-95</u>	5-OCH ₃	A	98
<u>cis-5</u>	5,8-(OCH ₃) ₂	B	68
<u>trans-5</u>	5,8-(OCH ₃) ₂	B	75
<u>cis-97</u>	H	B*	45

No obstante, este procedimiento resultó de utilidad tan sólo para la preparación de los isopropilaminoalcoholes *cis* y *trans*-95 y *trans*-97, que pudieron obtenerse de este modo con excelentes rendimientos. Por el contrario, la isopropilación de los aminoalcoholes *cis* y *trans*-4 en las condiciones anteriormente indicadas condujo, en todos los ensayos efectuados, a los isopropilaminoalcoholes *cis* y *trans*-5 parcialmente contaminados con el aminoalcohol 4 de partida,

lo que hemos atribuído a la formación incompleta de la imina intermedia 132 en las condiciones empleadas. A la vista de estos inconvenientes, optamos por el empleo de un método alternativo de alquilación reductiva en una sola etapa, consistente en el empleo de acetona y cianoborohidruro sódico en el seno de metanol¹⁶⁹, condiciones en las que tiene lugar la reducción simultánea de la imina 132 en el medio de reacción. De este modo, pudieron obtenerse los isopropilaminoalcoholes *cis*-5 y *trans*-5 libres de los aminoalcoholes de partida 4.

En cuanto a la isopropilación del aminoalcohol *cis*-96, la principal dificultad la constituyó su extrema inestabilidad en forma de base, lo que impidió su manipulación como tal. En consecuencia, optamos por llevar a cabo la reacción de isopropilación sobre el correspondiente hidrocloreto, por tratamiento del mismo con acetona en el seno de metanol y en presencia de cianoborohidruro sódico¹⁷⁰. En estas condiciones, tiene lugar la liberación del hidrocloreto en el medio alcalino de la reacción, por lo que es posible la formación y reducción simultánea de la imina intermedia (Esquema 4.40).



(Esquema 4.40)

No obstante, el rendimiento alcanzado mediante este procedimiento fue sensiblemente inferior al de las reacciones de isopropilación anteriormente comentadas.

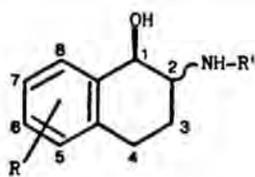
Los isopropilaminoalcoholes cuya preparación acabamos de describir fueron caracterizados por sus datos espectroscópicos, destacando como señales más significativas las correspondientes a los grupos metilo del radical isopropilo, observables en todos los casos en forma de doble doblete como corresponde al carácter diastereotópico de los mismos. Por

otra parte, tanto el desplazamiento químico del protón de la posición bencílica como la magnitud de la constante de acoplamiento C^1H-C^2H son concordantes con los valores esperados para este tipo de sistemas, si bien en el isopropilaminoalcohol *trans-5*, la magnitud relativamente baja de $J_{C^1H-C^2H}$ (6,2 Hz) indica, al igual que en el aminoalcohol precursor *trans-4*, la existencia de una elevada proporción del conformero en el que la disposición de los grupos hidroxilo e isopropilamino es diaxial.

4.9. Estudio conformacional de los 2-aminotetrahidro-1-naftoles

A pesar de que el número de conformaciones límite en los aminotetrahidronaftoles es muy inferior al que presentan las moléculas de cadena abierta, resulta todavía posible un cierto grado de flexibilidad conformacional a nivel de la porción cicloalifática de dichos sistemas. Así, debido a la existencia de dos mínimos de energía, correspondientes a otras tantas conformaciones de semisilla, cada uno de los aminotetrales *cis* o *trans* podrá adoptar dos conformaciones límite no equivalentes en lo que respecta a la disposición espacial relativa de los grupos hidroxilo, amino y del anillo aromático. En este sentido, el estudio de la conformación más estable de las moléculas sintetizadas adquiere una especial relevancia como etapa previa para el establecimiento de las relaciones estructura-actividad ya que, cuanto más abundante sea una determinada conformación, mayor será la probabilidad de que la acción farmacológica que pueda manifestar un compuesto sea debida a una asociación del conformero mayoritario con el receptor.

El estudio de la conformación mayoritaria de los aminotetrales *cis* y *trans-4,5,94,95,96* y *97* se ha llevado a cabo mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear. En la Tabla 4.3 se indican los datos relativos al desplazamiento químico de los protones C^1H y C^2H , así como la magni-

Datos de $^1\text{HRMN}$ de los aminotetraloles sintetizados (bases e hidrocloruros)


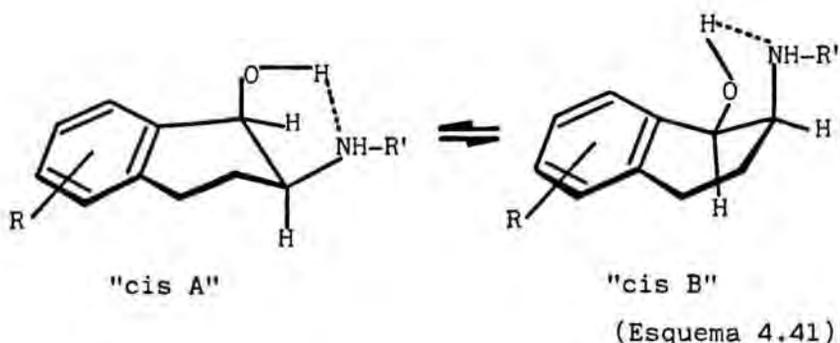
Compuesto	R	R'	Bases ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$)			Hidrocloruros (D_2O)		
			$\delta \text{C}^1\text{H}$	$\delta \text{C}^2\text{H}$	$J_{\text{C}^1\text{H}-\text{C}^2\text{H}}$	$\delta \text{C}^1\text{H}$	$\delta \text{C}^2\text{H}$	$J_{\text{C}^1\text{H}-\text{C}^2\text{H}}$
<u>cis-4</u>	5,8-(OCH_3) ₂	H	4,87	2,92	3,9* ($J' = 0,9$)#	4,87	3,28	3,6 ($J' = 1,3$)#
<u>cis-5</u>	5,8-(OCH_3) ₂	i-Pr	4,92	3,07	3,6 ($J' = 1,0$)#	4,98	3,38	3,5 ($J' = 1,3$)#
<u>cis-94</u>	5- OCH_3	H	4,55	3,03	3,2	4,86	3,62	4,0
<u>cis-95</u>	5- OCH_3	i-Pr	4,57	3,04	4,0	4,96	3,70	3,2
<u>cis-96</u>	H	H	4,55	3,02	3,6	4,90	3,66	3,9
<u>cis-97</u>	H	i-Pr	4,60	3,06	4,1	4,87	3,68	3,7
<u>trans-4</u>	5,8-(OCH_3) ₂	H	4,68	3,17	7,2**	4,89	3,48	5,4
<u>trans-5</u>	5,8-(OCH_3) ₂	i-Pr	4,76	3,05	6,2	4,89	3,41	5,8
<u>trans-94</u>	5- OCH_3	H	4,33	2,88	8,6	4,80	3,41	9,1
<u>trans-95</u>	5- OCH_3	i-Pr	4,30	2,68	8,9	4,86	3,42	9,2
<u>trans-96</u>	H	H	4,33	2,78	8,3	4,84	3,46	9,5
<u>trans-97</u>	H	i-Pr	4,37	2,76	9,1	4,85	3,43	9,4

* Valores inalterados al registrar el espectro en $\text{DMSO-d}_6 + \text{TFA}$ (Apartado 4.5.2).
 ** Valores en DMSO-d_6 : $J = 3,5$ Hz; $\text{DMSO-d}_6 + \text{TFA}$: $J = 6,4$ Hz (Apartado 4.5.2).
 # Acoplamiento a larga distancia (en W) con C^3H_e .

TABLA 4.3

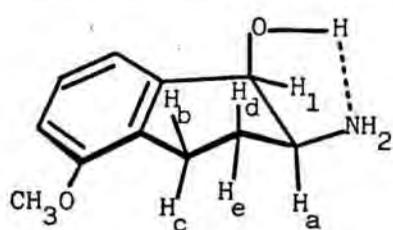
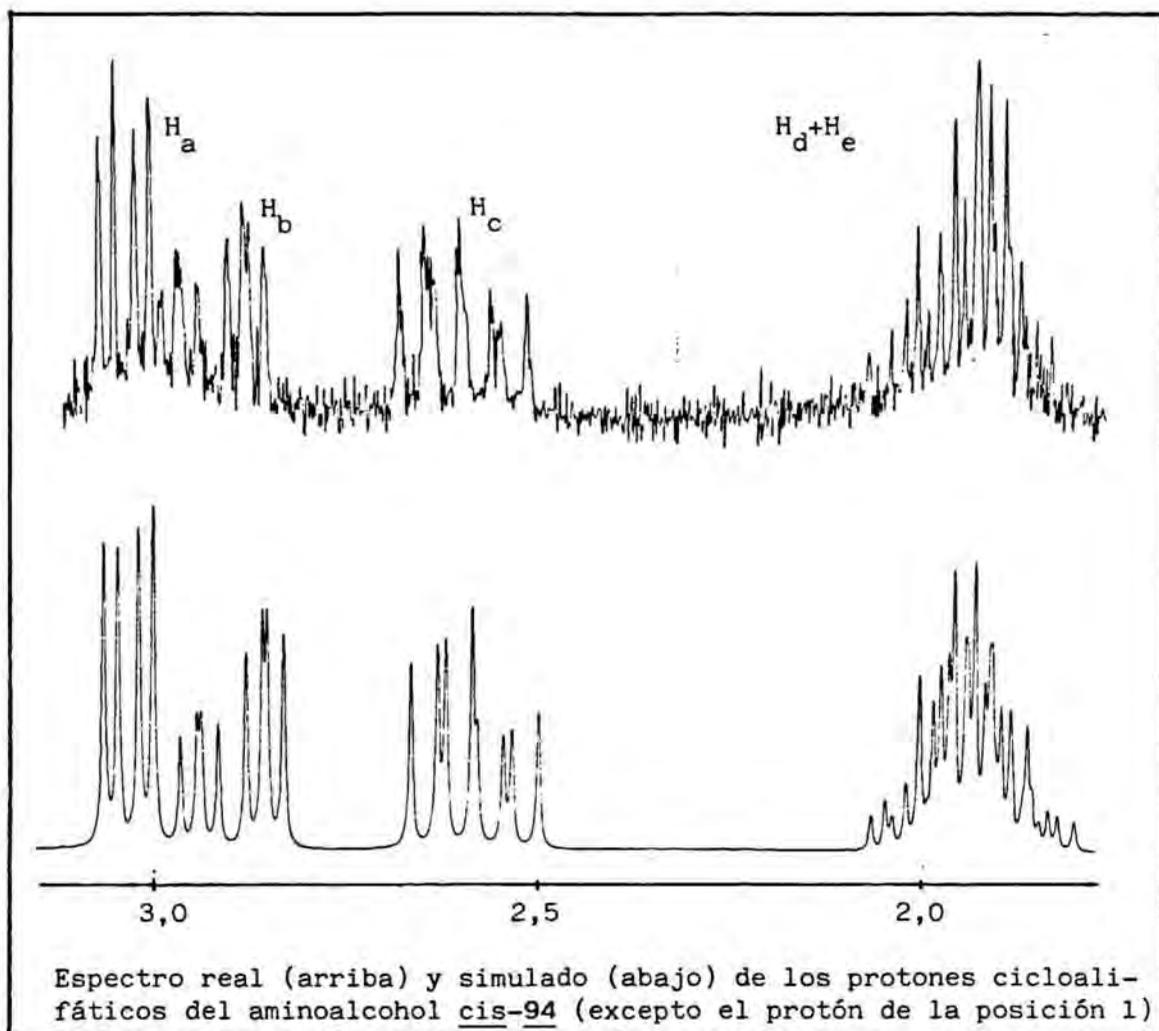
tud de la constante de acoplamiento entre ambos, tanto en las bases como en los hidrocloruros.

En lo que respecta a los aminoalcoholes de estereoquímica *cis*, la observación de modelos moleculares permite predecir dos conformaciones de semisilla límite para la porción cicloalifática del sistema de tetralina (Esquema 4.41). En ambas conformaciones, estabilizadas por la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares, los protones de las posiciones 1 y 2 guardan una disposición relativa sesgada, por lo que es de esperar una constante de acoplamiento pequeña entre ambos, de tipo axial-ecuatorial. En efecto, en la Tabla 4.3 puede observarse que, tanto en las bases como en los hidrocloruros, las magnitudes de dichas constantes están comprendidas entre 3 y 4 Hz.



La determinación de la conformación mayoritaria en los isómeros *cis* pudo llevarse a cabo a partir de la magnitud de las constantes de acoplamiento para el protón de la posición 2. Así, mientras que en el conformero "*cis-A*" la magnitud de una de las constantes de acoplamiento debe ser elevada, como correspondería a un acoplamiento *trans*-diaxial, en el conformero "*cis-B*" no es posible tal situación ya que todas las constantes de acoplamiento del protón C²H deben ser pequeñas (ecuatorial-axial o ecuatorial-ecuatorial). Tomando como molécula modelo el aminoalcohol *cis-94*, el análisis del sistema formado por los 5 protones cicloalifáticos C²H, C³H₂ y C⁴H₂ por medio del programa LAOCOON 3 permitió la determinación de todas y cada una de las constantes de acoplamiento de la porción cicloalifática de la molécula a partir del espectro simulado, idéntico al real (Figura 4.5).

Como puede observarse, el protón de la posición 2 (indicado como H_a en la Figura 4.5) muestra constantes de acoplamiento con los protones de la posición 3 de 10,4 y 3,2 Hz, lo que es indicativo de su disposición axial. Ello permite postular como conformación prácticamente exclusiva a temperatura ambiente para los aminoalcoholes *cis* aquella en la que el grupo hidroxilo adopta una disposición pseudoaxial, estabilizada por la formación de un enlace de hidrógeno intramoleculare con el grupo amino. En lo que respecta al aminoalcohol *cis-4*, las señales correspondientes a la porción cicloalifática del sistema de tetralina son prácticamente superponibles con las del análogo monometoxilado



El acoplamiento H_1-H_a se ha eliminado por irradiación selectiva sobre H_1

Protón	δ (ppm)	J (Hz)
H_1	4,55	$J_{1a}=3,2$
H_a	3,03	$J_{ad}=10,4$ $J_{ae}=3,2$
H_b	2,91	$J_{bc}=-18,1$ $J_{bd}=5,9$ $J_{be}=4,3$
H_c	2,57	$J_{cd}=10,1$ $J_{ce}=6,8$
H_d	1,92	$J_{de}=-13,0$
H_e	1,84	---

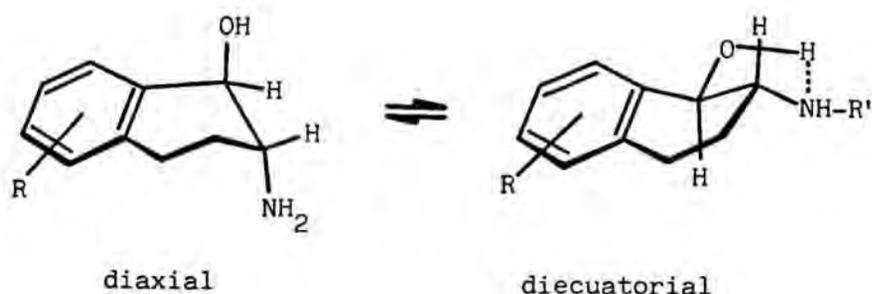
Figura 4.5

cis-94, por lo que cabe suponer que ambos aminoalcoholes muestran en disolución una conformación prácticamente idéntica. Por otra parte, la disposición pseudoaxial del grupo hidroxilo en *cis*-4 permite evitar una interacción de tipo "peri" con el grupo metoxilo de la posición 8, por lo que puede considerarse que en los aminotetraloles 5,8-dimetoxilados de estereoquímica *cis* la conformación indicada está prácticamente "congelada", con barreras rotacionales elevadas. Un dato a favor de esta hipótesis es que, tanto en *cis*-4 como en el derivado *N*-isopropilado *cis*-5, puede observarse un acoplamiento a larga distancia (en "W") entre los protones de las posiciones C¹H y C³H_e, lo que indica la disposición ecuatorial del primero.

En cuanto a los hidroclouros, a excepción del desapantallamiento de los protones de las posiciones 1 y 2, no se observan cambios significativos con respecto a las bases, por lo que podemos suponer la existencia, a temperatura ambiente, de una conformación prácticamente idéntica a la de éstas. Así, la magnitud de las constantes de acoplamiento observadas para los protones cicloalfáticos en los hidroclouros de *cis*-4,5,94 y 95 son concordantes con la conformación diecuatorial postulada. Al igual que en las bases, la elevada magnitud de una de las constantes de acoplamiento del protón C²H indica su disposición pseudoaxial prácticamente exclusiva.

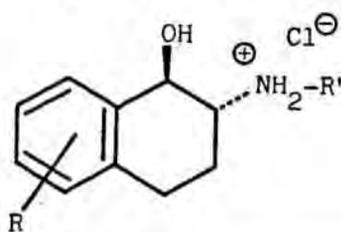
En los aminoalcoholes de estereoquímica *trans* también son posibles dos conformaciones de semisilla de energía mínima si bien, contrariamente a los aminoalcoholes *cis*, las diferencias entre ambas son más notables (Esquema 4.42). Así, mientras que en la conformación diecuatorial es posible la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular entre los grupos hidroxilo y amino, no ocurre así en la conformación diaxial, en la que en cambio se evitan las interacciones estéricas de tipo "peri" entre el grupo hidroxilo y el sustituyente de la posición 8 del sistema aromático.

Como en el caso anterior, la conformación preferida



(Esquema 4.42)

en los aminoalcoholes *trans* pudo determinarse a partir de los patrones de acoplamiento para el protón de la posición 2. Así, en los correspondientes hidroccloruros se observaron las siguientes constantes de acoplamiento para dicho protón (Tabla 4.4)



(TABLA 4.4)

Constantes de acoplamiento para el protón de la posición 2 en los hidroccloruros de los aminotetraoles *trans* (en D₂O)

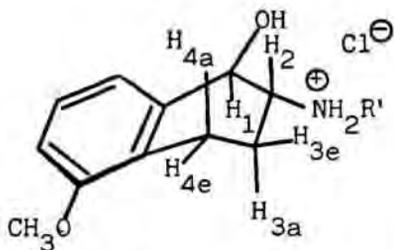
Compuesto (HCl)	R	R'	J(Hz)		
			C ² H/C ¹ H	C ² H/C ³ Ha	C ² H/C ³ He
<u>trans-4</u>	5,8-(OCH ₃) ₂	H	5,4	8,3	2,9
<u>trans-5</u>	5,8-(OCH ₃) ₂	i-Pr	5,8	9,3	3,0
<u>trans-94</u>	5-OCH ₃	H	9,1	12,1	3,1
<u>trans-95</u>	5-OCH ₃	i-Pr	9,2	12,1	3,2
<u>trans-96</u>	H	H	9,5	12,1	3,4
<u>trans-97</u>	H	i-Pr	9,4	12,2	3,5

Como puede observarse, a excepción de los aminoalcoholes *trans-4* y *trans-5*, los patrones de acoplamiento para el protón C²H en los restantes compuestos son prácticamente idénticos, lo que indica una conformación equivalente en todos los casos. La magnitud elevada (alrededor de 12 Hz) de una de las constantes de acoplamiento C²H-C³H es indicativa de

la disposición axial del protón considerado en los aminoalcoholes *trans*-94 a *trans*-97. Asimismo, la mayor resolución observada en los espectros de *trans*-94 y *trans*-95 permitió la determinación de las restantes constantes de acoplamiento del sistema cicloalifático, concordantes con la conformación propuesta (Tabla 4.5).

Constantes de acoplamiento de los protones cicloalifáticos en *trans*-94 y *trans*-95 (hidrocloruros en D₂O)

Protones	J(Hz)	
	<i>trans</i> - <u>94</u>	<i>trans</i> - <u>95</u>
H ₁ -H ₂	9,1	9,2
H ₂ -H _{3a}	12,1	12,1
H ₂ -H _{3e}	3,1	3,1
H _{3a} -H _{4a}	10,5	10,9
H _{3a} -H _{4e}	6,1	6,5
H _{3e} -H _{4e}	3,2	2,8
H _{3e} -H _{4a}	5,5	6,8
H _{4a} -H _{4e}	17,7	17,3



trans-94: R=H

trans-95: R=iPr

TABLA 4.5

De los datos expuestos podemos concluir que los hidrocloruros de los aminoalcoholes *trans*-94, *trans*-95, *trans*-96 y *trans*-97 en D₂O presentan como conformación exclusiva a temperatura ambiente la resultante de la disposición ecuatorial de los grupos hidroxilo y amino, estabilizada por la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular entre ambos. El único dato aparentemente contrario a una conformación de este tipo sería la magnitud relativamente baja de la constante de acoplamiento C¹H-C²H (alrededor de 9 Hz). No obstante, es conocido que tal magnitud no depende exclusivamente del ángulo diedro que forman los protones entre sí, sino que influyen en ella diversos parámetros moleculares, de entre los que

la electronegatividad de los sustituyentes parece ser el más importante. En este contexto, existen numerosos intentos de modificación de la ecuación de Karplus teniendo en cuenta dichos parámetros¹⁷¹. Así, el empleo de la modificación de Altona^{171c} permite calcular que una constante de acoplamiento de 9 Hz en un fragmento de etanolamina corresponde a un ángulo diedro aproximado de 160° . A pesar de las limitaciones que muestra esta modificación (la más importante de las cuales es la ausencia de factores de corrección relativos al enlace de hidrógeno intramolecular), el ángulo diedro estimado es concordante con el calculado por análisis de rayos X en aminotetraloles relacionados¹⁷².

En cuanto a las bases, si bien la superposición de las señales de C^2H con uno de los protones de la posición 4 no permite la determinación de las constantes de acoplamiento $C^2H-C^3H_2$, la magnitud de la constante de acoplamiento con C^1H es indicativa de una conformación mayoritaria análoga a la de los hidroccloruros. La existencia de enlaces de hidrógeno intramoleculares puede ponerse de manifiesto por espectroscopía de IR, donde se observan señales anchas alrededor de 3500 cm^{-1} .

Respecto a los aminoalcoholes *trans-4* y *trans-5*, la presencia de un grupo metoxilo en posición 8 desestabiliza en este caso la conformación "diecuatorial" como consecuencia de las fuertes interacciones de tipo "peri" entre dicho sustituyente y el grupo hidroxilo de la posición bencílica. Ello da lugar al establecimiento de un equilibrio entre dos conformaciones de semisilla de energía mínima, lo que se traduce en la magnitud anormalmente baja de las constantes de acoplamiento del protón de la posición 2 en comparación con los análogos desmetoxilados en la posición 8 (Tabla 4.4).

De acuerdo con los datos de la Tabla 4.3 y con lo indicado en el apartado 4.5.2, si tomamos como valor base para la constante de acoplamiento C^1H-C^2H en la conformación "diaxial" la observada para *trans-4* en DMSO- d_6 ($J_{-3,5}$ Hz) y como valor base para dicha constante en la conformación "di-

ecuatorial" la correspondiente al hidrocioruro del análogo monometoxilado *trans*-94 ($J_{9,1}$ Hz), puede calcularse de un modo aproximado una participación de alrededor del 40% de la conformación "diecuatorial" en los hidrocioruros de *trans*-4 y *trans*-5. Esta proporción es ligeramente superior en las bases (donde oscila alrededor del 60%), ya que en ellas los espectros de RMN se han registrado en $CDCl_3$, mucho menos polar que el D_2O , lo que refuerza el enlace de hidrógeno intramolecular.

Las asignaciones conformacionales propuestas han podido confirmarse, asimismo, por espectroscopía de ^{13}C RMN. De acuerdo con los resultados de Senda y col.¹⁷³, el átomo de carbono de la posición bencílica en sistemas de 1-tetraol sustituidos con un grupo hidroxilo en disposición pseudoaxial resuena a campos más altos que en sistemas en los que el grupo hidroxilo es pseudoecuatorial. Ello es concordante con el desplazamiento químico a campos más altos (alrededor de 8 ppm) mostrado por dicho carbono en los aminoalcoholes *cis* ($\delta C^1 \sim 66$ ppm) en comparación con sus isómeros *trans* ($\delta C^1 \sim 74$ ppm). De entre estos últimos, las únicas excepciones las encontramos en los derivados 5,8-dimetoxilados *trans*-4 y *trans*-5, cuyos carbonos bencílicos resuenan (en disolución de $DMSO-d_6$ y de $CDCl_3-CD_3OD$, respectivamente) unos 5 ppm a campos más altos que en los restantes aminoalcoholes *trans*, tal y como corresponde a su conformación mayoritaria de tipo "diaxial". No obstante, al registrar el espectro de *trans*-4 en disolución de CD_3OD se observa un desplazamiento a campos bajos para dicho carbono ($\delta C^1 = 72,6$) concordante con su disposición mayoritaria "diecuatorial" en estas condiciones, de acuerdo con lo indicado en el apartado 4.5.2.

5. VALORACION FARMACOLOGICA
Y DISCUSION DE RESULTADOS

5.1 Introducción.

Con la síntesis y estudio conformacional de los análogos de la metoxamina e isopropilmetoxamina indicados en los Capítulos precedentes y resumidos en la tabla 5.1 se ven alcanzados los objetivos químicos que nos habíamos propuesto al inicio de la presente Tesis. No obstante, como objetivo final de este trabajo nos planteábamos asimismo la valoración farmacológica en órgano aislado de los productos sintetizados, con objeto de aportar nuevos datos que permitan un conocimiento más profundo de los requisitos estereoquímicos y conformacionales de los receptores α y β adrenérgicos, lo que deberá conducir al establecimiento de relaciones estructura-actividad mejor fundamentadas.

Como es lógico, los ensayos farmacológicos a realizar sobre análogos conformacionalmente restringidos de moléculas flexibles deben orientarse hacia la evaluación de aquellas propiedades farmacológicas más características de la molécula modelo. En lo que respecta a la metoxamina, de acuerdo con lo indicado en el Capítulo 1 de la presente Tesis, se trata de un fármaco agonista α_1 adrenérgico des-

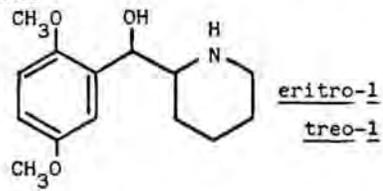
provisto de acción indirecta y con un cierto caracter bloqueador β -adrenérgico^{39,41}. Por otra parte, en sus derivados alquilados sobre el átomo de nitrógeno con grupos voluminosos (tales como la isopropilmetoxamina), se pierde el caracter agonista adrenérgico a la vez que aumenta ligeramente su caracter bloqueador, especialmente a nivel de los receptores β_2 ¹⁷⁴. A la vista de estas propiedades, los ensayos farmacológicos llevados a cabo sobre los análogos sintetizados han consistido en el estudio del agonismo α_1 adrenérgico (en conducto deferente de rata y/o en aorta de cobaya) y el antagonismo β_2 en tráquea de cobaya, de acuerdo con la metodología indicada en la Parte Experimental. Asimismo, con objeto de evaluar la posible selectividad frente al antagonismo β adrenérgico de las moléculas sintetizadas, se ha procedido a la valoración del antagonismo β_1 (en aurícula izquierda de cobaya) de aquellas moléculas que mostraron actividad bloqueadora β_2 manifiesta. En cuanto a los análogos carentes de grupos metoxilo, su relación con la efedrina ha permitido, en algunos casos, el estudio de su caracter adrenérgico indirecto, tal y como comentaremos más adelante. Por último, con objeto de disponer de datos comparables, se ha procedido asimismo a la valoración farmacológica de las moléculas patrón (metoxamina, isopropilmetoxamina y la aminotetralina 90a) según los ensayos anteriormente indicados.

5.2 Estudio del agonismo α adrenérgico.

La metoxamina es un agonista α_1 adrenérgico cuyo efecto predominante es la elevación de la presión sanguínea, debida en su totalidad a vasoconstricción¹⁷⁵. Aunque la metoxamina muestra *in vivo* la acción presora más potente y más prolongada dentro de los derivados de la 2,5-dimetoxifenetilamina, dicha actividad se conserva parcialmente tanto en el derivado carente del grupo metilo de la cadena lateral (133) como en los correspondientes N-metilderivados

Tabla 5.1 : Modificaciones moleculares llevadas a cabo sobre la metoxamina y la isopropilmetoxamina

Modificación a : aril 2-piperidil metanoles



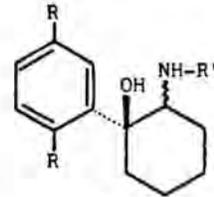
Modificación b : 2-amino-1-aryl ciclohexanoles

1) Análogos dimetoxilados
(R=OCH₃)

Compuesto*	R'
<u>cis-2</u>	H
<u>trans-2</u>	H
<u>cis-3</u>	i-Pr
<u>trans-3</u>	i-Pr

2) Análogos no metoxilados
(R=H)

Compuesto*	R'
<u>cis-41</u>	H
<u>trans-41</u>	H
<u>cis-42</u>	i-Pr
<u>trans-42</u>	i-Pr



Modificación c : 2-aminotetrahydro-1-naftoles

1) Análogos dimetoxilados
(R=R'=OCH₃)

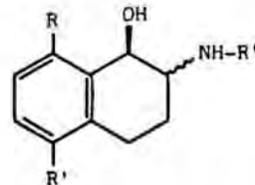
Compuesto*	R'
<u>cis-4</u>	H
<u>trans-4</u>	H
<u>cis-5</u>	i-Pr
<u>trans-5</u>	i-Pr

2) Anál. monometoxilados
(R=H; R'=OCH₃)

Compuesto*	R'
<u>cis-94</u>	H
<u>trans-94</u>	H
<u>cis-95</u>	i-Pr
<u>trans-95</u>	i-Pr

3) Análogos no metoxilados
(R=R'=H)

Compuesto*	R'
<u>cis-96</u>	H
<u>trans-96</u>	H
<u>cis-97</u>	i-Pr
<u>trans-97</u>	i-Pr

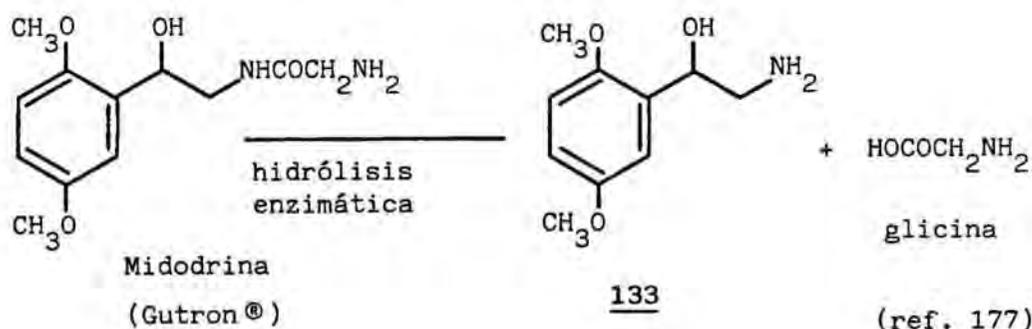
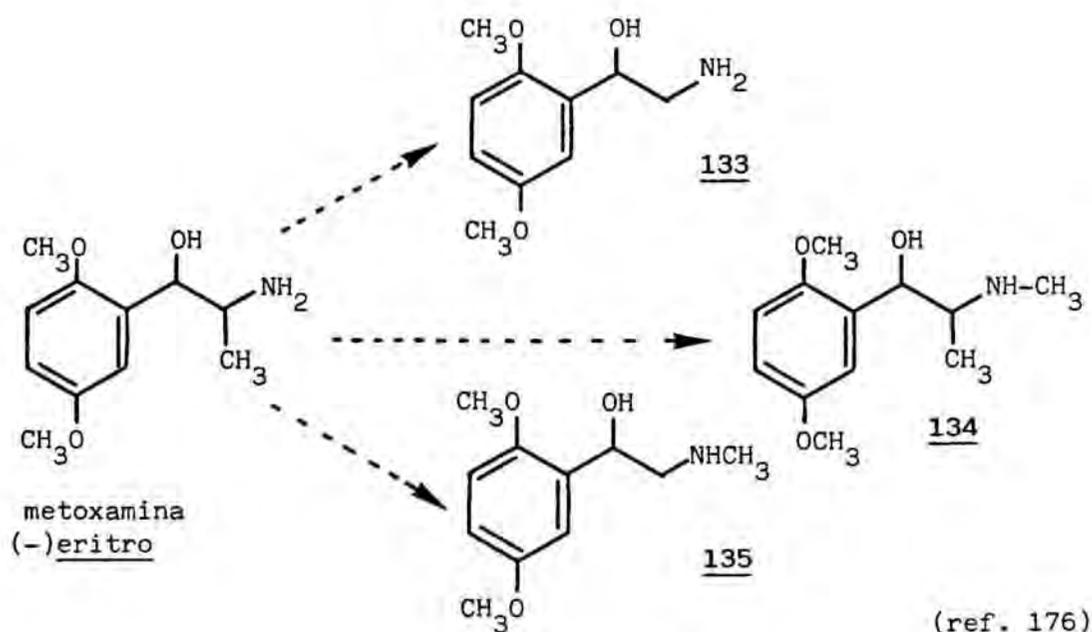


* La relación cis/trans se refiere a los grupos OH y NH-R'

134 y 135¹⁷⁶.

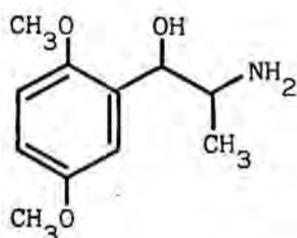
Así, el compuesto 133 es el principal metabolito de la midodrina (Gutrón®), profármaco conjugado con la glicocola introducido en su uso clínico en 1976 para el tratamiento de los trastornos hipotensivos. El estudio farmacodinámico detallado de la midodrina demostró que, en realidad, el compuesto 133 es el verdadero vasopresor, por lo que la midodrina actuaría como un profármaco precursor, por hidrólisis enzimática, del vasopresor 133.¹⁷⁷

Entre las modificaciones moleculares más recientes llevadas a cabo sobre la molécula de metoxamina cabe señalar la aminotetralina 90a⁵⁰, cuya relación estructural con



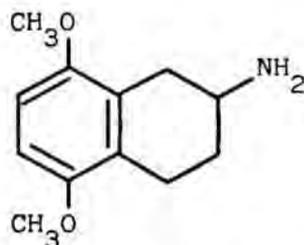
la metoxamina ya ha sido comentada en la parte introductoria del Capítulo 4 y sobre la que trataremos más extensamente a lo largo del presente Capítulo. Al igual que se ha descrito en el ensayo en la arteria de la oreja de conejo⁵⁰ en nuestras condiciones experimentales la aminotetralina 90a resultó un agonista α_1 más potente que la metoxamina en conducto deferente de rata (Esquema 5.1).

Entre las modificaciones moleculares llevadas a cabo sobre las 2,5-dimetoxifeniletanolaminas y que han conducido a compuestos de menor o nula actividad presora figuran el cambio de posición del grupo metilo de la cadena lateral (136),



Metoxamina: $CE_{50}: 5,85 \cdot 10^{-6}$

(AI=1,0)



90a : $CE_{50}: 5,01 \cdot 10^{-6}$

(AI=0,97)

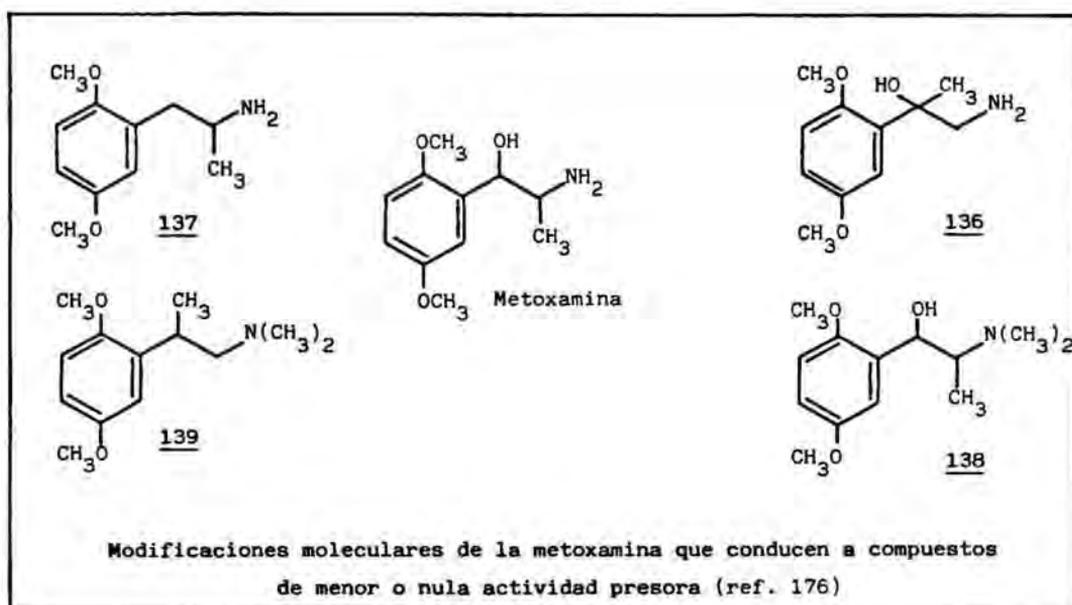
Conducto deferente de rata

CE_{50} : concentración molar necesaria para alcanzar el 50% de la respuesta máxima del órgano frente a la (-)noradrenalina

AI : actividad intrínseca

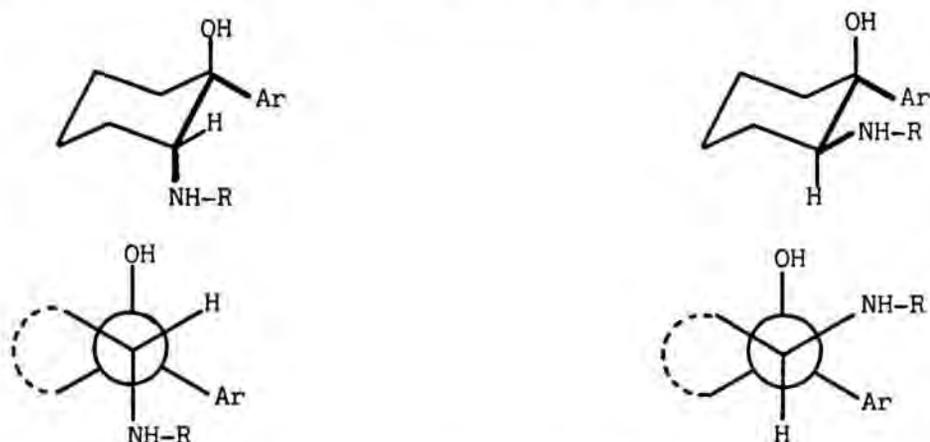
(Esquema 5.1)

la eliminación del grupo hidroxilo (137), la formación de aminas terciarias (138) o la combinación de varias de dichas modificaciones, como por ejemplo 139¹⁷⁶.



Referente a la actividad α -adrenérgica de los análogos de la metoxamina derivados de una estructura de 1-aril-2-aminociclohexanol (*cis* y *trans*-2 y 3, véase Tabla 5.1), todos ellos resultaron inactivos como agonistas α adrenérgicos directos en aorta de cobaya a concentraciones comprendidas entre 10^{-7} y 10^{-4} M. Aunque los aminoalcoholes 2 y 3 son alcoholes terciarios, característica estructural

que no es favorable en la metoxamina (véase compuesto 136), la ausencia total de actividad agonista α_1 adrenérgica la hemos atribuido a efectos de tipo conformacional. Así, de acuerdo con el estudio espectroscópico realizado sobre los aminoalcoholes de esta serie (véase apartado 3.4), la conformación mayoritaria o exclusiva en todos los casos es aquella en la que el grupo arilo adopta una disposición ecuatorial, por lo que tanto en los isómeros *cis* como en los *trans* los grupos arilo y amino guardan una relación espacial de tipo sesgado (Esquema 5.2). Ello parecería estar



Ar/NH-R sesgado en todos los casos
(Esquema 5.2)

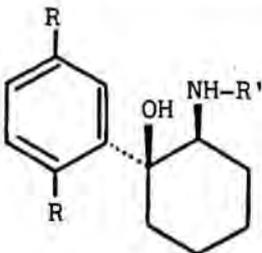
en favor de la hipótesis postulada por algunos autores⁵⁰ según la cual la metoxamina se uniría al receptor α_1 post-sináptico en una conformación totalmente extendida, en la que los grupos arilo y amino adoptarían una relación espacial *anti*. Dicha conformación sería equivalente a la postulada para otros fármacos adrenérgicos con estructura de ariletanolamina^{4,5}.

Sorprendentemente, la única actividad destacable en los aminoalcoholes *cis-2* y *cis-3* fue el carácter potenciador de la respuesta del conducto deferente de rata frente a concentraciones bajas de (-) noradrenalina ($3 \cdot 10^{-7} M$) mostrado por los isómeros *cis* a distintas concentraciones. Esta propiedad, de la que se halla desprovista la metoxamina³⁹⁻⁴¹, también fue observada en los correspondientes análo-

gos desmetoxilados *cis-41* y *cis-42* (Tabla 5.2) cuya actividad como agonistas α_1 directos en aorta de cobaya resultó nula, al igual que la de sus diastereómeros *trans-41* y *trans-42*.

La potenciación de la respuesta de un órgano aislado frente a concentraciones bajas de (-) noradrenalina se acepta como un criterio indicativo del carácter adrenérgico indirecto de ciertas sustancias¹⁷⁸. Según se observa en la

Tabla 5.2 : Potenciación de la respuesta a la (-) noradrenalina (conducto deferente de rata)



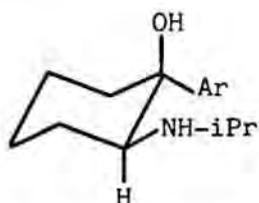
	R	R'
<i>cis-2</i>	OCH ₃	H
<i>cis-3</i>	OCH ₃	i-Pr
<i>cis-41</i>	H	H
<i>cis-42</i>	H	i-Pr

Problema Concentración (M)	Contracción relativa obtenida con (-) NA [*] a distintas concentraciones de problema			
	<i>cis-2</i>	<i>cis-3</i>	<i>cis-41</i>	<i>cis-42</i>
0 (control)	1	1	1	1
10 ⁻⁶	2,2	1,4	1,7	2,5
10 ⁻⁵	3,0	3,1	2,1	4,5
10 ⁻⁴	5,9	7,5	2,8	8,8

^{*} Concentración de (-) noradrenalina : 3·10⁻⁷M

Tabla 5.2, el compuesto *cis-41* es el que manifiesta un efecto potenciador más marcado, lo que es concordante con su naturaleza estructural de tipo efedrínico. En este contexto, es conocido que los efectos indirectos de los compuestos efedrínicos pueden ser debidos tanto a un aumento en la liberación de catecolaminas como a una inhibición de sus procesos de recaptación^{178,179}. De los compuestos indicados en la Tabla 5.2, se estudió asimismo el efecto de potenciación de la (-) noradrenalina por parte del aminoalcohol *cis-42* mediante la técnica de Miller en conducto deferente de rata

reserpinizada², observándose una potenciación máxima del 60% a una concentración de *cis*-42 de 10^{-4} M (Esquema 5.3). En estas condiciones, se acepta que los efectos de potenciación son debidos exclusivamente a la inhibición de la



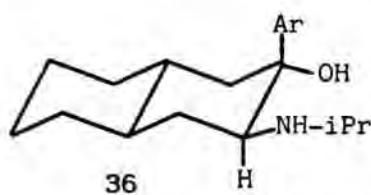
cis-42 : Ar=fenilo

Potenciación de la respuesta a la (-)noradrenalina ($3 \cdot 10^{-7}$ M) en conducto deferente de rata reserpinizada a distintas concentraciones del compuesto *cis*-42

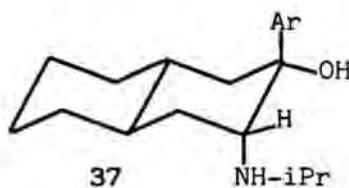
10^{-4} M	60,1%
$3 \cdot 10^{-5}$ M	30,2%
10^{-5} M	21,6%

(Esquema 5.3)

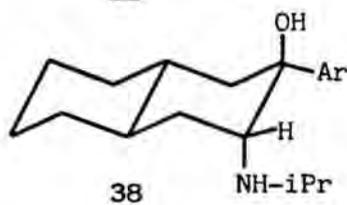
recaptación de (-) noradrenalina^{44,2}. Los resultados indicados para el compuesto *cis*-42 son concordantes con los obtenidos por Smismán y col.⁴⁴ relativos a la inhibición de la recaptación de (-) noradrenalina por parte de diversos análogos conformacionalmente restringidos de la isopropilnorefedrina (36-39).



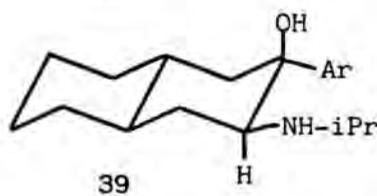
36



37



38



39

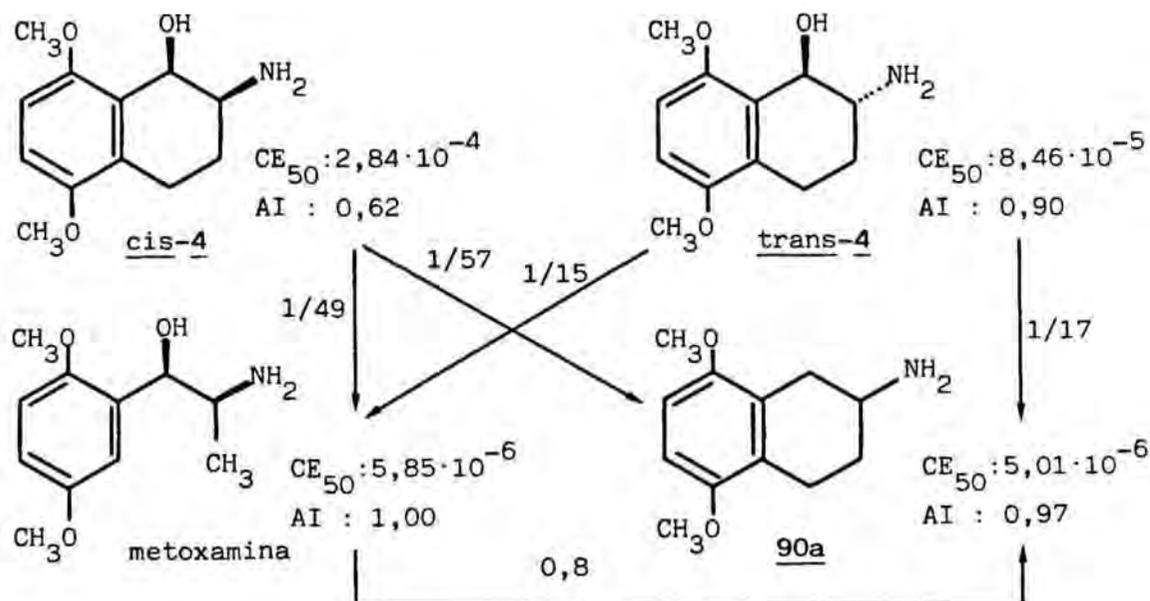
Ar=fenilo

(ref. 44)

Así, de los cuatro análogos decalínicos de la *N*-isopropilnorefedrina, el más potente como potenciador de la respuesta a la (-) noradrenalina en conducto deferente de rata resultó ser el compuesto 39, análogo de la *N*-isopropilnor-pseudoefedrina. Estos resultados condujeron a dichos autores a postular que los requisitos conformacionales óptimos para la acción inhibidora de la recaptación de (-) noradre-

nalina en los derivados de tipo efedrínico requieren una disposición entre los grupos fenilo, amino e hidroxilo idéntica a la existente en 39, acción que estaría también favorecida por la lipofilia añadida a la molécula^{44c}. De acuerdo con lo indicado en el apartado 3.4, el estudio conformacional de *cis*-42 indica la existencia prácticamente exclusiva de la conformación arilo ecuatorial, por lo que podemos considerar dicho compuesto como el correspondiente análogo ciclohexánico de 39. Análogamente, el isopropilaminoalcohol dimetoxilado *cis*-3 muestra asimismo una potenciación apreciable de la respuesta a la (-) noradrenalina en conducto deferente de rata, lo que parece indicar que la introducción de sustituyentes sobre el anillo aromático no es esencial en cuanto a la acción adrenérgica indirecta.

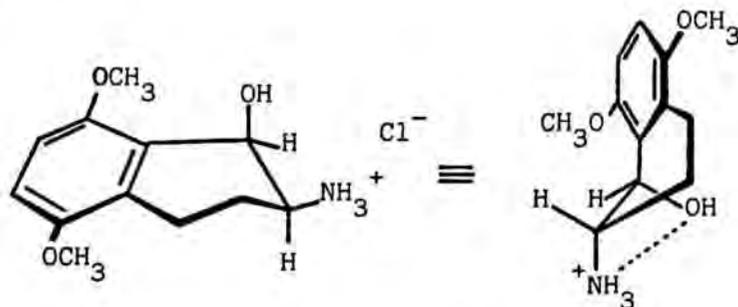
De entre los derivados del 2-aminotetrahydro-1-naftol indicados en la Tabla 5.1 (modificación c), únicamente los compuestos *cis* y *trans*-4 presentaron un cierto grado de actividad agonista α_1 directa en conducto deferente de rata. No obstante, como puede observarse en el Esquema 5.4, ambos compuestos mostraron una actividad sensiblemente inferior en comparación con la metoxamina y con la aminotetralina 90a, valoradas en las mismas condiciones experimentales. Si consideramos los compuestos *cis* y *trans*-4 como análogos cíclicos de la metoxamina, queda claro que la ciclación formal entre el grupo metilo de la cadena lateral y la posición *orto* del anillo aromático no es una modificación afortunada en cuanto a la actividad agonista α_1 directa. Teniendo en cuenta que la configuración correspondiente al isómero *eritro* de la metoxamina (el farmacológicamente más activo) es equivalente a la del aminotetrahidronaftol de estereoquímica *cis* (véase Tabla 2.1, Capítulo 1) y que los estudios conformacionales llevados a cabo sobre este compuesto (Capítulo 4, Apartado 4.9) indican una conformación mayoritaria para el hidrocloreuro de tipo Ar/N *anti*



Actividad en conducto deferente de rata. Los valores sobre las flechas indican actividades relativas; por ejemplo, la actividad de trans-4 es 15 veces inferior a la de la metoxamina.

(Esquema 5.4)

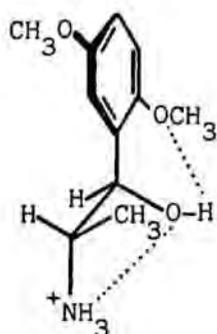
(Esquema 5.5), es decir, con el grupo NH_3 ecuatorial, la escasa actividad agonista α_1 mostrada por dicho compuesto podría atribuirse, en primera instancia, a una disposición espacial inadecuada del plano aromático con respecto a la cadena lateral de etanolamina, aspecto que discutiremos en detalle más adelante, al referirnos al antagonismo β -adrenérgico.



Conformación mayoritaria del hidrocloreuro de cis-4 en D_2O

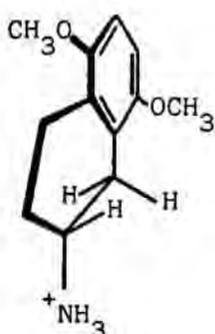
(Esquema 5.5)

Por otra parte, si consideramos la hipótesis de De Marinis y col.⁵⁰ ya indicada en el Capítulo 4, relativa a la equivalencia entre la aminotetralina 90a y una conformación totalmente extendida de la metoxamina (Ar/NH₂ *antiperiplanar*) estabilizada por la existencia de enlaces de hidrógeno intramoleculares entre los grupos OH, NH₂ y OCH₃ en *orto*, nuestro aminotetralol *trans-4* equivaldría configuracionalmente al análogo hidroxilado de 90a (Esquema 5.6), a la vez que sería semejante a la conformación de la metoxamina que se supone activa. Desde este punto de vista, podría resultar sorprendente el escaso caracter ago-

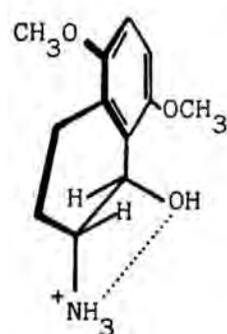


Metoxamina

(conformación activa propuesta por De Marinis)(ref. 50)



90a

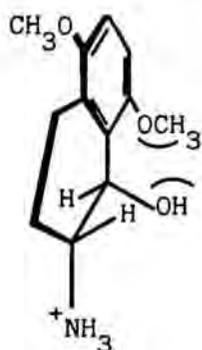


trans-4

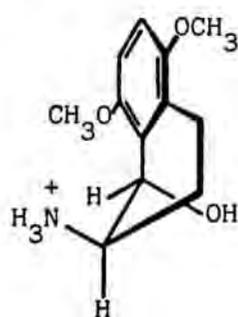
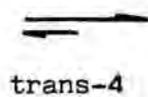
(conformación minoritaria)

(Esquema 5.6)

nista α_1 mostrado por *trans-4*, para el que cabría esperar una potencia al menos similar a la de 90a. No obstante, el estudio conformacional del hidrocloreuro de *trans-4*



Interacción "peri"
OH/OCH₃



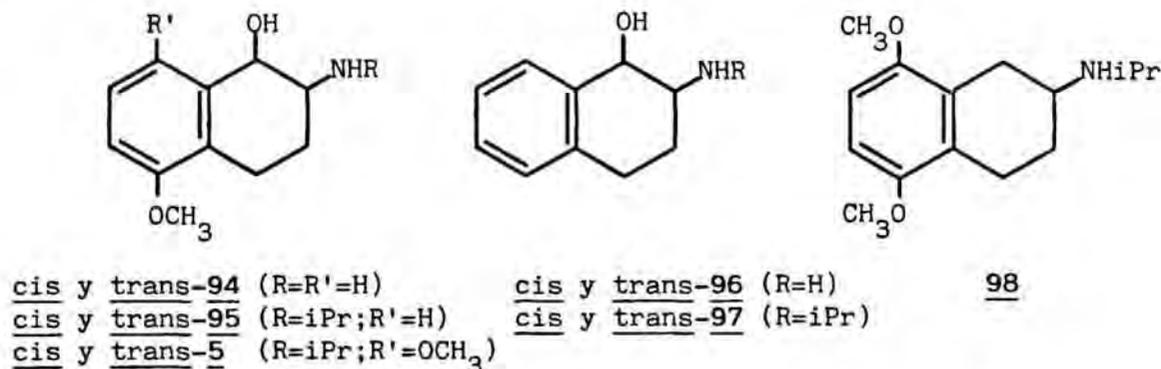
Conformación mayoritaria

(Esquema 5.7)

(Apartado 4.9) indica una conformación mayoritaria de tipo "diaxial" entre los grupos OH y NH₃⁺, equivalente a una disposición espacial relativa sesgada para el átomo de nitrógeno y el anillo aromático (Esquema 5.7)

Puesto que, de acuerdo con los resultados hallados para la modificación molecular representada por los 2-amino-1-arilciclohexanoles *cis* y *trans*-2, la disposición Ar/NH₂ sesgada no parece adecuada para la acción adrenérgica en la metoxamina, la escasa actividad agonista α₁ observada en *trans*-4 puede obedecer a los efectos conformacionales indicados.

Los análogos monometoxilados *cis* y *trans*-94, al igual que los aminoalcoholes carentes de grupos metoxilo sobre el anillo aromático (*cis* y *trans*-96) resultaron inactivos como agonistas α₁ adrenérgicos en conducto deferente de rata. Asimismo, todos los aminotetraloles isopropilados en el átomo de nitrógeno y la isopropilaminotetralina 98 resultaron igualmente inactivos como agonistas α₁ en dicho ensayo (Esquema 5.8)

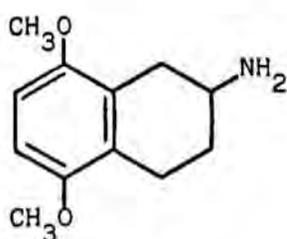


Inactivos como agonistas α₁ en conducto deferente de rata
entre 10⁻⁷ y 10⁻⁴ M

(Esquema 5.8)

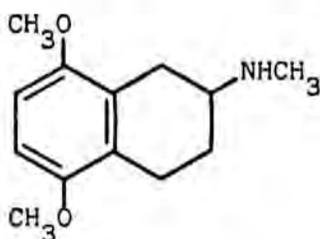
En lo que se refiere a los aminotetraloles, estos resultados no son sorprendentes por cuanto que la isopropilmetoxamina no se comporta como agonista α₁. Sin embargo, la isopropilaminotetralina 98 también resultó inactiva en el mismo ensayo, a pesar de estar estrechamente relacionada

con otras aminotetralinas mono y disustituídas sobre el átomo de nitrógeno que conservan, e incluso superan, el carácter agonista α_1 de la aminotetralina cabeza de serie 90a¹³⁹. Así pues, no parece ser que la sustitución sobre el átomo de nitrógeno sea la responsable de la desaparición del agonismo α_1 , sino que más bien este hecho sería atribuible al gran volumen del radical isopropilo introducido.

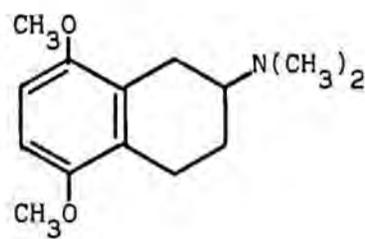


90a

$$CE_{50} : 1,2 \cdot 10^{-7} M$$



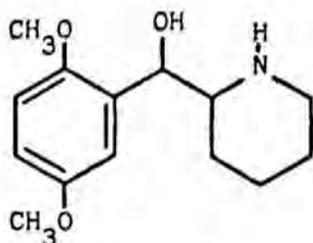
$$CE_{50} : 8,6 \cdot 10^{-8} M$$



$$CE_{50} : 8,1 \cdot 10^{-8} M$$

Agonismo α_1 en arteria de la oreja de conejo (ref. 139)

Por último, la modificación molecular conducente a los arilpiperidilcarbinoles *eritro* y *treo-1* tampoco puede considerarse afortunada en el caso de la metoxamina en relación al agonismo α_1 adrenérgico. Así, ambos estereoisómeros se comportan como agonistas parciales menos potentes que la metoxamina, resultando el isómero *eritro* (equivalente configuracional de la metoxamina) ligeramente activo como agonista α_1 (Esquema 5.9). La menor potencia de éste con respecto a la metoxamina es concordante con el



$$\underline{\text{eritro-1}} : CE_{50} : 2,17 \cdot 10^{-4} M (AI=0,63)$$

(actividad relativa a la metoxamina: 1/37)

$$\underline{\text{treo-1}} : CE_{50} : 5,10 \cdot 10^{-4} M (AI=0,51)$$

(actividad relativa a la metoxamina: 1/87)

(Esquema 5.9)

hecho de que la introducción de grupos alquilo sobre el átomo de nitrógeno en la metoxamina conduce a compuestos menos activos como agonistas α adrenérgicos⁴, a diferencia de lo que sucede en la serie de las aminotetralinas.

5.3 Estudio del antagonismo β -adrenérgico.

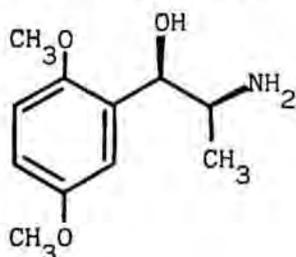
Como ya hemos indicado en diversas ocasiones a lo largo de la presente Memoria, la metoxamina es un agonista α_1 dotado asimismo de un cierto carácter de bloqueador β -adrenérgico. En este sentido, en un estudio sistemático acerca de los isómeros ópticos de fármacos bloqueadores del receptor adrenérgico β^{41} , se indica la potencia bloqueadora de la metoxamina, así como la de alguno de sus derivados alquilados sobre el átomo de nitrógeno, en tráquea de coba-ya (receptores β_2) (Tabla 5.3).

Actividad bloqueadora β_2 de la metoxamina y algunos derivados N-alquilados (ref. 41)

Compuesto	R	PA ₂ (tráquea)	(m) pendiente
(-) metoxamina	H	6,3	0,5
(+) metoxamina	H	4,3	0,5
(-) isopropilmetoxamina	i-Pr	6,5	0,4
(+) isopropilmetoxamina	i-Pr	3,5	--
(-) butoxamina	t-Bu	7,2	0,5
(+) butoxamina	t-Bu	4,0	--
(±) <u>treo</u> -butoxamina	t-Bu	4,0	--

TABLA 5.3

Como puede observarse, la acción bloqueadora β_2 reside en los isómeros (-) *eritro* y, de entre éstos, los sustituidos sobre el átomo de nitrógeno con grupos de elevado volumen y lipofilia muestran un antagonismo β_2 más pronunciado. Sin embargo, a pesar de que el antagonismo β_2 en la metoxamina y sus derivados N-alquilados es un hecho bien establecido, no disponíamos de datos acerca del carácter bloqueador β_1 de este tipo de compuestos. Por otra parte, los valores de la pendiente indicados en la Tabla 5.3 no parecen estar de acuerdo con el antagonismo de tipo competitivo atribuido a esta familia de ariletanolaminas. Por todo ésto, como paso previo al estudio del antagonismo β de los análogos de la metoxamina e isopropilmetoxamina sintetizados en el presente trabajo, procedimos a la valoración de las moléculas patrón en aurícula izquierda de cobaya estimulada eléctricamente (receptores β_1) y tráquea de cobaya (receptores β_2) (Esquema 5.10).

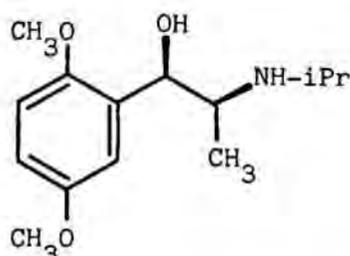


eritro-(+)metoxamina

$$\beta_2 : pA_2 = 6,05 \quad (m=1,05)$$

$$\beta_1 : pA_2 = 7,20 \quad (m=1,03)$$

$$\text{Selectividad } \beta_1/\beta_2 : 14,1$$



eritro-(+)isopropilmetoxamina

$$\beta_2 : pA_2 = 6,38 \quad (m=0,97)$$

$$\beta_1 : pA_2 = 5,99 \quad (m=1,04)$$

$$\text{Selectividad } \beta_1/\beta_2 : 0,4$$

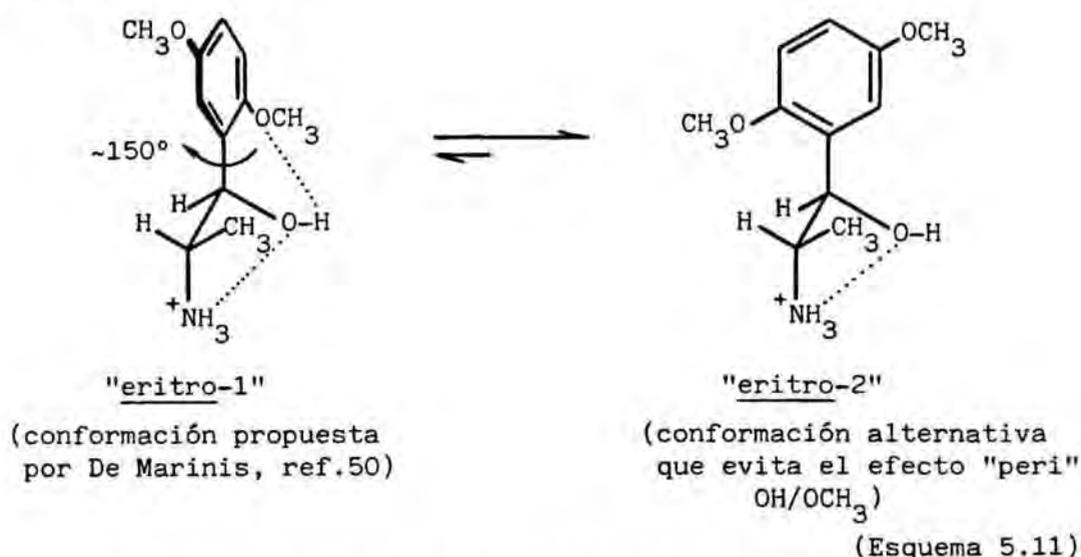
(Esquema 5.10)

Los resultados de la valoración farmacológica indican que la metoxamina se comporta como antagonista competitivo a nivel de los receptores β adrenérgicos, con una cierta selectividad sobre el receptor β_1 . Dicha selectividad no se observa en la isopropilmetoxamina debido, fundamentalmente, a su menor potencia como antagonista β_1 , unas 15 veces inferior a la de la metoxamina.

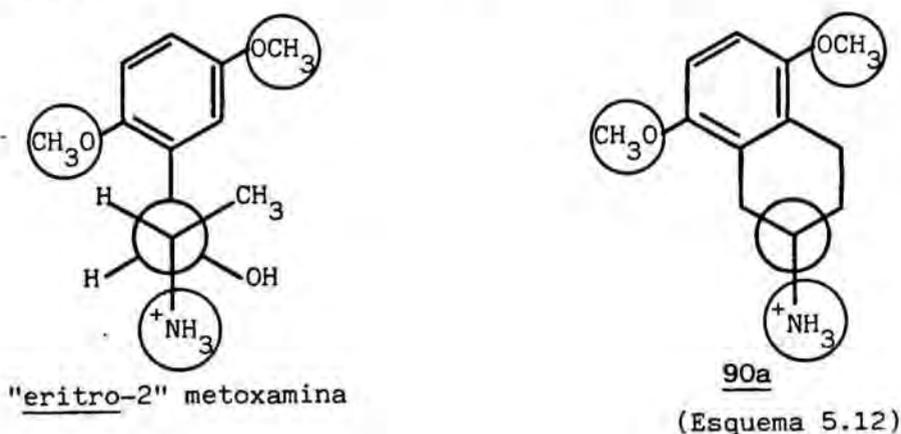
Los 2-amino-1-arilciclohexanoles *cis* y *trans*-2, 3, 41 y 42 resultaron todos ellos inactivos como antagonistas sobre el receptor adrenérgico β a concentraciones comprendidas entre 10^{-7} y 10^{-4} M. Tal y como hemos indicado anteriormente al tratar del agonismo α , la modificación molecular representada por dichos compuestos da lugar a una relación espacial Ar/NHR sesgada que parece, pues, resultar inadecuada también para la interacción con el receptor β . En este sentido, podemos postular que la conformación activa de la metoxamina, tanto a nivel del receptor α como del β adrenérgico, debe ser de tipo Ar/NHR *anti*, es decir, con la cadena lateral completamente extendida. No obstante, un aspecto tan importante como el de la disposición relativa entre los grupos arilo y amino es, sin lugar a dudas, la relación espacial existente entre el plano del anillo aromático y la cadena lateral de etanolamina, lo que ya ha sido puesto de manifiesto por diversos autores acerca de la actividad adrenérgica de las catecolaminas^{16,17}. En este caso, además, la posición del anillo determina diferencias espaciales muy notables en la posición de los grupos metoxilo.

Como ya hemos indicado con anterioridad, De Marinis y col., basándose en la actividad agonista α_1 mostrada por las aminotetralinas derivadas de 90a, propusieron como conformación activa de la metoxamina una totalmente extendida (de tipo Ar/NH₂ *anti*) estabilizada por la formación de enlace de hidrógeno intramolecular entre los grupos hidroxilo y metoxilo. Sin embargo, teniendo en cuenta las fuertes interacciones repulsivas de tipo "peri" observadas por nosotros entre estos mismos grupos en el aminotetralol *trans*-4 (Apartado 4.9), no parece probable que la conformación activa propuesta por De Marinis y col. sea válida. Así, si aceptamos como hipótesis de trabajo una disposición Ar/NH₂ *anti* en la conformación activa, los grupos α -metilo y β -hidroxilo de la cadena lateral de la metoxamina pueden jugar el papel de elementos de control conformacional en lo

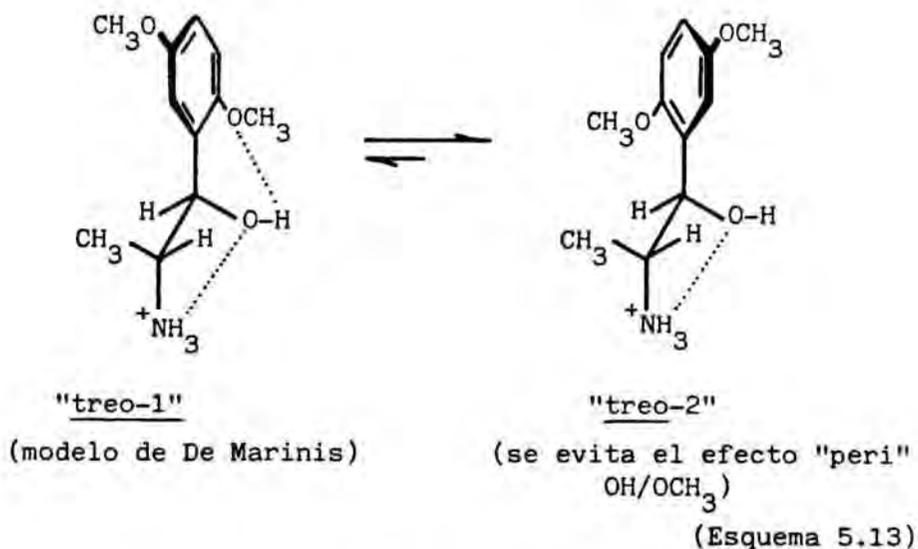
que respecta a la rotación del anillo aromático. En este sentido, una conformación activa posible para la metoxamina sería aquélla en la que el anillo aromático habría girado unos 150° en relación a la posición ocupada en la conformación propuesta por De Marinis. De este modo, el grupo metoxilo *orto* del anillo aromático se encontraría lo más alejado posible de los grupos hidroxilo y metilo de la cadena lateral, por lo que su interacción estérea con éstos sería mínima (Esquema 5.11).



Por otra parte, no es necesario invocar la conformación "eritro-1" para dar explicación a la elevada potencia agonista α de la aminotetralina 90a, puesto que la conformación "eritro-2" que proponemos para la metoxamina presenta también sus grupos amino y metoxilo en posiciones espaciales exactamente superponibles con la tetralina indicada (Esquema 5.12).

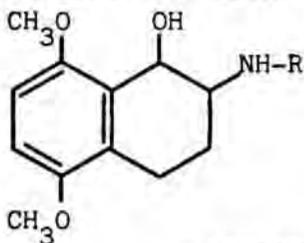


En cuanto al isómero *treo* de la metoxamina, resulta posible un razonamiento semejante. Así, según el modelo de De Marinis y col., la falta de actividad farmacológica de dicho isómero sólo sería explicable como consecuencia del cambio de posición del grupo metilo de la cadena lateral, ya que la relación espacial entre ésta y el plano del anillo aromático no varía en relación al isómero *eritro*. Por el contrario, según nuestro razonamiento, el cambio de posición del grupo metilo puede modificar el equilibrio rotacional del anillo aromático en relación al isómero *eritro* lo que, independientemente de la influencia que pueda ejercer el propio grupo metilo, podría justificar la ausencia de actividad mostrada por dichos isómeros. Así, según se observa en el Esquema 5.13, en la conformación de interacciones mínimas para el isómero *treo* de la metoxamina (que llamamos "treo-2"), el anillo aromático adopta una disposición distinta a la postulada en la mayoritaria "eritro-2" del isómero *eritro*. Ello se debe, de nuevo, a una minimización de las interacciones entre el grupo metoxilo de la posición 2 del anillo aromático y los grupos metilo e hidroxilo de la cadena lateral.



La inactividad sobre el receptor β adrenérgico mostrada por los análogos dimetoxilados *cis* y *trans*-4 y 5 pa-

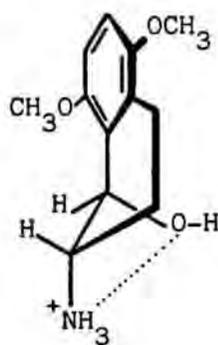
rece estar a favor de nuestro razonamiento (Esquema 5.14). Así, los aminotetraloles *cis-4* y *cis-5* son configuracionalmente equivalentes a los isómeros *eritro* de la metoxamina y de la *N*-isopropilmetoxamina, respectivamente. Sin embargo, de acuerdo con la conformación activa que hemos propuesto para la metoxamina y según el estudio conformacional espectroscópico de dichos aminotetraloles (Sección 4.9), pa-



cis-4 (R=H) : Inactivo
trans-4 (R=H) : Inactivo
cis-5 (R=iPr) : $pA_2 < 3$
trans-5 (R=iPr) : Inactivo

Antagonismo β_2 (tráquea de cobaya) entre
 10^{-7} y 10^{-4} M
 (Esquema 5.14)

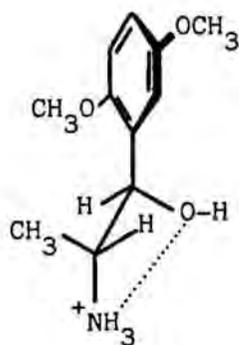
rece deducirse una equivalencia conformacional entre los mismos y el isómero *treo* de la metoxamina. Como puede observarse en el Esquema 5.15, tanto los grupos OH y NH_2 como el anillo aromático con sus grupos metoxilo ocupan posiciones superponibles en el compuesto *cis-4* y en la conformación "treo-2", siendo en cambio distintas de las halladas en "eritro 2" (véase Esquema 5.12). Esta equivalencia permi-



cis-4

OH axial/ NH_2 ecuatorial

(conformación única; ap.4.9.)



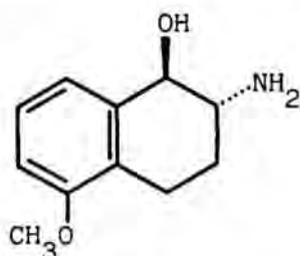
"treo-2"

(Esquema 5.15)

tiría explicar tanto la ausencia de agonismo α_1 indicada anteriormente como la inactividad de *cis-4* y *cis-5* sobre el receptor adrenérgico β .

En lo que hace referencia a los isómeros *trans-4-5*, la predominancia de una conformación mayoritaria Ar/NHR sesgada los invalida como modelos de cualquiera de las posibles conformaciones activas de la metoxamina o de la isopropilmetoxamina, de acuerdo con lo indicado anteriormente. Por consiguiente, cabe esperar de nuevo que estos compuestos resulten escasamente activos como bloqueadores β , lo que en efecto se observa en la práctica.

Los análogos monometoxilados *trans-94* y *trans-95* mostraron un grado apreciable de actividad bloqueadora sobre el receptor β adrenérgico, propiedad no observada en los correspondientes isómeros *cis* (Esquema 5.16).



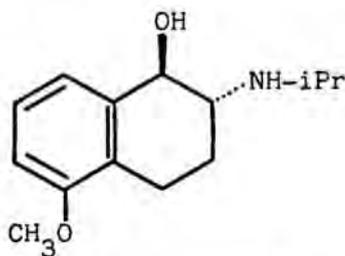
trans-94

$$\beta_2 : pA_2 = 6,29 \quad (m=1,04)(AR_m = 1,7)$$

$$\beta_1 : pA_2 = 6,56 \quad (m=1,15)(AR_m = 1/4)$$

$$\text{Selectividad } \beta_1/\beta_2 = 1,8$$

AR_m : actividad relativa a la metoxamina



trans-95

$$\beta_2 : pA_2 = 5,66 \quad (m=0,88)(AR_i = 1/5)$$

$$\beta_1 : pA_2 = 6,71 \quad (m=0,98)(AR_i = 5)$$

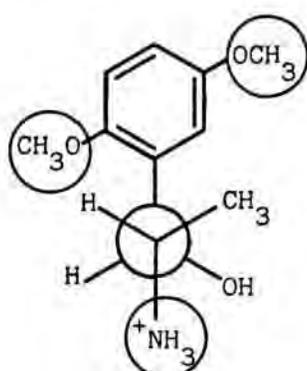
$$\text{Selectividad } \beta_1/\beta_2 = 11,2$$

AR_i : actividad relativa a la isopropilmetoxamina

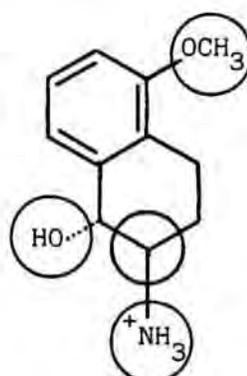
(Esquema 5.16)

Es preciso recordar que en el compuesto *trans-95*, al no existir el grupo 8-OCH₃ que origina las interacciones "peri" con el grupo hidroxilo, éste puede adoptar su posición *pseudoecuatorial*, con formación de enlace de hidrógeno intramolecular OH/NH₂. Es decir, ahora el motivo que hemos aducido para la inactividad de *trans-4* ya no se presenta, dado que la conformación Ar/NHR sesgada ya no es abundante. Por otra parte, consideramos que de acuerdo con nuestro modelo de conformación activa para la metoxamina, los aminoalcoholes *trans-94* y *trans-95* podrían presentar las zonas de

unión mínimas requeridas para el antagonismo β adrenérgico. Así, tanto el grupo amino como el grupo 5-metoxilo de *trans-94* pueden ocupar un entorno equivalente al de los grupos amino y 5-metoxilo de la metoxamina, situándose el grupo hidroxilo bencílico de *trans-94* o *trans-95* en la posición espacial correspondiente al grupo 2-metoxilo de la metoxamina (Esquema 5.17).



metoxamina
("eritro-2")

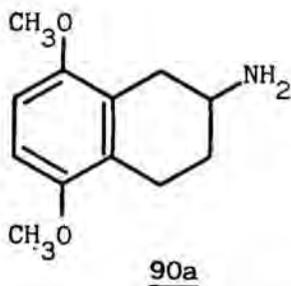


trans-94

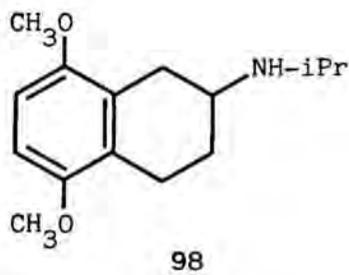
(Esquema 5.17)

De acuerdo con esta hipótesis, el grupo hidroxilo bencílico parecería no jugar un papel determinante en el antagonismo β de la metoxamina, por lo que cabría esperar que tanto *90a* como *98*, moléculas que carecen de dicha agrupación, mostraran actividad bloqueadora β , no ensayada en el trabajo original. No obstante, si bien hemos hallado que la aminotetralina *90a* manifiesta un antagonismo β moderado, no ocurre así en el isopropilderivado *98* (Esquema 5.18), lo que parece indicar la existencia de relaciones estructura-actividad distintas a las de la metoxamina. Por todo ello, no es descartable que los aminoalcoholes *trans-94* y *trans-95* puedan representar modelos diferentes de bloqueadores β adrenérgicos sin relación farmacológica con la metoxamina.

De los aril 2-piperidil metanoles *eritro* y *treo-1*, solamente el isómero *eritro* fue activo como bloqueador sobre el receptor β , si bien mostró menor potencia y selecti-



β_2 : $pA_2 = 5,5$ (valor aproximado)
 (Actividad antimuscarínica
 que dificulta la evalua-
 ción del pA_2)



Inactivo como bloqueador
 β adrenérgico
 (Esquema 5.18)

vidad β_1 que la metoxamina (Esquema 5.19). En consecuencia, los análogos piperidínicos de la metoxamina parecen indicar que el antagonismo β adrenérgico no es demasiado sensible frente a este tipo de modificación molecular. Por otra parte, los requisitos estereoquímicos de los derivados piperidínicos son comparables a los de la metoxamina, lo que pare-



β_2 : $pA_2 = 5,48$ ($m=1,08$) ($AR_m = 1/4$) ($AR_1 = 1/8$)

β_1 : $pA_2 = 5,97$ ($m=1,08$) ($AR_m = 1/17$) ($AR_1 = 1$)

Selectividad $\beta_1 / \beta_2 = 3,1$

AR_m : actividad relativa a la metoxamina

AR_1 : actividad relativa a la isopropilmetoxamina

(Esquema 5.19)

ce indicar una interacción fármaco-receptor equivalente en ambos casos. Esto no es de extrañar, dado que en eritro-1 existe la misma libertad de giro para el anillo aromático que en la metoxamina, factor que, a nuestro entender, puede ser determinante en las interacciones fármaco-receptor.

En resumen, en el presente trabajo se ha estudiado la actividad agonista α adrenérgica y antagonista β adrenérgica de tres series diferenciadas de análogos conformacionalmente restringidos de la metoxamina y su análogo *N*-isopropilado. De la comparación de los valores de actividad ob-

tenidos para tales compuestos y los patrones de cadena abierta, cabe deducir que ninguno de los análogos sintetizados presenta una estructura equiparable con la de la "conformación activa" del fármaco original. En vista de las relaciones estereoquímica-actividad que han podido determinarse, proponemos que en esta "conformación activa" la cadena lateral de etanolamina se halla completamente extendida con los grupos arilo y amino en *anti*-periplanar. Por otra parte, consideramos determinante para ambos tipos de actividad adrenérgica la posición de giro del anillo aromático con respecto a dicha cadena lateral. En contra de lo que se había postulado⁵⁰, proponemos que en la "conformación activa" de la metoxamina el grupo metoxilo en *orto* con respecto a la cadena lateral ocupa una posición de mínima interacción estérea con los grupos hidroxilo y metilo de la misma. En la actualidad se ha dado comienzo en nuestro Laboratorio a trabajos encaminados a la síntesis de análogos rígidos de esta "conformación activa" que se propone en la presente Tesis.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1. Datos generales

Los puntos de fusión se han determinado en tubos capilares abiertos en un aparato Büchi modelo GKR-50 y no están corregidos. Los espectros de infrarrojo se han registrado en espectrofotómetros Perkin-Elmer modelos 577 ó 1430 según los casos. Los espectros de resonancia magnética nuclear se han registrado en espectrómetros Perkin-Elmer modelo R-24 B (60 MHz) o Varian XL-200 (200 MHz). Los desplazamientos químicos se indican en valores de δ en partes por millón (ppm) y como referencia interna se ha utilizado el tetrametilsilano (TMS) o el 3-(trimetilsilil)propionato sódico- d_4 . Las abreviaturas empleadas en la asignación de las bandas son: s, singulete; d, doblete; t, triplete; m, multiplete; dd, doble doblete; sa, singulete ancho. Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono 13 (50,6 MHz) se han registrado en un espectrómetro modelo Varian XL-200. Los desplazamientos químicos se indican en valores de δ (ppm) empleando tetrametilsilano como referencia interna. La multiplicidad de las señales se determinó mediante el programa

ADEPT (automatic distortionless enhancement by polarization transfer)¹⁸⁰. Los experimentos de ¹H RMN de correlación homonuclear se han realizado mediante el programa HOMCOR¹⁸¹ y los de correlación heteronuclear ¹³C/¹H mediante el programa HETCOR¹⁸². Para los experimentos de simulación se ha empleado el programa LAOCOON 3¹⁸³. Para la cromatografía en capa fina se han utilizado cromatoplasmas de gel de sílice Merck HF₂₅₄ (ref. 5554), localizándose las manchas por luz ultravioleta o por vapores de yodo. Para la cromatografía en columna se ha empleado como adsorbente gel de sílice Merck 60 (0,063-0,200) (ref. 7734) o alúmina neutra Merck (0,063-0,200) (ref. 1077). Todas las microdestilaciones se han realizado en un horno de destilación de bolas rotatorias Büchi modelo GKR-50. Las disoluciones orgánicas han sido desecadas sobre sulfato sódico anhidro y todas las concentraciones se han realizado a presión reducida. La purificación de los reactivos y disolventes utilizados se ha llevado a cabo según los métodos descritos en la bibliografía. Los análisis elementales se han realizado en el Departamento de Química Orgánica Biológica (C.S.I.C., Barcelona).

6.2. Aril 2-piperidil metanoles

6.2.1. 1,4-Dimetoxi-2-yodobenceno (19)

Sobre una disolución de 30 g (0,22 moles) de 1,4-dimetoxiben-
ceno en 150 ml de etanol se añaden 60 g (0,23 moles) de yodo y 45 g
(0,21 moles) de óxido mercuríco, manteniéndose la mezcla en agitación
en un baño de agua termostatzado a 50-60°C. Tras 24 horas de agitación
a dicha temperatura, se añaden otros 30 g (0,19 moles) de yodo y se man-
tiene la mezcla en agitación durante 24 horas más. Transcurrido este
tiempo, se filtra la mezcla de reacción y se evapora el etanol a presión
reducida. El residuo resultante se disuelve en 200 ml de éter, se lava
la fase orgánica con 3 x 200 ml de hidróxido sódico 1*N* y se seca. La
evaporación del disolvente a presión reducida proporciona un residuo
cuya destilación (97°C, 0,1 Torr; litⁿ: 157°C, 10 Torr) rinde 45 g
(rendimiento 77%) del compuesto 19.

IR (CHCl₃): 3100, 2970, 2860, 1620, 1415

¹HRMN (CDCl₃): 3,63 (s, 3H, OCH₃); 3,73 (s, 3H, OCH₃); 6,66
(m, 2H, C⁵H+C⁶H); 7,16 (d, 1H, J=3,0 Hz, C³H).

6.2.2. 2,5-Dimetoxibenzonitrilo (14)

A una disolución de 31,4 g (0,13 moles) de 1,4-dimetoxi-2-yodo-
benceno (19) en 20 ml de piridina, se adicionan en pequeñas porciones
14 g (0,15 moles) de cianuro cuproso, manteniendo la mezcla en agita-
ción durante 12 horas en un baño de aceite termostatzado a 180°C. Trans-
currido este tiempo, se deja enfriar la mezcla de reacción y el sólido
resultante se tritura y se lava abundantemente con hidróxido amónico al
10%, benceno y éter. La totalidad de las fases orgánicas se lavan de
nuevo con hidróxido amónico diluído (3 x 50 ml) y, a continuación, con
3 x 50 ml de ácido clorhídrico 2 *N* y 2 x 100 ml de disolución saturada
de cloruro sódico. Una vez secas, la evaporación a presión reducida de
las fases orgánicas proporciona 13 g (rendimiento 61%) del benzonitri-
lo 14. Punto de fusión: 76-78°C (cristalizado de éter-hexano); litⁿ:
80-81°C.

IR (CHCl₃): 3000, 2950, 2820, 2220 (CN), 1580, 1490, 1460

¹HRMN (CDCl₃): 3,63 (s, 3H, OCH₃); 3,73 (s, 3H, OCH₃); 6,56-7,03 (m, 3H, C²H, C⁴H, C⁵H).

6.2.3. 2,5-Dimetoxifenil 2-piridil cetona (16)

Sobre una disolución de 5 g (31,4 mmoles) de 2-bromopiridina en 20 ml de éter anhidro, enfriada a -45°C y mantenida en atmósfera inerte, se adicionan 29,5 ml de una disolución 1,08 N de butil litio¹⁸⁵ (31,8 mmoles) en éter. Finalizada la adición, se mantiene la mezcla en agitación a -45°C durante 1 hora, transcurrida la cual se adiciona gota a gota una disolución de 5,12 g (31,4 mmoles) de 2,5-dimetoxibenzo-nitrilo (14) en 40 ml de tetrahidrofurano anhidro. Tras 2 horas de agitación a -45°C, la mezcla de reacción se vierte sobre 100 ml de ácido clorhídrico concentrado y se destilan las sustancias de punto de ebullición inferior a 100°C. Una vez enfriada la mezcla, se lava con éter, se alcaliniza con una disolución de hidróxido sódico 2 N y se extrae con 3 x 75 ml de diclorometano. La totalidad de las fases orgánicas se secan y se elimina el disolvente a presión reducida, lo que proporciona un residuo cuya destilación (170°C, 0,1 Torr) rinde 5,0 g (rendimiento 66%) de la cetona 16. Punto de fusión: 59-61°C (lit⁸⁵ : 62-64°C).

IR (KBr): 2990, 2810, 1670 (CO), 1580, 1430

¹HRMN (CDCl₃): 3,46 (s, 3H, OCH₃); 3,70 (s, 3H, OCH₃); 6,63-8,05 (m, 6H, aromáticos); 8,46 (d, 1H, J=5,0 Hz, C⁶H piridina).

6.2.4. Reducción del hidrocloreuro de la 2,5-dimetoxifenil 2-piridil cetona (16)

A una disolución de 3,5 g (14,4 mmoles) de la cetona 16 en 150 ml de metanol absoluto, a la que se ha adicionado ácido clorhídrico-metanólico 2 N hasta pH ácido, se añaden 350 mg de óxido de platino Adams y se somete a hidrogenación a presión atmosférica y temperatura ambiente. Una vez absorbido el volumen teórico de hidrógeno, se filtra la suspensión y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo resul-

tante se disuelve en agua, se alcaliniza con una disolución de hidróxido sódico 2 N y se extrae con 3 x 50 ml de diclorometano. La totalidad de las fases orgánicas se secan y se evapora el disolvente a presión reducida, proporcionando 3,4 g (rendimiento 95%) de una mezcla de los aminoalcoholes *eritro* y *treo-1* en una proporción aproximada de 85:15 según la integración del espectro de $^1\text{HRMN}$ (200 MHz) de la mezcla resultante.

6.2.5. *eritro* y *treo*-(*N*-Acetil-2-piperidil) (2,5-dimetoxifenil) metanol (*eritro-29* y *treo-29*).

6.2.5.1. Acetilación de la mezcla de aminoalcoholes *eritro* y *treo-1*

A una disolución de 1,8 g (7,2 mmoles) de una mezcla de aminoalcoholes *eritro* y *treo-1* en 70 ml de cloroformo se adicionan 25 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico 2 N y, a continuación, 0,9 ml (12,6 mmoles) de cloruro de acetilo, enfriando exteriormente la mezcla de reacción con un baño de hielo. Tras 1,5 horas de agitación a temperatura ambiente, se vierte dicha mezcla sobre agua, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con 50 ml de cloroformo. La totalidad de los extractos orgánicos se lavan con ácido clorhídrico 1 N y agua y, una vez secos, se filtran y evaporan a presión reducida, obteniéndose 1,68 g (rendimiento 80%) de una mezcla de *N*-acetilderivados *eritro* y *treo-29*, que se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (relación mezcla/gel de sílice: 1%). Al eluir con benceno-cloroformo 90% se obtuvieron 1,01 g (rendimiento global 48%) del acetamidoalcohol *eritro-29*. Punto de fusión: 111-112°C.

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: C, 65,50%; H, 7,90%; N, 4,77%. Encontrado: C, 65,72%; H, 8,12%; N, 4,96%.

IR (CHCl_3): 3400 (OH), 2990, 2910, 2840, 2810, 1620 (CONH), 1490
 $^1\text{HRMN}$ (CDCl_3): 1,5-1,8 (m, 9H, CH_3CO + C^3H_2 , C^4H_2 , C^5H_2 piperidina); 1,8-2,4 (m, 3H, C^2H + C^6H_2 piperidina); 3,63 (s, 6H, 2 x OCH_3); 4,90 (m, 1H, CH-O); 6,40 (m, 2H, C^3H + C^4H aromáticos); 6,76 (sa, 1H, C^5H).

Al eluir con cloroformo-metanol al 5% se obtuvieron 500 mg (rendimiento global 24%) del acetamidoalcohol *treo-29*. Punto de fusión: 122-123°C. Análisis elemental calculado para C₁₆H₂₃NO₄: C, 65,50%; H, 7,90%; N, 4,77%. Encontrado: C, 65,72%; H, 8,12%; N, 4,96%.

IR (CHCl₃) : 3390 (OH), 2990, 2820, 1615 (CONH), 1490, 1440, 1420
¹HRMN (CDCl₃) : 1,1-1,9 (m, 6H, piperidina); 2,1 (d, 3H, CH₃CONH); 3,66 (s, 3H, OCH₃); 3,70 (s, 3H, OCH₃); 5,06 (m, 1H, CHOH); 6,60 (m, 2H, C³H, C⁴H aromáticos); 6,83 (m, 1H, C⁶H aromático).

6.2.5.2. Isomerización de *eritro-29* y *treo-29*

a) *treo*-(*N*-Acetil-2-piperidil) (2,5-dimetoxifenil) metanol (*treo-29*)

Una disolución de 620 mg (2,11 mmoles) del acetamidoalcohol *eritro-29* en 6 ml de cloruro de tionilo recién destilado se calienta a la temperatura de reflujo durante 10 minutos. Transcurrido este tiempo, se elimina el cloruro de tionilo a presión reducida, el residuo resultante se disuelve en 10 ml de agua y se alcaliniza con una disolución de hidróxido amónico al 10%. La disolución acuosa se extrae con 3 x 15 ml de diclorometano y la totalidad de las fases orgánicas se secan y evaporan a presión reducida, proporcionando 440 mg (rendimiento 71%) del acetamidoalcohol *treo-29*, cuyas características físicas y espectroscópicas se han indicado en el apartado anterior.

b) *eritro*-(*N*-Acetil-2-piperidil) (2,5-dimetoxifenil) metanol (*eritro-29*)

Por idéntico procedimiento al indicado en el apartado a), a partir de 350 mg (1,19 mmoles) del acetamidoalcohol *treo-29* se obtuvieron 240 mg (rendimiento 68%) del acetamidoalcohol *eritro-29*, cuyas características físicas y espectroscópicas están recogidas en el apartado 6.2.5.1.

6.2.6. Hidrocloruro del acetato de *treo*-2,5-dimetoxi- α -(2-piperidil)bencilo (*treo*-35)

Una disolución de 500 mg (1,70 mmoles) del acetamidoalcohol *eritro*-29 en 5 ml de cloruro de tionilo se calienta a la temperatura de reflujo durante 10 minutos. Transcurrido este tiempo, se elimina el cloruro de tionilo por evaporación a presión reducida y el residuo resultante se trata con 50 ml de etanol absoluto a la temperatura de reflujo hasta la total disolución del residuo. A continuación, se añade carbón activo y la disolución etanólica se filtra en caliente. El filtrado se evapora a presión reducida y el residuo se digiere en acetato de etilo, obteniéndose 360 mg (rendimiento 65%) del hidrocloruro *treo*-35. Punto de fusión: 195-197°C. Análisis elemental calculado para $C_{16}H_{24}ClNO_4$: C, 58,26%; H, 7,33%; N, 4,24%; Cl, 10,75%. Encontrado: C, 58,41%; H, 7,36%; N, 4,42%.

IR (KBr) : 2920, 2700, 1740 (CO), 1590, 1500, 1460

1 HRMN ($CDCl_3$, 200 MHz) : 1,26-1,98 (m, 6H, cicloalifáticos); 2,32 (s, 3H, CH_3COO); 3,54 (m, 1H, C^2 H piperidina); 3,78 (s, 3H, OCH_3); 3,84 (s, 3H, OCH_3); 6,26 (d, 1H, $J=9,7$ Hz, $CH-OAc$); 6,80-6,96 (m, 3H, aromáticos).

13 CRMN ($CDCl_3 + CD_3OD$) : 21,0 (q, CH_3CO); 21,4 (t, C^{3*}); 21,7 (t, C^{4*}); 24,2 (t, C^{5*}); 44,7 (t, C^6 piperidina); 55,5 (q, OCH_3); 59,3 (d, C^2 piperidina); 69,8 (d, C bencilico); 112,4 (d, $C^{3'\dagger}$); 113,3 (d, $C^{4'\dagger}$); 114,6 (d, $C^{6'\dagger}$); 124,9 (s, $C^{1'}$); 151,0 (s, $C^{2'5}$); 153,8 (s, $C^{5'5}$); 170,1 (s, CO).

† § * : asignaciones intercambiables

6.2.7. Hidrocloruro del acetato de *eritro*-2,5-dimetoxi- α -(2-piperidil)bencilo (*eritro*-35)

Por idéntico procedimiento al descrito en el apartado anterior, a partir de 380 mg (1,29 mmoles) de acetamidoalcohol *treo*-29 se obtuvieron 240 mg (rendimiento 58%) del hidrocloruro *eritro*-35. Punto de fusión: 196-198°C. Análisis elemental calculado para $C_{16}H_{24}ClNO_4$: C, 58,26%; H, 7,33%; N, 4,24%; Cl, 10,75%. Encontrado: C, 58,02%; H, 7,09%;

N, 39,98%.

IR(KBr) : 2920, 2690, 1740 (CO), 1580, 1500, 1450, 1430

¹HRMN (CDCl₃, 200 MHz) : 1,12-2,11 (m, 6H, cicloalifáticos); 2,37 (s, 3H, CH₃COO); 6,58 (sa, 1H, CH-OAc); 6,78 (m, 3H, aromáticos); 9,11 (sa, 1H, móvil); 10,24 (sa, 1H, móvil).

¹³CRMN (CDCl₃+CD₃OD) : 21,4 (q, CH₃CO); 21,9 (t, C^{4*}); 22,2 (t, C^{3*}+C^{5*}); 45,5 (t, C⁶ piperidina); 55,6 (q, OCH₃); 56,0 (q, OCH₃); 58,0 (d, C² piperidina); 69,4 (d, C bencílico); 111,7 (C^{3†} arom.); 113,1 (C^{4†} arom.); 113,2 (d, C^{6†} arom.); 124,8 (s, C¹ arom.); 149,9 (s, C^{2§} arom.); 153,5 (s, C^{5§} arom.); 170,2 (s, CO).

* † § : asignaciones intercambiables

6.2.8. eritro-(2,5-Dimetoxifenil)(2-piperidil)metanol (eritro-1)

Una disolución de 1,4 g (25 mmoles) de hidróxido potásico disueltos en 8 ml de agua se adiciona gota a gota sobre otra de 510 mg (1,74 mmoles) del *N*-acetilderivado eritro-29 en 20 ml de etanol. Tras saturar el sistema con nitrógeno, la mezcla de reacción se calienta a la temperatura de reflujo durante 5 horas, transcurridas las cuales se vierte sobre agua y se elimina el etanol a presión reducida. La disolución resultante se acidifica con ácido clorhídrico al 35%, se lava con éter y la fase acuosa remanente se alcaliniza con hidróxido sódico 2 *N* y se extrae con 3 x 50 ml de diclorometano. Estas fases orgánicas se secan y evaporan a presión reducida proporcionando 380 mg (rendimiento 87%) del aminoalcohol eritro-1. De una fracción se precipitó su correspondiente hidrocloreuro que, cristalizado de etanol-éter (3:7) mostró un punto de fusión de 206-207°C. Análisis elemental calculado para C₁₄H₂₂ClNO₃ : C, 58,43%; H, 7,70%; N, 4,86%; Cl, 12,32%. Encontrado: C, 58,71% H, 7,82%; N, 4,74%.

IR (KBr) : 3300, 2950, 1605, 1480, 1250

¹HRMN (base, CDCl₃, 200 MHz) (Figura 6.1): 0,72-0,84 (m, 6H, C³H₂, C⁴H₂, C⁵H₂ piperidina); 2,32-3,16 (m, C²H, C⁶H piperidina + móviles); 3,76 (s, 3H, OCH₃); 4,80 (d, 1H, J=5,0 Hz, H bencílico); 7,02 (m, 2H, aromáticos); 7,33 (m, 1H, arom.).

$^{13}\text{CRMN}$ (base, CDCl_3) : 24,4 (t, C^4); 26,3 (t, C^{3*}); 26,4 (t, C^{5*}); 46,9 (t, C^6); 55,7 (q, OCH_3); 55,8 (q, OCH_3); 60,0 (d, C^2); 72,8 (d, C-OH); 111,5 ($\text{C}^{3\ddagger}$ arom.); 112,9 (d, $\text{C}^{4\ddagger}$ arom.); 113,9 (d, $\text{C}^{6\ddagger}$ arom.); 130,7 (s, C^1 arom.); 150,8 (s, $\text{C}^{2\text{§}}$); 153,6 (s, $\text{C}^{5\text{§}}$).

* † § : asignaciones intercambiables

6.2.9. treo-(2,5-Dimetoxifenil)(2-piperidil)metanol (treo-1)

Mediante idéntico procedimiento al descrito en el apartado anterior, 480 mg (1,64 mmoles) del acetamidoalcohol treo-29 proporcionaron 370 mg (rendimiento 89%) del aminoalcohol treo-1, cuyo hidrocloruro mostró un punto de fusión de 191-192°C (cristalizado de etanol-éter 1:1). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{ClNO}_3$: C, 58,43%; H, 7,70%; N, 4,86%; Cl, 12,32%. Encontrado: C, 58,64%; H, 7,92%; N, 4,91%.

IR (KBr): 3280, 2850, 1590, 1470, 1260

$^1\text{HRMN}$ (base, CDCl_3 , 200 MHz) (Figura 6.2): 1,12-1,80 (m, 6H, $\text{C}^3\text{-C}^5\text{H}_2$ piperidina); 2,46-2,76 (m, 3H, $\text{C}^2\text{H} + \text{C}^6\text{H}_2$ piperidina); 3,76 (s, 3H, OCH_3); 4,68 (d, 1H, $J=6,6$ Hz, CH-OH); 6,76 (m, 2H, arom.); 6,94 (m, 1H, arom.)

$^{13}\text{CRMN}$ (CDCl_3 , base) : 24,4 (t, C^4 piperidina); 26,1 (t, C^5 piperidina); 28,7 (t, C^3 piperidina); 46,4 (t, C^6 pip.); 55,7 (q, OCH_3); 55,9 (q, OCH_3); 61,3 (d, C^2 pip.); 72,4 (d, C-OH); 111,6 (d, C^{3*} arom.); 112,8 (d, C^{4*} arom.); 113,8 (d, C^{6*} arom.); 131,7 (s, C^1 arom.); 151,0 (s, $\text{C}^{2\ddagger}$ arom.); 153,7 (s, $\text{C}^{5\ddagger}$ arom.).

* † : asignaciones intercambiables

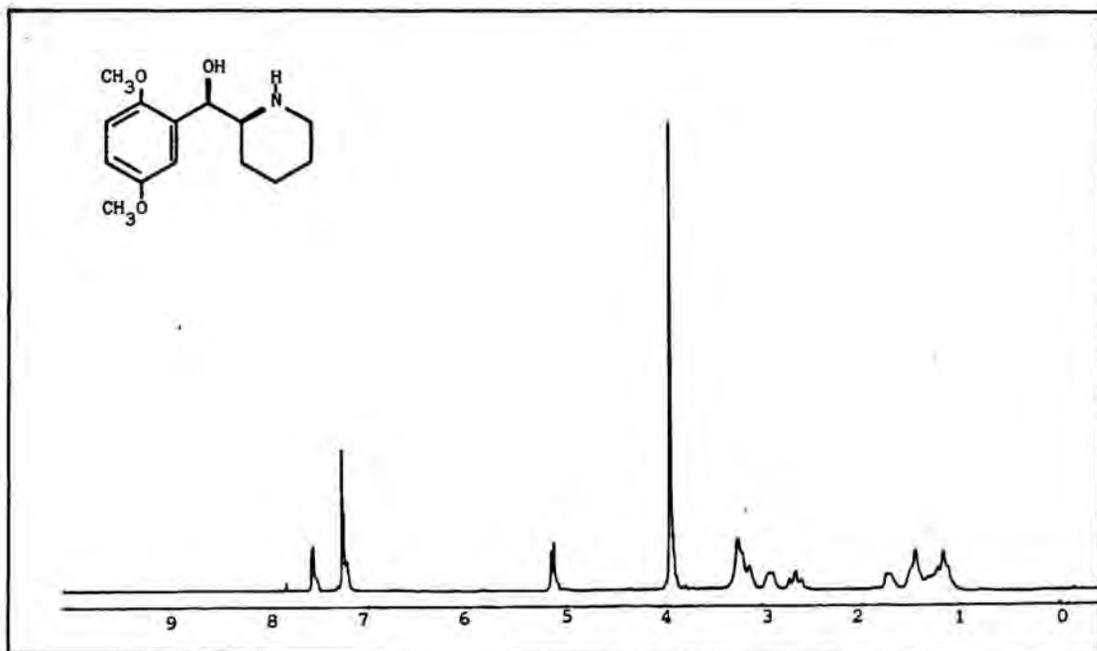


Figura 6.1 : *erythro*-(2,5-dimetoxifenil) (2-piperidil)
metanol (*erythro*-1)

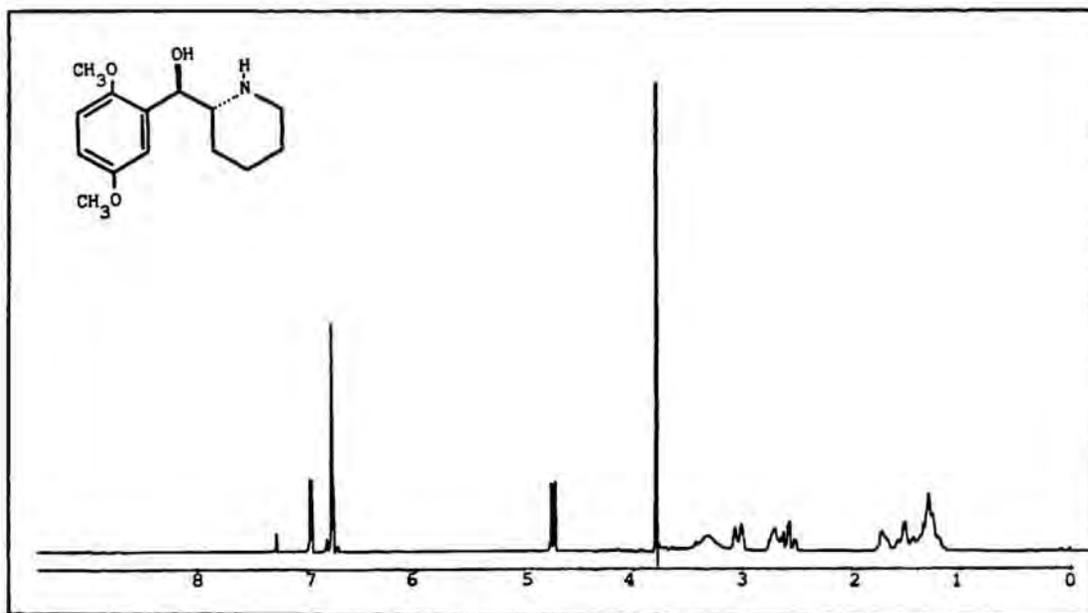


Figura 6.2 : *threo*-(2,5-dimetoxifenil) (2-piperidil)
metanol (*threo*-1)

6.3. 2-Amino-1-aryl-ciclohexanoles

6.3.1. 1-Fenilciclohexanol (45)

En un matraz provisto de agitación mecánica se introducen 7,8 g (0,32 moles) de magnesio y se libera el sistema de aire mediante el paso de una corriente de nitrógeno. Seguidamente, se adicionan unos mililitros de una disolución de 52,5 g (0,33 moles) de bromobenceno en 130 ml de éter anhidro y se calienta suavemente hasta el inicio de la reacción. A continuación, se añade gota a gota el resto de la disolución de modo que se mantenga el reflujo del éter. Concluida la adición, se prolonga la agitación durante 15 minutos más.

Una vez preparado el magnesiano, se adiciona sobre el mismo gota a gota y con agitación una disolución de 29,4 g (0,30 moles) de ciclohexanona en 20 ml de éter, enfriando exteriormente la mezcla de reacción con un baño de hielo. Finalizada la adición, se vierte el contenido del matraz sobre una disolución acuosa saturada de cloruro amónico enfriada con hielo, se acidifica con ácido clorhídrico del 35% y se extrae con 3 x 100 ml de éter. Las fracciones etéreas, una vez secas, se evaporan a presión reducida proporcionando 49,9 g (rendimiento 94%) de 1-fenilciclohexanol (45).

IR (NaCl) : 3400 (OH), 3050, 2920, 1580, 1440

¹HRMN (CCl₄): 1,7 (sa, 10 H, cicloalifáticos); 2,2 (sa, 1H, móvil); 7,2 (m, 5H, aromáticos).

6.3.2. 1-Fenilciclohexeno (47)

Método a

Sobre una disolución de 49,9 g (0,28 moles) de 1-fenilciclohexanol (45) en 1500 ml de benceno anhidro se adicionan 80 g (0,58 moles) de bisulfato potásico. La mezcla se calienta a reflujo en un aparato de Dean-Stark durante 15 horas, se filtra y se evapora a presión reducida, proporcionando 47 g de un aceite, cuya destilación (120^oC, 15 Torr) rinde 35,8 g (rendimiento 81%) de 1-fenilciclohexeno (47).

IR (NaCl) : 3050 (C=C), 2900, 1640, 1600, 1490, 1440

$^1\text{HRMN}$ (CCl_4) : 1,9-2,6 (m, 8H, cicloalifáticos); 5,9 (m, 1H, C^2); 7,0 (m, 5H, aromáticos).

Método b

Sobre 50,5 g (0,28 moles) de 1-fenilciclohexanol (45) se adicionan 70 ml de una disolución al 20% de ácido sulfúrico en ácido acético glacial. La disolución resultante se agita brevemente y se vierte sobre una mezcla de 200 ml de éter y 350 ml de agua. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con 2 x 150 ml de éter. La totalidad de las fases orgánicas se lavan sucesivamente con hidróxido sódico 2 N y disolución saturada de cloruro sódico. La evaporación a presión reducida de las mismas, una vez secas, proporciona 47,1 g de un aceite, cuya destilación rinde 27,8 g (rendimiento 63%) de 1-fenilciclohexeno (47).

6.3.3. 2-Bromo-1,4-dimetoxibenceno (44)

6.3.3.1. 2-Bromohidroquinona

Una disolución de 67,8 g (0,28 g) de complejo bromo-dioxano¹⁸⁶ en 150 ml de éter anhidro se añade gota a gota sobre una suspensión de 28,3 g (0,26 moles) de hidroquinona en 50 ml de éter anhidro, enfriando exteriormente con un baño de hielo. Tras 1,5 horas de agitación, se vierte la mezcla de reacción sobre agua. La fase etérea se decanta y se lava sucesivamente con disolución saturada de metabisulfito sódico y con agua, secándose a continuación. Tras eliminación del disolvente a presión reducida se obtienen 39,6 g (rendimiento 81%) de 2-bromohidroquinona. Punto de fusión: 107-109°C (lit¹⁸⁷: 110-111°C).

IR (KBr) : 3250, 1600, 1520, 1450, 1225, 1200

$^1\text{HRMN}$ (DMSO-d_6): 6,2-6,6 (m, 3H, aromáticos); 8,6 (s, 1H, OH); 8,9 (s, 1H, OH)

6.3.3.2. Metilación de la 2-bromohidroquinona

A una disolución de 56,1 g (0,29 moles) de 2-bromohidroquinona en 400 ml de hidróxido sódico 1,5 N, enfriada exteriormente con un baño de hielo, se adicionan 86,5 g (0,68 moles) de sulfato de dimetilo. Tras 1,5 horas de agitación, se calienta la mezcla de reacción en un baño de agua hirviente durante 30 minutos, transcurridos los cuales se procede a la extracción del producto metilado por arrastre en corriente de vapor. Su purificación posterior por destilación a presión reducida (105°C, 0,2 Torr) proporciona 47,3 g (rendimiento 76%) de 2-bromo-1,4-dimetoxibenceno (44).

IR (NaCl): 3000, 2950, 2840, 1610, 1500, 1450, 1250

¹HRMN (CCl₄): 3,3 (s, 3H, OCH₃, C¹); 3,6 (s, 3H, OCH₃, C⁴); 6,4 (m, 2H, C⁵H, C⁶H); 6,7 (m, 1H, C³H).

6.3.4. 1-(2,5-Dimetoxifenil)ciclohexeno (48)

En un matraz provisto de agitación mecánica se disponen 2,75 g (110 mmoles) de magnesio y se libera de aire el sistema mediante el paso de una corriente de nitrógeno. Seguidamente, se adicionan unos mililitros de una disolución de 23,5 g (110 mmoles) del bromuro 44 en 140 ml de éter anhidro y se inicia la reacción con un cristal de yodo. El resto de la disolución se adiciona gota a gota durante un periodo de 1 hora, transcurrido el cual se mantiene la agitación a la temperatura de reflujo durante 2 horas más. Una vez preparado el magnesiano, se adiciona sobre el mismo gota a gota y con agitación, una disolución de 10,7 g (110 mmoles) de ciclohexanona en 20 ml de éter anhidro, enfriando exteriormente la mezcla de reacción con un baño de hielo. Finalizada la adición, se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 12 horas, transcurridas las cuales se vierte el contenido del matraz sobre 300 ml de disolución saturada de cloruro amónico, se separa la fase etérea, se lava ésta con disolución saturada de cloruro sódico y se seca. La eliminación del disolvente a presión reducida proporciona 26 g de un aceite que se trata con 50 ml de una disolución al 20% de ácido sulfúrico en ácido acético glacial. La mezcla resultante se

agita brevemente y se vierte sobre 250 ml de éter y 350 ml de agua. La fase orgánica se separa y se lava sucesivamente con hidróxido sódico 2 *N* y disolución saturada de cloruro sódico. La evaporación a presión reducida del éter, seguida de destilación del residuo (105-107°C, 0,3 Torr) proporcionó 9,8 g (rendimiento 41%) del alqueno 48. Punto de fusión: 42,5-44°C. Análisis elemental calculado para C₁₄H₁₈O₂: C, 77,03%; H, 8,31%. Encontrado: C, 76,81%; H, 8,15%.

IR (CHCl₃) : 3000, 2940, 2840, 1495, 1465, 1040.

¹HRMN (CCl₄) : 1,6 (m, 4H, C⁴H₂, C⁵H₂); 2,2 (m, 4H, C³H₂, C⁶H₂); 3,6 (s, 6H, 2 x OCH₃); 5,4 (m, 1H, =CH); 6,4 (s, 3H, aromáticos).

6.3.5. 1-Fenil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano (49)

Método a

Sobre una suspensión de 1,32 g (31,4 mmoles) de fluoruro sódico en 200 ml de diclorometano anhidro se adicionan 3,2 g (equivalentes a 15,8 mmoles) de ácido *m*-cloroperbenzoico (85% de riqueza) y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo, se añade 1 g (6,3 mmoles) de 1-fenilociclohexeno (47) y se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La fase orgánica se filtra, se lava con hidróxido sódico 1 *N* y con agua y se seca. La eliminación del disolvente a presión reducida proporciona 1,07 g (rendimiento 97%) del epóxido 49.

IR (NaCl)⁹⁶ : 2930, 2850, 1595, 1485, 1450, 1070 (C-O).

¹HRMN (CCl₄) : 1,1-2,3 (m, 8H, ciclohexano); 2,8 (m, 1H, C²H); 6,9-7,3 (m, 5H, fenilo).

Método b

Sobre una disolución de 3,28 g (20,8 mmoles) de 1-fenilciclohexeno (47) en 15 ml de dioxano se adiciona gota a gota una disolución de 2,5 g de ácido sulfúrico en 3 ml de agua, enfriando exteriormente con un baño de agua. Seguidamente, se añaden 3,8 g (21,2 mmoles) de *N*-bromosuccinimida y se mantiene la agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se añaden 50 ml de agua y se extrae la mezcla de reacción con 3 x 50 ml de éter. Las fases etéreas se lavan

con una disolución saturada de metabisulfito sódico y se secan. La eliminación del disolvente a presión reducida proporciona 5,1 g (rendimiento 98%) de la bromhidrina 55, que es utilizada sin más purificación.

$^1\text{HRMN}$ (CCl_4) : 1,3-2,6 (m, 8H, cicloalifáticos); 4,2 (m, 1H, $W_{\frac{1}{2}}=8$ Hz, C^2H); 7,1 (m, 5H, fenilo).

El producto resultante de la reacción anterior se disuelve en 45 ml de metanol y se trata con una disolución de 6,5 g (61,3 mmoles) de carbonato sódico en 45 ml de agua, calentando la mezcla resultante a la temperatura de reflujo durante 45 minutos. Transcurrido este tiempo, una vez enfriada la mezcla, se añaden 50 ml de agua y se extrae con 3 x 50 ml de éter. Las fases orgánicas se lavan con disolución saturada de cloruro sódico y se secan, proporcionando, tras eliminación del disolvente a presión reducida, 3,3 g (rendimiento global 91%) del epóxido 49.

Método c

A una disolución de 10,0 g (63,2 mmoles) de 1-fenilciclohexeno (47) en 3,4 ml de ácido acético y 170 ml de dioxano-agua (3:7) se adicionan en pequeñas porciones 12,0 g (67,0 mmoles) de *N*-bromosuccinimida. La mezcla de reacción se mantiene en agitación durante 1 hora a temperatura ambiente, transcurrida la cual se adicionan 13,3 g (125,6 mmoles) de carbonato sódico anhidro, manteniendo la agitación durante 12 horas más. Transcurrido este tiempo, se vierte la mezcla de reacción sobre 300 ml de agua y se extrae con 3 x 75 ml de éter. La totalidad de las fases orgánicas se lavan con disolución saturada de cloruro sódico y se secan, proporcionando, tras eliminación del disolvente a presión reducida, 9,7 g (rendimiento 90%) del epóxido 49.

6.3.6. 1-(2,5-Dimetoxifenil)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano (50)

A una suspensión de 3,0 g (71,4 mmoles) de fluoruro sódico en 150 ml de diclorometano anhidro se adicionan 7,5 g (equivalentes a 37 mmoles) de ácido *m*-cloroperbenzoico (85% de riqueza). Tras 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfría

a -10°C en un baño de acetona- CO_2 y se añaden 3,0 g (13,7 mmoles) de la olefina 48. Tras 30 minutos de agitación entre -5 y -10°C , la mezcla de reacción se filtra y la fase orgánica se lava con hidróxido sódico 1 *N* y agua y se seca. La eliminación del disolvente a presión reducida proporciona 2,8 g (rendimiento 87%) del epóxido 50. Punto de fusión: $60,5$ - $62,5^{\circ}\text{C}$ (recristalizado de hexano). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$: C, 71,77%; H, 7,74%. Encontrado: C, 72,01%; H, 7,92%.

IR (CHCl_3): 2970, 2840, 1580, 1490, 1050 (C-O)

$^1\text{HRMN}$ (CCl_4): 1.1-2,1 (m, 8H, ciclohexano); 2,76 (m, 1H, C^2H); 3,56 (s, 3H, OCH_3); 3,63 (s, 3H, OCH_3); 6,43 (m, 2H, aromáticos); 6,61 (m, 1H, aromático).

6.3.7. trans-1-Fenil-2-isopropilaminociclohexanol (trans-42)

Sobre una disolución de 4,2 g (24,2 mmoles) del epóxido 49 en 60 ml de etanol absoluto se añaden 8,6 g (0,15 moles) de isopropilamina. La mezcla se introduce en un reactor de tubo cerrado y se calienta a 120°C durante 15 horas. Transcurrido este tiempo, se evapora el exceso de amina y el etanol a presión reducida. Sobre el residuo resultante se añaden 50 ml de ácido clorhídrico 2 *N* y se lava con éter. La fase acuosa se alcaliniza con hidróxido sódico 5 *N* y se extrae con 3 x 80 ml de éter. La totalidad de las fases orgánicas, secas y evaporadas a presión reducida, proporcionan 4,03 g (rendimiento 72%) del aminoalcohol trans-42. De una fracción se precipitó su hidrocloreuro que, recristalizado de acetona-etanol, mostró un punto de fusión de 229 - 231°C . Análisis elemental calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{ClNO}$: C, 66,77%; H, 8,96%; N, 5,19%; Cl, 13,14%. Encontrado: C, 66,59%; H, 9,03%; N, 5,14%; Cl, 13,00.

IR (NaCl): 3400 (OH), 2940, 2860, 1450

$^1\text{HRMN}$ (base, CDCl_3 , 200 MHz) (Figura 6.3): 0,72 (d, $J=6,2$ Hz, 3H, CH_3); 0,88 (d, $J=6,2$ Hz, 3H, CH_3); 1,45-1,67 (m, 6H, cicloalifáticos); 2,01 (m, 1H, C^3H_a); 2,30-2,50 (m, 2H, CH isopropilo + C^6H_a); 2,82 (dd, 1 H, C^2H_e); 7,14-7,62 (m, 5H, fenilo).

$^1\text{HRMN}$ 2D (Hidrocloreuro, D_2O). Protones ciclohexánicos: 1,10 (CH_3); 1,19 (CH_3); 1,63 (C^4H_a + C^4H_e); 1,80 (C^5H_a + C^5H_e); 1,87 (C^3H_e);

1,93 (C^6H_e); 2,19 (C^3H_a); 2,35 (C^6H_a); 2,98 (CH isopropilo); 3,48 (C^2H_e).
 $^{13}C_{RMN}$ (base, $CDCl_3$): 21,1 (t, C^4 ciclohex.); 21,6 (t, C^5 ciclohex.); 22,4 (q, CH_3); 24,2 (q, CH_3); 27,3 (t, C^3 ciclohex.); 33,9 (t, C^6 ciclohex.); 46,3 (d, NCH); 60,6 (d, C^2 ciclohex.); 74,9 (s, C^1 ciclohex.); 126,5 (d, $C^2 + C^6$ arom.); 126,9 (d, C^4 arom.); 127,9 (d, $C^3 + C^5$ arom.); 146,7 (s, C^1 arom.).

6.3.8. trans-1-(2,5-Dimetoxifenil)-2-isopropilaminociclohexanol (trans-3)

Una disolución de 1,50 g (6,4 mmoles) del epóxido 50 y 6,0 g (100 mmoles) de isopropilamina en 60 ml de etanol absoluto se calientan en un reactor de tubo cerrado a $150^\circ C$ durante 72 horas. Mediante un procedimiento similar al descrito para el compuesto trans-42 se obtuvieron 1,06 g (rendimiento 56%) del aminoalcohol trans-3. De una fracción se precipitó el correspondiente hidrocloreuro que, recristalizado de acetato de etilo, mostró un punto de fusión de $180-183^\circ C$. Análisis elemental calculado para $C_{17}H_{28}ClNO_3$: C, 61,89%; H, 8,55%; N, 4,24%; Cl, 10,75%. Encontrado: C, 61,86%; H, 8,52%; N, 4,31%; Cl, 10,78%.

1HRMN (base, $CDCl_3$, 200 MHz) (Figura 6.4): 0,61 (d, $J=6,2$ Hz, 3H, CH_3 isopropilo); 0,86 (d, $J=6,2$ Hz, 3H, CH_3 isopropilo); 1,38-2,38 (m, 8H, cicloalifáticos + 2H móviles); 3,20 (m, 1H, C^2H_e); 3,76 (s, 3H, OCH_3); 3,86 (s, 3H, OCH_3); 6,68-6,90 (m, 3H, aromáticos).

$^{13}C_{RMN}$ ($CDCl_3$): 19,5 (t, C^4); 21,1 (t, C^5 ciclohex.); 22,4 (q, CH_3 isoprop.); 23,9 (q, CH_3 isoprop.); 26,5 (t, C^3 ciclohex.); 30,8 (t, C^6 ciclohex.); 47,1 (d, NCH); 55,6 (q, OCH_3); 55,7 (q, OCH_3); 57,0 (d, C^2 ciclohex.); 75,8 (s, C^1 ciclohex.); 111,6 (d, C^{4*} arom.); 111,7 (d, C^{6*} arom.); 115,3 (d, C^3 arom.); 135,1 (s, C^1 arom.); 151,6 (s, $C^{2\dagger}$ arom.); 153,5 (s, $C^{5\dagger}$ arom.).

* † : asignaciones intercambiables

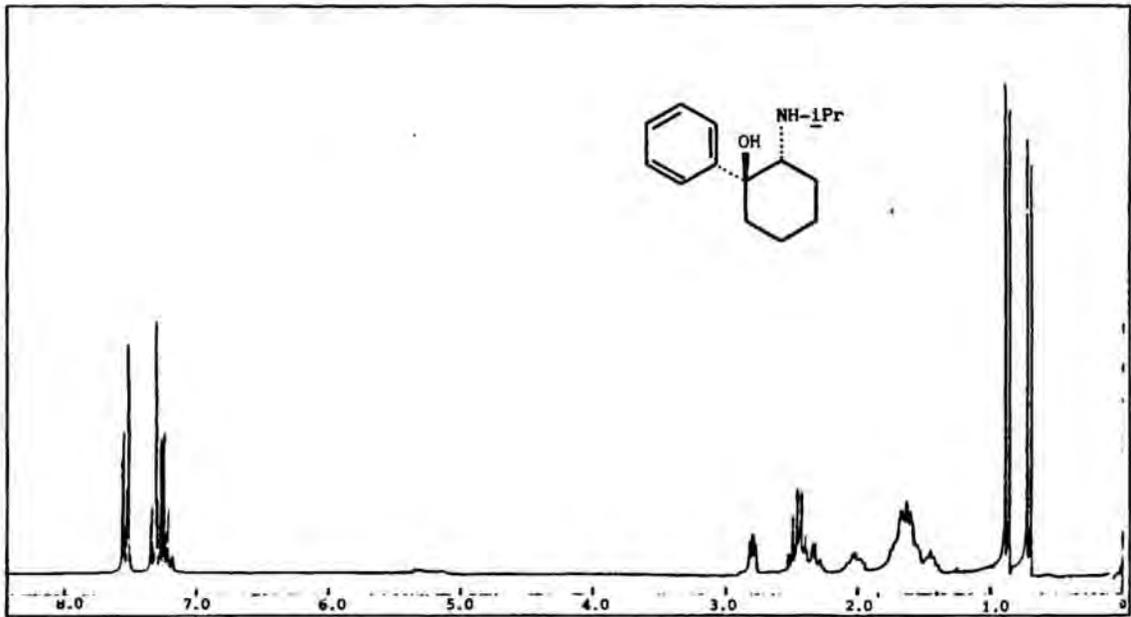


Figura 6.3 : *trans*-1-fenil-2-isopropilaminociclohexanol (*trans*-42)

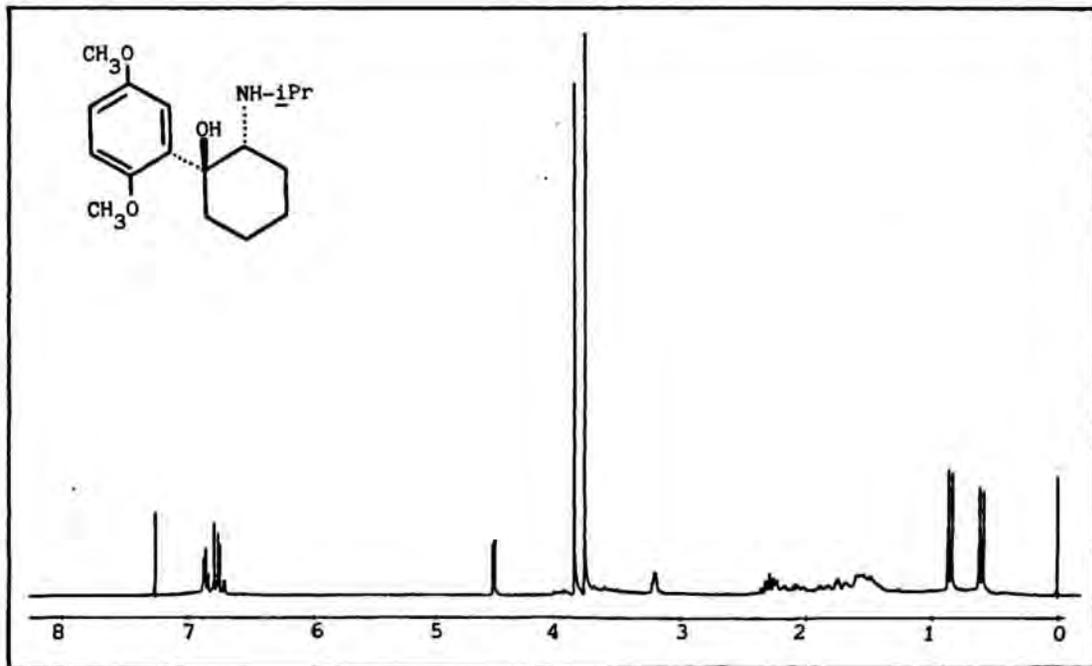


Figura 6.4 : *trans*-1-(2,5-dimetoxifenil)-2-isopropilaminociclohexanol (*trans*-3)

6.3.9. trans-2-Amino-1-fenilciclohexanol (trans-41)

Sobre una disolución de 8,8 g (50,7 mmoles) del epóxido 49 en 350 ml de *N,N*-dimetilformamida se adiciona una disolución de 15,6 g (0,24 moles) de azida sódica en 50 ml de agua. La mezcla de reacción se calienta a la temperatura de 90°C durante 14 horas, transcurridas las cuales se adicionan 500 ml de agua y se extrae con 3 x 150 ml de éter. Las fases etéreas se lavan abundantemente con disolución saturada de cloruro sódico, se secan y se evaporan a presión reducida, proporcionando 9,4 g (rendimiento 85%) de una mezcla de azidoalcoholes regioisómeros 61 y 65 (IR, NaCl : 2100 cm⁻¹, azida). Una disolución de la mezcla anterior en 400 ml de éter anhidro se adiciona gota a gota, enfriando exteriormente con un baño de hielo, sobre una suspensión de 6,8 g (0,18 moles) de hidruro de aluminio y litio en 400 ml de éter anhidro. Tras 2 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte sobre hidróxido sódico 10 *N* y se extrae con éter. Las fases etéreas se lavan con ácido clorhídrico 2 *N* y la fase acuosa ácida, tras su alcalinización, se extrae con 3 x 100 ml de éter. Las fases orgánicas aminadas, secas y evaporadas a presión reducida, proporcionan 5,8 g de una mezcla de aminoalcoholes trans-41 y 62. Sometida dicha mezcla a cromatografía en columna sobre gel de sílice (relación mezcla/gel de sílice: 2%) y utilizando éter-dietilamina al 3% como eluyente en un sistema isocrático, se obtuvieron 3,6 g (rendimiento global 37%) del aminoalcohol trans-41. Punto de fusión: 111-112°C (recristalizado de hexano-éter 7:3). De una fracción se precipitó su hidrocloreuro que, tras cristalización de acetato de etilo-etanol, mostró un punto de fusión de 212-213°C (lit¹¹³ : 216-217°C). Análisis elemental calculado para C₁₂H₁₈ClNO : C, 63,28%; H, 7,97%; N, 6,15%; Cl, 15,57%. Encontrado : C, 63,46%; H, 7,98%; N, 6,10%; Cl, 15,76%.

IR(KBr) : 3300-3000 (OH, NH₂), 1600, 1450

¹HRMN (base, CDCl₃, 200 MHz) (Figura 6.5) : 1,30-2,00 (m, 6H, ciclohex. + 3H móviles); 2,08 (m, 1H, C³H_a); 2,38 (m, 1H, C⁶H_a); 3,06 (dd, 1H, C²H); 7,1-7,7 (m, 5H, fenilo).

¹³CRMN (CDCl₃) : 19,4 (t, C⁴ ciclohex.); 21,3 (t, C⁵ ciclohex.); 28,7 (t, C³ ciclohex.); 31,0 (t, C⁶ ciclohex.); 55,4 (d, C² ciclohex.); 74,8 (s, C¹ ciclohex.); 126,0 (d, C²+C⁶ arom.); 127,1 (d, C⁴

arom.); 128,2 (d, C³+C⁵ arom.); 146,8 (s, C¹ arom.).

N-benzoilderivado (63) : Punto de fusión, 149-151°C
(lit ¹¹³ : 150-155°C)

IR (CHCl₃) : 3450 (OH), 2960, 1660 (CONH), 1520, 1490
¹HRMN (CDCl₃) : 1,3-2,5 (m, 8H, cicloalifáticos); 3,1 (sa, 1H, móvil); 4,3 (m, 1H, C¹H ciclohex.); 5,8 (d, 1H, CONH); 6,8-8,0 (m, 5H, fenilo).

N-acetilderivado (77) : Punto de fusión, 160-162°C
(lit ¹¹³ : 160-165°C)

IR (CHCl₃) : 3610, 2870, 1730, 1650, 1420
¹HRMN (CDCl₃) : 1,3-2,1 (m, 8H, ciclohex.); 1,6 (s, 3H, CH₃CO); 3,1 (sa, 1H, móvil); 4,1 (sa, 1H, C¹ciclohex.); 5,4 (d, 1H, CONH); 7,0-7,5 (m, 5H, fenilo).

Asimismo, de la cromatografía en columna se aislaron 1,6 g (rendimiento global 16,5%) del aminoalcohol 62, cuyo hidrocloreuro, recristalizado de acetona-etanol, mostró un punto de fusión de 195-197°C (lit ¹⁸⁹ : 199-200°C). Análisis elemental calculado para C₁₂H₁₈ClNO : C, 63,28%; H, 7,97%; N, 6,15%; Cl, 15,57%. Encontrado: C, 63,02%; H, 7,95%; N, 5,92%; Cl, 15,57%.

IR (KBr) : 3400, 3200, 2800, 1590, 1490, 1450
¹HRMN (CDCl₃) : 1,2-1,9 (sa, 8H, cicloalifáticos + móviles); 3,6 (m, C²H_e, W_{1/2}=8 Hz); 7,1-7,5 (m, 5H, fenilo).
¹³CRMN (CDCl₃) : 20,1 (t, C⁵ ciclohex.); 21,4 (t, C⁴ ciclohex.); 28,6 (t, C⁶ ciclohex.); 32,5 (t, C³ ciclohex.); 56,7 (s, C² ciclohex.); 74,5 (d, C¹ ciclohex.); 126,3 (d, C²+C⁶ arom.); 126,6 (d, C⁴ arom.); 128,0 (d, C³+C⁵ arom.); 146,5 (s, C¹ arom.).

6.3.10. trans-2-Amino-1-(2,5-dimetoxifenil)ciclohexanol (trans-2)

Una disolución de 7,8 g (0,12 moles) de azida sódica en 20 ml de agua se adiciona gota a gota sobre una disolución de 4,0 g (17,1 mmoles) el epóxido 50 en 130 ml de *N,N*-dimetilformamida. La mezcla de reacción se calienta a la temperatura de reflujo durante 48 horas, trans-

curridas las cuales se adicionan 200 ml de agua y se extrae con 3 x 80 ml de éter. Un proceso similar al descrito en el apartado anterior proporcionó 3,7 g (rendimiento 87%) de una mezcla de azidoalcoholes 66 y 67 (IR, NaCl : 2100 cm^{-1} , azida). Una disolución de dicha mezcla en 150 ml de éter anhidro se adiciona gota a gota, enfriando exteriormente con un baño de hielo, sobre una suspensión de 2,0 g (53,1 mmoles) de hidruro de aluminio y litio en 150 ml de éter anhidro, según el procedimiento indicado en el apartado anterior. Se obtienen de este modo 2,3 g de una mezcla de aminoalcoholes *trans*-2 y 68, que se separaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (relación mezcla/gel de sílice: 1,5%). Al eluir con éter-dietilamina (98:2) se obtuvieron 1,2 g (rendimiento global 36%) del aminoalcohol *trans*-2. De una fracción se precipitó su hidrocloreuro que, cristalizado de hexano-acetato de etilo, mostró un punto de fusión de $211-212^{\circ}\text{C}$. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{ClNO}_3$: C, 58,43%; H, 7,70%; N, 4,86%; Cl, 12,32%. Encontrado: C, 58,67%; H, 7,90%; N, 4,91%; Cl, 12,36%.

$^1\text{HRMN}$ (base, CDCl_3 , 200 MHz) (Figura 6.6) : 1,32-2,34 (m, 8H ciclohex. + 3H móviles); 3,47 (m, 1H, C^2H_e); 3,72 (s, 3H, OCH_3); 6,64-6,92 (m, 3H, aromáticos).

$^{13}\text{CRMN}$ (CDCl_3) : 19,1 (t, C^4 ciclohex.); 21,1 (t, C^5 ciclohex.); 28,2 (t, C^3 ciclohex.); 29,8 (t, C^6 ciclohex.); 52,7 (d, C^2 ciclohex.); 55,5 (q, OCH_3); 55,6 (q, OCH_3); 76,0 (s, C^1 ciclohex.); 111,5 (d, C^{6*} arom.); 115,2 (d, C^3 arom.); 134,6 (s, C^1 arom.); 151,3 (s, $\text{C}^{2\dagger}$ arom.); 153,8 (s, $\text{C}^{5\dagger}$ arom.).

* † : asignaciones intercambiables

Al eluir con éter-dietilamina (96:4), se obtuvieron 1,02 g (rendimiento global 30%) del aminoalcohol 68, que recrystalizado de hexano-éter mostró un punto de fusión de $115-116^{\circ}\text{C}$. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: C, 66,90%; H, 8,42%; N, 5,57%. Encontrado: C, 67,08%; H, 8,61%; N, 5,71%.

$^1\text{HRMN}$ (CDCl_3) : 1,1-2,1 (m, 8H, ciclohex. + 3H móviles); 3,60 (s, 3H, OCH_3); 4,2 (sa, 1H, C^2H_e , $W_{\frac{1}{2}}=8\text{ Hz}$); 6,6 (m, 2H, arom.); 6,8 (m, 1H, arom.).

$^{13}\text{CRMN}$ (CDCl_3) : 19,7 (t, C^5 ciclohex.); 21,3 (t, C^6 ciclohex.); 27,7 (t, C^6 ciclohex.); 31,7 (t, C^3 ciclohex.); 55,6 (q, OCH_3);

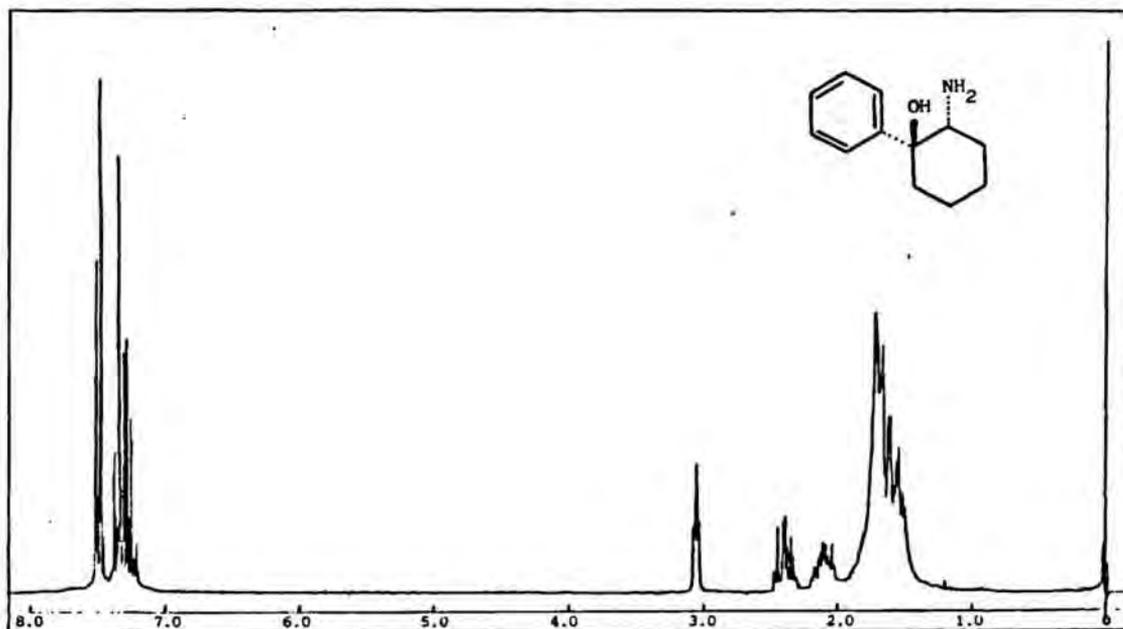


Figura 6.5 : *trans*-2-amino-1-fenilciclohexanol
(*trans*-41)

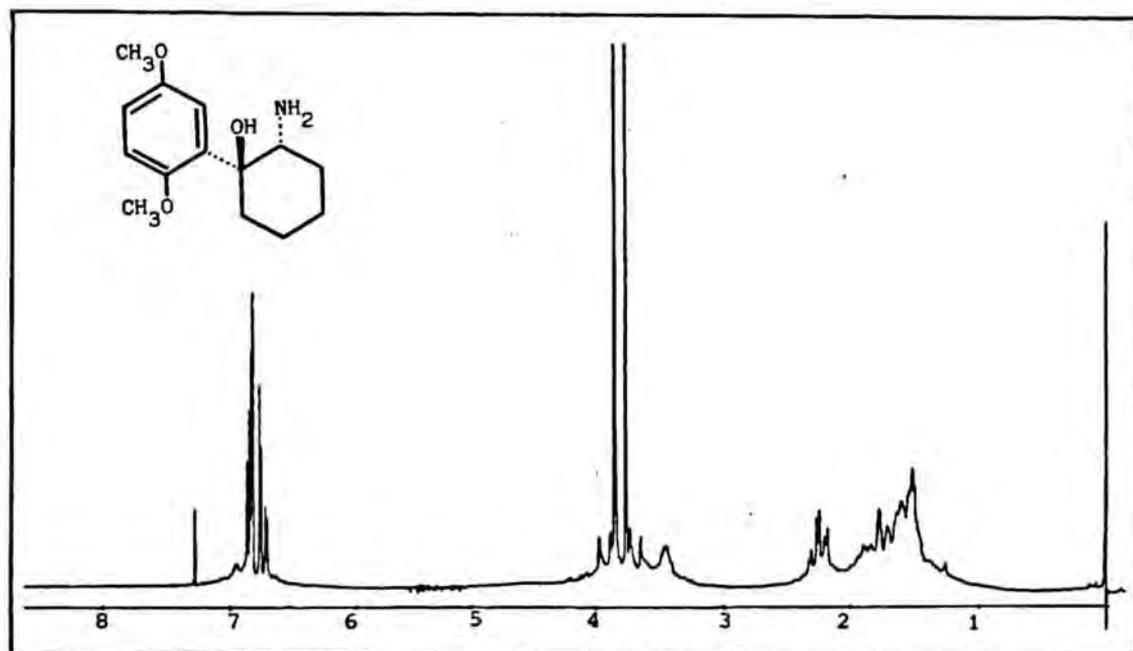


Figura 6.6 : *trans*-2-amino-1-(2,5-dimetoxifenil)ciclohexanol (*trans*-2)

55,7 (q, OCH₃); 57,6 (s, C² ciclohex.); 71,6 (d, C¹ ciclohex.); 111,5 (d, C^{6*} arom.); 112,1 (d, C^{4*} arom.); 115,6 (d, C^{3*} arom.); 135,5 (s, C¹ arom.); 152,0 (s, C^{5†} arom.); 153,5 (s, C^{2†} arom.).

* † : asignaciones intercambiables

6.3.11. trans-1-Fenil-1,2-ciclohexanodiol (trans-52)

Una disolución de 3,5 g (21,1 mmoles) de óxido de 1-fenilciclohexeno (49) en 85 ml de una disolución 0,6 N de hidróxido potásico en dimetil sulfóxido-agua (preparada por disolución de 2,84 g de hidróxido potásico en 15 ml de agua y dimetil sulfóxido hasta un total de 85 ml) se introduce en un reactor de tubo cerrado y se calienta durante 12 horas a 150^oC. Transcurrido este tiempo, se vierte la mezcla de reacción sobre agua y se extrae con 3 x 50 ml de éter. La totalidad de las fases etéreas se lavan con disolución saturada de cloruro sódico, se secan y se evaporan a presión reducida, obteniéndose 3,44 g (rendimiento 89%) del diol trans-52. Punto de fusión : 97-98^oC (recristalizado de hexano); lit^s : 98,5-100^oC .

IR (nujol) : 3550 (OH libre), 3400, 2920, 1450, 1370

¹HRMN (CDCl₃, 200 MHz) : 1,20-1,80 (m, 6H ciclohex. + 2H móviles); 2,02 (m, 1H, C³H_a); 2,42 (m, 1H, C⁶H_a); 3,75 (t, 1H, C²H_e); 7,10-7,70 (m, 5H, fenilo).

¹³CRMN (CDCl₃) : 19,2 (t, C⁴); 21,1 (t, C⁵); 28,4 (t, C³); 31,4 (t, C⁶); 73,2 (d, C²); 74,5 (s, C¹); 126,1 (C²+ C⁶ arom.); 127,5 (d, C⁴ arom.); 128,3 (d, C³+ C⁵).

6.3.12. Metanosulfonato de trans-2-fenil-2-hidroxiciclohexilo (trans-69)

Sobre una disolución de 5 g (26 mmoles) del diol trans-52 en 200 ml de piridina anhidra se adicionan, enfriando exteriormente con un baño de hielo, 4,1 g (35,7 mmoles) de cloruro de metanosulfonilo disueltos en 25 ml de piridina anhidra, manteniendo la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Transcurrido este tiempo, se

vierte la mezcla sobre agua y se extrae con benceno. Las fases orgánicas se lavan con agua y con una disolución saturada de cloruro sódico, se secan y se evaporan a presión reducida proporcionando 6,61 g (rendimiento 94%) del mesilato *trans*-69, purificado por cristalización de éter. Punto de fusión: 96-98°C. Análisis elemental calculado para C₁₃H₁₈O₄S : C, 57,76%; H, 6,71%; S, 11,86%. Encontrado: C, 57,95%; H, 6,84%; S, 11,91%.

IR (KBr) : 3520 (OH), 3020, 2940, 1330, 1160

¹HRMN (DMSO-d₆) : 1,2-2,4 (m, 8H, cicloalif.); 2,1 (s, 3H, CH₃SO₂-); 4,3 (sa, 1H, CHOSO₂CH₃); 5,25 (sa, 1H, OH); 6,95-7,6 (m, 5H, fenilo).

6.3.13. Metanosulfonato de *cis*-2-fenil-2-hidroxi-ciclohexilo (*cis*-69)

Por idéntico procedimiento al descrito en el apartado anterior, 3,5 g (18,2 mmoles) del diol *cis*-52 proporcionaron 4,8 g (rendimiento 97%) del mesilato *cis*-69. Punto de fusión: 102-103°C (cristalizado de éter-hexano). Análisis elemental calculado para C₁₃H₁₈O₄S : C, 57,76%; H, 6,71%; S, 11,86%. Encontrado: C, 57,80%; H, 6,66%; S, 11,81%.

IR (KBr) : 3600, 3480, 2940, 1340, 1170

¹HRMN (CDCl₃) : 1,4-2,5 (m, 8H, cicloalif.); 2,1 (s, 3H, CH₃SO₂-); 4,8 (s, 1H, C²H_a); 7,1-7,6 (m, 5H, fenilo).

6.3.14. Reacción del mesilato *cis*-69 con azida sódica

Una disolución de 1,6 g (24,6 mmoles) de azida sódica en 6 ml de agua se adiciona gota a gota sobre una disolución de 1,4 g (5,2 mmoles) del mesilato *cis*-69 en 35 ml de *N,N*-dimetilformamida. La mezcla se calienta a la temperatura de reflujo durante 5 horas, transcurridas las cuales se adicionan 100 ml de agua y se extrae con con 3 x 50 ml de éter. Las fases etéreas se lavan abundantemente con diso-

lución saturada de cloruro sódico, se secan y se evaporan a presión reducida proporcionando 810 mg (rendimiento 90 %) de una mezcla constituida por fenil ciclopentil cetona (70) y 2- fenilciclohexanona (71).

IR (NaCl) : 2850, 1700, 1670 (C=O), 1430

$^1\text{HRMN}$ (CDCl_3)^{*} : 1,8-2,6 (m, 8H, cicloalif.); 3,5 (m, CHOH); 7,1-7,5 (m, 5H, aromáticos)

*señales correspondientes al compuesto 70.

De una fracción de la mezcla anterior se precipitó la correspondiente 2,4-dinitrofenilhidrazona que, tras sucesivas cristalizaciones de metanol proporcionó una muestra de punto de fusión concordante con el de la 2,4-dinitrofenilhidrazona de 70 (Punto de fusión: 143-144^oC; lit ¹¹³: 144,5-145,4^oC).

Una disolución de 250 mg (1,4 mmoles) de la anterior mezcla de cetonas en 20 ml de éter anhidro se adiciona gota a gota, enfriando exteriormente con un baño de hielo, sobre una suspensión de 180 mg (4,7 mmoles) de hidruro de aluminio y litio en 10 ml de éter anhidro. Tras 2 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte sobre hidróxido sódico 10 N y se extrae con 3 x 25 ml de éter. La totalidad de las fases etéreas se secan y se evaporan a presión reducida proporcionando 200 mg (rendimiento 85%) de una mezcla constituida por alcohol α -ciclopentilbencílico (72) y 2-fenilciclohexanol(73).

IR (NaCl) : 3400 (OH), 2850, 1520, 1430

$^1\text{HRMN}$ (CDCl_3)^{*} : 1,8-2,4 (m, 8H, cicloalif.); 4,0 (d, J=9 Hz, 1H, CHOH); 7,3 (s, 5H, arom.).

*señales correspondientes al compuesto 72

6.3.15. Reacción del mesilato trans-69 con azida sódica

Mediante un procedimiento idéntico al descrito en el apartado anterior, 1,0 g (3,7 mmoles) del mesilato trans-69 proporcionó 720 mg (rendimiento 89%) de una mezcla de azidoalcoholes regioisómeros 61 y 65 que se trataron según se indica en el apartado 6.3.9.

6.3.16. 2-Bromociclohexanona (84)

Sobre una disolución de 30 g (0,30 moles) de ciclohexanona en 30 ml de agua, se añaden 48 g (0,30 moles) de bromo gota a gota durante 1 hora, enfriando exteriormente la mezcla de reacción con un baño de hielo. Finalizada la adición, se mantiene la agitación hasta la total decoloración de la mezcla, permitiendo que se alcance la temperatura ambiente durante este periodo. Seguidamente, se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae con 3 x 100 ml de éter. La totalidad de las fases orgánicas se lavan con disolución saturada de cloruro sódico, se secan y se evaporan a presión reducida proporcionando 49,1 g de un aceite cuya destilación (95°C , 20 Torr, lit¹²⁴: $96-99^{\circ}\text{C}$, 20 Torr) rinde 34,1 g (rendimiento 64%) de 2-bromociclohexanona (84).

IR (NaCl) : 2940, 1710 (C=O), 1440, 1220.

¹HRMN (CCl_4) : 1,3-2,4 (m, 7 H, C^3H_2 , C^4H_2 , C^5H_2 , C^6H_a); 2,8 (m, 1H, C^6H_e); 4,2 (m, 1H, C^2H).

6.3.17. 2-Ftalimidociclohexanona (85)

Una disolución de 20 g (0,11 moles) de 2-bromociclohexanona (84) y 24 g (0,13 moles) de ftalimida potásica en 135 ml de *N,N*-dimetilformamida se mantiene en agitación a la temperatura de 100°C durante 6 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se vierte sobre agua y se extrae con 3 x 100 ml de cloroformo. La totalidad de las fases orgánicas se lavan con hidróxido sódico 2 *N* y con agua, se secan y se evaporan a presión reducida. La cristalización en éter-acetona (1:1) del residuo rinde 13,3 g (rendimiento 49%) de 2-ftalimidociclohexanona (85). Punto de fusión: $169-170^{\circ}\text{C}$ (lit¹¹³: $174-175^{\circ}\text{C}$). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: C, 69,12%, H, 5,38%, N, 5,76%. Encontrado: C, 69,06%, H, 5,39%, N, 5,83%.

IR (KBr) : 2960, 1750-1710 (C=O + imida), 1390, 1230.

¹HRMN (CDCl_3) : 1,4-2,8 (m, 8H, cicloalif.); 4,6 (dd, $J_1=15$ Hz, $J_2=7$ Hz, 1H, C^2H_a); 7,4 (m, 4H, arom.).

6.3.18. Hidrobromuro de la 2-aminociclohexanona (83)

Una suspensión de 24,8 g (0,1 moles) de 2-ftalimidociclohexanona (85) en 135 ml de ácido bromhídrico del 48% y 135 ml de ácido acético glacial, se calienta a la temperatura de reflujo durante 4 horas. Transcurrido este tiempo, se deja enfriar la mezcla de reacción y se mantiene a 0°C durante 12 horas, formándose un precipitado que se separa por filtración y se lava abundantemente con agua. La totalidad de las fases acuosas ácidas se evaporan a presión reducida obteniéndose un residuo cuya cristalización de etanol-éter (1:1) proporciona 17 g (rendimiento 86%) del hidrobromuro 83. Punto de fusión: 147-150°C (lit ¹¹³: 151-154°C).

IR (KBr) : 3200-2800, 1980, 1730 (C=O), 1590, 1500, 1400
¹HRMN (D₂O) : 1,1-2,7 (m, 8H, cicloalif.); 4,1 (m, 1H, C²H).

6.3.19. cis-2-Amino-1-fenilciclohexanol (cis-41)

En un matraz provisto de agitación mecánica se disponen 2,9 g (0,12 moles) de magnesio y se prepara el bromuro de fenilmagnesio mediante la adición de una disolución de 18,8 g (0,12 moles) de bromobenceno en 50 ml de éter anhidro, de acuerdo con el procedimiento indicado en el apartado 6.3.1. A continuación, se enfría la mezcla de reacción y se añaden en pequeñas porciones 3,83 g (19,8 mmoles) del hidrobromuro 83, manteniendo el paso de una suave corriente de nitrógeno. Finalizada la adición, la mezcla se calienta a la temperatura de reflujo durante 6 horas, transcurridas las cuales se vierte sobre hielo y ácido clorhídrico al 35%. La fase acuosa se lava con 3 x 50 ml de éter, se alcaliniza con una disolución de hidróxido amónico al 25% y se extrae con 3 x 100 ml de éter. La totalidad de las fases etéreas se secan y se evaporan a presión reducida proporcionando 2,44 g (rendimiento 65%) del aminoalcohol *cis*-41, que se purifica por cristalización de hexano. Punto de fusión: 90-92°C (lit ¹¹³: 92-93°C). Análisis elemental calculado para C₁₂H₁₇NO: C, 75,35%; H, 8,95%; N, 7,32%. Encontrado: C, 75,37%; H, 9,04%; N, 7,33%.

IR (KBr) : 3200-3000 (OH, NH₂), 1590, 1440

$^1\text{HRMN}$ (CDCl_3 , 200 MHz) (Figura 6.7): 1,0-2,1 (m, 8H cicloalif. + móviles); 3,22 (dd, 1H, $J=10,0$ Hz; $J'=5,1$ Hz); 7,1-7,6 (m, 5H, arom.).

$^{13}\text{CRMN}$ (CDCl_3): 21,3 (t, C^5); 24,8 (t, C^4); 29,8 (t, C^3); 38,4 (t, C^6); 55,5 (d, C^2); 74,2 (s, C^1); 125,1 (d, $\text{C}^2 + \text{C}^6$ arom.); 126,5 (d, C^4 arom.); 128,2 (d, $\text{C}^3 + \text{C}^5$ arom.); 147,7 (s, C^1 arom.).

6.3.20. cis-1-(2,5-Dimetoxifenil)-2-aminociclohexanol (cis-2)

En un matraz saturado de nitrógeno provisto de agitación mecánica y termómetro, se dispone una disolución de 6,7 g (30,9 mmoles) de 2-bromo-1,4-dimetoxibenceno (44) en 160 ml de tetrahidrofurano anhidro. La disolución se enfría a -70°C por medio de un baño de acetona- CO_2 y se trata con 24 ml de butil litio 1,3 N (31,2 mmoles) en hexano. Tras 15 minutos de agitación se adiciona en pequeñas porciones 1,50 g (7,73 mmoles) de hidrobromuro de 2-aminociclohexanona (83) mientras se pasa una suave corriente de nitrógeno a través del sistema. La suspensión resultante se mantiene en agitación durante 1,5 horas a -60°C y, transcurrido este tiempo, se vierte sobre hielo, se acidifica con ácido clorhídrico 2 N y se extrae con éter. Las fases orgánicas secas y evaporadas a presión reducida proporcionan 2,3 g (55%) de 1,4-dimetoxibenceno. Las fases acuosas se alcalinizan con hidróxido amónico concentrado y se extraen con 3 x 50 ml de éter, lo que rinde, tras evaporación a presión reducida de los extractos etéreos secos, 750 mg (rendimiento 38%) del aminoalcohol cis-41. Punto de fusión del hidrocloreuro: $256-258^\circ\text{C}$ (cristalizado de etanol-éter). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{ClNO}_3$: C, 58,43%; H, 7,86%; N, 4,86%; Cl, 12,33%.

IR (KBr): 3250, 3150, 2930, 1590, 1490

$^1\text{HRMN}$ (base, CDCl_3 , 200 MHz) (Figura 6.8): 1,20-2,16 (m, 8H cicloalif. + 3H móviles); 3,47 (1H, $W_{\frac{1}{2}}=12$ Hz, C^2H_a); 3,66 (s, 6H, 2 x OCH_3); 6,54-6,76 (m, 3H, arom.).

$^{13}\text{CRMN}$ (CDCl_3): 21,2 (t, C^5); 24,8 (t, C^4); 30,1 (t, C^3); 34,7 (t, C^6); 52,1 (d, C^2); 55,5 (q, OCH_3); 55,7 (q, OCH_3); 74,8 (s, C^1); 112,2 (d, C^{4*} arom.); 112,4 (d, C^{6*} arom.); 114,0 (d, C^3 arom.); 136,1 (s, C^1 arom.); 150,4 (s, $\text{C}^{2\ddagger}$ arom.); 153,6 (s, $\text{C}^{5\ddagger}$ arom.).

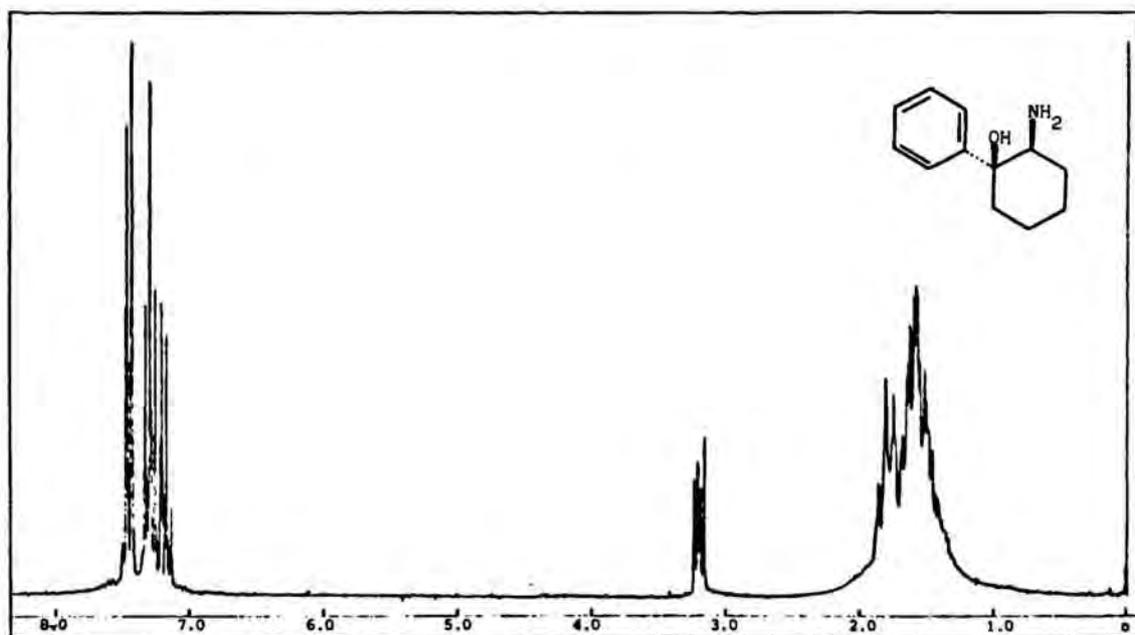


Figura 6.7 : *cis*-2-amino-1-fenilciclohexanol
(*cis*-41)

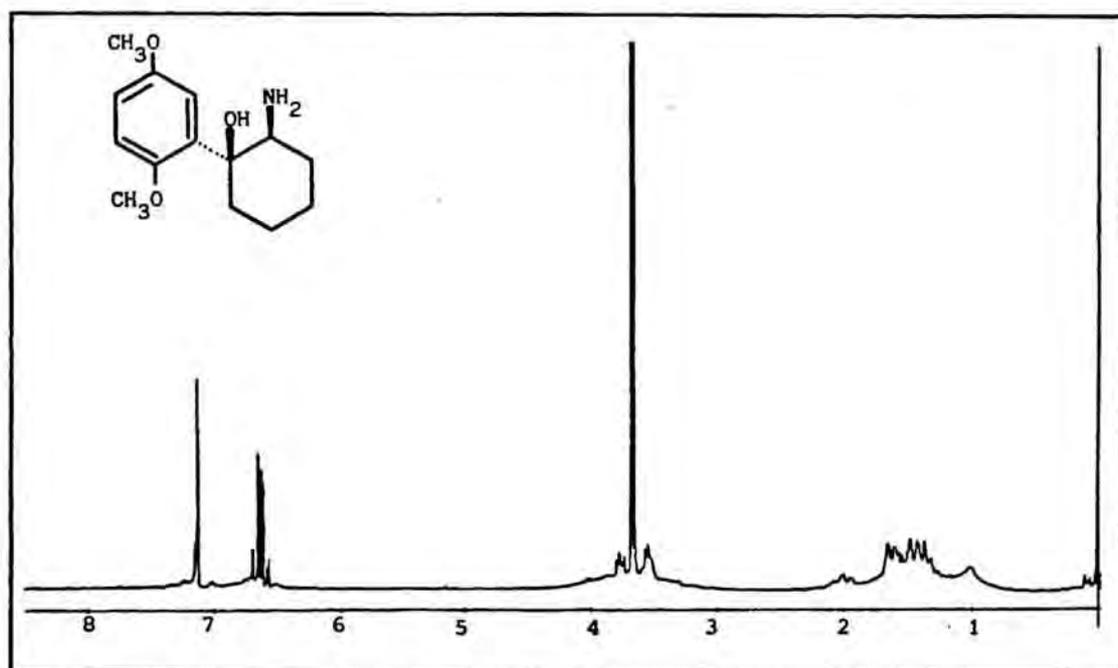


Figura 6.8 : *cis*-1-(2,5-dimetoxifenil)-2-aminociclo-
hexanol (*cis*-2)

6.3.21. cis-1-Fenil-2-isopropilaminociclohexanol
(cis-42)

Sobre una disolución de 2,5 g (13,07 mmoles) del aminoalcohol cis-41 en 40 ml de benceno anhidro, se adicionan 3,0 g (51,6 mmoles) de acetona. La mezcla se calienta a la temperatura de reflujo en un aparato de Dean-Stark durante 5 horas, transcurridas las cuales se elimina el disolvente por evaporación a presión reducida. El residuo se disuelve en 40 ml de etanol y se trata en frío con 750 mg (20 mmoles) de borohidruro sódico. Tras 3 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte sobre agua, se acidifica con ácido clorhídrico 2 *N* y se elimina el etanol a presión reducida. La disolución acuosa resultante se lava con 3 x 30 ml de éter, se alcaliniza con hidróxido sódico 5 *N* y se extrae con 3 x 50 ml de éter. Los extractos etéreos se secan y se evaporan a presión reducida proporcionando 2,2 g (rendimiento 73%) del isopropilaminoalcohol cis-42. Punto de fusión del hidrocloreuro: 217-219^oC (cristalizado de acetona-etanol). Análisis elemental calculado para C₁₅H₂₄ClNO: C, 66,77%; H, 8,96%; n, 5,19%; Cl, 13,14%. Encontrado: C, 66,68%; H, 8,96%; n, 5,19%; Cl, 13,02%.

IR (NaCl) : 3440 (OH), 2940, 1600, 1450

¹HRMN (base, CDCl₃, 200 MHz) (Figura 6.9) : 0,77 (d, J=6,3 Hz, 3H, CH₃ isoprop.); 0,86 (d, J= 6,3 Hz, 3H, CH₃ isoprop.); 1,35-1,95 (m, 8H, cicloalif.); 2,35 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 3,08 (dd, J=10,8 Hz, J'=4,4 Hz, 1H, C²H_a); 7,10-7,75 (m, 5H, fenilo).

¹³CRMN (CDCl₃) : 21,3 (t, C⁵); 22,6 (q, CH₃ ipr.); 23,6 (q, CH₃ ipr.); 24,8 (t, C⁴); 28,2 (t, C³); 38,9 (t, C⁶); 45,2 (d, NCH); 59,0 (d, C²); 74,1 (s, C¹); 125,1 (d, C²+ C⁶ arom.); 126,4 (d, C⁴ arom.); 128,1 (d, C³+ C⁵ arom.); 148,2 (s, C¹ arom.).

6.3.22. cis-1-(2,5-Dimetoxifenil)-2-isopropilaminociclohexanol (cis-3)

Mediante un procedimiento idéntico al descrito en el apartado anterior, 620 mg (2,47 mmoles) del aminoalcohol cis-2 proporcionaron 510 mg (rendimiento 70%) del isopropilaminoalcohol cis-3. Punto de fu-

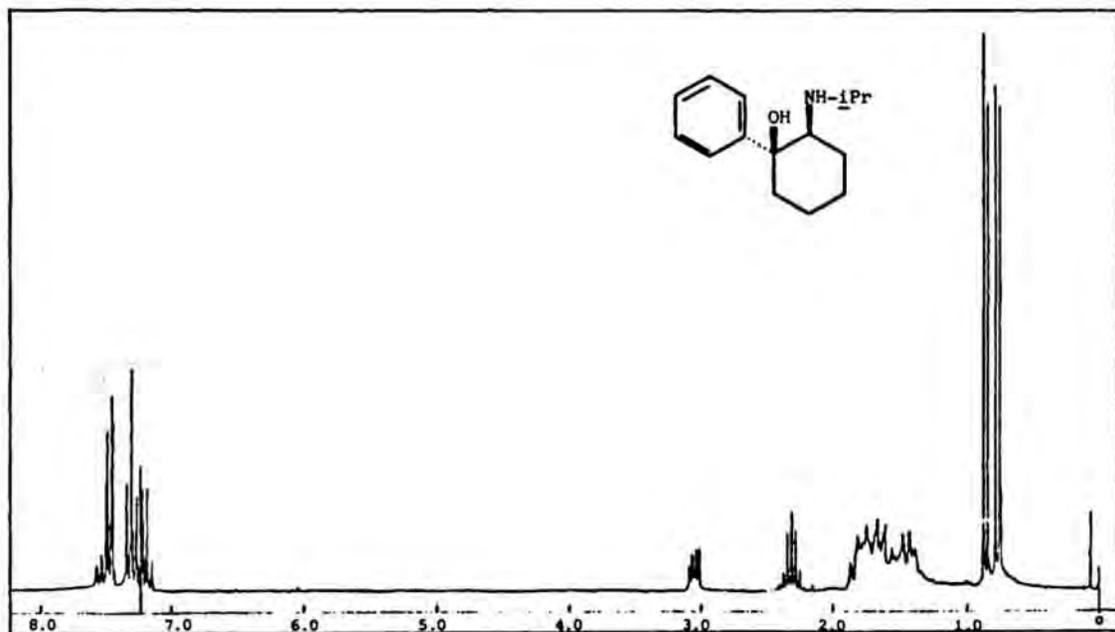


Figura 6.9 : *cis*-1-fenil-2-isopropilaminociclohexanol (*cis*-42)

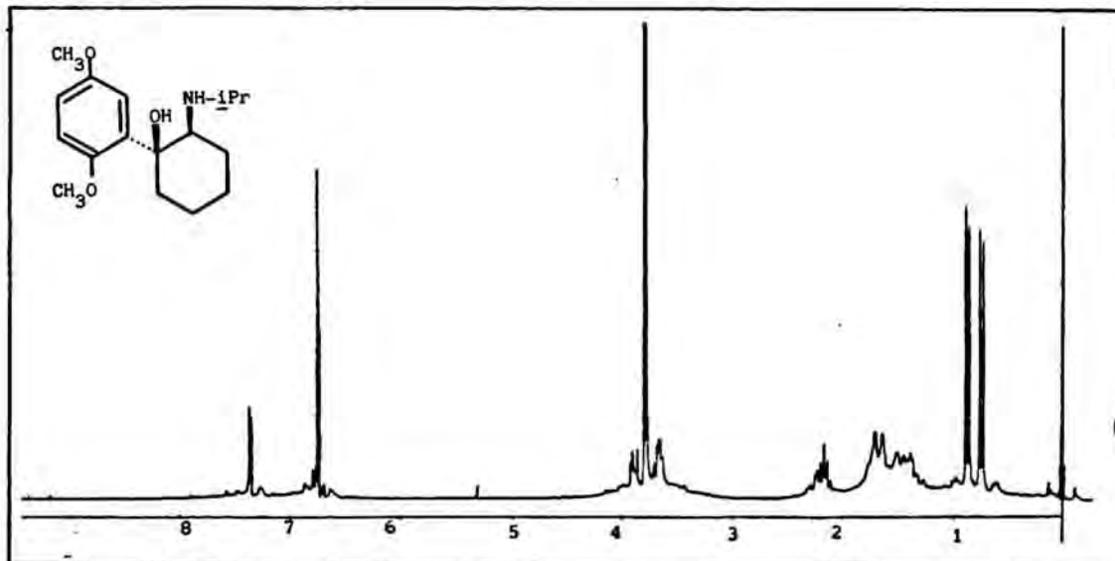


Figura 6.10 : *cis*-1-(2,5-dimetoxifenil)-2-isopropilaminociclohexanol (*cis*-3)

sión del hidrocloreto: 195-196^oC (cristalizado de etanol-éter). Análisis elemental calculado para C₁₇H₂₈ClNO₃: C, 61,89%; H, 8,55%; N, 4,24%; Cl, 10,75%. Encontrado: C, 62,01%; H, 8,85%; N, 4,26%; Cl, 10,62%.

IR (KBr) : 3280 (OH), 2940, 1590, 1440, 1240

¹HRMN (base, CDCl₃, 200 MHz) (Figura 6.10) : 0,74 (d, J=6,3 Hz, 3H, CH₃ ipr.); 0,86 (d, J=6,3 Hz, 3H, CH₃ ipr.); 1,28-1,89 (m, 8H, cicloalif.); 2,08 (m, 1H, CH ipr.); 3,66 (m, 1H, W_{1/2}=12,0 Hz, C²H₂); 3,79 (s, 3H, OCH₃); 3,81 (s, 3H, OCH₃); 6,76 (m, 2H, arom.); 7,38 (m, 1H, arom.).

¹³CRMN (CDCl₃) : 21,2 (t, C⁵); 23,4 (q, 2 x CH₃ ipr.); 24,8 (t, C⁴); 29,4 (t, C³); 34,4 (t, C⁶); 45,9 (d, NCH); 55,1 (d, C²); 55,5 (q, OCH₃); 55,6 (q, OCH₃); 73,9 (s, C¹); 111,9 (d, C^{4*} arom.); 112,3 (d, C^{6*} arom.); 113,8 (d, C³ arom.); 137,5 (s, C¹ arom.); 150,3 (s, C^{2†} arom.); 153,7 (s, C^{5†} arom.).

* † : asignaciones intercambiables.

6.4. 2-Aminotetrahidro-1-naftoles

6.4.1. 5-Metoxi-3,4-dihidro-2H-1-naftalenona (100b)

a) Acido 4-(o-hidroxifenil)butírico (107)

En un matraz provisto de agitación mecánica se disponen 14,6 g (92 mmoles) de 1-tetralona ¹⁴³ disueltos en 70 ml de metanol y 6 ml de agua, enfriándose la disolución entre -10 y -15^oC. Alcanzada esta temperatura, se adiciona lentamente una suspensión (mantenida en agitación constante) de 45 g de persulfato potásico en 35 ml de ácido sulfúrico, procurando que la mezcla de reacción no supere los 0^oC. Finalizada la adición, se mantiene la agitación entre 0 y -5^oC durante 2 horas, al final de las cuales se vierte la mezcla de reacción sobre hielo triturado y se extrae con cloroformo. Los extractos orgánicos se tratan con una disolución de hidróxido sódico 1 N, separándose la fase acuosa, que se acidifica con una disolución de ácido clorhídrico 6 N y se extrae con éter. El extracto etéreo se seca, se filtra y se evapora a presión reducida, obteniéndose un sólido cuya cristalización de éter-hexano (1:1)

Proporciona 10,2 g (rendimiento 66%) del ácido 107. Punto de fusión: 65-67°C (lit¹⁹⁰: 65-67°C).

IR (KBr) : 3500-2500 (COOH, OH), 1700, 1600-1400

¹HRMN (CDCl₃) : 1,9 (m, 2H, C³H₂); 2,5 (m, 4H, ArCH₂ + CH₂-COOH); 6,8 (m, 4H, aromáticos); 7,7 (sa, 2H, HO-Ar + COOH).

b) 5-Hidroxi-3,4-dihidro-2H-1-naftalenona (100d)

En un matraz provisto de agitación mecánica se disponen 12,0 g (0,2 moles) de cloruro sódico y 60 g (0,45 moles) de tricloruro de aluminio, iniciándose la agitación y la calefacción exterior (con un baño de silicona) hasta la fusión de la mezcla eutéctica. A continuación, se adicionan lentamente 12,0 g (67 mmoles) del ácido 4-(*o*-hidroxifenil)-butírico (107). Finalizada la adición, se calienta la mezcla de reacción hasta 200°C y, una vez alcanzada dicha temperatura, se mantiene en agitación durante 15 minutos. Transcurrido este tiempo, se vierte el contenido del matraz sobre hielo y el sólido en suspensión se separa por filtración y se cristaliza de agua, obteniéndose 9,0 g (rendimiento 85%) de la tetralona 100d. Punto de fusión: 203-204°C (lit¹⁹¹: 210-212°C).

IR (KBr) : 3400-3300 (OH), 1660, 1590, 1450, 1310

¹HRMN (CDCl₃/DMSO-d₆) : 2,0 (m, 2H, C³H₂); 2,3-2,8 (m, 4H, CH₂CO + CH₂Ar); 6,8 (m, 2H, C⁷H + C⁸H); 7,2 (m, 1H, C⁸H); 9,0 (s, 1H, OH).

c) Metilación de la 5-hidroxi-1-tetralona

En un matraz provisto de agitación magnética se disponen 14,0 g (88,6 mmoles) de la tetralona 100d, 1,2 g (5,2 mmoles) de cloruro de benciltriethylamonio (TEBA), 4,16 g (128,5 mmoles) de hidróxido sódico y 20,2 g (172 mmoles) de sulfato de dimetilo, todo ello disuelto en 50 ml de diclorometano y 50 ml de agua. La mezcla de reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 6 horas, transcurridas las cuales se separa la fase orgánica y se evapora a presión reducida. El residuo resultante se disuelve en éter y se lava sucesivamente con 30 ml de una disolución de hidróxido amónico 2 N y con 30 ml de una diso-

lución de hidróxido sódico 1*N*. La fase etérea se seca, se filtra y se evapora a presión reducida, obteniéndose un residuo cuya destilación (120°C, 0,5 Torr) proporciona 10 g (rendimiento 75%) de la 5-metoxite-tralona 100b. Punto de fusión 83-86°C (lit¹⁹² 82-83°C).

IR (KBr) : 1690, 1595, 1560, 1360

¹HRMN (CDCl₃) : 2,2 (m, 2H, C³H₂); 2,5-3,0 (m, 4H, ArCH₂ + CH₂CO); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 6,80-7,70 (m, 3H, aromáticos).

6.4.2. 5,8-Dimetoxi-3,4-dihidro-2H-1-naftalenona (100c)

a) Acido β-(2,5-dimetoxibenzoil)propiónico (105)

En un matraz provisto de agitación mecánica se disponen 50 g (0,36 moles) de 1,4-dimetoxibenceno (20), 40,3 g (0,40 moles) de anhídrido succínico y 645 ml de nitrobenzono. A la disolución resultante, enfriada exteriormente con un baño de agua y hielo, se añaden lentamente 107 g (0,80 moles) de tricloruro de aluminio, manteniendo la agitación durante 4 horas. Transcurrido dicho tiempo, se vierte la mezcla de reacción sobre agua, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se elimina el nitrobenzono por destilación en corriente de vapor. El sólido resultante se filtra, se disuelve en hidróxido sódico 5*N* y se lava con 3 100 ml de diclorometano. La fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, obteniéndose un precipitado que, una vez filtrado y cristalizado de metanol-agua (1:1), proporciona 68,9 g (rendimiento 80%) del ácido 105. Punto de fusión: 100-101°C (lit¹⁹³ 101-102°C).

IR (KBr) : 3400-3000, 1700, 1650, 1510, 1490.

¹HRMN (CDCl₃) : 2,6 (t, 2H, CH₂COOH); 3,2 (t, 2H, CH₂CO); 3,6 (s, 3H, OCH₃); 3,7 (s, 3H, OCH₃); 6,7 (m, 2H, aromáticos); 7,1 (m, 1H, aromático); 11,0 (sa, 1H, COOH).

b) Acido γ -(2,5-dimetoxifenil)butírico (106)

A una disolución de 33,0 g (0,59 moles) de hidróxido potásico en 240 ml de etilenglicol se añaden 40 g (0,17 moles) de ácido β -(2,5-dimetoxibenzoil)propiónico (105) y 32,0 g (equivalente a 0,80 moles) de hidrato de hidracina al 80%. La mezcla resultante se calienta a la temperatura de reflujo durante 2 horas. Transcurrido dicho periodo de tiempo, se destilan los productos de punto de ebullición inferior a 190°C y se calienta de nuevo la mezcla de reacción a la temperatura de reflujo durante 40 minutos. A continuación se deja enfriar la mezcla, se vierte sobre hielo y ácido clorhídrico concentrado y se extrae con 3.100 ml de éter. Las fases etéreas se lavan con 3.50 ml de una disolución saturada de cloruro sódico, se secan, se filtran y se evaporan a presión reducida proporcionando 29,0 g (rendimiento 77%) del ácido 106. Punto de ebullición: 250°C, 0,5 Torr. Punto de fusión: 64-66°C (lit¹⁹³ 68-69°C).

IR (NaCl) : 3300-3000 (OH), 1700, 1510, 1450.

¹HRMN (CDCl₃) : 1,6-2,7 (m, 6H, alifáticos); 3,6 (s, 6H, 2-OCH₃); 6,5 (s, 3H, aromáticos); 11,5 (sa, 1H, COOH).

c) Ciclación del ácido butírico 106

En un matraz de tres bocas provisto de agitación mecánica se disponen 500 g de ácido polifosfórico, preparado a partir de 250 g de anhídrido fosfórico y 280 g de ácido fosfórico del 85% de riqueza. A continuación se añaden 50 g (0,22 moles) de ácido γ -(2,5-dimetoxifenil)butírico (106) y la mezcla de reacción se calienta en atmósfera inerte a 75°C mediante un baño de silicona durante 45 minutos. A continuación se vierte el contenido del matraz sobre hielo y se extrae con 3 x 100 ml de éter. La totalidad de las fases etéreas se lavan con 3 x 100 ml de una disolución de hidróxido sódico 1N, se secan, se filtran y se evaporan a presión reducida obteniéndose 29,8 g (rendimiento 65%) de la tetralona 100c. Punto de ebullición: 150°C, 0,5 Torr. Punto de fusión: 55-56°C (lit¹⁹³ : 58-62°C)

IR (CHCl₃) : 2900, 2750, 1690, 1600, 1480, 1280.

¹HRMN (CDCl₃) : 1,7-2,1 (m, 2H, C³H₂); 2,3-2,9 (m, 4H, C²H₂ + C⁴H₂); 3,6 (s, 3H, OCH₃); 6,7 (dd, 2H, aromáticos).

6.4.3. 2-Hidroximino-3,4-dihidro-2H-1-naftalenona (108a)

A una disolución de 3,3 g (84,6 mmoles) de potasio en 60 ml de alcohol butílico terciario, manteniendo en atmósfera inerte y enfriada exteriormente con un baño de hielo, se adicionan 400 ml de éter anhidro, 12,0 g (82,2 mmoles) de la tetralona 100a y 10,5 g (0,1 moles) de nitrito de butilo, calentando la mezcla a la temperatura de reflujo durante 3 horas. Transcurrido este periodo de tiempo, se filtra el sólido resultante, se lava con 2 x 50 ml de éter anhidro y se vierte sobre 150 ml de ácido clorhídrico 1N. La fase acuosa ácida se extrae con 3 x 75 ml de diclorometano y la totalidad de estos extractos se lavan con agua y se secan. Su evaporación a presión reducida proporciona 12,2 g (rendimiento 85%) de la hidroximinotetralona 108a, que se emplea en la siguiente etapa de la síntesis sin más purificación.

IR (KBr) : 3350-3100 (OH), 1710 (CO), 1570 (CN), 1440, 1410.

¹HRMN (CDCl₃) : 2,9 (sa, 4H, C³H₂ + C⁴H₂); 6,8-8,1 (m, 5H, aromáticos); 10,5 (sa, 1H, OH).

6.4.4. 2-Hidroximino-5-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-naftalenona (108b)

A una disolución de 1,2 g (30 mmoles) de potasio en 25 ml de alcohol butílico terciario, mantenida en atmósfera de nitrógeno y enfriada exteriormente con un baño de hielo, se adicionan 140 ml de éter anhidro, 5 g (28,5 mmoles) de 5-metoxi-1-tetralona (100b) y 3,75 g (36,4 mmoles) de nitrito de butilo. Tras 30 minutos de agitación, la mezcla de reacción se vierte sobre agua, se decanta la fase etérea y la fase acuosa se lava con 3 x 50 ml de éter. La totalidad de los extractos etéreos se lavan con 3 x 50 ml de una disolución de hidróxido potásico

2 N, se secan y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se somete a cromatografía en columna sobre gel de sílice. Al eluir con hexano-acetato de etilo (8:2) se obtiene 1,1 g (rendimiento 14%) de 2-[3-(hidroximino)propil]-3-metoxibenzoato de butilo (109b) que, tras cristalización de eter-hexano 1:1, muestra un punto de fusión de 84-85,5°C. Análisis elemental calculado para $C_{15}H_{21}NO_4$: C, 64,49; H, 7,57; N, 5,01. Encontrado: C, 64,77; H, 7,68; N, 5,16.

IR (KBr) : 3300-3100 (OH), 1720 (CO), 1580 (CN), 1460, 1280.

$^1\text{HRMN}$ (CDCl_3) : 0,8-1,9 (m, 7H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2,5 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{O}$); 3,1 (m, 2H, ArCH_2); 3,7 (s, 3H, OCH_3); 4,2 (m, 2H, COOCH_2); 6,5-7,5 (m, 4H, $\text{CH}=\text{N} + 3\text{H aromáticos}$); 8,3 (sa, 1H, OH).

Las fases acuosas se acidifican con ácido clorhídrico concentrado y se extraen con 3 x 50 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos se secan y se evaporan a presión reducida, proporcionando 3,8 g (rendimiento 66%) de la oxima 108b, que se emplea en la siguiente etapa de la síntesis sin más purificación.

IR (KBr) : 3200 (OH), 1670 (CO), 1590, 1570, 1555, 1450, 1425.

$^1\text{HRMN}$ (CDCl_3) : 2,9 (m, 4H, $\text{C}^3\text{H}_2 + \text{C}^4\text{H}_2$); 3,8 (s, 3H, OCH_3); 6,6-7,7 (m, 3H, aromáticos); 8,3 (sa, OH).

6.4.5. 2-Hidroximino-5,8-dimetoxi-3,4-dihidro-2H-1-naftalenona (108c)

Por idéntico procedimiento al indicado en el apartado anterior, a partir de 10,0 g (48,5 mmoles) de la tetralona 100c se obtuvieron 4,6 g (rendimiento 52%) de la hidroximinotetralona 108c, que se emplea en la siguiente etapa de la síntesis sin posterior purificación.

IR (KBr) : 3200, 1695 (CO), 1620, 1590, 1480, 1450.

$^1\text{HRMN}$ (CDCl_3) : 2,9 (s, 4H, $\text{C}^3\text{H}_2 + \text{C}^4\text{H}_2$); 3,7 (s, 3H, OCH_3); 6,7 (dd, 2H, aromáticos); 7,8 (sa, 1H, $=\text{N-OH}$).

Asimismo, el extracto etéreo del crudo de reacción proporcionó un residuo que se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice. Al eluir con hexano-acetato de etilo 4:6, se obtuvieron 1,6 g (rendimiento 10%) del benzoato de butilo 109c que, cristalizado de eter-hexano (1:1) mostró un punto de fusión de 64,5-66,5°C. Análisis elemen-

tal calculado para $C_{16}H_{23}NO_5$: C, 62,12; H, 7,48; N, 4,52. Encontrado: C, 62,04; H, 7,52; N, 4,46.

IR ($CHCl_3$) : 3550, 3300, 2990, 1725 (CO), 1610 (CN), 1490.

1H RMN ($CDCl_3$) : 0,74-1,9 (m, 7H, $CH_2CH_2CH_3$); 2,2-3,0 (m, 4H, $ArCH_2CH_2CH=$); 3,6 (s, 6H, 2- OCH_3); 4,2 (t, 2H, $COOCH_2$); 6,6 (s, 2H, aromáticos); 7,2 (m, 1H, $CH=NOH$); 8,3-9,3 (sa, 1H, $=N-OH$).

EM (m/z, intensidad relativa) : 309 (13); 236 (24); 218 (50); 208 (24); 190 (17); 193 (100).

6.4.6. 2-Acetamido-3,4-dihidro-2H-1-naftalenonas (101a-c)

Procedimiento general

A una disolución de 65 mmoles de la 2-hidroximinotetralona correspondiente en 110 ml de anhídrido acético y 150 ml de ácido acético se añaden, enfriando exteriormente con un baño de hielo, 190 mmoles de cinc metálico en polvo, manteniendo la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se evapora a presión reducida. El residuo se alcaliniza con una disolución de hidróxido sódico 2N y se extrae con 3 x 50 ml de diclorometano. La totalidad de las fases orgánicas se lavan agua, se secan y se evaporan a presión reducida proporcionando un residuo que se somete a cromatografía en columna sobre gel de sílice.

6.4.6.1. 2-Acetamido-3,4-dihidro-2H-1-naftalenona (101a)

De acuerdo con el procedimiento general de síntesis, 16 g (91,4 mmoles) de la hidroximinotetralona 108a proporcionaron un residuo que se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice. Al eluir con benceno-acetato de etilo (6:4) se obtuvieron 12,1 g (rendimiento 65%) de la acetamidotetralona 101a. Punto de fusión 123-124°C (lit¹⁶² 124-126°C).

IR (KBr) : 3250, 3100, 2850, 1680, 1620, 1510, 1450.

$^1\text{HRMN}$ (CDCl_3) : 2,0 (s, 3H, CH_3CO); 1,1-3,1 (m, 4H, $\text{C}^3\text{H}_2 + \text{C}^4\text{H}_2$); 4,5 (m, 1H, C^2H); 6,5-7,9 (m, 4H, aromáticos)

6.4.6.2. 2-Acetamido-5-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-naftalenona (101b)

Según el procedimiento anterior, 600 mg (2,9 mmoles) de la hidroximinotetralona 108b proporcionaron 560 mg de un residuo que, sometido a cromatografía en columna sobre gel de sílice y utilizando acetato de etilo como eluyente proporcionó 420 mg (rendimiento 62%) de la acetamidotetralona 101b. Punto de fusión : 149-150°C (lit¹⁶² 187-190).

IR (KBr) : 3250, 3050, 2900, 2850, 1660 (CO), 1640 (CONH).

$^1\text{HRMN}$ (CDCl_3) : 1,2-2,2 (m, 2H, C^3H_2); 2,0 (s, 3H, CH_3CO); 2,5-3,2 (m, 2H, C^4H_2); 3,8 (s, 3H, OCH_3); 4,2-4,7 (m, 1H, C^2H); 6,4-6,7 (sa, 1H, NH); 6,7-7,5 (m, 3H, aromático).

6.4.6.3. 2-Acetamido-5,8-dimetoxi-3,4-dihidro-2H-1-naftalenona (101c)

A partir de 15 g (63,8 mmoles) de la hidroximinotetralona 108c, la cromatografía en columna sobre gel de sílice del crudo de reacción resultante proporcionó, al eluir con hexano-acetato de etilo (1:1) 2,05 g (rendimiento 12%) de 2-acetamido-5,8-dimetoxi-1-naftol (110). Punto de fusión: 130-131,5°C (cristalizado de eter-acetato de etilo). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4$: C, 64,36; H, 5,78; N, 5,36. Encontrado: C, 64,58; H, 5,90; N, 5,32.

IR (KBr) : 3430, 3340, 2850, 1690, 1530.

$^1\text{HRMN}$ (CDCl_3 , 200 MHz) : 2,23 (s, 3H, CH_3CO); 3,91 (s, 3H, OCH_3); 3,99 (s, 3H, OCH_3); 6,57 (dd, 2H, $\text{C}^6\text{H}_1 + \text{C}^7\text{H}$); 7,71 (d, J=8 Hz, 1H, C^3H); 7,84 (sa, 1H, NHCO); 8,51 (d, J=8 Hz, 1H, C^4H); 9,69 (s, 1H, OH)
 $^{13}\text{CRMN}$: 28,4 (q, CH_3CO); 55,6 (q, OCH_3); 56,3 (q, OCH_3);

101,7 (d, C^{7*}); 103,7 (d, C^{6*}); 113,6 (d, C³); 115,0 (s, C^{4a}); 120,1 (d, C⁴); 122,8 (s, C^{8a}); 124,2 (s, C²); 141,0 (s, C¹); 149,3 (s, C^{8#}) 150,3 (s, C^{5#}).

*,# asignaciones intercambiables.

EM (m/z, intensidad relativa) : 261 (9); 260 (51); 219 (48); 204 (100); 201 (22); 189 (34); 161 (17); 160 (8).

Al eluir con acetato de etilo-etanol (95:5) se obtuvieron 9,2 g (rendimiento 55%) de la 2-acetamido-5,8-dimetoxi-1-tetralona (101c) que, cristalizada de acetato de etilo mostró un punto de fusión de 175,5-176°C. Análisis elemental calculado para C₁₄H₁₇NO₄: C, 63,86; H, 6,50; N, 5,32. Encontrado: C, 63,59; H, 6,49; N, 5,35.

IR (KBr) : 3300, 3100, 2870, 2810, 1705 (CO), 1670, 1640 (CONH), 1550.

¹HRMN (CDCl₃) : 2,0 (s, 3H, CH₃CO); 2,6-3,3 (m, 4H, C³H₂ + C⁴H₂); 3,73 (s, 1H, OCH₃); 3,76 (s, 1H, OCH₃); 4,6 (m, 1H, C²H); 6,8 (dd, 2H, C⁶H + C⁷H + 1H, NHCO).

6.4.7. trans-2-Acetamido-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftol (trans-102a)

A una disolución de 3,1 g (15,3 mmoles) de la acetamidotetralona 101a en 14 ml de metanol, se adicionan, enfriando exteriormente con un baño de hielo, 290 mg (7,6 mmoles) de borohidruro sódico disueltos en 4 ml de agua. La mezcla se mantiene en agitación hasta la formación de un precipitado abundante, tras lo cual se mantiene en reposo a 5°C durante 1 hora. A continuación se filtra el precipitado y se lava con agua, proporcionando, una vez seco, 920 mg del acetamidotetralol trans-102a. Los lavados acuosos junto con la disolución acuoso-metanólica procedente de la reacción se concentran y se extraen con 3 x 25 ml de diclorometano, proporcionando, tras evaporación de la fase orgánica a presión reducida, un residuo que, tras digestión en acetona, proporciona 1,6 g (rendimiento global 80%) del acetamidotetralol trans-102a. Punto de fusión 174-175 °C (lit¹⁶² 159-163°C).

IR (KBr) : 3350, 2890, 1670, 1540, 1490.

¹HRMN (CDCl₃, DMSO-d₆) : 1,4-2,3 (m, 2H, C³H₂); 1,8 (s, 3H,

CH₃CO); 2,8 (m, 2H, C⁴H₂); 3,8 (m, 1H, C²H); 4,4 (ta, 1H, C¹H); 4,9 (s 1H, móvil); 6,8-7,5 (m, 5H, 4H aromáticos + 1H NHCO).

6.4.8. trans-2-Acetamido-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol (trans-102b)

Por idéntico procedimiento al descrito en el apartado anterior, 8,22 g (35,3 mmoles) de la acetamidotetralona 101b proporcionaron 5,9 g del acetamidotetralol trans-102b. El residuo procedente del extracto orgánico de los lavados acuosos, sometido a cromatografía en columna sobre gel de sílice y empleando como eluyente hexano-acetato de etilo 8:2 proporcionó 970 mg de trans-102b (rendimiento global 82%). Punto de fusión: 196-198°C (lit¹⁶² 200-202°C).

IR (KBr) : 3300, 2910, 1680, 1530, 1500.

¹HRMN (CDCl₃, DMSO-d₆) : 1,9 (s, 3H, CH₃CO); 1,3-2,3 (m, 2H, C³H₂); 2,3-2,8 (m, 2H, C⁴H₂); 3,1 (sa, 1H, móvil); 3,8 (s, 3H, OCH₃); 3,8-3,9 (m, 1H, C²H); 4,3 (ta, 1H, C¹H); 6,6 (m, 1H, C⁶H); 6,9 (m, 2H, C⁷H + C⁸H); 7,4 (m, 1H, NHCO).

6.4.9. Reducción de la 2-acetamido-5,8-dimetoxi-3,4-dihidro-2H-1-naftalenona (101c)

6.4.9.1. Reducción con borohidruro sódico

A una suspensión de 2,0 g (7,6 mmoles) de la 2-acetamido-5,8-dimetoxi-1-tetralona (101c) en 20 ml de metanol se añaden, enfriando exteriormente con un baño de hielo, 144 mg (3,8 mmoles) de borohidruro sódico disueltos en 4 ml de agua. La mezcla de reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, transcurrida la cual se vierte sobre 100 ml de agua y se elimina el metanol por evaporación a presión reducida. La disolución acuosa resultante se extrae con 3 x 30 ml de diclorometano y la totalidad de las tres fases orgánicas se secan y evaporan a presión reducida, proporcionando un residuo que se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Al

eluir con acetato de etilo se obtienen 1,41 g (rendimiento 71%) de 2-acetamido-5,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol (*cis*-102c), contaminado con un 10% aproximadamente (calculado por $^1\text{HRMN}$) del acetamido-alcohol diastereómero *trans*-102c. Tras sucesivas cristalizaciones de éter-acetato de etilo (1:1) se obtuvo una muestra isoméricamente pura del compuesto *cis*, de punto de fusión 137-138°C. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: C, 63,38; H, 7,21; N, 5,28. Encontrado: C, 63,34; H, 7,47; N, 5,18.

IR (KBr) : 3350 (OH), 2950, 1640, 1580, 1490.

$^1\text{HRMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{COCD}_3$, 200 MHz) : 1,9 (m, $\text{C}^3\text{Ha} + \text{C}^3\text{He}$); 2,01 (s, 3H, CH_3CO); 2,58 (m, C^4Ha); 2,95 (m, C^4He); 3,78 (s, 3H, OCH_3); 3,82 (s, 3H, OCH_3); 4,02 (m, 1H, C^2H); 4,93 (d, $J=4,25$ Hz, 1H, C^1H); 6,74 (m, 2H, $\text{C}^6\text{H} + \text{C}^7\text{H}$).

$^{13}\text{CRMN}$: 22,7 y 23,2 (t, C^3 y C^4), 23,5 (q, COCH_3); 48,9 (d, C^2), 55,7 (q, 2 x OCH_3), 63,2 (d, C^1), 107,7 y 109,5 (d, C^6 y C^7); 126,8 (s, C^{4a*}); 127,0 (s, C^{8a*}), 151,4 (s, $\text{C}^{5\#}$), 151,7 (s, $\text{C}^{8\#}$), 169,6 (s, CO).

*,# asignaciones intercambiables.

Cuando la mezcla de reacción se vierte sobre ácido clorhídrico 6 N, se elimina el metanol por calefacción a presión reducida, se alcaliniza la disolución acuosa resultante y se extrae con diclorometano, se obtienen 1,3 g (rendimiento 70%) del *cis*-2-metil-6,9-dimetoxi-3a,4,5,9b-tetrahidronafto[2,1-d]oxazol (117). Punto de fusión: 101,5-103,5°C (cristalizado de éter-hexano 7:3. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: C, 67,99; H, 6,92; N, 5,66. Encontrado: C, 68,12; H, 7,15; N, 5,84.

$^1\text{HRMN}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 1,84 (m, 1H, C^3Ha); 1,96 (s, 3H, CH_3); 2,10 (m, 1H, C^3He); 2,48 (m, 1H, C^4Ha); 2,89 (m, 1H, C^4He); 3,84 (s, 3H, OCH_3); 3,91 (s, 3H, OCH_3); 4,48 (m, 1H, C^{3a}H); 5,87 (d, $J=9,7$ Hz, 1H, C^{9b}H); 6,74 (d, $J=8,9$ Hz, 1H, aromático); 6,83 (d, $J=8,9$ Hz, 1H, aromático).

EM (m/z, intensidad relativa) : 248 (6); 247 (30); 204 (17); 188 (100); 177 (34); 173 (96); 162 (13); 43 (37).

$^{13}\text{CRMN}$: 14,1 (q, CH_3), 17,5 (t, C^5), 27,4 (t, C^4), 55,9 (q, OCH_3), 56,0 (q, OCH_3), 63,2 (d, C^{3a}), 73,3 (d, C^{9b}), 108,3 y 110,0 (d, C^7 y C^8), 122,4 y 130,4 (s, C^{5a} y C^{9a}), 150,4 y 152,8 (s, C^6 y C^9), 165,7 (q, C^2)

6.4.9.2. Hidrogenación catalítica

Sobre una disolución de 2,0 g (7,6 mmoles) de la acetamido-tetralona 101c en 125 ml de metanol absoluto se añaden 153 mg (0,78 mmoles) de óxido de platino Adams y se somete a hidrogenación a presión atmosférica y temperatura ambiente. Una vez absorbido el volumen teórico de hidrógeno, se filtra la suspensión y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose 1,9 g (rendimiento 94%) del acetamidotetralol *trans*-102c, contaminado con un 10% aproximadamente (calculado por $^1\text{HRMN}$) del acetamidoalcohol diastereómero *cis*-102c. Tras repetidas cristalizaciones de acetato de etilo se obtuvo una muestra isoméricamente pura de *trans*-102c, de punto de fusión 191-192,5°C. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: C, 63,38; H, 7,21; N, 5,28. Encontrado: C, 63,17; H, 7,23; N, 5,22.

IR (KBr) : 3350, 2950, 1660, 1540, 1470.

$^1\text{HRMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, 200 MHz) : 1,80 (m, 1H, C^3Ha); 1,93 (s, 3H, CH_3CO); 2,16 (m, 1H, C^3Ha); 2,76 (m, 2H, $\text{C}^4\text{Ha} + \text{C}^4\text{He}$); 3,78 (s, 3H, OCH_3); 3,82 (s, 3H, OCH_3); 3,82 (s, 3H, OCH_3); 4,20 (m, 1H, C^2H); 4,84 (d, $J=4,97$ Hz, 1H, C^1H); 6,74 (s, 2H, aromáticos).

$^{13}\text{CRMN}$: 20,0 (t) y 22,7 (t + q) (C^3 y C^4), 50,7 (d, C^2), 55,9 (q, 2 x OCH_3), 66,1 (d, C^1), 108,6 y 109,9 (d, C^6 y C^7), 126,2 y 127,4 (s, C^{4a} y C^{8a}), 151,6 y 153,1 (s, C^5 y C^8), 172,2 (s, CO).

6.4.10. Oxima de la 3,4- dihidro-2H-1-naftalenona (113a)

A una disolución de 11,2 g (73,6 mmoles) de la tetralona 100a en 50 ml de etanol se adicionan 10,6 g (0,15 moles) de hidrocloreuro de hidroxilamina y 20,8 g (0,15 moles) de acetato sódico disueltos en 120 ml de agua. Tras 12 horas de agitación a temperatura ambiente, el precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca, proporcionando 12,8 g (rendimiento 96%) de la oxima 113a. Punto de fusión: 101-103°C (lit 148a : 104 $^{\circ}$ C).

IR (KBr) : 3200 (ancha), 1580, 1470, 1440, 1340, 1310.

6.4.11. Oxima de la 5-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-naftalenona (113b)

En un matraz provisto de agitación magnética se dispone una disolución de 1,0 g (5,6 mmoles) de 5-metoxi-1-tetralona (100b) y 0,79 g (11,3 mmoles) de hidrocloreuro de hidroxilamina en 2 ml de piridina anhidra. La mezcla de reacción se mantiene a la temperatura de reflujo durante 12 horas, transcurridas las cuales se vierte sobre agua y se extrae con 3 x 25 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos se lavan con una disolución de ácido clorhídrico 1*N* y, a continuación, con otra de bicarbonato sódico 0,5*N*, secándose posteriormente. La evaporación del disolvente a presión reducida proporciona un sólido cuya cristalización de acetato de etilo permite obtener 900 mg (rendimiento 84%) de la oxima 113b. Punto de fusión: 152-155°C (lit¹⁹² 157-159°C).

IR (KBr) : 3400-3200 (ancha), 1570, 1460, 1440, 1340, 1310.

¹HRMN (CDCl₃) : 1,8 (m, 2H, C³H₂); 2,7 (m, 4H, CH₂Ar, CH₂CN); 3,7 (s, 3H, OCH₃); 7,0 (m, 3H, aromáticos); 9,2 (s, 1H, =NOH).

6.4.12. *O-p*-Toluenosulfonato de la 3,4-dihidro-2H-1-naftalenoxima (103a)

En un matraz provisto de agitación magnética se dispone una disolución de 12,0 g (74,5 mmoles) de la oxima 113a en 80 ml de piridina anhidra. Sobre la misma, enfriada exteriormente con un baño de hielo, se adiciona gota a gota otra disolución de 42,6 g (74,5 mmoles) de cloruro de *p*-toluensulfonilo en 80 ml de piridina anhidra. Finalizada la adición se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 16 horas, transcurridas las cuales se vierte la mezcla de reacción sobre 400 ml de agua y se extrae con 3 x 75 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos se lavan sucesivamente con 3 x 50 ml de una disolución de ácido clorhídrico 2*N* y con 3 x 50 ml de bicarbonato sódico 0,5*N*, secándose posteriormente. La evaporación del disolvente a presión reducida proporciona un sólido cuya cristalización de acetato de etilo-éter permite obtener 19,3 g (rendimiento 83%) del tosilato 103a. Punto de fusión 92-94°C (lit¹⁴¹ 96°C).

IR (KBr) : 2950, 1580, 1560, 1430, 1360.

$^1\text{HRMN}$ (CDCl_3) : 1,8 (m, 2H, C^3H_2); 2,3 (s, 3H, CH_3); 2,6 (m, 4H, $\text{C}^2\text{H}_2 + \text{C}^4\text{H}_2$); 6,9 (m, 4H, aromáticos); 7,2 (d, 2H, $J=8$ Hz, $\text{C}^{3'}\text{H} + \text{C}^{5'}\text{H}$); 7,8 (d, 2H, $J=8$ Hz, $\text{C}^{2'}\text{H} + \text{C}^{6'}\text{H}$).

6.4.13. *O-p*-Toluenosulfonato de la 5-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-naftalenoxima (103b)

Por idéntico procedimiento al descrito en el apartado anterior, 1,0 g (5,24 mmoles) de la oxima 113b proporcionó 1,4 g (rendimiento 77%) de su tosilato 103b. Punto de fusión: 150-152 (cristalizado de acetona). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$: C, 59,10; H, 5,54; N, 4,05; S, 9,28. Encontrado: C, 59,23; H, 5,60; N, 4,02; S, 9,10.

IR (KBr) : 3000, 2950, 1600, 1575, 1460, 1440.

$^1\text{HRMN}$ (CDCl_3) : 1,5-2,0 (m, 2H, C^3H_2); 2,4 (s, 3H, CH_3Ar); 2,5-2,7 (m, 4H, $\text{C}^2\text{H}_2 + \text{C}^4\text{H}_2$); 3,7 (s, 3H, OCH_3); 6,6-7,4 (m, 3H, aromáticos); 7,2 (d, $J=8$ Hz, 2H, $\text{C}^{3'}\text{H} + \text{C}^{5'}\text{H}$); 7,8 (d, $J=8$ Hz, 2H, $\text{C}^{2'}\text{H} + \text{C}^{6'}\text{H}$).

6.4.14. Hidrocloruro de la 2-amino-3,4-dihidro-2H-1-naftalenona (104a)

A una suspensión de 5 g (15,8 mmoles) del tosilato 103a en 15 ml de etanol absoluto se añade, bajo atmósfera de nitrógeno y enfriando exteriormente a 0°C mediante un baño de acetona- CO_2 sólido, una disolución de etóxido potásico preparada a partir de 650 mg (16,2 mmoles) de potasio en 8 ml de etanol. Tras 1 hora de agitación a temperatura ambiente, se filtra la suspensión resultante y se vierte el filtrado sobre 40 ml de ácido clorhídrico $2N$. Tras 15 minutos de agitación a temperatura ambiente, se separa la fase acuosa y se evapora a presión reducida manteniendo la temperatura entre 30 y 40°C . El residuo obtenido, tras cristalización de etanol-éter, proporciona 1,2 g (rendimiento 35%) del hidrocloruro 104a. Punto de fusión: 108-110°C (lit 148a 117°C).

IR (KBr) : 3450, 3200-2800 (ancha), 1690, 1610, 1510.

$^1\text{HRMN}$ ($\text{D}_2\text{O} + \text{CD}_3\text{OD}$) : 2,1 (m, 2H, C^3H_2); 3,0 (m, 2H, C^4H_2);

4,2 (dd, $J=13$ Hz, $J'=6$ Hz, 1H, C^2H); 7,3 (m, 5H, aromáticos).

6.4.15. Hidrocloruro de la 2-amino-5-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-naftalenona (104b)

A una disolución de 700 mg (2,0 mmoles) del tosilato 103b en 20 ml de benceno anhidro se añade, bajo atmósfera de nitrógeno, una disolución de etóxido potásico preparada a partir de 140 mg (3,58 mmoles) de potasio en 3,5 ml de etanol absoluto. La mezcla, que rápidamente empieza a enturbiarse, se mantiene en agitación durante 24 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se filtra la suspensión resultante y el filtrado se vierte sobre 10 ml de ácido clorhídrico 5*N*. Tras 15 minutos de agitación a temperatura ambiente, se separa la fase acuosa y se evapora a presión reducida. El residuo obtenido, una vez seco, se trata con 50 ml de etanol absoluto en caliente, se filtra y se concentra hasta un tercio de su volumen, aproximadamente. A continuación, se adicionan 20 ml de éter anhidro y se mantiene la disolución resultante en reposo a $-15^{\circ}C$ durante 12 horas obteniéndose de este modo 250 mg (rendimiento 54%) del hidrocloruro 104b. Punto de fusión $210-212^{\circ}C$. Análisis elemental calculado para $C_{11}H_{14}ClNO_2$: C, 58,02; H, 6,19; N, 6,15; Cl, 15,57. Encontrado: C, 58,17; H, 6,44; N, 5,94.

IR (KBr) : 3100, 2800, 1690, 1600, 1580, 1490.

1HRMN (D_2O) : 2,1-3,3 (m, 4H, $C^3H_2 + C^4H_2$); 3,7 (s, 3H, OCH_3); 4,3 (dd, 1H, C^2H); 7,2 (m, 3H, aromáticos).

6.4.16. Hidrocloruro de la 2-amino-5,8-dimetoxi-3,4-dihidro-2H-1-naftalenona (104c)

Una disolución de 250 mg (0,95 mmoles) de 2-acetamido-5,8-dimetoxi-1-tetralona (101c) en 20 ml de ácido clorhídrico 0,3*N* se calienta a reflujo durante 5 horas. Transcurrido este tiempo, se evapora la mezcla de reacción a presión reducida, obteniéndose un residuo que, tras cristalización de etanol-éter (1:1), proporcionó 180 mg (rendimiento 75%) del hidrocloruro 104c. Punto de fusión $243-245^{\circ}C$ (lit¹⁹⁴ $240-250^{\circ}C$).

IR (KBr) : 3200, 2750, 1680, 1600, 1540.

$^1\text{HRMN}$ (D_2O) : 1,9-3,4 (m, 4H, $\text{C}^3\text{H}_2 + \text{C}^4\text{H}_2$); 3,8 (s, 6H, 2-OCH₃); 4,2 (dd, 1H, C^2H); 6,8 (d, J=9 Hz, 1H, aromáticos); 7,1 (d, J=9 Hz, 1H, aromático).

6.4.17. trans-2-Aminotetrahidro-1-naftoles

Método a : Hidrólisis alcalina de trans-2-acetamido-1-tetraloles. Procedimiento general

Sobre una disolución de 7,5 mmoles de acetamidoalcohol *trans-102* en 80 ml de etanol se adicionan 6,3 g (0,11 moles) de hidróxido potásico disueltos en 30 ml de agua. La mezcla de reacción se calienta bajo atmósfera de nitrógeno a la temperatura de reflujo durante 12 horas, transcurridas las cuales se vierte sobre agua y se evapora el disolvente a presión reducida. La fase acuosa resultante se acidifica con ácido clorhídrico 2*N* y se lava con 3 x 50 ml de éter. A continuación se alcaliniza con hidróxido sódico 5*N* y se extrae con 3 x 50 ml de diclorometano. La totalidad de las fases orgánicas se secan y se evaporan a presión reducida, proporcionando un residuo que se purifica y se transforma en el correspondiente hidrocloreuro.

Método b : Reducción de los hidrocloreuros 104. Procedimiento general

Sobre una disolución de 200 mmoles de borohidruro sódico en 4 ml de hidróxido sódico 5*N* y 40 ml de metanol se adicionan en pequeñas porciones, enfriando exteriormente la disolución mediante un baño de hielo, 4 mmoles del hidrocloreuro *104*. Finalizada la adición, se añaden lentamente a la mezcla de reacción otros 20 mmoles de borohidruro sódico. Tras 15 minutos de agitación en frío se adicionan 100 ml de agua y se elimina el metanol a presión reducida, extrayéndose la disolución acuosa resultante con diclorometano. La totalidad de los extractos orgánicos se secan y se evaporan a presión reducida, obteniéndose un resi-

duo cuya purificación proporciona el aminotetralol *trans* correspondiente, excepto en la reducción de 104c (véase Apartado 6.4.19.4).

6.4.17.1. *trans*-2-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol (*trans*-96)

Método a)

A partir de 2,5 g (12,3 mmoles) del acetamidotetralol *trans*-102a se obtuvieron 1,58 g de un residuo del que se precipitó su hidrocloreuro y que, tras sucesivas cristalizaciones de etanol-éter (1:1), proporcionó 1,10 g (rendimiento 45%) del hidrocloreuro del 2-aminotetralol *trans*-96. Punto de fusión (hidrocloreuro): 230-232°C. Análisis elemental calculado para $C_{10}H_{14}ClNO$: C, 60,15; H, 7,06; N, 7,01; Cl, 17,75. Encontrado: C, 60,43; H, 7,22; N, 7,15.

IR (KBr) : 3300, 1600, 1520, 1410, 1320.

1H RMN ($CDCl_3$, 200 MHz, base) (Figura 6.11): 1,44-2,12 (m, 2H, C^3H_2); 2,44-3,16 (m, 5H, $C^2H + C^4H_2 + 3H$ móviles); 4,33 (d, $J=8,3$ Hz, 1H, C^1H); 6,80-7,72 (m, 5H, aromáticos).

^{13}C RMN : 27,7 y 29,1 (t, C^3 y C^4), 53,8 (d, C^2), 74,8 (d, C^1), 126,0; 126,9; 127,0 y 128,1 (d, C^5 a C^8), 135,6 y 137,9 (s, C^{4a} y C^{8a}).

Método b)

A partir de 1,7 g (8,6 mmoles) de la aminocetona 104a se obtuvo un residuo del que se precipitó su correspondiente hidrocloreuro y cuya cristalización de éter-etanol (3:1) proporcionó 770 mg (rendimiento 45%) del aminoalcohol *trans*-96 (HCl).

6.4.17.2. trans-2-Amino-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol (trans-94)

Método a)

A partir de 200 mg (0,85 mmoles) del acetamidoalcohol trans-102b se obtuvieron 80 mg (rendimiento 45%) del aminoalcohol trans-94. Punto de fusión 224-226°C (hidrocloruro, cristalizado de etanol-éter (1:1). Análisis elemental calculado para $C_{11}H_{16}ClNO_2$: C, 57,52; H, 7,02; N, 6,09; Cl, 15,43. Encontrado: C, 57,55; H, 7,21; N, 6,02.

IR (HCl, KBr): 3250, 1610, 1590, 1500, 1470, 1430.

$^1\text{HRMN}$ (CDCl_3 , 200 MHz, base) (Figura 6.12) : 1,64 (m, 1H, C^3Ha); 2,04 (m, 1H, C^3He); 2,60 (m, 1H, C^4Ha); 2,80 (m, 1H, C^4He); 2,88 (m, 1H, C^2He); 3,81 (s, 3H, OCH_3); 4,33 (d, $J=8,6$ Hz, 1H, C^1H); 6,72 (m, 1H, C^6H); 7,18 (m, 2H, $\text{C}^7\text{H} + \text{C}^8\text{H}$).

$^{13}\text{CRMN}$: 22,0 (t, C^3), 28,5 (t, C^3), 53,4 (d, C^2), 55,2 (q, OCH_3), 74,7 (d, C^1), 108,2 (d, C^6), 118,8 (d, C^8), 124,6 (s, C^{4a}), 126,6 (d, C^7), 139,4 (s, C^{8a}), 156,5 (s, C^5).

Método b)

A partir de 920 mg (4,0 mmoles) del hidrocloruro 104b se obtuvo un residuo cuya cristalización de éter-hexano (1:1) proporcionó una mezcla de los aminoalcoholes trans-94 y cis-94 en una proporción aproximada de 9:1 (calculada por $^1\text{HRMN}$ 200 MHz). Tras dos cristalizaciones de etanol-éter (1:4) del hidrocloruro de la mezcla de aminoalcoholes se obtuvieron 400 mg (rendimiento 43%) del aminoalcohol trans-94 (HCl).

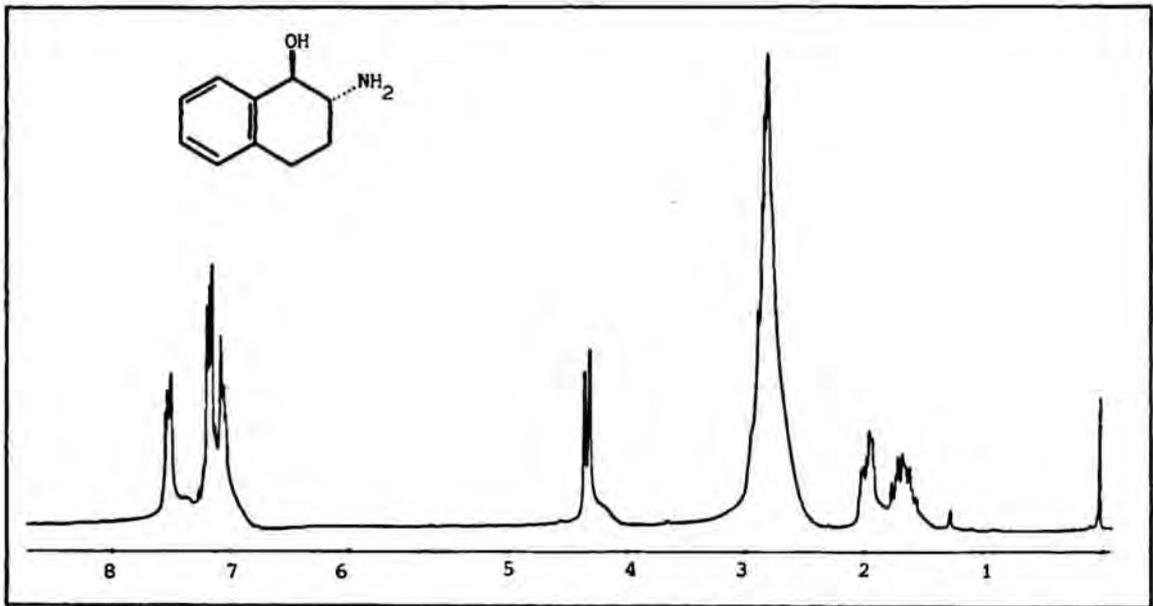


Figura 6.11 : *trans*-2-amino-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftol (*trans*-96)

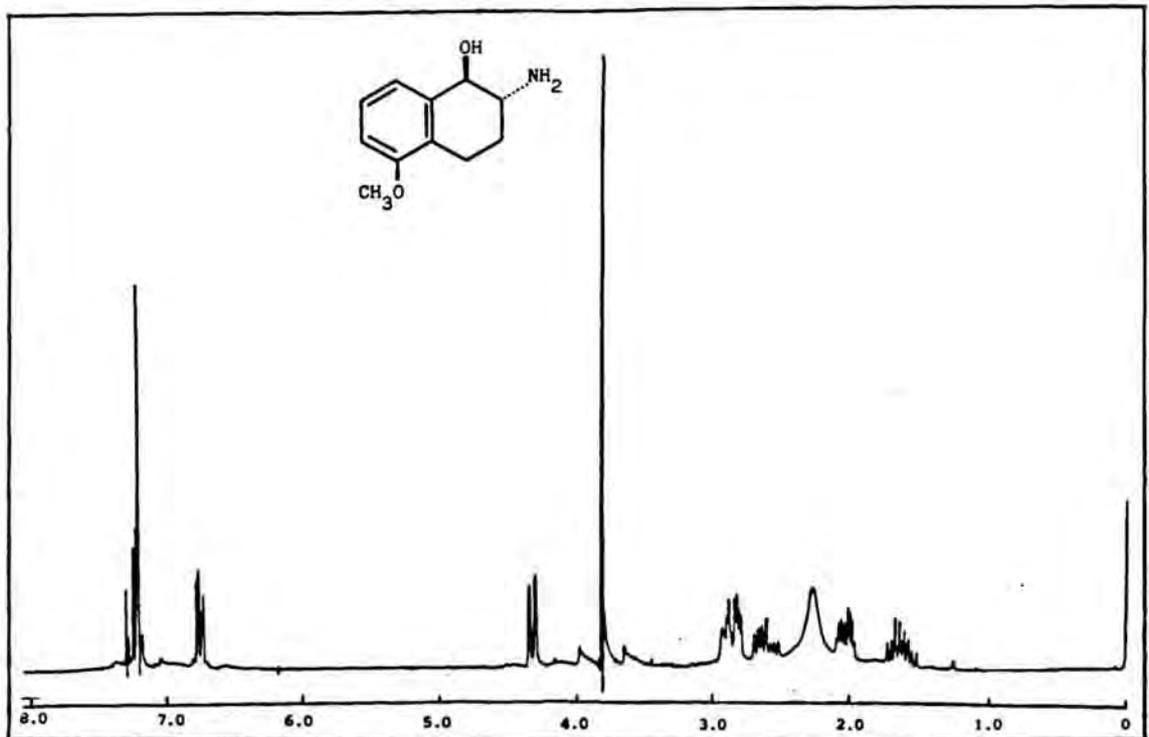


Figura 6.12 : *trans*-2-amino-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftol (*trans*-94)

6.4.17.3. trans-2-Amino-5,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol (trans-4)

Método a)

A partir de 3,9 g (14,7 mmoles) del acetamidotetralol *trans-102c* se obtuvieron 2,62 g (rendimiento 80%) del aminoalcohol *trans-4*. Punto de fusión: 122-123°C (cristalizado de acetato de etilohexanol (95:5). Si se parte de una mezcla de acetamidotetraloles *trans-102c* y *cis-102c*, el aminoalcohol *trans-4* puede obtenerse isoméricamente puro mediante cromatografía en columna sobre alúmina neutra de actividad III del crudo de reacción, eluyendo con cloroformo-metanol (95:5) y utilizando una relación mezcla/alúmina del 10%. De una fracción isoméricamente pura se precipitó el hidrocloreto que, tras cristalización de etanol-éter, mostró un punto de fusión de 195-196°C. Análisis elemental calculado para $C_{12}H_{18}ClNO_3$: C, 55,49; H, 6,98; N, 5,39. Encontrado: C, 55,34; H, 6,98; N, 5,36.

IR (KBr) : 3400-3300, 2950, 1610, 1480, 1440, 1260.

1H RMN ($CDCl_3$, base, 200 MHz) : 1,64 (m, 1H, C^3Ha); 2,01 (m, 1H, C^3He); 2,60 (m, 1H, C^4Ha); 2,84 (m, 1H, C^4He); 3,17 (m, 1H, C^2H); 3,78 (s, 3H, OCH_3); 3,84 (s, 3H, OCH_3); 4,68 (d, $J=7,2$ Hz, 1H, C^1H); 6,70 (s, 2H, $C^6H + C^7H$). (Figura 6.13).

^{13}C RMN : 21,5 (t, C^4), 27,4 (t, C^3), 52,6 (d, C^2), 55,5 (q, 2 x OCH_3), 72,6 (d, C^1), 107,7 y 108,6 (d, C^6 y C^7), 127,2 y 127,3 (s, C^{4a} y C^{8a}), 151,1 y 152,0 (s, C^5 y C^8).

6.4.18. cis-2-Aminotetrahidro-1-naftoles

Procedimiento general

Una suspensión de 650 mmoles de acetaminotetralol *trans-102* en 15 ml de ácido clorhídrico 0,3N se calienta a la temperatura de reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. Transcurrido este tiempo, se deja enfriar la mezcla de reacción y se lava con 3 x 25 ml de éter. A continuación, la fase acuosa se evapora a presión reducida y

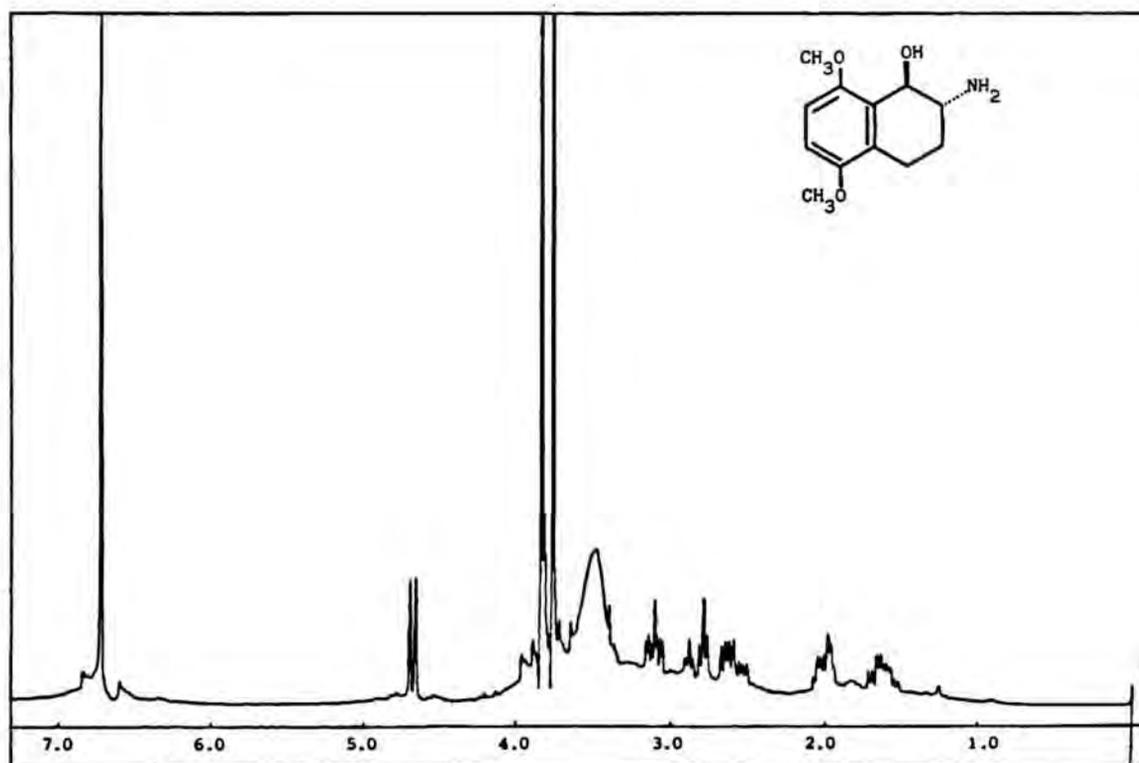


Figura 6.13 : *trans*-2-amino-5,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol (*trans*-4)

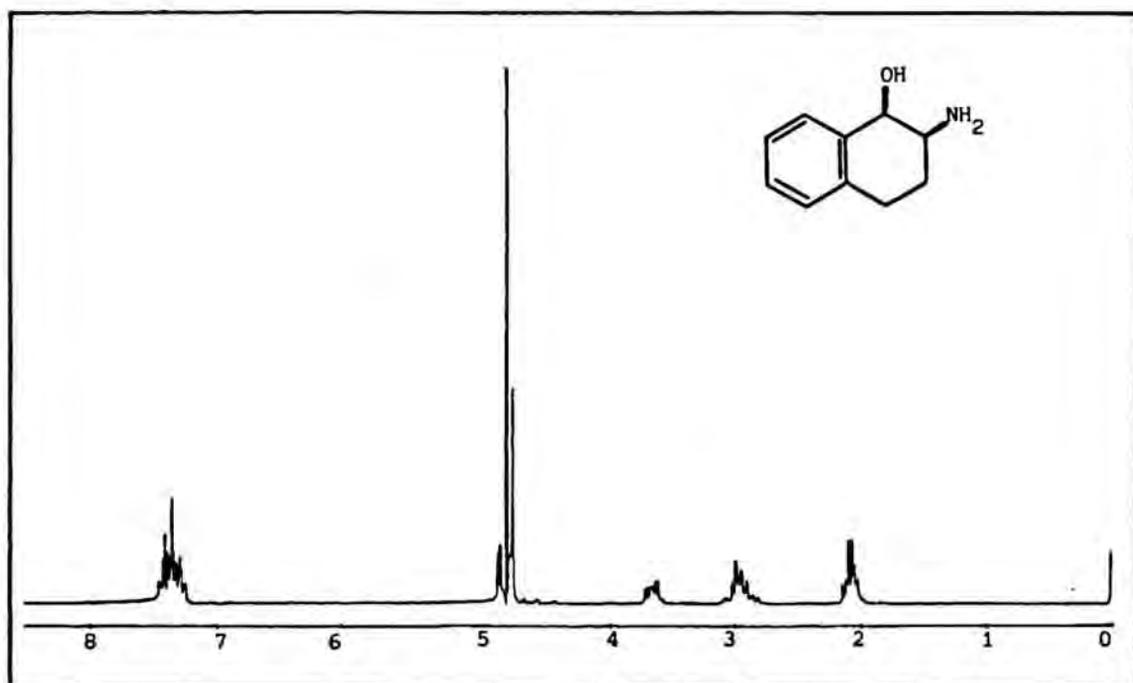


Figura 6.14 : *cis*-2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol (*cis*-96)

el residuo resultante se cristaliza de etanol-éter (1:1), lo que permite la obtención del hidrocloreuro del correspondiente *cis*-2-aminotetrahidro-1-naftol.

6.4.18.1. *cis*-2-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol
(*cis*-96)

A partir de 500 mg (2,46 mmoles) del acetamidotetralol *trans*-102a se obtuvieron 290 mg (rendimiento 60%) del aminoalcohol *cis*-96 (HCl). Punto de fusión 163-165°C (oxalato). Análisis elemental calculado para $C_{12}H_{15}NO_5$: C, 56,91; H, 5,97; N, 5,53. Encontrado: C, 57,15; H, 6,19; N, 5,71.

IR (KBr) : 3800, 1570, 1510, 1420.

1 HRMN (HCl, D_2O , 200 MHz) (Figura 6.14) : 2,04 (m, 2H, $C^3Ha + C^3He$); 2,86 (m, 2H, $C^4Ha + C^4He$); 3,66 (m, 1H, C^2H); 4,90 (d, $J=3,9$ Hz, 1H, C^1H); 7,30 (m, 5H, aromáticos).

El compuesto *cis*-96 muestra una elevada inestabilidad en forma de base, debiéndose manipular en todo momento en forma de derivado sólido.

6.4.18.2. *cis*-2-Amino-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol (*cis*-94)

A partir de 150 mg (0,64 mmoles) del acetamidoalcohol *trans*-102b se obtuvo un residuo cuya cristalización de etanol-éter (1:1) proporcionó 110 mg (rendimiento 61%) del aminoalcohol *cis*-94 (HCl). Punto de fusión (HCl): 238-240°C. Análisis elemental calculado para $C_{11}H_{16}ClNO_2$: C, 57,52; H, 7,02; N, 6,09; Cl, 15,43. Encontrado: C, 57,59; H, 7,30; N, 6,18.

IR (KBr) : 3300, 1590, 1520, 1470.

1 HRMN ($CDCl_3$, base, 200 MHz) (Figura 6.15) : 1,72-2,06 (m, 2H, $C^3Ha + C^3He$); 2,46-2,66 (m, 1H, C^4Ha); 2,90 (m, 1H, C^4He); 3,03 (m, 1H, C^2H); 4,55 (d, $J=3,2$ Hz, 1H, C^1H); 6,76 (d, $J=8$ Hz, 1H, C^6H); 7,00 (d, $J=7,6$ Hz, 1H, C^8H); 7,20 (dd, 1H, C^7H).

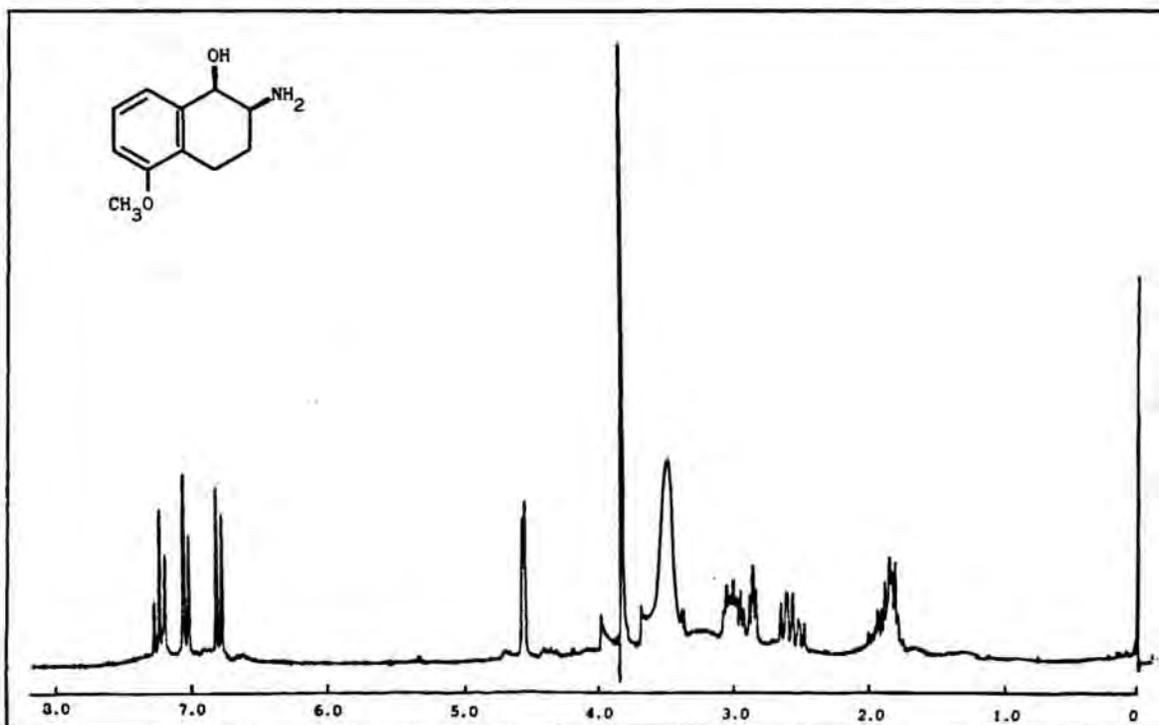


Figura 6.15 : *cis*-2-amino-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol (*cis*-94)

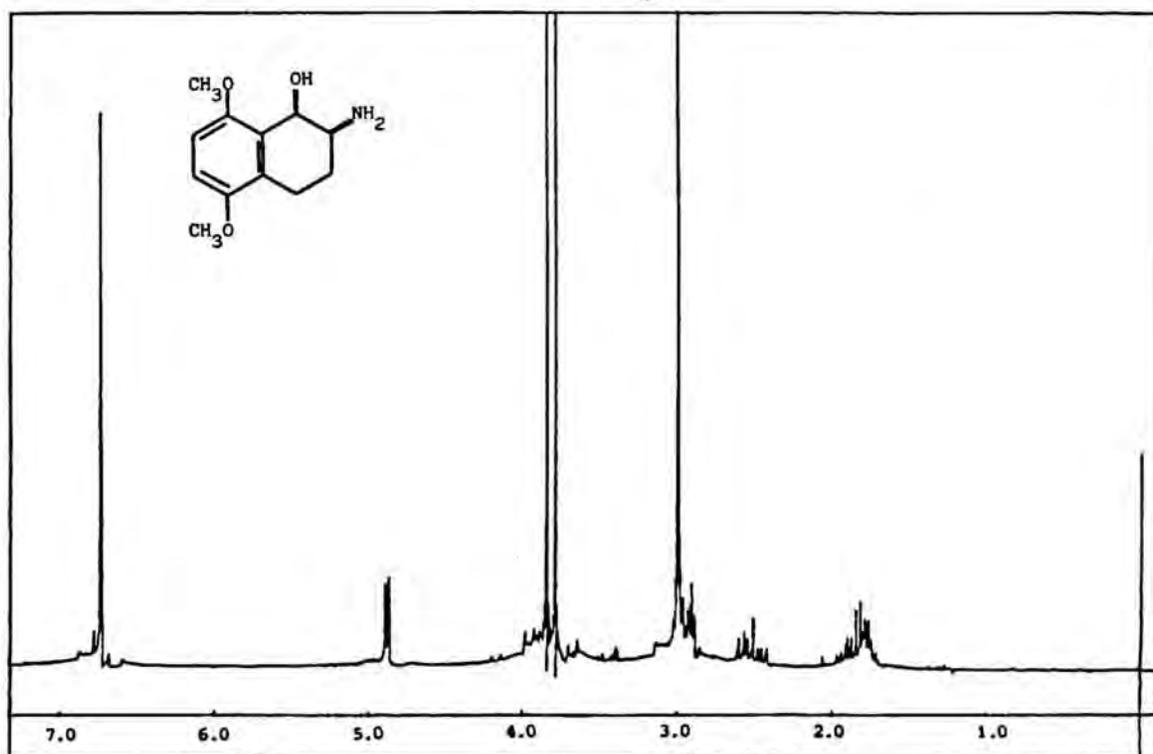


Figura 6.16: *cis*-2-amino-5,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol (*cis*-4)

$^{13}\text{CRMN}$: 21,6 y 25,9 (t, C^3 y C^4), 50,3 (d, C^2), 55,3 (q, OCH_3), 69,7 (d, C^1), 108,8 (d, C^6), 122,0 (d, C^8), 124,9 (s, C^{4a}), 126,7 (d, C^7), 138,5 (s, C^{8a}), 156,8 (s, C^5).

6.4.19. cis-2-Amino-5,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol (cis-4)

6.4.19.1. Hidrólisis ácida del acetamidotetralol trans-102c

Según el procedimiento general indicado en el Apartado 6.4.18, a partir de 220 mg (0,83 mmoles) del acetamidotetralol trans-102c se obtuvieron 120 mg (rendimiento 57%) del hidrocloruro del aminoalcohol cis-4. Punto de fusión: 220-221°C (hidrocloruro, cristalizado de etanol-éter (1:1)); 155-156,5 (base, cristalizada de acetato de etilo). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3$: C, 55,49; H, 6,98; Cl, 13,65. Encontrado: C, 55,32; H, 6,97; N, 5,38; Cl, 13,62.

IR (KBr) : 3330, 3280, 2970, 1600, 1480, 1260.

$^1\text{HRMN}$ (CDCl_3 , base, 200 MHz) (Figura 6.16) : 1,82 (m, 2H, $\text{C}^3\text{Ha} + \text{C}^3\text{He}$); 2,50 (m, 1H, C^4Ha); 2,92 (m, 2H, $\text{CH} + \text{C}^2\text{H}$); 3,78 (s, 3H, OCH_3); 3,84 (s, 3H, OCH_3); 4,87 (d, $J=3,9$ Hz, 1H, C^1H); 6,70 (s, 2H, $\text{C}^6\text{H} + \text{C}^7\text{H}$).

$^{13}\text{CRMN}$: 23,7 (t, C^4), 25,1 (t, C^3), 50,9 (d, C^2), 55,5 (q, OCH_3), 55,8 (q, OCH_3), 63,7 (d, C^1), 108,1 y 109,0 (d, C^6 y C^7), 126,1 (s, C^{4a}), 128,8 (s, C^{8a}), 150,8 y 151,8 (s, C^5 y C^8).

6.4.19.2. Hidrólisis alcalina del acetamidotetralol cis-102c

Según el procedimiento indicado en el Apartado 6.4.17 (Método A), a partir de 2,0 g (7,6 mmoles) del acetamidotetralol cis-102c se obtuvieron 1,2 g del aminoalcohol cis-4 (rendimiento 71%). Si se parte de una mezcla de acetamidoalcoholes cis y trans-102c, puede obtenerse el aminoalcohol cis-4 isoméricamente puro mediante cromatografía.

fía en columna sobre alúmina neutra (actividad III, relación mezcla/alúmina del 10%) empleando metanol como eluyente.

6.4.19.3. Hidrólisis alcalina del 2-metilnafto- [2,1-d]oxazol 117

Mediante un procedimiento idéntico al del Apartado anterior, 500 mg (2,02 mmoles) del *cis*-2-metil-6,9-dimetoxi-3a,4,5,9b-tetrahidronafto[2,1-d]oxazol (117) proporcionaron 310 mg (rendimiento 70%) del aminoalcohol *cis*-4.

6.4.19.4. Reducción del hidrocloreuro 104c

Según el procedimiento general indicado en el Apartado 6.4.17 (Método B), 200 mg (0,77 mmoles) de la aminocetona 104c proporcionaron 90 mg (rendimiento 52%) de una mezcla de aminoalcoholes *cis*-4 y *trans*-4 en una proporción relativa 65:35 (calculada por ¹HRMN).

6.4.20. Tetrahidronafto[2,1-d]oxazol-2-onas

Procedimiento general

Sobre una disolución de 1,5 mmoles del correspondiente 2-aminotetralol en 10 ml de piridina anhidra, se adicionan, enfriando exteriormente con un baño de hielo, 1,5 mmoles de cloroformiato de fenilo. La mezcla de reacción se mantiene en agitación en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas, transcurridas las cuales se vierte sobre agua y se acidifica con ácido clorhídrico 2*N* y se extrae con 3 x 25 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos se lavan sucesivamente con 3 x 20 ml de hidróxido sódico 2*N*, con 3 x 20 ml de ácido clorhídrico 2*N* y con agua, se secan y se evaporan a presión reducida. El residuo resultante se disuelve en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro y se adiciona gota a gota, bajo atmósfera de nitrógeno, sobre una suspensión de 9,5 mmoles de hidruro sódico en 20 ml de tetrahidrofurano

anhidro. La mezcla de reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas, transcurridas las cuales se vierte sobre agua y se elimina el tetrahidrofurano a presión reducida. La disolución acuosa resultante se extrae con 3 x 25 ml de diclorometano y los extractos orgánicos se secan y evaporan a presión reducida, obteniéndose un residuo que se somete a purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

6.4.20.1. cis-3a,4,5,9b-Tetrahidro-3H-nafto [2,1-d] oxazol-2-ona (cis-128)

A partir de 650 mg (3,98 mmoles) del aminoalcohol *cis-96* se obtuvieron 350 mg de un residuo que se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice. Al eluir con benceno-cloroformo (1:1) se aislaron 280 mg (rendimiento 37%) de *cis-128*. Punto de fusión 121-123°C.

Análisis elemental calculado para $C_{11}H_{11}NO_2$: C, 69,82; H, 5,86; N, 7,40. Encontrado: C, 69,94; H, 5,68; N, 7,66.

$^1\text{HRMN}$ (CDCl_3 , 200 MHz) : 1,92 (m, 2H, C^4H_2); 2,64 (m, 1H, C^5H); 2,82 (m, 1H, C^5H_1); 4,28 (m, 1H, $C^{3a}H$); 5,60 (d, $J=8,0$ Hz, 1H, $C^{9b}H$); 7,30 (m, 4H, aromáticos).

$^{13}\text{CRMN}$ (CDCl_3) : 24,9 (t, C^5), 28,2 (t, C^4), 51,6 (d, C^{3a}), 75,7 (d, C^{9b}), 126,9 (d, C^6), 128,4 y 128,9 (d, C^7 y C^8), 130,5 (d, C^9), 131,1 (s, C^{9a}), 138,3 (s, C^{5a}), 159,7 (s, CO).

6.4.20.2. trans-3a,4,5,9b-Tetrahidro-3H-nafto [2,1-d]oxazol-2-ona (trans-128)

A partir de 820 mg (5,0 mmoles) del aminoalcohol *trans-96* se obtuvieron 420 mg de un residuo que se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice. Al eluir con benceno-cloroformo (6:4) se aislaron 330 mg (rendimiento 35%) de la oxazol-2-ona *trans-128*. Punto de fusión: 145-147°C. Análisis elemental calculado para $C_{11}H_{11}NO_2$: C, 69,82; H, 5,86; N, 7,40. Encontrado: C, 70,03; H, 6,04; N, 7,14.

$^1\text{HRMN}$ (CDCl_3 , 200 MHz) : 1,96 (m, 1H, C^4Ha); 2,32 (m, 1H,

C^4 He); 3,06 (m, 2H, C^5H_2); 3,66 (m, 1H, $C^{3a}H$); 5,08 (d, $J=11,2$ Hz, 1H, $C^{9b}H$); 7,26 (m, 4H, aromáticos).

$^{13}CRMN$: 24,5 (t, C^4), 26,4 (t, C^5), 58,2 (d, C^{3a}), 81,7 (d, C^{9b}), 122,5 (d, C^9), 126,3 (d, C^8), 127,9 (d, C^6), 128,8 (d, C^7), 133,5 (s, C^{5a}), 134,1 (s, C^{9a}), 161,0 (s, CO).

6.4.20.3. cis-6-Metoxi-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-nafto[2,1-d]oxazol-2-ona (cis-129)

Según el procedimiento general de síntesis, 750 mg (3,8 mmoles) del aminoalcohol *cis-94* proporcionaron 260 mg (rendimiento 32%) del compuesto *cis-129* (eluyente: benceno-cloroformo 1:1). Punto de fusión: 133-136°C. Análisis elemental calculado para $C_{12}H_{13}NO_3$: C, 65,74; H, 5,98; N, 6,39. Encontrado: C, 65,97; H, 6,14; N, 6,53.

IR (KBr): 3300, 2950, 1760, 1710, 1590.

1HRMN ($CDCl_3$, 200 MHz): 1,84 (m, 2H, C^4H_2); 2,58 (m, 1H, C^5H); 2,80 (m, 1H, C^5H_1); 3,84 (s, 3H, OCH_3); 4,16 (m, 1H, $C^{3a}H$); 5,53 (d, $J=8,3$ Hz, 1H, $C^{9b}H$); 6,44 (sa, 1H, NH); 6,82 (dd, 1H, C^7H); 7,04 (dd, 1H, C^9H); 7,22 (dd, 1H, C^8H).

$^{13}CRMN$: 17,8 (t, C^5), 27,2 (t, C^4), 51,6 (d, C^{3a}), 75,5 (d, C^1), 110,3 (d, C^7), 122,5 (d, C^9), 127,2 (s, C^{5a}), 127,3 (d, C^8), 132,2 (s, C^{9a}), 156,4 (s, C^6), 159,7 (s, CO).

6.4.20.4. trans-6-Metoxi-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-nafto[2,1-d]oxazol-2-ona (trans-129)

A partir de 300 mg (1,5 mmoles) del aminoalcohol *trans-94* se obtuvieron 120 mg (rendimiento 35%) de la oxazol-2-ona *trans-128*. (eluyente: benceno-cloroformo 6:4). Punto de fusión 118-120°C. Análisis elemental calculado para $C_{12}H_{13}NO_3$: C, 65,74; H, 5,98; N, 6,39. Encontrado: C, 65,56; H, 5,84; N, 6,53.

IR (KBr): 3400, 2950, 1760, 1730, 1560.

1HRMN ($CDCl_3$, 200MHz): 1,92 (m, 1H, C^4Ha); 2,38 (m, 1H, C^4He); 2,90 (m, 2H, C^5H_2); 3,67 (m, 1H, $C^{3a}H$); 3,82 (s, 3H, OCH_3); 5,08 (d,

$J=11,2$ Hz, 1H, $C^{9b}H$); 6,82 (dd, 1H, C^7H); 7,02 (dd, 1H, C^9H); 7,24 (dd, 1H, C^8H).

$^{13}C_{RMN}$: 21,2 (t, C^5), 24,2 (t, C^4), 57,8 (d, C^{3a}), 81,9 (d, C^{9b}), 109,3 (d, C^7), 114,2 (d, C^9), 121,8 (s, C^{5a}), 127,0 (d, C^{9a}), 157,6 (s, C^6), 161,4 (s, CO).

6.4.20.5. cis-6,9-Dimetoxi-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-nafto[2,1-d]oxazol-2-ona (cis-130)

A partir de 650 mg (2,9 mmoles) del aminoalcohol *cis*-4 se obtuvieron 220 mg (rendimiento 31%) de *cis*-130 (Eluyente: cloroformo). Punto de fusión: 183-185. Análisis elemental calculado para $C_{13}H_{15}NO_4$: C, 62,64; H, 6,06; N, 5,62. Encontrado: C, 62,46; H, 6,17; N, 5,84.

IR (KBr) : 3300, 2970, 1740, 1490, 1270.

$^1H_{RMN}$ ($CDCl_3$, 200 MHz): 1,86 (m, 2H, C^4H_2); 2,72 (m, 2H, C^5H_2); 3,80 (s, 3H, OCH_3); 3,82 (s, 3H, OCH_3); 4,26 (m, 1H, $C^{3a}H$); 5,90 (d, $J=8,2$ Hz, 1H, $C^{9b}H$); 6,82 (dd, 2H, aromáticos).

$^{13}C_{RMN}$: 17,8 (t, C^5), 26,9 (t, C^4), 51,3 (d, C^{3a}), 71,9 (d, C^{9b}), 109,0 y 111,9 (d, C^8 y C^7), 121,2 (s, C^{9a}), 129,3 (s, C^{5a}), 150,7 (s, C^6), 153,4 (s, C^9), 171,6 (s, CO).

6.4.20.6. trans-6,9-Dimetoxi-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-nafto[2,1-d]oxazol-2-ona (trans-130)

Según el procedimiento general de síntesis, 720 mg (3,2 mmoles) del aminoalcohol *trans*-4 proporcionaron 270 mg (rendimiento 34%) del derivado *trans*-130 (Eluyente: benceno-cloroformo 7:3). Punto de fusión 176-178°C. Análisis elemental calculado para $C_{13}H_{15}NO_4$: C, 62,64; H, 6,06; N, 5,62. Encontrado: C, 62,49; H, 6,28; N, 5,35.

$^1H_{RMN}$ ($CDCl_3$, 200 MHz) : 1,86 (m, 1H, C^4Ha); 2,32 (m, 1H, C^4He); 2,86 (m, 2H, C^5H_2); 3,78 (s, 3H, OCH_3); 3,80 (m, 1H, $C^{3a}H$); 3,82 (s, 3H, OCH_3); 5,14 (d, $J=10,4$ Hz, 1H, $C^{9b}H$); 6,76 (s, 2H, aromáticos).

$^{13}C_{RMN}$: 22,8 (t, C^5), 24,4 (t, C^4), 58,6 (d, C^{3a}), 81,3 (d, C^{9b}), 110,1 y 110,5 (d, C^7 y C^8), 123,4 (s, C^{5a}), 124,9 (s, C^{9a}),

150,9 y 151,6 (s, C⁶ y C⁹), 161,4 (s, CO).

6.4.21. Isopropilderivados por alquilación reductora de 2-aminotetraloles.

Método a)

En un matraz provisto de agitación magnética se suspenden 0,8 mmoles del correspondiente 2-amino-1-tetralol en 7 ml de benceno anhidro. A continuación, se adicionan 4,5 mmoles de acetona anhidra y se calienta la mezcla de reacción a la temperatura de reflujo durante 3 horas. Transcurrido este periodo de tiempo, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se disuelve en 5 ml de etanol absoluto. A continuación se adicionan 2,1 mmoles de borohidruro sódico, enfriando exteriormente la mezcla de reacción con un baño de hielo, y se mantiene la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Seguidamente, se vierte sobre 10 ml de ácido clorhídrico 2 *N* y, tras eliminar el etanol a vacío, la disolución resultante se lava con 3 x 15 ml de éter, se alcaliniza con hidróxido sódico 5 *N* y se extrae con 3 x 20 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos se secan y se evaporan a presión reducida, obteniéndose el correspondiente isopropilaminotetralol.

Método b)

A una disolución de 0,7 mmoles del correspondiente aminotetralol en 6 ml de metanol absoluto se adiciona, bajo atmósfera de nitrógeno, 3,5 mmoles de cianoborohidruro sódico del 90%, 3,5 mmoles de acetona y tamiz molecular de 3Å. Tras 18 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se decanta sobre agua y se elimina el metanol por evaporación a vacío. La fase acuosa resultante se alcaliniza con hidróxido sódico 2 *N* y se extrae con 3 x 20 ml de diclorometano. La totalidad de las fases orgánicas se lavan con agua, se secan y se evaporan a vacío, obteniéndose el correspondiente isopropilaminotetralol.

6.4.21.1. cis-2-Isopropilamino-5,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol (cis-5)

Según el Método B, 150 mg (0,67 mmoles) del aminoalcohol *cis-4* proporcionaron 120 mg (rendimiento 68%) del isopropilaminoalcohol *cis-5*. De una fracción se precipitó su hidrocloreuro que, tras cristalización de etanol-éter (1:1) mostró un punto de fusión de 203,5-204,5°C. Análisis elemental calculado para $C_{15}H_{24}ClNO_3$: C, 59,69; H, 8,01; N, 4,64; Cl, 11,74. Encontrado: C, 59,39; H, 8,07; N, 4,60; Cl, 11,74.

IR (KBr) : 3400, 3000, 2800, 1590, 1490, 1270.

$^1\text{HRMN}$ (CDCl_3 , base, 200 MHz) : 1,09 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{CH-}$); 1,12 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{CH-}$); 1,74 (m, 2H, $\text{C}^3\text{Ha} + \text{C}^3\text{He}$); 2,50 (m, 1H, C^4Ha); 2,84 (m, 1H, C^4He); 2,92 (m, 1H, C^2H); 3,09 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3,76 (s, 3H, OCH_3); 3,84 (s, 3H, OCH_3); 4,87 (d, $J=3,9$ Hz, 1H, C^1H); 6,71 (s, 2H, $\text{C}^6\text{H} + \text{C}^7\text{H}$) (Figura 6.17).

$^{13}\text{CRMN}$: 23,0 (q, CH_3iPr), 23,4 y 23,6 (d, C^3 y C^4), 24,1 (q, CH_3iPr), 45,0 (d, C^2), 53,9 (d, CHiPr), 55,7 y 55,9 (q, OCH_3), 61,6 (dm C^1), 107,7 y 109,3 (d, C^6 y C^7), 127,0 y 127,3 (C^{4a} y C^{8a}), 151,3 y 152,6 (s, C^5 y C^8).

6.4.21.2. trans-2-Isopropilamino-5,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol (trans-5)

Según el Método B, 240 mg (1,1 mmoles) del aminoalcohol *trans-4* proporcionaron 220 mg (rendimiento 75%) del isopropilaminoalcohol *trans-5*. Punto de fusión (hidrocloreuro, cristalizado de etanol-éter 1:1) 217-219°C. Análisis elemental calculado para $C_{15}H_{24}ClNO_3$: C, 59,69; H, 8,01; N, 4,64. Encontrado: C, 59,79; H, 7,98; N, 4,63.

IR (KBr) : 3350, 2980, 1610, 1470, 1280.

$^1\text{HRMN}$ (CDCl_3 , base, 200 MHz) (Figura 6.18) : 1,10 (ta, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 1,61 (m, 1H, C^3Ha); 2,04 (m, 1H, C^3He); 2,67 (m, 2H, $\text{C}^4\text{Ha} + \text{C}^4\text{He}$); 3,05 (m, 2H, $\text{C}^2\text{H} + \text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3,77 (s, 3H, OCH_3); 3,82 (s, 3H, OCH_3); 4,76 (d, 1H, $J=6,2$ Hz, C^1H); 6,69 (s, 2H, $\text{C}^6\text{H} + \text{C}^7\text{H}$).

$^{13}\text{CRMN}$: 21,0 y 22,7 (t, C^3 y C^4), 24,3 y 24,4 (q, CH_3iPr), 45,7 (d, C^2), 55,6 y 55,7 (q, OCH_3), 69,7 (d, C^1), 107,8 y 108,7 (d,

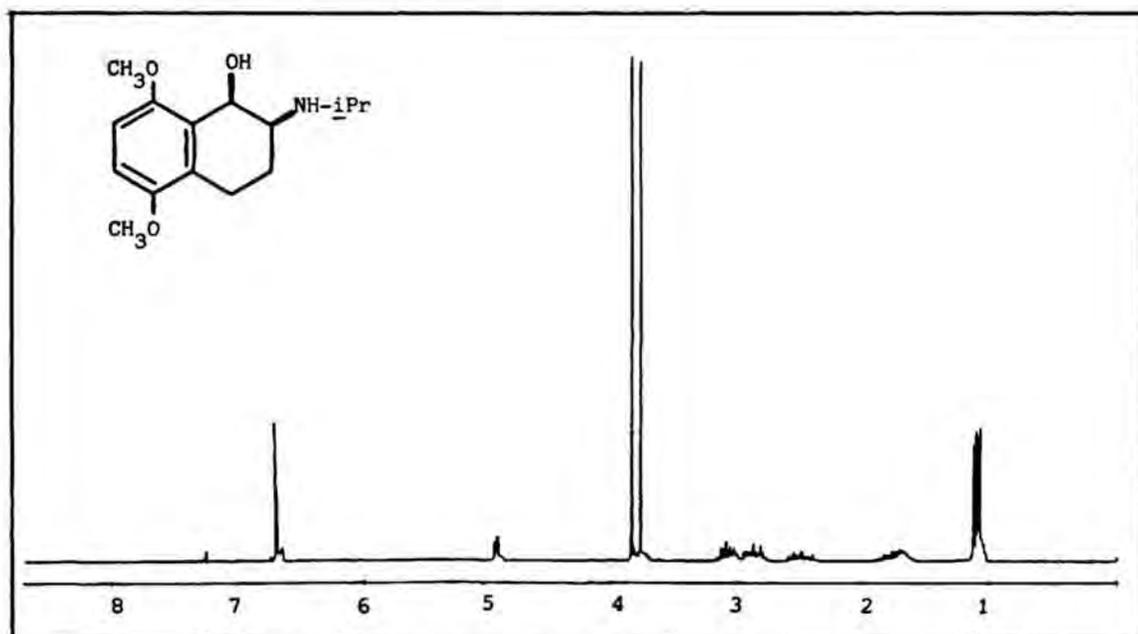


Figura 6.17 : *cis*-2-isopropilamino-5,8-dimetoxi-1,2-3,4-tetrahidro-1-naftol (*cis*-5)

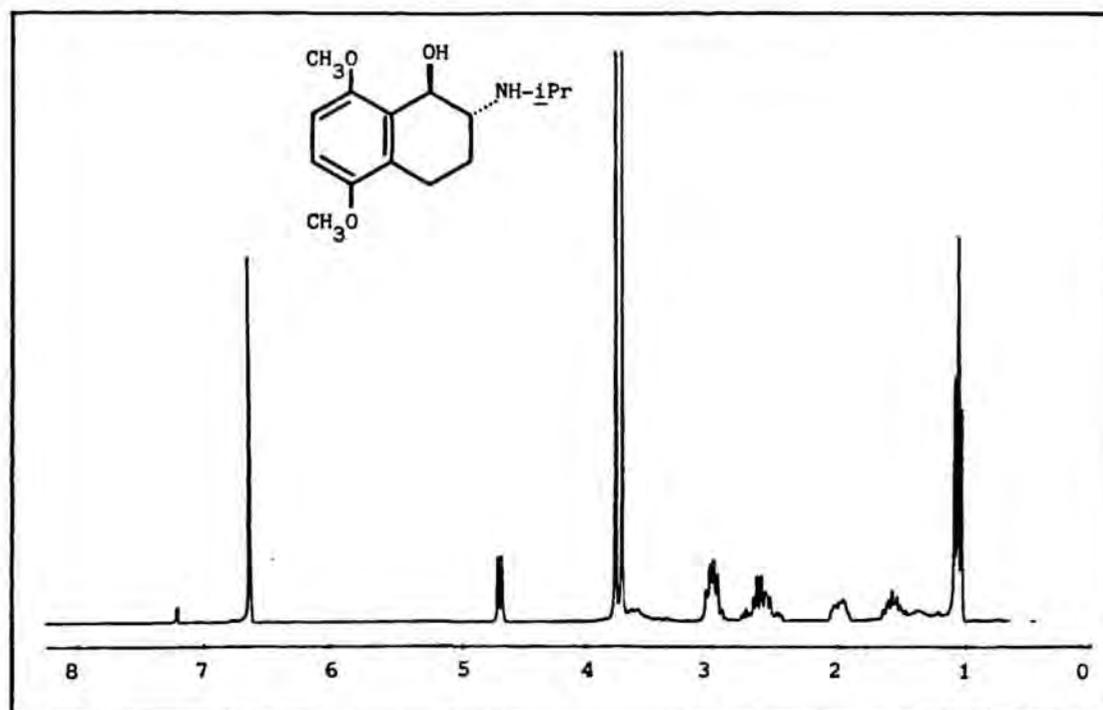


Figura 6.18 : *trans*-2-isopropilamino-5,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol (*trans*-5)

C⁶ y C⁷), 118,4 y 127,5 (s, C^{4a} y C^{8a}), 151,2 y 152,3 (s, C⁵ y C⁸).

6.4.21.3. cis-2-Isopropilamino-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol (cis-95)

De acuerdo con el Método A, 200 mg (1,04 mmoles) del aminoalcohol *cis*-94 proporcionaron 240 mg (rendimiento 98%) del isopropilaminoalcohol *cis*-95. De una fracción se precipitó el hidrocloreuro que, tras cristalización de etanol-éter (1:1) mostró un punto de fusión de 255-256°C. Análisis elemental calculado para C₁₄H₂₂ClNO₂: C, 61,87; H, 8,16; N, 5,15; Cl, 13,04. Encontrado: C, 61,62; H, 8,05; N, 5,21.

IR (KBr) : 3250, 2890, 1560, 1445, 1290.

¹HRMN (CDCl₃, base, 200 MHz) (Figura 6.19) : 1,07 (d, 3H, CH₃CH-); 1,10 (d, 3H, CH₃CH-); 1,70 (m, 1H, C³H); 1,92 (m, 1H, C³H₁); 2,60 (m, 1H, C⁴Ha); 2,86 (m, 1H, C⁴He); 3,04 (m, 2H, C²H + CH(CH₃)₂); 3,81 (s, 3H, OCH₃); 4,57 (d, J=4,0 Hz, 1H, C¹H); 6,76 (da, 1H, C⁶H); 7,08 (da, 1H, C⁸H); 7,18 (da, 1H, C⁷H).

¹³CRMN (CDCl₃) : 21,5 y 23,7 (t, C³ y C⁴); 23,6 y 23,9 (q, CH₃iPr), 45,7 (d, C²), 53,9 (d, CHiPr), 55,4 (q, OCH₃), 67,3 (d, C¹), 108,8 (d, C⁶), 122,5 (d, C⁸), 125,1 (s, C^{4a}), 126,8 (d, C⁷), 138,4 (s, C^{8a}), 156,8 (s, C⁵).

6.4.21.4. trans-2-Isopropilamino-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol (trans-95)

Según el Método A, 150 mg (0,78 mmoles) del aminoalcohol *trans*-94 proporcionaron 180 mg (rendimiento 98%) del isopropilaminoalcohol *trans*-95. Punto de fusión (hidrocloreuro, cristalizado de etanol-éter 1:1): 190-193°C. Análisis elemental calculado para C₁₄H₂₂ClNO₂: C, 61,87; H, 8,16; N, 5,15; Cl, 13,04. Encontrado: C, 61,59; H, 8,15; N, 5,06.

IR (KBr) : 3310, 2990, 2820, 1580, 1530, 1310.

¹HRMN (CDCl₃, base, 200 MHz) (Figura 6.20) : 0,98 (d, J=6,2 Hz, 3H, CH₃CH-); 1,05 (d, J=6,3 Hz, 3H, CH₃CH-); 1,46 (m, 2H, C³Ha + C³He);

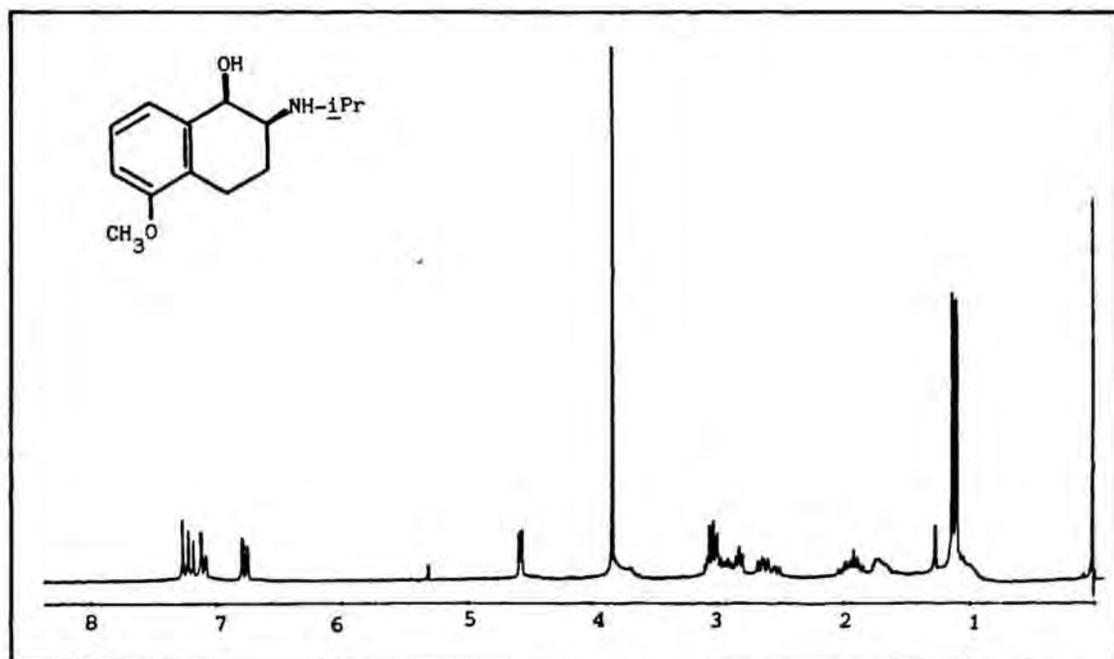


Figura 6.19 : *cis*-2-isopropilamino-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol (*cis*-95)

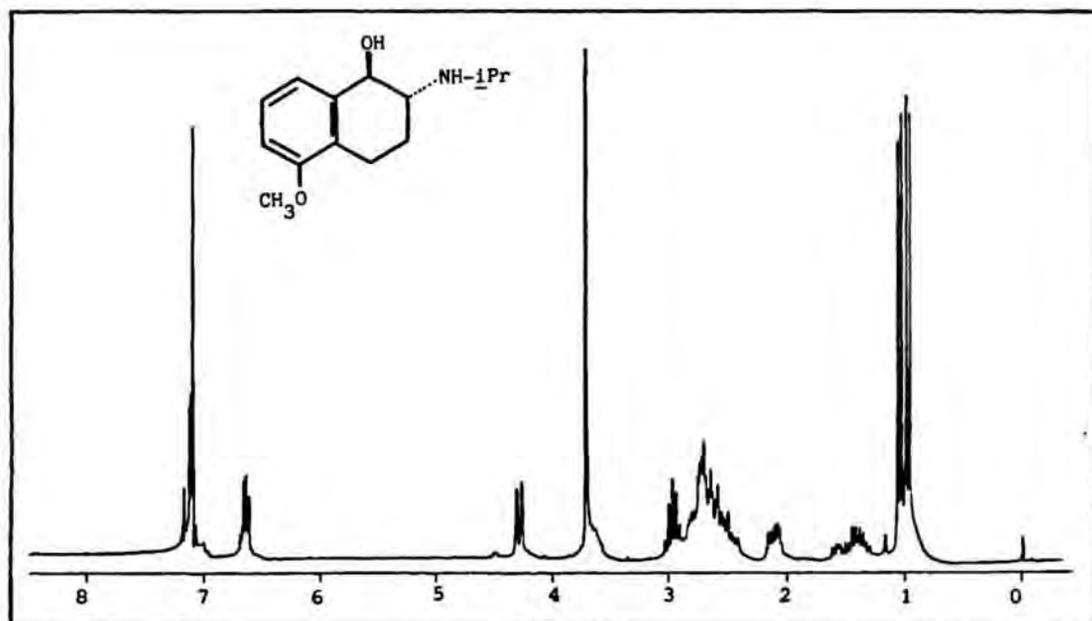


Figura 6.20 : *trans*-2-isopropilamino-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol (*trans*-95)

2,12 (m, 1H, C³Ha); 2,68 (m, 3H, C²H + C⁴H₂); 2,96 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 3,72 (s, 3H, OCH₃); 4,30 (d, J=8,9 Hz, 1H, C¹H); 6,64 (m, 1H, C⁶H); 7,12 (m, 2H, C⁷H + C⁸H).

¹³CRMN : 21,8 y 23,8 (q, CH₃iPr), 21,9 y 25,3 (t, C³ y C⁴), 45,3 (d, CHiPr), 55,1 (q, OCH₃), 56,9 (d, C²), 72,4 (d, C¹), 108,2 (d, C⁶), 119,1 (d, C⁸), 124,5 (s, C^{4a}), 126,6 (d, C⁷), 139,2 (s, C^{8a}), 156,4 (s, C⁵).

6.4.21.5. cis-2-Isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol (cis-97)

Según el Método B, 250 mg (1,25 mmoles) del hidrocloruro del aminoalcohol *cis*-96 proporcionaron 115 mg (rendimiento 45%) del isopropilaminoalcohol *cis*-97. Punto de fusión: 66-68°C. Análisis elemental calculado para C₁₃H₁₉ClNO: C, 64,58; H, 7,92; N, 5,79. Encontrado: C, 64,84; H, 8,13; N, 5,93.

¹HRMN (CDCl₃, base, 200 MHz) (Figura 6.21) : 1,10 (d, 3H, CH₃CH); 1,14 (d, 3H, CH₃CH); 1,70 (m, 1H, C³H); 1,98 (m, 1H, C³H₁); 2,84 (m, 2H, C⁴H₂); 3,06 (m, 2H, CHiPr + C²H); 4,60 (d, J=4,1 Hz, 1H, C¹H); 7,30 (m, 5H, aromáticos).

¹³CRMN : 23,4 y 23,8 (q, CH₃iPr), 24,4 y 27,7 (t, C³ y C⁴), 45,8 (d, CHiPr), 54,4 (d, C²), 67,2 (d, C¹), 126,2, 127,7, 128,5, 130,6 (d, C⁵ a C⁸), 135,9 y 136,9 (s, C^{4a} y C^{8a}).

6.4.21.6. trans-2-Isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol (trans-97)

Según el Método A, a partir de 350 mg (2,14 mmoles) del aminoalcohol *trans*-96 se obtuvieron 310 mg (rendimiento 72%) del isopropilaminoalcohol *trans*-97. Punto de fusión (oxalato, cristalizado de etanol): 208-210°C. Análisis elemental calculado para C₁₅H₂₁NO₅: C, 61,00; H, 7,16; N, 4,74. Encontrado: C, 61,16; H, 6,94; N, 4,82.

¹HRMN (CDCl₃, base, 200 MHz) : (Figura 6.22) : 1,07 (d, J=6,2 Hz, 3H, CH₃CH); 1,13 (d, J=6,3 Hz, 3H, CH₃CH); 1,58 (m, 2H, C³H₂);

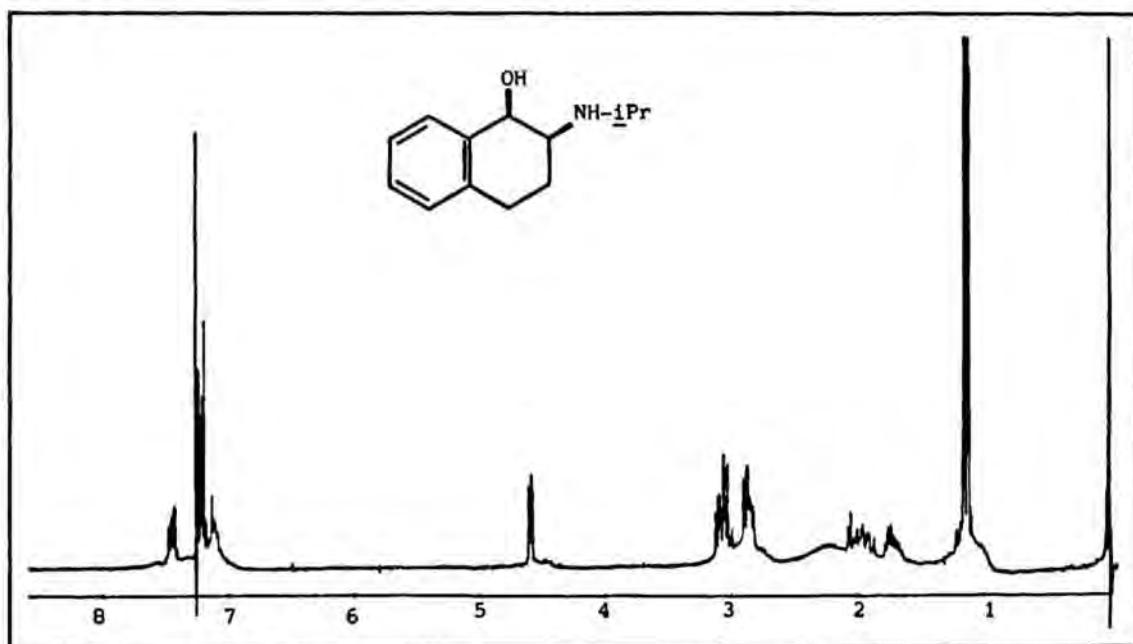


Figura 6.21 : *cis*-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftol (*cis*-97)

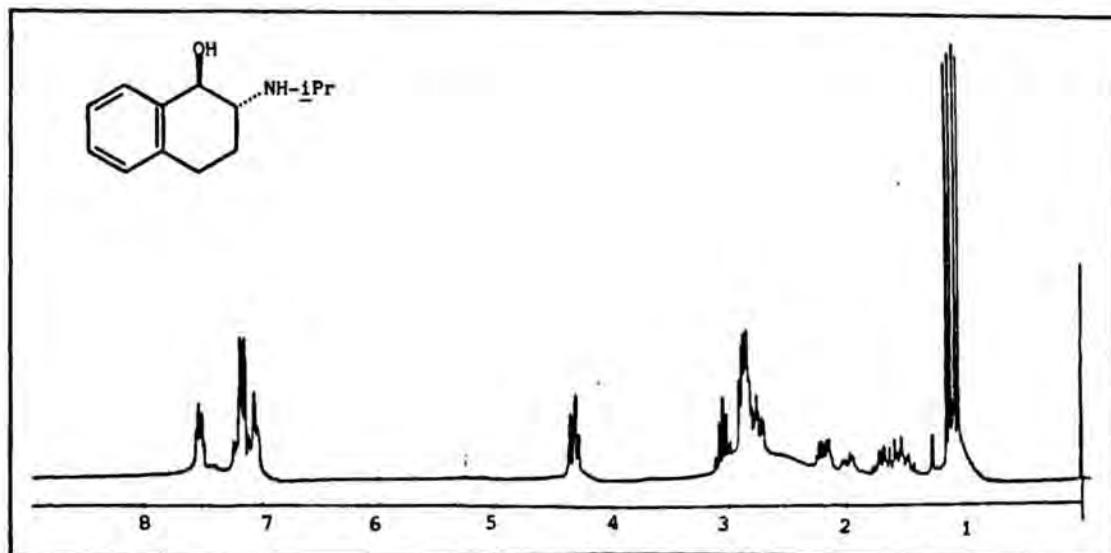


Figura 6.22 : *trans*-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftol (*trans*-97)

2,18 (m, 1H, C⁴Ha); 2,76 (m, 1H, C²H); 2,84 (m, 2H, C⁴He); 3,0 (m, 1H, CHiPr); 4,37 (d, J=9,1 Hz, 1H, C¹H); 7,14 (m, 5H, aromáticos).

¹³CRMN : 22,7 y 24,6 (q, CH₃iPr), 26,8 y 28,3 (t, C³ y C⁴), 45,5 (d, CHiPr), 57,9 (d, C²), 73,2 (d, C¹), 126,2, 126,9, 127,0 y 128,2 (d, C⁵ a C⁸), 135,5 y 138,0 (s, C^{4a} y C^{8a}).

6.4.22. 2-Amino-5,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno (90a)

A una disolución de 1,07 g (4,8 mmoles) de una mezcla de aminoalcoholes *cis*-4 y *trans*-4 en 30 ml de ácido acético glacial, se añaden 350 mg de paladio sobre carbón al 10% y 1 ml de ácido perclórico del 60%. La mezcla resultante se somete a hidrogenación a 60°C y 60 psi (4,1 atm) durante 12 horas, transcurridas las cuales se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El residuo resultante se disuelve en 50 ml de agua y se lava con 3 x 20 ml de éter. Las fases acuosas se alcalinizan con una disolución de hidróxido sódico 5N y se extraen con 3 x 25 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos se secan y se evaporan a presión reducida, proporcionando 630 mg (rendimiento 64%) de la aminotetralina 90a. De una fracción se precipitó el hidrocloreuro que, cristalizado de etanol-éter 2:1 mostró un punto de fusión de 260-261°C (lit ^{137a} 265,5-267,5°C). Análisis elemental calculado para C₁₂H₁₈ClNO₂: C, 59,13; H, 7,44; N, 5,74; Cl, 14,54. Encontrado: C, 59,26; H, 7,52; N, 5,91.

IR (KBr) : 3200, 2950, 1610, 1480.

¹HRMN (CDCl₃) : 1,6-3,2 (m, 7H, cicloalifáticos); 3,6 (s, 6H, 2 x OCH₃); 6,4 (s, 2H, aromáticos).

6.4.23. 2-Isopropilamino-5,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (98)

Según el Método A de alquilación reductiva indicado en el Apartado 6.4.21, 400 mg (1,9 mmoles) de la aminotetralina 90a proporcionaron 420 mg (rendimiento 87%) del derivado N-isopropilado 98. Punto

de fusión (hidrocloruro, cristalizado de etanol-éter 1:1): 269-272°C.

Análisis elemental calculado para $C_{15}H_{24}ClNO_2$: C, 63,03; H, 8,46; N, 4,90; Cl, 12,40. Encontrado: C, 63,28; H, 8,61; N, 5,12.

IR (KBr) : 3200, 2900, 1620, 1485.

1 HRMN ($CDCl_3$) : 1,06 (d, $J=6$ Hz, 6H, $(CH_3)_2CH$); 1,5-2,8 (m, 7H, cicloalifáticos); 2,9 (m, 1H, $(CH_3)_2CH$); 3,6 (s, 6H, 2 x OCH_3); 6,4 (s, 2H, aromáticos).

6.5. Métodos de valoración farmacológica

6.5.1. Agonismo α en conducto deferente de rata

Se han utilizado ratas macho Spragne-Dawley de peso comprendido entre 200 y 250 g. Sacrificado el animal por sección de ambas carótidas y extraídos los conductos deferentes, se ligaron por sus dos extremos¹⁹⁴ uniendo la parte prostática a un oxigenador y la parte epididimal a un transductor isométrico, conectado a su vez a un registrador electrónico Omniscribe. La preparación se sumerge en un baño de órganos de 30 ml que contiene disolución de Krebs-Hukovic¹⁹⁵ y se mantiene a una temperatura de $32 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ con aireación continua de carbógeno. Tras 1 hora de estabilización durante la que se renueva el líquido nutritivo cada 15 minutos, se somete el órgano a una tensión inicial de 0,5 g.

Secuencia experimental: Se determina la curva dosis-respuesta para concentraciones de problema acumulativas crecientes (razón 3,3) desde 10^{-7}M hasta alcanzar el efecto máximo. Tras recuperar el tono del órgano mediante sucesivos lavados con líquido nutritivo, se deja 15 minutos en reposo y se procede a la determinación de una nueva curva dosis-respuesta para la noradrenalina desde 10^{-7}M hasta 10^{-4}M (efecto máximo). El agonismo α adrenérgico se expresa como CE_{50} (concentración de problema que produce un 50% de la respuesta máxima del órgano frente a la noradrenalina).

6.5.2. Agonismo α en aorta de cobaya

Se han utilizado cobayas tricolor de unos 300-350 g de peso. Los animales se sacrifican por sección de las carótidas, se practica toracotomía y se localiza la aorta descendente procediendo a su extirpación parcial. El fragmento extraído se transfiere a una cápsula de Petri que contiene líquido nutritivo de Krebs-Hukovic, procediéndose a la disección del tejido conectivo adherente. A continuación, el fragmento de aorta se corta en forma de espiral y se sujeta por uno de sus extremos a un oxigenador y por el otro a un transductor isométrico conectado, a su vez, a un registrador electrónico Omniscribe. La prepara-

ción se sumerge en un baño de órganos de 30 ml que contiene líquido nutritivo de Krebs-Hukovic mantenido a una temperatura de $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ con aireación continua de carbógeno y se somete a una tensión inicial de 0,5 g.

Secuencia experimental: Tras 2 horas de estabilización, durante las cuales se renueva el líquido nutritivo cada 30 minutos, se adiciona al baño la disolución problema a concentraciones crecientes acumulativas (razón 3,3) desde 10^{-7}M hasta $3 \times 10^{-4}\text{M}$. Seguidamente, se lava la preparación con líquido nutritivo y se deja estabilizar durante un periodo de tiempo de 30 minutos, repitiendo de nuevo la curva dosis-respuesta. Por último, se determina la curva dosis-respuesta para la noradrenalina en las mismas condiciones.

6.5.3. Antagonismo β_2 en tráquea de cobaya

Sacrificado el animal, se transfiere la tráquea a una placa de Petri que contiene líquido de Krebs-Hukovic, se limpia de todo tejido adyacente y se corta transversalmente entre los segmentos del cartílago. Se escogen cinco de los anillos traqueales para formar con ellos una cadena¹⁹⁶. Un extremo de la misma se une al oxigenador y el otro, a un transductor isométrico conectado a un registrador electrónico Omniscibe. La preparación se sumerge en un baño de órganos de 30 ml que contiene disolución de Krebs modificada por Hukovic, mantenida a una temperatura de $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ y aireada continuamente con carbógeno. La tensión de la preparación se ajusta hasta 1 g.

Secuencia experimental: Se deja estabilizar la preparación durante 90 minutos, cambiando el líquido nutritivo cada 30 minutos. Se adiciona carbacol (10^{-7} g/ml) 15 minutos antes de iniciar la valoración. Al finalizar el periodo de estabilización se añade al baño isoprenalina en concentraciones progresivas de razón 3,3, de forma acumulativa desde $3 \times 10^{-9}\text{M}$ hasta alcanzar el efecto máximo. Se adiciona la disolución de antagonista a ensayar, cuyo tiempo óptimo de actuación es de 30 minutos, y finalmente se procede a la valoración del agonista en las condiciones descritas anteriormente, precedido siempre de la adición de carbacol (10^{-7} g/ml).

6.5.4. Antagonismo β_1 en aurícula izquierda de cobaya

Los animales se sacrifican. Se practica toracotomía, se expone el corazón, se extrae de la caja torácica y se transfiere a una placa de Petri que contiene líquido nutricio oxigenado. Se aísla la aurícula izquierda, cuya base se dispone en forma de abanico invertido y se clava a un electrodo. El ápice del atrio se sutura con un hilo que se conecta a un transductor isométrico y éste, a su vez, con un registrador electrónico Omniscribe. La preparación se sumerge en un baño de órganos de 30 ml que contenga como líquido de perfusión disolución de Krebs-Hukovic, mantenida a $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ y fuertemente aireada con carbónico. El tiempo transcurrido entre la muerte del animal y la colocación de la aurícula en el baño no debe exceder de 3 ó 4 minutos. La contracción de la aurícula se consigue por estímulo eléctrico con un voltaje de 2 a 3 veces el umbral, frecuencia de 1 Hz y duración del estímulo de 5ms, mediante un estimulador eléctrico Ealing. La preparación se somete a una tensión inicial de 1 g.

Secuencia experimental: El período de estabilización es de 45 minutos, cambiando el líquido nutricio cada 10 minutos. Transcurrido este tiempo, se inicia la estimulación hasta obtener una respuesta constante ; a continuación, se adiciona al baño el agonista (isoprenalina) en concentraciones progresivas de razón 3,3, de forma acumulativa desde 10^{-9} M hasta que se alcanza el efecto máximo. Seguidamente, se lava la preparación y se deja que el músculo recupere la amplitud de contracción inicial, momento en que se adiciona la disolución problema a ensayar, cuyo tiempo de actuación es de 15 minutos. Finalmente, se procede a la valoración de la isoprenalina igualmente a concentraciones progresivas y de forma acumulativa. La preparación se somete a 3 ó 4 concentraciones de problema.

6.5.5. Potenciación de la respuesta a la (-)noradrenalina en conducto deferente de rata reserpinizada.

Se han utilizado ratas macho Spragne-Dawley a las que se les inyectó 5 mg/Kg de reserpina por vía i.p. 18-22 horas antes de la realización del experimento⁹². Transcurrido este tiempo se sacrificaron los animales y se procedió a la extirpación y montaje de los deferentes según la técnica indicada en el Apartado 6.5.1.

Secuencia experimental: Se determina la contracción del órgano frente a una concentración de (-) noradrenalina de 3×10^{-7} M, hasta la obtención de dos respuestas semejantes y consecutivas (control). Tras la recuperación del tejido, se añadió la concentración elegida de problema dejándolo 15 minutos en incubación. Transcurrido este tiempo, se determina de nuevo la respuesta del tejido a la concentración de (-) noradrenalina de 3×10^{-7} M. Una vez recuperado el tono inicial mediante lavados sucesivos, se determina la curva dosis-respuesta acumulativa para la metoxamina (entre 10^{-7} M y 10^{-4} M) hasta obtener la respuesta máxima. La respuesta del órgano a la concentración indicada de (-) noradrenalina en presencia y en ausencia del problema se expresa como porcentaje de la respuesta máxima obtenida con la metoxamina.

7. CONCLUSIONES

1. Un método adecuado para la síntesis del *eritro*-(2,5-dimetoxifenil)(2-piperidil)metanol (*eritro-1*) es el consistente en la condensación entre el 2,5-dimetoxiben-zonitrilo (14) y el 2-piridil litio (15) seguido de reduc-ción simultánea del anillo piridínico y del grupo carbonilo de la aril (2-piridil) cetona 16 resultante. Junto al isó-mero deseado se obtiene un 15% del aminoalcohol diastereó-mero *treo-1*, que puede separarse por métodos cromatográfi-cos tras *N*-acetilación de la mezcla de aminoalcoholes.

2. Para la preparación del isómero *treo-1* se ha de-sarrollado un método consistente en la epimerización del correspondiente acetamidoalcohol *eritro-29*, por tratamiento del mismo con cloruro de tionilo seguido de hidrólisis. En estas condiciones se obtiene el hidrocioruro del aminoace-tato *treo-35* que, a través de un proceso de migración O→N en medio alcalino, da lugar al acetamidoalcohol *treo-29* cu-ya hidrólisis básica conduce al aminoalcohol *treo-1* deseado.

Dicho método de isomerización también ha resultado adecuado para la obtención de *eritro-1* a partir del acetami-

doalcohol *trans*-29 a través de una secuencia de reacciones idéntica.

3. La síntesis de los *trans*-1-aril-2-isopropilaminociclohexanoles *trans*-3 y *trans*-42 puede llevarse a cabo regio y estereoselectivamente a partir del correspondiente arilciclohexeno por epoxidación y apertura del epóxido resultante con isopropilamina. En la etapa de epoxidación, los mejores resultados se han obtenido con el empleo del complejo formado por el ácido *m*-cloroperbenzoico y el fluoruro sódico (MCPBA-NaF), si bien la epoxidación en dos etapas a través de una bromhidrina intermedia constituye un método alternativo.

A diferencia de la apertura de los epóxidos 49 y 50 con isopropilamina, la apertura de los mismos con azida sódica no es regioselectiva, obteniéndose en cada caso una mezcla de azidoalcoholes cuya reducción proporciona, junto a los aminoalcoholes mayoritarios *trans*-41 y *trans*-2 esperados, los correspondientes aminoalcoholes regioisómeros 62 y 68, respectivamente, que pueden separarse en cada caso por métodos cromatográficos.

4. Un método regio y estereoselectivo para la síntesis de los *cis*-2-amino-1-arilciclohexanoles *cis*-2 y *cis*-41 es el consistente en la condensación entre un derivado organometálico adecuado y el hidrobromuro de la 2-aminociclohexanona (83), seguido de alquilación reductiva en el caso de los isopropil derivados *cis*-3 y *cis*-42. En ningún caso pueden obtenerse los aminoalcoholes *cis* a partir de los correspondientes isómeros *trans*, ni directamente ni a través de sus derivados *N*-acetilados. Asimismo, el mesilato *trans*-69 tampoco permite la obtención de aminoalcoholes de estereoquímica *cis* a través de procesos basados en la inversión de la configuración del átomo de carbono de la posición 1'.

5. El estudio conformacional de los 2-amino-1-arilciclohexanoles *cis* y *trans*-2,3,41 y 42 por medio de la espectroscopia de ^1H y $^{13}\text{CRMN}$ de alto campo indica que, en todos los casos, la conformación mayoritaria o exclusiva es aquella en la que el grupo arilo adopta una disposición ecuatorial. Dicha conformación se mantiene inalterada en el intervalo de temperaturas comprendido entre 22 y 90°C . Únicamente el isopropilaminoalcohol *trans*-42, tanto en forma de base como de hidrocioruro, muestra un cierto grado de equilibrio entre las conformaciones "arilo ecuatorial" y "arilo axial", observándose en el hidrocioruro una proporción aproximada de 6:4 a favor de la primera.

6. La síntesis de sistemas de 2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol puede realizarse a través de dos vías alternativas que parten en ambos casos de las correspondientes 3,4-dihidro-2*H*-1-naftalenonas. La primera de dichas vías consiste en la nitrosación sobre la posición α de una naftalenona adecuada, seguida de reducción y acetilación simultánea para dar lugar a una acetamidotetralona 101, cuya reducción e hidrólisis conduce a los aminoalcoholes deseados. La segunda vía sintética se basa en la reacción de transposición de Neber sobre un tosilato de oxima 103 para dar lugar al hidrocioruro de la α -aminotetralona 104, precursor, por reducción, de los sistemas de 2-aminotetrahidro-1-naftol. En general, los rendimientos globales obtenidos a través de ambas vías son equiparables, oscilando entre un 12 y un 18%.

Los derivados *N*-isopropilados se han preparado en todos los casos por alquilación reductiva, en una o dos etapas, de los correspondientes aminotetrahidronaftoles de estereoquímica definida.

7. La reducción con borohidruro sódico de las acetamidotetralonas 101 conduce a los correspondientes acetamidotetraloles 102 de estereoquímica *trans* siempre que no se ha-

lle presente un grupo metoxilo sobre la posición 8 de tales sistemas. En ese caso, dicho grupo puede desestabilizar por interacciones estéreas el estado de transición conducente al isómero *trans*, dirigiendo la reducción preferentemente hacia el isómero *cis*. Así, a diferencia de lo observado en la reducción con borohidruro sódico de las acetamidotetralonas 101a y 101b, la reducción de 101c conduce mayoritariamente al acetamidotetralol 102c de estereoquímica *cis*. El compuesto *trans*-102c, en cambio, puede obtenerse mayoritariamente por hidrogenación catalítica de 101c en presencia de platino.

Los aminotetrahidronaftoles de estereoquímica *cis* pueden prepararse convenientemente a partir de los correspondientes acetamidotetraloles *trans*-102 por hidrólisis ácida de los mismos, a través de un proceso que implica la inversión de la configuración del grupo hidroxilo de la posición benfílica.

La confirmación de la estereoquímica en los sistemas de 2-aminotetrahidro-1-naftol puede llevarse a cabo de un modo inambiguo por espectroscopía de ¹HRMN de los correspondientes derivados tricíclicos resultantes de la incorporación de los grupos hidroxilo y amino en un sistema de tetrahidronafto[2,1-*d*]oxazol-2-ona.

8. El estudio conformacional de los 2-aminotetrahidro-1-naftoles por medio de la espectroscopía de ¹HRMN y ¹³CRMN de alto campo indica la existencia exclusiva, en los isómeros *cis* (bases e hidrocloruros), de una conformación de semisilla para la porción cicloalifática del sistema de tetralina en la que el grupo hidroxilo adopta una disposición *pseudoaxial*. En los isómeros *trans* (bases e hidrocloruros) carentes de grupo metoxilo en la posición 8, la única conformación observable es aquella en la que los grupos hidroxilo y amino se encuentran en disposición *pseudoecuatorial*, lo que permite su estabilización mediante la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares. Por el contrario,

en los isómeros *trans-4* y *trans-5*, la presencia de un grupo metoxilo en posición 8 desestabiliza dicha conformación como consecuencia de las fuertes interacciones de tipo "peri" OH/OCH₃, por lo que predomina una conformación alternativa en la que los grupos hidroxilo y amino adoptan una disposición *pseudoaxial*. Tal conformación es especialmente abundante en DMSO-d₆ y en D₂O (hidrocloruros) donde resulta posible la formación de enlaces de hidrógeno intermoleculares con el disolvente.

9. Todos aquellos compuestos que presentan una conformación exclusiva con el anillo aromático y el átomo de nitrógeno sesgados resultan inactivos como agonistas α_1 adrenérgicos en los ensayos realizados.

Los *cis-2-amino-1-arilciclohexanoles* presentan un agonismo α indirecto, manifestado como una potenciación de la respuesta del órgano frente a la noradrenalina. Este efecto es mayor en los derivados *N-isopropilados* y se mantiene tras reserpinización del animal.

El agonismo α_1 adrenérgico de los análogos tetrahidronaftalénicos de la metoxamina *cis-4* y *trans-4* es notablemente inferior al de su modelo. Este hecho se atribuye, en el caso de *cis-4*, a una orientación inadecuada del anillo aromático y sus sustituyentes. La escasa acción manifestada por *trans-4* puede deberse a que su conformación mayoritaria es aquélla que presenta los grupos arilo y amino sesgados, inadecuada para la interacción con el receptor.

La introducción de un grupo isopropilo sobre el átomo de nitrógeno en los aminotetrahidronaftoles da lugar invariablemente a compuestos inactivos como agonistas α adrenérgicos, incluso en el caso de la aminotetralina 90a. Parece, pues, existir una limitación de volumen para el grupo *N-alquilo* en los adrenérgicos relacionados con la metoxamina. Este misma limitación podría ser responsable de la escasa actividad manifestada por los análogos piperidínicos 1, dado que también se trata de aminas secundarias.

10. Al igual que en la actividad agonista α , todos los análogos de las conformaciones arilo/amino sesgados de la metoxamina resultan inactivos como antagonistas β , por lo que postulamos que la "conformación activa" en el fármaco modelo es aquélla en la que la cadena lateral está completamente extendida.

A pesar de que el aminotetrahidronaftol *cis-4* es configuracionalmente análogo de la *eritro*-metoxamina, el isómero activo, su conformación mayoritaria (OH *pseudoaxial*/NH₂ *pseudoecuatorial*) no es superponible con dicho isómero, sino con la conformación más abundante de la *treo*-metoxamina. Este hecho explicaría la inactividad de *cis-4* y de su análogo isopropilado *cis-5* como bloqueadores β , pudiendo extenderse también al caso de los análogos monometoxilados *cis-94* y *cis-95*. En cuanto a los aminotetrales *trans-4* y *trans-5*, presentan una conformación mayoritaria en la que los grupos hidroxilo y amino adoptan una disposición *pseudoaxial* en la que el grupo arilo y el átomo de nitrógeno se hallan sesgados. Como ya se ha indicado, esta disposición es inadecuada para la actividad bloqueadora β , en coincidencia con el resultado farmacológico hallado experimentalmente.

Los aminotetrahidronaftoles monometoxilados de estereoquímica *trans* han resultado ser bloqueadores β con un orden de potencia semejante de sus análogos de cadena abierta. Este resultado no se contradice con el referido anteriormente, ya que el análisis conformacional por espectroscopía indicaba profundas diferencias entre *trans-94-95* y los compuestos dimetoxilados *trans-4-5*. Para la interpretación de la actividad en *94* y *95* se propone un modelo alternativo de interacción fármaco-receptor, en el que el grupo OH vendría a ocupar el lugar de uno de los grupos metoxilo aromáticos. Como es lógico, cabe también la posibilidad de que la interacción en la familia de los aminotetrahidronaftoles obedezca a reglas competamente distintas a las que fijan el modo de acción de la metoxamina.

En los análogos piperidínicos *eritro* y *treo-1* puede darse una serie de conformaciones del anillo aromático equivalente a la que se presenta en la metoxamina. Así pues, las relaciones estereoquímica-actividad es previsible que resulten semejantes en ambas series, lo que en efecto se manifiesta en la práctica.

11. De la comparación de los valores de actividad obtenidos para los análogos conformacionalmente restringidos de la metoxamina sintetizados en la presente Tesis y sus patrones de cadena abierta, cabe deducir que ninguno de los compuestos sintetizados presenta una estructura equiparable con la de la "conformación activa" del fármaco original.

De las relaciones estereoquímica-actividad que se han determinado, proponemos que en la "conformación activa" de la metoxamina, la cadena lateral de etanolamina se halla completamente extendida, con los grupos arilo y amino en una disposición relativa *antiperiplanar*. Por otra parte, consideramos determinante para ambos tipos de actividad adrenérgica la posición de giro del anillo aromático con respecto a la cadena lateral, posición que estaría directamente relacionada con la estereoquímica *eritro* o *treo* en dicha cadena, dada la repulsión entre el grupo metilo y el anillo aromático. En este sentido, proponemos que en la "conformación activa" de la metoxamina el grupo metoxilo en *orto* con respecto a la cadena lateral ocupa la posición de mínima interacción estérea con los grupos hidroxilo y metilo de la misma.

8. BIBLIOGRAFIA

1. H.A. Germer Jr., *J.Pharm.Pharmacol.* 26, 799 (1974).
2. L.B. Kier, *J.Pharm.Exp.Ther.*, 164, 75 (1968).
3. L.B. Kier, *J.Pharm.Pharmac.*, 21, 93 (1969).
4. B. Pullman, J. Coubeils, P.Courrière y J.P. Gervois, *J.Med.Chem.*, 15, 17, (1972).
5. a) J. Dangoumau, Y.Barrans, M.Cotrait, *J.Pharmacol.(Paris)*, 1, 5 (1973).
b) J.Zaagsma, *J.Med.Chem.*, 22, 441, (1979).
c) T.Jen, C.Kaiser, *J.Med.Chem.*, 20, 693, (1977).
d) T.M.Bustard, R.S.Egan, *Tetrahedron*, 27, 4457 (1971).
e) M.Nishikawa, M.Kanno, H.Kuriki, H.Sugihara, M.Motohashi, K.Itoh, O.Miyasita, Y.Oka, Y.Sanno, *Life Sci.*, 16, 305 (1975).
6. J.E.Forrest, R.A.Heacock, T.P.Forrest, *J.Pharm.Pharmacol.*, 22, 512 (1970).
7. R.R.Ison, P.Partington, G.C.K.Roberts, *Mol.Pharmacol.*, 9, 756 (1973).
8. P.S.Portoghese, *J.Med.Chem.*, 10, 1057 (1967).
9. P.N.Patil, D.D.Miller, U.Trendelenburg, *Pharmacol.Rev.*, 26, 323 (1974).
10. J.B.Robinson, B.Belleau, B.Cox, *J.Med.Chem.*, 12, 848 (1969).
11. R.F.Furchgott, *Pharmacol.Rev.*, 7, 183 (1955).
12. R.F.Furchgott, *Ann.Rev.Pharmacol.*, 4, 21 (1964).
13. H.F.Ridley, S.S.Chaterjee, J.F.Moran, D.J.Triegggle, *J.Med.Chem.*, 12,

931, (1969)

14. A.M.Lands, F.P.Ludnena, J.I.Grant, E.Ananenko, *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 99, 45 (1950).
15. R.Howe, *J.Med.Chem.*, 12, 642 (1969).
16. K.L.Kirk, D.Cantacuzène, B.Collins, G.T.Chen, Y.Nimit, C.R.Creveling, *J.Med.Chem.*, 25, 680 (1982).
17. Y.Nimit, D.Cantacuzène, K.L.Kirk, C.R.Creveling, J.W.Daly, *Life Sci.*, 27, 1577 (1980).
18. J.D.Dunitz, H.Eser, P.Strickler, *Hel.Chim.Acta*, 47, 1897 (1964).
19. D.Brown, D.H.T.Scott, D.B.Scott, M.Meyer, D.Wesferlund, J.Lundström, *Eur.J.Clin.Pharmacol.*, 17, 111 (1980).
20. a) G.A.R.Johnston, D.R.Curtis, P.M.Beart, C.J.A.Game, R.M.McCulloch, B.Twitchin, *J.Neurochem.*, 24, 157 (1975).
b) R.D.Allan, D.R.Curtis, P.M.Headley, G.A.R.Johnston, D.Lodge, B.Twitchin, *J.Neurochem.*, 34, 652 (1980).
21. a) E.C.Dodds, L.Goldberg, W.Lawson, R.Robinson, *Nature*, 141, 247 (1938).
b) U.V.Solmssen, *Chem.Rev.*, 37, 481 (1945).
c) E.Walton, G.Brownlee, *Nature*, 151, 305 (1943).
d) F.von Wessley, *Angew.Chem.*, 53, 197 (1940).
22. R.D.Allan, D.R.Curtis, P.M.Headley, G.A.R.Johnston, S.M.E.Kennedy, D.Lodge, B.Twitchin, *Neurochem.Res.* 5, 393 (1980).
23. G.Lambrecht, E.Mutschler, "Molecular and Quantum Pharmacology", pág. 179-187. (ed. E.Bergmann y B.Pullman), D.Reidel Publishing Company, Dordrecht-Holland, 1974.
24. ref. 23, pág. 9-36
25. a) P.S.Portoghese, *Ann.Rev.Pharmacol.*, 10, 51 (1970).
b) D.J.Triggle, "Chemical Pharmacology of the Synapse", págs. 233-430 (ed. D.J.Triggle y C.R.Triggle), Academic Press, 1976).
26. a) F.L.Bausi, J.M.Khanna, N.Anand, *J.Med.Chem.*, 15, 23 (1972).
b) H.L.Komiskey, F.L.Hsu, F.J.Bossart, J.W.Fowble, D.D.Miller, P.N.Patil, *Eur.J.Pharmacol.*, 52, 37 (1978).
c) E.E.Smissman, R.T.Borchardt, *J.Med.Chem.*, 14, 377 (1971).
27. a) E.E.Smissman, R.T.Borchardt, *J.Med.Chem.*, 14, 383 (1971).
b) P.D.Armstrong, J.C.Cannon, *J.Med.Chem.*, 13, 1037 (1970).
c) J.D.McDermed, G.M.McKenzie, A.P.Phillips, *J.Med.Chem.*, 18, 362 (1975).

- d) J.D.McDermed, G.M.McKenzie, H.S.Freeman, *J.Med.Chem.*, 19, 547 (1976).
28. G.E.A. Coombes, D.J.Harvey, *J.Chem.Soc.C*, 325 (1970).
29. S.Schwarz, W.Schunack, *Arch.Pharm.*, 312, 933 (1979).
30. a) P.Krogsgaard-Larsen, *J.Med.Chem.*, 24, 1377 (1981).
b) D.T.Witiak, K.Tomita, R.J.Patch, S.J.Enna, *J.Med.Chem.*, 24, 788 (1981).
31. E.G.McGeer, J.W.Olney, P.L.McGeer, "Kainic Acid as a Tool in Neurobiology", Raven Press, New York, 1978.
32. a) E.E.Smissman, T.L.Pazdernik, *J.Med.Chem.*, 16, 14 (1973).
b) E.E.Smissman, T.L.Pazdernik, *J.Med.Chem.*, 16, 18 (1973).
c) G.L.Grunewald, J.A.Ruth, T.R.Kroboth, B.V.Kamdar, P.N.Patil, K.N.Salman, *J.Pharm.Sci.*, 65, 920 (1976).
d) G.L.Grunewald, T.J.Reitz, A.Hallet, C.D.Rutledge, S.Vollmer, J.M.Archuleta, J.A.Ruth, *J.Med.Chem.*, 23, 614 (1980).
33. G.L.Grunewald, S.H.Kuttab, M.A.Pleiss, J.B.Mangold, P.Soine, *J.Med.Chem.*, 23, 754 (1980).
34. D.E.Nichols, R.Woodarol, B.H.Hathaway, M.T.Lowy, G.K.W. Yim, *J.Med.Chem.*, 22, 458 (1979).
35. C.J.Crol, D.Dijkstra, W.Schunselaar, B.H.C.Westerink, A.R.Martin, *J.Med.Chem.*, 25, 5 (1982).
36. B.E.Maryanoff, D.F.McComsey, R.J.Taylor, J.F.Gardocki, *J.Med.Chem.*, 24, 79 (1981).
37. "Burger's Medicinal Chemistry" (4^a edición), (ed. Manfred E. Wolff), John Wiley & Sons (1981).
38. a) P.N.Patil, D.Jacobowitz, *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 161, 279 (1968).
b) A.Tye, R.Baldsberger, J.B.LaPidus, P.N.Patil, *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 157, 356 (1967).
c) P.N.Patil, J.B.LaPidus, A.Tye, *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 155, 1 (1967).
39. a) P.N.Patil, A.Tye, J.P.LaPidus, *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 156, 445 (1967).
b) S.M.Karim, *Brit.J.Pharmacol.*, 24, 365 (1965).
c) S.Berthelsen, W.A.Pettinger, *Life Sci.*, 21, 595 (1977).
40. B.Levy, R.P.Ahlquist, *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 121, 414 (1957).
41. P.N.Patil, *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 160, 308 (1968).
42. J.P.Griffin, P.Turner, *J.Clin.Pharmacol.New Drugs*, 11, 280 (1971).

43. a) E.E.Smissman, W.Gastrock, *J.Med.Chem.*, 11, 860 (1968).
b) E.E.Smissman, G.S.Chappell, *J.Med.Chem.*, 12, 429 (1969).
44. a) E.E.Smissman, S.J.Vickers, *J.Med.Chem.*, 13, 1224 (1970).
b) E.E.Smissman, S.El-Antably, *J.Med.Chem.*, 14, 30 (1971).
c) M.Hava, J.Bernstein, E.E.Smissman, S.El-Antably, *J.Med.Chem.*, 19, 52 (1976).
45. J.Eliel, *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.*, 4, 761 (1965).
46. J.March, "Advanced Organic Chemistry" (3rd ed.) John Wiley & Sons (1985).
47. a) C.Cotton, J.Frenz, *Tetrahedron*, 30, 1587 (1974).
b) A.Willy, J.Binsch, J.Eliel, *J.Am.Chem.Soc.*, 92, 5340 (1970).
c) C.Casanova, H.Woegell, *Bull.Soc.Chim.Fr.*, 911 (1975).
48. K.Itoh, M.Motohashi, H.Kuriki, H.Sugihara, N.Inatomi, M.Nishikawa, Y.Oka, *Chem.Pharm.Bull.*, 25, 2917 (1977).
49. D.B.Rusterholz, J.P.Long, J.R.Flynn, J.R.Glyn, C.F.Barfknecht, R.W.Lind, A.K.Johnson, *Arch.Int.Pharmacodyn.*, 232, 246 (1978).
50. R.M.De Marinis, W.M.Bryan, D.H.Shah, J.P.Hieble, R.G.Pendleton, *J.Med.Chem.*, 24, 1432 (1981).
51. P.S.Portoghese, *J.Med.Chem.*, 10, 1057 (1967).
52. a) R.H.Uloth, J.R.Kirk, W.A.Gould, A.A.Larsen, *J.Med.Chem.*, 9, 88 (1966).
b) C.Kaiser, D.F.Colella, M.S.Schwartz, E.Garvey, J.R.Wardell Jr., *J.Med.Chem.*, 17, 49 (1974).
53. a) G.Shtacher, R.Rubinstein, P.Somani, *J.Med.Chem.*, 21, 678 (1978).
b) M.J.Mardle, H.Smith, B.A.Spicer, R.H.Poyser, *J.Med.Chem.*, 17, 513 (1974).
54. F.J.Prime, P.L.Kamburoff, W.Guenther, *Int.Z.Klin.Pharmakol.Ther.Toxikol.*, 5, 293 (1971).
55. a) C.Kaiser, J.R.Wardell, C.A. 84 : 74111t
b) G.H.Sankey, K.Whiting, C.A. 84 : 74112u
56. P.C.Jain, Y.Khandelwal, O.N.tripathi, *J.Med.Chem.*, 21, 68 (1978).
57. K.E.Crook, S.M.McElvain, *J.Am.Chem.Soc.*, 52, 4006 (1930).
58. G.Stork, R.M.Jacobson, R.Lenritz, *Tet.Letters*, 771 (1979).
59. a) D.Seebach, D.Enders, *Chem.Ber.*, 108, 1293 (1975).
b) D.Seebach, D.Enders, B.Renger, *Chem.Ber.*, 110, 1852 (1977).
c) B.Renger, H.Kalinovski, D.Seebach, *Chem.Ber.*, 110, 1866 (1977).

60. H.Tomoika, H.Okuno, S.Kondo, Y.Izawa, *J.Am.Chem.Soc.*, 102, 7125 (1980).
61. E.V.Brown, "Heterocyclic Compounds. Pyridine and its Derivatives" (ed. R.A.Abramovitch); vol. 14, parte 4, pág. 7 John Wiley & Sons, 1975).
62. N.Sperber, D.Papa, E.Schwenk, M.Sherlock, *J.Am.Chem.Soc.*, 71, 887 (1949).
63. J.Sam, D.N.Vacik, M.N.Aboul-Enein, *J.Pharm.Sci.*, 936 (1971).
64. R.M.Anker, A.H.Cook, I.M.Heilbron, *J.Chem.Soc.*, 917 (1945).
65. a) F.Sauter, P.Stanetty, A.Mesbah, *J.Chem.Research*, 2001 (1977).
b) N.W.Gabel, *J.Heterocycl.Chem.*, 4, 627 (1967).
c) E.Niemers, R.Hiltmann, *Synthesis*, 593 (1976).
66. J.J.Fauley, J.B.LaPidus, *J.Org.Chem.*, 36, 3065 (1971).
67. G.H.Sankey, K.D.E.Whiting, *J.Heterocycl.Chem.*, 9, 1049 (1972).
68. R.C.Fuson, R.Gaertner, D.Chadwick, *J.Org.Chem.*, 13, 489 (1948).
69. M.Augustin, H.Herberer, Ger (East) 112.434, *C.A.*, 84, P 105249 a
70. K.Wallenfels, D.Hofmann, R.Kern, *Tetrahedron*, 21, 2231 (1965).
71. H.Kauffmann, J.Fritz, *Ber.Dtsch.Chem.Ges.*, 41, 4413 (1908).
72. L.Mowry, *Chem. Rev.*, 42, 189 (1948).
73. G.Cohen, D.Wood, H.Dietz, *Tet.Letters*, 3555 (1974).
74. M.S.Newman, *Org.Syntheses*, 21, 89 (1941).
75. L.M.Jackman, S.Sternhell, "Applications of the Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry", 2^a ed. Pergamon Press, 1969.
76. H.Eberhard, *Arch.Pharm.*, 253, 62 (1915).
77. J.F.Hyde, E.Browning, R.Adams, *J.Am.Chem.Soc.*, 50, 2287 (1928).
78. A.Dudás, I.Weisz, *Chem.Ber.*, 94, 412 (1961).
79. L.H.Welsh, *J.Am.Chem.Soc.*, 71, 3500 (1949).
80. G.Fodor, J.Kiss, *Nature*, 164, 917 (1949).
81. R.Baltzly, N.B.Mehta, *J.Med.Chem.*, 11, 833 (1968).
82. S.Winstein, R.Boschan, *J.Am.Chem.Soc.*, 72, 4669 (1950).
83. R.A.B.Bannard, N.C.C.Gibson, J.H.Parkkari, *Can.J.Chem.*, 49, 2064 (1971).
84. M.Pánková, M.Tichý, *Coll.Czech.Chem.Comm.*, 40, 634 (1975).
85. J.Sicher, M.Tichý, F.Sipos, M.Pánková, *Coll.Czech.Chem.Comm.*, 26, 2418 (1961).

86. G.E.McCasland, D.A.Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 2190 (1950).
87. W.S.Johnson, E.N.Schubert, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 2187 (1950).
88. J.Sicher, M.Pánková, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 20, 1409 (1955).
89. G.Fodor, K.Koczka, *J. Chem. Soc.*, 850 (1952).
90. H.Wollweber, R.Hiltmann, *Arch. Pharmaz.*, 306, 284 (1973).
91. L.H.Welsh, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 128 (1947).
92. D.D.Miller, F.L.Hso, K.N.Salman, P.N.Patil, *J. Med. Chem.*, 19, 180 (1976).
93. E.W.Garbisch, *J. Org. Chem.*, 26, 4165 (1961).
94. E.E.Smissman, W.Gastrock, *J. Med. Chem.*, 11, 860 (1968).
95. E.E.Smissman, R.T.Borchardt, *J. Med. Chem.*, 14, 377 (1971).
96. G.Berti, F.Bottari, B.Macchia, F.Macchia, *Tetrahedron*, 21, 3277 (1965).
97. W.K.Anderson, T.Veysoglu, *J. Org. Chem.*, 38, 2267 (1973).
98. M.Imuta, H.Ziffer, *J. Org. Chem.*, 44, 1351 (1979).
99. J.G.Buchanan, H.Z.Sable, "Selective Organic Transformations", vol. 2 (ed. B.S. Thyagarajan), Wiley-Interscience, New York, 1972 págs. 30-95.
100. G.Berti, G.Camici, B.Macchia, F.Macchia, L.Monti, *Tet. Letters*, 2591 (1972).
101. C.Battistini, P.Crotti, F.Macchia, *Tet. Letters*, 2091 (1975).
102. C.Battistini, P.Crotti, D.Damiani, F.Macchia, *J. Org. Chem.*, 44, 1643 (1979).
103. ref. 99, págs. 1-28.
104. F.Camps, J.Coll, A.Messeguer, F.Pujol, *J. Org. Chem.*, 47, 5402 (1982).
105. F.Camps, J.Coll, A.Messeguer, F.Pujol, *Chem. Letters*, 971 (1983).
106. E.E.Smissman, T.L.Pazdernik, *J. Med. Chem.*, 16, 18 (1973).
107. R.P.Hanzlik, M.Edelman, W.J.Michaely, G.Scott, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 1952 (1976).
108. A.Balsamo, P.Crotti, B.Macchia, F.Macchia, *J. Org. Chem.*, 39, 874 (1974).
109. A.Balsamo, P.Crotti, B.Macchia, F.Macchia, *Tetrahedron*, 29, 2183 (1973).
110. R.E.Parker, N.S.Isaacs, *Chem. Rev.*, 59, 737 (1959).
111. A.Fürst, P.A.Plattner, Abstracts of Papers, 12th. International

- Congress of Pure and Applied Chemistry, New York, 1951, pág. 405.
112. M.Hartshorn, D.N.Kirk, *Tetrahedron*, 21, 1547 (1965).
113. D.Y.Curtin, S.Schmukler, *J.Am.Chem.Soc.*, 77, 1105 (1955).
114. C.Anselmi, G.Catelani, L.Monti, *Gazz.Chim.Ital.*, 114, 205 (1984).
115. M.C.E.Biffin, J.Miller, D.B.Paul, "The Chemistry of the azido group" (ed. por S.Patai), Interscience, 1971, Cap. 2, pág. 95.
116. A.Balsamo, A.Lapucci, B.Macchia, F.Macchia, N.Passerini, *Eur.J.Med.Chem.*, 18, 563 (1983).
117. A.Dudás, I.Weisz, *Chem.Ber.*, 94, 412 (1961).
118. G.Berti, B.Macchia, F.Macchia, *Tet.Letters*, 3421 (1965).
119. G.Berti, B.Macchia, F.Macchia, *Tetrahedron*, 24, 1755 (1968).
120. G.Ceccarelli, B.Macchia, F.Macchia, L.Monti, *Org.Magn.Res.*, 7, 548 (1975).
121. F.G.Bordwell, E.W.Garbisch, *J.Org.Chem.*, 28, 1765 (1963).
122. M.Chérest, H.Felkin, *Tet.Letters*, 2205 (1968).
123. D.J.Cram, K.R.Kopecky, *J.Am.Chem.Soc.*, 81, 2748 (1959).
124. J.Allinger, N.L.Allinger, *Tetrahedron*, 2, 64 (1958).
125. E.J.Corey, *J.Am.Chem.Soc.*, 75, 2301 (1953).
126. P.A.Levine, *Org.Syntheses, Coll.Vol 2*, 88 (1943).
127. G.H.Alt, W.S.Knowles, *J.Org.Chem.*, 25, 2047 (1960).
128. A.F.Casy, "PMR Spectroscopy in Medicinal and Biological Chemistry", Academic Press, 1971.
129. E.Breitmaier, W.Voelter, "¹³C NMR Spectroscopy. Methods and Applications in Organic Chemistry" (2ª ed.), Verlag Chemie, Weinheim, 1978.
130. a) B.Lal, J.M.Khanna, N.Anand, *J.Med.Chem.*, 15, 23 (1972).
b) J.M.Khanna, B.Lal, V.K.Tandon, N.Anand, *J.Indian Chem.Soc.*, 51, 289 (1974).
c) G.B.Sing, R.C.Shrimal, B.N.Dhawan, *Jap.J.Pharmacol.*, 24, 5 (1974).
131. K.Itoh, H.Sugihara, A.Miyake, N.Tada, Y.Oka, *Chem.Pharm.Bull.*, 26, 504 (1978).
132. N.Inatomi, H.Kuriki, M.Kanno, K.Kawazoe, Y.Nagawa, T.Miyata, K.Takahama, Y.Kasé, *Arzneim.Forsch.*, 30, 276 (1980).
133. A.Miyake, H.Kuriki, N.Tada, M.Nishikawa, Y.Oka, *Chem.Pharm.Bull.*, 25, 3066 (1977).

134. A.Miyake, K.Itoh, N.Tada, M.Tanabe, M.Hirata, Y.Oka, *Chem.Pharm. Bull.*, 31, 2329 (1983).
135. K.Itoh, A.Miyake, N.Tada, M.Hirata, Y.Oka, *Chem.Pharm.Bull.*, 32, 130 (1984).
136. a) J.E.Clifton, I.Collins, P.Hallet, D.Hartley, L.H.C.Lunts, P.D. Wicks, *J.Med.Chem.*, 25, 670 (1982).
b) E.H.Gold, W.Chang, M.Cohen, T.Baum, S.Ehrreich, G.Johnson, N. Prioli, E.J.Sybertz, *J.Med.Chem.*, 25, 1363 (1982).
137. C.F.Barfknecht, D.E.Nichols, D.B.Rusterholz, J.P.Long, J.A.Engelbrecht, J.M.Beaton, R.J.Bradley, D.C.Dyer, *J.Med.Chem.*, 16, 804 (1973).
138. R.D.Sindelar, J.Mott, C.F.Barfknecht, S.P.Arneric, J.R.Flynn, J.P. Long, R.K.Bhatnagar, *J.Med.Chem.*, 25, 858 (1982).
139. R.M.De Marinis, W.M.Bryan, D.H.Shah, R.F.Hall, J.P.Hieble, R.G. Pendleton, *J.Med.Chem.*, 25, 136 (1982).
140. R.M. De Marinis, J.P.Hieble, *J.Med.Chem.*, 26, 1215 (1983).
141. F.Zymalkowski, H.J.Rimek, *Arch.Pharm.*, 294, 581 (1961).
142. a) Huang-Minlon, *J.Am.Chem.Soc.*, 68, 2487 (1946).
b) Huang-Minlon, *J.Am.Chem.Soc.*, 71, 3301 (1949).
143. C.E.Olson, A.R.Bader, *Org.Syntheses*, 35, 95 (1955).
144. A.McKillop, J.C.Fiand, R.P.Hug, *Tetrahedron*, 30, 1379 (1974).
145. A.Migake, H.Kuriki, N.Tada, M.Nishihawa, Y.Oka, *Chem.Pharm.Bull.*, 25, 3066 (1977).
146. C.F.Barfknecht, D.E.Nichols, D.B.Rusterholz, J.P.Long, J.A.Engelbrecht, J.M.Beaton, R.J.Bradley, D.C.Dyer, *J.Med.Chem.*, 16, 804 (1973).
147. a) P.S.Anderson, J.J.Baldwin, D.E.McClure, G.F.Lundell, J.H.Jones, *J.Org.Chem.*, 47, 2184 (1982).
b) L.Nedelec, A.Pierdet, P.Fauveau, C.Euvrad, L.Proulx-Ferland, C.Dumont, F.Labrie, J.R.Boissier, *J.Med.Chem.*, 26, 522 (1983).
148. a) P.W.Neber, A.Bugard, W.Thier, *Ann.Chem.*, 526, 277 (1936).
b) P.W.Neber, G.Huh, *Ann.Chem.*, 515, 283 (1935).
c) P.W.Neber, A.Bugard, *Ann.Chem.*, 493, 281 (1932).
d) P.W.Neber, A.Uber, *Ann.Chem.*, 467, 52 (1928).
149. F.Zymalkowski, H.J.Rimek, *Arch.Pharm.*, 294, 581 (1961).
150. F.Zymalkowski, T.Yuprahath, K.Schmeisser, *Arch.Pharm.*, 301, 321 (1968).

151. R.I.Thrift, *J.Chem.Soc. (C)*, 288 (1967).
152. F.Touster, *Org.Reactions*, 10, 143 (1959).
153. K.Itoh, M.Motohashi, H.Kuriki, H.Sugihara, N.Inatomi, M.Nishikawa, Y.Oka, *Chem.Pharm.Bull.*, 25, 2917 (1977).
154. T.Chiemprasert, H.J.Rimek, F.Zymalkowski, *Ann.Chem.*, 685, 141 (1965).
155. E.Pretsch, T.Clerc, J.Seibl, W.Simon, "Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos", Ed. Alhambra, 1980.
156. C.O'Brien, *Chem.Rev.*, 64, 81 (1964).
157. M.J.Hatch, D.J.Cram, *J.Am.Chem.Soc.*, 75, 38 (1953).
158. M.E.Garst, D.D.Cox, R.W.Harper, D.S.Kemp, *J.Org.Chem.*, 40, 1169 (1975).
159. H.O.House, W.F.Berkowitz, *J.Org.Chem.*, 28, 307 (1963).
160. H.O.House, W.F.Berkowitz, *J.Org.Chem.*, 28, 2271 (1963).
161. D.E.McClure, B.H.Arison, J.H.Jones, J.J.Baldwin, *J.Org.Chem.*, 46, 2431 (1981).
162. J.H.Jones, P.S.Anderson, J.J.Baldwin, B.Cineschmidt, D.E.McClure, G.Lundell, W.Randall, G.Martin, M.Williams, J.Hirshfield, G.Smith, P.Lumma, *J.Med.Chem.*, 27, 1607 (1984).
163. Y.Oka, M.Motohashi, H.Sugihara, O.Miyashita, K.Itoh, M.Nishikawa, S.Yurugi, *Chem.Pharm.Bull.*, 25, 632 (1977).
164. W.G.Dauben, G.J.Fonken, D.S.Noyce, *J.Am.Chem.Soc.*, 78, 2579 (1956).
165. H.Sugihara, K.Ukawa, A.Miyake, Y.Sanno, *Chem.Pharm.Bull.*, 26, 411 (1978).
166. H.Sugihara, K.Ukawa, A.Miyake, K.Itoh, Y.Sanno, *Chem.Pharm.Bull.*, 26, 394 (1978).
167. H.Sugihara, K.Ukawa, H.Kuriki, M.Nishikawa, Y.Oka, *Chem.Pharm.Bull.*, 25, 2988 (1977).
168. A.Delgado, M.Feliz, D.Mauleón, C.Minguillón, M.Pericás, A.Riera, resultados no publicados.
169. a) R.F.Borch, H.D.Durst, *J.Am.Chem.Soc.*, 91, 3996 (1969).
b) R.F.Borch, M.D.Berustein, H.D.Durst, *J.Am.Chem.Soc.*, 93, 2897 (1971).
170. R.J.Gorczyński, W.G.Anderson, D.M.Stout, *J.Med.Chem.*, 24, 835 (1981).
171. a) R.J.Abraham, K.G.R.Pachler, *Mol.Phys.*, 7, 165 (1962).
b) P.L.Durette, D.Horton, *Org.Magn.Res.*, 3, 417 (1971).

- c) C.A.G.Haasnoot, F.A.A.M. de Leeuw, C.Altona, *Tetrahedron*, 36, 2783 (1980).
172. M.Motohashi, Y.Wada, K.Kamiya, M.Nishikawa, *Chem.Pharm.Bull.*, 28, 3656 (1980).
173. Y.Senda, J.Ishiyama, S.Imaizumi, K.Hanaya, *J.Chem.Soc., Perkin Trans I*, 217 (1977).
174. P.N.Patil, *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 160, 308 (1968).
175. L.S.Goodman, A.Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", MacMillan, New York, 5ª edición, 1975, pág. 503.
176. A.M.Hjort, L.O.Randall, E.J.De Beer, *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 92, 283 (1948).
177. H.Pittner, H.Stotmann, R.Enzenhofer, *Arzneim.Forsch.*, 26, 2145 (1976).
178. P.N.Patil, D.G.Patel, A.Tye, *Arch.Int.Pharmacodyn.*, 182, 32 (1969).
179. J.H.McNeill, L.D.Muschek, M.A.Commarato, *Eur.J.Pharmacol.*, 10, 145, (1970).
180. a) R.Richarg, W.Amman, T.Wirthlin. Varian Application Note 2-15 Zug. August, 1982.
b) D.M.Doddell, D.T.Pegg, M.R.Bendall, *Org.Magn.Reson.*, 8, 323 (1982).
181. A.Bax, R.Freeman, G.Morris, *J.Magn.Reson.*, 42, 169 (1981).
182. A.Bax, G.Morris, *J.Magn.Reson.*, 42, 501 (1981).
183. D.F.Detar, "Computer Programs for Chemistry", W.A.Benjamin, Inc. New York, 1968, vol. 1, pág. 10
184. D.D.Perrin, W.L.F.Armarego, D.R.Perrin, "Purification of Laboratory Chemicals", Pergamon Press Ltd., 1980.
185. H.Gilman, J.W.Morton, "Organic Reactions", vol. 8 (ed. R.Adams), John Wiley, 1954.
186. J.D.Billimoria, N.F.Maclagan, *J.Chem.Soc.*, 3257 (1954).
187. L.A.Yanovskaya, A.P.Terent'ev, L.I.Belen Kii, *C.A.*, 47, 8032 h (1953).
188. G.A.Holmberg, *Acta Chem.Scand.*, 8, 728 (1954).
189. C.Stevens, A.Ash, A.Thuillier, J.Amin, A.Balys, W.Dennis, J.Dickerson, R.Glinski, H.Hanson, M.Pillai, J.Stoddard, *J.Am.Chem.Soc.*, 88, 2593 (1966).
190. S.Mitsui, A.Kasahara, T.Oike, H.Kanaya, *Nippon Kayaku Zasshi*, 83,

- 581 (1962).
191. K.Nakamura, *J.Pharm.Soc.Japan*, 61, 292 (1941).
192. E.Hardeger, D.Redlich, A.Gal, *Helv.Chim.Acta*, 28, 628 (1945).
193. J.A.Moore, M.Rahm, *J.Org.Chem.*, 26, 1109 (1961).
194. J.Laporte, F.Jané, F.G.Valdecasas, *Med.Pharmacol.Exp.*, 15, 483 (1966).
195. S.Hukovic, *Brit.J.Pharmacol.*, 16, 188 (1961).
196. C.Livingstone, "Pharmacological experiments on isolated preparations", Dept. of Pharmacology, University of Edinburgh.