



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## Síntesi i avaluació farmacològica d'inhibidors de l'acetilcolinesterasa de lloc d'unió dual com a potencials fàrmacs anti-Alzheimer i estudis relacionats

Xavier Formosa Márquez

**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](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://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](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://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](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://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.

**UNIVERSITAT DE BARCELONA**  
**Facultat de Farmàcia**  
**Departament de Farmacologia i Química Terapèutica**

**SÍNTESI I AVALUACIÓ FARMACOLÒGICA D'INHIBIDORS DE  
L'ACETILCOLINESTERASA DE LLOC D'UNIÓ DUAL  
COM A POTENCIALS FÀRMACS ANTI-ALZHEIMER  
I ESTUDIS RELACIONATS**

**XAVIER FORMOSA MÁRQUEZ**

2006



**UNIVERSITAT DE BARCELONA**  
**Facultat de Farmàcia**  
**Departament de Farmacologia i Química Terapèutica**

Programa de doctorat en Química Orgànica i Farmacèutica  
Bienni 2001-2003

**SÍNTESI I AVALUACIÓ FARMACOLÒGICA D'INHIBIDORS DE  
L'ACETILCOLINESTERASA DE LLOC D'UNIÓ DUAL  
COM A POTENCIALS FÀRMACS ANTI-ALZHEIMER  
I ESTUDIS RELACIONATS**

Memòria presentada per Xavier Formosa Márquez  
per optar al títol de Doctor per la Universitat de Barcelona

Directors:

Dr. Pelayo Camps García

Dr. Diego Muñoz-Torrero López-Ibarra

Doctorand:

Xavier Formosa Márquez

XAVIER FORMOSA MÁRQUEZ

2006



*“Quan surts per fer el viatge cap a Ítaca,  
has de pregar que el camí sigui llarg,  
ple d'aventures, ple de coneixença.(...)  
Sempre tingues al cor la idea d'Ítaca.  
Has d'arribar-hi, és el teu destí.  
Però no forcis gens la travessia.  
És preferible que duri molts anys  
i que ja siguis vell quan fondegis a l'illa,  
ric de tot el que hauràs guanyat fent el camí,  
sense esperar que t'hagi de dar riqueses Ítaca.  
Ítaca t'ha donat el bell viatge.  
Sense ella no hauries pas sortit cap a fer-lo.  
Res més no té que et pugui ja donar.  
I si la trobes pobra, no és que Ítaca t'hagi enganyat.  
Savi com bé t'has fet, amb tanta experiència,  
ja hauràs pogut comprendre què volen dir les Ítaques.”*

KONSTANTINOS P. KAVAFIS, ITHACA (1911).

Poemes de Kavafis. Traducció de Carles Riba.

Barcelona: Ed. Teide, 1962.

El meu particular viatge a l'Ítaca de Kavafis el vaig iniciar a finals l'any 2001 quan vaig arribar al Laboratori de Química Farmacèutica “per aprendre dels que saben” amb la il·lusió i l'empenta d'aquell que endega una nova aventura en la seva singular travessia de la vida. Ara que contemplo enrera tots aquests dies passats, veig certament quantes experiències i saviesa acumulades pel camí. Tanta gent forma part ja del meu bell viatge, d'una manera o d'una altra, que no puc si més no, agrair-los amb formoses paraules tota la saviesa i coneixença compartida. Ara que jo salpo a la cerca de noves Ítaques alguns companys de viatge prengreu un camí divers, d'altres un de proper, i molts d'altres m'acompanyareu fins que ja siguem vells i fondegem l'illa. És per això que vull dir-vos moltes mercès a tots, de tot cor.

Vull agrair en primer lloc als meus tutors de Tesi Doctoral. Al Dr. Pelayo Camps García, Catedràtic de Química Orgànica del Laboratori de Química Farmacèutica, per haver-me obert les portes del grup de recerca, per haver-me esperonat quan ho he necessitat i per fer-me sentir valorat quan m'ho he guanyat. Gràcies per haver-me format en tants aspectes en la ciència

i en la vida, i per haver-me ajudat a trobar els meus nous reptes de futur. Al Dr. Diego Muñoz-Torrero López-Ibarra, Professor Titular del Departament de Farmacologia i Química Farmacèutica, per haver estat el millor “jefe” que hagi pogut tenir, per haver-me inculcat un estil de recerca “Made in Diego”, per haver estat sempre pacient i comprensiu, per haver confiat sempre en mi, i per ser tot un exemple a seguir dins i fora del laboratori. Sapiguen quant és d’important la tasca que desenvolupeu a la facultat. Tenir el do i la possibilitat de transmetre el coneixement a les noves generacions és una de les recompenses més grans que pot tenir un científic. Gràcies per haver-me fet partícip de la vostra saviesa i gràcies per haver-me donat la responsabilitat de transmetre part del meu aprenentatge als “meus” alumnes.

En segon lloc vull agrair al Dr. Albert Badia i la Dra. M<sup>a</sup> Victòria Clos, del Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona, per haver-me facilitat la realització dels assajos farmacològics al seu laboratori, per haver-me instruït pacientment en les tècniques farmacològiques, i per la seva amabilitat i acollida. Sempre m’heu fet sentir com un doctorand més del vostre grup. També agraeixo a tota la gent del departament amb qui he coincidit en les meves “estades” a Cerdanyola. La vostra simpatia i companyia no m’han passat desapercebudes: gràcies Francesc, Marta, Mònica, Míriam, Daniela, Jose i Francesc B.

També volia donar les gràcies a tots aquells investigadors que han contribuït a realitzar els diversos estudis multidisciplinars que ha requerit aquesta Tesi Doctoral, sense la participació dels quals els resultats d’aquest treball haguessin romès enormement abreujats. Per això agraeixo al Dr. Francisco Javier Luque i al doctorand Axel Bidon-Chanal, del Departament de Físico-Química de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona, per haver realitzar els estudis de modelatge molecular. Gràcies a la Unitat de Separació de Enantiòmers de l’equip de recerca de la Dra. Cristina Minguillón del Parc Científic de Barcelona, per la realització de la resolució cromatogràfica per HPLC quiral. Gràcies al Dr. Luís R. Domingo, de l’Institut de Ciència Molecular del Departament de Química Orgànica de la Universitat de València, per la realització dels estudis químic-teòrics. Gràcies als Drs. Xavier Solans i Mercè Font-Bardia, del Departament de Cristal·lografia i Dipòsits Minerals de la Facultat de Geologia de la Universitat de Barcelona, per la realització dels anàlisis de difracció de raigs-X. Gràcies a la Unitat de RMN dels Serveis Científic-Tècnics de la Universitat de Barcelona, especialment a les Drs. Ana Linares, M<sup>a</sup> Antònia Molins i Vicky Muñoz-Torrero, per la realització dels espectres de RMN així com pels consells i les classes d’instrucció rebudes. I finalment, gràcies a na Pilar Domènech, del Servei de Microanàlisi de l’IIQAB (CSIC) de Barcelona, per la realització dels anàlisis elementals.

Agraïments també per al Dr. Sergio Castellón, Catedràtic del Departament de Química Orgànica de la Universitat Rovira i Virgili de Tarragona, sense els consells del qual mai no hagués fet cap al Laboratori de Química Farmacèutica. Al Dr. John D. Wallis, Catedràtic de Química Orgànica de la School of Biomedical and Natural Sciences de la Nottingham Trent University, pel seu exemple i per haver-me estimulat a iniciar el camí de la recerca. A la Dra. M<sup>a</sup> Carmen Onrubia, Directora d'I+D+i de Corporación Medichem S.L., per haver confiat en mi, per oferir-me la oportunitat de “fer el salt” a la indústria farmacèutica privada, i per facilitar-me la recta final d'aquesta Tesi. Mercès també a tota la gent de Medichem, i en especial als companys de departament i de dinars.

Gràcies al Dr. Santiago Vázquez Professor Titular del Departament de Farmacologia i Química terapèutica, pels seus sempre savis consells, per les seves llargues converses instructives, i sobretot per tenir l'honor de ser la persona que em va presentar la Núria. Tot i ser “merengue” t'estarè sempre agraït per tot el que has fet per la Núria i per mi (i pel que faràs, si et vols guanyar el pernil promès...). També vull agrair, com no, a la Manuela Clemente “Manolita”, l'ànima del laboratori, no només per solventar-nos amb gran eficàcia tots els problemes que li dúiem al despatx, sinó per fer-nos de mare a tots “els “nens del lab”, per tocar-nos el crustó qual cal i per ser tant tendre i entranyable. També gràcies a en Javier Lasheras, per tots els seus viatgets al CSIC “en el meu nom”, per la seva aportació al manteniment del laboratori, i per ensenyar-me la força de les paraules amables.

Moltes mercès a tots els companys de batalla del laboratori, dels cursos de doctorat, i dels sopars de farmacèutica & Orgànica., per haver estat una pinya, i per mostrar-me com és d'important la cohesió i el “bon rotllo” en un grup per tal que aquest funcioni a ple rendiment (fins i tot treballant a 35 °C a l'ombra...). Gràcies Elena, “*anti-equipo!!!*”, pel teu “comandament” sorollós però entranyable, per la teva barreja de caràcter i simpatia, i per tots el “toques” que em donaves...i em donaràs. Gràcies Ivana “la flaca”, per haver-me animat quan ho he necessitat, i per no dir-me mai adèu sino “hasta luego nene”. Gràcies Laura, per haver cuidat de mi en molts moments, per riure'ns les gràcies als “*sin-equipo*”, i per no menjar-te més el meu berenar (oi oi). Gràcies Ayats “Carlitus”, per ser com ets, per l'amistat de tot cor, per totes les “experiències” que hem compartit junts, i per les que compartirem amic. Gràcies Loli, per la teva sutilesa, complicitat i “savoir fer”, i pel teu domini de “l'escombra màgica” (Diego sempre et vigilarà...). Gràcies Jose i Rosa, Rosa i Jose, seguiu sempre tant inseparables, amb fum o sense fum, però amb aquesta passió compartida per la recerca (fins que arribin les vuit promeses de Jose...). Gràcies Eva, per ser una bona amiga, per la teva intel·ligència sutil, i per posar-me a ratlla amb dos paraules quan m'ho he merescut. Gràcies Xavi Blanc, per ser un bon amic, per la teva senzillesa, i per escoltar-me quan ho he necessitat. Gràcies Carles G., per tantes coses que



has fet per mi, per les teves confidències, per ser “l’hereu”, i per mantenir la flama del nostre “tema”. Gràcies Michelle “fratello”, per ser un bon “amici”, per tantes hores de feina plegats, per haver format un bon tàndem i per ser un bon deixeble (quan volies...). Gràcies Francesca, per la teva simpatia, i per tampoc menjar-te més el meu berenar (oi oi). Gràcies Rull, Jordi Rull “007”, per ser un bon company, i per totes les “aventures” que ens expliques i que ens fan enrogir tant. Gràcies a tots els alumnes erasmus de la Universitat de Nancy (França), per haver-me ensenyat tantes coses, per haver-me ajudat tant amb la vostra feina i per haver-vos integrat tan bé al grup de recerca: gràcies Dris, Yamina, Julien P., Malika, Antonie, Julien D., i Juan. Gràcies també a “les meves” alumnes de Treball Dirigit de la Facultat de Farmàcia, per la vostra paciència amb mi, per la vostra alegria, per facilitar-me tant la feina i per haver estat unes deixebles estupendes: gràcies Paramjit, Diana, Silvia, Lorena i Marta. Gràcies també a la resta d’estudiants de Treball Dirigit que han passat pel laboratori durant aquests anys, i a tota “la gent d’orgànica”, per compartir tantes celebracions i riures plegats.

Gràcies als meus amics de l’ànima, aquells amb els qui he compartit tantes aventures, i que m’han fet ric i feliç tants cops. Gràcies Joan “Marga”, per la teva fidelitat a prova de distàncies (Keep on rocking!). Gràcies Francesc, per tants “Arubes” i tanta complicitat compartida amic (Que tinguem sort!). Gràcies Marcel, per la teva felicitat contagiosa i la teva sincera amistat (Visca El Mas Roig!). Gràcies Marc, per les teves indignacions i el teu somriure contagiós (Livingstone I guess...). Gràcies Sergi, pel teu tarannà i pels teus acudits (Jo sí que els entenc!). I gràcies en general a tota la colla de la meva estimada Tarragona (i voltants). Gràcies als meus cosins Joan i Jordi, per una infància compartida (que encara perdura...). Gràcies a la colla de Gavà, aquells “amics d’abans”, companys d’adolescència (Quant hem hagut d’aprendre!). I gràcies també als amics erasmus, per una època inoblidable (God save the Queen!).

Agraïments també per a la meva família, per estar al meu costat, per acceptar sempre les meves decisions personals, per donar-me suport al llarg de tota la meva vida, per posar-me tan fàcil les coses durant aquests anys, i sobretot, per estimar-me sempre sense condicions. Gràcies Papa Josep, Mama Maria, Montse, Annabel, avis i resta de “formoses” i “marquesos”. Gràcies també Toni, Mariona, “Chip”, Joana, Jaume i Johnny, per la vostra benvinguda i simpatia.

Finalment, volia agrair a la Núria tot el que m’ha donat des que ens vam conèixer un bon dia al Laboratori de Química Farmacèutica. Tú has estat el millor i més bell regal que em tenia preparada aquesta Ítaca personal. Gràcies per haver comprès com ningú la meva dedicació a aquesta recerca. Gràcies per ser com ets, per fer-me tan feliç, per emprendre el futur de la meva mà, i gràcies per estimar-me i deixar-te estimar.

Dedico aquesta Tesi Doctoral als meus avis.  
En especial a la memòria de “l’avi Isidru” i “el avi Paco”, que  
sempre heu estat al meu pensament.  
Vosaltres em vau ensenyar “d’avon” vinc, i sapigheu que  
sempre ho duré present allà on vagi.



# ÍNDEX



<b>INTRODUCCIÓ</b> .....	1
<b>1. La malaltia d'Alzheimer. Característiques generals</b> .....	3
<b>2. Bases moleculars de la malaltia d'Alzheimer</b> .....	6
2.1. La hipòtesi de la cascada amiloide i la proteïna precursora de l'amiloide.....	6
2.2. Els cabdells neurofibril·lars i la proteïna <i>tau</i> .....	8
2.3. L'apolipoproteïna E i el colesterol.....	8
2.4. La hipòtesi colinèrgica i l'acetilcolina.....	9
2.5. Factors neurotròfics i el factor de creixement nerviós.....	10
2.6. L'excitotoxicitat i la hipòtesi glutamatèrgica.....	11
2.7. Altres hipòtesis de neurodegeneració.....	11
<b>3. Principals estratègies terapèutiques actuals</b> .....	13
3.1. La hipòtesi colinèrgica i els agents colinomimètics.....	13
3.1.1. Els inhibidors del centre actiu de l'acetilcolinesterasa: Principals fàrmacs anti-Alzheimer.....	14
3.1.2. El paper de la butirilcolinesterasa.....	17
3.1.3. L'activitat pro-agregant del $\beta$ A de l'AChE: Els inhibidors duals de l'AChE com a punt de trobada de la hipòtesi colinèrgica i la hipòtesi amiloide.....	17
3.2. Estratègies basades en la hipòtesi amiloide.....	21
3.2.1. Inhibidors de les proteases involucrades en la generació del pèptid $\beta$ A.....	21
3.2.2. Anticossos de $\beta$ A.....	22
3.3. Inhibidors de la formació de cabdells neurofibril·lars.....	22
3.4. La hipòtesi glutamatèrgica i la memantina.....	23
3.5. Inhibidors de la monoamino oxidasa.....	23
3.6. Compostos multipotents: Els inhibidors de l'AChE amb propietats addicionals com a punt de partida de noves teràpies anti-Alzheimer.....	24
3.7. Altres teràpies potencials.....	26
<b>4. Antecedents sobre la síntesi de compostos antiacetilcolinesteràsics en el nostre grup de recerca</b> .....	27
4.1. Les huprines.....	27
4.2. Relacions estructura-activitat de les huprines. La huprina X i la huprina Y.....	28
4.3. Interaccions de les huprines amb el centre actiu de l'AChE.....	30
4.4. Disseny racional de la segona generació d'huprines: Les amidohuprines.....	32
<b>OBJECTIUS</b> .....	35

<b>PART TEÒRICA</b> .....	41
<b>1. Síntesi i avaluació farmacològica d'heterodímers huprina–tacrina (HHTs) com a inhibidors de lloc d'unió dual de l'AChE</b> .....	43
1.1. Precedents en la síntesi d'homo- i heterodímers basats en tacrina. L'aminació de cloroquinolines (via <b>A</b> ) com a camí sintètic òptim.....	46
1.2. Via sintètica <b>A</b> . Aminació de cloroquinolines.....	47
1.2.1. Preparació del precursor cloroquinolínic de la subunitat de tacrina, <b>30</b> .....	47
1.2.2. Preparació del precursor cloroquinolínic de la subunitat d'huprina ( $\pm$ )- <b>27</b> .....	48
1.2.3. Preparació del primer HHT, ( $\pm$ )- <b>31d</b> .....	49
1.3. Via sintètica <b>B</b> . Alquilació d'aminoquinolines.....	51
1.3.1. Preparació de les subunitats de tacrina, <b>1</b> i <b>37</b> , i d'huprina Y, ( $\pm$ )- <b>25</b> .....	51
1.3.2. Metodologia definitiva de preparació d'HHTs. Síntesi dels heterodímers ( $\pm$ )- <b>32a–g</b> i ( $\pm$ )- <b>33b–g</b> .....	53
1.4. Avaluació farmacològica dels HHTs.....	58
1.5. Preparació i avaluació farmacològica dels HHTs en forma enantiopura ( <i>7S,11S</i> )- <b>33c</b> i ( <i>7R,11R</i> )- <b>33c</b> .....	65
1.5.1. Antecedents sobre la preparació d'huprines en forma enantiopura en el nostre grup de recerca.....	66
1.5.2. Intents de resolució cromatogràfica de ( $\pm$ )- <b>33c</b> per MPLC, utilitzant triacetat de cel·lulosa microcristal·lí com a fase estacionària quiral.....	68
1.5.3. Resolució cromatogràfica de ( $\pm$ )- <b>33c</b> per HPLC, utilitzant dimetilfenilcarbammat d'amilosa com a fase estacionària quiral.....	71
1.5.4. Avaluació farmacològica de ( <i>7S,11S</i> )- <b>33c</b> i ( <i>7R,11R</i> )- <b>33c</b> .....	77
<b>2. Disseny, síntesi, avaluació farmacològica i modelatge molecular d'heterodímers donepezil–tacrina (HDTs) com a inhibidors de lloc d'unió dual de l'AChE</b> .....	81
2.1. El donepezil i els seus derivats <i>N</i> -benzilpiperidínics com a primers AChEIs de lloc d'unió dual .....	81
2.2. Heterodímers donepezil–tacrina descrits. Disseny racional dels HDTs d'estructura general <b>II</b> .....	85
2.3. Preparació del fragment de donepezil dels HDTs.....	88
2.4. Recerca de la metodologia d'obtenció dels HDTs. Estudis inicials de la preparació de la subunitat d'alquiltacrina.....	92
2.4.1. Via sintètica <b>B</b> . Intents d'alquilació de l'aminoquinolina <b>37</b> .....	94
2.4.2. Via sintètica <b>A</b> . Metodologia definitiva de preparació dels HDTs. Síntesi dels heterodímers <b>94–97a,b</b> .....	95

2.5. Elucidació estructural dels HDTs mitjançant tècniques de correlació de RMN. Assignació estructural de <b>95a</b> com a exemple il·lustratiu.....	100
2.5.1. Assignació dels senyals dels espectres de <sup>1</sup> H- i <sup>13</sup> C-RMN corresponents a la subunitat de 6-clorotacrina de <b>95a</b> .....	101
2.5.2. Assignació dels senyals dels espectres de <sup>1</sup> H- i <sup>13</sup> C-RMN corresponents a la subunitat de 5,6-dimetoxi-1-indanona de <b>95a</b> .....	105
2.5.3. Assignació dels senyals dels espectres de <sup>1</sup> H- i <sup>13</sup> C-RMN corresponents a la subunitat de piperidina de <b>95a</b> .....	108
2.6. Avaluació farmacològica dels HDTs.....	111
2.7. Modelatge molecular de les interaccions dels HDTs amb l'ACHÉ.....	115
<b>3. Preparació d'espiro{ciclopenta[<i>a</i>]indè-2,2'-inden}diones a partir d'1-indanones i aldehids aromàtics.....</b>	<b>121</b>
3.1. Estudi de la preparació de l'enona <b>100a</b> com a intermedi inicialment proposat per accedir als HDTs. Inesperada obtenció diastereoselectiva del compost espiropolicíclic complex <b>101a</b> .....	121
3.2. Precedents bibliogràfics.....	123
3.3. Estudis de la reacció de les 1-indanones <b>98</b> i <b>106</b> amb diferents aldehids, <b>99a–h</b> .....	128
3.4. Elucidació estructural dels compostos espiropolicíclics mitjançant tècniques de correlació de RMN. Assignació estructural de <b>101b</b> i <b>112b</b> com a exemples il·lustratius..	138
3.4.1. Assignació dels senyals dels espectres de <sup>1</sup> H- i <sup>13</sup> C-RMN del compost espiropolicíclic <b>101b</b> .....	139
3.4.2. Assignació dels senyals dels espectres de <sup>1</sup> H- i <sup>13</sup> C-RMN del compost espiropolicíclic <b>112b</b> .....	147
3.5. Estudi del mecanisme de la reacció de dimerització de l'enona <b>102g</b> usant mètodes químic-teòrics DFT.....	151
<b>PART EXPERIMENTAL.....</b>	<b>163</b>
Dades generals.....	165
<b>1. Síntesi d'heterodímers huprina–tacrina (HHTs).....</b>	<b>169</b>
– Preparació de 2-aminobenzoat de metil, <b>42</b> .....	171
– Preparació de 1,2,3,4-tetrahidro-10 <i>H</i> -acridin-9-ona, <b>43</b> .....	172
– Preparació d'espiro[2 <i>H</i> -3,1-benzoxazina-2,1'-ciclohexan]-4(1 <i>H</i> )-ona, <b>44</b> .....	173
– Preparació de 9-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridina, <b>30</b> .....	174
1) A partir de l'acridinona <b>43</b> .....	174
2) A partir del compost <b>44</b> .....	176
– Preparació de 3-etil-2-oxa-1-adamantanol, <b>46a</b> .....	177
– Preparació de metanosulfonat de 3-etil-2-oxa-1-adamantil, <b>47a</b> .....	179
– Preparació de 7-etilbiciclo[3.3.1]non-6-en-3-ona, (±)- <b>48a</b> .....	181



– Obtenció d'una mescla regioisomèrica de 9-etil-6,7,10,11-tetrahidro-7,11-metano-5H-cicloocta[ <i>b</i> ]quinolin-12-ona, (±)- <b>49</b> , i de 9-etil-6,7,8,11-tetrahidro-7,11-metano-5H-cicloocta[ <i>b</i> ]quinolin-12-ona, (±)- <b>50</b> .....	182
– Obtenció d'una mescla isomèrica de 12-cloro-9-etil-6,7,10,11-tetrahidro-7,11-metanocicloocta[ <i>b</i> ]quinolina, (±)- <b>27</b> , 12-cloro-9-etil-6,7,8,11-tetrahidro-7,11-metanocicloocta[ <i>b</i> ]quinolina, (±)- <b>51</b> , i 12-cloro-9-etiliden-6,7,8,9,10,11-hexahidro-7,11-metanocicloocta[ <i>b</i> ]quinolina, ( <i>E,Z</i> )-(±)- <b>52</b> .....	184
– Preparació de 9-(8-aminooctil)amino-1,2,3,4-tetrahidroacridina, <b>28d</b> .....	186
– Preparació de 12-(8-aminooctil)amino-9-etil-6,7,10,11-tetrahidro-7,11-metanocicloocta[ <i>b</i> ]quinolina, (±)- <b>53d</b> .....	188
– Preparació de 9-etil-6,7,10,11-tetrahidro-12-({8-[(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)amino]octil}amino)-7,11-metanocicloocta[ <i>b</i> ]quinolina, (±)- <b>31d</b> .....	190
1) Per reacció de l'amina <b>28d</b> amb la cloroquinolina (±)- <b>27</b> .....	190
2) Per reacció de l'amina (±)- <b>53d</b> amb la cloroquinolina <b>30</b> .....	193
– Preparació de 9-amino-1,2,3,4-tetrahidroacridina, <b>1</b> .....	194
– Preparació de 9-amino-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridina, <b>37</b> .....	196
– Preparació de 3-metil-2-oxa-1-adamantanol, <b>46b</b> .....	198
– Preparació de metanosulfonat de 3-metil-2-oxa-1-adamantil, <b>47b</b> .....	200
– Preparació de 7-metilbiciclo[3.3.1]non-6-en-3-ona, (±)- <b>48b</b> .....	202
– Preparació de 12-amino-3-cloro-9-metil-6,7,10,11-tetrahidro-7,11-metanocicloocta[ <i>b</i> ]quinolina, (±)- <b>25</b> .....	203
– Preparació de bis(3-hidroxipropil)amina, <b>59</b> .....	205
– Preparació de <i>N</i> -metilbis(3-hidroxipropil)amina, <b>60</b> .....	206
– Preparació de <i>N</i> -metilbis(3-cloropropil)amina, <b>36g</b> .....	207
– Procediment general per a l'obtenció de les alquiltacrines <b>34</b> i <b>35</b> .....	208
· Preparació de 9-(5-bromopentil)amino-1,2,3,4-tetrahidroacridina, <b>34a</b> .....	210
· Preparació de 9-(6-bromohexil)amino-1,2,3,4-tetrahidroacridina, <b>34b</b> .....	213
Intent de preparació de mostra analítica de <b>34b</b> ·HCl: Obtenció de l'hidroclorur / hidrobromur de 9-(6-clorohexil)amino-1,2,3,4-tetrahidroacridina, <b>127b</b> ·HCl/HBr.....	213
· Preparació de 9-(7-bromoheptil)amino-1,2,3,4-tetrahidroacridina, <b>34c</b> .....	215
Intent de preparació de mostra analítica de <b>34c</b> ·HCl: Obtenció de l'hidroclorur / hidrobromur de 9-(6-cloroheptil)amino-1,2,3,4-tetrahidroacridina, <b>127c</b> ·HCl/HBr.....	215
· Preparació de 9-(8-bromoocil)amino-1,2,3,4-tetrahidroacridina, <b>34d</b> .....	217
Intent de preparació de mostra analítica de <b>34d</b> ·HCl: Obtenció de l'hidroclorur / hidrobromur de 9-(6-cloroocil)amino-1,2,3,4-tetrahidroacridina, <b>127d</b> ·HCl/HBr.....	217
· Preparació de 9-(9-bromononil)amino-1,2,3,4-tetrahidroacridina, <b>34e</b> .....	219
· Preparació de 9-(10-bromodecil)amino-1,2,3,4-tetrahidroacridina, <b>34f</b> .....	221
· Preparació de 9-{{3-[ <i>N</i> -(3-cloropropil)- <i>N</i> -metilamino]propil}amino}-1,2,3,4-tetrahidroacridina, <b>34g</b> .....	223
· Preparació de 9-(6-bromohexil)amino-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridina, <b>35b</b> .....	225
· Preparació de 9-(7-bromoheptil)amino-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridina, <b>35c</b> .....	227
· Preparació de 9-(8-bromoocil)amino-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridina, <b>35d</b> .....	229

· Preparació de 9-(9-bromononil)amino-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroacridina, <b>35e</b> .....	231
· Preparació de 9-(10-bromodecil)amino-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroacridina, <b>35f</b> .....	233
· Preparació de 6-cloro-9-{{3-[N-(3-cloropropil)-N-metilamino]propil} amino}-1,2,3,4-tetrahydroacridina, <b>35g</b> .....	235
– Procediment general per a l'obtenció dels HHTs (±)- <b>32</b> i (±)- <b>33</b> .....	237
· Preparació de 3-cloro-6,7,10,11-tetrahydro-9-metil-12-{5-[(1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-il)amino]pentil} amino-7,11-metanocicloocta[ <i>b</i> ]quinolina, (±)- <b>32a</b> .....	238
· Preparació de 3-cloro-6,7,10,11-tetrahydro-9-metil-12-{6-[(1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-il)amino]hexil} amino-7,11-metanocicloocta[ <i>b</i> ]quinolina, (±)- <b>32b</b> .....	241
· Preparació de 3-cloro-6,7,10,11-tetrahydro-9-metil-12-{7-[(1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-il)amino]heptil} amino-7,11-metanocicloocta[ <i>b</i> ]quinolina, (±)- <b>32c</b> .....	243
· Preparació de 3-cloro-6,7,10,11-tetrahydro-9-metil-12-{8-[(1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-il)amino]octil} amino-7,11-metanocicloocta[ <i>b</i> ]quinolina, (±)- <b>32d</b> .....	246
· Preparació de 3-cloro-6,7,10,11-tetrahydro-9-metil-12-{9-[(1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-il)amino]nonil} amino-7,11-metanocicloocta[ <i>b</i> ]quinolina, (±)- <b>32e</b> .....	249
· Preparació de 3-cloro-6,7,10,11-tetrahydro-9-metil-12-{10-[(1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-il)amino]decil} amino-7,11-metanocicloocta[ <i>b</i> ]quinolina, (±)- <b>32f</b> ....	252
· Preparació de 3-cloro-6,7,10,11-tetrahydro-9-metil-12-{{3-{N-{3-[(1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-il)amino]propil}-N-metilamino}propil} amino}-7,11-metanocicloocta[ <i>b</i> ]quinolina, (±)- <b>32g</b> .....	255
· Preparació de 3-cloro-6,7,10,11-tetrahydro-9-metil-12-{6-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-il)amino]hexil} amino-7,11-metanocicloocta[ <i>b</i> ]quinolina, (±)- <b>33b</b> ...	258
· Preparació de 3-cloro-6,7,10,11-tetrahydro-9-metil-12-{7-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-il)amino]heptil} amino-7,11-metanocicloocta[ <i>b</i> ]quinolina, (±)- <b>33c</b> ...	261
· Preparació de 3-cloro-6,7,10,11-tetrahydro-9-metil-12-{8-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-il)amino]octil} amino-7,11-metanocicloocta[ <i>b</i> ]quinolina, (±)- <b>33d</b> ...	264
· Preparació de 3-cloro-6,7,10,11-tetrahydro-9-metil-12-{9-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-il)amino]nonil} amino-7,11-metanocicloocta[ <i>b</i> ]quinolina, (±)- <b>33e</b> ...	267
· Preparació de 3-cloro-6,7,10,11-tetrahydro-9-metil-12-{10-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-il)amino]decil} amino-7,11-metanocicloocta[ <i>b</i> ]quinolina, (±)- <b>33f</b> ....	270
· Preparació de 3-cloro-6,7,10,11-tetrahydro-9-metil-12-{{3-{N-{3-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroacridin-9-il)amino]propil}-N-metilamino}propil} amino}-7,11-metanocicloocta[ <i>b</i> ]quinolina, (±)- <b>33g</b> .....	273
<b>2. Síntesi d'heterodímers donepezil–tacrina (HDTs)</b> .....	277
– Preparació de 5,6-dimetoxi-2-[(4-piperidinil)metil]indan-1-ona, <b>77</b> .....	279
– Preparació de 5,6-dimetoxi-2-[(4-piperidinil)metil]indà, <b>78</b> .....	281
– Intent d'obtenció de 9-[(3-bromopropil)amino]-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroacridina, <b>82b</b> , per reacció de la 6-clorotacrina, <b>37</b> , amb 1,3-dibromopropà: Formació de 9-(alilamino)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroacridina, <b>83b</b> , 6-cloro-9-(dialilamino)-1,2,3,4-tetrahydroacridina, <b>84b</b> , i 9-(1-azetidínil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroacridina, <b>85b</b> .....	283
– Preparació de 9-cloro-1,2,3,4-tetrahydroacridina, <b>30</b> , a partir d'àcid antranílic, <b>41</b> .....	286
– Preparació de 6,9-dicloro-1,2,3,4-tetrahydroacridina, <b>79</b> .....	287
– Procediment general per a l'obtenció de les hidroxialquiltacrines <b>87</b> i <b>88</b> .....	289
· Preparació de 9-[(2-hidroxietil)amino]-1,2,3,4-tetrahydroacridina, <b>87a</b> .....	290

· Preparació de 9-[(3-hidroxipropil)amino]-1,2,3,4-tetrahidroacridina, <b>87b</b> .....	292
· Preparació de 9-[(4-hidroxibutil)amino]-1,2,3,4-tetrahidroacridina, <b>87c</b> .....	294
· Preparació de 6-cloro-9-[(2-hidroxietil)amino]-1,2,3,4-tetrahidroacridina, <b>88a</b> .....	296
· Preparació de 6-cloro-9-[(3-hidroxipropil)amino]-1,2,3,4-tetrahidroacridina, <b>88b</b> .....	298
– Procediment general per a l'obtenció de les metanosulfoniloxialquiltacrines <b>89</b> i <b>90</b> .....	300
· Preparació de 9-[(2-metanosulfoniloxietil)amino]-1,2,3,4-tetrahidroacridina, <b>89a</b> .....	302
Intent de preparació de <b>89a</b> ·HCl: Obtenció del metanosulfonat de 9-[(2-cloroetil)amino]-1,2,3,4-tetrahidroacridina, <b>92a</b> ·HOMs.....	303
· Preparació de 9-[(3-metanosulfoniloxipropil)amino]-1,2,3,4-tetrahidroacridina, <b>89b</b> ...	305
Intent de preparació de <b>89b</b> ·HCl: Obtenció del metanosulfonat de 9-[(3-cloropropil)amino]-1,2,3,4-tetrahidroacridina, <b>92b</b> ·HOMs.....	306
· Preparació de 6-cloro-9-[(2-metanosulfoniloxietil)amino]-1,2,3,4-tetrahidroacridina, <b>90a</b> .....	308
· Preparació de 6-cloro-9-[(3-metanosulfoniloxipropil)amino]-1,2,3,4-tetrahidroacridina, <b>90b</b> .....	310
Intent de preparació de <b>90b</b> ·HCl: Obtenció del metanosulfonat de 6-cloro-9-[(3-cloropropil)amino]-1,2,3,4-tetrahidroacridina, <b>93b</b> ·HOMs.....	310
– Procediment general per a l'obtenció dels HDTs <b>94–97</b> .....	312
· Preparació de 9-[(2-{4-[(5,6-dimetoxi-1-oxoindan-2-il)metil]piperidin-1-il}etil)amino]-1,2,3,4-tetrahidroacridina, <b>94a</b> .....	313
· Preparació de 9-[(3-{4-[(5,6-dimetoxi-1-oxoindan-2-il)metil]piperidin-1-il}propil)amino]-1,2,3,4-tetrahidroacridina, <b>94b</b> .....	316
· Preparació de 6-cloro-9-[(2-{4-[(5,6-dimetoxi-1-oxoindan-2-il)metil]piperidin-1-il}etil)amino]-1,2,3,4-tetrahidroacridina, <b>95a</b> .....	319
· Preparació de 6-cloro-9-[(3-{4-[(5,6-dimetoxi-1-oxoindan-2-il)metil]piperidin-1-il}propil)amino]-1,2,3,4-tetrahidroacridina, <b>95b</b> .....	322
· Preparació de 9-[(2-{4-[(5,6-dimetoxiindan-2-il)metil]piperidin-1-il}etil)amino]-1,2,3,4-tetrahidroacridina, <b>96a</b> .....	325
· Preparació de 9-[(3-{4-[(5,6-dimetoxiindan-2-il)metil]piperidin-1-il}propil)amino]-1,2,3,4-tetrahidroacridina, <b>96b</b> .....	327
· Preparació de 6-cloro-9-[(2-{4-[(5,6-dimetoxiindan-2-il)metil]piperidin-1-il}etil)amino]-1,2,3,4-tetrahidroacridina, <b>97a</b> .....	329
· Preparació de 6-cloro-9-[(3-{4-[(5,6-dimetoxiindan-2-il)metil]piperidin-1-il}propil)amino]-1,2,3,4-tetrahidroacridina, <b>97b</b> .....	331
<b>3. Estudis de la reacció de les 1-indanones 98 i 106 amb diferents aldehids, 99a–h</b> .....	333
– Procediments generals per a la reacció d'indanones <b>98</b> o <b>106</b> amb aldehids <b>99</b> (Mètodes <b>A</b> i <b>B</b> ).....	335
– Procediment general per a la dimerització de les enones <b>100</b> o <b>102</b> (Mètode <b>C</b> ).....	336
– Reacció de 5,6-dimetoxiindan-1-ona, <b>98</b> , amb 4-piridinacarbaldhid, <b>99a</b> , i dimerització de l'enona <b>100a</b> .....	337
· Mètode <b>A</b> : Obtenció d'( <i>E</i> )-2-[(4-piridil)metilen]-5,6-dimetoxiindan-1-ona, <b>100a</b> .....	337
· Mètode <b>B</b> : Obtenció de (1 <i>RS</i> ,2 <i>SR</i> ,3 <i>SR</i> ,3 <i>aRS</i> ,8 <i>aRS</i> )-5,6,5',6'-tetrametoxi-1,3-di(4-piridil)-3 <i>a</i> ,8 <i>a</i> -dihidroespiro{ciclopenta[ <i>a</i> ]indè-2,2'(1 <i>H</i> ,3' <i>H</i> )-inden}-1',8(3 <i>H</i> )-diona,	

<b>101a</b> , i (1 <i>RS</i> ,2 <i>SR</i> ,3 <i>RS</i> ,3 <i>aRS</i> ,8 <i>aRS</i> )-5,6,5',6'-tetrametoxi-1,3-di(4-piridil)-3a,8a-dihidroespiro{ciclopenta[ <i>a</i> ]indè-2,2'(1 <i>H</i> ,3' <i>H</i> )-inden}-1',8(3 <i>H</i> )-diona, <b>112a</b> .....	338
· Mètode C: Obtenció del dímer <b>101a</b> .....	339
– Reacció de 5,6-dimetoxiindan-1-ona, <b>98</b> , amb 2-piridinacarbaldhid, <b>99b</b> , i dimerització de l'enona <b>100b</b> .....	341
· Mètode A: Obtenció d'(E)-2-[(2-piridil)metilen]-5,6-dimetoxiindan-1-ona, <b>100b</b> .....	341
· Mètode B: Obtenció d'enona <b>100b</b> i (1 <i>RS</i> ,2 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i> ,3 <i>aSR</i> ,8 <i>aSR</i> )-5,6,5',6'-tetrametoxi-1,3-di(2-piridil)-3a,8a-dihidroespiro{ciclopenta[ <i>a</i> ]indè-2,2'(1 <i>H</i> ,3' <i>H</i> )-inden}-1',8(3 <i>H</i> )-diona, <b>101b</b> .....	342
· Mètode C: Obtenció dels dímers <b>101b</b> i (1 <i>RS</i> ,2 <i>RS</i> ,3 <i>RS</i> ,3 <i>aSR</i> ,8 <i>aSR</i> )-5,6,5',6'-tetrametoxi-1,3-di(2-piridil)-3a,8a-dihidroespiro{ciclopenta[ <i>a</i> ]indè-2,2'(1 <i>H</i> ,3' <i>H</i> )-inden}-1',8(3 <i>H</i> )-diona, <b>112b</b> .....	344
– Reacció de 5,6-dimetoxiindan-1-ona, <b>98</b> , amb 3-piridinacarbaldhid, <b>99c</b> , i dimerització de l'enona <b>100c</b> .....	346
· Mètode A: Obtenció d'(E)-2-[(3-piridil)metilen]-5,6-dimetoxiindan-1-ona, <b>100c</b> .....	346
· Mètode B: Obtenció d'enona <b>100c</b> , (1 <i>RS</i> ,2 <i>SR</i> ,3 <i>SR</i> ,3 <i>aRS</i> ,8 <i>aRS</i> )-5,6,5',6'-tetrametoxi-1,3-di(3-piridil)-3a,8a-dihidroespiro{ciclopenta[ <i>a</i> ]indè-2,2'(1 <i>H</i> ,3' <i>H</i> )-inden}-1',8(3 <i>H</i> )-diona, <b>101c</b> , i (1 <i>RS</i> ,2 <i>SR</i> ,3 <i>RS</i> ,3 <i>aRS</i> ,8 <i>aRS</i> )-5,6,5',6'-tetrametoxi-1,3-di(3-piridil)-3a,8a-dihidroespiro{ciclopenta[ <i>a</i> ]indè-2,2'(1 <i>H</i> ,3' <i>H</i> )-inden}-1',8(3 <i>H</i> )-diona, <b>112c</b> .....	347
· Mètode C: Obtenció dels dímers <b>101c</b> i <b>112c</b> .....	350
– Reacció de 5,6-dimetoxiindan-1-ona, <b>98</b> , amb 2-furancarbalhid, <b>99d</b> , i dimerització de l'enona <b>100d</b> .....	351
· Mètode A: Obtenció d'(E)-2-[(2-furil)metilen]-5,6-dimetoxiindan-1-ona, <b>100d</b> , (1 <i>RS</i> ,2 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i> ,3 <i>aSR</i> ,8 <i>aSR</i> )-1,3-di(2-furil)-3a,8a-dihidro-5,6,5',6'-tetrametoxiespiro{ciclopenta[ <i>a</i> ]indè-2,2'(1 <i>H</i> ,3' <i>H</i> )-inden}-1',8(3 <i>H</i> )-diona, <b>101d</b> , i (E)-3-[(2-furil)hidroximetil]-2-[(2-furil)metilen]-5,6-dimetoxiindan-1-ona, <b>111d</b> .....	351
· Mètode B: Obtenció d'enona <b>100d</b> , dímer <b>101d</b> i (1 <i>RS</i> ,2 <i>RS</i> ,3 <i>RS</i> ,3 <i>aSR</i> ,8 <i>aSR</i> )-1,3-di(2-furil)-3a,8a-dihidro-5,6,5',6'-tetrametoxiespiro{ciclopenta[ <i>a</i> ]indè-2,2'(1 <i>H</i> ,3' <i>H</i> )-inden}-1',8(3 <i>H</i> )-diona, <b>112d</b> .....	355
· Mètode C: Obtenció dels dímers <b>101d</b> i <b>112d</b> .....	357
– Reacció de 5,6-dimetoxiindan-1-ona, <b>98</b> , amb 2-tiofencarbaldhid, <b>99e</b> , i dimerització de l'enona <b>100e</b> .....	358
· Mètode A: Obtenció d'(E)-5,6-dimetoxi-2-[(2-tienil)metilen]indan-1-ona, <b>100e</b> .....	358
· Mètode B: Obtenció d'enona <b>100e</b> , (1 <i>RS</i> ,2 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i> ,3 <i>aRS</i> ,8 <i>aSR</i> )-5,6,5',6'-tetrametoxi-1,3-di(2-tienil)-3a,8a-dihidroespiro{ciclopenta[ <i>a</i> ]indè-2,2'(1 <i>H</i> ,3' <i>H</i> )-inden}-1',8(3 <i>H</i> )-diona, <b>101d</b> , i (1 <i>RS</i> ,2 <i>RS</i> ,3 <i>RS</i> ,3 <i>aRS</i> ,8 <i>aSR</i> )-5,6,5',6'-tetrametoxi-1,3-di(2-tienil)-3a,8a-dihidroespiro{ciclopenta[ <i>a</i> ]indè-2,2'(1 <i>H</i> ,3' <i>H</i> )-inden}-1',8(3 <i>H</i> )-diona, <b>112d</b> .....	359
· Mètode C: Obtenció dels dímers <b>101d</b> i <b>112d</b> .....	360
– Reacció de 5,6-dimetoxiindan-1-ona, <b>98</b> , amb <i>N</i> -metil-2-pirrolecarbaldhid, <b>99f</b> , i dimerització de l'enona <b>100f</b> .....	363
· Mètode A: Obtenció d'(E)-5,6-dimetoxi-2-[( <i>N</i> -metil-2-pirrolil)metilen]indan-1-ona, <b>100f</b> .....	363
· Mètode B: Obtenció de l'enona <b>100f</b> .....	364
· Mètode C: Obtenció de (1 <i>RS</i> ,2 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i> ,3 <i>aSR</i> ,8 <i>aSR</i> )-5,6,5',6'-tetrametoxi-1,3-di( <i>N</i> -metil-2-pirrolil)-3a,8a-dihidroespiro{ciclopenta[ <i>a</i> ]indè-2,2'(1 <i>H</i> ,3' <i>H</i> )-inden}-1',8(3 <i>H</i> )-diona, <b>101f</b> .....	364

– Reacció de 5,6-dimetoxiindan-1-ona, <b>98</b> , amb benzaldehid, <b>99g</b> , i dimerització de l'enona <b>100g</b> .....	367
· Mètode <b>A</b> : Obtenció d'( <i>E</i> )-5,6-dimetoxi-2-(fenilmetil)indan-1-ona, <b>100g</b> .....	367
· Mètode <b>B</b> : Obtenció d'enona <b>100g</b> , (1 <i>RS</i> ,2 <i>SR</i> ,3 <i>SR</i> ,3 <i>aRS</i> ,8 <i>aRS</i> )-5,6,5',6'-tetrametoxi-1,3-difenil-3a,8a-dihidroespiro{ciclopenta[ <i>a</i> ]indè-2,2'(1 <i>H</i> ,3' <i>H</i> )-inden}-1',8(3 <i>H</i> )-diona, <b>101g</b> , i (1 <i>RS</i> ,2 <i>SR</i> ,3 <i>RS</i> ,3 <i>aRS</i> ,8 <i>aRS</i> )-5,6,5',6'-tetrametoxi-1,3-difenil-3a,8a-dihidroespiro{ciclopenta[ <i>a</i> ]indè-2,2'(1 <i>H</i> ,3' <i>H</i> )-inden}-1',8(3 <i>H</i> )-diona, <b>112g</b> .....	368
· Mètode <b>C</b> : Obtenció dels dímers <b>101g</b> i <b>112g</b> .....	371
– Reacció de 5,6-dimetoxiindan-1-ona, <b>98</b> , amb pivalaldehid, <b>99h</b> , i intent de dimerització de l'enona <b>100h</b> .....	372
· Mètode <b>A</b> : Obtenció d'( <i>E</i> )-2-(2,2-dimetilpropeniliden)-5,6-dimetoxiindan-1-ona, <b>100h</b> .....	372
· Mètode <b>B</b> : Obtenció d'enona <b>100h</b> .....	373
· Mètode <b>C</b> : Recuperació de l'enona de partida <b>100h</b> .....	373
– Reacció d'indan-1-ona, <b>106</b> , amb 4-piridinacarbaldhid, <b>99a</b> .....	374
· Mètode <b>A</b> : Obtenció de (1 <i>RS</i> ,2 <i>SR</i> ,3 <i>SR</i> ,3 <i>aRS</i> ,8 <i>aRS</i> )-1,3-di(4-piridil)-3a,8a-dihidroespiro{ciclopenta[ <i>a</i> ]indè-2,2'(1 <i>H</i> ,3' <i>H</i> )-inden}-1',8(3 <i>H</i> )-diona, <b>108a</b> .....	374
· Mètode <b>B</b> : Obtenció de dímer <b>108a</b> .....	375
– Reacció d'indan-1-ona, <b>106</b> , amb 2-piridinacarbaldhid, <b>99b</b> .....	376
· Mètode <b>A</b> : Obtenció de (1 <i>RS</i> ,2 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i> ,3 <i>aSR</i> ,8 <i>aSR</i> )-1,3-di(2-piridil)-3a,8a-dihidroespiro{ciclopenta[ <i>a</i> ]indè-2,2'(1 <i>H</i> ,3' <i>H</i> )-inden}-1',8(3 <i>H</i> )-diona, <b>108b</b> .....	376
· Mètode <b>B</b> : Obtenció de dímer <b>108b</b> i (1 <i>RS</i> ,2 <i>RS</i> ,3 <i>RS</i> ,3 <i>aSR</i> ,8 <i>aSR</i> )-1,3-di(2-piridil)-3a,8a-dihidroespiro{ciclopenta[ <i>a</i> ]indè-2,2'(1 <i>H</i> ,3' <i>H</i> )-inden}-1',8(3 <i>H</i> )-diona, <b>110b</b> .....	377
– Reacció d'indan-1-ona, <b>106</b> , amb 3-piridinacarbaldhid, <b>99c</b> .....	380
· Mètode <b>A</b> : Obtenció de (1 <i>RS</i> ,2 <i>SR</i> ,3 <i>SR</i> ,3 <i>aRS</i> ,8 <i>aRS</i> )-1,3-di(3-piridil)-3a,8a-dihidroespiro{ciclopenta[ <i>a</i> ]indè-2,2'(1 <i>H</i> ,3' <i>H</i> )-inden}-1',8(3 <i>H</i> )-diona, <b>108c</b> .....	380
· Mètode <b>B</b> : Obtenció de dímer <b>108c</b> i (1 <i>RS</i> ,2 <i>SR</i> ,3 <i>RS</i> ,3 <i>aRS</i> ,8 <i>aRS</i> )-1,3-di(3-piridil)-3a,8a-dihidroespiro{ciclopenta[ <i>a</i> ]indè-2,2'(1 <i>H</i> ,3' <i>H</i> )-inden}-1',8(3 <i>H</i> )-diona, <b>110c</b> .....	381
– Reacció d'indan-1-ona, <b>106</b> , amb 2-furancarbaldehid, <b>99d</b> .....	384
· Mètode <b>A</b> : Obtenció d'( <i>E</i> )-2-[(2-furil)metil]indan-1-ona, <b>102d</b> , (1 <i>RS</i> ,2 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i> ,3 <i>aSR</i> ,8 <i>aSR</i> )-1,3-di(2-furil)-3a,8a-dihidroespiro{ciclopenta[ <i>a</i> ]indè-2,2'(1 <i>H</i> ,3' <i>H</i> )-inden}-1',8(3 <i>H</i> )-diona, <b>108d</b> , i (1 <i>RS</i> ,2 <i>RS</i> ,3 <i>RS</i> ,3 <i>aSR</i> ,8 <i>aSR</i> )-1,3-di(2-furil)-3a,8a-dihidroespiro{ciclopenta[ <i>a</i> ]indè-2,2'(1 <i>H</i> ,3' <i>H</i> )-inden}-1',8(3 <i>H</i> )-diona, <b>110d</b> .....	384
– Reacció d'indan-1-ona, <b>106</b> , amb 2-tiofencarbaldhid, <b>99e</b> .....	388
· Mètode <b>A</b> : Obtenció d'( <i>E</i> )-2-[(2-tienil)metil]indan-1-ona, <b>102e</b> , (1 <i>RS</i> ,2 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i> ,3 <i>aRS</i> ,8 <i>aSR</i> )-3a,8a-dihidro-1,3-di(2-tienil)espiro{ciclopenta[ <i>a</i> ]indè-2,2'(1 <i>H</i> ,3' <i>H</i> )-inden}-1',8(3 <i>H</i> )-diona, <b>108e</b> , i (1 <i>RS</i> ,2 <i>RS</i> ,3 <i>RS</i> ,3 <i>aRS</i> ,8 <i>aSR</i> )-3a,8a-dihidro-1,3-di(2-tienil)espiro{ciclopenta[ <i>a</i> ]indè-2,2'(1 <i>H</i> ,3' <i>H</i> )-inden}-1',8(3 <i>H</i> )-diona, <b>110e</b> .....	388
– Reacció d'indan-1-ona, <b>106</b> , amb <i>N</i> -metil-2-pirrolocarbaldhid, <b>99f</b> .....	392
· Mètode <b>A</b> : Obtenció d'( <i>E</i> )-2-[( <i>N</i> -metil-2-pirrolil)metil]indan-1-ona, <b>102f</b> .....	392
· Mètode <b>B</b> : Obtenció d'enona <b>102f</b> i (1 <i>RS</i> ,2 <i>RS</i> ,3 <i>SR</i> ,3 <i>aSR</i> ,8 <i>aSR</i> )-1,3-bis( <i>N</i> -metil-2-pirrolil)-3a,8a-dihidroespiro{ciclopenta[ <i>a</i> ]indè-2,2'(1 <i>H</i> ,3' <i>H</i> )-inden}-1',8(3 <i>H</i> )-diona, <b>108f</b> .....	393
· Mètode <b>C</b> : Obtenció del dímer <b>108f</b> .....	394

– Reacció d'indan-1-ona, <b>106</b> , amb benzaldehid, <b>99g</b> .....	396
· Mètode <b>A</b> : Obtenció d'( <i>E</i> )-2-(fenilmetilen)indan-1-ona, <b>102g</b> , ( <i>1RS,2SR,3SR,3aRS,8aRS</i> )-1,3-difenil-3a,8a-dihidroespiro{ciclopenta[ <i>a</i> ]indè- 2,2'( <i>1H,3'H</i> )-inden}-1',8( <i>3H</i> )-diona, <b>108g</b> , i ( <i>1RS,2SR,3RS,3aRS,8aRS</i> )-1,3-difenil- 3a,8a-dihidroespiro{ciclopenta[ <i>a</i> ]indè-2,2'( <i>1H,3'H</i> )-inden}-1',8( <i>3H</i> )-diona, <b>110g</b> .....	396
· Mètode <b>B</b> : Obtenció dels dímers <b>108g</b> i <b>110g</b> .....	399
– Reacció d'indan-1-ona, <b>106</b> , amb pivalaldehid, <b>99h</b> , i intent de dimerització de l'enona <b>102h</b> .....	400
· Mètode <b>A</b> : Obtenció d' <i>E</i> -2-(2,2-dimetilpropeniliden)indan-1-ona, <b>102h</b> .....	400
· Mètode <b>B</b> : Obtenció d'enona <b>102h</b> .....	401
· Mètode <b>C</b> : Recuperació de l'enona de partida <b>102h</b> .....	401
<b>CONCLUSIONS</b> .....	403
<b>DIFUSIÓ DELS RESULTATS</b> .....	409
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	413

**CD-ROM ANNEX:**✓ **Espectres:***Heterodímers huprina-tacrina.pdf**Heterodímers donepezil-tacrina.pdf**Espiropolicicles.pdf*✓ **Dades de Raigs-X:***101a.pdf**101g.pdf**108b.pdf**110b.pdf*✓ **Publicacions: Articles i patents:***J.Med.Chem.2005.pdf**J.Org.Chem.2006.pdf**ES.2006-01045.pdf*



## ABREVIATURES

- ACh = acetilcolina
- AChE = acetilcolinesterasa
- AChEIs = inhibidors de l'acetilcolinesterasa
- AINEs = fàrmacs antiinflamatoris no esteroides
- apoE = apolipoproteïna E
- ASCh = acetiltiocolina
- $\beta$ A = pèptid  $\beta$ -amiloide
- $\beta$ A<sub>40</sub> = pèptid  $\beta$ -amiloide de 40 aminoàcids
- $\beta$ A<sub>42</sub> = pèptid  $\beta$ -amiloide de 42 aminoàcids
- BChE = butirilcolinesterasa
- BChEIs = inhibidors de la butirilcolinesterasa
- CNF = cabdells neurofibril·lars
- DTNB = àcid 5,5'-ditio-bis-(2-nitrobenzoic)
- ET = estat de transició
- FCN = factor de creixement nerviós
- FDA = Food and Drug Administration
- HDTs = heterodímers donepezil-tacrina
- HHTs = heterodímers huprina-tacrina
- HPLC = cromatografia líquida d'alta pressió
- IC<sub>50</sub> = concentració de lligand que inhibeix en un 50% l'activitat de l'enzim
- IMAO-B = inhibidors de la MAO-B
- LPA = lloc perifèric aniònic
- MA = malaltia d'Alzheimer
- MAO = monoamino oxidasa
- MPLC = cromatografia líquida de pressió mitjana
- OE = ordre d'enllaç de Wiberg
- PPA = proteïna precursora de l'amiloide
- SCh = tiocolina
- TcAChE = acetilcolinesterasa de *Torpedo californica*
- TFPH8 = tampó fosfat pH = 8
- USE = Unitat de Separació d'Enantiòmers





# **INTRODUCCIÓ**



## **1. La malaltia d'Alzheimer. Característiques generals.**

*“Sovint la Mary tenia por, una por indescriptible i no definida. La seva ment, debilitada, no podia donar un nom o una explicació a aquesta por. Veia gent, recordava coses que llavors s’esfumaven. No podia separar la realitat dels records de gent. El lavabo no era al mateix lloc d’ahir. Vestir-se es va convertir en una tasca insuperable. (...) Gradualment va perdre la capacitat de desxifrar allò que els ulls i les orelles li deien. Els sorolls i la confusió li feien pànic. No ho podia entendre, ells no li ho podien explicar i sovint el temor l’envaïa. (...) De vegades reaccionava amb fúria. Era una fúria que ni ella mateixa no comprenia. Però les seves coses havien desaparegut, la seva vida semblava que hagués desaparegut. (...) La Mary estava contenta quan la família l’anava a veure. De vegades recordava els noms, però la majoria de vegades no. Mai no recordava que hi haguessin anat la setmana anterior, de manera que constantment els renyava perquè l’abandonaven. Ells no tenien gaire res a dir-li, però l’abraçaven, li agafaven la mà i seien sense dir res”.*<sup>1</sup>

Aquest extracte de "El dia de 36 hores", un llibre per a les famílies que tenen cura de malalts d'Alzheimer i d'altres malalties similars, dóna una idea de què pensa i sent el malalt que pateix Alzheimer. La pèrdua gradual de la capacitat mental i de la memòria espanta i provoca frustració, tant al malalt com a la seva família i amics.

D'ençà que el 4 de novembre de 1906, a la XXXVII Conferència de Psiquiatria del sud-est alemany a Tübingen, el patòleg i psiquiatra alemany Alois Alzheimer va presentar la comunicació titulada: “Sobre una malaltia específica severa de l’escorça cerebral”<sup>2</sup> en la qual per primer cop es feia la descripció de l’aleshores inusual malaltia, fins a l’actualitat, el nombre de persones afectades per la malaltia d’Alzheimer (MA) ha anat augmentant dràsticament fins a esdevenir una de les causes més comunes de deterioració mental entre la gent gran, representant més del 50% de tots els casos de demència en persones majors de 65 anys en els països occidentals.<sup>3</sup> Estudis recents estimen que el 6% de la població major de 65 anys i el 30% de la població major de 85 anys pateix la MA, depenent dels països i les ètnies, fet que representa un 1-2% de la població mundial.<sup>4</sup> Al món sencer la MA afecta uns 10 milions de persones, i per a l’any 2050, només als Estats Units, s’espera que 14 milions de persones tinguin Alzheimer, si es mantenen les xifres actuals i no s’aconsegueixen tractaments per prevenir la malaltia.<sup>5</sup>

Clínicament, la MA es caracteritza per un notable deteriorament de les funcions cognitives, amb una pèrdua progressiva de memòria i un descens en la capacitat d'aprenentatge, juntament amb desorientació temporal i espacial, reducció de l'habilitat per a dur a terme les activitats bàsiques diàries, i un ampli ventall de símptomes neuropsiquiàtrics tals com apatia, irritabilitat, agressivitat, ansietat, depressió i al·lucinacions.<sup>6</sup> Tot i que la malaltia no és mortal, el pacient acostuma a morir degut a infeccions víriques o bacterianes associades.<sup>7</sup>

Tenint en compte l'augment en l'esperança de vida al món occidental, el fet que la MA augmenta a edats avançades i els efectes socio-econòmics devastadors d'aquesta malaltia, avui en dia la MA representa un problema sanitari públic de primer ordre i probablement serà la patologia més important del segle XXI en els països desenvolupats. En aquest sentit s'han realitzat importants esforços en les últimes dues dècades amb l'objectiu de determinar l'etiopatogènesi de la MA, i poder dur a terme el seu diagnòstic precoç i el seu control terapèutic.<sup>8,9</sup>

Al treball publicat per Alzheimer el 1907 es descrivia l'historial clínic que va afectar a una dona, "Auguste D.", de 51 anys, que presentava pèrdua de memòria, desorientació, al·lucinacions i demència, i que la van dur a la mort amb tan sols 55 anys d'edat. L'estudi anatomopatològic del seu cervell va mostrar que l'escorça cerebral era més estreta del normal i que, a més a més, existien dos tipus d'anomalies molt marcades, que avui en dia segueixen sent les característiques histopatològiques principals de la MA:<sup>2,10</sup>

- La deposició d'esferes o acúmul·ls extraneuronals constituïts majoritàriament per un pèptid anomenat  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ A). Aquestes "plaques senils" se situen preferentment a les regions cerebrals relacionades amb la memòria (hipocamp) i les funcions cognitives superiors, com el pensament (escorça cerebral).<sup>11-13</sup>
- L'aparició intraneuronal de cabdells neurofibril·lars (CNF), que són acumulacions de material filamentós en forma de nanses, bovines o cabdells.<sup>14,15</sup>

Avui en dia, es coneix que la MA és de natura multifactorial,<sup>10</sup> i que juntament amb l'aparició de les plaques senils i dels CNF, una altra característica important

d'aquesta malaltia és la mort neuronal selectiva, més marcada a l'hipocamp i el neocòrtex. Aquests dèficits estan associats amb una pèrdua severa de neurones colinèrgiques i una reducció dels marcadors presinàptics del sistema colinèrgic.<sup>16-19</sup>

Actualment, el grau de causalitat-relació de les plaques amiloides i els CNF amb la neurodegeneració present en la MA encara roman poc clar. Així, s'estan duent a terme grans esforços en conèixer la seqüència d'esdeveniments que duen a la pèrdua neuronal, els mecanismes involucrats en la deposició amiloide i les causes que comporten la formació de cabdells. La identificació d'aquests mecanismes ens proveiria d'una base per identificar més bons fàrmacs i formular millors estratègies de diagnosi, prevenció i tractament.

## **2. Bases moleculars de la malaltia d'Alzheimer.**

Tot i la gran quantitat d'estudis científics de què es disposa actualment, la MA continua sent un enigma, però gràcies als descobriments realitzats per la biologia molecular els darrers 25 anys ha augmentat en gran mesura el coneixement d'aquest trencaclosques molecular.

Així, la MA ja no és considerada com una simple conseqüència de l'envelliment, sinó com a un procés neurodegeneratiu amb un important component genètic, que implica mutacions en els cromosomes 1, 14 i 21 en la MA de tipus familiar.<sup>20</sup>

En un principi, totes les hipòtesis es van centrar al voltant del  $\beta$ A com el causant principal que dispara el procés degeneratiu, però avui en dia l'anomenada "hipòtesi de la cascada amiloide" sembla insuficient i han sorgit diverses hipòtesis complementàries que pretenen explicar l'ordre d'aconteixements que porten a la MA.

### **2.1. La hipòtesi de la cascada amiloide i la proteïna precursora de l'amiloide.**

Les plaques senils presents al cervell dels malalts d'Alzheimer estan formades per un nucli central d'agregats insolubles de  $\beta$ A envoltats per axons distròfics. Aquests dipòsits d'amiloide estan constituïts per fibres de 6-10 nm de diàmetre formant un anell irregular.<sup>21</sup>

El  $\beta$ A és un fragment peptídic de 39 a 42 aminoàcids que prové de la proteòlisi de la proteïna precursora de l'amiloide (PPA). Les formes heretades de MA familiar presenten mutacions en la seqüència de la PPA. La mutació de la valina 717 per isoleucina, fenilalanina o glicina desplaça el procés proteolític de la PPA cap a l'obtenció de la forma llarga de  $\beta$ A<sub>42</sub> (42 aminoàcids), que produeix les fibres insolubles d'amiloide més ràpidament que la forma curta de  $\beta$ A<sub>40</sub> (40 aminoàcids).<sup>22</sup> Una segona mutació és la doble substitució de lisina i metionina en les posicions 670 i 671 per asparagina i leucina. Estudis recents han demostrat que les cèl·lules que presenten aquesta forma mutada de la PPA secreten 5 cops més el  $\beta$ A<sub>42</sub> que les que no presenten la mutació.<sup>23</sup>

Així doncs, aquesta hipòtesi postula que l'alteració en el processat de la PPA condueix a un augment en la producció del  $\beta A_{42}$ , el canvi del qual a una conformació fibril·lar i la seva consegüent agregació produeix els dipòsits extracel·lulars coneguts com a plaques senils. Aquests dipòsits interaccionarien amb les membranes cel·lulars o activarien les cèl·lules glials, disparant la cascada tòxica que portaria a la mort neuronal. La identitat de tots els agents implicats i la cronologia d'esdeveniments pels quals el  $\beta A$  indueix la pèrdua sinàptica i la mort neuronal han estat extensament estudiats, i tot i que encara roman poc clar, s'han proposat diversos mecanismes que inclouen l'alteració de l'activitat dels receptors de membrana o dels canals iònics, l'alteració de l'homeostasi iònica neuronal, l'augment del calci citosòlic, la producció d'òxid nítric i peròxid nítric intracel·lular (espècies oxigenades reactives), la peroxidació de la membrana lipídica, la disminució de la fluïdesa de la membrana, i la consegüent alteració del citoesquelet i del nucli cel·lular.<sup>24</sup>

Tots aquests esdeveniments intracel·lulars convergeixen cap a dos tipus de mort cel·lular en la MA: necrosi i apoptosi. Hi ha evidències descrites de que la necrosi és induïda pel  $\beta A$ <sup>25</sup> i per resposta inflamatòria de les cèl·lules glials, mentre que els canvis morfològics característics de l'apoptosi o mort cel·lular programada, que també tenen lloc a l'envelliment fisiològic, també són induïts pel  $\beta A$ .<sup>26-28</sup>

Tota aquesta extensa acumulació de dades fins al moment no ha ajudat pas a aclarir el quadre patològic confús de la MA. La hipòtesi amiloide clàssica no és capaç d'explicar tots els esdeveniments moleculars i cel·lulars que tenen lloc en les diferents formes de MA. Així, fins al moment no s'ha descrit cap relació entre la distribució i nombre de plaques senils, i la neurodegeneració o la pèrdua sinàptica. Igualment no s'ha trobat cap correlació entre les plaques senils i el grau de demència, fet que sí ha estat demostrat entre els cabdells neurofibril·lars (CNF) i la demència.

A més a més, els casos de MA familiar i els esporàdics requereixen hipòtesis alternatives, fet que indica que la MA és una malaltia heterogènia. Les mutacions presents en els cromosomes 1, 14 i 21 només són presents en un 50% dels casos de MA de tipus familiar, mentre que l'etiologia de la resta de casos familiars i dels casos esporàdics encara no ha estat determinada.



## **2.2. Els cabdells neurofibril·lars i la proteïna tau.**

Els cabdells neurofibril·lars (CNF) són el segon tipus de lesió cerebral present en els pacients de MA. Aquests cabdells són filaments intracel·lulars que mesuren 20 nm en la seva zona més ampla i 8 nm en el seu punt més estret i estan constituïts majoritàriament per la proteïna *tau*, que forma microtúbuls importants per al manteniment citoesqueletal de la neurona. La proteïna *tau* és una de les proteïnes que associa els microtúbuls entre ells per tal que els mateixos s'estabilitzin. La fosforilació i desfosforilació reversible de la *tau* regula la seva unió als microtúbuls. La proteïna *tau* que forma els CNF es troba anormalment fosforilada.<sup>29</sup>

A la MA totes les isoformes de la *tau* es poden fosforilar excessivament i poden, en lloc de lligar-se als microtúbuls, lligar-se les unes a les altres, desestabilitzant el citoesquelet neuronal i acumulant-se en agregats intracel·lulars per formar els característics cabdells.

Tanmateix, tot i que ha estat millor descrita la relació dels CNF amb la fase patològica de malaltia comparat amb les plaques senils, encara roman poc clar si els CNF són fruit de la lesió inicial o són una resposta secundària a la lesió de les cèl·lules nervioses.<sup>29</sup>

## **2.3. L'apolipoproteïna E i el colesterol.**

Un dels descobriments científics més importants en la recerca de la MA ha estat la relació de l'apolipoproteïna E (apoE), una proteïna que juga un paper clau en el transport del colesterol i dels triglicèrids, amb la malaltia. L'apoE, la principal apolipoproteïna del cervell, juga un paper de reparador i regenerador del sistema nerviós. La producció de l'apoE augmenta considerablement després d'una lesió al nervi perifèric, on té la funció de transportar el colesterol fins la neurona per al seu ús en la regeneració axonal.<sup>30</sup>

L'apoE està formada per 299 aminoàcids. L'anomenada apolipoproteïna E3 (apoE3), l'isoforma més comuna, conté una cisteïna en la posició 112 i una arginina en la posició 158. Les altres dues isoformes menys comunes, l'apoE2 i l'apoE4, difereixen

de l'apoE3 en un aminoàcid. L'apoE2 conté cisteïna a ambdues posicions, mentre que l'apoE4 conté dues arginines.<sup>31</sup>

Recents descobriments han posat de manifest que les persones que genèticament poseeixen nivells més alts d'apoE4 pateixen un major deteriorament neuronal degut a un defecte en el transport de colesterol causat per l'apoE4, que disminueix l'homeostasi del colesterol i la fluidesa de la membrana, la qual cosa demostra que l'apoE4 juga un paper clau en la MA.<sup>32,33</sup> A més a més, s'ha descrit que l'apoE és un dels constituents de les plaques senils,<sup>34</sup> i s'ha demostrat que s'uneix fortament al  $\beta$ A.<sup>35</sup> Una altra hipòtesi relaciona el paper de l'apoE4 en la MA mitjançant la seva interacció amb la *tau*. En aquest model l'apoE4 causaria la MA indirectament en no unir-se a la *tau*, permetent així la seva fosforilació anormal i posterior acumulació en cabdells.<sup>36,37</sup>

#### **2.4. La hipòtesi colinèrgica i l'acetilcolina.**

Un dels tres canvis neuroquímics més característics de la MA i que ja va ser observat per A. Alzheimer el 1906,<sup>2</sup> és la pèrdua de la inervació colinèrgica a l'escorça cerebral i a l'hipocamp. Aquest fet està associat amb l'atròfia i el deteriorament de les neurones colinèrgiques basals que es projecten sobre l'escorça i l'hipocamp des del nucli basal de Meynert, el nucli de la banda diagonal de Broca i el nucli septal mitjà.<sup>38,39</sup> Com a conseqüència d'aquesta degeneració selectiva de neurones colinèrgiques basals es produeix una disminució dels nivells sinàptics del neurotransmissor acetilcolina (ACh), causat per una disminució de tots els agents pre-sinàptics coneguts, tals com l'acetiltransferasa (l'enzim que regula la síntesi de l'ACh), els nivells d'ACh, l'acetilcolinesterasa (AChE, l'enzim responsable de la degradació de l'ACh), juntament amb els receptors pre-sinàptics nicotínics i muscarínics  $M_2$ .<sup>40</sup> En canvi, els receptors post-sinàptics muscarínics  $M_1$  es mantenen moderadament preservats en la MA.<sup>41</sup>

Aquesta neurodegeneració selectiva constitueix la base de l'anomenada "hipòtesi colinèrgica" de la MA, que postula que molts dels símptomes cognitius, funcionals i de comportament que experimenten els pacients de MA són causats per la deficiència del neurotransmissor colinèrgic ACh.<sup>42</sup>

Estudis farmacològics i de lesió en animals donen suport al paper dels sistemes colinèrgics centrals en l'aprenentatge i la memòria. Així, ha estat demostrat que substàncies anticolinèrgiques com l'antagonista muscarínic escopolamina indueixen un important deteriorament en la memòria a curt termini, de forma similar a l'observat a les primeres fases de la MA.<sup>43</sup> Aquests efectes poden ser revertits mitjançant l'administració de colinomimètics tals com la fisostigmina, un inhibidor del centre actiu de l'enzim AChE.

La hipòtesi colinèrgica ha proporcionat la base racional de les principals estratègies terapèutiques actuals dirigides a tractar la simptomatologia de la MA. Mitjançant l'augment o la restauració de la funció colinèrgica central s'hauria de millorar significativament el deteriorament cognitiu present en la MA.<sup>44</sup>

### ***2.5. Factors neurotròfics i el factor de creixement nerviós.***

Els factors neurotròfics o neurotrofines, són neurotransmissors sintetitzats pels teixits a les diferents parts del sistema nerviós que són inervades per les neurones. Inicialment es va descriure que aquestes proteïnes actuaven com a "guies neuronals" responsables de guiar la neurona en la seva trajectòria cap al destí final, però avui en dia es coneix que les neurotrofines també modulen el procés de maduració, regeneració, diferenciació, i inclús, la mort neuronal.<sup>44,45</sup> En la seva absència, les neurones degeneren i moren.

La neurotrofina més coneguda és el factor de creixement nerviós (FCN), que actua en el desenvolupament i el manteniment de les neurones colinèrgiques, i que s'estima que juga algun paper important en la MA. Recentment ha estat descrit que les neurotrofines tenen la propietat de regular la supervivència de les neurones i la reparació del sistema nerviós malmès, fet que ha suggerit l'administració artificial del FCN per tal d'evitar la mort neuronal colinèrgica en la MA.<sup>46</sup> L'elevat pes molecular d'aquesta proteïna impedeix el seu pas a través de la barrera hematoencefàlica i actualment s'estan duent a terme diversos assajos clínics per tal de trobar la via d'administració adient.

## 2.6. L'excitotoxicitat i la hipòtesi glutamatèrgica.

L'aminoàcid dicarboxílic glutamat és el principal neurotransmissor excitatori del sistema nerviós central, on hi juga un paper fonamental participant en processos de cognició a l'escorça cerebral i a l'hipocamp.<sup>47</sup>

Un dels receptors post-sinàptics del glutamat és el receptor NMDA, anomenat així per la seva afinitat selectiva per l'agonista *N*-metil-D-aspartat, i que es troba en elevades concentracions al cervell, particularment a l'escorça cerebral i l'hipocamp. El receptor NMDA és un receptor associat a un canal iònic. En estat de repòs, el canal iònic es troba bloquejat per un ió  $Mg^{2+}$ , i quan el glutamat i el seu coagonista glicina s'uneixen al receptor NMDA, l'ió  $Mg^{2+}$  abandona el canal, permetent l'entrada d'ions  $Ca^{2+}$  i  $Na^+$ , i la sortida d'ions  $K^+$ , conduint a la consegüent generació del potencial d'acció en la neurona post-sinàptica.

Biòpsies realitzades als pacients de MA han mostrat que presenten nivells elevats de glutamat, fet que condueix a una hipoactivitat glutamatèrgica i al consegüent dèficit cognitiu.<sup>48-50</sup>

La hipòtesi glutamatèrgica postula que aquest augment de glutamat sobreestimula el receptor NMDA, fet que origina un augment excessiu del  $Ca^{2+}$  citosòlic a la neurona post-sinàptica. Aquest excès causa trastorns osmòtics i l'activació no desitjada de cascades enzimàtiques que com a últim resultat produeixen la mort neuronal. A més a més, la mort d'aquestes neurones allibera més glutamat, fet que pot desencadenar un procés en cadena que condueixi a la mort de més cèl·lules neuronals. Aquest procés s'anomena *excitotoxicitat* i pot contribuir en gran mesura a l'important mort neuronal que es produeix a la MA.

## 2.7. Altres hipòtesis de neurodegeneració.

Altres descobriments han suggerit nous possibles factors que podrien intervenir a la MA. Tot i que encara no han estat extensament estudiades en assajos clínics, aquestes hipòtesis també s'han de tenir en consideració i inclouen factors de risc tals com els oxidants, la inflamació, els estrògens, l'alumini i el zinc.

Les reaccions d'oxidació-reducció juguen un paper important en la generació d'energia aeròbica. Els oxidants generats en aquestes reaccions poden oxidar les molècules cel·lulars, malferint-les. La majoria dels oxidants es produeixen a la mitocondria, l'òrganul que subministra a la cèl·lula l'energia que necessita, i majoritàriament són peròxid d'hidrogen, superòxid, i radicals hidroxil.<sup>51</sup> Un atac oxidant a la mitocondria portaria a una disminució en la producció general d'energia en el sistema nerviós central. La peroxidació dels lípids de membrana podria augmentar la rigidesa de la membrana i interferir en els senyals modulats pels receptors.<sup>52</sup> S'ha descrit que el  $\beta$ A augmenta substancialment la generació de peròxid d'hidrogen en cultius de cèl·lules corticals de rata.<sup>53</sup> A més a més, s'ha trobat que la PPA està involucrada en la reducció de  $\text{Cu}^{2+}$  a  $\text{Cu}^+$ , i que en presència de peròxids, el  $\text{Cu}^+$  produeix radicals hidroxil, suggerint que aquests deuen ser els mecanismes a través dels quals la PPA i el  $\beta$ A indueixen la neurotoxicitat.<sup>54</sup>

Alternativament, alguns resultats obtinguts en estudis realitzats en pacients d'artritis reumatoide tractats amb fàrmacs antiinflamatoris no esteroïdes (AINEs) han suggerit que la inflamació també té el seu paper en la MA.<sup>55</sup> Així, s'ha descrit una relació directa entre l'ús dels AINEs i la freqüència de MA, suggerint que els AINEs deuen alentir la progressió de la malaltia.<sup>56</sup>

La disminució dels nivells d'estrogen després de la menopausa també ha estat proposat com a un altre factor de risc per a la MA. Alguns estudis han mostrat un augment d'incidència de la malaltia en dones post-menopàusiques en relació amb els homes.<sup>57</sup>

Addicionalment, alguns treballs experimentals han proposat que l'alumini deu promoure l'agregació de la proteïna *tau* mitjançant la formació de làmines  $\beta$ , mentre que l'addició de silicats podria prevenir aquest fet.<sup>58</sup> Tot i així, el paper de l'alumini en la MA encara és objecte de controvèrsia.

El zinc també ha mostrat unir-se al  $\beta$ A amb elevada afinitat en concentracions fisiològiques al fluid cerebrospinal. L'augment de la concentració de zinc sembla induir la formació d'agregats similars a les plaques senils.<sup>59</sup> Tanmateix, degut a que el zinc al cervell no es troba en forma lliure, sinó unit a proteïnes, la rellevància d'aquests experiments en el context de la MA encara és desconeguda.

### **3. Principals estratègies terapèutiques actuals.**

Durant les tres últimes dècades s'han realitzat importants esforços dirigits a esbrinar les causes inicials de la MA amb l'esperança última de desenvolupar un tractament farmacològic efectiu per prevenir-la o curar-la. Avui en dia encara no es disposa de cap tractament curatiu definitiu, però la gran quantitat de coneixements creixents sobre la neuropatologia molecular de la malaltia, aportats per les nombroses investigacions realitzades, han ajudat a teixir un garbuix d'hipòtesis al voltant de les quals s'han dissenyat diversos agents terapèutics. No obstant això, tot i la naturalesa multifactorial de la MA, la majoria de les estratègies terapèutiques actuals estan focalitzades en el pèptid  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ A) i en la neurotransmissió colinèrgica central.

#### **3.1. La hipòtesi colinèrgica i els agents colinomimètics.**

Com ja ha estat comentat anteriorment, la hipòtesi colinèrgica postula que molts dels símptomes cognitius, funcionals i de comportament associats a la MA són causats pel dèficit a nivell del sistema nerviós central del neurotransmissor acetilcolina (ACh),<sup>17</sup> juntament amb altres marcadors colinèrgics.

D'ençà que el 1977 s'establiren les bases de l'anomenada hipòtesi colinèrgica de la MA,<sup>60</sup> la majoria dels esforços terapèutics han estat dirigits en aquest sentit, fins a esdevenir la base racional que ha propiciat el desenvolupament dels principals fàrmacs anti-Alzheimer aprovats per les autoritats sanitàries.<sup>42</sup> Els fàrmacs colinèrgics poden actuar tant pre-sinàpticament o sinàpticament, augmentant l'alliberament o la biodisponibilitat de l'ACh a l'espai sinàptic, com post-sinàpticament, a través de l'estimulació directa dels receptors muscarínics. A partir d'aquests tres nivells d'actuació durant els últims trenta anys s'ha dissenyat una extensa biblioteca d'agents colinomimètics, caracteritzada per l'èxit dels inhibidors de l'acetilcolinesterasa (AChEIs) davant la resta de fàrmacs colinèrgics.<sup>42</sup>

### 3.1.1. Els inhibidors del centre actiu de l'acetilcolinesterasa: Principals fàrmacs anti-Alzheimer.

Una de les estratègies utilitzades per augmentar la biodisponibilitat de l'ACh a la sinapsi, consisteix en la inhibició reversible de l'AChE, l'enzim sinàptic encarregat de restaurar el nivell d'estimulació basal de les fibres post-sinàptiques o dels òrgans innervats pel sistema colinèrgic. L'AChE metabolitza l'ACh mitjançant un procés hidrolític. Ha estat descrit que els compostos que inhibeixen reversiblement l'AChE augmenten la concentració del neurotransmissor al voltant de la sinapsi, allargant el seu temps d'interacció amb els receptors colinèrgics, millorant així les funcions cognitives.<sup>42,61</sup>

El disseny dels AChEIs requereix el coneixement detallat del mecanisme d'hidròlisi de l'ACh, així com de les interaccions que es produeixen al centre actiu de l'enzim. La relació entre l'estructura i la funció de l'AChE es va establir l'any 1991, gràcies a la resolució de l'estructura tridimensional de l'AChE del peix *Torpedo californica* (TcAChE), determinada per difracció de raigs-X.<sup>62</sup> El lloc actiu de l'enzim està format per un "lloc esteràtic", constituït per una tríade catalítica (serina 200, histidina 440 i glutamat 327), responsable de la hidròlisi del neurotransmissor, a més a més d'un sublloc de caràcter aniònic proper al lloc actiu (triptòfan 84 i fenilalanina 330) que té la funció d'estabilitzar la càrrega positiva del grup amino quaternari de l'ACh mitjançant la formació d'un complex catió- $\pi$  (Figura 1).<sup>63</sup>

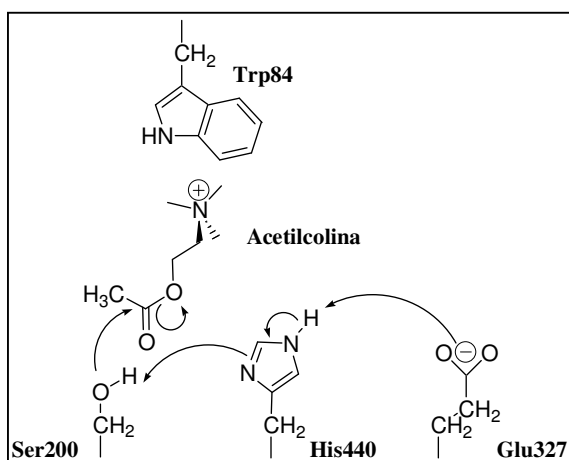


Figura 1. Lloc actiu de l'AChE. Esquema dels residus que intervenen en la hidròlisi de l'ACh. Tríade catalítica (Ser200, His440 i Glu327) i sublloc aniònic (Trp84).

Gran part de la recerca realitzada durant els últims trenta anys en el context de la MA ha estat dirigida envers la síntesi de nous AChEIs, de tal manera que quatre dels cinc fàrmacs aprovats actualment amb la indicació específica de MA, de tipus lleu a moderat, són AChEIs.

El prototipus d'AChEI és la tacrina (Cognex<sup>®</sup>, **1**, Figura 2),<sup>64,65</sup> que va ser el primer fàrmac aprovat per la FDA (Food and Drug Administration) nord-americana per al tractament de la MA el 1993. Malauradament, diversos efectes secundaris com hepatotoxicitat i trastorns gastrointestinals han limitat el seu ús terapèutic, condicionant la seva retirada del mercat.<sup>42</sup>

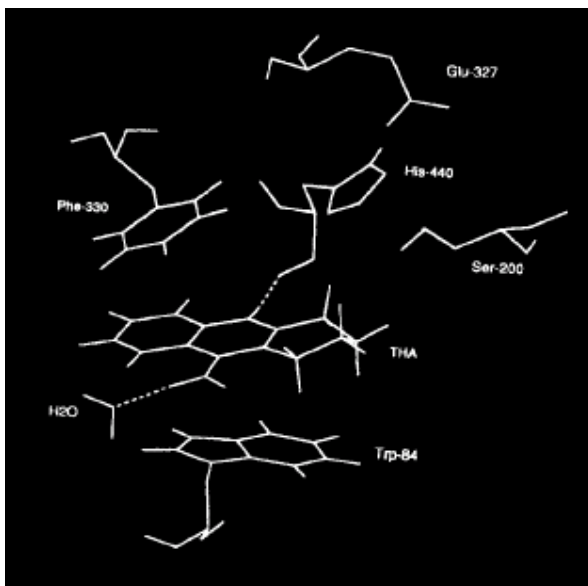


Figura 2. Disposició de la tacrina, **1**, al lloc actiu de TcAChE. La tacrina es troba empaquetada entre els anells de triptòfan 84 i fenilalanina 330. El seu nitrogen piridínic, protonat a pH fisiològic, s'enllaça mitjançant pont d'hidrogen a l'oxigen carbonílic de la cadena principal de la histidina 440, mentre que el nitrogen del grup amino exocíclic estableix ponts d'hidrogen mediats per molècules d'aigua amb altres residus com aspàrtic 72, tirosina 121, serina 122 i tirosina 334.<sup>66</sup>

El segon fàrmac aprovat per la FDA el 1996 va ser el donepezil (Aricept<sup>®</sup>, **2**).<sup>67,68</sup> Estudis *in vitro* i en animals han mostrat que el donepezil és un inhibidor reversible i selectiu de l'AChE, la colinesterasa predominant al cervell, i que a més a més, presenta major activitat inhibidora, menor hepatotoxicitat i major semi-vida que la tacrina. Així, només s'ha d'administrar un cop al dia, enfront dels quatre cops per dia de la tacrina.<sup>42</sup>

El 1998 la Unió Europea va aprovar un nou AChEI com a fàrmac anti-Alzheimer, la rivastigmina (Exelon<sup>®</sup>, **3**).<sup>69</sup> Aquest carbamat produeix la carbamoilació del residu de serina 200, i el carbamat resultant s'hidrolitza molt més lentament que el corresponent acetat resultant de la interacció de l'enzim amb el substrat ACh. En



conseqüència, es considera un inhibidor pseudo-irreversible de l'AChE, que presenta un efecte de llarga duració, i a més a més, elevada selectivitat pel cervell i bona tolerabilitat.

Finalment, la galantamina (Reminyl<sup>®</sup>, **4**) ha estat l'últim AChEI aprovat (l'any 2001) per al tractament simptomàtic de la MA.<sup>70</sup> Aquest alcaloide és un compost de llarga semi-vida, i moderadament poc tòxic.

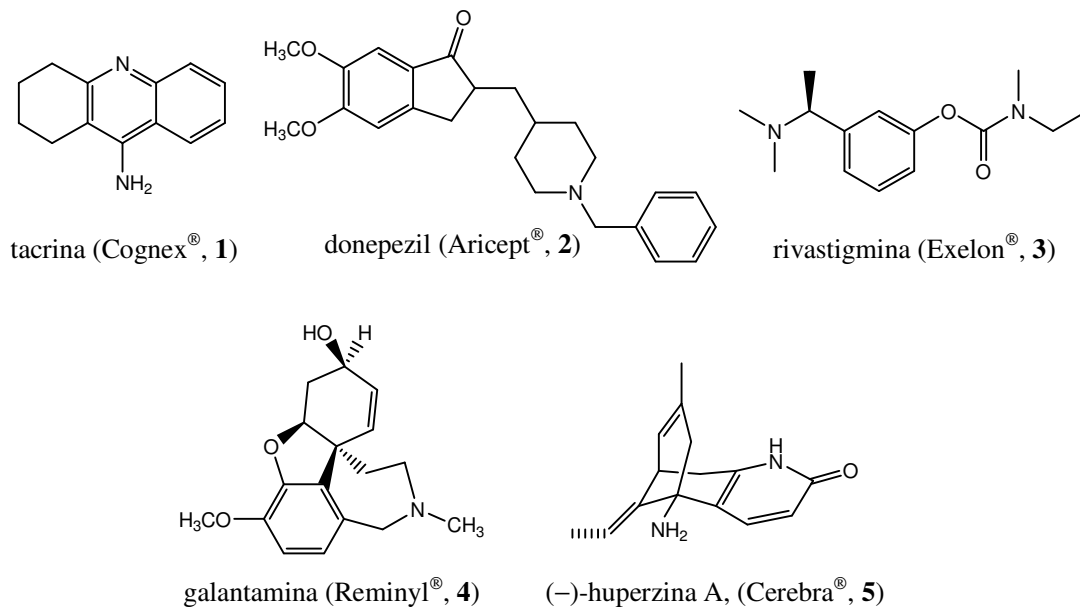


Figura 3. Inhibidors de l'acetilcolinesterasa comercialitzats per al tractament de la malaltia d'Alzheimer.

La (-)-huperzina A, **5**,<sup>71</sup> un alcaloide aïllat de la planta medicinal *Huperzia serrata*, és un inhibidor de l'AChE molt potent, selectiu i de llarga semi-vida, que ha despertat un gran interès en relació amb la MA, i que ha estat comercialitzat als Estats Units com a suplement dietari (Cerebra<sup>®</sup>). Recentment ha estat aprovat a la Xina com a fàrmac per al tractament pal·liatiu de la MA.

L'ús d'AChEIs s'ha considerat sempre dirigit a la millora dels símptomes de la MA, tals com la memòria i el deteriorament cognitiu.<sup>72</sup> Per això, paral·lelament al desenvolupament d'AChEIs s'han dedicat grans esforços al desenvolupament de nous fàrmacs derivats d'altres estratègies terapèutiques dirigides a aturar la progressió de la malaltia.

### **3.1.2. El paper de la butirilcolinesterasa.**

Al cos humà hi conviuen dues formes de colinesterases, l'AChE i la butirilcolinesterasa (BChE). La BChE és la colinesterasa abundant al plasma humà, però el seu paper al cervell encara és incert, fet pel qual durant molt de temps l'interès en desenvolupar inhibidors selectius de la BChE (BChEIs) ha estat mínim, ja que es pensava que la seva inhibició comportaria efectes secundaris perifèrics.<sup>73,74</sup> Al cervell, la BChE es localitza principalment a les cèl·lules glials. Estudis recents han mostrat que en la fase avançada de MA, la quantitat de cèl·lules glials augmenta, l'activitat hidrolítica de l'ACh de la BChE es veu també augmentada, i s'observa una reducció en l'activitat de l'AChE fins a un 55-67% respecte els nivells normals. Així, la relació BChE/AChE canvia dràsticament en les regions corticals afectades, passant d'un valor de 0,5 a 11.<sup>75,76</sup>

La importància creixent de la BChE en la hidròlisi de l'ACh a mida que augmenta la relació BChE/AChE en els malalts d'Alzheimer, fa de la inhibició reversible de la BChE una diana addicional important en la recerca de nous caps de sèrie anti-Alzheimer.<sup>77</sup> De fet, les millores cognitives observades amb la rivastigmina, **3**, estan associades aparentment amb la inhibició selectiva al cervell d'ambdues colinesterases, l'AChE i la BChE, enfront de les seves formes perifèriques.<sup>78</sup>

### **3.1.3. L'activitat proagregant del $\beta$ A de l'AChE: Els inhibidors duals de l'AChE com a punt de trobada de la hipòtesi colinèrgica i la hipòtesi amiloide.**

Tot i que quatre dels únics cinc fàrmacs anti-Alzheimer comercialitzats actualment són AChEIs, la seva utilització ha estat sempre considerada com a un tractament únicament simptomàtic de la MA, la qual cosa semblava desprestigiar una mica la hipòtesi colinèrgica de la MA. Quan el declivi de la hipòtesi colinèrgica ja començava a ser palès, la recent publicació de noves evidències experimentals que demostren que l'AChE juga un paper determinant en la formació i l'agregació del  $\beta$ A,<sup>79,80</sup> ha generat un reeiximent en la recerca de nous fàrmacs anticolinesteràsics com a una nova estratègia terapèutica adreçada a aturar o a retardar la progressió de la MA.<sup>81</sup>

Aquestes evidències han posat de manifest que l'AChE presenta un paper extra-sinàptic no colinèrgic. L'enzim AChE, que es troba associat al pèptid en les plaques senils dels cervells dels malalts d'Alzheimer, promou l'agregació del  $\beta$ A. L'efecte proagregant del  $\beta$ A per part de l'AChE ha estat demostrat tant en estudis *in vitro* com en estudis *in vivo* amb ratolins transgènics, i sembla comportar una interacció directa inicial de l'enzim amb el  $\beta$ A per donar un complex AChE- $\beta$ A que precipita en forma d'agregats més neurotòxics que els agregats formats només per  $\beta$ A.<sup>80,82,83</sup>

La zona de reconeixement del  $\beta$ A per part de l'AChE és l'anomenat "lloc perifèric aniónic" (LPA), que es troba situat a l'entrada d'una mena de gorja d'uns 20 Å de longitud, aliniada amb residus aromàtics, i al fons de la qual es troba el centre actiu de l'enzim. El residu característic d'aquest lloc perifèric de l'AChE sembla ser el triptòfan 279. Efectivament, s'ha observat que diferents inhibidors capaços d'unir-se a aquest lloc perifèric podrien bloquejar l'agregació del  $\beta$ A induïda per l'AChE.<sup>84</sup>

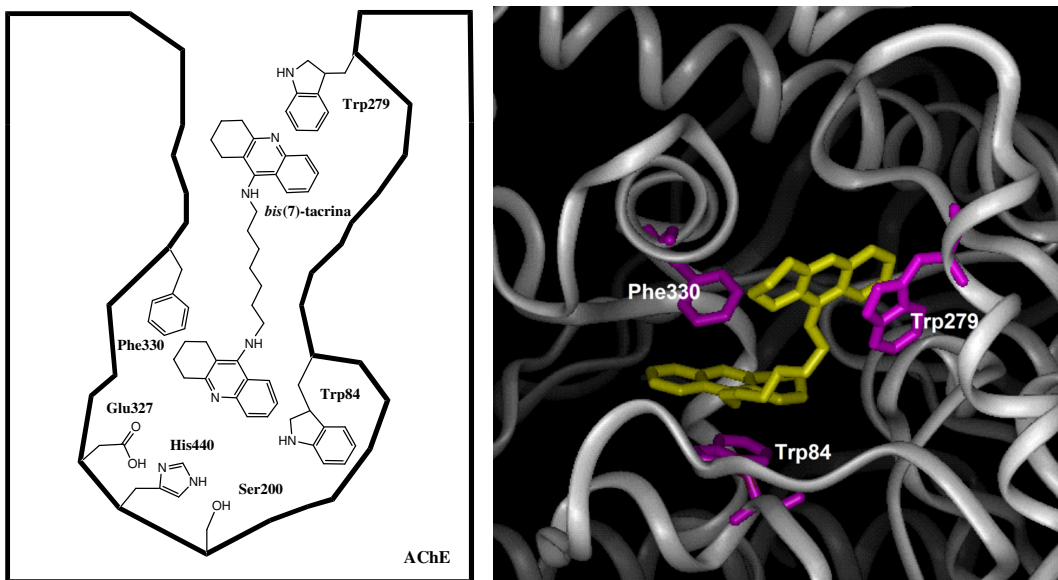


Figura 4. Esquema de la disposició de l'inhibidor dual *bis(7)*-tacrina, **6**, en la gorja catalítica de l'AChE. Simulació tridimensional del complex AChE-*bis(7)*-tacrina.

El recent descobriment del lloc perifèric de l'AChE i la seva implicació en la formació de les plaques senils, ha fet plantejar la utilització de lligands capaços d'interaccionar simultàniament amb el lloc actiu i el lloc perifèric de l'enzim, com a una

nova generació d'inhibidors de l'ACHe que tenen dues funcions ben definides, d'una banda augmentar la potència i selectivitat de la inhibició com a conseqüència de la seva major afinitat; i d'altra banda, evitar la precipitació del  $\beta$ A que té lloc al cervell dels malalts d'Alzheimer, obrint una nova via d'eradicació del procés neurodegeneratiu.

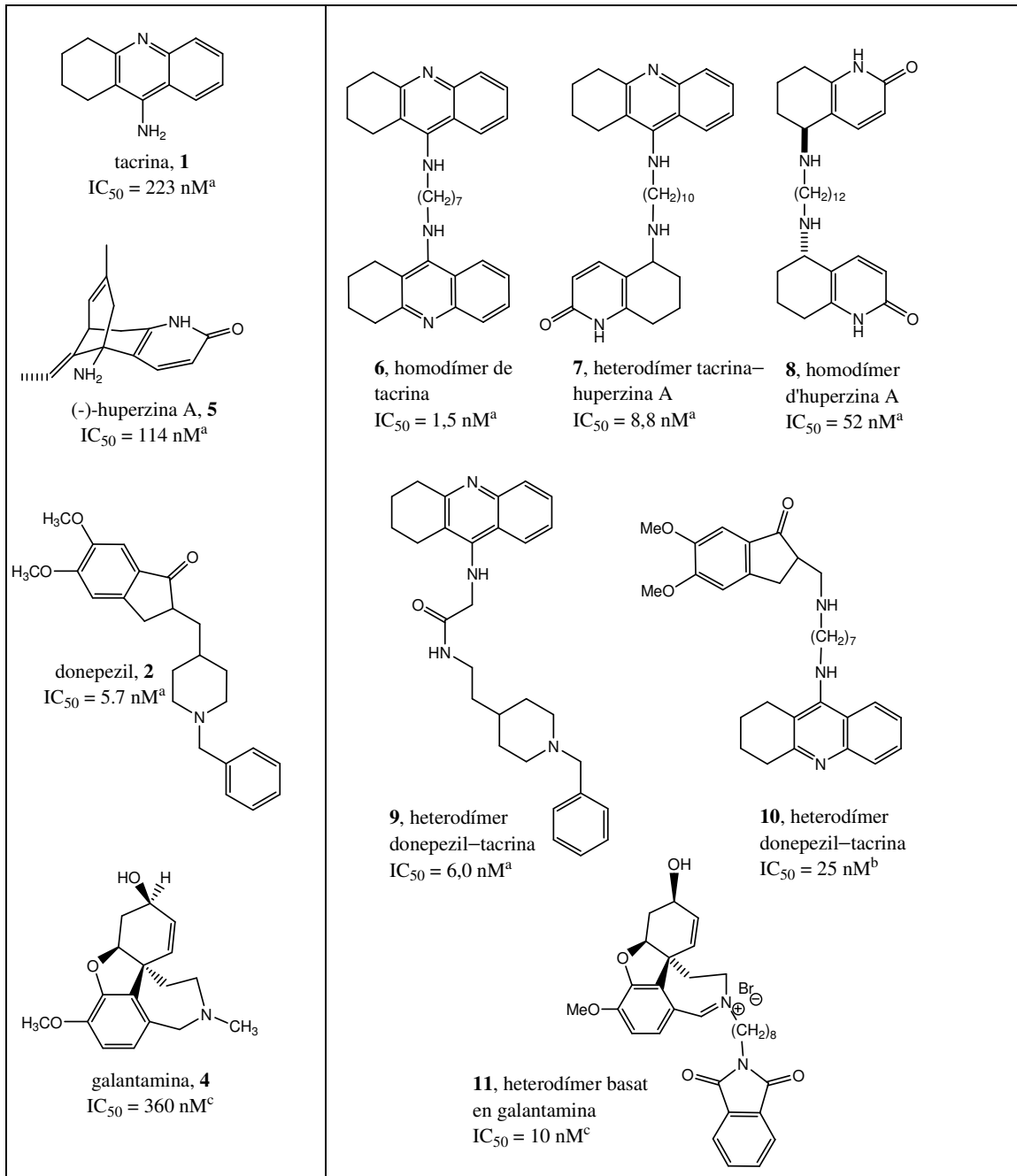


Figura 5. Esquerra: Inhibidors de l'ACHe usats com a subunitats principals dels inhibidors de lloc d'unió dual de l'ACHe. Dreta: Alguns dels principals inhibidors bivalents de l'ACHe.  $IC_{50}$  = concentració de lligand que inhibeix en un 50% l'activitat de l'enzim. <sup>a</sup>ACHe de rata; <sup>b</sup>ACHe bovina; <sup>c</sup>ACHe d'*Electrophorus electricus*.

Amb aquest propòsit, en els darrers anys s'ha iniciat el desenvolupament de dímers dissenyats a partir de dos models de coneguts inhibidors de l'AChE connectats per una cadena oligometilènica de longitud adient per a la interacció simultània amb els dos llocs d'unió de l'enzim. Així s'han sintetitzat lligands homo- i hetero-bivalents basats en tacrina, com l'homodímer **6**,<sup>85-89</sup> l'heterodímer tacrina–huperzina A, **7**,<sup>90</sup> i l'homodímer d'huperzina A, **8**,<sup>91</sup> desenvolupats per l'equip dels Profs. Paul R. Carlier i Yuan-Ping Pang, els heterodímers donepezil–tacrina, **9**,<sup>92</sup> i **10**,<sup>93,94</sup> desenvolupats pels grups dels Profs. Yuanchao Li i Ana Martínez, respectivament, i lligands homo- i hetero-bivalents de galantamina, com **11**,<sup>95</sup> desenvolupats pel grup de la Prof. Catherine Guillou. El més interessant d'aquests compostos és la *bis(7)*-tacrina, (**6**, Figura 5), que és 149 vegades més potent que la tacrina com a inhibidor de l'AChE.<sup>81</sup>

El primer compost descrit amb elevada capacitat per bloquejar l'agregació del  $\beta$ A induïda per l'AChE,<sup>96</sup> ha estat el propidi, **12** (Figura 6), un inhibidor no competitiu descrit anys enrera amb capacitat d'interaccionar exclusivament amb el LPA.<sup>97</sup> Malauradament, la seva baixa potència inhibidora de l'AChE, i la seva naturalesa dicatiònica, fet que l'impedeix travessar la barrera hematoencefàlica, han fet descartar el seu ús en la farmacoteràpia anti-Alzheimer.

L'últim avenç realitzat fins a data d'avui en referència a l'estratègia dels inhibidors duals de l'AChE, ha estat la demostració *in vitro* de que l'heterodímer propidi-tacrina **13**,<sup>98</sup> i l'anomenada lipocrina, **14**,<sup>99</sup> compostos desenvolupats pel grup de recerca del Prof. Carlo Melchiorre, l'AP2238, **15**,<sup>100,101</sup> compost expressament dissenyat per a la interacció dual amb els dos llocs d'unió de l'enzim, i l'heterodímer derivat de xantostigmina **16**,<sup>102</sup> lligands desenvolupats per l'equip dels Profs. Piero Valenti i Maurizio Recanatini, i l'heterodímer indol-tacrina **17**,<sup>103</sup> desenvolupat pel grup de la Prof. Ana Martínez, presenten la propietat d'inhibir tant l'activitat catalítica de l'AChE, com la seva activitat pro-agregant del  $\beta$ A. Tot i així, encara hi ha una mancança d'estudis *in vivo* que validin definitivament aquesta estratègia de cara a demostrar la seva eficàcia terapèutica final.

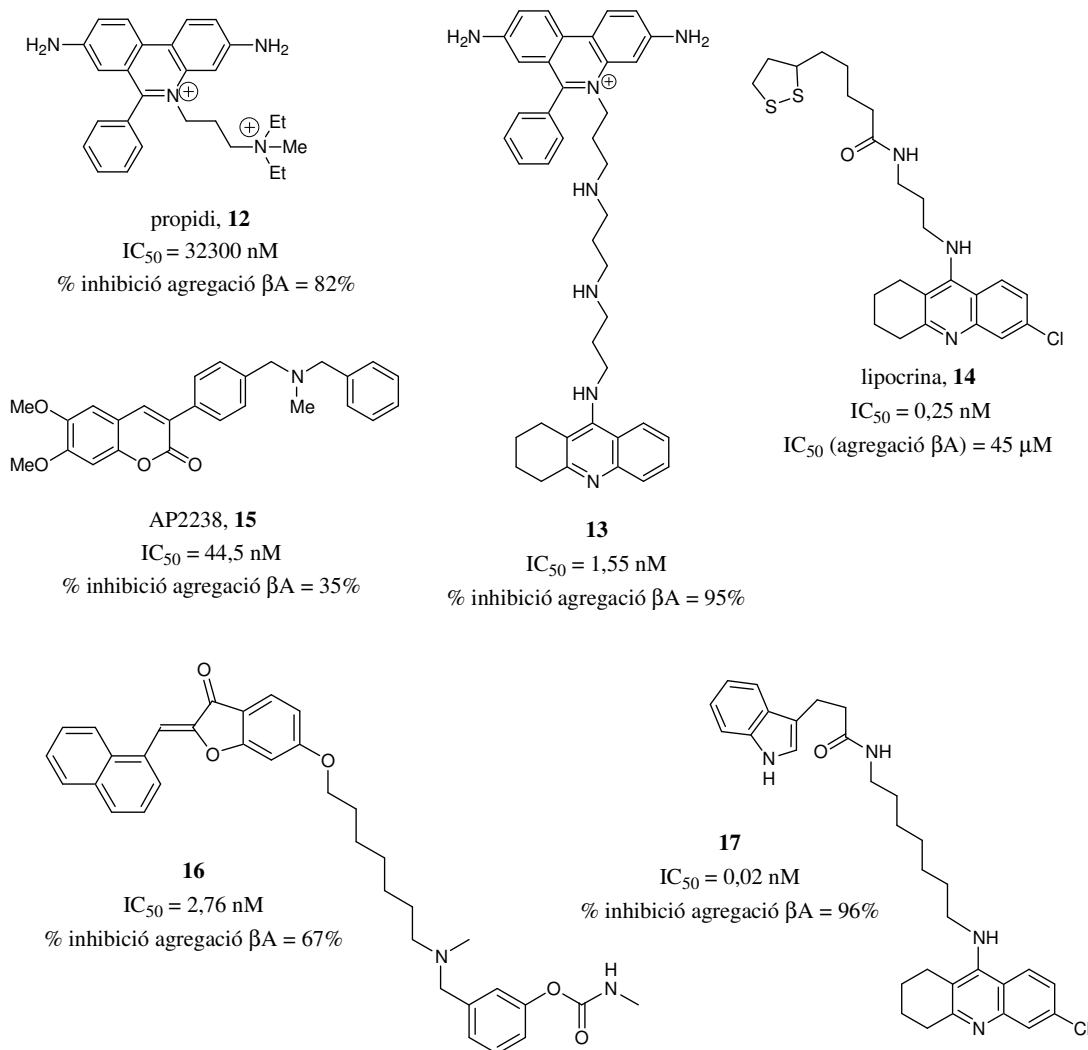


Figura 6. Inhibidors de l'activitat catalítica i de l'activitat pro-agregant del  $\beta A$  de l'AChE humana.

### 3.2. Estratègies basades en la hipòtesi amiloide.

#### 3.2.1. Inhibidors de les proteases involucrades en la generació del pèptid $\beta A$ .

En la ruta de formació de les plaques de  $\beta A$ , la proteïna PPA ha de ser trencada per proteases cel·lulars per tal de generar el  $\beta A_{42}$  altament amiloidogènic que és posteriorment acumulat. Es coneix que en el trencament de la PPA hi actuen tres proteases, les  $\alpha$ -, les  $\beta$ -, i les  $\gamma$ -secretases. Durant els últims anys ha estat descrit que la sobreactivitat de la  $\beta$ - o la  $\gamma$ -secretasa, o la baixa activitat de l' $\alpha$ -secretasa, podrien ser

les causes de la sobreproducció del  $\beta$ A. Així doncs, la inhibició efectiva de la  $\beta$ - i/o la  $\gamma$ -secretasa podria representar una estratègia interessant en la farmacoteràpia anti-Alzheimer. Els primers estudis en humans amb inhibidors de  $\gamma$ -secretases ja estan en fase clínica II, però el conegut paper d'aquests inhibidors en l'hematopoiesi podria limitar el seu ús terapèutic.<sup>104</sup>

### **3.2.2. Anticossos de $\beta$ A.**

El 1999 es va descriure que quan s'immunitzava amb pèptid  $\beta$ A a ratolins que exhibien les característiques neuropatològiques de la MA, aquests presentaven una resposta immune que evitava la formació de les plaques senils de  $\beta$ A.<sup>105</sup> Malauradament, els assajos realitzats en fase clínica II a finals del 2001 amb una vacuna van mostrar nombrosos casos d'encefalitis alèrgica, fet que va aturar radicalment l'estudi. Tot i així, no és descartable l'existència de vies que puguin evitar els efectes adversos d'aquesta estratègia.<sup>106</sup>

### **3.3. Inhibidors de la formació de cabdells neurofibril·lars.**

La presència de CNFs als cervells dels malalts d'Alzheimer és una de les tres característiques histopatològiques principals de la MA. Tot i que són diverses les quinases involucrades en la hiperfosforilació de la proteïna *tau*, recents evidències han dirigit la mirada envers la funció no regulada de la quinasa Cdk5 com a l'agent responsable. S'ha descrit que la conversió de la forma de 35 KDalton de la Cdk5 a la forma més petita de 25 KDalton està relacionada amb l'increment de la fosforilació de la *tau*.<sup>107</sup> Posteriorment, nous estudis han demostrat que la inhibició de l'activitat de la Cdk5 en neurones d'hipocamp de rata evita la mort neuronal induïda pel  $\beta$ A.<sup>108</sup> Així doncs, una de les estratègies terapèutiques alternatives per al futur és la recerca d'inhibidors de la Cdk5 que actuïn específicament en les neurones malmeses amb l'objectiu de limitar la fosforilació de la *tau* i amb l'esperança d'aturar la progressió de la MA.<sup>8</sup>

### 3.4. La hipòtesi glutamatèrgica i la memantina.

La hipòtesi glutamatèrgica postula que la mort neuronal observada a la MA està relacionada amb l'excitotoxicitat del neurotransmissor glutamat, i que per tant, podria ser tractada amb antagonistes del glutamat a nivell de receptors NMDA. Així, s'ha descrit que els antagonistes no competitiu de baixa afinitat bloquegen el receptor NMDA de glutamat, evitant el flux excessiu de calci dins la cèl·lula (Figura 7).<sup>109</sup>

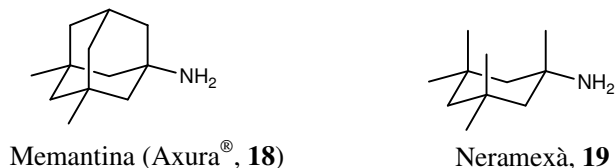


Figura 7. Antagonistes no competitiu del receptor NMDA de glutamat.

El 2002, la Unió Europea va aprovar la memantina, **18**, el primer fàrmac no anticolinesteràsic autoritzat per al tractament d'estats avançats de la MA (Figura 7). Aquesta adamantilamina bloqueja selectivament el canal iònic del receptor NMDA de glutamat únicament en les condicions patològiques caracteritzades per una lliberació continuada de glutamat, mentre que no el bloqueja en les condicions fisiològiques normals. Així doncs, s'ha demostrat que la memantina, **18**, impedeix la neurotoxicitat induïda pel glutamat sense interferir en les accions fisiològiques requerides en els processos d'aprenentatge i memòria.<sup>110</sup> Malauradament, la memantina tampoc no pot revertir el procés neurodegeneratiu de la malaltia. Tot i així, estudis recents han revelat que l'administració conjunta de memantina, **18**, i de l'AChEI donepezil, **2**, aconsegueix millorar el dèficit cognitiu i les dificultats per a desenvolupar activitats de la vida diària en els malalts amb Alzheimer sever o moderat.<sup>111,112</sup>

### 3.5. Inhibidors de la monoamino oxidasa.

La monoamino oxidasa (MAO) és una flavoproteïna present a la membrana mitocondrial externa de les cèl·lules neuronals i glials. Aquest enzim té un paper important en el metabolisme de neurotransmissors tals com la dopamina, la noradrenalina



i la serotonina. És l'enzim responsable de la regulació dels nivells d'aquests neurotransmissors al cervell i als teixits perifèrics mitjançant la catàlisi del seu metabolisme per desaminació oxidativa. La MAO pot existir en dues isoformes, la MAO-A i la MAO-B. S'ha descrit que l'activitat de la MAO-B augmenta amb l'edat i que es troba en concentracions elevades al voltant de les plaques senils dels malalts d'Alzheimer.<sup>113,114</sup> A més a més, en el transcurs de la desaminació oxidativa de les amines biogèniques, la MAO-B produeix peròxid d'hidrogen i altres espècies oxigenades reactives, fet que ha suggerit la seva possible implicació en l'estrés oxidatiu associat a la MA.<sup>115</sup>

Degut a la seva capacitat per inhibir el dany oxidatiu, els inhibidors de la MAO-B (IMAO-B) s'han presentat com a potencials candidats en la farmacoteràpia anti-Alzheimer.<sup>116</sup> La selegilina, **20**, (Figura 8) és un inhibidor irreversible de la MAO-B que ha mostrat tenir una acció neuroprotectora *in vivo* i *in vitro*, i ha presentat resultats beneficiosos en estudis realitzats amb pacients d'Alzheimer.<sup>117</sup> Tenint en compte els efectes tòxics dels metabòlits d'amfetamina generats a partir de la selegilina, **20**, recentment s'ha desenvolupat un nou IMAO-B, la rasagilina, **21**, que ha mostrat ser més potent que l'anterior i que no presenta metabòlits tòxics.



Figura 8. Inhibidors irreversibles de la MAO-B.

### 3.6. Compostos multipotents: Els inhibidors de l'acetilcolinesterasa amb propietats addicionals com a punt de partida de noves teràpies anti-Alzheimer.

Tenint en compte l'etiologia multifactorial de la MA i que els AChEIs només han aconseguit millorar els símptomes de la malaltia, les noves estratègies terapèutiques van dirigides al desenvolupament de "compostos multipotents", molècules que contenen dos farmacòfors amb capacitat d'interaccionar cadascun amb una o més dianes terapèutiques diferents. En principi cada farmacòfor d'aquestes molècules hauria de

mantenir el seu mecanisme d'acció propi, i consegüentment produir les diferents respostes farmacològiques específiques, que combinades haurien de permetre aturar el procés neurodegeneratiu de la MA.<sup>113</sup>

Així, s'han sintetitzat híbrids d'inhibidors de l'AChE, de la BChE i de la MAO, que han resultat més eficients que els AChEIs comercialitzats actualment per al tractament de la MA. D'aquests, el més significatiu és el TV-3326, **22** (Figura 9), un híbrid que incorpora dos farmacòfors, el carbamat característic de la rivastigmina, **3** (Figura 3), amb capacitat per inhibir l'AChE, i la subunitat de propargilaminoindà corresponent a la rasagilina, **21**, amb capacitat per inhibir la MAO-B.<sup>118</sup>

Paral·lelament s'han descrit altres compostos multipotents que combinen el perfil d'inhibidors duals de l'AChE i el d'antioxidants. Així s'han descrit compostos tals com la lipocrina, **14** (Figures 6 i 9), un híbrid que combina la subunitat de l'AChEI, tacrina, **1**, i una subunitat d'àcid lipoic, un conegut agent antioxidant. La lipocrina, **14**, és el primer compost que inhibeix l'activitat catalítica de l'AChE i l'agregació del  $\beta$ A induïda per l'AChE, tal com ha estat comentat anteriorment, i que, a més a més, protegeix contra les espècies oxigenades reactives, emergint així com un cap de sèrie prometedor per a la síntesi de nous fàrmacs anti-Alzheimer.<sup>99</sup>

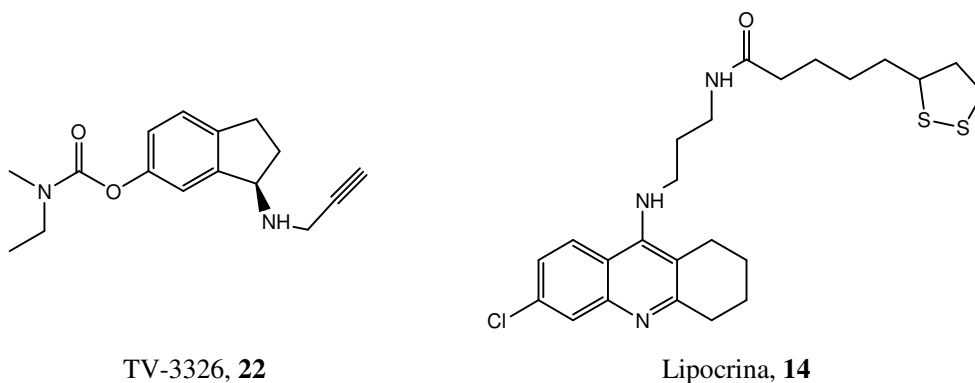


Figura 9. Compostos multipotents. Inhibidors del centre actiu de l'AChE amb altres propietats addicionals com inhibidors de la BChE i de la MAO (TV-3326, **22**) o inhibidors del caràcter pro-agregant del  $\beta$ A de l'AChE i agents antioxidants (lipocrina, **14**).

### ***3.7. Altres teràpies potencials.***

A part de les principals estratègies terapèutiques esmentades, actualment existeixen diversos compostos que es troben en fase pre-clínica o en fase clínica inicial, i que poseeixen diferents perfils farmacològics basats en els coneixements adquirits els últims anys en relació a les bases moleculars de la MA. Així s'estan desenvolupant noves teràpies basades en agents anti-inflamatoris, antioxidants, estrògens, estatines, neuroprotectors, agents neurotròfics, anti-hipertensius i en agents queladors de zinc i de coure.<sup>8,106</sup>

#### **4. Antecedents sobre la síntesi de compostos anti-acetilcolinesteràsics en el nostre grup de recerca.**

La present Tesi Doctoral s'emmarca dins d'una línia d'investigació iniciada 16 anys enrera, dins l'equip de recerca dirigit pel Prof. Pelayo Camps, en el Laboratori de Química Farmacèutica de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona. Tenint en compte que l'estratègia terapèutica que en aquell moment havia proporcionat el major nombre de compostos amb potencial farmacològic per a la MA era la basada en la hipòtesi colinèrgica, el projecte de recerca es va orientar envers la síntesi de nous inhibidors de l'AChE.

##### **4.1. Les huprines.**

Després d'algunes aproximacions inicials,<sup>119,120</sup> quan encara es desconeixia l'estructura de raigs-X dels complexos tacrina-TcAChE i huperzina A-TcAChE, el grup de recerca es va plantejar, utilitzant tècniques de farmacomodulació mitjançant aproximacions conjuntives, la síntesi d'híbrids dissenyats empíricament per combinació en una mateixa molècula de fragments estructurals dels dos models amb coneguda activitat inhibidora de l'AChE abans esmentats, la tacrina, **1**, i la (-)-huperzina A, **5** (Figura 3). Aquests compostos, anomenats huprines, **23** (Figura 10), contenen la subestructura 4-aminoquinolínica de la tacrina, **1**, i la subestructura carbocíclica de la (-)-huperzina A, **5**, i han resultat ser uns dels inhibidors de l'AChE més potents que es coneixen.<sup>121-130</sup>

D'ençà que se sintetitzà la primera huprina, durant els anys següents es va dur a terme un procés de modificació estructural del model amb l'objectiu d'estudiar les relacions estructura-activitat anticolinesteràsica. Així, es va dur a terme la síntesi i avaluació farmacològica de més de 30 huprines diferents en forma racèmica, resultants de la modificació de tres parts de l'estructura general de la huprina model: el pont metilènic entre les posicions 7 i 11, el pont insaturat de tres carbonis entre les posicions 7 i 11, i l'anell benzènic del sistema quinolínic (Figura 10).<sup>124-126</sup>

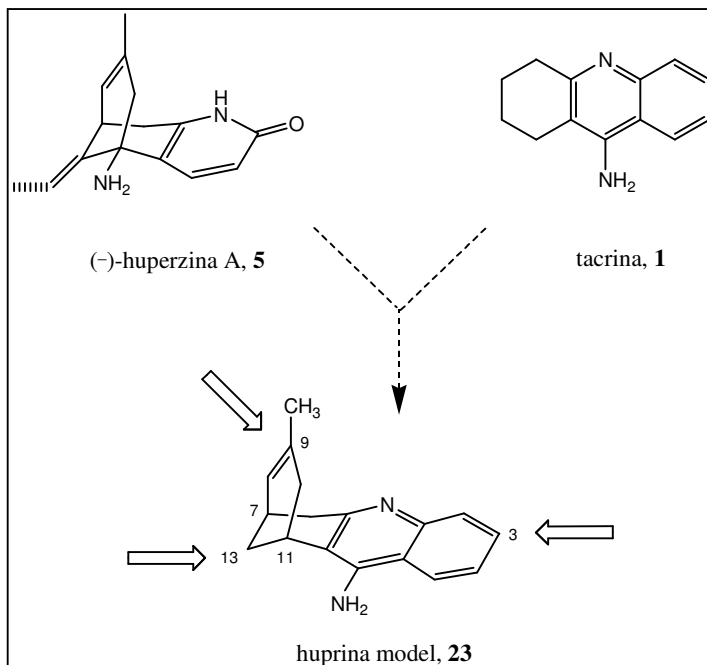


Figura 10. Disseny i farmacomodulació de les huprines.

#### 4.2. Relacions estructura-activitat de les huprines. La huprina X i la huprina Y.

En funció dels resultats farmacològics d'inhibició de l'ACHé obtinguts amb els diferents components de la família de les huprines es van poder establir una sèrie de relacions qualitatives estructura-activitat. Així, les dades farmacològiques van posar de manifest que la presència del pont metilènic no substituït en posició 13, del pont insaturat de tres carbonis entre les posicions 7 i 11, substituït en posició 9 amb un grup metil o etil, de l'anell benzènic del sistema de 4-aminoquinolina, i d'un àtom de clor en la posició 3, constitueixen les característiques estructurals que comportaven una activitat òptima en la família de les huprines.

A més a més, és important remarcar que els carbonis 7 i 11 de les huprines són centres estereogènics, i que, en conseqüència, les huprines són quirals. La resolució de les huprines racèmiques més actives mitjançant cromatografia líquida de pressió mitjana, utilitzant triacetat de cel·lulosa microcrystal·lí com a fase estacionària quiral,<sup>127</sup> i la posterior avaluació farmacològica de les huprines enantiopures obtingudes, han

posat de manifest que l'enantiòmer més actiu de les huprines (eutòmer) és sempre el levorotatori, que és aproximadament dos cops més potent que el racèmic.<sup>124</sup>

Així, les huprines amb millor perfil farmacològic són les anomenades (-)-huprina X, **24**, i (-)-huprina Y, **25** (Figura 11). Aquests compostos s'han mostrat clarament superiors als AChEIs comercialitzats per al tractament de la MA en estudis *in vitro* (Figura 3). Les huprines (-)-**24** i (-)-**25**, són inhibidors reversibles i selectius de l'AChE humana que presenten valors subnanomolars d'IC<sub>50</sub> (concentració de compost que inhibeix en un 50% l'activitat de l'enzim), mostrant una potència 600 cops major que la de la tacrina, **1**, i 800 cops major que la de la (-)-huperzina A, **5**.



(-)-huprina X, **24** (R = Et); IC<sub>50</sub> = 0,32 nM      (+)-huprina X, **24** (R = Et); IC<sub>50</sub> = 23 nM  
 (-)-huprina Y, **25** (R = Me); IC<sub>50</sub> = 0,32 nM      (+)-huprina Y, **25** (R = Me); IC<sub>50</sub> = 123 nM

Figura 11. Enantiòmers de les huprines X i Y (valors d'IC<sub>50</sub> referits a AChE humana).

A més a més, experiments *ex vivo* han demostrat que aquestes huprines són capaces de travessar la barrera hematoencefàlica i inhibir l'AChE del cervell de rates amb una potència molt superior a la de la tacrina, **1**, la (-)-huperzina A, **5**, i el donepezil, **2**.<sup>128,129</sup>

Estudis cinètics, duts a terme en col·laboració amb el grup del Prof. Terrone L. Rosenberry de la Mayo Clinic (Jacksonville, USA), han demostrat que les huprines (-)-**24** i (-)-**25** presenten una constant d'inhibició K<sub>i</sub> d'uns 30 pM, posant de manifest que l'afinitat d'aquests compostos per l'AChE humana recombinant és fins a 1200 cops superior a la de la tacrina, **1**, 180 cops superior a la de la (-)-huperzina A, **5**, i 40 cops superior a la del donepezil, **2**.<sup>130</sup>

L'excel·lent perfil farmacològic de les huprines es complementa amb altres característiques funcionals addicionals que s'han observat en la huprina Y racèmica,

(±)-**25**, com l'acció agonista sobre el receptor muscarínic M<sub>1</sub> en cervell de rata,<sup>131</sup> i l'efecte neuroprotector per antagonisme sobre els receptors NMDA de glutamat.<sup>132</sup> Estudis *in vitro* i *in vivo* han demostrat que (±)-**25** evita la mort neuronal induïda per excés de glutamat mitjançant el bloqueig directe dels receptors NMDA,<sup>132</sup> mimetitzant així addicionalment els efectes de l'únic fàrmac anti-Alzheimer que no és un AChEI, la memantina (**18**, Figura 7).

#### 4.3. Interaccions de les huprines amb el centre actiu de l'acetilcolinesterasa.

A partir del coneixement, de mitjans a finals dels anys 90, de les estructures de raigs-X dels complexos de tacrina-TcAChE<sup>66</sup> i (-)-huperzina A-TcAChE,<sup>133</sup> i la configuració absoluta de les huprines a partir de l'anàlisi per difracció de raigs-X d'un mono-cristall d'una sal de (-)-**25**,<sup>127</sup> es va dur a terme un estudi de modelatge molecular de la interacció dels eutòmers d'huprina amb el centre actiu de TcAChE.<sup>124,134</sup> Aquests estudis, posteriorment validats per resolució de l'estructura tridimensional del complex (-)-huprina X-TcAChE,<sup>135</sup> van revelar que les huprines s'uneixen al lloc aniònic catalític de l'enzim, impeding l'accés de l'ACh al lloc esteràtic (Figura 12). La part aromàtica de (-)-**24** ocupa el mateix lloc d'unió que la tacrina, **1**, empaquetant-se entre els anells aromàtics de triptòfan 84 i de fenilalanina 330, i establint interaccions per pont d'hidrogen entre el nitrogen piridínic, protonat a pH fisiològic, i l'oxigen carbonílic de la histidina 440, i altres enllaços d'hidrogen, mediat per molècules d'aigua entre el grup amino exocíclic i els residus aspàrtic 72, tirosina 121 i tirosina 334, mentre que la part carbocíclica es col·loca a la mateixa butxaca hidrofòbica que la corresponent subunitat de (-)-huperzina A, **5**, tot i que els ponts metilènics de (-)-**24** i **5** apunten en direccions contràries. Així doncs, les huprines interaccionen amb la TcAChE com veritables híbrids (-)-huperzina A-tacrina.

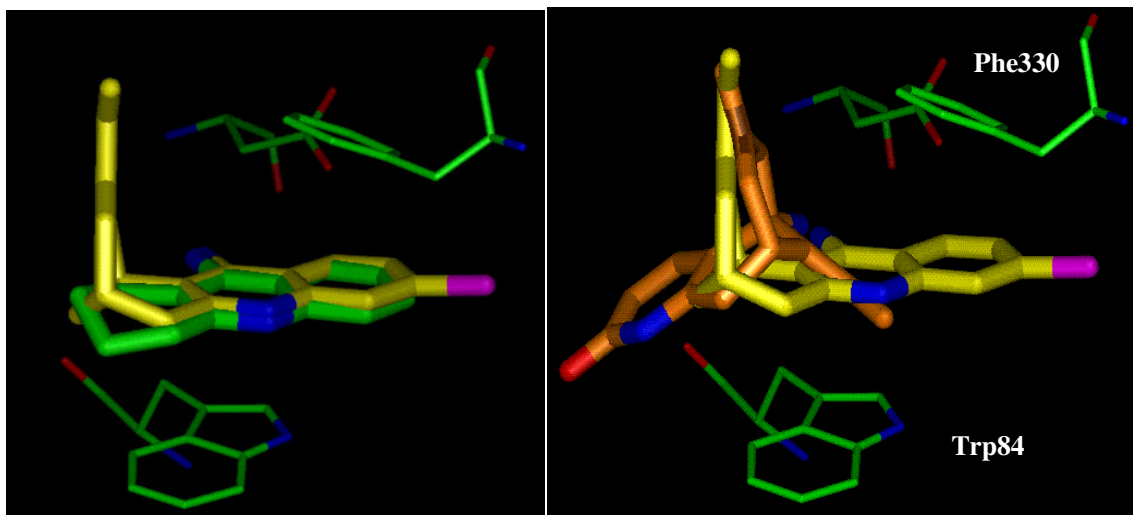


Figura 12. Esquerra: comparació de la disposició de la tacrina, **1** (verd), i la (-)-huprina X, (-)-**24** (ocre), al lloc actiu de *TcAChE*. Dreta: superposició de la disposició de la (-)-huprina A, **5** (marró), i de (-)-**24** (ocre), al lloc actiu de *TcAChE*.

A més a més de les interaccions corresponents a les subestructures de tacrina, **1**, i de (-)-huprina A, **5**, la (-)-huprina X, (-)-**24**, també presenta les interaccions addicionals corresponents a l'àtom de clor, que es disposa en una butxaca hidrofòbica on interacciona amb els anells dels residus aromàtics de triptòfan 432 i de fenilalanina 330, i amb els grups metil de metionina 436 i isoleucina 439 (Figura 13).

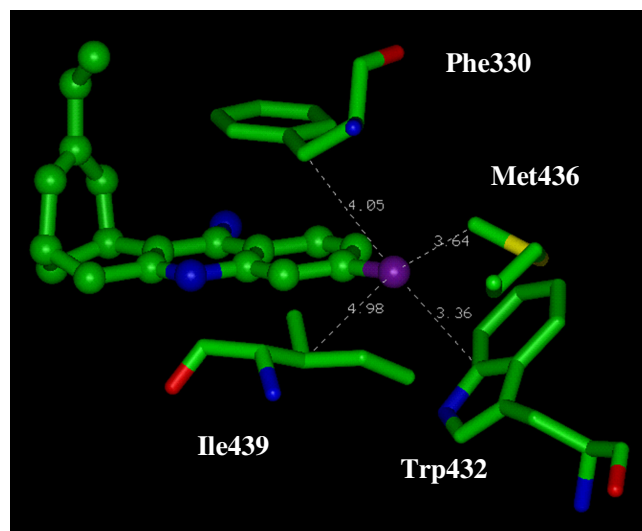


Figura 13. Interaccions corresponents a l'àtom de clor de la (-)-huprina X, (-)-**24**, amb el centre actiu de la *TcAChE*.



#### 4.4. Disseny racional de la segona generació d'huprines: Les amidohuprines.

Tenint en compte la disposició de les huprines al lloc catalític de l'AChE (Figura 12), resultava evident que encara restava per explorar una zona del centre actiu de l'AChE molt important en la interacció del model (-)-huperzina A, com era la zona ocupada per l'anell de piridona de la (-)-huperzina A.

A partir d'aquesta observació, de cara a augmentar la potència i selectivitat d'inhibició de les huprines, el nostre grup d'investigació es va plantejar com a següent objectiu la funcionalització de la posició 13 de la huprina Y per la introducció d'un grup amido, amb la finalitat de mimetitzar addicionalment les interaccions corresponents a l'anell piridònic de la (-)-huperzina A, **5**, el que hauria de conduir a una ocupació total de les zones d'unió que ocupen, per separat, la tacrina i la (-)-huperzina A, i, consegüentment a una major afinitat per l'AChE.

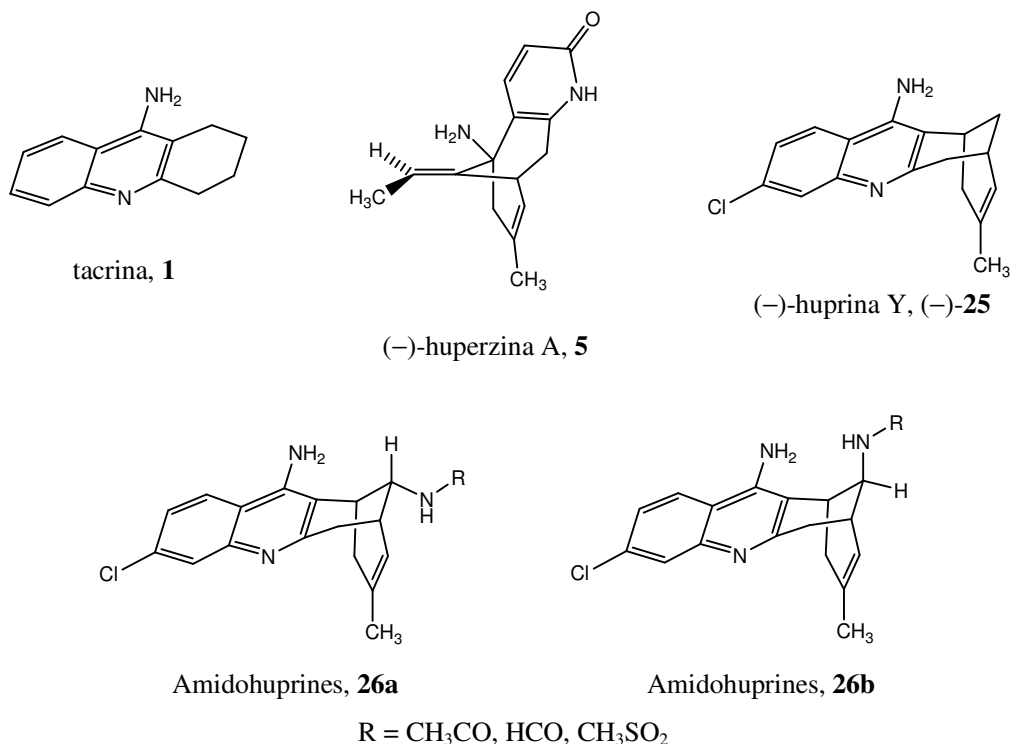


Figura 14. Disposició relativa de la tacrina, **1**, la (-)-huperzina A, **5**, i la (-)-huprina Y, (-)-**25**, al centre actiu de l'AChE. Disseny racional de noves huprines funcionalitzades en la posició 13, les amidohuprines **26a,b**.

Així, els últims anys s'han sintetitzat diferents huprines 13-metanosulfonamido, 13-formamido i 13-acetamido substituïdes, **26a,b** (Figura 14).<sup>136-138</sup> Malauradament, tot i que alguns compostos d'aquesta nova generació d'huprines dissenyades racionalment presenten una activitat inhibidora de l'AChE humana interessant (amb IC<sub>50</sub> fins a 41 nM), cap d'aquestes 13-amidohuprines superen l'activitat de la (±)-huprina Y, **25** (IC<sub>50</sub> = 0,78 nM en el mateix assaig).

Estudis de dinàmica molecular, duts a terme recentment per l'equip del Prof. F. Javier Luque, del Departament de Fisicoquímica de la Universitat de Barcelona, han posat de manifest que tot i que les 13-amidohuprines més actives presenten les interaccions addicionals esperades al centre actiu de l'AChE, aquestes no compensen el cost energètic per a la desolvatació d'un grup tan polar com un grup amido i el cost energètic del canvi conformacional d'alguns residus del centre actiu de l'enzim induït per la presència del grup amido en posició 13 d'aquestes huprines.



## **OBJECTIUS**



Tenint en compte els antecedents existents al nostre grup de recerca sobre la síntesi de compostos antiacetilcolinesteràsics i prenent en consideració la importància adquirida durant els darrers anys pel lloc perifèric de l'AChE, degut a la seva implicació en la formació de les plaques senils dels malalts d'Alzheimer, i el gran potencial terapèutic dels inhibidors de l'AChE de lloc d'unió dual desenvolupats durant els últims anys, en la present Tesi Doctoral es varen plantejar els següents objectius:

1. La preparació i avaluació farmacològica de nous híbrids inhibidors de lloc d'unió dual de l'AChE d'estructura general **I**, formats per una unitat d'huprina, amb elevada afinitat envers el lloc actiu de l'AChE, i una unitat de tacrina, **1**, amb coneguda afinitat pels dos llocs d'unió, connectats per una cadena oligometilènica de longitud adient per a la interacció simultània amb els dos llocs d'unió de l'enzim. A més a més, aprofitant el fet de que la cavitat que connecta el centre actiu amb el lloc perifèric està constituïda per aminoàcids aromàtics, també es va plantejar la síntesi de nous heterodímers que continguessin en el *linker* un grup metilamino, protonable a pH fisiològic i capaç d'establir interaccions addicionals *catió- $\pi$*  amb els residus aromàtics de la gorja catalítica de l'AChE, com a tercer lloc de reconeixement de l'enzim.

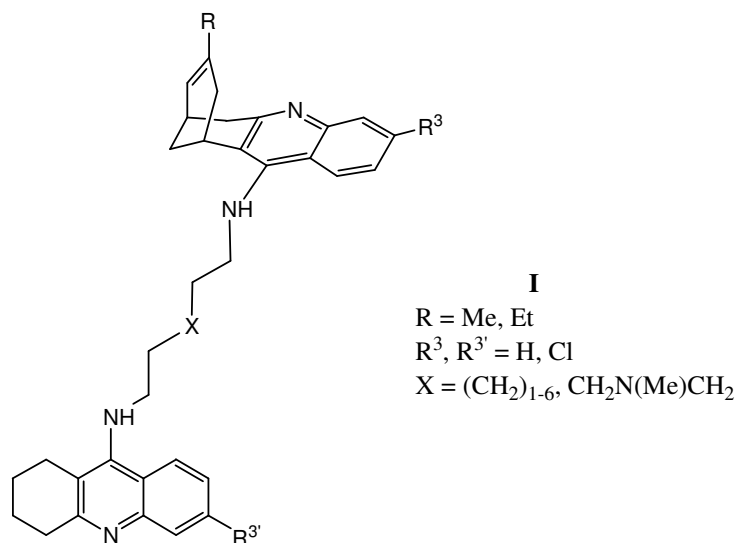
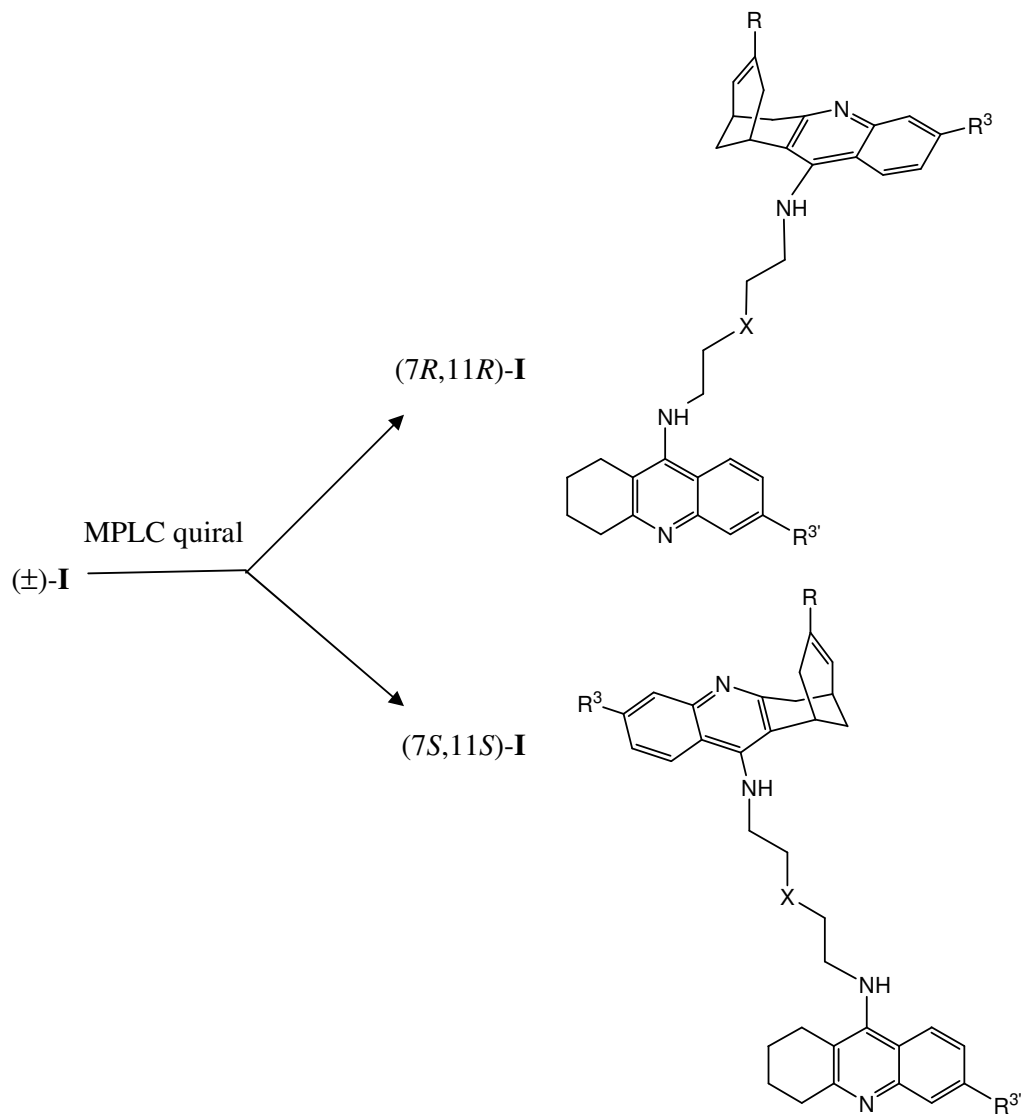


Figura 15. Heterodímers huprina-tacrina com a inhibidors de lloc d'unió dual de l'AChE.

Aquests lligands bivalents basats en huprines, podrien constituir potencials nous fàrmacs capaços no només de millorar la simptomatologia clínica de la MA mitjançant la inhibició amb elevada afinitat de l'AChE, sinó també de prevenir o alentir el progrés de la malaltia a través de la seva acció neuroprotectora i inhibidora de la formació i agregació del  $\beta$ A.

2. D'altra banda, degut a que els heterodímers huprina-tacrina **I** són quirals, i a nivell de les huprines s'observa una gran diferència d'activitat entre els dos enantiòmers, un objectiu addicional plantejat en aquest projecte va ser l'obtenció en forma enantiopura dels nous compostos d'estructura general **I** que resultessin més interessants, mitjançant la resolució cromatogràfica de les corresponents mesclades racèmiques per cromatografia líquida de pressió mitjana, utilitzant triacetat de cel·lulosa microcristal·lí com a fase estacionària quiral.



Esquema 1.

L'avaluació farmacològica de tots aquests compostos permetria finalment dur a terme l'estudi de les relacions estructura-activitat en aquesta nova família estructural.

3. Un altre objectiu plantejat en la present Tesi Doctoral va ser la preparació i avaluació farmacològica d'heterodímers donepezil–tacrina com a una nova generació de potencials fàrmacs anti-Alzheimer amb perfil farmacològic d'inhibidors d'AChE de lloc d'unió dual. Aquests nous heterodímers d'estructura general **II**, contindrien un fragment de tacrina, per tal d'interaccionar amb el lloc actiu de l'enzim, i un fragment de donepezil, per tal d'interaccionar amb el lloc perifèric i amb la cavitat que connecta el lloc catalític amb el lloc perifèric.

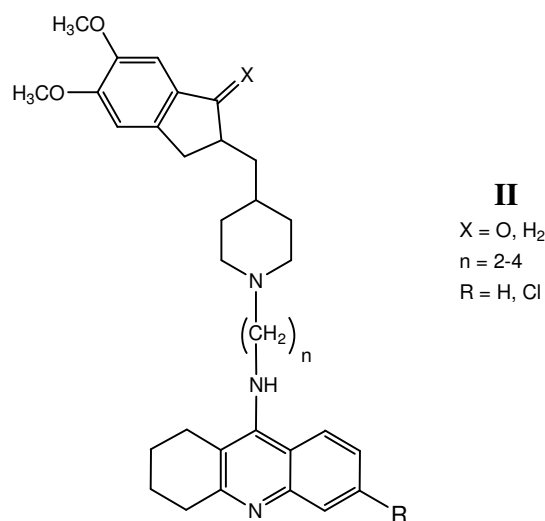


Figura 16. Heterodímers donepezil–tacrina com a inhibidors de lloc d'unió dual de l'AChE.



4. Finalment, en el context de la síntesi dels heterodímers donepezil–tacrina es va obtenir, de forma inesperada i amb elevada diastereoselectivitat, un compost espirocíclic complex d'estructura **V** ( $R = \text{MeO}$ ,  $R' = 4\text{-piridil}$ ). La formació d'aquest espirocicle va tenir lloc mitjançant una reacció multicomponent a partir de dues molècules d'indanona d'estructura **III** ( $R = \text{MeO}$ ) i dues molècules d'aldehid d'estructura **IV** ( $R' = 4\text{-piridil}$ ). El fet que existien escassos precedents a la bibliografia sobre aquest tipus de compostos, ens van fer plantejar com a nou objectiu de la Tesi Doctoral no proposat inicialment, la síntesi, purificació i caracterització de diferents compostos espirocíclics complexos d'estructura general **V**. L'objectiu últim d'aquest estudi era en primer lloc la determinació de l'efecte dels substituents  $R$  i  $R'$  en el curs de la reacció, i en segon lloc, amb l'ajut de mètodes químic-teòrics, la proposta d'un mecanisme definitiu per a aquesta interessant reacció multicomponent.

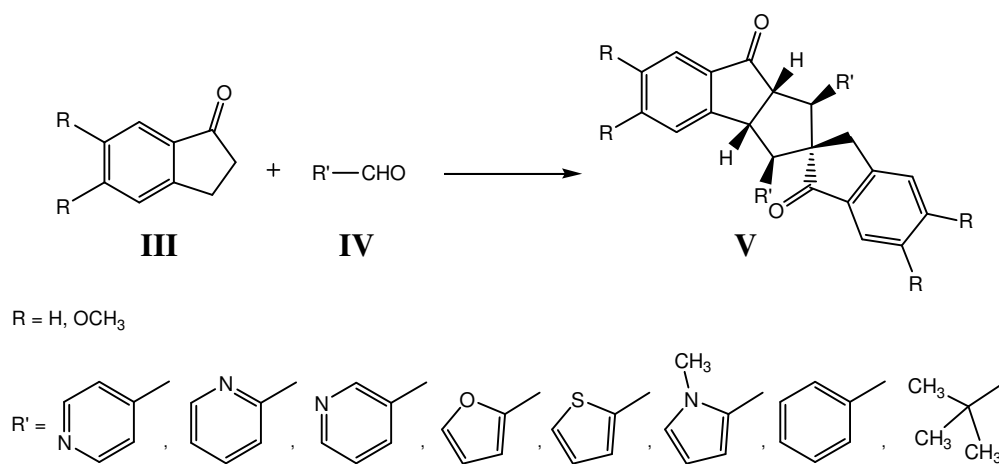


Figura 17. Reacció d'obtenció d'espiro{ciclopenta[*a*]indè-2,2'-inden}diones.

## **PART TEÒRICA**



## ***1. Síntesi i avaluació farmacològica d'heterodímers huprina-tacrina (HHTs) com a inhibidors de lloc d'unió dual de l'ACHe.***

La combinació en una mateixa molècula de dues unitats o fragments estructurals idèntics o diferents de coneguts productes naturals bioactius o fàrmacs sintètics amb la finalitat d'augmentar la potència dels models o de combinar accions biològiques complementàries ha estat una estratègia llargament inexplorada durant molt de temps. Tanmateix, en els últims anys la farmacomodulació de compostos bioactius a través d'aproximacions conjuntives ha esdevingut un àrea de recerca molt activa en diferents àmbits de la química terapèutica.<sup>139</sup>

En el camp particular dels inhibidors d'ACHe, la família de fàrmacs anti-Alzheimer més important fins el moment, dues estratègies diferents basades en aproximacions conjuntives, ja comentades a l'apartat *Introducció*, s'han utilitzat amb el mateix objectiu d'augmentar l'afinitat per l'enzim: l'ocupació simultània del lloc actiu i del lloc perifèric de l'ACHe (amb inhibidors d'ACHe de lloc d'unió dual com ara la *bis(7)*-tacrina) i l'ocupació simultània de zones d'unió característiques de dos inhibidors diferents de l'ACHe en el centre actiu de l'enzim, on els seus llocs de reconeixement estan separats però adjacents (amb compostos com les huprines desenvolupades pel nostre grup de recerca). La combinació d'aquestes dues estratègies podria resultar en una encara més elevada afinitat i potència inhibidora envers l'ACHe com a conseqüència directa de l'increment del nombre de punts de contacte amb l'enzim, a més d'una molt important interferència en l'agregació del  $\beta$ A induïda per l'ACHe degut al bloqueig del lloc perifèric de l'enzim.

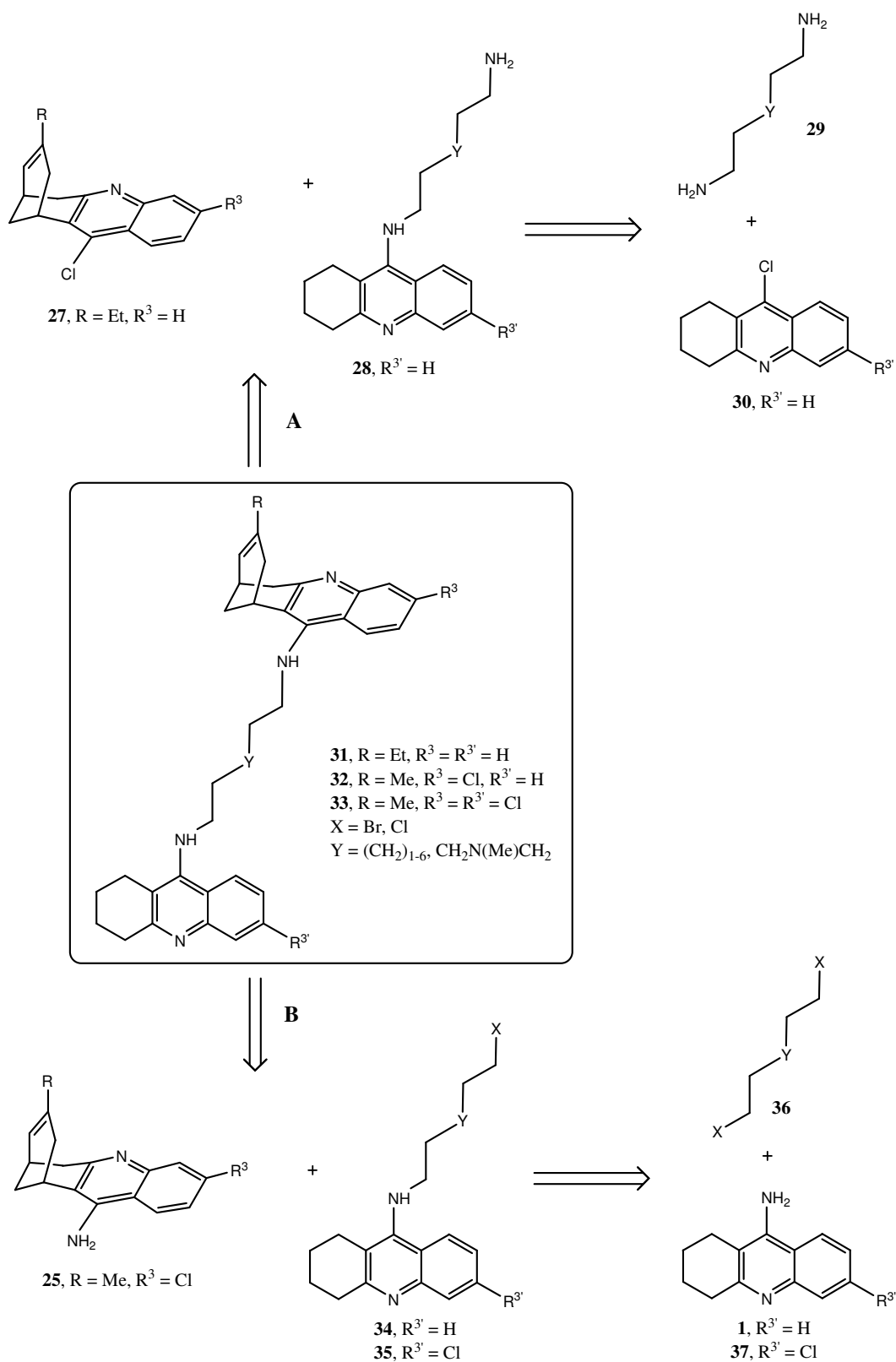
En aquest context, i tenint en compte l'elevada afinitat de les huprines X i Y, **24** i **25**, respectivament, pel lloc actiu de l'ACHe, i les dades farmacològiques publicades sobre homo- i heterodímers basats en tacrina, que impliquen tant l'ús de tacrina<sup>87</sup> com de 6-clorotacrina<sup>89</sup> com a lligand del lloc perifèric i una cadena oligometilènica de 5 a 10 carbonis per a una activitat inhibidora de l'ACHe òptima,<sup>86</sup> es van dissenyar els heterodímers huprina-tacrina (HHTs) **31–33** (Esquema 2) com a una nova família d'inhibidors d'ACHe de lloc d'unió dual amb *binding* extès al centre actiu de l'enzim, la

síntesi i avaluació farmacològica dels quals constitueixen el primer objectiu de la present Tesi Doctoral.

Encara es podria aconseguir augmentar més l'afinitat col·locant en el *linker* un grup funcional capaç d'interaccionar amb els residus aromàtics que s'alineen al llarg de la gorja catalítica que connecta els dos llocs d'unió de l'AChE i que constitueixen una mena de tercer lloc d'unió de l'enzim. Així, addicionalment es va considerar l'ús d'un *linker* que contingués un grup metilamino protonable a pH fisiològic, que havia de ser capaç d'establir interaccions addicionals catió- $\pi$  amb aquests residus aromàtics de la gorja catalítica.<sup>140</sup>

També cal tenir present que, prenent com a referència els lligands homo- i hetero-bivalents de l'AChE existents, i amb l'objecte de simplificar la síntesi dels nous lligands bivalents plantejats, el disseny dels HHTs **31–33** es va dirigir envers l'acoblament d'ambdues subunitats amb el *linker* corresponent a través del grup amino existent tant a la posició 9 de la tacrina com a la posició 12 de la huprina.

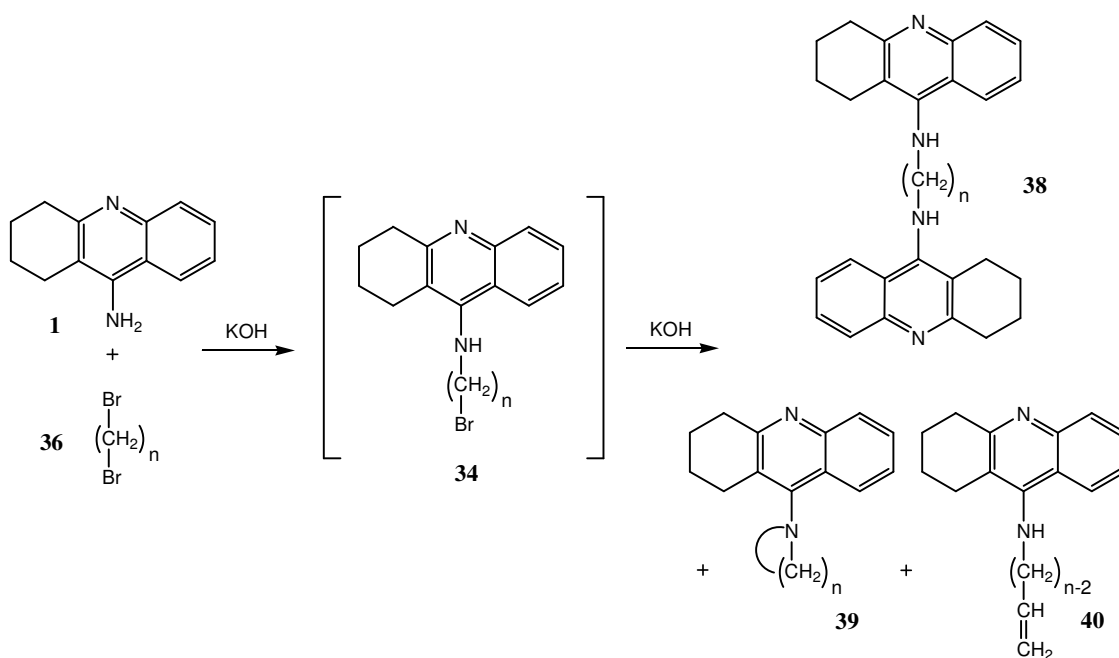
Pel que fa a l'estratègia de síntesi dels HHTs, inicialment es van plantejar dues rutes sintètiques: una via basada en l'aminació de les 4-cloroquinolines **27** i **30** amb el corresponent  $\alpha,\omega$ -diaminoalcà **29** (via sintètica **A**); i una via sintètica basada en l'alquilació de les 4-aminoquinolines **25** i **1** o **37** amb el corresponent dibromoalcà **36** (via sintètica **B**) (Esquema 2).



Esquema 2. Anàlisi retrosintètica dels HHTs **31–33**: Aminació de les 4-cloroquinolines **27** i **30** (via sintètica **A**) versus alquilació de les 4-aminoquinolines **25** i **1** o **37** (via sintètica **B**).

### 1.1. Precedents en la síntesi d'homo- i heterodímers basats en tacrina. L'aminació de cloroquinolines (via A) com a camí sintètic òptim.

Els antecedents existents sobre la síntesi d'homo- i heterodímers de tacrina en el moment d'iniciar el nostre treball indicaven que l'alquilació de 4-aminoquinolines amb  $\alpha,\omega$ -dibromoalcans cursava amb formació de quantitats importants de subproductes derivats de la  $\beta$ -eliminació o de la ciclació intramolecular de les  $N$ -( $\omega$ -haloalquil)tacrines **34** formades inicialment sota les condicions de reacció bàsiques (Esquema 3). Aquests subproductes dificultaven la purificació del dímer desitjat, desaconsellant aquesta metodologia per a una síntesi a gran escala.<sup>87</sup>



Esquema 3. Obtenció de subproductes no desitjats (**39** i **40**) en la preparació dels homodímers de tacrina, **38**, a partir de tacrina **1** i  $\alpha,\omega$ -dibromoalcans **36**.

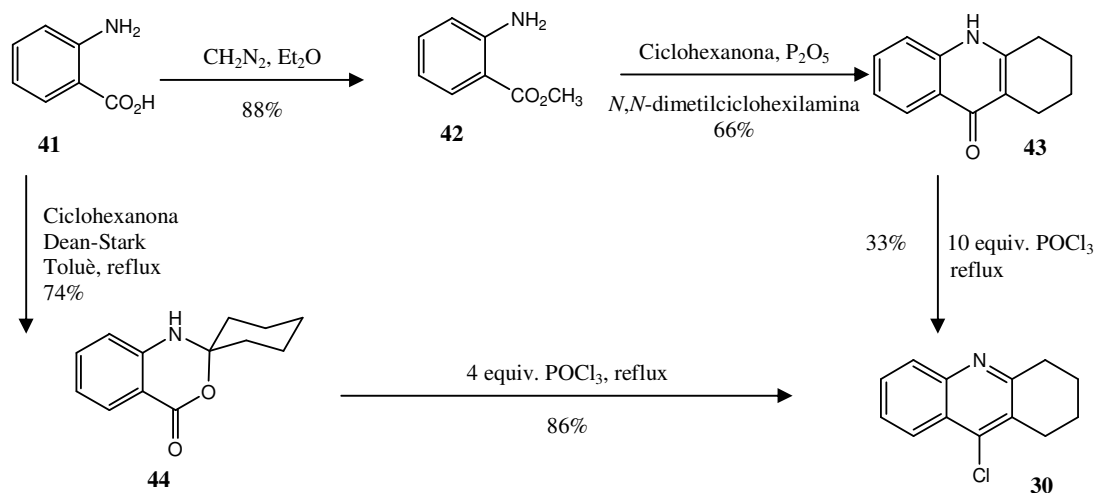
D'altra banda, en el moment d'iniciar la present Tesi Doctoral s'havia descrit la preparació d'homodímers de tacrina a través de la cloroquinolina **30** de forma més eficient i a escala multigram.<sup>87</sup> En vista d'aquests antecedents, es va decidir iniciar la síntesi dels HHTs **31–33** a través del camí sintètic que havia resultat òptim per als homodímers de tacrina (via A), mitjançant la substitució nucleòfila aromàtica de les 4-cloroquinolines **27** i **30**.

## 1.2. Via sintètica A. Aminació de cloroquinolines.

Amb l'objecte d'establir la metodologia sintètica adient per obtenir la sèrie d'HHTs **31–33** proposats, es va plantejar la preparació-estudi del primer heterodímer basat en huprina. Tot i que el patró de substitució de les huprines que comporta una activitat òptima implica la presència d'un àtom de clor a l'anell benzènic del sistema aminoquinolínic,<sup>128,130</sup> els estudis inicials es van dirigir cap a la síntesi de derivats no substituïts a l'anell benzènic del sistema aminoquinolínic. Amb aquest propòsit, es va procedir a la síntesi de les primeres 4-cloroquinolines precursors de les subunitats de tacrina, **30**, i d'huprina, **27**.

### 1.2.1. Preparació del precursor cloroquinolínic de la subunitat de tacrina, **30**.

El precursor cloroquinolínic de la subunitat de tacrina, **30** ( $R^3 = H$ ), es va preparar seguint un procediment descrit basat en l'esterificació inicial de l'àcid antranílic, **41**, amb diazometà, seguit de la condensació de l'antranilat de metil resultant **42** amb ciclohexanona, per donar la quinolona **43**, el tractament posterior de la qual amb 10 equivalents de  $POCl_3$ , va permetre obtenir la cloroquinolina **30** amb un 33% de rendiment (19% de rendiment global).<sup>141</sup> Alternativament, es va preparar de manera més eficient la cloroquinolina **30** (64% de rendiment global) per reacció directa de l'aminoàcid **41** amb ciclohexanona, seguit de reacció de l'èster d'espirocarbinolamina resultant **44** amb 4 equivalents de  $POCl_3$  (Esquema 4).<sup>86</sup>

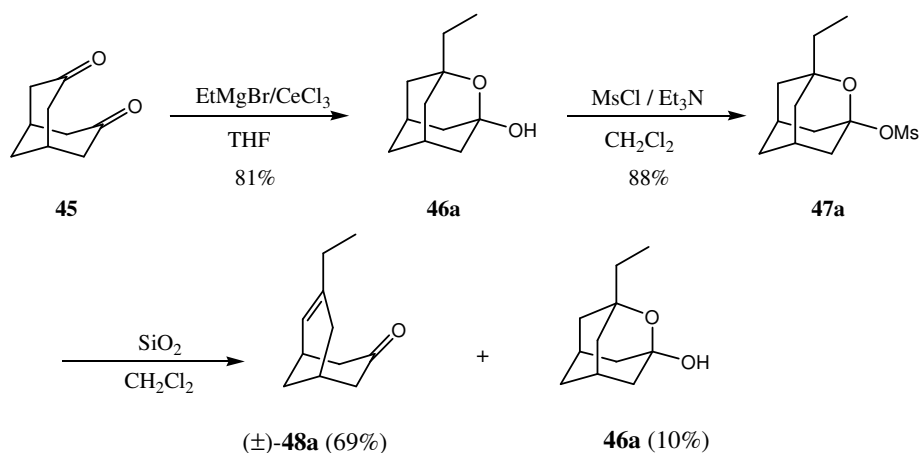


Esquema 4.



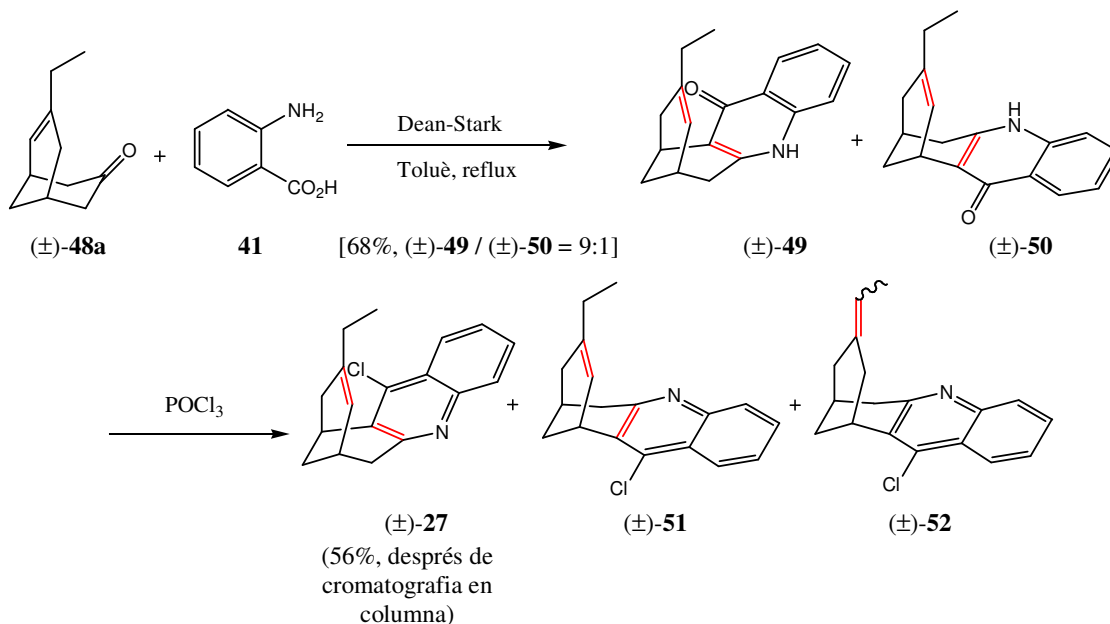
### 1.2.2. Preparació del precursor cloroquinolínic de la subunitat d'huprina ( $\pm$ )-27.

Pel que respecta a la síntesi de la 4-cloroquinolina ( $\pm$ )-27 ( $R = Et$ ,  $R^3 = H$ ), precursora de la subunitat d'huprina dels primers HHTs plantejats, es va utilitzar com a precursor l'enona ( $\pm$ )-48a, que va ser fàcilment preparada a través de la metodologia desenvolupada en el nostre grup de recerca,<sup>126</sup> que implicava la formació inicial de l'oxadamantanol 46a per addició nucleòfila d'EtMgBr, generat *in situ* a partir de CeCl<sub>3</sub> i EtMgBr, sobre la coneguda dicetona 45<sup>142</sup> en el si de THF a -78 °C. El tractament de 46a amb clorur de metansulfonil en presència d'Et<sub>3</sub>N va proporcionar el mesilat 47a, la fragmentació del qual, induïda per gel de sílice, seguida de purificació del cru de reacció per cromatografia en columna a través de gel de sílice, va proporcionar l'enona 48a, juntament amb una petita quantitat d'oxadamantanol 46a (Esquema 5).



La reacció de condensació de ( $\pm$ )-48a amb l'àcid antranílic 41 sota destil·lació azeotròpica d'aigua va proporcionar una barreja de la quinolona ( $\pm$ )-49, on el doble enllaç carboni-carboni endocíclic està en disposició *anti* respecte l'heterocicle, i del seu regioisòmer ( $\pm$ )-50, on el doble enllaç carboni-carboni endocíclic està en disposició *sin* respecte l'heterocicle, en proporció relativa 9 : 1 (<sup>1</sup>H-RMN), que no van poder ser separats per cromatografia en columna (Esquema 6). El tractament d'aquesta barreja regioisomèrica amb 11 equivalents de POCl<sub>3</sub> a reflux va proporcionar una mescla de les corresponents cloroquinolines regioisomèriques ( $\pm$ )-27 i ( $\pm$ )-51 juntament amb altres isòmers constitucionals amb doble enllaç carboni-carboni en posició exocíclica, (*E*)- i (*Z*)-( $\pm$ )-52, en proporció 8 : 1 : 1 (<sup>1</sup>H-RMN), respectivament. Sortosament, l'isòmer

desitjat ( $\pm$ )-**27** es va poder separar per cromatografia en columna en condicions molt acurades, amb un 56% de rendiment (Esquema 6).



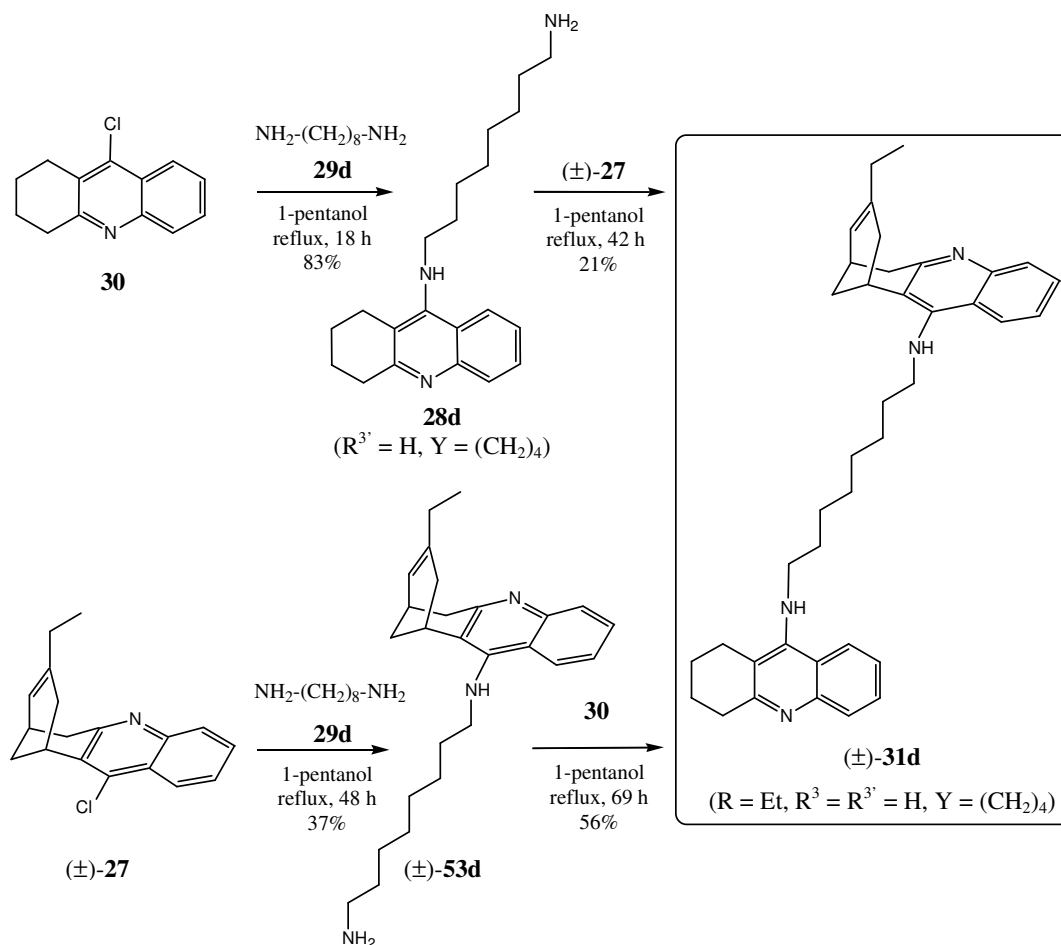
Esquema 6.

### 1.2.3. Preparació del primer HHT, ( $\pm$ )-**31d**.

Un cop preparades les primeres cloroquinolines precursors de les subunitats d'huprina, ( $\pm$ )-**27**, i tacrina, **30**, es van utilitzar les mateixes per a preparar el primer lligand bivalent huprina–tacrina amb cadena oligometilènica de 8 carbonis, ( $\pm$ )-**31d** ( $R = \text{Et}$ ,  $R^3 = R^{3'} = \text{H}$ ,  $Y = (\text{CH}_2)_4$ ). Així, per aminació de la cloroquinolina **30** amb 3 equivalents d'1,8-diaminooctà, **29d** ( $Y = (\text{CH}_2)_4$ ), en el si d'1-pentanol a reflux durant 18 h es va obtenir el compost **28d** ( $R^{3'} = \text{H}$ ,  $Y = (\text{CH}_2)_4$ ) amb un 83% de rendiment després de purificació per cromatografia en columna a través de gel de sílice. El tractament posterior de **28d** (1,7 equivalents) amb la cloroquinolina ( $\pm$ )-**27** en les mateixes condicions de reacció però amb un temps de reacció major (42 h), seguit de purificació per cromatografia en columna a través de gel de sílice, va conduir a l'heterodímer ( $\pm$ )-**31d** amb un 21% de rendiment (17% de rendiment global, Esquema 7).

Alternativament, es va accedir al mateix heterodímer ( $\pm$ )-**31d** amb un rendiment global lleugerament millorat del 20% per reacció de la cloroquinolina ( $\pm$ )-**27** amb 1,8-

diaminooctà, **29d**, seguit del tractament del compost ( $\pm$ )-**53d** resultant amb 1,5 equivalents de 4-cloroquinolina **30**, eliminació de l'1-pentanol i l'excés de **30** per microdestil·lació a 55 °C i 185 °C / 0,5 Torr, respectivament, i purificació final per cromatografia en columna a través de gel de sílice (Esquema 7).



Esquema 7.

Els baixos rendiments obtinguts en la majoria de les etapes d'aminació de les cloroquinolines, concordants però amb els baixos rendiments descrits en el context de les síntesis d'heterodímers de lloc d'unió duals basades en aquesta metodologia,<sup>87</sup> i en particular la baixa eficiència en la síntesi de la cloroquinolina ( $\pm$ )-**27**, degut a la formació de quantitats significatives de regioisòmers no desitjats, constitueixen inconvenients importants per a l'ús d'aquest camí sintètic per accedir a la sèrie d'HHTs proposats inicialment. Aquest fet ens va fer reconsiderar la via sintètica alternativa **B** per tal d'accedir a aquests heterodímers basats en huprina de forma més eficaç.

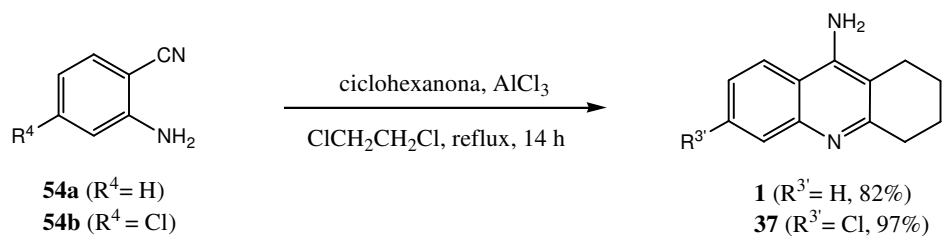
### 1.3. Via sintètica B. Alquilació d' aminoquinolines.

Aquest camí sintètic es basa en la metodologia usada inicialment per a la preparació d'homodímers de tacrina,<sup>85</sup> que fou posteriorment descartada en favor del camí sintètic A comentat anteriorment, degut a la formació de quantitats importants de subproductes de  $\beta$ -eliminació o de ciclació intramolecular (Esquema 3). Tanmateix, aquest problema era especialment remarcable quan la llargària de la cadena oligometilènica era inferior a 6 carbonis, fet que no representava un inconvenient gaire important en el nostre cas. Entre tots els HHTs plantejats, únicament es podrien esperar problemes importants en la síntesi d'algun exemple d'HHT amb *linker* pentametilènic (**31–33**, Y = CH<sub>2</sub>), i, donat que en els homodímers de tacrina s'havia establert la distància equivalent a cinc grups metilè com la distància mínima per a la unió dual,<sup>86</sup> no ens vam plantejar la síntesi d'HHTs amb llargàries del *linker* inferiors a cinc grups metilè.

A més a més, com que aquest camí sintètic requereix de 4-aminoquinolines en lloc de 4-cloroquinolines, les huprines es podrien usar directament, amb l'avantatge de que aquestes es preparen ràpidament a partir de l'enona ( $\pm$ )-**48a** o del seu anàleg 7-metilic, a escala multigram, en un sol pas de reacció, amb bons rendiments i proporcionant un únic regioisòmer.<sup>143</sup>

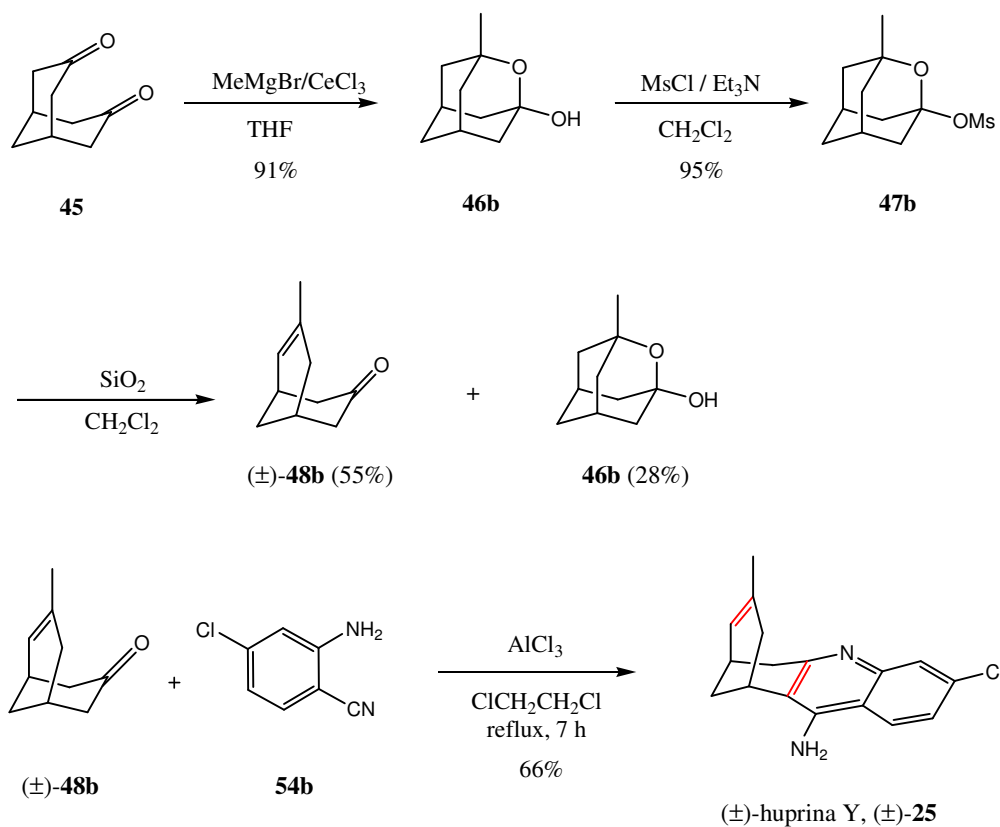
#### 1.3.1. Preparació de les subunitats de tacrina, **1** i **37**, i d'huprina Y, ( $\pm$ )-**25**.

La preparació de les subunitats de tacrina, **1**, i 6-clorotacrina, **46**, es va dur a terme per condensació de Friedländer entre els aminobenzonitrils **54**, sense substituent en posició 4 o amb un àtom de clor en posició 4, i ciclohexanona, en presència d'AlCl<sub>3</sub>, en 1,2-dicloretà a reflux durant 14 h. Després de purificació dels crús de reacció per cromatografia en columna a través de gel de sílice es van obtenir les tacrines **1** i **37** amb bons rendiments (Esquema 8).



Esquema 8.

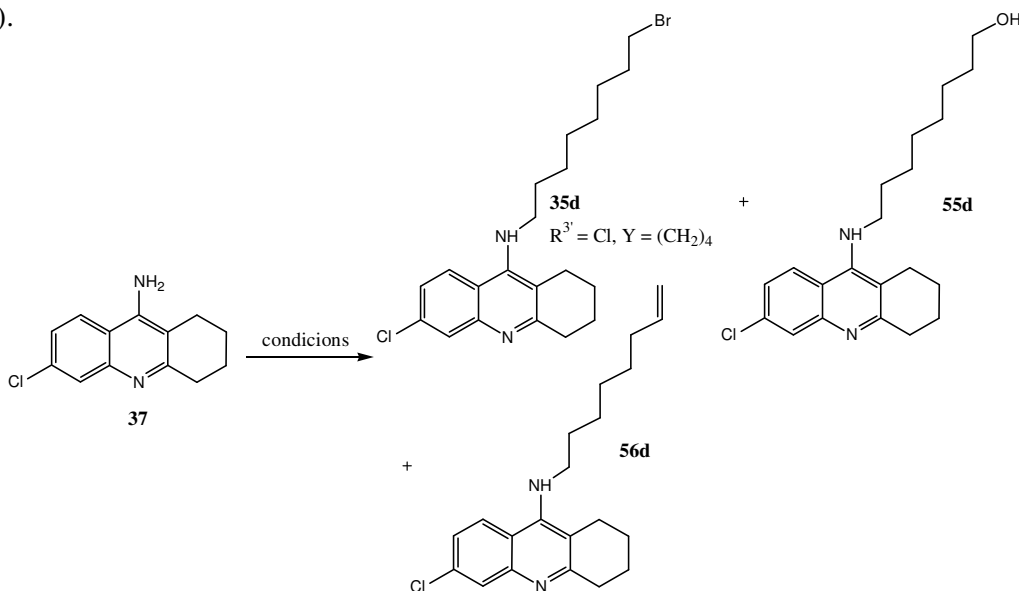
Anàlogament, la preparació de la subunitat d'huprina Y es va dur a terme en les mateixes condicions àcides de reacció de Friedländer a partir de l'aminobenzonitril **54b** i l'enona ( $\pm$ )-**48b**, sintetitzada com s'ha comentat anteriorment a partir de la dicetona bicíclica **45** (Esquema 9).



Esquema 9.

### 1.3.2. Metodologia definitiva de preparació d'HHTs. Síntesi dels heterodímers ( $\pm$ )-32a-g i ( $\pm$ )-33b-g.

Una vegada sintetitzades les unitats constituents dels HHTs, es va dur a terme un estudi d'alquilació de la 6-clorotacrina, **37**, amb 1,8-dibromooctà, **36d** ( $Y = (CH_2)_4$ ), utilitzant diferents bases (KOH o  $NaNH_2$ ), dissolvents ( $CH_3CN$  o DMSO), temps de reacció (5–46 h) i temperatures de reacció ( $T$  ambient–50 °C). En tots els casos, tal i com s'havia descrit en la síntesi d'homodímers de tacrina a través d'aquesta metodologia, el producte alquilat desitjat es va obtenir juntament amb petites proporcions de subproductes, com els resultants de substitució nucleòfila amb anió hidròxid (traces) [metilè  $\alpha$ -hidroxílic observable als espectres de  $^1H$ - i  $^{13}C$ -RMN] i sobretot de  $\beta$ -eliminació (protons olefínics observables a l'espectre de  $^1H$ -RMN), que augmenten amb temps de reacció llargs i a l'augmentar la temperatura de reacció (Taula 1).



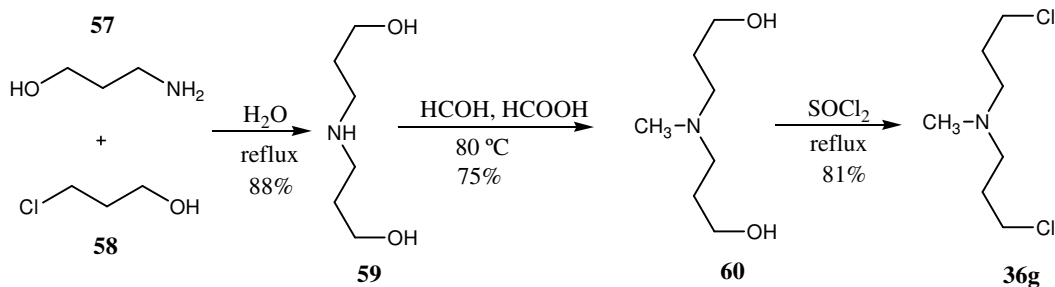
Taula 1. Estudi de les condicions d'alquilació d'aminoquinolines.

Entrada	condicions	<b>35d</b> <sup>a</sup>
1	1) KOH, $CH_3CN$ 2) $Br(CH_2)_8Br$ , <b>36d</b> , T amb. 46 h	11%
2	1) $NaNH_2$ , DMSO 2) $Br(CH_2)_8Br$ , <b>36d</b> , T amb. 26 h	25%
3	1) KOH, DMSO, tamís molec. 4 Å 2) $Br(CH_2)_8Br$ , <b>36d</b> , T amb. 16 h	42%
4	1) KOH, DMSO, tamís molec. 4 Å 2) $Br(CH_2)_8Br$ , <b>36d</b> , T amb. 41 h	27%
5	1) KOH, DMSO, tamís molec. 4 Å 2) $Br(CH_2)_8Br$ , <b>36d</b> , 50 °C 5 h	36%

<sup>a</sup> % de rendiment de **35d** impurificat amb un 3–5% ( $^1H$ -RMN) de **56d**, aïllat per cromatografia.

En les condicions òptimes, que impliquen l'ús de KOH com a base i DMSO com a dissolvent, en presència de tamisos moleculars, a temperatura ambient durant 16 hores, es va obtenir, després de cromatografia en columna, el compost alquilat **35d** amb un 42% de rendiment, encara impurificat amb un 3–5% de subproducte de  $\beta$ -eliminació **56d** (calculat per  $^1\text{H-RMN}$ ) [Taula 1, Entrada 3].

Pel que fa als dihaloderivats precursors dels *linkers* dels HHTs plantejats, tots són asequibles comercialment, excepte el compost **36g**,<sup>144</sup> el qual es va preparar seguint un procediment descrit que implica l'alquilació del 3-amino-1-propanol, **57**, amb 3-cloro-1-propanol, **58**, per donar la coneguda dipropanolamina **59**,<sup>145</sup> seguit d'alquilació reductiva de la mateixa amb HCOH/HCOOH,<sup>146</sup> i reacció del dihidroxiderivat resultant **60** amb  $\text{SOCl}_2$  (Esquema 10).

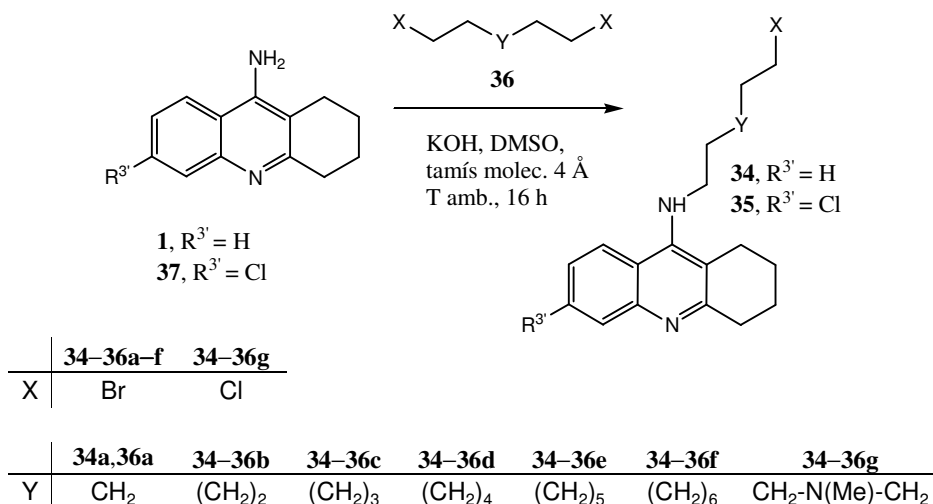


Esquema 10.

Un cop es disposava d'unes condicions adients d'alquilació (Taula 1, Entrada 3), es va dur a terme la síntesi dels diferents productes d'alquilació de tacrina, **1**, i 6-clorotacrina, **37**, amb els dibromoalcans comercials **36a–f** i el dicloroderivat **36g** en aquestes condicions de reacció òptimes, obtenint les tacrines alquilades **34a–g** i **35b–g** amb uns rendiments baixos a moderats (15–44%, Taula 2, Esquema 11).

En tots els casos es va obtenir, després de cromatografia en columna a través de gel de sílice, el compost alquilat impurificat amb un 3–5% de subproducte de  $\beta$ -eliminació. Tenint en compte que aquesta impuresa no interfereix en la posterior reacció d'alquilació de la subunitat d'huprina, aquests productes es van utilitzar directament sense cap altre purificació addicional.

Tal com ja havia estat descrit en la síntesi d'homodímers de tacrina, només la preparació de la tacrina alquilada amb cadena oligometilènica de cinc carbonis, **34a**, va produir una formació important de subproducte de ciclació intramolecular (**39a**,  $n = 5$ , Esquema 3, 32% de rendiment), que va ser fàcilment separat per cromatografia en columna a través de gel de sílice.



Esquema 11.

Taula 2. Rendiments de les reaccions d'obtenció de les tacrines alquilades **34a-g** i **35b-g**.<sup>a</sup>

	a	b	c	d	e	f	g
<b>34</b>	15%	31%	37%	29%	39%	34%	28%
<b>35</b>	-	31%	44%	31%	27%	29%	20%

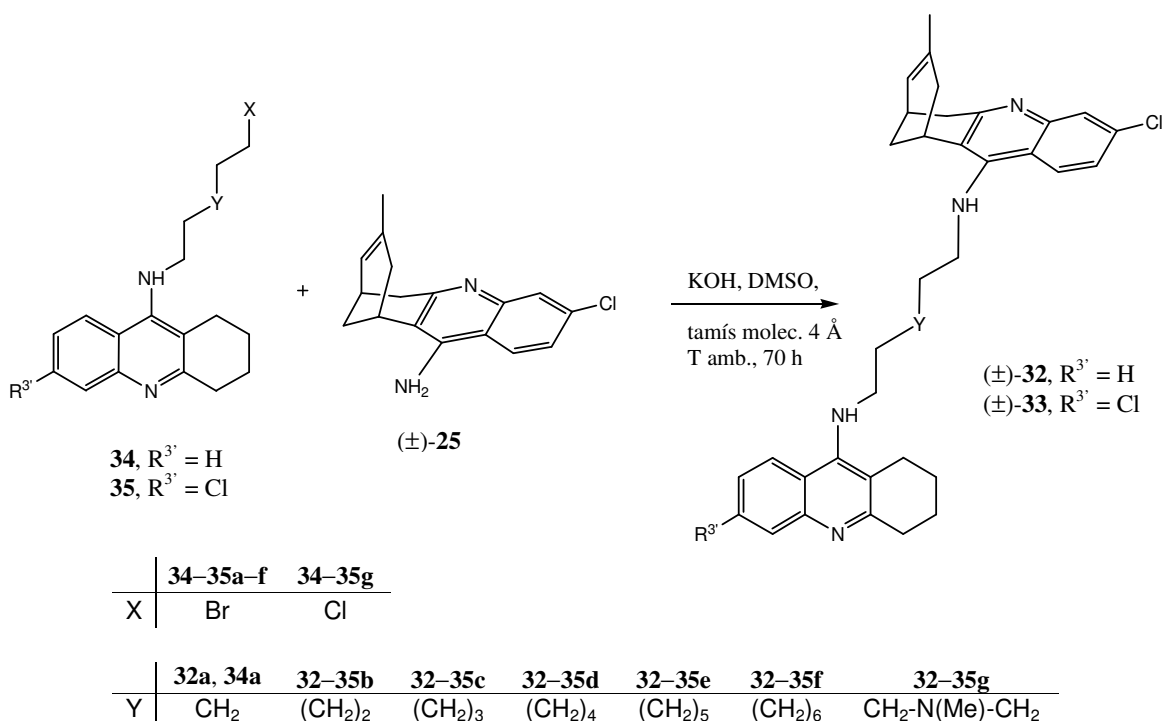
<sup>a</sup> % de **34** i de **35** calculat a partir de mesclades que contenen entre 3-5% (<sup>1</sup>H-RMN) de subproducte de β-eliminació.

És interessant mencionar que, amb l'excepció dels cloroderivats **34g** i **35g**, aquests compostos van ser caracteritzats com a hidrobromurs, en lloc d'hydroclorurs, el tipus de sal que se sol preparar per a aquests compostos, degut a que en els intents inicials de formació dels hydroclorurs per tractament de les *N*-(ω-bromoalquil)tacrines en forma de base amb una dissolució d'HCl en MeOH es va observar l'intercanvi de l'àtom de Br per Cl, proporcionant així sals de l'*N*-(ω-cloroalquil)tacrina corresponent. Aquest comportament es va considerar després de detectar en els primers assajos d'anàlisi elemental un considerable augment del percentatge de Cl de la mostra en



detriment del percentatge de Br. Aquest fet es va corroborar a través de l'estudi dels espectres de  $^{13}\text{C}$ -RMN en els quals el senyal del carboni metilènic unit a Br, que presenta un desplaçament químic al voltant de 34 ppm, havia estat substituït per un altre senyal al voltant de 46 ppm, que és el que cal esperar per a aquest tipus de carboni unit a Cl.

Finalment, els haloderivats **34a–g** i **35b–g** es van usar per a l'alquilació de la ( $\pm$ )-huprina Y, ( $\pm$ )-**25**, en les condicions de reacció estàndard, però amb un temps de reacció major (70 h). Així, es van preparar satisfactòriament, amb uns rendiments moderats després de cromatografia en columna, la sèrie plantejada d'HHTs (Esquema 12, Taula 3).



Esquema 12.

Taula 3. Rendiments de les reaccions de formació dels HHTs ( $\pm$ )-**32a–g** i ( $\pm$ )-**33b–g**.<sup>a</sup>

	a	b	c	d	e	f	g
( $\pm$ )- <b>32</b>	7%	23%	44%	40%	64%	54%	57%
( $\pm$ )- <b>33</b>	-	34%	37%	52%	19%	46%	33%

<sup>a</sup> % de rendiment de producte aïllat després de cromatografia en columna a través de gel de sílice.

Com era d'esperar, a la preparació de l'HHT amb linker pentametilènic **32a** també es va observar la formació del subproducte de ciclació intramolecular (**39a**,  $n = 5$ , Esquema 3, 71% de rendiment) com a producte majoritari de la reacció, fet que explica el baix rendiment de formació de **32a** observat.

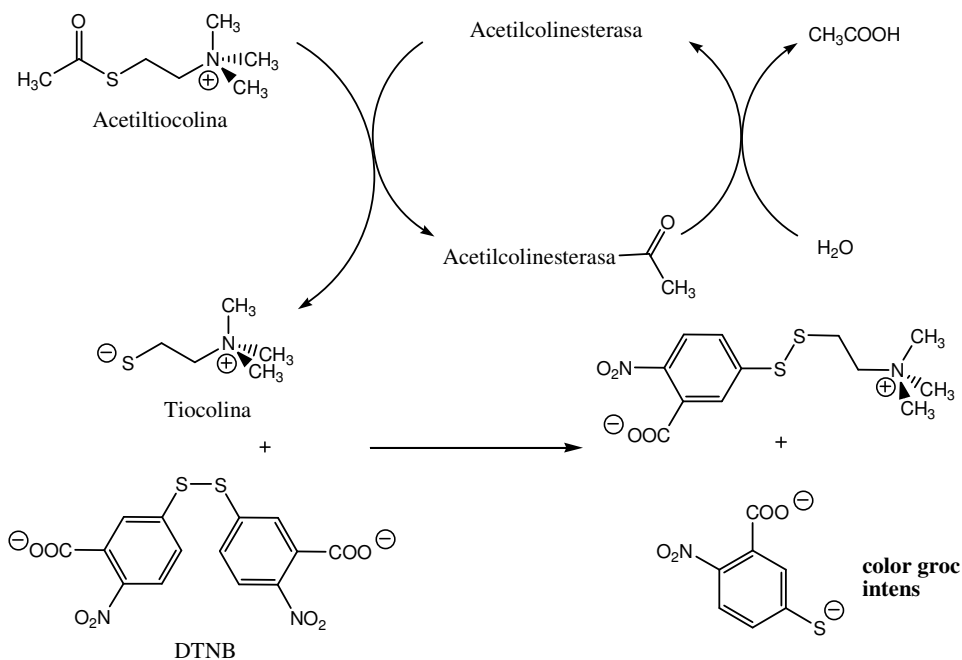
Els HHTs sintetitzats van ser plenament caracteritzats com a di- o trihidroclorurs a través de les seves dades espectroscòpiques i anàlisis elementals. L'assignació dels espectres de  $^1\text{H}$ - i  $^{13}\text{C}$ -RMN dels HHTs es va realitzar per comparació amb les dades espectroscòpiques de la huprina Y, **25**, la tacrina, **1**, 6-clorotacrina, **37**, i de l'haloalquiltacrina **34b**, els espectres dels quals, al seu torn, van ser assignats a partir dels corresponents espectres d'homocorrelació COSY  $^1\text{H}/^1\text{H}$  i heterocorrelació  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  (seqüències gHMQC, gHSQC i gHMBC). És interessant comentar que, de la mateixa manera que alguns compostos dimèrics relacionats basats en tacrina,<sup>120</sup> aquests HHTs tendeixen a retenir molècules d'aigua i dissolvents de cristallització, que no poden ser eliminats després d'assecar les mostres analítiques a 80 °C / 1 Torr durant 2 dies. Així doncs, les anàlisis elementals d'aquests heterodímers han mostrat la presència de quantitats variables d'aigua i, en alguns casos d'AcOEt usat en la seva purificació per cristallització.

Per als HHTs **32e** i **33e** no es van obtenir anàlisis elementals correctes, per la qual cosa no van ser sotmesos als posteriors assajos farmacològics.

### 1.4. Avaluació farmacològica dels HHTs.

Amb el propòsit de determinar l'interès potencial d'aquests nous HHTs ( $\pm$ )-**31d**, ( $\pm$ )-**32a-g**, i ( $\pm$ )-**33b-g** (amb l'excepció abans esmentada de **32e** i **33e**) per al tractament de la MA, vaig realitzar personalment la seva avaluació farmacològica en el transcurs d'una estada de tres mesos al Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona sota la supervisió del Prof. Dr. Albert Badia i la Dra. Maria Victòria Clos.

L'activitat inhibidora de l'AChE d'aquests HHTs es va determinar espectrofotomètricament mitjançant el mètode d'Ellman i col·laboradors,<sup>147</sup> utilitzant enzim d'eritròcits humans i bovins. Aquest mètode es basa en la hidròlisi inicial del substrat acetiltiocolina (ASCh) per part de l'enzim AChE, que dona lloc a tiocolina (SCh) i àcid acètic. La subsegüent reacció de la SCh amb l'àcid 5,5'-ditio-bis-(2-nitrobenzoic) (DTNB) proporciona l'anió de l'àcid 5-tio-2-nitrobenzoic, un compost de color groc intens (Esquema 13). D'aquesta manera, la medició espectrofotomètrica de l'absorbància es troba directament relacionada amb la quantitat d'ASCh degradada, i en conseqüència directament relacionada amb l'activitat enzimàtica mostrada per l'AChE en presència del fàrmac inhibidor.



Esquema 13.

Així, es van afegir concentracions creixents de cada inhibidor a una dissolució que contenia DTNB (a una concentració 333  $\mu\text{M}$ ) i 0,025 unitats d'enzim en tampó fosfat 0,1 M de pH = 8, i finalment es va afegir ASCh (fins a arribar a una concentració 0,53 mM o 0,27 mM per a AChE bovina o humana, respectivament) com a substrat (concentracions determinades en estudis cinètics previs). La reacció va tenir lloc en un volum final de 3 mL. Les corbes d'inhibició es van realitzar per duplicat incubant la dissolució descrita com a mínim amb 8 concentracions diferents de cadascun dels inhibidors durant 15 min a 25 °C. Un dels duplicats es va incubar en absència d'inhibidor per a permetre aconseguir el 100% d'activitat enzimàtica i actuar així com a control. La reacció es va aturar afegint-hi 100  $\mu\text{L}$  d' eserina 1 mM, i el color obtingut es va mesurar a una longitud d'ona de 414 nm, mitjançant un espectrofotòmetre Multiskan Labsystems MS type 352. Així, es varen realitzar com a mínim 3 experiments per a cada inhibidor (Figura 18).

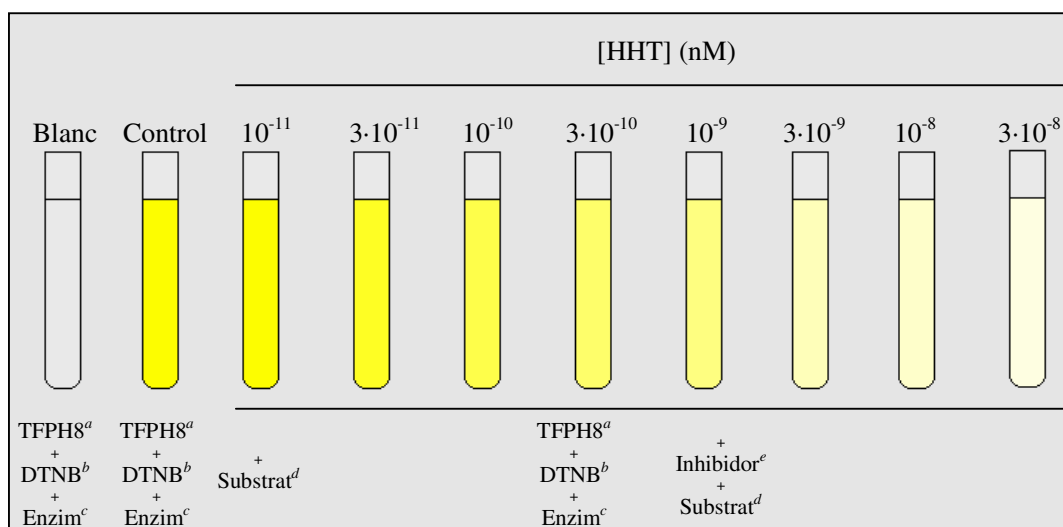


Figura 18. Dibuix simulació de l'assaig de l'activitat inhibidora de l'AChE i la BChE dels HHTs mitjançant el mètode d'Ellman i col·laboradors<sup>147</sup>: La pèrdua gradual d'intensitat de color es troba directament relacionada amb l'augment de la concentració de l'HHT, i en conseqüència, directament relacionada amb la disminució de l'activitat de l'enzim en el tub d'assaig. La mesura de l'absorbància es va realitzar mitjançant un espectrofotòmetre Multiskan Labsystems MS type 352 ( $\lambda = 414 \text{ nm}$ ). <sup>a</sup> Tampó fosfat 0,1 M pH = 8. <sup>b</sup> Àcid 5,5'-ditio-bis-(2-nitrobenzoic). <sup>c</sup> AChE bovina o humana, o BChE humana. <sup>d</sup> Acetilcolina o butirilcolina. <sup>e</sup> HHT a diferents concentracions (nM).

Anàlogament, també es va determinar la dependència de la inhibició de l'AChE bovina amb el temps després d'un període d'incubació amb l'inhibidor de 45 min previ

a l'addició del substrat acetilcolina, com a un intent inicial de determinar la possible activitat irreversible o *tight-binding* d'aquests compostos.

La determinació de l'activitat inhibidora de la BChE es va dur a terme de forma similar, usant 0,035 unitats d'enzim de sèrum humà i una dissolució 0,56 mM de butirilcolina com a substrat, arribant a un volum final d'1 mL.

Finalment, les dades d'absorbància en funció de la concentració obtingudes van permetre dibuixar les corbes sigmoidals concentració–resposta per als diferents HHTs en els diferents enzims, mitjançant anàlisi de regressió no lineal usant el programa GraphPad Prism4. A partir d'aquestes corbes es va donar una estimació de l'IC<sub>50</sub> (concentració que inhibeix en un 50% l'activitat de l'enzim) (Figura 19), expressant els resultats com a mitjana ± error estàndard de la mitjana que es mostren a la Taula 4.

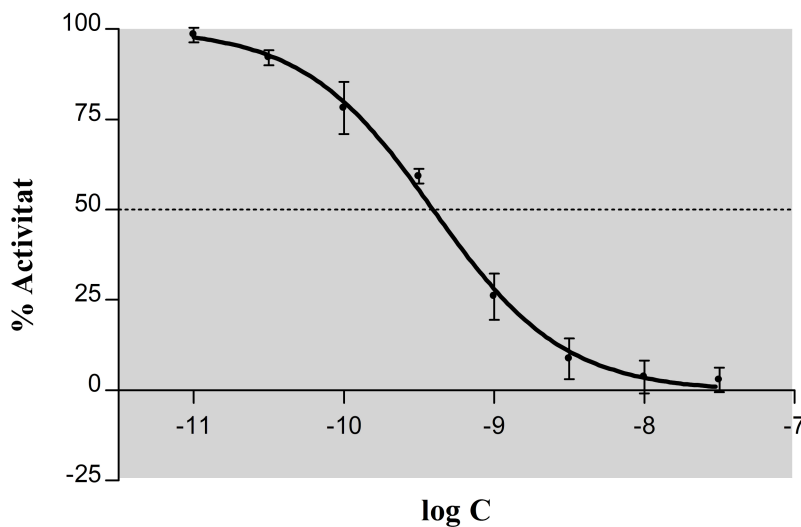
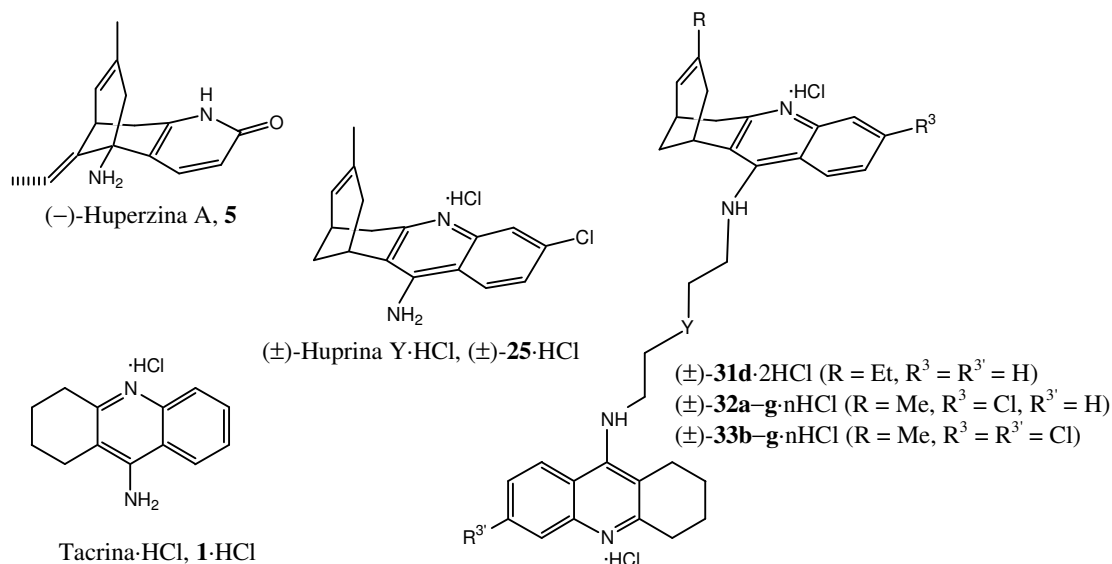


Figura 19. Corba concentració–efecte de (±)-**32c** en AChE bovina (GraphPad Prism4). Abscisses: logaritme de la concentració. Ordenades: % d'activitat de l'enzim. L'IC<sub>50</sub> de (±)-**32c** es calcula com la concentració que inhibeix en un 50% l'activitat de l'AChE bovina (IC<sub>50</sub> = 0,48 nM en aquest cas).



	<b>32a</b>	<b>32-33b</b>	<b>32-33c</b>	<b>31-33d</b>	<b>32-33e</b>	<b>32-33f</b>	<b>32-33g</b>
Y	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	CH <sub>2</sub> -N(Me)-CH <sub>2</sub>
n	2	2	2	2	2	2	3

Taula 4. Activitat inhibidora de les distintes colinesterases de la tacrina, (-)-huperzina A, (±)-huprina Y, i els heterodímers huprina-tacrina (±)-**31d**, (±)-**32a-g** i (±)-**33b-g**.<sup>a</sup>

Compost	IC <sub>50</sub> (nM)			
	AChE bovina		AChE humana	BChE humana
	0-min incub	45-min incub		
(±)- <b>31d</b> ·2HCl	2,19 ± 0,22	1,67 ± 0,16	0,82 ± 0,09	5,55 ± 0,20
(±)- <b>32a</b> ·2HCl	0,38 ± 0,01	<i>d</i>	0,51 ± 0,03	9,32 ± 0,65
(±)- <b>32b</b> ·2HCl	0,40 ± 0,04	0,27 ± 0,02	0,50 ± 0,01	7,69 ± 0,38
(±)- <b>32c</b> ·2HCl	0,48 ± 0,05	0,36 ± 0,07	0,34 ± 0,02	6,70 ± 0,20
(±)- <b>32d</b> ·2HCl	1,26 ± 0,13	0,65 ± 0,06 <sup>b</sup>	0,33 ± 0,01	4,74 ± 0,09
(±)- <b>32e</b> ·2HCl	<i>d</i>	<i>d</i>	<i>d</i>	<i>d</i>
(±)- <b>32f</b> ·2HCl	7,29 ± 0,82	<i>d</i>	1,19 ± 0,13	10,2 ± 0,7
(±)- <b>32g</b> ·3HCl	0,33 ± 0,01	0,26 ± 0,02 <sup>b</sup>	0,32 ± 0,02	16,4 ± 0,9
(±)- <b>33b</b> ·2HCl	1,06 ± 0,09	0,80 ± 0,01	0,45 ± 0,06	14,0 ± 0,4
(±)- <b>33c</b> ·2HCl	1,97 ± 0,28	1,60 ± 0,09	0,33 ± 0,04	7,38 ± 0,29
(±)- <b>33d</b> ·2HCl	2,09 ± 0,11	1,31 ± 0,12 <sup>c</sup>	0,40 ± 0,03	7,80 ± 0,07
(±)- <b>33e</b> ·2HCl	<i>d</i>	<i>d</i>	<i>d</i>	<i>d</i>
(±)- <b>33f</b> ·2HCl	12,3 ± 2,1	<i>d</i>	1,27 ± 0,12	35,5 ± 6,0
(±)- <b>33g</b> ·3HCl	0,54 ± 0,03	0,44 ± 0,03	0,29 ± 0,01	31,1 ± 0,10
tacrina·HCl	130 ± 10	<i>d</i>	205 ± 18	43,9 ± 17
(-)-huperzina A	74,0 ± 5,5	<i>d</i>	260 ± 18	> 10000
(±)-huprina Y·HCl	4,23 ± 0,86	<i>d</i>	0,78 ± 0,02	236 ± 44

<sup>a</sup> Els valors estan expressats com a mitjana ± error estàndard de la mitjana d'almenys quatre experiments. IC<sub>50</sub> és la concentració que inhibeix en un 50% l'activitat de l'AChE (d'eritròcits bovins o humans) o la BChE (de sèrum humà). <sup>b</sup> P < 0,05. <sup>c</sup> P < 0,01 a 0-min d'incubació (test *t*-Student). <sup>d</sup> No determinat.

Tots els HHTs sintetitzats han mostrat ser clarament més actius com a inhibidors de l'AChE bovina que els models tacrina (d'11 a 394 cops més potents), (-)-huperzina A (de 6 a 224 cops més potents), i tots excepte ( $\pm$ )-**32f** i ( $\pm$ )-**33f** també més actius que la ( $\pm$ )-huprina Y (fins a 13 cops més potents) (Taula 4). Els heterodímers **32**, que presenten una subunitat de tacrina no substituïda, són clarament inhibidors més potents de l'AChE bovina que no pas els compostos **33**, que contenen una unitat de tacrina 6-clorosubstituïda, mentre que la llargària del *linker* per a una activitat inhibidora òptima de l'AChE bovina és l'equivalent a cinc o sis metilens. Cal destacar que quan la llargària del *linker* passa de 8 a 10 metilens hi ha una notable disminució de potència inhibidòria. L'heterodímer ( $\pm$ )-**32g** és el compost més actiu probablement degut a la combinació del millor patró de substitució en la unitat de tacrina, a la llargària de cadena adient, i especialment a la possibilitat d'interacció del grup amino protonat del *linker* amb els residus aromàtics de la gorja catalítica de l'AChE. Els compostos ( $\pm$ )-**32f** i ( $\pm$ )-**33f** juntament amb el **31d** són els menys actius, fet que deu ser principalment degut a una longitud de cadena inadequada, especialment en els dos primers, i a l'absència del substituent 3-cloro en la subunitat d'huprina en l'últim. D'altra banda, l'activitat inhibidora de l'AChE bovina dels HHTs es veu poc afectada per la incubació de l'enzim amb l'inhibidor prèviament a l'addició del substrat, contràriament als resultats mostrats per algunes huprines que exhibeixen propietats de *tight-binding*.<sup>128</sup>

Tots aquests nous HHTs també són clarament més actius com a inhibidors de l'AChE humana que la tacrina (de 161 a 707 cops més potents), la (-)-huperzina A (de 205 a 897 cops més potents), i la ( $\pm$ )-huprina Y (d'1,6 a 2,7 cops més potents, amb les excepcions de ( $\pm$ )-**31d**, que és pràcticament equipotent, i de ( $\pm$ )-**32f** i ( $\pm$ )-**33f**, que són 1,5 vegades menys potents), exhibint pràcticament tots ells valors subnanomolars d'IC<sub>50</sub>. De la mateixa forma que les huprines, molts d'aquests heterodímers exhibeixen un augment de l'activitat inhibidora de l'AChE humana respecte la bovina (fins a 10 cops més potents). El patró de substitució en la unitat de tacrina sembla tenir poca influència en l'activitat inhibidora de l'AChE humana, mentre que la longitud de cadena òptima és l'equivalent a 7 o 8 metilens. La presència del grup amino protonable en el *linker* comporta un modest augment en l'activitat inhibidora de l'AChE humana.

A més a més, tots aquests nous HHTs són clarament inhibidors més potents de la BChE humana que la tacrina (d'1,2 a 9 cops més potents), la (-)-huperzina A (de més de 282 a més de 2110 cops més potents), i la ( $\pm$ )-huprina Y (de 7 a 50 cops més potents), exhibint valors d'IC<sub>50</sub> en el rang nanomolar baix. En aquest cas, la presència d'una unitat de tacrina no substituïda sembla conduir a una major activitat inhibidora de la BChE, mentre que la llargària òptima de cadena sembla ser l'equivalent a 7 o 8 metilens. La presència d'un grup amino protonable en el *linker* sembla produir un efecte negatiu en l'activitat inhibidora de la BChE, comportament que podria estar relacionat amb el fet que molts dels residus aromàtics de la gorja de l'AChE humana estan reemplaçats per residus alifàtics en la BChE humana.<sup>140</sup> Tot i que la major activitat inhibidora de l'AChE respecte la BChE dels primers homo- i heterodímers basats en tacrina va ser atribuïda inicialment a una manca de lloc perifèric en la BChE,<sup>85,87</sup> estudis recents de modelatge molecular han suggerit l'existència d'un lloc perifèric d'interacció també en la BChE humana en el qual el residu aromàtic Phe278 seria responsable d'interaccions  $\pi$ - $\pi$  amb sistemes aromàtics dels heterodímers basats en tacrina.<sup>140</sup> En realitat, la major activitat inhibidora de la BChE respecte a la tacrina que presenten la *bis(7)*-tacrina i alguns heterodímers basats en tacrina,<sup>140</sup> així com els HHTs preparats en la present Tesi Doctoral sembla validar aquesta hipòtesi.

Així doncs, complint amb el primer objectiu d'aquesta Tesi Doctoral, s'ha preparat una sèrie d'HHTs com a una nova classe d'inhibidors d'AChE de lloc d'unió dual, derivats formalment de la tacrina i la (-)-huperzina A per combinació de dues estratègies per augmentar l'afinitat per l'enzim (*binding* extès en el centre actiu de l'AChE i interacció simultània amb el lloc perifèric), la qual cosa resulta en una afinitat i potència inhibidòria extraordinàriament augmentades respecte als compostos model. La introducció d'un grup amino protonable en el *linker* comporta una encara més elevada afinitat inhibidòria de l'AChE humana i bovina, probablement degut a la interacció addicional amb la gorja de l'AChE com a tercer lloc de reconeixement. A més a més, els HHTs són potents inhibidors de la BChE humana, presentant valors d'IC<sub>50</sub> en el rang nanomolar baix, el que els fa més interessants com a potencials agents anti-Alzheimer (veure apartat 3.1.2 de la *Introducció*).



Queda pendent la determinació de l'efecte inhibidor dels HHTs sobre l'agregació del  $\beta$ A induïda per l'AChE, així com la seva capacitat per travessar la barrera hematoencefàlica i els seus efectes neuroprotectors, que juntament amb el perfil farmacològic combinat de potents inhibidors d'AChE i BChE convertirien aquests compostos en candidats a fàrmacs anti-Alzheimer molt prometedors. Cal destacar que aquest treball ha donat lloc a una publicació en la revista *Journal of Medicinal Chemistry*, en un número especial dedicat a la memòria del Dr. Paul A. J. Janssen.<sup>148</sup>

### 1.5. Preparació i avaluació farmacològica dels HHTs en forma enantiopura (7S,11S)-33c i (7R,11R)-33c.

Quan els compostos amb activitat biològica contenen centres estereogènics, normalment s'observen diferències apreciables d'activitat per a cadascun dels enantiòmers.<sup>149</sup> Aquest fet és lògic si es té en compte que les dianes biològiques d'aquests compostos en els éssers vius són majoritàriament quirals. Així, d'una manera implícita, ha quedat establert que l'orientació tridimensional dels grups funcionals dels fàrmacs és fonamental per a una correcta adaptació a la seva diana biològica.<sup>61</sup> Clàssicament, a l'enantiòmer més actiu se l'anomena eutòmer, i al menys actiu se l'anomena distòmer.

Tot i que gran part de les substàncies sintètiques quirals d'ús freqüent en medicina es preparen en forma de mescles racèmiques, la legislació farmacèutica internacional és cada cop més restrictiva respecte a l'ús de fàrmacs com a mescles racèmiques. Existeixen raons que fan imperatiu el desenvolupament d'un sol enantiòmer, des de les situacions més lleus en què el distòmer es comporta com un diluent inert en la mescla racèmica que ha de ser però eliminat de l'organisme, fins als casos més greus en què el distòmer no només no contribueix a l'activitat farmacològica desitjada sinó que presenta efectes nocius per a l'organisme. És per això que les empreses farmacèutiques que pretenen registrar un nou fàrmac com a mescla racèmica o enantiomèricament pur, han de realitzar els assajos farmacològics amb els enantiòmers per separat i conjuntament, amb la finalitat de justificar la seva equivalència o les seves diferències, segons el cas.<sup>61</sup> Així doncs, s'han desenvolupat diferents estratègies per a obtenir productes enantiomèricament purs, com la síntesi asimètrica, la resolució cinètica de mescles racèmiques, la resolució de mescles racèmiques a través de derivats diastereomèrics i la resolució cromatogràfica de mescles racèmiques utilitzant fases estacionàries quirals.

Tenint en compte que els HHTs contenen una unitat d'huprina, i coneixent que les huprines presenten una gran diferència d'activitat entre els dos enantiòmers, inicialment es va plantejar l'obtenció en forma enantiopura dels HHTs amb cadena oligometilènica de 7 carbonis (7S,11S)-**32c**, (7R,11R)-**32c**, (7S,11S)-**33c** i (7R,11R)-**33c** amb l'objectiu d'avaluar la seva activitat farmacològica, i determinar si existeixen

diferències d'activitat entre els enantiòmers, i completar així les relacions estructura-activitat d'aquesta nova família estructural. L'estudi de modelatge molecular de la interacció d'aquests HHTs enantiopurs amb *TcAChE* ens ajudaria a explicar les diferents activitats observades i ens proveiria d'una informació clau per a un posterior disseny racional d'una nova generació d'HHTs amb activitat optimitzada.

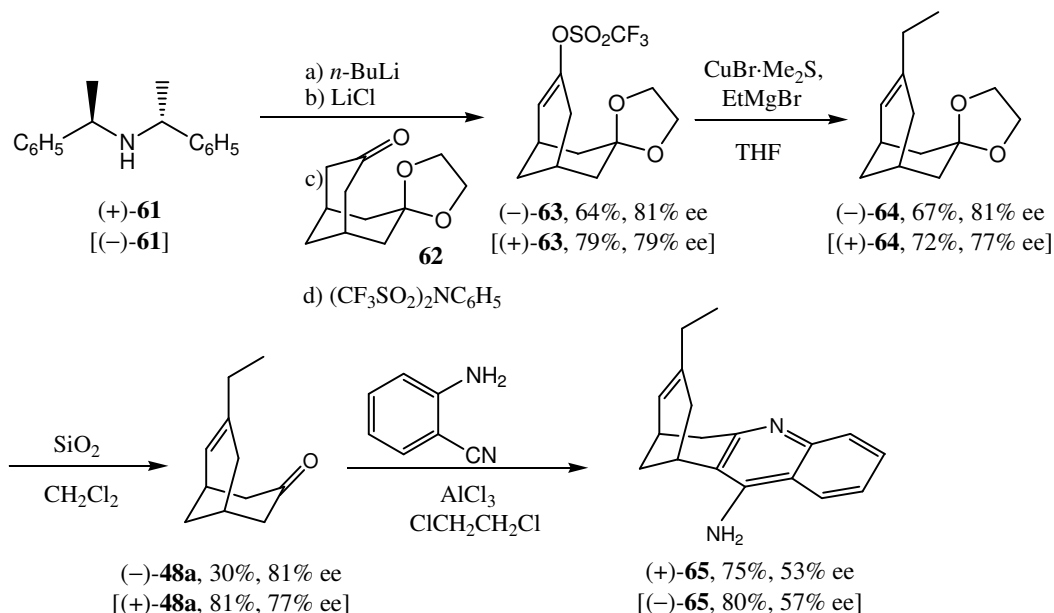
### ***1.5.1. Antecedents sobre la preparació d'huprines en forma enantiopura en el nostre grup de recerca.***

La naturalesa quiral de les huprines i la interessant activitat antiacetilcolinesteràsica mostrada per la majoria d'elles, va fer que el nostre grup de recerca abordés la preparació dels enantiòmers d'algunes de les huprines que havien presentat major activitat biològica, amb l'objectiu de determinar si existien diferències d'activitat entre ells.

Entre diferents metodologies assajades per a la preparació d'huprines en forma enantiopura que incloïen intents de síntesi de les enones precursors per fragmentacions enantioselectives de mesilats de 3-alkil-2-oxa-1-adamantil, o per resolució cinètica d'enones racèmiques mitjançant dihidroxilació asimètrica de Sharpless o epoxidació asimètrica de Jacobsen, o la resolució d'huprines racèmiques mitjançant cristal·lització de sals diastereomèriques derivades d'àcids quirals enantiopurs, únicament una metodologia basada en una síntesi asimètrica de les enones precursors i una altra basada en una resolució cromatogràfica d'huprines racèmiques van permetre assolir exitosament l'objectiu plantejat.

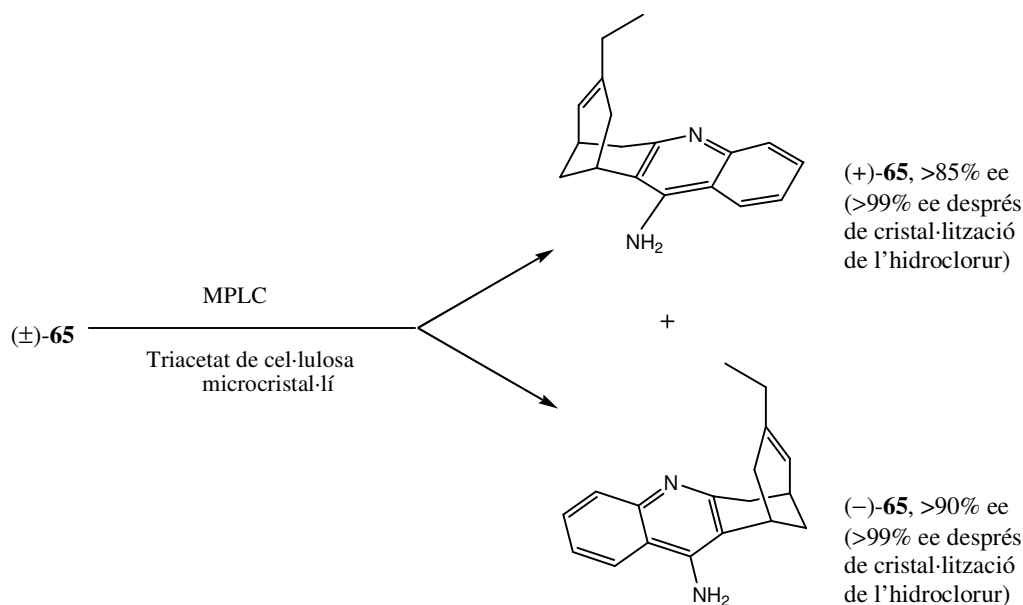
La primera d'aquestes metodologies implicava la desprotonació enantioselectiva de la cetona proquiral **62** amb l'amidur quiral enantiopur derivat de l'amina (+)-**61** o (-)-**61**, seguit de tractament de l'enolat enantioenriquit amb *N*-feniltriflimida, reacció del triflat d'enol resultant amb dietilcuprat de bromomagnesi, generat *in situ* a partir d'EtMgBr i el complex CuBr·Me<sub>2</sub>S, i hidròlisi final del grup acetal amb gel de sílice en el si de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Esquema 14). D'aquesta manera es van poder obtenir les enones (-)-**48a** i (+)-**48a** amb rendiments globals acceptables i bons excessos enantiomèrics (81% i

77% ee, respectivament). La posterior condensació de (+)-**48a** i (-)-**48a** amb 2-aminobenzonitril en presència d'AlCl<sub>3</sub> en el si d'1,2-dicloroetà a reflux va conduir amb bons rendiments a les huprines (-)-**65** i (+)-**65**, respectivament, tot i que amb excessos enantiomèrics menors que els de les enones de partida (Esquema 14). Mitjançant cristal·litzacions successives dels hidroclofur de (-)-**65** i (+)-**65** es van poder obtenir aquests compostos amb excessos enantiomèrics superiors al 99%.<sup>127</sup>



Esquema 14.

Tanmateix, la metodologia d'elecció per a l'accés a les huprines en forma enantiopura implicava la resolució cromatogràfica a escala preparativa de les corresponents mesclades racèmiques (com per exemple (±)-**65** a l'Esquema 15) per cromatografia líquida de pressió mitjana (MPLC) utilitzant triacetat de cel·lulosa microcristal·lí com a fase estacionària quiral.<sup>124,127</sup> La posterior purificació per cristal·lització de l'hidroclofur de cada enantiòmer permetia augmentar encara més els seus excessos enantiomèrics.



Esquema 15.

A través d'aquesta metodologia es van resoldre fins a un total de 7 de les huprines que havien resultat més potents com a mescles racèmiques.

Com ja ha estat comentat a l'apartat *Introducció*, l'avaluació farmacològica de totes les huprines enantiopures obtingudes va mostrar que en tots els casos, l'enantiòmer levorotatori (amb configuració (7*S*,11*S*), com es va poder determinar per difracció de raigs-X de l'*o*-iodobenzoat d'una d'aquestes huprines)<sup>127</sup> era el més actiu (eutòmer).

### 1.5.2. Intents de resolució cromatogràfica de (±)-**33c** per MPLC, utilitzant triacetat de cel·lulosa microcristal·lí com a fase estacionària quiral.

Abans d'afrontar la resolució cromatogràfica a escala preparativa de (±)-**33c** per MPLC quiral, es va posar a punt la metodologia analítica d'HPLC que havia de permetre posteriorment determinar l'eficiència de la resolució preparativa. L'estudi analític es va dur a terme amb els HHTs (±)-**32c** i (±)-**33c** en un cromatògraf líquid *Waters model 600*, proveït amb un detector de  $\lambda$  variable *Waters model 486*, i usant una

columna *Chiralcel OD-H®* que contenia tris(3,5-dimetilfenilcarbammat) de cel·lulosa com a fase estacionària quiral.

Sortosament, es van trobar dues condicions de separació adients per al control analític dels HHTs amb cadena oligometilènica de 7 carbonis, ( $\pm$ )-**32c** i ( $\pm$ )-**33c**, unes condicions que impliquen l'ús d'una barreja d'hexà/EtOH/Et<sub>2</sub>NH (90:10:0,1) com a eluent, un flux de 0,2 mL/min i  $\lambda = 254$  nm (condicions A) (Figura 20, Taula 5); i unes condicions que impliquen l'ús d'una barreja d'hexà/EtOH/MeOH/Et<sub>2</sub>NH (90:5:5:0,1) com a eluent, un flux de 0,2 mL/min i  $\lambda = 254$  nm (condicions B) (Figura 21, Taula 5).

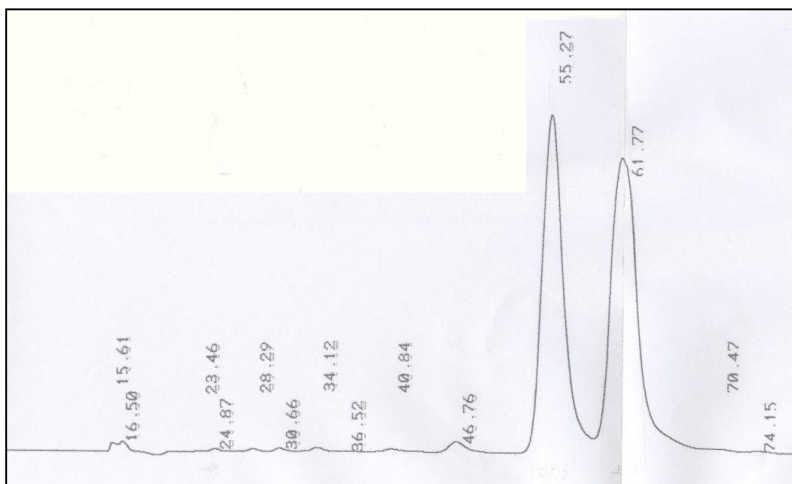


Figura 20.  
Cromatograma de  
( $\pm$ )-**32c** en les  
condicions A.

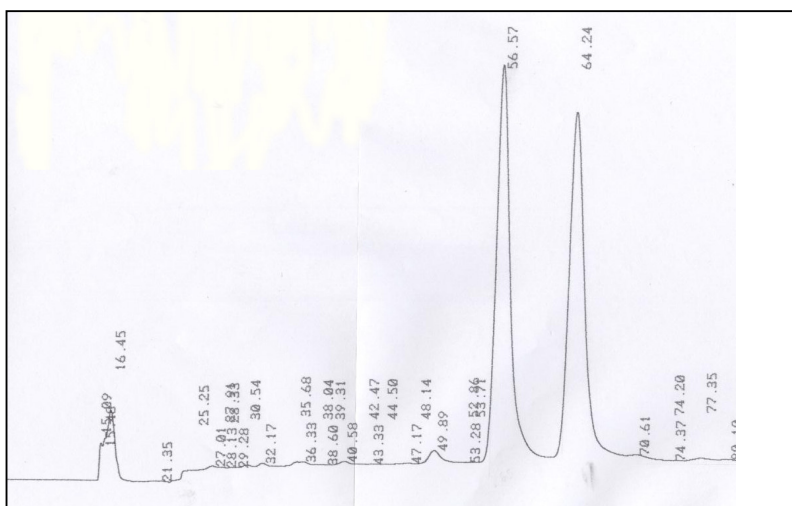


Figura 21.  
Cromatograma de  
( $\pm$ )-**32c** en les  
condicions B.

Taula 5. Paràmetres cromatogràfics de (±)-**32c** i (±)-**33c** en HPLC *Waters model 600*, amb columna *Chiralcel OD-H* com a fase estacionària quiral, en condicions A i B.

		Enantiòmer 1		Enantiòmer 2		$\alpha$	$R_s$
		t.r. (min)	$K'_1$	t.r. (min)	$K'_2$		
Condicions A	(±)- <b>32c</b>	55,27	2,54	61,77	2,96	1,16	6,7
	(±)- <b>33c</b>	41,85	1,67	46,23	1,95	1,17	5,7
Condicions B	(±)- <b>32c</b>	56,57	2,65	64,24	3,14	1,19	11,0
	(±)- <b>33c</b>	44,26	1,80	49,73	2,14	1,19	9,9

Enantiòmer 1: primer enantiòmer eluït. Enantiòmer 2: segon enantiòmer eluït. t.r.: temps de retenció del producte (expressat en minuts).  $K'$ : factor de capacitat.  $\alpha$ : factor de selectivitat.  $R_s$ : resolució.

Posteriorment, es va procedir a l'intent de resolució a escala preparativa de la mescla racèmica (±)-**33c** en l'equip de MPLC quiral de què disposàvem al laboratori, amb el qual s'havia dut a terme la resolució cromatogràfica de les huprines, i que contenia com a fase estacionària quiral triacetat de cel·lulosa microcristal·lí, en comptes del tris(3,5-dimetilfenilcarbammat) de cel·lulosa present a la columna *Chiralcel OD-H* de l'aparell d'HPLC.

Malauradament, els intents de separació de (±)-**33c** en les mateixes condicions de separació que les descrites per a la (±)-huprina Y, (±)-**25**,<sup>125,127</sup> que és precisament la subunitat constituent on resideix la quiralitat d'aquests HHTs, van resultar infructuosos (Taula 6, entrada 1). De la mateixa manera, intents addicionals amb altres condicions d'elució també van resultar ineficaços, recuperant-se en tots els casos (±)-**33c** com a mescla racèmica (Taula 6, entrades 2–4).

Taula 6. Intents de resolució cromatogràfica de (±)-**33c** per MPLC quiral.

	Eluent	Flux
1	EtOH 96%	2 mL/min
2	Hexà / EtOH 96% 75:25	2 mL/min
3	Hexà / EtOH 96% 50:50	1 mL/min
4	Hexà / EtOH 96% / MeOH 50:25:25	1 mL/min

Aquest fet no resulta pas sorprenent, si es té en compte la gran diferència estructural i de propietats fisicoquímiques existent entre les huprines i els HHTs.

### ***1.5.3. Resolució cromatogràfica de ( $\pm$ )-33c per HPLC, utilitzant dimetilfenilcarbamat d'amilosa com a fase estacionària quiral.***

El fet que els enantiòmers dels HHTs ( $\pm$ )-32c i ( $\pm$ )-33c s'haguessin pogut separar per HPLC a escala analítica usant tris(3,5-dimetilfenilcarbamat) de cel·lulosa com a fase estacionària quiral, ens va suggerir que l'ús d'una columna de similars característiques a escala preparativa ens podria proporcionar de forma satisfactòria els enantiòmers d'aquests HHTs.

Amb aquest propòsit, i davant la manca d'una columna de separació a escala preparativa de similars característiques al nostre laboratori, es va establir una col·laboració amb la Unitat de Separació d'Enantiòmers (USE) de l'equip de recerca de la Dra. Cristina Minguillón del Parc Científic de Barcelona, una unitat especialitzada en la separació d'enantiòmers a través de tècniques cromatogràfiques, així com en la preparació i avaluació de fases estacionàries quirals per a cromatografia líquida.

Primerament, la doctoranda Eva Pérez, de la USE, va procedir a la preparació d'una columna d'HPLC quiral preparativa formada per 3,5-dimetilfenilcarbamat d'amilosa, una fase estacionària de composició similar al tris(3,5-dimetilfenilcarbamat) de cel·lulosa present al nostre cromatògraf d'HPLC, i que s'havia mostrat efectiva en la separació dels enantiòmers de ( $\pm$ )-32c i ( $\pm$ )-33c a escala analítica.

Paral·lelament, es va realitzar un estudi analític control mitjançant un cromatògraf líquid *HP1100 Agilent Technologies*, usant una columna *Chiralpak® IA* que conté 3,5-dimetilfenilcarbamat d'amilosa com a fase estacionària quiral. Així, es van trobar les condicions de separació adients per al control analític de l'HHT ( $\pm$ )-33c, que impliquen l'ús d'una barreja d'acetonitril/Et<sub>2</sub>NH (100:0,2) com a eluent, un flux d'1 mL/min i  $\lambda = 254$  nm (condicions C) (Figura 22, Taula 7).



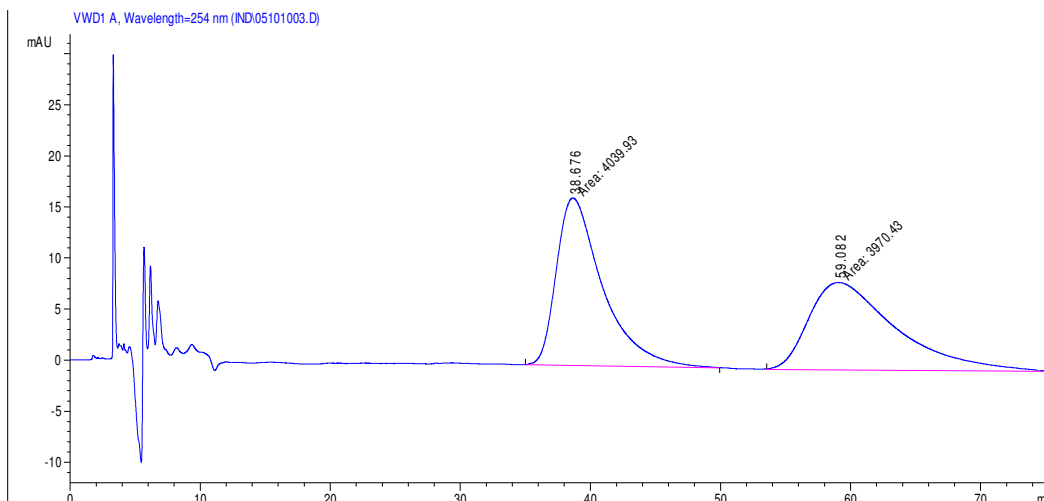


Figura 22. Cromatograma de (±)-**33c** en les condicions C.

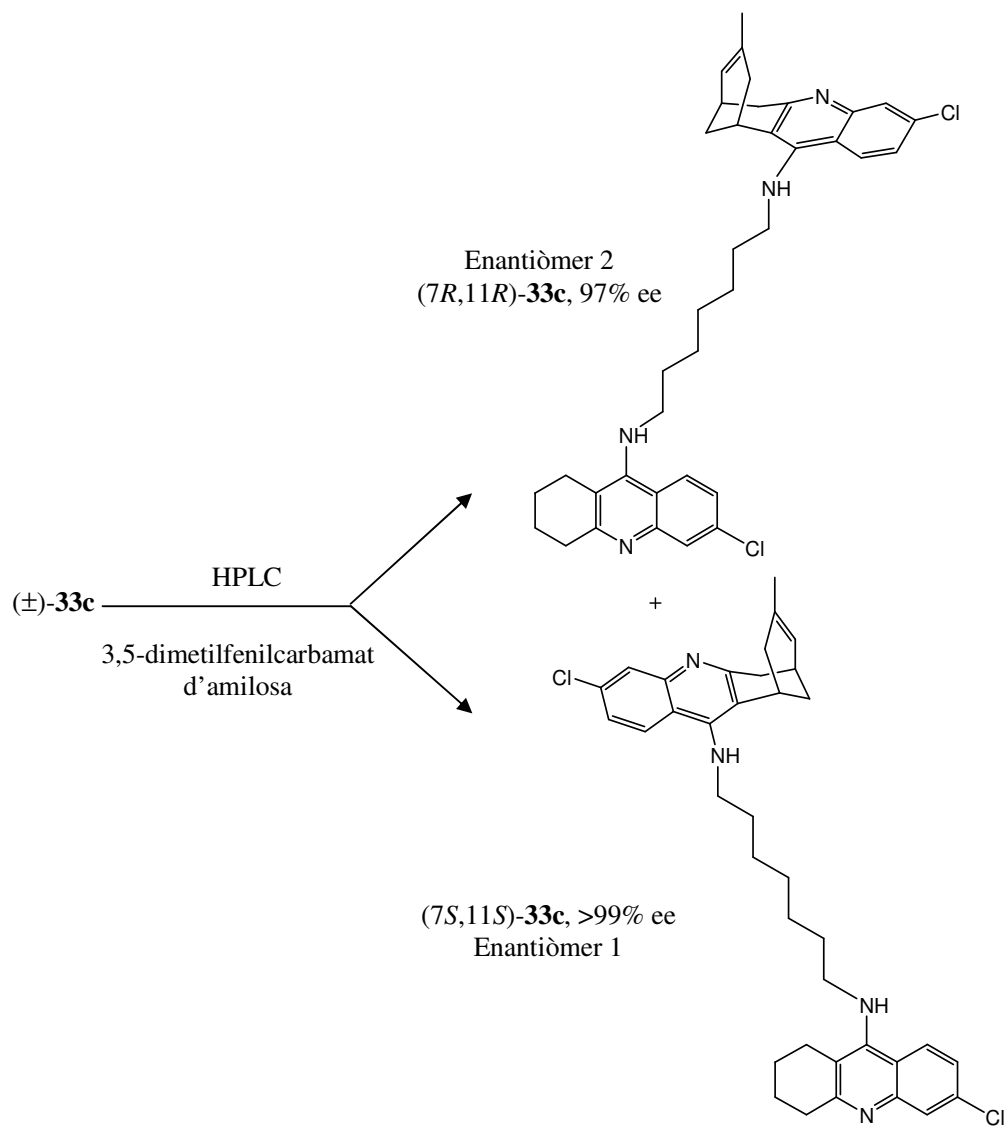
Taula 7. Paràmetres cromatogràfics de (±)-**33c** en HPLC *HP1100 Agilent Technologies*, amb columna *Chiralpak® IA* com a fase estacionària quiral, en les condicions C.

	Enantiòmer 1		Enantiòmer 2		$\alpha$	$R_s$
	t.r. (min)	$K'_1$	t.r. (min)	$K'_2$		
(±)- <b>33c</b>	38,68	9,87	59,08	15,60	1,58	10,0

Enantiòmer 1: primer enantiòmer eluït. Enantiòmer 2: segon enantiòmer eluït. t.r.: temps de retenció del producte (expressat en minuts).  $K'$ : factor de capacitat.  $\alpha$ : factor de selectivitat.  $R_s$ : resolució.

Un cop es disposava de les condicions adients per a la separació dels enantiòmers de l'HHT a escala analítica amb 3,5-dimetilfenilcarbamat d'amilosa com a fase estacionària quiral, la USE va abordar la seva separació a escala preparativa utilitzant la mateixa fase estacionària. Sortosament, els enantiòmers de (±)-**33c** es van separar de forma eficient utilitzant un equip d'HPLC *HP1100 Agilent Technologies*, equipat amb una columna de 3,5-dimetilfenilcarbamat d'amilosa (250 mm × 20 mm). Així, utilitzant una mescla d'acetonitril/ $\text{Et}_2\text{NH}$  (100:0,2) com a eluent, un flux de 10 mL/min i  $\lambda = 254$  nm, es van obtenir els productes enantiopurs (enantiòmer 1)-**33c** i (enantiòmer 2)-**33c**, (Esquema 16). La posterior anàlisi de la puresa enantiomèrica

mitjançant HPLC quiral en les condicions C descrites anteriorment, va permetre mesurar els seus excessos enantiomèrics (Figures 23 i 24).



Esquema 16.

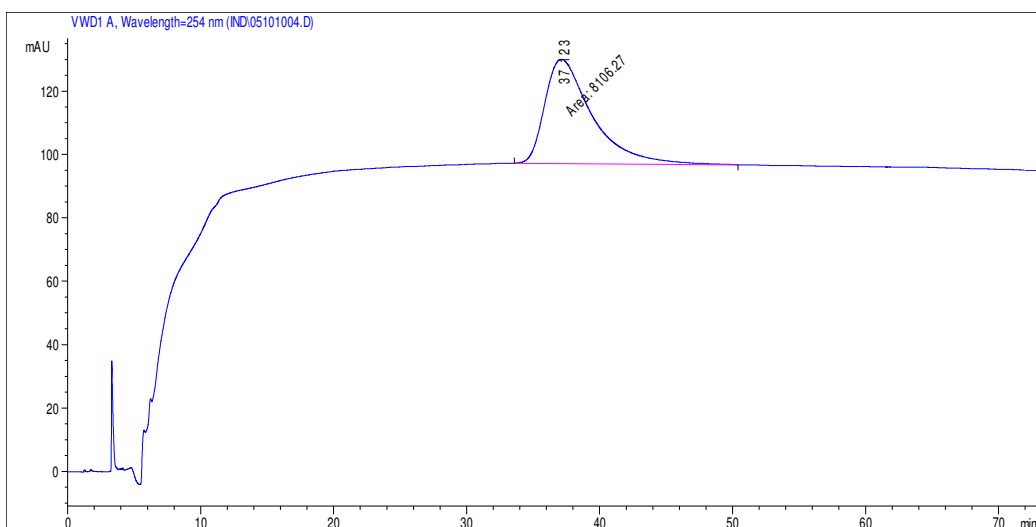


Figura 23. Cromatograma d'anàlisi de la puresa enantiomèrica d'(enantiòmer 1)-**33c** en HPLC *HP1100 Agilent Technologies*, amb columna *Chiralpak® IA* com a fase estacionària quiral, en les condicions C.

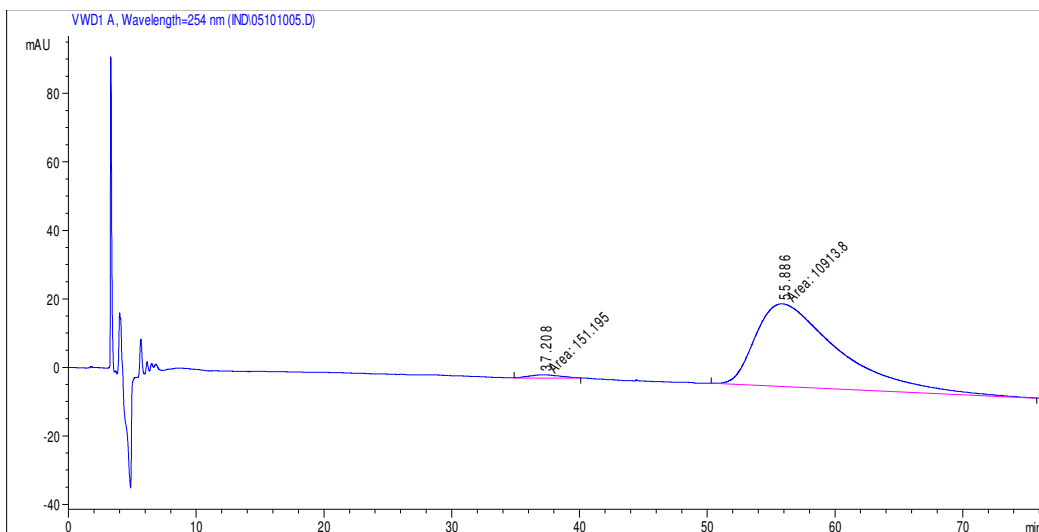
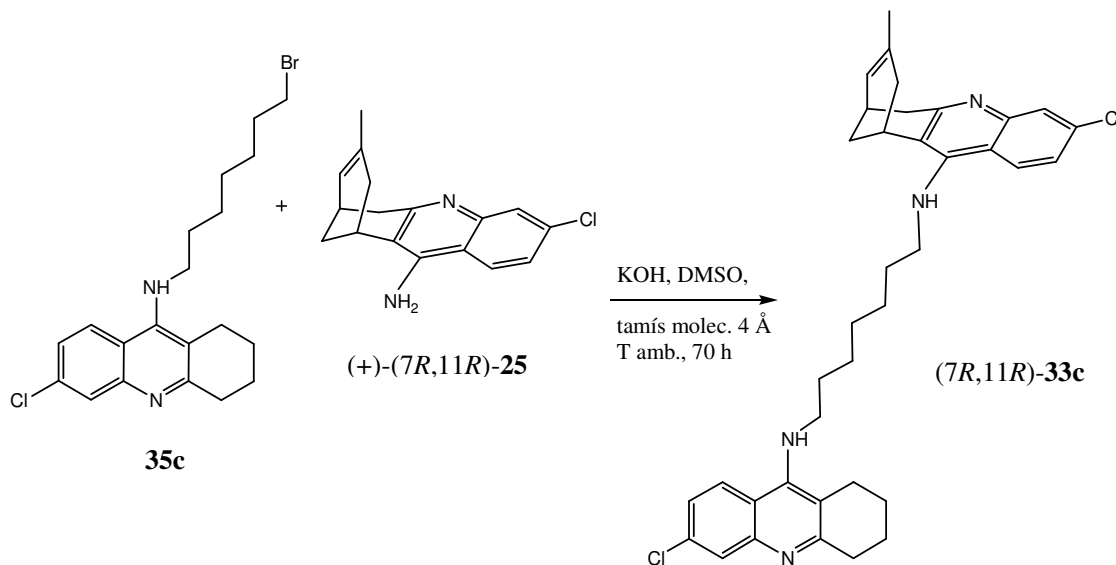


Figura 24. Cromatogrames d'anàlisi de la puresa enantiomèrica d'(enantiòmer 2)-**33c** en HPLC *HP1100 Agilent Technologies*, amb columna *Chiralpak® IA* com a fase estacionària quiral, en les condicions C.

Cal comentar que aquests compostos van ser obtinguts en molt poca quantitat (4-5 mg), fet que va impedir la seva caracterització a través d'anàlisi elemental. Així doncs, es va utilitzar els seus cromatogrames d'HPLC com a únic criteri de puresa.

Mentrestant, amb l'objectiu de conèixer la configuració absoluta de cada enantiòmer de **33c**, i disposant al laboratori de quantitats significatives de la huprina Y enantiopura (*7R,11R*)-(+)-**25** i de la bromoalquiltacrina **35c** (preparada dintre del Màster Experimental de Carles Galdeano), es va dur a terme la síntesi asimètrica de l'HHT (*7R,11R*)-**33c** en les condicions posades a punt en aquesta Tesi Doctoral per a la síntesi dels productes racèmics (29% de rendiment, Esquema 17).



Esquema 17.

La posterior anàlisi mitjançant HPLC *HP1100 Agilent Tecnologies*, amb columna *Chiralpak® IA* com a fase estacionària quiral, en les condicions C descrites anteriorment, de l'HHT enantiopur obtingut (*7R,11R*)-**33c** en una injecció mixta en proporció 1:1 amb el racèmic ( $\pm$ )-**33c**, va permetre observar un notable augment de l'àrea corresponent a l'enantiòmer 2. D'aquesta manera, es va poder assignar inequívocament la configuració absoluta de l'(enantiòmer 2)-**33c** com a (*7R,11R*)-**33c**, i de retruc, la configuració absoluta de l'(enantiòmer 1)-**33c** com a (*7S,11S*)-**33c** (Esquema 16).

Queda pendent la resolució cromatogràfica de ( $\pm$ )-**32c** per HPLC quiral, així com la síntesi asimètrica d'un dels seus enantiòmers per tal de poder identificar

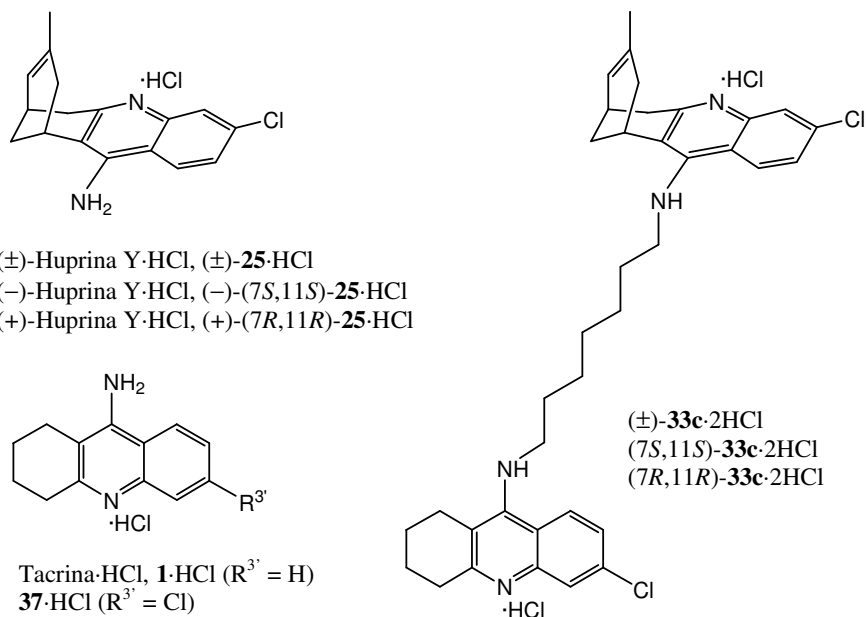
inequívocament els dos enantiòmers separats abans de procedir a la seva avaluació farmacològica.

#### 1.5.4. Avaluació farmacològica de (7*S*,11*S*)-**33c** i (7*R*,11*R*)-**33c**.

Amb el propòsit de determinar si existien diferències d'activitat entre els enantiòmers de l'HHT ( $\pm$ )-**33c**, i completar així les relacions estructura-activitat d'aquesta família estructural, vaig avaluar l'activitat inhibidora dels HHTs enantiopurs (7*S*,11*S*)-**33c** i (7*R*,11*R*)-**33c** preparats per HPLC quiral, mitjançant el mètode d'Ellman i col·laboradors,<sup>147</sup> en AChE d'eritròcits humans i bovins, i en BChE de sèrum humà, sota la supervisió del Dr. Albert Badia i la Dra. Maria Victòria Clos del Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona.

De la mateixa manera que en el cas de les huprines, l'HHT (7*S*,11*S*)-**33c**, que conté la subunitat de la (-)-huprina Y eutòmera, ha demostrat ser més actiu com a inhibidor de l'AChE bovina que el producte racèmic, ( $\pm$ )-**33c** (2 cops més potent) i el seu enantiòmer (7*R*,11*R*)-**33c**, que conté la subunitat distòmera de la (+)-huprina Y (3 cops més potent) (Taula 8). La diferència d'activitat entre ambdós enantiòmers és molt baixa, si es compara amb les dades d'activitat inhibidora de l'AChE bovina descrites per a les huprines Y enantiopures, (-)-**25** i (+)-**25**, on l'eutòmer (-)-**25** mostra una gran diferència d'activitat respecte el distòmer (+)-**25** (31 cops més potent). Aquest comportament podria explicar-se tenint en compte que la subunitat de clorotacrina que forma part d'aquests HHTs també presenta una elevada afinitat envers el centre actiu de l'AChE bovina ( $IC_{50} = 5,73$  nM), major que la de la huprina distòmera (+)-**25**, però menor que la de la huprina eutòmera (-)-**25**, fet que podria conduir a una possible inversió dels llocs d'unió de les dues subunitats de l'heterodímer en el cas de l'HHT que conté la unitat distòmera d'huprina, de manera que la part de clorotacrina interaccionés amb més afinitat amb el centre actiu de l'enzim, mentre que la subunitat d'huprina restaria situada al lloc perifèric de l'enzim.

La poca diferència d'activitat entre ambdós enantiòmers de **33c** també és observable en el cas de l'AChE humana (Taula 8). Així, (7*S*,11*S*)-**33c** també es mostra més actiu que el seu enantiòmer (7*R*,11*R*)-**33c** com a inhibidor de l'AChE humana (2,4 cops més potent). De la mateixa forma que els HHTs racèmics i la majoria d'huprines, (7*S*,11*S*)-**33c** i (7*R*,11*R*)-**33c** també exhibeixen un augment de l'activitat inhibidora de l'AChE humana respecte la bovina (1,4 i 1,7 cops més potents, respectivament).



Taula 8. Activitat inhibidora de les distintes colinesterases de la tacrina, 6-clorotacrina, (±)-huprina Y, (+)-huprina Y, (-)-huprina Y, heterodímer huprina-tacrina (±)-**33c** i els seus enantiòmers.<sup>a</sup>

Compost	IC <sub>50</sub> (nM)		
	AChE bovina	AChE humana	BChE humana
(7 <i>S</i> ,11 <i>S</i> )- <b>33c</b> ·2HCl	0,96 ± 0,07	0,68 ± 0,01	44,5 ± 0,2
(7 <i>R</i> ,11 <i>R</i> )- <b>33c</b> ·2HCl	2,91 ± 0,19	1,66 ± 0,29	5,31 ± 0,15
(±)- <b>33c</b> ·2HCl	1,97 ± 0,28	0,33 ± 0,04	7,38 ± 0,29
(-)-huprina Y·HCl	1,15 ± 0,11	0,32 ± 0,10	247 ± 18
(+)-huprina Y·HCl	36,1 ± 3,6	123 ± 18	153 ± 31
(±)-huprina Y·HCl	4,23 ± 0,86	0,78 ± 0,02	236 ± 44
<b>37</b> ·HCl	5,73 ± 0,44	8,32 ± 0,75	916 ± 19
tacrina·HCl	130 ± 10	205 ± 18	43,9 ± 17

<sup>a</sup> Els valors estan expressats com a mitjana ± error estàndard de la mitjana d'almenys quatre experiments. IC<sub>50</sub> és la concentració que inhibeix en un 50% l'activitat de l'AChE (d'eritrocits bovins o humans) o la BChE (de sèrum humà).

Sorprenentment, els valors d'IC<sub>50</sub> d'aquests HHTs enantiopurs en AChE humana van resultar més alts que el valor corresponent al racèmic (±)-**33c**. Tot i l'aparent contradicció, aquest fet podria explicar-se pel diferent tractament experimental que han rebut els productes enantiopurs en comparació amb els HHTs racèmics. Mentre que la totalitat dels HHTs racèmics sintetitzats en el primer capítol de la present Tesi Doctoral han estat caracteritzats i desats en forma de tri- o dihidroclorurs, els HHTs enantiopurs (7*S*,11*S*)-**33c** i (7*R*,11*R*)-**33c**, obtinguts per HPLC quiral en forma de base, no van ser

transformats immediatament en el corresponent dihidroclorur, sinó que es van acidificar *in situ* amb dissolució aquosa d'HCl, de cara a augmentar la seva solubilitat en la dissolució aquosa mare que es va preparar en el moment de realitzar els assajos farmacològics. La disminució de l'activitat inhibidora de l'AChE humana mostrada pels enantiòmers de **33c** en relació al producte racèmic podria explicar-se en base a una degradació parcial dels productes enantiopurs per oxidació des que es van eluir de la columna d'HPLC fins que es van fer els assajos farmacològics o bé a alguna errada experimental durant la preparació dels dihidroclorurs en començar l'avaluació farmacològica.

Ambdós enantiòmers presenten una diferència notable d'activitat envers la BChE humana. Així, de forma contrària a l'observat per a l'AChE bovina i humana, (7*S*,11*S*)-**33c** es mostra menys actiu que (7*R*,11*R*)-**33c** com a inhibidor de la BChE humana (8,4 cops menys actiu) (Taula 8).

En l'actualitat, el nostre grup de recerca està treballant en l'obtenció de quantitats una mica més grans dels HHTs (7*S*,11*S*)-**32c**, (7*S*,11*S*)-**33c**, (7*R*,11*R*)-**32c** i (7*R*,11*R*)-**33c**, mitjançant síntesi asimètrica a partir de les huprines enantiopures (-)-(7*S*,11*S*)-**25** i (+)-(7*R*,11*R*)-**25**. La realització dels assajos farmacològics *in vitro* dels dihidroclorurs d'aquests HHTs permetrà completar totalment les relacions estructura-activitat d'aquesta família d'heterodímers basats en huprina. A més a més, en un futur pròxim, el grup de recerca del Prof. Dr. F. Javier Luque del Departament de Físico-química de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona durà a terme el modelatge molecular de la interacció dels HHTs enantiopurs (7*S*,11*S*)-**32c**, (7*S*,11*S*)-**33c**, (7*R*,11*R*)-**32c** i (7*R*,11*R*)-**33c** amb l'enzim AChE, amb l'objectiu d'aclarir la possible inversió dels llocs d'unió de les dues subunitats de l'heterodímer proposat per al cas dels HHTs que contenen la unitat distòmera d'huprina, així com de justificar l'extraordinària afinitat i potència inhibidora envers l'AChE que han demostrat els HHTs sintetitzats a la present Tesi Doctoral.





## **2. Disseny, síntesi, avaluació farmacològica i modelatge molecular d'heterodímers donepezil–tacrina (HDTs) com a inhibidors de lloc d'unió dual de l'AChE.**

Un altre objectiu plantejat a la present Tesi Doctoral implicava el desenvolupament d'una nova classe d'inhibidors d'AChE de lloc d'unió dual que continguessin una unitat de tacrina per a la interacció amb el lloc actiu de l'enzim i un fragment del donepezil per a la interacció amb el lloc perifèric i amb la gorja catalítica de l'AChE. Aquests heterodímers donepezil–tacrina (HDTs) d'estructura general **II** (Figura 16) van ser dissenyats a partir del coneixement de la disposició tant de la tacrina com del donepezil en el si de l'AChE. Les interaccions corresponents a la tacrina amb el lloc actiu de l'enzim AChE ja han estat comentades anteriorment (Figura 2). En aquest capítol es descriurà en primer lloc l'orientació del donepezil al llarg de la gorja catalítica de l'enzim.

A més a més, no es pot escatir el disseny d'aquests híbrids de donepezil i tacrina sense considerar els antecedents existents a la bibliografia sobre derivats de donepezil.

### **2.1. El donepezil i els seus derivats *N*-benzilpiperidínics com a primers AChEIs de lloc d'unió dual.**

El donepezil (**2**, Figures 3 i 25), és l'únic inhibidor de l'AChE de lloc d'unió dual comercialitzat per al tractament de la MA. Interessantment, el donepezil no va ser inicialment dissenyat amb aquest propòsit, sinó que va emergir en el transcurs d'un programa iniciat el 1983 per l'empresa farmacèutica japonesa Eisai Co., dirigit a la síntesi de nous agents anti-esclerosi arterial.<sup>68</sup> Així, el donepezil és membre d'una extensa família de compostos *N*-benzilpiperidínics inhibidors de l'AChE desenvolupats per Eisai Co.<sup>150</sup> en base a estudis QSAR,<sup>151,152</sup> previs a l'elucidació de l'estructura tridimensional de TcAChE.<sup>62</sup>

La posterior resolució de l'estructura cristal·lina tridimensional del complex TcAChE–donepezil<sup>153</sup> va mostrar que la molècula de donepezil ocupa la totalitat de l'extensió de la gorja catalítica de l'enzim, actuant com a un autèntic lligand de lloc d'unió dual. Així, al fons de la cavitat, l'anell aromàtic del grup benzil interacciona,

mitjançant empaquetament paral·lel  $\pi$ - $\pi$  ( $\pi$ - $\pi$  *stacking*), amb l'anell indòlic de triptòfan 84 del subloc aniónic del centre actiu de l'AChE de la mateixa forma que ho fa la tacrina; mentre que a l'entrada de la gorja, l'anell d'indanona estableix interaccions de tipus  $\pi$ - $\pi$  *stacking* amb l'anell de triptòfan 279 del lloc perifèric. A més a més, el nitrogen piperidínic del donepezil, protonat a pH fisiològic, està implicat en una interacció addicional catió- $\pi$  amb l'anell aromàtic de fenilalanina 330 present a mig camí de la gorja catalítica (Figura 25).

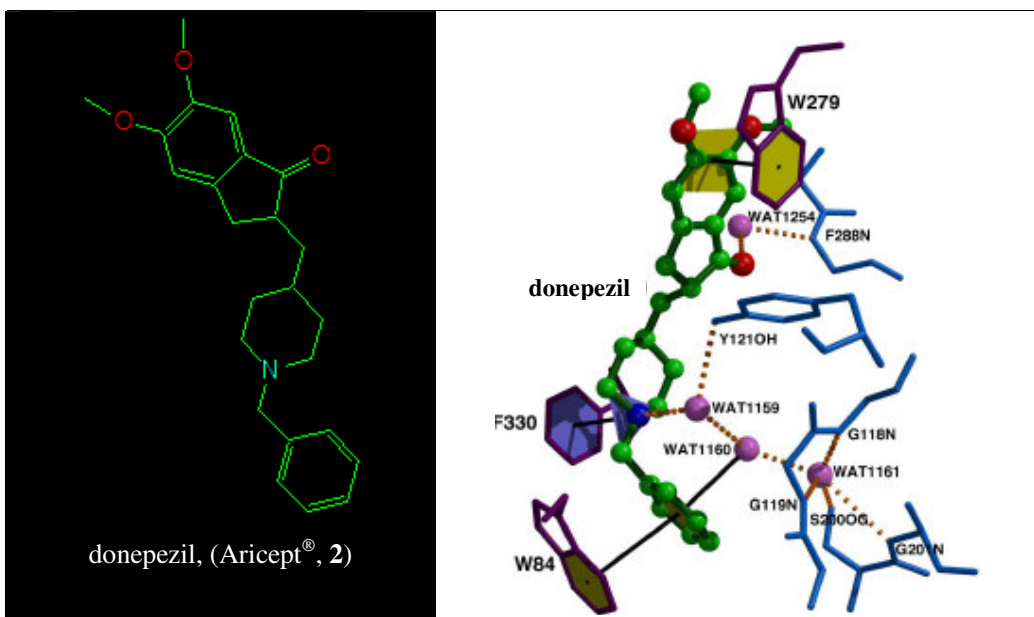


Figura 25. Interaccions del donepezil, **2**, (verd) amb la gorja catalítica de TcAChE. Les línies de punts representen ponts d'hidrogen, mentre que les línies negres que connecten plans colorejats representen empaquetaments aromàtics.

Aquest caràcter de lloc d'unió dual del donepezil explicaria el seu extraordinari perfil farmacològic ( $IC_{50} = 5,7$  nM, usant AChE de cervell de rata), resultant ser l'AChEI més àmpliament comercialitzat per al tractament de la MA de tipus lleu a moderat.<sup>154,155</sup> Estudis clínics han mostrat que el donepezil és ben tolerat i produeix una millora important en la cognició, les activitats del dia a dia i en la severitat de la malaltia durant almenys 6 mesos fins a un o dos anys, mitjançant dosis diàries de 5 i 10 mg,<sup>154</sup> tot i que, alguns estudis recents han suggerit que aquestes millores no són suficients per retardar la institucionalització dels pacients suficientment per tal que el tractament sigui cost-efectiu.<sup>156</sup>

És important mencionar que el donepezil posseeix un centre estereogènic en el sistema indanònic (carboni 2), i per tant és un compost quiral. Afortunadament, al contrari del que passa amb les huprines i amb la majoria de compostos bioactius, els enantiòmers del donepezil posseeixen un perfil farmacològic gairebé idèntic, incloent-hi l'activitat inhibidora, i a més a més, ambdós enantiòmers s'interconverteixen ràpidament en dissolució aquosa via l'intermedi enòlic corresponent.<sup>157</sup> Conseqüentment, el donepezil es comercialitza com a mescla racèmica.

A més a més, el donepezil inhibeix en un 22% l'agregació del  $\beta$ A induïda per l'AChE humana recombinant,<sup>97</sup> que tot i ser una inhibició menor a la que presenten els lligands de lloc d'unió perifèric com el propidi (82% d'inhibició de l'agregació), constitueix un efecte additiu important del donepezil, que millora el seu perfil farmacològic i reforça més el seu interès terapèutic.

L'extraordinari perfil farmacològic del donepezil ha estimulat el desenvolupament d'altres derivats *N*-benzilpiperidínics com a potencials fàrmacs per al tractament de la MA. Amb aquest propòsit diversos grups de recerca han dut a terme el disseny i la síntesi de compostos derivats del donepezil que incorporen reemplaçaments bioisostèrics a l'anell d'indanona. Així s'han descrit compostos *N*-benzilpiperidínics que contenen un sistema benzisoxazòlic tals com els compostos **66**<sup>158</sup> i **67**<sup>159</sup> (Figura 26), i que exhibeixen una elevada activitat inhibidora *in vitro*, i en el cas de l'icopezil, **67**, també un perfil favorable *in vivo*.

El grup de la Prof. Ana Martínez va dissenyar i sintetitzar altres derivats *N*-benzilpiperidínics tals com el compost **68** (Figura 26), en el qual el sistema indanònic ha estat substituït per un anell d'1,2,4-tiadiazolidinona.<sup>160</sup> El compost **68** ha resultat ser equipotent a la tacrina, però malauradament 3,5 cops menys potent que el cap de sèrie donepezil.

Un altre derivat *N*-benzilpiperidínic del donepezil sintetitzat que ha presentat un perfil farmacològic prometedor *in vitro* i *in vivo* ha estat el compost **69** (Figura 26), el component més interessant d'una sèrie d'anàlegs de donepezil que contenen una subunitat d'arolitiourea.<sup>161</sup>

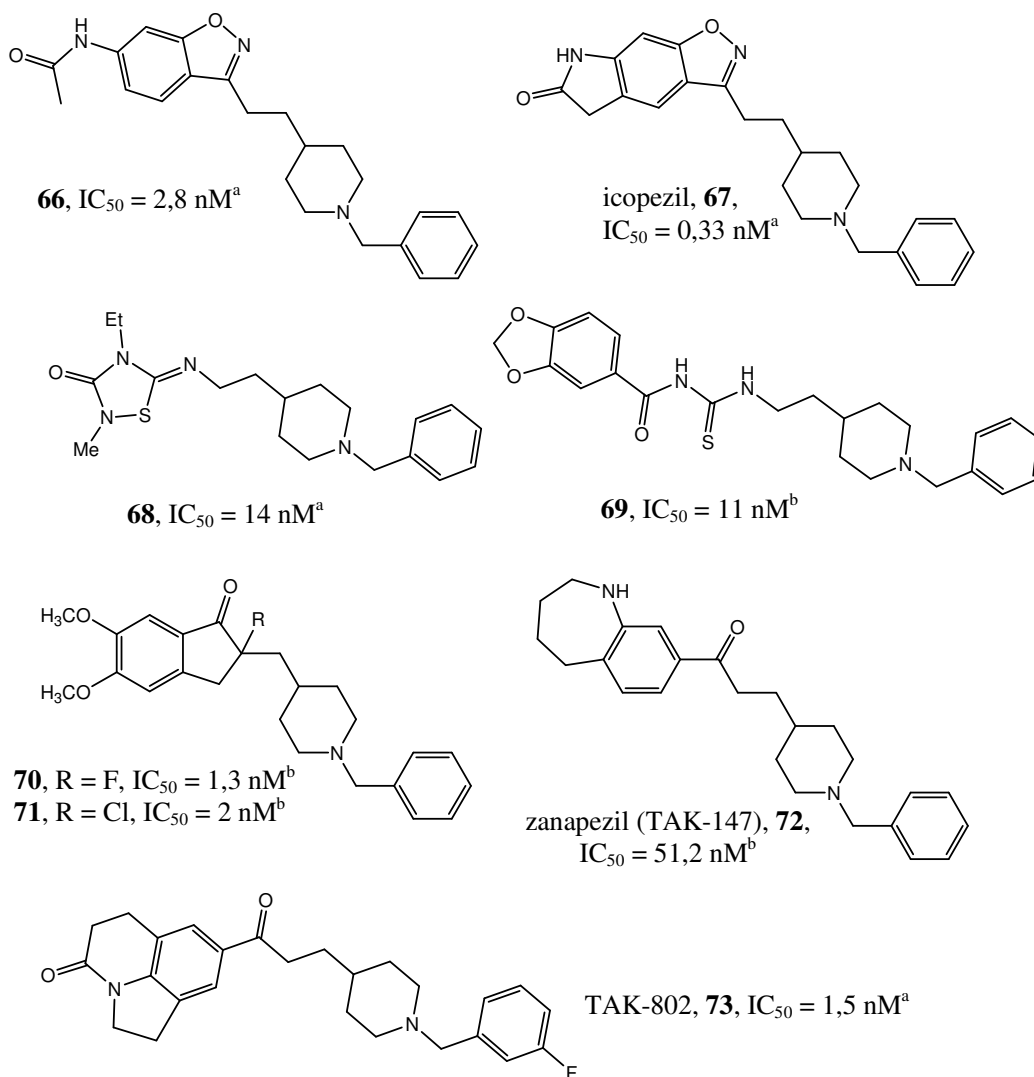


Figura 26. Derivats *N*-benzilpiperidínic inhibidors de l'AChE. <sup>a</sup>AChE d'eritròcits humans. <sup>b</sup>AChE de cervell de rata.

Paral·lelament al desenvolupament del donepezil, Eisai Co. també ha patentat dos derivats que contenen un àtom de fluor o clor a la posició 2 del sistema indanònic (compostos **70** i **71**, Figura 26), i que han resultat ser 5 i 3,3 cops més potents que el corresponent cap de sèrie.<sup>162,163</sup>

Després del donepezil, el segon derivat *N*-benzilpiperidínic més interessant com a fàrmac candidat per al tractament de la MA és el zanapezil (TAK-147, **72**, Figura 26) de Takeda Chemical Industries, que actualment es troba en fase clínica al Japó.<sup>164,165</sup> Takeda Chemical Industries també ha desenvolupat el derivat *N*-benzilpiperidínic TAK-

802 (**73**, Figura 26) estretament relacionat amb el zanapezil, i que ha demostrat una potent activitat inhibidora.<sup>166</sup>

## 2.2. Heterodímers donepezil–tacrina descrits. Disseny racional dels HDTs d'estructura general II.

D'altra banda, com a conseqüència del creixent interès que ha adquirit el desenvolupament d'homo- i heterodímers dissenyats a partir de dos models de coneguts inhibidors de l'AChE per tal d'interaccionar simultàniament amb els dos llocs d'unió de l'enzim, dos grups de recerca han sintetitzat en els darrers dos anys uns quants heterodímers donepezil–tacrina (HDTs) com a AChEIs de lloc d'unió dual. Així, tal com s'ha comentat a l'apartat *Introducció*, el grup del Prof. Yuanhao Li va publicar l'any 2004 uns HDTs que combinen una unitat de tacrina amb la subunitat *N*-benzilpiperidínica del donepezil. El compost més actiu d'aquesta nova família estructural és l'HDT **9** (Figures 5 i 27), el qual tot i ser menys potent que el donepezil i la *bis(7)*tacrina, és 37 cops més potent que la tacrina.<sup>92</sup>

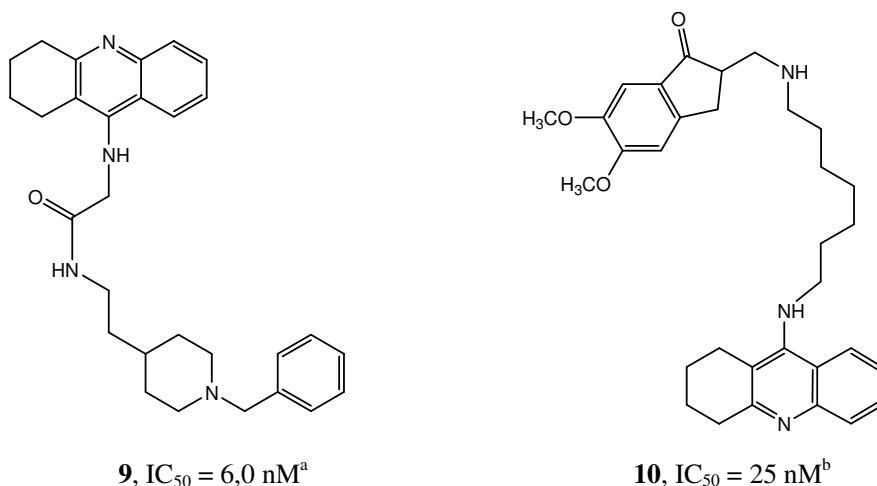


Figura 27. Heterodímers donepezil–tacrina (HDTs) com a AChEIs de lloc d'unió dual. <sup>a</sup>AChE de cervell de rata. <sup>b</sup>AChE d'eritròcits bovins.

De la mateixa manera, l'equip de la Prof. Ana Martínez, de l'empresa Neuropharma S.A. ha desenvolupat recentment l'HDT **10** (Figures 5 i 27), que posseeix una elevada activitat inhibidora de l'AChE, i que està format per una unitat de tacrina i

la subunitat dimetoxiindanònica del donepezil, unides mitjançant una cadena heptilaminomètica,<sup>93,94</sup> així com altres anàlegs més potents com **74**, **75** i **76** (Figura 28) que presenten altres sistemes relacionats amb el sistema d'indanona del donepezil.<sup>93,94</sup>

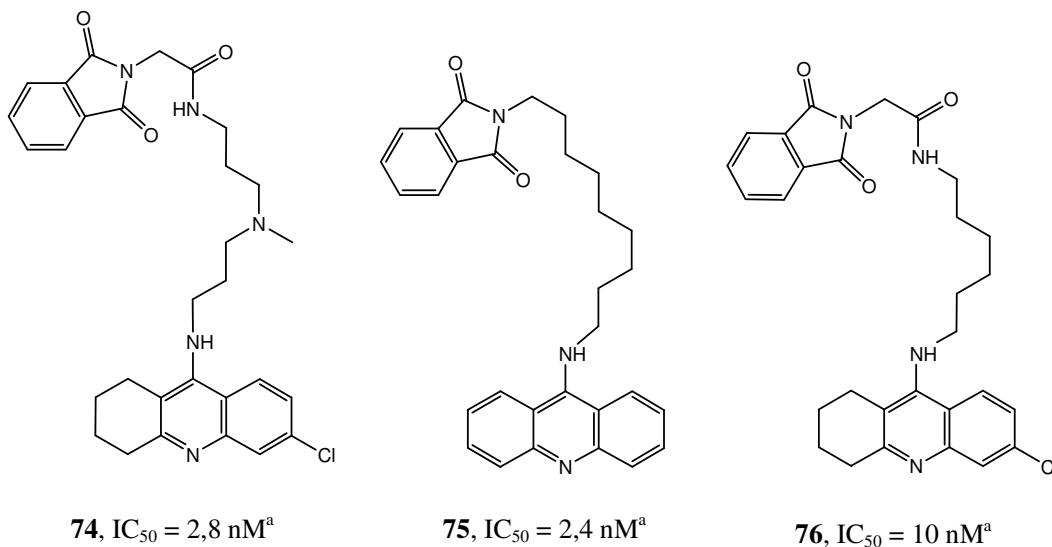


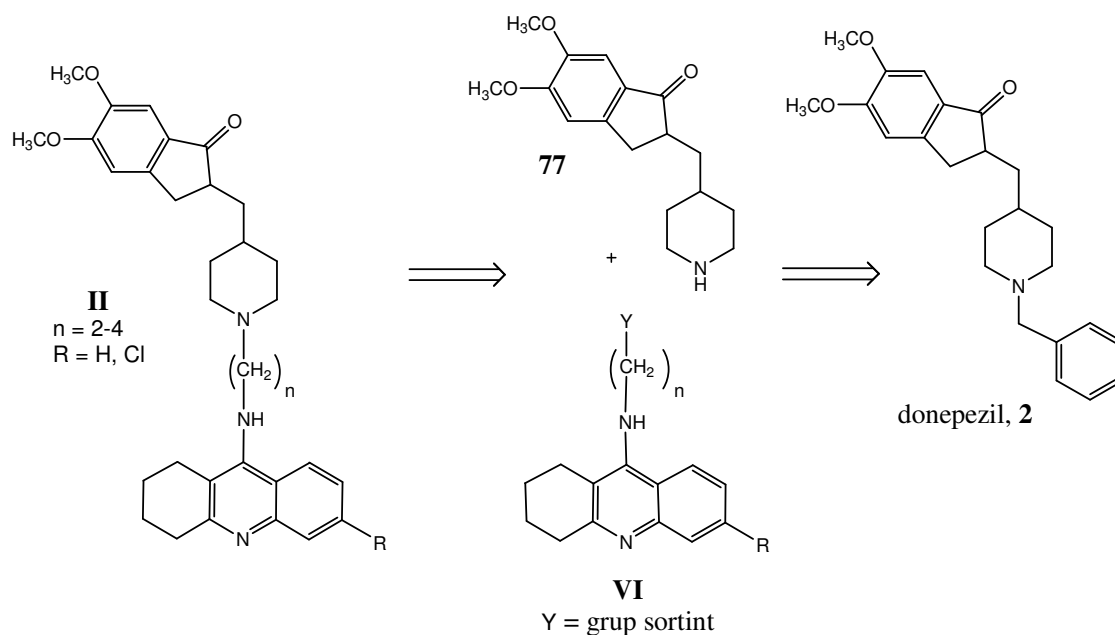
Figura 28. Derivats d'HDTs desenvolupats per Neuropharma S.A. <sup>a</sup>AChE d'eritròcits bovins.

Una vegada s'havia finalitzat la síntesi dels heterodímers huprina–tacrina (HHTs) en forma racèmica com a primer objectiu d'aquesta Tesi Doctoral, a començaments de setembre de 2004 es van iniciar els treballs encaminats a la preparació d'una sèrie d'heterodímers donepezil–tacrina (HDTs) com a següent objectiu de la present Tesi Doctoral, pràcticament coincidint en el temps amb la publicació del treball del Prof. Y. Li (finals de juliol de 2004)<sup>92</sup> i una mica abans de disposar de les dades del treball de la Prof. A. Martínez (octubre de 2005,<sup>93</sup> tot i que abans s'havia presentat una patent amb data de sol·licitud abril de 2004<sup>94</sup>). Així, a l'hora de dissenyar la nostra sèrie d'HDTs no coneixíem ni les estructures ni les activitats dels HDTs que s'acabaven de desenvolupar en aquell moment.

En aquest context, per al disseny dels HDTs a desenvolupar en aquesta Tesi Doctoral només vam tenir en compte el mode d'interacció dels models donepezil i tacrina i els seus anàlegs, així com les dades farmacològiques dels HHTs desenvolupats prèviament en el nostre grup. El nostre disseny implicava, com el de la Prof. A. Martínez i a diferència del disseny del Prof. Y. Li, la incorporació d'un fragment de

donepezil per a la interacció amb el lloc perifèric de l'AChE, la qual cosa feia necessària la presència d'almenys la subunitat de 5,6-dimetoxiindanona del donepezil, juntament amb una unitat de tacrina o 6-clorotacrina per a la interacció amb el centre actiu de l'enzim. A diferència dels HDTs de la Prof. A. Martínez, en el nostre cas ens vam plantejar utilitzar un fragment més gran del donepezil per tal de sumar interaccions amb els residus aromàtics de la gorja catalítica degudes a l'anell de piperidina del donepezil.

Així, vam dissenyar una sèrie de nous HDTs d'estructura general **II** que contenen una unitat de tacrina o 6-clorotacrina com a unitat d'interacció amb el centre actiu de l'AChE i el fragment de 5,6-dimetoxi-2-[(4-piperidinil)metil]-1-indanona del donepezil per cercar interaccions des de la gorja catalítica fins el lloc perifèric de l'enzim (Esquema 18). Intentant trobar un tipus d'interacció del nitrogen piperidínic de la subunitat de donepezil semblant al que podia presentar l'àtom de nitrogen del grup metilamino present en el *linker* dels potents HHTs ( $\pm$ )-**32g** i ( $\pm$ )-**33g** (Taula 4), es va plantejar la introducció d'una cadena espaciadora que aportés una distància similar entre l'àtom de nitrogen piperidínic i la subunitat de tacrina. Així, es va plantejar la preparació d'HDTs amb *linkers* constituïts per 2 a 4 grups metilè (Esquema 18).



Esquema 18. Anàlisi retrosintètica dels HDTs plantejats a la present Tesi Doctoral.



És important remarcar que tot i ser quirals, degut a la presència d'un centre estereogènic a l'anell d'indanona (carboni 2), i al contrari que els HHTs, per a aquests nous HDTs no es va plantejar la separació normalment costosa dels seus enantiòmers, ja que com ha estat comentat anteriorment, es coneix que els enantiòmers del donepezil posseeixen un perfil farmacològic idèntic, i a més a més, s'interconverteixen ràpidament en dissolució aquosa, fet que dóna validesa a la seva utilització com a mescla racèmica.<sup>157</sup>

Per a la preparació dels HDTs d'estructura general **II** es va plantejar una ruta sintètica basada en l'aminació de l'alquiltacrina d'estructura general **VI**, funcionalitzada amb un bon grup sortint, amb la 2-[(4-piperidinil)metil]-5,6-dimetoxi-1-indanona, **77**, com a precursor de la subunitat de donepezil. La piperidina **77** es podria preparar per desbenzilació de donepezil, **2** (Esquema 18).

### 2.3. Preparació del fragment de donepezil dels HDTs.

La piperidina **77** és un precursor immediat en algunes síntesis del donepezil i derivats.<sup>68,167</sup> Les síntesis descrites de **77** impliquen només dues o tres etapes a partir de la 5,6-dimetoxi-1-indanona, comercialment assequible: condensació aldòlica de la 5,6-dimetoxi-1-indanona amb 1-benzoil-4-piperidinacarboxaldehyd seguit d'hidrogenació catalítica i hidròlisi àcida de la funció amida,<sup>68</sup> o alternativament, condensació aldòlica de la 5,6-dimetoxi-1-indanona amb piridina-4-carboxaldehyd seguit d'hidrogenació catalítica.<sup>167</sup>

D'altra banda, tenint en compte que el trencament reductiu d'enllaços carboni-nitrogen mitjançant hidrogenació catalítica té lloc fàcilment quan l'àtom de carboni es troba adjacent a un anell fenílic, i coneixent la gran utilitat del grup benzil com a grup protector en química orgànica per la seva còmoda hidrogenòlisi utilitzant níquel o pal·ladi com a catalitzadors,<sup>168</sup> semblava aparent que l'*N*-desbenzilació del donepezil, **2**, podia ser el camí sintètic més fàcil i ràpid per accedir al compost **77**. De fet, alguns intents inicials d'accés a la piperidina **77** per condensació aldòlica de 5,6-dimetoxi-1-indanona amb piridina-4-carboxaldehyd van resultar molt interessants, però

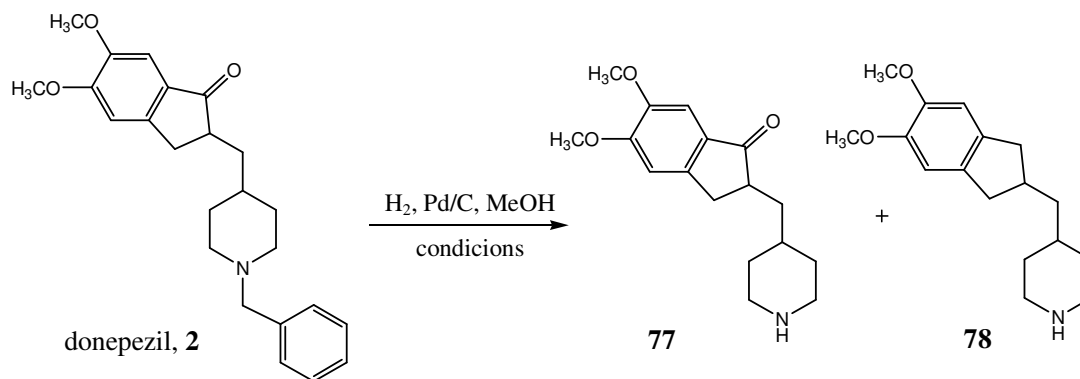
problemàtics pel que fa a l'obtenció de **77** (veure últim apartat d'aquesta Tesi Doctoral), la qual cosa ens va fer decidir-nos ràpidament per la desbenzilació del donepezil com a via de síntesi de **77**.

A aquest efecte, i gràcies a la donació de donepezil per part de l'empresa farmacèutica Medichem S.A., amb la qual el nostre grup de recerca manté una estreta col·laboració, es va procedir al primer intent d'hidrogenòlisi de **2** segons unes condicions descrites a la bibliografia per a la desbenzilació d'altres *N*-benzilpiperidines.<sup>169</sup>

Així, es va dur a terme la hidrogenació de **2**·HCl usant Pd/C al 5% com a catalitzador, en presència d'1,25 equivalents d'HCl, en el si de MeOH, a pressió atmosfèrica i temperatura ambient durant 15 h, obtenint-se sorprenentment el compost desitjat, **77**, com a producte minoritari juntament amb un altre compost. La posterior separació per cromatografia en columna a través de gel de sílice i caracterització mitjançant RMN de <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C, i espectrometria de masses, ens va permetre caracteritzar el producte majoritari de la reacció com el derivat indànic **78** (Esquema 19, Taula 9, entrada 1).

La formació de **78** com a producte de la hidrogenació catalítica del donepezil podria explicar-se tenint en compte que els carbonils en posició benzílica poden reduir-se fàcilment per hidrogenació catalítica amb pal·ladi quan aquesta es du a terme sota catàlisi àcida i a pressió de 1–4 atm.<sup>168</sup> D'aquesta manera, la presència d'HCl podria haver conduït al resultat observat.

En efecte, quan la hidrogenació es va dur a terme en absència d'HCl, a pressió atmosfèrica amb temps de reacció de fins a 1 dia, es va obtenir únicament la piperidinilindanona desitjada **77**, acompanyada per petites quantitats de producte de partida (Taula 9, entrades 2–4). La posterior optimització del temps de reacció va conduir a l'obtenció satisfactòria de **77** (99% de rendiment aïllat) (Taula 9, entrada 5).



Esquema 19.

Taula 9. Condicions de reacció i resultats en la desbenzilació del donepezil.

Entrada	Condicions <sup>a</sup>	2 <sup>b</sup>	77 <sup>b</sup>	78 <sup>b</sup>
1	HCl 1N (1,25 equiv.), T amb., P atm., 15 h	-	15%	85%
2	T amb., P atm., 6 h	18%	82%	-
3	T amb., P atm., 15 h	27%	73%	-
4	T amb., P atm., 24 h	4%	96%	-
5	T amb., P atm., 72 h <sup>c</sup>	-	100%	-
6	HCl 1N (1,25 equiv.), T amb., P atm., 1 dia	72%	27%	1%
7	HCl 1N (1,25 equiv.), T amb., P atm., 2 dies	34%	64%	2%
8	HCl 1N (1,25 equiv.), T amb., P atm., 3 dies	20%	77%	3%
9	HCl 1N (1,25 equiv.), T amb., P atm., 6 dies	16%	79%	5%
10	HCl 1N (2,5 equiv.), 50 °C, 7 atm, 1 dia	-	80%	20%
11	HCl 1N (2,5 equiv.), 50 °C, 14 atm, 5 dies. <sup>d</sup>	-	-	100%

<sup>a</sup>Totes les reaccions es van dur a terme amb Pd/C al 5% (amb 50% de contingut en aigua) en el si de MeOH. <sup>b</sup>Proporció relativa per <sup>1</sup>H-RMN. <sup>c</sup>Condicions estàndard de preparació de **77** (Rendiment 99%). <sup>d</sup>Condicions estàndard de preparació de **78** (Rendiment 83%).

D'altra banda, en vista de la formació majoritària del derivat indànic **78** en les condicions àcides de desbenzilació, es va plantejar la utilització de **78** com a precursor alternatiu de la subunitat de donepezil per tal d'accedir a nous HDTs d'estructura general **II** (Figures 16 i 29, X = H<sub>2</sub>), i determinar així la importància del grup carbonil del sistema d'indanona en la interacció amb el lloc perifèric de l'AChe.

Amb aquesta finalitat es va procedir a l'estudi de les condicions de desbenzilació en medi àcid per tal d'obtenir de forma única i eficient el derivat indànic **78** (Taula 9, entrades 6–11). Curiosament, els intents d'hidrogenació del donepezil en les mateixes

condicions de l'assaig inicial (Taula 9, entrada 1), però amb temps de reacció majors (1–6 dies, Taula 9, entrades 6–9) van proporcionar resultats contradictoris. Tot i que en tots els casos es va detectar la formació del derivat indànic **78**, la seva proporció era molt inferior a la de la indanona **77**, recuperant-se fins i tot producte de partida sense reaccionar. Així, després de 6 dies de reacció, encara restava un 16% de donepezil sense reaccionar, i la proporció relativa **77** / **78** era de pràcticament 16:1. La posterior utilització d'una quantitat major d'àcid (2,5 equiv.) i unes condicions de reacció més enèrgiques (major pressió i temperatura, Taula 9, entrades 10 i 11), va augmentar de manera significativa la quantitat formada del piperidinilindà desitjat **78**, que es va obtenir com a únic producte de reacció quan la desbenzilació es va dur a terme a 50 °C i 14 atm de pressió durant 5 dies (Taula 9, entrada 11).

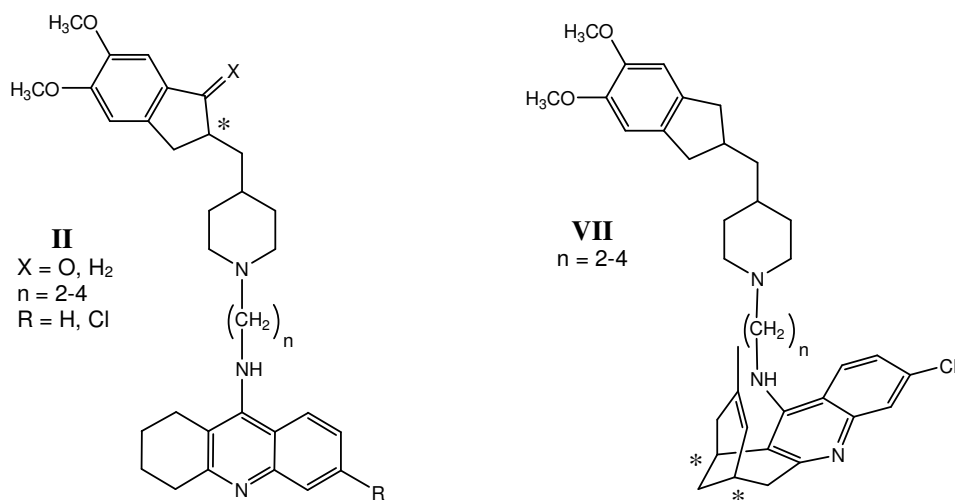


Figura 29. Estructura de la sèrie completa d'HDTs d'estructura general **II** plantejada, i de possibles heterodímers donepezil–huprina d'estructura general **VII** a desenvolupar en un futur pròxim. \* Centre estereogènic.

És interessant comentar que l'ús de **78** com a subunitat anàloga de donepezil obre les portes a la utilització de la huprina Y, **25**, en un futur desenvolupament de nous híbrids basats en donepezil d'estructura general **VII** (Figura 29). Com ja ha estat comentat anteriorment, tant la huprina Y, **25**, com la subunitat de piperidinilindanona **77**, posseeixen centres estereogènics, i per tant, la seva combinació en un mateix compost comportaria l'obtenció de mesclures diastereomèriques de difícil tractament. En canvi, el piperidinilindà **78** és aquiral, i la seva unió amb una unitat d'huprina Y

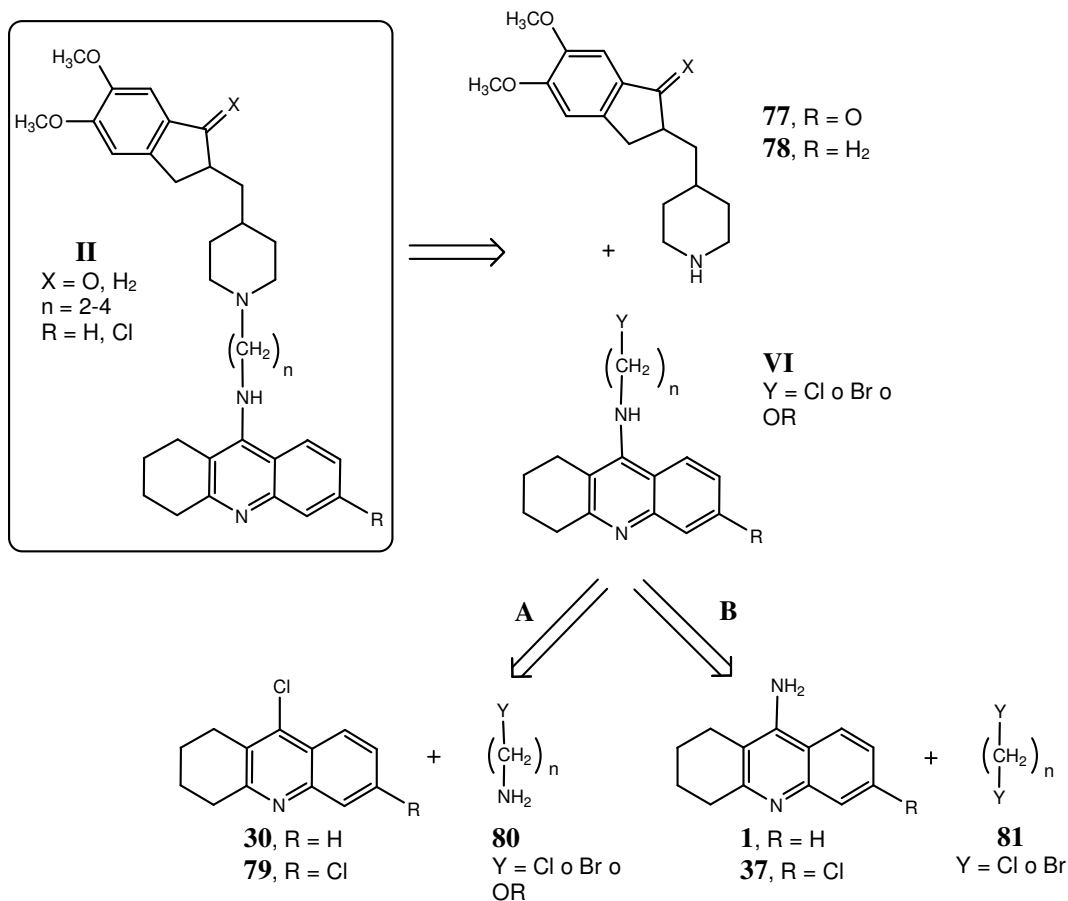
racèmica o enantiopura, **25**, conduiria a l'obtenció d'heterodímers donepezil–huprina sense l'inconvenient de la formació de diastereòmers.

#### **2.4. Recerca de la metodologia d'obtenció dels HDTs. Estudis inicials de la preparació de la subunitat d'alquiltacrina.**

Per tal de preparar els HDTs, primerament era necessària la cerca d'una via sintètica eficaç per tal d'accedir a la subunitat d'alquiltacrina d'estructura general **VI** (Esquema 20), funcionalitzada en el metilè terminal amb un grup sortint que habilités una reacció de substitució nucleòfila amb l'àtom de nitrogen piperidínic dels fragments derivats del donepezil, **77** i **78**.

Inicialment, de la mateixa manera que en la preparació dels HHTs, es van plantejar dues rutes sintètiques per a l'obtenció dels HDTs d'estructura general **II**: una via basada en l'aminació inicial de les 4-cloroquinolines **30** i **79** amb el corresponent aminoalcà funcionalitzat amb un grup sortint (Cl o Br o OMs), **80**, seguida de l'aminació del producte resultant amb les piperidines **77** i **78** (via sintètica **A**); i una via sintètica alternativa basada en l'alquilació inicial de les 4-aminoquinolines **1** i **37** amb el corresponent dihaloalcà **81** i la posterior aminació del producte resultant amb **77** i **78** (via sintètica **B**) (Esquema 20).

Com ja ha estat comentat en la síntesi d'HHTs i en els precedents en la síntesi d'homodímers de tacrina, la via sintètica **B** presenta l'inconvenient de la formació de quantitats en alguns casos importants de subproductes derivats de la  $\beta$ -eliminació o de la ciclació intramolecular de les *N*-( $\omega$ -haloalquil)tacrines formades inicialment sota les condicions bàsiques de reacció, especialment quan la llargària de la cadena oligometilènica és inferior a 6 carbonis.<sup>87</sup> En canvi, la via sintètica **A** seria desaconsellable en una futura síntesi d'heterodímers donepezil–huprina degut als problemes de formació de quantitats significatives de regioisòmers no desitjats en la síntesi requerida de la cloroquinolina precursora de la subunitat d'huprina.<sup>148</sup>



Esquema 20. Anàlisi retrosintètic dels HDTs d'estructura general **II**. Aminació inicial de les 4-cloroquinolines **30** i **79** (via sintètica **A**) versus alquilació inicial de les 4-aminoquinolines **1** i **37** (via sintètica **B**).

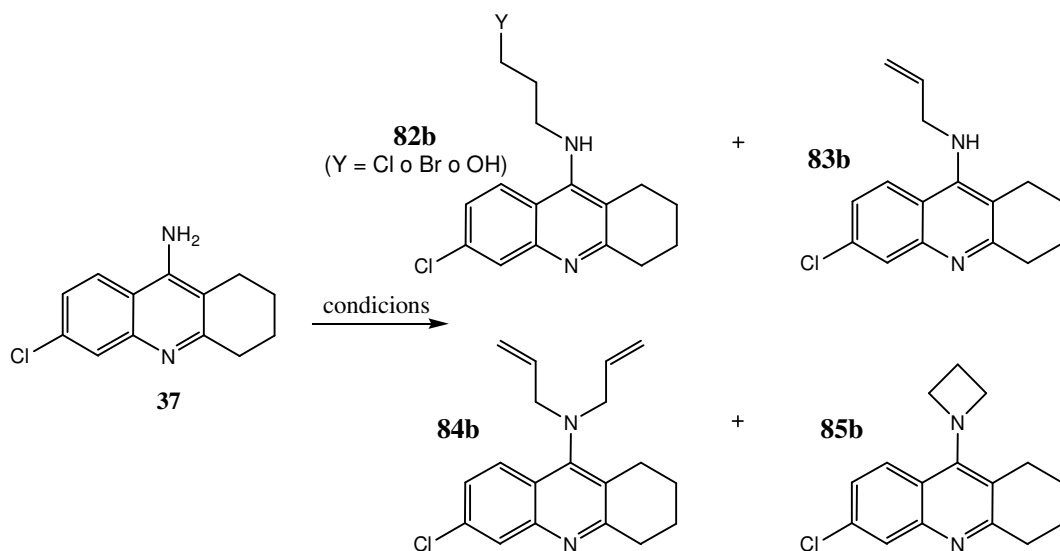
Consegüentment, de cara a no només la preparació dels HDTs d'estructura general **II** com a objectiu de la present Tesi Doctoral, sinó també a la futura síntesi en el nostre grup de recerca dels heterodímers donepezil–huprina d'estructura general **VII** (Figura 29), es va decidir iniciar l'estudi de la preparació dels HDTs d'estructura general **II** a través del camí sintètic **B**, la via sintètica d'elecció per a la introducció de la unitat d'huprina en la futura preparació d'híbrids donepezil–huprina.<sup>148</sup>

### 2.4.1. Via sintètica B. Intents d'alquilació de l'aminoquinolina 37.

Amb l'objectiu d'establir la metodologia sintètica adient per obtenir la sèrie d'HDTs d'estructura general **II** proposats, es va estudiar inicialment l'alquilació de la 6-clorotacrina, **37**, amb l'1,3-dibromopropà. Malauradament, el primer intent d'alquilació en les condicions estàndard d'alquilació de tacrines (Taula 1, p. 53), que impliquen el tractament de **37** amb KOH en el si de DMSO a temperatura ambient durant 2 h, seguit de reacció de l'anió format amb 1,2 equiv. d'1,3-dibromopropà durant 15 h, va conduir a una mescla d'*N*-al·liltacrina, **83b**, *N,N*-dial·liltacrina, **84b**, azetidina **85b** i 6-clorotacrina de partida en proporció aproximada 44:8:22:26 (<sup>1</sup>H-RMN) (Esquema 21, Taula 10, entrada 1). La purificació per cromatografia en columna a través de gel de sílice d'aquest cru i d'un altre d'una segona operació va permetre obtenir els compostos **83b** i **85b** purs. La formació de **83b** i **84b** sembla implicar una reacció de β-eliminació a partir del producte de mono- o dialquilació format inicialment, o alternativament una mono-o dialquilació de **37** amb bromur d'al·lil, format prèviament per β-eliminació a partir de l'1,3-dibromopropà, mentre que la formació de l'azetidina **85b** implica una substitució nucleòfila intramolecular a partir de l'*N*-(3-bromopropil)tacrina formada inicialment.

El posterior intent d'alquilació de **37**, en les mateixes condicions de reacció, però amb l'1,3-dicloropropà, va proporcionar un resultat similar (Taula 10, entrada 2).

Quan la reacció es va dur a terme en les mateixes condicions de reacció usant l'1-cloro-3-propanol, per tal d'evitar la reacció de β-eliminació o ciclació intramolecular un cop acoblat a la clorotacrina, **37**, es va recuperar totalment l'aminoquinolina de partida inalterada (Taula 10, entrada 3). La probable formació d'èters cíclics o lineals a partir de l'1-cloro-3-propanol en les condicions de reacció, similars a les de la síntesi d'èters de Williamson, podria explicar aquest fet.

Esquema 21. Reacció d'alquilació de la 6-clorotacrina, **37**.Taula 10. Condicions de reacció i resultats dels intents d'alquilació de la 6-clorotacrina, **37**, a través del camí sintètic **B**.

Entrada	Condicions	<b>37</b> <sup>a</sup>	<b>82b</b> <sup>a</sup>	<b>83b</b> <sup>a</sup>	<b>84b</b> <sup>a</sup>	<b>85b</b> <sup>a</sup>
1	Br(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Br, KOH, DMSO, T amb., 15 h	26%	-	44%	8%	22%
2	Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Cl, KOH, DMSO, T amb., 15 h	27%	-	47%	7%	19%
3	Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH, KOH, DMSO, T amb., 15 h	100%	-	-	-	-

<sup>a</sup> Proporció relativa per <sup>1</sup>H-RMN.

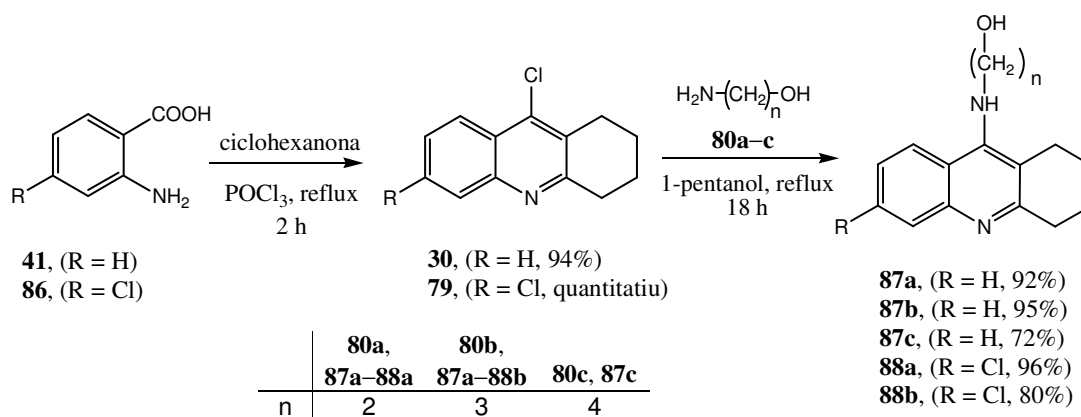
#### 2.4.2. Via sintètica A. Metodologia definitiva de preparació dels HDTs. Síntesi dels heterodímers 94–97a,b.

En vista de la impossibilitat d'obtenir l'alquiltacrina **82b** a través de la via sintètica **B**, es va reconsiderar l'ús de la via sintètica alternativa **A** per tal d'accedir de forma planera als HDTs d'estructura general **II**. Si bé aquest camí sintètic era desaconsellable de cara a una futura preparació d'heterodímers donepezil–huprina, degut a la baixa eficiència en la síntesi de la cloroquinolina precursora de la subunitat d'huprina, per a la preparació dels HDTs que ens ocupava en el moment no representava pas un obstacle.

El precursor cloroquinolínic de la subunitat de tacrina, **30**, s'havia preparat a partir de l'àcid antranílic a través d'una seqüència sintètica de 2 o 3 etapes (Esquema 4



p. 47). En el moment de repetir la preparació de la cloroquinolina **30** i d'abordar la del seu anàleg 6-clorosubstituït **79** ens vam plantejar utilitzar una altra metodologia, descrita amb posterioritat a les utilitzades en el context de la síntesi dels HHTs, i que només implicava 1 etapa a partir de l'àcid antranílic i derivats.<sup>89</sup> Així, es va procedir a la preparació de les cloroquinolines precursors de les unitats de tacrina, **30** (R = H) i **79** (R = Cl), per reacció d'una mescla de l'àcid antranílic adient, **41** (R = H) o **86** (R = Cl), i ciclohexanona, en presència de 9 equiv. de POCl<sub>3</sub> a reflux durant 2 h. Després de la purificació dels corresponents crus de reacció per cromatografia en columna a través de gel de sílice, es van obtenir les 4-cloroquinolines **30** i **79** amb rendiments similars als descrits (Esquema 22).<sup>89</sup>

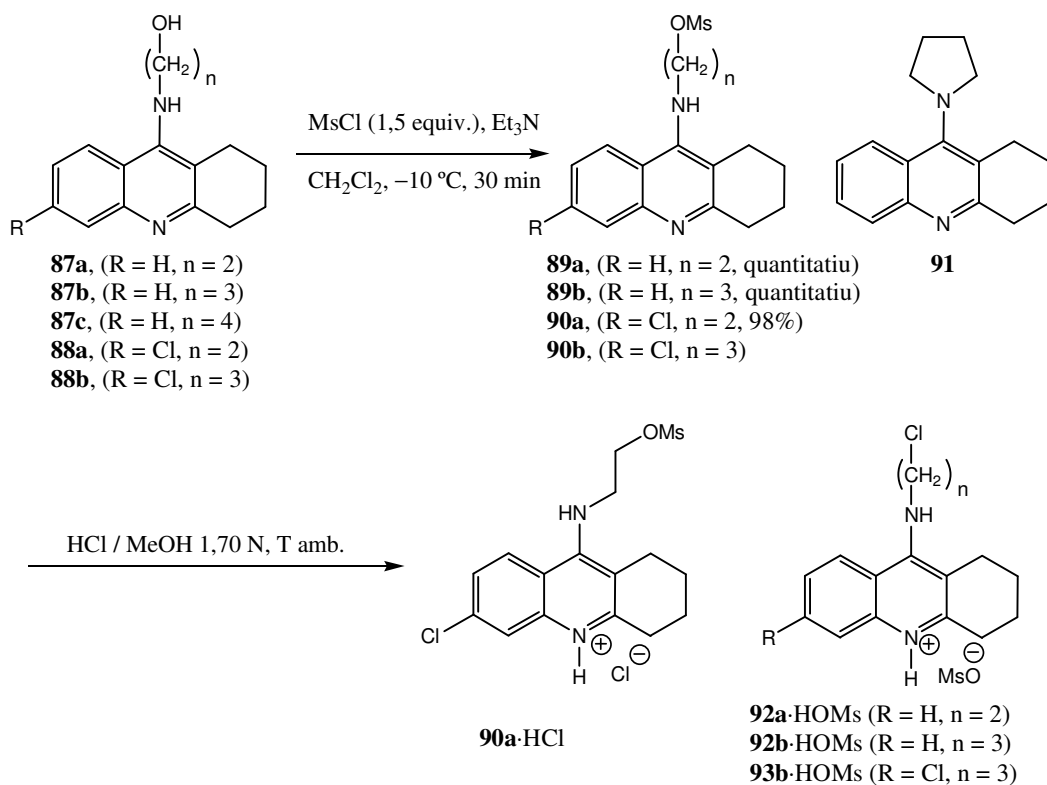


Esquema 22.

L'aminació de les cloroquinolines **30** i **79** es va realitzar per tractament de les mateixes amb 3 equiv. dels α-amino-ω-hidroxiàlcans comercials **80a-c** en el si d'1-pentanol a reflux durant 18 h, seguit d'eliminació del dissolvent i de l'excés d'aminoalcohol per destil·lació a 85 °C / 0,8 Torr, proporcionant les hidroxiàlquiltacrine corresponents **87a-c** (R = H) i **88a,b** (R = Cl) amb bons rendiments (Esquema 22). Els alcohols **87a** i **88a,b** són compostos nous, que van ser completament caracteritzats en forma d'hidroclorurs a través de les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental (en els casos de **88a,b**) o massa exacta (en el cas de **87a**).

El posterior tractament dels alcohols **87a,b** i **88a,b** amb clorur de metansulfonil i Et<sub>3</sub>N en el si de diclorometà a -10 °C durant 30 min, va proporcionar els mesilats **89a,b** i **90a,b** amb rendiments gairebé quantitius (Esquema 23). Malauradament, quan es va

dur a terme la reacció amb l'alcohol **87c** en les mateixes condicions de reacció, es va obtenir una mescla complexa formada principalment pel producte **91**, resultant de la substitució nucleòfila intramolecular a partir del mesilat format inicialment (Esquema 23). Aquest resultat ens va fer desestimar la preparació d'HDTs amb *linkers* tetrametilènics.

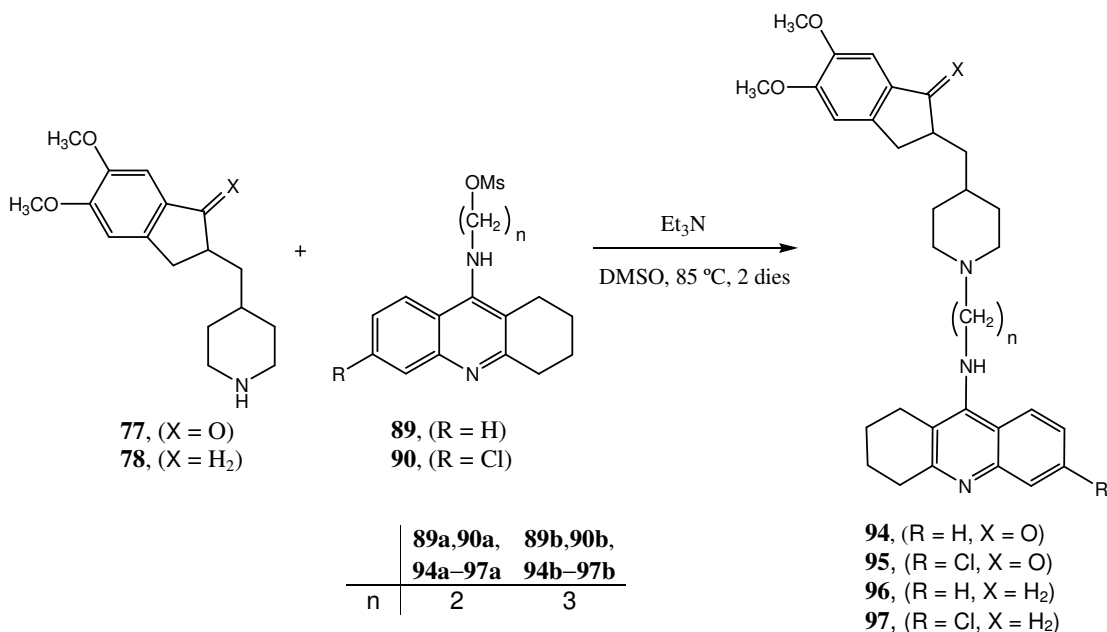


Esquema 23.

És interessant comentar que inicialment es va intentar dur a terme la caracterització dels mesilats, **89a,b** i **90a,b**, prèvia conversió en els corresponents hidroclorets per tractament amb una dissolució d'HCl 1,70 N en MeOH (3 equiv.) a temperatura ambient, seguit d'evaporació immediata a pressió reduïda. Malauradament, només en el cas del mesilat **90a** es va obtenir l'hidroclorur desitjat. En els altres casos es va obtenir una sal del cloroderivat resultant de la substitució nucleòfila del grup mesilat amb els anions clorur de la dissolució d'HCl en MeOH (compostos **92a,b-HOMs** i **93b-HOMs**, Esquema 23). Aquest fet es va corroborar a través de l'estudi dels espectres de  $^1\text{H}$ -RMN, en els quals el triplet corresponent al metilè unit al grup mesilat, que presenta un desplaçament químic al voltant de 4,3 ppm, havia estat substituït per un altre

senyal al voltant de 3,8 ppm. Així mateix, el singlet corresponent al grup mesilat, que presenta un desplaçament químic al voltant de 3,0 ppm, havia estat substituït per un altre senyal al voltant de 2,7 ppm. En vista d'aquests resultats, els mesilats **89a** i **89b** es van caracteritzar directament com a base a través de les seves dades espectroscòpiques i massa exacta, després de digestió amb AcOEt dels corresponents productes crus, mentre que el mesilat **90b**, obtingut més impur que la resta, es va utilitzar directament en la següent etapa.

Finalment, un cop es disposava de les piperidines **77** i **78**, així com de les alquiltacrines funcionalitzades amb un grup mesilat **89a,b** i **90a,b**, aquests es van fer reaccionar en presència d' $\text{Et}_3\text{N}$  en el si de DMSO a 85 °C durant 2 dies (Esquema 24). Després d'una costosa purificació dels corresponents crus de reacció per cromatografia en columna a través de gel de sílice, es va obtenir la sèrie d'HDTs **94–97a,b** amb rendiments baixos a moderats (18–69%, Taula 11), però en qualsevol cas, en el mateix rang que els rendiments descrits en les alquilacions de la piperidina **77** en el context de la síntesi de derivats de donepezil (24–63%).<sup>68</sup>



Esquema 24.

Taula 11. Rendiments de les reaccions d'obtenció dels HDTs **94–97a,b.**<sup>a</sup>

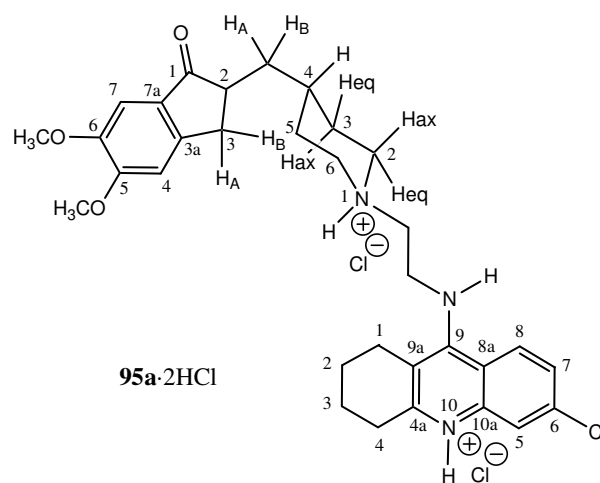
	<b>94</b>	<b>95</b>	<b>96</b>	<b>97</b>
<b>a</b>	20%	38%	34%	28%
<b>b</b>	69%	33%	18%	39%

<sup>a</sup> % de rendiment, després de purificació per cromatografia en columna a través de gel de sílice.

Els HDTs obtinguts es van transformar en els seus corresponents dihidroclorurs per tractament amb una dissolució metanòlica d'HCl, es van purificar per cristal·lització de MeOH, i es van caracteritzar completament a través de les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental. És interessant comentar que, de la mateixa manera que alguns compostos dimèrics basats en tacrina,<sup>120</sup> i que els HHTs preparats com a primer objectiu d'aquesta Tesi Doctoral,<sup>148</sup> aquests HDTs també tenen l'habilitat de retenir molècules de dissolvent, que no poden ser eliminades després d'assecar les mostres analítiques a 80 °C / 1 Torr durant 2 dies. Així, les anàlisis elementals d'aquests heterodímers han mostrat la presència de quantitats variables d'aigua. A més a més, cal comentar que en el cas de l'HDT **95a**, l'anàlisi elemental va mostrar una menor presència d'HCl de l'esperat per la seva quantitat de nitrògens bàsics (1,8 molècules en comptes de 2), fet atribuïble a una concentració d'HCl inferior a la requerida en la dissolució metanòlica utilitzada.

## 2.5. Elucidació estructural dels HDTs mitjançant tècniques de correlació de RMN. Assignació estructural de **95a** com a exemple il·lustratiu.

L'assignació dels espectres de  $^1\text{H}$ - i  $^{13}\text{C}$ -RMN dels HDTs sintetitzats en aquesta Tesi Doctoral ha estat bastant laboriosa, degut a la gran quantitat de senyals presents, i, en el cas dels espectres de  $^1\text{H}$ -RMN, a la superposició de bastants senyals corresponents a diferents tipus de protons en forma de senyals amples o complexos, la qual cosa ha fet necessària la utilització d'espectres d'homocorrelació  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (COSY i NOESY) i d'heterocorrelació  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  a un i a tres enllaços (HSQC i HMBC, respectivament) amb alguns d'aquests compostos, com és el cas de **95a** (Taulas 12 i 13), a partir de les dades espectroscòpiques dels quals s'han assignat per comparació els espectres de la resta de components de la sèrie d'HDTs.



Taula 12. Dades de  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) de l'HDT **95a**·2HCl.

$\delta$ (ppm)	Multiplicitat	$J$ (Hz)	Integr.	Assignació
1,44	m		1H	indanona 2- $\text{CH}_A$
1,50–1,58	senyal ample		2H	3- $\text{H}_{ax}$ i 5- $\text{H}_{ax}$ piperidina
1,82–1,92	senyal ample		2H	indanona 2- $\text{CH}_B$ i 4-H piperidina
1,94–2,04	senyal complex		5H	3- $\text{H}_{eq}$ o 5- $\text{H}_{eq}$ piperidina i 2- $\text{H}_2$ i 3- $\text{H}_2$ tacrina
2,06	d ample	13,5	1H	5- $\text{H}_{eq}$ o 3- $\text{H}_{eq}$ piperidina
2,74–2,80	senyal complex		4H	2-H i 3- $\text{H}_A$ indanona i 1- $\text{H}_2$ tacrina
2,8–3,0	senyal ample		2H	2- $\text{H}_{ax}$ i 6- $\text{H}_{ax}$ piperidina
3,04	m		2H	4- $\text{H}_2$ tacrina

3,33	dd superposat	17,5, 7,5	1H	3-H <sub>B</sub> indanona
3,3–3,45	senyal ample		2H	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N
3,45–3,6	senyal ample		2H	2-H <sub>eq</sub> i 6-H <sub>eq</sub> piperidina
3,85	s		3H	6-OMe
3,93	s		3H	5-OMe
4,32	m		2H	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N
7,06	s		1H	4-H indanona
7,14	s		1H	7-H indanona
7,62	d ample	9,0	1H	7-H tacrina
7,81	d	1,5	1H	5-H tacrina
8,43	d	9,0	1H	8-H tacrina

Taula 13. Dades de <sup>13</sup>C-RMN (100,6 MHz, CD<sub>3</sub>OD) de l'HDT **95a**·2HCl.

δ (ppm)	Tipus de C	Assignació	δ (ppm)	Tipus de C	Assignació
21,7	CH <sub>2</sub>	C3 tacrina	109,0	CH	C4 indanona
22,9	CH <sub>2</sub>	C2 tacrina	114,5	C	C9a tacrina
25,3	CH <sub>2</sub>	C1 tacrina	115,9	C	C8a tacrina
29,6	CH <sub>2</sub>	C4 tacrina	119,4	CH	C5 tacrina
30,7	CH <sub>2</sub>	C3 i C5 piperidina	127,3	CH	C7 tacrina
31,7	CH <sub>2</sub>		128,4	CH	C8 tacrina
33,5	CH	C4 piperidina	129,7	C	C7a indanona
34,1	CH <sub>2</sub>	C3 indanona	140,1	C	C6 tacrina
39,0	CH <sub>2</sub>	2-CH <sub>2</sub> indanona	140,4	C	C10a tacrina
43,7	CH <sub>2</sub>	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N	151,0	C	C6 indanona
46,3	CH	C2 indanona	151,3	C	C3a indanona
54,4	2 CH <sub>2</sub>	C2 i C6 piperidina	153,3	C	C4a tacrina
56,5	CH <sub>3</sub>	6-OMe	157,6	C	C5 indanona i C9 tacrina
56,7	CH <sub>3</sub>	5-OMe	157,7	C	
57,1	CH <sub>2</sub>	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N	209,8	C	C1 indanona
105,2	CH	C7 indanona			

### 2.5.1. Assignació dels senyals dels espectres de <sup>1</sup>H- i <sup>13</sup>C-RMN corresponents a la subunitat de 6-clorotacrina de **95a**.

Els protons més fàcils d'assignar a l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN de **95a** són, sens dubte, els diferents protons aromàtics. Així, els protons aromàtics del sistema d'indanona es diferencien clarament dels protons aromàtics de la subunitat de clorotacrina, tant pel que fa a la multiplicitat (els primers són singlets) com pel que

respecta al desplaçament químic (els primers estan significativament més apantallats per l'efecte ressonant dels grups OMe en posició *orto*). Els protons aromàtics de la subunitat de clorotacrina es poden diferenciar entre ells simplement per la multiplicitat. Així, el senyal que apareix més desapantallat, a  $\delta = 8,43$  ppm com a doblet amb un valor de  $J$  corresponent a un acoblament amb un protó en posició *orto* ( $J = 9,0$  Hz) ha de ser 8-H, mentre que el senyal que apareix a  $\delta = 7,81$  ppm com a doblet amb  $J = 1,5$  Hz ha de ser 5-H i el que apareix a  $\delta = 7,62$  ppm com a doblet ample amb  $J = 9,0$  Hz ha de ser 7-H, per al qual es pot mesurar només l'acoblament amb el protó en posició *orto* 8-H, però no l'acoblament amb el protó de la posició *meta* 5-H.

L'observació a l'espectre d'heterocorrelació  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  a tres enllaços (HMBC) d'un pic creuat entre el protó a  $\delta = 8,43$  ppm (8-H) i un dels carbonis a  $\delta = 157,6$  o  $157,7$ , ens va permetre deduir que un d'aquests senyals que apareixen tant pròxims a l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN era el corresponent al carboni més desapantallat del sistema de clorotacrina, C9. A partir de l'assignació de C9, i sempre tenint en compte les dades espectroscòpiques descrites per a derivats *N*-alquilats de la 6-clorotacrina, es va abordar l'assignació dels protons alifàtics del sistema de clorotacrina utilitzant l'espectre d'heterocorrelació  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  a tres enllaços (Figura 30). Així, l'observació d'un pic creuat entre el carboni a  $\delta = 157,6$  o  $157,7$  ppm (C9) i la part més desapantallada del senyal complex a  $\delta = 2,74$ – $2,80$  ppm, que integra per 4H, ens va permetre deduir que aquesta part del senyal corresponia als protons de la posició 1 del sistema de clorotacrina (1-H<sub>2</sub>). A més a més, l'observació de dos pics creuats entre la part més desapantallada del senyal complex a  $\delta = 2,74$ – $2,80$  ppm (1-H<sub>2</sub>) i els carbonis a  $\delta = 114,5$  i  $153,3$  ppm, ens va permetre assignar aquests carbonis com a C9a i C4a, respectivament. Al seu torn, s'observen pics creuats entre els carbonis C4a i C9a i els protons que apareixen com a multiplet a  $\delta = 3,04$  ppm, la qual cosa ens va permetre assignar els mateixos com a 4-H<sub>2</sub>. Així mateix, s'observa un pic creuat entre C4a i la part més apantallada del senyal complex a  $\delta = 1,94$ – $2,04$  ppm, que integra 5H, on solen aparèixer com a multiplet els protons 2-H<sub>2</sub> i 3-H<sub>2</sub>. D'altra banda, l'observació d'un pic creuat entre el carboni a  $\delta = 157,6$  o  $157,7$  ppm (C9) i el multiplet desapantallat a  $\delta = 4,32$  ppm ens va permetre assignar aquests protons com a NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N (Figura 30), mentre que el pic creuat que es pot observar a l'espectre d'homocorrelació  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (COSY) entre aquest senyal a  $\delta =$

4,32 ppm i el senyal ample a  $\delta = 3,3\text{--}3,45$  ppm, ens va permetre assignar els últims protons com a  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ .

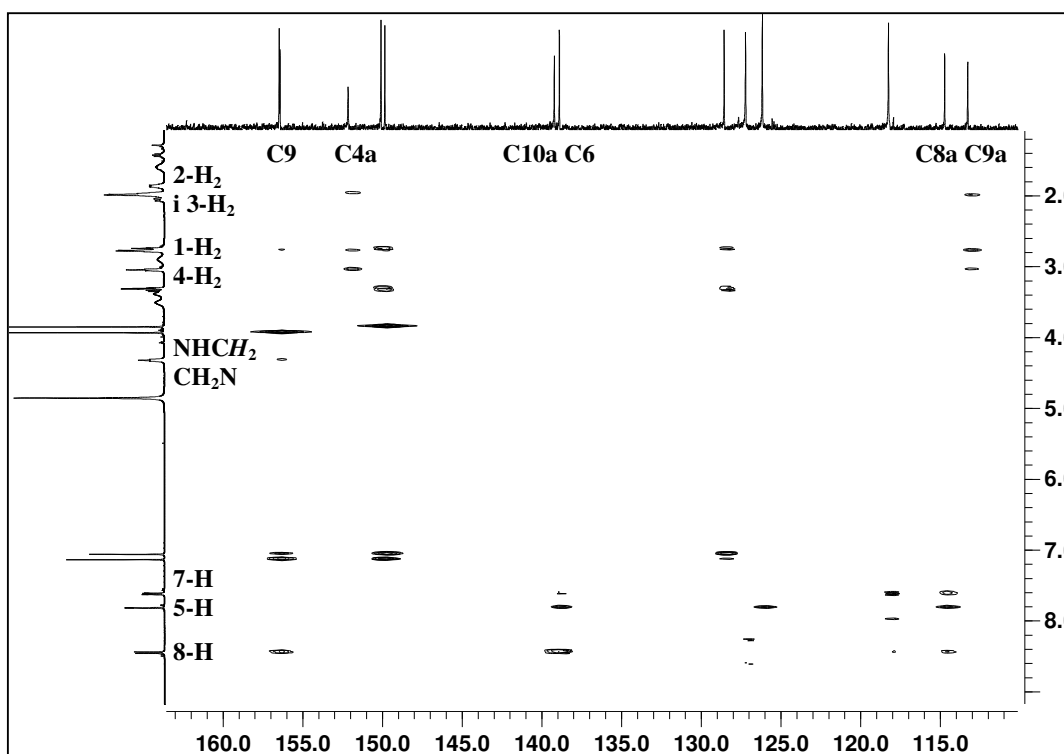


Figura 30. Pics creuats de 8-H/C9, C9/1-H<sub>2</sub>, 1-H<sub>2</sub>/C9a, 1-H<sub>2</sub>/C4a, C9a/4-H<sub>2</sub>, C4a/4-H<sub>2</sub>, C9a/2-H<sub>2</sub> i 3-H<sub>2</sub>, C4a/2-H<sub>2</sub> i 3-H<sub>2</sub>, C9/NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, 5-H/C6, 7-H/C6, 8-H/C6, 8-H/C10a, 5-H/C8a, 7-H/C8a, i 8-H/C8a a l'espectre d'heterocorrelació <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C a tres enllaços (HMBC).

Un cop assignats tots els protons del sistema de clorotacrina i del *linker*, l'assignació dels corresponents carbonis a l'espectre de <sup>13</sup>C-RMN va resultar immediata a través de l'espectre d'heterocorrelació <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C a un enllaç (HSQC). Únicament la diferenciació entre C2 i C3 va resultar una mica problemàtica. A l'espectre d'heterocorrelació <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C a tres enllaços s'observa un pic creuat entre el carboni a  $\delta = 153,3$  ppm (C4a) i la part més apantallada del multiplet corresponent als protons 2-H<sub>2</sub> i 3-H<sub>2</sub> (a la part més apantallada del senyal a  $\delta = 1,94\text{--}2,04$  ppm) i un altre pic creuat entre el carboni a  $\delta = 114,5$  ppm (C9a) i la part més desapantallada del multiplet corresponent als protons 2-H<sub>2</sub> i 3-H<sub>2</sub>, que deuen correspondre als acoblaments a tres enllaços entre C4a i 3-H<sub>2</sub> i entre C9a i 2-H<sub>2</sub>, respectivament (Figura 30). Aquestes



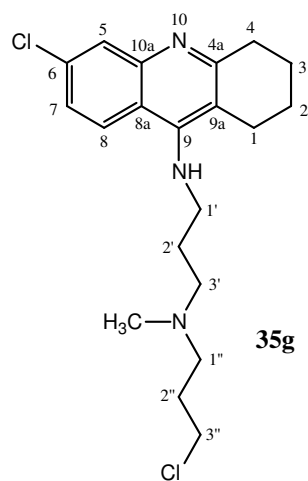
observacions ens van permetre diferenciar C2 i C3 a l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN amb l'ajut de l'espectre d'heterocorrelació  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  a un enllaç.

Pel que fa als tres carbonis quaternaris restants del sistema de cloroquinolina, C6, C8a i C10a, es van assignar a partir dels protons aromàtics amb l'ajut de l'espectre d'heterocorrelació  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  a tres enllaços (Figura 30). Així, el pic creuat entre el senyals corresponents als tres protons aromàtics i el carboni a  $\delta = 140,1$  ppm ens va permetre assignar aquest carboni com a C6, mentre que el pic creuat addicional entre el protó a  $\delta = 8,43$  ppm (8-H) i el carboni a  $\delta = 140,4$  ppm, ens va permetre assignar aquest últim carboni com a C10a. D'altra banda, l'observació de dos pics creuats entre els protons a  $\delta = 7,62$  i  $7,81$  ppm (7-H i 5-H, respectivament) i el carboni a  $\delta = 115,9$  ppm, ens va permetre assignar aquest carboni com a C8a.

Cal comentar que l'assignació realitzada dels protons i carbonis del sistema de cloroquinolina als espectres de l'HDT **95a** és totalment concordant amb les dades espectroscòpiques descrites per a altres derivats *N*-alquilats de la 6-clorotacrina com el compost **35g**, també preparat en la present Tesi Doctoral (Taules 14 i 15).

Taula 14. Dades de  $^1\text{H}$ -RMN corresponents als protons del sistema de clorotacrina de l'HDT **95a**·2HCl (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) i del compost **35g**·HCl (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ).

Protó	$\delta$ (ppm)	
	<b>95a</b> ·2HCl	<b>35g</b> ·2HCl
1-H <sub>2</sub>	2,74–2,80	2,76
2-H <sub>2</sub>	1,94–2,04	1,97
3-H <sub>2</sub>	1,94–2,04	1,97
4-H <sub>2</sub>	3,04	3,04
5-H	7,81	7,82
7-H	7,62	7,59
8-H	8,43	8,44



Taula 15. Dades de  $^{13}\text{C}$ -RMN corresponents als carbonis del sistema de clorotacrina de l'HDT **95a**·2HCl (100,6 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) i del compost **35g**·HCl (75,4 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ).

Carboni	$\delta$ (ppm)	
	<b>95a</b> ·2HCl	<b>35g</b> ·2HCl
C1	25,3	25,2
C2	22,9	22,9
C3	21,7	21,7
C4	29,6	29,5
C4a	153,3	152,6
C5	119,4	119,1
C6	140,1	140,0
C7	127,3	127,1
C8	128,4	128,6
C8a	115,9	115,6
C9	157,6 o 157,7	157,7
C9a	114,5	113,9
C10a	140,4	140,2

### 2.5.2. Assignació dels senyals dels espectres de $^1\text{H}$ - i $^{13}\text{C}$ -RMN corresponents a la subunitat de 5,6-dimetoxi-1-indanona de **95a**.

L'observació a l'espectre d'heterocorrelació  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  a llarga distància (tres enllaços) d'un pic creuat entre el carboni a  $\delta = 209,8$  ppm corresponent al carboni carbonílic C1 i el protó aromàtic a  $\delta = 7,14$  ppm ens va permetre assignar aquest protó com a 7-H, i, consegüentment, el protó aromàtic restant a  $\delta = 7,06$  ppm com a 4-H (Figura 31). D'altra banda, s'observen pics creuats entre el carboni carbonílic i una parella de protons geminals que apareixen un a  $\delta = 3,33$  ppm i l'altre dintre del senyal complex a  $\delta = 2,74$ – $2,80$  ppm, que integra 4H i que conté també els protons 1- $\text{H}_2$  de la subunitat de clorotacrina ja assignats. També s'observen pics creuats entre el carboni carbonílic i una altra parella de protons geminals que apareixen un a  $\delta = 1,44$  ppm i l'altre dintre del senyal ample a  $\delta = 1,82$ – $1,92$  ppm, que integra 2H (Figura 31). Aquests pics creuats han de correspondre als acoblaments a tres enllaços entre el carboni carbonílic C1 i els protons de les posicions 3 (3- $\text{H}_\text{A}$  i 3- $\text{H}_\text{B}$ , els més

desapantallats) i els protons de la posició exocíclica 2-CH<sub>2</sub> (2-CH<sub>A</sub> i 2-CH<sub>B</sub>, els més apantallats).

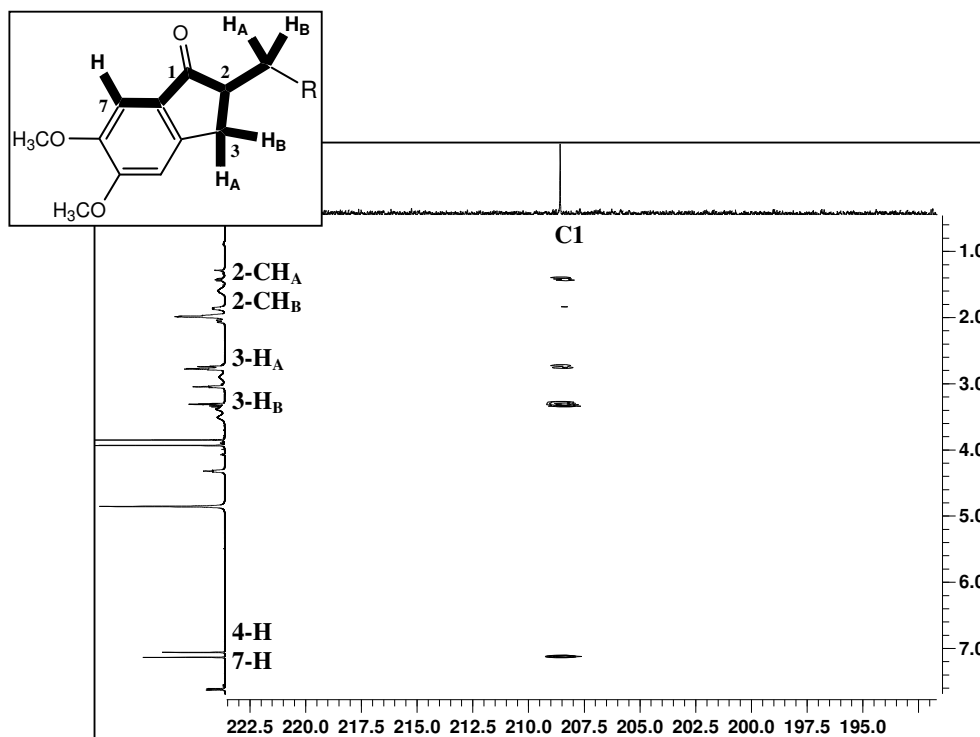


Figura 31. Pics creuats de C1/2-CH<sub>A</sub>, C1/2-CH<sub>B</sub>, C1/3-H<sub>A</sub>, C1/3-H<sub>B</sub>, i C1/7-H a l'espectre d'heterocorrelació <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C a tres enllaços (HMBC).

L'observació a l'espectre d'homocorrelació <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H (COSY) d'un pic creuat entre el senyal a  $\delta = 1,44$  ppm (2-CH<sub>A</sub>) i el senyal complex a  $\delta = 2,74-2,80$  ppm, que integra 4H i que conté els protons 1-H<sub>2</sub> de la subunitat de clorotacrina i 3-H<sub>B</sub> de la subunitat de dimetoxiindanona ja assignats, ens va permetre assignar el protó restant d'aquest senyal complex com a 2-H.

La diferenciació entre els grups metoxi de les posicions 5 i 6 es va realitzar gràcies a l'observació a l'espectre d'homocorrelació <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H (NOESY) de pics creuats entre el senyal a  $\delta = 7,06$  ppm (4-H) i el senyal a  $\delta = 3,93$  ppm, que ha de ser 5-OMe, i entre el senyal a  $\delta = 7,14$  ppm (7-H) i el senyal a  $\delta = 3,85$  ppm, que ha de ser 6-OMe (Figura 32).

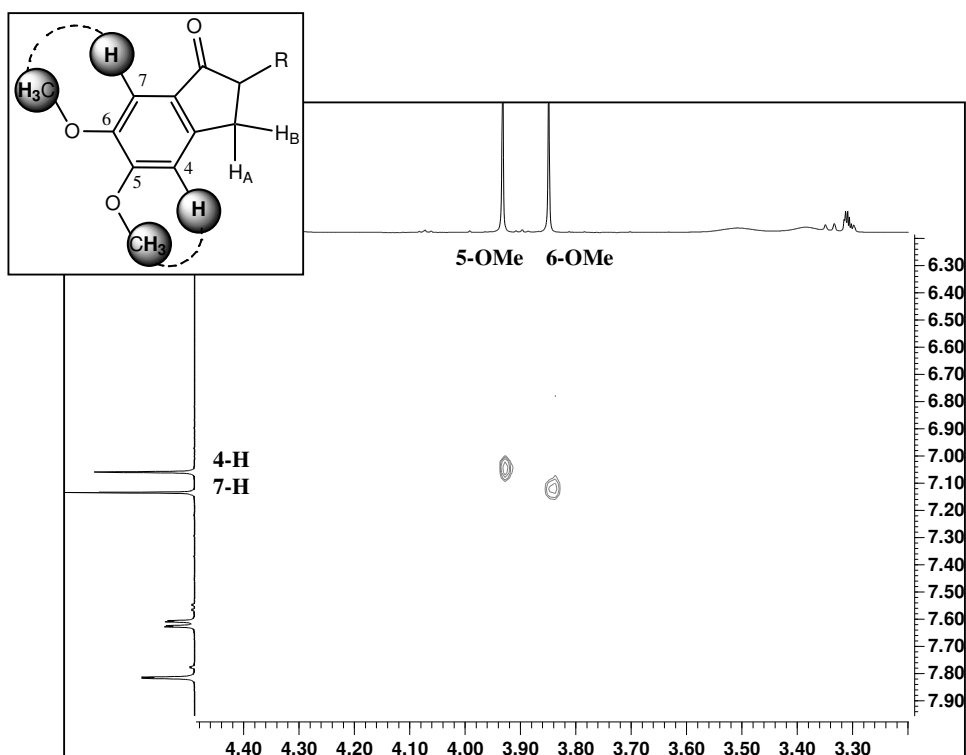


Figura 32. Pics creuats de 4-H/5-OMe i 7-H/6-OMe a l'espectre d'homocorrelació  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (NOESY). (----) connectivitats NOESY.

Un cop assignats tots els protons de la subunitat de 5,6-dimetoxi-1-indanona i del metilè unit a la seva posició 2, l'assignació dels corresponents carbonis es va realitzar de manera rutinària mitjançant la utilització de l'espectre d'heterocorrelació  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  a un enllaç.

L'assignació dels carbonis quaternaris d'aquesta subunitat diferents del grup carbonil es va dur a terme mitjançant l'espectre d'heterocorrelació  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  a llarga distància (HMBC). Així, l'observació de pics creuats entre el senyal a  $\delta = 3,33$  ppm (3- $\text{H}_\text{B}$ ) i els carbonis a  $\delta = 151,3$  i  $129,7$  ppm ens van permetre assignar-los com a C3a i C7a (Figura 33). La diferenciació de C3a (el més despantallat) i C7a es va realitzar en base als valors tabulats estimats,<sup>170</sup> degut a que a l'espectre d'HMBC tots dos mostraven pics creuats corresponents als acoblaments a dos i tres enllaços, fet que dificultava la possibilitat de distingir-los mitjançant el seu pic creuat corresponent a l'acoblament a tres enllaços amb 7-H i 4-H, respectivament. D'altra banda, l'observació de pics creuats entre els protons a  $\delta = 3,85$  ppm (6-OMe) i el carboni a  $\delta = 151,0$  ppm, i

entre els protons a  $\delta = 3,93$  ppm (5-OMe) i el carboni a  $\delta = 157,6$  o  $157,7$  ppm, ens va permetre assignar aquests carbonis com a C6 i C5, respectivament (Figura 33).

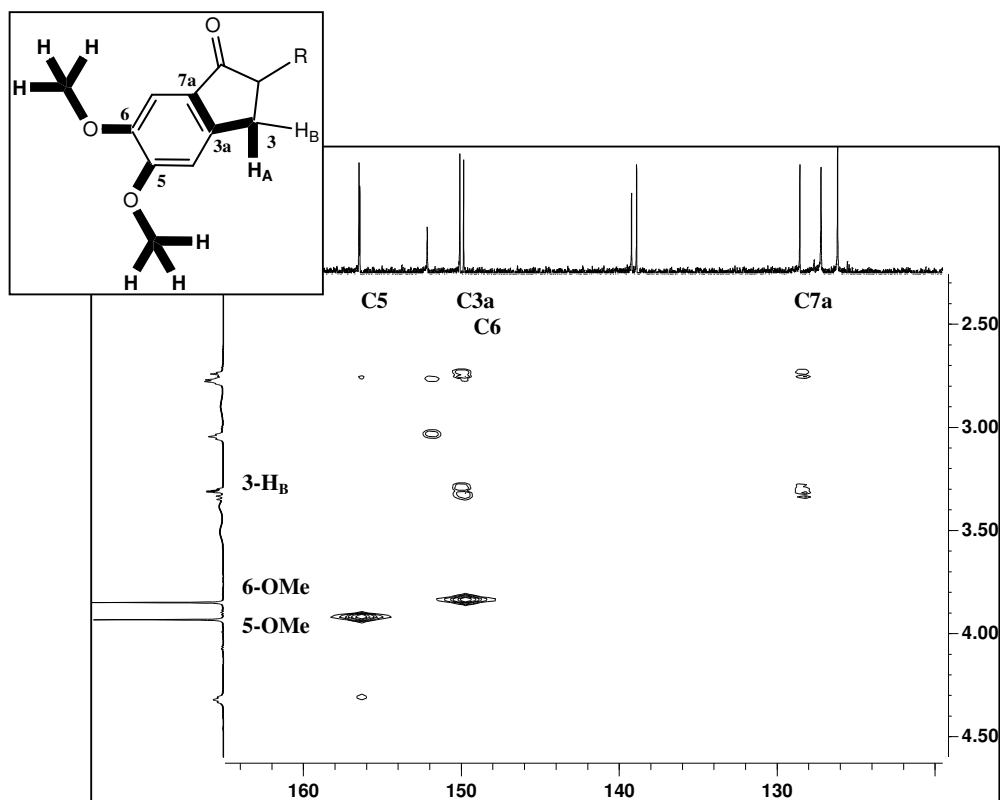


Figura 33. Pics creuats de 3-H<sub>B</sub>/C3a, 3-H<sub>B</sub>/C7a, 6-OMe/C6, i 5-OMe/C5 a l'espectre d'heterocorrelació  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  a tres enllaços (HMBC).

### 2.5.3. Assignació dels senyals dels espectres de $^1\text{H}$ - i $^{13}\text{C}$ -RMN corresponents a la subunitat de piperidina de **95a**.

La diferenciació dels protons i carbonis de la subunitat de piperidina de l'HDT **95a** es va dur a terme fonamentalment en base al major desapantallament dels protons i carbonis de les posicions 2 i 6 i de l'acoblament del protó de la posició 4 amb els protons exocíclics ja assignats 2-CH<sub>2</sub>. Així, després d'haver assignat els carbonis corresponents a les altres subunitats de **95a**, el senyal més desapantallat que quedava per assignar a l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN era el senyal ample que apareixia a  $\delta = 54,4$  ppm i que havia de correspondre a C2 i C6 de l'anell de piperidina. L'observació a l'espectre d'heterocorrelació  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  a un enllaç de pics creuats entre aquest senyal a  $\delta = 54,4$  ppm

i els senyals amples a  $\delta = 2,8\text{--}3,0$  i  $3,45\text{--}3,6$  ppm ens va permetre assignar aquests protons com a  $2\text{-H}_{\text{ax}}$  i  $6\text{-H}_{\text{ax}}$  (els més apantallats) i com a  $2\text{-H}_{\text{eq}}$  i  $6\text{-H}_{\text{eq}}$  (els més desapantallats).

A l'espectre d'homocorrelació  $^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$  (COSY) només s'observen dos pics creuats per al senyal a  $\delta = 1,44$  ppm ( $2\text{-CH}_A$ ), un corresponent a l'acoblament veïnal amb el protó  $2\text{-H}$  de la subunitat d'indanona que apareix dintre del senyal complex a  $\delta = 2,74\text{--}2,80$  ppm, i un altre amb el senyal ample que apareix a  $\delta = 1,82\text{--}1,92$  ppm, que integra  $2\text{H}$  i conté el protó  $2\text{-CH}_B$  (acoblament geminal) ja assignat (Figura 34). Consegüentment, l'altre protó que quedava per assignar dintre del senyal ample a  $\delta = 1,82\text{--}1,92$  ppm havia de ser el protó de l'anell de piperidina  $4\text{-H}$  (acoblament veïnal). Gràcies a l'espectre d'heterocorrelació  $^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}$  a un enllaç es va poder assignar el carboni a  $\delta = 33,5$  ppm com a  $\text{C}4$ .

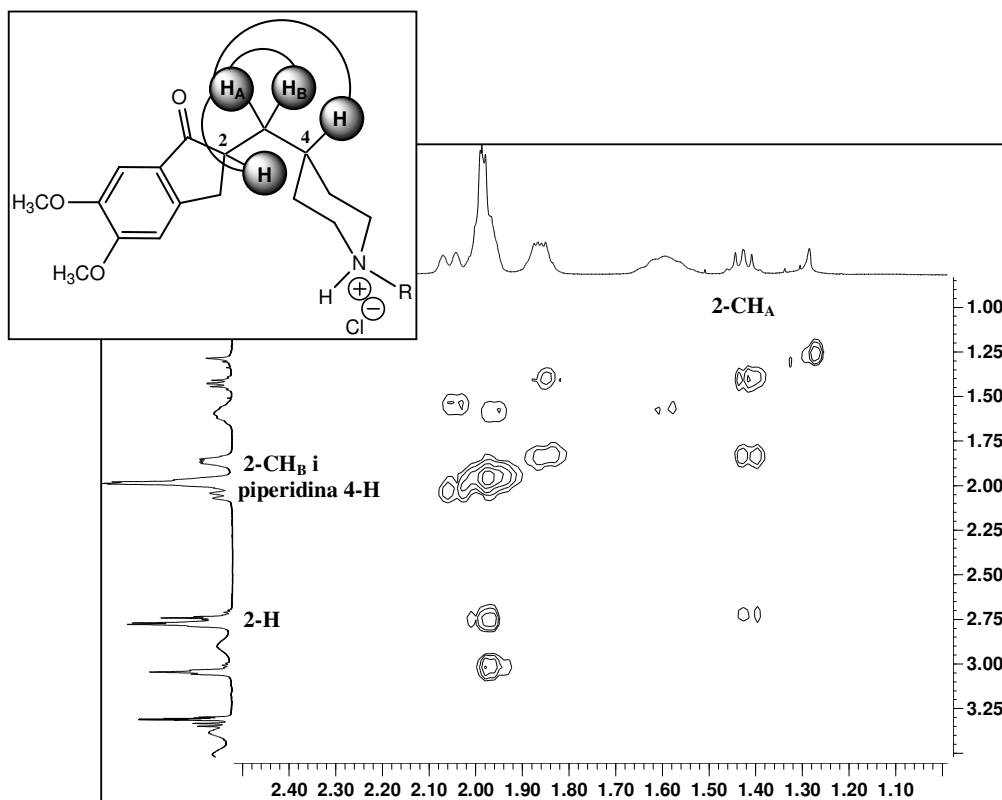
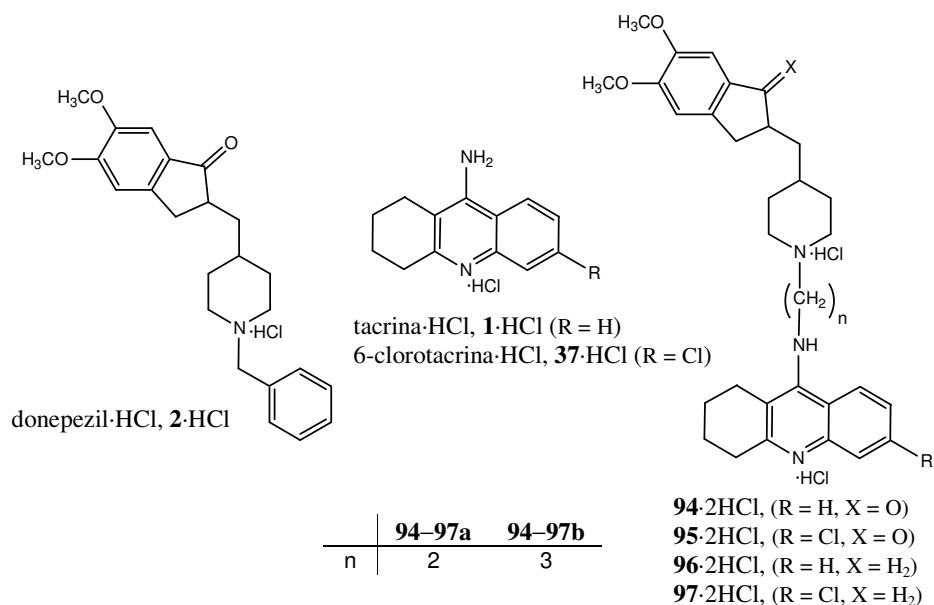


Figura 34. Pics creuats de  $2\text{-CH}_A/2\text{-CH}_B$ ,  $2\text{-CH}_A/\text{piperidina } 4\text{-H}$ , i  $2\text{-CH}_A/2\text{-H}$  a l'espectre d'homocorrelació  $^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$  (COSY). (—) connectivitats COSY.

Finalment, els senyals restants a l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN (senyal ample a  $\delta = 1,50\text{--}1,58$ , un protó dintre del senyal complex a  $\delta = 1,94\text{--}2,04$  i el doblet ample a  $\delta = 2,06$  ppm) es van assignar com a  $3\text{-H}_{\text{ax}}$  i  $5\text{-H}_{\text{ax}}$  (el primer senyal, més apantallat) i  $3\text{-H}_{\text{eq}}$  i  $5\text{-H}_{\text{eq}}$  (els dos senyals més desapantallats, sense poder distingir entre ells). Així mateix, els senyals restants a l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN (dos metilens a  $\delta = 30,7$  i  $31,7$  ppm) es van assignar com a C3 i C5, sense poder distingir entre ells.

## 2.6. Avaluació farmacològica dels HDTs.

Amb el propòsit de determinar l'interès potencial d'aquests nous HDTs, **94–97a,b**, per al tractament de la MA, vaig dur a terme la seva avaluació farmacològica de la mateixa manera que es va fer amb els HHTs (*apartats 1.4 i 1.5.4*), amb l'única novetat de la variació de les concentracions utilitzades d'enzim (0,04 unitats en lloc de 0,025) i de substrat (0,13 mM en lloc de 0,27 mM) als assajos realitzats amb l'AChE humana, modificació introduïda arràn d'estudis de cinètica enzimàtica realitzats amb la dissolució del nou lot d'AChE humana adquirida per a realitzar aquests experiments.



Taula 16. Activitat inhibidora de les distintes colinesterases dels hidroclorets de la tacrina, 6-clorotacrina i donepezil, i dels dihidroclorets dels heterodímers donepezil–tacrina **94–97a,b**.<sup>a</sup>

Compost	IC <sub>50</sub> (nM)		
	AChE bovina	AChE humana	BChE humana
<b>94a</b> ·2HCl	1,74 ± 0,02	4,04 ± 0,06	12,4 ± 0,6
<b>94b</b> ·2HCl	0,29 ± 0,03	0,88 ± 0,04	12,4 ± 0,6
<b>95a</b> ·2HCl	0,57 ± 0,05	0,67 ± 0,06	136 ± 9
<b>95b</b> ·2HCl	0,09 ± 0,01	0,27 ± 0,03	66,3 ± 4,0
<b>96a</b> ·2HCl	2,28 ± 0,06	5,13 ± 0,52	8,06 ± 0,32
<b>96b</b> ·2HCl	0,82 ± 0,06	2,16 ± 0,21	7,25 ± 0,33
<b>97a</b> ·2HCl	1,86 ± 0,07	2,60 ± 0,23	88,7 ± 0,2
<b>97b</b> ·2HCl	0,82 ± 0,08	1,06 ± 0,05	72,7 ± 42
tacrina·HCl	130 ± 10	205 ± 18	43,9 ± 17
6-clorotacrina·HCl	5,73 ± 0,44	8,32 ± 0,75	916 ± 19
donepezil·HCl	8,12 ± 0,26	11,6 ± 1,6	7273 ± 612

<sup>a</sup> Els valors estan expressats com a mitjana ± error estàndard de la mitjana d'almenys tres experiments. IC<sub>50</sub> és la concentració que inhibeix en un 50% l'activitat de l'AChE (d'eritròcits bovins o humans) o la BChE (de sèrum humà).



Tots aquests HDTs han resultat ser inhibidors molt potents de l'AChE bovina, presentant la majoria d'ells valors subnanomolars d' $IC_{50}$  i major activitat que els compostos model tacrina (de 57 a 1444 cops més potents), 6-clorotacrina (de 2,5 a 64 cops més potents) i donepezil (de 3,6 a 90 cops més potents). Els heterodímers que presenten el sistema indanònic característic del donepezil (**94a,b**, **95a,b**) s'han mostrat més potents que els seus corresponents anàlegs que contenen el sistema indànic (**96a,b**, **97a,b**) (de 1,3 a 9,1 cops més potents). D'altra banda, la presència d'un àtom de clor a la subunitat de tacrina comporta una activitat òptima en els HDTs amb sistema d'indanona, que són uns 3 cops més potents que els corresponents anàlegs no substituïts, mentre que en els HDTs amb sistema d'indà la presència de l'àtom de clor no influeix pas gaire en l'activitat. A més a més, la presència d'una cadena espaïadora de 3 metilens comporta un augment clar de potència inhibidora respecte als anàlegs amb cadena de 2 metilens tant en els heterodímers amb sistema d'indanona (6 cops) com en els heterodímers amb sistema d'indà (gairebé 3 cops). Així doncs, l'HDT **95b**, que reuneix totes les característiques estructurals que comporten una activitat inhibidora de l'AChE òptima (sistema indanònic, cadena espaïadora de 3 metilens i àtom de clor a la subunitat de tacrina), és l'inhibidor de l'AChE bovina més potent preparat fins al moment pel nostre grup de recerca, presentant un valor d' $IC_{50}$  de 90 pM.

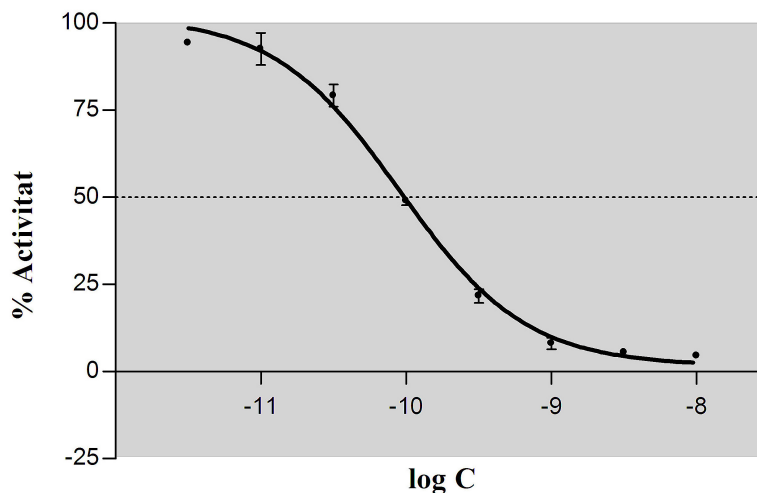


Figura 35. Corba concentració–efecte de **95b** amb AChE bovina (GraphPad Prism4). Abscisses: logaritme de la concentració. Ordenades: % d'activitat de l'enzim. L' $IC_{50}$  de **95b** es calcula com la concentració (nM) que inhibeix en un 50% l'activitat de l'AChE bovina.

Pel que respecta a l'activitat inhibidora de l'AChE humana, és interessant comentar en primer lloc que, de la mateixa manera que en els models a partir dels quals han estat dissenyats, tacrina, 6-clorotacrina i donepezil, aquests HDTs són menys potents inhibint l'AChE humana que no pas la bovina. Així, la disminució de la seva activitat enfront l'AChE humana respecte a l'AChE bovina (d'1,2 a 3 cops menor) és semblant a la dels models (al voltant d'1,5 cops menor).

Tot i així, tots aquests nous HDTs també són clarament més actius com a inhibidors de l'AChE humana que els models tacrina (de 40 a 760 cops més potents), 6-clorotacrina (d'1,6 a 31 cops més potents), i donepezil (de 2,3 a 43 cops més potents). Novament, la presència del sistema d'indanona en els HDTs, (**94a,b**, **95a,b**), comporta una major potència inhibidora comparat amb els seus anàlegs amb sistema d'indà (**96a,b**, **97a,b**) (d'1,3 a 3,9 cops més potents). De la mateixa manera, la presència d'una cadena espaiadora de 3 metilens i d'un àtom de clor a la subunitat de tacrina comporten una activitat òptima, essent els HDTs amb aquestes característiques més potents que els anàlegs amb cadena espaiadora de 2 metilens (de 2,4 a 4,6 cops), i que els seus anàlegs no clorats a la subunitat de tacrina (de 2 a 6 cops). L'augment de potència causat per la presència d'aquestes característiques estructurals torna a ser major en els HDTs amb sistema indanònic. Així doncs, l'heterodímer **95b** també és l'inhibidor més potent de l'AChE humana preparat fins al moment pel nostre grup de recerca, presentant un valor d'IC<sub>50</sub> de 0,27 nM.

A més a més, els HDTs també poden considerar-se potents inhibidors de la BChE humana, tot i que, en general, la seva potència inhibidora és clarament inferior a la que mostren enfront l'AChE humana (d'1,6 a 246 cops més potents enfront AChE humana), en la mateixa línia que els models 6-clorotacrina i donepezil (de 110 a 627 cops), i en contrast amb el model tacrina, que és un inhibidor selectiu enfront la BChE (4,7 cops més potent enfront la BChE humana que enfront l'AChE humana). En considerar aquesta activitat, les relacions estructura-activitat canvien considerablement respecte a les relacions comentades anteriorment. Així, la presència del sistema d'indà en aquests HDTs (**96a,b**, **97a,b**) comporta una major potència inhibidora de la BChE (uns 1,5 cops), respecte als seus anàlegs amb sistema d'indanona (**94a,b**, **95a,b**). En aquest cas, la presència d'un àtom de clor a la subunitat de tacrina comporta una disminució de potència inhibidora. Així, els HDTs no substituïts a la subunitat de

tacrina són més potents que els anàlegs clorats (uns 10 cops), en clara consonància amb l'augment de potència de la tacrina respecte a la 6-clorotacrina (21 cops). A més a més, l'efecte de la cadena espaiadora sobre l'activitat inhibidora de la BChE és molt menor que l'observat per a l'activitat inhibidora de l'AChE, essent els derivats amb cadena de 3 metilens equipotents o lleugerament més potents (fins a 2 cops més potents) que els anàlegs amb cadena de 2 metilens. L'HDT més potent com a inhibidor de la BChE humana és el derivat indànic **96b**, que presenta un valor d'IC<sub>50</sub> en el rang nanomolar baix (IC<sub>50</sub> = 7,25 nM), mostrant-se més potent que la tacrina, la 6-clorotacrina i el donepezil (6,1, 126 i 1003 cops més potent, respectivament).

Tal com s'havia comentat per als HHTs i observat en la *bis(7)*-tacrina i diversos heterodímers basats en tacrina,<sup>140</sup> la major activitat inhibidora que presenten aquests HDTs en comparació amb els models tacrina i 6-clorotacrina sembla validar la hipòtesi sobre l'existència d'un lloc perifèric també a la BChE.

Tot i que queda pendent la determinació del seu potencial efecte inhibidor sobre l'agregació del  $\beta$ A induïda per AChE, el perfil farmacològic de molt potents inhibidors d'AChE i BChE que presenten els nous HDTs preparats en aquesta Tesi Doctoral els converteix en prometedors candidats a fàrmacs anti-Alzheimer.

## 2.7. Modelatge molecular de les interaccions dels HDTs amb l'ACHe.

L'estudi de la interacció dels HDTs amb l'enzim AChE mitjançant modelatge molecular ha estat realitzat pel doctorand Axel Bidon-Chanal, del grup de recerca del Prof. Dr. F. Javier Luque del Departament de Físico-química de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona. Amb aquest objectiu, es va dur a terme el modelatge molecular de la interacció amb l'enzim *TcAChE* dels dos HDTs més potents, **95b**, i el seu anàleg amb cadena espaciadora de 2 metilens, **95a**, mitjançant dinàmica molecular utilitzant el programa AMBER amb els paràmetres PARM98.<sup>171</sup> En aquest estudi es va substituir el residu de Phe330 de la *TcAChE* pel residu de Tyr330, degut a que aquest és el residu present a l'enzim humà.

A la figura 36 es representa el mode d'unió de l'heterodímer **95a** amb l'ACHe. Així, es pot observar que l'HDT **95a** ocupa la totalitat de la gorja del centre actiu de l'enzim, des del fons de la zona catalítica on es troba el sublloc aniònic (Trp84), fins al lloc perifèric aniònic (Trp279) situat a l'entrada de la gorja, fet que demostra el seu caràcter d'inhibidor de lloc d'unió dual. Concretament, a la figura 36a s'observa que la subunitat de 6-clorotacrina de **95a** es col·loca a la mateixa zona del centre actiu de l'enzim on ho fa la tacrina (Figura 2, p. 15) i altres AChEIs que contenen aquesta subunitat, com les huprines (Figura 12, p. 31), trobant-se empaquetat entre els residus aromàtics de Trp84 i Tyr330 i establint un pont d'hidrogen entre l'àtom de nitrogen quinolínic de **95a**, protonat a pH fisiològic, i l'oxigen carbonílic de la His440. Cal destacar que en aquesta zona, tal com ja ha estat comentat anteriorment, el donepezil també estableix una interacció de tipus  $\pi$ -stacking entre l'anell aromàtic del seu grup benzil i el Trp84 (Figura 25, p. 82).

Tal com ha estat comentat anteriorment, la presència d'un àtom de clor a la posició 6 de la subunitat de tacrina comporta un important increment de la potència inhibidora dels HDTs. Aquest àtom de clor es col·loca en una butxaca hidrofòbica interaccionant amb els anells dels residus aromàtics Trp432 i Tyr330, i amb els grups metil de Met436 i Ile439, de manera similar al que succeeix amb les huprines (Figura 13, p. 31), i al que deu ocórrer amb la 6-clorotacrina, l'estructura de raigs-X de la qual complexada amb *TcAChE* no ha estat resolta.

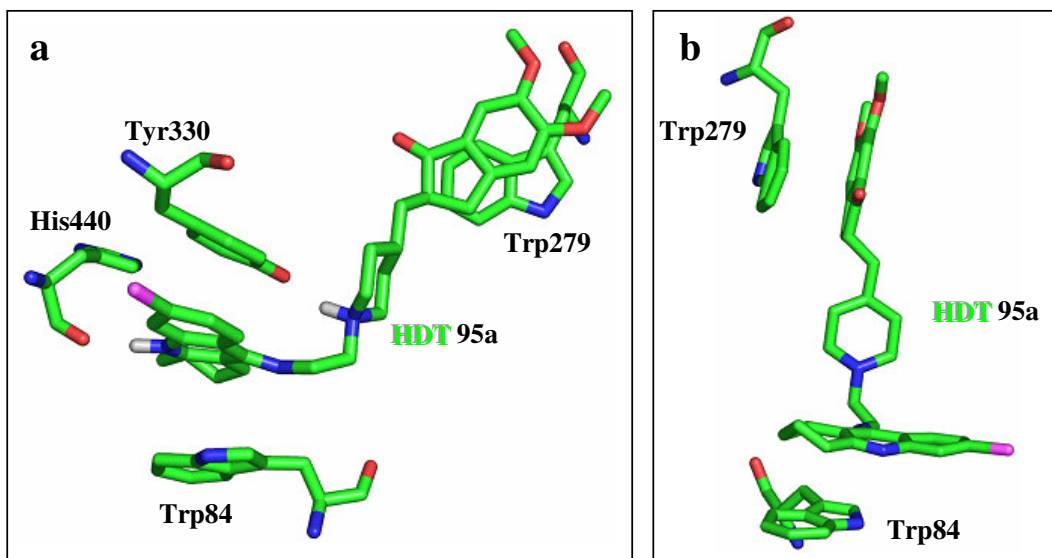


Figura 36. Dues visualitzacions del mode d'unió de l'HDT **95a** amb *TcAChE* (estructura modelada utilitzant el residu Tyr330 present en l'AChE humana en comptes del residu de Phe330 de la *TcAChE*).

D'altra banda, la subunitat de 5,6-dimetoxi-2-[(4-piperidinil)metil]-1-indanona de l'HDT **95a** presenta una disposició clarament diferent a la que presenta la mateixa subunitat en el complex *TcAChE*–donepezil (Figura 25, p. 82). Així, l'heterodímer **95a** estableix una important interacció per pont d'hidrogen entre el seu àtom de nitrogen piperidínic, també protonat a pH fisiològic, i el grup hidroxil de la Tyr330 (Figura 36a), unió que no s'observa en el complex *TcAChE*–donepezil, en el qual el residu Phe330 ocupa una posició molt diferent a la de la Tyr330 en l'estructura modelada, permetent una interacció del tipus  $\pi$ -catió amb el nitrogen piperidínic protonat del donepezil (Figura 37a i Figura 25, p. 82).

A més a més, l'anell aromàtic del sistema indanònic de l'HDT **95a** assoleix perfectament l'anell indòlic del Trp279 al lloc perifèric de l'AChE, amb qui es col·loca paral·lel establint interaccions del tipus  $\pi$ -stacking (Figura 36). Aquesta interacció de l'HDT amb el lloc perifèric de l'enzim sembla més eficient que la corresponent al donepezil, el sistema d'indanona del qual no arriba a interaccionar completament amb el Trp279 (Figura 25, p. 82, i Figura 37).

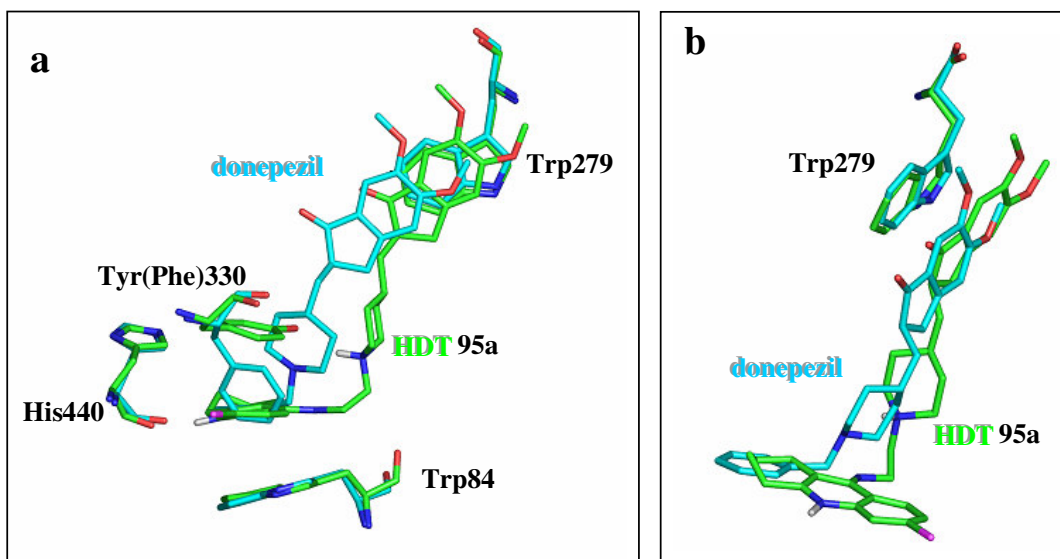


Figura 37. Dues visualitzacions de la superposició de les estructures de l'HDT **95a** (verd) i el donepezil (blau) a la gorja catalítica de l'AChE (estructura modelada en el cas de **95a** utilitzant el residu Tyr330 present en l'AChE humana, i estructura de raigs-X amb el residu de Phe330 de *TcAChE* en el cas del donepezil). Els residus de l'AChE importants a la interacció amb **95a** i amb el donepezil es mostren en color verd i blau, respectivament.

Sorprenentment, l'HDT **95b**, que posseeix una cadena espaiadora més llarga que **95a**, presenta una diferència notable en la seva interacció amb l'AChE (Figura 38). L'heterodímer **95b** ocupa tota la gorja catalítica de l'enzim, establint en el centre actiu les interaccions comentades anteriorment per a **95a**, el  $\pi$ -stacking entre la seva subunitat d'aminoquinolina i els residus de Trp84 i Tyr330 i el pont d'hidrogen entre el nitrogen quinolínic protonat i l'oxigen carbonílic de la His440, i interaccionant addicionalment al lloc perifèric mitjançant  $\pi$ -stacking entre la seva subunitat d'indanona i el residu Trp279 (Figura 38). En canvi, en **95b** l'enllaç N-H de l'anell piperidínic protonat no s'orienta envers la Tyr330 com en **95a** (Figura 36a), sinó cap als residus Tyr70 i Val71, establint un pont d'hidrogen amb ambdós oxígens carbonílics (Figura 38a). A més a més, la major longitud de la cadena espaiadora de **95b** en comparació amb **95a** fa que el sistema aromàtic de la part indanònica de **95b** gairebé sobrepassi l'anell aromàtic del residu Trp279 del lloc perifèric (Figura 38), fet pel qual el  $\pi$ -stacking al lloc perifèric sembla estar en aquest cas menys afavorit que en **95a** (Figura 36).

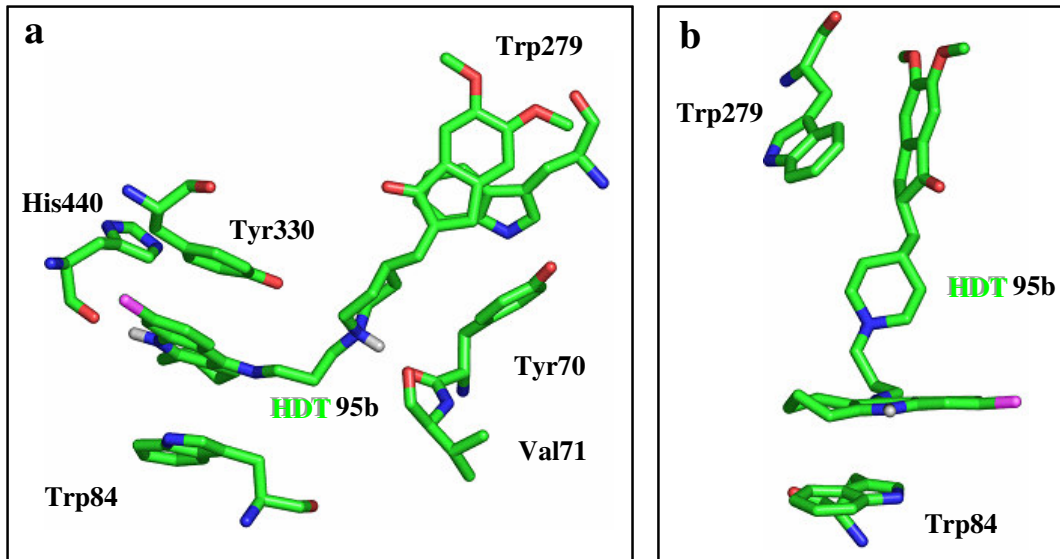


Figura 38. Dues visualitzacions del mode d'unió de l'HDT **95b** amb *TcAChE* (estructura modelada utilitzant el residu Tyr330 present en l'AChE humana en comptes del residu de Phe330 de la *TcAChE*).

Aquesta particularitat s'observa també a la Figura 39, on es compara el mode d'unió de **95b** amb el del donepezil, i a la Figura 40, en la qual es compara el mode d'unió de **95a** i **95b**.

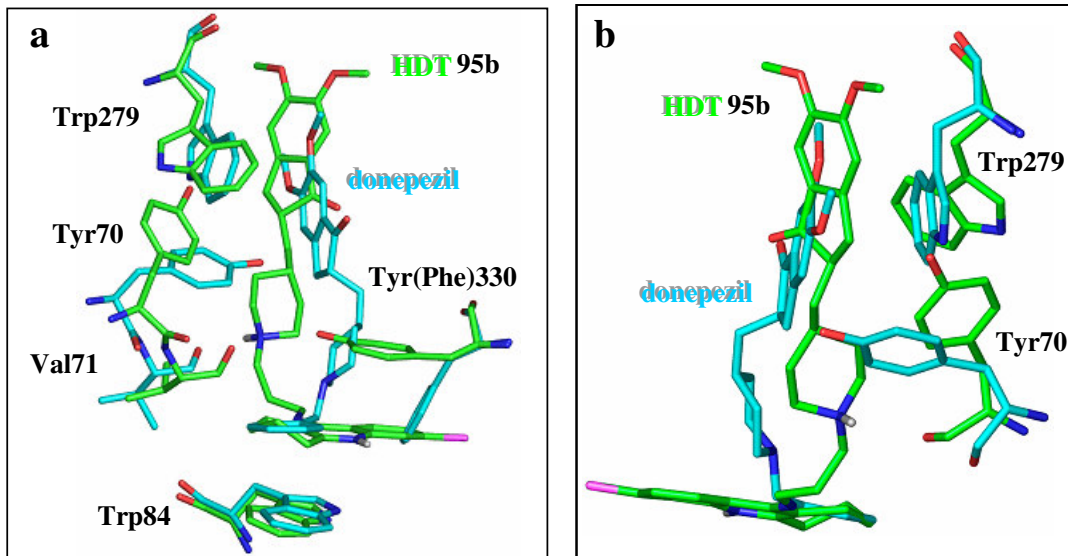


Figura 39. Dues visualitzacions de la superposició de les estructures de l'HDT **95b** (verd) i el donepezil (blau) a la gorja catalítica de l'AChE (estructura modelada en el cas de **95b** utilitzant el residu Tyr330 present en l'AChE humana, i estructura de raigs-X amb el residu de Phe330 de *TcAChE* en el cas del donepezil). Els residus de l'AChE importants a la interacció amb **95b** i amb el donepezil es mostren en color verd i blau, respectivament.

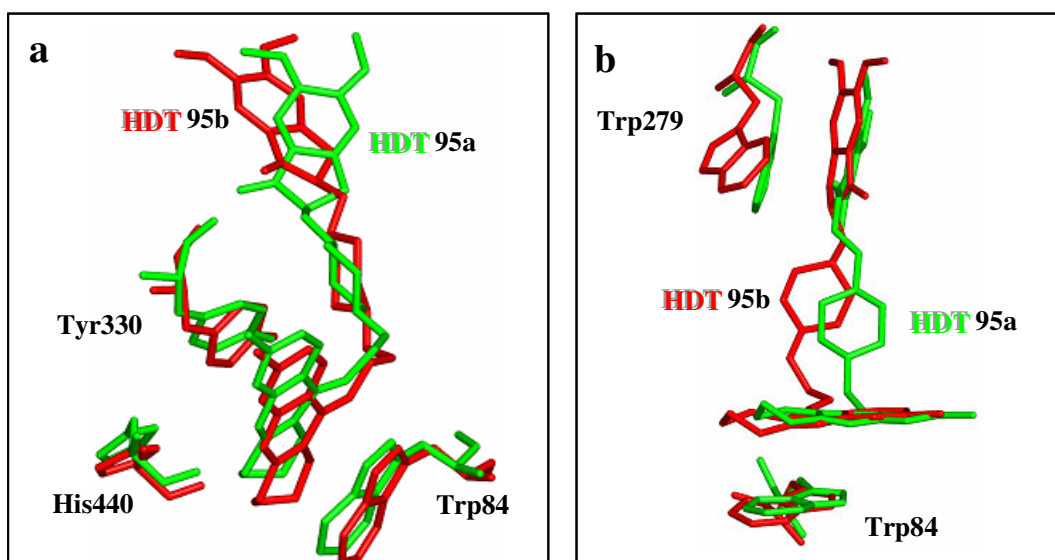


Figura 40. Comparació del mode d'unió dels HDTs **95a** (verd) i **95b** (vermell). Alguns residus de l'AChE importants en la interacció amb **95a** i amb **95b** es mostren en color verd i vermell, respectivament (estructura modelada utilitzant el residu Tyr330 present en l'AChE humana en comptes del residu de Phe330 de la *TcAChE*).

En definitiva, els estudis de modelatge molecular duts a terme amb els HDTs **95a** i **95b** posen de manifest que aquests compostos són capaços d'interaccionar simultàniament amb les dues zones d'unió de l'enzim AChE, el lloc catalític i el lloc perifèric. Aquesta demostrada interacció de lloc d'unió dual, juntament amb l'establiment d'altres interaccions addicionals de tipus pont d'hidrogen amb residus de la gorja catalítica de l'enzim, justifiquen l'extraordinària afinitat i potència inhibidora envers l'AChE que han mostrat aquests nous HDTs.

Cal destacar que aquests HDTs han estat recentment protegits per la Universitat de Barcelona mitjançant una sol·licitud de patent d'invenió espanyola a la Oficina Española de Patentes y Marcas,<sup>172</sup> i que pròximament aquest treball serà enviat per publicar.



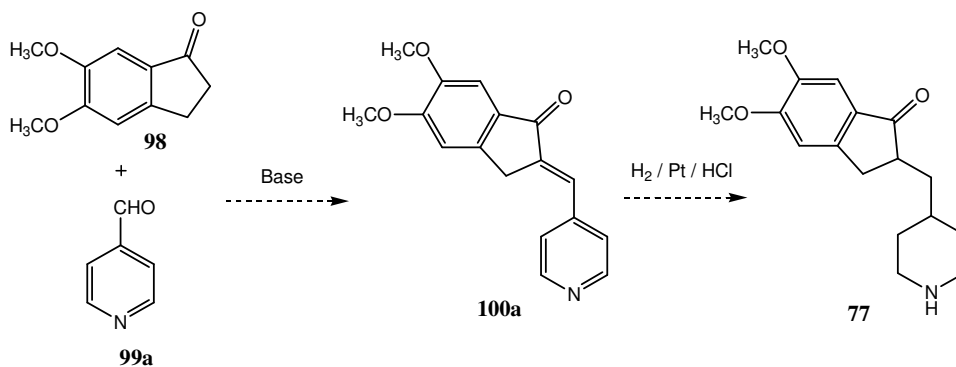


### 3. Preparació d'espiro{ciclopenta[a]indè-2,2'-inden}diones a partir d'1-indanones i aldehids aromàtics.

Com s'ha comentat a l'apartat 2.3 de la part teòrica d'aquesta memòria, abans de plantejar l'*N*-desbenzilació del donepezil per accedir a la piperidina **77** com a fragment de donepezil constituent dels HDTs, es va intentar preparar aquest compost a través d'una de les metodologies descrites a la bibliografia,<sup>167</sup> que implicava la utilització de reactius comercialment assequibles. Tanmateix, els intents inicials de síntesi de **77** a través d'aquesta metodologia van resultar infructuosos pel que fa a la preparació de **77** però molt interessants quant a l'estructura dels productes obtinguts. Això, ens va fer plantejar el treball detallat en aquest últim capítol de la memòria com a nou objectiu de la present Tesi Doctoral.

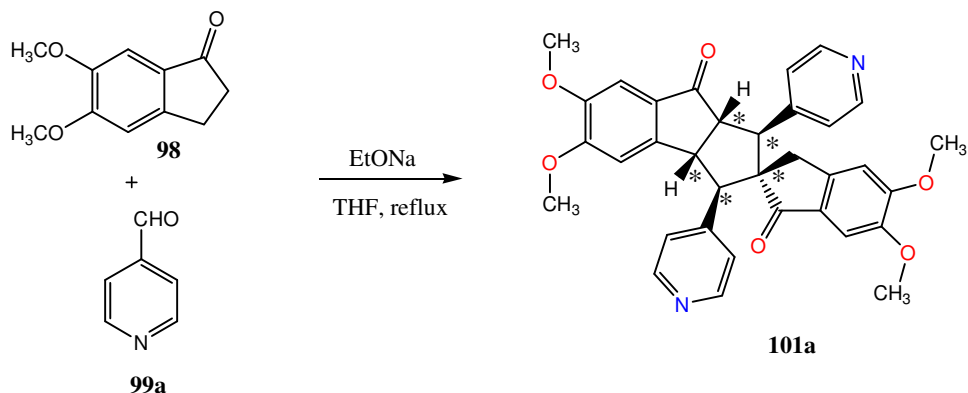
#### 3.1. Estudi de la preparació de l'enona **100a** com a intermedi inicialment proposat per accedir als HDTs. Inesperada obtenció diastereoselectiva del compost espiropolicíclic complex **101a**.

La metodologia plantejada inicialment per a la síntesi de la piperidina **77** implicava una condensació aldòlica de la 5,6-dimetoxi-1-indanona, **98**, amb piridina-4-carboxaldehid, **99a**, seguida de la deshidratació de l'aldol inicialment format i la hidrogenació catalítica final de l'intermedi resultant **100a** (Esquema 25).



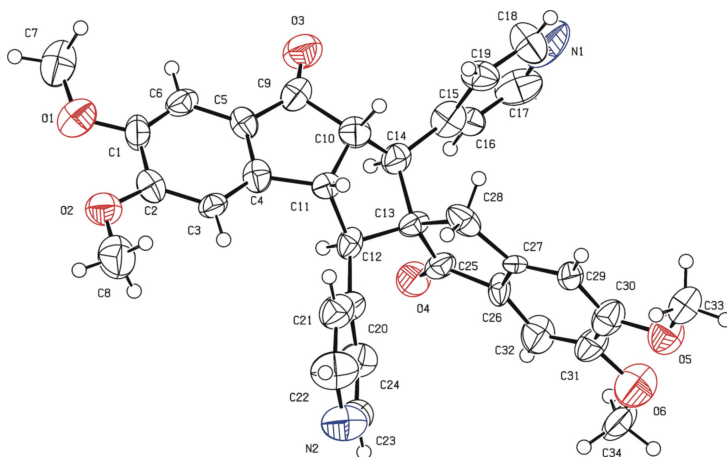
Esquema 25.

Amb aquest propòsit es va dur a terme la reacció de la indanona **98** amb piridina-4-carboxalhid, **99a**, en presència de quantitats subestequiòmriques d'EtONa en el si de THF. Quan aquesta reacció es va realitzar a temperatura ambient durant 16 h, es va obtenir l'intermedi desitjat **100a** amb un 69% de rendiment. Sorprenentment, en un intent posterior d'optimitzar el rendiment d'aquesta reacció treballant a temperatura de reflux, no es va observar la formació de l'enona **100a**, aïllant-se en canvi, després de cromatografia en columna a través de gel de sílice, el compost espiropolicíclic complex **101a** amb un 76% de rendiment, l'estructura del qual va ser determinada inequívocament en base a tècniques de correlació de RMN (Esquema 26).



Esquema 26.

Posteriorment, a partir d'un monocristall de **101a**, l'anàlisi per difracció de raigs-X ens va permetre confirmar aquesta estructura proposada (Figura 41).

Figura 41. Estructura de **101a** obtinguda per difracció de raigs-X (ORTEP).

El fet destacable d'aquesta reacció és que l'obtenció de **101a** té lloc a través d'un procés "one-pot" en el qual quatre components (dues molècules d'indanona **98** i dues molècules d'aldehid **99a**) reaccionen donant lloc a un producte que incorpora la majoria dels àtoms dels materials de partida, complint així els requeriments d'una reacció multicomponent.<sup>173</sup> A més a més, en aquesta reacció es formen quatre nous enllaços carboni-carboni, que condueixen a la construcció d'un anell de cinc baules que conté cinc centres estereogènics contigus amb una configuració relativa perfectament definida.

### 3.2. Precedents bibliogràfics.

Després d'una exhaustiva recerca bibliogràfica es va esbrinar que la formació d'aquests tipus de compostos espiropolicíclics s'havia detectat feia més d'un segle, tot i que la seva estructura complexa no es va elucidar correctament fins fa nou anys. Així, ja el 1894 Kipping havia descrit que quan es tractava una dissolució etanòlica de benzaldehyd i 1-indanona en presència "d'una mica d'hidròxid de potasi alcohòlic", es formava un sòlid que després de recristal·litzar d'EtOH proporcionava la 2-benziliden-1-indanona, **102g**, juntament amb una substància blanca insoluble d'alt punt de fusió que no va ser caracteritzada (Figura 42).<sup>174</sup>

Posteriorment, Chatterjea i Prasad van repetir aquest treball el 1957 i van aïllar un sòlid de punt de fusió similar (238-240 °C), que en base a la banda carbonílica observable a l'espectre d'IR i una anàlisi elemental en concordància amb la fórmula molecular  $C_{25}H_{20}O_2$ , es va postular que podria ser el compost **103** (Figura 42).<sup>175</sup>

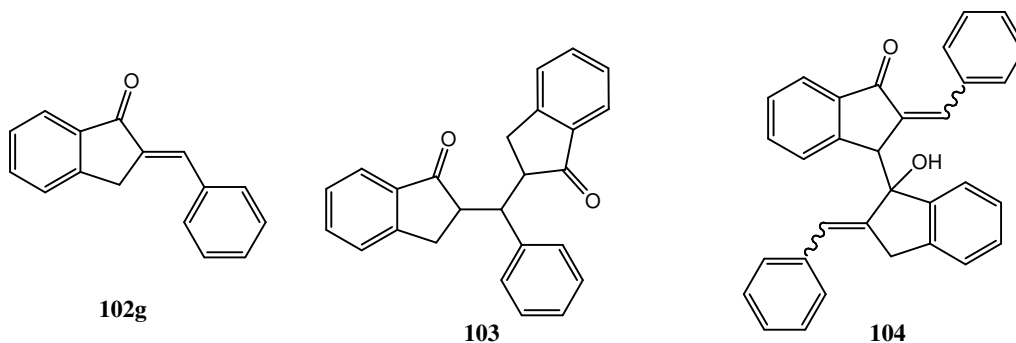
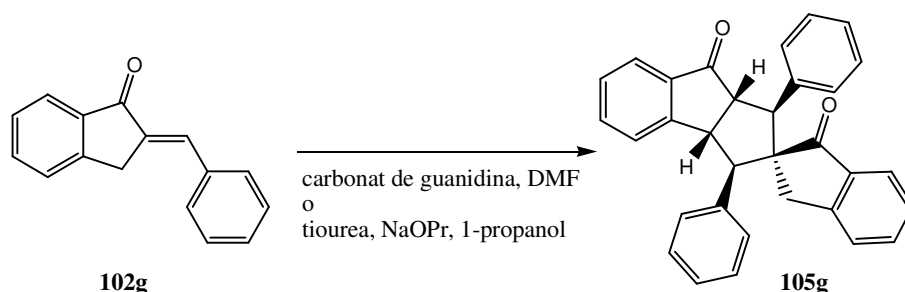


Figura 42.

El 1964, Witschard i Griffin van descriure que quan es tractava la 2-benziliden-1-indanona, **102g**, amb clorur de benziltrifenilfosfoni en etòxid sòdic etanòlic a temperatura ambient o amb hidrur sòdic en el si d'1,2-dietoxietà a reflux, s'obtenia el mateix producte d'alt punt de fusió amb rendiment elevat. La nova determinació d'anàlisi elemental, en concordància aquest cop amb la fórmula molecular  $C_{32}H_{24}O_2$ , juntament amb les dades espectroscòpiques d'IR, UV i  $^1H$ -RMN, van conduir a la formulació del dímer d'estructura **104** amb estereoquímica no definida (Figura 42).<sup>176</sup>

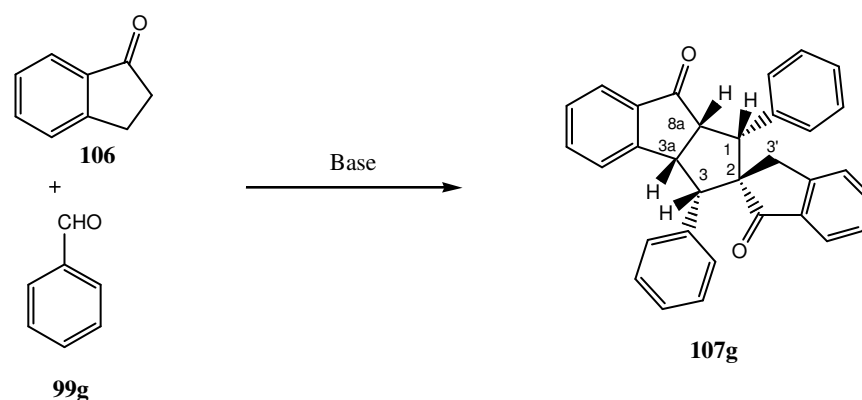
Més recentment, Wendelin i col·laboradors van trobar que quan es tractava la benzilidenindanona **102g** amb carbonat de guanidina en el si de dimetilformamida o en una dissolució de tiourea en 1-propanol, en presència de propòxid sòdic, no s'obtenia cap dels sistemes heterocíclics esperats, aïllant-se en canvi un dímer de **102g** amb fórmula molecular  $C_{32}H_{24}O_2$ , i que en base a les dades d'espectrometria de masses, d'IR, i de  $^1H$ - i  $^{13}C$ -RMN i d'espectres d'homocorrelació  $^1H$ - $^1H$  (COSY i NOESY) i heterocorrelació  $^1H$ - $^{13}C$ , es va assignar com el dímer complex **105g** (Esquema 27).<sup>177</sup> A més a més, els autors esmentaven que el dímer **105g** presentava similar punt de fusió i similar banda carbonílica a la mateixa regió de l'espectre d'IR que el producte **104** proposat per Witschard i Griffin.



Esquema 27.

El 1997, Houlihan i col·laboradors van descriure que el tractament d'una dissolució etanòlica de benzaldehid i 1-indanona amb una dissolució etanòlica de  $K_2CO_3$  anhidre a temperatura ambient durant 48 h conduïa només a la formació del producte de condensació aldòlica **102g** (84% de rendiment), sense que es detectés la formació del sòlid d'alt punt de fusió descrit per Kipping. Tanmateix, quan van tractar la benzilidenindanona **102g** en les condicions descrites per Witschard i Griffin van

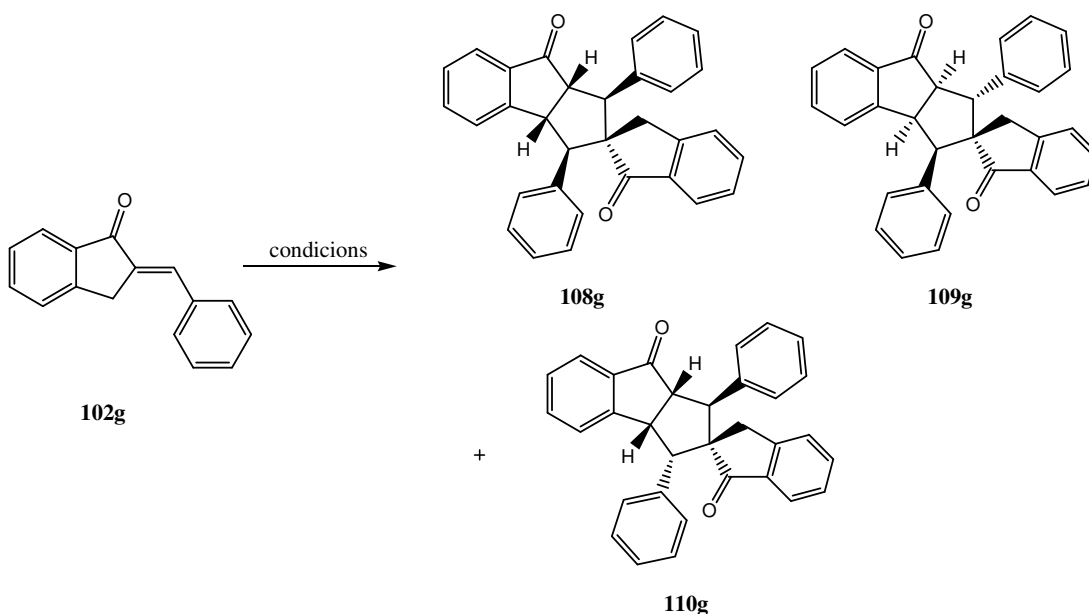
obtenir el mateix sòlid d'alt punt de fusió amb 70% de rendiment (amb EtONa com a base) o amb 41% de rendiment (amb NaH com a base). El mateix sòlid es va obtenir en tractar **102g** amb EtONa en EtOH a temperatura ambient durant 2 h (11% de rendiment) o amb K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidre en DMF a reflux durant 2 h (58% de rendiment). L'estructura proposada per a aquest sòlid d'alt punt de fusió, l'anàlisi elemental del qual també era concordant amb la fórmula molecular C<sub>32</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>, no coincidia però amb les fórmules proposades per Witschard i Griffin i per Wendelin. En base als espectres de <sup>1</sup>H- i <sup>13</sup>C-RMN d'aquest sòlid van considerar una estructura semblant a la proposada per Wendelin i col·laboradors que contenia un grup CH<sub>2</sub> i quatre àtoms d'H sobre carbonis adjacents. Tanmateix, la utilització d'espectres d'heterocorrelació <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C a un enllaç i a llarga distància (HMQC i HMBC) i sobretot de l'espectre d'homocorrelació <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H (NOESY), en el qual s'observaven els pics creuats 3a-H/3'-H i 8a-H/3'-H, indicatius de que tots aquests protons estaven a la mateixa cara, els van fer proposar l'estructura **107g** per al sòlid d'alt punt de fusió aïllat (Esquema 28).<sup>178</sup>



Esquema 28.

Finalment, després de diversos intents d'elucidar l'estructura d'aquest espirodímer, el grup de recerca de Leblanc i Trimble va proposar, també el 1997, que el sòlid de punt de fusió elevat correspon al compost d'estructura **108g** (Esquema 29),<sup>179</sup> que posseeix la mateixa estereoquímica relativa que nosaltres independentment vam determinar per al compost **101a** obtingut de manera inesperada en el nostre grup de recerca. Leblanc i Trimble van descriure que la dimerització en condicions bàsiques catalítiques de **102g** amb NaHCO<sub>3</sub>/DMF, carbonat de guanidina/DMF o Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>CN, proporcionava de forma estereoselectiva i gairebé exclusiva el dímer

**108g** (Taula 17), l'estructura del qual es va elucidar inequívocament en base a les dades de correlació de RMN (COSY, HSQC, HMBC i NOESY), i es va confirmar per anàlisi de difracció de raigs-X.<sup>179</sup> El mateix grup de recerca va descriure la formació d'altres dos espirodímers diastereomèrics minoritaris sota condicions de reacció diferents, els quals van ser caracteritzats només espectroscòpicament.<sup>179</sup>



Esquema 29.

Taula 17. Condicions de reacció i rendiments de la dimerització de **102g** per a donar diferents isòmers **108g**, **109g** i **110g**.<sup>179</sup>

Entrada	condicions	108g	109g	110g
1	DMF/NaHCO <sub>3</sub> /100 °C/2 dies	69% <sup>a</sup>	5% <sup>a</sup>	2% <sup>b</sup>
2	DMF/carbonat de guanidina/100 °C/18 h	64% <sup>a</sup>	2% <sup>b</sup>	2% <sup>b</sup>
3	CH <sub>3</sub> CN/Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /T amb/18 h	93% <sup>a</sup>	-	4% <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Rendiment de producte aïllat. <sup>b</sup> Calculat per anàlisi de <sup>1</sup>H-RMN del cru de reacció. <sup>c</sup> L'isòmer **110g** va ser aïllat com a mescla amb l'isòmer **108g**.

Més recentment, Leblanc i Trimble han descrit la síntesi d'altres dímers espirànics contenint dos grups 4-(metiltio)fenil, **108i**, 4-(metanosulfonil)fenil, **108j**, metoxicarbonil, **108k**, o ciano, **108l**, en lloc dels dos grups fenil de **108g**, sempre per dimerització de la corresponent 2-alkiliden-1-indanona (Figura 43).<sup>180</sup>

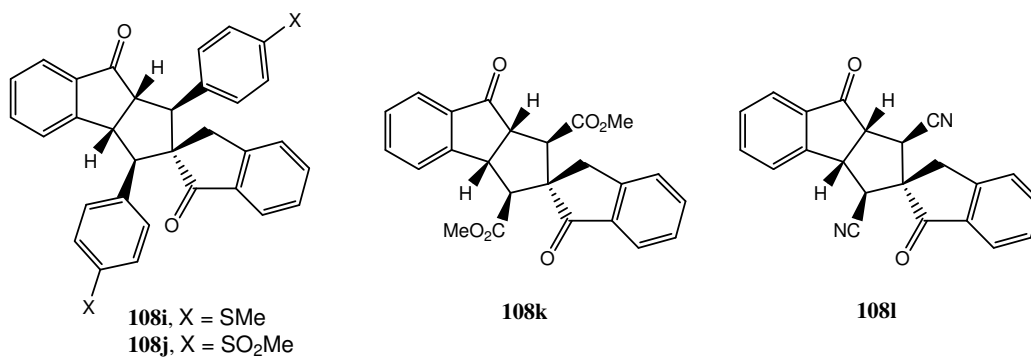
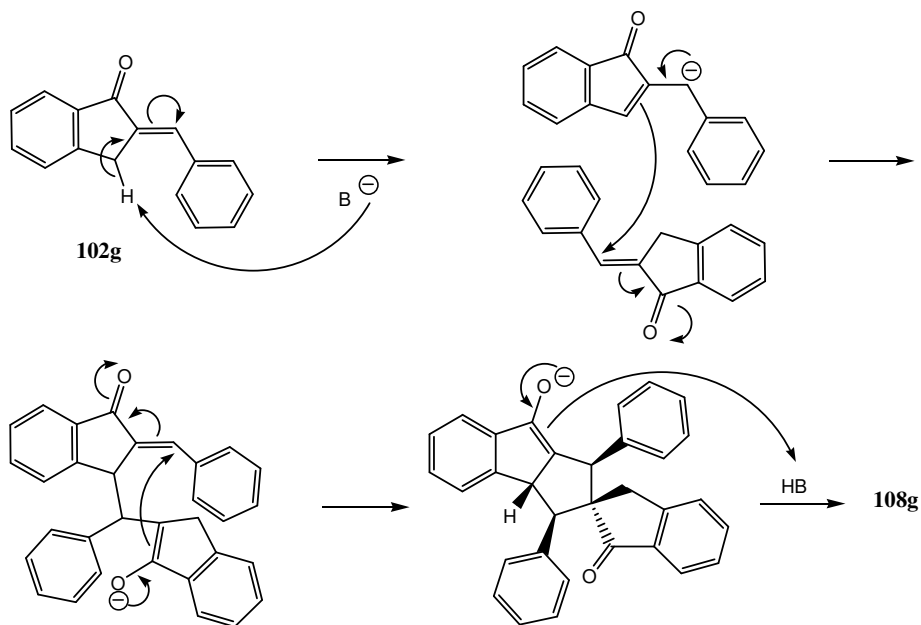


Figura 43.

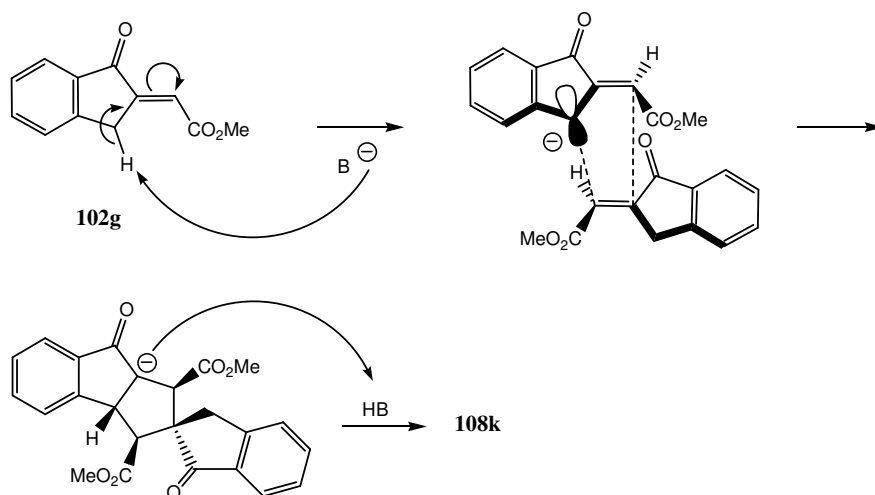
Pel que respecta a l'explicació del mecanisme de formació d'aquests dímers espirànics, les primeres propostes es van realitzar en base a una doble reacció de Michael a partir de les corresponents 2-alkilidene-1-indanones (Esquema 30).<sup>178-180</sup>



Esquema 30. Mecanisme de reacció a través de doble reacció de Michael.

Alternativament, Leblanc i Trimble han suggerit recentment que una cicloaddició iònica podria justificar l'alt índex de diastereoselectivitat observat en aquestes reaccions de dimerització (Esquema 31).<sup>180</sup>





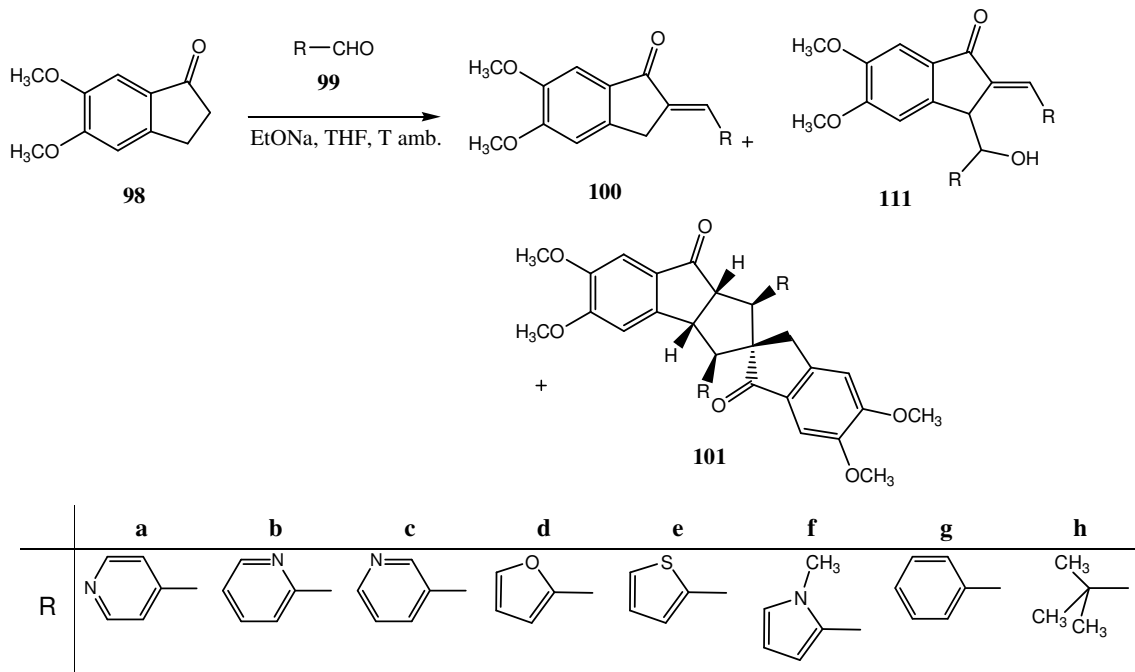
Esquema 31. Mecanisme proposat de cicloaddició iònica.

### 3.3. Estudis de la reacció de les 1-indanones 98 i 106 amb diferents aldehids, 99a–h.

En vista de que fins al moment només havien estat caracteritzats uns pocs exemples de compostos espirocíclics d'estructura anàloga de **101a** (**108g**, **108i–l**), i que en tots els casos aquests compostos havien estat preparats per dimerització de 2-alquiliden-1-indanones, i no per reacció directa d'1-indanones amb aldehids com en el cas de **101a**, i degut al sorprenent resultat de la reacció multicomponent d'1-indanones amb aldehids i a la complexitat estructural i estereoquímica ben definida dels compostos espiropolicíclics resultants, en el nostre grup de recerca ens vam plantejar la realització d'un estudi ampli d'aquesta reacció.

Així, ens vam plantejar com a últim objectiu de la present Tesi Doctoral, la síntesi, purificació i caracterització de diferents compostos espiropolicíclics d'aquest tipus per reacció directa d'1-indanona o 5,6-dimetoxi-1-indanona amb diferents aldehids, orientat en primer lloc a l'aprofundiment en l'efecte de la substitució tant a la indanona com a l'aldehid en l'esdevenir de la reacció, i de retruc, amb l'ajut de mètodes químic-teòrics, a la proposta d'un mecanisme definitiu per a aquesta interessant reacció.

Com a productes de partida es va usar 5,6-dimetoxi-1-indanona, **98**, o 1-indanona, **106**, i diversos aldehyds de diferent naturalesa electrònica: aldehyds derivats de sistemes aromàtics  $\pi$ -deficients tals com 4-, 2- i 3-piridinacarbaldhid (**99a–c**), de sistemes aromàtics  $\pi$ -excedents tals com furfural (**99d**), 2-tiofencarbaldhid (**99e**), i *N*-metil-2-pirrolecarbaldhid (**99f**), a més a més de benzaldehyd (**99g**) i pivalaldehyd (**99h**), com a aldehyd alifàtic no-enolitzable (Esquema 32).



Esquema 32.

Taula 18. Productes de reacció de la indanona **98** amb diferents aldehyds, **99a–h**, mitjançant el Mètode A.<sup>a</sup>

Aldehyd	<b>99</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>	<b>f</b>	<b>g</b>	<b>h</b>
Productes de reacció	<b>100</b>	69%	46%	74%	72%	92%	81%	88%	21% <sup>b</sup>
	<b>101</b>	-	-	-	4%	-	-	-	-
	<b>111</b>	-	-	-	7%	-	-	-	-

<sup>a</sup> Les reaccions es van dur a terme per agitació d'una mescla de la indanona, l'aldehyd (1,2 equiv.) i EtONa (0,86 equiv.) en THF (1,7–2,4 mL/mmol indanona) durant 16 h a temperatura ambient. Els productes de reacció es van aïllar per cromatografia en columna. <sup>b</sup> En aquesta reacció també es va recuperar la indanona de partida **98** (43% de rendiment).

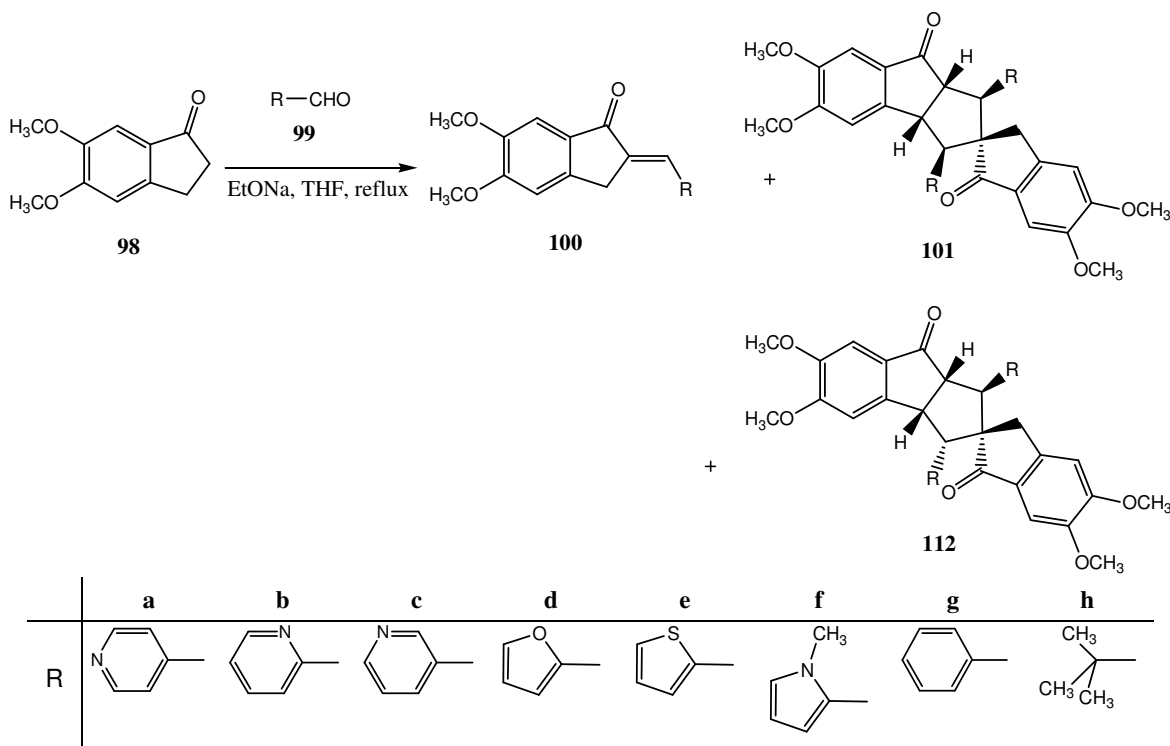
De la mateixa manera que en la reacció de la indanona **98** amb **99a**, el tractament de **98** amb 1,2 equivalents d'aldehyds **99b–h** en presència de 0,86 equivalents d'EtONa en THF a temperatura ambient durant 16 h (Mètode A, Taula 18)

va conduir a les corresponents enones **100b–h** sense que es detectés la presència de compostos espiropolicíclics, excepte en el cas de la reacció amb l'aldehid **99d**, el qual va proporcionar l'enona **100d** (72% de rendiment), i petites quantitats del compost espirànic **101d** (4% de rendiment) juntament amb el subproducte **111d** (7% de rendiment). El producte **111d** probablement prové de la desprotonació de l'enona **100d** a la posició 3, seguit de condensació amb una segona molècula de l'aldehid **99d**.

Tanmateix, quan la mateixa reacció de la indanona **98** amb els aldehids **99b–h** es va dur a terme en el si de THF a reflux (Mètode **B**, Taula 19), en la majoria de casos es van formar compostos espiropolicíclics, de la mateixa manera que com ha estat comentat anteriorment per al cas de **99a**, però mostrant diferències significatives depenent de la naturalesa electrònica o estèrica de l'aldehid (Esquema 33).

Així, la reacció de **98** amb l'aldehid **99c**, que conté el substituent  $\pi$ -deficient 3-piridil, va proporcionar el compost espiropolicíclic **101c** (55% de rendiment), i en menor quantitat el seu epímer **112c** (14% de rendiment) i l'enona **100c** (20% de rendiment) (Taula 19). Inesperadament, la reacció de **98** amb un aldehid més electrofílic com **99b** (en comparació amb **99c**) va conduir al compost espiropolicíclic **101b** amb menor rendiment (11% de rendiment, Taula 19), obtenint-se l'enona **100b** com a producte majoritari (51% de rendiment). La reacció de la indanona **98** amb els aldehids menys electrofílics **99d–f**, que contenen substituents 2-furil, 2-tienil, i *N*-metil-2-pirrolil  $\pi$ -excedents, va proporcionar els corresponents productes de condensació aldòlica com a producte majoritari de la reacció [**100d** (50% de rendiment); **100e** (43% de rendiment)] o únic producte de reacció [**100f** (92% de rendiment)], acompanyats en els dos primers casos per menors quantitats de compostos espiropolicíclics [**101d** (28% de rendiment) + **112d** (21% de rendiment); **101e** (29% de rendiment) + **112e** (7% de rendiment)] (Taula 19). En el cas de l'aldehid més ric electrònicament, **99f**, no es va obtenir cap compost espiropolicíclic. La reacció de **98** amb benzaldehyd (**99g**) va procedir de forma similar a la dels aldehids més reactius, proporcionant el compost espiropolicíclic **101g** com a producte principal de la reacció (67% de rendiment), juntament amb quantitats significatives del seu epímer **112g** (23% de rendiment) i només traces de l'enona **100g** (6% de rendiment) (Taula 19). En contraposició, la reacció de **98** amb el pivalaldehyd **99h**, estèricament impedit, va proporcionar l'enona

**100h** com a únic producte de la reacció amb un rendiment baix (20% de rendiment), recuperant-se la majoria de la indanona de partida inalterada (Taula 19).



Esquema 33.

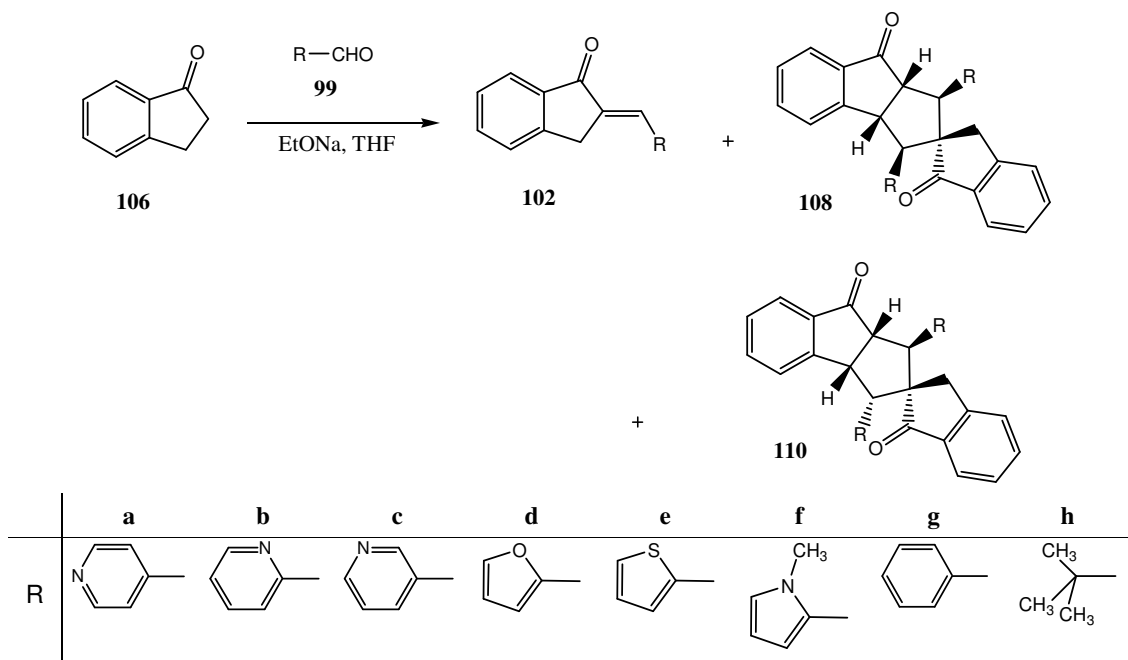
Taula 19. Productes de reacció de la indanona **98** amb diferents aldehyds, **99a–h**, mitjançant el Mètode **B**.<sup>a</sup>

Aldehyd	<b>99</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>	<b>f</b>	<b>g</b>	<b>h</b>
Productes de reacció	<b>100</b>	-	51%	20%	50%	43%	92%	6%	20% <sup>b</sup>
	<b>101</b>	76%	11%	55%	28%	29%	-	67%	-
	<b>112</b>	-	-	14%	21%	7%	-	23%	-

<sup>a</sup> Les reaccions es van dur a terme per agitació d'una mescla de la indanona, l'aldehyd (1,2 equiv.) i EtONa (0,86 equiv.) en THF (1,7–2,4 mL/mmol indanona) durant 16 h a reflux. Els productes de reacció es van aïllar per cromatografia en columna. <sup>b</sup> En aquesta reacció també es va recuperar la indanona de partida **98** (75% de rendiment).

Quan es va substituir la 5,6-dimetoxi-1-indanona, **98**, per l'1-indanona **106**, es va produir un canvi dràstic en el resultat de la reacció amb els aldehyds **99a–h**, probablement com a conseqüència d'una major acidesa de les enones obtingudes **102** en comparació amb les enones **100** (Esquema 34).

Així, la reacció de la indanona **106** amb els aldehids **99a–c** sota les condicions del mètode **A** va proporcionar, com a únics productes de reacció amb elevats rendiments, els compostos espiropolicíclics d'estructura general **108**, que tenen la mateixa configuració relativa que els compostos espiropolicíclics **101** de la sèrie 5,6-dimetoxi [**108a** (82% de rendiment); **108b** (72% de rendiment); **108c** (84% de rendiment)] (Taula 20). La reacció de **106** amb els aldehids menys reactius **99d** i **99e** també va conduir als compostos espiropolicíclics **108d** i **108e** com a productes principals, tot i que amb rendiments més baixos que els corresponents a les reaccions amb **99a–c** (48% i 70% de rendiment, respectivament), i acompanyats per quantitats significatives o baixes dels seus epímers **110d** i **110e** (21% i 8% de rendiment, respectivament), i de les enones **102d**<sup>181</sup> i **102e**<sup>181</sup> (22% i 6% de rendiment, respectivament) (Taula 20). L'aldehid **99f** es va comportar com a la sèrie 5,6-dimetoxi, proporcionant de manera exclusiva l'enona **102f** amb rendiment elevat (88% de rendiment) (Taula 20). La reacció de la indanona **106** amb benzaldehyd, **99g**, també va donar lloc a compostos espiropolicíclics però amb rendiments de moderats a baixos [**108g**<sup>179,180</sup> (32% de rendiment) + **110g**<sup>179,180</sup> (9% de rendiment)], proporcionant l'enona **102g** com a producte majoritari (42% de rendiment) (Taula 20). De la mateixa manera que en el cas de la sèrie dimetoxi, la reacció de **106** amb pivalaldehyd rendeix exclusivament l'enona **102h**,<sup>182</sup> tot i que amb millor rendiment (68%) (Esquema 34, Taula 20).



Esquema 34.

Taula 20. Productes de reacció de la indanona **106** amb diferents aldehids, **99a–h**, mitjançant el Mètode **A**.<sup>a</sup>

Aldehid	<b>99</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>	<b>f</b>	<b>g</b>	<b>h</b>
Productes de reacció	<b>102</b>	-	-	-	22%	6%	88%	42%	68% <sup>b</sup>
	<b>108</b>	82%	72%	84%	48%	70%	-	32%	-
	<b>110</b>	-	-	-	21%	8%	-	9%	-

<sup>a</sup> Les reaccions es van dur a terme per agitació d'una mescla de la indanona, l'aldehid (1,2 equiv.) i EtONa (0,86 equiv.) en THF (1,7–2,4 mL/mmol indanona) durant 16 h a temperatura ambient. Els productes de reacció es van aïllar per cromatografia en columna. <sup>b</sup> En aquesta reacció també es va recuperar la indanona de partida **106** (17% de rendiment).

En vista de l'elevat rendiment de compostos espiropolicíclics **108** obtinguts en moltes de les reaccions de la indanona **106** amb aldehids **99**, només en alguns casos seleccionats es va dur a terme la reacció corresponent sota les condicions del mètode **B** (a reflux de THF).

Taula 21. Productes de reacció de la indanona **106** amb diferents aldehids, **99a–c** i **99f–h**, mitjançant el Mètode **B**.<sup>a</sup>

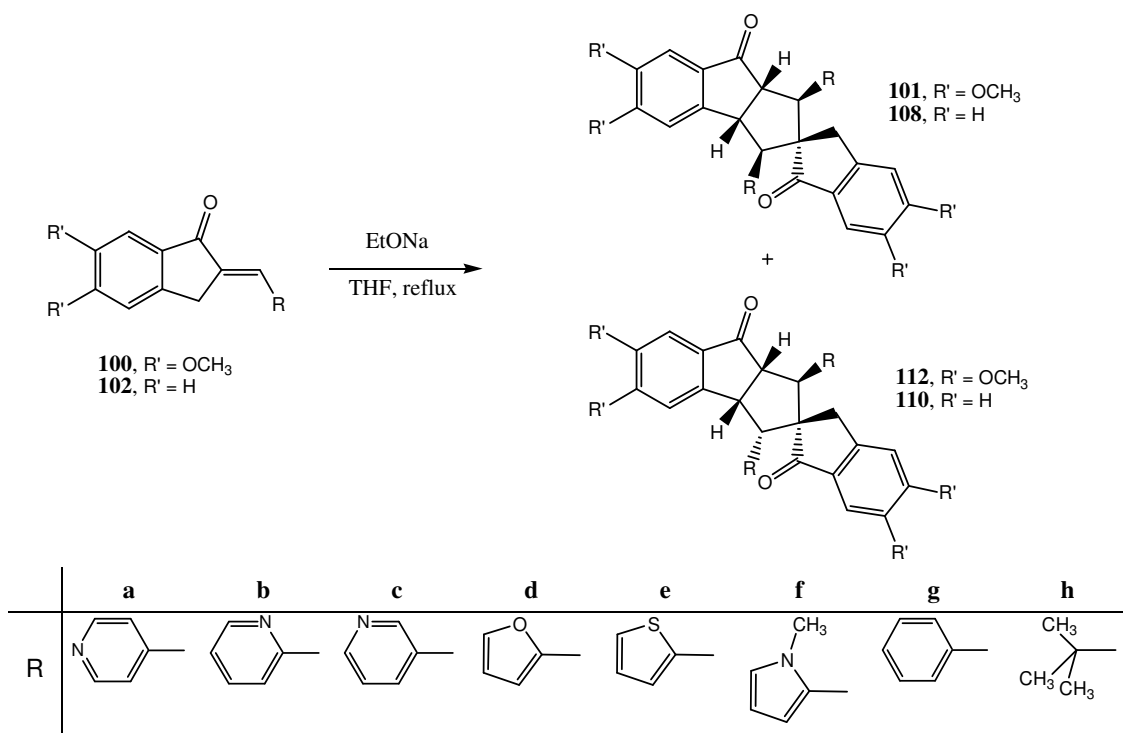
Aldehid	<b>99</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>	<b>f</b>	<b>g</b>	<b>h</b>
Productes de reacció	<b>102</b>	-	-	-	<sup>b</sup>	<sup>b</sup>	73%	-	94%
	<b>108</b>	85%	66%	83%	<sup>b</sup>	<sup>b</sup>	27%	79%	-
	<b>110</b>	-	4%	9%	<sup>b</sup>	<sup>b</sup>	-	20%	-

<sup>a</sup> Les reaccions es van dur a terme per agitació d'una mescla de la indanona, l'aldehid (1,2 equiv.) i EtONa (0,86 equiv.) en THF (1,7–2,4 mL/mmol indanona) durant 16 h a reflux. Els productes de reacció es van aïllar per cromatografia en columna. <sup>b</sup> Experiment no realitzat.

Així, la reacció de **106** amb els aldehids **99a**, **99b** i **99c** va proporcionar els compostos espiropolicíclics **108a**, **108b** i **108c** amb rendiments elevats (85%, 66% i 83% de rendiment, respectivament) i, en els dos últims casos, quantitats baixes dels epímers **110b** i **110c** (4% i 9% de rendiment, respectivament) (Taula 21). Interessantment, l'aldehid **99f**, que no havia proporcionat cap compost espiropolicíclic sota cap de les condicions per reacció amb la indanona **98** o per reacció amb la indanona **106** a temperatura ambient, en reaccionar amb **106** en el si de THF a reflux, va proporcionar el compost espiropolicíclic **108f**, tot i que amb baix rendiment (27%) juntament amb l'enona **102f** (73% de rendiment, Taula 21). A més a més, els rendiments moderats i baixos dels compostos espiropolicíclics **108g** i **110g** sota les condicions del mètode **A**, es van poder augmentar a 79% i 20% de rendiment,

respectivament, quan el benzaldehyd, **99g**, es va tractar amb **106** sota les condicions del mètode **B**, sense observar-se l'enona **102g**. Finalment, el tractament de la indanona **106** amb pivalaldehyd, **99h**, en el si de THF a reflux no va donar lloc a la formació de cap compost espirànic, obtenint-se com a únic producte de la reacció l'enona **102h** (94% de rendiment) (Taula 21).

Posteriorment, amb la finalitat d'optimitzar els rendiments dels compostos espiropolicíclics que havien estat obtinguts amb rendiments baixos o que no s'havien pogut obtenir sota les condicions dels Mètodes **A** o **B**, es va intentar la dimerització directa de la 2-alkiliden-1-indanona corresponent **100** o **102** en presència de 0,86 equivalents d'EtONa en el si de THF a reflux durant 16 h (Mètode **C**, Esquema 35 i Taula 22).



Esquema 35.

Així, totes les enones d'estructura **100**, derivades de la 5,6-dimetoxi-1-indanona **98**, menys reactiva, juntament amb les enones **102f** i **102h**, van ser sotmeses a aquestes condicions de reacció. En general, amb l'excepció de les enones **100h** i **102h** que es van recuperar intactes, i l'enona **100a**, la dimerització de la resta d'enones va proporcionar clarament majors rendiments de compostos espiropolicíclics que els obtinguts sota les condicions del mètode **B** (Taula 22). Fins i tot l'enona **100f** va dimeritzar sota les

condicions del mètode **C** per a proporcionar **101f** amb un 27% de rendiment, el qual no s'havia pogut obtenir sota les condicions dels mètodes **A** o **B** a partir de la indanona **98** i l'aldehid **99f**. Cal destacar que, quan aquesta darrera dimerització es va dur a terme durant 72 h en lloc de 16 h, el rendiment del compost espiropolicíclic **101f** va augmentar fins a un 81%.

Taula 22. Productes de dimerització de les enones **100** i **102** mitjançant el Mètode **C**.<sup>a</sup>

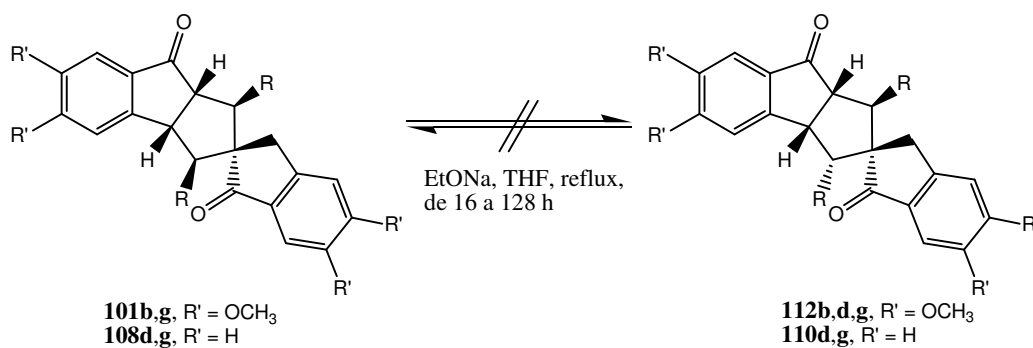
Enona	<b>100</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>	<b>f</b>	<b>g</b>	<b>h</b>
Compost espiropolicíclic	<b>101</b>	61%	62%	66%	59%	75%	27% <sup>f,g</sup>	78%	- <sup>h</sup>
	<b>112</b>	-	29% <sup>b-d</sup>	16%	19% <sup>e</sup>	24%	-	18%	-
Enona	<b>102</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>	<b>f</b>	<b>g</b>	<b>h</b>
Compost espiropolicíclic	<b>108</b>	<i>i</i>	<i>i</i>	<i>i</i>	<i>i</i>	<i>i</i>	56%	<i>i</i>	- <sup>h</sup>
	<b>110</b>	<i>i</i>	<i>i</i>	<i>i</i>	<i>i</i>	<i>i</i>	-	<i>i</i>	-

<sup>a</sup> Les reaccions es van dur a terme per agitació d'una mescla de l'enona i EtONa (0,86 equiv.) en el si de THF (4,7 mL/mmol enona) a reflux durant 16 h. Els productes de reacció es van aïllar per cromatografia en columna. <sup>b</sup> També es va recuperar l'enona de partida **100b** (7%). <sup>c</sup> Quan la reacció es va dur a terme a temperatura ambient, es va recuperar l'enona **100b** inalterada. <sup>d</sup> Quan la reacció es va dur a terme a temperatura ambient usant *t*-BuOK com a base, els dímers **101b** i **112b** es van obtenir amb un 60% i 18% de rendiment, respectivament, i es va recuperar una mica de **100b** (17%). <sup>e</sup> També es va recuperar enona **100d** de partida (22%). <sup>f</sup> També es va recuperar enona **100f** de partida (70%). <sup>g</sup> Quan aquesta reacció es va dur a terme durant 72 h, es va obtenir el dímer **101f** amb un 81% de rendiment, juntament amb enona de partida **100f** (17%). <sup>h</sup> L'enona de partida es va recuperar inalterada. <sup>i</sup> Experiment no realitzat.

En la reacció directa de les indanones **98** i **106** amb els aldehids **99** sota les condicions dels Mètodes **A** o **B**, l'aigua formada durant la deshidratació de l'aldol que condueix a les enones **100** o **102**, reaccionaria amb la base inicial EtONa per a donar NaOH. Així, el NaOH, menys bàsic, deu ser el catalitzador bàsic en les reaccions subsegüents que condueixen als compostos espiropolicíclics **101** i **112** o **108** i **110**. La major basicitat de l'EtONa en relació al NaOH, i el fet de ser l'única base present a la dimerització de les enones **100** o **102**, podria explicar els rendiments més alts d'obtenció dels compostos espirànics sota les condicions del Mètode **C**. Aquesta explicació es va veure corroborada per l'observació que quan l'enona **100b** va ser tractada amb EtONa en el si de THF a temperatura ambient durant 16 h, en lloc de realitzar-se a reflux, l'enona de partida es va recuperar inalterada, mentre que el tractament de la mateixa en condicions de reacció similars, però usant una base encara més forta com és el *t*-BuOK, va proporcionar els dímers **101b** i **112b** amb un 60% i 18% de rendiment, respectivament, recuperant-se l'enona de partida només amb un 17% de rendiment.



Amb l'objectiu de comprovar el possible control termodinàmic de la reacció, es va estudiar la interconversió entre els compostos espirànics **101/112** o **108/110**. El tractament dels diastereòmers majoritaris **101b**, **101g**, **108d** i **108g**, i dels diastereòmers minoritaris **112b**, **112d**, **112g**, **110d** i **110g** amb EtONa en el si de THF a reflux amb temps de reacció d'entre 16 i 128 h, va deixar els compostos de partida inalterats, indicant així que la formació dels compostos espiropolicíclics **101/112** o **108/110** està controlada cinèticament (Esquema 36).



Esquema 36.

Els resultats obtinguts en aquest treball van mostrar que les enones intermèdies més àcides, aquelles que manquen dels substituents metoxi a l'anell indanònic i deriven dels aldehids més electròfils (**99a-c,g**), proporcionen els dímers sota condicions de reacció menys dràstiques que les requerides per a les enones menys àcides. La manca de reactivitat envers la dimerització que presenta l'enona **108h** es pot entendre fàcilment tenint en compte factors estèrics.

Tots els nous compostos espiropolicíclics han estat totalment caracteritzats mitjançant les seves dades espectroscòpiques i l'anàlisi elemental o l'espectre de masses d'alta resolució (en els casos de **112d** i **111d**), i les seves estructures han estat inequívocament elucidades en base a les tècniques de correlació <sup>1</sup>H/<sup>1</sup>H (COSY), <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C (seqüències HSQC i HMBC), i <sup>1</sup>H/<sup>1</sup>H (NOESY). Els posteriors anàlisis per difracció de raigs-X de **101a** (Figura 41), **101g** (Figura 44), **108b** (Figura 45) i **110b** (Figura 46) han permès confirmar definitivament aquesta assignació estructural.

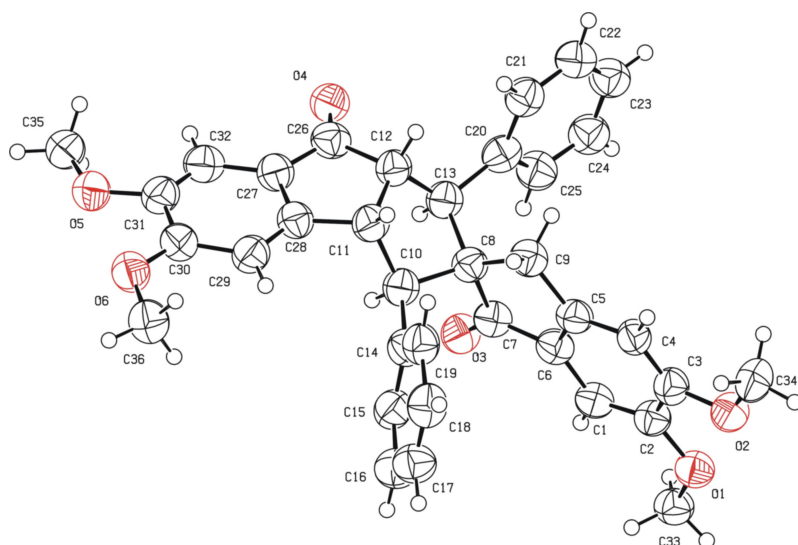


Figura 44. Estructura de **101g** obtinguda per difracció de raigs-X (ORTEP).

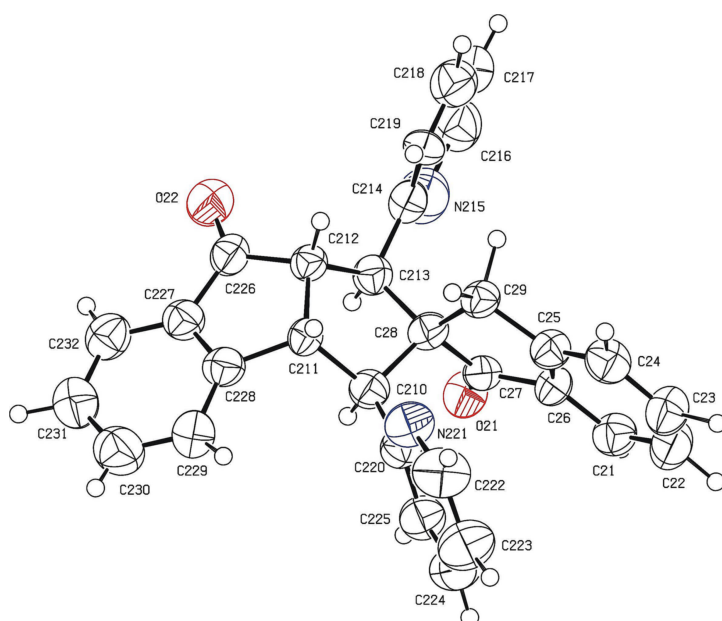


Figura 45. Estructura de **108b** obtinguda per difracció de raigs-X (ORTEP).

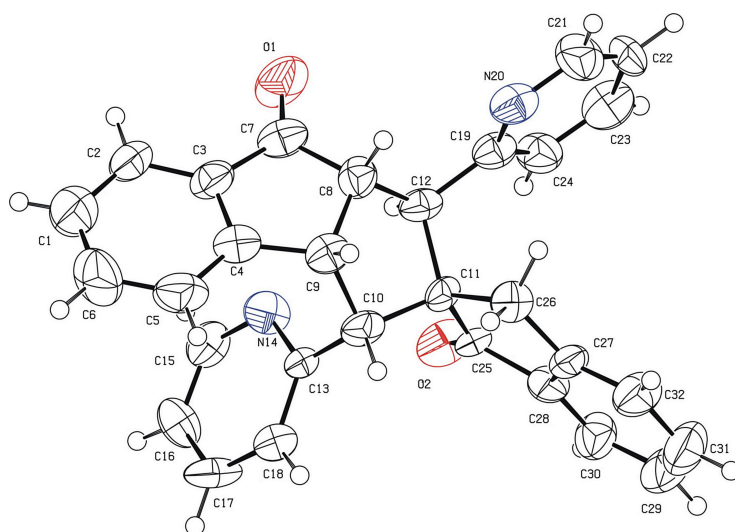


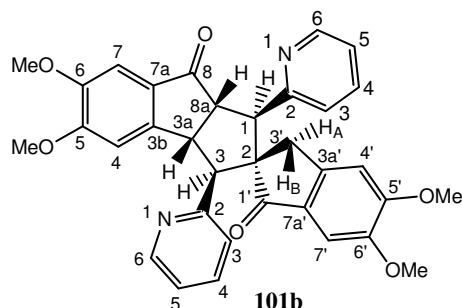
Figura 46. Estructura de **110b** obtinguda per difracció de raigs-X (ORTEP).

**3.4. Elucidació estructural dels compostos espiropolicíclics mitjançant tècniques de correlació de RMN. Assignació estructural de 101b i 112b com a exemples il·lustratius.**

Tal com ja ha estat comentat anteriorment, l'assignació estructural de la totalitat dels nous compostos espiropolicíclics obtinguts en la present Tesi Doctoral es va realitzar mitjançant les seves dades espectroscòpiques de ressonància magnètica nuclear de  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ , determinant el tipus de carboni (C, CH,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ) mitjançant la seqüència de pulsos DEPT, juntament amb les dades espectroscòpiques dels espectres d'homocorrelació  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (COSY i NOESY), i d'heterocorrelació  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  a un i a més d'un enllaç (seqüències HSQC i HMBC, respectivament). L'assignació dels compostos espiropolicíclics ja descrits anteriorment, **108g** i **110g**, es va realitzar per comparació dels espectres de  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  amb les dades espectroscòpiques publicades.<sup>179</sup>

Amb la finalitat d'il·lustrar la complexa assignació dels espectres de  $^1\text{H}$ - i  $^{13}\text{C}$ -RMN d'aquests compostos, així com les diferències espectroscòpiques que han ajudat a distingir la configuració relativa dels compostos espiropolicíclics majoritaris de la dels seus epímers minoritaris, en el present apartat es durà a terme la discussió del procés d'assignació estructural del compost **101b**, mentre que a l'apartat següent es detalla l'assignació dels espectres del seu diastereòmer minoritari, **112b**.

3.4.1. Assignació dels senyals dels espectres de  $^1\text{H}$ - i  $^{13}\text{C}$ -RMN del compost espiropolicíclic **101b**.



Taula 23. Dades de  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **101b**.

$\delta$ (ppm)	Multiplicitat	$J$ (Hz)	Integr.	Assignació
3,17	d	17,5	1H	3'-H <sub>A</sub> i 3'-H <sub>B</sub>
3,20	d	17,5	1H	
3,68	s		3H	5-OCH <sub>3</sub>
3,75	s		3H	5'-OCH <sub>3</sub>
3,76	d	10,0	1H	3-H
3,81	s		3H	6'-OCH <sub>3</sub>
3,90	s		3H	6-OCH <sub>3</sub>
4,08	d	10,0	1H	1-H
4,46	dd	10,0; 8,5	1H	8a-H
5,08	dd	10,0; 8,5	1H	3a-H
6,38	s		1H	4'-H
6,44	s		1H	4-H
6,94	d ample	7,5	1H	3-H 3-(2-piridil)
6,990	s		1H	7'-H
6,992	dd ample	7,5; 5,0	1H	5-H 1-(2-piridil)
7,05	ddd	7,5; 5,0; 1,0	1H	5-H 3-(2-piridil)
7,11	d ample	7,5	1H	3-H 1-(2-piridil)
7,16	s		1H	7-H
7,36	ddd	7,5; 7,5; 2,0	1H	4-H 3-(2-piridil)
7,38	ddd	7,5; 7,5; 2,0	1H	4-H 1-(2-piridil)
8,44	dm	5,0	1H	6-H 1-(2-piridil)
8,59	dm	5,0	1H	6-H 3-(2-piridil)

Taula 24. Dades de  $^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **101b**.

$\delta$ (ppm)	Tipus de C	Assignació	$\delta$ (ppm)	Tipus de C	Assignació
28,7	$\text{CH}_2$	C3'	124,7	CH	C3 3-(2-piridil)
45,3	CH	C3a	128,6	C	C7a
53,3	CH	C8a	129,9	C	C7a'
55,7	CH	C1	135,9	CH	C4 3-(2-piridil)
55,9	2 $\text{CH}_3$	5-O $\text{CH}_3$ i 6'-O $\text{CH}_3$	136,0	CH	C4 1-(2-piridil)
56,0	$\text{CH}_3$	5'-O $\text{CH}_3$	148,4	CH	C6 1-(2-piridil)
56,1	$\text{CH}_3$	6-O $\text{CH}_3$	148,6	CH	C6 3-(2-piridil)
60,2	CH	C3	149,0	2 C	C3a' i C6'
70,1	C	C2	149,8	C	C6
103,6	CH	C7'	151,7	C	C3b
104,7	CH	C7	155,3	C	C5'
106,5	CH	C4	155,4	C	C5
106,7	CH	C4'	156,8	2 C	C2 1-(2-piridil) i C2 3-(2-piridil)
121,8	CH	C5 1-(2-piridil)	205,4	C	C1'
122,0	CH	C5 3-(2-piridil)	205,5	C	C8
124,2	CH	C3 1-(2-piridil)			

Per a l'assignació de l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de **101b** es va abordar en primer lloc la diferenciació dels quatre protons ciclopentànics 1-H, 3-H, 3a-H i 8a-H. A l'espectre d'heterocorrelació  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  a llarga distància, s'observa que només un d'aquests protons, a  $\delta = 4,08$  ppm, presenta un pic creuat amb els senyals a  $\delta = 205,4$  i  $205,5$  ppm, que ha de correspondre als acoblaments a tres enllaços entre cadascun dels dos grups carbonils i el protó 1-H. La identificació del protó 1-H va permetre fàcilment l'assignació de la resta de protons ciclopentànics amb l'ajut de l'espectre d'homocorrelació  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (COSY), així com de la multiplicitat i del valor de les constants d'acoblament a l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN. Així, el protó 1-H, que apareix com a doblet amb  $J = 10,0$  Hz, presenta un pic creuat amb el senyal que ha de correspondre a 8a-H, que apareix a  $\delta = 4,46$  ppm com a doblet amb  $J = 10,0$  Hz (corresponent a l'acoblament veïnal amb 1-H) i  $J' = 8,5$  Hz (corresponent a l'acoblament amb l'altre protó veí, 3a-H). Al seu torn, 8a-H presenta un pic creuat amb el senyal que ha de correspondre a 3a-H, que apareix a  $\delta = 5,08$  ppm com a doblet amb  $J = 10,0$  Hz (corresponent a l'acoblament veïnal amb 3-H) i  $J' = 8,5$  Hz (corresponent a l'acoblament veïnal amb 8a-H), mentre que 3a-H presenta un pic creuat amb el senyal que ha de correspondre a 3-H,

que apareix a  $\delta = 3,76$  ppm com a doblet amb  $J = 10,0$  Hz (corresponent a l'acoblament veïnal amb 3a-H) (Figura 47).

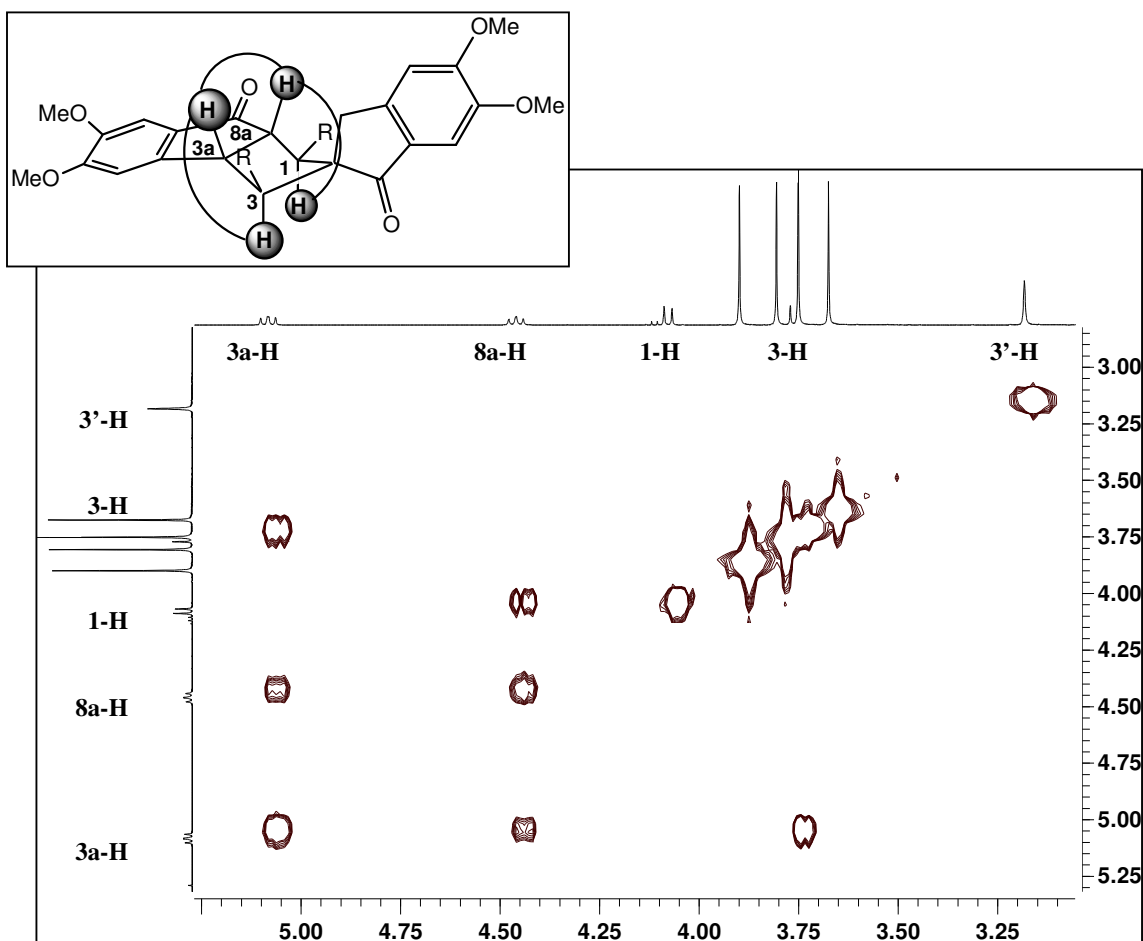


Figura 47. Pics creuats de 1-H/8a-H, 8a-H/3a-H, i 3a-H/3-H a l'espectre d'homocorrelació  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (COSY) de **101b**. (—) connectivitats COSY.

Un cop diferenciats els protons ciclopentànics, normalment s'abordava la diferenciació dels protons de la posició 3', que a l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de **101b** i de la resta de compostos espiropolicíclics, corresponen als dos senyals més apantallats. En molts dels compostos espiropolicíclics preparats en aquesta Tesi Doctoral, s'observa en els corresponents espectres d'homocorrelació  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (NOESY) un pic creuat entre un dels protons de la posició 3' i 8a-H, i un altre pic creuat entre el seu protó geminal i 3a-H, la qual cosa permet assignar aquests protons com a 3'-H<sub>A</sub> i 3'-H<sub>B</sub>, respectivament. Tanmateix, en el cas de **101b**, la diferència de desplaçament químic entre els dos protons de la posició 3' és tan petita, que, tot i que es veuen els pics creuats amb els

senyals corresponents a 8a-H i 3a-H, no es va poder diferenciar entre 3'-H<sub>A</sub> i 3'-H<sub>B</sub>. L'observació d'aquests dos pic creuats entre 3'-H<sub>A</sub> i 3'-H<sub>B</sub> i 8a-H i 3a-H i entre aquests dos últims protons va permetre confirmar que tots aquests protons estan a la mateixa cara del sistema policíclic. D'altra banda, es va observar un pic creuat entre els senyals corresponents als protons 1-H i 3-H, però no es va observar cap pic creuat important entre 1-H i 3a-H, entre 3-H i 8a-H, ni entre 1-H o 3-H i els protons de la posició 3', la qual cosa és indicativa de que 1-H i 3-H es troben a la cara contrària a la cara on es troben 3a-H, 8a-H, 3'-H<sub>A</sub> i 3'-H<sub>B</sub>, i on, consegüentment, també es troben els dos grups 2-piridil (Figura 48).

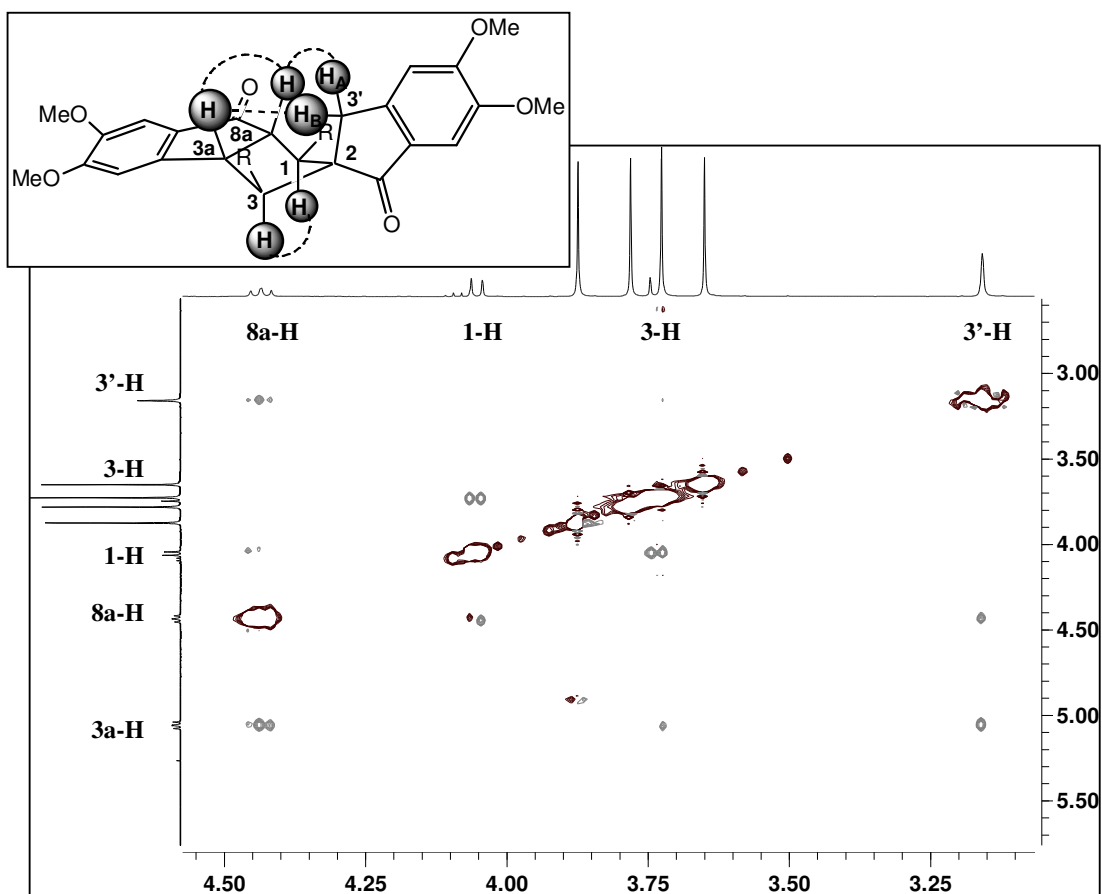


Figura 48. Pics creuats de 3a-H/8a-H, 3a-H/3'-H<sub>B</sub>, 8a-H/3'-H<sub>A</sub> i 3-H/1-H a l'espectre d'homocorrelació <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H (NOESY), que han servit per a l'assignació inequívoca de la configuració relativa de **101b**. (----) connectivitats NOESY.

Seguint amb l'espectre d'homocorrelació <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H (NOESY), l'observació de pics creuats entre els senyals corresponents a 3a-H i el senyal que apareix com a singlet a  $\delta = 6,44$  ppm, i entre els senyals corresponents a 3'-H<sub>A</sub> i 3'-H<sub>B</sub> i el senyal que apareix com

a singlet a  $\delta = 6,38$  ppm, ens va permetre assignar aquests dos protons com a 4-H i 4'-H, respectivament (Figura 49). Per a la diferenciació dels protons 7-H i 7'-H es va utilitzar l'espectre d'heterocorrelació  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  a llarga distància (HMBC). En aquest espectre s'observa un pic creuat entre 3a-H i el carboni carbonílic que apareix a  $\delta = 205,5$  ppm, que ha de ser C8. Consegüentment, el carboni carbonílic que apareix a  $\delta = 205,4$  ppm, i que presenta pics creuats amb 3-H i els protons de la posició 3', es va assignar com a C1'. Un cop diferenciats els dos grups carbonil, la diferenciació dels protons 7-H i 7'-H va ser fàcil a partir de l'observació d'un pic creuat entre C8 i el senyal que apareix com a singlet a  $\delta = 7,16$  ppm, i entre C1' i el senyal que apareix com a singlet a  $\delta = 6,990$  ppm, respectivament (Figura 51).

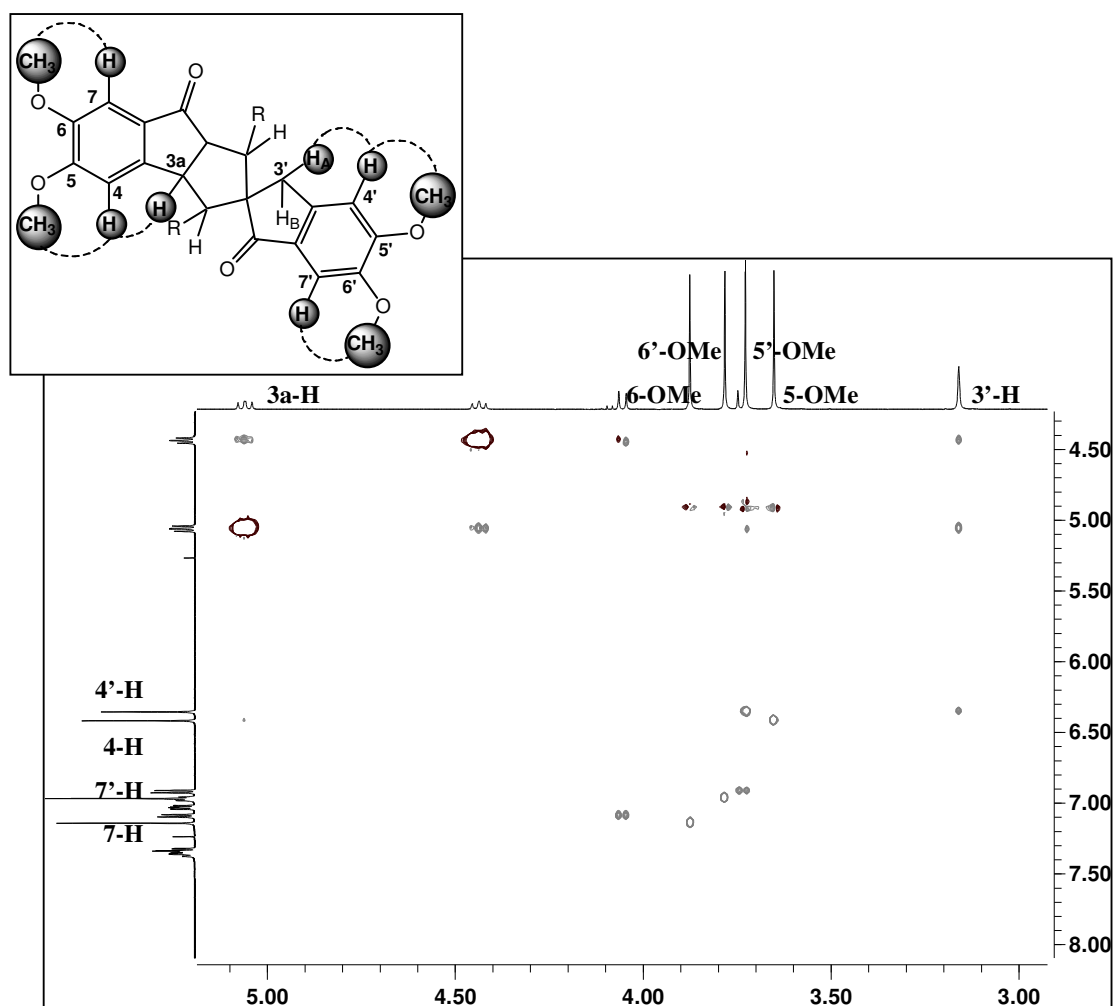


Figura 49. Pics creuats de 3'-H/4'-H, 3a-H/4-H, 4'-H/5'-OMe, 4-H/5-OMe, 7'-H/6'-OMe i 7-H/6-OMe a l'espectre d'homocorrelació  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (NOESY) de **101b**. (----) connectivitats NOESY.



Pel que fa als quatre grups metoxil, la seva diferenciació es va dur a terme fàcilment mitjançant l'espectre d'homocorrelació  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (NOESY). Així, l'observació de quatre pics creuats entre els senyals corresponents a 4'-H, 4-H, 7'-H i 7-H amb els senyals que apareixen com a singlets, integrant 3H cadascuna, a  $\delta = 3,75, 3,68, 3,81$  i  $3,90$  ppm, ens va permetre assignar aquests protons com a 5'-OCH<sub>3</sub>, 5-OCH<sub>3</sub>, 6'-OCH<sub>3</sub> i 6-OCH<sub>3</sub>, respectivament (Figura 49).

Finalment, es va procedir a la diferenciació dels diferents protons dels dos grups 2-piridil. A partir de l'observació a l'espectre d'homocorrelació  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (NOESY) d'un pic creuat entre el senyal corresponent a 3-H i el senyal que apareix com a doblet a  $\delta = 6,94$  ppm, es va deduir que aquest protó corresponia al grup 3-(2-piridil). A més a més, tenint en compte el seu desplaçament químic, la seva multiplicitat, el valor de la constant d'acoblament ( $J = 7,5$  Hz) i la proximitat espacial amb 3-H, es va assignar aquest protó com a 3-H del grup 3-(2-piridil). Anàlogament, l'observació d'un pic creuat entre el senyal corresponent a 1-H i el senyal que apareix com a doblet a  $\delta = 7,11$  ppm, ens va permetre assignar aquest protó com a 3-H del grup 1-(2-piridil) (Figura 50a).

Un cop diferenciats els protons de la posició 3 de cadascun dels dos grups 2-piridil, la diferenciació de la resta de protons d'aquests grups es va dur a terme fàcilment mitjançant l'espectre d'homocorrelació  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (COSY). Així, en aquest espectre s'observen pics creuats entre el senyal corresponent a 3-H del grup 3-(2-piridil) i el senyal que apareix com a doble doblet (amb  $J = J' = 7,5$  Hz,  $J'' = 2,0$  Hz) a  $\delta = 7,36$  ppm, i entre aquest últim protó i el senyal que apareix com a doble doblet (amb  $J = 7,5$  Hz,  $J' = 5,0$  Hz,  $J'' = 1,0$  Hz) a  $\delta = 7,05$  ppm, i entre aquest protó i el senyal que apareix com a doble multiplet (amb  $J = 5,0$  Hz) a  $\delta = 8,59$  ppm, els quals ens van permetre assignar aquests tres protons com a 4-H, 5-H i 6-H del grup 3-(2-piridil), respectivament. Anàlogament, l'observació dels corresponents pics creuats a partir del senyal corresponent a 3-H del grup 1-(2-piridil) ens va permetre assignar els protons que apareixen a  $\delta = 7,38$  ppm,  $6,992$  ppm i  $8,44$  ppm, com a 4-H, 5-H i 6-H del grup 1-(2-piridil), respectivament (Figura 50b).

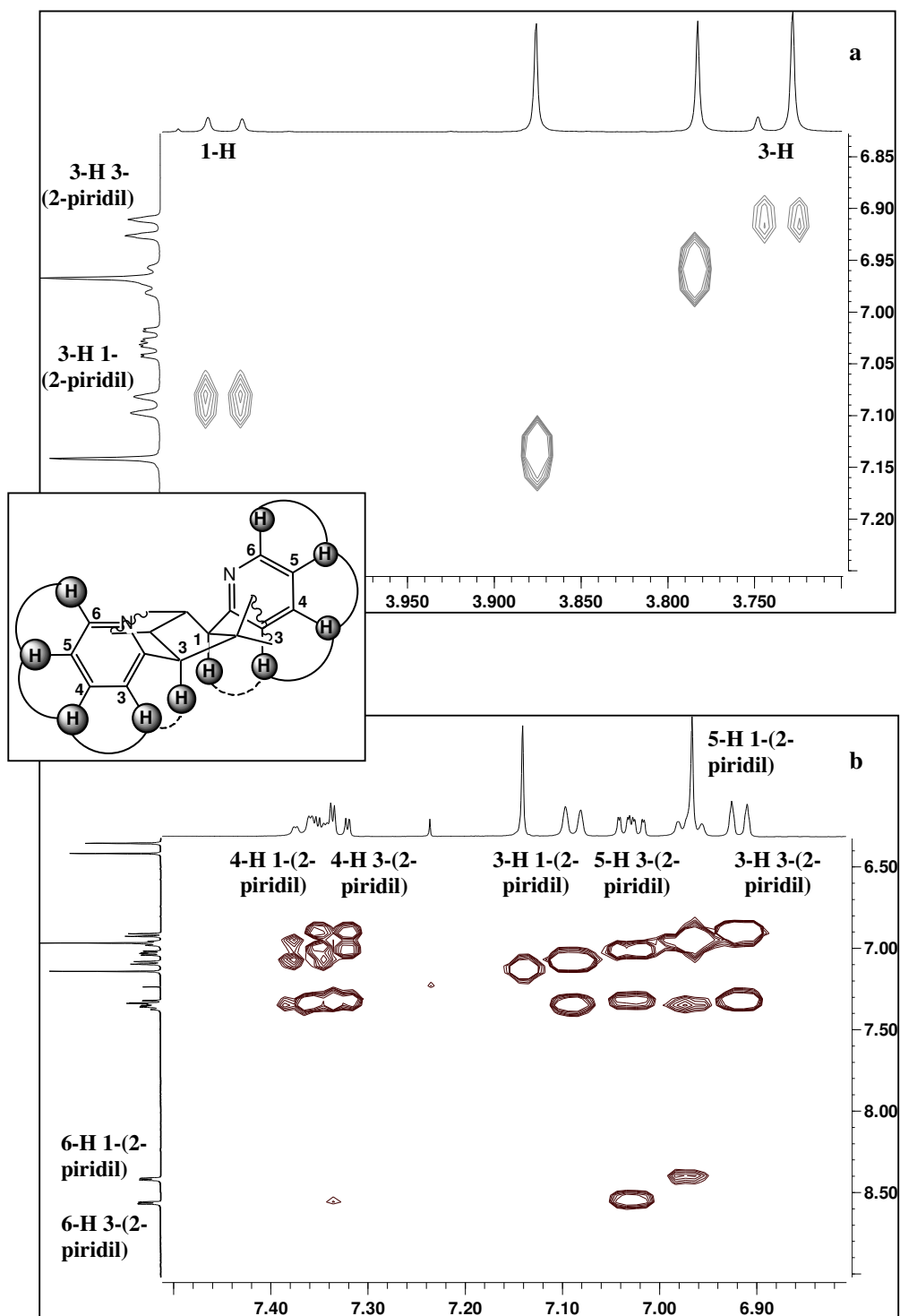


Figura 50. **a**) Pics creuats de 1-H/3-H 1-(2-piridil) i 3-H/3-H 3-(2-piridil) a l'espectre d'homocorrelació  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (NOESY) de **101b**. **b**) Pics creuats de 3-H 1-(2-piridil)/4-H 1-(2-piridil), 4-H 1-(2-piridil)/5-H 1-(2-piridil), 5-H 1-(2-piridil)/6-H 1-(2-piridil), 3-H 3-(2-piridil)/4-H 3-(2-piridil), 4-H 3-(2-piridil)/5-H 3-(2-piridil), i 5-H 3-(2-piridil)/6-H 3-(2-piridil), a l'espectre d'homocorrelació  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (COSY) de **101b**. (----) connectivitats NOESY. (—) connectivitats COSY.

Un cop assignat l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de **101b**, l'assignació dels CH, CH<sub>2</sub> i CH<sub>3</sub> de l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN es va dur a terme sense problemes gràcies a l'espectre d'heterocorrelació  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  a un enllaç (HSQC), mentre que els carbonis quaternaris diferents de C1' i C8, ja assignats, es van identificar mitjançant l'espectre d'heterocorrelació  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  a llarga distància (HMBC).

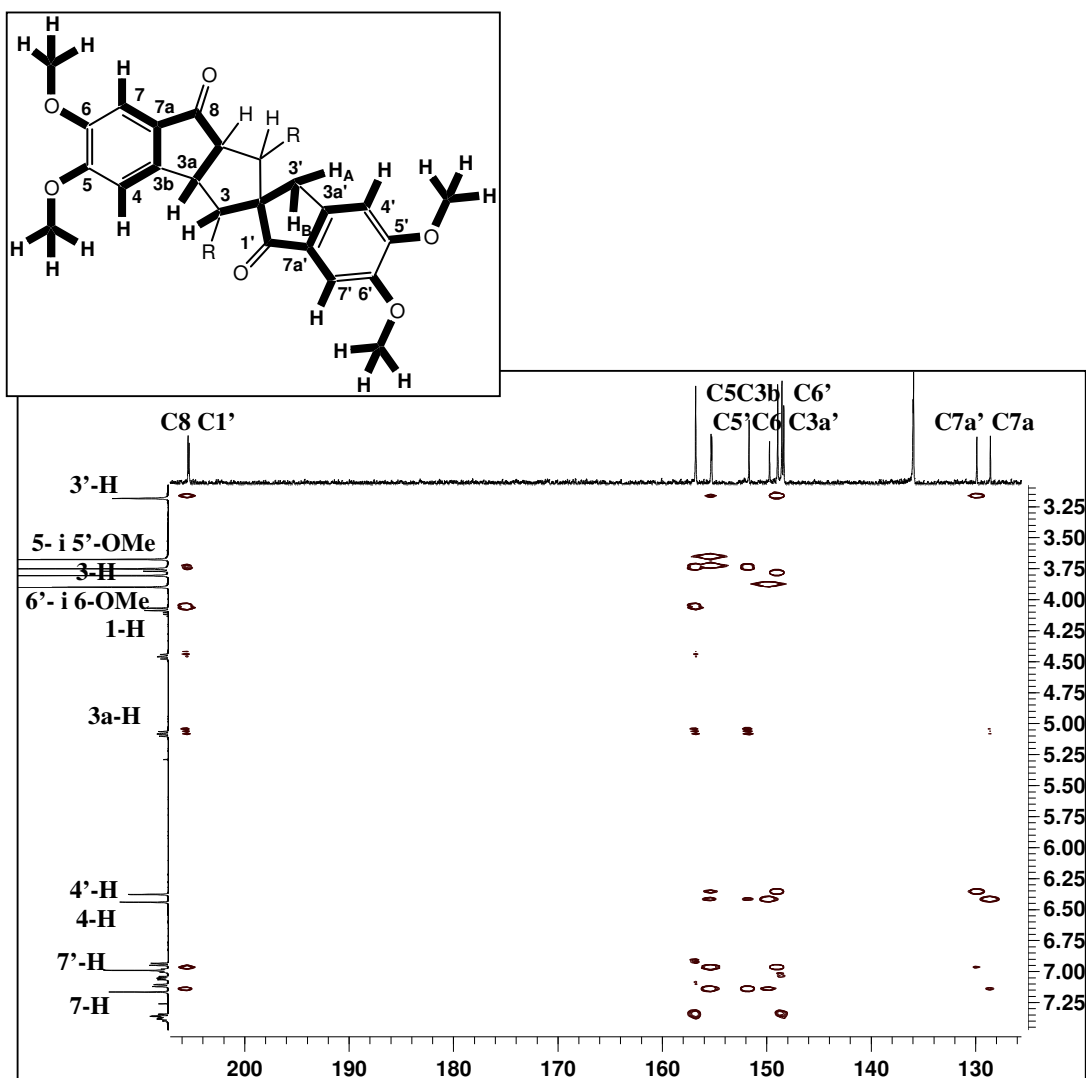
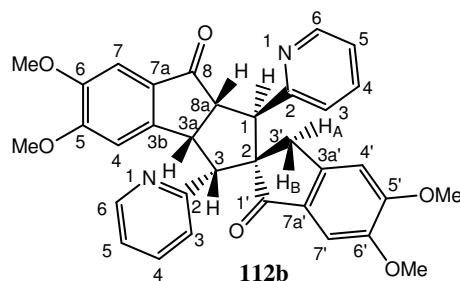


Figura 51. Pics creuats de 3a-H/C8, 3-H/C1', 3'-H/C1', C8/7-H, C1'/7'-H, 5-OMe/C5, 6-OMe/C6, 5'-OMe/C5', 6'-OMe/C6', 4-H/C3b, 4-H/C7a, 7-H/C7a, 7-H/C3b, 4'-H/C3a', 4'-H/C7a', 7'-H/C7a', i 7'-H/C3a' a l'espectre d'heterocorrelació  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  a tres enllaços (HMBC) de **101b**.

D'una banda, l'únic carboni quaternari alifàtic, que apareix a  $\delta = 70,1$  ppm es va assignar com a C2. L'assignació dels carbonis C5, C6, C5' i C6' (a  $\delta = 155,4, 149,8, 155,3$  i  $149,0$  ppm, respectivament) es va dur a terme gràcies a l'observació dels pics

creuats corresponents als acoblaments a tres enllaços amb els senyals dels grups 5-OCH<sub>3</sub>, 6-OCH<sub>3</sub>, 5'-OCH<sub>3</sub>, i 6'-OCH<sub>3</sub>, respectivament. L'observació de pics creuats entre els dos senyals corresponents als protons 4-H i 7-H i els carbonis que apareixen a  $\delta = 151,7$  ppm i 128,6 ppm, ens van permetre assignar aquests carbonis com a C3b, el més desapantallat, i C7a. Anàlogament, es van assignar els carbonis que apareixen a  $\delta = 149,0$  ppm i 129,9 ppm com a C3a' i C7a', respectivament, a partir dels seus pics creuats amb els dos senyals corresponents als protons 4'-H i 7'-H. Els dos carbonis restants, els C2 dels grups 1-(2-piridil) i 3-(2-piridil) apareixen en un únic senyal a  $\delta = 156,8$  ppm, per al qual es veuen pics creuats amb 1-H, 3-H i 3a-H (Figura 51).

### 3.4.2. Assignació dels senyals dels espectres de <sup>1</sup>H- i <sup>13</sup>C-RMN del compost espiropolicíclic 112b.



Taula 25. Dades de <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **112b**.

$\delta$ (ppm)	Multiplicitat	<i>J</i> (Hz)	Integr.	Assignació
2,87	d	17,0	1H	3'-H <sub>B</sub>
3,10	d	17,0	1H	3'-H <sub>A</sub>
3,56	s		3H	5-OCH <sub>3</sub>
3,79	s		3H	6'-OCH <sub>3</sub>
3,84	s		3H	5'-OCH <sub>3</sub>
3,90	s		3H	6-OCH <sub>3</sub>
4,20	dd	8,0; 5,0	1H	8a-H
4,36	d	8,0	1H	3-H
4,48	d	5,0	1H	1-H
4,63	dd	8,0; 8,0	1H	3a-H
6,06	s		1H	4-H
6,60	s		1H	4'-H
6,79	d	7,5	1H	3-H 3-(2-piridil)
6,95	s		1H	7'-H

6,94–6,97	m		1H	5-H 3-(2-piridil)
7,12	ddd	7,5; 5,0; 0,5	1H	5-H 1-(2-piridil)
7,19	d	7,5	1H	3-H 1-(2-piridil)
7,22	s		1H	7-H
7,35	dd ample	7,5; 7,5	1H	4-H 3-(2-piridil)
7,53	ddd	7,5; 7,5; 2,0	1H	4-H 1-(2-piridil)
8,27	d ample	5,0	1H	6-H 3-(2-piridil)
8,59	dd	5,0; 2,0	1H	6-H 1-(2-piridil)

Taula 26. Dades de  $^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **112b**.

$\delta$ (ppm)	Tipus de C	Assignació	$\delta$ (ppm)	Tipus de C	Assignació
37,0	$\text{CH}_2$	C3'	124,9	CH	C3 3-(2-piridil)
48,3	CH	C3a	129,4	C	C7a'
52,9	CH	C1	132,3	C	C7a
55,8	$\text{CH}_3$	5- $\text{OCH}_3$	135,3	CH	C4 3-(2-piridil)
55,9	2 $\text{CH}_3$	6- $\text{OCH}_3$ i 6'- $\text{OCH}_3$	136,4	CH	C4 1-(2-piridil)
56,1	$\text{CH}_3$	5'- $\text{OCH}_3$	146,7	C	C3a'
57,6	CH	C8a	148,1	CH + C	C3b i C6 3-(2-piridil)
60,0	CH	C3	149,2	2 C	C6 i C6'
67,5	C	C2	149,3	CH	C6 1-(2-piridil)
104,0	CH	C7	154,0	C	C5
104,5	CH	C7'	155,2	C	C5'
106,9	CH	C4'	157,8	C	C2 3-(2-piridil)
108,0	CH	C4	160,5	C	C2 1-(2-piridil)
121,4	CH	C5 3-(2-piridil)	204,4	C	C1'
121,8	CH	C5 1-(2-piridil)	205,8	C	C8
124,7	CH	C3 1-(2-piridil)			

A l'espectre d'heterocorrelació  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  a llarga distància (HMBC) del compost **112b** no s'observa que cap dels protons ciclopentànics presenti pics creuats amb els dos carbonis carbonílics, la qual cosa no permetia l'assignació directa del protó 1-H. L'observació de pics creuats entre els protons de la posició 3', a  $\delta = 2,87$  i  $3,10$  ppm i el carboni que apareix a  $\delta = 204,4$  ppm ens va permetre assignar aquest carboni com a C1', diferenciant-lo de l'altre carboni carbonílic que apareix a  $\delta = 205,8$  ppm, que ha de ser C8 (Figura 52). El carboni carbonílic C8 presenta pics creuats amb els protons ciclopentànics que apareixen a  $\delta = 4,20$  ppm i  $4,63$  ppm com a dobles doblats, i també

amb el protó que apareix a  $\delta = 4,48$  ppm com a doblet. Donat que els únics protons ciclopentànics que apareixen com a doblets són 1-H i 3-H, aquest últim pic creuat ha de correspondre a l'acoblament a tres enllaços entre C8 i 1-H. Un cop assignat 1-H com el doblet que apareix a  $\delta = 4,48$  ppm, l'altre doblet que apareix a  $\delta = 4,36$  ppm es va assignar com a 3-H. Els altres protons ciclopentànics, 3a-H i 8a-H, es van assignar sense problemes (a  $\delta = 4,63$  i  $4,20$  ppm, respectivament) tenint en compte els valors de les seves contants d'acoblament a l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN i els pics creuats amb els protons prèviament assignats 1-H i 3-H a l'espectre d'homocorrelació  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (COSY).

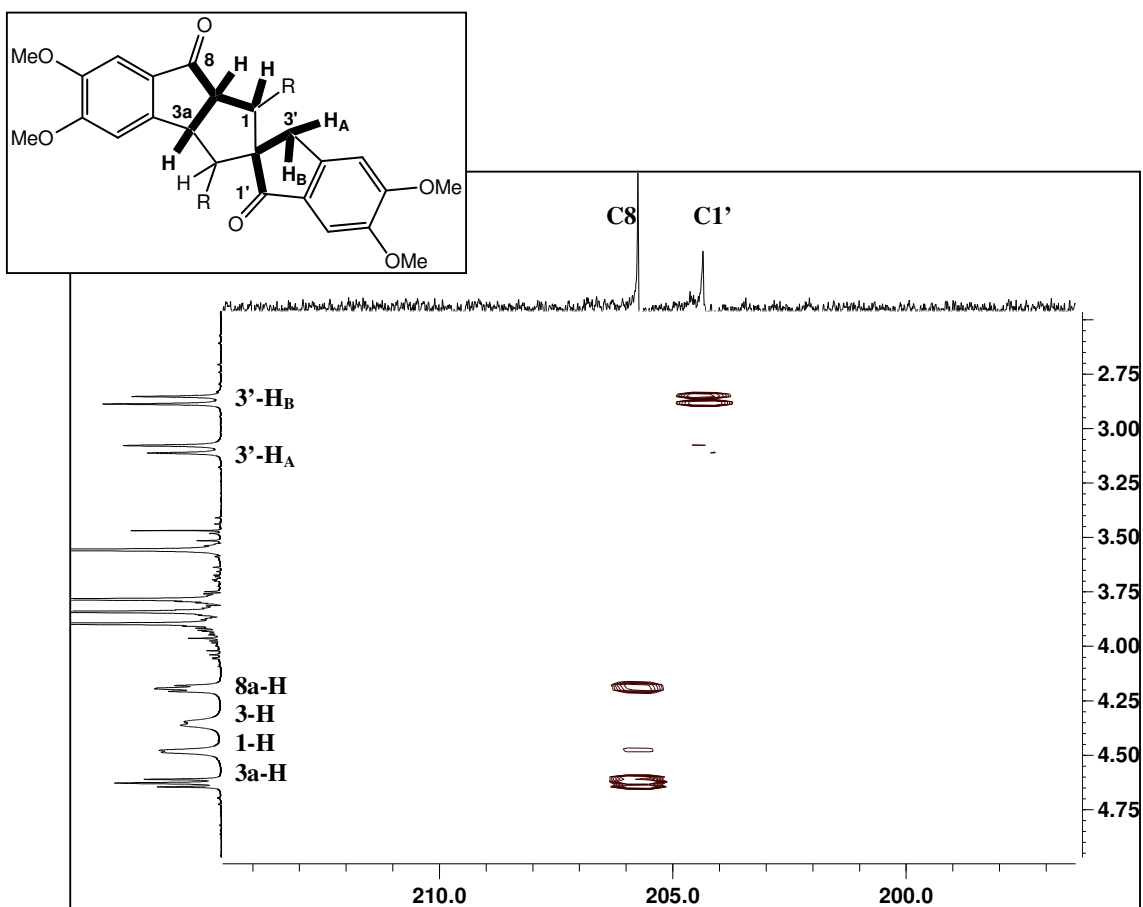


Figura 52. Pics creuats de 3'-H<sub>B</sub>/C1', 3'-H<sub>A</sub>/C1', 8a-H/C8, 1-H/C8, i 3a-H/C8 a l'espectre d'heterocorrelació  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  a tres enllaços (HMBC) de **112b**.

A l'espectre d'homocorrelació  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (NOESY) s'observa que un dels protons metilènics de la posició 3', el protó que apareix a  $\delta = 2,87$  ppm, presenta dos pics creuats amb els senyals corresponents als protons ciclopentànics 3-H i 3a-H, la qual cosa ens va permetre assignar aquell protó com a 3'-H<sub>B</sub>, diferenciant-lo així del seu

protó geminal 3'-H<sub>A</sub>, que apareix a  $\delta = 3,10$  ppm. A més a més, aquests pics creuats, juntament amb el pic creuat que s'observa entre el protó 3a-H i els protons 8a-H i 3-H, ens van permetre establir que els protons 3'-H<sub>A</sub>, 3'-H<sub>B</sub>, 3-H, 3a-H i 8a-H es troben a la mateixa cara del sistema policíclic i a la cara contrària a on es troba el protó 1-H, i que, consegüentment, el grup 3-(2-piridil) del compost **112b** es troba a la cara contrària a on es troba el grup 1-(2-piridil) del mateix compost i els dos grups 2-piridil al diastereòmer **101b** (Figura 53).

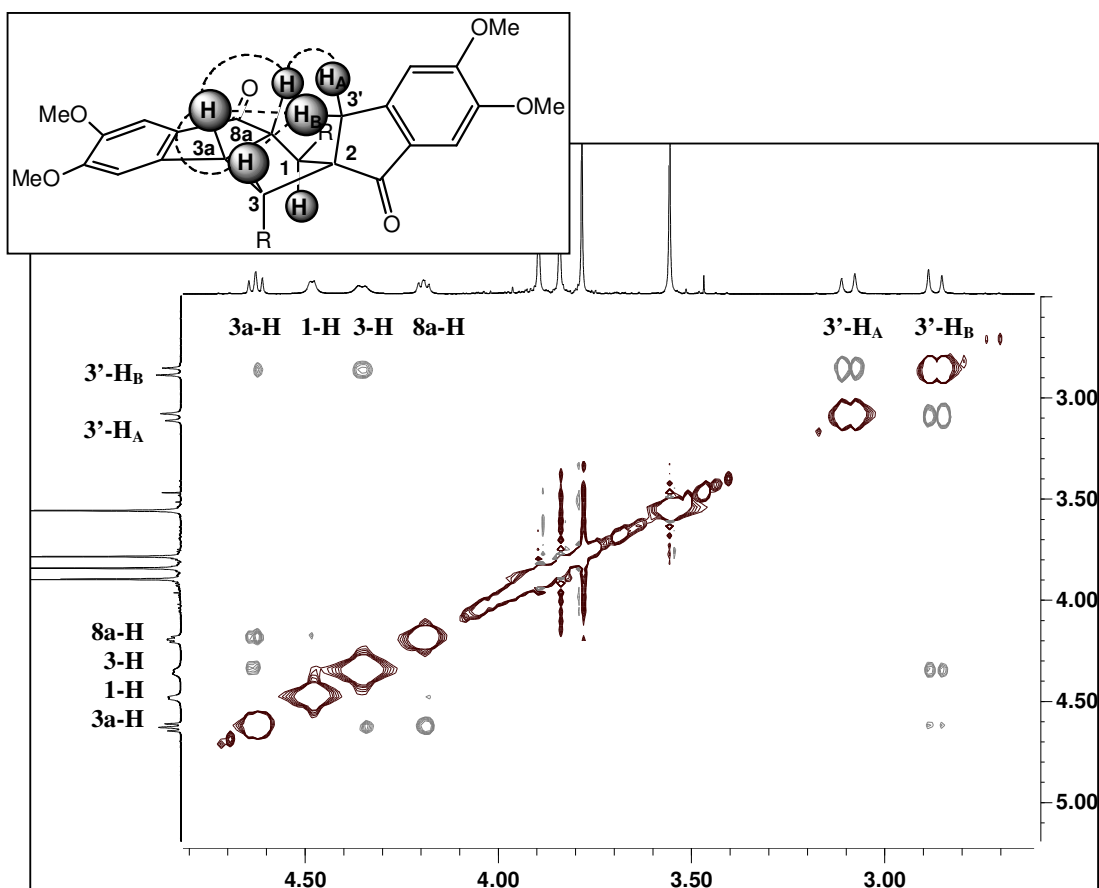
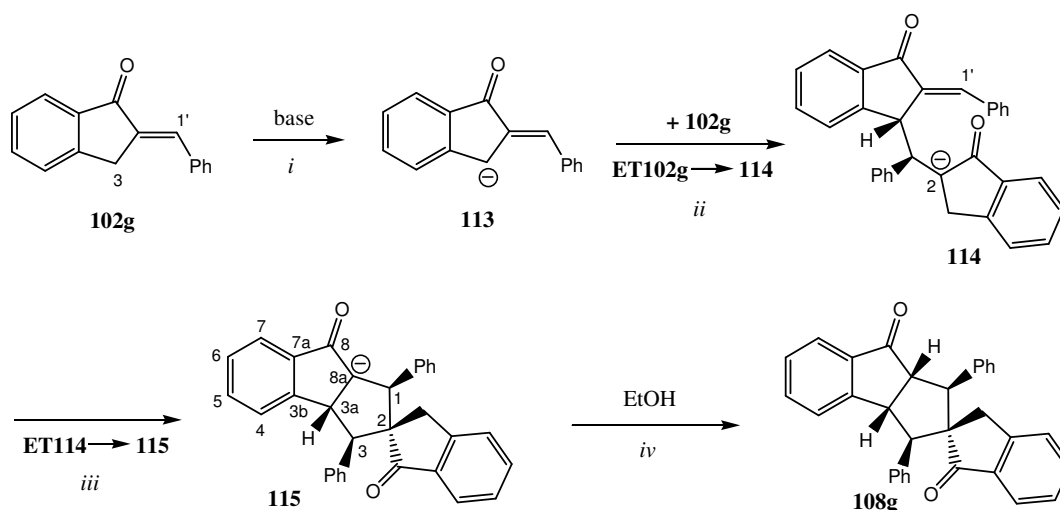


Figura 53. Pics creuats de 3a-H/3-H, 3a-H/8a-H, 3a-H/3'-H<sub>B</sub> i 3-H/3'-H<sub>B</sub> a l'espectre d'homocorrelació <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H (NOESY), que han servit per a l'assignació inequívoca de la configuració relativa de **112b**. (---) connectivitats NOESY.

Un cop diferenciats els protons ciclopentànics i els dos protons de la posició 3' i establerta l'estereoquímica del compost **112b**, l'assignació de la resta de protons de l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN i l'assignació de l'espectre de <sup>13</sup>C-RMN es va dur a terme sense problemes exactament com s'ha comentat per al diastereòmer **101b**.

### 3.5. Estudi del mecanisme de la reacció de dimerització de l'enona **102g** usant mètodes químic-teòrics DFT.

Amb l'objectiu d'explicar la formació dels compostos espiropolicíclics d'estructures **101/108** i **112/110**, el Dr. Luís R. Domingo, de l'Institut de Ciència Molecular del Departament de Química Orgànica de la Universitat de València, va dur a terme l'estudi químic-teòric del mecanisme de la reacció de dimerització de la 2-(*E*)-benziliden-1-indanona, **102g**, usant mètodes DFT al nivell B3LYP/6-31G\*.<sup>183,184</sup>



Esquema 37.

La reacció de l'enona **102g** per a donar el dímer majoritari **108g** és un procés que comprèn les següents etapes: *i*) abstracció del protó C3-H de **102g** per a donar el carbanió **113**; *ii*) addició de Michael de **113** a la posició conjugada  $\beta$  d'una segona molècula de **102g** per a donar l'intermedi aniónic **114**; *iii*) addició de Michael intramolecular en aquest intermedi per a donar l'anió **115**, que conté el nou anell de cinc baules present a **108g**; i finalment *iv*) protonació de **115** amb formació del dímer fusionat *cis* **108g**. Així, primerament s'han fixat i caracteritzat les estructures dels estats de transició (**ET102g** $\rightarrow$ **114** i **ET114** $\rightarrow$ **115**) i intermedis (**114** i **115**) associats amb el procés de formació de l'anell de cinc baules, etapes *ii* i *iii*. Les etapes *i* i *iv* són reaccions de transferència de protó amb control termodinàmic. Els diferents punts estacionaris caracteritzats al llarg del procés de dimerització es poden observar a l'esquema 37, mentre que els resultats energètics es resumeixen a la Taula 27 i es visualitzen a la Figura 54.



Taula 27. Energies totals<sup>a</sup> (E, au) i energies relatives ( $\Delta E$ , kcal/mol) de B3LYP/6-31G\* dels punts estacionaris per a la reacció de dimerització de **102g**, en el buit i en THF.

	<b>102g</b>	<b>113</b>	<b>ET102g→114</b>	<b>114</b>
<b>E</b>	-692,156020	-691,573939	-1383,732882	-1383,747928
<b><math>\Delta E</math></b>			-1,8 <sup>b</sup>	-11,3 <sup>b</sup>
<b>E<sub>THF</sub></b>	-692,167942	-691,638557	-1383,796345	-1383,813536
<b><math>\Delta E_{THF}</math></b>			6,4 <sup>b</sup>	-4,4 <sup>b</sup>
	<b>ET114→115</b>	<b>115</b>	<b>108g</b>	<i>trans-108g</i>
<b>E</b>	-1383,721516	-1383,737813	-1384,330392	-1384,302673
<b><math>\Delta E</math></b>	5,3 <sup>b</sup>	-4,9 <sup>b</sup>	-11,5 <sup>c</sup>	5,9 <sup>c</sup>
<b>E<sub>THF</sub></b>	-1383,793166	-1383,813908	-1384,350496	-1384,322258
<b>E<sub>THF</sub></b>	8,4 <sup>b</sup>	-4,6 <sup>b</sup>	-9,2 <sup>c</sup>	8,5 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Les energies totals de l'EtOH i EtO<sup>-</sup> en la fase gasosa són -155,033801 i -154,397514 au, respectivament (-155,040853 i -154,491731 au, respectivament, en THF). <sup>b</sup> Relativa a **102g** + **113**. <sup>c</sup> Relativa a **102g** + **102g**.

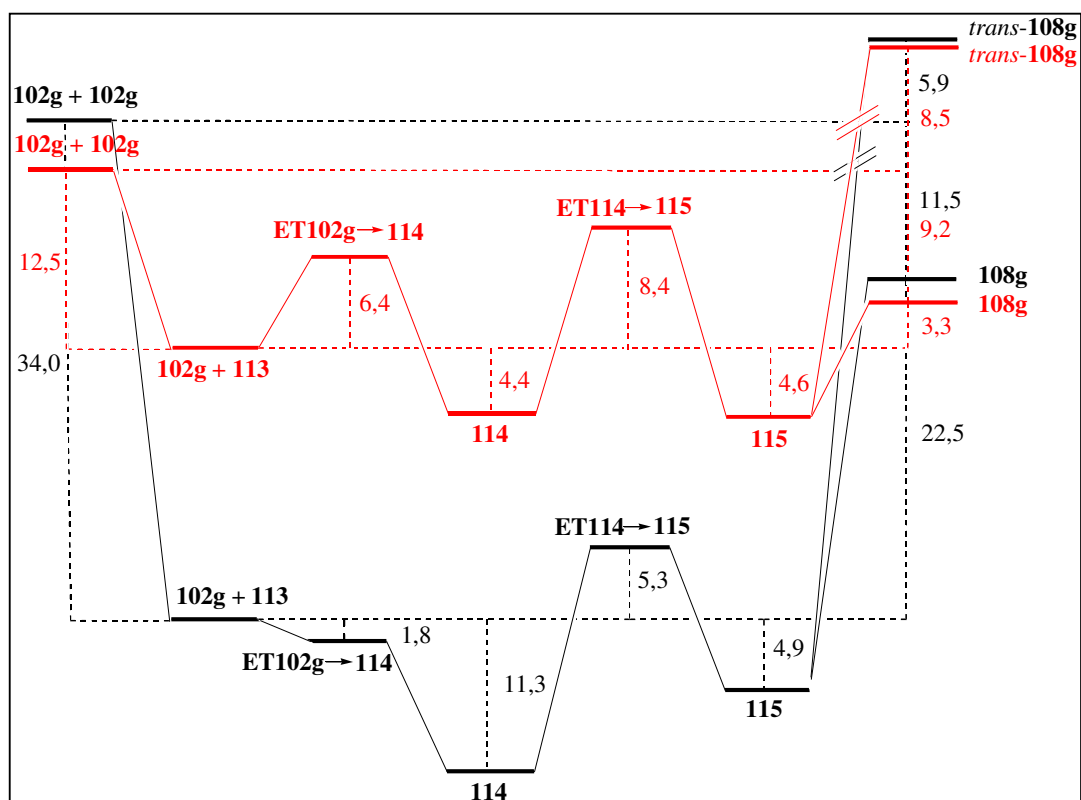
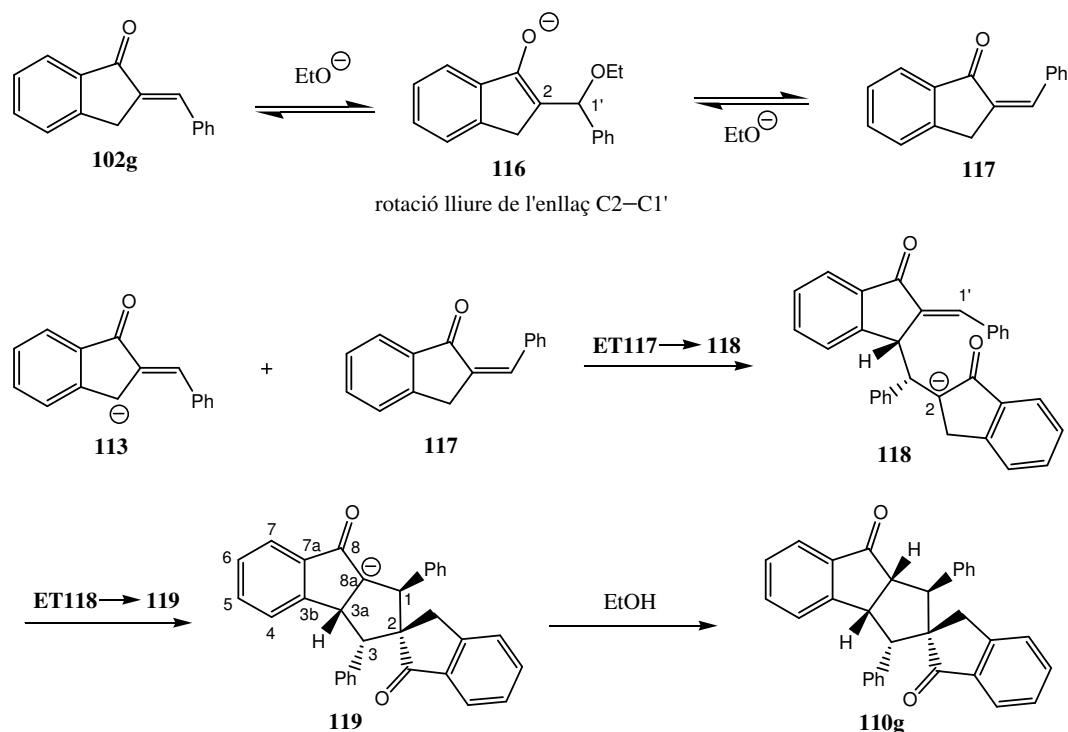


Figura 54. Diagrama de les energies relatives (kcal/mol) de tots els punts estacionaris de la reacció de dimerització de **102g**, en el buit (negre) i en THF (vermell).

El procés s'inicia amb l'abstracció del protó C3-H per part de l'anió etòxid, per donar l'enolat **113**. Aquest procés és exotèrmic tant a la fase gasosa (34.0 kcal/mol) com en el si de THF (12.5 kcal/mol). Posteriorment, l'atac nucleofílic de la posició C3 de **113** a la posició conjugada  $\beta$  d'una altra molècula d'enona **102g**, proporciona l'intermedi aniònic **114**. A la fase gasosa, l'ET associat a aquest atac nucleofílic, **ET102g** $\rightarrow$ **114**, es troba situat 1.8 kcal/mol per sota dels reactius, **102g** + **113**, mentre que en el si de THF es localitza 6.4 kcal/mol per sobre d'ells. Aquests resultats són conseqüència de la major solvatació de l'enolat **113** respecte a l'**ET102g** $\rightarrow$ **114** pel THF. La formació de l'intermedi **114** és exotèrmica tant a la fase gasosa (11.3 kcal/mol) com en el si de THF (4.4 kcal/mol) en relació a **102g** + **113**. El subsegüent atac nucleofílic intramolecular del centre carbaniònic de l'intermedi **114** a la posició conjugada  $\beta$  condueix a la formació, via **ET114** $\rightarrow$ **115**, de l'anell central de cinc baules present al dímer **108g**. La formació d'aquest nou enllaç C-C presenta una barrera d'activació de 16.6 kcal/mol a la fase gasosa (12.8 kcal/mol en el si de THF). És interessant esmentar que en THF, l'addició de Michael intramolecular té una barrera més gran que la corresponent addició intermolecular. Aquest fet és conseqüència de la gran estabilització de l'intermedi **114**. És important resaltar que en el si de THF, **ET102g** $\rightarrow$ **114** i **ET114** $\rightarrow$ **115** presenten unes energies relatives més properes, 6.4 i 8.4 kcal/mol, en relació a **102g** + **113**, respectivament. La formació de l'intermedi aniònic pentacíclic **115** és exotèrmica tant a fase gasosa (4.9 kcal/mol) com en THF (4.6 kcal/mol) en relació a **102g** + **113**. Finalment, la protonació de l'anió **115** proporciona el derivat pentacíclic **108g**. Aquest procés és endotèrmic tant a la fase gasosa (27.4 kcal/mol) com en el si de THF (7.9 kcal/mol). En resum, la transformació general **102g** + **102g**  $\rightarrow$  **108g** és exotèrmica tant a la fase gasosa (11.5 kcal/mol) com en el si de THF (9.2 kcal/mol) (Figura 54).

L'epímer minoritari **110g** format en aquesta reacció presenta una relació *trans* entre els dos substituents arílics, amb una configuració invertida a la posició 3 en relació a **108g**. Tenint en compte que el dímer **110g** es pot formar a través d'un procés similar al postulat per a **108g**, aquest requeriria d'un atac nucleofílic del carbanió **113** sobre l'isòmer Z de **102g**, **117** (Esquema 38).



Esquema 38.

A l'estat basal, la isomerització  $E \rightarrow Z$  de **102g** té un ET d'energia elevada (aprox. 64 kcal/mol). Tot i això, l'addició conjugada reversible de l'ió etòxid sobre **102g** podria donar l'intermedi **116**, el qual pot rotar fàcilment al voltant de l'enllaç C2-C1' (Esquema 38). L'anàlisi energètica de la rotació de l'enllaç C2-C1' en **116** mostra que els diferents rotàmers es troben en un rang d'energies estret (5,5 kcal/mol a la fase gasosa). No obstant, l'enona **117** és menys estable que **102g** tant a la fase gasosa (per 2,8 kcal/mol) com en THF (per 3,8 kcal/mol) (Figura 55). En definitiva, aquests resultats energètics estan d'acord amb el menor rendiment observat per a l'epímer **110g**. Així, l'obtenció de **110g** té lloc a través d'un procés similar al de la formació de **108g**, involucrant dues addicions de Michael consecutives, la primera intermolecular i la darrera intramolecular (Esquema 38). A la Taula 28 es resumeixen els resultats energètics associats amb aquest procés i a la Figura 55 es visualitza el diagrama energètic corresponent.

Taula 28. Energies totals<sup>a</sup> (E, au) i energies relatives ( $\Delta E$ , kcal/mol) de B3LYP/6-31G\* dels punts estacionaris per a la reacció de dimerització de **102g** i **117**, en el buit i en THF.

	<b>102g</b>	<b>113</b>	<b>117</b>	<b>ET117→118</b>
<b>E</b>	-692,156020	-691,573939	-692,151558	-1383,724186
<b><math>\Delta E</math></b>			2,8 <sup>b</sup>	0,8 <sup>c</sup>
<b>E<sub>THF</sub></b>	-692,167942	-691,638557	-692,161921	-1383,786916
<b><math>\Delta E_{THF}</math></b>			3,8 <sup>b</sup>	8,5 <sup>c</sup>
	<b>118</b>	<b>ET118→119</b>	<b>119</b>	<b>110g</b>
<b>E</b>	-1383,745922	-1383,715894	-1383,732353	-1384,319810
<b><math>\Delta E</math></b>	-12,8 <sup>c</sup>	6,0 <sup>c</sup>	-4,3 <sup>c</sup>	-4,9 <sup>d</sup>
<b>E<sub>THF</sub></b>	-1383,810309	-1383,786222	-1383,806637	-1384,339851
<b><math>\Delta E_{THF}</math></b>	-6,2 <sup>c</sup>	8,9 <sup>c</sup>	-3,9 <sup>c</sup>	-2,5 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Les energies totals de l'EtOH i EtO<sup>-</sup> en la fase gasosa són -155,033801 i -154,397514 au, respectivament (-155,040853 i -154,491731 au, respectivament, en THF). <sup>b</sup> Relativa a **102g**. <sup>c</sup> Relativa a **113 + 117**. <sup>d</sup> Relativa a **102g + 102g**.

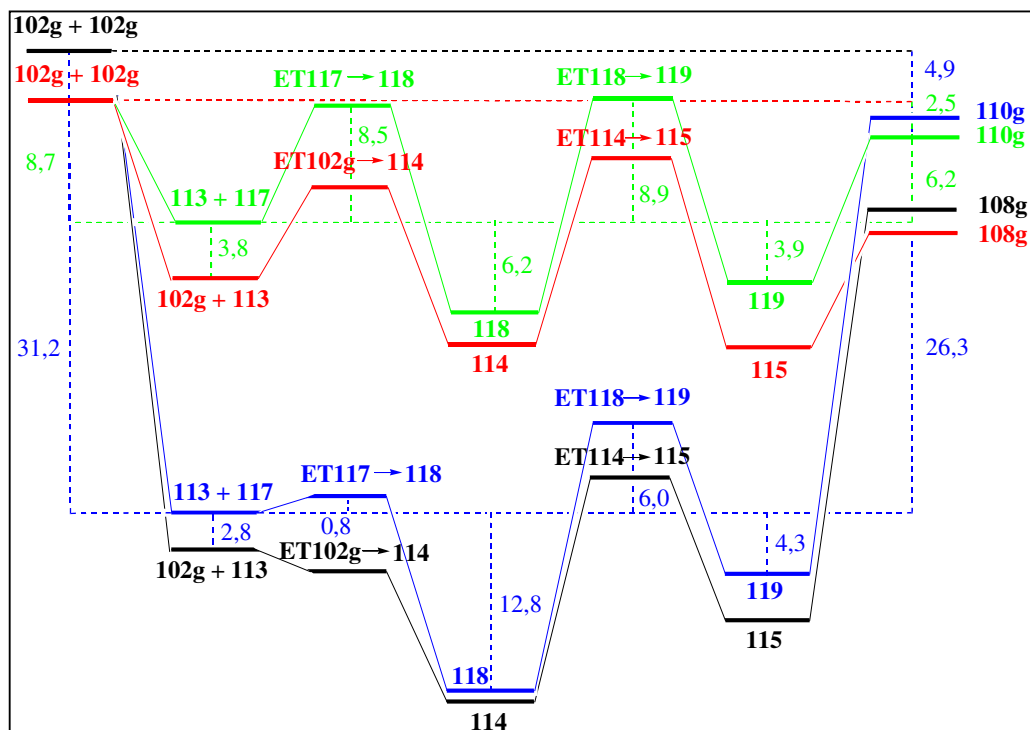


Figura 55. Diagrama de les energies relatives (kcal/mol) de tots els punts estacionaris de la reacció de dimerització de **102g** i **117**, en el buit (blau) i en THF (verd). Comparació amb les energies relatives de la reacció de dimerització de **102g**, en el buit (negre) i en THF (vermell).

Les energies relatives d'aquest procés són similars a les corresponents per a la reacció de **102g** + **113**. Tal com s'observa a la Figura 55, la transformació global **102g** + **102g** → **110g** és menys exotèrmica que la corresponent transformació **102g** + **102g** → **108g** tant a la fase gasosa (4,9 kcal/mol) com en THF (2,5 kcal/mol), fet que es troba en concordança amb el menor rendiment experimental de **110g**.

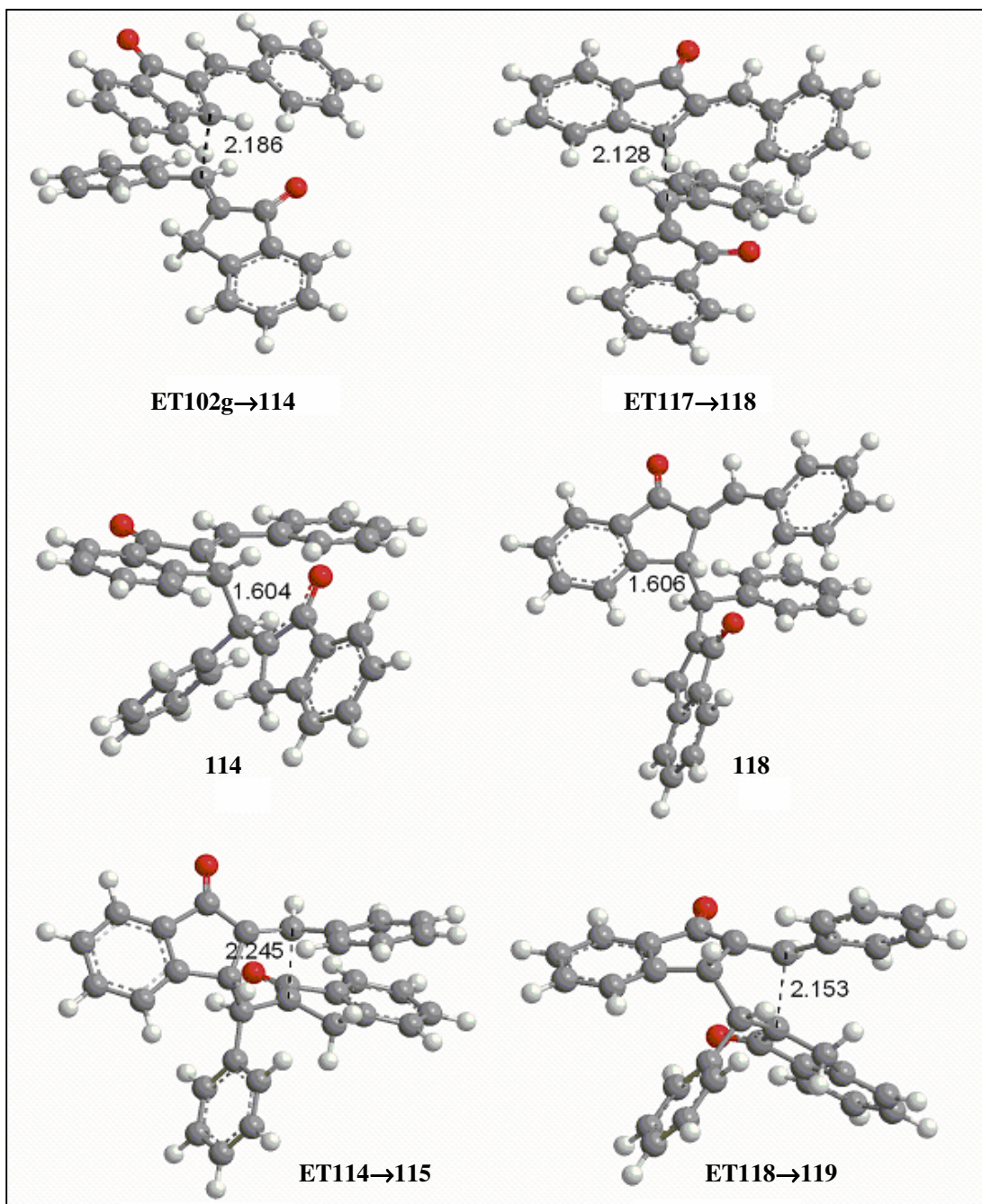


Figura 56. Geometries B3LYP/6-31G\* de les estructures de transició i intermedis involucrats en les reaccions de dimerització de l'enona **102g**. Les longituds d'enllaç entre els àtoms implicats directament en la reacció es mostren en Å.

A la Figura 56 es mostren les geometries dels ETs i dels intermedis involucrats a les dues addicions de Michael consecutives que condueixen a la formació dels compostos espiropolicíclics **108g** i **110g**. A l'ET associat amb l'addició de Michael intermolecular de **113** a **102g** i a **117**, la longitud dels enllaços en formació C3–C1' és de 2,186 Å per a **ET102g→114** i de 2,128 Å per a **ET117→118**, mentre que per als intermedis **114** i **118** les longituds d'enllaç són d'1,604 Å i 1,606 Å, respectivament, indicant que l'enllaç C3–C1' ja es troba format. Pel que respecta als ETs associats amb l'addició de Michael intramolecular, la longitud dels enllaços en formació C2–C1' és de 2,245 Å per a l'**ET114→115** i de 2,153 Å per a l'**ET118→119**. Així doncs, els ETs i els intermedis associats amb aquests processos mostren paràmetres geomètrics similars.

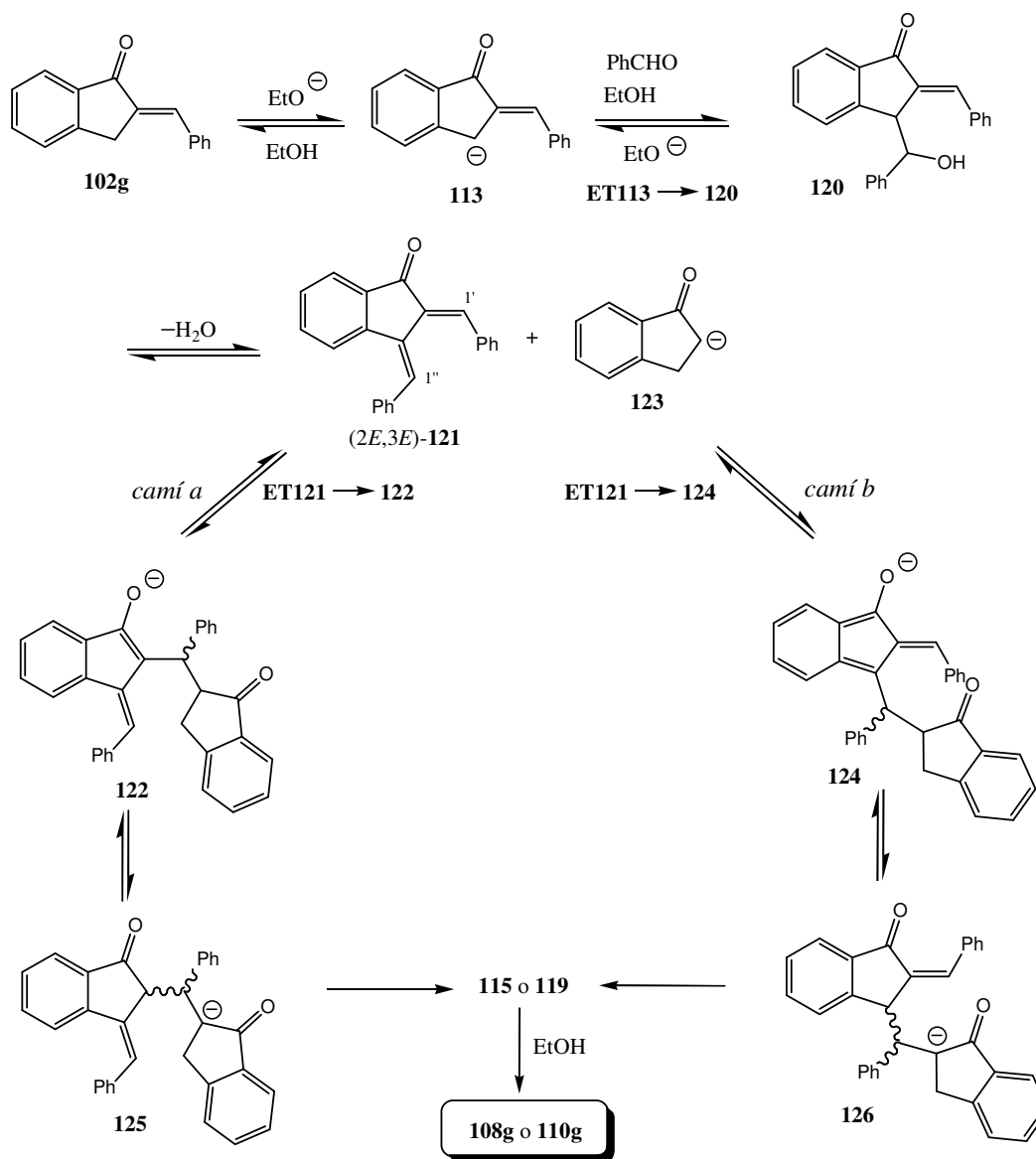
D'altra banda, en referència als anions **115** i **119**, la disposició dels àtoms de carboni enllaçats al centre carbaniònic (C8a) apunta envers una hibridació  $sp^3$  per a aquest carboni, on un dels orbitals es troba ocupat per la càrrega negativa transferida en el transcurs de l'addició de Michael intramolecular. Aquest orbital que presenta una relació *cis* respecte a l'enllaç veí C3a–H justifica la relació *cis* C8a–H / C3a–H observada als dímers **108g** i **110g**. La protonació posterior de **115** i **119** en aquest orbital proporciona els derivats fusionats en *cis* **108g** i **110g**. L'optimització geomètrica de l'epímer en C8a de **108g** proporciona una estructura isòmera, *trans*-**108g**, que és menys estable que **108g** tant a la fase gasosa (17,4 kcal/mol) com en el si de THF (17,7 kcal/mol) (Taula 27, Figura 54). Aquestes dades demostren que la formació de *trans*-**108g** es troba desafavorida termodinàmicament i expliquen així la formació única de l'isòmer *cis* **108g**.

Les estructures electròniques per als ETs i intermedis implicats en aquests processos es van analitzar usant els índexos d'ordre d'enllaç de Wiberg (OE).<sup>185</sup> Per a **ET102g→114** i **ET117→118** els valors d'OE entre els àtoms de carboni C3 i C1' eren 0,39 i 0,47, respectivament, mentre que per als intermedis **114** i **118** els valors d'OE de C3–C1' eren de 0,90 i 0,91, respectivament. Els valors d'OE de O–C1 i C1–C2 per a aquests intermedis, 1,5 i 1,3, respectivament, concorden amb una disposició oxial·lílica de la part O–C1–C2 que conté la càrrega negativa. Finalment, per a **ET114→115** i **ET118→119** els valors d'OE entre els àtoms de carboni C2 i C1' era de 0,40 i 0,43, respectivament.

L'anàlisi del moviment atòmic a l'única freqüència imaginària d'**ET102g**→**114** ( $251,55i\text{ cm}^{-1}$ ) i **ET117**→**118** ( $258,83i\text{ cm}^{-1}$ ) indica que aquests ETs es troben associats al moviment dels àtoms de carboni C3 i C1' al llarg de l'enllaç C3–C1', justificant així una addició de dos centres associada amb una addició de Michael intermolecular. Finalment, per a **ET114**→**115** i **ET118**→**119**, les anàlisis del moviment atòmic a l'única freqüència imaginària,  $252,88i\text{ cm}^{-1}$  i  $291,63i\text{ cm}^{-1}$ , respectivament, indica que aquests ETs es troben associats al moviment dels àtoms C2 i C1' al llarg de l'enllaç C2–C1', justificant també una addició de dos centres associada amb una addició de Michael intramolecular.

Addicionalment, tal com va suggerir un censor de la revista *Journal of Organic Chemistry* on s'ha publicat recentment aquest treball, en vista de l'aïllament del subproducte **111d**, es podria considerar un mecanisme alternatiu per a la formació dels compostos espiropolicíclics **108g** i / o **110g** (Esquema 39).

La condensació de l'enona **102g** amb el benzaldehid podria donar l'aldol **120**, el qual, per deshidratació via mecanisme E1cb, podria proporcionar el compost **121**, probablement com a una barreja de diastereòmers (*E,E*), (*Z,Z*), (*Z,E*) i (*E,Z*). La isomerització dels dobles enllaços de **121** podria tenir lloc tal com ha estat descrit anteriorment per a la isomerització de **102g** a **117** (Esquema 38). Una addició de Michael de l'anió **123**, provinent de la indanona **106**, sobre la posició 1' de **121** donaria l'intermedi **122** (*camí a*, Esquema 39), el qual podria convertir-se en l'enolat **125**. La consegüent reacció de Michael intramolecular en **125** proporcionaria els enolats **115** o **119**. Alternativament, l'addició de Michael de l'anió **123** podria produir-se sobre la posició 1'' de **121** per a donar l'enolat **124** (*camí b*, Esquema 39). L'equilibració amb l'enolat **126**, el qual és estructuralment equivalent a **118** (Esquema 38), seguit d'addició de Michael intramolecular proporcionaria igualment els enolats **115** o **119**. Finalment, la protonació d'aquests enolats conduiria als compostos espiropolicíclics **108g** o **110g**, respectivament.



Esquema 39.

És important comentar que un estudi computacional complet d'aquests processos alternatius seria molt complex, degut a la presència dels quatre estereoisòmers del compost **121** i a la possible formació dels enolats de **122**, **124**, **125** i **126** com a mescles estereoisomèriques. El valor calculat per a l'energia relativa B3LYP/6-31G\* per a l'estat de transició de la condensació de l'anió **113** i el benzaldehid (**ET113**→**120**) és de 6,0 kcal/mol en el buit i 5,2 kcal/mol en THF. Les energies relatives dels diastereòmers de **121** difereixen en només 1 kcal/mol tant en el buit com en THF. L'energia calculada per als estats de transició de la condensació de (2E,3E)-**121** amb l'anió **123** per a donar els enolats **122** i **124** (**ET121**→**122** i **ET121**→**124**) és de -10,0 i -11,2 kcal/mol en el



buit, i de 5,6 i 8,8 kcal/mol en THF, respectivament. En THF, les energies relatives dels diferents ETs són comparables als estats de transició **ET102g**→**114** (6,4 kcal/mol, Esquema 37) i **ET117**→**118** (8,5 kcal/mol, Esquema 38). Així doncs, els càlculs realitzats pel Dr. Luís R. Domingo suggereixen que el mecanisme de l'Esquema 39 seria una alternativa possible per a accedir als compostos espiropolicíclics **101/112** o **108/110**.

El compost **111d**, que només es va aïllar experimentalment en una ocasió i amb molt baix rendiment (7%), podria ser un intermedi en la formació dels compostos espiropolicíclics **101d** i **112d** en base al mecanisme proposat a l'Esquema 39. Amb l'objectiu de provar aquesta hipòtesi, es va fer reaccionar sota les condicions del mètode **A** la indanona **98** amb un excés de l'aldehid **99d** (2 equiv.) amb el propòsit d'obtenir el compost **111d** com a compost principal. Malauradament, de forma contrària a l'esperat, només es va obtenir l'enona **100d**. Quan una dissolució en THF de l'enona **100d** i l'aldehid **99d**, en proporció 1:1, es va escalfar a reflux entre 3 i 16 h en presència d'EtONa (0,85 equiv.), no es van formar ni el compost **111d** ni el dímer **101d**, recuperant-se completament l'enona **100d**. Tenint en compte que la reacció de l'enona **100d** sota les condicions del mètode **C** proporciona una barreja dels compostos espiropolicíclics **101d** i **112d** amb un bon rendiment global (59 i 19% de rendiment aïllat, respectivament), el fet de que no es formés dímer **101d** sota aquestes condicions de reacció sembla ser degut a la presència de l'excés de **99d**, el qual podria consumir la base si s'oxidés prèviament a l'àcid carboxílic corresponent. Alternativament, també es va dur a terme la reacció de la indanona **98** i l'aldehid **99d** sota les condicions del mètode **B**, i es va observar que el rendiment dels dímers **101d** i **112d** era major quan la reacció es realitzava en atmosfera d'argó en comptes d'en un matràs obert.

Consegüentment, tot i que els càlculs químic-teòrics per a la reacció de la indanona **106** amb benzaldehyd suggereixen que el mecanisme de l'Esquema 39 podria competir energèticament amb els mecanismes dels Esquemes 37 i 38 per a la formació dels compostos espiropolicíclics **101/112** o **108/110**, almenys en la reacció de la indanona **98** amb l'aldehid **99d**, no hi ha evidència experimental en favor d'aquest mecanisme, tal com hi ha en favor de la dimerització de les enones intermèdies **100/102**.

Cal destacar que aquest treball ha donat lloc a una publicació a la revista *Journal of Organic Chemistry* amb el títol “Highly Diastereoselective One-Pot Access to Spiro{cyclopenta[*a*]indene-2,2'-indene}diones from 1-Indanones and Aromatic Aldehydes”.<sup>186</sup>



## **PART EXPERIMENTAL**



### **Dades generals.**

Els espectres de ressonància magnètica nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  han estat enregistrats en un espectròmetre Varian Gemini-200 (200 MHz), un Varian Gemini-300 (300 MHz), un Varian Mercury-400 (400 MHz), un Bruker DMX-500 (500 MHz), o un Varian VXR-500 (500 MHz). Els espectres de RMN de  $^{13}\text{C}$  han estat enregistrats en un espectròmetre Varian Gemini-200 (50,3 MHz), un Varian Gemini-300 (75,4 MHz), o un Varian Mercury-400 (100,6 MHz). Els espectres d'homocorrelació  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (COSY i NOESY), i heterocorrelació  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  a un i a més d'un enllaç (seqüències gHSQC i gHMBC, respectivament), han estat enregistrats en un espectròmetre Varian Mercury-400, un Bruker DMX-500, o un Varian VXR-500. Els espectres de RMN han estat realitzats als Serveis Científic-Tècnics de la Universitat de Barcelona. Els desplaçaments químics s'expressen en valors de  $\delta$  en parts per milió (ppm), i les constants d'acoblament en Hertz (Hz). Les abreviatures utilitzades són: s, singlet; d, doblet; t, triplet; q, quadruplet; quint, quintuplet; m, multiplet; i combinacions d'aquestes.

La notació *sin (anti)* dels protons de la posició 13 dels compostos ( $\pm$ )-**25**, ( $\pm$ )-**27**, ( $\pm$ )-**31d**, ( $\pm$ )-**32a-g**, i ( $\pm$ )-**33b-g**, ( $\pm$ )-**49**, ( $\pm$ )-**53d** significa que el protó corresponent a la posició 13 es troba a la mateixa (diferent) cara de l'estructura quinolínic respecte l'anell ciclohexènic.

Els espectres d'infraroig (IR) han estat enregistrats en un espectrofotòmetre FTIR Perkin Elmer model 1600 o un Perkin Elmer Spectrum RX I. Les freqüències es donen en  $\text{cm}^{-1}$ .

Els punts de fusió han estat determinats en tubs capilars oberts amb un aparell Gallenkamp model MFB 595010M.

Les anàlisis elementals han estat realitzades amb un analitzador Carlo Erba model 1106 en el Servei de Microanàlisi de l'IIQAB (CSIC) de Barcelona.

La resolució cromatogràfica de ( $\pm$ )-**33c** s'ha dut a terme a la Unitat de Separació d'Enantiòmers (USE) de l'equip de recerca de la Dra. Cristina Minguillón del Parc Científic de Barcelona, utilitzant un equip d'HPLC *HP1100 Agilent Technologies*, equipat amb una columna de 3,5-dimetilfenilcarbamat d'amilosa (250 mm  $\times$  20 mm). Com a eluent es va utilitzar una mescla d'acetonitril/Et<sub>2</sub>NH (100:0,2), a un flux de 10 mL/min i  $\lambda = 254$  nm.

Les anàlisis d'HPLC de (+)-**33c** i (-)-**33c** s'han realitzat a la USE, utilitzant un cromatògraf líquid *HP1100 Agilent Technologies*, usant una columna *Chiralpak® IA* que conté 3,5-dimetilfenilcarbamat d'amilosa com a fase estacionària quiral. Com a eluent es va utilitzar una barreja d'acetonitril/Et<sub>2</sub>NH (100:0,2), a un flux d'1 mL/min i  $\lambda = 254$  nm.

Les anàlisis de difracció de raigs-X dels compostos **101a**, **101g**, **108b** i **110b** han estat realitzades als Serveis Científic-Tècnics de la Universitat de Barcelona, utilitzant un difractòmetre MAR345 o un difractòmetre Enraf-Nonius CAD4.

Els espectres de masses d'alta resolució han estat realitzats a la Unidade de Espectrometría de Masas de la Universidad de Santiago de Compostela, utilitzant un espectròmetre Micromass d'Autospec.

La cromatografia en columna s'ha dut a terme en gel de sílice 60 AC.C (35–70  $\mu$ M, SDS, ref 2000027 o 70–200  $\mu$ M, SDS, ref 2100027).

Les cromatografies de capa fina s'han realitzat en cromatofolis de gel de sílice 60 F<sub>254</sub> (Merck, ref 1.05554), localitzant les taques mitjançant llum ultraviolada o per revelat amb dissolució aquosa de permanganat potàsic a l'1%.

La purificació dels dissolvents utilitzats s'ha dut a terme mitjançant mètodes descrits a la bibliografia.<sup>187</sup>

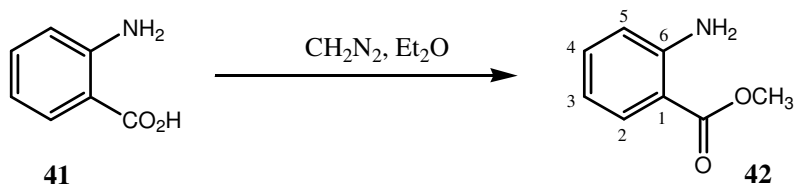
Per a la preparació de les mostres analítiques dels HHTs, HDTs, i compostos espiropolicíclics, es va realitzar un assecat a 80 °C / 1 Torr durant 2 dies (condicions d'assecat estàndard).





## **1. SÍNTESI D'HETERODÍMERS HUPRINA-TACRINA (HHTs)**

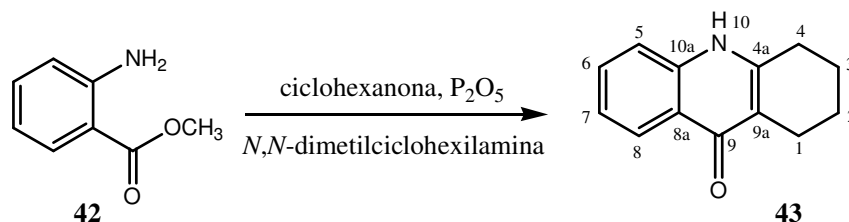


**Preparació de 2-aminobenzoat de metil, 42.**

1) En un matràs de 2 L proveït d'agitació magnètica es va preparar una mescla d'Et<sub>2</sub>O (500 mL) i dissolució aquosa de KOH al 40% (230 mL), es va refredar en un bany d'aigua/gel, es va afegir *N*-nitroso-*N*-metilurea (38,9 g, 378 mmol), i la dissolució etèrea de diazometà resultant es va decantar directament en un embut d'addició per a la posterior reacció d'esterificació.

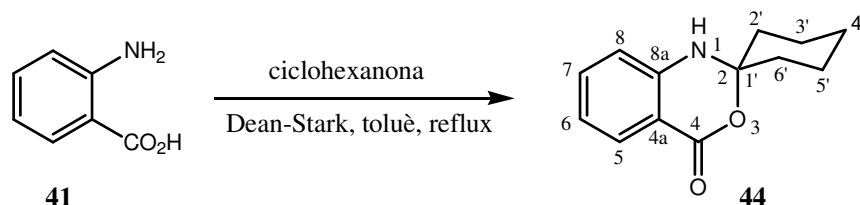
2) En un matràs d'1 L proveït d'agitació magnètica i embut d'addició de pressió compensada, contenint la dissolució etèrea de diazometà connectat amb un bombollejador, es va preparar una dissolució d'àcid antranílic **41** (10,0 g, 73,0 mmol) en Et<sub>2</sub>O (200 mL) i la dissolució grogosa de diazometà es va addicionar, gota a gota, fins a l'observació de l'absència de bombolleig. Es va afegir, gota a gota, àcid acètic concentrat per tal de neutralitzar el diazometà en excès, i un cop assegurada l'absència de bombolleig, es van afegir lleties de KOH fins a pH bàsic. La fase etèrea resultant es va decantar, es va assecar amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda, obtenint **42** (9,70 g, 88% de rendiment) en forma d'oli fosc.

$R_f = 0,62$  (gel de sílice, 10 cm, hexà / AcOEt 50:50).

**Preparació de 1,2,3,4-tetrahidro-10H-acridin-9-ona, 43.**<sup>141</sup>

En un matràs de 25 mL equipat amb refrigerant de reflux, atmosfera inerta i agitació magnètica, es va preparar una mescla d'antranilat de metil **42** (1,00 g, 6,62 mmol), ciclohexanona (0,82 mL, 7,94 mmol), *N,N*-dimetilciclohexilamina (1,98 mL, 13,2 mmol), i  $\text{P}_2\text{O}_5$  (1,88 g, 13,2 mmol), i es va escalfar a 170 °C durant 20 min fins a la finalització de la reacció exotèrmica. La dissolució taronja cristal·lina resultant es va escalfar a 210 °C durant 4 h. La mescla fosca final es va deixar refredar a temperatura ambient, es va dil·luir amb  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL), i es va alcalinitzar amb solució aquosa de NaOH 2 N (5 mL). El precipitat groc format es va recollir per filtració al buit, rentant successivament amb EtOH (5 mL) i  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 mL), obtenint-se **43** (870 mg, 66% de rendiment) en forma de sòlid groc pàl·lid.

Punt de fusió: > 300 °C (EtOH/ $\text{Et}_2\text{O}$ ) [descriu > 300 °C].<sup>188</sup>

**Preparació d'espíro[2*H*-3,1-benzoxazina-2,1'-ciclohexan]-4(1*H*)-ona, **44**.**<sup>86</sup>

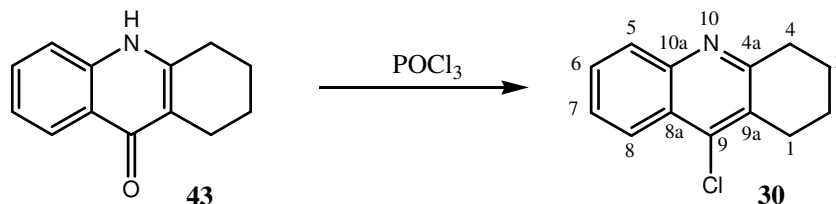
En un matràs de 100 mL proveït d'un equip de Dean-Stark amb refrigerant de reflux i agitació magnètica, es va preparar una suspensió d'àcid antranílic **41** (5,00 g, 36,5 mmol) en toluè (60 mL) i s'hi va afegir ciclohexanona (4,5 mL, 4,26 g, 43,4 mmol). La barreja de reacció es va escalfar a reflux durant 2 h i la suspensió resultant es va refredar a temperatura ambient i després a 0 °C amb un bany d'aigua/gel. Els cristalls amb forma d'agulla formats es van recollir per filtració al buit, rentant successivament amb toluè (5 mL) i amb EtOH (5 mL). Així, es va obtenir **44** (5,88 g, 74% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

Punt de fusió: 148-149 °C (toluè/EtOH) [descrit 155 °C].<sup>189</sup>

IR (KBr)  $\nu$ : 3472, 3289 (NH st), 3071, 3009, 2942, 2896, 2850, 1966, 1940, 1694, 1682 (C=O st), 1614, 1587, 1513, 1487, 1470, 1452, 1438, 1363, 1336, 1307, 1280, 1253, 1235, 1208, 1174, 1153, 1144, 1111, 1090, 1031, 999, 954, 936, 911, 888, 854, 790, 766, 733, 700, 594, 556  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,40-1,64 (senyal complex, 4 H), 1,70-1,88 (senyal complex, 4 H) i 2,08 (m, 2 H) (H ciclohexànics), 4,78 (s, 1 H, NH), 6,76 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H, 8-H), 6,87 (dd,  $J = J' = 7,5$  Hz, 1 H, 6-H), 7,38 (dd,  $J \approx J' \approx 7,5$  Hz, 1 H, 7-H), 7,91 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 5-H).

<sup>13</sup>C-RMN (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 22,0 [2 CH<sub>2</sub>, C3'(C5')], 24,8 (CH<sub>2</sub>, C4'), 35,6 [2 CH<sub>2</sub>, C2'(C6')], 90,1 (C, C2), 113,2 (C, C4a), 116,2 (CH, C8), 119,7 (CH, C6), 130,1 (CH, C5), 135,2 (CH, C7), 145,3 (C, C8a), 163,8 (C, C4).

**Preparació de 9-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridina, 30.**<sup>141</sup>**1) A partir de l'acridinona 43.**

En un matràs de 10 mL equipat amb refrigerant de reflux i agitació magnètica es va addicionar el compost **43** (300 mg, 1,51 mmol) en porcions sobre POCl<sub>3</sub> (1,38 mL, 2,31 g, 15,1 mmol) (*precaució: exotèrmica*) i la barreja de reacció es va escalfar a reflux durant 2 h. La suspensió resultant es va deixar refredar a temperatura ambient i es va addicionar lentament sobre una dissolució de KOH (6 g) en una barreja d'aigua/gel (5 mL) sota agitació vigorosa. El sòlid groc precipitat es va dissoldre amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) i es va separar aquesta fase orgànica de la fase aquosa, que es va extreure amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 25 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint **30** (110 mg, 33% de rendiment) en forma de sòlid groc. La mostra analítica de **30** es va obtenir per sublimació a 65 °C / 1 Torr, en forma de sòlid beige.

R<sub>f</sub> = 0,56 (gel de sílice, 10 cm, AcOEt).

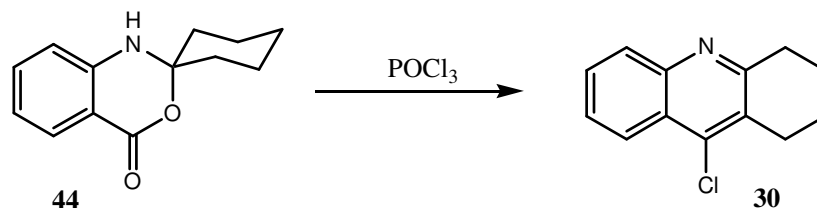
Punt de fusió: 67-69 °C (sublimat a 65 °C / 1 Torr) [descriu 65-67 °C (acetona)].<sup>190</sup>

IR (KBr) ν: 2935, 2864, 1612, 1578, 1553, 1481, 1426, 1394, 1365, 1308, 1253, 1226, 1172, 1146, 1020, 984, 953, 916, 886, 868, 834, 824, 793, 768, 754, 632 cm<sup>-1</sup>.

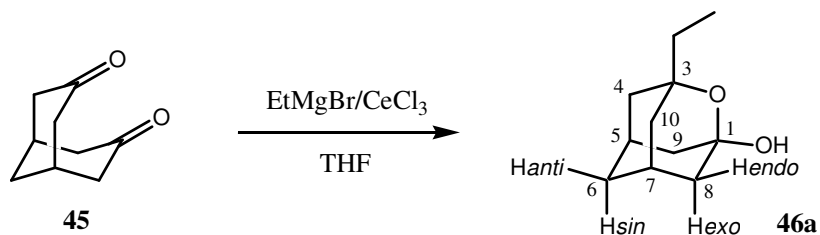
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,88-1,98 (m, 4 H, 2-H<sub>2</sub> i 3-H<sub>2</sub>), 2,98 (m, 2 H) i 3,09 (m, 2 H) (1-H<sub>2</sub> i 4-H<sub>2</sub>), 7,50 (dd, *J* ≈ 8,4 Hz, *J'* ≈ 7,0 Hz, 1 H, 7-H), 7,63 (ddd, *J* ≈ 8,7 Hz, *J'* ≈ 7,0 Hz, *J''* = 1,2 Hz, 1 H, 6-H), 7,94 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H, 5-H), 8,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 22,6 ( $\text{CH}_2$ ) i 22,7 ( $\text{CH}_2$ ) (C2 i C3), 27,5 ( $\text{CH}_2$ ) i 34,2 ( $\text{CH}_2$ ) (C1 i C4), 123,6 (CH), 126,4 (CH), 128,6 (CH) i 129,1 (CH) (C5, C6, C7 i C8), 125,3 (C, C9a), 128,8 (C, C8a), 141,3 (C, C10a), 146,6 (C, C4a), 159,4 (C, C9).



2) A partir del compost 44.<sup>86</sup>

En un matràs de 10 mL equipat amb refrigerant de reflux i agitació magnètica es va addicionar el compost **44** (3,00 g, 13,8 mmol) en porcions sobre  $\text{POCl}_3$  (5,06 mL, 8,32 g, 54,3 mmol) (*precaució: exotèrmica*) i la barreja de reacció es va escalfar a reflux durant 2 h. La suspensió resultant es va deixar refredar a temperatura ambient i es va addicionar lentament sobre una dissolució de KOH (24 g) en una barreja d'aigua/gel (45 mL) sota agitació vigorosa. El sòlid groc precipitat es va dissoldre amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70 mL) i es va separar aquesta fase orgànica de la fase aquosa, que es va extreure amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 45$  mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint **30** (2,60 g, 87% de rendiment) en forma de sòlid groc.

**Preparació de 3-etil-2-oxa-1-adamantanol, 46a.**<sup>126</sup>

En un matràs de tres boques d'1 L equipat amb atmosfera inerta i agitació magnètica, es va col·locar  $\text{CeCl}_3$  anhidre [preparat per assecat a  $160\text{ }^\circ\text{C}$  / 1 Torr durant 16 h de  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (38,0 g, 102 mmol)] i THF anhidre (500 mL). La suspensió es va agitar a temperatura ambient durant 2 h, es va refredar a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , es va tractar amb una dissolució de  $\text{EtMgBr}$  3 M en  $\text{Et}_2\text{O}$  (27,0 mL, 81,0 mmol) i es va agitar a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  durant 1 h. Sobre la mescla resultant es va afegir, gota a gota, una dissolució de dicetona **45** (5,00 g, 32,9 mmol) en THF anhidre (100 mL) i la mescla de reacció es va agitar a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  durant 1 h, es va deixar escalfar a temperatura ambient lentament durant 3 h, es va agitar a aquesta temperatura durant 12 h i es va tractar amb una dissolució aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 mL). La fase orgànica es va evaporar a pressió reduïda, es va redissoldre amb  $\text{AcOEt}$  (200 mL) i es va rentar amb  $\text{H}_2\text{O}$  ( $3 \times 200\text{ mL}$ ). La fase aquosa inicial es va extreure amb  $\text{AcOEt}$  ( $2 \times 400\text{ mL}$ ) i els extractes orgànics reunits es van assecar amb  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda per a obtenir l'oxaadamantanol **46a** pur (4,86 g, 81% de rendiment).

$R_f = 0,43$  (gel de sílice, 10 cm, hexà /  $\text{AcOEt}$  1:1).

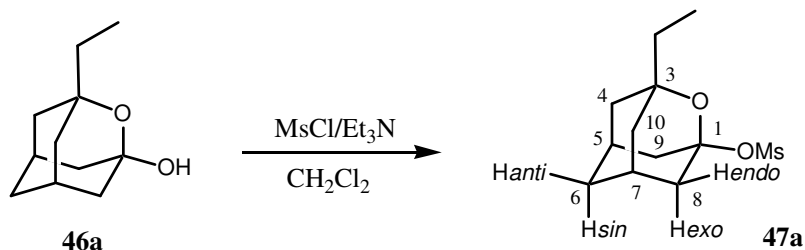
Punt de fusió:  $109\text{-}110,5\text{ }^\circ\text{C}$  (sublimat a  $80\text{ }^\circ\text{C}$  / 0,5 Torr).

IR (KBr)  $\nu$ : 3319 (OH st), 2926, 1718, 1447, 1370, 1356, 1341, 1322, 1257, 1183, 1135, 1074, 974, 940, 935, 894,  $672\text{ cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,86 (t,  $J = 7,5\text{ Hz}$ , 3 H,  $3\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ), 1,44 (q,  $J = 7,5\text{ Hz}$ , 2 H,  $3\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ), 1,45 [dm,  $J = 12,5\text{ Hz}$ , 2 H,  $4(10)\text{-H}_{exo}$ ], 1,57 [d ample,  $J = 12,5\text{ Hz}$ , 2 H,  $4(10)\text{-H}_{endo}$ ], 1,66 (s ample, 2 H,  $6\text{-H}_{sin}$  i  $6\text{-H}_{anti}$ ), 1,67 [d ample,  $J = 12,5\text{ Hz}$ , 2

H, 8(9)-H<sub>endo</sub>], 1,76 [dm,  $J = 12,5$  Hz, 2 H, 8(9)-H<sub>exo</sub>], 2,32 [m, 2 H, 5(7)-H], 2,65-2,80 (senyal ample, 1 H, OH).

<sup>13</sup>C-RMN (50,3 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,1 (CH<sub>3</sub>, 3-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 29,3 [CH, C5(7)], 34,0 (CH<sub>2</sub>, C6), 34,4 (CH<sub>2</sub>, 3-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 37,8 [CH<sub>2</sub>, C4(10)], 41,2 [CH<sub>2</sub>, C8(C9)], 77,0 (C, C3), 94,6 (C, C1).

**Preparació de metanosulfonat de 3-etil-2-oxa-1-adamantil, 47a.**<sup>191</sup>

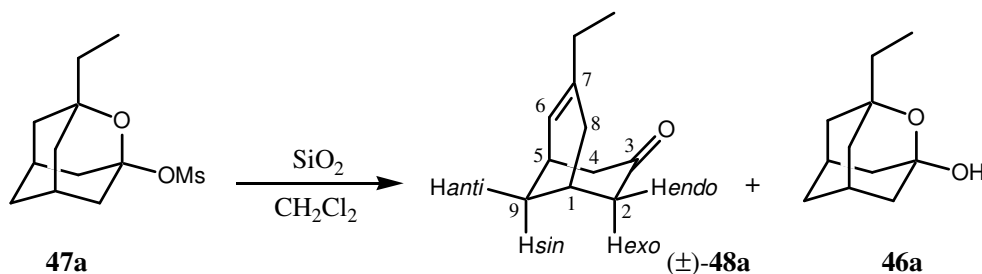
En un matràs de tres boques de 500 mL equipat amb atmosfera inerta i agitació magnètica, es va preparar una dissolució d'oxadamantanol **46a** (10,0 g, 54,9 mmol) i Et<sub>3</sub>N anhidra (12,0 mL, 8,71 g, 86,1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre (300 mL). La dissolució es va refredar a -10 °C en un bany de gel/sal i es va afegir gota a gota durant 10 min, clorur de mesil (6,50 mL, 9,62 g, 84,0 mmol). La mescla de reacció es va agitar durant 30 min a -10 °C i es va vessar sobre una mescla de dissolució aquosa d'HCl al 10% (200 mL) / gel picat. Es va separar la fase orgànica i la fase aquosa es va extreure amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 × 250 mL). Els extractes orgànics reunits es van rentar succesivament amb dissolució aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 mL) i amb dissolució aquosa saturada de NaCl (100 mL), es van assecar amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint el mesilat **47a** (12,6 g, 88% de rendiment).

Punt de fusió: 44-46 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IR (KBr)  $\nu$ : 3051, 2926, 2883, 1446, 1356 (SO<sub>2</sub> st as), 1293, 1236, 1178 (SO<sub>2</sub> st si), 1103, 1034, 1016, 959, 944, 885, 834, 748, 675 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0,89 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H, 3-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1,46 [dm,  $J = 12,5$  Hz, 2 H, 4(10)-H<sub>exo</sub>], 1,50 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2 H, 3-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1,65-1,75 [senyal complex, 4 H, 4(10)-H<sub>endo</sub>, 6-H<sub>sin</sub> i 6-H<sub>anti</sub>], 1,93 [dm,  $J = 12,0$  Hz, 2 H, 8(9)-H<sub>exo</sub>], 2,20 [dm,  $J = 12,0$  Hz, 2 H, 8(9)-H<sub>endo</sub>], 2,38 [m, 2 H, 5(7)-H], 3,13 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,0 ( $\text{CH}_3$ , 3- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ), 29,9 [ $\text{CH}$ , C5(7)], 33,7 ( $\text{CH}_2$ , C6), 33,9 ( $\text{CH}_2$ , 3- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ), 37,5 [ $\text{CH}_2$ , C4(10)], 39,9 [ $\text{CH}_2$ , C8(C9)], 42,0 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{SO}_3$ ), 79,6 (C, C3), 108,0 (C, C1).

**Preparació de 7-etilbiclo[3.3.1]non-6-en-3-ona, (±)-48a.**<sup>191</sup>

En un matràs de 500 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una suspensió de mesitat **47a** (15,0 g, 57,7 mmol) i gel de sílice (30 g) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (220 mL), es va agitar a temperatura ambient durant 3 h, es va evaporar a pressió reduïda i el residu es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 70-200  $\mu\text{m}$ , 176 g, mesclades d'hexà / AcOEt de polaritat creixent). Eluint amb hexà / AcOEt 75:25 es va separar l'enona **48a** (6,53 g, 69% de rendiment) en forma d'oli. Continuant l'elució amb hexà / AcOEt 70:30 es va separar l'oxaadamantanol **46a** (1,02 g, 10% de rendiment).

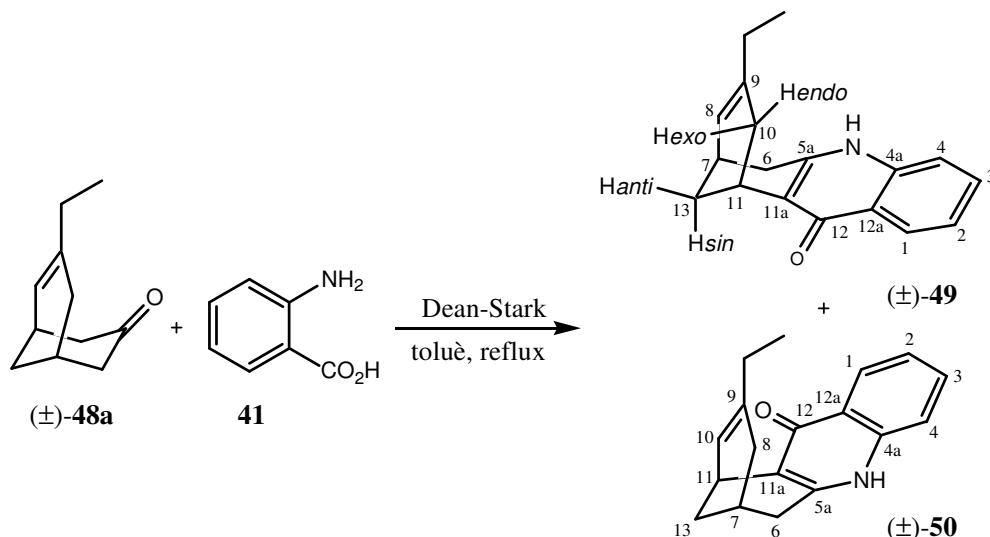
$R_f = 0,45$  (gel de sílice, 10 cm, hexà / AcOEt 75:25).

IR (NaCl)  $\nu$ : 2982, 2924, 1709 (C=O st), 1454, 1431, 1363, 1226, 1160, 1090, 914, 849  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,92 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H, 7- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 1,80 (d ample,  $J = 18,0$  Hz, 1 H, 8- $\text{H}_{\text{endo}}$ ), 1,86 (q ample,  $J = 7,5$  Hz, 2 H, 7- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 1,92 (dm,  $J = 12,5$  Hz, 1 H, 9- $\text{H}_{\text{anti}}$ ), 1,98 (dm,  $J = 12,5$  Hz, 1 H, 9- $\text{H}_{\text{sin}}$ ), 2,23 (dddd,  $J = 15,5$  Hz,  $J' = J'' = J''' = 2,0$  Hz, 1 H, 2- $\text{H}_{\text{endo}}$ ), 2,29 (dddd,  $J = 14,5$  Hz,  $J' = J'' = J''' = 2,0$  Hz, 1 H, 4- $\text{H}_{\text{endo}}$ ), 2,33 (dd ample,  $J = 18,0$  Hz,  $J' = 6,0$  Hz, 1 H, 8- $\text{H}_{\text{exo}}$ ), 2,41 (dd,  $J = 14,5$  Hz,  $J' = 4,0$  Hz, 1 H, 4- $\text{H}_{\text{exo}}$ ), 2,47 (ddt,  $J = 15,5$  Hz,  $J' = 6,5$  Hz,  $J'' = 1,0$  Hz, 1 H, 2- $\text{H}_{\text{exo}}$ ), 2,56 (m, 1 H, 1-H), 2,65 (s ample, 1 H, 5-H), 5,40 (dm,  $J = 6,0$  Hz, 1 H, 6-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (50,3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 12,3 ( $\text{CH}_3$ , 7- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 29,8 ( $\text{CH}_2$ , 7- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 30,2 ( $\text{CH}$ , C1), 30,5 ( $\text{CH}_2$ , C9), 30,9 ( $\text{CH}$ , C5), 35,7 ( $\text{CH}_2$ , C8), 46,7 ( $\text{CH}_2$ , C4), 49,1 ( $\text{CH}_2$ , C2), 123,0 ( $\text{CH}$ , C6), 138,3 (C, C7), 212,3 (C, C3).

**Obtenció d'una mescla regioisomèrica de 9-etil-6,7,10,11-tetrahidro-7,11-metano-5H-cicloocta[b]quinolin-12-ona, (±)-49, i de 9-etil-6,7,8,11-tetrahidro-7,11-metano-5H-cicloocta[b]quinolin-12-ona, (±)-50.**



En un matràs de 10 mL proveït d'un equip Dean-Stark, amb refrigerant de reflux i agitació magnètica, es va preparar una suspensió d'àcid antranílic **41** (1,00 g, 7,29 mmol) en toluè (5 mL) i s'hi va afegir l'enona  $(\pm)\text{-48a}$  (1,00 g, 6,10 mmol). La barreja de reacció es va escalfar a reflux amb destil·lació azeotròpica d'aigua fins a l'aparició d'un precipitat grogós (2 h). La suspensió resultant es va refredar a 0 °C en un bany d'aigua/gel, i es va recollir el sòlid per filtració al buit, rentant successivament amb toluè (6 mL) i una mescla EtOH/Et<sub>2</sub>O 1:1 (6 mL). Així, es va obtenir  $(\pm)\text{-49}$  (1,10 g, 68% de rendiment) en forma de sòlid groc, impurificat amb un 10% de regioisòmer  $(\pm)\text{-50}$  (<sup>1</sup>H RMN). Per sublimació d'aquesta mescla  $(\pm)\text{-49} / (\pm)\text{-50}$  90:10 a 230 °C / 0,8 Torr es va obtenir una mescla  $(\pm)\text{-49} / (\pm)\text{-50}$  93:7 (<sup>1</sup>H RMN) en forma de sòlid groc pàl·lid.

$R_f = 0,37$  (gel de sílice, 10 cm, AcOEt).

Punt de fusió: 295-296 °C (sublimat).

IR (KBr)  $\nu$ : 3413 (NH st), 3271, 3247, 3095, 3071, 2960, 2925, 1634 (C=O, st), 1606, 1591, 1551, 1504, 1475, 1417, 1360, 1326, 1251, 1174, 1025, 945, 846, 759, 714, 690, 566, 540 cm<sup>-1</sup>.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0,87 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H, 9- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ) 1,79 (dm,  $J = 12,0$  Hz, 1 H, 13- $\text{H}_{\text{sin}}$ ), parcialment solapat 1,81-1,89 (senyal complex, 2 H, 9- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 1,94 (dddd,  $J = 12,0$  Hz,  $J' = 4,0$  Hz,  $J'' = J''' = 2,0$  Hz, 1 H, 13- $\text{H}_{\text{anti}}$ ), 2,07 (d ample,  $J = 17,5$  Hz, 1 H, 10- $\text{H}_{\text{endo}}$ ), 2,40 (ddm,  $J = 17,5$  Hz,  $J' = 5,5$  Hz, 1 H, 10- $\text{H}_{\text{exo}}$ ), 2,64 (ddd,  $J = 17,0$  Hz,  $J' = J'' = 2,0$  Hz, 1 H, 6- $\text{H}_{\text{endo}}$ ), 2,70 (m, 1 H, 7-H), 3,04 (dd,  $J = 17,0$  Hz,  $J' = 6,0$  Hz, 1 H, 6- $\text{H}_{\text{exo}}$ ), 3,51 (m, 1 H, 11-H), 5,50 (dm,  $J = 5,5$  Hz, 1 H, 8-H), 7,31 (ddd,  $J = 8,0$  Hz,  $J' = 7,0$  Hz,  $J'' = 1,5$  Hz, 1 H, 2-H), 7,46 (d ample,  $J = 8,5$  Hz, 1 H, 4-H), 7,60 (ddd,  $J = 8,5$  Hz,  $J' = 7,0$  Hz,  $J'' = 1,5$  Hz, 1 H, 3-H), 8,23 (dd,  $J = 8,5$  Hz,  $J' = 1,5$  Hz, 1 H, 1-H).

[Senyal significatiu de ( $\pm$ )-**50** a l'espectre de  $^1\text{H-RMN}$  de la mescla ( $\pm$ )-**49** / ( $\pm$ )-**50** 93:7,  $\delta$ : 5,88 (dm,  $J = 6,5$  Hz, 1 H, 10-H)].

$^{13}\text{C-RMN}$  (100,6 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 12,7 ( $\text{CH}_3$ , 9- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 26,9 (CH, C11), 28,9 (CH, C7), 30,1 ( $\text{CH}_2$ , C13), 31,1 ( $\text{CH}_2$ , 9- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 35,4 ( $\text{CH}_2$ , C10), 35,7 ( $\text{CH}_2$ , C6), 118,5 (CH, C4), 122,0 (C) i 125,1 (C) (C11a i C12a), 123,3 (CH, C8), 124,2 (CH, C2), 126,2 (CH, C1), 132,7 (CH, C3), 140,8 (C), 141,0 (C) i 149,7 (C) (C4a, C5a i C9), 178,4 (C, C12).

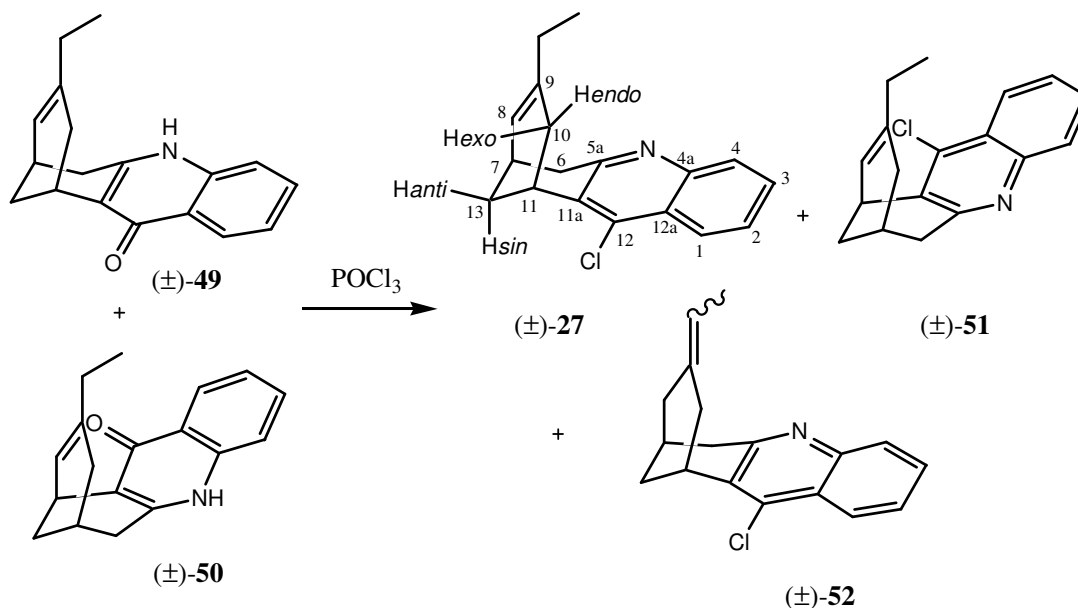
Anàlisi elemental:

Calculada per a  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}\cdot 0,4\text{H}_2\text{O}$ : C 79,32% H 7,32% N 5,14%.

Trobada: C 79,23% H 7,32% N 5,30%.



**Obtenció d'una mescla isomèrica de 12-cloro-9-etil-6,7,10,11-tetrahidro-7,11-metanocicloocta[b]quinolina, (±)-27, 12-cloro-9-etil-6,7,8,11-tetrahidro-7,11-metanocicloocta[b]quinolina, (±)-51 i 12-cloro-9-etiliden-6,7,8,9,10,11-hexahidro-7,11-metanocicloocta[b]quinolina, (E,Z)-(±)-52.**



En un matràs de 25 mL equipat amb refrigerant de reflux i agitació magnètica, es va addicionar una mescla de les quinolones (±)-49 / (±)-50 9:1 (1,50 g, 5,09 mmol) en porcions sobre POCl<sub>3</sub> (5,18 mL, 8,52 g, 55,6 mmol) (*precaució: exotèrmica*) i la barreja de reacció es va escalfar a reflux durant 2 h. La suspensió resultant es va deixar refredar a temperatura ambient i es va addicionar gota a gota sobre una dissolució de KOH (28 g) en una barreja d'aigua/gel (50 mL) amb agitació vigorosa. El sòlid format es va dissoldre en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 mL) i es va separar aquesta fase orgànica de la fase aquosa, que es va extreure amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 50 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, per a obtenir un sòlid grogós (1,44 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice, 144 g, 5 cm Ø; #1-5, 400 mL, hexà; #6-16, 800 mL, hexà/AcOEt 95:5; #17-31, 1200 mL, hexà/AcOEt 90:10; #32-42, 1000 mL, hexà/AcOEt 85:15), proporcionant la cloroquinolina *anti* (±)-27 en forma de sòlid groc pàl·lid (#12-24, 892 mg, 62% de rendiment), una mescla (±)-27 / (±)-51 10:1 (<sup>1</sup>H-RMN) (#25-27, 170 mg), una mescla (±)-27 / (±)-51 / (E,Z)-(±)-52 82:9:8 (#28-32, 142 mg), i una mescla (±)-27 / (±)-51 / (E,Z)-(±)-52 8:48:43 (#33-38, 120 mg) [81% de rendiment total de (±)-27]. La mostra

analítica de ( $\pm$ )-**27** es va obtenir en forma de sòlid blanc per sublimació a 140 °C / 0,5 Torr.

$R_f = 0,55$  (gel de sílice, 10 cm, hexà/AcOEt 1:1).

$[R_f(\pm)$ -**51** = 0,52 (gel de sílice, 10 cm, hexà/AcOEt 1:1)].

Punt de fusió: 86-87 °C (sublimat a 140 °C / 0,5 Torr).

IR (KBr)  $\nu$ : 3061, 2961, 2926, 2898, 2878, 2830, 1616, 1580, 1554, 1479, 1452, 1431, 1404, 1394, 1368, 1327, 1298, 1288, 1252, 1226, 1193, 1129, 1022, 953, 928, 915, 871, 853, 826, 808, 756, 648  $\text{cm}^{-1}$ .

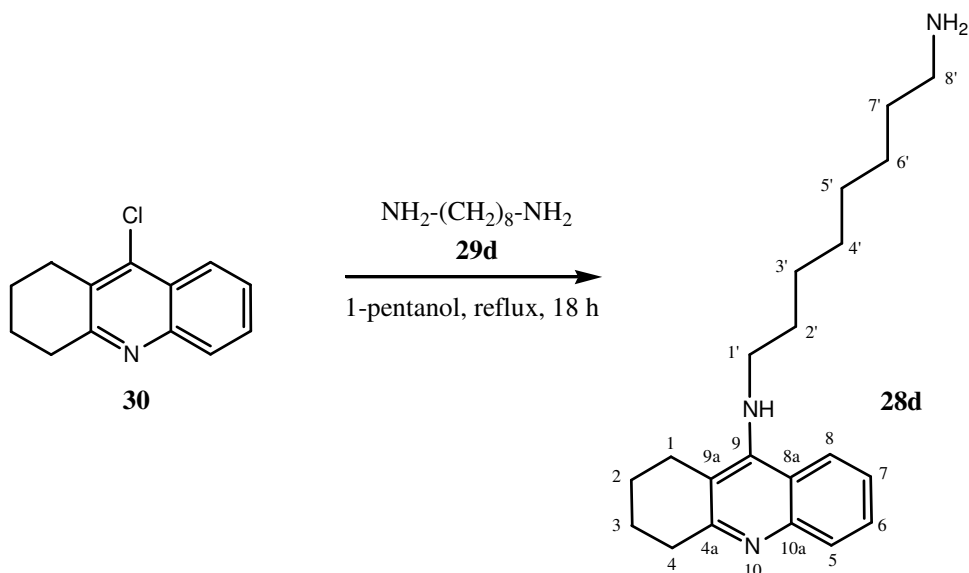
$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,84 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H, 9- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 1,76 (dq,  $J = 15,0$  Hz,  $J' = 7,5$  Hz, 1 H), i 1,80 (dq,  $J = 15,0$  Hz,  $J' = 7,5$  Hz, 1 H) (9- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 1,96 (dddd,  $J = 12,5$  Hz,  $J' = 5,5$  Hz,  $J'' = J''' = 1,5$  Hz, 1 H, 13- $\text{H}_{\text{sin}}$ ), parcialment solapat 2,07 (dddd,  $J = 12,5$  Hz,  $J' = 4,5$  Hz,  $J'' = J''' = 2,0$  Hz, 1 H, 13- $\text{H}_{\text{anti}}$ ), parcialment solapat 2,10 (d ample,  $J \approx 17,5$  Hz, 1 H, 10- $\text{H}_{\text{endo}}$ ), 2,56 (ddm,  $J = 17,5$  Hz,  $J' = 5,5$  Hz, 1 H, 10- $\text{H}_{\text{exo}}$ ), 2,79 (m, 1 H, 7-H), 3,11 (dm,  $J = 18,0$  Hz, 1 H, 6- $\text{H}_{\text{endo}}$ ), 3,20 (dd,  $J = 18,0$  Hz,  $J' = 6,0$  Hz, 1 H, 1 H, 6- $\text{H}_{\text{exo}}$ ), 3,77 (dddd,  $J = J' = 5,5$  Hz,  $J'' = J''' = 2,0$  Hz, 1 H, 11-H), 5,51 (dm,  $J = 5,5$  Hz, 1 H, 8-H), 7,52 (ddd,  $J = 8,5$  Hz,  $J' = 7,0$  Hz,  $J'' = 1,5$  Hz, 1 H, 2-H), 7,65 (ddd,  $J = 8,5$  Hz,  $J' = 7,0$  Hz,  $J'' = 1,5$  Hz, 1 H, 3-H), 7,97 (d ample,  $J = 8,5$  Hz, 1 H, 4-H), 8,18 (dd ample,  $J = 8,5$  Hz,  $J' = 1,5$  Hz, 1 H, 1-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 12,0 ( $\text{CH}_3$ , 9- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 28,3 (CH, C7), 28,9 ( $\text{CH}_2$ , C13), 29,8 ( $\text{CH}_2$ , 9- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 30,7 (CH, C11), 35,6 ( $\text{CH}_2$ , C10), 40,5 ( $\text{CH}_2$ , C6), 122,9 (CH, C8), 123,9 (CH, C1), 125,4 (C) i 133,2 (C) (C11a i C12a), 126,3 (CH, C2), 128,5 (CH, C4), 129,2 (CH, C3), 138,0 (C), 140,7 (C) i 147,0 (C) (C4a, C5a i C9), 158,8 (C, C12).

Anàlisi elemental:

Calculada per a  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}$ : C 76,18% H 6,39% N 4,94% Cl 12,49%.

Trobada: C 76,29% H 6,39% N 4,94% Cl 12,55%.

**Preparació de 9-(8-aminooctil)amino-1,2,3,4-tetrahidroacridina, 28d.**<sup>87</sup>

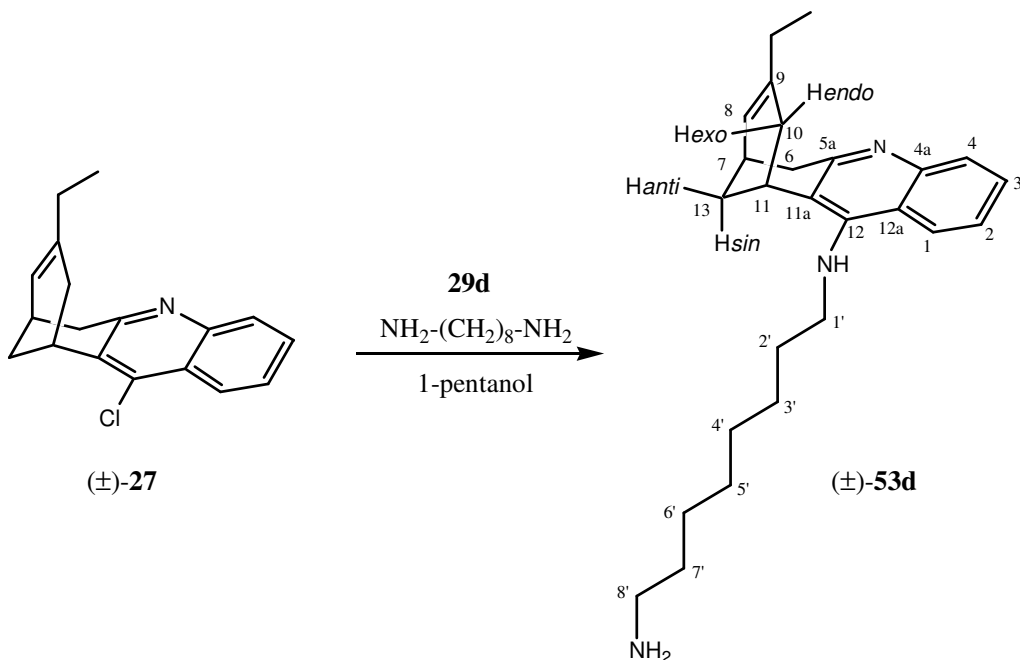
En un matràs de 10 mL equipat amb refrigerant de reflux i agitació magnètica, es va preparar una dissolució de **30** (500 mg, 2,30 mmol) i 1,8-diaminooctà, **29d**, (1,02 g, 6,90 mmol) en 1-pentanol (2,5 mL) i la barreja de reacció es va escalfar a reflux durant 18 h. La suspensió resultant es va deixar refredar a temperatura ambient, es va diluir amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) i es va rentar successivament amb dissolució aquosa de NaOH al 10% (25 mL) i amb H<sub>2</sub>O (2 × 20 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda, per a obtenir un oli groc (2,50 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70 μm, 15 g, 1,8 cm Ø; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 70:30 contenint un 0,7% de dissolució aquosa de NH<sub>4</sub>OH al 25%), proporcionant el compost **28d** (620 mg, 83% de rendiment) en forma d'oli groc.

$R_f = 0,11$  (gel de sílice, 10 cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH / NH<sub>4</sub>OH 25% 9:1:0,07).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,22-1,42 (senyal complex, 10 H, 3'-H<sub>2</sub>, 4'-H<sub>2</sub>, 5'-H<sub>2</sub>, 6'-H<sub>2</sub> i NH<sub>2</sub>), 1,57-1,60 (senyal complex, 4 H, 2'-H<sub>2</sub> i 7'-H<sub>2</sub>), 1,85-1,93 (senyal complex, 4 H, 2-H<sub>2</sub> i 3-H<sub>2</sub>), 2,63 (t,  $J = 6,9$  Hz, 2 H, 8'-H<sub>2</sub>), 2,68 (m, 2 H, 1-H<sub>2</sub>), 3,04 (m, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 3,45 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 3,93 (senyal ample, 1 H, NH), 7,32 (ddd,  $J = 8,4$  Hz,  $J' = 6,9$  Hz,  $J'' = 1,2$  Hz, 1 H), i 7,52 (ddd,  $J = 8,4$  Hz,  $J' = 6,9$  Hz,  $J'' = 1,5$  Hz, 1 H) (6-H i 7-H), 7,88 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H, 5-H), 7,93 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 22,7 ( $\text{CH}_2$ ), 22,9 ( $\text{CH}_2$ ), 24,6 ( $\text{CH}_2$ ), 26,6 ( $\text{CH}_2$ ), 26,7 ( $\text{CH}_2$ ), 29,2 (2  $\text{CH}_2$ ), 31,6 ( $\text{CH}_2$ ), 33,2 ( $\text{CH}_2$ ) i 33,9 ( $\text{CH}_2$ ) (C1, C2, C3, C4, C2', C3', C4', C5', C6' i C7'), 41,8 ( $\text{CH}_2$ ) i 49,3 ( $\text{CH}_2$ ) (C1' i C8'), 115,6 (C), 120,0 (C) (C8a i C9a), 122,6 (CH), 123,2 (CH), 127,9 (CH) i 128,5 (CH) (C5, C6, C7 i C8), 147,2 (C) i 150,4 (C) (C4a i C10a), 158,1 (C, C9).

**Preparació de 12-(8-aminooctil)amino-9-etil-6,7,10,11-tetrahidro-7,11-metanocicloocta[b]quinolina, (±)-53d.**



En un matràs de 10 mL equipat amb refrigerant de reflux i agitació magnètica, es va preparar una dissolució de (±)-**27** (300 mg, 1,06 mmol) i 1,8-diaminooctà, **29d**, (458 mg, 3,17 mmol) en 1-pentanol (2 mL). La barreja de reacció es va escalfar a reflux durant 48 h, es va deixar refredar a temperatura ambient, es va diluir amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) i es va rentar successivament amb dissolució aquosa de NaOH al 10% (20 mL) i amb H<sub>2</sub>O (2 × 15 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es va filtrar, i es va evaporar a pressió reduïda, per a obtenir un oli marró (1,13 g), que es va sotmetre a microdestil·lació per tal de separar l'1-pentanol (526 mg, a 55 °C / 0,8 Torr) i l'1,8-diaminooctà no reaccionat (208 mg, a 65 °C / 0,8 Torr). El residu oliós de color groc-marró resultant (396 mg) es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 70-200 μm, 8 g, 1,50 cm Ø; #1-4, 100 mL, hexà/AcOEt 50:50; #5-9, 160 mL, hexà/AcOEt 25:75; #10-14, 60 mL, AcOEt; #15-54, 600 mL, AcOEt/MeOH 90:10), proporcionant el compost (±)-**53d** (#18-36, 155 mg, 37% de rendiment) en forma d'oli groc-marró, que es va utilitzar directament per a la següent reacció.

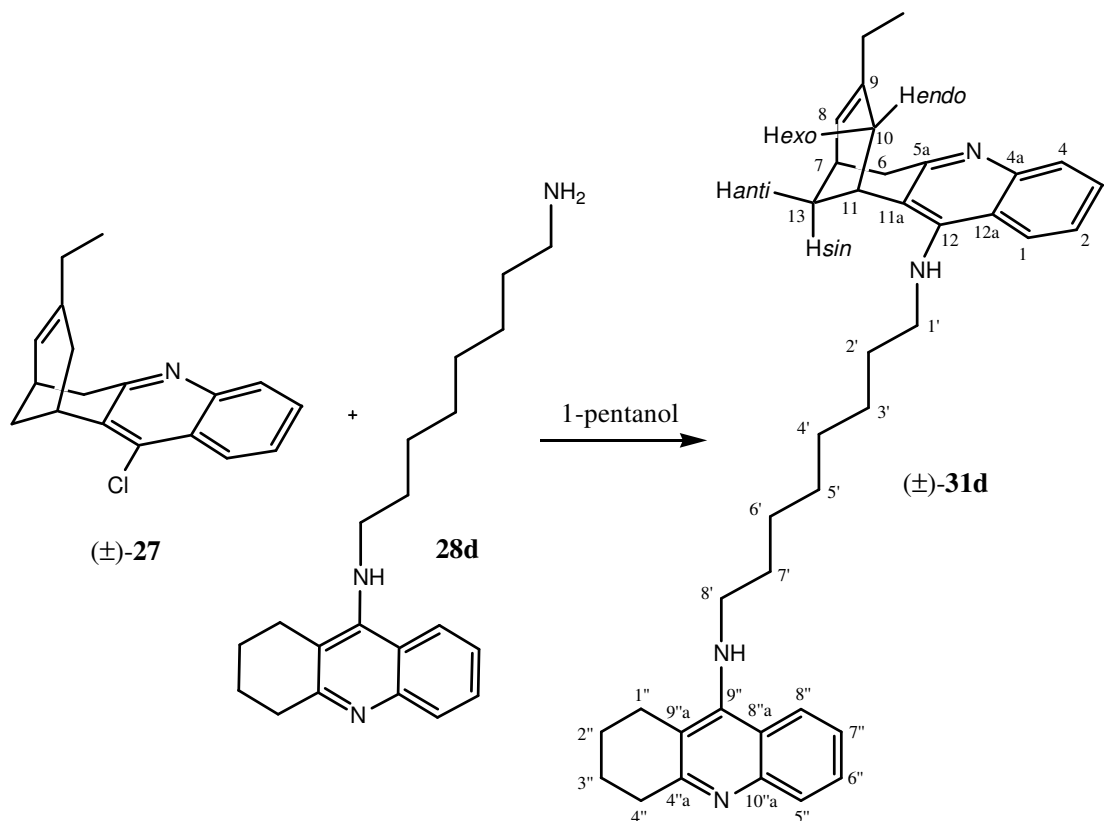
$R_f = 0,03$  (gel de sílice, 10 cm, AcOEt/MeOH 9:1).

IR (NaCl)  $\nu$ : 3338 (N-H st), 3058, 2927, 2855, 1664, 1613, 1578 i 1560 (C-C-ar i C-N-ar st), 1496, 1460, 1417, 1375, 1305, 1111, 763, 735  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,86 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H, 9- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 1,20-2,14 (senyal complex, 19 H, 2'- $\text{H}_2$ , 3'- $\text{H}_2$ , 4'- $\text{H}_2$ , 5'- $\text{H}_2$ , 6'- $\text{H}_2$ , 7'- $\text{H}_2$ ,  $\text{NH}_2$ , 9- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ , 10- $\text{H}_{\text{endo}}$ , 13- $\text{H}_{\text{anti}}$  i 13- $\text{H}_{\text{sin}}$ ), parcialment solapat 2,57 (dd ample,  $J \approx 17,8$  Hz,  $J' \approx 3,4$  Hz, 1 H, 10- $\text{H}_{\text{exo}}$ ), 2,68 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2 H, 8'- $\text{H}_2$ ), 2,77 (m, 1 H, 7-H), 3,02 (d ample,  $J = 17,4$  Hz, 1 H, 6- $\text{H}_{\text{endo}}$ ), 3,19 (dd,  $J = 17,4$  Hz,  $J' = 5,4$  Hz, 1 H, 6- $\text{H}_{\text{exo}}$ ), 3,34 (m, 1 H, 11-H), 3,46 (m, 2 H, 1'- $\text{H}_2$ ), 3,94 (m, 1 H, NH), 5,53 (dm,  $J = 4,8$  Hz, 1 H, 8-H), 7,34 (dd ample,  $J = J' = 7,5$  Hz, 1 H) i 7,54 (dd ample,  $J \approx J' \approx 7,5$  Hz, 1 H) (2-H i 3-H), 7,89 (d ample,  $J = 8,6$  Hz, 1 H) i 8,00 (d ample,  $J = 8,4$  Hz, 1 H) (1-H i 4-H).

**Preparació de 9-etil-6,7,10,11-tetrahidro-12-({8-[(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)amino]octil}amino)-7,11-metanocicloocta[*b*]quinolina, (±)-**31d**.**

**1) Per reacció de l'amina **28d** amb la cloroquinolina (±)-**27**.**



En un matràs de 10 mL equipat amb refrigerant de reflux i agitació magnètica, es va preparar una dissolució dels compostos (±)-**27** (137 mg, 0,48 mmol) i **28d** (270 mg, 0,83 mmol) en 1-pentanol (2 mL). La barreja de reacció es va escalfar a reflux durant 42 h, es va deixar refredar a temperatura ambient, es va diluir amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) i es va rentar successivament amb dissolució aquosa de NaOH al 10% (30 mL) i amb H<sub>2</sub>O (2 × 20 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es va filtrar, i es va evaporar a pressió reduïda, per a obtenir un oli groc (425 mg), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 70-200 μm, 50 g, 3,5 cm Ø, #1-62, 1000 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 70:30 contenint un 0,7% de dissolució aquosa de NH<sub>4</sub>OH al 25%), proporcionant cloroquinolina (±)-**27** no reaccionada (#10-13, 64 mg) en forma d'oli groc, l'heterodímer (±)-**31d** (#32-43, 30 mg) en forma d'oli groc, una mescla (±)-**31d** /

**28d** 82:18 ( $^1\text{H-RMN}$ ) (#44-46, 10 mg), una mescla ( $\pm$ )-**31d** / **28d** 63:37 (#47-49, 11 mg), i una mescla ( $\pm$ )-**31d** / **28d** 43:57 (#50-62, 25 mg) en forma d'oli groc (21% de rendiment total de ( $\pm$ )-**31d**).

$R_f = 0,15$  (gel de sílice, 10 cm,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  25% 9:1:0,07).

#### Mostra analítica de ( $\pm$ )-**31d**·2HCl:

En un matràs de 25 mL es va preparar una dissolució de l'heterodímer ( $\pm$ )-**31d** (80 mg provinents d'una altra operació, 0,14 mmol) en MeOH (2 mL), es va addicionar una dissolució d'HCl en MeOH (1,81 N, 0,5 mL) i es va evaporar a sequedat. El sòlid marró fosc obtingut es va rentar en calent amb hexà ( $3 \times 2$  mL) i AcOEt ( $3 \times 2$  mL), per a proporcionar ( $\pm$ )-**31d**·2HCl pur (73 mg), en forma de sòlid taronja. La mostra analítica de ( $\pm$ )-**31d**·2HCl es va obtenir per cristal·lització de  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{Hexà}/\text{AcOEt}$  3:1:1 (5 mL), per donar, després d'assecar en les condicions estàndard, ( $\pm$ )-**31d**·2HCl·2H<sub>2</sub>O·0,5AcOEt (16 mg, 16% de rendiment), en forma de sòlid groc pàlid.

Punt de fusió: 119-200 °C ( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{Hexà}/\text{AcOEt}$  3:1:1).

IR (KBr) v: 3500-2500 (màxims a 3421, 2926 i 2856, N<sup>+</sup>-H, N-H i C-H st), 1636, 1587 i 1522 (C-C-ar i C-N-ar st), 1458, 1420, 1381, 1365, 1332, 1251, 1250, 1179, 1162, 1118, 1074, 1036, 761  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0,87 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3 H, 9- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 1,20-1,50 (senyal complex, 8 H, 3'-H<sub>2</sub>, 4'-H<sub>2</sub>, 5'-H<sub>2</sub> i 6'-H<sub>2</sub>), 1,50-2,10 (senyal complex, 13 H, 10-H<sub>endo</sub>, 13-H<sub>sin</sub>, 13-H<sub>anti</sub>, 9- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ , 2'-H<sub>2</sub>, 7'-H<sub>2</sub>, 2''-H<sub>2</sub> i 3''-H<sub>2</sub>), 2,58 (d ample,  $J = 16,4$  Hz, 1 H, 10-H<sub>exo</sub>), 2,69 (m, 2 H, 1''-H<sub>2</sub>), 2,79 (m, 1 H, 7-H), 2,90 (d ample,  $J = 17,2$  Hz, 1 H, 6-H<sub>endo</sub>), 3,02 (m, 2 H, 4''-H<sub>2</sub>), 3,21 (dm,  $J = 17,2$  Hz, 1 H, 6-H<sub>exo</sub>), 3,49 (m, 1 H, 11-H), 3,90-4,05 (senyal complex, 4 H, 1'-H<sub>2</sub> i 8'-H<sub>2</sub>), 4,86 (s, NH, NH<sup>+</sup> i H<sub>2</sub>O), 5,58 (m, 1 H, 8-H), 7,52-7,61 (senyal complex, 2 H, 2-H i 7''-H), 7,73-7,88 (senyal complex, 4 H, 3-H, 4-H, 5''-H i 6''-H), 8,34-8,42 (senyal complex, 2 H, 1-H i 8''-H).

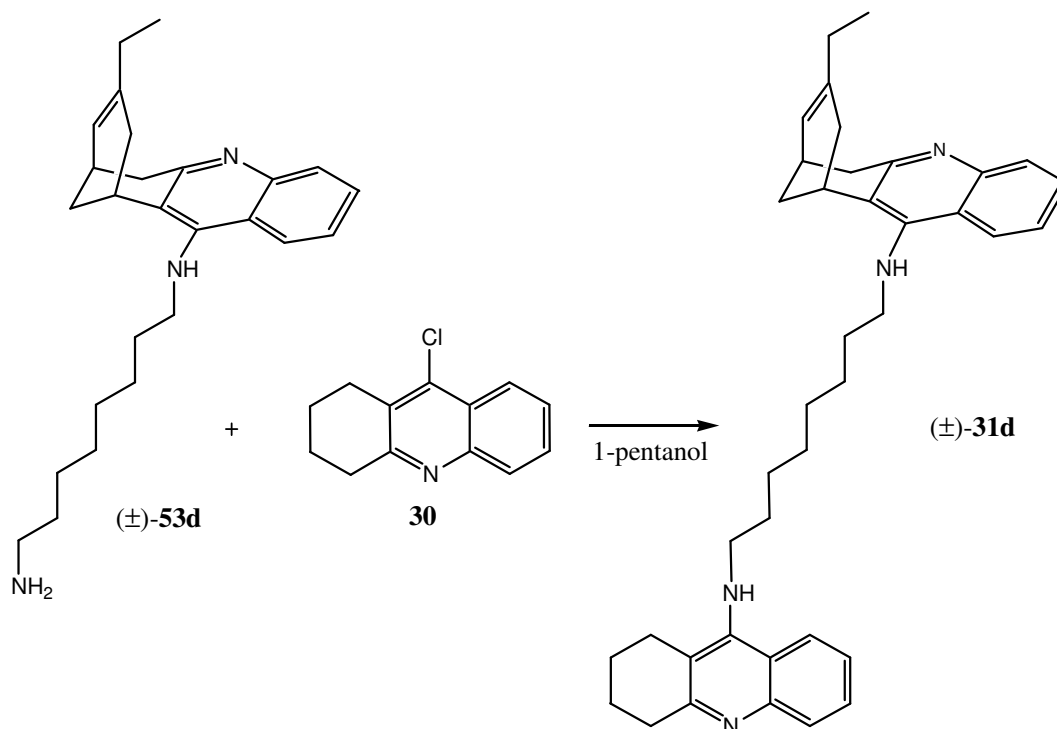


$^{13}\text{C}$ -RMN (100,6 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 12,6 ( $\text{CH}_3$ , 9- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 21,8 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}3''$ ), 23,0 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}2''$ ), 24,9 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}1''$ ), 27,3 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}11$ ), 27,6 ( $\text{CH}_2$ ) i 27,7 ( $\text{CH}_2$ ) ( $\text{C}3'$  i  $\text{C}6'$ ), 27,8 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}7$ ), 29,3 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}4''$ ), 29,6 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}13$ ), 30,15 ( $\text{CH}_2$ ) i 30,19 ( $\text{CH}_2$ ) ( $\text{C}4'$  i  $\text{C}5'$ ), 30,9 ( $\text{CH}_2$ , 9- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 31,4 ( $\text{CH}_2$ ) i 31,5 ( $\text{CH}_2$ ) ( $\text{C}2'$  i  $\text{C}7'$ ), 34,6 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}10$ ), 36,1 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}6$ ), 49,1 ( $\text{CH}_2$ ) i 49,5 ( $\text{CH}_2$ ) ( $\text{C}1'$  i  $\text{C}8'$ ), 112,8 (C,  $\text{C}9''\text{a}$ ), 117,0 (C), 117,1 (C) i 117,2 (C) ( $\text{C}11\text{a}$ ,  $\text{C}12\text{a}$  i  $\text{C}8''\text{a}$ ), 120,1 (2 CH,  $\text{C}4$  i  $\text{C}5''$ ), 123,4 (CH,  $\text{C}8$ ), 126,2 (CH), 126,3 (CH), 126,5 (CH), i 127,2 (CH) ( $\text{C}1$ ,  $\text{C}2$ ,  $\text{C}7''$ , i  $\text{C}8''$ ), 134,1 (CH) i 134,2 (CH) ( $\text{C}3$  i  $\text{C}6''$ ), 139,7 (C), 140,0 (C), i 140,2 (C) ( $\text{C}4\text{a}$ ,  $\text{C}9$ , i  $\text{C}10''\text{a}$ ), 150,8 (C) i 151,7 (C) ( $\text{C}5\text{a}$  i  $\text{C}4''\text{a}$ ), 157,0 (C) i 157,9 (C) ( $\text{C}12$  i  $\text{C}9''$ ).

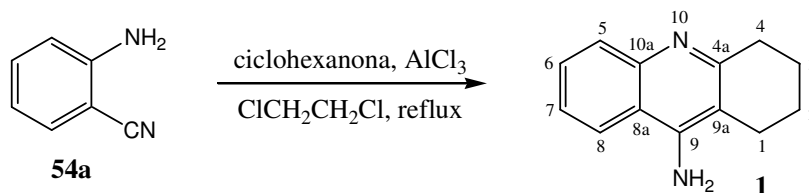
Anàlisi elemental:

Calculada per a  $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{N}_4 \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot 0,5\text{AcOEt}$ : C 67,85% H 8,05% N 7,72%.

Trobada: C 67,88% H 8,02% N 7,33%.

2) Per reacció de l'amina (±)-53d amb la cloroquinolina 30.

En un matràs de 10 mL equipat amb refrigerant de reflux i agitació magnètica, es va preparar una dissolució dels compostos **30** (129 mg, 0,59 mmol) i (±)-**53d** (155 mg, 0,40 mmol) en 1-pentanol (2 mL). La barreja de reacció es va escalfar a reflux durant 69 h, es va deixar refredar a temperatura ambient, es va diluir amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) i es va rentar successivament amb dissolució aquosa de NaOH al 10% (20 mL) i amb H<sub>2</sub>O (2 × 15 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es va filtrar, i es va evaporar a pressió reduïda, per a obtenir un oli marró (472 mg), que es va sotmetre a microdestil·lació per tal de separar l'1-pentanol (224 mg, a 55 °C / 0,5 Torr), i la cloroquinolina **30** no reaccionada (32 mg, a 185 °C / 0,5 Torr). El residu oliós de color marró resultant (216 mg) es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 70-200 μm, 22 g, 1,80 cm Ø; #1-45, 600 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 9:1:0.07), proporcionant l'heterodímer (±)-**31d** (#12-45, 128 mg, 56% de rendiment) en forma d'oli groc-marró.

**Preparació de 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridina, 1.**

En un matràs de tres boques d'1 L equipat amb refrigerant de reflux, embut d'addició de pressió compensada, atmosfera inerta i agitació magnètica, es va preparar una suspensió de  $\text{AlCl}_3$  (4,16 g, 30,6 mmol) i 2-aminobenzonitril **54a** (3,68 g, 31,2 mmol, prèviament sublimat a 100 °C / 2,0 Torr) en 1,2-dicloroetà (38 mL). Sobre la suspensió agitada es va afegir gota a gota una dissolució de ciclohexanona (2,00 g, 2,11 mL, 20,4 mmol) en 1,2-dicloroetà (190 mL) i la barreja de reacció es va escalfar a reflux durant 14 h. La suspensió resultant es va tractar amb una barreja de THF (140 mL) i  $\text{H}_2\text{O}$  (120 mL), es va alcalinitzar amb dissolució aquosa de NaOH 5 N (85 mL) i es va deixar en agitació durant 30 min. Per evaporació del dissolvent orgànic a pressió reduïda i filtració del residu resultant es va separar un sòlid grogós (4,15 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice, 50 g, 3,2 cm Ø; #1-28, 900 mL, hexà/AcOEt 80:20; #29-30, 50 mL, hexà/AcOEt 70:30; #31-32, 50 mL, hexà/AcOEt 60:40; #33-34, 50 mL, hexà/AcOEt 50:50; #35-36, 50 mL, hexà/AcOEt 40:60; #37-38, 50 mL, hexà/AcOEt 30:70; #39-40, 50 mL, hexà/AcOEt 20:80; #41-54, 350 mL, AcOEt; #55-83, 900 mL, AcOEt/MeOH 90:10), proporcionant el compost **1** (#41-82, 3,34 g, 82% de rendiment) en forma de sòlid beige.

$R_f = 0,16$  (gel de sílice, 10 cm, AcOEt / MeOH 8:2).

**Mostra analítica d'1·HCl.**

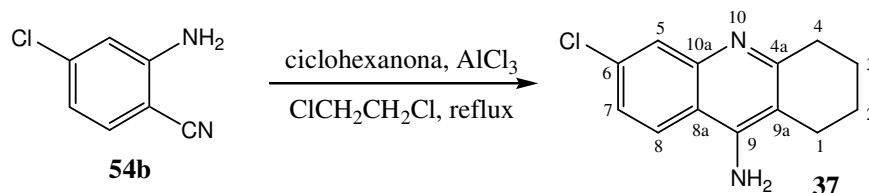
En un matràs de 5 mL es va preparar una dissolució de tacrina **1** (30 mg, 0,25 mmol, sublimat a 120 °C / 2,0 Torr) en MeOH (1 mL), es va tractar amb una dissolució d'HCl en MeOH (0,48 N, 1,6 mL) i es va evaporar a sequedat, proporcionant **1·HCl** (59 mg, rendiment quantitatiu) en forma de sòlid blanc.

Punt de fusió: 277-278 °C (descomposició) [descriu 283-284 °C].<sup>192</sup>

IR (KBr)  $\nu$ : 3500-2500 (màxims a 3397, 3332, 3189, 2954, 2822, 2714, C-H, NH<sub>2</sub>, N-H<sup>+</sup> st), 1650 i 1593 (C-C-ar i C-N-ar st), 1499, 1466, 1434, 1416, 1379, 1271, 1256, 1197, 1180, 1162, 1078, 964, 871, 826, 769 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1,96-2,00 (m, 4 H, 2-H<sub>2</sub> i 3-H<sub>2</sub>), 2,63 (t,  $J = 6$  Hz, 2 H, 1-H<sub>2</sub>), 3,01 (t,  $J = 6$  Hz, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 4,86 (s, NH<sub>2</sub> i NH<sup>+</sup>), 7,59 (ddd,  $J = J' = 7,0$  Hz,  $J'' = 1$  Hz, 1 H, 7-H), 7,75 (dd,  $J = 8,0$  Hz,  $J' = 0,5$  Hz, 1 H, 5-H), 7,85 (ddd,  $J = J' = 7,0$  Hz,  $J'' = 1,5$  Hz, 1 H, 6-H), 8,31 (dm,  $J = 8,0$  Hz, 1 H, 8-H).

<sup>13</sup>C-RMN (75,4 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 22,1 (CH<sub>2</sub>, C3), 22,7 (CH<sub>2</sub>, C2), 23,7 (CH<sub>2</sub>, C1), 29,2 (CH<sub>2</sub>, C4), 110,8 (C, C9a), 116,4 (C, C8a), 119,9 (CH, C5), 124,0 (CH, C8), 127,0 (CH, C7), 134,3 (CH, C6), 138,6 (C, C10a), 152,8 (C, C4a), 157,6 (C, C9).

**Preparació de 9-amino-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridina, 37.**

En un matràs de tres boques de 2 L equipat amb refrigerant de reflux, embut d'addició de pressió compensada, atmosfera inerta i agitació magnètica, es va preparar una suspensió de  $\text{AlCl}_3$  (8,32 g, 62,4 mmol) i 2-amino-4-clorobenzonitril **54b** (9,52 g, 62,4 mmol, prèviament sublimat a 120 °C / 1,0 Torr) en 1,2-dicloroetà (76 mL). Sobre la suspensió agitada es va afegir gota a gota una dissolució de ciclohexanona (4,00 g, 4,22 mL, 40,8 mmol) en 1,2-dicloroetà (380 mL) i la barreja de reacció es va escalfar a reflux durant 14 h. La suspensió resultant es va tractar amb una barreja de THF (280 mL) i  $\text{H}_2\text{O}$  (240 mL), es va alcalinitzar amb dissolució aquosa de NaOH 5 N (170 mL) i es va deixar en agitació durant 30 min. Per evaporació del dissolvent orgànic a pressió reduïda i filtració del residu resultant es va separar un sòlid de color blanc (21,2 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice, 150 g, 5 cm Ø; #1-57, 4000 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH 90:10 contenint un 0,5% de dissolució aquosa de  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 25%), proporcionant el compost **37** (#13-44, 9,21 g, 97% de rendiment) en forma de sòlid beige.

$R_f = 0,32$  (gel de sílice, 10 cm,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH /  $\text{NH}_4\text{OH}$  25% 9:1:0,05).

**Mostra analítica de 37·HCl.**

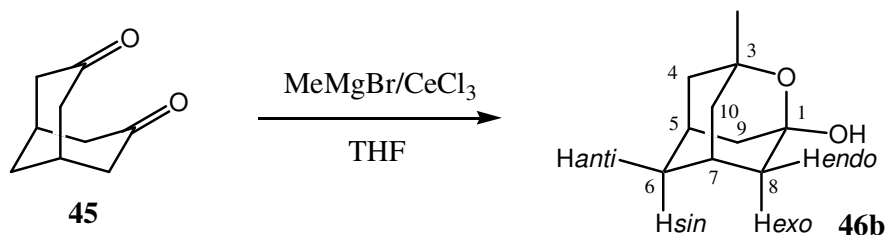
En un matràs de 5 mL es va preparar una dissolució de la clorotacrina **37** (37 mg, 0,16 mmol, sublimat a 200 °C / 0,5 Torr) en MeOH (1 mL), es va tractar amb una dissolució d'HCl en MeOH (0,48 N, 1 mL) i es va evaporar a sequedat, proporcionant **37·HCl** (43 mg, rendiment quantitatiu) en forma de sòlid blanc.

Punt de fusió: 299-300 °C (descomposició).

IR (KBr)  $\nu$ : 3500-2150 (màxims a 3464, 3311, 3056, 2943, 2930, 2865, 2843, 2787, C-H, NH<sub>2</sub>, N-H<sup>+</sup> st), 1654, 1608 i 1571 (C-C-ar i C-N-ar st), 1487, 1434, 1418, 1373, 1303, 1268, 1223, 1170, 1122, 1077, 981, 939, 908, 871, 807, 760, 729 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1,94-2,02 (senyal complex, 4 H, 2-H<sub>2</sub> i 3-H<sub>2</sub>), 2,62 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2 H, 1-H<sub>2</sub>), 3,00 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 4,86 (s, NH<sub>2</sub> i NH<sup>+</sup>), 7,58 (dd,  $J = 9,0$  Hz,  $J' = 2,0$  Hz, 1 H, 7-H), 7,77 (d,  $J \approx 2,0$  Hz, 1 H, 5-H), 8,33 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1 H, 8-H).

<sup>13</sup>C-RMN (75,4 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 22,0 (CH<sub>2</sub>, C3), 22,5 (CH<sub>2</sub>, C2), 23,7 (CH<sub>2</sub>, C1), 29,3 (CH<sub>2</sub>, C4), 111,5 (C, C9a), 114,9 (C, C8a), 119,1 (CH, C5), 126,1 (CH, C8), 127,5 (CH, C7), 139,2 (C, C10a), 140,3 (C, C6), 153,5 (C, C4a), 157,5 (C, C9).

**Preparació de 3-metil-2-oxa-1-adamantanol, 46b.**<sup>126</sup>

En un matràs de tres boques d'1 L equipat amb atmosfera inerta i agitació magnètica, es va col·locar  $\text{CeCl}_3$  anhidre [preparat per assecat a  $160\text{ }^\circ\text{C}$  / 1 Torr durant 16 h de  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (38,0 g, 102 mmol)] i THF anhidre (500 mL). La suspensió es va agitar a temperatura ambient durant 2 h, es va refredar a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , es va tractar amb una dissolució de  $\text{MeMgBr}$  3 M en  $\text{Et}_2\text{O}$  (27,0 mL, 81,0 mmol) i es va agitar a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  durant 1 h. Sobre la mescla resultant es va afegir, gota a gota, una dissolució de dicetona **45** (5,00 g, 32,9 mmol) en THF anhidre (100 mL) i la mescla de reacció es va agitar a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  durant 1 h, es va deixar escalfar a temperatura ambient lentament durant 3 h, es va agitar a aquesta temperatura durant 12 h i es va tractar amb una dissolució aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 mL). La fase orgànica es va evaporar a pressió reduïda, es va redissoldre amb  $\text{AcOEt}$  (200 mL) i es va rentar amb  $\text{H}_2\text{O}$  ( $3 \times 200\text{ mL}$ ). La fase aquosa inicial es va extreure amb  $\text{AcOEt}$  ( $2 \times 400\text{ mL}$ ) i els extractes orgànics units es van assecat amb  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda per a obtenir l'oxadamantanol **46b** pur (5,01 g, 91% de rendiment).

$R_f = 0,36$  (gel de sílice, 10 cm, hexà /  $\text{AcOEt}$  1:1).

Punt de fusió:  $87\text{-}90\text{ }^\circ\text{C}$  (sublimat a  $80\text{ }^\circ\text{C}$  / 0,5 Torr).

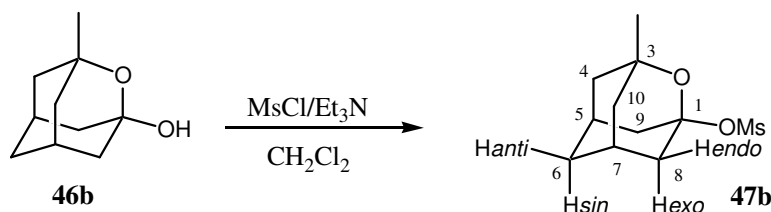
IR (KBr)  $\nu$ : 3327 (OH st), 2927, 2848, 1456, 1441, 1376, 1339, 1304, 1259, 1214, 1195, 1139, 1080, 1072, 1038, 985, 944, 917, 873, 783, 698,  $653\text{ cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,15 (s, 3 H, 3- $\text{CH}_3$ ), 1,47 [ddd,  $J = 12,0\text{ Hz}$ ,  $J' = 3,5\text{ Hz}$ ,  $J'' = 2,0\text{ Hz}$ , 2 H, 4(10)- $\text{H}_{exo}$ ], 1,62 [d ample,  $J = 12,0\text{ Hz}$ , 2 H, 4(10)- $\text{H}_{endo}$ ], 1,65 (m, 2 H, 6- $\text{H}_{sin}$  i 6- $\text{H}_{anti}$ ), 1,68 [d ample,  $J = 12,0\text{ Hz}$ , 2 H, 8(9)- $\text{H}_{endo}$ ], 1,75 [ddd,  $J =$

12,0 Hz,  $J' = 3,5$  Hz,  $J'' = 2,0$  Hz, 2 H, 8(9)-H<sub>exo</sub>, 2,30 [m, 2 H, 5(7)-H]. No es va observar el senyal corresponent al grup OH.

<sup>13</sup>C-RMN (50,3 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 28,5 (CH<sub>3</sub>, 3-CH<sub>3</sub>), 29,2 [CH, C5(7)], 33,5 (CH<sub>2</sub>, C6), 40,2 [CH<sub>2</sub>, C4(10)], 40,7 [CH<sub>2</sub>, C8(9)], 74,6 (C, C3), 94,7 (C, C1).



**Preparació de metanosulfonat de 3-metil-2-oxa-1-adamantil, 47b.**<sup>191</sup>

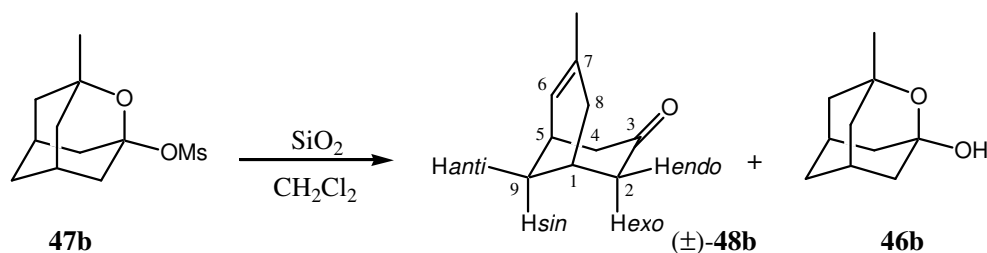
En un matràs de tres boques de 500 mL equipat amb atmosfera inerta i agitació magnètica, es va preparar una dissolució d'oxadamantanol **46b** (9,10 g, 54,2 mmol) i Et<sub>3</sub>N anhidra (11,1 mL, 8,06 g, 79,6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre (260 mL). La dissolució es va refredar a -10 °C en un bany de gel/sal i es va afegir gota a gota durant 10 min, clorur de mesil (6,41 mL, 9,49 g, 82,9 mmol). La mescla de reacció es va agitar durant 30 min a -10 °C i es va vessar sobre una mescla de dissolució aquosa d'HCl al 10% (175 mL) / gel picat. Es va separar la fase orgànica i la fase aquosa es va extreure amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 × 220 mL). Els extractes orgànics reunits es van rentar succesivament amb dissolució aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (80 mL) i amb dissolució aquosa saturada de NaCl (80 mL), es van assecar amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint el mesilat **47b** (12,7 g, 95% de rendiment).

Punt de fusió: 79-81 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IR (KBr)  $\nu$ : 2990, 2932, 2861, 1472, 1454, 1415, 1384, 1345 (SO<sub>2</sub> st as), 1278, 1225, 1175 (SO<sub>2</sub> st si), 1112, 1097, 1025, 1003, 954, 919, 887, 820, 783, 744, 689, 669, 612 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,19 (s, 3 H, 3-CH<sub>3</sub>), 1,50 [d ample,  $J = 12,5$  Hz, 2 H, 4(10)-H<sub>exo</sub>], 1,62-1,72 (senyal complex, 2 H, 6-H<sub>sin</sub> i 6-H<sub>anti</sub>), 1,69 [d ample,  $J = 12,5$  Hz, 2 H, 4(10)-H<sub>endo</sub>], 1,92 [d ample,  $J = 11,5$  Hz, 2 H, 8(9)-H<sub>exo</sub>], 2,18 [d ample,  $J = 11,5$  Hz, 2 H, 8(9)-H<sub>endo</sub>], 2,36 [s ample, 2 H, 5(7)-H], 3,11 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$ -RMN (50,3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 28,3 ( $\text{CH}_3$ , 3- $\text{CH}_3$ ), 30,0 [ $\text{CH}$ , C5(7)], 33,2 ( $\text{CH}_2$ , C6), 39,7 [ $\text{CH}_2$ , C8(9)], 40,0 [ $\text{CH}_2$ , C4(10)], 42,0 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{SO}_3$ ), 77,4 (C, C3), 108,0 (C, C1).

**Preparació de 7-metilbiciclo[3.3.1]non-6-en-3-ona, (±)-48b.**<sup>191</sup>

En un matràs de 500 mL equipat amb agitació magnètica, es va preparar una suspensió de mesilat **47b** (14,9 g, 60,6 mmol) i gel de sílice (29 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL), es va agitar a temperatura ambient durant 3 h, es va evaporar a pressió reduïda i el residu es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice, 165 g, 5 cm Ø; #1-10, 900 mL, hexà; #11-18, 800 mL hexà/AcOEt 95:5; #19-28, 400 mL, hexà/AcOEt 90:10; #29-33, 400 mL, hexà/AcOEt 85:15; #34-39, 400 mL, hexà/AcOEt 80:20; #40-44, 400 mL, hexà/AcOEt 75:25; #45-60, 1200 mL, hexà/AcOEt 70:30), proporcionant l'enona (±)-**48b** (#24-38, 5,61 g, 62% de rendiment), i l'oxadamantanol **46b** (#44-60, 1,84 g, 18% de rendiment).

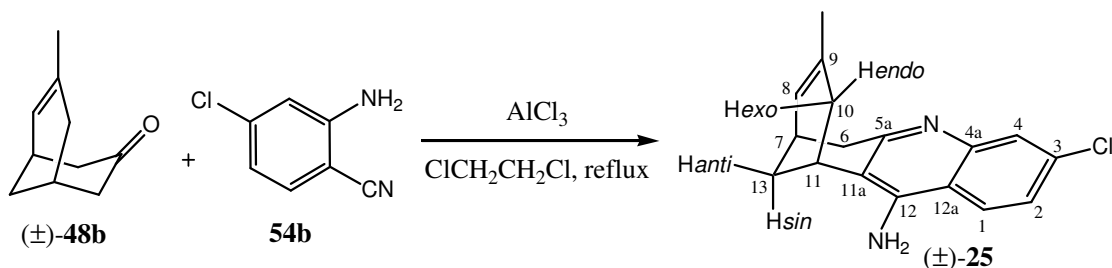
$R_f = 0,61$  (gel de sílice, 10 cm, hexà / AcOEt 1:1).

IR (NaCl)  $\nu$ : 2922, 1709 (C=O st), 1430, 1375, 1299, 1226, 1174, 1090, 914, 839 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,57 (s, 3 H, 7-CH<sub>3</sub>), 1,78 (d ample,  $J = 18,0$  Hz, 1 H, 8-H<sub>endo</sub>), 1,90 (dm,  $J = 12,5$  Hz, 1 H, 9-H<sub>anti</sub>), 1,97 (dm,  $J = 12,5$  Hz, 1 H, 9-H<sub>sin</sub>), 2,24 (dddd,  $J = 15,5$  Hz,  $J' = J'' = J''' = 2,0$  Hz, 1 H, 2-H<sub>endo</sub>), 2,28 (dddd,  $J = 14,5$  Hz,  $J' = J'' = J''' = 2,0$  Hz, 1 H, 4-H<sub>endo</sub>), 2,33 (dd ample,  $J = 18,0$  Hz,  $J' = 6,0$  Hz, 1 H, 8-H<sub>exo</sub>), 2,40 (dd,  $J = 14,5$  Hz,  $J' = 4,5$  Hz, 1 H, 4-H<sub>exo</sub>), 2,48 (dd ample,  $J = 15,5$  Hz,  $J' = 6,5$  Hz, 1 H, 2-H<sub>exo</sub>), 2,55 (m, 1 H, 1-H), 2,63 (s ample, 1 H, 5-H), 5,40 (dm,  $J = 6,0$  Hz, 1 H, 6-H).

<sup>13</sup>C-RMN (50,3 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 23,1 (CH<sub>3</sub>, 7-CH<sub>3</sub>), 30,1 (CH, C1), 30,1 (CH<sub>2</sub>, C9), 31,0 (CH, C5), 37,3 (CH<sub>2</sub>, C8), 46,4 (CH<sub>2</sub>, C4), 49,0 (CH<sub>2</sub>, C2), 124,5 (CH, C6), 132,7 (C, C7), 212,2 (C, C3).

**Preparació de 12-amino-3-cloro-9-metil-6,7,10,11-tetrahidro-7,11-metanocicloocta[b]quinolina, (±)-25.**<sup>125,127</sup>



En un matràs de tres boques de 250 mL equipat amb refrigerant de reflux, embut d'addició de pressió compensada, atmosfera inerta i agitació magnètica, es va preparar una suspensió de  $\text{AlCl}_3$  (2,13 g, 16,0 mmol) i 2-amino-4-clorobenzonitril, **54b** (2,50 g, 16,4 mmol) en 1,2-dicloroetà (20 mL). Sobre la mescla agitada es va afegir, gota a gota, una dissolució d'enona (±)-**48b** (1,60 g, 10,7 mmol) en 1,2-dicloroetà (100 mL) i la mescla de reacció es va escalfar a reflux durant 7 h. La suspensió resultant es va deixar refredar a temperatura ambient i es va tractar amb una mescla de THF (70 mL) i aigua (60 mL), es va alcalinitzar amb una dissolució aquosa de NaOH 5 N i es va agitar a temperatura ambient durant 30 min. Per evaporació del dissolvent orgànic a pressió reduïda i filtració de la mescla resultant es va separar un sòlid marró (4,06 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice, 100 g, mescles d'hexà /AcOEt de polaritat creixent). Eluint amb hexà / AcOEt 20:80 es va separar (±)-**25** (2,00 g, 66% de rendiment) en forma de sòlid groc.

$R_f = 0,25$  (gel de sílice, 10 cm, AcOEt / MeOH 4:1).

**Mostra analítica de (±)-25·HCl.**

En un matràs de 100 mL es va preparar una dissolució de la huprina (±)-**25** (980 mg, 3,44 mmol) en una barreja de MeOH /  $\text{CHCl}_3$  1:1 (40 mL), es va tractar amb una dissolució d'HCl en  $\text{Et}_2\text{O}$  (0,55 N, 18 mL) i es va evaporar a sequedat. El sòlid obtingut (1,23 g) es va cristal·litzar de MeOH/AcOEt 2:3 (50 mL), per donar, després d'assecar

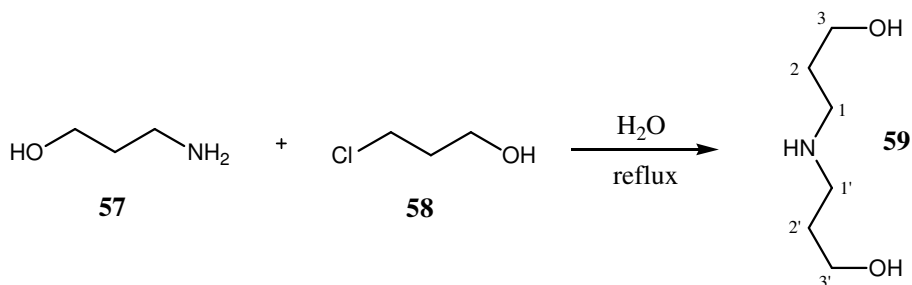
en les condicions estàndard, ( $\pm$ )-**25**·HCl (980 g, 89% de rendiment) en forma de sòlid groc pàl·lid.

Punt de fusió: 251-252 °C (MeOH/AcOEt 2:3).

IR (KBr)  $\nu$ : 3700-2300 (màxims a 3337, 3145, 3013, 2988, 2924, 2838 i 2700, NH<sub>2</sub>, N-H<sup>+</sup> st), 1669, 1636 i 1589 (C-C-ar i C-N-ar st), 1494, 1471, 1415, 1371, 1235, 1182, 1084, 1020, 950, 926, 825, 770 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1,57 (s, 3 H, 9-CH<sub>3</sub>), 1,94 (dddd,  $J = 12,5$  Hz,  $J' = 5,5$  Hz,  $J'' \approx J''' \approx 2,0$  Hz, 1 H, 13-H<sub>sin</sub>), 1,97 (d,  $J = 18,0$  Hz, 10-H<sub>endo</sub>), 2,06 (dddd,  $J = 12,5$  Hz,  $J' = 4,0$  Hz,  $J'' \approx J''' \approx 2,0$  Hz, 1 H, 13-H<sub>anti</sub>), 2,51 (ddm,  $J = 18,0$  Hz,  $J' = 5,5$  Hz, 1 H, 10-H<sub>exo</sub>), 2,77 (m, 1 H, 7-H), 2,88 (ddd,  $J = 18,0$  Hz,  $J' \approx J'' \approx 2,0$  Hz, 1 H, 6-H<sub>endo</sub>), 3,20 (dd,  $J = 18,0$  Hz,  $J' = 5,5$  Hz, 1 H, 6-H<sub>exo</sub>), 3,37 (m, 1 H, 11-H), 4,83 (s ample, NH<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O i NH<sup>+</sup>), 5,56 (dm,  $J = 5,5$  Hz, 1 H, 8-H), 7,55 (dd,  $J = 9,0$  Hz,  $J' \approx 1,5$  Hz, 1 H, 2-H), 7,75 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1 H, 4-H), 8,35 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1 H, 1-H).

<sup>13</sup>C-RMN (75,4 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 23,5 (CH<sub>3</sub>, 9-CH<sub>3</sub>), 27,5 (CH, C11), 28,1 (CH, C7), 29,2 (CH<sub>2</sub>, C13), 35,8 (CH<sub>2</sub>, C10), 35,9 (CH<sub>2</sub>, C6), 115,2 (C) i 115,5 (C) (C11a i C12a), 199,1 (CH, C4), 125,1 (CH, C8), 126,4 (CH, C1), 127,6 (CH, C2), 134,9 (C, C9), 139,4 (C, C4a), 140,3 (C, C3), 153,0 (C) i 156,6 (C) (C5a i C12).

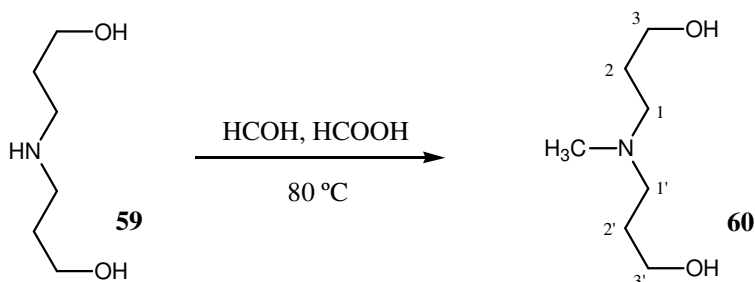
**Preparació de bis(3-hidroxipropil)amina, **59**.**<sup>145</sup>

En un matràs de 50 mL equipat amb refrigerant de reflux i agitació magnètica, es va preparar una dissolució dels compostos **57** (9,16 mL, 9,00 g, 120 mmol) i **58** (5 mL, 5,66 g, 59,9 mmol) en H<sub>2</sub>O (30 mL). La barreja de reacció es va escalfar a reflux durant 24 h, es va deixar refredar a temperatura ambient, es va alcalinitzar amb KOH (85% de puresa, 3,95 g), i es va evaporar a pressió reduïda. El cru resultant es va dissoldre amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, es va assecar amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es va filtrar, i es va evaporar a pressió reduïda, per a obtenir un oli marró (14,7 g), que es va sotmetre a microdestil·lació per tal de separar, successivament, el 3-amino-1-propanol, **57**, no reaccionat (793 mg, a 70 °C / 4,0 Torr) i el producte **59** (4,67 g, a 150 °C / 4,0 Torr, 59% de rendiment), en forma d'oli transparent.

IR (NaCl)  $\nu$ : 3286 (OH i NH st), 2936, 2869, 1654, 1474, 1437, 1374, 1113, 1063, 906 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,68 [m, 4 H, 2(2')-H<sub>2</sub>], 2,77 [t,  $J = 6,2$  Hz, 4 H, 1(1')-H<sub>2</sub>], 3,47 (s ample, 3 H, NH i OH), parcialment solapat 3,70 [t,  $J = 5,9$  Hz, 4 H, 3(3')-H<sub>2</sub>].

<sup>13</sup>C-RMN (50,3 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 31,4 [CH<sub>2</sub>, C2(2')], 48,2 [CH<sub>2</sub>, C1(1')], 62,3 [CH<sub>2</sub>, C3(3')].

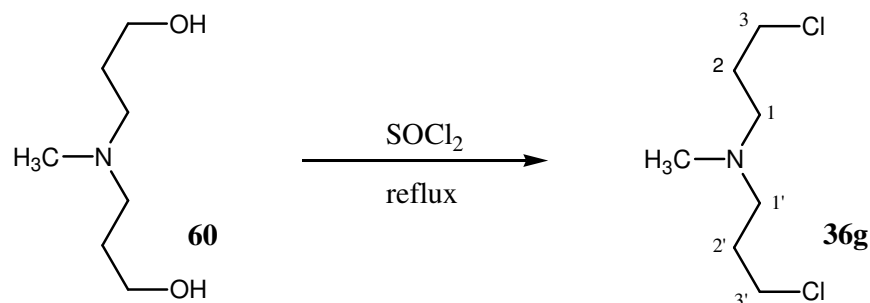
**Preparació de *N*-metilbis(3-hidroxipropil)amina, **60**.**<sup>146</sup>

En un matràs de dues boques de 10 mL equipat amb refrigerant de reflux i agitació magnètica, es va preparar una dissolució de **59** (2,30 g, 17,3 mmol) en formaldehid aquós (36%, 2,81 g, 33,6 mmol), es va escalfar a 80 °C, i es va addicionar progressivament àcid fòrmic (1,34 mL, 1,64 g, 34,9 mmol) durant un període de 2 h. La barreja de reacció es va mantenir a 80 °C durant 1,5 h, es va deixar refredar a temperatura ambient, es va neutralitzar l'excés d'àcid fòrmic amb dissolució aquosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 mL), i es va evaporar a pressió reduïda. El cru resultant es va dissoldre amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, es va assecar amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es va filtrar, i es va evaporar a pressió reduïda, per a obtenir un oli taronja (2,36 g), que es va sotmetre a microdestil·lació (150 °C / 2,0 Torr) per tal d'obtenir **60** (1,67 g, 66% de rendiment), en forma d'oli groc transparent.

IR (NaCl) v: 3346 (OH st), 2948, 2853, 2810, 1655, 1466, 1375, 1264, 1225, 1184, 1135, 1061, 929, 842 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,69 [quint, *J* ≈ 6,2 Hz, 4 H, 2(2')-H<sub>2</sub>], 2,23 (s, 3 H, N-CH<sub>3</sub>), 2,53 [t, *J* ≈ 6,4 Hz, 4 H, 1(1')-H<sub>2</sub>], 3,70 [td, *J* = 6,0 Hz, *J'* ≈ 1,0 Hz, 4 H, 3(3')-H<sub>2</sub>], 4,24 (senyal ample, 2 H, OH).

<sup>13</sup>C-RMN (50,3 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 28,7 [CH<sub>2</sub>, C2(2')], 42,0 (CH<sub>3</sub>, N-CH<sub>3</sub>), 56,4 [CH<sub>2</sub>, C1(1')], 62,4 [CH<sub>2</sub>, C3(3')].

**Preparació de *N*-metilbis(3-cloropropil)amina, **36g**.**<sup>144</sup>

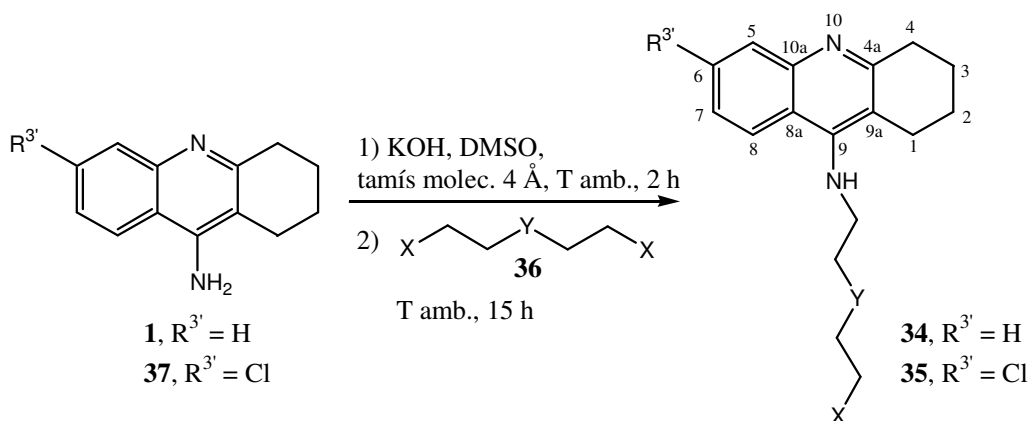
En un matràs de tres boques de 250 mL equipat amb refrigerant de reflux i agitació magnètica, es va preparar una dissolució de **60** (1,49 g, 10,1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL). La barreja de reacció es va refredar a 5 °C en un bany d'aigua/gel, es va addicionar gota a gota clorur de tionil (37,3 mL, 61,2 g, 514 mmol), es va escalfar a reflux durant 4 h, i es va deixar a temperatura ambient durant 11 h. La barreja resultant es va evaporar a pressió reduïda, es va alcalinitzar amb NaOH 2 N (150 mL), i es va extreure amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 150 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda per donar **36g** (1,72 g, 92% de rendiment), en forma d'oli transparent. La mostra analítica de **36g** es va obtenir per sublimació a 31 °C / 1,5 Torr.

IR (NaCl) v: 2960, 2843, 2799, 1464, 1373, 1356, 1300, 1251, 1124, 1073, 1041, 883, 742, 722 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,91 [quint, *J* = 6,6 Hz, 4 H, 2(2')-H<sub>2</sub>], 2,20 (s, 3 H, N-CH<sub>3</sub>), 2,48 [t, *J* = 6,6 Hz, 4 H, 1(1')-H<sub>2</sub>], 3,60 [t, *J* = 6,6 Hz, 4 H, 3(3')-H<sub>2</sub>].

<sup>13</sup>C-RMN (50,3 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 30,3 [CH<sub>2</sub>, C2(2')], 42,2 (CH<sub>3</sub>, N-CH<sub>3</sub>), 43,1 [CH<sub>2</sub>, C3(3')], 54,4 [CH<sub>2</sub>, C1(1')].



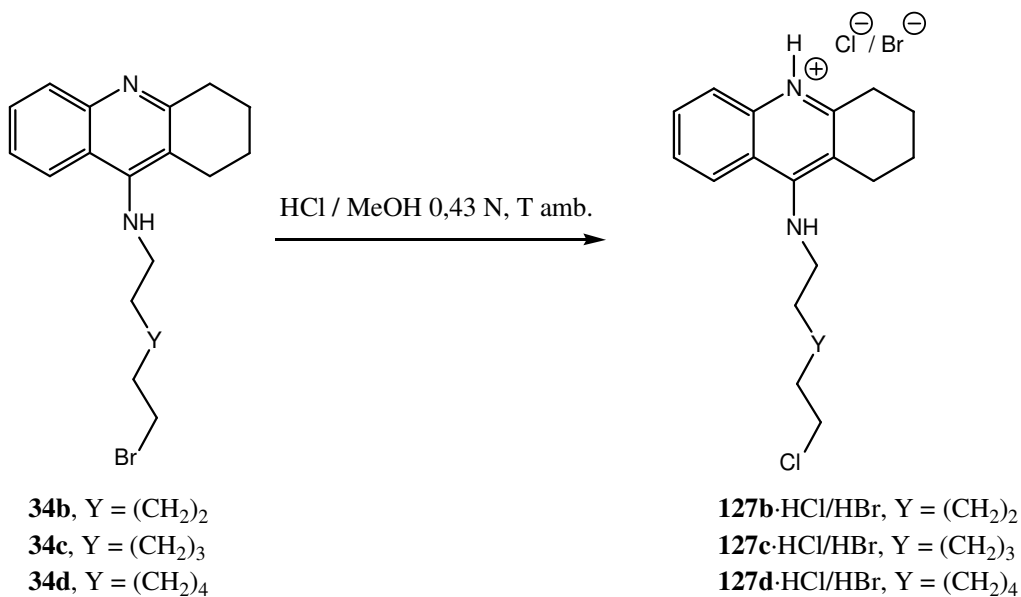
**Procediment general per a l'obtenció de les alquiltacrines 34 i 35.**

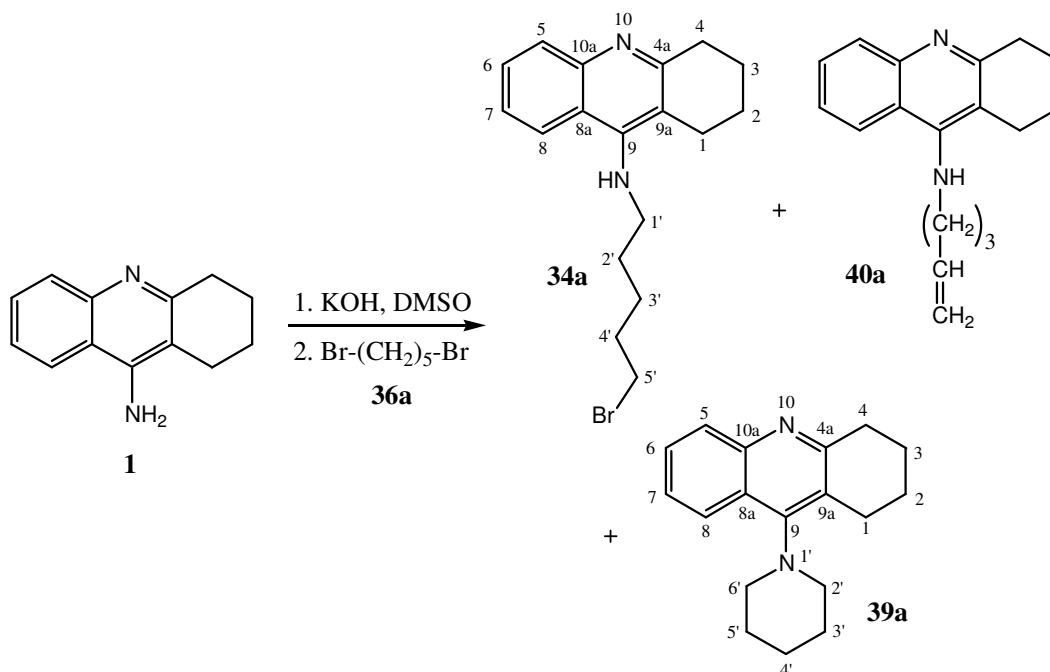
	<b>34-36a-f</b>	<b>34-36g</b>					
X	Br	Cl					
	<b>34a,36a</b>	<b>34-36b</b>	<b>34-36c</b>	<b>34-36d</b>	<b>34-36e</b>	<b>34-36f</b>	<b>34-36g</b>
Y	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	CH <sub>2</sub> -N(Me)-CH <sub>2</sub>

En un matràs de dues boques equipat amb atmosfera inerta i agitació magnètica, es va col·locar KOH finament pulveritzat (1,6 mmol), es va addicionar una dissolució de tetracina, **1**, o de 6-clorotetracina, **37**, (1,0 mmol) en DMSO (1–4,5 mL) (prèviament preparada per escalfament a 70 °C en un bany d'aigua), i tamís molecular de 4 Å (aproximadament 100 mg), i la barreja es va deixar agitant vigorosament a temperatura ambient durant 2 h. Sobre la barreja resultant es va addicionar el dihaloderivat **36** (1,2 mmol) i la mescla de reacció es va agitar vigorosament a temperatura ambient durant 15 h. Posteriorment, la mescla resultant es va diluir amb H<sub>2</sub>O (20 mL), i es va extreure amb AcOEt (4 × 10 mL). Els extractes orgànics reunits es van rentar amb H<sub>2</sub>O (3 × 10 mL), es van assecar amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda per donar un oli marronós, que es va sotmetre a cromatografia en columna per a donar la tetracina alquilada **34** o **35**, en molts casos lleugerament impurificada amb el subproducte corresponent de β-eliminació.

Amb la finalitat de caracteritzar-los, els nous compostos **34g** i **35g** es van transformar en els corresponents dihidroclorurs per tractament amb una dissolució d'HCl 0,43 N en MeOH (6 equiv.), mentre que **34a** i els nous compostos **34e,f** i **35b–f** es van transformar en els hidrobromurs corresponents per tractament amb dissolució aquosa d'HBr al 48% (2–3 equiv.). Totes aquestes sals es van cristal·litzar i assecar a 80 °C / 1 Torr durant 2 dies.

Degut a que en els intents inicials de formació dels hidroclorets dels compostos ja descrits a la bibliografia **34b–d** per tractament de les *N*-( $\omega$ -bromoalquil)tacrines en forma de base amb una dissolució d'HCl 0,43 N en MeOH es va observar l'intercanvi de l'àtom de Br per Cl, aquests compostos van ser caracteritzats en forma de l'hidrocloret/hidrobromur de l'*N*-( $\omega$ -cloroalquil)tacrina corresponent, **127b–d**.



**Preparació de 9-(5-bromopentil)amino-1,2,3,4-tetrahidroacridina, 34a.**

Aquesta reacció es va dur a terme usant KOH finament pulveritzat (85% de puresa, 1,07 g, 16,2 mmol), dissolució de **1** (2,00 g, 10,1 mmol) en DMSO (10 mL), tamís molecular de 4 Å (aproximadament 1,00 g), i 1,5-dibromopentà, **36a**, (2,87 g, 1,71 mL, 12,5 mmol). Seguint el procediment general d'obtenció d'alquiltacrines, es va obtenir un oli marronós (3,71 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70 µm, 156 g, 5 cm Ø; #1-7, 1000 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; #8-11, 400 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99:1; #12-84, 5200 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2; #85-89, 400 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 97:3; #90-97, 600 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 96:4; #98-144, 3400 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5; #145-172, 2200 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 95:5:0,1; #173-177, 400 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 95:5:0,2; #178-180, 200 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 95:5:0,3; #181-196, 1000 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 90:10:0,3), proporcionant el subproducte de ciclació intramolecular **39a** en forma de sòlid groc pàl·lid (#31-58, 860 mg, 32% de rendiment), el producte **34a** (#100-107, 42 mg), una mescla **34a** / **40a** 98:2 (<sup>1</sup>H-RMN) (#108-130, 410 mg), una mescla **34a** / **40a** 91:9 (#131-140, 87 mg), una mescla **34a** / **40a** 83:17 (#141-164, 67 mg), i una mescla **34a** / **40a** 81:19 (#165-196, 39 mg) en forma d'oli groc (15% de rendiment total de **34a**).

$R_f = 0,53$  (gel de sílice, 10 cm,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH /  $\text{NH}_4\text{OH}$  25% 9:1:0,05).

$[R_f \mathbf{39a} = 0,74$  (gel de sílice, 10 cm,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH /  $\text{NH}_4\text{OH}$  25% 9:1:0,05)].

### Mostra analítica de $\mathbf{34a}\cdot\text{HBr}$ .

En un matràs de 25 mL es va preparar una dissolució de  $\mathbf{34a}$  (42 mg, 0,12 mmol) en MeOH (5 mL), es va tractar amb una dissolució d'HBr 45% (0,04 mL) i es va evaporar a sequedat. El sòlid obtingut (61 mg) es va cristal·litzar de MeOH/AcOEt 1:10 (2,2 mL), per donar, després d'assecar en les condicions estàndard,  $\mathbf{34a}\cdot\text{HBr}$  (16 mg, 31% de rendiment) en forma de sòlid beige.

Punt de fusió: 156-157 °C (MeOH/AcOEt 1:10)

IR (KBr) v: 3500-2500 (màxims a 3250, 3131, 3048, 3013, 2942, 2872, 2836, 2790, N-H,  $^+\text{N-H}$  i C-H st), 1630, 1590, 1572, i 1528 (C-C-ar i C-N-ar st), 1466, 1449, 1431, 1357, 1330, 1308, 1278, 1252, 1220, 1181, 1155, 867, 830, 753, 635  $\text{cm}^{-1}$ .

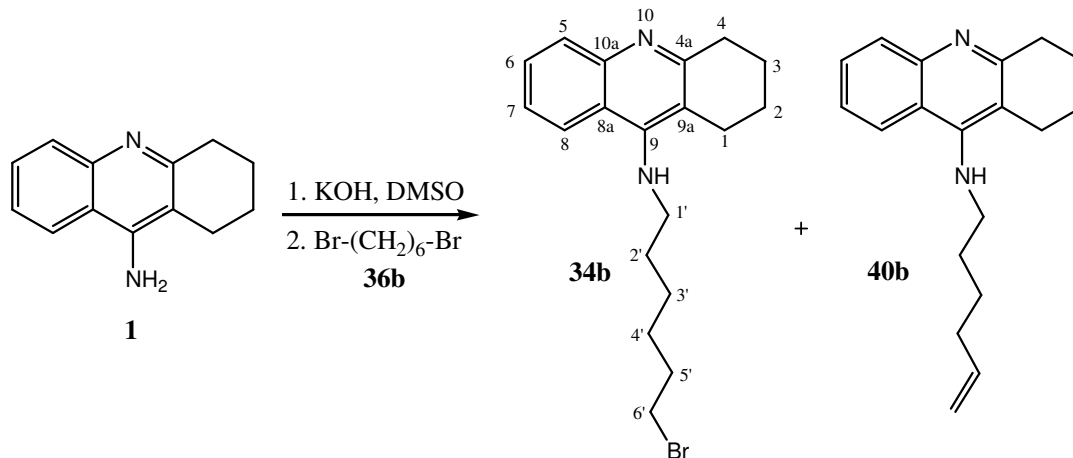
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,58 (pseudo quint, 2 H,  $J \approx 7,7$  Hz, 3'-H<sub>2</sub>), 1,82-1,92 (senyal complex, 4 H, 2'-H<sub>2</sub> i 4'-H<sub>2</sub>), 1,93-2,02 (senyal complex, 4 H, 2-H<sub>2</sub> i 3-H<sub>2</sub>), 2,73 (m, 2 H, 1-H<sub>2</sub>), 3,03 (m, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 3,46 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2 H, 5'-H<sub>2</sub>), 3,98 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 4,84 (s, NH i  $\text{NH}^+$ ), 7,59 (ddd,  $J = 8,8$  Hz,  $J' = 7,2$  Hz,  $J'' \approx 1,0$  Hz, 1 H, 7-H), 7,77 (dm,  $J \approx 8,4$  Hz, 1 H, 5-H), 7,85 (ddd,  $J = 8,4$  Hz,  $J' = 7,2$  Hz,  $J'' \approx 1,0$  Hz, 1 H, 6-H), 8,40 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (100,6 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 21,8 ( $\text{CH}_2$ , C3), 23,0 ( $\text{CH}_2$ , C2), 24,9 ( $\text{CH}_2$ , C1), 26,1 ( $\text{CH}_2$ , C3'), 29,3 ( $\text{CH}_2$ , C4), 30,5 ( $\text{CH}_2$ ) i 33,3 ( $\text{CH}_2$ ) (C2' i C4'), 34,2 ( $\text{CH}_2$ , C5'), 48,9 ( $\text{CH}_2$ , C1'), 113,0 (C, C9a), 117,1 (C, C8a), 120,1 (CH, C5), 126,4 (CH, C7), 126,5 (CH, C8), 134,1 (CH, C6), 139,8 (C, C10a), 151,7 (C, C4a), 158,1 (C, C9).

Dades espectroscòpiques de 9-(*N*-piperidinil)-1,2,3,4-tetrahidroacridina, **39a**.<sup>190</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,60-2,00 [senyal complex, 10 H, 2-H<sub>2</sub>, 3-H<sub>2</sub>, 3'(5')-H<sub>2</sub> i 4'-H<sub>2</sub>], 2,90 (t, *J* = 5,8 Hz, 2 H) i 3,11 (t, *J* = 6,6 Hz, 2 H) (1-H<sub>2</sub> i 4-H<sub>2</sub>), 3,25 [senyal complex, 4 H, 2'(6')-H<sub>2</sub>], 7,39 (dd, *J* = *J*' = 8,2 Hz, 1 H) i 7,56 (dd, *J* = *J*' = 8,2 Hz, 1 H) (6-H i 7-H), 7,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H) i 8,13 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H) (5-H i 8-H).

<sup>13</sup>C-RMN (50,3 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 22,9 (CH<sub>2</sub>), 23,1 (CH<sub>2</sub>), 24,7 (CH<sub>2</sub>), 26,9 (CH<sub>2</sub>), i 34,1 (CH<sub>2</sub>) (C1, C2, C3, C4, i C4'), 27,0 [2 CH<sub>2</sub>, C3'(5')], 52,0 [2 CH<sub>2</sub>, C2'(6')], 124,1 (CH), 124,5 (CH), 128,0 (CH), i 128,5 (CH) (C5, C6, C7 i C8), 126,0 (C) i 127,0 (C) (C8a i C9a), 147,7 (C) i 154,2 (C) (C4a i C10a), 160,1 (C, C9).

**Preparació de 9-(6-bromohexil)amino-1,2,3,4-tetrahidroacridina, **34b**.**<sup>88</sup>

Aquesta reacció es va dur a terme usant KOH finament pulveritzat (85% de puresa, 1,60 g, 24,2 mmol), dissolució de **1** (3,00 g, 15,2 mmol) en DMSO (11 mL), tamís molecular de 4 Å (aproximadament 1,00 g), i 1,6-dibromohexà, **36b**, (4,52 g, 2,85 mL, 18,5 mmol). Seguint el procediment general d'obtenció d'alquiltacrines, es va obtenir un oli marronós (5,81 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 70-200 µm, 145 g, 5 cm Ø; #1-18, 1000 mL, hexà/AcOEt 50:50; #19-21, 200 mL, hexà/AcOEt 25:75; #22-49, 1500 mL, AcOEt; #50-54, 300 mL, AcOEt/MeOH 95:5; #55-62, 400 mL, AcOEt/MeOH 90:10), proporcionant una mescla **34b** / **40b** 96:4 (<sup>1</sup>H-RMN) (#25-28, 124 mg), i una mescla **34b** / **40b** 97:3 (#29-58, 1,63 g) en forma d'oli groc (31% de rendiment total de **34b**).

$R_f = 0,27$  (gel de sílice, 10 cm, AcOEt / MeOH 4:1).

**Intent de preparació de mostra analítica de 34b·HCl: Obtenció de l'hidroclorur / hidrobromur de 9-(6-clorohexil)amino-1,2,3,4-tetrahidroacridina, 127b·HCl/HBr.**

En un matràs de 25 mL es va preparar una dissolució de la mescla **34b** / **40b** 97:3 (252 mg, 0,68 mmol) en MeOH (10 mL), es va tractar amb una dissolució d'HCl en MeOH (0,48 N, 4,35 mL) i es va evaporar a sequedat. El sòlid obtingut (278 mg) es

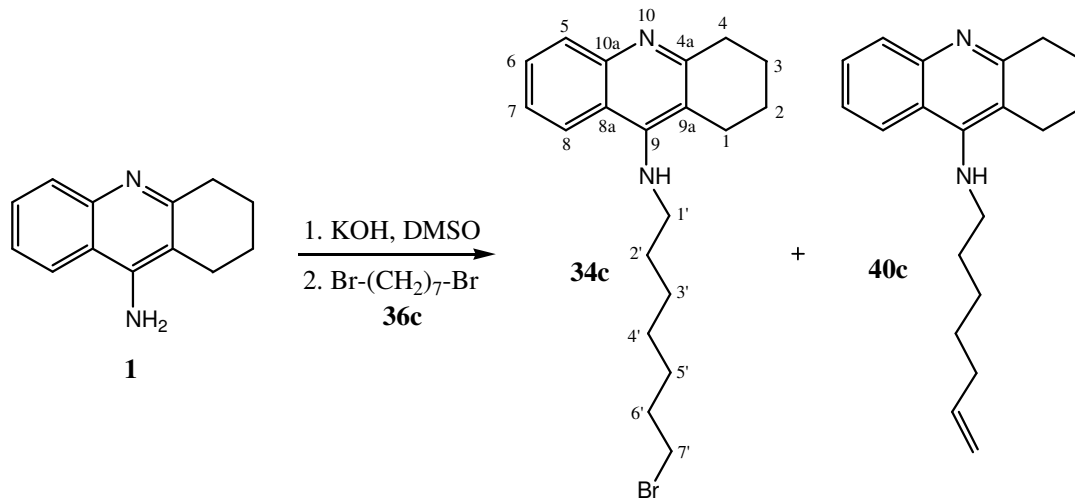
va cristal·litzar de CH<sub>3</sub>CN/AcOEt 1:8 (9 mL), per donar, després d'assecar en les condicions estàndard, **127b**·HCl/HBr (52 mg) en forma de sòlid beige.

Punt de fusió: 154-155 °C (CH<sub>3</sub>CN/AcOEt 1:8).

IR (KBr) v: 3500-2500 (màxims a 3292, 3052, 3013, 2935, 2839 i 2792, N-H, <sup>+</sup>N-H i C-H st), 1632, 1590, 1576 i 1519 (C-C-ar i C-N-ar st), 1474, 1451, 1419, 1358, 1323, 1294, 1282, 1258, 1182, 1154, 873, 847, 830, 783, 764 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,43-1,56 (senyal complex, 4 H, 3'-H<sub>2</sub> i 4'-H<sub>2</sub>), 1,78 (tt,  $J \approx J' \approx 7,4$  Hz, 2 H, 5'-H<sub>2</sub>), 1,86 (tt,  $J \approx J' \approx 7,4$  Hz, 2 H, 2'-H<sub>2</sub>), 1,93-2,01 (senyal complex, 4 H, 2-H<sub>2</sub> i 3-H<sub>2</sub>), 2,71 (t,  $J = 5,5$  Hz, 2 H, 1-H<sub>2</sub>), 3,02 (t,  $J = 5,5$  Hz, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 3,55 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2 H, 6'-H<sub>2</sub>), 3,97 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 4,85 (s, NH i NH<sup>+</sup>), 7,59 (ddd,  $J = 9,0$  Hz,  $J' = 7,0$  Hz,  $J'' = 1,0$  Hz, 1 H, 7-H), 7,76 (dd,  $J = 8,5$  Hz,  $J' \approx 1,0$  Hz, 1 H, 5-H), 7,85 (ddd,  $J = 8,5$  Hz,  $J' = 7,0$  Hz,  $J'' = 1,0$  Hz, 1 H, 6-H), 8,40 (dm,  $J \approx 9,0$  Hz, 1 H, 8-H).

<sup>13</sup>C-RMN (75,4 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 21,9 (CH<sub>2</sub>, C3), 23,0 (CH<sub>2</sub>, C2), 24,9 (CH<sub>2</sub>, C1), 26,9 (CH<sub>2</sub>, C3'), 27,5 (CH<sub>2</sub>, C4'), 29,3 (CH<sub>2</sub>, C4), 31,4 (CH<sub>2</sub>, C2'), 33,5 (CH<sub>2</sub>, C5'), 45,6 (CH<sub>2</sub>, C6'), 49,0 (CH<sub>2</sub>, C1'), 112,9 (C, C9a), 117,0 (C, C8a), 120,0 (CH, C5), 126,3 (CH, C7), 126,5 (CH, C8), 134,0 (CH, C6), 139,7 (C, C10a), 151,6 (C, C4a), 158,0 (C, C9).

**Preparació de 9-(7-bromoheptil)amino-1,2,3,4-tetrahidroacridina, 34c.**<sup>88</sup>

Aquesta reacció es va dur a terme usant KOH finament pulveritzat (85% de puresa, 1,66 g, 25,1 mmol), dissolució de **1** (3,00 g, 15,2 mmol) en DMSO (11 mL), tamís molecular de 4 Å (aproximadament 1,00 g), i 1,7-dibromoheptà, **36c**, (4,83 g, 3,20 mL, 18,7 mmol). Seguint el procediment general d'obtenció d'alquiltacrines, es va obtenir un oli marronós (6,60 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 70-200 µm, 165 g, 5 cm Ø; #1-25, 2400 mL, hexà/AcOEt 50:50; #26-38, 1200 mL, hexà/AcOEt 25:75; #39-93, 3000 mL, AcOEt), proporcionant una mescla **34c** / **40c** 90:10 (<sup>1</sup>H-RMN) (#26-35, 558 mg) i una mescla **34c** / **40c** 97:3 (#36-93, 1665 mg) en forma d'oli groc (37% de rendiment total de **34c**).

$R_f = 0,19$  (gel de sílice, 10 cm, AcOEt / MeOH 4:1).

**Intent de preparació de mostra analítica de 34c·HCl: Obtenció de l'hidroclorur / hidrobromur de 9-(6-cloroheptil)amino-1,2,3,4-tetrahidroacridina, 127c·HCl/HBr.**

En un matràs de 25 mL es va preparar una dissolució de la mescla **34c** / **40c** 97:3 (128 mg, 0,33 mmol) en MeOH (5 mL), es va tractar amb una dissolució d'HCl en MeOH (0,48 N, 2,20 mL) i es va evaporar a sequedat. El sòlid obtingut (157 mg) es va cristal·litzar de CH<sub>3</sub>CN (2 mL), per donar, després d'assecar en les condicions estàndard, **127c**·HCl/HBr (106 mg) en forma de sòlid groc ataronjat.

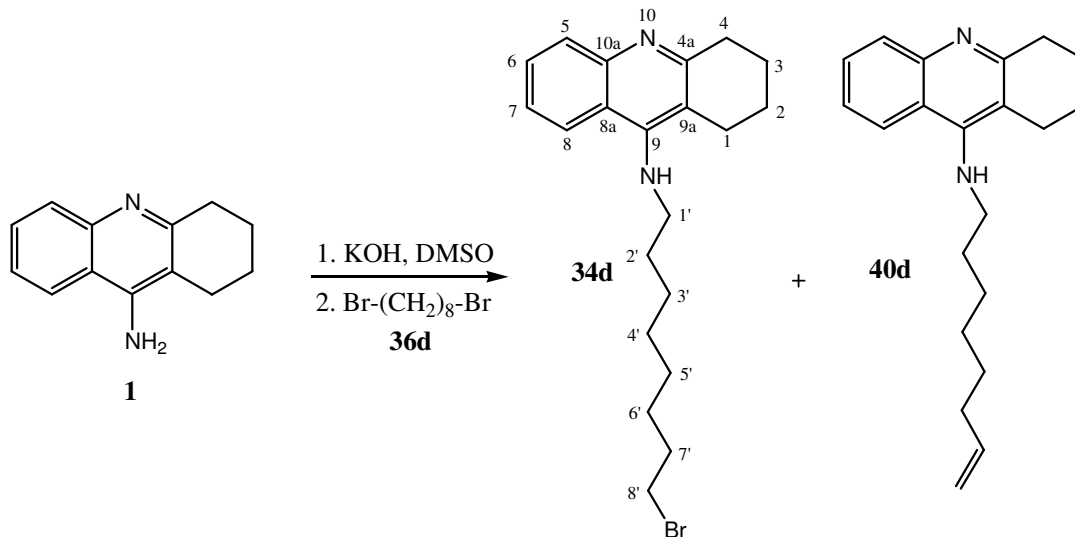


Punt de fusió: 154-155 °C (CH<sub>3</sub>CN).

IR (KBr)  $\nu$ : 3500-2500 (màxims a 3283, 3049, 3011, 2933, 2856 i 2800, N-H, <sup>+</sup>N-H i C-H st), 1630, 1590, 1575 i 1523 (C-C-ar i C-N-ar st), 1474, 1450, 1419, 1361, 1329, 1294, 1281, 1256, 1184, 1154, 871, 830, 781, 764, 707, 649 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1,36-1,50 (senyal complex, 6 H, 3'-H<sub>2</sub>, 4'-H<sub>2</sub> i 5'-H<sub>2</sub>), 1,74 (m, 2 H, 6'-H<sub>2</sub>), 1,85 (m, 2 H, 2'-H<sub>2</sub>), 1,94-2,00 (senyal complex, 4 H, 2-H<sub>2</sub> i 3-H<sub>2</sub>), 2,71 (m, 2 H, 1-H<sub>2</sub>), 3,02 (m, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 3,53 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2 H, 7'-H<sub>2</sub>), 3,96 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 4,88 (s, NH i NH<sup>+</sup>), 7,58 (ddd,  $J = 8,7$  Hz,  $J' = 6,9$  Hz,  $J'' = 1,5$  Hz, 1 H, 7-H), 7,78 (ddd,  $J = 8,7$  Hz,  $J' = 1,5$  Hz,  $J'' = 0,6$  Hz, 1 H, 5-H), 7,85 (ddd,  $J = 8,7$  Hz,  $J' = 6,9$  Hz,  $J'' = 1,5$  Hz, 1 H, 6-H), 8,38 (dm,  $J = 8,7$  Hz, 1 H, 8-H).

<sup>13</sup>C-RMN (75,4 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 21,9 (CH<sub>2</sub>, C3), 23,0 (CH<sub>2</sub>, C2), 25,0 (CH<sub>2</sub>, C1), 27,5 (CH<sub>2</sub>) i 27,7 (CH<sub>2</sub>) (C3' i C4'), 29,4 (CH<sub>2</sub>) i 29,5 (CH<sub>2</sub>) (C4 i C5'), 31,4 (CH<sub>2</sub>, C2'), 33,6 (CH<sub>2</sub>, C6'), 45,7 (CH<sub>2</sub>, C7'), 49,1 (CH<sub>2</sub>, C1'), 112,8 (C, C9a), 117,0 (C, C8a), 120,0 (CH, C5), 126,2 (CH, C7), 126,4 (CH, C8), 134,0 (CH, C6), 139,7 (C, C10a), 151,6 (C, C4a), 157,9 (C, C9).

**Preparació de 9-(8-bromoetil)amino-1,2,3,4-tetrahidroacridina, **34d**.**<sup>140</sup>

Aquesta reacció es va dur a terme usant KOH finament pulveritzat (85% de puresa, 529 mg, 8,01 mmol), dissolució de **1** (1,00 g, 5,05 mmol) en DMSO (11 mL), tamís molecular de 4 Å (aproximadament 1,00 g), i 1,8-dibromooctà, **36d**, (1,70 g, 1,15 ml, 6,24 mmol). Seguint el procediment general d'obtenció d'alquiltacrines, es va obtenir un oli groc marronós (2,10 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 70-200 µm, 52 g, 3,2 cm Ø; #1-14, 800 mL, hexà/AcOEt 50:50; #15-17, 200 mL, hexà/AcOEt 25:75; #18-47, 1200 mL, AcOEt), proporcionant una mescla **34d** / **40d** 83:17 (<sup>1</sup>H-RMN) (#9-14, 153 mg), una mescla **34d** / **40d** 94:6 (#15-24, 372 mg) i una mescla **34d** / **40d** 96:4 (#25-29, 92 mg) en forma d'oli groc (29% de rendiment total de **34d**).

$R_f = 0,30$  (gel de sílice, 10 cm, AcOEt / MeOH 4:1).

**Intent de preparació de mostra analítica de 34d·HCl: Obtenció de l'hidroclorur/bromur de 9-(6-clorooctil)amino-1,2,3,4-tetrahidroacridina, 127d·HCl/HBr.**

En un matràs de 25 mL es va preparar una dissolució de la mescla **34d** / **40d** 83:17 (153 mg, 0,33 mmol) en MeOH (10 mL), es va tractar amb una dissolució d'HCl

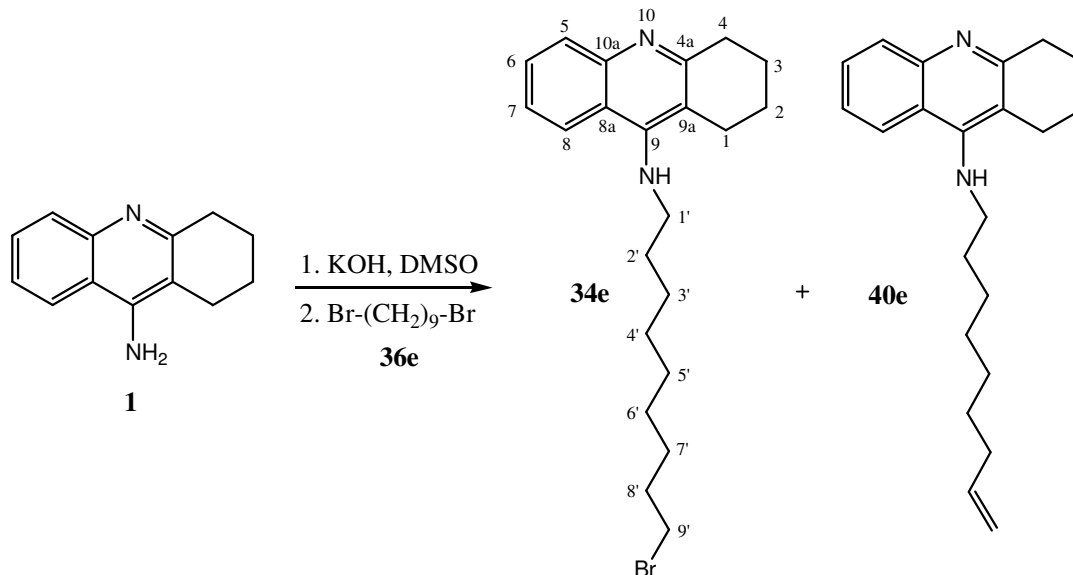
en MeOH (0,48 N, 2,50 mL) i es va evaporar a sequedat. El sòlid obtingut (212 mg) es va cristal·litzar de CH<sub>3</sub>CN (2 mL), per donar, després d'assecar en les condicions estàndard, **127d**·HCl/HBr (67 mg) en forma de sòlid beige.

Punt de fusió: 150-151 °C (CH<sub>3</sub>CN).

IR (KBr)  $\nu$ : 3500-2500 (màxims a 3290, 3050, 3011, 2928, 2854, 2800 i 2659, N-H, <sup>+</sup>N-H i C-H st), 1630, 1590, 1575 i 1521 (C-C-ar i C-N-ar st), 1452, 1419, 1358, 1328, 1255, 1182, 1154, 874, 847, 830, 783, 764 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1,32-1,48 (senyal complex, 8 H, 3'-H<sub>2</sub>, 4'-H<sub>2</sub>, 5'-H<sub>2</sub> i 6'-H<sub>2</sub>), 1,73 (m, 2 H, 7'-H<sub>2</sub>), 1,84 (m, 2 H, 2'-H<sub>2</sub>), 1,92-2,02 (senyal complex, 4 H, 2-H<sub>2</sub> i 3-H<sub>2</sub>), 2,71 (m, 2 H, 1-H<sub>2</sub>), 3,02 (m, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 3,53 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2 H, 8'-H<sub>2</sub>), 3,96 (tm,  $J = 7,2$  Hz, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 4,85 (s, NH i NH<sup>+</sup>), 7,58 (ddd,  $J = 8,7$  Hz,  $J' = 6,9$  Hz,  $J'' = 1,5$  Hz, 1 H, 7-H), 7,78 (dd,  $J = 8,7$  Hz,  $J' \approx 1,5$  Hz, 1 H, 5-H), 7,84 (ddd,  $J = 8,7$  Hz,  $J' = 6,9$  Hz,  $J'' = 1,2$  Hz, 1 H, 6-H), 8,39 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1 H, 8-H).

<sup>13</sup>C-RMN (75,4 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 21,9 (CH<sub>2</sub>, C3), 23,0 (CH<sub>2</sub>, C2), 24,9 (CH<sub>2</sub>, C1), 27,6 (CH<sub>2</sub>), 27,7 (CH<sub>2</sub>), 29,8 (CH<sub>2</sub>) i 30,1 (CH<sub>2</sub>) (C3', C4', C5' i C6'), 29,4 (CH<sub>2</sub>, C4), 31,5 (CH<sub>2</sub>, C2'), 33,7 (CH<sub>2</sub>, C7'), 45,8 (CH<sub>2</sub>, C8'), 49,1 (CH<sub>2</sub>, C1'), 112,8 (C, C9a), 117,0 (C, C8a), 120,0 (CH, C5), 126,2 (CH, C7), 126,4 (CH, C8), 134,0 (CH, C6), 139,7 (C, C10a), 151,6 (C, C4a), 157,9 (C, C9).

**Preparació de 9-(9-bromononil)amino-1,2,3,4-tetrahidroacridina, 34e.**

Aquesta reacció es va dur a terme usant KOH finament pulveritzat (85% de puresa, 0,91 g, 16,2 mmol), dissolució de **1** (2,00 g, 10,1 mmol) en DMSO (10 mL), tamís molecular de 4 Å (aproximadament 1,00 g), i 1,9-dibromononà, **36e**, (2,90 g, 2,00 mL, 10,1 mmol). Seguint el procediment general d'obtenció d'alquiltacrines, es va obtenir un oli groc marronós (3,80 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 70-200 µm, 56 g, 3,8 cm Ø; #1-36, 1400 mL, hexà/AcOEt 50:50; #37-63, 1100 mL, hexà/AcOEt 25:75), proporcionant una mescla **34e** / **40e** 91:9 (<sup>1</sup>H-RMN) (#13-16, 138 mg), i **34e** (#17-53, 1,48 g) en forma d'oli groc (39% de rendiment total de **34e**).

$R_f = 0,25$  (gel de sílice, 10 cm, AcOEt/ MeOH 4:1).

**Mostra analítica de 34e·HBr.**

En un matràs de 25 mL es va preparar una dissolució de **34e** (238 mg, 0,59 mmol) en MeOH (10 mL), es va tractar amb una dissolució aquosa d'HBr 45% (0,20 mL) i es va evaporar a sequedat. El sòlid obtingut (290 mg) es va cristal·litzar de

MeOH/AcOEt 1:12 (6,5 mL), per donar, després d'assecar en les condicions estàndard, **34e**·HBr·0,5H<sub>2</sub>O (160 mg, 55% de rendiment) en forma de sòlid taronja pàl·lid.

Punt de fusió: 138-139 °C (MeOH / AcOEt 1:12).

IR (KBr) v: 3500-2500 (màxims a 3290, 3049, 3014, 2927, 2852 i 2779, N-H, <sup>+</sup>N-H i C-H st), 1629, 1589, 1575 i 1521 (C-C-ar i C-N-ar st), 1462, 1450, 1355, 1329, 1252, 1179, 1156, 874, 831, 763 cm<sup>-1</sup>.

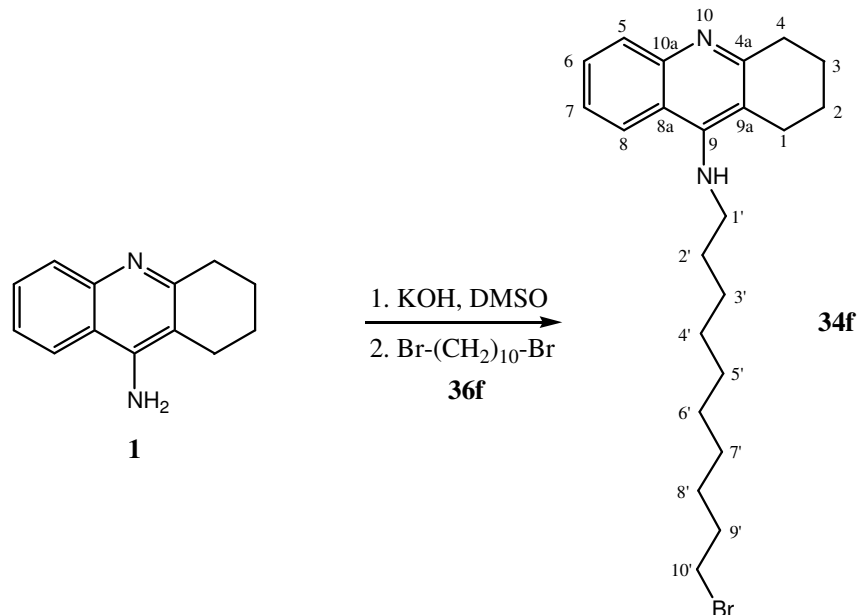
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,28-1,48 (senyal complex, 10 H, 3'-H<sub>2</sub>, 4'-H<sub>2</sub>, 5'-H<sub>2</sub>, 6'-H<sub>2</sub> i 7'-H<sub>2</sub>), 1,76-1,88 (senyal complex, 4 H, 2'-H<sub>2</sub> i 8'-H<sub>2</sub>), 1,92-2,02 (senyal complex, 4 H, 2-H<sub>2</sub> i 3-H<sub>2</sub>), 2,71 (m, 2 H, 1-H<sub>2</sub>), 3,02 (m, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 3,43 (t, *J* = 6,6 Hz, 2 H, 9'-H<sub>2</sub>), 3,96 (t, *J* = 7,5 Hz, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 4,87 (s, NH i NH<sup>+</sup>), 7,59 (ddd, *J* = 9,0 Hz, *J'* = 6,9 Hz, *J''* = 1,5 Hz, 1 H, 7-H), 7,76 (dd, *J* = 8,4 Hz, *J'* ≈ 1,5 Hz, 1 H, 5-H), 7,86 (ddd, *J* = 8,4 Hz, *J'* = 6,9 Hz, *J''* = 1,2 Hz, 1 H, 6-H), 8,40 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H, 8-H).

<sup>13</sup>C-RMN (75,4 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 21,8 (CH<sub>2</sub>, C3), 23,0 (CH<sub>2</sub>, C2), 25,0 (CH<sub>2</sub>, C1), 27,6 (CH<sub>2</sub>), 29,0 (CH<sub>2</sub>), 29,6 (CH<sub>2</sub>), 30,1 (CH<sub>2</sub>) i 30,3 (CH<sub>2</sub>) (C3', C4', C5', C6' i C7'), 29,3 (CH<sub>2</sub>, C4), 31,5 (CH<sub>2</sub>, C2'), 33,9 (CH<sub>2</sub>, C8'), 34,5 (CH<sub>2</sub>, C9'), 49,1 (CH<sub>2</sub>, C1'), 112,8 (C, C9a), 117,0 (C, C8a), 120,0 (CH, C5), 126,3 (CH, C7), 126,5 (CH, C8), 134,0 (CH, C6), 139,6 (C, C10a), 151,5 (C, C4a), 157,9 (C, C9).

Anàlisi elemental:

Calculada per a C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>BrN<sub>2</sub>·HBr·0,5H<sub>2</sub>O: C 53,56% H 6,74% N 5,68%.

Trobada: C 53,84% H 7,13% N 5,68%.

**Preparació de 9-(10-bromodecil)amino-1,2,3,4-tetrahidroacridina, 34f.**

Aquesta reacció es va dur a terme usant KOH finament pulveritzat (85% de puresa, 1,60 g, 24,2 mmol), dissolució de **1** (3,00 g, 15,2 mmol) en DMSO (7 mL), tamís molecular de 4 Å (aproximadament 1,00 g), i 1,10-dibromodecà, **36f**, (5,45 g, 4,08 mL, 18,2 mmol). Seguint el procediment general d'obtenció d'alquiltacrines, es va obtenir un oli groc marronós (6,64 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70 µm, 165 g, 5 cm Ø; #1-14, 900 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; #15-23, 600 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99:1; #24-33, 600 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2; #34-91, 3600 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 97:3; #92-101, 600 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5; #102-110, 600 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 90:10), proporcionant **34f** en forma d'oli groc (#80-100, 2,15 g, 34% de rendiment).

$R_f = 0,45$  (gel de sílice, 10 cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH / NH<sub>4</sub>OH 25% 9:1:0,05).

**Mostra analítica de 34f·HBr.**

En un matràs de 25 mL es va preparar una dissolució de **34f** (109 mg, 0,26 mmol) en MeOH (5 mL), es va tractar amb una dissolució d'HBr 45% (0,09 mL) i es va evaporar a sequedat. El sòlid obtingut (131 mg) es va cristal·litzar de MeOH/AcOEt

1:10 (2,2 mL), per donar, després d'assecar en les condicions estàndard, **34f**·HBr (106 mg, 81% de rendiment) en forma de sòlid beige.

Punt de fusió: 145-146 °C (MeOH/AcOEt 1:10).

IR (KBr)  $\nu$ : 3500-2500 (màxims a 3299, 3050, 3009, 2924, 2851, 2795 i 2660, N-H,  $^+$ N-H i C-H st), 1630, 1590, 1574 i 1519 (C-C-ar i C-N-ar st), 1452, 1356, 1322, 1281, 1255, 1184, 1154, 875, 847, 830, 785, 764  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,28-1,46 (senyal complex, 12 H, 3'-H<sub>2</sub>, 4'-H<sub>2</sub>, 5'-H<sub>2</sub>, 6'-H<sub>2</sub>, 7'-H<sub>2</sub> i 8'-H<sub>2</sub>), 1,77-1,88 (senyal complex, 4 H, 2'-H<sub>2</sub> i 9'-H<sub>2</sub>), 1,92-2,10 (senyal complex, 4 H, 2-H<sub>2</sub> i 3-H<sub>2</sub>), 2,71 (t,  $J = 5,4$  Hz, 2 H, 1-H<sub>2</sub>), 3,03 (t,  $J = 5,6$  Hz, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 3,42 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2 H, 10'-H<sub>2</sub>), 3,96 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 4,84 (s, NH i NH<sup>+</sup>), 7,59 (ddd,  $J = 8,4$  Hz,  $J' = 6,8$  Hz,  $J'' = 1,2$  Hz, 1 H, 7-H), 7,78 (dd,  $J = 8,4$  Hz,  $J' = 1,2$  Hz, 1 H, 5-H), 7,85 (ddd,  $J \approx 8,4$  Hz,  $J' \approx 6,8$  Hz,  $J'' = 0,8$  Hz, 1 H, 6-H), 8,39 (d,  $J \approx 8,4$  Hz, 1 H, 8-H).

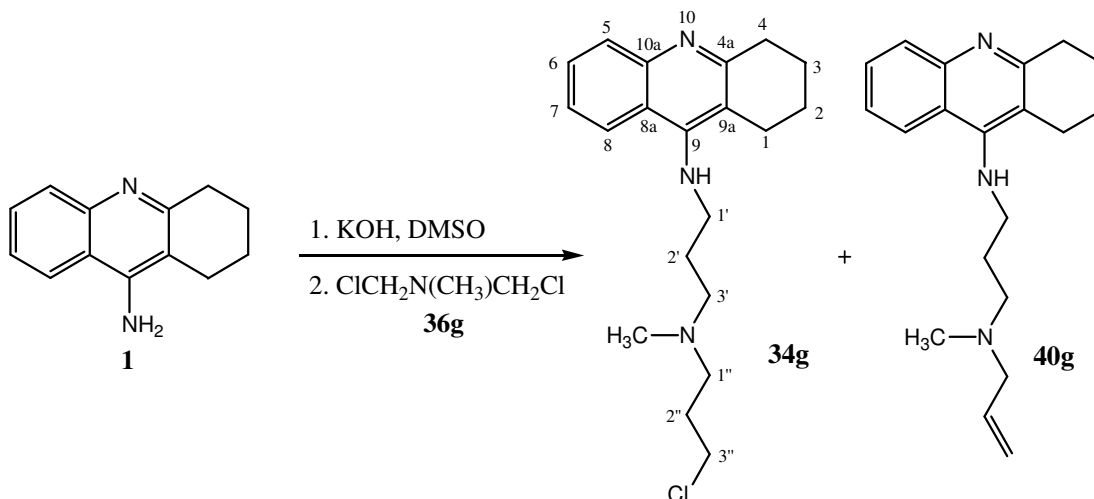
$^{13}\text{C}$ -RMN (100,6 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 21,8 (CH<sub>2</sub>, C3), 23,0 (CH<sub>2</sub>, C2), 24,9 (CH<sub>2</sub>, C1), 27,6 (CH<sub>2</sub>), 29,1 (CH<sub>2</sub>), 29,7 (CH<sub>2</sub>), 30,2 (CH<sub>2</sub>), 30,38 (CH<sub>2</sub>) i 30,40 (CH<sub>2</sub>) (C3', C4', C5', C6', C7' i C8'), 29,3 (CH<sub>2</sub>, C4), 31,5 (CH<sub>2</sub>, C2'), 33,9 (CH<sub>2</sub>, C9'), 34,5 (CH<sub>2</sub>, C10'), 49,1 (CH<sub>2</sub>, C1'), 112,8 (C, C9a), 117,0 (C, C8a), 120,1 (CH, C5), 126,3 (CH, C7), 126,5 (CH, C8), 134,1 (CH, C6), 139,7 (C, C10a), 151,6 (C, C4a), 158,0 (C, C9).

Anàlisi elemental:

Calculada per a  $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{BrN}_2\cdot\text{HBr}$ : C 55,43% H 6,88% N 5,62% Br 32,07%.

Trobada: C 55,20% H 6,85% N 5,51% Br 31,75%.

**Preparació de 9-[[3-[N-(3-cloropropil)-N-metilamino]propil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroacridina, 34g.**



Aquesta reacció es va dur a terme usant KOH finament pulveritzat (85% de puresa, 1,19 g, 18,0 mmol), dissolució de **1** (2,00 g, 10,1 mmol) en DMSO (12 mL), tamís molecular de 4 Å (aproximadament 1,00 g), i dissolució de *N*-metilbis(3-cloropropil)amina, **36g** (1,52 g, 8,26 mmol) en DMSO (4 mL). Seguint el procediment general d'obtenció d'alquiltacrines, es va obtenir un oli groc fosc (3,09 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70 μm, 85 g, 3,8 cm Ø; #1-4, 400 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; #5-12, 400 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99:1; #13-16, 200 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2; #17-37, 800 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 98:2:0,05; #38-41, 200 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 96:4:0,1; #42-45, 200 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 95:5:0,1; #46-94, 2400 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 95:5:0,2), proporcionant **34g** (#49-75, 429 mg), una mescla **34g** / **40g** 97:3 (<sup>1</sup>H-RMN) (#76-79, 136 mg), i una mescla **34g** / **40g** 81:19 (#80-86, 286 mg) en forma d'oli groc-transparent (28% de rendiment total de **34g**).

$R_f = 0,50$  (gel de sílice, 10 cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH / NH<sub>4</sub>OH 25% 9:1:0,05).

**Mostra analítica de 34g·2HCl.**

En un matràs de 25 mL es va preparar una dissolució de **34g** (80 mg, 0,23 mmol) en MeOH (5 mL), es va tractar amb una dissolució d'HCl en MeOH (0,43 N, 3,7 mL) i



es va evaporar a sequedat. El sòlid obtingut (100 mg) es va cristal·litzar de MeOH/AcOEt 1:20 (4,2 mL), per donar, després d'assecar en les condicions estàndard, **34g**·2HCl·H<sub>2</sub>O·0,2AcOEt (40 mg, 38% de rendiment) en forma de sòlid beige.

Punt de fusió: 154-155 °C (MeOH / AcOEt 1:20).

IR (KBr) v: 3600-2500 (màxims a 3404, 3065, 2942, 2861 i 2718, <sup>+</sup>N-H, N-H i C-H st), 1631, 1588 i 1522 (C-C-ar i C-N-ar st), 1474, 1458, 1444, 1362, 1331, 1255, 1178, 757, 677 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,98 (senyal complex, 4 H, 2-H<sub>2</sub> i 3-H<sub>2</sub>), 2,20-2,38 (senyal complex, 4 H, 2'-H<sub>2</sub> i 2''-H<sub>2</sub>), 2,78 (m, 2 H, 1-H<sub>2</sub>), 2,91 (s, 3 H, N-CH<sub>3</sub>), 3,05 (m, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 3,26-3,40 (senyal complex, 4 H, 3'-H<sub>2</sub> i 1''-H<sub>2</sub>), 3,70 (t, *J* = 6,3 Hz, 2 H, 3''-H<sub>2</sub>), 4,09 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 7,64 (ddd, *J* = 8,4 Hz, *J*' = 6,9 Hz, *J*'' = 1,5 Hz, 1 H, 7-H), 7,80 (dd, *J* ≈ 8,4 Hz, *J*' = 1,5 Hz, 1 H, 5-H), 7,88 (ddd, *J* = 8,4 Hz, *J*' = 6,9 Hz, *J*'' = 1,2 Hz, 1 H, 6-H), 8,44 (d ample, *J* = 8,4 Hz, 1 H, 8-H).

<sup>13</sup>C-RMN (75,4 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 21,8 (CH<sub>2</sub>, C3), 23,0 (CH<sub>2</sub>, C2), 25,3 (CH<sub>2</sub>, C1), 26,5 (CH<sub>2</sub>, C2'), 28,2 (CH<sub>2</sub>, C2''), 29,4 (CH<sub>2</sub>, C4), 40,7 (CH<sub>3</sub>, N-CH<sub>3</sub>), 42,3 (CH<sub>2</sub>, C3''), 45,9 (CH<sub>2</sub>, C1'), 54,7 (CH<sub>2</sub>) i 55,1 (CH<sub>2</sub>) (C3' i C1''), 113,5 (C, C9a), 117,2 (C, C8a), 120,1 (CH, C5), 126,2 (CH, C7), 126,7 (CH, C8), 134,1 (CH, C6), 139,6 (C, C10a), 152,2 (C, C4a), 157,9 (C, C9).

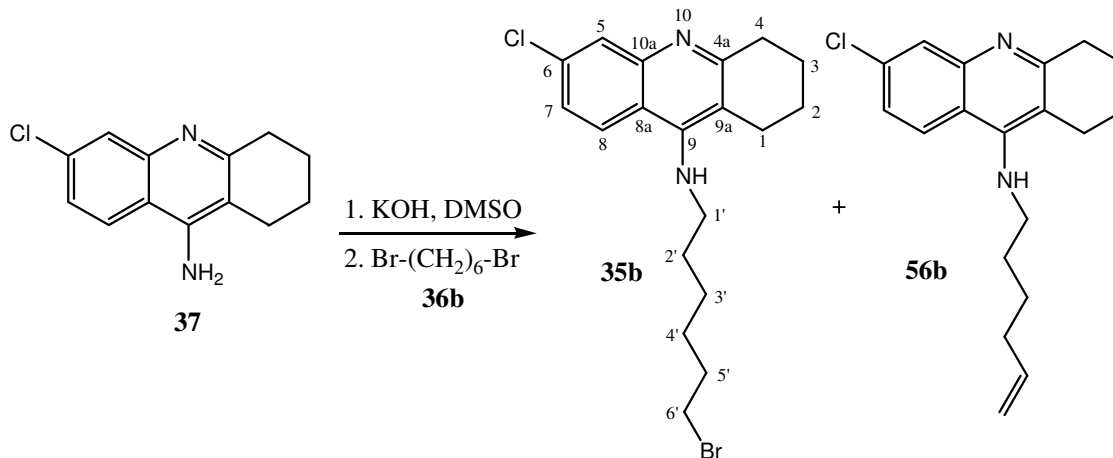
Anàlisi elemental:

Calculada per a C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>·2HCl·H<sub>2</sub>O·0,2AcOEt:

C 54,97% H 7,45% N 9,25% Cl 23,40%.

Trobada:

C 54,95% H 7,52% N 9,30% Cl 23,22%.

**Preparació de 9-(6-bromohexil)amino-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridina, 35b.**

Aquesta reacció es va dur a terme usant KOH finament pulveritzat (85% de puresa, 900 mg, 13,6 mmol), dissolució de **37** (2,00 g, 8,60 mmol) en DMSO (40 mL), tamís molecular de 4 Å (aproximadament 1,00 g), i 1,6-dibromohexà, **36b**, (2,57 g, 1,62 mL, 10,5 mmol). Seguint el procediment general d'obtenció d'alquiltacrines, es va obtenir un oli marronós (3,62 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 70-200 µm, 140 g, 5 cm Ø; #1-8, 500 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; #9-46, 2400 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5), proporcionant una mescla **35b** / **56b** 89:11 (<sup>1</sup>H-RMN) (#18-19, 439 mg), una mescla **35b** / **56b** 87:13 (#20-21, 365 mg) i una mescla **35b** / **56b** 88:12 (#22-27, 394 mg) en forma d'oli groc (31% de rendiment total de **35b**).

$R_f = 0,69$  (gel de sílice, 10 cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH / NH<sub>4</sub>OH 25% 9:1:0,05).

**Mostra analítica de 35b·HBr.**

En un matràs de 25 mL es va preparar una dissolució de la mescla **35b** / **56b** 84:16 (99 mg, 0,18 mmol) en MeOH (10 mL), es va tractar amb una dissolució aquosa d'HBr 48% (0,09 mL) i es va evaporar a sequedat. El sòlid obtingut (144 mg) es va cristal·litzar de MeOH/AcOEt 1:20 (4,2 mL), per donar, després d'assecar en les condicions estàndard, **35b**·HBr (19 mg, 22% de rendiment) en forma de sòlid groc.

Punt de fusió: 85-86 °C (MeOH/AcOEt 1:20).

IR (KBr)  $\nu$ : 3500-2500 (màxims a 3415, 3250, 3043, 2999, 2933, 2856 i 2790,  $^+N-H$ ,  $N-H$  i  $C-H$  st), 1628, 1571, 1522 i 1513 ( $C-C$ -ar i  $C-N$ -ar st), 1458, 1448, 1357, 1321, 1251, 1178, 1157, 1091, 948, 915, 882, 822, 758, 729  $cm^{-1}$ .

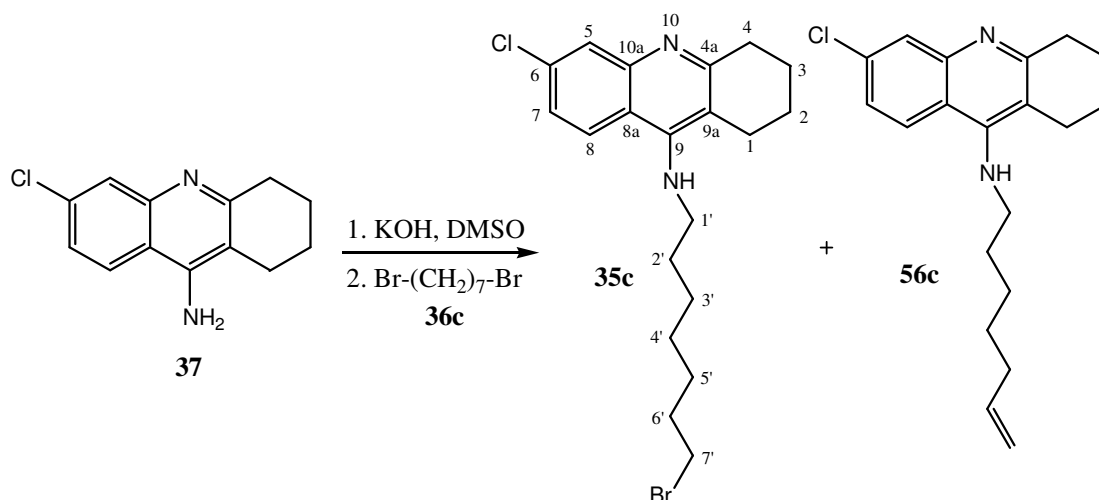
$^1H$ -RMN (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ : 1,42-1,54 (senyal complex, 4 H, 3'-H<sub>2</sub> i 4'-H<sub>2</sub>), 1,80-2,02 (senyal complex, 8 H, 2-H<sub>2</sub>, 3-H<sub>2</sub>, 2'-H<sub>2</sub> i 5'-H<sub>2</sub>), 2,69 (m, 2 H, 1-H<sub>2</sub>), 3,00 (m, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 3,44 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2 H, 6'-H<sub>2</sub>), 3,96 (tm,  $J = 7,2$  Hz, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 4,85 (s, NH i NH<sup>+</sup>), 7,56 (dd,  $J = 9,3$  Hz,  $J' = 2,4$  Hz, 1 H, 7-H), 7,78 (d,  $J \approx 2,4$  Hz, 1 H, 5-H), 8,39 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1 H, 8-H).

$^{13}C$ -RMN (75,4 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ : 21,8 (CH<sub>2</sub>, C3), 22,9 (CH<sub>2</sub>, C2), 24,8 (CH<sub>2</sub>, C1), 26,8 (CH<sub>2</sub>, C3'), 28,7 (CH<sub>2</sub>, C4'), 29,3 (CH<sub>2</sub>, C4), 31,1 (CH<sub>2</sub>) i 33,7 (CH<sub>2</sub>) (C2' i C6'), 34,3 (CH<sub>2</sub>, C5'), 49,1 (CH<sub>2</sub>, C1'), 113,3 (C) i 115,4 (C) (C8a i C9a), 119,0 (CH, C5), 126,7 (CH, C7), 128,7 (CH, C8), 140,0 (C, C6), 140,4 (C, C10a), 152,0 (C, C4a), 157,8 (C, C9).

Massa exacta:

Calculada per a  $C_{19}H_{24}ClBrN_2 [(M)^+]$ : 394,0811.

Trobada: 394,0810.

**Preparació de 9-(7-bromoheptil)amino-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridina, 35c.**

Aquesta reacció es va dur a terme usant KOH finament pulveritzat (85% de puresa, 907 mg, 13,7 mmol), dissolució de **37** (2,00 g, 8,60 mmol) en DMSO (31 mL), tamís molecular de 4 Å (aproximadament 1,00 g), i 1,7-dibromoheptà, **36c**, (2,75 g, 1,82 mL, 10,7 mmol). Seguint el procediment general d'obtenció d'alquiltacrines, es va obtenir un oli groc marronós (3,90 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70 µm, 195 g, 5 cm Ø; #1-7, 400 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; #8-16, 400 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99:1; #17-26, 600 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2; #27-35, 400 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 96:4; #36-60, 1700 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5), proporcionant una mescla **35c** / **56c** 96:4 (<sup>1</sup>H-RMN) (#36-40, 734 mg) i una mescla **35c** / **56c** 84:16 (#41-57, 1014 mg) en forma d'oli groc (44% de rendiment total de **35c**).

$R_f = 0,80$  (gel de sílice, 10 cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH / NH<sub>4</sub>OH 25% 9:1:0,05).

**Mostra analítica de 35c·HBr.**

En un matràs de 25 mL es va preparar una dissolució de la mescla **35c** / **56c** 96:4 (146 mg, 0,36 mmol) en MeOH (10 mL), es va tractar amb una dissolució aquosa d'HBr 48% (0,12 mL) i es va evaporar a sequedat. El sòlid obtingut (195 mg) es va cristal·litzar de MeOH/AcOEt 1:10 (2,2 mL), per donar, després d'assecar en les condicions estàndard, **35c**·HBr (63 mg, 36% de rendiment) en forma de sòlid taronja.

Punt de fusió: 78-79 °C (MeOH/AcOEt 1:10).

IR (KBr)  $\nu$ : 3500-2500 (màxims a 3404, 3248, 3043, 2930, 2856 i 2790, <sup>+</sup>N-H, N-H i C-H st), 1628, 1571 i 1522 (C-C-ar i C-N-ar st), 1458, 1449, 1356, 1320, 1252, 1178, 1091, 949, 918, 881, 820, 758, 727, 679  $\text{cm}^{-1}$ .

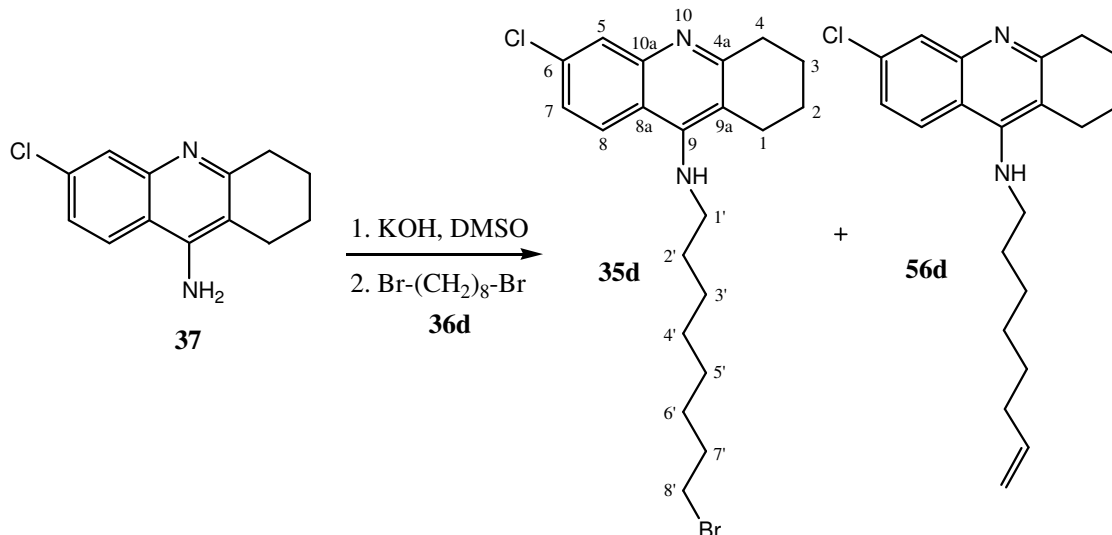
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1,24-1,52 (senyal complex, 6 H, 3'-H<sub>2</sub>, 4'-H<sub>2</sub> i 5'-H<sub>2</sub>), 1,64-2,04 (senyal complex, 8 H, 2-H<sub>2</sub>, 3-H<sub>2</sub>, 2'-H<sub>2</sub> i 6'-H<sub>2</sub>), 2,68 (m, 2 H, 1-H<sub>2</sub>), 3,00 (m, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 3,43 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2 H, 7'-H<sub>2</sub>), 3,95 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 4,85 (s, NH i NH<sup>+</sup>), 7,57 (dd,  $J = 9,3$  Hz,  $J' = 2,1$  Hz, 1 H, 7-H), 7,77 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1 H, 5-H), 8,39 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1 H, 8-H).

<sup>13</sup>C-RMN (75,4 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 21,8 (CH<sub>2</sub>, C3), 22,9 (CH<sub>2</sub>, C2), 24,8 (CH<sub>2</sub>, C1), 27,5 (CH<sub>2</sub>, C3'), 28,9 (CH<sub>2</sub>, C5'), 29,30 (CH<sub>2</sub>) i 29,34 (CH<sub>2</sub>) (C4 i C4'), 31,2 (CH<sub>2</sub>) i 33,8 (CH<sub>2</sub>) (C2' i C7'), 34,5 (CH<sub>2</sub>, C6'), 49,1 (CH<sub>2</sub>, C1'), 113,3 (C) i 115,3 (C) (C8a i C9a), 119,0 (CH, C5), 126,7 (CH, C7), 128,7 (CH, C8), 140,0 (C, C6), 140,3 (C, C10a), 152,0 (C, C4a), 157,7 (C, C9).

Massa exacta:

Calculada per a C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>ClBrN<sub>2</sub> [(M)<sup>+</sup>]: 408,0968.

Trobada: 408,0970.

**Preparació de 9-(8-bromooctil)amino-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridina, 35d.**

Aquesta reacció es va dur a terme usant KOH finament pulveritzat (85% de puresa, 767 mg, 11,6 mmol), dissolució de **37** (1,00 g, 4,30 mmol) en DMSO (20 mL), tamís molecular de 4 Å (aproximadament 1,00 g), i 1,8-dibromooctà, **36d**, (1,45 g, 0,98 mL, 5,32 mmol). Seguint el procediment general d'obtenció d'alquiltacrines, es va obtenir un oli groc marronós (1,74 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 70-200 µm, 100 g, 5 cm Ø; #1-31, 1500 mL, hexà/AcOEt 25:75), proporcionant una mescla **35d** / **56d** 91:9 (<sup>1</sup>H-RMN) (#7-8, 82 mg) i una mescla **35d** / **56d** 95:5 (#9-15, 509 mg) en forma d'oli groc (31% de rendiment total de **35d**).

$R_f = 0,37$  (gel de sílice, 10 cm, AcOEt / MeOH 4:1).

**Mostra analítica de 35d·HBr.**

En un matràs de 50 mL es va preparar una dissolució de la mescla **35d** / **56d** 90:10 (76 mg, 0,18 mmol) en MeOH (10 mL), es va tractar amb una dissolució aquosa d'HBr 48% (0,06 mL) i es va evaporar a sequedat. L'oli negre obtingut (101 mg) es va dissoldre en MeOH (10 mL), es va tractar amb carbó actiu i es va filtrar en calent, per donar, després d'assecar en les condicions estàndard, **35d**·HBr (16 mg, 18% de rendiment) en forma de sòlid groc.

Punt de fusió: 60-61 °C (MeOH).

IR (KBr)  $\nu$ : 3500-2500 (màxims a 3404, 3252, 3013, 2929, 2855 i 2790,  $^+N-H$ ,  $N-H$  i  $C-H$  st), 1629, 1572 i 1522 ( $C-C$ -ar i  $C-N$ -ar st), 1458, 1447, 1357, 1321, 1253, 1179, 1092, 948, 915, 882, 819, 759, 728, 680  $cm^{-1}$ .

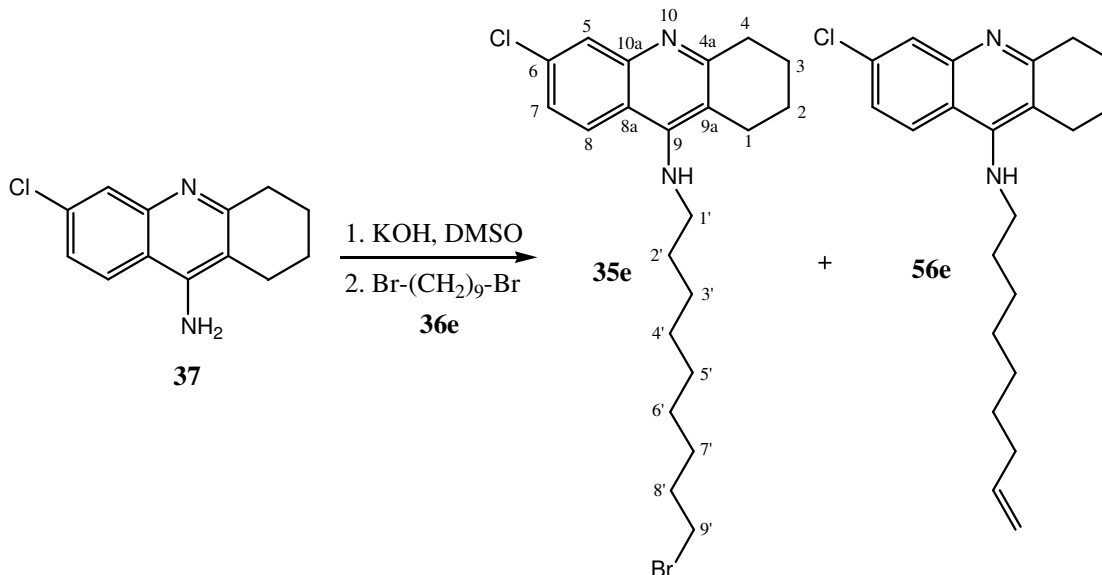
$^1H$ -RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ : 1,30-1,48 (senyal complex, 8 H, 3'-H<sub>2</sub>, 4'-H<sub>2</sub>, 5'-H<sub>2</sub> i 6'-H<sub>2</sub>), 1,72-1,88 (senyal complex, 4 H, 2'-H<sub>2</sub> i 7'-H<sub>2</sub>), 1,90-2,02 (senyal complex, 4 H, 2-H<sub>2</sub> i 3-H<sub>2</sub>), 2,68 (m, 2 H, 1-H<sub>2</sub>), 3,00 (m, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 3,43 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2 H, 8'-H<sub>2</sub>), 3,95 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 4,86 (s,  $NH$  i  $NH^+$ ), 7,56 (dd,  $J = 9,2$  Hz,  $J' = 2,0$  Hz, 1 H, 7-H), 7,78 (d,  $J \approx 2,0$  Hz, 1 H, 5-H), 8,39 (d,  $J \approx 9,2$  Hz, 1 H, 8-H).

$^{13}C$ -RMN (100,6 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ : 21,8 ( $CH_2$ , C3), 22,8 ( $CH_2$ , C2), 24,7 ( $CH_2$ , C1), 27,5 ( $CH_2$ , C3'), 28,9 ( $CH_2$ , C5'), 29,3 ( $CH_2$ , C4), 29,6 ( $CH_2$ ) i 30,0 ( $CH_2$ ) (C4' i C6'), 31,3 ( $CH_2$ ) i 33,8 ( $CH_2$ ) (C2' i C8'), 34,5 ( $CH_2$ , C7'), 49,2 ( $CH_2$ , C1'), 113,4 (C) i 115,4 (C) (C8a i C9a), 119,1 (CH, C5), 126,8 (CH, C7), 128,8 (CH, C8), 140,1 (C, C6), 140,5 (C, C10a), 152,1 (C, C4a), 157,9 (C, C9).

Massa exacta:

Calculada per a  $C_{21}H_{28}ClBrN_2 [(M)^+]$ : 422,1124.

Trobada: 422,1123.

**Preparació de 9-(9-bromononil)amino-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridina, 35e.**

Aquesta reacció es va dur a terme usant KOH finament pulveritzat (85% de puresa, 860 mg, 13,0 mmol), dissolució de **37** (1,91 g, 8,20 mmol) en DMSO (30 mL), tamís molecular de 4 Å (aproximadament 1,00 g), i 1,9-dibromononà, **36e**, (2,61 g, 1,80 mmol, 9,10 mmol). Seguint el procediment general d'obtenció d'alquiltacrines, es va obtenir un oli groc marronós (3,81 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 70-200 µm, 147 g, 5 cm Ø; #1-177, 5700 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99:1), proporcionant una mescla **35e** / **56e** 99:1 (<sup>1</sup>H-RMN) (#46-57, 305 mg), una mescla **35e** / **56e** 92:8 (#58-163, 555 mg) i una mescla **35e** / **56e** 99:1 (#129-163, 157 mg) en forma d'oli groc (27% de rendiment total de **35e**).

$R_f = 0,70$  (gel de sílice, 10 cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH / NH<sub>4</sub>OH 25% 9:1:0,05).

**Mostra analítica de 35e·HBr.**

En un matràs de 50 mL es va preparar una dissolució de **35e** / **56e** 99:1 (155 mg, 0,35 mmol) en MeOH (20 mL), es va tractar amb una dissolució aquosa d'HBr 45% (0,12 mL) i es va evaporar a sequedat. El sòlid obtingut (180 mg) es va cristal·litzar de MeOH/AcOEt 1:40 (4,1 mL), per donar, després d'assecar en les condicions estàndard, **35e**·0,9HBr (143 mg, 80% de rendiment) en forma de sòlid verd pàl·lid.



Punt de fusió: 136-137 °C (MeOH/AcOEt 1:40).

IR (KBr)  $\nu$ : 3500-2500 (màxims a 3258, 3119, 3047, 3007, 2925, 2854 i 2793, N-H,  $^+$ N-H i C-H st), 1628, 1602, 1582, 1567 i 1521 (C-C-ar i C-N-ar st), 1490, 1465, 1424, 1348, 1322, 1251, 1175, 1093, 951, 915, 890, 829, 808, 752  $\text{cm}^{-1}$ .

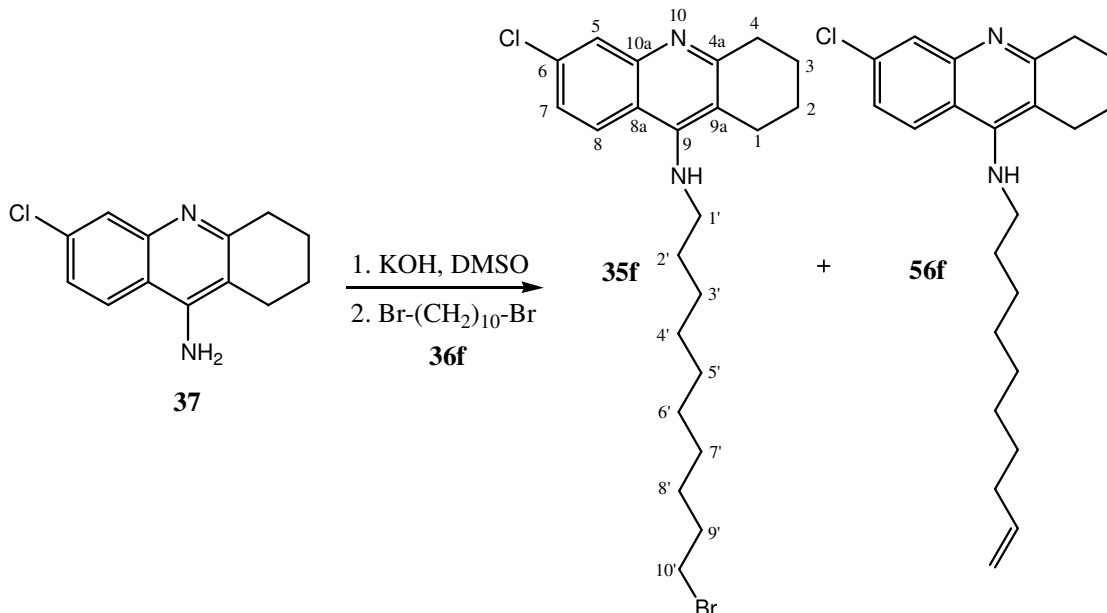
$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,25-1,44 (senyal complex, 10 H, 3'-H<sub>2</sub>, 4'-H<sub>2</sub>, 5'-H<sub>2</sub>, 6'-H<sub>2</sub> i 7'-H<sub>2</sub>), 1,80-1,84 (senyal complex, 4 H, 2'-H<sub>2</sub> i 8'-H<sub>2</sub>), 1,85-2,00 (senyal complex, 4 H, 2-H<sub>2</sub> i 3-H<sub>2</sub>), 2,68 (m, 2 H, 1-H<sub>2</sub>), 3,00 (m, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 3,43 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2 H, 9'-H<sub>2</sub>), 3,94 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 4,86 (s, NH i NH<sup>+</sup>), 7,56 (dd,  $J = 9,3$  Hz,  $J' = 2,1$  Hz, 1 H, 7-H), 7,76 (d,  $J \approx 2,1$  Hz, 1 H, 5-H), 8,39 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 21,8 (CH<sub>2</sub>, C3), 22,9 (CH<sub>2</sub>, C2), 24,8 (CH<sub>2</sub>, C1), 27,6 (CH<sub>2</sub>, C3'), 29,1 (CH<sub>2</sub>, C5'), 29,4 (CH<sub>2</sub>, C4), 29,6 (CH<sub>2</sub>), 30,1 (CH<sub>2</sub>) i 30,3 (CH<sub>2</sub>) (C4', C6' i C7'), 31,3 (CH<sub>2</sub>) i 33,9 (CH<sub>2</sub>) (C2' i C9'), 34,5 (CH<sub>2</sub>, C8'), 49,2 (CH<sub>2</sub>, C1'), 113,3 (C) i 115,4 (C) (C8a i C9a), 119,1 (CH, C5), 126,7 (CH, C7), 128,8 (CH, C8), 140,0 (C, C6), 140,4 (C, C10a), 152,0 (C, C4a), 157,7 (C, C9).

Anàlisi elemental:

Calculada per a  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{ClBrN}_2 \cdot 0,9\text{HBr}$ : C 51,74% H 6,10% N 5,49%.

Trobada: C 51,81% H 6,46% N 5,46%.

**Preparació de 9-(10-bromodecil)amino-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridina, 35f.**

Aquesta reacció es va dur a terme usant KOH finament pulveritzat (85% de puresa, 907 mg, 13,7 mmol), dissolució de **37** (2,00 g, 8,60 mmol) en DMSO (30 mL), tamís molecular de 4 Å (aproximadament 1,00 g), i 1,10-dibromodecà, **36f**, (3,20 g, 2,40 mL, 10,7 mmol). Seguint el procediment general d'obtenció d'alquiltacrines, es va obtenir un oli groc marronós (4,76 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70 µm, 190 g, 5 cm Ø; #1-3, 600 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; #4-8, 400 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99:1; #9-16, 600 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2; #17-27, 800 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 96:4; #28-68, 1800 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5), proporcionant una mescla **35f** / **56f** 79:21 (<sup>1</sup>H-RMN) (#24-26, 451 mg), una mescla **35f** / **56f** 95:5 (#27-28, 260 mg) i una mescla **35f** / **56f** 96:4 (#29-45, 561 mg) en forma d'oli groc (29% de rendiment total de **35f**).

$R_f = 0,79$  (gel de sílice, 10 cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH / NH<sub>4</sub>OH 25% 9:1:0,05).

**Mostra analítica de 35f·HBr.**

En un matràs de 25 mL es va preparar una dissolució de **35f** / **56f** 96:4 (44 mg, 0,10 mmol) en MeOH (5 mL), es va tractar amb una dissolució aquosa d'HBr 45%

(0,03 mL) i es va evaporar a sequedat. El sòlid obtingut (55 mg) es va cristal·litzar de CH<sub>3</sub>CN (2 mL), per donar, després d'assecar en les condicions estàndard, **35f**·HBr·0,75H<sub>2</sub>O (20 mg, 37% de rendiment) en forma de sòlid groc.

Punt de fusió: 129-130 °C (CH<sub>3</sub>CN).

IR (KBr)  $\nu$ : 3500-2500 (màxims a 3252, 3125, 3045, 3012, 2924, 2852 i 2795, N-H, <sup>+</sup>N-H i C-H st), 1629, 1586, 1569 i 1523 (C-C-ar i C-N-ar st), 1466, 1431, 1354, 1320, 1252, 1180, 1094, 947, 918, 879, 816, 760 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1,28-1,48 (senyal complex, 12 H, 3'-H<sub>2</sub>, 4'-H<sub>2</sub>, 5'-H<sub>2</sub>, 6'-H<sub>2</sub>, 7'-H<sub>2</sub> i 8'-H<sub>2</sub>), 1,78-1,88 (senyal complex, 4 H, 2'-H<sub>2</sub> i 9'-H<sub>2</sub>), 1,92-2,00 (senyal complex, 4 H, 2-H<sub>2</sub> i 3-H<sub>2</sub>), 2,68 (t,  $J = 5,2$  Hz, 2 H, 1-H<sub>2</sub>), 3,00 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 3,43 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2 H, 10'-H<sub>2</sub>), 3,95 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 4,85 (s, NH i NH<sup>+</sup>), 7,57 (dd,  $J = 9,2$  Hz,  $J' = 2,0$  Hz, 1 H, 7-H), 7,77 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H, 5-H), 8,39 (d,  $J \approx 9,2$  Hz, 1 H, 8-H).

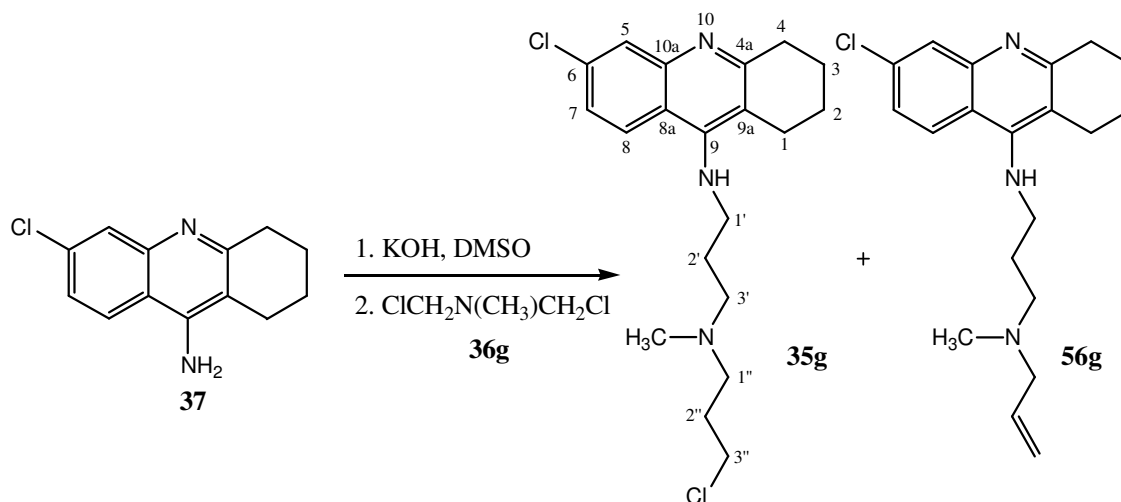
<sup>13</sup>C-RMN (100,6 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 21,8 (CH<sub>2</sub>, C3), 22,9 (CH<sub>2</sub>, C2), 24,7 (CH<sub>2</sub>, C1), 27,6 (CH<sub>2</sub>, C3'), 29,1 (CH<sub>2</sub>, C5'), 29,3 (CH<sub>2</sub>, C4), 29,7 (CH<sub>2</sub>), 30,2 (CH<sub>2</sub>) i 30,4 (2 CH<sub>2</sub>) (C4', C6', C7' i C8'), 31,3 (CH<sub>2</sub>) i 33,9 (CH<sub>2</sub>) (C2' i C10'), 34,5 (CH<sub>2</sub>, C9'), 49,2 (CH<sub>2</sub>, C1'), 113,4 (C) i 115,5 (C) (C8a i C9a), 119,1 (CH, C5), 126,8 (CH, C7), 128,8 (CH, C8), 140,2 (C, C6), 140,6 (C, C10a), 152,1 (C, C4a), 157,9 (C, C9).

Anàlisi elemental:

Calculada per a C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>ClBrN<sub>2</sub>·HBr·0,75H<sub>2</sub>O: C 50,57% H 6,37% N 5,13%.

Trobada: C 50,44% H 6,44% N 4,98%.

**Preparació de 6-cloro-9-{{3-[N-(3-cloropropil)-N-metilamino]propil}amino}-1,2,3,4-tetrahidroacridina, 35g.**



Aquesta reacció es va dur a terme usant KOH finament pulveritzat (85% de puresa, 907 mg, 13,7 mmol), dissolució de **37** (2,00 g, 8,60 mmol) en DMSO (29 mL), tamís molecular de 4 Å (aproximadament 1,00 g), i una dissolució de *N*-metil-bis(3-cloropropil)amina, **36g** (1,53 g, 8,31 mmol) en DMSO (1,5 mL). Seguint el procediment general d'obtenció d'alquiltacrina, es va obtenir un oli marró (3,08 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70 μm, 83 g, 3,8 cm Ø; #1-5, 400 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; #6-9, 200 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99:1; #10-137, 6000 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2; #138-158, 1000 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 96:4), proporcionant **35g** (#39-90, 548 mg) i una mescla **35g** / **56g** 50:50 (<sup>1</sup>H-RMN) (#120-148, 196 mg), en forma d'oli groc (20% de rendiment total de **35g**).

$R_f = 0,64$  (gel de sílice, 10 cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH / NH<sub>4</sub>OH 25% 9:1:0,05).

**Mostra analítica de 35g·2HCl.**

En un matràs de 25 mL es va preparar una dissolució de **35g** (92 mg, 0,24 mmol) en MeOH (10 mL), es va tractar amb una dissolució d'HCl en MeOH (0,43 N, 3,8 mL) i es va evaporar a sequedat. El sòlid obtingut (114 mg) es va rentar amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en calent

(10 mL), per donar, després d'assecar en les condicions estàndard, **35g·2HCl** (40 mg, 37% de rendiment) en forma de sòlid beige.

Punt de fusió: 181-182 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IR (KBr)  $\nu$ : 3600-2500 (màxims a 3410, 3255, 3126, 3051, 2945, 2868, 2793 i 2707, <sup>+</sup>N-H, N-H i C-H st), 1630, 1585 i 1513 (C-C-ar i C-N-ar st), 1458, 1359, 1322, 1252, 1177, 1092, 951, 919, 881, 815, 758, 726, 678 cm<sup>-1</sup>.

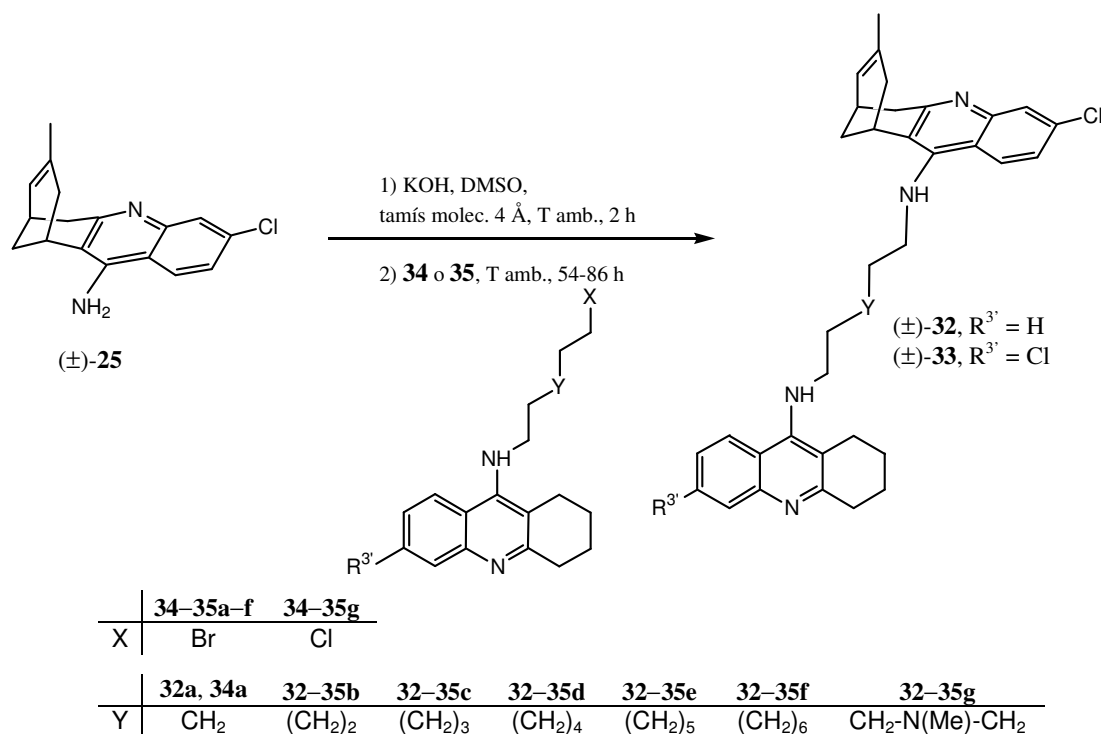
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1,97 (senyal complex, 4 H, 2-H<sub>2</sub> i 3-H<sub>2</sub>), 2,20-2,40 (senyal complex, 4 H, 2'-H<sub>2</sub> i 2''-H<sub>2</sub>), 2,76 (m, 2 H, 1-H<sub>2</sub>), 2,93 (s, 3 H, N-CH<sub>3</sub>), 3,04 (m, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 3,22-3,48 (senyal complex, 4 H, 3'-H<sub>2</sub> i 1''-H<sub>2</sub>), 3,72 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2 H, 3''-H<sub>2</sub>), 4,09 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 4,88 (s, NH i NH<sup>+</sup>), 7,59 (dd,  $J = 9,3$  Hz,  $J' = 2,1$  Hz, 1 H, 7-H), 7,82 (d,  $J \approx 2,1$  Hz, 1 H, 5-H), 8,44 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1 H, 8-H).

<sup>13</sup>C-RMN (75,4 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 21,7 (CH<sub>2</sub>, C3), 22,9 (CH<sub>2</sub>, C2), 25,2 (CH<sub>2</sub>, C1), 26,3 (CH<sub>2</sub>, C2'), 28,2 (CH<sub>2</sub>, C2''), 29,5 (CH<sub>2</sub>, C4), 40,7 (CH<sub>3</sub>, N-CH<sub>3</sub>), 42,3 (CH<sub>2</sub>, C3''), 45,9 (CH<sub>2</sub>, C1'), 54,6 (CH<sub>2</sub>) i 55,1 (CH<sub>2</sub>) (C3' i C1''), 113,9 (C) i 115,6 (C) (C8a i C9a), 119,1 (CH, C5), 127,1 (CH, C7), 128,6 (CH, C8), 140,0 (C, C6), 140,2 (C, C10a), 152,6 (C, C4a), 157,7 (C, C9).

Massa exacta:

Calculada per a C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub> [(M)<sup>+</sup>]: 379,1582.

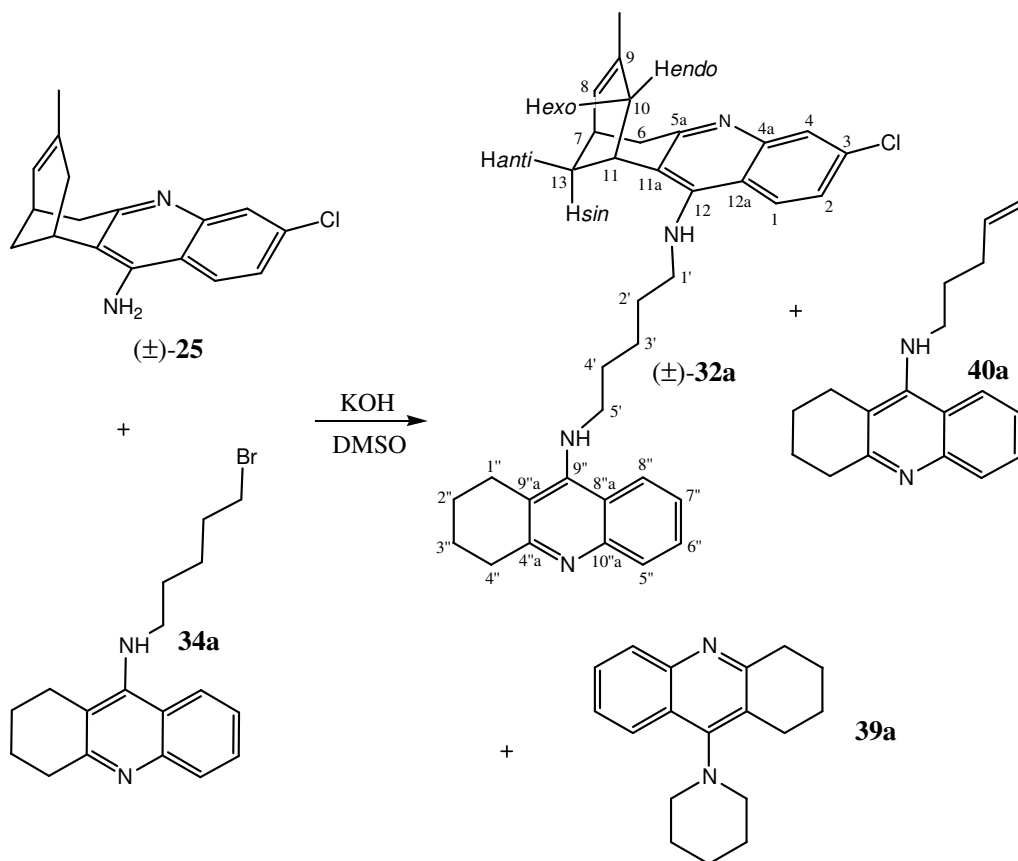
Trobada: 379,1589.

**Procediment general per a l'obtenció dels HHTs ( $\pm$ )-32 i ( $\pm$ )-33.**

En un matràs de dues boques equipat amb atmosfera inerta i agitació magnètica, es va col·locar KOH finament pulveritzat (2,6 mmol), es va addicionar una dissolució de ( $\pm$ )-huprina Y, ( $\pm$ )-**25**, (1,0 mmol) en DMSO (4,5 mL) (prèviament preparada per escalfament a 70 °C en un bany d'aigua), i tamís molecular de 4 Å (aproximadament 400 mg), i la barreja es va agitar vigorosament a temperatura ambient durant 2 h. Sobre la barreja resultant es va addicionar una solució d'alquiltacrina **34** o **35** (1,2 mmol) en DMSO (1,5 mL), i la mescla de reacció es va agitar vigorosament a temperatura ambient durant 54–86 h. Posteriorment, la mescla resultant es va diluir amb H<sub>2</sub>O (20 mL), i es va extreure amb AcOEt (4 × 10 mL). Els extractes orgànics reunits es van rentar amb H<sub>2</sub>O (3 × 10 mL), es van assecar amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda per donar un oli marronós, que es va sotmetre a cromatografia en columna per a donar els HHTs ( $\pm$ )-**32** i ( $\pm$ )-**33**.

Amb la finalitat de caracteritzar-los, els HHTs ( $\pm$ )-**32** i ( $\pm$ )-**33** es van transformar en els corresponents di- o trihidroclorurs per tractament amb una dissolució d'HCl 0,48 N en MeOH (6–9 equiv.), seguit d'evaporació, cristallització mitjançant barreges de MeOH / AcOEt, i assecat a 80 °C / 1 Torr durant 2 dies.

**Preparació de 3-cloro-6,7,10,11-tetrahidro-9-metil-12-{5-[(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)amino]pentil}amino-7,11-metanocicloocta[b]quinolina, (±)-**32a**.**



Aquesta reacció es va dur a terme usant KOH finament pulveritzat (85% de puresa, 154 mg, 2,33 mmol), dissolució de **(±)-25** (369 mg, 1,30 mmol) en DMSO (5 mL), tamís molecular de 4 Å (aproximadament 200 mg), i una dissolució de **34a** (80% de puresa (<sup>1</sup>H-RMN), 564 mg, 1,30 mmol) en DMSO (2,50 mL), amb un temps de reacció de 64 h. Seguint el procediment general d'obtenció d'HHTs, es va obtenir un oli escumós groc marronós (750 mg), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70 μm, 75 g, 3,5 cm Ø; #1-5, 400 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; #6-52, 3600 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2; #53-105, 4000 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5; #106-113, 600 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 95:5:0,2; #114-120, 600 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 95:5:0,3; #121-152, 2200 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 90:10:0,3), proporcionant el subproducte de ciclació intramolecular **39a** (#11-35, 247 mg, 71% de rendiment), huprina no reaccionada **(±)-25** (#45-134, 317 mg), i una mescla **(±)-25** / **(±)-32a** / **40a** (#135-152, 128 mg). Aquesta última mescla es va tornar a sotmetre a cromatografia en

columna (gel de sílice de 35-70  $\mu\text{m}$ , 8 g, 1,5 cm  $\varnothing$ ; #1-2, 100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; #3-6, 150 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98:2; #7-9, 100 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5; #10-20, 400 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  25% 95:5:0,2) proporcionant una mescla ( $\pm$ )-**32a** / **40a** 83:17 ( $^1\text{H}$ -RMN) (#14, 11 mg), i l'heterodímer ( $\pm$ )-**32a** (#15-16, 38 mg) en forma d'oli groc (7% de rendiment total de ( $\pm$ )-**32a**).

$R_f = 0,49$  (gel de sílice, 10 cm,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} / \text{NH}_4\text{OH}$  25% 9:1:0,05).

### Mostra analítica de ( $\pm$ )-**32a**·2HCl.

En un matràs de 25 mL es va preparar una dissolució de ( $\pm$ )-**32a** (30 mg, 0,05 mmol) en MeOH (10 mL), es va tractar amb una dissolució d'HCl en MeOH (0,43 N, 0,76 mL) i es va evaporar a sequedat. El sòlid obtingut (36 mg) es va rentar amb *n*-pentà en calent (2 mL), per donar, després d'assecar en les condicions estàndard, ( $\pm$ )-**32a**·2HCl·3,3H<sub>2</sub>O (33 mg, 97% de rendiment) en forma de sòlid groc pàlid.

Punt de fusió: 209-210 °C (*n*-pentà).

IR (KBr)  $\nu$ : 3600-2500 (màxims a 3418, 3262, 3054, 3010, 2930, 2856 i 2791,  $^+\text{N-H}$ ,  $\text{N-H}$  i  $\text{C-H}$  st), 1630, 1582 i 1521 ( $\text{C-C-ar}$  i  $\text{C-N-ar}$  st), 1456, 1414, 1357, 1327, 1252, 1180, 1091, 883, 834, 762  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,56 (s, 3 H, 9- $\text{CH}_3$ ), parcialment solapat 1,59 (tt,  $J = J' = 7,2$  Hz, 2 H, 3'- $\text{H}_2$ ), 1,88-2,00 (senyal complex, 10 H, 10- $\text{H}_{\text{endo}}$ , 13- $\text{H}_{\text{sin}}$ , 2'- $\text{H}_2$ , 4'- $\text{H}_2$ , 2''- $\text{H}_2$  i 3''- $\text{H}_2$ ), 2,07 (d ample,  $J = 12,0$  Hz, 1 H, 13- $\text{H}_{\text{anti}}$ ), 2,55 (dm,  $J \approx 14,0$  Hz, 1 H, 10- $\text{H}_{\text{exo}}$ ), 2,71 (m, 2 H, 1''- $\text{H}_2$ ), 2,76 (m, 1 H, 7-H), 2,87 (d,  $J = 17,6$  Hz, 1 H, 6- $\text{H}_{\text{endo}}$ ), 3,02 (m, 2 H, 4''- $\text{H}_2$ ), 3,19 (dd,  $J = 17,6$  Hz,  $J' = 5,4$  Hz, 1 H, 6- $\text{H}_{\text{exo}}$ ), 3,47 (m, 1 H, 11-H), 4,00 (senyal complex, 4 H, 1'- $\text{H}_2$  i 5'- $\text{H}_2$ ), 4,88 (s, NH,  $\text{NH}^+$  i  $\text{H}_2\text{O}$ ), 5,58 (d ample,  $J = 5,2$  Hz, 1 H, 8-H), 7,50 (dd,  $J = 8,8$  Hz,  $J' = 1,2$  Hz, 1 H, 2-H), 7,56 (dd,  $J = 7,6$  Hz,  $J' = 7,2$  Hz, 1 H, 7''-H), 7,77 (d,  $J \approx 1,2$  Hz, 1 H, 4-H), parcialment solapat 7,78 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H, 5''-H), 7,84 (dd,  $J = 8,0$  Hz,  $J' = 7,2$  Hz, 1 H, 6''-H), 8,37-8,40 (senyal complex, 2 H, 1-H i 8''-H).



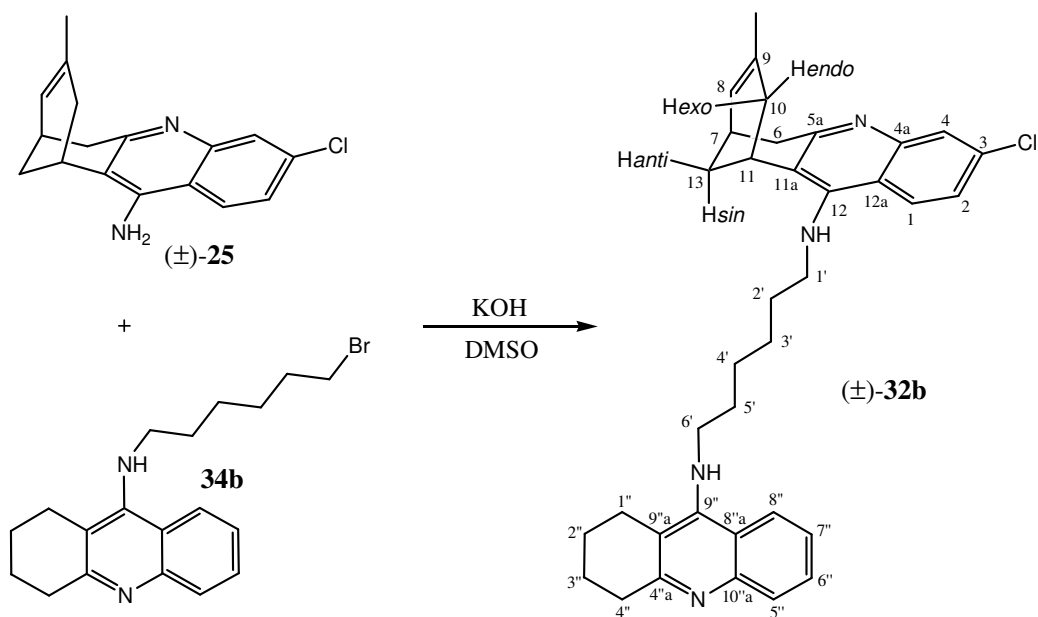
$^{13}\text{C}$ -RMN (100,6 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 21,8 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}3''$ ), 23,0 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}2''$ ), 23,5 ( $\text{CH}_3$ , 9- $\text{CH}_3$ ), 24,98 ( $\text{CH}_2$ ) i 25,04 ( $\text{CH}_2$ ) ( $\text{C}1''$  i  $\text{C}3'$ ), 27,3 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}11$ ), 27,8 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}7$ ), 29,31 ( $\text{CH}_2$ ) i 29,34 ( $\text{CH}_2$ ) ( $\text{C}13$  i  $\text{C}4''$ ), 30,9 ( $\text{CH}_2$ ) i 31,1 ( $\text{CH}_2$ ) ( $\text{C}2'$  i  $\text{C}4'$ ), 36,1 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}10$ ), 36,2 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}6$ ), 48,6 ( $\text{CH}_2$ ) i 49,2 ( $\text{CH}_2$ ) ( $\text{C}1'$  i  $\text{C}5'$ ), 112,9 (C), 115,6 (C), 117,0 (C), i 117,7 (C) ( $\text{C}11\text{a}$ ,  $\text{C}12\text{a}$ ,  $\text{C}8''\text{a}$ , i  $\text{C}9''\text{a}$ ), 119,1 ( $\text{CH}$ ) i 120,1 ( $\text{CH}$ ) ( $\text{C}4$  i  $\text{C}5''$ ), 125,2 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}8$ ), 126,4 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}7''$ ), 126,5 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}8''$ ), 126,7 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}2$ ), 129,4 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}1$ ), 134,1 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C}6''$ ), 134,5 (C,  $\text{C}9$ ), 139,7 (C), 140,2 (C) i 140,9 (C) ( $\text{C}3$ ,  $\text{C}4\text{a}$  i  $\text{C}10''\text{a}$ ), 151,3 (C) i 151,8 (C) ( $\text{C}5\text{a}$  i  $\text{C}4''\text{a}$ ), 156,8 (C) i 157,9 (C) ( $\text{C}12$  i  $\text{C}9''$ ).

Anàlisi elemental:

Calculada per a  $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{ClN}_4 \cdot 2\text{HCl} \cdot 3,3\text{H}_2\text{O}$ : C 61,50% H 7,02% N 8,20%.

Trobada: C 61,44% H 6,72% N 7,95%.

**Preparació de 3-cloro-6,7,10,11-tetrahidro-9-metil-12-{6-[(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)amino]hexil}amino-7,11-metanocicloocta[b]quinolina, (±)-**32b**.**



Aquesta reacció es va dur a terme usant KOH finament pulveritzat (85% de puresa, 275 mg, 4,17 mmol), dissolució de (±)-**25** (461 mg, 1,62 mmol) en DMSO (7 mL), tamís molecular de 4 Å (aproximadament 500 mg), i una dissolució de **34b** (700 mg, 1,94 mmol) en DMSO (2,50 mL), amb un temps de reacció de 64 h. Seguint el procediment general d'obtenció d'HHTs, es va obtenir un oli escumós groc marronós (784 mg), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70 µm, 55 g, 3,5 cm Ø; #1-6, 300 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; #7-173, 8700 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5), proporcionant l'heterodímer (±)-**32b** (#68-142, 214 mg, 23% de rendiment) en forma d'oli groc.

$R_f = 0,41$  (gel de sílice, 10 cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH / NH<sub>4</sub>OH 25% 9:1:0,05).

**Mostra analítica de (±)-**32b**·2HCl.**

En un matràs de 25 mL es va preparar una dissolució de (±)-**32b** (134 mg, 0,24 mmol) en MeOH (10 mL), es va tractar amb una dissolució d'HCl en MeOH (0,48 N,

3,0 mL) i es va evaporar a sequedat. El sòlid obtingut (140 mg) es va cristal·litzar de MeOH/AcOEt 1:23 (12 mL), per donar, després d'assecar en les condicions estàndard, ( $\pm$ )-**32b**·2,1HCl·3,5H<sub>2</sub>O (90 mg, 53% de rendiment) en forma de sòlid groc pàl·lid.

Punt de fusió: 252-253 °C (MeOH/AcOEt 1:23).

IR (KBr)  $\nu$ : 3600-2500 (màxims a 3421, 3249, 3060, 2930 i 2860, N-H<sup>+</sup>, N-H i C-H st), 1630, 1582 i 1522 (C-C-ar i C-N-ar st), 1458, 1413, 1358, 1328, 1251, 1180, 1090, 1043, 930, 874, 828, 762 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1,53 (senyal complex, 4 H, 3'-H<sub>2</sub> i 4'-H<sub>2</sub>), 1,56 (s, 3 H, 9-CH<sub>3</sub>), 1,84-2,00 (senyal complex, 10 H, 10-H<sub>endo</sub>, 13-H<sub>sin</sub>, 2'-H<sub>2</sub>, 5'-H<sub>2</sub>, 2''-H<sub>2</sub> i 3''-H<sub>2</sub>), 2,07 (d ample,  $J = 10,8$  Hz, 1 H, 13-H<sub>anti</sub>), 2,55 (d ample,  $J = 16,8$  Hz, 1 H, 10-H<sub>exo</sub>), 2,71 (m, 2 H, 1''-H<sub>2</sub>), 2,76 (m, 1 H, 7-H), 2,88 (d,  $J = 17,6$  Hz, 1 H, 6-H<sub>endo</sub>), 3,02 (m, 2 H, 4''-H<sub>2</sub>), 3,20 (dd,  $J = 17,6$  Hz,  $J' = 4,8$  Hz, 1 H, 6-H<sub>exo</sub>), 3,47 (m, 1 H, 11-H), 3,98 (senyal complex, 4 H, 1'-H<sub>2</sub> i 6'-H<sub>2</sub>), 4,85 (s, NH, NH<sup>+</sup> i H<sub>2</sub>O), 5,58 (d ample,  $J = 4,0$  Hz, 1 H, 8-H), 7,52 (d ample,  $J = 8,8$  Hz, 1 H, 2-H), 7,56 (dd,  $J = J' = 7,6$  Hz, 1 H, 7''-H), 7,77 (s ample, 1 H, 4-H), parcialment solapat 7,78 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1 H, 5''-H), 7,84 (m, 1 H, 6''-H), 8,36-8,42 (senyal complex, 2 H, 1-H i 8''-H).

<sup>13</sup>C-RMN (100,6 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 21,8 (CH<sub>2</sub>, C3''), 23,0 (CH<sub>2</sub>, C2''), 23,5 (CH<sub>3</sub>, 9-CH<sub>3</sub>), 25,0 (CH<sub>2</sub>, C1''), 27,3 (CH, C11), 27,4 (CH<sub>2</sub>) i 27,5 (CH<sub>2</sub>) (C3' i C4'), 27,8 (CH, C7), 29,3 (2 CH<sub>2</sub>, C13 i C4''), 31,2 (CH<sub>2</sub>) i 31,5 (CH<sub>2</sub>) (C2' i C5'), 36,1 (CH<sub>2</sub>, C10), 36,2 (CH<sub>2</sub>, C6), 48,6 (CH<sub>2</sub>) i 49,5 (CH<sub>2</sub>) (C1' i C6'), 112,9 (C), 115,6 (C), 117,0 (C), i 117,6 (C) (C11a, C12a, C8''a, i C9''a), 119,1 (CH) i 120,1 (CH) (C4 i C5''), 125,2 (CH, C8), 126,4 (CH, C7''), 126,5 (CH, C8''), 126,7 (CH, C2), 129,5 (CH, C1), 134,1 (CH, C6''), 134,5 (C, C9), 139,7 (C), 140,2 (C) i 140,9 (C) (C3, C4a i C10''a), 151,2 (C) i 151,7 (C) (C5a i C4''a), 156,8 (C) i 157,9 (C) (C12 i C9'').

Anàlisi elemental:

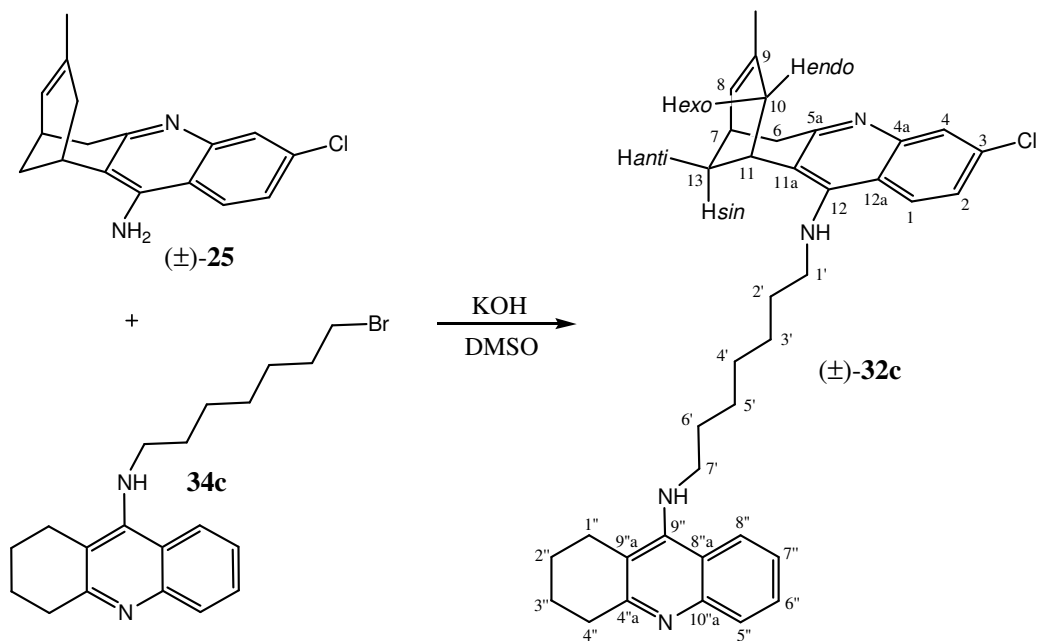
Calculada per a C<sub>36</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>4</sub>·2,1HCl·3,5H<sub>2</sub>O:

C 61,35% H 7,16% N 7,95% Cl 15,59%.

Trobada:

C 61,47% H 7,16% N 7,68% Cl 15,68%.

**Preparació de 3-cloro-6,7,10,11-tetrahidro-9-metil-12-{7-[(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)amino]heptil}amino-7,11-metanocicloocta[b]quinolina, (±)-**32c**.**



Aquesta reacció es va dur a terme usant KOH finament pulveritzat (85% de puresa, 255 mg, 3,86 mmol), dissolució de (±)-**25** (395 mg, 1,39 mmol) en DMSO (5,50 mL), tamís molecular de 4 Å (aproximadament 500 mg), i una dissolució de **34c** (97% de puresa ( $^1\text{H-RMN}$ ), 584 mg, 1,51 mmol) en DMSO (1,20 mL), amb un temps de reacció de 62 h. Seguint el procediment general d'obtenció d'HHTs, es va obtenir un oli escumós beige (746 mg), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70  $\mu\text{m}$ , 75 g, 3,5 cm  $\varnothing$ ; #1-4, 400 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; #5-166, 9240 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  10:0,5; #167-183, 800 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  94:6; #184-187, 400 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  92:8; #188-205, 600 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  90:10), proporcionant l'heterodímer (±)-**32c** (#60-204, 353 mg, 44% de rendiment) en forma d'oli escumós groc-transparent.

$R_f = 0,48$  (gel de sílice, 10 cm,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} / \text{NH}_4\text{OH}$  25% 9:1:0,05).

**Mostra analítica de (±)-32c·2HCl.**

En un matràs de 25 mL es va preparar una dissolució de (±)-**32c** (217 mg, 0,38 mmol) en MeOH (10 mL), es va tractar amb una dissolució d'HCl en MeOH (0,48 N, 5 mL) i es va evaporar a sequedat. El sòlid obtingut (237 mg) es va cristal·litzar de MeOH/AcOEt 2:7 (8 mL), per donar, després d'assecar en les condicions estàndard, (±)-**32c**·2HCl·3,2H<sub>2</sub>O·0,1AcOEt (70 mg, 26% de rendiment) en forma de sòlid beige.

Punt de fusió: 239-240 °C (MeOH/AcOEt 2:7).

IR (KBr) v: 3500-2500 (màxims a 3420, 3258, 3113, 3057, 2930 i 2855, N-H<sup>+</sup>, N-H i C-H st), 1629, 1583 i 1522 (C-C-ar i C-N-ar st), 1458, 1416, 1362, 1326, 1248, 1175, 1092, 924, 879, 823, 762 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,47 (senyal complex, 6 H, 3'-H<sub>2</sub>, 4'-H<sub>2</sub> i 5'-H<sub>2</sub>), 1,57 (s, 3 H, 9-CH<sub>3</sub>), 1,80-2,00 (senyal complex, 10 H, 10-H<sub>endo</sub>, 13-H<sub>sin</sub>, 2'-H<sub>2</sub>, 6'-H<sub>2</sub>, 2''-H<sub>2</sub> i 3''-H<sub>2</sub>), 2,07 (dm, *J* = 12,4 Hz, 1 H, 13-H<sub>anti</sub>), 2,55 (dd ample, *J* = 17,6 Hz, *J'* = 3,6 Hz, 1 H, 10-H<sub>exo</sub>), 2,70 (m, 2 H, 1''-H<sub>2</sub>), 2,77 (m, 1 H, 7-H), 2,87 (d, *J* ≈ 17,6 Hz, 1 H, 6-H<sub>endo</sub>), 3,02 (m, 2 H, 4''-H<sub>2</sub>), 3,20 (dd, *J* = 17,6 Hz, *J'* = 5,6 Hz, 1 H, 6-H<sub>exo</sub>), 3,46 (m, 1 H, 11-H), 3,96 (t, *J* = 8,0 Hz, 2 H) i 3,98 (t, *J* = 8 Hz, 2 H) (1'-H<sub>2</sub> i 7'-H<sub>2</sub>), 4,85 (s, NH, NH<sup>+</sup> i H<sub>2</sub>O), 5,58 (d ample, *J* = 4,8 Hz, 1 H, 8-H), 7,53 (dd, *J* = 9,2 Hz, *J'* = 2,0, 1 H, 2-H), 7,56 (dd ample, *J* ≈ *J'* ≈ 7,6 Hz, 1 H, 7''-H), 7,77 (s ample, 1 H, 4-H), 7,78 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H, 5''-H), 7,83 (dd, *J* = *J'* = 7,6 Hz, 1 H, 6''-H), 8,36-8,40 (senyal complex, 2 H, 1-H i 8''-H).

<sup>13</sup>C-RMN (100,6 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 21,8 (CH<sub>2</sub>, C3''), 23,0 (CH<sub>2</sub>, C2''), 23,5 (CH<sub>3</sub>, 9-CH<sub>3</sub>), 24,9 (CH<sub>2</sub>, C1''), 27,3 (CH, C11), 27,6 (CH<sub>2</sub>) i 27,7 (CH<sub>2</sub>) (C3' i C5'), 27,9 (CH, C7), 29,3 (2 CH<sub>2</sub>, C13 i C4''), 29,9 (CH<sub>2</sub>, C4'), 31,2 (CH<sub>2</sub>) i 31,5 (CH<sub>2</sub>) (C2' i C6'), 36,06 (CH<sub>2</sub>) i 36,13 (CH<sub>2</sub>) (C6 i C10), 49,1 (CH<sub>2</sub>) i 49,6 (CH<sub>2</sub>) (C1' i C7'), 112,8 (C), 115,6 (C), 117,0 (C), i 117,6 (C) (C11a, C12a, C8''a, i C9''a), 119,2 (CH) i 120,1 (CH) (C4 i C5''), 125,2 (CH, C8), 126,3 (CH, C7''), 126,5 (CH, C8''), 126,6 (CH, C2), 129,5 (CH, C1), 134,1 (CH, C6''), 134,5 (C, C9), 139,8 (C), 140,2 (C) i 141,0 (C) (C3, C4a i C10''a), 151,3 (C) i 151,7 (C) (C5a i C4''a), 156,8 (C) i 157,9 (C) (C12 i C9'').

Anàlisi elemental:

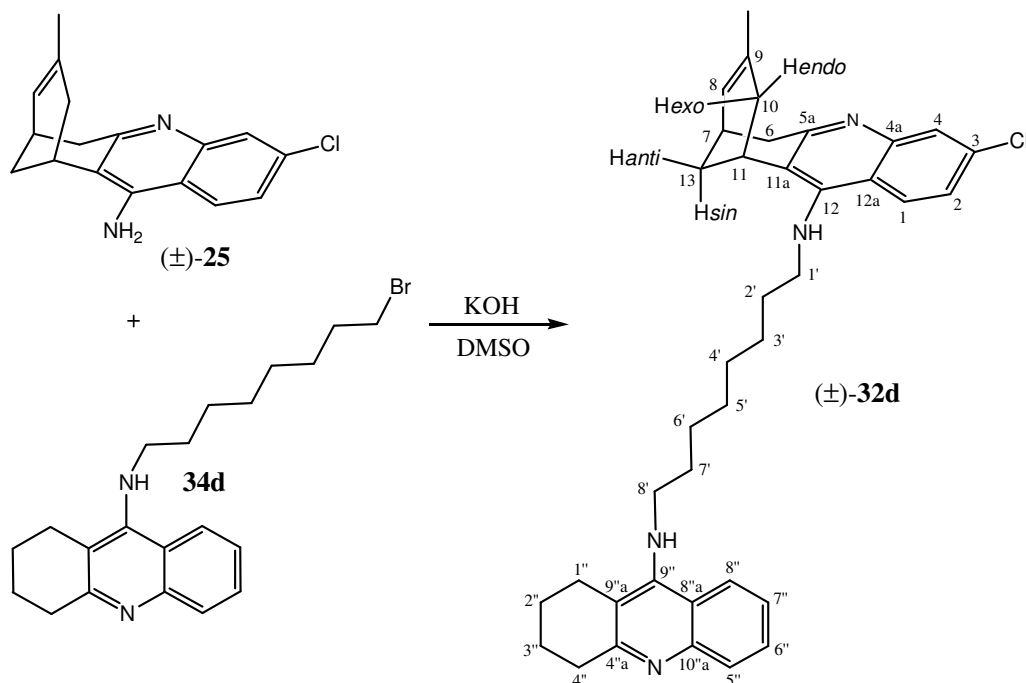
Calculada per a  $C_{37}H_{43}ClN_4 \cdot 2HCl \cdot 3,2H_2O \cdot 0,1AcOEt$ :

C 62,51% H 7,32% N 7,80% Cl 14,80%.

Trobada:

C 62,57% H 7,03% N 7,40% Cl 15,08%.

**Preparació de 3-cloro-6,7,10,11-tetrahidro-9-metil-12-{8-[(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)amino]octil}amino-7,11-metanocicloocta[b]quinolina, (±)-**32d**.**



Aquesta reacció es va dur a terme usant KOH finament pulveritzat (85% de puresa, 176 mg, 2,67 mmol), dissolució de **(±)-25** (273 mg, 0,96 mmol) en DMSO (4 mL), tamís molecular de 4 Å (aproximadament 500 mg), i una dissolució de **34d** (94% de puresa ( $^1\text{H}$ -RMN), 464 mg, 1,12 mmol) en DMSO (1 mL), amb un temps de reacció de 74 h. Seguint el procediment general d'obtenció d'HHTs, es va obtenir un oli escumós groc (539 mg), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70  $\mu\text{m}$ , 54 g, 3,5 cm  $\varnothing$ ; #1-4, 300 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; #5-121, 6510 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  10:0,5; #122-136, 800 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  94:6; #137-156, 1000 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  92:8), proporcionant l'heterodímer **(±)-32d** (#74-144, 229 mg, 40% de rendiment) en forma d'oli escumós groc pàl·lid.

$R_f = 0,39$  (gel de sílice, 10 cm,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} / \text{NH}_4\text{OH}$  25% 9:1:0,05).

**Mostra analítica de (±)-32d·2HCl.**

En un matràs de 25 mL es va preparar una dissolució de (±)-**32d** (229 mg, 0,39 mmol) en MeOH (10 mL), es va tractar amb una dissolució d'HCl en MeOH (0,48 N, 5 mL) i es va evaporar a sequedat. El sòlid obtingut (260 mg) es va cristal·litzar de MeOH/AcOEt 1:4 (5 mL), per donar, després d'assecar en les condicions estàndard, (±)-**32d**·2HCl·2H<sub>2</sub>O (149 mg, 54% de rendiment) en forma de sòlid beige.

Punt de fusió: 233-234 °C (MeOH/AcOEt 1:4).

IR (KBr)  $\nu$ : 3500-2500 (màxims a 3418, 3258, 3046, 2928, 2855 i 2800, N-H<sup>+</sup>, N-H i C-H st), 1630, 1584 i 1523 (C-C-ar i C-N-ar st), 1457, 1416, 1357, 1330, 1252, 1180, 1090, 929, 913, 879, 832, 766 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1,42 (senyal complex, 8 H, 3'-H<sub>2</sub>, 4'-H<sub>2</sub>, 5'-H<sub>2</sub> i 6'-H<sub>2</sub>), 1,57 (s, 3 H, 9-CH<sub>3</sub>), 1,80-2,01 (senyal complex, 10 H, 10-H<sub>endo</sub>, 13-H<sub>sin</sub>, 2'-H<sub>2</sub>, 7'-H<sub>2</sub>, 2''-H<sub>2</sub> i 3''-H<sub>2</sub>), 2,08 (d ample,  $J = 12,0$  Hz, 1 H, 13-H<sub>anti</sub>), 2,55 (d ample,  $J = 16,4$  Hz, 1 H, 10-H<sub>exo</sub>), 2,71 (m, 2 H, 1''-H<sub>2</sub>), 2,77 (m, 1 H, 7-H), 2,87 (d,  $J \approx 18,0$  Hz, 1 H, 6-H<sub>endo</sub>), 3,02 (m, 2 H, 4''-H<sub>2</sub>), 3,20 (dd,  $J = 18,0$  Hz,  $J' = 5,2$  Hz, 1 H, 6-H<sub>exo</sub>), 3,45 (m, 1 H, 11-H), 3,95 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2 H) i 3,97 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2 H) (1'-H<sub>2</sub> i 8'-H<sub>2</sub>), 4,85 (s, NH, NH<sup>+</sup> i H<sub>2</sub>O), 5,58 (d ample,  $J = 4,4$  Hz, 1 H, 8-H), 7,52-7,60 (senyal complex, 2 H, 2-H i 7''-H), 7,77 (s, 1 H, 4-H), parcialment solapat 7,78 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1 H, 5''-H), 7,84 (m, 1 H, 6''-H), 8,36-8,41 (senyal complex, 2 H, 1-H i 8''-H).

<sup>13</sup>C-RMN (100,6 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 21,9 (CH<sub>2</sub>, C3''), 23,0 (CH<sub>2</sub>, C2''), 23,5 (CH<sub>3</sub>, 9-CH<sub>3</sub>), 24,9 (CH<sub>2</sub>, C1''), 27,3 (CH, C11), 27,7 (CH<sub>2</sub>) i 27,80 (CH<sub>2</sub>) (C3' i C6'), 27,84 (CH, C7), 29,3 (2 CH<sub>2</sub>, C13 i C4''), 30,2 (CH<sub>2</sub>) i 30,3 (CH<sub>2</sub>) (C4' i C5'), 31,3 (CH<sub>2</sub>) i 31,5 (CH<sub>2</sub>) (C2' i C7'), 36,05 (CH<sub>2</sub>) i 36,11 (CH<sub>2</sub>) (C6 i C10), 49,5 (CH<sub>2</sub>) i 50,1 (CH<sub>2</sub>) (C1' i C8'), 112,8 (C), 115,6 (C), 117,0 (C), i 117,6 (C) (C11a, C12a, C8''a, i C9''a), 119,1 (CH) i 120,1 (CH) (C4 i C5''), 125,2 (CH, C8), 126,3 (CH, C7''), 126,5 (CH, C8''), 126,7 (CH, C2), 129,5 (CH, C1), 134,1 (CH, C6''), 134,5 (C, C9), 139,8 (C), 140,2 (C) i 141,0 (C) (C3, C4a i C10''a), 151,2 (C) i 151,7 (C) (C5a i C4''a), 156,9 (C) i 158,0 (C) (C12 i C9'').

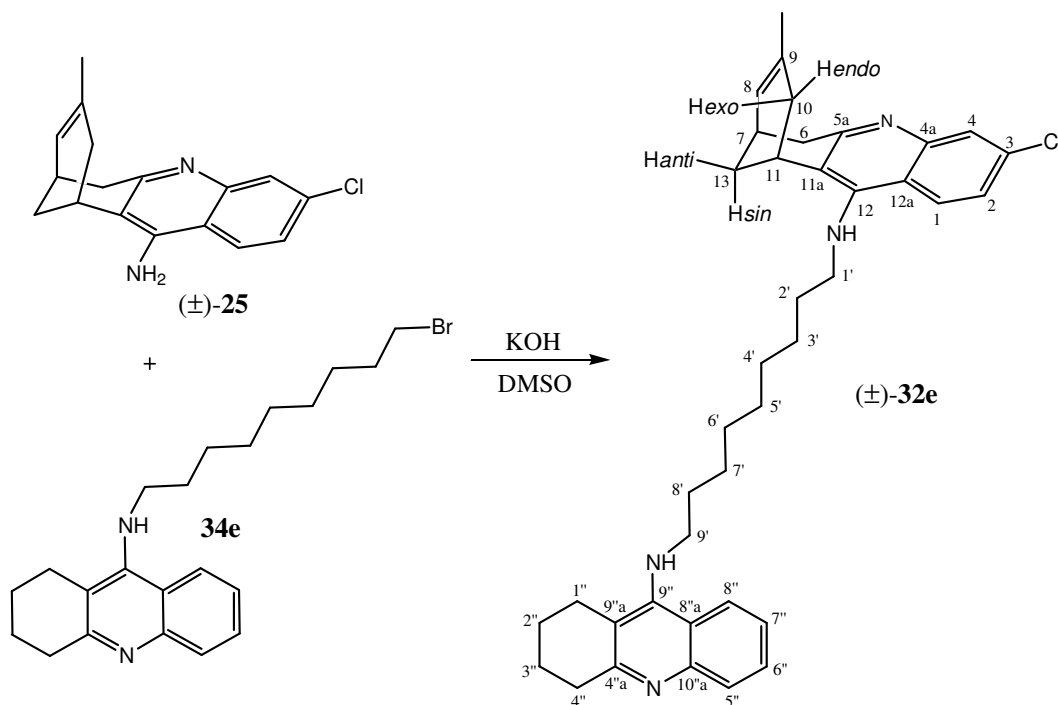


Anàlisi elemental:

Calculada per a  $C_{38}H_{45}ClN_4 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$ : C 65,00% H 7,32% N 7,98% Cl 15,15%.

Trobada: C 64,68% H 7,27% N 7,72% Cl 15,08%.

**Preparació de 3-cloro-6,7,10,11-tetrahidro-9-metil-12-{9-[(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)amino]nonil}amino]nonil}amino-7,11-metanocicloocta[b]quinolina, (±)-**32e**.**



Aquesta reacció es va dur a terme usant KOH finament pulveritzat (85% de puresa, 223 mg, 3,38 mmol), dissolució de (±)-**25** (372 mg, 1,30 mmol) en DMSO (6 mL), tamís molecular de 4 Å (aproximadament 500 mg), i una dissolució de **34e** (94% de puresa (642 mg, 1,59 mmol) en DMSO (1 mL), amb un temps de reacció de 69 h. Seguint el procediment general d'obtenció d'HHTs, es va obtenir un oli escumós marró (1,05 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70 µm, 84 g, 3,5 cm Ø; #1-6, 300 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; #6-266, 14,8 L, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5), proporcionant una mescla (±)-**32e** / **40e** 82:18 (<sup>1</sup>H-RMN) (#57-79, 100 mg), i l'heterodímer (±)-**32e** (#80-266, 423 mg) en forma d'oli escumós taronja pàl·lid (64% de rendiment total de (±)-**32e**).

$R_f = 0,47$  (gel de sílice, 10 cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH / NH<sub>4</sub>OH 25% 9:1:0,05).

### Mostra analítica de ( $\pm$ )-**32e**·2HCl.

En un matràs de 25 mL es va preparar una dissolució de ( $\pm$ )-**32e** (228 mg, 0,37 mmol) en MeOH (10 mL), es va tractar amb una dissolució d'HCl en MeOH (0,43 N, 5,20 mL) i es va evaporar a sequedat. El sòlid obtingut (240 mg) es va cristal·litzar de MeOH (1 mL), per donar, després d'assecar en les condicions estàndard, ( $\pm$ )-**32e**·2HCl (240 mg, 95% de rendiment) en forma de sòlid taronja pàl·lid.

Punt de fusió: 184-185 °C (MeOH).

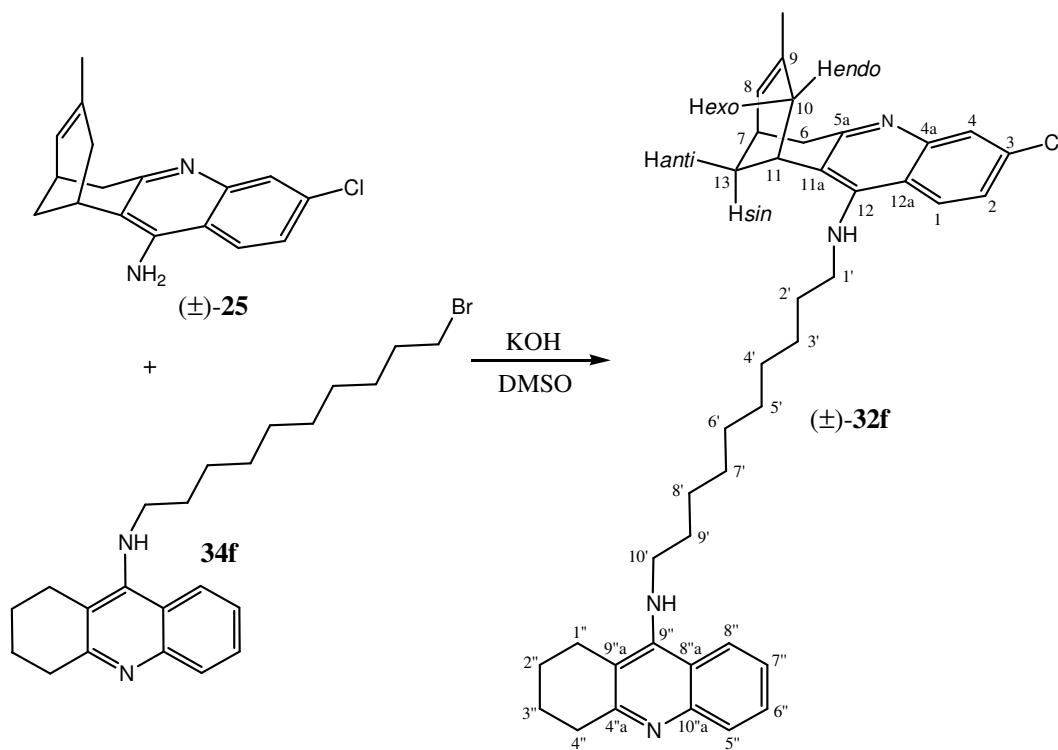
IR (KBr)  $\nu$ : 3500-2500 (màxims a 3383, 3231, 3047, 2925, 2854 i 2793, N-H<sup>+</sup>, N-H i C-H st), 1628, 1582 i 1511 (C-C-ar i C-N-ar st), 1455, 1414, 1358, 1328, 1251, 1160, 1088, 1048, 915, 880, 819, 768 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1,32-1,47 (senyal complex, 10 H, 3'-H<sub>2</sub>, 4'-H<sub>2</sub>, 5'-H<sub>2</sub>, 6'-H<sub>2</sub> i 7'-H<sub>2</sub>), 1,58 (s, 3 H, 9-CH<sub>3</sub>), 1,80-2,02 (senyal complex, 10 H, 10-H<sub>endo</sub>, 13-H<sub>sin</sub>, 2'-H<sub>2</sub>, 8'-H<sub>2</sub>, 2''-H<sub>2</sub> i 3''-H<sub>2</sub>), 2,08 (d ample,  $J = 10,4$  Hz, 1 H, 13-H<sub>anti</sub>), 2,55 (d ample,  $J = 16,0$  Hz, 1 H, 10-H<sub>exo</sub>), 2,71 (m, 2 H, 1''-H<sub>2</sub>), 2,77 (m, 1 H, 7-H), 2,87 (d,  $J = 17,6$  Hz, 1 H, 6-H<sub>endo</sub>), 3,02 (m, 2 H, 4''-H<sub>2</sub>), 3,20 (dd,  $J = 17,6$  Hz,  $J' = 4,4$  Hz, 1 H, 6-H<sub>exo</sub>), 3,46 (m, 1 H, 11-H), 3,90-4,40 (senyal complex, 4 H, 1'-H<sub>2</sub> i 9'-H<sub>2</sub>), 4,85 (s, NH i NH<sup>+</sup>), 5,58 (d ample,  $J = 4,0$  Hz, 1 H, 8-H), 7,51-7,61 (senyal complex, 2 H, 2-H i 7''-H), 7,77 (s, 1 H, 4-H), parcialment solapat 7,78 (d,  $J \approx 8,4$  Hz, 1 H, 5''-H), 7,84 (dd,  $J = 8,4$  Hz,  $J' = 6,4$  Hz, 1 H, 6''-H), 8,35-8,42 (senyal complex, 2 H, 1-H i 8''-H).

<sup>13</sup>C-RMN (100,6 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 21,9 (CH<sub>2</sub>, C3''), 23,0 (CH<sub>2</sub>, C2''), 23,5 (CH<sub>3</sub>, 9-CH<sub>3</sub>), 24,9 (CH<sub>2</sub>, C1''), 27,3 (CH, C11), 27,75 (CH<sub>2</sub>) i 27,84 (CH + CH<sub>2</sub>) (C7, C3' i C7''), 29,3 (2 CH<sub>2</sub>, C13 i C4''), 30,2 (CH<sub>2</sub>), 30,3 (CH<sub>2</sub>) i 30,5 (CH<sub>2</sub>) (C4', C5' i C6'), 31,3 (CH<sub>2</sub>) i 31,6 (CH<sub>2</sub>) (C2' i C8'), 36,07 (CH<sub>2</sub>) i 36,13 (CH<sub>2</sub>) (C6 i C10), 49,2 (CH<sub>2</sub>) i 49,7 (CH<sub>2</sub>) (C1' i C9'), 112,8 (C), 115,6 (C), 117,0 (C) i 117,6 (C) (C11a, C12a, C8''a, i C9''a), 119,1 (CH) i 120,1 (CH) (C4 i C5''), 125,2 (CH, C8), 126,3 (CH, C7''), 126,5 (CH, C8''), 126,7 (CH, C2), 129,5 (CH, C1), 134,1 (CH, C6''), 134,5 (C, C9), 139,8 (C),

140,2 (C) i 141,0 (C) (C3, C4a i C10"a), 151,2 (C) i 151,7 (C) (C5a i C4"a), 156,9 (C) i 158,0 (C) (C12 i C9").

**Preparació de 3-cloro-6,7,10,11-tetrahidro-9-metil-12-{10-[(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)amino]decil}amino-7,11-metanocicloocta[b]quinolina, (±)-**32f**.**



Aquesta reacció es va dur a terme usant KOH finament pulveritzat (85% de puresa, 202 mg, 3,64 mmol), dissolució de (±)-**25** (398 mg, 1,40 mmol) en DMSO (7 mL), tamís molecular de 4 Å (aproximadament 500 mg), i una dissolució de **34f** (700 mg, 1,68 mmol) en DMSO (2 mL), amb un temps de reacció de 64 h. Seguint el procediment general d'obtenció d'HHTs, es va obtenir un oli escumós groc (815 mg), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70 µm, 81 g, 3,5 cm Ø; #1-5, 300 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; #6-220, 12,6 L, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5), proporcionant l'heterodímer (±)-**32f** (#69-217, 472 mg, 54% de rendiment) en forma d'oli escumós groc pàlid.

$R_f = 0,37$  (gel de sílice, 10 cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH / NH<sub>4</sub>OH 25% 9:1:0,05).

**Mostra analítica de (±)-32f·2HCl.**

En un matràs de 25 mL es va preparar una dissolució de (±)-**32f** (261 mg, 0,40 mmol) en MeOH (10 mL), es va tractar amb una dissolució d'HCl en MeOH (0,48 N, 5,20 mL) i es va evaporar a sequedat. El sòlid obtingut (263 mg) es va cristal·litzar de MeOH (1 mL), per donar, després d'assecar en les condicions estàndard, (±)-**32f**·2HCl·2H<sub>2</sub>O (147 mg, 50% de rendiment) en forma de sòlid beige.

Punt de fusió: 226-227 °C (MeOH).

IR (KBr) v: 3500-2500 (màxims a 3399, 3242, 3045, 2926, 2853 i 2791, N-H<sup>+</sup>, N-H i C-H st), 1631, 1583 i 1522 (C-C-ar i C-N-ar st), 1458, 1414, 1358, 1329, 1252, 1233, 1180, 1154, 1090, 929, 912, 884, 830, 764, 721, 706, 680, 613 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,28-1,47 (senyal complex, 12 H, 3'-H<sub>2</sub>, 4'-H<sub>2</sub>, 5'-H<sub>2</sub>, 6'-H<sub>2</sub>, 7'-H<sub>2</sub> i 8'-H<sub>2</sub>), 1,58 (s, 3 H, 9-CH<sub>3</sub>), 1,78-2,01 (senyal complex, 10 H, 10-H<sub>endo</sub>, 13-H<sub>sin</sub>, 2'-H<sub>2</sub>, 9'-H<sub>2</sub>, 2''-H<sub>2</sub> i 3''-H<sub>2</sub>), 2,08 (dm, *J* = 12,8 Hz, 1 H, 13-H<sub>anti</sub>), 2,55 (dd ample, *J* = 17,6 Hz, *J'* = 4,4 Hz, 1 H, 10-H<sub>exo</sub>), 2,71 (m, 2 H, 1''-H<sub>2</sub>), 2,76 (m, 1 H, 7-H), 2,88 (d, *J* = 18,0 Hz, 1 H, 6-H<sub>endo</sub>), 3,03 (m, 2 H, 4''-H<sub>2</sub>), 3,20 (dd, *J* = 18,0 Hz, *J'* = 5,6 Hz, 1 H, 6-H<sub>exo</sub>), 3,46 (m, 1 H, 11-H), 3,95 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H) i 3,98 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H) (1'-H<sub>2</sub> i 10'-H<sub>2</sub>), 4,85 (s, NH, NH<sup>+</sup> i H<sub>2</sub>O), 5,58 (d ample, *J* = 4,8 Hz, 1 H, 8-H), 7,53 (dd, *J* = 9,2 Hz, *J'* = 2,0 Hz, 1 H, 2-H), 7,57 (ddd, *J* = 8,8 Hz, *J'* = 6,8 Hz, *J''* = 1,2 Hz, 1 H, 7''-H), solapat 7,782 (m, 1 H, 5''-H), 7,783 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H, 4-H), 7,84 (dd, *J* = 8,4 Hz, *J'* = 7,6 Hz, 1 H, 6''-H), 8,36-8,41 (senyal complex, 2 H, 1-H i 8''-H).

<sup>13</sup>C-RMN (100,6 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 21,9 (CH<sub>2</sub>, C3''), 23,0 (CH<sub>2</sub>, C2''), 23,5 (CH<sub>3</sub>, 9-CH<sub>3</sub>), 24,9 (CH<sub>2</sub>, C1''), 27,3 (CH, C11), 27,7 (CH<sub>2</sub>), 27,8 (CH<sub>2</sub>) i 27,9 (CH<sub>2</sub>) (C7, C3' i C8'), 29,3 (2 CH<sub>2</sub>, C13 i C4''), 30,2 (CH<sub>2</sub>), 30,3 (CH<sub>2</sub>), 30,48 (CH<sub>2</sub>) i 30,52 (CH<sub>2</sub>) (C4', C5', C6' i C7'), 31,3 (CH<sub>2</sub>) i 31,5 (CH<sub>2</sub>) (C2' i C9'), 36,07 (CH<sub>2</sub>) i 36,11 (CH<sub>2</sub>) (C6 i C10), 49,1 (CH<sub>2</sub>) i 49,6 (CH<sub>2</sub>) (C1' i C10'), 112,8 (C), 115,6 (C), 117,0 (C) i 117,6 (C) (C11a, C12a, C8''a, i C9''a), 119,2 (CH) i 120,1 (CH) (C4 i C5''), 125,2 (CH, C8), 126,3 (CH, C7''), 126,5 (CH, C8''), 126,6 (CH, C2), 129,5 (CH, C1), 134,1 (CH, C6''), 134,5

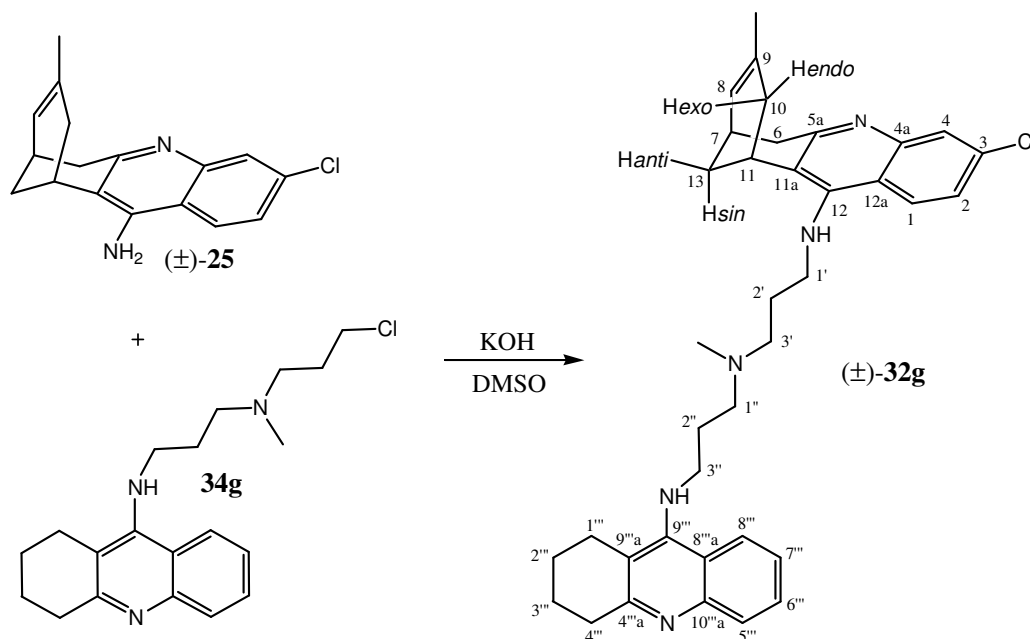
(C, C9), 139,8 (C), 140,1 (C) i 141,0 (C) (C3, C4a i C10"a), 151,3 (C) i 151,7 (C) (C5a i C4"a), 156,9 (C) i 158,0 (C) (C12 i C9").

Anàlisi elemental:

Calculada per a  $C_{40}H_{49}ClN_4 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$ : C 65,79% H 7,59% N 7,67% Cl 14,56%.

Trobada: C 65,75% H 7,45% N 7,53% Cl 14,84%.

**Preparació de 3-cloro-6,7,10,11-tetrahidro-9-metil-12-{{3-{N-{3-[(1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)amino]propil}-N-metilamino}propil}amino}-7,11-metanocicloocta[b]quinolina, (±)-32g.**



Aquesta reacció es va dur a terme usant KOH finament pulveritzat (85% de puresa, 242 mg, 3,67 mmol), dissolució de (±)-**25** (400 mg, 1,41 mmol) en DMSO (6 mL), tamís molecular de 4 Å (aproximadament 500 mg), i una dissolució de **34g** (488 mg, 1,41 mmol) en DMSO (2 mL), amb un temps de reacció de 62 h. Seguint el procediment general d'obtenció d'HHTs, es va obtenir un oli escumós marró (790 mg), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70 µm, 79 g, 3,5 cm Ø; #1-4, 400 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; #5-15, 600 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2; #16-42, 1400 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 98:2:0,05; #43-185, 7,2 L, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 96:4:0,05; #186-193, 400 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 96:4:0,1; #194-217, 1200 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 95:5:0,1; #218-258, 2000 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 94:6:0,2; #259-287, 1400 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 94:6:0,3), proporcionant l'heterodímer (±)-**32g** (#114-270, 475 mg, 57% de rendiment) en forma d'oli groc-transparent.

$R_f = 0,46$  (gel de sílice, 10 cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH / NH<sub>4</sub>OH 25% 9:1:0,05).



**Mostra analítica de (±)-32g·3HCl.**

En un matràs de 25 mL es va preparar una dissolució de (±)-**32g** (115 mg, 0,19 mmol) en MeOH (5 mL), es va tractar amb una dissolució d'HCl en MeOH (0,43 N, 4,38 mL) i es va evaporar a sequedat. El sòlid obtingut (141 mg) es va cristal·litzar de MeOH/AcOEt 1:4 (5 mL), per donar, després d'assecar en les condicions estàndard, (±)-**32g**·3HCl·2H<sub>2</sub>O (113 mg, 80% de rendiment) en forma de sòlid beige-blanquinós.

Punt de fusió: 271-272 °C (MeOH/AcOEt 1:4).

IR (KBr) v: 3600-2500 (màxims a 3395, 3055, 3007, 2931, 2795 i 2701, N-H<sup>+</sup>, N-H i C-H st), 1631, 1582 i 1520 (C-C-ar i C-N-ar st), 1456, 1411, 1360, 1329, 1279, 1252, 1232, 1181, 1154, 1090, 1042, 952, 930, 917, 877, 830, 762, 707, 679 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,58 (s, 3 H, 9-CH<sub>3</sub>), 1,93 (d, *J* = 18,0 Hz, 1 H, 10-H<sub>endo</sub>), parcialment solapat 1,94-2,00 (senyal complex, 5 H, 13-H<sub>sin</sub>, 2'''-H<sub>2</sub> i 3'''-H<sub>2</sub>), 2,08 (dm, *J* = 12,5 Hz, 1 H, 13-H<sub>anti</sub>), 2,33-2,45 (senyal complex, 4 H, 2'-H<sub>2</sub> i 2''-H<sub>2</sub>), 2,59 (dd ample, *J* = 18,0 Hz, *J'* = 5,0 Hz, 1 H, 10-H<sub>exo</sub>), 2,79 (m, 1 H, 7-H), parcialment solapat 2,80 (m, 2 H, 1'''-H<sub>2</sub>), 2,88 (d ample, *J* ≈ 17,5 Hz, 1 H, 6-H<sub>endo</sub>), 2,93 (s, 3 H, N-CH<sub>3</sub>), 3,05 (m, 2 H, 4'''-H<sub>2</sub>), 3,22 (dd, *J* = 17,5 Hz, *J'* = 5,5 Hz, 1 H, 6-H<sub>exo</sub>), 3,32-3,48 (senyal complex, 4 H, 3'-H<sub>2</sub> i 1''-H<sub>2</sub>), 3,56 (m, 1 H, 11-H), 4,10 (t, *J* = 7,0 Hz, 4 H, 1'-H<sub>2</sub> i 3''-H<sub>2</sub>), 4,85 (s, NH, NH<sup>+</sup> i H<sub>2</sub>O), 5,59 (d ample, *J* = 5,0 Hz, 1 H, 8-H), 7,59 (dd, *J* = 9,5 Hz, *J'* = 2,0 Hz, 1 H, 2-H), 7,62 (ddm, *J* ≈ *J'* ≈ 8,5 Hz, 1 H, 7'''-H), 7,77 (d, *J* ≈ 2,0 Hz, 1 H, 4-H), parcialment solapat 7,78 (dm, *J* = 10,0 Hz, 1 H, 5'''-H), 7,86 (ddm, *J* ≈ *J'* ≈ 8,0 Hz, 1 H, 6'''-H), 8,42 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H, 1-H), 8,44 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H, 8'''-H).

<sup>13</sup>C-RMN (75,4 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 21,8 (CH<sub>2</sub>, C3'''), 23,0 (CH<sub>2</sub>, C2'''), 23,5 (CH<sub>3</sub>, 9-CH<sub>3</sub>), 25,4 (CH<sub>2</sub>, C1'''), 26,4 (CH<sub>2</sub>) i 26,6 (CH<sub>2</sub>) (C2' i C2''), 27,4 (CH, C11), 27,9 (CH, C7), 29,3 (CH<sub>2</sub>) i 29,4 (CH<sub>2</sub>) (C13 i C4'''), 36,2 (CH<sub>2</sub>, C10), 36,5 (CH<sub>2</sub>, C6), 40,5 (CH<sub>3</sub>, N-CH<sub>3</sub>), 45,9 (CH<sub>2</sub>) i 46,5 (CH<sub>2</sub>) (C1' i C3'''), 54,6 (CH<sub>2</sub>) i 54,7 (CH<sub>2</sub>) (C3' i C1''), 113,5 (C), 115,7 (C), 117,2 (C) i 118,2 (C) (C11a, C12a, C8'''a, i C9'''a), 119,1 (CH) i 120,1 (CH) (C4 i C5'''), 125,0 (CH, C8), 126,2 (CH, C7'''), 126,7 (CH, C8'''), 127,1 (CH, C2),

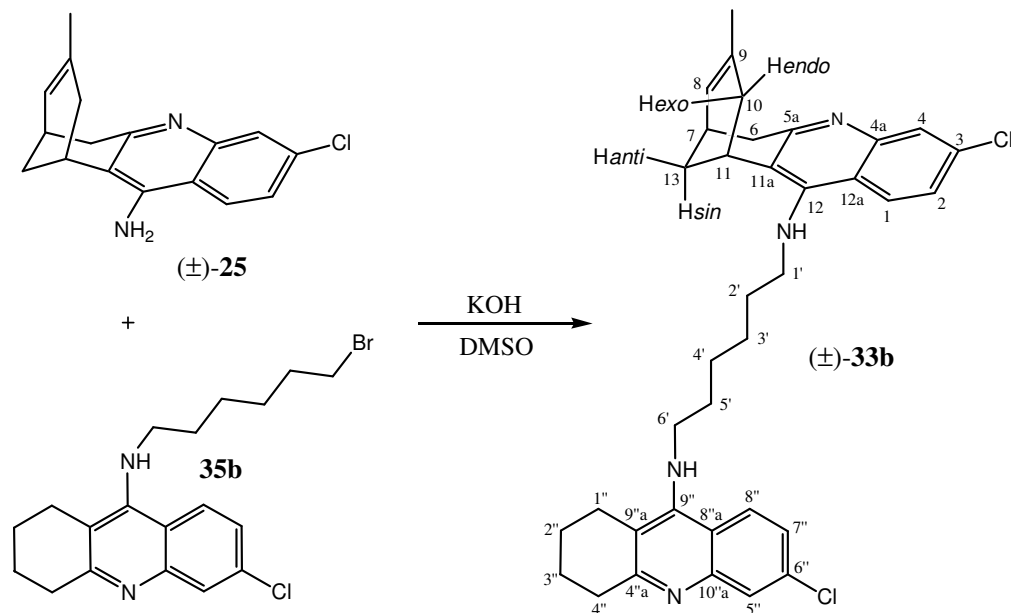
129,3 (CH, C1), 134,0 (CH, C6"), 134,6 (C, C9), 139,5 (C), 140,1 (C) i 140,7 (C) (C3, C4a i C10"a), 151,7 (C) i 152,2 (C) (C5a i C4"a), 156,7 (C) i 157,8 (C) (C12 i C9").

Anàlisi elemental:

Calculada per a  $C_{37}H_{44}ClN_5 \cdot 3HCl \cdot 2H_2O$ : C 60,08% H 6,95% N 9,47% Cl 19,17%.

Trobada: C 60,02% H 6,97% N 9,33% Cl 19,51%.

**Preparació de 3-cloro-6,7,10,11-tetrahidro-9-metil-12-{6-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)amino]hexil}amino-7,11-metanocicloocta[b]quinolina, (±)-**33b**.**



Aquesta reacció es va dur a terme usant KOH finament pulveritzat (85% de puresa, 216 mg, 3,27 mmol), dissolució de (±)-**25** (368 mg, 1,29 mmol) en DMSO (7 mL), tamís molecular de 4 Å (aproximadament 500 mg), i una dissolució de **35b** (707 mg, 1,79 mmol) en DMSO (3 mL), amb un temps de reacció de 86 h. Seguint el procediment general d'obtenció d'HHTs, es va obtenir un oli escumós groc marronós (796 mg), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70 µm, 80 g, 3,5 cm Ø; #1-9, 600 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; #10-19, 600 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2; #20-100, 3400 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5), proporcionant l'heterodímer (±)-**33b** (#27-89, 261 mg, 34% de rendiment) en forma d'oli groc.

$R_f = 0,59$  (gel de sílice, 10 cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH / NH<sub>4</sub>OH 25% 9:1:0,05).

**Mostra analítica de ( $\pm$ )-33b·2HCl.**

En un matràs de 25 mL es va preparar una dissolució de ( $\pm$ )-**33b** (114 mg, 0,19 mmol) en MeOH (10 mL), es va tractar amb una dissolució d'HCl en MeOH (0,48 N, 1,15 mL) i es va evaporar a sequedat. El sòlid obtingut (121 mg) es va cristal·litzar de MeOH/AcOEt 1:3 (8 mL), per donar, després d'assecar en les condicions estàndard, ( $\pm$ )-**33b**·2HCl·3H<sub>2</sub>O (108 mg, 78% de rendiment) en forma de sòlid groc.

Punt de fusió: 239-240 °C (MeOH/AcOEt 1:3).

IR (KBr)  $\nu$ : 3500-2500 (màxims a 3397, 3230, 3048, 2927, 2860 i 2803, N-H<sup>+</sup>, N-H i C-H st), 1631, 1582 i 1514 (C-C-ar i C-N-ar st), 1451, 1383, 1358, 1326, 1250, 1239, 1179, 1153, 1090, 1042, 950, 930, 915, 882, 821, 767, 723, 679 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1,56 (senyal complex, 7 H, 9-CH<sub>3</sub>, 3'-H<sub>2</sub> i 4'-H<sub>2</sub>), 1,84-2,10 (senyal complex, 11 H, 10-H<sub>endo</sub>, 13-H<sub>sin</sub>, 13-H<sub>anti</sub>, 2'-H<sub>2</sub>, 5'-H<sub>2</sub>, 2''-H<sub>2</sub> i 3''-H<sub>2</sub>), 2,55 (d ample,  $J = 16,4$  Hz, 1 H, 10-H<sub>exo</sub>), 2,69 (m, 2 H, 1''-H<sub>2</sub>), 2,76 (m, 1 H, 7-H), 2,88 (d,  $J = 17,6$  Hz, 1 H, 6-H<sub>endo</sub>), 3,01 (m, 2 H, 4''-H<sub>2</sub>), 3,20 (d ample,  $J \approx 17,6$  Hz, 1 H, 6-H<sub>exo</sub>), 3,48 (m, 1 H, 11-H), 3,97 (senyal complex, 4 H, 1'-H<sub>2</sub> i 6'-H<sub>2</sub>), 4,85 (s, NH, NH<sup>+</sup> i H<sub>2</sub>O), 5,58 (d ample,  $J = 4,4$  Hz, 1 H, 8-H), 7,48-7,56 (senyal complex, 2 H, 2-H i 7''-H), 7,77 (s ample, 1 H) i 7,78 (s ample, 1 H) (4-H i 5''-H), 8,35-8,43 (senyal complex, 2 H, 1-H i 8''-H).

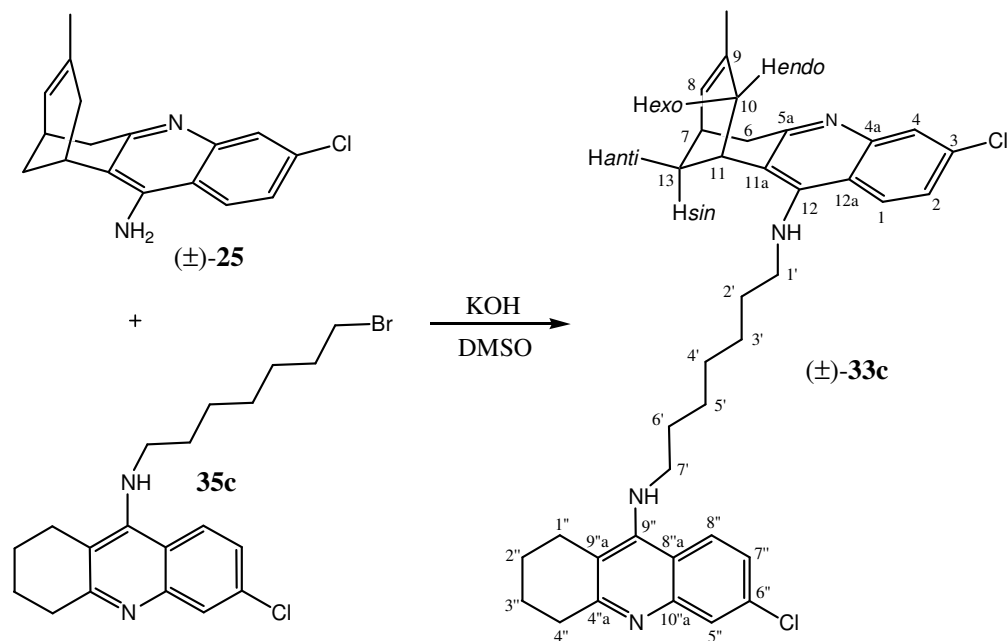
<sup>13</sup>C-RMN (100,6 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 21,8 (CH<sub>2</sub>, C3''), 22,9 (CH<sub>2</sub>, C2''), 23,5 (CH<sub>3</sub>, 9-CH<sub>3</sub>), 24,9 (CH<sub>2</sub>, C1''), 27,3 (CH, C11), 27,4 (CH<sub>2</sub>) i 27,5 (CH<sub>2</sub>) (C3' i C4'), 27,8 (CH, C7), 29,3 (CH<sub>2</sub>) i 29,4 (CH<sub>2</sub>) (C13 i C4''), 31,2 (CH<sub>2</sub>) i 31,3 (CH<sub>2</sub>) (C2' i C5'), 36,1 (CH<sub>2</sub>, C10), 36,2 (CH<sub>2</sub>, C6), 49,1 (CH<sub>2</sub>) i 49,6 (CH<sub>2</sub>) (C1' i C6'), 113,4 (C), 115,4 (C), 115,6 (C) i 117,6 (C) (C11a, C12a, C8''a, i C9''a), 119,12 (CH) i 119,13 (CH) (C4 i C5''), 125,2 (CH, C8), 126,7 (CH) i 126,8 (CH) (C2 i C7''), 128,8 (CH) i 129,5 (CH) (C1 i C8''), 134,5 (C, C9), 140,0 (C) i 140,1 (C) (C3 i C6''), 140,5 (C) i 140,9 (C) (C4a i C10''a), 151,2 (C) i 152,1 (C) (C5a i C4''a), 156,8 (C) i 157,7 (C) (C12 i C9'').

Anàlisi elemental:

Calculada per a  $C_{36}H_{40}Cl_2N_4 \cdot 2HCl \cdot 3H_2O$ : C 59,51% H 6,66% N 7,71% Cl 19,52%.

Trobada: C 59,62% H 6,53% N 7,31% Cl 19,13%.

**Preparació de 3-cloro-6,7,10,11-tetrahidro-9-metil-12-{7-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)amino]heptil}amino-7,11-metanocicloocta[b]quinolina, (±)-**33c**.**



Aquesta reacció es va dur a terme usant KOH finament pulveritzat (85% de puresa, 242 mg, 3,67 mmol), dissolució de (±)-**25** (400 mg, 1,41 mmol) en DMSO (6 mL), tamís molecular de 4 Å (aproximadament 500 mg), i una dissolució de **35c** (87% de puresa ( $^1\text{H-RMN}$ ), 713 mg, 1,51 mmol) en DMSO (1,50 mL), amb un temps de reacció de 71 h. Seguint el procediment general d'obtenció d'HHTs, es va obtenir un oli escumós beige (790 mg), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70  $\mu\text{m}$ , 79 g, 3,5 cm  $\varnothing$ ; #1-3, 400 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; #4-49, 3150 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  10:0,5), proporcionant l'heterodímer (±)-**33c** (#15-31, 317 mg, 37% de rendiment) en forma d'oli escumós groc-transparent.

$R_f = 0,55$  (gel de sílice, 10 cm,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} / \text{NH}_4\text{OH}$  25% 9:1:0,05).

### Mostra analítica de ( $\pm$ )-**33c** ·2HCl.

En un matràs de 25 mL es va preparar una dissolució de ( $\pm$ )-**33c** (228 mg, 0,37 mmol) en MeOH (10 mL), es va tractar amb una dissolució d'HCl en MeOH (0,48 N, 5 mL) i es va evaporar a sequedat. El sòlid obtingut (259 mg) es va cristal·litzar de MeOH/AcOEt 1:1 (2 mL), per donar, després d'assecar en les condicions estàndard, ( $\pm$ )-**33c**·2,1HCl·3H<sub>2</sub>O (132 mg, 48% de rendiment) en forma de sòlid groc.

Punt de fusió: 255-256 °C (MeOH/AcOEt 1:1).

IR (KBr)  $\nu$ : 3500-2500 (màxims a 3410, 3256, 3048, 2929, 2857 i 2791, N-H<sup>+</sup>, N-H i C-H st), 1629, 1582 i 1520 (C-C-ar i C-N-ar st), 1457, 1416, 1358, 1326, 1251, 1180, 1091, 929, 882, 820, 765 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1,35-1,50 (senyal complex, 6 H, 3'-H<sub>2</sub>, 4'-H<sub>2</sub> i 5'-H<sub>2</sub>), 1,57 (s, 3 H, 9-CH<sub>3</sub>), 1,80-2,00 (senyal complex, 10 H, 10-H<sub>endo</sub>, 13-H<sub>sin</sub>, 2'-H<sub>2</sub>, 6'-H<sub>2</sub>, 2''-H<sub>2</sub> i 3''-H<sub>2</sub>), 2,08 (d ample,  $J = 11,2$  Hz, 1 H, 13-H<sub>anti</sub>), 2,55 (d ample,  $J = 16,8$  Hz, 1 H, 10-H<sub>exo</sub>), 2,68 (m, 2 H, 1''-H<sub>2</sub>), 2,77 (m, 1 H, 7-H), 2,87 (d,  $J = 18,0$  Hz, 1 H, 6-H<sub>endo</sub>), 3,00 (m, 2 H, 4''-H<sub>2</sub>), 3,20 (dd,  $J = 18,0$  Hz,  $J' = 5,2$  Hz, 1 H, 6-H<sub>exo</sub>), 3,46 (m, 1 H, 11-H), 3,95 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2 H) i 3,98 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2 H) (1'-H<sub>2</sub> i 7'-H<sub>2</sub>), 4,85 (s, NH, NH<sup>+</sup> i H<sub>2</sub>O), 5,58 (d ample,  $J = 4,4$  Hz, 1 H, 8-H), 7,53 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2 H, 2-H i 7''-H), 7,77 (s ample, 1 H) i 7,78 (s ample, 1 H) (4-H i 5''-H), 8,38 (d,  $J = 9,2$  Hz, 2 H, 1-H i 8''-H).

<sup>13</sup>C-RMN (100,6 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 21,8 (CH<sub>2</sub>, C3''), 22,9 (CH<sub>2</sub>, C2''), 23,5 (CH<sub>3</sub>, 9-CH<sub>3</sub>), 24,8 (CH<sub>2</sub>, C1''), 27,3 (CH, C11), 27,6 (CH<sub>2</sub>) i 27,5 (CH<sub>2</sub>) (C3' i C5'), 27,8 (CH, C7), 29,3 (2 CH<sub>2</sub>, C13 i C4''), 29,9 (CH<sub>2</sub>, C4'), 31,2 (CH<sub>2</sub>) i 31,3 (CH<sub>2</sub>) (C2' i C6'), 36,05 (CH<sub>2</sub>) i 36,13 (CH<sub>2</sub>) (C6 i C10), 48,6 (CH<sub>2</sub>) i 49,3 (CH<sub>2</sub>) (C1' i C7'), 113,3 (C), 115,4 (C), 115,6 (C) i 117,6 (C) (C11a, C12a, C8''a, i C9''a), 119,1 (2 CH, C4 i C5''), 125,2 (CH, C8), 126,7 (CH) i 126,8 (CH) (C2 i C7''), 128,8 (CH) i 129,5 (CH) (C1 i C8''), 134,5 (C, C9), 140,1 (C) i 140,2 (C) (C3 i C6''), 140,5 (C) i 141,0 (C) (C4a i C10''a), 151,2 (C) i 152,1 (C) (C5a i C4''a), 156,8 (C) i 157,8 (C) (C12 i C9'').

Anàlisi elemental:

Calculada per a  $C_{37}H_{42}Cl_2N_4 \cdot 2,1HCl \cdot 3H_2O$ :

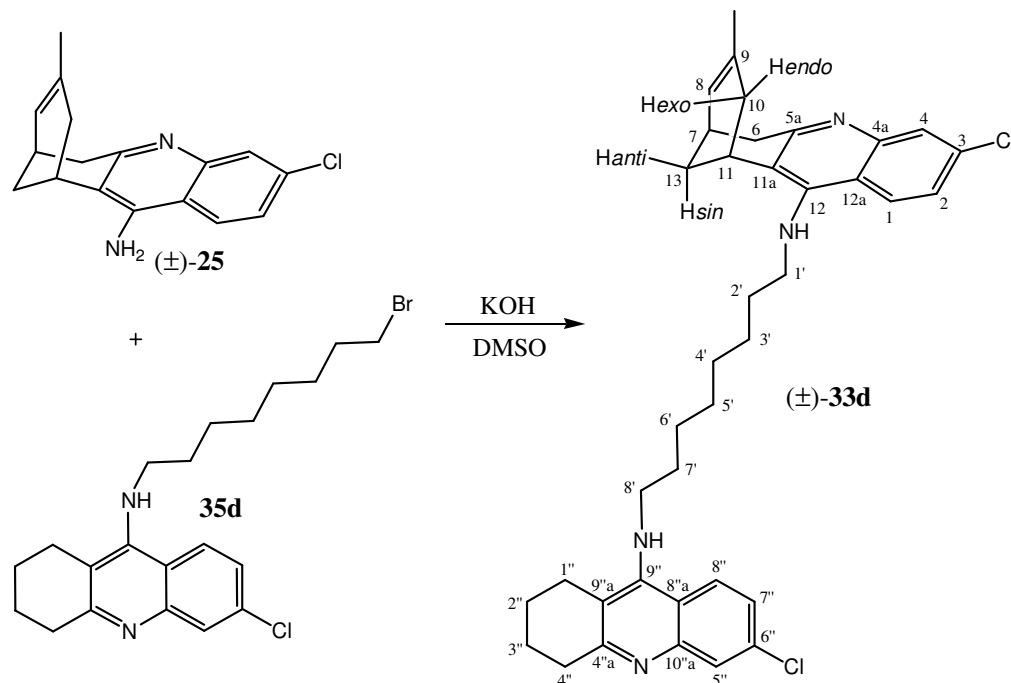
C 59,71% H 6,79% N 7,53% Cl 19,53%.

Trobada:

C 59,54% H 6,54% N 7,27% Cl 19,78%.



**Preparació de 3-cloro-6,7,10,11-tetrahidro-9-metil-12-[8-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)amino]octil]amino-7,11-metanocicloocta[b]quinolina, (±)-**33d**.**



Aquesta reacció es va dur a terme usant KOH finament pulveritzat (85% de puresa, 192 mg, 2,91 mmol), dissolució de (±)-**25** (280 mg, 0,98 mmol) en DMSO (7 mL), tamís molecular de 4 Å (aproximadament 500 mg), i una dissolució de **35d** (95% de puresa (<sup>1</sup>H-RMN), 509 mg, 1,14 mmol) en DMSO (1 mL), amb un temps de reacció de 54 h. Seguint el procediment general d'obtenció d'HHTs, es va obtenir un oli escumós groc (672 mg), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70 µm, 67 g, 3,5 cm Ø; #1-8, 300 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; #9-109, 4200 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10:0,5; #110-124, 800 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 94:6; #125-133, 400 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 92:8), proporcionant l'heterodímer (±)-**33d** (#21-116, 317 mg, 52% de rendiment) en forma d'oli escumós groc pàl·lid.

$R_f = 0,46$  (gel de sílice, 10 cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH / NH<sub>4</sub>OH 25% 9:1:0,05).

**Mostra analítica de (±)-33d·2HCl.**

En un matràs de 25 mL es va preparar una dissolució de (±)-**33d** (219 mg, 0,35 mmol) en MeOH (10 mL), es va tractar amb una dissolució d'HCl en MeOH (0,48 N, 4,4 mL) i es va evaporar a sequedat. El sòlid obtingut (245 mg) es va cristal·litzar de MeOH/AcOEt 1:3 (8 mL), per donar, després d'assecar en les condicions estàndard, (±)-**33d**·2HCl·3,2H<sub>2</sub>O (106 mg, 40% de rendiment) en forma de sòlid beige.

Punt de fusió: 228-229 °C (MeOH/AcOEt 1:3).

IR (KBr) v: 3600-2500 (màxims a 3415, 3244, 3120, 3046, 2928, 2853 i 2793, N-H<sup>+</sup>, N-H i C-H st), 1629, 1584 i 1522 (C-C-ar i C-N-ar st), 1458, 1416, 1356, 1327, 1248, 1180, 1092, 951, 928, 916, 882, 833, 821, 767 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,37-1,49 (senyal complex, 8 H, 3'-H<sub>2</sub>, 4'-H<sub>2</sub>, 5'-H<sub>2</sub> i 6'-H<sub>2</sub>), 1,57 (s, 3 H, 9-CH<sub>3</sub>), 1,79-2,00 (senyal complex, 10 H, 10-H<sub>endo</sub>, 13-H<sub>sin</sub>, 2'-H<sub>2</sub>, 7'-H<sub>2</sub>, 2''-H<sub>2</sub> i 3''-H<sub>2</sub>), 2,08 (dm, *J* = 12,8 Hz, 1 H, 13-H<sub>anti</sub>), 2,54 (dd ample, *J* = 17,4 Hz, *J'* = 4,6 Hz, 1 H, 10-H<sub>exo</sub>), 2,67 (m, 2 H, 1''-H<sub>2</sub>), 2,76 (m, 1 H, 7-H), 2,87 (d ample, *J* = 18,0 Hz, 1 H, 6-H<sub>endo</sub>), 3,00 (m, 2 H, 4''-H<sub>2</sub>), 3,20 (dd, *J* = 18,0 Hz, *J'* = 5,6 Hz, 1 H, 6-H<sub>exo</sub>), 3,45 (m, 1 H, 11-H), 3,94 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H) i 3,97 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H) (1'-H<sub>2</sub> i 8'-H<sub>2</sub>), 4,85 (s, NH, NH<sup>+</sup> i H<sub>2</sub>O), 5,59 (d ample, *J* = 4,8 Hz, 1 H, 8-H), 7,54 (dd, *J* = 9,2 Hz, *J'* ≈ 2,4 Hz, 1 H) i 7,55 (dd, *J* = 9,2 Hz, *J'* = 2,4 Hz, 1 H) (2-H i 7''-H), 7,77 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H) i 7,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H) (4-H i 5''-H), 8,38 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H) i 8,39 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H) (1-H i 8''-H).

<sup>13</sup>C-RMN (100,6 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 21,8 (CH<sub>2</sub>, C3''), 22,9 (CH<sub>2</sub>, C2''), 23,5 (CH<sub>3</sub>, 9-CH<sub>3</sub>), 24,7 (CH<sub>2</sub>, C1''), 27,3 (CH, C11), 27,7 (CH<sub>2</sub>) i 27,78 (CH<sub>2</sub>) (C3' i C6'), 27,84 (CH, C7), 29,29 (CH<sub>2</sub>) i 29,31 (CH<sub>2</sub>) (C13 i C4''), 30,18 (CH<sub>2</sub>) i 30,24 (CH<sub>2</sub>) (C4' i C5'), 31,3 (CH<sub>2</sub>) i 31,4 (CH<sub>2</sub>) (C2' i C7'), 36,0 (CH<sub>2</sub>, C10), 36,1 (CH<sub>2</sub>, C6), 48,8 (CH<sub>2</sub>) i 49,2 (CH<sub>2</sub>) (C1' i C8'), 113,3 (C), 115,4 (C), 115,6 (C) i 117,6 (C) (C11a, C12a, C8''a, i C9''a), 119,2 (2 CH, C4 i C5''), 125,2 (CH, C8), 126,6 (CH) i 126,8 (CH) (C2 i C7''), 128,8 (CH) i 129,5 (CH) (C1 i C8''), 134,5 (C, C9), 140,1 (C) i 140,2 (C) (C3 i C6''),

140,5 (C) i 141,0 (C) (C4a i C10"a), 151,2 (C) i 152,1 (C) (C5a i C4"a), 156,9 (C) i 157,8 (C) (C12 i C9").

Anàlisi elemental:

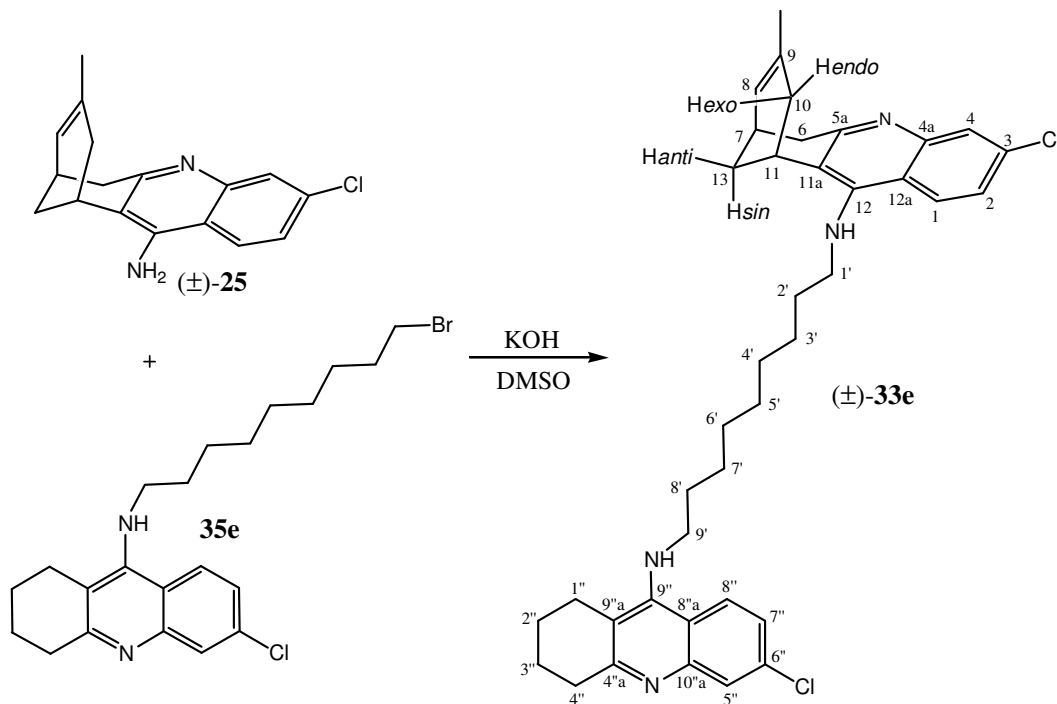
Calculada per a  $C_{38}H_{44}Cl_2N_4 \cdot 2HCl \cdot 3,2H_2O$ :

C 60,19% H 6,97% N 7,39% Cl 18,70%.

Trobada:

C 59,95% H 6,61% N 7,28% Cl 18,96%.

**Preparació de 3-cloro-6,7,10,11-tetrahidro-9-metil-12-[9-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)amino]nonil]amino}amino-7,11-metanocicloocta[b]quinolina, (±)-**33e**.**



Aquesta reacció es va dur a terme usant KOH finament pulveritzat (85% de puresa, 260 mg, 3,93 mmol), dissolució de (±)-**25** (400 mg, 1,41 mmol) en DMSO (5 mL), tamís molecular de 4 Å (aproximadament 500 mg), i una dissolució de **35e** (92% de puresa ( $^1\text{H-RMN}$ ), 812 mg, 1,71 mmol) en DMSO (2 mL), amb un temps de reacció de 63 h. Seguint el procediment general d'obtenció d'HHTs, es va obtenir un oli escumós marró (937 mg), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70  $\mu\text{m}$ , 94 g, 3,5 cm  $\varnothing$ ; #1-6, 800 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98:2; #7-40, 1400 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5), proporcionant l'heterodímer (±)-**33e** (#2-11, 81 mg), i una mescla (±)-**33e** / (±)-**25** 52:48 ( $^1\text{H-RMN}$ ) (#12-20, 179 mg) en forma d'oli escumós groc pàl·lid (19% de rendiment total de (±)-**33e**).

$R_f = 0,41$  (gel de sílice, 10 cm,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} / \text{NH}_4\text{OH}$  25% 9:1:0,05).

**Mostra analítica de (±)-33e·2HCl.**

En un matràs de 25 mL es va preparar una dissolució de (±)-**33e** (81 mg, 0,12 mmol) en MeOH (5 mL), es va tractar amb una dissolució d'HCl en MeOH (0,43 N, 1,68 mL) i es va evaporar a sequedat. El sòlid obtingut (117 mg) es va cristal·litzar de MeOH/AcOEt 1:10 (5,5 mL), per donar, després d'assecar en les condicions estàndard, (±)-**33e**·2HCl (42 mg, 49% de rendiment) en forma de sòlid beige.

Punt de fusió: 188-189 °C (MeOH/AcOEt 1:10).

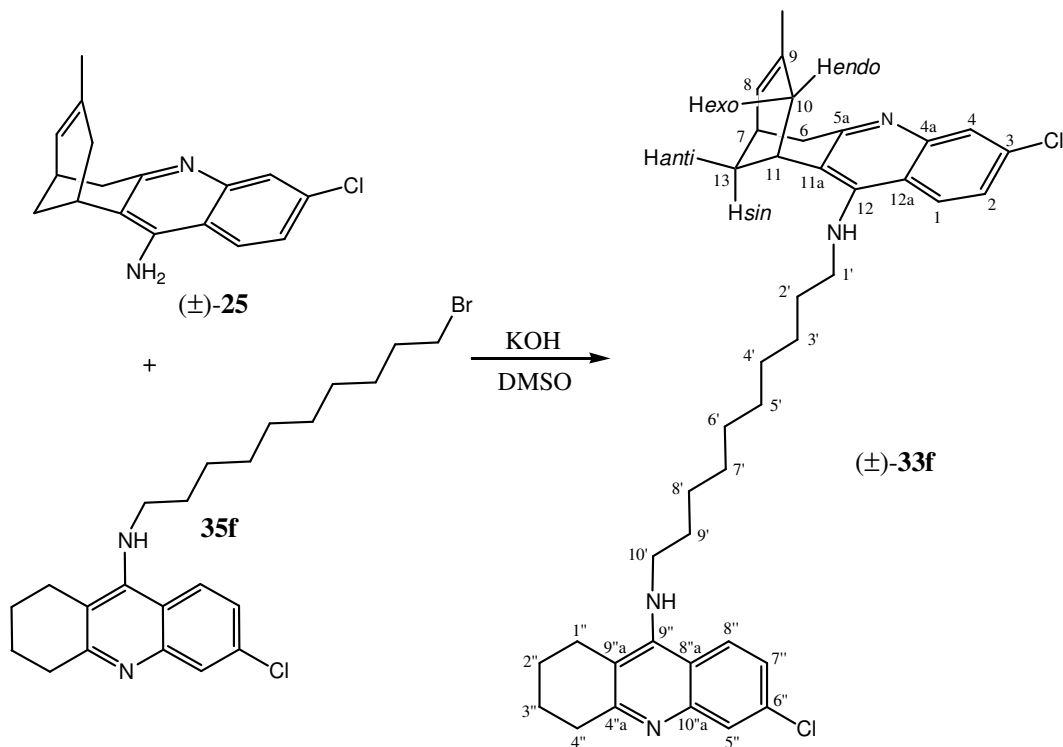
IR (KBr)  $\nu$ : 3600-2500 (màxims a 3383, 3210, 3106, 3058, 2925 i 2844, N-H<sup>+</sup>, N-H i C-H st), 1633, 1582 i 1526 (C-C-ar i C-N-ar st), 1455, 1407, 1353, 1328, 1261, 1185, 1160, 1093, 1027, 931, 880, 803, 747 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1,30-1,46 (senyal complex, 10 H, 3'-H<sub>2</sub>, 4'-H<sub>2</sub>, 5'-H<sub>2</sub>, 6'-H<sub>2</sub> i 7'-H<sub>2</sub>), 1,57 (s, 3 H, 9-CH<sub>3</sub>), 1,78-2,00 (senyal complex, 10 H, 10-H<sub>endo</sub>, 13-H<sub>sin</sub>, 2'-H<sub>2</sub>, 8'-H<sub>2</sub>, 2''-H<sub>2</sub> i 3''-H<sub>2</sub>), 2,07 (dm,  $J = 12,4$  Hz, 1 H, 13-H<sub>anti</sub>), 2,54 (d ample,  $J = 18,0$  Hz, 1 H, 10-H<sub>exo</sub>), 2,67 (m, 2 H, 1''-H<sub>2</sub>), 2,77 (m, 1 H, 7-H), 2,87 (d ample,  $J = 17,6$  Hz, 1 H, 6-H<sub>endo</sub>), 3,00 (m, 2 H, 4''-H<sub>2</sub>), 3,20 (dd,  $J = 17,6$  Hz,  $J' = 5,6$  Hz, 1 H, 6-H<sub>exo</sub>), 3,45 (m, 1 H, 11-H), 3,93 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2 H) i 3,97 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2 H) (1'-H<sub>2</sub> i 9'-H<sub>2</sub>), 4,84 (s, NH, NH<sup>+</sup> i H<sub>2</sub>O), 5,58 (m, 1 H, 8-H), 7,54 (dm,  $J = 9,2$  Hz, 2 H, 2-H i 7''-H), 7,78 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H) i 7,79 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H) (4-H i 5''-H), 8,37 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1 H) i 8,38 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1 H) (1-H i 8''-H).

<sup>13</sup>C-RMN (100,6 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 21,7 (CH<sub>2</sub>, C3''), 22,8 (CH<sub>2</sub>, C2''), 23,5 (CH<sub>3</sub>, 9-CH<sub>3</sub>), 24,7 (CH<sub>2</sub>, C1''), 27,2 (CH, C11), 27,7 (CH<sub>2</sub>) i 27,8 (CH + CH<sub>2</sub>) (C7, C3' i C7''), 29,3 (2 CH<sub>2</sub>) (C13 i C4''), 30,1 (CH<sub>2</sub>), 30,2 (CH<sub>2</sub>) i 30,4 (CH<sub>2</sub>) (C4', C5' i C6'), 31,2 (CH<sub>2</sub>) i 31,3 (CH<sub>2</sub>) (C2' i C8'), 36,0 (CH<sub>2</sub>, C10), 36,1 (CH<sub>2</sub>, C6), 113,3 (C), 115,4 (C), 115,6 (C) i 117,6 (C) (C11a, C12a, C8''a, i C9''a), 119,1 (2 CH, C4 i C5''), 125,1 (CH, C8), 126,6 (CH) i 126,7 (CH) (C2 i C7''), 128,7 (CH) i 129,4 (CH) (C1 i C8''), 134,5 (C, C9), 140,1 (C) i 140,2 (C) (C3 i C6''), 140,5 (C) i 141,0 (C) (C4a i C10''a), 151,3 (C) i 152,1 (C) (C5a i C4''a), 156,8 (C) i 157,8 (C) (C12 i C9'').

No es van poder distingir els senyals corresponents a C1' i C9', que apareixen perfectament solapats amb alguns senyals del CD<sub>3</sub>OD.

**Preparació de 3-cloro-6,7,10,11-tetrahidro-9-metil-12-[10-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)amino]decil]amino-7,11-metanocicloocta[b]quinolina, (±)-**33f**.**



Aquesta reacció es va dur a terme usant KOH finament pulveritzat (85% de puresa, 242 mg, 3,66 mmol), dissolució de **(±)-25** (400 mg, 1,41 mmol) en DMSO (6 mL), tamís molecular de 4 Å (aproximadament 500 mg), i una dissolució de **35f** (96% de puresa ( $^1\text{H-RMN}$ ), 821 mg, 1,74 mmol) en DMSO (2 mL), amb un temps de reacció de 60 h. Seguint el procediment general d'obtenció d'HHTs, es va obtenir un oli escumós groc (926 mg), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70  $\mu\text{m}$ , 93 g, 3,5 cm  $\varnothing$ ; #1-5, 400 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; #6-7, 200 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98:2; #8-16, 600 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  97:3; #17-64, 2,52 L,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  10:0,5), proporcionant l'heterodímer **(±)-33f** (#22-40, 428 mg, 46% de rendiment) en forma d'oli transparent.

$R_f = 0,64$  (gel de sílice, 10 cm,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} / \text{NH}_4\text{OH}$  25% 9:1:0,05).

**Mostra analítica de (±)-33f·2HCl.**

En un matràs de 25 mL es va preparar una dissolució de (±)-**33f** (136 mg, 0,21 mmol) en MeOH (10 mL), es va tractar amb una dissolució d'HCl en MeOH (0,48 N, 2,60 mL) i es va evaporar a sequedat. El sòlid obtingut (162 mg) es va cristal·litzar de MeOH/AcOEt 1:10 (5,5 mL), per donar, després d'assecar en les condicions estàndard, (±)-**33f**·2HCl·4H<sub>2</sub>O (123 mg, 73% de rendiment) en forma de sòlid groc pàl·lid.

Punt de fusió: 226-227 °C (MeOH/AcOEt 1:10).

IR (KBr)  $\nu$ : 3600-2500 (màxims a 3397, 3233, 3048, 2925, 2853 i 2791, N-H<sup>+</sup>, N-H i C-H st), 1630, 1582 i 1514 (C-C-ar i C-N-ar st), 1463, 1449, 1413, 1358, 1325, 1250, 1180, 1155, 1090, 1039, 952, 915, 884, 822, 767, 724 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1,28-1,49 (senyal complex, 12 H, 3'-H<sub>2</sub>, 4'-H<sub>2</sub>, 5'-H<sub>2</sub>, 6'-H<sub>2</sub>, 7'-H<sub>2</sub> i 8'-H<sub>2</sub>), 1,58 (s, 3 H, 9-CH<sub>3</sub>), 1,78-2,01 (senyal complex, 10 H, 10-H<sub>endo</sub>, 13-H<sub>sin</sub>, 2'-H<sub>2</sub>, 9'-H<sub>2</sub>, 2''-H<sub>2</sub> i 3''-H<sub>2</sub>), 2,08 (dm,  $J = 10,0$  Hz, 1 H, 13-H<sub>anti</sub>), 2,55 (d ample,  $J = 16,4$  Hz, 1 H, 10-H<sub>exo</sub>), 2,68 (m, 2 H, 1''-H<sub>2</sub>), 2,77 (m, 1 H, 7-H), 2,88 (d ample,  $J = 17,2$  Hz, 1 H, 6-H<sub>endo</sub>), 3,01 (m, 2 H, 4''-H<sub>2</sub>), 3,20 (d ample,  $J \approx 17,2$  Hz, 1 H, 6-H<sub>exo</sub>), 3,46 (m, 1 H, 11-H), 3,92-4,00 (senyal complex, 4 H, 1'-H<sub>2</sub> i 10'-H<sub>2</sub>), 4,85 (s, NH, NH<sup>+</sup> i H<sub>2</sub>O), 5,58 (m, 1 H, 8-H), 7,53 (m, 1 H) i 7,54 (m, 1 H) (2-H i 7''-H), 7,785 (m, 1 H) i 7,793 (m, 1 H) (4-H i 5''-H), 8,38 (m, 1 H) i 8,39 (m, 1 H) (1-H i 8''-H).

<sup>13</sup>C-RMN (100,6 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 21,8 (CH<sub>2</sub>, C3''), 22,9 (CH<sub>2</sub>, C2''), 23,5 (CH<sub>3</sub>, 9-CH<sub>3</sub>), 24,8 (CH<sub>2</sub>, C1''), 27,3 (CH, C11), 27,7 (CH<sub>2</sub>) i 27,8 (CH + CH<sub>2</sub>) (C7, C3' i C8'), 29,36 (2 CH<sub>2</sub>, C13 i C4''), 30,27 (CH<sub>2</sub>), 30,30 (CH<sub>2</sub>), 30,49 (CH<sub>2</sub>) i 30,53 (CH<sub>2</sub>) (C4', C5', C6' i C7'), 31,3 (CH<sub>2</sub>) i 31,4 (CH<sub>2</sub>) (C2' i C9'), 36,07 (CH<sub>2</sub>, C10), 36,13 (CH<sub>2</sub>, C6), 49,2 (CH<sub>2</sub>) i 49,7 (CH<sub>2</sub>) (C1' i C10'), 113,3 (C), 115,4 (C), 115,6 (C) i 117,6 (C) (C11a, C12a, C8''a, i C9''a), 119,1 (2 CH, C4 i C5''), 125,2 (CH, C8), 126,6 (CH) i 126,8 (CH) (C2 i C7''), 128,8 (CH) i 129,5 (CH) (C1 i C8''), 134,5 (C, C9), 140,1 (C) i 140,2 (C) (C3 i C6''), 140,5 (C) i 141,0 (C) (C4a i C10''a), 151,2 (C) i 152,1 (C) (C5a i C4''a), 156,9 (C) i 157,8 (C) (C12 i C9'').

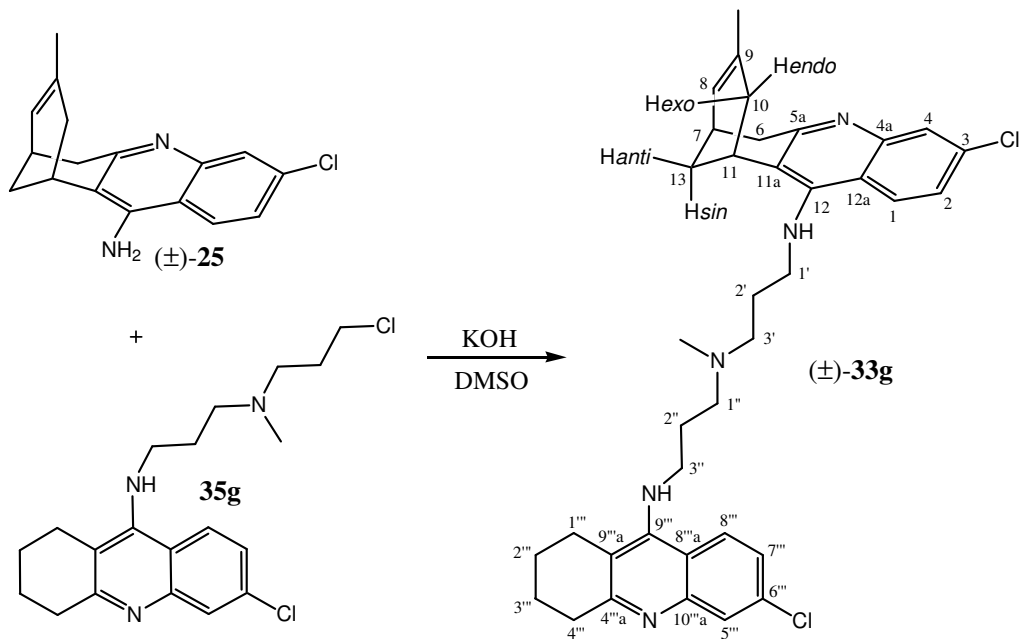


Anàlisi elemental:

Calculada per a  $C_{40}H_{48}Cl_2N_4 \cdot 2HCl \cdot 4H_2O$ : C 60,00% H 7,30% N 7,00% Cl 17,71%.

Trobada: C 59,66% H 6,94% N 6,82% Cl 18,32%.

**Preparació de 3-cloro-6,7,10,11-tetrahidro-9-metil-12-{{3-{N-{3-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridin-9-il)amino]propil}}-N-metilamino}propil}amino}-7,11-metanocicloocta[b]quinolina, (±)-33g.**



Aquesta reacció es va dur a terme usant KOH finament pulveritzat (85% de puresa, 211 mg, 3,20 mmol), dissolució de (±)-**25** (350 mg, 1,23 mmol) en DMSO (5 mL), tamís molecular de 4 Å (aproximadament 500 mg), i una dissolució de **35g** (468 mg, 1,23 mmol) en DMSO (2 mL), amb un temps de reacció de 64 h. Seguint el procediment general d'obtenció d'HHTs, es va obtenir un oli escumós marró (708 mg), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70 µm, 71 g, 3,5 cm Ø; #1-5, 400 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; #6-163, 7,4 L, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2; #164-204, 2000 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 96:4; #205-260, 2600 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 96:4:0,1; #261-280, 1600 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 94:6:0,2), proporcionant l'heterodímer (±)-**33g** (#210-270, 252 mg, 33% de rendiment) en forma d'oli groc-transparent.

$R_f = 0,57$  (gel de sílice, 10 cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH / NH<sub>4</sub>OH 25% 9:1:0,05).

**Mostra analítica de (±)-33g·3HCl.**

En un matràs de 25 mL es va preparar una dissolució de (±)-**33g** (73 mg, 0,12 mmol) en MeOH (5 mL), es va tractar amb una dissolució d'HCl en MeOH (0,43 N, 2,60 mL) i es va evaporar a sequedat. El sòlid obtingut (101 mg) es va cristal·litzar de MeOH/AcOEt 1:4 (5 mL), per donar, després d'assecar en les condicions estàndard, (±)-**33g**·3HCl·4H<sub>2</sub>O (63 mg, 65% de rendiment) en forma de sòlid beige.

Punt de fusió: 220-221 °C (MeOH/AcOEt 1:4).

IR (KBr) v: 3600-2500 (màxims a 3420, 3262, 3054, 2999, 2930 i 2790, N-H<sup>+</sup>, N-H i C-H st), 1629, 1581 i 1512 (C-C-ar i C-N-ar st), 1458, 1453, 1409, 1359, 1327, 1249, 1233, 1179, 1159, 1092, 948, 927, 877, 822, 763 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,58 (s, 3 H, 9-CH<sub>3</sub>), 1,93 (d, *J* = 18,0 Hz, 1 H, 10-H<sub>endo</sub>), parcialment solapat 1,94-2,00 (senyal complex, 5 H, 13-H<sub>sin</sub>, 2'''-H<sub>2</sub> i 3'''-H<sub>2</sub>), 2,09 (dm, *J* = 12,5 Hz, 1 H, 13-H<sub>anti</sub>), 2,32-2,46 (senyal complex, 4 H, 2'-H<sub>2</sub> i 2''-H<sub>2</sub>), 2,58 (dm, *J* ≈ 18,0 Hz, 1 H, 10-H<sub>exo</sub>), 2,76 (m, 2 H, 1'''-H<sub>2</sub>), parcialment solapat 2,77 (m, 1 H, 7-H), 2,88 (d ample, *J* ≈ 18,0 Hz, 1 H, 6-H<sub>endo</sub>), 2,92 (s, 3 H, N-CH<sub>3</sub>), 3,02 (m, 2 H, 4'''-H<sub>2</sub>), 3,22 (dd, *J* = 18,0 Hz, *J'* = 5,5 Hz, 1 H, 6-H<sub>exo</sub>), 3,26-3,46 (senyal complex, 4 H, 3'-H<sub>2</sub> i 1''-H<sub>2</sub>), 3,55 (m, 1 H, 11-H), 4,09 (senyal complex, 4 H, 1'-H<sub>2</sub> i 3''-H<sub>2</sub>), 4,87 (s, NH, NH<sup>+</sup> i H<sub>2</sub>O), 5,59 (d ample, *J* = 4,5 Hz, 1 H, 8-H), 7,58 (dd ample, *J* ≈ 9,0 Hz, *J'* = 2,0 Hz, 2 H, 2-H i 7'''-H), 7,76 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H) i 7,77 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H) (4-H i 5'''-H) 8,41 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H) i 8,44 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H) (1-H i 8'''-H).

<sup>13</sup>C-RMN (75,4 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 21,7 (CH<sub>2</sub>, C3'''), 22,9 (CH<sub>2</sub>, C2'''), 23,5 (CH<sub>3</sub>, 9-CH<sub>3</sub>), 25,3 (CH<sub>2</sub>, C1'''), 26,4 (2 CH<sub>2</sub>, C2' i C2''), 27,4 (CH, C11), 27,9 (CH, C7), 29,3 (CH<sub>2</sub>) i 29,5 (CH<sub>2</sub>) (C13 i C4'''), 36,1 (CH<sub>2</sub>, C10), 36,4 (CH<sub>2</sub>, C6), 40,5 (CH<sub>3</sub>, N-CH<sub>3</sub>), 46,0 (CH<sub>2</sub>) i 46,6 (CH<sub>2</sub>) (C1' i C3'''), 54,7 (2 CH<sub>2</sub>, C3' i C1''), 113,9 (C), 115,6 (C), 115,7 (C) i 118,2 (C) (C11a, C12a, C8'''a, i C9'''a), 119,1 (2 CH, C4 i C5'''), 125,0 (CH, C8), 127,08 (CH) i 127,13 (CH) (C2 i C7'''), 128,6 (CH) i 129,3 (CH) (C1 i C8'''), 134,6 (C, C9), 140,0 (C) i 140,1 (C) (C3 i C6'''), 140,2 (C) i 140,8 (C) (C4a i C10'''a), 151,7 (C) i 152,7 (C) (C5a i C4'''a), 156,7 (C) i 157,7 (C) (C12 i C9''').

Anàlisi elemental:

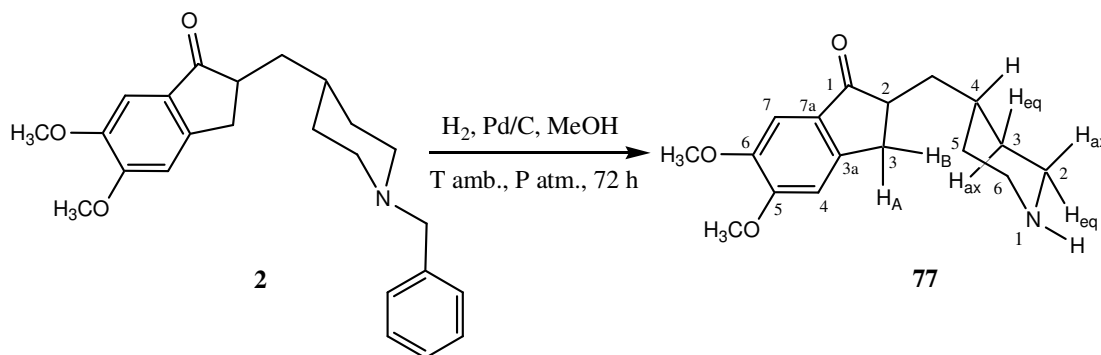
Calculada per a  $C_{37}H_{43}Cl_2N_5 \cdot 3HCl \cdot 4H_2O$ : C 54,86% H 6,72% N 8,64% Cl 21,88%.

Trobada: C 55,10% H 6,61% N 8,76% Cl 21,69%.



## **2. SÍNTESI D'HETERODÍMERS DONEPEZIL-TACRINA (HDTs)**



**Preparació de 5,6-dimetoxi-2-[(4-piperidinil)metil]indan-1-ona, **77**.**<sup>68,167</sup>

En un matràs d'hidrogenació de 100 mL es va preparar una mescla de **2** (obtingut a partir de l'hidroclorur corresponent, 1,00 g, 2,40 mmol) i Pd/C 5% (50% de contingut en aigua, 186 mg) en MeOH (25 mL), i es va hidrogenar a pressió atmosfèrica i temperatura ambient durant 72 h. La suspensió resultant es va filtrar i el filtrat es va evaporar a pressió reduïda per obtenir **77** (690 mg, 99% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

$R_f = 0,17$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  25% 90:10:0,1).

**Mostra analítica de **77**·HCl.**

En un matràs de 25 mL es va preparar una dissolució de **77** (371 mg, 1,28 mmol) en MeOH (2 mL), es va filtrar amb filtre de xeringa de PTFE 0,45  $\mu\text{m}$ , i el filtrat es va tractar amb una dissolució d'HCl en MeOH (0,40 N, 9,75 mL). Després d'evaporar a sequedat i assecar en les condicions estàndard, es va obtenir **77**·HCl (421 mg, rendiment quantitatiu) en forma de sòlid groc pàl·lid.

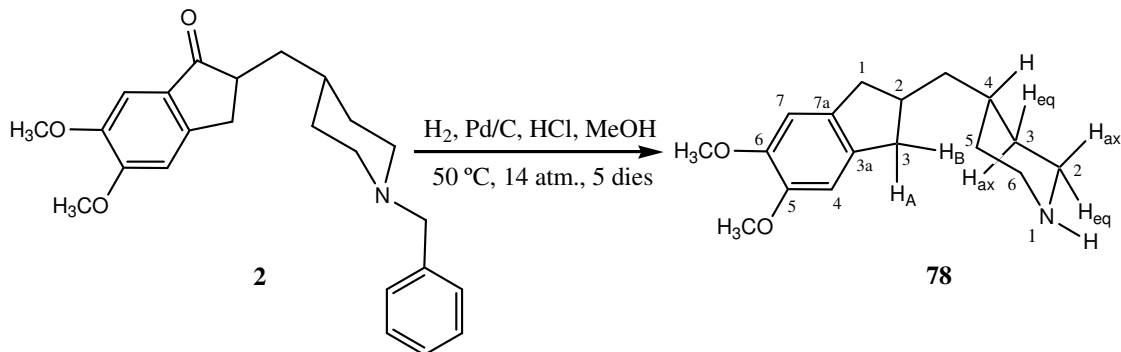
Punt de fusió:  $>300$  °C (MeOH).

IR (KBr)  $\nu$ : 3500-2400 (màxims a 3420, 2938, 2837, 2799, 2764, 2719, 2631 i 2510, C-H st i N-H<sup>+</sup> st), 1681 (C=O st), 1602, 1590, 1500, 1474, 1458, 1436, 1317, 1265, 1217, 1118, 1106, 1039  $\text{cm}^{-1}$ .



$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,13-1,59 (senyal complex, 4 H) i 1,70-2,18 (senyal complex, 4 H) (piperidina 3- $\text{H}_2$ , 4-H i 5- $\text{H}_2$ , indanona 2-H, indanona 2- $\text{CH}_2$ ), 2,75 (m, 2 H, indanona 3- $\text{H}_\text{A}$  i 3- $\text{H}_\text{B}$ ), 3,02 (senyal complex, 2 H, piperidina 2- $\text{H}_\text{ax}$  i 6- $\text{H}_\text{ax}$ ), 3,41 (senyal complex, 2 H, piperidina 2- $\text{H}_\text{eq}$  i 6- $\text{H}_\text{eq}$ ), 3,85 (s, 3 H) i 3,94 (s, 3 H) (5- $\text{OCH}_3$  i 6- $\text{OCH}_3$ ), 4,85 (s,  $\text{NH}_2^+$ ), 7,07 (s ample, 1 H, indanona 4-H), 7,14 (s, 1 H, indanona 7-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (100,6 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 29,6 ( $\text{CH}_2$ ) i 30,6 ( $\text{CH}_2$ ) (piperidina C3 i C5), 33,3 (CH, indanona C2), 34,2 ( $\text{CH}_2$ , indanona C3), 39,2 ( $\text{CH}_2$ , indanona 2- $\text{CH}_2$ ), 45,4 (2  $\text{CH}_2$ , piperidina C2 i C6), 46,1 (CH, piperidina C4), 56,5 ( $\text{CH}_3$ ) i 56,8 ( $\text{CH}_3$ ) (5- $\text{OCH}_3$  i 6- $\text{OCH}_3$ ), 105,3 (CH, indanona C7), 109,1 (CH, indanona C4), 129,8 (C, indanona C7a), 151,1 (C, indanona C6), 151,3 (C, indanona C3a), 157,8 (C, indanona C5), 209,8 (C, indanona C1).

**Preparació de 5,6-dimetoxi-2-[(4-piperidinil)metil]indà, 78.**<sup>167</sup>

En un vas d'hidrogenació de 100 mL es va preparar una mescla de **2**·HCl (1,26 g, 3,03 mmol), HCl 1 N (7,58 mL, 7,58 mmol) i Pd/C 5% (50% de contingut en aigua, 505 mg) en MeOH (30 mL), i es va hidrogenar en un reactor a 14 atm i 50 °C durant 5 dies. La mescla es va filtrar, es va evaporar a pressió reduïda, i el residu resultant es va tractar amb una barreja d'AcOEt (50 mL) i NaOH aquós 2 N (40 mL). Després d'agitar la barreja durant 30 min, es va recollir la fase orgànica, i la fase aquosa es va extreure amb AcOEt (3 × 50 mL). Els extractes orgànics units es van rentar amb H<sub>2</sub>O (4 × 50 mL), es van assecar amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es van filtrar, i es van evaporar a pressió reduïda per obtenir **78** (690 mg, 83% de rendiment) en forma de sòlid beige.

$R_f = 0,26$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 9:1:0,01).

**Mostra analítica de 78·HCl.**

En un matràs de 25 mL es va preparar una dissolució de **78** (50 mg, 0,18 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL), es va tractar amb una dissolució d'HCl en MeOH (1,81 N, 0,30 mL) i es va evaporar a sequedat, per donar, després d'assecar en les condicions estàndard, **78**·HCl (57 mg, rendiment quantitatiu) en forma de sòlid blanc.

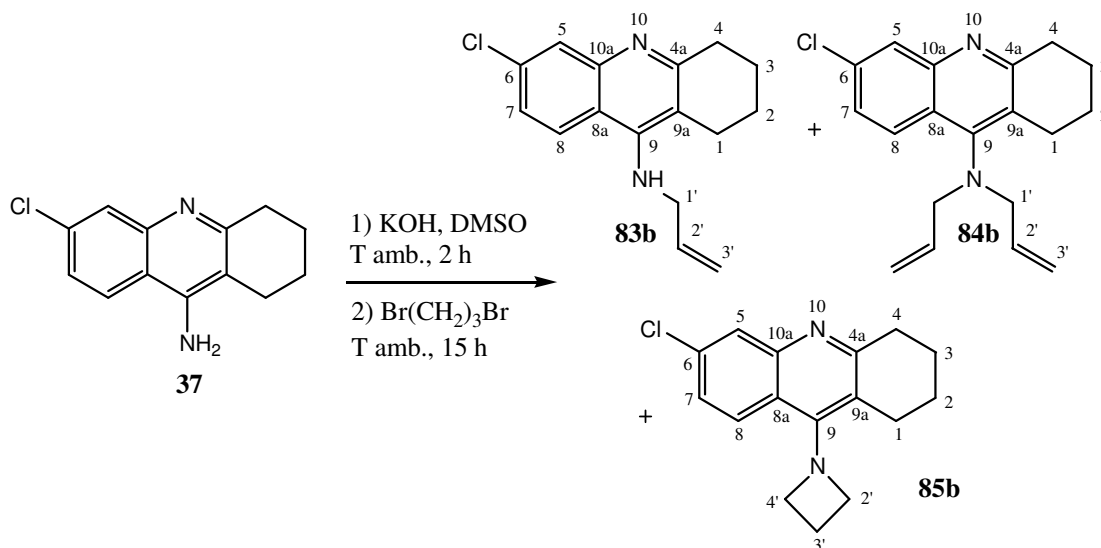
Punt de fusió: 243-244 °C (MeOH).

IR (KBr)  $\nu$ : 3500-2100 (màxims a 3436, 2944, 2884, 2836, 2801, 2764, 2641 i 2504, C-H st i N-H<sup>+</sup> st), 1609, 1591, 1504, 1462, 1453, 1310, 1262, 1228, 1186, 1093, 988, 856, 839  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1,41 [m, 2 H, piperidina 3(5)-H<sub>ax</sub>], 1,50 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2 H, indà 2-CH<sub>2</sub>), 1,74 (m, 1 H, piperidina 4-H<sub>ax</sub>), 1,99 [d ample,  $J = 14,5$  Hz, 2 H, piperidina 3(5)-H<sub>eq</sub>], 2,48-2,60 [senyal complex, 3 H, indà 1(3)-H<sub>A</sub> i 2-H], 2,97-3,03 [senyal complex, 4 H, indà 1(3)-H<sub>B</sub>, i piperidina 2(6)-H<sub>ax</sub>], 3,39 [d ample,  $J = 13,0$  Hz, 2 H, piperidina 2(6)-H<sub>eq</sub>], 3,78 [s, 6 H, 5(6)-OCH<sub>3</sub>], 4,85 (s, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 6,80 [s, 2 H, indà 4(7)-H].

<sup>13</sup>C-RMN (100,6 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 30,2 [CH<sub>2</sub>, piperidina C3(5)], 33,6 (CH, piperidina C4), 38,7 (CH, indà C2), 40,3 [CH<sub>2</sub>, indà C1(3)], 43,3 (CH<sub>2</sub>, indà 2-CH<sub>2</sub>), 45,3 [CH<sub>2</sub>, piperidina C2(6)], 56,7 [CH<sub>3</sub>, 5(6)-OCH<sub>3</sub>], 109,7 [CH, indà C4(7)], 136,3 [C, indà C3a(7a)], 149,4 [C, indà C5(6)].

**Intent d'obtenció de 9-[(3-bromopropil)amino]-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridina, 82b, per reacció de la 6-clorotacrina, 37, amb 1,3-dibromopropà: Formació de 9-(alilamino)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridina, 83b, 6-cloro-9-(dialilamino)-1,2,3,4-tetrahidroacridina, 84b, i 9-(1-azetidini)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridina, 85b.**



En un matràs de dues boques de 50 mL equipat amb atmosfera inerta i agitació magnètica, es va col·locar KOH finament pulveritzat (85% de puresa, 907 mg, 13,8 mmol), es va addicionar una dissolució de **37** (2,00 g, 8,60 mmol) en DMSO (30 mL) i tamís molecular de 4 Å (aproximadament 1,00 g), i la barreja es va agitar vigorosament a temperatura ambient durant 2 h. Sobre la barreja resultant es va addicionar 1,3-dibromopropà (1,05 mL, 2,09 g, 10,3 mmol) i la mescla de reacció es va agitar vigorosament a temperatura ambient durant 15 h, es va dil·luir amb H<sub>2</sub>O (300 mL), i es va extreure amb AcOEt (4 × 100 mL). Els extractes orgànics reunits es van rentar amb H<sub>2</sub>O (3 × 100 mL), es van assecar amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda per donar un oli marronós (2,18 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70 µm, 164 g, 5 cm Ø; #1-45, 1,3 L, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 98:2:0,05; #46-85, 1,2 L, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 96:4:0,05; #86-96, 300 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 95:5:0,05; #97-121, 700 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 90:10:0,05), proporcionant una mescla de **84b** / **83b** 18:82 (<sup>1</sup>H-RMN) (#23-27, 560 mg), el producte de β-eliminació **83b** (#29-39, 260 mg) en forma d'oli groc, una mescla **83b** / **85b** / **37** 12:59:29 (#63-83, 190 mg) i una mescla **85b** / **37** 63:37 (#87-121, 340 mg) [32%

de rendiment total de **83b**; 4% de rendiment total de **84b**; 14% de rendiment total de **85b**; 9% de recuperació de **37**].

Nota: En una altra operació realitzada a la mateixa escala i amb unes condicions de purificació cromatogràfica similars, es va poder aïllar el compost **85b** pràcticament pur (contenint un 7% de **37**), i a partir del seu hidrocloreur es va preparar la corresponent mostra analítica.

$R_f$  de **83b** = 0,80 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 9:1:0,05).

$R_f$  de **84b** = 0,90 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 9:1:0,05).

$R_f$  de **85b** = 0,70 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 9:1:0,05).

#### Mostra analítica de **83b**·HCl.

En un matràs de 25 mL es va preparar una dissolució de **83b** (260 mg, 0,95 mmol) en MeOH (5 mL), es va filtrar amb filtre de xeringa de PTFE 0,45 µm, i el filtrat es va tractar amb una dissolució d'HCl en MeOH (0,40 N, 6,65 mL) i es va evaporar a sequedat. El sòlid obtingut (275 mg) es va cristal·litzar de MeOH/AcOEt 1:4 (5 mL), per donar, després d'assecar en les condicions estàndard, **83b**·HCl (200 mg, 68% de rendiment) en forma de sòlid groc pàl·lid.

Punt de fusió: 212-213 °C (MeOH/AcOEt 1:4).

IR (KBr)  $\nu$ : 3500-2500 (màxims a 3336, 3216, 3121, 2945, 2866, 2700 i 2065, C-H, N-H, i N<sup>+</sup>-H st), 1890, 1644, 1593, 1568 i 1522 (C-C-ar st i C-N-ar st), 1463, 1437, 1411, 1361, 1348, 1323, 1294, 1265, 1248, 1234, 1178, 1161, 1122, 1096, 1082, 995, 964, 945, 927, 911, 864, 826, 763, 724 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1,90-2,04 (senyal complex, 4 H, 2-H<sub>2</sub> i 3-H<sub>2</sub>), 2,70 (m, 2 H, 1-H<sub>2</sub>), 3,01 (m, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 4,55 (dt,  $J = 4,2$  Hz,  $J' = 2,1$  Hz, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 4,89 (s, NH i <sup>+</sup>NH), 5,34-5,42 (senyal complex, 2 H, 3'-H<sub>2</sub>), 6,16 (ddt,  $J = 17,4$  Hz,  $J' = 10,5$  Hz,  $J'' = 4,2$  Hz, 1 H, 2'-H), 7,53 (dd,  $J = 9,3$  Hz,  $J' = 2,0$  Hz, 1 H, 7-H), 7,77 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H, 5-H), 8,35 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 21,8 ( $\text{CH}_2$ , C3), 22,8 ( $\text{CH}_2$ , C2), 24,8 ( $\text{CH}_2$ , C1), 29,4 ( $\text{CH}_2$ , C4), 50,3 ( $\text{CH}_2$ , C1'), 113,5 (C) i 115,0 (C) (C8a i C9a), 117,6 ( $\text{CH}_2$ , C3'), 119,0 (CH, C5), 126,0 (CH, C7), 128,8 (CH, C8), 135,1 (CH, C2'), 140,0 (C, C6), 140,3 (C, C10a), 152,1 (C, C4a), 158,0 (C, C9).

#### Mostra analítica de **85b**·HCl.

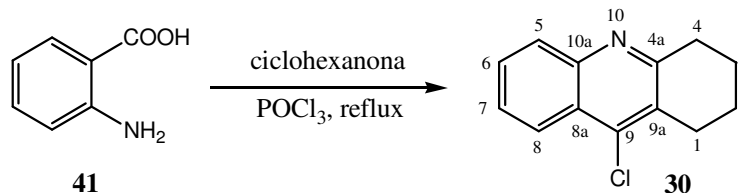
En un matràs de 10 mL es va preparar una dissolució **85b** (15 mg de producte impurificat amb un 7% de **37**, 0,051 mmol) en MeOH (2,5 mL), es va filtrar amb filtre de xeringa de PTFE 0,45  $\mu\text{m}$ , i el filtrat es va tractar amb una dissolució d'HCl en MeOH (0,40 N, 0,40 mL) i es va evaporar a sequedat, obtenint-se, després d'assecar en les condicions estàndard, **85b**·HCl (16 mg, rendiment quantitatiu), lleugerament impur, en forma de sòlid blanc.

Punt de fusió: 80-81 °C (MeOH).

IR (KBr)  $\nu$ : 3500-2100 (màxims a 3391, 3050, 2926, 2855 i 2779, C-H, N-H, i  $\text{N}^+\text{-H}$  st), 1734, 1627, 1580 i 1537 (C-C-ar st i C-N-ar st), 1496, 1464, 1439, 1404, 1366, 1310, 1243, 1194, 1175, 1092, 947, 919, 880, 819, 754, 725, 681, 666  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,76 (m, 2 H) i 1,93 (m, 2 H) (2- $\text{H}_2$  i 3- $\text{H}_2$ ), 2,54 (q,  $J = 8,1$  Hz, 2 H, 3'- $\text{H}_2$ ), 2,84 (m, 2 H, 1- $\text{H}_2$ ), 2,96 (m, 2 H, 4- $\text{H}_2$ ), 4,91 (s,  $^+\text{NH}$ ), 5,00 [t,  $J = 8,1$  Hz, 4 H, 2'(4')- $\text{H}_2$ ], 7,45 (dd,  $J = 9,0$  Hz,  $J' = 2,0$  Hz, 1 H, 7-H), 7,69 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H, 5-H), 8,08 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1 H, 8-H).

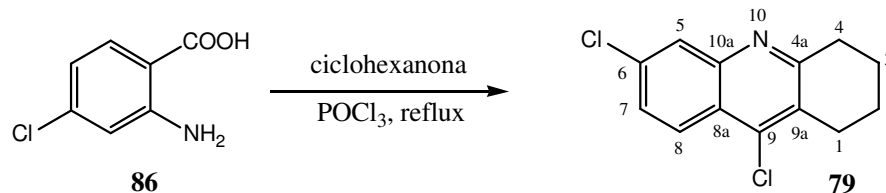
$^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 18,2 ( $\text{CH}_2$ , C3'), 21,8 ( $\text{CH}_2$ , C3), 23,4 ( $\text{CH}_2$ , C2), 27,0 ( $\text{CH}_2$ , C1), 28,9 ( $\text{CH}_2$ , C4), 62,0 [2  $\text{CH}_2$ , C2'(4')], 111,5 (C) i 115,1 (C) (C8a i C9a), 118,3 (CH, C5), 125,7 (CH, C7), 128,3 (CH, C8), 139,5 (C, C6), 140,2 (C, C10a), 151,6 (C, C4a), 159,6 (C, C9).

**Preparació de 9-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridina, 30, a partir d'àcid antranílic, 41.**<sup>89</sup>

En un matràs de 250 mL equipat amb refrigerant de reflux i agitació magnètica i refredat en un bany de gel, es va preparar una mescla de **41** (10,0 g, 72,9 mmol), ciclohexanona (7,22 mL, 6,84 g, 69,7 mmol) i POCl<sub>3</sub> (62 mL, 102 g, 665 mmol). La barreja de reacció es va escalfar a reflux durant 2 h i la suspensió resultant es va deixar refredar a temperatura ambient i es va evaporar a sequedat. El sòlid resultant es va dissoldre en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL), es va refredar en un bany de gel, i la dissolució es va tractar amb dissolució aquosa saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, gota a gota, fins a pH bàsic. La fase aquosa resultant es va extreure amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 50 mL), i les fases orgàniques combinades es van rentar amb dissolució aquosa saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 × 50 mL), es van assecar amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda per donar **30** (14,2 g, 94% de rendiment) en forma de sòlid marró.

R<sub>f</sub> = 0,56 (gel de sílice, 10 cm, AcOEt).

Dades espectroscòpiques a pàgines 174-175.

**Preparació de 6,9-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroacridina, 79.**<sup>89</sup>

En un matràs de 250 mL equipat amb refrigerant de reflux i agitació magnètica i refredat en un bany de gel, es va preparar una mescla de **86** (10,0 g, 58,3 mmol), ciclohexanona (5,73 mL, 5,43 g, 55,3 mmol) i  $\text{POCl}_3$  (50 mL, 82,3 g, 536 mmol). La barreja de reacció es va escalfar a reflux durant 2 h i la suspensió resultant es va deixar refredar a temperatura ambient i es va evaporar a sequedat. El sòlid resultant es va dissoldre en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL), es va refredar en un bany de gel, i la dissolució es va tractar amb dissolució aquosa saturada de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , gota a gota, fins a pH bàsic. La fase aquosa resultant es va extreure amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 50$  mL), i les fases orgàniques combinades es van rentar amb dissolució aquosa saturada de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( $3 \times 50$  mL), es van assecar amb  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda per donar **79** (14,6 g, rendiment quantitatiu) en forma de sòlid marró.

$R_f = 0,92$  (gel de sílice, 10 cm,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH /  $\text{NH}_4\text{OH}$  25% 9:1:0,05).

**Mostra analítica de 79·HCl.**

En un matràs de 25 mL es va preparar una dissolució de **79** (240 mg, 0,95 mmol) en MeOH (10 mL), es va filtrar amb filtre de xeringa de PTFE 0,45  $\mu\text{m}$ , i el filtrat es va tractar amb una dissolució d'HCl en MeOH (1,70 N, 0,8 mL) i es va evaporar a sequedat. El sòlid obtingut (276 mg) es va cristal·litzar de MeOH/AcOEt 1:2 (3 mL), per donar, després d'assecar en les condicions estàndard, **79·HCl** (254 mg) en forma de sòlid beige.

Punt de fusió: 170-171 °C (MeOH/AcOEt 1:2).

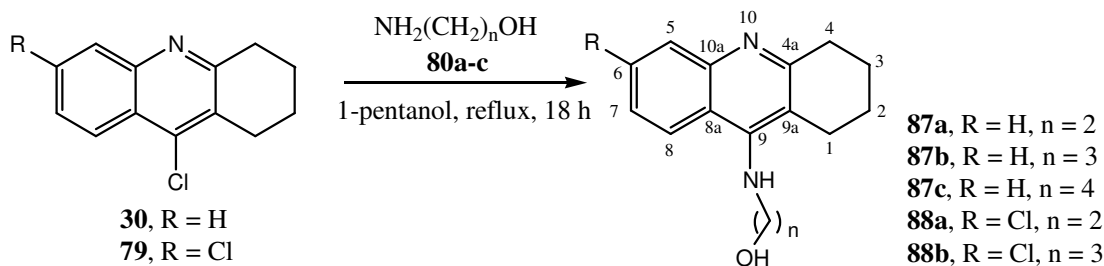
IR (KBr)  $\nu$ : 3500-2100 (màxims a 3048, 3010, 2943, 2865, 2388, 2283 i 2145, C-H i  $\text{N-H}^+$  st), 1964, 1888, 1641, 1602, 1574 i 1526 (C-C-ar st i C-N-ar st), 1470, 1414, 1371, 1364,



1345, 1307, 1296, 1252, 1217, 1177, 1122, 1084, 1000, 986, 960, 932, 899, 887, 839, 820, 724  $\text{cm}^{-1}$ .

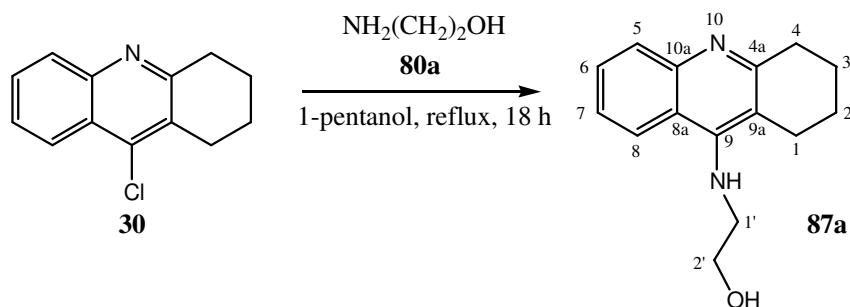
$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2,03-2,09 (senyal complex, 4 H, 2- $\text{H}_2$  i 3- $\text{H}_2$ ), 3,15 (m, 2 H) i 3,37 (m, 2 H) (1- $\text{H}_2$  i 4- $\text{H}_2$ ), 4,87 (s,  $\text{NH}^+$ ), 7,97 (dd,  $J = 9,0$  Hz,  $J' = 2,0$  Hz, 1 H, 7-H), 8,10 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H, 5-H), 8,52 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 21,5 ( $\text{CH}_2$ ) i 22,2 ( $\text{CH}_2$ ) ( $\text{C}_2$  i  $\text{C}_3$ ), 27,9 ( $\text{CH}_2$ ) i 30,5 ( $\text{CH}_2$ ) ( $\text{C}_1$  i  $\text{C}_4$ ), 120,4 (CH), 128,1 (CH) i 132,0 (CH) ( $\text{C}_5$ ,  $\text{C}_7$  i  $\text{C}_8$ ), 125,8 (C,  $\text{C}_9\text{a}$ ), 133,4 (C,  $\text{C}_8\text{a}$ ), 138,5 (C,  $\text{C}_6$ ), 141,8 (C,  $\text{C}_4\text{a}$ ), 152,7 (C,  $\text{C}_{10\text{a}}$ ), 160,6 (C,  $\text{C}_9$ ).

**Procediment general per a l'obtenció de les hidroxialquiltacrines **87** i **88**.**

En un matràs de 50 mL equipat amb refrigerant de reflux i agitació magnètica es va preparar una mescla de cloroquinolina **30** o **79** (1 mmol) i aminoalcohol **80** (3 mmol) en 1-pentanol (1 mL), i la barreja de reacció es va escalfar a reflux durant 18 h. La suspensió resultant es va deixar refredar a temperatura ambient, es va rediluir en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3,5 mL), i es va rentar amb dissolució aquosa de NaOH al 10% (3,5 mL) i  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 3$  mL). La fase orgànica resultant es va assecar amb  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda per obtenir un residu oliós. L'excés d'aminoalcohol i de dissolvent es va eliminar per destil·lació en un forn de boles giratori a  $85^\circ\text{C}$  / 0,8 Torr, per a donar l'alcohol **87** o **88** en forma de sòlid marró pàl·lid.

Les mostres analítiques dels hidroclorets d'aquests alcohols es van preparar per dissolució de l'alcohol (1 mmol) en MeOH (10 mL), filtració de la dissolució amb filtre de xeringa de PTFE 0,45  $\mu\text{m}$ , tractament del filtrat amb excés de dissolució d'HCl en MeOH (3 mmol), evaporació a sequedat i cristal·lització del sòlid resultant, en general amb una mescla de MeOH/AcOEt 1:4 (5 mL). Després d'assecar en les condicions estàndard, es va obtenir l'alcohol **87** o **88** en forma de sòlid marró pàl·lid.

**Preparació de 9-[(2-hidroxietil)amino]-1,2,3,4-tetrahidroacridina, **87a**.**

Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de **30** (3,0 g, 13,8 mmol) i 2-aminoetanol, **80a** (2,49 mL, 2,52 g, 41,3 mmol) en 1-pentanol (15 mL). Seguint el procediment general d'obtenció d'hidroalquitacrina, es va obtenir l'alcohol **87a** (3,07 g, 92% de rendiment) en forma de sòlid marró pàl·lid.

$R_f = 0,38$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  25% 9:1:0,1).

**Mostra analítica de **87a**·HCl.**

En un matràs de 25 mL es va preparar una dissolució de **87a** (239 mg, 0,99 mmol) en MeOH (10 mL), es va filtrar amb filtre de xeringa de PTFE 0,45  $\mu\text{m}$ , i el filtrat es va tractar amb una dissolució d'HCl en MeOH (1,70 N, 1,80 mL) i es va evaporar a sequedat. El sòlid obtingut (275 mg) es va cristal·litzar de MeOH/AcOEt 1:4 (5 mL), per donar, després d'assecar en les condicions estàndard, **87a**·HCl (215 mg, 78% de rendiment) en forma de sòlid marró pàl·lid.

Punt de fusió: 184-185 °C (MeOH/AcOEt 1:4).

IR (KBr)  $\nu$ : 3700-2400 (màxims a 3358, 3142, 3058, 3016, 2938 i 2872, O-H, N-H,  $^+\text{N-H}$ , i C-H st), 1633, 1592, 1577 i 1524 (C-C-ar st i C-N-ar st), 1477, 1447, 1412, 1375, 1352, 1324, 1296, 1253, 1181, 1160, 1057, 986, 946, 869, 831, 779, 758, 706, 680  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,90-2,04 (senyal complex, 4 H, 2-H<sub>2</sub> i 3-H<sub>2</sub>), 2,74 (m, 2 H, 1-H<sub>2</sub>), 3,01 (m, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 3,86 (t,  $J = 5,4$  Hz, 2 H, 2'-H<sub>2</sub>), 4,01 (t,  $J = 5,4$  Hz, 2 H, 1'-

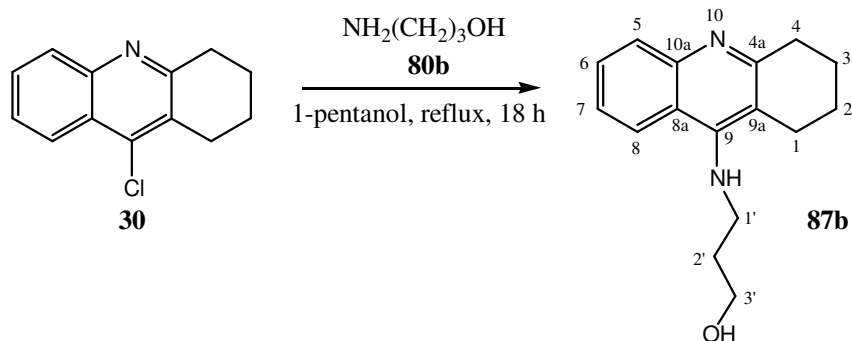
H<sub>2</sub>), 4,87 (s, OH, NH i NH<sup>+</sup>), 7,54 (ddd,  $J = 8,4$  Hz,  $J' = 6,0$  Hz,  $J'' = 2,4$  Hz, 1 H, 7-H), 7,76-7,84 (senyal complex, 2 H, 5-H i 6-H), 8,40 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H, 8-H).

<sup>13</sup>C-RMN (75,4 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 21,1 (CH<sub>2</sub>, C3), 23,1 (CH<sub>2</sub>, C2), 24,8 (CH<sub>2</sub>, C1), 30,1 (CH<sub>2</sub>, C4), 51,2 (CH<sub>2</sub>, C1'), 61,7 (CH<sub>2</sub>, C2'), 113,7 (C, C9a), 117,7 (C, C8a), 121,2 (CH, C5), 126,0 (CH, C8), 126,1 (CH, C7), 133,3 (CH, C6), 140,9 (C, C10a), 152,8 (C, C4a), 157,4 (C, C9).

Massa exacta:

Calculada per a C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O [(M + H)<sup>+</sup>]: 243,1497.

Trobada: 243,1494.

**Preparació de 9-[(3-hidroxipropil)amino]-1,2,3,4-tetrahidroacridina, **87b**.**

Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de **30** (1,12 g, 5,15 mmol) i 3-amino-1-propanol, **80b** (1,16 mL, 1,14 g, 15,2 mmol) en 1-pentanol (6 mL). Seguint el procediment general d'obtenció d'hidroxiacridines, es va obtenir l'alcohol **87b** (1,25 g, 95% de rendiment) en forma de sòlid marró pàl·lid.

$R_f = 0,27$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  25% 9:1:0,1).

**Mostra analítica de **87b**·HCl.**

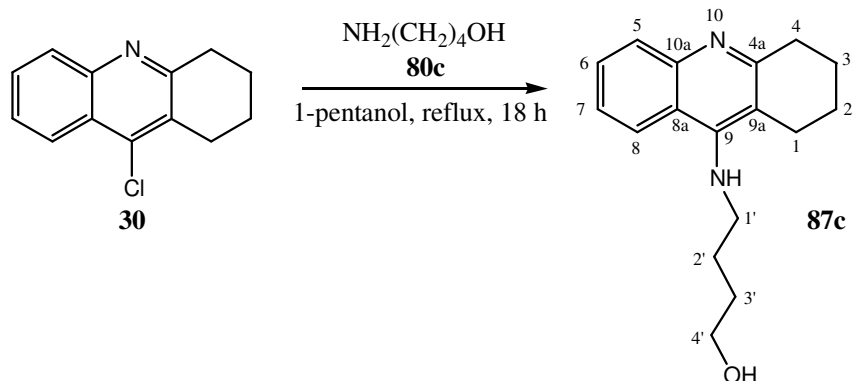
En un matràs de 25 mL es va preparar una dissolució de **87b** (371 mg, 1,45 mmol) en MeOH (10 mL), es va filtrar amb filtre de xeringa de PTFE 0,45  $\mu\text{m}$ , i el filtrat es va tractar amb una dissolució d'HCl en MeOH (1,70 N, 0,90 mL) i es va evaporar a sequedat. El sòlid obtingut (415 mg) es va cristal·litzar de MeOH/AcOEt 1:4 (5 mL), per donar, després d'assecar en les condicions estàndard, **87b**·HCl (340 mg, 80% de rendiment) en forma de sòlid marró pàl·lid.

Punt de fusió: 125-126 °C (MeOH/AcOEt 1:4) [descriu 130-133 °C].<sup>190</sup>

IR (KBr)  $\nu$ : 3700-2400 (màxims a 3283, 3145, 3052, 3020, 2938, 2868, 2806 i 2773, O-H, N-H,  $^+\text{N-H}$ , i C-H st), 1632, 1582 i 1528 (C-C-ar st i C-N-ar st), 1477, 1461, 1448, 1414, 1348, 1323, 1278, 1260, 1180, 1167, 1085, 1071, 1038, 993, 979, 917, 883, 864, 828, 798, 781, 755, 706, 682, 607  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,90-2,02 (senyal complex, 4 H, 2- $\text{H}_2$  i 3- $\text{H}_2$ ), 2,03 (m, 2 H, 2'- $\text{H}_2$ ), 2,68 (m, 2 H, 1- $\text{H}_2$ ), 3,01 (m, 2 H, 4- $\text{H}_2$ ), 3,82 (t,  $J = 5,4$  Hz, 2 H, 3'- $\text{H}_2$ ), 4,16 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2 H, 1'- $\text{H}_2$ ), 4,85 (s, OH, NH i  $\text{NH}^+$ ), 7,57 (ddd,  $J = 8,7$  Hz,  $J' = 6,7$  Hz,  $J'' = 1,8$  Hz, 1 H, 7-H), 7,76 (ddd,  $J = 8,7$  Hz,  $J' = 1,8$  Hz,  $J'' = 0,6$  Hz, 1 H, 5-H), 7,84 (ddd,  $J = 8,7$  Hz,  $J' = 6,7$  Hz,  $J'' = 1,1$  Hz, 1 H, 6-H), 8,45 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 21,9 ( $\text{CH}_2$ , C3), 23,0 ( $\text{CH}_2$ , C2), 24,7 ( $\text{CH}_2$ , C1), 29,2 ( $\text{CH}_2$ , C4), 33,2 ( $\text{CH}_2$ , C2'), 48,4 ( $\text{CH}_2$ , C1'), 61,4 ( $\text{CH}_2$ , C3'), 112,5 (C, C9a), 116,7 (C, C8a), 119,9 (CH, C5), 126,0 (CH, C8), 126,7 (CH, C7), 133,9 (CH, C6), 139,7 (C, C10a), 151,2 (C, C4a), 157,7 (C, C9).

**Preparació de 9-[(4-hidroxibutil)amino]-1,2,3,4-tetrahidroacridina, **87c**.**

Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de **30** (1,12 g, 5,14 mmol) i 4-amino-1-butanol, **80c** (1,56 mL, 1,51 g, 16,9 mmol) en 1-pentanol (6 mL). Seguint el procediment general d'obtenció d'hidroalquiltacrines, es va obtenir l'alcohol **87c** (1,00 g, 72% de rendiment) en forma de residu sòlid marró pàl·lid.

$R_f = 0,37$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  25% 9:1:0,1).

**Mostra analítica de **87c**·HCl.**

En un matràs de 25 mL es va preparar una dissolució de **87c** (100 mg, 0,37 mmol) en MeOH (5 mL), es va filtrar amb filtre de xeringa de PTFE 0,45  $\mu\text{m}$ , i el filtrat es va tractar amb una dissolució d'HCl en MeOH (1,81 N, 0,69 mL) i es va evaporar a sequedat. El sòlid obtingut (105 mg) es va cristal·litzar de MeOH (5 mL), donant després d'assecar en les condicions estàndard, **87c**·HCl (80 mg, 70% de rendiment) en forma de sòlid groc.

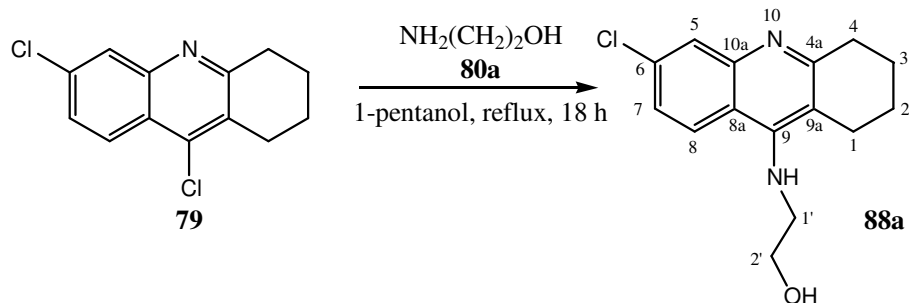
Punt de fusió: 120-121 °C (MeOH).

IR (KBr)  $\delta$ : 3700-2400 (màxims a 3347, 3270, 3059, 2929 i 2872, O-H, N-H,  $^+\text{N-H}$ , i C-H st), 1631, 1605, 1588, 1568 i 1530 (C-C-ar st i C-N-ar st), 1475, 1461, 1409, 1371, 1355, 1331, 1252, 1180, 1113, 1072, 1034, 1007, 864, 816, 761, 704, 686  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,67 (m, 2 H, 2'-H<sub>2</sub>), 1,92 (m, 2 H, 3'-H<sub>2</sub>), 1,95-2,00 (senyal complex, 4 H, 2-H<sub>2</sub> i 3-H<sub>2</sub>), 2,71 (t,  $J = 5,5$  Hz, 2 H, 1-H<sub>2</sub>), 3,02 (t,  $J = 5,7$  Hz, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 3,62 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2 H, 4'-H<sub>2</sub>), 4,00 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 4,85 (s, OH, NH i NH<sup>+</sup>), 7,58 (ddd,  $J = 8,5$  Hz,  $J' = 7,0$  Hz,  $J'' = 1,5$  Hz, 1 H, 7-H), 7,76 (dd,  $J = 8,5$  Hz,  $J' = 1,0$  Hz, 1 H, 5-H), 7,85 (ddd,  $J = 8,5$  Hz,  $J' = 7,0$  Hz,  $J'' = 1,0$  Hz, 1 H, 6-H), 8,42 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (100,6 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 21,8 (CH<sub>2</sub>, C3), 23,0 (CH<sub>2</sub>, C2), 24,9 (CH<sub>2</sub>, C1), 28,2 (CH<sub>2</sub>, C2'), 29,3 (CH<sub>2</sub>, C4), 30,6 (CH<sub>2</sub>, C3'), 49,1 (CH<sub>2</sub>, C1'), 62,2 (CH<sub>2</sub>, C4'), 112,9 (C, C9a), 117,1 (C, C8a), 120,0 (CH, C5), 126,3 (CH, C8), 126,6 (CH, C7), 134,1 (CH, C6), 139,8 (C, C10a), 151,6 (C, C4a), 158,1 (C, C9).



**Preparació de 6-cloro-9-[(2-hidroxiètil)amino]-1,2,3,4-tetrahidroacridina, 88a.**

Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de **79** (3,00 g, 11,9 mmol) i 2-aminoetanol, **80a** (2,16 mL, 2,19 g, 35,9 mmol) en 1-pentanol (13 mL). Seguint el procediment general d'obtenció d'hidroxialquiltacrines, es va obtenir l'alcohol **88a** (3,16 g, 96% de rendiment) en forma de sòlid marró pàl·lid.

$R_f = 0,42$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  25% 9:1:0,1).

**Mostra analítica de 88a·HCl.**

En un matràs de 25 mL es va preparar una dissolució de **88a** (150 mg, 0,54 mmol) en MeOH (10 mL), es va filtrar amb filtre de xeringa de PTFE 0,45  $\mu\text{m}$ , i el filtrat es va tractar amb una dissolució d'HCl en MeOH (1,70 N, 1,0 mL) i es va evaporar a sequedat. El sòlid obtingut (173 mg) es va cristal·litzar de MeOH/AcOEt 1:4 (5 mL), per donar, després d'assecar en les condicions estàndard, **88a**·HCl·0,25H<sub>2</sub>O (149 mg, 87% de rendiment) en forma de sòlid marró pàl·lid.

Punt de fusió: 221-222 °C (MeOH/AcOEt 1:4).

IR (KBr)  $\nu$ : 3600-2400 (màxims a 3372, 3291, 3136, 3052, 3009, 2939, 2872 i 2784, O-H, N-H, <sup>+</sup>N-H, i C-H st), 1632, 1588, 1573 i 1518 (C-C-ar st i C-N-ar st), 1455, 1365, 1351, 1317, 1291, 1254, 1180, 1084, 1072, 1055, 952, 918, 886, 818, 759, 680, 616  $\text{cm}^{-1}$ .

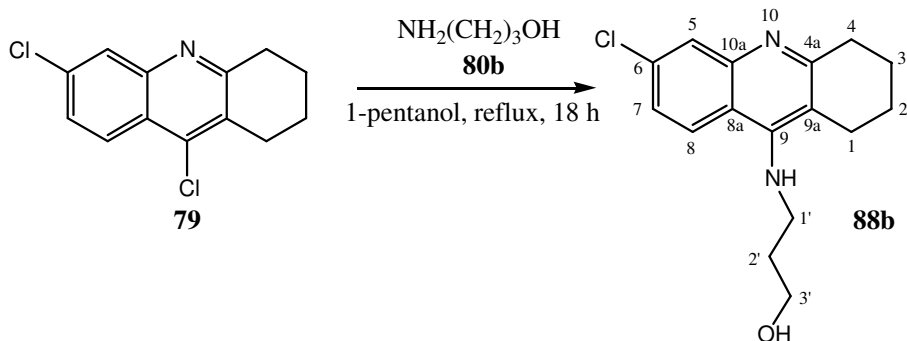
$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,93-2,02 (senyal complex, 4 H, 2- $\text{H}_2$  i 3- $\text{H}_2$ ), 2,71 (m, 2 H, 1- $\text{H}_2$ ), 3,00 (m, 2 H, 4- $\text{H}_2$ ), 3,89 (t,  $J = 5,2$  Hz, 2 H, 2'- $\text{H}_2$ ), 4,07 (t,  $J = 5,2$  Hz, 2 H, 1'- $\text{H}_2$ ), 4,85 (s, OH, NH i  $\text{NH}^+$ ), 7,56 (dd,  $J = 9,0$  Hz,  $J' = 2,0$  Hz, 1 H, 7-H), 7,77 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H, 5-H), 8,49 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 21,8 ( $\text{CH}_2$ , C3), 22,8 ( $\text{CH}_2$ , C2), 24,6 ( $\text{CH}_2$ , C1), 29,3 ( $\text{CH}_2$ , C4), 51,2 ( $\text{CH}_2$ , C1'), 61,4 ( $\text{CH}_2$ , C2'), 113,5 (C, C9a), 115,4 (C, C8a), 119,0 (CH, C5), 126,6 (CH, C7), 128,7 (CH, C8), 139,9 (C, C6), 140,3 (C, C10a), 152,2 (C, C4a), 158,2 (C, C9).

Anàlisi elemental:

Calculada per a  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}\cdot\text{HCl}\cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ : C 56,70% H 5,87% N 8,82% Cl 22,32%.

Trobada: C 56,58% H 5,85% N 8,85% Cl 22,09%.

**Preparació de 6-cloro-9-[(3-hidroxipropil)amino]-1,2,3,4-tetrahidroacridina, 88b.**

Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de **79** (2,29 g, 9,09 mmol) i 3-amino-1-propanol, **80b** (2,08 mL, 2,04 g, 27,2 mmol) en 1-pentanol (13 mL). Seguint el procediment general d'obtenció d'hidroxialquiltacrines, es va obtenir l'alcohol **88b** (2,10 g, 80% de rendiment) en forma de sòlid marró pàl·lid.

$R_f = 0,32$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  25% 9:1:0,1).

**Mostra analítica de 88b·HCl.**

En un matràs de 25 mL es va preparar una dissolució de **88b** (334 mg, 1,15 mmol) en MeOH (10 mL), es va filtrar amb filtre de xeringa de PTFE 0,45  $\mu\text{m}$ , i el filtrat es va tractar amb una dissolució d'HCl en MeOH (1,70 N, 2,2 mL) i es va evaporar a sequedat. El sòlid obtingut (335 mg) es va cristal·litzar de MeOH/AcOEt 1:5 (6 mL), per donar, després d'assecar en les condicions estàndard, **88b**·HCl·0,25H<sub>2</sub>O (270 mg, 71% de rendiment) en forma de sòlid marró pàl·lid.

Punt de fusió: 164-165 °C (MeOH/AcOEt 1:5).

IR (KBr)  $\nu$ : 3500-2400 (màxims a 3353, 3314, 3263, 3131, 3051, 3014, 2936, 2907, 2875, 2845 i 2803, O-H, N-H, <sup>+</sup>N-H, i C-H st), 1630, 1572 i 1526 (C-C-ar st i C-N-ar st), 1467, 1436, 1421, 1356, 1341, 1322, 1253, 1245, 1184, 1102, 1068, 1056, 948, 881, 818, 760, 726, 709  $\text{cm}^{-1}$ .

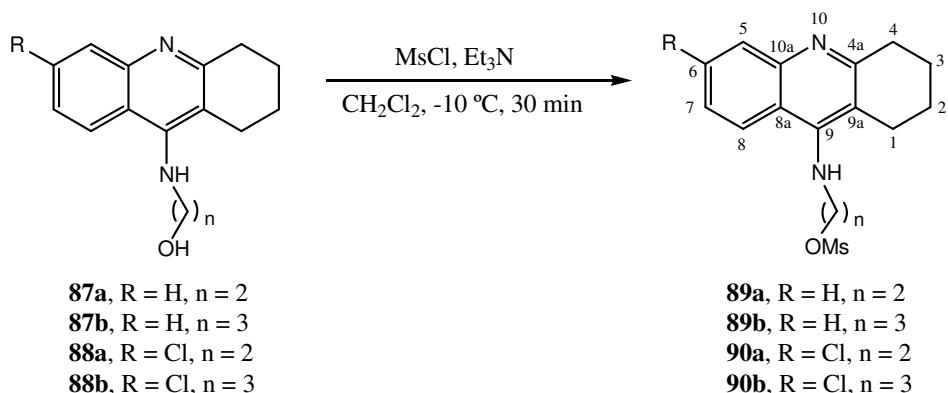
$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,92-2,00 (senyal complex, 4 H, 2- $\text{H}_2$  i 3- $\text{H}_2$ ), 2,03 (m, 2 H, 2'- $\text{H}_2$ ), 2,64 (m, 2 H, 1- $\text{H}_2$ ), 2,99 (m, 2 H, 4- $\text{H}_2$ ), 3,83 (t,  $J = 5,5$  Hz, 2 H, 3'- $\text{H}_2$ ), 4,14 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2 H, 1'- $\text{H}_2$ ), 4,85 (s, OH, NH i  $\text{NH}^+$ ), 7,54 (dd,  $J = 9,0$  Hz,  $J' = 2,0$  Hz, 1 H, 7-H), 7,76 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H, 5-H), 8,46 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 21,8 ( $\text{CH}_2$ , C3), 22,8 ( $\text{CH}_2$ , C2), 24,6 ( $\text{CH}_2$ , C1), 29,3 ( $\text{CH}_2$ , C4), 33,0 ( $\text{CH}_2$ , C2'), 48,6 ( $\text{CH}_2$ , C1'), 61,5 ( $\text{CH}_2$ , C3'), 113,1 (C, C9a), 115,1 (C, C8a), 118,9 (CH, C5), 126,1 (CH, C7), 129,0 (CH, C8), 139,9 (C, C6), 140,5 (C, C10a), 151,6 (C, C4a), 157,5 (C, C9).

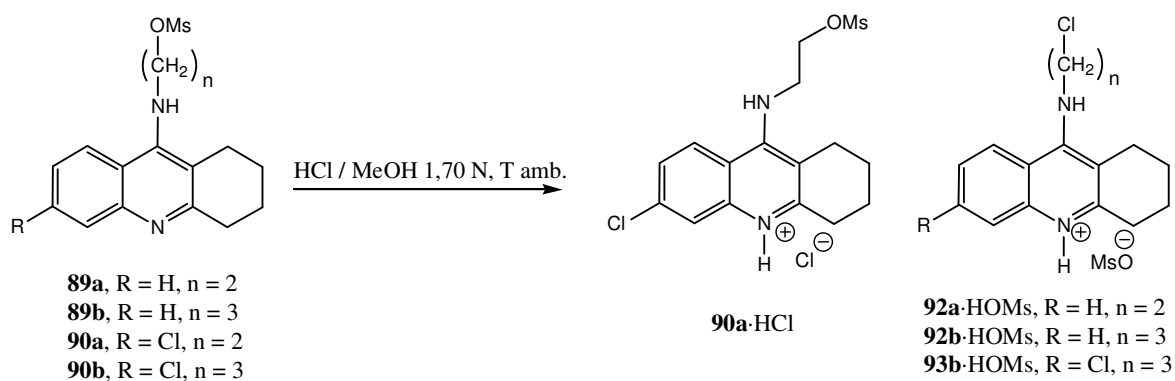
Anàlisi elemental:

Calculada per a  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}\cdot\text{HCl}\cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ : C 57,93% H 6,23% N 8,44% Cl 21,37%.

Trobada: C 58,03% H 6,31% N 8,41% Cl 21,23%.

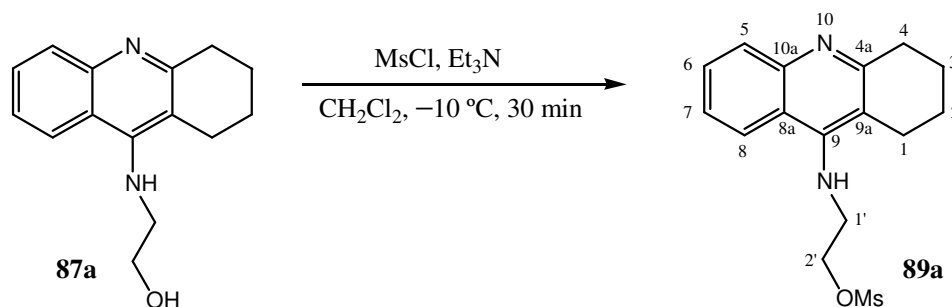
**Procediment general per a l'obtenció de les metanosulfoniloxialquiltacrines **89** i **90**.**

En un matràs equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta es va preparar una dissolució d'alcohol **87** o **88** (1 mmol) i Et<sub>3</sub>N anhidra (1,7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre (6 mL), es va refredar a -10 °C en un bany de gel/sal, i es va tractar, gota a gota, amb clorur de metanosulfonil (1,5 mmol). La mescla de reacció es va agitar a -10 °C durant 30 min, es va concentrar al buit, i el residu resultant es va redissoldre en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL). La dissolució orgànica es va rentar amb dissolució aquosa de NaOH al 10% (2 × 3 mL) fins que la fase aquosa va romandre bàsica (pH > 10), es va assecar amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda per a donar el corresponent mesilat **89** o **90** en forma de residu oliós marró.



Inicialment, es va intentar dur a terme la caracterització dels mesilats, **89a,b** i **90a,b**, prèvia conversió en els corresponents hidroclorets per tractament amb una dissolució d'HCl 1,70 N en MeOH (3 equiv.) a temperatura ambient, seguit d'evaporació

immediata a pressió reduïda. Malauradament, només en el cas del mesilat **90a** es va obtenir l'hidroclorur desitjat. En els altres casos es va obtenir una sal del cloroderivat resultant de la substitució nucleòfila del grup mesilat amb els anions clorur de la dissolució d'HCl en MeOH (compostos **92a,b**-HOMs i **93b**-HOMs). Així, les mostres analítiques dels mesilats **89a** i **89b** es van preparar directament com a base per digestió del producte oliós en AcOEt, mentre que el mesilat **90b**, obtingut més impur que la resta, es va utilitzar directament en la següent etapa.

**Preparació de 9-[(2-metanosulfoniloetil)amino]-1,2,3,4-tetrahidroacridina, 89a.**

Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una dissolució d'alcohol **87a** (2,15 g, 8,88 mmol) i Et<sub>3</sub>N anhidra (1,80 mL, 1,31 g, 19,9 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre (55 mL) i clorur de metanosulfonil (1,03 mL, 1,52 g, 13,3 mmol). Seguint el procediment general d'obtenció de metanosulfoniloxialquiltacines, es va obtenir el mesilat **89a** (3,13 g, rendiment quantitatiu) en forma d'oli marró.

R<sub>f</sub> = 0,67 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 9:1:0,1).

IR (NaCl) v: 3391, 3339 (N-H st), 3092, 3069, 2936, 2866 (C-H st), 1638, 1586 i 1524 (C-C-ar st i C-N-ar st), 1493, 1440, 1413, 1352, 1331, 1194, 1178, 1051, 771 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,88-1,98 (senyal complex, 4 H, 2-H<sub>2</sub> i 3-H<sub>2</sub>), 2,76 (m, 2 H, 1-H<sub>2</sub>), 2,97 (s, 3 H, OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,08 (m, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 3,81 (m, 2H, 1'-H<sub>2</sub>), 4,34 (t, J = 4,9 Hz, 2 H, 2'-H<sub>2</sub>), 4,54 (s ample, 1 H, NH), 7,39 (ddd, J = 8,4 Hz, J' = 6,8 Hz, J'' = 1,5 Hz, 1 H, 7-H), 7,57 (ddd, J = 8,4 Hz, J' = 6,8 Hz, J'' = 1,5 Hz, 1 H, 6-H), 7,91-7,95 (senyal complex, 2 H, 5-H i 8-H).

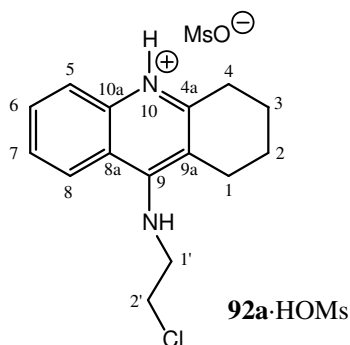
<sup>13</sup>C-RMN (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 22,4 (CH<sub>2</sub>) i 22,7 (CH<sub>2</sub>) (C2 i C3), 24,7 (CH<sub>2</sub>, C1), 33,3 (CH<sub>2</sub>, C4), 37,3 (CH<sub>3</sub>, OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 47,4 (CH<sub>2</sub>, C1'), 69,0 (CH<sub>2</sub>, C2'), 117,7 (C, C9a), 120,7 (C, C8a), 122,2 (CH), 124,3 (CH), 127,8 (CH) i 128,7 (CH) (C5, C6, C7 i C8), 146,2 (C, C10a), 149,6 (C, C4a), 158,2 (C, C9).

Massa exacta:

Calculada per a  $C_{16}H_{20}N_2O_3S$  [(M + H)<sup>+</sup>]: 321,127.

Trobada: 321,128.

**Intent de preparació de 89a·HCl: Obtenció del metanosulfonat de 9-[(2-cloroetil)amino]-1,2,3,4-tetrahidroacridina, 92a·HOMs.**



En un intent de preparació de l'hidroclorur de **89a**, una dissolució d'una alíquota de **89a** (993 mg, 3,10 mmol) en AcOEt (10 mL) es va filtrar a través d'un filtre de xeringa de PTFE 0,45  $\mu$ m, i el filtrat es va tractar amb excés de dissolució d'HCl en MeOH (1,70 N, 6,0 mL), i es va evaporar a pressió reduïda. Després de cristal·litzar el sòlid obtingut (1,107 g) de MeOH/AcOEt 1:4 (10 mL) i d'assecar en les condicions estàndard, es va obtenir el cloroderivat **92a·HOMs** (400 mg) en forma de sòlid marró pàl·lid.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1,94-2,02 (senyal complex, 4 H, 2-H<sub>2</sub> i 3-H<sub>2</sub>), 2,70 (s, 3 H, <sup>-</sup>OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,79 (m, 2 H, 1-H<sub>2</sub>), 3,06 (m, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 3,92 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 2 H, 2'-H<sub>2</sub>), 4,27 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 4,86 (s, NH i NH<sup>+</sup>), 7,62 (ddd,  $J$  = 8,5 Hz,  $J'$  = 7,0 Hz,  $J''$  = 1,5 Hz, 1 H, 7-H), 7,81 (dd,  $J$  = 8,5 Hz,  $J' \approx 1,5$  Hz, 1 H, 5-H), 7,87 (ddd,  $J$  = 8,5 Hz,  $J' = 7,0$  Hz,  $J'' = 1,0$  Hz, 1 H, 6-H), 8,34 (dd,  $J$  = 8,5 Hz,  $J' = 1,0$  Hz, 1 H, 8-H).

<sup>13</sup>C-RMN (75,4 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 21,9 (CH<sub>2</sub>, C3), 23,0 (CH<sub>2</sub>, C2), 25,2 (CH<sub>2</sub>, C1), 29,7 (CH<sub>2</sub>, C4), 39,6 (CH<sub>3</sub>, <sup>-</sup>OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 44,5 (CH<sub>2</sub>, C1'), 48,1 (CH<sub>2</sub>, C2'), 114,3 (C, C9a),

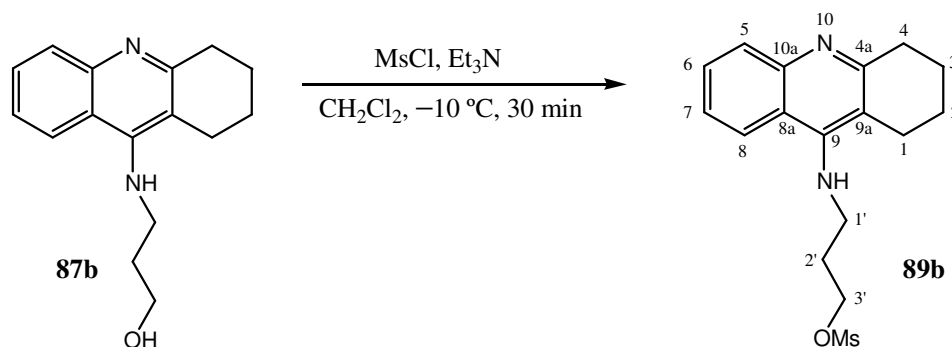


117,7 (C, C8a), 120,7 (CH, C5), 125,9 (CH, C8), 126,6 (CH, C7), 133,9 (CH, C6), 139,9 (C, C4b), 153,1 (C, C4a), 158,1 (C, C9).

Massa exacta:

Calculada per a  $C_{15}H_{18}ClN_2 [(M + H)^+]$ : 261,1153.

Trobada: 261,1144.

**Preparació de 9-[(3-metanosulfoniloxipropil)amino]-1,2,3,4-tetrahidroacridina, **89b**.**

Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una dissolució d'alcohol **87b** (433 mg, 1,69 mmol) i  $\text{Et}_3\text{N}$  anhidra (0,43 mL, 0,31 g, 3,09 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre (9 mL) i clorur de metanosulfonil (0,20 mL, 0,30 g, 2,58 mmol). Seguint el procediment general d'obtenció de metanosulfoniloxialquiltacrines, es va obtenir el mesilat **89b** (565 mg, rendiment quantitatiu) en forma d'oli marró.

$R_f = 0,95$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  25% 9:1:0,1).

IR (NaCl) v: 3282 (N-H st), 3100, 3065, 2935, 2864 (C-H st), 1639, 1586 i 1524 (C-C-ar st i C-N-ar st), 1501, 1448, 1418, 1352, 1332, 1194, 1174, 1041, 964, 931, 767, 733  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,84-1,94 (senyal complex, 4 H, 2- $\text{H}_2$  i 3- $\text{H}_2$ ), 2,06 (m, 2 H, 2'- $\text{H}_2$ ), 2,71 (m, 2 H, 1- $\text{H}_2$ ), 2,96 (s, 3 H,  $\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ), 3,04 (m, 2 H, 4- $\text{H}_2$ ), 3,60 (m, 2 H, 1'- $\text{H}_2$ ), 4,33 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2 H, 3'- $\text{H}_2$ ), 7,35 (pseudo t,  $J = 7,6$  Hz, 1 H, 7-H), 7,54 (pseudo t,  $J = 7,6$  Hz, 1 H, 6-H), 7,88-7,92 (senyal complex, 2 H, 5-H i 8-H).

No es va observar el senyal corresponent a l' $\text{NH}$ .

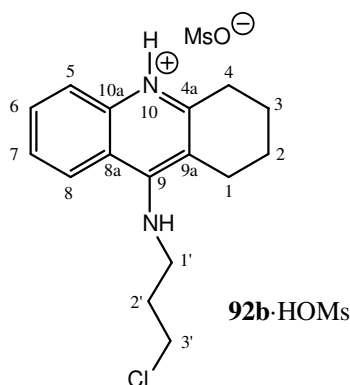
$^{13}\text{C-RMN}$  (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 22,5 ( $\text{CH}_2$ ) i 22,8 ( $\text{CH}_2$ ) (C2 i C3), 24,7 ( $\text{CH}_2$ , C1), 30,6 ( $\text{CH}_2$ , C2'), 33,5 ( $\text{CH}_2$ , C4), 37,2 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ), 44,7 ( $\text{CH}_2$ , C1'), 67,4 ( $\text{CH}_2$ , C3'), 116,7 (C, C9a), 120,1 (C, C8a), 122,2 (CH), 124,0 (CH), 128,1 (CH) i 128,4 (CH) (C5, C6, C7 i C8), 146,6 (C, C10a), 150,2 (C, C4a), 158,2 (C, C9).

Massa exacta:

Calculada per a  $C_{17}H_{22}N_2O_3S$  [(M + H)<sup>+</sup>]: 335,142.

Trobada: 335,141.

**Intent de preparació de 89b·HCl: Obtenció del metanosulfonat de 9-[(3-cloropropil)amino]-1,2,3,4-tetrahidroacridina, 92b·HOMs.**



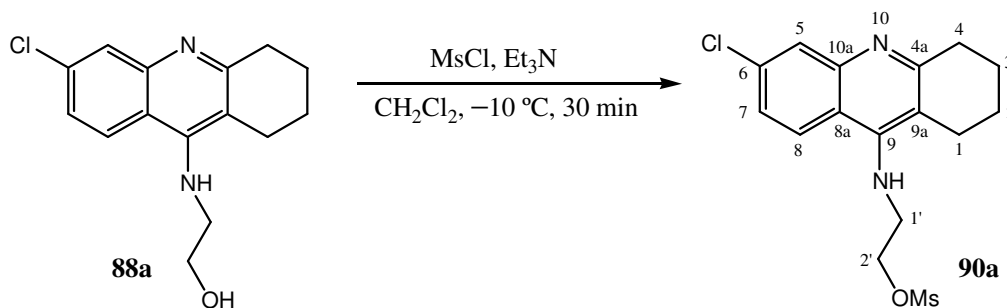
En un intent de preparació de l'hydroclorur de **89b**, una dissolució d'una alíquota de **89b** (932 mg, 2,79 mmol) en AcOEt (20 mL) es va filtrar a través d'un filtre de xeringa de PTFE 0,45  $\mu$ m, i el filtrat es va tractar amb excés de dissolució d'HCl en MeOH (1,70 N, 5,0 mL), i es va evaporar a pressió reduïda. Després d'assecar en les condicions estàndard, es va obtenir el cloroderivat **92b·HOMs** (251 mg) en forma de sòlid beige.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1,94-2,00 (senyal complex, 4 H, 2-H<sub>2</sub> i 3-H<sub>2</sub>), 2,30 (m, 2 H, 2'-H<sub>2</sub>), 2,70 (s, 3 H, <sup>-</sup>OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,73 (m, 2 H, 1-H<sub>2</sub>), 3,03 (m, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 3,72 (t,  $J$  = 6,2 Hz, 2 H, 3'-H<sub>2</sub>), 4,14 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 7,60 (ddd,  $J$  = 8,5 Hz,  $J'$  = 7,0 Hz,  $J''$  = 1,0 Hz, 1 H, 7-H), 7,78 (dd,  $J$  = 8,5 Hz,  $J'$  = 1,0 Hz, 1 H, 5-H), 7,86 (ddd,  $J$  = 8,5 Hz,  $J'$  = 7,0 Hz,  $J''$  = 1,0 Hz, 1 H, 6-H), 8,42 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1 H, 8-H).

<sup>13</sup>C-RMN (75,4 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 21,8 (CH<sub>2</sub>, C3), 23,0 (CH<sub>2</sub>, C2), 25,0 (CH<sub>2</sub>, C1), 29,4 (CH<sub>2</sub>, C4), 34,0 (CH<sub>2</sub>, C2'), 39,6 (CH<sub>3</sub>, <sup>-</sup>OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 42,9 (CH<sub>2</sub>, C1'), 46,6 (CH<sub>2</sub>, C3'),

113,2 (C, C9a), 117,0 (C, C8a), 120,1 (CH, C5), 126,3 (CH, C8), 126,4 (CH, C7), 134,0 (CH, C6), 139,6 (C, C4b), 151,9 (C, C4a), 158,0 (C, C9).

**Preparació de 6-cloro-9-[(2-metanosulfonioxietil)amino]-1,2,3,4-tetrahidroacridina, 90a.**



Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una dissolució d'alcohol **88a** (2,95 g, 10,7 mol) i  $\text{Et}_3\text{N}$  anhidra (2,29 mL, 1,66g, 16,4 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre (75 mL) i clorur de metanosulfonil (1,14 mL, 1,69 g, 14,7 mmol). Seguint el procediment general d'obtenció de metanosulfoniloxialquiltacrines, es va obtenir el mesilat **90a** (3,72 g, 98% de rendiment) en forma d'oli marró.

$R_f = 0,63$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  25% 9:1:0,1).

**Mostra analítica de 90a·HCl.**

En aquest cas, es va preparar una mostra analítica de l'hydroclorur corresponent per dissolució d'una alíquota de **90a** (2,59 g, 7,31 mmol) en MeOH (20 mL), filtració a través de filtre de xeringa de PTFE 0,45  $\mu\text{m}$ , tractament del filtrat amb excés de dissolució d'HCl en MeOH (1,70 N, 14,0 mL), evaporació a pressió reduïda i cristal·lització del sòlid obtingut (2,65 g) de MeOH (10 mL). Després d'assecar en les condicions estàndard, es va obtenir **90a**·HCl (2,30 g, 80% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

Punt de fusió: 149-150  $^\circ\text{C}$  (MeOH).

IR (KBr)  $\nu$ : 3700-2500 (màxims a 3426, 3234, 3114, 3012, 2925 i 2798, N-H,  $\text{N}^+\text{-H}$  i C-H st), 1630, 1606, 1582 i 1572 (C-C-ar st i C-N-ar st), 1487, 1463, 1452, 1409, 1374, 1354, 1161, 1094, 1030, 1002, 983, 933, 916, 874, 804, 762, 733, 671  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,94-2,00 (senyal complex, 4 H, 2-H<sub>2</sub> i 3-H<sub>2</sub>), 2,76 (m, 2 H, 1-H<sub>2</sub>), 3,03 (m, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 3,08 (s, 3 H,  $\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ), 4,31 (t,  $J = 5,0$  Hz, 2 H, 1'-H<sub>2</sub>), 4,57 (t,  $J = 5,0$  Hz, 2 H, 2'-H<sub>2</sub>), 4,85 (s, NH i  $\text{NH}^+$ ), 7,59 (dd,  $J = 9,0$  Hz,  $J' = 2,0$  Hz, 1 H, 7-H), 7,82 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H, 5-H), 8,39 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1 H, 8-H).

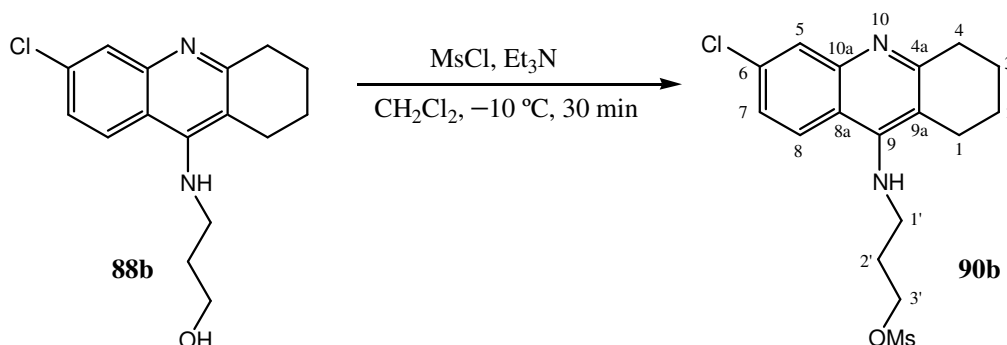
$^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 21,7 ( $\text{CH}_2$ , C3), 22,8 ( $\text{CH}_2$ , C2), 25,1 ( $\text{CH}_2$ , C1), 29,5 ( $\text{CH}_2$ , C4), 37,4 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ), 48,3 ( $\text{CH}_2$ , C1'), 69,7 ( $\text{CH}_2$ , C2'), 114,7 (C, C9a), 116,0 (C, C8a), 119,2 (CH, C5), 127,2 (CH, C7), 128,3 (CH, C8), 140,2 (2 C, C6 i C10a), 153,2 (C, C4a), 158,6 (C, C9).

Massa exacta:

Calculada per a  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$  [(M + H)<sup>+</sup>]: 355,0878.

Trobada: 355,0889.

**Preparació de 6-cloro-9-[(3-metanosulfoniloxipropil)amino]-1,2,3,4-tetrahidroacridina, 90b.**



Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una dissolució d'alcohol **88b** (1,50 mg, 5,16 mmol) i  $\text{Et}_3\text{N}$  anhidra (1,20 mL, 0,87 g, 8,61 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre (35 mL) i clorur de metanosulfonil (0,65 mL, 0,96 g, 8,40 mmol). Seguint el procediment general d'obtenció de metanosulfoniloxialquiltacrines, es va obtenir un residu oilós (1,90 g) que contenia el mesilat **90b** impur, i que es va utilitzar directament en les següents reaccions.

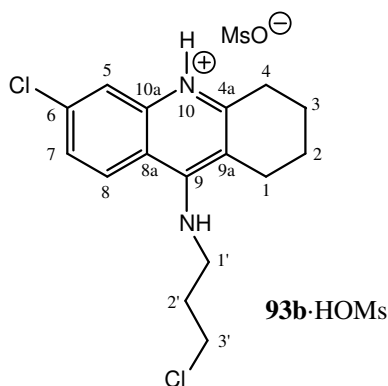
$R_f = 0,70$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  25% 9:1:0,1).

Massa exacta:

Calculada per a  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$  [(M + H)<sup>+</sup>]: 369,1034.

Trobada: 369,1024.

**Intent de preparació de 90b·HCl: Obtenció del metanosulfonat de 6-cloro-9-[(3-cloropropil)amino]-1,2,3,4-tetrahidroacridina, 93b·HOMs.**

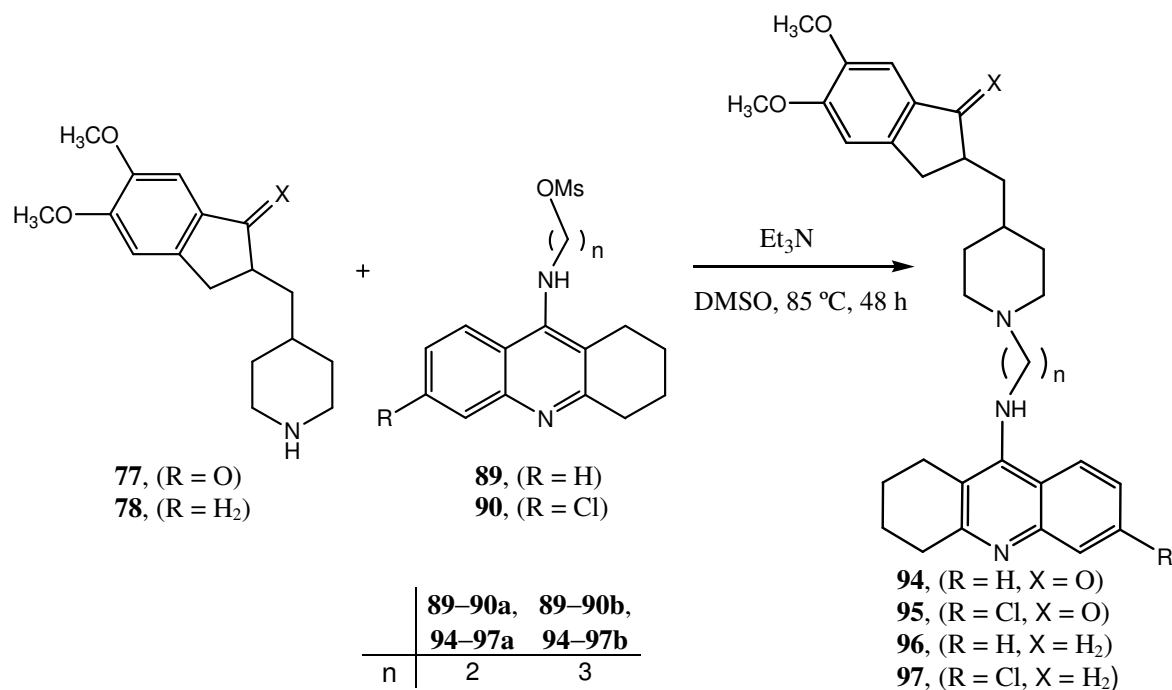


En un intent de preparació de l'hidroclorur de **90b**, una dissolució d'una alíquota de **90b** impur (1,67 g, 4,53 mmol) en AcOEt (10 mL) es va filtrar a través d'un filtre de xeringa de PTFE 0,45  $\mu\text{m}$ , i el filtrat es va tractar amb excés de dissolució d'HCl en MeOH (1,70 N, 8,0 mL), i es va evaporar a pressió reduïda. Després de cristal·litzar el sòlid obtingut (564 mg) de MeOH/AcOEt 1:4 (5 mL) i d'assecar en les condicions estàndard, es va obtenir el cloroderivat **93b**·HOMs (200 mg) en forma de sòlid beige.

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,92-2,00 (senyal complex, 4 H, 2- $\text{H}_2$  i 3- $\text{H}_2$ ), 2,31 (m, 2 H, 2'- $\text{H}_2$ ), 2,70 (s + m, 5 H,  $^-\text{OSO}_2\text{CH}_3$  + 1- $\text{H}_2$ ), 3,01 (m, 2 H, 4- $\text{H}_2$ ), 3,72 (t,  $J = 6,2$  Hz, 2 H, 3'- $\text{H}_2$ ), 4,12 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2 H, 1'- $\text{H}_2$ ), 7,57 (dd,  $J = 9,5$  Hz,  $J' = 2,0$  Hz, 1 H, 7-H), 7,79 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H, 5-H), 8,41 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 21,7 ( $\text{CH}_2$ , C3), 22,9 ( $\text{CH}_2$ , C2), 24,9 ( $\text{CH}_2$ , C1), 29,4 ( $\text{CH}_2$ , C4), 33,9 ( $\text{CH}_2$ , C2'), 39,6 ( $\text{CH}_3$ ,  $^-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ), 42,9 ( $\text{CH}_2$ , C1'), 46,7 ( $\text{CH}_2$ , C3'), 113,6 (C, C9a), 115,4 (C, C8a), 119,2 (CH, C5), 126,8 (CH, C7), 128,5 (CH, C8), 140,0 (C, C6), 140,3 (C, C4b), 152,4 (C, C4a), 157,9 (C, C9).

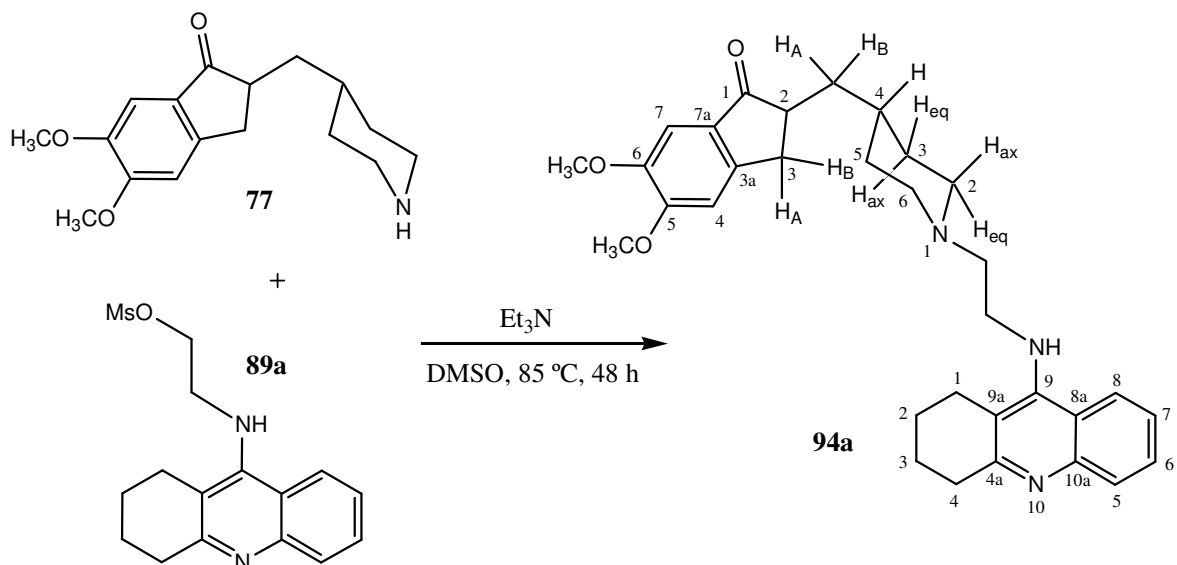


**Procediment general per a l'obtenció dels HDTs 94–97.**

En un matràs equipat amb refrigerant de reflux i agitació magnètica, es va preparar una dissolució de mesilat **89** o **90** (1 mmol), piperidina **77** o **78** (1 mmol) i Et<sub>3</sub>N anhidra (2,5 mmol) en DMSO (8 mL), i es va escalfar a 85 °C durant 48 h. La dissolució resultant es va deixar refredar a temperatura ambient i es va concentrar a pressió reduïda. El residu oliós marró resultant es va tractar amb dissolució aquosa de NaOH 2 N (25 mL), i es va extreure amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 35 mL). Els extractes orgànics units es van rentar successivament amb H<sub>2</sub>O (5 × 40 mL) i amb solució aquosa saturada de NaCl (2 × 30 mL), i la fase orgànica resultant es va assecar amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es va filtrar, i es va evaporar a pressió reduïda per obtenir un oli marró fosc, que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70 µm, mescles de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH / NH<sub>4</sub>OH 25% com a eluent), per a donar els HDTs **94–97**.

A efectes de caracterització, els HDTs **94–97** (1 mmol) es van transformar en els corresponents dihidroclorurs mitjançant la seva dissolució en MeOH (40 mL), es van filtrar amb filtre de xeringa de PTFE 0,45 µm, i el filtrat resultant es va tractar amb una dissolució d'HCl en MeOH (5 equiv.). L'evaporació a pressió reduïda de la dissolució, seguida de cristal·lització de MeOH (20 mL) del residu resultant, va proporcionar, després d'assecar a 80 °C / 1 Torr durant 2 dies, els HDTs **94–97·2HCl**.

**Preparació de 9-[(2-{4-[(5,6-dimetoxi-1-oxoindan-2-il)metil]piperidin-1-il}etil)amino]-1,2,3,4-tetrahidroacridina, **94a**.**



Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una dissolució de mesilat **89a** (276 mg, 0,86 mmol), piperidina **77** (249 mg, 0,86 mmol) i Et<sub>3</sub>N anhidra (0,33 mL, 240 mg, 2,37 mmol) en DMSO (7 mL). Seguint el procediment general d'obtenció d'HDTs, es va obtenir un oli marró fosc (426 mg), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70 µm, 43 g, 3,5 cm Ø; #1-20, 1 L, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 99,8:0,2:0,1; #21-78, 3 L, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 99,5:0,5:0,2; #79-163, 3 L, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 99,5:0,5:0,4), proporcionant **94a** (#126-163, 87 mg, 20% de rendiment), en forma de sòlid marró pàl·lid.

R<sub>f</sub> = 0,91 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 9:1:0,1).

**Mostra analítica de 94a·2HCl.**

En un matràs de 25 mL es va preparar una dissolució de **94a** (54 mg, 0,11 mmol) en MeOH (10 mL), es va filtrar amb filtre de xeringa de PTFE 0,45 µm, i el filtrat es va tractar amb una dissolució d'HCl en MeOH (1,60 N, 0,40 mL). La dissolució resultant es va evaporar a sequedat i el sòlid obtingut es va cristal·litzar de MeOH (2 mL) per donar,

després d'assecar en les condicions estàndard, **94a**·2HCl·1,5H<sub>2</sub>O (62 mg, 98% de rendiment) en forma de sòlid groc pàl·lid.

Punt de fusió: 190-191 °C (MeOH).

IR (KBr) v: 3700-2400 (màxims a 3401, 2928, 2871 i 2718, N-H, N<sup>+</sup>-H i C-H st), 1685, 1672 (C=O st), 1636, 1588 i 1523 (C-C-ar st i C-N-ar st), 1500, 1458, 1363, 1317, 1266, 1220, 1120, 1037, 949, 863, 760 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,45 (m, 1 H, indanona 2-CH<sub>A</sub>), 1,62-1,73 (senyal ample, 2 H, piperidina 3-H<sub>ax</sub> i 5-H<sub>ax</sub>), 1,86 (m, 1 H, indanona 2-CH<sub>B</sub>), 1,90-2,02 (senyal ample, 1 H, piperidina 4-H), solapat 1,99 (senyal complex solapat, 4 H, acridina 2-H<sub>2</sub> i 3-H<sub>2</sub>), 2,02 (d ample,  $J = 14,5$  Hz, 1 H) i 2,14 (d ample,  $J = 14,0$  Hz, 1 H) (piperidina 3-H<sub>eq</sub> i 5-H<sub>eq</sub>), 2,74-2,80 (senyal complex, 2 H, indanona 2-H, indanona 3-H<sub>A</sub>), 2,84 (m, 2 H, acridina 1-H<sub>2</sub>), 3,08 (m, 2 H, acridina 4-H<sub>2</sub>), 3,12 (senyal ample, 2 H, piperidina 2-H<sub>ax</sub> i 6-H<sub>ax</sub>), 3,34 (dd solapat,  $J = 18,0$  Hz,  $J' = 8,5$  Hz, 1 H, indanona 3-H<sub>B</sub>), 3,60 (senyal ample, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,72 (senyal ample, 2 H, piperidina 2-H<sub>eq</sub> i 6-H<sub>eq</sub>), 3,85 (s, 3 H, 6-OCH<sub>3</sub>), 3,94 (s, 3 H, 5-OCH<sub>3</sub>), 4,42 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 4,85 (s, NH i NH<sup>+</sup>), 7,07 (s, 1 H, indanona 4-H), 7,15 (s, 1 H, indanona 7-H), 7,68 (ddd,  $J = 8,5$  Hz,  $J' = 7,0$  Hz,  $J'' = 1,0$  Hz, 1 H, acridina 7-H), 7,83 (dd,  $J = 8,5$  Hz,  $J' = 1,0$  Hz, 1 H, acridina 5-H), 7,91 (ddd,  $J = 8,5$  Hz,  $J' = 7,0$  Hz,  $J'' = 1,0$  Hz, 1 H, acridina 6-H), 8,43 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1 H, acridina 8-H).

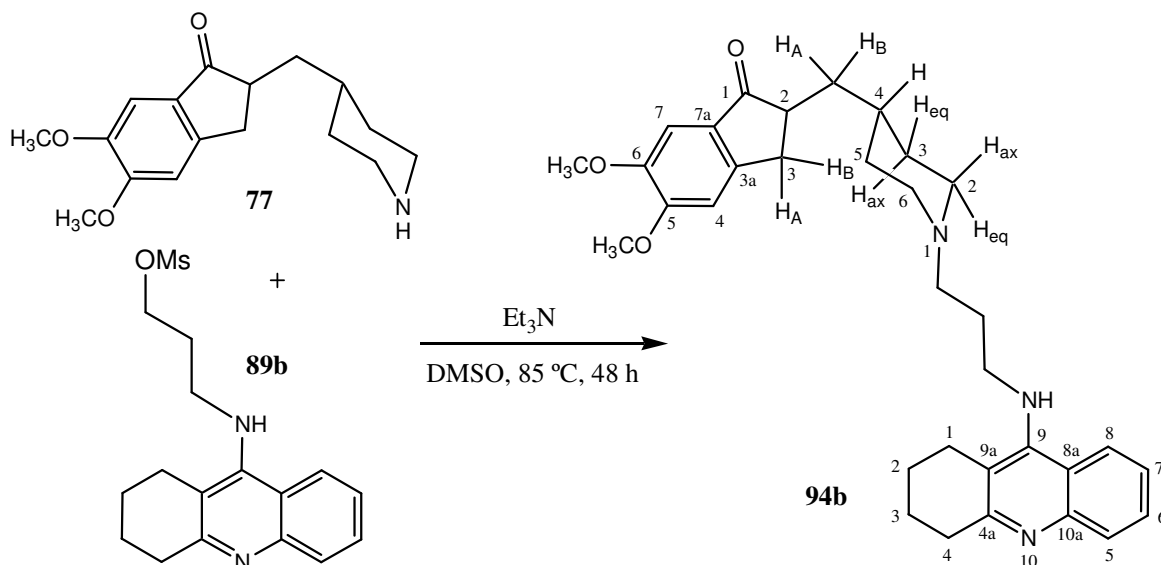
<sup>13</sup>C-RMN (100,6 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 21,7 (CH<sub>2</sub>, acridina C3), 23,0 (CH<sub>2</sub>, acridina C2), 25,7 (CH<sub>2</sub>, acridina C1), 29,5 (CH<sub>2</sub>, acridina C4), 30,3 (CH<sub>2</sub>) i 31,1 (CH<sub>2</sub>) (piperidina C3 i C5), 33,0 (CH, piperidina C4), 34,2 (CH<sub>2</sub>, indanona C3), 39,0 (CH<sub>2</sub>, indanona 2-CH<sub>2</sub>), 43,1 (CH<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 46,1 (CH, indanona C2), 54,1 (2 CH<sub>2</sub>, piperidina C2 i C6), 56,5 (CH<sub>3</sub>, 6-OCH<sub>3</sub>), 56,7 (CH<sub>3</sub>, 5-OCH<sub>3</sub>), 57,4 (CH<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 105,3 (CH, indanona C7), 109,0 (CH, indanona C4), 114,4 (C, acridina C9a), 117,6 (C, acridina C8a), 120,3 (CH, acridina C5), 125,9 (CH, acridina C8), 127,2 (CH, acridina C7), 129,8 (C, indanona C7a), 134,3 (CH, acridina C6), 139,4 (C, acridina C10a), 151,1 (C, indanona C6), 151,3 (C, indanona C3a), 153,1 (C, acridina C4a), 157,8 (C) i 158,0 (C) (indanona C5 i acridina C9), 209,7 (C, indanona C1).

Anàlisi elemental:

Calculada per a  $C_{32}H_{39}N_3O_3 \cdot 2HCl \cdot 1,5H_2O$ : C 62,64% H 7,23% N 6,85% Cl 11,56%.

Trobada: C 62,64% H 7,05% N 6,59% Cl 11,59%.

**Preparació de 9-[(3-{4-[(5,6-dimetoxi-1-oxoindan-2-il)metil]piperidin-1-il}propil)amino]-1,2,3,4-tetrahydroacridina, **94b**.**



Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una dissolució de mesilat **89b** (80 mg, 0,24 mmol), piperidina **77** (82 mg, 0,28 mmol) i Et<sub>3</sub>N anhidra (0,10 mL, 72,6 mg, 0,72 mmol) en DMSO (2,5 mL). Seguint el procediment general d'obtenció d'HDTs, es va obtenir un oli marró fosc (176 mg), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70 µm, 17 g, 1,5 cm Ø; #1-56, 1,5 L, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 99:1:0,03; #57-134, 3,5 L, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 98:2:0,03; #135-217, 2 L, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 98:2:0,06; #218-255, 1,5 L, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 98:2:0,2; #256-292, 1,5 L, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 98:2:0,5), proporcionant **94b** (#211-273, 87 mg, 69% de rendiment) en forma de sòlid marró pàl·lid.

$R_f = 0,46$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 9:1:0,01).

**Mostra analítica de 94b·2HCl.**

En un matràs de 10 mL es va preparar una dissolució de **94b** (50 mg, 0,095 mmol) en MeOH (5 mL), es va filtrar amb filtre de xeringa de PTFE 0,45 µm, i el filtrat es va tractar amb una dissolució d'HCl en MeOH (0,43 N, 0,50 mL). La dissolució resultant es

va evaporar a sequedat i el sòlid obtingut (57 mg) es va cristal·litzar de MeOH (2 mL), per donar, després d'assecar en les condicions estàndard, **94b**·2HCl·2,5H<sub>2</sub>O (37 mg, 60% de rendiment) en forma de sòlid groc pàl·lid.

Punt de fusió: 198-199 °C (MeOH).

IR (KBr)  $\nu$ : 3700-2400 (màxims a 3435, 2930 i 2706, N-H, N<sup>+</sup>-H i C-H st), 1690 (C=O st), 1636, 1590 i 1522 (C-C-ar st i C-N-ar st), 1500, 1458, 1364, 1316, 1265, 1121, 1036, 759 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1,44 (m, 1 H, indanona 2-CH<sub>A</sub>), 1,50-1,62 (senyal ample, 2 H, piperidina 3-H<sub>ax</sub> i 5-H<sub>ax</sub>), 1,80-1,96 (senyal ample, 2 H, piperidina 4-H i indanona 2-CH<sub>B</sub>), 1,96-2,05 (senyal complex, 5 H, acridina 2-H<sub>2</sub> i 3-H<sub>2</sub>, i piperidina 3-H<sub>eq</sub> o 5-H<sub>eq</sub>), 2,10 (d ample,  $J = 13,0$  Hz, piperidina 5-H<sub>eq</sub> o 3-H<sub>eq</sub>), 2,31 (senyal complex, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2,72-2,80 (senyal complex, 4 H, acridina 1-H<sub>2</sub>, i indanona 2-H i 3-H<sub>A</sub>), 2,95-3,03 (senyal ample, 2 H, piperidina 2-H<sub>ax</sub> i 6-H<sub>ax</sub>), 3,05 (m, 2 H, acridina 4-H<sub>2</sub>), 3,25 (senyal complex, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,34 (dd solapat, 1 H, indanona 3-H<sub>B</sub>), 3,56-3,68 (senyal ample, 2 H, piperidina 2-H<sub>eq</sub> i 6-H<sub>eq</sub>), 3,85 (s, 3 H, 6-OCH<sub>3</sub>), 3,93 (s, 3 H, 5-OCH<sub>3</sub>), 4,08 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 4,85 (s, NH i NH<sup>+</sup>), 7,06 (s, 1 H, indanona 4-H), 7,15 (s, 1 H, indanona 7-H), 7,64 (ddd,  $J = 9,0$  Hz,  $J' = 7,0$  Hz,  $J'' = 1,0$  Hz, 1 H, acridina 7-H), 7,80 (dd,  $J = 8,5$  Hz,  $J' = 1,0$  Hz, 1 H, acridina 5-H), 7,88 (ddd,  $J = 8,5$  Hz,  $J' = 7,0$  Hz,  $J'' = 1,0$  Hz, 1 H, acridina 6-H), 8,43 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1 H, acridina 8-H).

<sup>13</sup>C-RMN (100,6 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 21,7 (CH<sub>2</sub>, acridina C3), 23,0 (CH<sub>2</sub>, acridina C2), 25,2 (CH<sub>2</sub>, acridina C1), 26,3 (CH<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 29,4 (CH<sub>2</sub>, acridina C4), 30,3 (CH<sub>2</sub>) i 31,2 (CH<sub>2</sub>) (piperidina C3 i C5), 33,1 (CH, piperidina C4), 34,1 (CH<sub>2</sub>, indanona C3), 39,0 (CH<sub>2</sub>, indanona 2-CH<sub>2</sub>), 45,9 (CH<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 46,1 (CH, indanona C2), 54,1 (CH<sub>2</sub>) i 54,2 (CH<sub>2</sub>) (piperidina C2 i C6), 55,3 (CH<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 56,5 (CH<sub>3</sub>, 6-OCH<sub>3</sub>), 56,8 (CH<sub>3</sub>, 5-OCH<sub>3</sub>), 105,2 (CH, indanona C7), 109,0 (CH, indanona C4), 113,5 (C, acridina C9a), 117,2 (C, acridina C8a), 120,2 (CH, acridina C5), 126,3 (CH, acridina C8), 126,8 (CH, acridina C7), 129,7 (C, indanona C7a), 134,2 (CH, acridina C6), 139,6

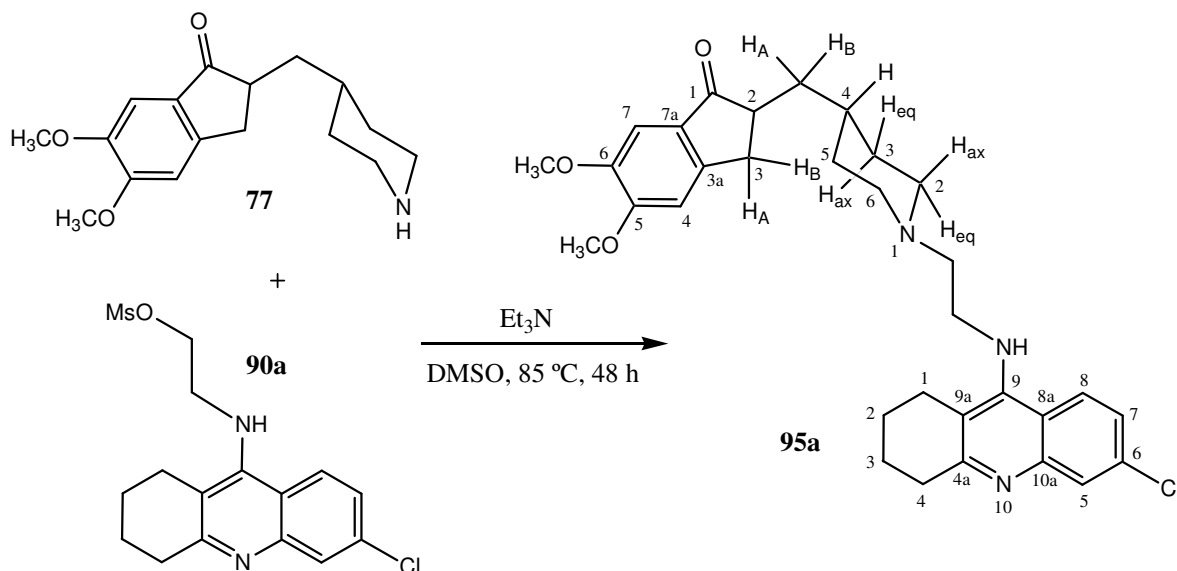
(C, acridina C10a), 151,0 (C, indanona C6), 151,4 (C, indanona C3a), 152,3 (C, acridina C4a), 157,7 (C) i 157,9 (C) (indanona C5 i acridina C9), 209,9 (C, indanona C1).

Anàlisi elemental:

Calculada per a  $C_{33}H_{41}N_3O_3 \cdot 2HCl \cdot 2,5H_2O$ : C 61,39% H 7,49% N 6,51% Cl 10,98%.

Trobada: C 61,60% H 7,24% N 6,31% Cl 11,16%.

**Preparació de 6-cloro-9-[(2-{4-[(5,6-dimetoxi-1-oxoindan-2-il)metil]piperidin-1-il}etil)amino]-1,2,3,4-tetrahidroacridina, 95a.**



Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una dissolució de mesilat **90a** (305 mg, 0,86 mmol), piperidina **77** (248 mg, 0,86 mmol) i Et<sub>3</sub>N anhidra (0,30 mL, 218 mg, 2,15 mmol) en DMSO (7 mL). Seguint el procediment general d'obtenció d'HDTs, es va obtenir un oli marró fosc (637 mg), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70 µm, 64 g, 3,5 cm Ø; #1-54, 3 L, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; #55-272, 1 L, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 99,8:0,2:0,1; #273-347, 4 L, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 99,6:0,4:0,2; #348-418, 4 L, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 99,2:0,8:0,4), proporcionant **95a** (#340-387, 178 mg, 38% de rendiment), en forma de sòlid marró pàl·lid.

R<sub>f</sub> = 0,94 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 9:1:0,1).

**Mostra analítica de 95a·2HCl.**

En un matràs de 25 mL es va preparar una dissolució de **95a** (168 mg, 0,31 mmol) en MeOH (10 mL), es va filtrar amb filtre de xeringa de PTFE 0,45 µm, i el filtrat es va tractar amb una dissolució d'HCl en MeOH (1,60 N, 1,15 mL). La dissolució resultant es va evaporar a sequedat i el sòlid obtingut (152 mg) es va cristal·litzar de MeOH/AcOEt



1:3 (8 mL), per donar, després d'assecar en les condicions estàndard, **95a**·1,8HCl·1,8H<sub>2</sub>O (65 mg, 33% de rendiment) en forma de sòlid beige.

Punt de fusió: 222-223 °C (MeOH).

IR (KBr) v: 3700-2400 (màxims a 3375, 3259, 3125, 3051, 2927, 2854 i 2792, N-H, N<sup>+</sup>-H i C-H st), 1687 (C=O st), 1633 i 1588 (C-C-ar st i C-N-ar st), 1501, 1456, 1363, 1316, 1266, 1220, 1179, 1121, 1091, 1036, 949, 917, 884, 759 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,44 (m, 1 H, indanona 2-CH<sub>A</sub>), 1,50-1,58 (senyal ample, 2 H, piperidina 3-H<sub>ax</sub> i 5-H<sub>ax</sub>), 1,82-1,92 (senyal ample, 2 H, piperidina 4-H i indanona 2-CH<sub>B</sub>), 1,94-2,04 (senyal complex, 5 H, acridina 2-H<sub>2</sub> i 3-H<sub>2</sub>, i piperidina 3-H<sub>eq</sub> o 5-H<sub>eq</sub>), 2,06 (d ample, *J* = 13,5 Hz, piperidina 5-H<sub>eq</sub> o 3-H<sub>eq</sub>), 2,74-2,80 (senyal complex, 4 H, acridina 1-H<sub>2</sub>, i indanona 2-H i 3-H<sub>A</sub>), 2,8-3,0 (senyal ample, 2 H, piperidina 2-H<sub>ax</sub> i 6-H<sub>ax</sub>), 3,04 (m, 2 H, acridina 4-H<sub>2</sub>), 3,33 (dd solapat, *J* = 17,5 Hz, *J'* = 7,5 Hz, 1 H, indanona 3-H<sub>B</sub>), 3,3-3,45 (senyal ample, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,45-3,6 (senyal ample, 2 H, piperidina 2-H<sub>eq</sub> i 6-H<sub>eq</sub>), 3,85 (s, 3 H, 6-OCH<sub>3</sub>), 3,93 (s, 3 H, 5-OCH<sub>3</sub>), 4,32 (m, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 4,85 (s, NH i NH<sup>+</sup>), 7,06 (s, 1 H, indanona 4-H), 7,14 (s, 1 H, indanona 7-H), 7,62 (d ample, *J* = 9,0 Hz, 1 H, acridina 7-H), 7,81 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H, acridina 5-H), 8,43 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H, acridina 8-H).

<sup>13</sup>C-RMN (100,6 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 21,7 (CH<sub>2</sub>, acridina C3), 22,9 (CH<sub>2</sub>, acridina C2), 25,3 (CH<sub>2</sub>, acridina C1), 29,6 (CH<sub>2</sub>, acridina C4), 30,7 (CH<sub>2</sub>) i 31,7 (CH<sub>2</sub>) (piperidina C3 i C5), 33,5 (CH, piperidina C4), 34,1 (CH<sub>2</sub>, indanona C3), 39,0 (CH<sub>2</sub>, indanona 2-CH<sub>2</sub>), 43,7 (CH<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 46,3 (CH, indanona C2), 54,4 (2 CH<sub>2</sub>, piperidina C2 i C6), 56,5 (CH<sub>3</sub>, 6-OCH<sub>3</sub>), 56,7 (CH<sub>3</sub>, 5-OCH<sub>3</sub>), 57,1 (CH<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 105,2 (CH, indanona C7), 109,0 (CH, indanona C4), 114,5 (C, acridina C9a), 115,9 (C, acridina C8a), 119,4 (CH, acridina C5), 127,3 (CH, acridina C7), 128,4 (CH, acridina C8), 129,7 (C, indanona C7a), 140,1 (C, acridina C6), 140,4 (C, acridina C10a), 151,0 (C, indanona C6), 151,3 (C, indanona C3a), 153,3 (C, acridina C4a), 157,6 (C) i 157,7 (C) (indanona C5 i acridina C9), 209,8 (C, indanona C1).

Anàlisi elemental:

Calculada per a  $C_{32}H_{38}ClN_3O_3 \cdot 1,8HCl \cdot 1,8H_2O$ :

C 59,48% H 6,77% N 6,50% Cl 15,36%.

Trobada:

C 59,57% H 6,61% N 6,36% Cl 15,37%.

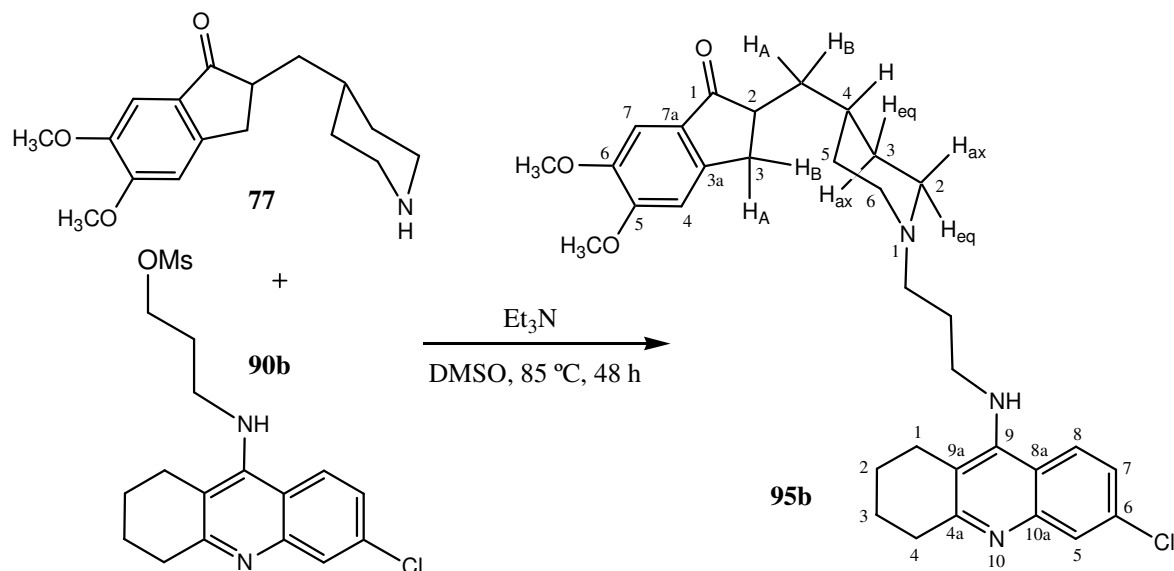
Massa exacta:

Calculada per a  $C_{32}H_{38}ClN_3O_3 [(M + H)^+]$ : 548,2680.

Trobada:

548,2661.

**Preparació de 6-cloro-9-[(3-{4-[(5,6-dimetoxi-1-oxoindan-2-il)metil]piperidin-1-il}propil)amino]-1,2,3,4-tetrahydroacridina, **95b**.**



Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una dissolució de mesilat **90b** impur (506 mg,  $\approx$  1,37 mmol), piperidina **77** (470 mg, 1,62 mmol) i  $\text{Et}_3\text{N}$  anhidra (0,52 mL, 378 mg, 3,73 mmol) en DMSO (12,5 mL). Seguint el procediment general d'obtenció d'HDTs, es va obtenir un oli marró fosc (898 mg), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70  $\mu\text{m}$ , 89 g, 3,5 cm  $\varnothing$ ; #1-67, 3 L,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  25% 99:1:0,1; #68-217, 6 L,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  25% 98:2:0,2), proporcionant **95b** (#176-217, 254 mg, 33% de rendiment), en forma de sòlid marró pàl·lid.

$R_f = 0,52$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  25% 9:1:0,01).

**Mostra analítica de **95b**·2HCl.**

En un matràs de 25 mL es va preparar una dissolució de **95b** (254 mg, 0,45 mmol) en MeOH (10 mL), es va filtrar amb filtre de xeringa de PTFE 0,45  $\mu\text{m}$ , i el filtrat es va tractar amb una dissolució d'HCl en MeOH (1,70 N, 1,0 mL). La dissolució resultant es va evaporar a sequedat i el sòlid obtingut (300 mg) es va cristal·litzar de MeOH (5 mL), per

donar, després d'assecar en les condicions estàndard, **95b**·2,1HCl·3H<sub>2</sub>O (212 mg, 68% de rendiment) en forma de sòlid groc pàl·lid.

Punt de fusió: 185-186 °C (MeOH).

IR (KBr) v: 3700-2400 (màxims a 3402, 3263, 3071, 3039, 2925 i 2842, N-H, N<sup>+</sup>-H i C-H st), 1695 (C=O st), 1631, 1608, 1590 i 1556 (C-C-ar st i C-N-ar st), 1501, 1462, 1357, 1313, 1264, 1218, 1124, 1036, 971, 948, 882, 803, 758 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,42 (m, 1 H, indanona 2-CH<sub>A</sub>), 1,40-1,56 (senyal ample, 2 H, piperidina 3-H<sub>ax</sub> i 5-H<sub>ax</sub>), 1,78-1,88 (senyal ample, 2 H, piperidina 4-H i indanona 2-CH<sub>B</sub>), 1,90-2,05 (senyal complex, 6 H, acridina 2-H<sub>2</sub> i 3-H<sub>2</sub>, i piperidina 3-H<sub>eq</sub> i 5-H<sub>eq</sub>), 2,20 (senyal complex, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2,70-2,78 (senyal complex, 6 H, acridina 1-H<sub>2</sub>, indanona 2-H i 3-H<sub>A</sub>, i piperidina 2-H<sub>ax</sub> i 6-H<sub>ax</sub>), parcialment solapat 3,02 (m, 2 H, acridina 4-H<sub>2</sub>), 2,98-3,10 (senyal ample, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,33 (dd solapat, *J* = 17,0 Hz, *J'* = 8,0 Hz, 1 H, indanona 3-H<sub>B</sub>), 3,36-3,48 (senyal ample, 2 H, piperidina 2-H<sub>eq</sub> i 6-H<sub>eq</sub>), 3,86 (s, 3 H, 6-OCH<sub>3</sub>), 3,94 (s, 3 H, 5-OCH<sub>3</sub>), 4,03 (t, *J* = 7,0 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 4,86 (s, NH i NH<sup>+</sup>), 7,07 (s, 1 H, indanona 4-H), 7,15 (s, 1 H, indanona 7-H), 7,57 (dd, *J* = 9,0 Hz, *J'* = 2,0 Hz, 1 H, acridina 7-H), 7,78 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H, acridina 5-H), 8,40 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H, acridina 8-H).

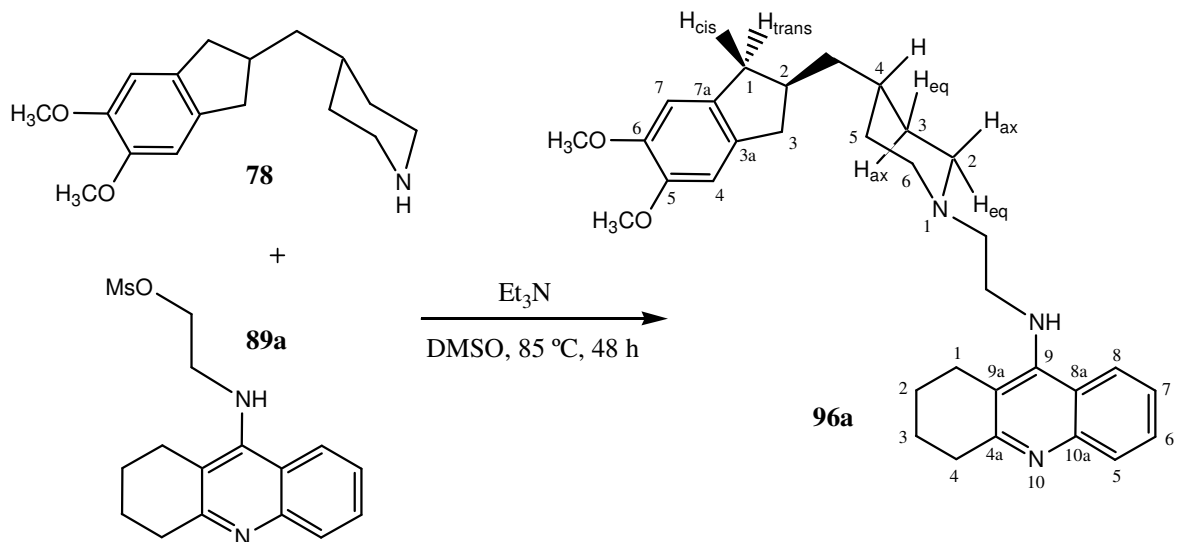
<sup>13</sup>C-RMN (75,4 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 22,5 (CH<sub>2</sub>, acridina C3), 23,2 (CH<sub>2</sub>, acridina C2), 25,8 (CH<sub>2</sub>, acridina C1), 27,1 (CH<sub>2</sub>, acridina C4), 31,4 (CH<sub>2</sub>), 31,5 (CH<sub>2</sub>) i 32,7 (CH<sub>2</sub>) (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, i piperidina C3 i C5), 34,1 (CH<sub>2</sub>, indanona C3), 34,4 (CH, piperidina C4), 39,5 (CH<sub>2</sub>, indanona 2-CH<sub>2</sub>), 46,4 (CH, indanona C2), 48,2 (CH<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 54,7 (2 CH<sub>2</sub>, piperidina C2 i C6), 56,4 (CH<sub>3</sub>, 6-OCH<sub>3</sub>), 56,7 (CH<sub>3</sub>, 5-OCH<sub>3</sub>), 57,1 (CH<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 105,2 (CH, indanona C7), 108,9 (CH, indanona C4), 115,0 (C, acridina C9a), 117,1 (C, acridina C8a), 122,2 (CH, acridina C5), 126,1 (CH, acridina C7), 127,9 (CH, acridina C8), 129,7 (C, indanona C7a), 138,1 (C) i 143,8 (C) (acridina C6 i C10a), 151,0 (C, indanona C6), 151,2 (C, indanona C3a), 155,4 (C), 155,6 (C) i 157,6 (C) (acridina C4a i C9, i indanona C5), 209,9 (C, indanona C1).

Anàlisi elemental:

Calculada per a  $C_{33}H_{40}ClN_3O_3 \cdot 2,1HCl \cdot 3H_2O$ : C 57,21% H 7,00% N 6,07% Cl 15,86%.

Trobada: C 57,22% H 6,62% N 6,09% Cl 15,94%.

**Preparació de 9-[2-{4-[(5,6-dimetoxiindan-2-il)metil]piperidin-1-il}etil]amino]-1,2,3,4-tetrahidroacridina, **96a**.**



Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una dissolució de mesilat **89a** (365 mg, 1,14 mmol), piperidina **78** (306 mg, 1,11 mmol) i Et<sub>3</sub>N anhidra (0,41 mL, 298 mg, 2,94 mmol) en DMSO (9 mL). Seguint el procediment general d'obtenció d'HDTs, es va obtenir un oli marró fosc (550 mg), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70 µm, 25 g, 2,5 cm Ø; #1-20, 1 L, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; #20-170, 8 L, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 99:1:0,1), proporcionant **96a** (#83-170, 191 mg, 34% de rendiment, en relació a **78**), en forma de sòlid marró pàl·lid.

R<sub>f</sub> = 0,68 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 25% 9:1:0,01).

**Mostra analítica de 96a·2HCl.**

En un matràs de 25 mL es va preparar una dissolució de **96a** (114 mg, 0,23 mmol) en MeOH (10 mL), es va filtrar amb filtre de xeringa de PTFE 0,45 µm, i el filtrat es va tractar amb una dissolució d'HCl en MeOH (1,70 N, 0,80 mL). La dissolució resultant es va evaporar a sequedat i el sòlid obtingut (125 mg) es va cristal·litzar de MeOH (5 mL),

per donar, després d'assecar en les condicions estàndard, **96a**·2HCl·H<sub>2</sub>O (48 mg, 35% de rendiment) en forma de sòlid groc pàl·lid.

Punt de fusió: 254-255 °C (MeOH).

IR (KBr) v: 3700-2400 (màxims a 3399, 3245, 2928 i 2834, N-H, N<sup>+</sup>-H i C-H st), 1635, 1613, 1584 i 1524 (C-C-ar st i C-N-ar st), 1504, 1452, 1440, 1310, 1226, 1181, 1095, 989, 953, 850, 758, 677 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,52 (t, *J* = 6,7 Hz, 2 H, indà 2-CH<sub>2</sub>), 1,65 [pseudo q ample, *J* = 11,7 Hz, 2 H, piperidina 3(5)-H<sub>ax</sub>], 1,76 (m, 1 H, piperidina 4-H), 1,96-2,00 (senyal complex, 4 H, acridina 2-H<sub>2</sub> i 3-H<sub>2</sub>), 2,03 [d ample, *J* = 11,7 Hz, 2 H, piperidina 3(5)-H<sub>eq</sub>], 2,48-2,58 [senyal complex, 3 H, indà 2-H, 1(3)-H<sub>cis</sub>], 2,84 [m, 2 H, indà 1(3)-H<sub>trans</sub>], 2,99 (m, 2 H, acridina 1-H<sub>2</sub>), 3,04-3,16 [senyal complex, 4 H, acridina 4-H<sub>2</sub>, i piperidina 2(6)-H<sub>ax</sub>], 3,56 (m, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,65 [senyal ample, 2 H, piperidina 2(6)-H<sub>eq</sub>], 3,77 [s, 6 H, 5(6)-OCH<sub>3</sub>], 4,41 (t, *J* = 6,7 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 4,85 (s, NH i NH<sup>+</sup>), 6,78 [s, 2 H, indà 4(7)-H], 7,67 (dd, *J* = 8,0 Hz, *J'* = 7,5 Hz, 1 H, acridina 7-H), 7,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H, acridina 5-H), 7,89 (dd, *J* = 8,0 Hz, *J'* = 7,5 Hz, 1 H, acridina 6-H), 8,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H, acridina 8-H).

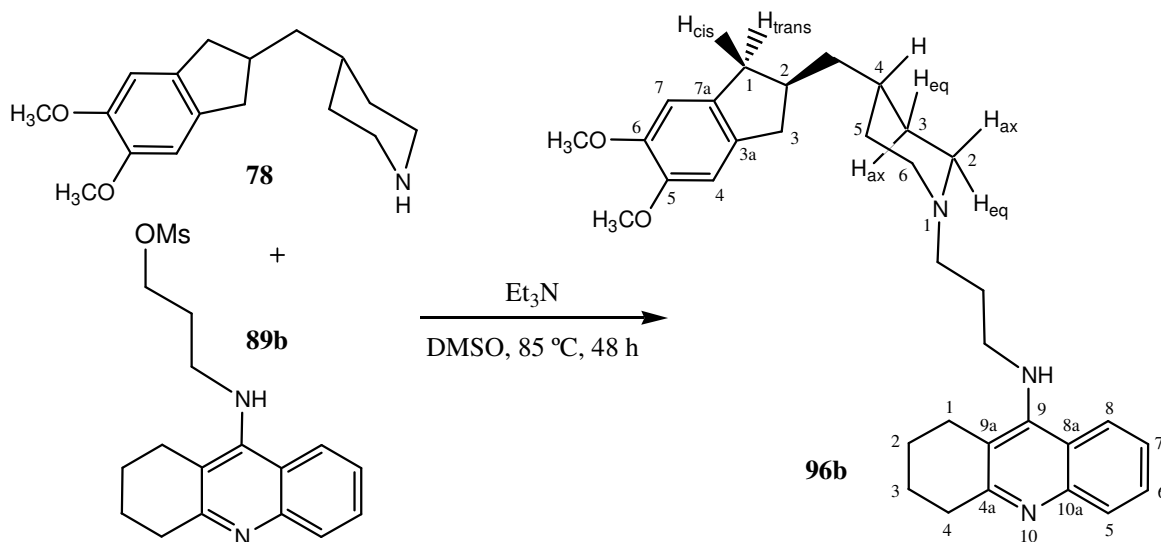
<sup>13</sup>C-RMN (100,6 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 21,7 (CH<sub>2</sub>, acridina C3), 23,0 (CH<sub>2</sub>, acridina C2), 25,6 (CH<sub>2</sub>, acridina C1), 29,5 (CH<sub>2</sub>, acridina C4), 31,0 [CH<sub>2</sub> ample, piperidina C3(5)], 33,5 (CH ample, piperidina C4), 38,9 (CH, indà C2), 40,3 [CH<sub>2</sub>, indà C1(3)], 43,0 (CH<sub>2</sub> ample, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 43,2 (CH<sub>2</sub>, indà 2-CH<sub>2</sub>), 54,7 [CH<sub>2</sub> ample, piperidina C2(6)], 56,7 [CH<sub>3</sub>, 5(6)-OCH<sub>3</sub>], 57,4 (CH<sub>2</sub> ample, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 109,7 [CH, indà C4(7)], 114,3 (C, acridina C9a), 117,6 (C, acridina C8a), 120,3 (CH, acridina C5), 126,0 (CH, acridina C8), 127,2 (CH, acridina C7), 134,3 (CH, acridina C6), 136,3 [C, indà C3a(7a)], 139,5 (C, acridina C10a), 149,4 [C, indà C5(6)], 153,0 (C, acridina C4a), 158,0 (C, acridina C9).

Anàlisi elemental:

Calculada per a C<sub>32</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·2HCl·H<sub>2</sub>O: C 65,07% H 7,68% N 7,11% Cl 12,01%.

Trobada: C 65,11% H 7,70% N 7,02% Cl 11,72%.

**Preparació de 9-[(3-{4-[(5,6-dimetoxiindan-2-il)metil]piperidin-1-il}propil)amino]-1,2,3,4-tetrahidroacridina, **96b**.**



Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una dissolució de mesilat **89b** (294 mg, 0,88 mmol), piperidina **78** (242 mg, 0,88 mmol) i  $\text{Et}_3\text{N}$  anhidra (0,33 mL, 241 mg, 2,38 mmol) en DMSO (7 mL). Seguint el procediment general d'obtenció d'HDTs, es va obtenir un oli marró fosc (459 mg), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70  $\mu\text{m}$ , 50 g, 3,5 cm  $\varnothing$ ; #1-108, 5 L,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  25% 99,5:0,5:0,2; #109-262, 7 L,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  25% 99,2:0,8:0,2; #263-355, 3,5 L,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  25% 99:1:0,2), proporcionant **96b** (#164-309, 81 mg, 18% de rendiment), en forma de sòlid groc pàl·lid.

$R_f = 0,66$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  25% 9:1:0,01).

**Mostra analítica de **96b**·2HCl.**

En un matràs de 25 mL es va preparar una dissolució de **96b** (81 mg, 0,16 mmol) en MeOH (10 mL), es va filtrar amb filtre de xeringa de PTFE 0,45  $\mu\text{m}$ , i el filtrat es va tractar amb una dissolució d'HCl en MeOH (1,60 N, 0,60 mL). La dissolució resultant es va evaporar a sequedat i el sòlid obtingut es va cristal·litzar de MeOH (5 mL), i es va



evaporar a sequedat, per donar, després d'assecar en les condicions estàndard, **96b**·2HCl·3,25H<sub>2</sub>O (95 mg, 93% de rendiment) en forma de sòlid groc pàl·lid.

Punt de fusió: 184-185 °C (MeOH).

IR (KBr) v: 3660-2200 (màxims a 3370, 2924, 2854 i 2706, N-H, N<sup>+</sup>-H i C-H st), 1634, 1588 i 1522 (C-C-ar st i C-N-ar st), 1503, 1455, 1363, 1308, 1249, 1117, 1182, 1093, 1033, 987, 947, 844, 759, 678 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,50-1,58 [senyal complex, 4 H, indà 2-CH<sub>2</sub>, i piperidina 3(5)-H<sub>ax</sub>], 1,74 (senyal ample, 1 H, piperidina 4-H), 1,99 (senyal complex, 4 H, acridina 2-H<sub>2</sub> i 3-H<sub>2</sub>), 2,04 [d ample, *J* = 14,5 Hz, 2 H, piperidina 3(5)-H<sub>eq</sub>], 2,33 (m, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2,49-2,59 [senyal complex, 3 H, indà 2-H, 1(3)-H<sub>cis</sub>], 2,78 (m, 2 H, acridina 1-H<sub>2</sub>), 2,97-3,06 [senyal complex, 6 H, indà 1(3)-H<sub>trans</sub>, acridina 4-H<sub>2</sub>, i piperidina 2(6)-H<sub>ax</sub>], 3,25 (m, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,62 [d ample, *J* = 12,5 Hz, 2 H, piperidina 2(6)-H<sub>eq</sub>], 3,78 [s, 6 H, 5(6)-OCH<sub>3</sub>], 4,08 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 4,85 (s, NH i NH<sup>+</sup>), 6,78 [s, 2 H, indà 4(7)-H], 7,64 (ddd, *J* = 8,5 Hz, *J'* = 7,0 Hz, *J''* = 1,5 Hz, 1 H, acridina 7-H), 7,79 (d ample, *J* = 8,5 Hz, 1 H, acridina 5-H), 7,88 (ddd, *J* = 8,5 Hz, *J'* = 7,0 Hz, *J''* = 1,0 Hz, 1 H, acridina 6-H), 8,43 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H, acridina 8-H).

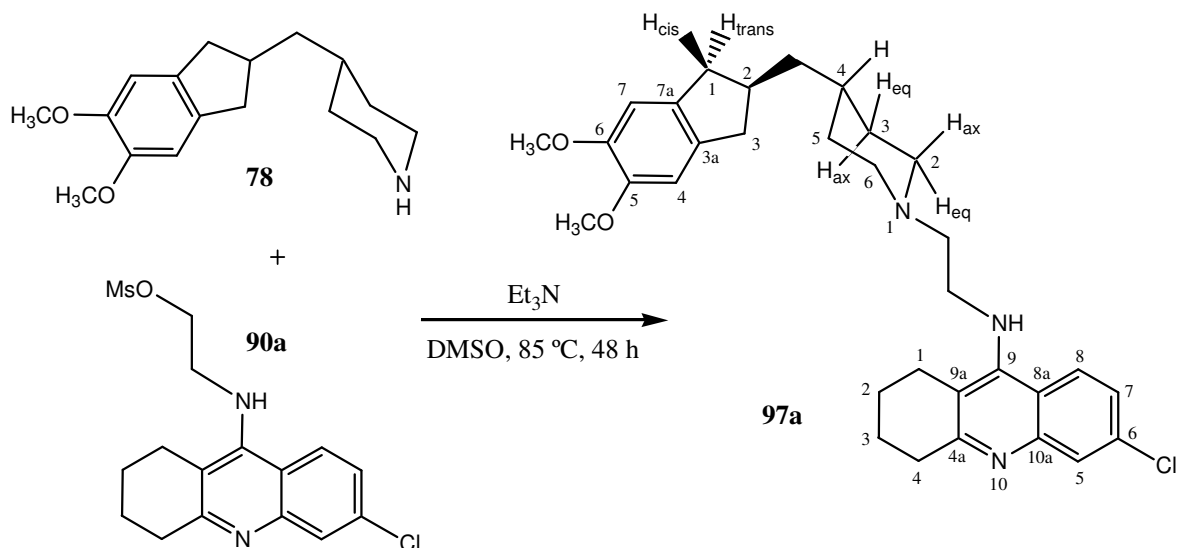
<sup>13</sup>C-RMN (100,6 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 21,8 (CH<sub>2</sub>, acridina C3), 23,0 (CH<sub>2</sub>, acridina C2), 25,3 (CH<sub>2</sub>, acridina C1), 26,3 (CH<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 29,4 (CH<sub>2</sub>, acridina C4), 30,9 [CH<sub>2</sub>, piperidina C3(5)], 33,6 (CH, piperidina C4), 38,8 (CH, indà C2), 40,3 [CH<sub>2</sub>, indà C1(3)], 43,1 (CH<sub>2</sub>, indà 2-CH<sub>2</sub>), 45,9 (CH<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 54,3 [CH<sub>2</sub>, piperidina C2(6)], 55,3 (CH<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 56,7 [CH<sub>3</sub>, 5(6)-OCH<sub>3</sub>], 109,7 [CH, indà C4(7)], 113,5 (C, acridina C9a), 117,3 (C, acridina C8a), 120,2 (CH, acridina C5), 126,3 (CH, acridina C8), 126,8 (CH, acridina C7), 134,2 (CH, acridina C6), 136,3 [C, indà C3a(7a)], 139,6 (C, acridina C10a), 149,4 [C, indà C5(6)], 152,3 (C, acridina C4a), 157,9 (C, acridina C9).

Anàlisi elemental:

Calculada per a C<sub>33</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·2HCl·3,25H<sub>2</sub>O: C 61,43% H 8,05% N 6,51% Cl 10,99%.

Trobada: C 61,67% H 8,00% N 5,94% Cl 10,79%.

**Preparació de 6-cloro-9-[(2-{4-[(5,6-dimetoxiindan-2-il)metil]piperidin-1-il}etil)amino]-1,2,3,4-tetrahidroacridina, **97a**.**



Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una dissolució de mesilat **90a** (386 mg, 1,09 mmol), piperidina **78** (300 mg, 1,09 mmol) i  $\text{Et}_3\text{N}$  anhidra (0,41 mL, 298 mg, 2,94 mmol) en DMSO (8 mL). Seguint el procediment general d'obtenció d'HDTs, es va obtenir un oli marró fosc (608 mg), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70  $\mu\text{m}$ , 61 g, 3,5 cm  $\varnothing$ ; #1-22, 1 L,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; #23-207, 10 L,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  25% 99:1:0,1), proporcionant **97a** (#110-199, 165 mg, 28% de rendiment), en forma de sòlid marró pàl·lid.

$R_f = 0,68$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  25% 9:1:0,01).

**Mostra analítica de **97a**·2HCl.**

En un matràs de 25 mL es va preparar una dissolució de **97a** (165 mg, 0,31 mmol) en MeOH (10 mL), es va filtrar amb filtre de xeringa de PTFE 0,45  $\mu\text{m}$ , i el filtrat es va tractar amb una dissolució d'HCl en MeOH (1,70 N, 1,20 mL). La dissolució resultant es va evaporar a sequedat i el sòlid obtingut (200 mg) es va cristal·litzar de MeOH (5 mL),

per donar, després d'assecar en les condicions estàndard, **97a**·2HCl·2,25H<sub>2</sub>O (80 mg, 40% de rendiment) en forma de sòlid groc pàl·lid.

Punt de fusió: 159-160 °C (MeOH).

IR (KBr) v: 3700-2400 (màxims a 3414, 3259, 3047, 2932 i 2835, N-H, N<sup>+</sup>-H i C-H st), 1631 i 1585 (C-C-ar st i C-N-ar st), 1504, 1451, 1362, 1315, 1252, 1223, 1181, 1094, 949 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,53 (t, *J* = 7,0 Hz, 2 H, indà 2-CH<sub>2</sub>), 1,62 [pseudo q, *J* = 13,0 Hz, 2 H, piperidina 3(5)-H<sub>ax</sub>], 1,70-1,80 (senyal ample, 1 H, piperidina 4-H), 1,94-2,03 (senyal complex, 4 H, acridina 2-H<sub>2</sub> i 3-H<sub>2</sub>), 2,06 [d ample, *J* = 14,5 Hz, 2 H, piperidina 3(5)-H<sub>eq</sub>], 2,50-2,59 [senyal complex, 3 H, indà 2-H, 1(3)-H<sub>cis</sub>], 2,81 (m, 2 H, acridina 1-H<sub>2</sub>), 2,98-3,14 [senyal complex, 6 H, acridina 4-H<sub>2</sub>, indà 1(3)-H<sub>trans</sub>, i piperidina 2(6)-H<sub>ax</sub>], 3,52-3,62 (senyal ample, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,65-3,75 [senyal ample, 2 H, piperidina 2(6)-H<sub>eq</sub>], 3,78 [s, 6 H, 5(6)-OCH<sub>3</sub>], 4,40 (t, *J* = 6,5 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 4,85 (s, NH i NH<sup>+</sup>), 6,79 [s, 2 H, indà 4(7)-H], 7,65 (dd, *J* = 9,0 Hz, *J'* = 2,0 Hz, 1 H, acridina 7-H), 7,83 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H, acridina 5-H), 8,42 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H, acridina 8-H).

<sup>13</sup>C-RMN (75,4 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 21,6 (CH<sub>2</sub>, acridina C3), 22,9 (CH<sub>2</sub>, acridina C2), 25,6 (CH<sub>2</sub>, acridina C1), 29,6 (CH<sub>2</sub>, acridina C4), 30,9 [CH<sub>2</sub>, piperidina C3(5)], 33,4 (CH, piperidina C4), 38,8 (CH, indà C2), 40,3 [CH<sub>2</sub>, indà C1(3)], 43,1 (2 CH<sub>2</sub>, indà 2-CH<sub>2</sub> i NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 54,9 [CH<sub>2</sub> ample, piperidina C2(6)], 56,7 [CH<sub>3</sub>, 5(6)-OCH<sub>3</sub>], 57,3 (CH<sub>2</sub> ample, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 109,6 [CH, indà C4(7)], 114,6 (C, acridina C9a), 115,8 (C, acridina C8a), 119,2 (CH, acridina C5), 127,5 (CH, acridina C7), 128,2 (CH, acridina C8), 136,2 [C, indà C3a(7a)], 140,0 (C, acridina C6), 140,1 (C, acridina C10a), 149,3 [C, indà C5(6)], 153,5 (C, acridina C4a), 157,7 (C, acridina C9).

Anàlisi elemental:

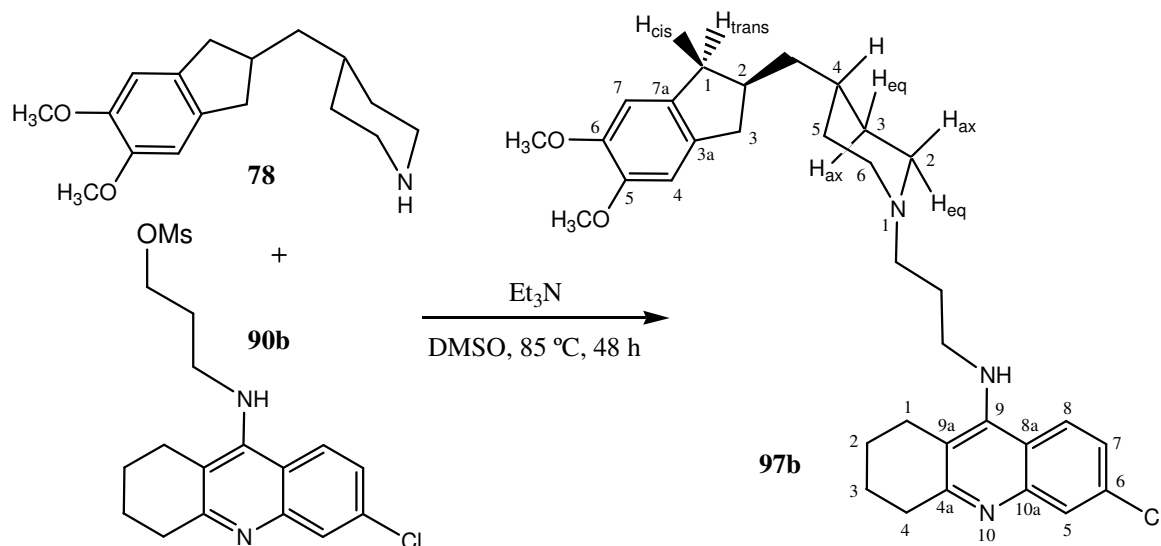
Calculada per a C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·2HCl·2,25H<sub>2</sub>O:

C 59,35% H 7,24% N 6,49% Cl 16,42%.

Trobada:

C 59,12% H 6,83% N 6,64% Cl 16,57%.

**Preparació de 6-cloro-9-[(3-{4-[(5,6-dimetoxiindan-2-il)metil]piperidin-1-il}propil)amino]-1,2,3,4-tetrahidroacridina, 97b.**



Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una dissolució de mesitat **90b** impur (368 mg,  $\approx$  1,0 mmol), piperidina **78** (271 mg, 0,99 mmol) i  $\text{Et}_3\text{N}$  anhidra (0,41 mL, 300 mg, 2,94 mmol) en DMSO (8 mL). Seguint el procediment general d'obtenció d'HDTs, es va obtenir un oli marró fosc (787 mg), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70  $\mu\text{m}$ , 120 g, 5 cm  $\varnothing$ ; #1-80, 4 L,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  25% 99:1:0,1; #81-121, 2 L,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  25% 98:2:0,2; #121-230, 6 L,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  25% 97:3:0,2), proporcionant **97b** (#139-213, 210 mg, 39% de rendiment), en forma de sòlid marró pàl·lid.

$R_f = 0,49$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  25% 9:1:0,01).

**Mostra analítica de 97b·2HCl.**

En un matràs de 25 mL es va preparar una dissolució de **97b** (81 mg, 0,15 mmol) en MeOH (10 mL), es va filtrar amb filtre de xeringa de PTFE 0,45  $\mu\text{m}$ , i el filtrat es va tractar amb una dissolució d'HCl en MeOH (1,70 N, 0,55 mL). La dissolució resultant es va evaporar a sequedat i el sòlid obtingut (93 mg) es va cristal·litzar de MeOH (2 mL), per

donar, després d'assecar en les condicions estàndard, **97b**·1,9HCl·3H<sub>2</sub>O (52 mg, 52% de rendiment) en forma de sòlid groc pàl·lid.

Punt de fusió: 173-174 °C (MeOH).

IR (KBr) v: 3700-2450 (màxims a 3401 i 2928, N-H, N<sup>+</sup>-H i C-H st), 1630 i 1581 (C-C-ar st i C-N-ar st), 1503, 1463, 1451, 1358, 1309, 1250, 1217, 1182, 1093, 988, 949, 880, 759 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,50 (t, *J* = 6,7 Hz, 2 H, indà 2-CH<sub>2</sub>), 1,57 [pseudo q ample, *J* = 13,0 Hz, 2 H, piperidina 3(5)-H<sub>ax</sub>], 1,74 (m, 1 H, piperidina 4-H), 1,92-2,00 (senyal complex, 4 H, acridina 2-H<sub>2</sub> i 3-H<sub>2</sub>), 2,03 [d ample, *J* = 14,0 Hz, 2 H, piperidina 3(5)-H<sub>eq</sub>], 2,35 (m, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2,48-2,58 [senyal complex, 3 H, indà 2-H, 1(3)-H<sub>cis</sub>], 2,75 (m, 2 H, acridina 1-H<sub>2</sub>), 2,99-3,04 [senyal complex, 6 H, acridina 4-H<sub>2</sub>, indà 1(3)-H<sub>trans</sub>, i piperidina 2(6)-H<sub>ax</sub>], 3,26 (m, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,62 [d ample, *J* = 12,0 Hz, 2 H, piperidina 2(6)-H<sub>eq</sub>], 3,77 [s, 6 H, 5(6)-OCH<sub>3</sub>], 4,07 (t, *J* = 7,5 Hz, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 4,85 (s, NH i NH<sup>+</sup>), 6,77 [s, 2 H, indà 4(7)-H], 7,60 (dd, *J* = 9,0 Hz, *J'* = 2,0 Hz, 1 H, acridina 7-H), 7,80 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H, acridina 5-H), 8,44 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H, acridina 8-H).

<sup>13</sup>C-RMN (100,6 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 21,7 (CH<sub>2</sub>, acridina C3), 22,8 (CH<sub>2</sub>, acridina C2), 25,1 (CH<sub>2</sub>, acridina C1), 26,2 (CH<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 29,4 (CH<sub>2</sub>, acridina C4), 30,9 [CH<sub>2</sub>, piperidina C3(5)], 33,6 (CH, piperidina C4), 38,8 (CH, indà C2), 40,3 [CH<sub>2</sub>, indà C1(3)], 43,1 (CH<sub>2</sub>, indà 2-CH<sub>2</sub>), 46,0 (CH<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 54,3 [CH<sub>2</sub>, piperidina C2(6)], 55,3 (CH<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 56,7 [CH<sub>3</sub>, 5(6)-OCH<sub>3</sub>], 109,7 [CH, indà C4(7)], 114,0 (C, acridina C9a), 115,7 (C, acridina C8a), 119,2 (CH, acridina C5), 127,7 (CH, acridina C7), 128,6 (CH, acridina C8), 136,3 [C, indà C3a(7a)], 140,2 (C, acridina C6), 140,4 (C, acridina C10a), 149,4 [C, indà C5(6)], 152,7 (C, acridina C4a), 157,9 (C, acridina C9).

Anàlisi elemental:

Calculada per a C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·1,9HCl·3H<sub>2</sub>O:

C 59,03% H 7,49% N 6,26% Cl 15,31%.

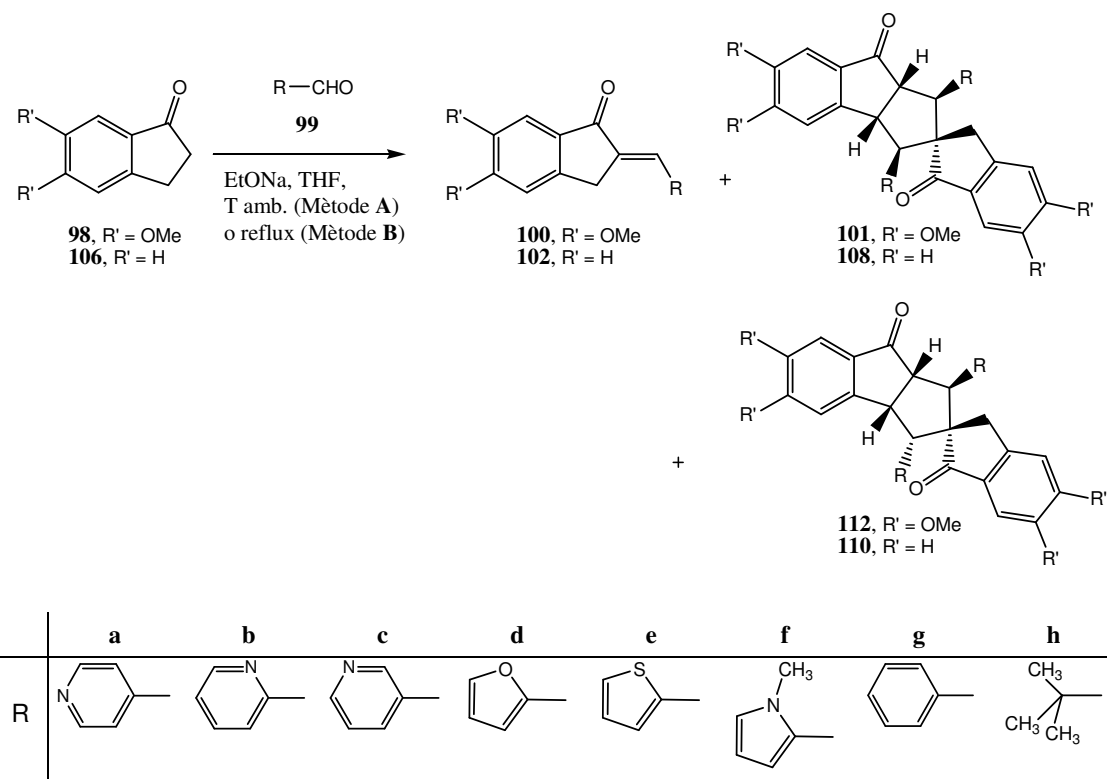
Trobada:

C 59,04% H 7,39% N 5,82% Cl 15,24%.

**3. ESTUDIS DE LA REACCIÓ DE  
LES 1-INDANONES 98 I 106 AMB  
DIFERENTS ALDEHIDS, 99a–h**



**Procediments generals per a la reacció d'indanones **98** o **106** amb aldehids **99** (Mètodes A i B).**



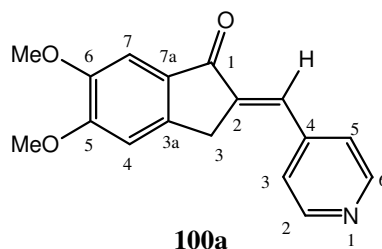
En un matràs equipat amb agitació magnètica (Mètode **A**) o amb refrigerant de reflux i agitació magnètica (Mètode **B**), es va preparar una mescla de 5,6-dimetoxiindan-1-ona, **98** (1 mmol) o 1-indanona, **106** (1mmol), l'aldehid **99** (1,2 mmol) i EtONa (0,86 mmol) en THF (2,4 mL/mmol de **98** o 1,7 mL/mmol de **106**), i la mescla de reacció es va agitar vigorosament a temperatura ambient (Mètode **A**) o a reflux (Mètode **B**) durant 16 h. A menys que s'indiqui una altra cosa, la suspensió resultant es va filtrar al buit a temperatura ambient, el filtrat es va evaporar a pressió reduïda, i el residu resultant es va sotmetre a cromatografia en columna a través de gel de sílice, donant els productes resultants de condensació aldòlica **100** o **102** i/o els productes de dimerització dels anteriors **101** o **108** i **112** o **110**.





**Reacció de 5,6-dimetoxiindan-1-ona, 98, amb 4-piridinacarbaldhid, 99a, i dimerització de l'enona 100a.**

**Mètode A: Obtenció d'(E)-2-[(4-piridil)metilen]-5,6-dimetoxiindan-1-ona, 100a.**



Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de **98** (800 mg, 4,17 mmol), **99a** (0,47 mL, 527 mg, 4,93 mmol) i EtONa (95% de puresa, 257 mg, 3,59 mmol) en THF (10 mL). Després del filtrat de la suspensió, el sòlid separat es va extreure amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL), i l'extracte es va evaporar a pressió reduïda per donar **100a** (811 mg, 69% de rendiment) en forma de sòlid groc. La mostra analítica de **100a** es va obtenir per digestió amb MeOH.

$R_f = 0,35$  (gel de sílice, 10 cm, AcOEt/MeOH 9:1).

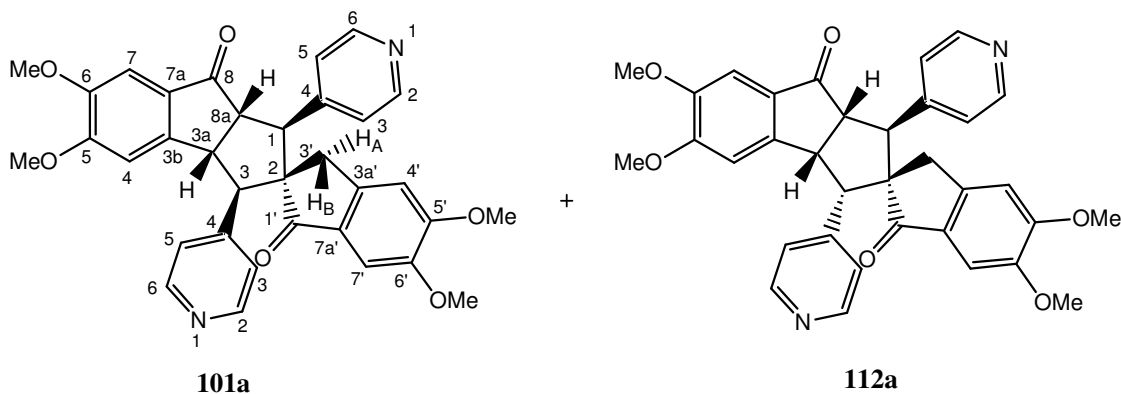
Punt de fusió: 207-208 °C (MeOH) [descrit 210-211 °C (EtOH)].<sup>173</sup>

IR (KBr)  $\nu$ : 3073, 3025, 2960, 2935, 2834, 1689 (C=O st), 1635, 1596 i 1546 (C-C-ar st), 1501, 1469, 1450, 1420, 1329, 1305, 1259, 1235, 1126, 1099, 1084, 1005, 814, 795 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3,91 (s, 3 H, 6-OCH<sub>3</sub>), 3,93 (d,  $J = 1,5$  Hz, 2 H, 3-H<sub>2</sub>), 3,98 (s, 3 H, 5-OCH<sub>3</sub>), 6,94 (s, 1 H, 4-H), 7,27 (s, 1 H, 7-H), 7,40-7,44 [senyal complex, 3 H, 3(5)-H 4-piridil i 2=CH], 8,66 [dm,  $J = 4,8$  Hz, 2 H, 2(6)-H 4-piridil].

<sup>13</sup>C-RMN (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 31,9 (CH<sub>2</sub>, C3), 56,1 (CH<sub>3</sub>, 6-OCH<sub>3</sub>), 56,3 (CH<sub>3</sub>, 5-OCH<sub>3</sub>), 105,0 (CH, C7), 107,1 (CH, C4), 123,8 [2 CH, C3(5) 4-piridil], 129,0 (CH, 2=CH), 130,6 (C, C7a), 139,7 (C) i 142,6 (C) (C2 i C4 4-piridil), 144,7 (C, C3a), 149,8 (C, C6), 150,4 [2 CH, C2(6) 4-piridil], 155,9 (C, C5), 192,1 (C, C1).

**Mètode B: Obtenció de (1*RS*,2*SR*,3*SR*,3*aRS*,8*aRS*)-5,6,5',6'-tetrametoxi-1,3-di(4-piridil)-3*a*,8*a*-dihidroespiro{ciclopenta[*a*]indè-2,2'(1*H*,3'*H*)-inden}-1',8(3*H*)-diona, **101a**, i (1*RS*,2*SR*,3*RS*,3*aRS*,8*aRS*)-5,6,5',6'-tetrametoxi-1,3-di(4-piridil)-3*a*,8*a*-dihidroespiro{ciclopenta[*a*]indè-2,2'(1*H*,3'*H*)-inden}-1',8(3*H*)-diona, **112a**.**



Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de **98** (400 mg, 2,08 mmol), **99a** (0,24 mL, 269 mg, 2,51 mmol) i EtONa (95% de puresa, 129 mg, 1,80 mmol) en THF (5 mL). Després de tractar en les condicions descrites per al Mètode **B**, es va obtenir un oli escumós marró (739 mg), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70  $\mu\text{m}$ , 37 g, 3 cm  $\varnothing$ ; #1-38, 2000 mL, AcOEt; #39-47, 500 mL, AcOEt/MeOH 99:1; #48-88, 1000 mL, AcOEt/MeOH 98:2; #89-107, 1000 mL, AcOEt/MeOH 97:3; #108-116, 500 mL, AcOEt/MeOH 95:5; #117-129, 750 mL, AcOEt/MeOH 92:8; #130-142, 500 mL, AcOEt/MeOH 90:10), proporcionant el dímer majoritari **101a** (#46-115, 446 mg, 76% de rendiment de producte aïllat) en forma de sòlid beige, i una mescla de **101a** / **112a** 52:48 ( $^1\text{H}$ -RMN) (#116-132, 43 mg) (80% de rendiment total de **101a**, 4% de rendiment total de **112a**) en forma de sòlid escumós beige.

La mostra analítica de **101a** es va obtenir per digestió en MeOH.

$R_f = 0,20$  (gel de sílice, 10 cm, AcOEt/EtOH/MeOH 8:1:1).

Punt de fusió: 263-264  $^{\circ}\text{C}$  (MeOH).

IR (KBr)  $\nu$ : 3072, 3026, 2935, 2838, 1690 (C=O st), 1597 i 1558 (C-C-ar st), 1501, 1465, 1438, 1419, 1364, 1317, 1306, 1272, 1221, 1193, 1140, 1128, 1110, 1073, 1025, 992, 865, 855, 820  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,75 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>A</sub>), 2,85 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>B</sub>), 3,71 (s, 3 H, 5-OCH<sub>3</sub>), 3,77 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1 H, 3-H), 3,78 (s, 3 H, 5'-OCH<sub>3</sub>), 3,84 (s, 3 H, 6'-OCH<sub>3</sub>), 3,91 (dd,  $J = 10,5$  Hz,  $J' = 8,5$  Hz, 1 H, 8a-H), 3,92 (s, 3 H, 6-OCH<sub>3</sub>), 4,02 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1 H, 1-H), 4,47 (dd,  $J = 10,5$  Hz,  $J' = 8,5$  Hz, 1 H, 3a-H), 6,38 (s, 1 H, 4-H), 6,39 (s, 1 H, 4'-H), 7,03 (s, 1 H, 7'-H), 7,18 (s, 1 H, 7-H), 7,22 [dm,  $J = 5,0$  Hz, 2 H, 3(5)-H 1-(4-piridil)], 7,24 [dm,  $J = 5,0$  Hz, 2 H, 3(5)-H 3-(4-piridil)], 8,41 [dm,  $J = 5,0$  Hz, 2 H, 2(6)-H 1-(4-piridil)], 8,47 [dm,  $J = 5,0$  Hz, 2 H, 2(6)-H 3-(4-piridil)].

$^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 29,2 (CH<sub>2</sub>, C3'), 44,8 (CH, C3a), 52,4 (CH, C8a), 52,9 (CH, C1), 55,9 (CH<sub>3</sub>, 6'-OCH<sub>3</sub>), 56,0 (CH<sub>3</sub>, 5'-OCH<sub>3</sub>), 56,07 (CH<sub>3</sub>, 5-OCH<sub>3</sub>), 56,13 (CH<sub>3</sub>, 6-OCH<sub>3</sub>), 57,8 (CH, C3), 69,2 (C, C2), 103,7 (CH, C7'), 105,0 (CH, C7), 105,7 (CH, C4), 106,6 (CH, C4'), 123,2 [2 CH, C3(5) 1-(4-piridil)], 123,4 [2 CH, C3(5) 3-(4-piridil)], 128,1 (C, C7a), 129,5 (C, C7'a), 145,7 [2 C, C4 1-(4-piridil) i C4 3-(4-piridil)], 147,6 (C, C3'a), 149,6 [2 CH, C2(6) 1-(4-piridil)], 149,7 (C, C6'), 149,9 [2 CH, C2(6) 3-(4-piridil)], 150,0 (C, C3b), 150,3 (C, C6), 156,0 (C, C5), 156,2 (C, C5'), 203,0 (C, C8), 204,2 (C, C1').

Anàlisi elemental:

Calculada per a  $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 1,4\text{MeOH}$ : C 69,99% H 5,91% N 4,61%.

Trobada: C 69,90% H 5,61% N 4,63%.

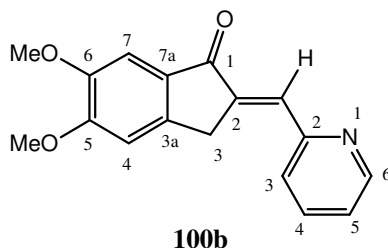
### **Mètode C: Obtenció del dímer 101a.**

Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de l'enona **100a** (600 mg, 2,14 mmol) i EtONa (95% de puresa, 134 mg, 1,87 mmol) en THF (10 mL). Després del filtrat de la suspensió, el sòlid separat es va extreure amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL), i l'extracte es va evaporar a pressió reduïda per donar el dímer majoritari **101a** (368 mg, 61% de

rendiment de producte aïllat) en forma de sòlid blanc. El filtrat inicial es va evaporar a pressió reduïda per donar un sòlid beige (192 mg), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70  $\mu\text{m}$ , 9 g, 1,8 cm  $\varnothing$ ; #1-2, 40 mL, AcOEt; #3-5, 60 mL, AcOEt/EtOH/MeOH 98:1:1; #6-35, 300 mL, AcOEt/EtOH/MeOH 80:10:10), proporcionant **101a** impur (#11-18, 121 mg) en forma de sòlid beige.

**Reacció de 5,6-dimetoxiindan-1-ona, 98, amb 2-piridinacarbaldhid, 99b, i dimerització de l'enona 100b.**

**Mètode A: Obtenció d'(E)-2-[(2-piridil)metilen]-5,6-dimetoxiindan-1-ona, 100b.**



Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de **98** (800 mg, 4,17 mmol), **99b** (0,47 mL, 529 mg, 4,94 mmol) i EtONa (95% de puresa, 256 mg, 3,58 mmol) en THF (10 mL). Després del filtrat de la suspensió, el sòlid separat es va extreure amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL), i l'extracte es va evaporar a pressió reduïda per donar **100b** (540 mg, 46% de rendiment) en forma de sòlid groc. La mostra analítica de **100b** es va obtenir per digestió en MeOH.

$R_f = 0,65$  (gel de sílice, 10 cm, AcOEt/MeOH 4:1).

Punt de fusió: 157-158 °C (MeOH) [descrit 161-162 °C (benzè)].<sup>173</sup>

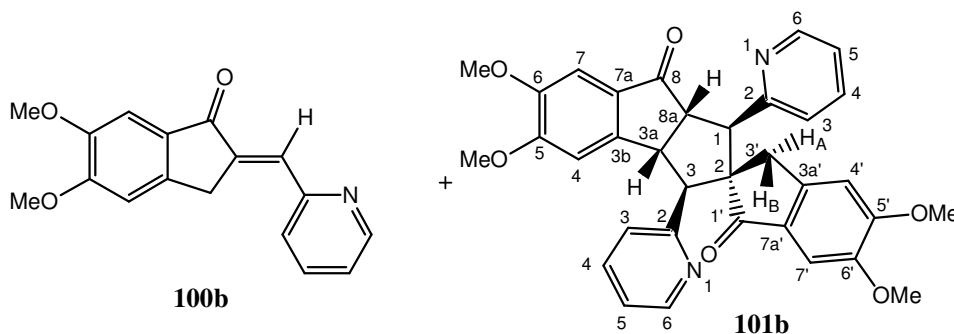
IR (KBr) v: 3062, 3005, 2942, 2898, 2829, 1673 (C=O st), 1630, 1600, 1588 i 1568 (C-C-ar st), 1505, 1468, 1425, 1371, 1314, 1298, 1262, 1244, 1226, 1201, 1129, 1106, 1083, 1029, 1006, 996, 928, 869, 798, 788, 745 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,92 (s, 3 H, 6-OCH<sub>3</sub>), 3,97 (s, 3 H, 5-OCH<sub>3</sub>), 4,18 (d,  $J = 1,8$  Hz, 2 H, 3-H<sub>2</sub>), 6,96 (s, 1 H, 4-H), 7,20 (ddd,  $J = 7,5$  Hz,  $J' = 4,8$  Hz,  $J'' = 0,9$  Hz, 1 H, 5-H 2-piridil), 7,31 (s, 1 H, 7-H), 7,486 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1 H, 3-H 2-piridil), 7,491 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1 H, 2=CH), 7,70 (ddd,  $J \approx J' \approx 7,7$  Hz,  $J'' = 1,8$  Hz, 1 H, 4-H 2-piridil), 8,71 (dm,  $J \approx 4,8$  Hz, 1 H, 6-H 2-piridil).

<sup>13</sup>C-RMN (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 33,1 (CH<sub>2</sub>, C3), 56,1 (CH<sub>3</sub>, 6-OCH<sub>3</sub>), 56,2 (CH<sub>3</sub>, 5-OCH<sub>3</sub>), 105,0 (CH, C7), 107,2 (CH, C4), 122,7 (CH, C5 2-piridil), 127,0 (CH, C3 2-

piridil), 129,4 (CH, 2=CH), 130,9 (C, C7a), 136,3 (CH, C4 2-piridil), 139,8 (C, C2), 146,6 (C, C3a), 149,4 (C, C6), 149,8 (CH, C6 2-piridil), 154,9 (C) i 155,6 (C) (C2 2-piridil i C5), 193,4 (C, C1).

**Mètode B: Obtenció d'enona 100b i (1RS,2RS,3SR,3aSR,8aSR)-5,6,5',6'-tetrametoxi-1,3-di(2-piridil)-3a,8a-dihidroespiro{ciclopenta[a]indè-2,2'(1H,3'H)-inden}-1',8(3H)-diona, 101b.**



Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de **98** (800 mg, 4,17 mmol), **99b** (0,47 mL, 529 mg, 4,94 mmol) i EtONa (95% de puresa, 256 mg, 3,58 mmol) en THF (10 mL). Després de refredar la suspensió resultant a temperatura ambient, es va diluir amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL), es va filtrar al buit, i el filtrat es va evaporar a pressió reduïda per donar un residu sòlid taronja (1,40 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70 μm, 146 g, 5 cm Ø; #1-5, 400 mL, Hexà; #6-26, 1200 mL, Hexà/AcOEt 80:20; #27-140, 6400 mL, Hexà/AcOEt 60:40; #141-155, 800 mL, Hexà/AcOEt 50:50; #156-235, 4000 mL, Hexà/AcOEt 40:60; #236-250, 800 mL, Hexà/AcOEt 20:80; #251-265, 800 mL, AcOEt), proporcionant l'enona **100b** (#61-124, 598 mg, 51% de rendiment) en forma de sòlid groc, i el dímer **101b** (#239-259, 128 mg, 11% de rendiment) en forma de sòlid beige.

La mostra analítica de **101b** es va obtenir per digestió en MeOH.

$R_f = 0,43$  (gel de sílice, 10 cm, AcOEt).

Punt de fusió: 265-266 °C (MeOH).

IR (KBr)  $\nu$ : 3065, 3006, 2939, 2837, 1703 i 1692 (C=O st), 1590 i 1570 (C-C-ar st), 1500, 1472, 1438, 1422, 1319, 1269, 1251, 1221, 1194, 1148, 1128, 1114, 1027, 806  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,17 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1 H) i 3,20 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1 H) ( $3'\text{-H}_A$  i  $3'\text{-H}_B$ ), 3,68 (s, 3 H, 5-OCH<sub>3</sub>), 3,75 (s, 3 H, 5'-OCH<sub>3</sub>), 3,76 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1 H, 3-H), 3,81 (s, 3 H, 6'-OCH<sub>3</sub>), 3,90 (s, 3 H, 6-OCH<sub>3</sub>), 4,08 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1 H, 1-H), 4,46 (dd,  $J = 10,0$  Hz,  $J' = 8,5$  Hz, 1 H, 8a-H), 5,08 (dd,  $J = 10,0$  Hz,  $J' = 8,5$  Hz, 1 H, 3a-H), 6,38 (s, 1 H, 4'-H), 6,44 (s, 1 H, 4-H), 6,94 [d ample,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 3-H 3-(2-piridil)], 6,990 (s, 1 H, 7'-H), parcialment solapat 6,992 [dd ample,  $J = 7,5$  Hz,  $J' = 5,0$  Hz, 1 H, 5-H 1-(2-piridil)], 7,05 [ddd,  $J = 7,5$  Hz,  $J' = 5,0$  Hz,  $J'' = 1,0$  Hz, 1 H, 5-H 3-(2-piridil)], 7,11 [d ample,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 3-H 1-(2-piridil)], 7,16 (s, 1 H, 7-H), 7,36 [ddd,  $J = J' = 7,5$  Hz,  $J'' = 2,0$  Hz, 1 H, 4-H 3-(2-piridil)], 7,38 [ddd,  $J = J' = 7,5$  Hz,  $J'' = 2,0$  Hz, 1 H, 4-H 1-(2-piridil)], 8,44 [dm,  $J = 5,0$  Hz, 1 H, 6-H 1-(2-piridil)], 8,59 [dm,  $J = 5,0$  Hz, 1 H, 6-H 3-(2-piridil)].

$^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 28,7 (CH<sub>2</sub>, C3'), 45,3 (CH, C3a), 53,3 (CH, C8a), 55,7 (CH, C1), 55,9 (2 CH<sub>3</sub>, 5-OCH<sub>3</sub> i 6'-OCH<sub>3</sub>), 56,0 (CH<sub>3</sub>, 5'-OCH<sub>3</sub>), 56,1 (CH<sub>3</sub>, 6-OCH<sub>3</sub>), 60,2 (CH, C3), 70,1 (C, C2), 103,6 (CH, C7'), 104,7 (CH, C7), 106,5 (CH, C4), 106,7 (CH, C4'), 121,8 [CH, C5 1-(2-piridil)], 122,0 [CH, C5 3-(2-piridil)], 124,2 [CH, C3 1-(2-piridil)], 124,7 [CH, C3 3-(2-piridil)], 128,6 (C, C7a), 129,9 (C, C7'a), 135,9 [CH, C4 3-(2-piridil)], 136,0 [CH, C4 1-(2-piridil)], 148,4 [CH, C6 1-(2-piridil)], 148,6 [CH, C6 3-(2-piridil)], 149,0 (2 C, C3'a i C6'), 149,8 (C, C6), 151,7 (C, C3b), 155,3 (C, C5'), 155,4 (C, C5), 156,8 [2 C, C2 1-(2-piridil) i C2 3-(2-piridil)], 205,4 (C, C1'), 205,5 (C, C8).

Anàlisi elemental:

Calculada per a  $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 1/3\text{AcOEt}$ : C 71,70% H 5,56% N 4,73%.

Trobada: C 71,34% H 5,45% N 4,62%.





IR (KBr)  $\nu$ : 3079, 3060, 3005, 2963, 2938, 2837, 1698 (C=O st), 1590 i 1569 (C-C-ar st), 1500, 1470, 1436, 1422, 1357, 1318, 1302, 1289, 1268, 1220, 1126, 1110, 1092, 1029, 809, 752  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,87 (d,  $J = 17,0$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>B</sub>), 3,10 (d,  $J = 17,0$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>A</sub>), 3,56 (s, 3 H, 5-OCH<sub>3</sub>), 3,79 (s, 3 H, 6'-OCH<sub>3</sub>), 3,84 (s, 3 H, 5'-OCH<sub>3</sub>), 3,90 (s, 3 H, 6-OCH<sub>3</sub>), 4,20 (dd,  $J = 8,0$  Hz,  $J' = 5,0$  Hz, 1 H, 8a-H), 4,36 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H, 3-H), 4,48 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1 H, 1-H), 4,63 (dd,  $J = J' = 8,0$  Hz, 1 H, 3a-H), 6,06 (s, 1 H, 4-H), 6,60 (s, 1 H, 4'-H), 6,79 [d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 3-H 3-(2-piridil)], 6,95 (s, 1 H, 7'-H), 6,94-6,97 [m, 1 H, 5-H 3-(2-piridil)], 7,12 [ddd,  $J = 7,5$  Hz,  $J' = 5,0$  Hz,  $J'' = 0,5$  Hz, 1 H, 5-H 1-(2-piridil)], 7,19 [d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 3-H 1-(2-piridil)], 7,22 (s, 1 H, 7-H), 7,35 [dd ample,  $J = J' = 7,5$  Hz, 1 H, 4-H 3-(2-piridil)], 7,53 [ddd,  $J = J' = 7,5$  Hz,  $J'' = 2,0$  Hz, 1 H, 4-H 1-(2-piridil)], 8,27 [d ample,  $J = 5,0$  Hz, 1 H, 6-H 3-(2-piridil)], 8,59 [dd,  $J = 5,0$  Hz,  $J' = 1,0$  Hz, 1 H, 6-H 1-(2-piridil)].

$^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 37,0 (CH<sub>2</sub>, C3'), 48,3 (CH, C3a), 52,9 (CH, C1), 55,8 (CH<sub>3</sub>, 5-OCH<sub>3</sub>), 55,9 (2 CH<sub>3</sub>, 6-OCH<sub>3</sub> i 6'-OCH<sub>3</sub>), 56,1 (CH<sub>3</sub>, 5'-OCH<sub>3</sub>), 57,6 (CH, C8a), 60,0 (CH, C3), 67,5 (C, C2), 104,0 (CH, C7), 104,5 (CH, C7'), 106,9 (CH, C4'), 108,0 (CH, C4), 121,4 [CH, C5 3-(2-piridil)], 121,8 [CH, C5 1-(2-piridil)], 124,7 [CH, C3 1-(2-piridil)], 124,9 [CH, C3 3-(2-piridil)], 129,4 (C, C7'a), 132,3 (C, C7a), 135,3 [CH, C4 3-(2-piridil)], 136,4 [CH, C4 1-(2-piridil)], 146,7 (C, C3'a), 148,1 [CH + C, C6 3-(2-piridil) i C3b], 149,2 (2 C, C6 i C6'), 149,3 [CH, C6 1-(2-piridil)], 154,0 (C, C5), 155,2 (C, C5'), 157,8 [C, C2 3-(2-piridil)], 160,5 [C, C2 1-(2-piridil)], 204,4 (C, C1'), 205,8 (C, C8).

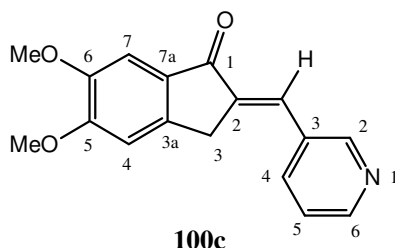
Anàlisi elemental:

Calculada per a  $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{MeOH}$ : C 70,69% H 5,76% N 4,71%.

Trobada: C 70,41% H 5,32% N 4,71%.

**Reacció de 5,6-dimetoxiindan-1-ona 98 amb 3-piridinacarbaldhid 99c, i dimerització de l'enona 100c.**

**Mètode A: Obtenció d'(E)-2-[(3-piridil)metilen]-5,6-dimetoxiindan-1-ona, 100c.**



Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de **98** (800 mg, 4,17 mmol), **99c** (0,47 mL, 533 mg, 4,98 mmol) i EtONa (95% de puresa, 256 mg, 3,58 mmol) en THF (10 mL). Després d'evaporar el filtrat, es va obtenir l'enona **100c** (872 mg, 74% de rendiment) en forma de sòlid groc pàl·lid. La mostra analítica de **100c** es va obtenir per cristal·lització de MeOH.

$R_f = 0,61$  (gel de sílice, 10 cm, AcOEt/MeOH 4:1).

Punt de fusió: 167-168 °C (MeOH) [descrit 174-175 °C (EtOH)].<sup>173</sup>

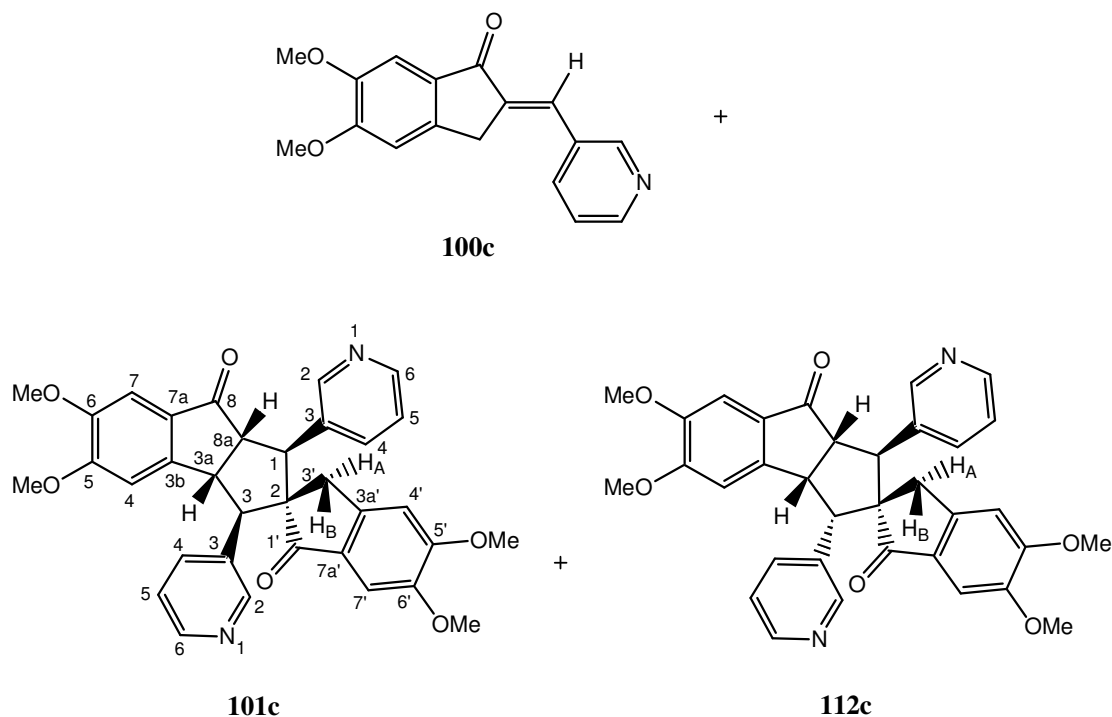
IR (KBr)  $\nu$ : 3067, 2910, 2834, 1694 (C=O st), 1636, 1604 i 1585 (C-C-ar st), 1501, 1466, 1438, 1422, 1367, 1308, 1260, 1229, 1186, 1126, 1090, 1022, 1003, 837, 799, 761, 743, 702  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3,94 (s, 3 H, 6-OCH<sub>3</sub>), parcialment solapat 3,96 (s ample, 2 H, 3-H<sub>2</sub>), 4,00 (s, 3 H, 5-OCH<sub>3</sub>), 6,97 (s, 1 H, 4-H), 7,33 (s, 1 H, 7-H), 7,38 (dd,  $J = 7,8$  Hz,  $J' = 4,8$  Hz, 1 H, 5-H 3-piridil), 7,54 (s ample, 1 H, 2=CH), 7,91 (d ample,  $J \approx 7,8$  Hz, 1 H, 4-H 3-piridil), 8,59 (dd,  $J = 4,8$  Hz,  $J' = 1,5$  Hz, 1 H, 6-H 3-piridil), 8,90 (s ample, 1 H, 2-H 3-piridil).

<sup>13</sup>C-RMN (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 32,0 (CH<sub>2</sub>, C3), 56,1 (CH<sub>3</sub>, 6-OCH<sub>3</sub>), 56,2 (CH<sub>3</sub>, 5-OCH<sub>3</sub>), 104,9 (CH, C7), 107,0 (CH, C4), 123,5 (CH, C5 3-piridil), 128,3 (CH, 2=CH), 130,6 (C) i 131,3 (C) (C7a i C3 3-piridil), 136,6 (CH, C4 3-piridil), 137,3 (C, C2), 144,5

(C, C3a), 149,6 (CH + C) (C6 3-piridil i C6), 151,2 (CH, C2 3-piridil), 155,6 (C, C5), 192,1 (C, C1).

**Mètode B: Obtenció d'enona 100c, (1*RS*,2*SR*,3*SR*,3*aRS*,8*aRS*)-5,6,5',6'-tetrametoxi-1,3-di(3-piridil)-3a,8a-dihidroespiro{ciclopenta[*a*]indè-2,2'(1*H*,3'*H*)-inden}-1',8(3*H*)-diona, 101c, i (1*RS*,2*SR*,3*RS*,3*aRS*,8*aRS*)-5,6,5',6'-tetrametoxi-1,3-di(3-piridil)-3a,8a-dihidroespiro{ciclopenta[*a*]indè-2,2'(1*H*,3'*H*)-inden}-1',8(3*H*)-diona, 112c.**



Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de **98** (800 mg, 4,17 mmol), **99c** (0,47 mL, 533 mg, 4,98 mmol) i EtONa (95% de puresa, 256 mg, 3,58 mmol) en THF (10 mL). Després de tractar en les condicions descrites per al Mètode **B**, es va obtenir un sòlid groc (1,37 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70  $\mu\text{m}$ , 137 g, 5 cm  $\varnothing$ ; #1-11, 800 mL, AcOEt; #12-23, 800 mL, AcOEt/MeOH 99:1; #24-60, 1600 mL, AcOEt/MeOH 98:2; #61-75, 800 mL, AcOEt/MeOH 96:4; #76-88, 800 mL, AcOEt/MeOH 94:6; 89-102, 5200 mL, AcOEt/MeOH 92:8; #103-191, 5200 mL, AcOEt/MeOH 90:10), proporcionant enona **100c** (#21-35, 230 mg, 20% de rendiment) en forma de sòlid groc, el dímer majoritari **101c** (#95-120, 454 mg, 39% de rendiment de producte aïllat) en forma de sòlid beige, i

una mescla de **101c** / **112c** 62:48 (<sup>1</sup>H-RMN) (#121-152, 305 mg) en forma de sòlid beige (55% de rendiment total de **101c**), i el dímer minoritari **112c** (#153-185, 53 mg, 5% de rendiment de producte aïllat, 14% de rendiment total) en forma de sòlid beige.

La mostra analítica de **101c** es va obtenir per digestió en MeOH.

$R_f = 0,30$  (gel de sílice, 10 cm, AcOEt/MeOH 4:1).

Punt de fusió: 267-268 °C (MeOH).

IR (KBr)  $\nu$ : 3004, 2938, 2837, 1702 i 1686 (C=O st), 1589 (C-C-ar st), 1499, 1466, 1438, 1422, 1314, 1273, 1238, 1223, 1125, 1112, 1029, 813, 715  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2,85 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>A</sub>), 2,92 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>B</sub>), 3,68 (s, 3 H, 5-OCH<sub>3</sub>), 3,75 (s, 3 H, 5'-OCH<sub>3</sub>), 3,76 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1 H, 3-H), 3,80 (s, 3 H, 6'-OCH<sub>3</sub>), 3,90 (s, 3 H, 6-OCH<sub>3</sub>), 3,93 (dd,  $J = 11,0$  Hz,  $J' = 8,5$  Hz, 1 H, 8a-H), 4,03 (d,  $J = 11,0$  Hz, 1 H, 1-H), 4,50 (dd,  $J = 10,5$  Hz,  $J' = 8,5$  Hz, 1 H, 3a-H), 6,38 (s, 1 H, 4-H), 6,39 (s, 1 H, 4'-H), 6,98 (s, 1 H, 7'-H), 7,09 [dd,  $J = 8,0$  Hz,  $J' = 5,0$  Hz, 1 H, 5-H 1-(3-piridil)], 7,12 [dd,  $J = 8,0$  Hz,  $J' = 5,0$  Hz, 1 H, 5-H 3-(3-piridil)], 7,17 (s, 1 H, 7-H), 7,54 [ddd,  $J = 8,0$  Hz,  $J' = J'' = 1,5$  Hz, 1 H, 4-H 3-(3-piridil)], 7,58 [ddd,  $J = 8,0$  Hz,  $J' = J'' = 1,5$  Hz, 1 H, 4-H 1-(3-piridil)], 8,36 [dd,  $J = 5,0$  Hz,  $J' = 1,5$  Hz, 1 H, 6-H 1-(3-piridil)], 8,42 [dd,  $J = 5,0$  Hz,  $J' = 1,5$  Hz, 1 H, 6-H 3-(3-piridil)], 8,56 [d,  $J = 1,5$  Hz, 1 H, 2-H 1-(3-piridil)], 8,72 [d,  $J = 1,5$  Hz, 1 H, 2-H 3-(3-piridil)].

<sup>13</sup>C-RMN (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 29,0 (CH<sub>2</sub>, C3'), 45,1 (CH, C3a), 51,5 (CH, C1), 52,7 (CH, C8a), 55,9 (CH<sub>3</sub>, 6'-OCH<sub>3</sub>), 56,0 (CH<sub>3</sub>, 5'-OCH<sub>3</sub>), 56,06 (CH<sub>3</sub>, 5-OCH<sub>3</sub>), 56,12 (CH<sub>3</sub>, 6-OCH<sub>3</sub>), 56,6 (CH, C3), 69,7 (C, C2), 103,8 (CH, C7'), 105,0 (CH, C7), 105,7 (CH, C4), 106,6 (CH, C4'), 123,0 [CH, C5 1-(3-piridil)], 123,2 [CH, C5 3-(3-piridil)], 128,1 (C, C7a), 129,7 (C, C7'a), 132,1 [C, C3 3-(3-piridil)], 132,3 [C, C3 1-(3-piridil)], 135,8 [CH, C4 1-(3-piridil)], 136,3 [CH, C4 3-(3-piridil)], 147,5 (C, C3'a), 148,4 [CH, C6 1-(3-piridil)], 149,0 [2 CH, C2 3-(3-piridil) i C6 3-(3-piridil)], 149,2 [CH, C2 1-(3-piridil)], 149,5 (C, C6'), 150,1 (C, C3b), 150,3 (C, C6), 155,8 (C, C5), 155,9 (C, C5'), 203,1 (C, C8), 204,3 (C, C1').

Anàlisi elemental:

Calculada per a  $C_{34}H_{30}N_2O_6 \cdot 2/5MeOH$ : C 71,80% H 5,54% N 4,87%.

Trobada: C 71,53% H 5,31% N 4,74%.

La mostra analítica de **112c** es va obtenir per rentat amb *n*-pentà en calent.

$R_f = 0,22$  (gel de sílice, 10 cm, AcOEt/MeOH 4:1).

Punt de fusió: 238-239 °C (*n*-pentà).

IR (KBr)  $\nu$ : 3074, 3004, 2931, 2837, 1696 (C=O st), 1590 (C-C-ar st), 1501, 1466, 1439, 1423, 1364, 1310, 1287, 1273, 1220, 1190, 1123, 1101, 1069, 1026, 995, 863, 814, 718  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2,67 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>B</sub>), 2,85 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>A</sub>), 3,54 (s, 3 H, 5-OCH<sub>3</sub>), 3,77 (s, 3 H, 6'-OCH<sub>3</sub>), parcialment solapat 3,79 (dd,  $J = 8,5$  Hz,  $J' = 4,5$  Hz, 1 H, 8a-H), 3,84 (s, 3 H, 5'-OCH<sub>3</sub>), 3,91 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1 H, 3-H), 3,96 (s, 3 H, 6-OCH<sub>3</sub>), 4,08 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1 H, 1-H), 4,50 (dd,  $J = 9,0$  Hz,  $J' = 8,5$  Hz, 1 H, 3a-H), 5,91 (s, 1 H, 4-H), 6,56 (s, 1 H, 4'-H), 6,88 (s, 1 H, 7'-H), 6,93 [senyal ample, 2 H, 4-H 3-(3-piridil) i 5-H 3-(3-piridil)], 7,34 (s, 1 H, 7-H), solapat 7,35 [m, 1 H, 5-H 1-(3-piridil)], 7,68 [d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 4-H 1-(3-piridil)], 8,24-8,40 [senyal complex, 2 H, 2-H 3-(3-piridil) i 6-H 3-(3-piridil)], 8,57 [senyal ampla, 1 H, 6-H 1-(3-piridil)], 8,67 [senyal ample, 1 H, 2-H 1-(3-piridil)].

$^{13}C$ -RMN (75,4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 37,0 (CH<sub>2</sub>, C3'), 48,2 (CH, C3a), 49,5 (CH, C1), 56,0 (2 CH<sub>3</sub> + CH, C3, 5-OCH<sub>3</sub> i 6'-OCH<sub>3</sub>), 56,1 (CH<sub>3</sub>, 6-OCH<sub>3</sub>), 56,2 (CH<sub>3</sub>, 5'-OCH<sub>3</sub>), 58,4 (CH, C8a), 67,2 (C, C2), 104,48 (CH, C7), 104,49 (CH, C7'), 106,9 (CH, C4'), 109,3 (CH, C4), 122,3 [CH, C5 3-(3-piridil)], 123,8 [CH, C5 1-(3-piridil)], 128,6 (C, C7'a), 131,5 (C, C7a), 132,2 [C, C3 3-(3-piridil)], 136,7 [CH, C4 1-(3-piridil)], 137,4 [C, C3 1-(3-piridil)], 139,0 [CH, C4 3-(3-piridil)], 146,5 (C, C3'a), 147,1 (C, C3b), 148,2 [CH, C6 1-(3-piridil)], 148,4 [CH, C2 3-(3-piridil)], 149,4 [CH, C2 1-(3-piridil)], 149,7 (C, C6'), 150,0 (C, C6), 151,0 [CH, C6 3-(3-piridil)], 154,2 (C, C5), 155,9 (C, C5'), 203,6 (C, C8), 204,6 (C, C1').

Anàlisi elemental:

Calculada per a  $C_{34}H_{30}N_2O_6 \cdot 2,5H_2O$ : C 67,61% H 5,77% N 4,64%.

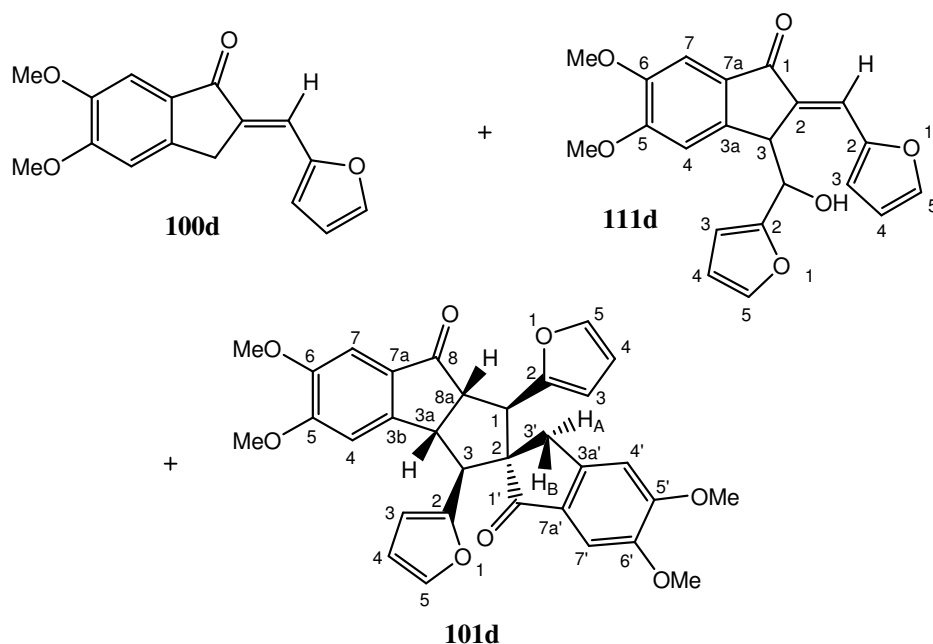
Trobada: C 67,27% H 5,64% N 4,31%.

### **Mètode C: Obtenció dels dímers 101c i 112c.**

Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de l'enona **100c** (600 mg, 2,14 mmol) i EtONa (95% de puresa, 152 mg, 2,12 mmol) en THF (10 mL). Després de tractar en les condicions descrites per al Mètode C, es va obtenir un sòlid groc (682 mg), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70  $\mu$ m, 49 g, 3 cm  $\varnothing$ ; #1-5, 400 mL, AcOEt; #6-11, 400 mL, AcOEt/MeOH 99:1; #12-17, 400 mL, AcOEt/MeOH 98:2; #18-21, 400 mL, AcOEt/MeOH 96:4; #22-29, 400 mL, AcOEt/MeOH 94:6; 30-72, 2800 mL, AcOEt/MeOH 92:8), proporcionant el dímer majoritari **101c** (#29-38, 287 mg, 48% de rendiment de producte aïllat) en forma de sòlid beige, una mescla de **101c** / **112c** 56:44 ( $^1$ H-RMN) (#39-56, 188 mg), una mescla de **101c** / **112c** 22:78 ( $^1$ H-RMN) (#57-59, 6 mg), i una mescla de **101c** / **112c** 15:85 ( $^1$ H-RMN) (#60-72, 13 mg) en forma de sòlid beige (66% de rendiment total de **101c**; 16% de rendiment total de **112c**).

**Reacció de 5,6-dimetoxiindan-1-ona, 98, amb 2-furancarbaldehid, 99d, i dimerització de l'enona 100d.**

**Mètode A: Obtenció d'(*E*)-2-[(2-furil)metilen]-5,6-dimetoxiindan-1-ona, 100d, (1*RS*,2*RS*,3*SR*,3*aSR*,8*aSR*)-1,3-di(2-furil)-3*a*,8*a*-dihidro-5,6,5',6'-tetrametoxiespiro{ciclopenta[*a*]indè-2,2'(1*H*,3'*H*)-inden}-1',8(3*H*)-diona, 101d, i (*E*)-3-[(2-furil)hidroximetil]-2-[(2-furil)metilen]-5,6-dimetoxiindan-1-ona, 111d.**



Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de **98** (800 mg, 4,17 mmol), **99d** (0,41 mL, 475 mg, 4,95 mmol) i EtONa (95% de puresa, 257 mg, 3,59 mmol) en THF (10 mL). Després de tractar en les condicions descrites per al Mètode A, es va obtenir un sòlid escumós marró (1,00 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70  $\mu\text{m}$ , 76 g, 3,5 cm  $\varnothing$ ; #1-164, 5800 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; #165-177, 400 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  99:1; #178-201, 800 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98:2; #202-226, 800 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  96:4), proporcionant l'enona **100d** (#60-132, 813 mg, 72% de rendiment) en forma de sòlid groc-marronós, el dímer **101d** (#182-183, 15 mg, 1% de rendiment de producte aïllat) en forma de sòlid groc-marronós, una mescla de **101d** / **111d** 55:45 ( $^1\text{H}$ -RMN) (#184-185, 15 mg), una mescla de **101d** / **111d** 52:48 ( $^1\text{H}$ -RMN) (#186-187, 34 mg) (4% de rendiment total de **101d**), i l'alcohol **111d** (#189-195, 40 mg, 4% de rendiment de producte aïllat, 7% de rendiment total) en forma de sòlid groc pàl·lid.



La mostra analítica de **100d** es va obtenir per digestió en MeOH.

$R_f = 0,60$  (gel de sílice, 10 cm,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9,9:0,1).

Punt de fusió: 164-165 °C (MeOH).

IR (KBr) v: 3107, 3067, 2994, 2963, 2932, 2832, 1688 (C=O st), 1631, 1604 i 1589 (C-C-ar st), 1498, 1475, 1463, 1426, 1301, 1248, 1225, 1199, 1190, 1122, 1095, 1080, 1030, 1006, 856, 805, 775  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,93 (s, 3 H, 6-OCH<sub>3</sub>), 3,94 (d,  $J = 2,0$  Hz, 2 H, 3-H<sub>2</sub>), 3,99 (s, 3 H, 5-OCH<sub>3</sub>), 6,53 (dd,  $J = 3,5$  Hz,  $J' = 1,5$  Hz, 1 H, 4-H 2-furil), 6,71 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1 H, 3-H 2-furil), 6,96 (s, 1 H, 4-H), 7,31 (s, 1 H, 7-H), 7,36 (t,  $J = 2,0$  Hz, 1 H, 2=CH), 7,59 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1 H, 5-H 2-furil).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 31,9 (CH<sub>2</sub>, C3), 56,0 (CH<sub>3</sub>, 6-OCH<sub>3</sub>), 56,2 (CH<sub>3</sub>, 5-OCH<sub>3</sub>), 104,8 (CH, C7), 107,2 (CH, C4), 112,4 (CH, C4 2-furil), 115,8 (CH, C3 2-furil), 118,6 (CH, 2=CH), 131,4 (C, C7a), 133,2 (C, C2), 144,9 (CH + C, C3a i C5 2-furil), 149,4 (C, C6), 152,3 (C, C2 2-furil), 155,2 (C, C5), 192,6 (C, C1).

Anàlisi elemental:

Calculada per a  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_4$ : C 71,10% H 5,22%.

Trobada: C 71,02% H 5,24%.

La mostra analítica de **101d** es va obtenir per cristal·lització de MeOH.

$R_f = 0,46$  (gel de sílice, 10 cm,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9,9:0,1).

Punt de fusió: 250-251 °C (MeOH).

IR (KBr) v: 3073, 3005, 2971, 2937, 2836, 1701 (C=O st), 1588 (C-C-ar st), 1499, 1466, 1452, 1314, 1270, 1220, 1125, 1112, 1031  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,93 (d,  $J = 17,0$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>A</sub>), 3,02 (d,  $J = 17,0$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>B</sub>), 3,65 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1 H, 3-H), 3,71 (dd,  $J = 10,0$  Hz,  $J' = 8,5$  Hz, 1 H, 8a-H), 3,82 (s, 3 H, 5-OCH<sub>3</sub>), 3,85 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1 H, 1-H), 3,86 (s, 3 H, 5'-OCH<sub>3</sub>), 3,88 (s, 3 H, 6'-OCH<sub>3</sub>), 3,92 (s, 3 H, 6-OCH<sub>3</sub>), 4,30 (dd,  $J = 10,0$  Hz,  $J' = 8,5$  Hz, 1 H, 3a-H), 6,13 [ddd,  $J = 3,0$  Hz,  $J' = J'' = 1,0$  Hz, 1 H, 3-H 3-(2-furil)], 6,17 [dd,  $J = 3,5$  Hz,  $J' = 2,0$  Hz, 1 H, 4-H 1-(2-furil)], 6,21 [dd,  $J = 3,0$  Hz,  $J' = 2,0$  Hz, 1 H, 4-H 3-(2-furil)], 6,25 [ddd,  $J = 3,5$  Hz,  $J' = J'' = 1,0$  Hz, 1 H, 3-H 1-(2-furil)], 6,60 (s, 1 H, 4'-H), 6,62 (s, 1 H, 4-H), 7,08 [dd,  $J = 2,0$  Hz,  $J' = 1,0$  Hz, 1 H, 5-H 1-(2-furil)], 7,15 (s, 1 H, 7'-H), 7,18 (s, 1 H, 7-H), 7,22 [dd,  $J = 2,0$  Hz,  $J' = 1,0$  Hz, 1 H, 5-H 3-(2-furil)].

$^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 30,8 (CH<sub>2</sub>, C3'), 46,0 (CH, C3a), 47,7 (CH, C1), 52,2 (CH, C3), 53,5 (CH, C8a), 55,9 (CH<sub>3</sub>, 6'-OCH<sub>3</sub>), 56,0 (CH<sub>3</sub>, 5'-OCH<sub>3</sub>), 56,06 (CH<sub>3</sub>, 5-OCH<sub>3</sub>), 56,13 (CH<sub>3</sub>, 6-OCH<sub>3</sub>), 68,4 (C, C2), 104,2 (CH, C7'), 104,8 (CH, C7), 106,3 (CH, C4), 106,8 (CH, C4'), 107,6 [CH, C3 3-(2-furil)], 107,9 [CH, C3 1-(2-furil)], 110,0 [CH, C4 1-(2-furil)], 110,1 [CH, C4 3-(2-furil)], 128,2 (C, C7a), 129,3 (C, C7'a), 141,8 [CH, C5 1-(2-furil)], 142,1 [CH, C5 3-(2-furil)], 148,2 (C, C3'a), 149,1 (C, C6'), 150,1 (C, C6), 150,3 (C, C3b), 152,12 [C, C2 1-(2-furil)], 152,14 [C, C2 3-(2-furil)], 155,4 (C, C5'), 155,8 (C, C5), 203,2 (C, C8), 204,2 (C, C1').

Anàlisi elemental:

Calculada per a  $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{O}_8 \cdot 2/5\text{MeOH}$ : C 70,32% H 5,39%.

Trobada: C 70,03% H 5,20%.

La mostra analítica de **111d** es va obtenir per digestió en AcOEt.

$R_f = 0,40$  (gel de sílice, 10 cm,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH 99:1).

Punt de fusió: 215-216 °C (AcOEt).

IR (KBr)  $\nu$ : 3500 (OH st), 3115, 3012, 2920, 2840, 1684 (C=O st), 1627 i 1589 (C-C-ar st), 1501, 1472, 1452, 1335, 1285, 1223, 1125, 1104, 1029, 1007, 820, 749, 736, 690  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,66 (senyal ample, 1 H, CH-OH), 3,71 (s, 3 H, 5-OCH<sub>3</sub>), 3,92 (s, 3 H, 6-OCH<sub>3</sub>), 4,93 (s ample, 1 H, 3-H), 5,66 (s ample, 1 H, CH-OH), 5,89 (s, 1 H, 4-H), 6,29 [ddd,  $J = 3,0$  Hz,  $J' = J'' = 1,0$  Hz, 1 H, 3-H 3-CH(OH)(2-furil)], 6,48 [dd,  $J = 3,5$  Hz,  $J' = 2,0$  Hz, 1 H, 4-H 3-CH(OH)(2-furil)], 6,57 [dd,  $J = 3,5$  Hz,  $J' = 2,0$  Hz, 1 H, 4-H 2=CH(2-furil)], 6,82 [d ample,  $J = 3,5$  Hz, 1 H, 3-H 2=CH(2-furil)], 7,32 (s, 1 H, 7-H), 7,43 (d ample,  $J = 1,5$  Hz, 1 H, 2=CH), 7,60 [m, 1 H, 5-H 3-CH(OH)(2-furil)], 7,66 [d ample,  $J = 2,0$  Hz, 1 H, 5-H 2=CH(2-furil)].

$^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 47,7 (CH, C3), 55,9 (CH<sub>3</sub>, 5-OCH<sub>3</sub>), 56,0 (CH<sub>3</sub>, 6-OCH<sub>3</sub>), 69,2 (CH, CH-OH), 104,7 (CH, C7), 106,9 [CH, C3 3-CH(OH)(2-furil)], 107,3 (CH, C4), 110,8 [CH, C4 3-CH(OH)(2-furil)], 112,7 [CH, C4 2=CH(2-furil)], 117,5 [CH, C3 2=CH(2-furil)], 118,5 (CH, 2=CH), 132,7 (C, C7a), 134,5 (C, C2), 141,5 [CH, C5 2=CH(2-furil)], 149,9 (C, C6), 151,5 [C, C2 2=CH(2-furil)], 154,6 (C, C5), 156,0 [C, C2 3-CH(OH)(2-furil)], 192,5 (C, C1).

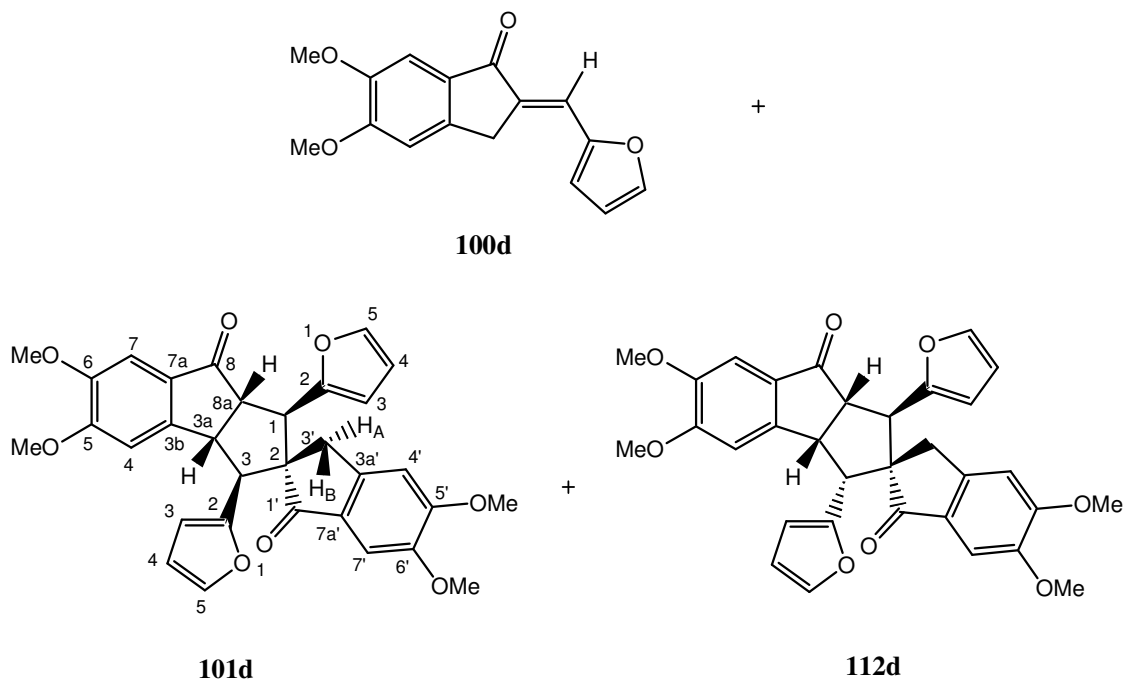
EM (CI, CH<sub>4</sub>),  $m/z$  (%): 395 [(M + C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sup>+</sup>, 13], 368 (20), 367 [(M + H)<sup>+</sup>, 100], 349 [(M-OH)<sup>+</sup>, 34], 269 [(M-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>OCHOH)<sup>+</sup>, 23], 97 [(C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>OCHOH)<sup>+</sup>, 15].

Massa exacta:

Calculada per a C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub> (M + Na<sup>+</sup>): 389,100.

Trobada: 389,101.

**Mètode B: Obtenció d'enona **100d**, dímer **101d** i (1*RS*,2*RS*,3*RS*,3*aSR*,8*aSR*)-1,3-di(2-furil)-3*a*,8*a*-dihidro-5,6,5',6'-tetrametoxiespiro{ciclopenta[*a*]indè-2,2'}(1*H*,3'*H*)-inden}-1',8(3*H*)-diona, **112d**.**



Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de **98** (800 mg, 4,17 mmol), **99d** (0,41 mL, 475 mg, 4,95 mmol) i EtONa (95% de puresa, 257 mg, 3,59 mmol) en THF (10 mL). Després de refredar suspensió resultant a temperatura ambient, es va diluir amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL), es va filtrar al buit, i el filtrat es va evaporar a pressió reduïda per donar un sòlid escumós marró (1,41 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70 μm, 141 g, 5 cm Ø; #1-52, 2000 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; #53-74, 800 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99,95:0,05; #75-149, 3600 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99,5:0,5), proporcionant l'enona **100d** (#51-100, 563 mg, 50% de rendiment) en forma de sòlid marró, el dímer **101d** (#103-108, 273 mg, 24% de rendiment de producte aïllat) en forma de sòlid groc, una mescla de **101d** / **112d** 22:78 (<sup>1</sup>H-RMN) (#109-115, 201 mg) [28% de rendiment total de **101d**], i el dímer minoritari **112d** (#116-135, 77 mg, 7% de rendiment de producte aïllat, 21% de rendiment total) en forma de sòlid groc.

La mostra analítica de **112d** es va obtenir per rentat amb *n*-pentà en calent.

$R_f = 0,30$  (gel de sílice, 10 cm,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9,9:0,1).

Punt de fusió: 215-216 °C (*n*-pentà).

IR (KBr)  $\nu$ : 3077, 2937, 2838, 1701 (C=O st), 1591 (C-C-ar st), 1502, 1466, 1442, 1422, 1316, 1278, 1222, 1123, 1105, 1073, 1017, 738  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,78 (d,  $J = 17,0$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>B</sub>), 2,89 (d,  $J = 17,0$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>A</sub>), 3,59 (dd,  $J = 8,0$  Hz,  $J' = 4,5$  Hz, 1 H, 8a-H), 3,68 (s, 3 H, 5-OCH<sub>3</sub>), 3,81 (s, 3 H, 6'-OCH<sub>3</sub>), 3,88 (s, 3 H, 5'-OCH<sub>3</sub>), 3,93 (s, 3 H, 6-OCH<sub>3</sub>), 4,04 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1 H, 1-H), 4,23 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1 H, 3-H), 4,41 (dd,  $J = 10,0$  Hz,  $J' = 8,0$  Hz, 1 H, 3a-H), 5,66 [d ample,  $J = 3,0$  Hz, 1 H, 3-H 3-(2-furil)], 6,07 (s, 1 H, 4-H), 6,08 [dd,  $J = 3,0$  Hz,  $J' = 2,0$  Hz, 1 H, 4-H 3-(2-furil)], 6,24 [d,  $J = 3,0$  Hz, 1 H, 3-H 1-(2-furil)], 6,33 [dd,  $J = 3,0$  Hz,  $J' = 2,0$  Hz, 1 H, 4-H 1-(2-furil)], 6,65 (s, 1 H, 4'-H), 7,02 (s, 1 H, 7'-H), 7,17 [dd,  $J = 2,0$  Hz,  $J' = 1,0$  Hz, 1 H, 5-H 3-(2-furil)], 7,27 (s, 1 H, 7-H), 7,37 [dd,  $J = 2,0$  Hz,  $J' = 1,0$  Hz, 1 H, 5-H 1-(2-furil)].

$^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 36,9 (CH<sub>2</sub>, C3'), 45,8 (CH, C1), 47,2 (CH, C3a), 50,9 (CH, C3), 55,9 (2 CH<sub>3</sub>, 5-OCH<sub>3</sub> i 6-OCH<sub>3</sub>), 56,0 (CH<sub>3</sub>, 6'-OCH<sub>3</sub>), 56,1 (CH<sub>3</sub>, 5'-OCH<sub>3</sub>), 57,2 (CH, C8a), 65,0 (C, C2), 103,9 (CH, C7), 104,7 (CH, C7'), 106,8 (CH, C4'), 107,6 [CH, C3 1-(2-furil)], 107,8 (CH, C4), 109,1 [CH, C3 3-(2-furil)], 110,0 [CH, C4 3-(2-furil)], 110,2 [CH, C4 1-(2-furil)], 128,6 (C, C7'a), 131,3 (C, C7a), 141,3 [CH, C5 3-(2-furil)], 141,8 [CH, C5 1-(2-furil)], 146,8 (C, C3'a), 148,3 (C, C3b), 149,3 (C, C6'), 149,4 (C, C6), 151,3 [C, C2 3-(2-furil)], 154,2 (C, C5), 155,3 (C, C5'), 155,6 [C, C2 1-(2-furil)], 203,9 (C, C1'), 204,3 (C, C8).

Anàlisi elemental:

Calculada per a  $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{O}_8 \cdot 3,3\text{MeOH}$ : C 65,56% H 6,43%.

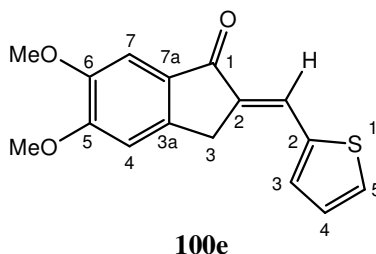
Trobada: C 65,57% H 6,66%.

**Mètode C: Obtenció dels dímers 101d i 112d.**

Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de l'enona **100d** (500 mg, 1,85 mmol) i EtONa (95% de puresa, 115 mg, 1,61 mmol) en THF (10 mL). Després de tractar en les condicions descrites per al Mètode C, es va obtenir un sòlid marró (497 mg), que contenia una mescla de **100d** / **101d** / **112d** 22:59:19 (<sup>1</sup>H-RMN) [22% de recuperació de **100d**; 59% de rendiment de **101d**; 19% de rendiment de **112d**].

**Reacció de 5,6-dimetoxiindan-1-ona, 98, amb 2-tiofencarbaldehid, 99e, i dimerització de l'enona 100e.**

**Mètode A: Obtenció d'(E)-5,6-dimetoxi-2-[(2-tienil)metilen]indan-1-ona, 100e.**



Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de **98** (800 mg, 4,17 mmol), **99e** (0,46 mL, 552 mg, 4,93 mmol) i EtONa (95% de puresa, 257 mg, 3,59 mmol) en THF (10 mL). Després d'agitar la mescla de reacció durant 16 h, sobre la suspensió resultant es va afegir Et<sub>2</sub>O (10 mL), i el precipitat es va recollir per filtració al buit, i es va extreure amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). L'evaporació dels extractes orgànics a pressió reduïda va proporcionar l'enona **100e** (1,10 g, 92% de rendiment) en forma de sòlid groc.

La mostra analítica de **100e** es va obtenir per digestió de MeOH.

$R_f = 0,64$  (gel de sílice, 10 cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

Punt de fusió: 212-213 °C (MeOH).

IR (KBr)  $\nu$ : 3087, 3069, 2994, 2959, 2934, 2836, 1713 i 1688 (C=O st), 1625, 1606 i 1588 (C-C-ar st), 1498, 1474, 1462, 1422, 1324, 1297, 1249, 1222, 1126, 1090, 1000, 856, 806, 760, 751, 736 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3,85 (d ample,  $J = 2,0$  Hz, 2 H, 3-H<sub>2</sub>), 3,94 (s, 3 H, 6-OCH<sub>3</sub>), 4,00 (s, 3 H, 5-OCH<sub>3</sub>), 6,99 (s, 1 H, 4-H), 7,15 (dd,  $J = 5,0$  Hz,  $J' = 3,5$  Hz, 1 H, 4-H 2-tienil), 7,32 (s, 1 H, 7-H), 7,39 (d ample,  $J = 3,5$  Hz, 1 H, 3-H 2-tienil), 7,54 (d ample,  $J = 5,0$  Hz, 1 H, 5-H 2-tienil), 7,80 (t ample,  $J = 2,0$  Hz, 1 H, 2=CH).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 31,9 ( $\text{CH}_2$ , C3), 56,0 ( $\text{CH}_3$ , 6- $\text{OCH}_3$ ), 56,2 ( $\text{CH}_3$ , 5- $\text{OCH}_3$ ), 104,9 ( $\text{CH}$ , C7), 107,2 ( $\text{CH}$ , C4), 124,9 ( $\text{CH}$ , 2= $\text{CH}$ ), 128,0 ( $\text{CH}$ , C4 2-tienil), 129,9 ( $\text{CH}$ , C5 2-tienil), 131,4 (C, C7a), 132,5 ( $\text{CH}$ , C3 2-tienil), 133,4 (C, C2), 139,9 (C, C2 2-tienil), 144,1 (C, C3a), 149,5 (C, C6), 155,2 (C, C5), 192,4 (C, C1).

Anàlisi elemental:

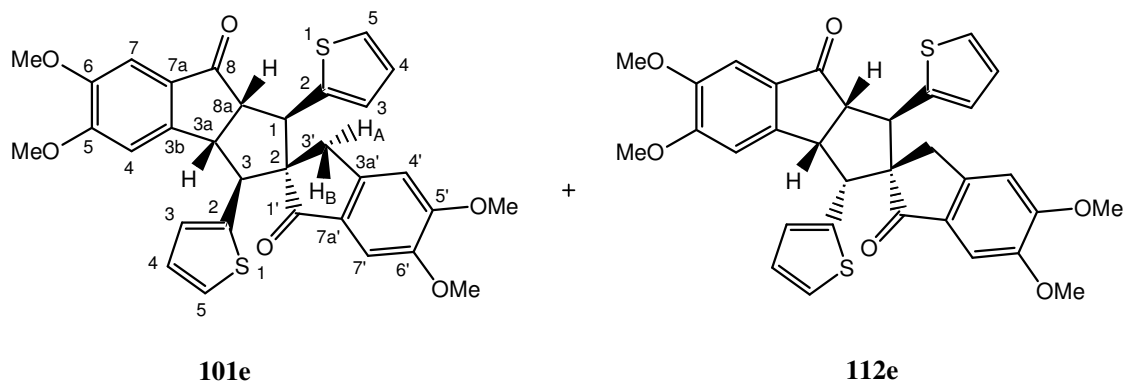
Calculada per a  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$ : C 67,11% H 4,93% S 11,20%.

Trobada: C 66,94% H 4,88% S 11,18%.

**Mètode B: Obtenció d'enona 100e, (1RS,2RS,3SR,3aRS,8aSR)-5,6,5',6'-tetrametoxi-1,3-di(2-tienil)-3a,8a-dihidroespiro{ciclopenta[a]indè-2,2'(1H,3'H)-inden}-1',8(3H)-diona, 101d, i (1RS,2RS,3RS,3aRS,8aSR)-5,6,5',6'-tetrametoxi-1,3-di(2-tienil)-3a,8a-dihidroespiro{ciclopenta[a]indè-2,2'(1H,3'H)-inden}-1',8(3H)-diona, 112d.**

Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de **98** (800 mg, 4,17 mmol), **99e** (0,46 mL, 552 mg, 4,93 mmol) i EtONa (95% de puresa, 257 mg, 3,59 mmol) en THF (10 mL). Després de refredar la suspensió resultant a temperatura ambient, es va afegir  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL), i el precipitat es va recollir per filtració al buit, i es va extreure amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL). L'evaporació dels extractes orgànics a pressió reduïda va proporcionar l'enona **100e** (516 mg, 43% de rendiment). El filtrat inicial es va evaporar a pressió reduïda per donar un sòlid groc-marronós (836 mg), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70  $\mu\text{m}$ , 84 g, 3,5 cm  $\varnothing$ ; #1-26, 1600 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; #27-30, 200 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5; #31-42, 600 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  90:10), proporcionant una mescla dels dímers **101d** / **112d** 81:19 ( $^1\text{H}$ -RMN) (#32-34, 434 mg) [29% de rendiment de **101d**, 7% de rendiment de **112d**], en forma de sòlid escumós beige.



**Mètode C: Obtenció dels dímers 101d i 112d.**

Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de l'enona **100e** (800 mg, 2,80 mmol) i EtONa (95% de puresa, 175 mg, 2,44 mmol) en THF (10 mL). Després de filtrar al buit la suspensió resultant, el residu sòlid separat es va extreure amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). L'evaporació dels extractes orgànics a pressió reduïda va proporcionar el dímer majoritari **101e** (510 mg, 64% de rendiment) en forma de sòlid blanc. L'evaporació del filtrat inicial a pressió reduïda va donar un sòlid groc (397 mg), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70 μm, 20 g, 2,5 cm Ø; #1-2, 200 mL, Hexà; #3-16, 1000 mL, Hexà/AcOEt 75:25; #17-71, 2000 mL, Hexà/AcOEt 65:35; #72-101, 1400 mL, Hexà/AcOEt 50:50; #102-110, 400 mL, Hexà/AcOEt 75:25), proporcionant el dímer majoritari **101e** (#24-31, 87 mg, 75% de rendiment total) en forma de sòlid blanc, i el dímer minoritari **112e** (#32-55, 192 mg, 24% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

La mostra analítica de **101e** es va obtenir per digestió en MeOH.

$R_f = 0,23$  (gel de sílice, 10 cm, Hexà/AcOEt 1:1).

Punt de fusió: 261-262 °C (MeOH).

IR (KBr) v: 3103, 3078, 2997, 2959, 2935, 2912, 2876, 2834, 1694 (C=O st), 1601 i 1588 (C-C-ar st), 1500, 1465, 1440, 1422, 1364, 1315, 1271, 1235, 1221, 1190, 1140, 1124, 1112, 1076, 1046, 1026, 993, 857, 844, 834, 795, 714, 702, 686 cm<sup>-1</sup>.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,02 (d,  $J = 17,0$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>A</sub>), 3,09 (d,  $J = 17,0$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>B</sub>), 3,72 (dd,  $J = 10,5$  Hz,  $J' = 8,0$  Hz, 1 H, 8a-H), 3,75 (s, 3 H, 5-OCH<sub>3</sub>), 3,83 (s, 3 H, 5'-OCH<sub>3</sub>), 3,86 (s, 3 H, 6'-OCH<sub>3</sub>), 3,92 (s, 3 H, 6-OCH<sub>3</sub>), 3,93 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1 H, 3-H), 4,14 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1 H, 1-H), 4,26 (dd,  $J = 10,5$  Hz,  $J' = 8,0$  Hz, 1 H, 3a-H), 6,55 (s, 1 H, 4'-H), 6,61 (s, 1 H, 4-H), 6,82 [dd,  $J = 5,0$  Hz,  $J' = 3,5$  Hz, 1 H, 4-H 1-(2-tienil)], 6,83-6,86 [senyal complex, 2 H, 3-H 3-(2-tienil) i 4-H 3-(2-tienil)], 6,93 [ddd,  $J = 3,5$  Hz,  $J' = J'' = 1,0$  Hz, 1 H, 3-H 1-(2-tienil)], 7,03 [dd,  $J = 5,0$  Hz,  $J' = 1,0$  Hz, 1 H, 5-H 1-(2-tienil)], 7,09 (s, 1 H, 7'-H), 7,10 [dd,  $J = 5,0$  Hz,  $J' = 1,5$  Hz, 1 H, 5-H 3-(2-tienil)], 7,18 (s, 1 H, 7-H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 30,3 (CH<sub>2</sub>, C3'), 49,2 (CH, C3a), 49,3 (CH, C1), 54,2 (CH, C3), 55,8 (CH, C8a), 55,9 (CH<sub>3</sub>, 6'-OCH<sub>3</sub>), 56,1 (2 CH<sub>3</sub>, 5-OCH<sub>3</sub> i 5'-OCH<sub>3</sub>), 56,2 (CH<sub>3</sub>, 6-OCH<sub>3</sub>), 70,1 (C, C2), 103,9 (CH, C7'), 104,8 (CH, C7), 106,1 (CH, C4), 106,9 (CH, C4'), 123,9 [CH, C5 1-(2-tienil)], 124,1 [CH, C5 3-(2-tienil)], 125,8 [CH, C3 1-(2-tienil)], 125,9 [CH, C3 3-(2-tienil)], 126,6 [CH, C4 1-(2-tienil)], 126,9 [CH, C4 3-(2-tienil)], 128,2 (C, C7a), 130,2 (C, C7'a), 140,3 [C, C2 3-(2-tienil)], 140,7 [C, C2 1-(2-tienil)], 148,9 (C, C3'a), 149,3 (C, C6'), 150,0 (C, C3b), 150,2 (C, C6), 155,5 (C, C5'), 155,7 (C, C5), 202,8 (C, C8), 204,6 (C, C1').

Anàlisi elemental:

Calculada per a  $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{S}_2$ : C 67,11% H 4,93% S 11,20%.

Trobada: C 66,96% H 4,78% S 11,02%.

La mostra analítica de **112e** es va obtenir per rentat amb *n*-pentà en calent.

$R_f = 0,15$  (gel de sílice, 10 cm, Hexà/AcOEt 1:1).

Punt de fusió: 166-167 °C (*n*-pentà).

IR (KBr)  $\nu$ : 3113, 3073, 3008, 2933, 2880, 2835, 1698 (C=O st), 1605 i 1591 (C-C-ar st), 1500, 1465, 1440, 1421, 1363, 1317, 1279, 1251, 1219, 1123, 1102, 1068, 1029, 866, 836, 790, 763, 701  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,76 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>B</sub>), 2,96 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>A</sub>), 3,59 (s, 3 H, 5-OCH<sub>3</sub>), 3,63 (dd,  $J = 7,0$  Hz,  $J' = 3,5$  Hz, 1 H, 8a-H), 3,80 (s, 3 H, 6'-OCH<sub>3</sub>), 3,85 (s, 3 H, 5'-OCH<sub>3</sub>), 3,96 (s, 3 H, 6-OCH<sub>3</sub>), 4,24 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1 H, 1-H), 4,38 (dd,  $J = 10,0$  Hz,  $J' = 7,0$  Hz, 1 H, 3a-H), 4,42 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1 H, 3-H), 5,98 (s, 1 H, 4-H), 6,42 [d ample,  $J = 3,5$  Hz, 1 H, 3-H 3-(2-tienil)], 6,61 (s, 1 H, 4'-H), 6,75 [dd,  $J = 5,0$  Hz,  $J' = 3,5$  Hz, 1 H, 4-H 3-(2-tienil)], 6,97 [d ample,  $J = 3,5$  Hz, 1 H, 3-H 1-(2-tienil)], 6,99 (s, 1 H, 7'-H), parcialment solapat 7,00 [dd,  $J = 5,0$  Hz,  $J' = 3,5$  Hz, 1 H, 4-H 1-(2-tienil)], 7,02 [dd,  $J = 5,0$  Hz,  $J' = 1,0$  Hz, 1 H, 5-H 3-(2-tienil)], 7,24 [dd,  $J = 5,0$  Hz,  $J' = 1,0$  Hz, 1 H, 5-H 1-(2-tienil)], 7,32 (s, 1 H, 7-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 36,7 (CH<sub>2</sub>, C3'), 47,6 (CH, C1), 48,1 (CH, C3a), 52,0 (CH, C3), 55,8 (CH<sub>3</sub>, 5-OCH<sub>3</sub>), 55,9 (CH<sub>3</sub>) i 56,0 (CH<sub>3</sub>) (6-OCH<sub>3</sub> i 6'-OCH<sub>3</sub>), 56,1 (CH<sub>3</sub>, 5'-OCH<sub>3</sub>), 60,5 (CH, C8a), 66,5 (C, C2), 104,0 (CH, C7), 104,6 (CH, C7'), 106,8 (CH, C4'), 108,7 (CH, C4), 124,2 [2 CH, C5 1-(2-tienil) i C5 3-(2-tienil)], 126,2 [CH, C3 1-(2-tienil)], 126,6 [CH, C4 3-(2-tienil)], 126,8 [CH, C4 1-(2-tienil)], 128,2 [CH, C3 3-(2-tienil)], 128,9 (C, C7'a), 131,6 (C, C7a), 138,2 [C, C2 3-(2-tienil)], 145,7 [C, C2 1-(2-tienil)], 147,3 (C, C3'a), 147,8 (C, C3b), 149,4 (C, C6'), 149,6 (C, C6), 153,8 (C, C5), 155,4 (C, C5'), 203,7 (C, C8), 204,7 (C, C1').

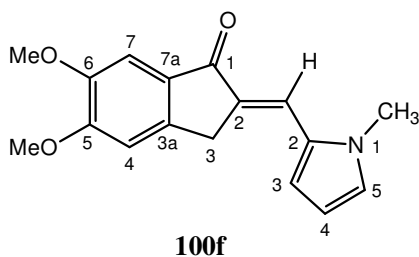
Anàlisi elemental:

Calculada per a  $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{S}_2 \cdot 0,82\text{AcOEt}$ : C 65,70% H 5,40% S 9,94%.

Trobada: C 65,51% H 4,95% S 9,57%.

**Reacció de 5,6-dimetoxiindan-1-ona, 98, amb N-metil-2-pirrolecarbaldehid, 99f, i dimerització de l'enona 100f.**

**Mètode A: Obtenció d'(E)-5,6-dimetoxi-2-[(N-metil-2-pirrolil)metilen]indan-1-ona, 100f.**



Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de **98** (800 mg, 4,17 mmol), **99f** (0,53 mL, 538 mg, 4,94 mmol) i EtONa (95% de puresa, 257 mg, 3,59 mmol) en THF (10 mL). Després d'agitar la mescla de reacció durant 16 h, sobre la suspensió resultant es va afegir Et<sub>2</sub>O (10 mL), i el precipitat es va recollir per filtració al buit, i es va extreure amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). L'evaporació dels extractes orgànics a pressió reduïda va proporcionar l'enona **100f** (959 mg, 81% de rendiment) en forma de sòlid groc.

La mostra analítica de **100f** es va obtenir per digestió en MeOH.

$R_f = 0,81$  (gel de sílice, 10 cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1).

Punt de fusió: 204-205 °C (MeOH).

IR (KBr)  $\nu$ : 3113, 3096, 2996, 2939, 2887, 2834, 1682 (C=O st), 1618 i 1590 (C-C-ar st), 1500, 1486, 1474, 1423, 1313, 1298, 1242, 1220, 1198, 1178, 1164, 1127, 1101, 1063, 1006, 813, 763, 719 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3,76 (d,  $J = 1,5$  Hz, 2 H, 3-H<sub>2</sub>), 3,80 (s, 3 H, N-CH<sub>3</sub>), 3,94 (s, 3 H, 6-OCH<sub>3</sub>), 3,99 (s, 3 H, 5-OCH<sub>3</sub>), 6,29 (ddd,  $J = 4,0$  Hz,  $J' = 2,5$  Hz,  $J'' = 0,5$  Hz, 1 H, 4-H 2-pirrolil), 6,68 (dd,  $J = 4,0$  Hz,  $J' = 1,5$  Hz, 1 H, 3-H 2-pirrolil), 6,83 (dd,  $J = 2,5$

Hz,  $J' = 1,5$  Hz, 1 H, 5-H 2-pirrolil), 6,98 (s, 1 H, 4-H), 7,32 (s, 1 H, 7-H), 7,54 (t ample,  $J = 1,5$  Hz, 1 H, 2=CH).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 32,3 ( $\text{CH}_2$ , C3), 34,3 ( $\text{CH}_3$ , N- $\text{CH}_3$ ), 56,0 ( $\text{CH}_3$ , 6-O $\text{CH}_3$ ), 56,1 ( $\text{CH}_3$ , 5-O $\text{CH}_3$ ), 104,8 (CH, C7), 107,2 (CH, C4), 109,7 (CH, C4 2-pirrolil), 114,1 (CH, C3 2-pirrolil), 119,3 (CH, 2=CH), 126,8 (CH, C5 2-pirrolil), 129,8 (C, C2 2-pirrolil), 130,6 (C, C2), 131,8 (C, C7a), 143,9 (C, C3a), 149,3 (C, C6), 154,8 (C, C5), 192,7 (C, C1).

Anàlisi elemental:

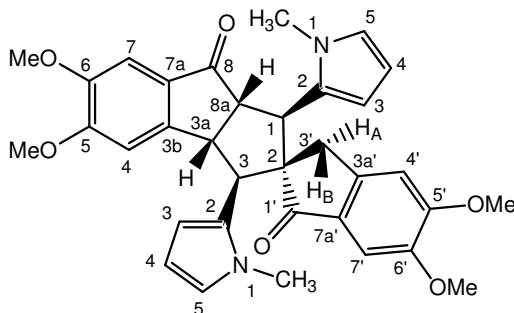
Calculada per a  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ : C 72,07% H 6,05% N 4,94%.

Trobada: C 72,02% H 6,05% N 4,88%.

### **Mètode B: Obtenció de l'enona 100f.**

Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de **98** (800 mg, 4,17 mmol), **99f** (0,53 mL, 538 mg, 4,94 mmol) i EtONa (95% de puresa, 257 mg, 3,59 mmol) en THF (10 mL). Després de refredar la suspensió resultant a temperatura ambient, es va afegir  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL), i el precipitat es va recollir per filtració al buit, i es va extreure amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL). L'evaporació dels extractes orgànics a pressió reduïda va proporcionar l'enona **99f** (1,09 g, 92% de rendiment) en forma de sòlid groc.

### **Mètode C: Obtenció de (1*RS*,2*RS*,3*SR*,3*aSR*,8*aSR*)-5,6,5',6'-tetrametoxi-1,3-di(*N*-metil-2-pirrolil)-3*a*,8*a*-dihidroespiro{ciclopenta[*a*]indè-2,2'(1*H*,3'*H*)-inden}-1',8(3*H*)-diona, 101f.**



**101f**

Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla d'enona **100f** (600 mg, 2,12 mmol) i EtONa (95% de puresa, 125 mg, 1,75 mmol) en THF (10 mL). Després de refredar la suspensió resultant a temperatura ambient, es va afegir Et<sub>2</sub>O (10 mL), i el precipitat es va recollir per filtració al buit, i es va extreure amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). L'evaporació dels extractes orgànics a pressió reduïda va proporcionar l'enona de partida **100f** (299 mg, 92% de rendiment) en forma de sòlid groc. L'evaporació del filtrat inicial a pressió reduïda va proporcionar un sòlid groc (332 mg), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70 μm, 43 g, 3,5 cm Ø; #1-11, 400 mL, AcOEt; #12-18, 400 mL, AcOEt/MeOH 95:5), proporcionant el dímer **101f** (#2-5, 164 mg, 28% de rendiment) en forma de sòlid verd pàl·lid, i enona de partida **100f** (#7-18, 121 mg, 70% de rendiment total) en forma de sòlid groc.

Nota: Quan la reacció es va dur a terme durant 72 h, es va obtenir una mescla de **100f** / **101f** 17:83 (<sup>1</sup>H-RMN) [196 mg, 17% de reactiu recuperat **100f**, 81% de rendiment del dímer **101f** en forma de sòlid groc].

La mostra analítica de **101f** es va obtenir per cristal·lització de MeOH.

$R_f = 0,77$  (gel de sílice, 10 cm, AcOEt).

Punt de fusió: 249-250 °C (MeOH).

IR (KBr) ν: 3131, 3096, 3067, 2999, 2938, 2832, 1697 i 1686 (C=O st), 1604 i 1590 (C-C-ar st), 1499, 1471, 1460, 1423, 1313, 1275, 1265, 1249, 1224, 1126, 1109, 1030, 723 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,28 [s, 3 H, N-CH<sub>3</sub> 3-(2-pirrolil)], 3,31 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>B</sub>), 3,35 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>A</sub>), 3,37 [s, 3 H, N-CH<sub>3</sub> 1-(2-pirrolil)], 3,54 (dd,  $J = 9,5$  Hz,  $J' = 8,5$  Hz, 1 H, 8a-H), 3,57 (d,  $J = 11,0$  Hz, 1 H, 3-H), 3,71 (s, 3 H, 5-OCH<sub>3</sub>), 3,80 (s, 3 H, 6'-OCH<sub>3</sub>), 3,85 (s, 3 H, 5'-OCH<sub>3</sub>), 3,91 (s, 3 H, 6-OCH<sub>3</sub>), 3,98 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1 H, 1-H), 4,13 (dd,  $J = 11,0$  Hz,  $J' = 8,5$  Hz, 1 H, 3a-H), 5,98 [dd,  $J = 3,5$  Hz,  $J' = 3,0$  Hz, 1 H, 4-H 1-(2-pirrolil)], 6,03 [dd,  $J = 3,5$  Hz,  $J' = 3,0$  Hz, 1 H, 4-H 3-(2-pirrolil)], 6,19 [dd,  $J = 3,5$  Hz,  $J' = 1,5$  Hz, 1 H, 3-H 1-(2-pirrolil)], 6,30 [dd,  $J = 3,0$  Hz,  $J' = 1,5$  Hz, 1 H,

5-H 1-(2-pirrolil)], 6,32 [dd,  $J = 3,5$  Hz,  $J' = 1,5$  Hz, 1 H, 3-H 3-(2-pirrolil)], 6,35 [dd,  $J = 3,0$  Hz,  $J' = 1,5$  Hz, 1 H, 5-H 3-(2-pirrolil)], 6,37 (s, 1 H, 4-H), 6,62 (s, 1 H, 4'-H), 6,92 (s, 1 H, 7'-H), 7,17 (s, 1 H, 7-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 30,1 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C3}'$ ), 33,9 [2  $\text{CH}_3$ , N- $\text{CH}_3$  1-(2-pirrolil) i N- $\text{CH}_3$  3-(2-pirrolil)], 45,7 (CH,  $\text{C1}$ ), 49,6 (CH,  $\text{C3a}$ ), 51,0 (CH,  $\text{C3}$ ), 55,9 ( $\text{CH}_3$ , 6'- $\text{OCH}_3$ ), 56,1 (3  $\text{CH}_3$ , 5- $\text{OCH}_3$ , 5'- $\text{OCH}_3$  i 6- $\text{OCH}_3$ ), 56,9 (CH,  $\text{C8a}$ ), 68,7 (C,  $\text{C2}$ ), 103,3 (CH,  $\text{C7}'$ ), 104,8 (CH,  $\text{C7}$ ), 105,7 (CH,  $\text{C4}$ ), 106,6 [CH,  $\text{C4}$  1-(2-pirrolil)], 106,8 [CH,  $\text{C4}$  3-(2-pirrolil)], 107,1 (CH,  $\text{C4}'$ ), 108,2 [CH,  $\text{C3}$  1-(2-pirrolil)], 108,6 [CH,  $\text{C3}$  3-(2-pirrolil)], 122,4 [CH,  $\text{C5}$  1-(2-pirrolil)], 122,5 [CH,  $\text{C5}$  3-(2-pirrolil)], 128,0 (C,  $\text{C7a}$ ), 128,6 (C,  $\text{C7'a}$ ), 129,1 [C,  $\text{C2}$  3-(2-pirrolil)], 129,9 [C,  $\text{C2}$  1-(2-pirrolil)], 149,2 (C,  $\text{C6}'$ ), 149,9 (C,  $\text{C3'a}$ ), 150,0 (C,  $\text{C6}$ ), 150,8 (C,  $\text{C3b}$ ), 155,4 (C,  $\text{C5}$ ), 155,8 (C,  $\text{C5}'$ ), 204,5 (C,  $\text{C8}$ ), 206,2 (C,  $\text{C1}'$ ).

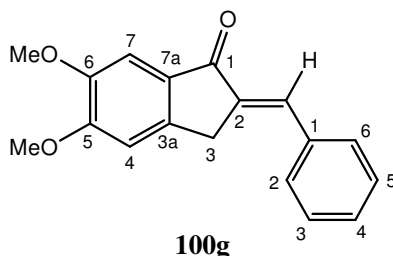
Anàlisi elemental:

Calculada per a  $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$ : C 71,61% H 6,08% N 4,91%.

Trobada: C 71,43% H 5,98% N 4,77%.

**Reacció de 5,6-dimetoxiindan-1-ona, 98, amb benzaldehyd, 99g, i dimerització de l'enona 100g.**

**Mètode A: Obtenció d'(E)-5,6-dimetoxi-2-(fenilmetil)indan-1-ona, 100g.**



Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de **98** (800 mg, 4,17 mmol), **99g** (0,50 mL, 522 mg, 4,92 mmol) i EtONa (95% de puresa, 256 mg, 3,58 mmol) en THF (10 mL). Després de tractar en les condicions descrites per al Mètode A, es va obtenir un sòlid groc (1,40 g), que es va dissoldre amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL), es va rentar amb NaHCO<sub>3</sub> (3 × 25 mL), i la fase orgànica es va assecar amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda per donar l'enona **100g** (1,03 g, 88% de rendiment) en forma de sòlid groc. La mostra analítica de **100g** es va obtenir per digestió en MeOH.

$R_f = 0,13$  (gel de sílice, 10 cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

Punt de fusió: 176-177 °C (MeOH).

IR (KBr)  $\nu$ : 3078, 3023, 2964, 2942, 2895, 2839, 1684 (C=O st), 1625, 1601 i 1584 (C-C ar st), 1502, 1492, 1472, 1455, 1446, 1420, 1304, 1253, 1224, 1184, 1126, 1102, 1092, 1072, 1004, 994, 795, 775, 685 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3,95 (s, 3 H, 6-OCH<sub>3</sub>), 3,97 (d,  $J = 1,5$  Hz, 2 H, 3-H<sub>2</sub>), 4,00 (s, 3 H, 5-OCH<sub>3</sub>), 6,98 (s, 1 H, 4-H), 7,34 (s, 1 H, 7-H), 7,38 (tt,  $J = 7,5$  Hz,  $J' = 2,0$  Hz, 1 H, 4-H fenil), 7,45 [pseudo t,  $J = 7,5$  Hz, 2 H, 3(5)-H fenil], 7,60 (t,  $J = 1,5$  Hz, 1 H, 2=CH), 7,65 [d ample,  $J = 7,5$  Hz, 2 H, 2(6)-H fenil].



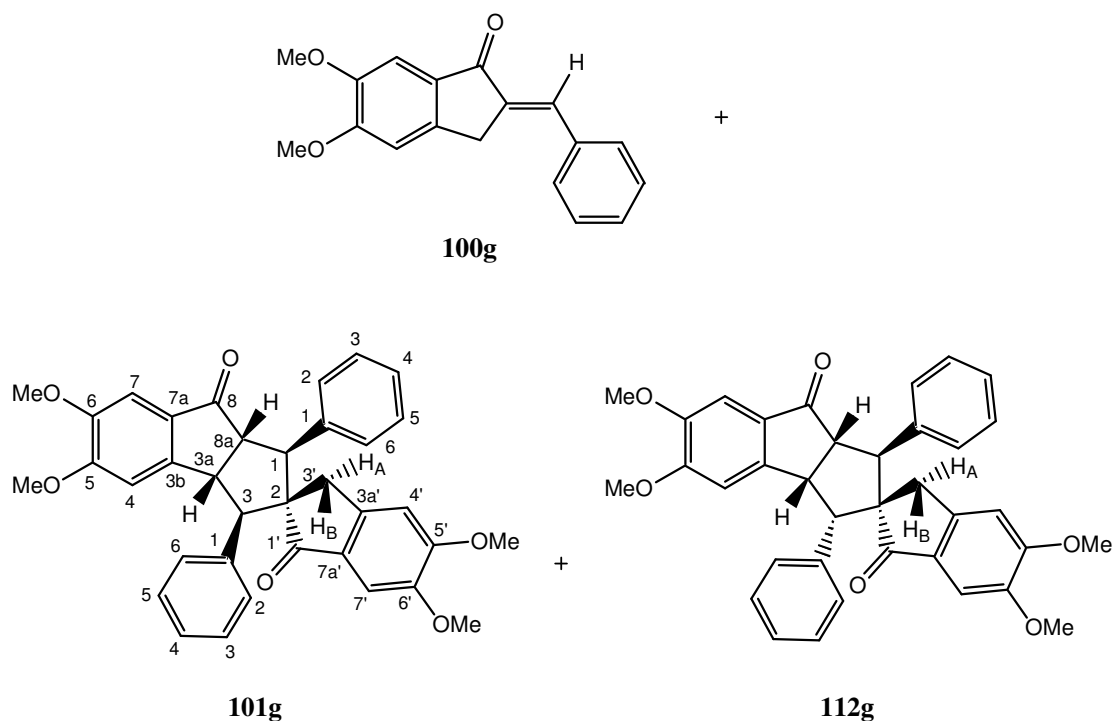
$^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 32,1 ( $\text{CH}_2$ , C3), 56,1 ( $\text{CH}_3$ , 6- $\text{OCH}_3$ ), 56,2 ( $\text{CH}_3$ , 5- $\text{OCH}_3$ ), 105,0 ( $\text{CH}$ , C7), 107,1 ( $\text{CH}$ , C4), 128,8 [2  $\text{CH}$ , C3(5) fenil], 129,2 ( $\text{CH}$ , C4 fenil), 130,4 [2  $\text{CH}$ , C2(6) fenil], 130,9 (C, C7a), 132,2 ( $\text{CH}$ , 2= $\text{CH}$ ), 135,3 (C, C2), 135,5 (C, C1 fenil), 144,8 (C, C3a), 149,5 (C, C6), 155,3 (C, C5), 193,0 (C, C1).

Anàlisi elemental:

Calculada per a  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3 \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$ : C 75,52% H 5,87%.

Trobada: C 75,51% H 5,73%.

**Mètode B: Obtenció d'enona 100g, (1RS,2SR,3SR,3aRS,8aRS)-5,6,5',6'-tetrametoxi-1,3-difenil-3a,8a-dihidroespiro{ciclopenta[a]indè-2,2'(1H,3'H)-inden}-1',8(3H)-diona, 101g, i (1RS,2SR,3RS,3aRS,8aRS)-5,6,5',6'-tetrametoxi-1,3-difenil-3a,8a-dihidroespiro{ciclopenta[a]indè-2,2'(1H,3'H)-inden}-1',8(3H)-diona, 112g.**



Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de **98** (800 mg, 4,17 mmol), **99g** (0,50 mL, 522 mg, 4,92 mmol) i EtONa (95% de puresa, 256 mg, 3,58 mmol) en THF (10 mL). Després de tractar en les condicions descrites per al Mètode **B**, es va

obtenir un sòlid groc (1,37 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70  $\mu\text{m}$ , 137 g, 5 cm  $\varnothing$ ; #1-5, 400 mL, Hexà; #6-11, 400 mL, Hexà/AcOEt 90:10; #12-26, 800 mL, Hexà/AcOEt 80:20; #27-75, 2800 mL, Hexà/AcOEt 70:30; #27-75, 2800 mL, Hexà/AcOEt 70:30; #76-98, 1200 mL, Hexà/AcOEt 60:40; #99-141, 2400 mL, Hexà/AcOEt 50:50), proporcionant l'enona **100g** (#47-55, 65 mg, 6% de rendiment), el dímer majoritari **101g** (#100-111, 520 mg, 45% de rendiment de producte aïllat) en forma de sòlid blanc, una mescla dels dímers **101g** / **112g** 52:48 ( $^1\text{H-RMN}$ ) [#112-130, 502 mg] en forma de sòlid escumós beige (67% de rendiment total de **101g**), i el dímer minoritari **112g** (#131-141, 27 mg) en forma de sòlid beige (2% de rendiment de producte aïllat, 23% de rendiment total de **112g**).

La mostra analítica de **101g** es va obtenir per digestió en MeOH.

$R_f = 0,28$  (gel de sílice, 10 cm, Hexà/AcOEt 1:1).

Punt de fusió: 277-278  $^{\circ}\text{C}$  (MeOH).

IR (KBr)  $\nu$ : 3073, 3055, 3027, 3001, 2937, 2881, 2834, 1699 i 1679 (C=O st), 1601 i 1588 (C-C-ar st), 1500, 1469, 1454, 1441, 1425, 1362, 1319, 1273, 1236, 1222, 1205, 1186, 1128, 1112, 1094, 1073, 1060, 1031, 800, 718, 703  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,87 (d,  $J = 17,0$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>A</sub>), 2,94 (d,  $J = 17,0$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>B</sub>), 3,66 (s, 3 H, 5-OCH<sub>3</sub>), 3,74 (s, 3 H, 5'-OCH<sub>3</sub>), 3,78 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1 H, 3-H), 3,81 (s, 3 H, 6'-OCH<sub>3</sub>), 3,90 (s, 3 H, 6-OCH<sub>3</sub>), 3,91 (dd,  $J = 10,5$  Hz,  $J' = 8,5$  Hz, 1 H, 8a-H), 4,06 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1 H, 1-H), 4,45 (dd,  $J = 10,5$  Hz,  $J' = 8,5$  Hz, 1 H, 3a-H), 6,36 (s, 1 H, 4'-H), 6,41 (s, 1 H, 4-H), 6,98 (s, 1 H, 7'-H), 7,08 (tt,  $J = 7,5$  Hz,  $J' = 2,0$  Hz, 1 H, 4-H 1-fenil), parcialment solapat 7,13 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 4-H 3-fenil), parcialment solapat 7,14 [t,  $J = 7,5$  Hz, 2 H, 3(5)-H 1-fenil], 7,17 (s, 1 H, 7-H), 7,19 [t ample,  $J = 7,5$  Hz, 2 H, 3(5)-H 3-fenil], 7,26 [d ample,  $J = 7,5$  Hz, 2 H, 2(6)-H 1-fenil], 7,30 [d ample,  $J = 7,5$  Hz, 2 H, 2(6)-H 3-fenil].

$^{13}\text{C-RMN}$  (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 29,3 (CH<sub>2</sub>, C3'), 45,7 (CH, C3a), 53,2 (CH, C8a), 53,9 (CH, C1), 55,86 (CH<sub>3</sub>, 6'-OCH<sub>3</sub>), 55,91 (CH<sub>3</sub>, 5'-OCH<sub>3</sub>), 56,0 (CH<sub>3</sub>, 5-OCH<sub>3</sub>), 56,1 (CH<sub>3</sub>,

6-OCH<sub>3</sub>), 58,8 (CH, C3), 70,3 (C, C2), 103,6 (CH, C7'), 104,8 (CH, C7), 106,0 (CH, C4), 106,6 (CH, C4'), 126,8 (CH, C4 1-fenil), 127,2 (CH, C4 3-fenil), 128,0 [2 CH, C3(5) 1-fenil], 128,1 [2 CH, C2(6) 1-fenil], 128,2 [2 CH + C, C7a i C3(5) 3-fenil], 128,3 [2 CH, C2(6) 3-fenil], 130,1 (C, C7'a), 136,7 (C, C1 3-fenil), 136,9 (C, C1 1-fenil), 148,3 (C, C3'a), 149,0 (C, C6'), 149,9 (C, C6), 151,0 (C, C3b), 155,3 (C, C5'), 155,4 (C, C5), 204,1 (C, C8), 205,7 (C, C1').

Anàlisi elemental:

Calculada per a C<sub>36</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub>: C 77,12% H 5,75%.

Trobada: C 76,71% H 5,82%.

La mostra analítica de **112g** es va obtenir per rentat amb *n*-pentà en calent.

$R_f = 0,14$  (gel de sílice, 10 cm, Hexà/AcOEt 1:1).

Punt de fusió: 154-155 °C (*n*-pentà).

IR (KBr) v: 3060, 3027, 3003, 2931, 2836, 1698 (C=O st), 1591 (C-C-ar st), 1500, 1465, 1455, 1421, 1362, 1319, 1286, 1219, 1190, 1123, 1103, 1078, 1029, 704 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,51 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>B</sub>), 2,73 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>A</sub>), 3,49 (s, 3 H, 5-OCH<sub>3</sub>), 3,68 (dd,  $J = 7,5$  Hz,  $J' = 2,0$  Hz, 1 H, 8a-H), 3,78 (s, 3 H, 6'-OCH<sub>3</sub>), 3,80 (s, 3 H, 5'-OCH<sub>3</sub>), 3,91 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H, 1-H), 3,97 (s, 3 H, 6-OCH<sub>3</sub>), 4,02 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1 H, 3-H), 4,37 (dd,  $J = 10,5$  Hz,  $J' = 7,5$  Hz, 1 H, 3a-H), 5,79 (s, 1 H, 4-H), 6,47 (s, 1 H, 4'-H), 6,95 (s, 1 H, 7'-H), 7,08-7,42 (senyal complex, 10 H, Ar-H fenil), 7,38 (s, 1 H, 7-H).

<sup>13</sup>C-RMN (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 36,5 (CH<sub>2</sub>, C3'), 48,7 (CH, C3a), 53,1 (CH, C1), 55,7 (CH<sub>3</sub>, 5-OCH<sub>3</sub>), 55,93 (CH<sub>3</sub>), 55,95 (CH<sub>3</sub>) i 56,0 (CH<sub>3</sub>) (5'-OCH<sub>3</sub>, 6-OCH<sub>3</sub> i 6'-OCH<sub>3</sub>), 57,7 (CH, C3), 59,9 (CH, C8a), 65,9 (C, C2), 104,0 (CH, C7), 104,7 (CH, C7'), 106,6 (CH, C4'), 109,5 (CH, C4), 126,9 (CH) i 127,1 (CH) (C4 1-fenil i C4 3-fenil), 127,7 (CH ample), 128,6 (2 CH) i 128,8 (2 CH) [C2(6) 1-fenil, C3(5) 1-fenil i C3(5) 3-fenil], 129,0

(C, C7'a), 131,3 [2 CH, C2(6) 3-fenil], 132,1 (C, C7a), 136,0 (C, C1 3-fenil), 143,4 (C, C1 1-fenil), 147,3 (C, C3'a), 148,2 (C, C3b), 149,3 (C, C6'), 149,5 (C, C6), 153,3 (C, C5), 155,3 (C, C5'), 205,1 (C, C8), 206,8 (C, C1').

Anàlisi elemental:

Calculada per a  $C_{36}H_{32}O_6 \cdot 1,2H_2O$ : C 74,26% H 5,95%.

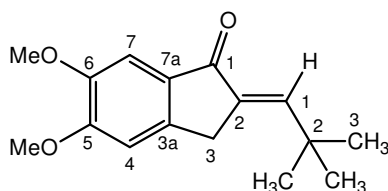
Trobada: C 74,05% H 6,18%.

### **Mètode C: Obtenció dels dímers 101g i 112g.**

Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de **100g** (600 mg, 2,14 mmol) i EtONa (95% de puresa, 132 mg, 1,84 mmol) en THF (8 mL). Després de tractar en les condicions descrites per al Mètode C, es va obtenir un sòlid groc (755 mg), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70  $\mu\text{m}$ , 76 g, 3,5 cm  $\varnothing$ ; #1-46, Hexà/AcOEt 50:50), proporcionant el dímer majoritari **101g** (#16-20, 263 mg, 44% de rendiment de producte aïllat) en forma de sòlid blanc, i una mescla de **101g / 112g** 66:34 ( $^1\text{H-RMN}$ ) [#21-44, 310 mg] en forma de sòlid groc (78% de rendiment total de **101g**; 18% de rendiment total de **112g**).

**Reacció de 5,6-dimetoxiindan-1-ona, 98, amb pivalaldehyd, 99h, i intent de dimerització de l'enona 100h.**

**Mètode A: Obtenció d'(E)-2-(2,2-dimetilpropeniliden)-5,6-dimetoxiindan-1-ona, 100h.**



**100h**

Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de **98** (800 mg, 4,17 mmol), **99h** (0,54 mL, 428 mg, 4,98 mmol) i EtONa (95% de puresa, 256 mg, 3,58 mmol) en THF (10 mL). Després de tractar en les condicions descrites per al Mètode A, es va obtenir un sòlid groc (1,03 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70  $\mu\text{m}$ , 82 g, 3,5 cm  $\varnothing$ ; #1-17, 800 mL, Hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  50:50; #18-35, 550 mL, Hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  40:60; #36-44, 500 mL, Hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  30:70; #45-52, 500 mL, Hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  20:80; #53-138, 2000 mL, Hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  10:90), proporcionant l'enona **100h** (#58-92, 156 mg, 14% de rendiment) en forma de sòlid beige, una mescla **100h** / **98** 23:77 ( $^1\text{H}$ -RMN) [#93-131, 298 mg] en forma de sòlid beige (21% de rendiment total de **100h**), i l'indanona de partida **98** (#132-138, 144 mg, 43% de reactiu recuperat) en forma de sòlid beige. La mostra analítica de **100h** es va obtenir per digestió en MeOH.

$R_f = 0,75$  (gel de sílice, 10 cm,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

Punt de fusió: 86,5-87,5  $^\circ\text{C}$  (MeOH).

IR (KBr)  $\nu$ : 3071, 2953, 2903, 2874, 2833, 1693 (C=O st), 1644, 1607 i 1592 (C-C-ar st), 1506, 1462, 1426, 1364, 1310, 1253, 1224, 1201, 1126, 1092, 1037, 1008, 802, 762  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,24 [s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 3,75 (d,  $J = 2,0$  Hz, 2 H, 3- $\text{H}_2$ ), 3,93 (s, 3 H, 6- $\text{OCH}_3$ ), 3,97 (s, 3 H, 5- $\text{OCH}_3$ ), 6,80 (t,  $J = 2,0$  Hz, 1 H, 2= $\text{CH}$ ), 6,92 (s, 1 H, 4-H), 7,30 (s, 1 H, 7-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 29,8 [ $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 30,4 ( $\text{CH}_2$ , C3), 34,0 [ $\text{C}$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 56,1 ( $\text{CH}_3$ , 6- $\text{OCH}_3$ ), 56,2 ( $\text{CH}_3$ , 5- $\text{OCH}_3$ ), 105,0 ( $\text{CH}$ , C7), 107,1 ( $\text{CH}$ , C4), 130,8 (C, C7a), 132,8 (C, C2), 145,1 (C, C3a), 146,0 ( $\text{CH}$ , 2= $\text{CH}$ ), 149,4 (C, C6), 155,2 (C, C5), 193,6 (C, C1).

Anàlisi elemental:

Calculada per a  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3 \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$ : C 73,31% H 7,77%.

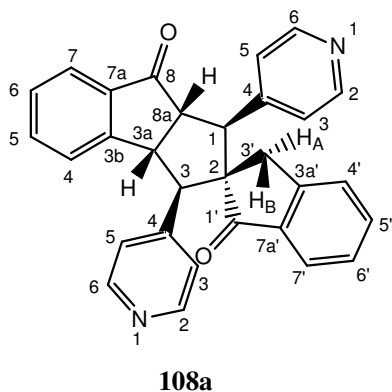
Trobada: C 73,35% H 7,80%.

### **Mètode B: Obtenció d'enona 100h.**

Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de **98** (800 mg, 4,17 mmol), **99h** (0,54 mL, 428 mg, 4,98 mmol) i EtONa (95% de puresa, 256 mg, 3,58 mmol) en THF (10 mL). Després de tractar en les condicions descrites per al Mètode **B**, es va obtenir un sòlid groc (818 mg), que contenia una mescla de **100h** / **98** 27:73 ( $^1\text{H}$ -RMN) [22% de rendiment de **100h**; 75% de recuperació de **98**].

### **Mètode C: Recuperació de l'enona de partida 100h.**

Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de **100h** (70 mg, 0,27 mmol) i EtONa (95% de puresa, 15 mg, 0,20 mmol) en THF (5 mL). Després de tractar en les condicions descrites per al Mètode **C**, es va recuperar totalment l'enona de partida inalterada.

**Reacció d'indan-1-ona, 106, amb 4-piridinacarbaldhid, 99a.****Mètode A: Obtenció de (1*RS*,2*SR*,3*SR*,3*aRS*,8*aRS*)-1,3-di(4-piridil)-3a,8a-dihidroespiro{ciclopenta[*a*]indè-2,2'(1*H*,3'*H*)-inden}-1',8(3*H*)-diona, 108a.**

Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de **106** (800 mg, 6,06 mmol), **99a** (0,71 mL, 797 mg, 7,45 mmol) i EtONa (95% de puresa, 374 mg, 5,22 mmol) en THF (10 mL). La suspensió resultant es va diluir amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL), es va filtrar al buit, i el filtrat es va evaporar a pressió reduïda per donar un sòlid marró (1,63 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70 μm, 164 g, 5 cm Ø; #1-10, 400 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; #11-86, 4000 mL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2), proporcionant el dímer **108a** (#36-81, 1,10 g, 82% de rendiment) en forma de sòlid beige. La mostra analítica es va obtenir per cristal·lització de CHCl<sub>3</sub>.

$R_f = 0,63$  (gel de sílice, 10 cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH 9:1).

Punt de fusió: 134-135 °C (CHCl<sub>3</sub>).

IR (KBr)  $\nu$ : 3070, 3026, 2920, 1710 i 1690 (C=O st), 1597 i 1558 (C-C-ar st), 1466, 1430, 1418, 1284, 756 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2,90 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>A</sub>), 3,00 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>B</sub>), 3,80 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1 H, 3-H), 3,93 (dd,  $J = 10,5$  Hz,  $J' = 8,5$  Hz, 1 H, 8a-H), 4,06 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1 H, 1-H), 4,59 (dd,  $J = 10,5$  Hz,  $J' = 8,5$  Hz, 1 H, 3a-H), 6,99 (d ample,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 4'-H), 7,06 (d ample,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 4-H), 7,17 [d ample,  $J = 5,0$

Hz, 2 H, 3(5)-H 1-(4-piridil)], 7,19 (dd ample,  $J = J' = 7,5$  Hz, 1 H, 6'-H), 7,21 [d ample,  $J = 5,0$  Hz, 2 H, 3(5)-H 3-(4-piridil)], 7,32 (ddd,  $J = J' = 7,5$  Hz,  $J'' = 1,0$  Hz, 1 H, 5'-H), 7,45 (dd ample,  $J = J' = 7,5$  Hz, 1 H, 6-H), 7,51 (ddd,  $J = J' = 7,5$  Hz,  $J'' = 1,5$  Hz, 1 H, 5-H), 7,62 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 7'-H), 7,80 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 7-H), 8,38 [dm,  $J = 5,0$  Hz, 2 H, 2(6)-H 1-(4-piridil)], 8,43 [dm,  $J = 5,0$  Hz, 2 H, 2(6)-H 3-(4-piridil)].

$^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 29,5 ( $\text{CH}_2$ , C3'), 45,3 (CH, C3a), 52,2 (CH, C8a), 53,2 (CH, C1), 58,3 (CH, C3), 69,0 (C, C2), 123,2 [2 CH, C3(5) 1-(4-piridil)], 123,5 [2 CH, C3(5) 3-(4-piridil)], 123,7 (CH, C7'), 124,8 (CH, C7), 125,1 (CH, C4), 125,9 (CH, C4'), 127,8 (CH, C6'), 128,8 (CH, C6), 135,5 (C, C7a), 135,66 (CH, C5), 135,69 (CH, C5'), 136,6 (C, C7'a), 145,2 [C, C4 3-(4-piridil)], 145,4 [C, C4 1-(4-piridil)], 149,8 [2 CH, C2(6) 1-(4-piridil)], 150,0 [2 CH, C2(6) 3-(4-piridil)], 151,9 (C, C3'a), 154,6 (C, C3b), 204,5 (C, C8), 206,2 (C, C1').

Anàlisi elemental:

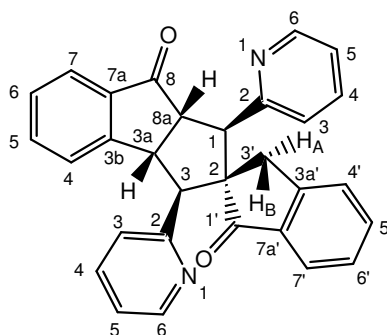
Calculada per a  $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,6\text{CHCl}_3$ : C 71,49% H 4,43% N 5,45%.

Trobada: C 71,33% H 4,43% N 5,35%.

### **Mètode B: Obtenció de dímer 108a.**

Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de **106** (800 mg, 6,06 mmol), **99a** (0,71 mL, 797 mg, 7,45 mmol) i EtONa (95% de puresa, 374 mg, 5,22 mmol) en THF (10 mL). Després de deixar refredar la suspensió resultant a temperatura ambient, es va diluir amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL), es va filtrar al buit, i el filtrat es va evaporar a pressió reduïda per donar un sòlid marró pàl·lid (1,70 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70  $\mu\text{m}$ , 170 g, 5 cm  $\varnothing$ ; #1-6, 600 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; #7-90, 4600 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98:2), proporcionant **108a** (#40-62, 1,14 g, 85% de rendiment) en forma de sòlid beige.



**Reacció d'indan-1-ona, 106, amb 2-piridinacarbaldhid, 99b.****Mètode A: Obtenció de (1RS,2RS,3SR,3aSR,8aSR)-1,3-di(2-piridil)-3a,8a-dihidroespiro{ciclopenta[a]indè-2,2'(1H,3'H)-inden}-1',8(3H)-diona, 108b.****108b**

Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de **106** (800 mg, 6,06 mmol), **99b** (0,68 mL, 766 mg, 7,16 mmol) i EtONa (95% de puresa, 374 mg, 5,22 mmol) en THF (10 mL). Després de tractar en les condicions descrites per al Mètode A, es va obtenir un oli groc (1,23 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70  $\mu\text{m}$ , 51 g, 3,5 cm  $\varnothing$ ; #1-7, 400 mL, Hexà; #8-11, 200 mL, Hexà/AcOEt 90:10; #12-85, 4200 mL, Hexà/AcOEt 80:20), proporcionant el dímer **108b** (#42-70, 964 mg, 72% de rendiment) en forma de sòlid blanc. La mostra analítica es va obtenir per digestió de MeOH.

$R_f = 0,38$  (gel de sílice, 10 cm, Hexà/AcOEt 1:1).

Punt de fusió: 179-180  $^{\circ}\text{C}$  (MeOH).

IR (KBr)  $\nu$ : 3061, 3012, 2908, 2850, 1699 (C=O st), 1606, 1590 i 1569 (C-C-ar st), 1472, 1435, 1332, 1283, 1152, 1011, 776, 758, 741  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,26 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>A</sub>), 3,36 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>B</sub>), 3,82 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1 H, 3-H), 4,14 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1 H, 1-H), 4,46 (dd,  $J = 10,0$  Hz,  $J' = 8,5$  Hz, 1 H, 8a-H), 5,22 (dd,  $J = 10,0$  Hz,  $J' = 8,5$  Hz, 1 H, 3a-H), 6,92 [d ample,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 3-H 3-(2-piridil)], 6,96 (d ample,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 4'-H),

parcialment solapat 6,97 [ddd,  $J = 7,5$  Hz,  $J' = 5,0$  Hz,  $J'' = 1,0$  Hz, 1 H, 5-H 1-(2-piridil)], 7,01 (d ample,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 4-H), 7,03 [ddd,  $J = 7,5$  Hz,  $J' = 5,0$  Hz,  $J'' = 1,0$  Hz, 1 H, 5-H 3-(2-piridil)], 7,11 (dd ample,  $J = J' = 7,5$  Hz, 1 H, 6'-H), 7,16 [d ample,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 3-H 1-(2-piridil)], 7,24 (ddd,  $J = J' = 7,5$  Hz,  $J'' = 1,5$  Hz, 1 H, 5'-H), 7,33 [ddd,  $J = J' = 7,5$  Hz,  $J'' = 2,0$  Hz, 1 H, 4-H 3-(2-piridil)], 7,375 (dd ample,  $J = J' = 7,5$  Hz, 1 H, 6-H), 7,377 [ddd,  $J = J' = 7,5$  Hz,  $J'' = 2,0$  Hz, 1 H, 4-H 1-(2-piridil)], 7,44 (ddd,  $J = J' = 7,5$  Hz,  $J'' = 1,0$  Hz, 1 H, 5-H), 7,56 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 7'-H), 7,76 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 7-H), 8,40 [dm,  $J = 5,0$  Hz, 1 H, 6-H 1-(2-piridil)], 8,57 [dm,  $J = 5,0$  Hz, 1 H, 6-H 3-(2-piridil)].

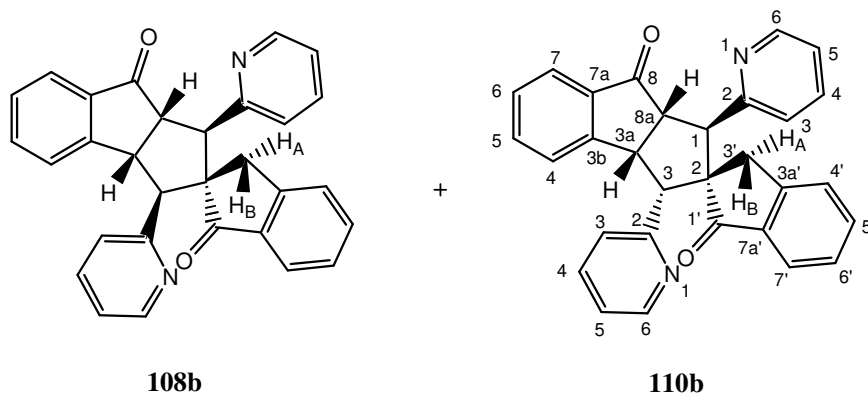
$^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 29,0 ( $\text{CH}_2$ , C3'), 45,7 (CH, C3a), 52,9 (CH, C8a), 56,0 (CH, C1), 60,5 (CH, C3), 69,8 (C, C2), 121,9 [CH, C5 1-(2-piridil)], 122,1 [CH, C5 3-(2-piridil)], 123,2 (CH, C7'), 124,1 [CH, C3 1-(2-piridil)], 124,3 (CH, C7), 124,7 [CH, C3 3-(2-piridil)], 125,5 (CH, C4), 125,8 (CH, C4'), 126,7 (CH, C6'), 127,9 (CH, C6), 134,4 (CH, C5'), 134,9 (CH, C5), 135,97 [CH, C4 3-(2-piridil)], 136,04 [CH + C, C7a i C4 1-(2-piridil)], 137,1 (C, C7'a), 148,5 [CH, C6 1-(2-piridil)], 148,7 [CH, C6 3-(2-piridil)], 153,4 (C, C3'a), 156,37 [C, C2 3-(2-piridil)], 156,44 (C, C3b), 156,7 [C, C2 1-(2-piridil)], 207,0 (C, C8), 207,2 (C, C1').

Anàlisi elemental:

Calculada per a  $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ : C 81,43% H 5,01% N 6,33%.

Trobada: C 81,03% H 5,03% N 6,15%.

**Mètode B: Obtenció de dímer 108b i (1RS,2RS,3RS,3aSR,8aSR)-1,3-di(2-piridil)-3a,8a-dihidroespiro{ciclopenta[*a*]indè-2,2'(1H,3'H)-inden}-1',8(3H)-diona, 110b.**



Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de **106** (800 mg, 6,06 mmol), **99b** (0,68 mL, 766 mg, 7,16 mmol) i EtONa (95% de puresa, 374 mg, 5,22 mmol) en THF (10 mL). Després de tractar en les condicions descrites per al Mètode **B**, es va obtenir un oli beige (1,47 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70  $\mu\text{m}$ , 147 g, 5,5 cm  $\varnothing$ ; #1-4, 400 mL, Hexà; #5-11, 400 mL, Hexà/AcOEt 90:10; #12-19, 400 mL, Hexà/AcOEt 80:20; #20-26, 400 mL, Hexà/AcOEt 70:30; #27-93, 4000 mL, Hexà/AcOEt 50:50), proporcionant el dímer majoritari **108b** (#41-52, 856 mg, 64% de rendiment de producte aïllat) en forma de sòlid blanc, una mescla dels dímers **108b** / **110b** 62:38 ( $^1\text{H}$ -RMN) (#53-59, 40 mg) en forma de sòlid blanc (66% de rendiment total de **108b**), el dímer minoritari **110b** (#60-64, 45 mg) en forma de sòlid blanc (3% de rendiment de producte aïllat, 4% de rendiment total), i una mescla de **110b** amb una impuresa que no va poder ser identificada (#60-93, 230 mg). La mostra analítica del dímer minoritari **110b** es va obtenir per cristal·lització de *n*-pentà /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:1.

$R_f = 0,37$  (gel de sílice, 10 cm, Hexà/AcOEt).

Punt de fusió: 220-221  $^\circ\text{C}$  (*n*-pentà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:1).

IR (KBr)  $\nu$ : 3046, 3011, 2919, 1707 (C=O st), 1606, 1589 i 1569 (C-C-ar st), 1473, 1465, 1435, 1331, 1296, 1286, 1262, 1206, 1186, 1152, 1095, 1026, 994, 786, 770, 756, 744  $\text{cm}^{-1}$ .

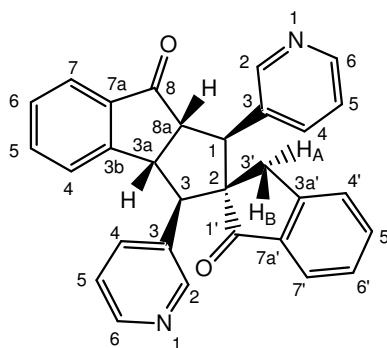
$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,04 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>B</sub>), 3,31 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>A</sub>), 4,13 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1 H, 3-H), 4,30 (dd,  $J \approx 8,5$  Hz,  $J' \approx 5,5$  Hz, 1 H, 8a-H), 4,73 (dd,  $J = 9,0$  Hz,  $J' = 8,5$  Hz, 1 H, 3a-H), 4,77 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1 H, 1-H), 6,71 [d ample,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 3-H 3-(2-piridil)], 6,73 (d ample,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 4-H), 6,87 [dd,  $J = 7,0$  Hz,  $J' = 5,5$  Hz, 1 H, 5-H 3-(2-piridil)], 7,08 [dd,  $J = 7,0$  Hz,  $J' \approx 4,5$  Hz, 1 H, 5-H 1-(2-piridil)], 7,19-7,27 [senyal complex, 5 H, 5-H, 6-H, 4'-H, 6'-H, i 3-H 1-(2-piridil)], 7,32 [ddd,  $J = J' = 7,5$  Hz,  $J'' = 1,5$  Hz, 1 H, 4-H 3-(2-piridil)], 7,44 (ddd,  $J = J' = 7,5$  Hz,  $J'' = 1,0$  Hz, 1 H, 5'-H), parcialment solapat 7,51 [ddd,  $J \approx J' \approx 7,0$  Hz,  $J'' = 1,5$  Hz, 1 H, 4-H 1-(2-piridil)], 7,52 (d ample,  $J = 8,0$  Hz, 1 H, 7'-H), 7,75 (dd,  $J = 7,0$  Hz,  $J' = 1,5$  Hz, 1 H, 7-H), 8,14 [d ample,  $J = 3,5$  Hz, 1 H, 6-H 3-(2-piridil)], 8,54 [dd,  $J = 4,5$  Hz,  $J' \approx 1,5$  Hz, 1 H, 6-H 1-(2-piridil)].

$^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 37,3 ( $\text{CH}_2$ , C3'), 48,8 (CH, C3a), 52,5 (CH, C1), 56,7 (CH, C8a), 60,0 (CH, C3), 68,2 (C, C2), 121,2 [CH, C5 3-(2-piridil)], 121,8 [CH, C5 1-(2-piridil)], 123,0 (CH, C7), 123,9 (CH, C7'), 124,4 [CH, C3 3-(2-piridil)], 124,8 [CH, C3 1-(2-piridil)], 126,1 (CH, C4'), 126,4 (CH, C4), 127,2 (CH) i 127,3 (CH) (C6 i C6'), 133,3 (CH, C5), 134,3 (CH, C5'), 135,3 [CH, C4 3-(2-piridil)], 136,4 [CH, C4 1-(2-piridil)], 136,9 (C, C7'a), 139,9 (C, C7a), 148,1 [CH, C6 3-(2-piridil)], 149,0 [CH, C6 1-(2-piridil)], 151,5 (C, C3'a), 152,8 (C, C3b), 157,5 [C, C2 3-(2-piridil)], 159,9 [C, C2 1-(2-piridil)], 205,3 (C, C8), 207,2 (C, C1').

Anàlisi elemental:

Calculada per a  $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ : C 81,43% H 5,01% N 6,33%.

Trobada: C 81,22% H 5,06% N 6,21%.

**Reacció d'indan-1-ona, **106**, amb 3-piridinacarbaldhid, **99c**.****Mètode A: Obtenció de (1*RS*,2*SR*,3*SR*,3*aRS*,8*aRS*)-1,3-di(3-piridil)-3*a*,8*a*-dihidroespiro{ciclopenta[*a*]indè-2,2'(1*H*,3'*H*)-inden}-1',8(3*H*)-diona, **108c**.****108c**

Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de **106** (800 mg, 6,06 mmol), **99c** (0,70 mL, 795 mg, 7,43 mmol) i EtONa (95% de puresa, 374 mg, 5,22 mmol) en THF (10 mL). Seguint el Mètode A, es va obtenir un oli marró (1,58 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70  $\mu\text{m}$ , 79 g, 3,5 cm  $\varnothing$ ; #1-9, 400 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; #10-15, 200 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  99:1; #16-110, 3200 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98:2), proporcionant el dímer **108c** (#33-100, 1,12 g, 84% de rendiment) en forma de sòlid blanc. La mostra analítica es va obtenir per digestió en AcOEt.

$R_f = 0,73$  (gel de sílice, 10 cm,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1).

Punt de fusió: 233-234  $^\circ\text{C}$  (AcOEt).

IR (KBr)  $\nu$ : 3050, 3032, 2920, 2877, 1707 i 1696 (C=O st), 1603, 1588 i 1574 (C-C-ar st), 1479, 1466, 1440, 1429, 1326, 1284, 1236, 1212, 1025, 1016, 764, 751, 728, 714  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,99 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>A</sub>), 3,07 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>B</sub>), 3,82 (d,  $J = 11,0$  Hz, 1 H, 3-H), 3,96 (dd,  $J = 11,0$  Hz,  $J' = 8,5$  Hz, 1 H, 8a-H), 4,08 (d,  $J = 11,0$  Hz, 1 H, 1-H), 4,62 (dd,  $J = 11,0$  Hz,  $J' = 8,5$  Hz, 1 H, 3a-H), 7,00 (d ample,  $J = 8,0$  Hz, 1 H, 4'-H), 7,05 (dm,  $J = 8,0$  Hz, 1 H, 4-H), 7,09 [ddd,  $J = 8,0$  Hz,  $J' = 5,0$  Hz,  $J'' = 1,0$  Hz, 1 H, 5-H 1-(3-piridil)], 7,11 [ddd,  $J = 8,0$  Hz,  $J' = 5,0$  Hz,  $J'' = 1,0$

Hz, 1 H, 5-H 3-(3-piridil)], 7,16 (ddd,  $J = J' = 7,5$  Hz,  $J'' = 1,0$  Hz, 1 H, 6'-H), 7,29 (ddd,  $J = J' = 7,5$  Hz,  $J'' = 1,0$  Hz, 1 H, 5'-H), 7,44 (ddm,  $J = J' = 7,5$  Hz, 1 H, 6-H), 7,50 (ddd,  $J = J' = 7,5$  Hz,  $J'' = 1,5$  Hz, 1 H, 5-H), 7,55-7,60 [senyal complexa, 3 H, 7'-H, 4-H 1-(3-piridil) i 4-H 3-(3-piridil)], 7,79 (d ample,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 7-H), 8,35 (dd,  $J = 5,0$  Hz,  $J' = 1,5$  Hz, 1 H, 6-H 1-(3-piridil)], 8,40 (dd,  $J = 5,0$  Hz,  $J' = 1,5$  Hz, 1 H, 6-H 3-(3-piridil)], 8,55 [d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H, 2-H 1-(3-piridil)], 8,67 [d,  $J = 2,5$  Hz, 1 H, 2-H 3-(3-piridil)].

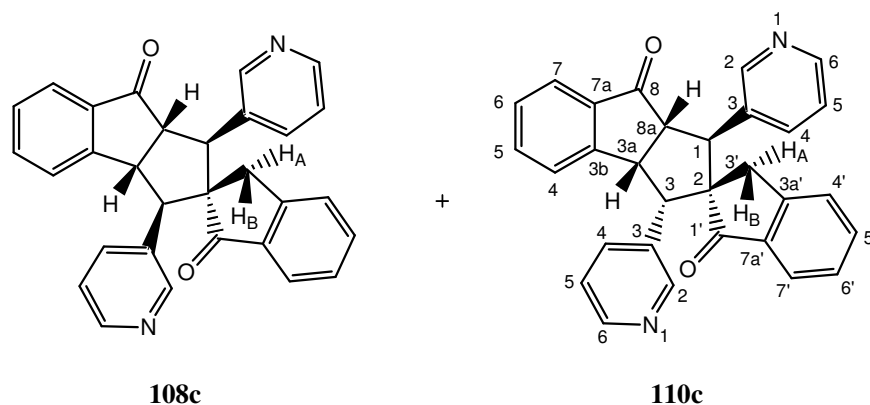
$^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 29,3 ( $\text{CH}_2$ , C3'), 45,6 (CH, C3a), 51,7 (CH, C1), 52,5 (CH, C8a), 57,0 (CH, C3), 69,6 (C, C2), 123,0 [CH, C5 1-(3-piridil)], 123,2 [CH, C5 3-(3-piridil)], 123,7 (CH, C7'), 124,7 (CH, C7), 125,0 (CH, C4), 125,8 (CH, C4'), 127,6 (CH, C6'), 128,7 (CH, C6), 131,7 [C, C3 3-(3-piridil)], 132,0 (C, C3 1-(3-piridil)], 135,3 (CH, C5'), 135,4 (C, C7a), 135,5 (CH, C5), 135,7 [CH, C4 1-(3-piridil)], 136,1 [CH, C4 3-(3-piridil)], 136,6 (C, C7'a), 148,6 [CH, C6 1-(3-piridil)], 149,0 [CH, C6 3-(3-piridil)], 149,27 [CH, C2 1-(3-piridil)], 149,34 [CH, C2 3-(3-piridil)], 151,8 (C, C3'a), 154,7 (C, C3b), 204,6 (C, C8), 206,2 (C, C1').

Anàlisi elemental:

Calculada per a  $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,1 \text{ AcOEt}$ : C 80,90% H 5,09% N 6,21%.

Trobada: C 80,58% H 5,00% N 6,15%.

**Mètode B: Obtenció de dímer 108c i (1RS,2SR,3RS,3aRS,8aRS)-1,3-di(3-piridil)-3a,8a-dihidroespiro{ciclopenta[a]indè-2,2'(1H,3'H)-inden}-1',8(3H)-diona, 110c.**



Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de **106** (800 mg, 6,06 mmol), **99c** (0,70 mL, 795 mg, 7,43 mmol) i EtONa (95% de puresa, 374 mg, 5,22 mmol)

en THF (10 mL). Seguint el Mètode **B**, es va obtenir un oli marró (1,68 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70  $\mu\text{m}$ , 168 g, 5,5 cm  $\varnothing$ ; #1-9, 800 mL, AcOEt; #10-17, 400 mL, AcOEt/MeOH 98:2; #18-23, 400 mL, AcOEt/MeOH 96:4; #24-81, 3200 mL, AcOEt/MeOH 92:8), proporcionant el dímer majoritari **108c** (#33-48, 1,05 g, 78% de rendiment de producte aïllat) en forma de sòlid blanc, una mescla dels dímers **108c** / **110c** 43:57 ( $^1\text{H}$ -RMN) (#49-55, 133 mg) en forma de sòlid blanc (83% de rendiment total de **108c**), i una mescla del dímer **110c** amb una impuresa que no va poder ser identificada (#56-70, 164 mg), que es va tornar a sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70  $\mu\text{m}$ , 16 g, 1,8 cm  $\varnothing$ ; #1-4, 400 mL, AcOEt; #5-10, 200 mL, AcOEt/MeOH 98:2; #11-26, 500 mL, AcOEt/MeOH 96:4), proporcionant el dímer **110c** (#11-12, 48 mg, 4% de rendiment de producte aïllat, 9% de rendiment total) en forma de sòlid blanc, i **110c** impur (#13-24, 104 mg).

La mostra analítica del dímer **110c** es va obtenir per rentat amb *n*-pentà en calent.

$R_f = 0,37$  (gel de sílice, 10 cm, AcOEt/MeOH 4:1).

Punt de fusió: 160-161  $^{\circ}\text{C}$  (*n*-pentà).

IR (KBr)  $\nu$ : 3034, 2923, 1708 (C=O st), 1604, 1590 i 1576 (C-C-ar st), 1483, 1464, 1427, 1289, 1261, 1214, 1186, 1026, 775, 759, 743, 715  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,75 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>B</sub>), 2,94 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>A</sub>), 3,79 (dd,  $J = 8,0$  Hz,  $J' = 4,5$  Hz, 1 H, 8a-H), 3,94 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1 H, 3-H), 4,10 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1 H, 1-H), 4,61 (dd,  $J = 10,0$  Hz,  $J' = 8,0$  Hz, 1 H, 3a-H), 6,57 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 4-H), 6,72-6,86 [senyal complex, 2 H, 4-H 3-(3-piridil) i 5-H 3-(3-piridil)], 7,14 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H, 4'-H), 7,19 (dd,  $J = J' = 7,5$  Hz, 1 H, 6'-H), 7,31-7,36 [senyal complex, 2 H, 5-H i 5-H 1-(3-piridil)], 7,38-7,45 (senyal complex, 3 H, 6-H, 5'-H, i 7'-H), 7,66 [d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 4-H 1-(3-piridil)], 7,93 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 7-H), 8,17 [senyal ample, 1 H, 6-H 3-(3-piridil)], 8,30 [d,  $J = 3,0$  Hz, 1 H, 2-H 3-(3-piridil)], 8,57 [s ample, 1 H, 6-H 1-(3-piridil)], 8,65 [s ample, 1 H, 2-H 1-(3-piridil)].

$^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 37,0 ( $\text{CH}_2$ , C3'), 48,3 (CH, C3a), 49,4 (CH, C1), 55,6 (CH, C3), 58,1 (CH, C8a), 66,9 (C, C2), 122,2 [CH, C5 3-(3-piridil)], 123,7 [CH, C5 1-(3-piridil)], 124,0 (CH, C7), 124,2 (CH, C7'), 125,9 (CH, C4'), 127,8 (CH, C6'), 128,3 (CH, C6), 128,4 (CH, C4), 131,4 [C, C3 3-(3-piridil)], 133,6 (CH, C5), 135,2 (C, C5'), 135,8 (C, C7'a), 136,3 [CH, C4 1-(3-piridil)], 137,0 [C, C3 1-(3-piridil)], 138,3 [CH, C4 3-(3-piridil)], 138,7 (C, C7a), 148,7 [CH, C6 1-(3-piridil)], 148,8 [CH, C2 3-(3-piridil)], 149,7 [CH, C2 1-(3-piridil)], 151,0 [CH, C6 3-(3-piridil)], 151,2 (C, C3'a), 152,2 (C, C3b), 205,0 (C, C8), 206,5 (C, C1').

Anàlisi elemental:

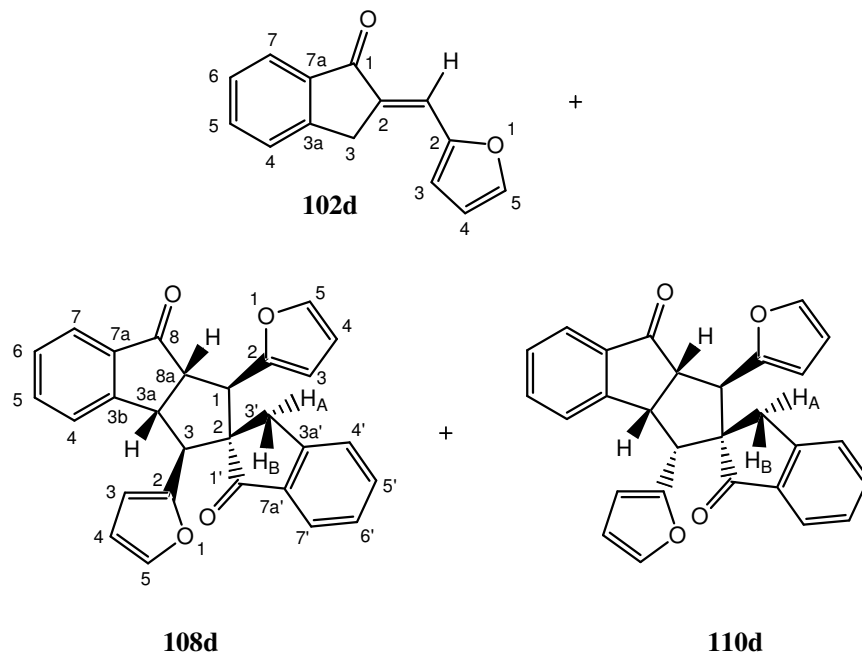
Calculada per a  $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,36\text{AcOEt}$ : C 79,64% H 5,29% N 5,91%.

Trobada: C 79,65% H 5,46% N 5,71%.



**Reacció d'indan-1-ona, 106, amb 2-furancarbaldehid, 99d.**

**Mètode A: Obtenció d'(*E*)-2-[(2-furil)metilén]indan-1-ona, 102d, (1*RS*,2*RS*,3*SR*,3*aSR*,8*aSR*)-1,3-di(2-furil)-3*a*,8*a*-dihidroespiro{ciclopenta[*a*]indè-2,2'(*1H*,3'*H*)-inden}-1',8(*3H*)-diona, 108d, i (1*RS*,2*RS*,3*RS*,3*aSR*,8*aSR*)-1,3-di(2-furil)-3*a*,8*a*-dihidroespiro{ciclopenta[*a*]indè-2,2'(*1H*,3'*H*)-inden}-1',8(*3H*)-diona, 110d.**



Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de **106** (800 mg, 6,06 mmol), **99d** (0,60 mL, 696 mg, 7,25 mmol) i EtONa (95% de puresa, 374 mg, 5,22 mmol) en THF (10 mL). Seguint el Mètode A, es va obtenir un oli marró (1,67 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70  $\mu\text{m}$ , 167 g, 5,0 cm  $\varnothing$ ; #1-3, 150 mL, Hexà; #4-82, 4500 mL, Hexà/AcOEt 95:5; #83-180, 5000 mL, Hexà/AcOEt 90:10; #181-190, 500 mL, Hexà/AcOEt 80:20; #191-199, 500 mL, Hexà/AcOEt 70:30), proporcionant l'enona **102d** (#41-69, 274 mg, 22% de rendiment) en forma de sòlid groc pàl·lid, el dímer **108d** (#117-146, 612 mg, 48% de rendiment) en forma de sòlid groc pàl·lid, i el dímer **110d** (#155-193, 271 mg, 21% de rendiment) en forma de sòlid groc pàl·lid.

La mostra analítica de **102d** es va obtenir per cristal·lització de MeOH.

$R_f = 0,38$  (gel de sílice, 10 cm, Hexà/AcOEt 4:1).

Punt de fusió: 118-119 °C (MeOH) [descriu 113 °C].<sup>181</sup>

IR (KBr)  $\nu$ : 3136, 3105, 3047, 2910, 1684 (C=O st), 1622 i 1581 (C-C-ar st), 1476, 1466, 1418, 1327, 1298, 1270, 1192, 1152, 1100, 1081, 1024, 975, 925, 906, 880, 763, 740  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4,02 (m, 2 H, 3-H<sub>2</sub>), 6,54 (dd,  $J = 3,6$  Hz,  $J' = 1,8$  Hz, 1 H, 4-H 2-furil), 6,75 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1 H, 3-H 2-furil), 7,39 (ddm,  $J \approx J' \approx 7,5$  Hz, 1 H, 6-H), 7,44 (t,  $J = 2,1$  Hz, 1 H, 2=CH), 7,53 (dm,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 4-H), 7,59 (ddm,  $J \approx J' \approx 7,5$  Hz, 1 H, 5-H), solapat 7,61 (d,  $J \approx 1,8$  Hz, 1 H, 5-H 2-furil), 7,86 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 7-H).

<sup>13</sup>C-RMN (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 32,3 (CH<sub>2</sub>, C3), 112,6 (CH, C4 2-furil), 116,5 (CH, C3 2-furil), 120,0 (CH, 2=CH), 124,1 (CH, C7), 126,1 (CH, C4), 127,4 (CH, C6), 132,5 (C, C2), 134,4 (CH, C5), 138,4 (C, C7a), 145,3 (CH, C5 2-furil), 149,7 (C, C3a), 152,2 (C, C2 2-furil), 193,9 (C, C1).

La mostra analítica de **108d** es va obtenir per digestió en MeOH.

$R_f = 0,25$  (gel de sílice, 10 cm, Hexà/AcOEt 4:1).

Punt de fusió: 196-197 °C (MeOH).

IR (KBr)  $\nu$ : 3117, 3075, 3042, 2924, 2856, 1705 (C=O st), 1605 i 1590 (C-C-ar st), 1466, 1285, 1013, 766, 747  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3,03 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>A</sub>), 3,13 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>B</sub>), 3,71 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1 H, 3-H), 3,74 (dd,  $J = 11,0$  Hz,  $J' = 8,5$  Hz, 1 H, 8a-H), 3,90 (d,  $J = 11,0$  Hz, 1 H, 1-H), 4,43 (dd,  $J = 10,5$  Hz,  $J' = 8,5$  Hz, 1 H, 3a-H), 6,15 [ddd,  $J = 3,0$  Hz,  $J' = J'' = 1,0$  Hz, 1 H, 3-H 3-(2-furil)], 6,16 [dd,  $J = 3,5$  Hz,  $J' = 2,0$  Hz, 1 H, 4-H 1-(2-furil)], 6,19 [dd,  $J = 3,0$  Hz,  $J' = 2,0$  Hz, 1 H, 4-H 3-(2-furil)], 6,26 [ddd,  $J = 3,5$  Hz,

$J' = J'' = 1,0$  Hz, 1 H, 3-H 1-(2-furil)], 7,05 [dd,  $J = 2,0$  Hz,  $J' = 1,0$  Hz, 1 H, 5-H 1-(2-furil)], 7,17 [dd,  $J = 2,0$  Hz,  $J' = 1,0$  Hz, 1 H, 5-H 3-(2-furil)], 7,18 (ddd,  $J = 7,5$  Hz,  $J' = J'' = 1,0$  Hz, 1 H, 4'-H), parcialment solapat 7,258 (d ample,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 4-H), parcialment solapat 7,260 (dd ample,  $J = J' = 7,5$  Hz, 1 H, 6'-H), 7,42 (ddd,  $J = J' = 7,5$  Hz,  $J'' = 1,0$  Hz, 1 H, 5'-H), 7,44 (dd ample,  $J = J' = 7,5$  Hz, 1 H, 6-H), 7,55 (ddd,  $J = J' = 7,5$  Hz,  $J'' = 1,5$  Hz, 1 H, 5-H), 7,71 (d ample,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 7'-H), 7,78 (d ample,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 7-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 31,3 ( $\text{CH}_2$ , C3'), 46,3 (CH, C3a), 47,8 (CH, C1), 52,6 (CH, C3), 53,1 (CH, C8a), 68,2 (C, C2), 107,9 [CH, C3 3-(2-furil)], 108,1 [CH, C3 1-(2-furil)], 110,0 [CH, C4 1-(2-furil)], 110,1 [CH, C4 3-(2-furil)], 123,8 (CH, C7'), 124,5 (CH, C7), 125,5 (CH, C4), 125,9 (CH, C4'), 127,1 (CH, C6'), 128,5 (CH, C6), 134,6 (CH, C5'), 135,4 (CH, C5), 135,6 (C, C7a), 136,5 (C, C7'a), 141,9 [CH, C5 1-(2-furil)], 142,2 [CH, C5 3-(2-furil)], 151,7 [C, C2 3-(2-furil)], 151,8 [C, C2 1-(2-furil)], 152,7 (C, C3'a), 155,0 (C, C3b), 204,7 (C, C8), 205,9 (C, C1').

Anàlisi elemental:

Calculada per a  $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{O}_4$ : C 79,98% H 4,79%.

Trobada: C 79,93% H 4,78%.

La mostra analítica de **110d** es va obtenir per digestió en MeOH.

$R_f = 0,19$  (gel de sílice, 10 cm, Hexà/AcOEt 4:1).

Punt de fusió: 185-186 °C (MeOH).

IR (KBr) v: 3147, 3103, 3070, 3028, 2939, 1704 (C=O st), 1606 i 1588 (C-C-ar st), 1505, 1464, 1286, 1150, 1014, 734  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,94 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>B</sub>), 3,06 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>A</sub>), 3,66 (dd,  $J = 9,0$  Hz,  $J' = 5,0$  Hz, 1 H, 8a-H), 4,15 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1 H, 3-H), 4,22 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1 H, 1-H), 4,52 (dd,  $J = J' = 9,0$  Hz, 1 H, 3a-H), 5,63 [dd,  $J = 3,0$  Hz,

$J' = 1,0$  Hz, 1 H, 3-H 3-(2-furil)], 6,01 [dd,  $J = 3,0$  Hz,  $J' = 2,0$  Hz, 1 H, 4-H 3-(2-furil)], 6,25 [ddd,  $J = 3,0$  Hz,  $J' = J'' = 1,0$  Hz, 1 H, 3-H 1-(2-furil)], 6,31 [dd,  $J = 3,0$  Hz,  $J' = 2,0$  Hz, 1 H, 4-H 1-(2-furil)], 6,75-6,80 (m, 1 H, 4-H), 7,04 [dd,  $J = 2,0$  Hz,  $J' = 1,0$  Hz, 1 H, 5-H 3-(2-furil)], 7,261 (ddm,  $J = J' = 7,5$  Hz, 1 H, 6'-H), 7,262 (dm,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 4'-H), 7,33 [dd,  $J = 2,0$  Hz,  $J' = 1,0$  Hz, 1 H, 5-H 1-(2-furil)], 7,34-7,38 (senyal complex, 2 H, 5-H i 6-H), 7,47 (ddd,  $J = J' = 7,5$  Hz,  $J'' = 1,0$  Hz, 1 H, 5'-H), 7,57 (dm,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 7'-H), 7,81-7,85 (m, 1 H, 7-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 37,1 ( $\text{CH}_2$ , C3'), 45,4 (CH, C1), 47,6 (CH, C3a), 51,2 (CH, C3), 56,2 (CH, C8a), 65,7 (C, C2), 107,8 [CH, C3 1-(2-furil)], 109,3 [CH, C3 3-(2-furil)], 109,7 [CH, C4 3-(2-furil)], 110,3 [CH, C4 1-(2-furil)], 123,4 (CH, C7), 124,2 (CH, C7'), 125,9 (CH, C4'), 126,8 (CH, C4), 127,4 (CH, C6'), 127,7 (CH, C6), 133,6 (CH, C5), 134,6 (CH, C5'), 136,1 (C, C7'a), 138,4 (C, C7a), 141,6 [CH, C5 3-(2-furil)], 141,9 [CH, C5 1-(2-furil)], 150,9 [C, C2 3-(2-furil)], 151,4 (C, C3'a), 153,0 (C, C3b), 154,9 [C, C2 1-(2-furil)], 205,0 (C, C1'), 205,6 (C, C8).

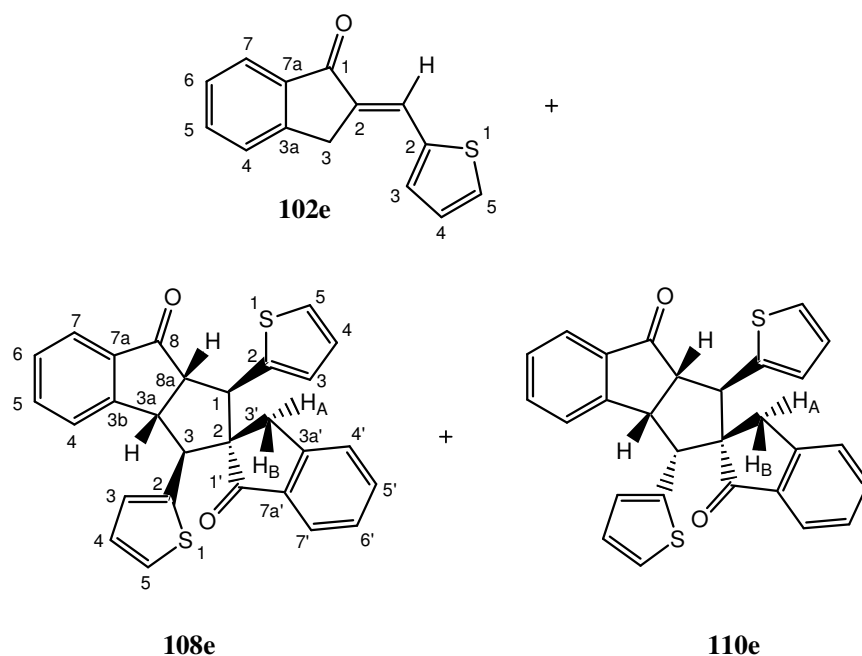
Anàlisi elemental:

Calculada per a  $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{O}_4$ : C 79,98% H 4,79%.

Trobada: C 79,86% H 4,82%.

**Reacció d'indan-1-ona, **106**, amb 2-tiofencarbaldehid, **99e**.**

**Mètode A: Obtenció d'(*E*)-2-[(2-tienil)metilen]indan-1-ona, **102e**, (*1RS,2RS,3SR,3aRS,8aSR*)-3a,8a-dihidro-1,3-di(2-tienil)espiro{ciclopenta[*a*]indè-2,2'(1*H,3'H*)-inden}-1',8(3*H*)-diona, **108e**, i (*1RS,2RS,3RS,3aRS,8aSR*)-3a,8a-dihidro-1,3-di(2-tienil)espiro{ciclopenta[*a*]indè-2,2'(1*H,3'H*)-inden}-1',8(3*H*)-diona, **110e**.**



Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de **106** (800 mg, 6,06 mmol), **99e** (0,67 mL, 804 mg, 7,18 mmol) i EtONa (95% de puresa, 374 mg, 5,22 mmol) en THF (10 mL). Seguint el Mètode A, es va obtenir un oli groc (1,48 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70  $\mu\text{m}$ , 74 g, 3,5 cm  $\varnothing$ ; #1-3, 150 mL, Hexà; #4-41, 1800 mL, Hexà/AcOEt 95:5; #42-53, 600 mL, Hexà/AcOEt 90:10; #54-133, 3800 mL, Hexà/AcOEt 80:20; #134-152, 800 mL, Hexà/AcOEt 70:30; #153-163, 400 mL, Hexà/AcOEt 60:40), proporcionant l'enona **102e** (#25-35, 80 mg, 6% de rendiment) en forma de sòlid groc, el dímer **108e** (#69-160, 743 mg) en forma de sòlid groc (54% de rendiment de producte aïllat), i una mescla dels dímers **108e** / **110e** (#55-68, 321 mg) en forma de sòlid groc. La barreja de dímers es va tornar a sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70  $\mu\text{m}$ , 32 g, 2,5 cm  $\varnothing$ ; #1-53, 1800 mL, Hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50:50), proporcionant el dímer **108e** (#9-16, 37 mg, 3% de rendiment, 57% de rendiment total aïllat), una mescla dels dímers **108e** / **110e** 68:32 (<sup>1</sup>H-RMN) (#17-36,

263 mg) en forma de sòlid groc (70% de rendiment total de **108e**), i el dímer **110e** (#37-49, 31 mg, 2% de rendiment de producte aïllat, 8% de rendiment total) en forma de sòlid groc.

La mostra analítica de **102e** es va obtenir per digestió en MeOH.

$R_f = 0,65$  (gel de sílice, 10 cm,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

Punt de fusió: 154,5-155,5 °C (MeOH) [descriu 152-153 °C].<sup>181</sup>

IR (KBr)  $\nu$ : 3061, 3037, 2907, 2883, 1692 (C=O st), 1618 i 1580 (C-C-ar st), 1464, 1410, 1329, 1297, 1268, 1233, 1214, 1200, 1155, 1108, 1095, 1052, 942, 920, 858, 835, 735, 708, 682  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,91 (d ample,  $J = 1,2$  Hz, 2 H, 3- $\text{H}_2$ ), 7,16 (dd,  $J = 5,1$  Hz,  $J' = 3,6$  Hz, 1 H, 4-H 2-tienil), parcialment solapat 7,41 (ddm,  $J \approx J' \approx 7,5$  Hz, 1 H, 6-H), solapat 7,42 (dm,  $J \approx 3,6$  Hz, 1 H, 3-H 2-tienil), 7,55 (dm,  $J \approx 7,5$  Hz, 1 H, 4-H), parcialment solapat 7,57 (dm,  $J \approx 5,1$  Hz, 1 H, 5-H 2-tienil), parcialment solapat 7,60 (ddd,  $J = J' = 7,5$  Hz,  $J'' = 1,2$  Hz, 5-H), 7,86-7,90 (senyal complex, 2 H, 2=CH i 7-H).

<sup>13</sup>C-RMN (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 32,3 ( $\text{CH}_2$ , C3), 124,2 (CH, C7), 126,2 (CH) i 126,4 (CH) (2=CH i C4), 127,6 (CH, C6), 128,1 (CH, C5 2-tienil), 130,5 (CH, C4 2-tienil), 132,7 (C, C2), 133,0 (CH, C3 2-tienil), 134,5 (CH, C5), 138,5 (C, C7a), 139,8 (C, C2 2-tienil), 149,0 (C, C3a), 193,7 (C, C1).

La mostra analítica de **108e** es va obtenir per digestió en MeOH.

$R_f = 0,61$  (gel de sílice, 10 cm,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

Punt de fusió: 254-255 °C (MeOH).

IR (KBr)  $\nu$ : 3109, 3069, 3034, 2919, 2883, 1702 (C=O st), 1602 i 1586 (C-C-ar st), 1465, 1431, 1327, 1283, 1238, 1211, 1183, 764, 742, 712, 702, 671  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,15 (d,  $J = 17,0$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>A</sub>), 3,23 (d,  $J = 17,0$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>B</sub>), 3,75 (dd,  $J = 10,5$  Hz,  $J' = 8,5$  Hz, 1 H, 8a-H), 4,00 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1 H, 3-H), 4,20 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1 H, 1-H), 4,39 (dd,  $J = 10,5$  Hz,  $J' = 8,5$  Hz, 1 H, 3a-H), 6,80 [dd,  $J = 5,0$  Hz,  $J' = 3,5$  Hz, 1 H, 4-H 1-(2-tienil)], 6,82 [dd,  $J = 5,0$  Hz,  $J' = 3,5$  Hz, 1 H, 4-H 3-(2-tienil)], 6,85 [d ample,  $J = 3,5$  Hz, 1 H, 3-H 3-(2-tienil)], 6,91 [ddd,  $J = 3,5$  Hz,  $J' = J'' = 1,0$  Hz, 1 H, 3-H 1-(2-tienil)], 7,02 [dd,  $J = 5,0$  Hz,  $J' = 1,0$  Hz, 1 H, 5-H 1-(2-tienil)], 7,08 [dd,  $J = 5,0$  Hz,  $J' = 1,0$  Hz, 1 H, 5-H 3-(2-tienil)], 7,14 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 4'-H), 7,22 (dd,  $J = J' = 7,5$  Hz, 1 H, 6'-H), 7,25 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 4-H), 7,38 (ddd,  $J = J' = 7,5$  Hz,  $J'' = 1,0$  Hz, 1 H, 5'-H), 7,43 (dd,  $J = J' = 7,5$  Hz, 1 H, 6-H), 7,51 (ddd,  $J = J' = 7,5$  Hz,  $J'' = 1,0$  Hz, 1 H, 5-H), 7,66 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 7'-H), 7,79 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 7-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 30,6 ( $\text{CH}_2$ , C3'), 49,3 (CH, C3a), 49,4 (CH, C1), 54,5 (CH, C3), 55,4 (CH, C8a), 70,0 (C, C2), 123,6 (CH, C7'), 124,1 [CH, C5 1-(2-tienil)], 124,3 [CH, C5 3-(2-tienil)], 124,5 (CH, C7), 125,3 (CH, C4), 125,97 [CH, C3 1-(2-tienil)], 126,00 (CH, C4'), 126,1 [CH, C3 3-(2-tienil)], 126,7 [CH, C4 1-(2-tienil)], 126,9 [CH, C4 3-(2-tienil)], 127,2 (CH, C6'), 128,6 (CH, C6), 134,9 (CH, C5'), 135,4 (CH, C5), 135,6 (C, C7a), 137,2 (C, C7'a), 140,0 [C, C2 3-(2-tienil)], 140,3 [C, C2 1-(2-tienil)], 153,4 (C, C3'a), 154,6 (C, C3b), 204,3 (C, C8), 206,6 (C, C1').

Anàlisi elemental:

Calculada per a  $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{S}_2 \cdot 1/3 \text{H}_2\text{O}$ : C 73,34% H 4,54% S 13,99%.

Trobada: C 73,14% H 4,37% S 14,39%.

La mostra analítica de **110e** es va obtenir per rentat amb *n*-pentà en calent.

$R_f = 0,45$  (gel de sílice, 10 cm,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

Punt de fusió: 167,5-168,5 °C (*n*-pentà).

IR (KBr)  $\nu$ : 3067, 3037, 2926, 2913, 1712 i 1703 (C=O st), 1604 (C-C-ar st), 1465, 1302, 1286, 1258, 761, 734, 713  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,89 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>B</sub>), 3,08 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>A</sub>), 3,67 (dd,  $J = 8,0$  Hz,  $J' = 4,0$  Hz, 1 H, 8a-H), 4,31 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1 H, 1-H), 4,42 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1 H, 3-H), 4,53 (dd,  $J = 10,0$  Hz,  $J' = 8,0$  Hz, 1 H, 3a-H), 6,27 [d ample,  $J = 3,5$  Hz, 1 H, 3-H 3-(2-tienil)], 6,67-6,69 [senyal complex, 2 H, 4-H i 4-H 3-(2-tienil)], 6,96-6,98 [senyal complex, 2 H, 3-H 1-(2-tienil) i 5-H 3-(2-tienil)], 7,00 [dd,  $J = 5,0$  Hz,  $J' = 3,5$  Hz, 1 H, 4-H 1-(2-tienil)], 7,21 (dm,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 4'-H), 7,21-7,25 [senyal complex, 2 H, 6'-H i 5-H 1-(2-tienil)], 7,34 (ddd,  $J = J' = 7,5$  Hz,  $J'' = 1,5$  Hz, 1 H, 5-H), 7,41 (dd ample,  $J = J' = 7,5$  Hz, 1 H, 6-H), 7,44 (ddd,  $J = J' = 7,5$  Hz,  $J'' = 1,5$  Hz, 1 H, 5'-H), 7,53 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 7'-H), 7,90 (d ample,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 7-H).

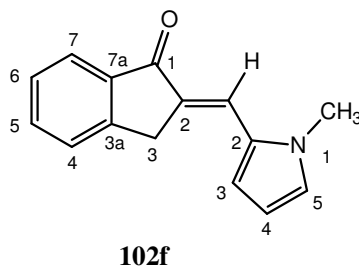
$^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 36,8 ( $\text{CH}_2$ , C3'), 47,2 (CH, C1), 48,3 (CH, C3a), 52,1 (CH, C3), 59,8 (CH, C8a), 66,7 (C, C2), 123,5 (CH, C7), 124,3 [2 CH, C5 1-(2-tienil) i C5 3-(2-tienil)], 124,4 (CH, C7'), 125,9 (CH, C4'), 126,3 [CH, C3 1-(2-tienil)], 126,6 [CH, C4 3-(2-tienil)], 127,0 [CH, C4 1-(2-tienil)], 127,4 (CH, C6'), 127,9 (CH, C4), 128,1 (CH, C6), 128,3 [CH, C3 3-(2-tienil)], 133,3 (CH, C5), 134,7 (CH, C5'), 136,2 (C, C7'a), 137,7 [C, C2 3-(2-tienil)], 138,8 (C, C7'a), 145,1 [C, C2 1-(2-tienil)], 151,9 (C, C3'a), 152,8 (C, C3b), 205,0 (C, C8), 206,3 (C, C1').

Anàlisi elemental:

Calculada per a  $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{S}_2 \cdot 1,2\text{H}_2\text{O}$ : C 70,92% H 4,76% S 13,52%.

Trobada: C 71,19% H 4,53% S 13,11%.



**Reacció d'indan-1-ona, **106**, amb *N*-metil-2-pirrolecarbaldehid, **99f**.****Mètode A: Obtenció d'(*E*)-2-[(*N*-metil-2-pirrolil)metil]indan-1-ona, **102f**.**

Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de **106** (800 mg, 6,06 mmol), **99f** (0,77 mL, 782 mg, 7,17 mmol) i EtONa (95% de puresa, 374 mg, 5,22 mmol) en THF (10 mL). Després d'agitar la mescla de reacció durant 16 h, sobre la suspensió resultant es va afegir Et<sub>2</sub>O (10 mL). La suspensió es va refredar en un bany de gel i el precipitat es va recollir per filtració al buit, i es va extreure amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). L'evaporació dels extractes orgànics a pressió reduïda va proporcionar l'enona **102f** (1,19 g, 88% de rendiment) en forma de sòlid groc. La mostra analítica de **102f** es va obtenir per digestió en MeOH.

$R_f = 0,21$  (gel de sílice, 10 cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

Punt de fusió: 201-202 °C (MeOH).

IR (KBr)  $\nu$ : 3105, 2983, 2936, 2886, 2808, 1691 (C=O st), 1618, 1582 i 1526 (C-C-ar st), 1487, 1463, 1411, 1322, 1260, 1088, 1061, 959, 739, 728 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3,81 (s, 3 H, N-CH<sub>3</sub>), 3,85 (d,  $J = 2,0$  Hz, 2 H, 3-H<sub>2</sub>), 6,32 (ddd,  $J = 4,0$  Hz,  $J' = 2,5$  Hz,  $J'' = 0,5$  Hz, 1 H, 4-H 2-pirrolil), 6,75 (dd,  $J = 4,0$  Hz,  $J' = 1,5$  Hz, 1 H, 3-H 2-pirrolil), 6,87 (dd,  $J = 2,5$  Hz,  $J' = 1,5$  Hz, 1 H, 5-H 2-pirrolil), 7,41 (ddm,  $J = J' = 7,5$  Hz, 1 H, 6-H), 7,54 (dm,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 4-H), 7,58 (ddd,  $J = J' = 7,5$  Hz,  $J'' = 1,0$  Hz, 1 H, 5-H), 7,65 (t,  $J = 2,0$  Hz, 1 H, 2=CH), 7,88 (dm,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 7-H).

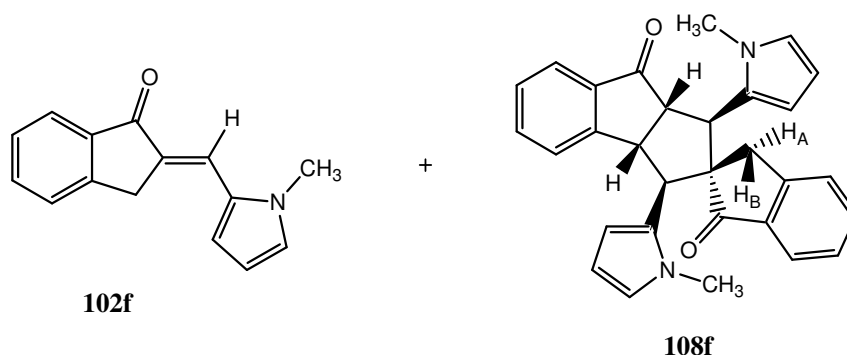
$^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 32,7 ( $\text{CH}_2$ , C3), 34,4 ( $\text{CH}_3$ , N- $\text{CH}_3$ ), 110,0 ( $\text{CH}$ , C4 2-pirrolil), 114,9 ( $\text{CH}$ , C3 2-pirrolil), 120,8 ( $\text{CH}$ , 2= $\text{CH}$ ), 123,9 ( $\text{CH}$ , C7), 126,0 ( $\text{CH}$ , C4), 127,3 ( $\text{CH}$ , C5 2-pirrolil), 127,4 ( $\text{CH}$ , C6), 129,78 (C) i 129,81 (C) (C2 i C2 2-pirrolil), 133,9 ( $\text{CH}$ , C5), 138,9 (C, C7a), 148,9 (C, C3a), 193,8 (C, C1).

Anàlisi elemental:

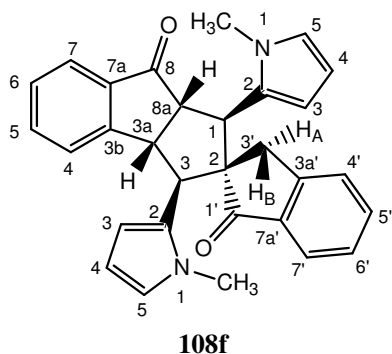
Calculada per a  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}$ : C 80,69% H 5,87% N 6,27%.

Trobada: C 80,33% H 5,86% N 6,18%.

**Mètode B: Obtenció d'enona 102f i (1RS,2RS,3SR,3aSR,8aSR)-1,3-bis(N-metil-2-pirrolil)-3a,8a-dihidroespiro{ciclopenta[a]indè-2,2'(1H,3'H)-inden}-1',8(3H)-diona, 108f.**



Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de **106** (800 mg, 6,06 mmol), **99f** (0,77 mL, 782 mg, 7,17 mmol) i EtONa (95% de puresa, 374 mg, 5,22 mmol) en THF (10 mL). Després de refredar la suspensió resultant a temperatura ambient, es va filtrar al buit, i el sòlid obtingut es va extreure amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL). L'evaporació dels extractes orgànics a pressió reduïda va proporcionar l'enona **102f** (911 mg, 67% de rendiment de producte aïllat) en forma de sòlid groc. L'evaporació del filtrat inicial a pressió reduïda va donar un sòlid marró (590 mg), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70  $\mu\text{m}$ , 29 g, 2,5 cm  $\varnothing$ ; #1-3, 200 mL, Hexà; #4-16, 700 mL, Hexà/AcOEt 95:5; #17-20, 200 mL, Hexà/AcOEt 90:10; #21-39, 900 mL, Hexà/AcOEt 85:15), proporcionant una mescla de **102f** / **108f** 31:69 ( $^1\text{H}$ -RMN) (#22-30, 451 mg) [78% de rendiment total de **102f**, 23% de rendiment total del dímer **108f**].

**Mètode C: Obtenció del dímer 108f.**

Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla d'enona **102f** (800 mg, 3,59 mmol) i EtONa (95% de puresa, 223 mg, 3,12 mmol) en THF (6 mL). Després de refredar la suspensió resultant a temperatura ambient, es va afegir Et<sub>2</sub>O (10 mL), i el precipitat es va recollir per filtració al buit, i es va extreure amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). L'evaporació dels extractes orgànics a pressió reduïda va proporcionar el dímer **108f** (448 mg, 56% de rendiment) en forma de sòlid groc pàl·lid. La mostra analítica de **108f** es va obtenir per digestió en MeOH.

$R_f = 0,58$  (gel de sílice, 10 cm, Hexà/AcOEt 1:1).

Punt de fusió: 218-219 °C (MeOH).

IR (KBr)  $\nu$ : 3101, 3087, 3069, 3037, 3015, 2984, 2930, 2824, 1695 (C=O st), 1604, 1587 i 1534 (C-C-ar st), 1488, 1466, 1418, 1337, 1324, 1299, 1283, 1259, 1243, 1213, 1187, 1153, 1118, 1090, 1062, 1040, 1014, 950, 919, 763, 754, 743, 707, 681, 669, 642 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3,25 [s, 3 H, N-CH<sub>3</sub> 3-(2-pirrolil)], 3,37 [s, 3 H, N-CH<sub>3</sub> 1-(2-pirrolil)], 3,41 (d,  $J = 17,0$  Hz, 1 H) i 3,44 (d,  $J = 17,0$  Hz, 1 H) (3'-H<sub>A</sub> i 3'-H<sub>B</sub>), 3,59 (dd,  $J = 10,5$  Hz,  $J' = 8,5$  Hz, 1 H, 8a-H), 3,67 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1 H, 3-H), 4,02 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1 H, 1-H), 4,27 (dd,  $J = 10,5$  Hz,  $J' = 8,5$  Hz, 1 H, 3a-H), 5,97 [dd,  $J = 3,5$  Hz,  $J' = 3,0$  Hz, 1 H, 4-H 1-(2-pirrolil)], 6,03 [dd,  $J = 3,5$  Hz,  $J' = 3,0$  Hz, 1 H, 4-H 3-(2-pirrolil)], 6,21 [dd,  $J = 3,5$  Hz,  $J' = 1,5$  Hz, 1 H, 3-H 1-(2-pirrolil)], 6,26 [dd,  $J = 3,0$  Hz,  $J' = 1,5$  Hz, 1 H, 5-H 1-(2-pirrolil)], 6,31 [dd,  $J = 3,0$  Hz,  $J' = 2,0$  Hz, 1 H, 5-H 3-(2-pirrolil)], 6,36 [dd,  $J = 3,5$  Hz,  $J' = 2,0$  Hz, 1 H, 3-H 3-(2-pirrolil)], 7,07 (d ample,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 4-H), 7,15

(dd,  $J = J' = 7,5$  Hz, 1 H, 6'-H), 7,20 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 4'-H), 7,37 (ddd,  $J = J' = 7,5$  Hz,  $J'' = 1,0$  Hz, 1 H, 5'-H), 7,40 (ddd,  $J = J' = 7,5$  Hz,  $J'' = 1,0$  Hz, 1 H, 6-H), 7,46 (ddd,  $J = J' = 7,5$  Hz,  $J'' = 1,0$  Hz, 1 H, 5-H), 7,51 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 7'-H), 7,77 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 7-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 30,6 ( $\text{CH}_2$ , C3'), 33,8 [ $\text{CH}_3$ , N- $\text{CH}_3$  3-(2-pirrolil)], 33,9 [ $\text{CH}_3$ , N- $\text{CH}_3$  1-(2-pirrolil)], 45,7 (CH, C1), 49,6 (CH, C3a), 51,1 (CH, C3), 56,6 (CH, C8a), 69,0 (C, C2), 106,7 [CH, C4 1-(2-pirrolil)], 106,8 [CH, C4 3-(2-pirrolil)], 108,4 [CH, C3 1-(2-pirrolil)], 108,8 [CH, C3 3-(2-pirrolil)], 122,5 [CH, C5 1-(2-pirrolil)], 122,7 [CH, C5 3-(2-pirrolil)], 122,8 (CH, C7'), 124,4 (CH, C7), 125,0 (CH, C4), 126,1 (CH, C4'), 126,8 (CH, C6'), 128,3 (CH, C6), 128,9 [C, C2 3-(2-pirrolil)], 129,5 [C, C2 1-(2-pirrolil)], 135,0 (CH, C5'), 135,1 (CH, C5), 135,5 (C, C7a), 135,8 (C, C7'a), 154,2 (C, C3'a), 155,4 (C, C3b), 205,7 (C, C8), 208,2 (C, C1').

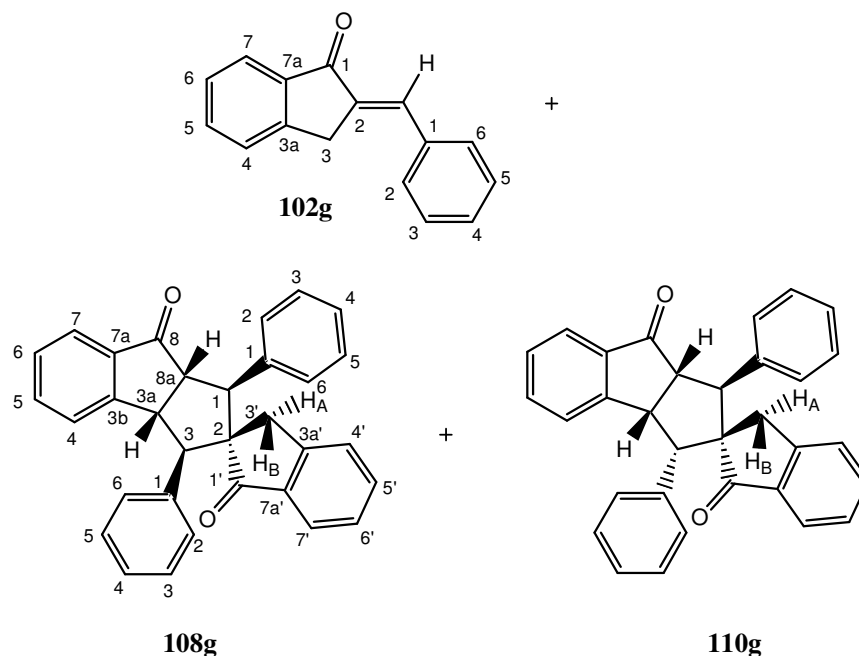
Anàlisi elemental:

Calculada per a  $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ : C 80,69% H 5,87% N 6,27%.

Trobada: C 80,22% H 5,89% N 6,09%.

**Reacció d'indan-1-ona, 106, amb benzaldehid, 99g.**

**Mètode A: Obtenció d'(*E*)-2-(fenilmetil)indan-1-ona, 102g, (1*RS*,2*SR*,3*SR*,3*aRS*,8*aRS*)-1,3-difenil-3*a*,8*a*-dihidroespiro{ciclopenta[*a*]indè-2,2'(*1H*,3'*H*)-inden}-1',8(*3H*)-diona, 108g, i (1*RS*,2*SR*,3*RS*,3*aRS*,8*aRS*)-1,3-difenil-3*a*,8*a*-dihidroespiro{ciclopenta[*a*]indè-2,2'(*1H*,3'*H*)-inden}-1',8(*3H*)-diona, 110g.**



Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de **106** (800 mg, 6,06 mmol), **99g** (0,75 mL, 783 mg, 7,39 mmol) i EtONa (95% de puresa, 374 mg, 5,22 mmol) en THF (10 mL). Després de tractar en les condicions descrites per al Mètode A, es va obtenir un oli marró (1,47 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70  $\mu\text{m}$ , 147 g, 5 cm  $\varnothing$ ; #1-3, 400 mL, Hexà; #4-7, 400 mL, Hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 90:10; #8-40, 2000 mL, Hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 80:20; #41-97, 3200 mL, Hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 70:30; #98-119, 1200 mL, Hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 60:40; #120-230, 5600 mL, Hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50:50; #231-237, 400 mL, Hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 30:70; #238-252, 800 mL, Hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10:90), proporcionant l'enona **102g** (#146-178, 564 mg, 42% de rendiment) en forma de sòlid groc, el dímer **108g** (#184-215, 423 mg, 32% de rendiment) en forma de sòlid beige, i el dímer **110g** (#216-252, 119 mg, 9% de rendiment) en forma de sòlid beige.

La mostra analítica de **102g** es va obtenir per digestió en MeOH.

$R_f = 0,73$  (gel de sílice, 10 cm,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

Punt de fusió: 114-115 °C (MeOH) [descrit 109-110 °C (MeOH)].<sup>174</sup>

IR (KBr)  $\nu$ : 3047, 3021, 2913, 1693 (C=O st), 1623, 1605 i 1582 (C-C-ar st), 1493, 1464, 1448, 1421, 1323, 1294, 1266, 1208, 1185, 1151, 1113, 1091, 1073, 1030, 958, 948, 932, 761, 738, 690, 673  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,03 (d,  $J = 1,8$  Hz, 2 H, 3- $\text{H}_2$ ), 7,36-7,49 [senyal complex, 4 H, 6-H, 3(5)-H fenil i 4-H fenil], 7,54 (dm,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 4-H), 7,61 (ddd,  $J = J' = 7,5$  Hz,  $J'' = 1,2$  Hz, 1 H, 5-H), 7,65-7,69 [senyal complex, 3 H, 2=CH i 2(6)-H fenil], 7,91 (dm,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 7-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 32,4 ( $\text{CH}_2$ , C3), 124,3 (CH, C7), 126,1 (CH, C4), 127,6 (CH, C6), 128,9 [2 CH, C3(5) fenil], 129,6 (CH, C4 fenil), 130,6 [2 CH, C2(6) fenil], 133,8 (CH) i 134,5 (CH) (C5 i 2=CH), 134,6 (C) i 135,3 (C) (C2 i C1 fenil), 137,9 (C, C7a), 149,6 (C, C3a), 194,2 (C, C1).

La mostra analítica de **108g** es va obtenir per digestió en MeOH.

$R_f = 0,64$  (gel de sílice, 10 cm,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

Punt de fusió: 236-237 °C (MeOH) [descrit 225-226 °C (EtOH)].<sup>179</sup>

IR (KBr)  $\nu$ : 3071, 2953, 2906, 2833, 2818, 1693 i 1644 (C=O st), 1607 i 1592 (C-C-ar st), 1506, 1462, 1426, 1394, 1364, 1310, 1253, 1224, 1200, 1126, 1092, 1037, 1008, 969, 914, 890, 853, 830, 802, 762, 728  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,00 (d,  $J = 17,0$  Hz, 1 H, 3'- $\text{H}_A$ ), 3,07 (d,  $J = 17,0$  Hz, 1 H, 3'- $\text{H}_B$ ), 3,85 (d,  $J \approx 10,5$  Hz, 1 H, 3-H), 3,94 (dd,  $J = 10,5$  Hz,  $J' = 8,5$  Hz, 1 H, 8a-H), 4,11 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1 H, 1-H), 4,58 (dd,  $J = 10,5$  Hz,  $J' = 8,5$  Hz, 1 H, 3a-H), 6,95 (dm,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 4'-H), 7,07 (tt,  $J = 7,5$  Hz,  $J' \approx 1,5$  Hz, 1 H, 4-H 1-fenil), solapat 7,08 (d

ample,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 4-H), 7,09-7,14 [senyal complex, 3 H, 4-H 3-fenil i 3(5)-H 1-fenil], 7,16 (ddm,  $J = J' = 7,5$  Hz, 1 H, 6'-H), parcialment solapat 7,18 [t ample,  $J = 7,5$  Hz, 2 H, 3(5)-H 3-fenil], 7,23 (ddd,  $J = J' = 7,5$  Hz,  $J'' = 1,5$  Hz, 1 H, 5'-H), parcialment solapat 7,25 [d ample,  $J \approx 7,0$  Hz, 2 H, 2(6)-H 1-fenil], 7,30 [d ample,  $J \approx 7,5$  Hz, 2 H, 2(6)-H 3-fenil], 7,40 (dd ample,  $J = J' = 7,5$  Hz, 1 H, 6-H), 7,45 (ddd,  $J = J' = 7,5$  Hz,  $J'' = 1,5$  Hz, 1 H, 5-H), 7,55 (d ample,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 7'-H), 7,77 (d ample,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 7-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 29,6 ( $\text{CH}_2$ , C3'), 46,0 (CH, C3a), 53,0 (CH, C8a), 54,1 (CH, C1), 59,2 (CH, C3), 70,2 (C, C2), 123,3 (CH, C7'), 124,5 (CH, C7), 125,2 (CH, C4), 125,7 (CH, C4'), 126,9 (CH, C4 1-fenil), 127,0 (CH, C4 3-fenil), 127,3 (CH, C6'), 128,1 [4 CH, C2(6) 1-fenil, i C3(5) 1-fenil], 128,2 (CH, C6), 128,3 [2 CH, C3(5) 3-fenil], 128,4 [2 CH, C2(6) 3-fenil], 134,6 (CH, C5'), 135,1 (CH, C5), 135,7 (C), 136,5 (C), 136,6 (C) i 137,2 (C) (C7a, C7'a, C1 1-fenil i C1 3-fenil), 152,8 (C, C3'a), 155,7 (C, C3b), 205,6 (C, C8), 207,6 (C, C1').

La mostra analítica de **110g** es va obtenir per rentat amb  $\text{Et}_2\text{O}$  en calent.

$R_f = 0,49$  (gel de sílice, 10 cm,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

Punt de fusió: 163-164 °C ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) [descriu 248-250 °C ( $\text{EtOH}$ )].<sup>179</sup>

IR (KBr)  $\nu$ : 3062, 3027, 2908, 1722 i 1704 (C=O st), 1602 (C-C-ar st), 1495, 1464, 1454, 1433, 1358, 1332, 1290, 1253, 1214, 1184, 1154, 1118, 1095, 1075, 1019, 996, 952, 926, 891, 786, 761, 750, 732, 701, 659  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,61 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>B</sub>), 2,85 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1 H, 3'-H<sub>A</sub>), 3,72 (dd,  $J \approx 7,5$  Hz,  $J' = 3,0$  Hz, 1 H, 8a-H), 3,99 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1 H, 1-H), 4,02 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1 H, 3-H), 4,51 (dd,  $J = 10,5$  Hz,  $J' = 7,5$  Hz, 1 H, 3a-H), 6,51 (dd,  $J = 7,5$  Hz,  $J' = 0,5$  Hz, 1 H, 4'-H), 6,94-7,43 (senyal complex, 15 H, 4-H, 5-H, 6-H, 5'-H, 6'-H i Ar-H fenil), 7,47 (d ample,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 7'-H), 7,95 (d ample,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 7-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 36,7 ( $\text{CH}_2$ , C3'), 48,8 ( $\text{CH}$ , C3a), 52,6 ( $\text{CH}$ , C1), 57,9 ( $\text{CH}$ , C3), 59,3 ( $\text{CH}$ , C8a), 66,1 (C, C2), 123,4 ( $\text{CH}$ ) i 124,1 ( $\text{CH}$ ) (C7 i C7'), 125,6 ( $\text{CH}$ ), 127,05 ( $\text{CH}$ ), 127,13 ( $\text{CH}$ ), 127,2 ( $\text{CH}$ ), 127,8 ( $\text{CH}$ ) i 128,5 ( $\text{CH}$ ) (C4 1-fenil, C4 3-fenil, C4, C4', C6 i C6'), 127,5 ( $\text{CH}$  ample), 128,6 (2  $\text{CH}$ ) i 128,8 (2  $\text{CH}$ ) [C2(6) 1-fenil, C3(5) 1-fenil i C3(5) 3-fenil], 131,1 ( $\text{CH}$  ample, C2(6) 3-fenil), 132,8 ( $\text{CH}$ ) i 134,5 ( $\text{CH}$ ) (C5 i C5'), 135,5 (C), 136,3 (C) i 139,2 (C) (C7a, C7'a i C1 3-fenil), 142,7 (C, C1 1-fenil), 151,8 (C, C3'a), 153,3 (C, C3b), 206,3 (C, C8), 208,2 (C, C1').

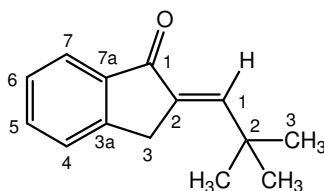
### **Mètode B: Obtenció dels dímers 108g i 110g.**

Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de **106** (800 mg, 6,06 mmol), **99g** (0,75 mL, 783 mg, 7,39 mmol) i EtONa (95% de puresa, 374 mg, 5,22 mmol) en THF (10 mL). Seguint el Mètode **B**, es va obtenir un oli marró (1,46 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70  $\mu\text{m}$ , 146 g, 5 cm  $\varnothing$ ; #1-4, 250 mL, hexà; #5-14, 500 mL, hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  90:10; #15-17, 200 mL, hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  80:20; #18-27, 600 mL, hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  70:30; #28-37, 600 mL, hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  60:40; #38-68, 1350 mL, hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  50:50; #69-73, 200 mL, hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  30:70; #74-114, 1150 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; #115-136, 750 mL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5), proporcionant el dímer **108g** (#108-123, 145 mg, 11% de rendiment de producte aïllat) en forma de sòlid beige, i una mescla dels dímers **108g / 110g** 77:23 ( $^1\text{H}$ -RMN) (#124-134, 1,18 g) en forma de sòlid beige (79% de rendiment total de **108g**, 20% de rendiment total de **110g**).



**Reacció d'indan-1-ona, **106**, amb pivalaldehyd, **99h**, i intent de dimerització de l'enona **102h**.**

**Mètode A: Obtenció d'(E)-2-(2,2-dimetilpropeniliden)indan-1-ona, **102h**.**



**102h**

Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de **106** (800 mg, 6,06 mmol), **99h** (0,78 mL, 619 mg, 7,20 mmol) i EtONa (95% de puresa, 374 mg, 5,22 mmol) en THF (10 mL). Seguint el Mètode A, es va obtenir un sòlid marró (1,07 g) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35-70  $\mu\text{m}$ , 85 g, 3,5 cm  $\varnothing$ ; #1-4, 200 mL, Hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  90:10; #5-10, 300 mL, Hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  80:20; #11-20, 600 mL, Hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  70:30; #21-25, 300 mL, Hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  65:35; #26-27, 100 mL, Hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  60:40; #28-89, 2000 mL, Hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  50:50; #90-120, 1000 mL, Hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  40:60), proporcionant l'enona **102h** (#42-81, 822 mg, 68% de rendiment) en forma de sòlid blanc, i indanona de partida recuperada **106** (#111-120, 134 mg). La mostra analítica de **102h** es va obtenir per cristal·lització de MeOH.

$R_f = 0,71$  (gel de sílice, 10 cm, Hexà/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

Punt de fusió: 88-89  $^\circ\text{C}$  (MeOH) [descrit 101-102  $^\circ\text{C}$  (èter de petroli)].<sup>182</sup>

IR (KBr)  $\nu$ : 2952, 2908, 2867, 1695 (C=O st), 1639, 1617 i 1606 (C-C-ar st), 1465, 1423, 1361, 1325, 1291, 1271, 1198, 1150, 1100, 1088, 913, 881, 744  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,24 [d,  $J = 0,6$  Hz, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 3,83 (s ample, 2 H, 3- $\text{H}_2$ ), 6,89 (t,  $J = 2,1$  Hz, 1 H, 2=CH), 7,38 (ddm,  $J = J' = 7,5$  Hz, 1 H, 6-H), 7,48 (dm,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 4-H), 7,57 (ddm,  $J = J' = 7,5$  Hz, 1 H, 5-H), 7,85 (dm,  $J = 7,5$  Hz, 1 H, 7-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75,4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 29,7 [ $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 30,7 ( $\text{CH}_2$ , C3), 34,1 [ $\text{C}$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 124,3 (CH, C7), 126,0 (CH, C4), 127,3 (CH, C6), 132,3 (C, C2), 134,3 (CH, C5), 137,8 (C, C7a), 147,6 (CH, 2=CH), 149,8 (C, C3a), 194,6 (C, C1).

#### **Mètode B: Obtenció d'enona 102h.**

Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de **106** (800 mg, 6,06 mmol), **99h** (0,78 mL, 619 mg, 7,20 mmol) i EtONa (95% de puresa, 374 mg, 5,22 mmol) en THF (10 mL). Seguint el Mètode **B**, es va obtenir **102h** (1,14 g, 94% de rendiment) en forma de sòlid marró.

#### **Mètode C: Recuperació de l'enona de partida 102h.**

Aquesta reacció es va dur a terme a partir d'una mescla de **102h** (600 mg, 3,00 mmol) i EtONa (95% de puresa, 185 mg, 2,59 mmol) en THF (10 mL). Seguint el Mètode **C**, es va recuperar totalment l'enona de partida inalterada.



## **CONCLUSIONS**



1.1.- Complint amb el primer objectiu d'aquesta Tesi Doctoral, s'ha preparat una sèrie d'heterodímers huprina-tacrina (HHTs), ( $\pm$ )-**31d**, ( $\pm$ )-**32a-g**, i ( $\pm$ )-**33b-g**, com a una nova classe d'inhibidors d'AChE de lloc d'unió dual, derivats formalment de la tacrina i la (-)-huperzina A per combinació de dues estratègies per augmentar l'afinitat per l'enzim (*binding* extès al centre actiu de l'AChE i interacció simultània amb el lloc perifèric), la qual cosa resulta en una afinitat i potència inhibidòria extraordinàriament augmentades respecte als compostos model. La introducció d'un grup amino protonable en el *linker* dels HHTs comporta una encara més elevada afinitat inhibidòria de l'AChE humana i bovina, probablement degut a la interacció addicional amb la gorja de l'AChE com a tercer lloc de reconeixement. A més a més, els HHTs són potents inhibidors de la BChE humana, presentant valors d'IC<sub>50</sub> en el rang nanomolar baix, fet que encara els fa més interessants com a potencials agents anti-Alzheimer.

1.2.- La preparació d'aquests HHTs s'ha dut a terme a través de dos camins sintètics diferents; un camí que implica una doble aminació de cloroquinolines, que dóna problemes de formació d'isòmers no desitjats, de difícil purificació i que comporta procediments llargs i costosos i rendiments baixos; i un camí que implica la doble alquilació d'aminoquinolines, que no presenta problemes de mescles isomèriques, i que proporciona eficientment els heterodímers amb rendiments moderats a baixos, i que s'ha establert com la metodologia d'elecció per a la síntesi dels HHTs.

2.1.- Els intents de resolució cromatogràfica de l'HHT ( $\pm$ )-**33c** per cromatografia líquida de pressió mitjana, utilitzant triacetat de cel·lulosa microcristal·lí com a fase estacionària quiral, en les mateixes condicions de separació que les descrites per a la ( $\pm$ )-huprina Y, la subunitat constituent on resideix la quiralitat d'aquests HHTs, van resultar infructuosos.

2.2.- Sortosament, complint amb el segon objectiu plantejat en aquesta Tesi Doctoral, s'han separat els enantiòmers de ( $\pm$ )-**33c** de forma eficient mitjançant un cromatògraf d'HPLC preparatiu utilitzant una columna de 3,5-dimetilfenilcarbammat d'amilosa com a fase estacionària quiral i una mescla d'acetonitril:Et<sub>2</sub>NH (100:0,2) com a eluent.

2.3.- La injecció mixta d'una barreja del racèmic ( $\pm$ )-**33c** enantioenriquit amb l'HHT (7*R*,11*R*)-**33c** (1:1) va permetre, mitjançant un aparell d'HPLC equipat amb columna de 3,5-dimetilfenilcarbamat d'amilosa com a fase estacionària quiral, distingir els dos enantiòmers de **33c** separats a escala preparativa.

2.4.- De la mateixa manera que en el cas de les huprines, l'HHT (7*S*,11*S*)-**33c**, que conté la subunitat de la (-)-huprina Y eutòmera, ha demostrat ser més actiu com a inhibidor de l'AChE bovina que el producte racèmic, ( $\pm$ )-**33c** (2 cops més potent) i el seu enantiòmer (7*R*,11*R*)-**33c**, que conté la subunitat distòmera de la (+)-huprina Y (3 cops més potent), tot i que la diferència d'activitat entre ambdós enantiòmers és molt baixa, si es compara amb les dades d'activitat inhibidora de l'AChE descrites per a les huprines Y enantiopures.

3.1.- Complint amb el tercer objectiu plantejat a la present Tesi Doctoral, s'han preparat vuit exemples d'una nova família d'heterodímers donepezil-tacrina (HDTs), **94-97a,b**, com a inhibidors d'AChE de lloc d'unió dual, que contenen una unitat de tacrina o 6-clorotacrina com a unitat d'interacció amb el centre actiu de l'AChE i un fragment de 5,6-dimetoxi-2-[(4-piperidinil)metil]-1-indanona del donepezil, o un anàleg d'aquest, per cercar interaccions des de la gorja catalítica fins el lloc perifèric de l'enzim. La seqüència de síntesi implica la substitució nucleòfila aromàtica de 9-cloro-1,2,3,4-tetrahidroacridines amb 2-aminoetanol o 3-amino-1-propanol, seguit de mesilació dels alcohols resultants i substitució nucleòfila dels mesilats amb piperidines obtingudes per desbenzilació del donepezil.

3.2.- Tots aquests HDTs han resultat ser inhibidors molt potents de l'AChE bovina, presentant la majoria d'ells valors subnanomolars d'IC<sub>50</sub>. L'HDT **95b**, que reuneix totes les característiques estructurals que comporten una activitat inhibidora de l'AChE òptima (sistema indanònic, cadena espaiadora de 3 metilens i àtom de clor a la subunitat de tacrina), és l'inhibidor de l'AChE bovina més potent preparat fins al moment pel nostre grup de recerca, presentant un valor d'IC<sub>50</sub> de 90 pM. Aquests nous HDTs també són clarament més actius com a inhibidors de l'AChE humana que els models tacrina, 6-clorotacrina, i donepezil. A més a més, també poden considerar-se

potents inhibidors de la BChE humana, tot i que, en general, la seva potència inhibidora és clarament inferior a la que mostren enfront l'ACHÉ humana.

3.3.- Els estudis de modelatge molecular duts a terme amb els HDTs **95a** i **95b** posen de manifest que aquests compostos són capaços d'interaccionar simultàniament amb les dues zones d'unió de l'enzim AChE, el lloc catalític i el lloc perifèric. Aquesta demostrada interacció de lloc d'unió dual, juntament amb l'establiment d'altres interaccions addicionals de tipus pont d'hidrogen amb residus de la gorja catalítica de l'enzim, justifiquen l'extraordinària afinitat i potència inhibidora envers l'ACHÉ que han demostrat aquests nous HDTs.

4.1.- La reacció d'1-indanones amb aldehids aromàtics en presència de quantitats subestequiomètriques d'EtONa en el si de THF proporciona espiro{ciclopenta[*a*]indè-2,2'-inden}diones. El diastereòmer principal en aquesta reacció prové de l'acoblament de dues molècules de cadascun dels dos compostos de partida amb formació de quatre nous enllaços carboni-carboni, conduint a la formació d'un nou anell de cinc baules que conté cinc centres estereogènics contigus amb configuració relativa ben definida. A més a més en aquestes reaccions es van aïllar diferents quantitats d'un epímer minoritari i/o les enones intermèdies.

4.2.- Tot i que podrien imaginar-se altres mecanismes, la formació dels compostos espiropolicíclics per reacció de les indanones **98** i **106** amb els aldehids **99** sembla transcórrer a través de la dimerització de les 2-alkiliden-1-indanones **100** i **102** formades inicialment com a productes de reacció de condensació aldòlica. Aquesta dimerització tindria lloc a través d'un procés que implicaria una addició de Michael intermolecular del carbanió obtingut per la desprotonació del C3-H de l'enona sobre una segona molècula d'enona, seguit per una addició de Michael intramolecular en l'intermedi corresponent, i d'una protonació final del carbanió piramidalitzat resultant, que conduiria a la formació del sistema pentacíclic fusionat en *cis*.

4.3.- Els resultats experimentals es podrien explicar en base a l'acidesa del protó C3-H de les enones intermèdies. Així, les enones més àcides, aquelles que no contenen els substituents metoxi a l'anell d'indanona i posseeixen un substituent fenil o 2-, 3- o 4-piridil, proporcionen els dímers sota condicions de reacció menys dràstiques. Les



enones procedents del pivalaldehyd no van proporcionar els dímers corresponents, probablement per raons estèriques.

## **DIFUSIÓ DELS RESULTATS**



**Publicacions.**

1. “Synthesis and Pharmacological Evaluation of Huprine–Tacrine Heterodimers: Subnanomolar Dual Binding Site Acetylcholinesterase Inhibitors”, P. Camps, X. Formosa, D. Muñoz-Torrero, J. Petrignet, A. Badia and M. V. Clos., *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1701–1704.

2. “Highly Diastereoselective One-Pot Synthesis of Spiro{cyclopenta[*a*]indene-2,2'-indene}diones from 1-Indanones and Aromatic Aldehydes”, P. Camps, L. R. Domingo, X. Formosa, C. Galdeano, D. González, D. Muñoz-Torrero, S. Segalés, M. Font-Bardia and X. Solans, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3464–3471.

3. “Synthesis, Pharmacological Evaluation and Molecular Modeling of Novel Donepezil–Tacrine Hybrid Inhibitors of Acetylcholinesterase Targeting Catalytic, Peripheral and Midgorge Binding Sites”, P. Camps, X. Formosa, D. Muñoz-Torrero, M. Scarpellini, A. Badia, M. V. Clos, A. Camins, M. Pallàs, J. Estelrich, M. Lizondo, A. Bidon-Chanal and F. J. Luque, *J. Med. Chem.* **2006**, enviat.

**Sol·licitud de Patent Espanyola.**

1. AUTORS: P. Camps, D. Muñoz-Torrero, X. Formosa i M. Scarpellini.

TÍTOL: *Compuestos inhibidores de acetilcolinesterasa para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.*

Nº REGISTRE: ES 2006/01045.

ENTITAT TITULAR: Universitat de Barcelona.

PAÍS: Espanya.

**Congresos.**

1. “Síntesis de nuevas huprinas funcionalizadas en la posición 13 y de heterodímeros huprina–tacrina como nuevos inhibidores de la acetilcolinesterasa”, X. Formosa, P. Camps, E. Gómez, D. Muñoz-Torrero. (Comunicació Oral) XIII Jornades Hispano-Franceses de Química Orgànica, Carry-le-Rouet (França), maig de 2004.



## **BIBLIOGRAFIA**



1. N.L. Mace, P.V. Rabins, *El día de 36 horas*, 2a ed.; Eumo Editorial: Vic, 1995; pp. 17-20.
2. A. Alzheimer, *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-Gerichtliche Medizin* **1907**, *64*, 146-148.
3. L.J. Launer, L. Fratiglioni, K. Andersen, M.M.B. Breteler, R.J.M. Copeland, J.-F. Dartigues, A. Lobo, J. Martinez-Lage, H. Soininen, A. Hofman, En "Alzheimer's Disease and Related Disorders: Etiology, Pathogenesis and Therapeutics"; K. Iqbal, D.F. Swaab, B. Winblad, H.M. Wisniewski Eds.; John Wiley & Sons: New York, 1999; p 9.
4. K. Richie, *Neurology* **1995**, *11*, 2112-2113.
5. L.E. Hebert, L.A. Beckett, P.A. Scherr, D.A. Evans, *Alz. Dis. Assoc. Disord.* **2001**, *15*, 169-173.
6. J.L. Cummings, S. Askin-Edgar, *CNS Drugs* **2000**, *13*, 385-393.
7. B.E. Leonard, *Hum. Psychopharmacol.* **1998**, *13*, 83-90.
8. N.R. Cutler, J.J. Sramek, *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.* **2001**, *25*, 27-57.
9. S. Gauthier, *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.* **2001**, *25*, 73-89.
10. R. Cacabelos, A. Alvarez, V. Lombardi, L. Fernández-Novoa, L. Corzo, P. Pérez, M. Laredo, V. Pichel, A. Hernández, M. Varela, J. Figueroa, J. Prous Jr., M. Windisch, C. Vico, *Drugs Today* **2000**, *36*, 415-499.
11. D.J. Selkoe, D. Schenk, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2003**, *43*, 545-584.
12. J. Hardy, D.J. Selkoe, *Science* **2002**, *297*, 353-356.
13. R.D. Terry, *J. Neural. Transm. Suppl.* **1998**, *53*, 141-145.
14. R.A. Crowther, M. Goedert, *J. Struct. Biol.* **2000**, *130*, 271-279.
15. K. Iqbal, A.D. Alonso, J.A. Gondal, C.X. Gong, N. Haque, S. Khatoon, A. Sengupta, J.Z. Wang, I. Grundke-Iqbal, *J. Neural. Transm. Suppl.* **2000**, *59*, 213-222.
16. R.D. Terry, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **2000**, *59*, 1118-1119.
17. R.T. Bartus, R.L. Dean, B. Beer, A.S. Lippa, *Science* **1982**, *217*, 408-414.
18. P. Davies, A.J. Maloney, *Lancet* **1976**, *2*, 1403.
19. E.K. Perry, R.H. Perry, G. Blessed, B.E. Tomlinson, *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* **1978**, *4*, 273-277.
20. R. Tanzi, S. Gaston i A. Bush, *Genetica* **1993**, *91*, 255-263.
21. M.D. Gooch, D.J. Stennett, *Am. J. Health-Syst. Pharm.* **1996**, *53*, 1545-1557.
22. N. Suzuki, T.T. Cheung, X.-D. Cai, A. Odaka, L. Otvos, Jr., C. Eckman, T.E. Golde, S.G. Younkin, *Science* **1994**, *264*, 1336-1340.
23. X.-D. Cai, T.E. Golde, S.G. Younkin, *Science* **1993**, *259*, 514-516.
24. B. Drouet, M. Pinçon-Raymond, J. Chambaz, T. Pillot, *Cell. Mol. Life Sci.* **2000**, *57*, 705-715.
25. C. Behl, J.B. Davis, G.F. Klier, D. Schubert, *Brain Res.* **1994**, *645*, 253-264.
26. S. Estus, H.M. Tucker, C. van Rooyen, S. Wright, E.F. Brigham, M. Wogulis, R.E. Rydel, *J. Neurosci.* **1997**, *17*, 7736-7745.
27. E. Paradis, H. Douillard, M. Koutroumanis, C. Goodyer, A. LeBlanc, *J. Neurosci.* **1996**, *16*, 7533-7539.
28. S.M. de la Monte, Y.K. Sohn, J.R. Wands, *J. Neurol. Sci.* **1997**, *152*, 73-83.
29. M. Goedert, *Trends Neurosci.* **1993**, *16*, 460-465.



30. M.J. Ignatius, P.J. Gebicke-Harter, J.H.P. Skene, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1986**, 83, 1125-1129.
31. S.C. Rall, R.W. Mahley, *J. Intern. Med.* **1992**, 231, 653-659.
32. J. Poirer, *Trends Neurosci.* **1994**, 17, 525-530.
33. B.P. Nathan, S. Bellosta, D.A. Sanan, K.H. Weisgraber, R.W. Mahley, R.E. Pitas, *Science* **1994**, 264, 850-852.
34. Y. Namba, M. Tomonaga, H. Kawasaki, E. Otomo, K. Ikeda, *Brain Res.* **1991**, 541, 163-166.
35. W.J. Strittmatter, A.M. Saunders, D. Schmechel, M. Pericak-Vance, J. Enghild, G.S. Salvesen, A.D. Roses, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, 90, 1977-1981.
36. S.-H. Han, C. Hulette, A.M. Saunders, G. Einstein, M. Pericak-Vance, W.J. Strittmatter, A.D. Roses, D.E Schmechel, *Exp. Neurol.* **1994**, 128, 13-26.
37. W. J. Strittmatter, K.H. Weisgraber, M. Goedert, A.M. Saunders, D. Huang, E.H. Corder, L.M. Dong, R. Jakes, M.J. Alberts, *Exp. Neurol.* **1994**, 125, 163-171.
38. R. Cacabelos, A. Nordberg, J. Caamaño, A. Franco-Maside, L. Fernández-Novoa, M.J. Gómez, X.A. Alvarez, M. Takeda, J. Prous, T. Nishimura, B. Winblad, *Drugs Today* **1994**, 30, 295-337.
39. M.R. Farlow, R. M. Evans, *Neurology* **1998**, 51 (Suppl. 1), S36-S44.
40. J. R. Cooper, F.E. Bloom, R.H. Roth, En *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, Oxford University Press: New York, 1991; p.190.
41. A.B. Young, J.B. Penney, Jr., En *Alzheimer Disease*; R.D. Terry, R. Katzman, K.L. Bick Eds., Raen Press: New York, 1994; p.293.
42. P. Camps, D. Muñoz-Torrero, *Mini Rev. Med. Chem.* **2002**, 2, 11-25.
43. S.E. Molchan, R.A. Martínez, J.L. Hill, H.J. Weingartner, K. Thompson, B. Vitiello, T. Sunderland, *Brain Res. Rev.* **1992**, 17, 215-226.
44. R.J. Rylett, L.R. Williams, *Trends Neurosci.* **1994**, 17, 486-489.
45. R. Levi-Montalcini, En *The Neurosciences: Paths of Discovery*; F.G. Worden, J.P. Swayzey, G. Adelman, Eds.; MIT Press: Cambridge, 1975; pp. 245-265.
46. B. Cheng, M.P. Mattson, *Neuron* **1991**, 7, 1031-1041.
47. N.C. Danbolt, *Prog. Neurobiol.* **2001**, 65, 1-105.
48. P.T. Francis, N.R. Sims, A.W. Procter, W. Andrew, D.M. Bowen, *J. Neurochem.* **1993**, 60, 1589-1604.
49. M.A. Rogawski, G.L. Wenk, *CNS Drugs Rev.* **2003**, 9, 275-308.
50. M.R. Hynd, H.L. Scott, P.R. Dodd, *Neurochem. Int.* **2004**, 45, 583-595.
51. C.W. Olanow, *Trends Neurosci.* **1993**, 16, 439-444.
52. M.K. Shigenaga, T.M. Hagen, B.N. Ames, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, 91, 10771-10778.
53. D. Schubert, C. Behl, R. Lesley, A. Brack, R. Dargusch, Y. Sagara, H. Kumura, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, 92, 1989-1993.
54. G. Multhaup, A. Schlicksupp, L. Hesse, D. Beher, T. Ruppert, C.L. Masters, K. Beyreuther, *Science* **1996**, 271, 1406-1409.
55. P. Eikelenboom, S.-S. Zhan, W.A. van Gool, D. Allsop, *Trends Pharmacol. Sci.* **1994**, 15, 447-450.
56. J. Schnabel, *Science* **1993**, 260, 1719-1720.
57. A. Paganini-Hill, V.W. Henderson, *Am. J. Epidemiol.* **1994**, 140, 256-261.

58. G.D. Fasman, C.D. Moore, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 11232-11235.
59. A.I. Bush, W.H. Pettingell, G. Multhaup, M.D. Paradis, J.-P. Vonsattel, J.F. Gusella, K. Beyreuther, C.L. Masters, R.E. Tanzi, *Science* **1994**, *265*, 1464-1467.
60. E.K. Perry, R.H. Perry, G. Blessed, B.E. Tomlinson, *Lancet* **1977**, *1*, 189.
61. A. Delgado, C. Minguillón, J. Joglar, *Introducción a la química terapéutica*, 2ª ed.; Ediciones Díaz de Santos S.A.: Madrid, 2004; p.196.
62. J. L. Sussman, M. Harel, F. Frolow, C. Oefner, A. Goldman, L. Toker, I. Silman, *Science* **1991**, *253*, 872-879.
63. J. L. Sussman, M. Harel, I. Silman, *Chem. Biol. Interact.* **1993**, *87*, 187-197.
64. F. Gualtieri, S. Deu, D. Manetti, M.N. Romanelli, *Farmaco* **1995**, *50*, 489-503.
65. K.L. Davis, L.J. Thal, E.R. Gamzu, C.S. Davis, R.F. Woolson, S.I. Gracon, D.A. Drachman, L.S. Schneider, P.J. Whitehouse, T.M. Hoover, *New Engl. J. Med.* **1992**, *327*, 1253-1259.
66. M. Harel, I. Schalk, L. Ehret-Sabatier, F. Bouet, M. Goeldner, C. Hirth, P.H. Axelsen, I. Silman, J.L. Sussman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 9031-9035.
67. J. Marx, *Science* **1996**, *273*, 50-53.
68. H. Sugimoto, Y. Iimura, Y. Yamanishi, K. Yamatsu, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4821-4829.
69. R. J. Polinsky, *Clin. Therap.* **1998**, *20*, 634-647.
70. J.J. Sramek, E.J. Frackiewicz, N.R. Cutler, *Exp. Opin. Invest. Drugs* **2000**, *9*, 2393-2402.
71. D. L. Bai, X. C. Tang, X. C. He, *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 355-374.
72. L.T. Bonner, E.R. Peskind, *Medical Clinics of North America* **2002**, *86*, 657-674.
73. T. Tomsen, H. Kewitz, *Life Sci.* **1990**, *46*, 1553-1558.
74. Y. Loewenstein, A. Gnatt, L.F. Neville, H. Soreq, *J. Mol. Biol.* **1993**, *234*, 289-296.
75. N.H. Greig, T. Utsuki, Q.-S. Yu, X. Zhu, T.A.P. Holloway, B. Lee, *Curr. Med. Res. Opin.* **2001**, *17*, 159-165.
76. E. Giacobini, *Neurochem. Res.* **2003**, *28*, 515-522.
77. N.H. Greig, D.K. Lahiri, K. Sambamurti, *Int. Psychogeriatr.* **2002**, *14*, 77-91.
78. E. Giacobini, R. Spieguel, A. Enz, A.E. Veroff, N.R. Cutler, *J. Neural. Transm.* **2002**, *109*, 1053-1065.
79. A. Alvarez, F. Bronfman, C.A. Perez, M. Vicente, J. Garrido, N.C. Inestrosa, *Neurosci. Lett.* **1995**, *201*, 49-52.
80. A. Alvarez, C. Opazo, R. Alarcon, J. Garrido, N.C. Inestrosa, *J. Mol. Biol.* **1997**, *272*, 348-361.
81. A. Castro, A. Martinez, *Mini Rev. Med. Chem.* **2001**, *1*, 267-272.
82. A. Alvarez, R. Alarcon, C. Opazo, E.O. Campos, F.J. Munoz, F.H. Calderon, F. Dajas, M.K. Gentry, B.P. Doctor, F.G. De Mello, N.C. Inestrosa, *J. Neurosci.* **1998**, *18*, 3213-3223.
83. T. Rees, P.I. Hammond, H. Soreq, S. Younkin, S. Brimijoin, *Neurobiol. Aging* **2003**, *24*, 777-787.
84. N.C. Inestrosa, A. Alvarez, C.A. Perez, R.D. Moreno, M. Vicente, C. Linker, O.I. Casanueva, C. Soto, J. Garrido, *Neuron* **1996**, *16*, 881-891.
85. Y.P. Pang, P. Quiram, T. Jelacic, F. Hong, S. Brimijoin, *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 23646-23649.
86. P.R. Carlier, Y.F. Hang, E.S.H. Chow, C.P.L. Li, H. Wang, T. X. Lieu, H.S. Wong, Y.-P. Pang, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 351-357.

87. P.R. Carlier, E.S.H. Chow, Y. Han, J. Liu, J. El Yazal, Y.-P. Pang, *J. Med. Chem* **1999**, *42*, 4225-4231.
88. L. Savini, G. Campiani, A. Gaeta, C. Pellerano, C. Fattorusso, L. Chiasserini, J.M. Fedorko, A. Saxena, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1779-1782.
89. M.K. Hu, L.J. Wu, G. Hsiao, M.H. Yeu, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2277-2282.
90. P.R. Carlier, D.M. Du, Y. Han, J. Liu, Y.P. Pang, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *9*, 2335-2338.
91. P.R. Carlier, D.M. Du, Y.F. Han, J. Liu, E. Perola, I.D. Williams, Y.-P. Pang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1775-1777.
92. D. Shao, C. Zou, C. Luo, X. Tang, Y. Li, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4639-4642.
93. D. Alonso, I. Dorronsoro, L. Rubio, P. Muñoz, E. García-Palomero, M. Del Monte, A. Bidon-Chanal, M. Orozco, F.J. Luque, A. Castro, M. Medina, A. Martinez, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6588-6597.
94. A. Martinez, I. Dorronsoro, L. Rubio, D. Alonso, A. Fuertes, S. Morales-Alcelay, M. Del Monte, E. Garcia, P. Usan, C. De Austria, M. Medina, WO 2004/032929.
95. C. Guillou, A. Mary, D.Z. Renko, E. Gras, C. Thal, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 637-639.
96. P. Taylor, S. Lappi, *Biochemistry* **1975**, *14*, 1989-1997.
97. M. Bartolini, C. Bertucci, V. Cavrini, V. Andrisano, *Biochem. Pharmacol.* **2003**, *65*, 407-416.
98. M.L. Bolognesi, V. Andrisano, M. Bartolini, R. Banzi, C. Melchiorre, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 24-27.
99. M. Rosini, V. Andrisano, M. Bartolini, M.L. Bolognesi, P. Hrelia, A. Minarini, A. Tarozzi, C. Melchiorre, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 360-363.
100. L. Piazzi, A. Rampa, A. Bisi, S. Gobbi, F. Belluti, A. Cavalli, M. Bartolini, V. Andrisano, P. Valenti, M. Recanatini, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2279-2282.
101. M. Recanatini, P. Valenti, *Curr. Pharm. Design* **2004**, *10*, 3157-3166.
102. F. Belluti, A. Rampa, L. Piazzi, A. Bisi, S. Gobbi, M. Bartolini, V. Andrisano, A. Cavalli, M. Recanatini, P. Valenti, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4444-4456.
103. P. Muñoz-Ruiz, L. Rubio, I. Dorronsoro, E. García-Palomero, M. Del Monte-Millan, R. Valenzuela, P. Usan, C. de Austria, M. Bartollini, V. Andrisano, A. Bidon-Chanal, M. Orozco, F.J. Luque, M. Medina, A. Martínez, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7223-7233.
104. D.J. Selkoe, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 11039-11041.
105. D. Schenk, R. Barbour, W. Dunn, G. Gordon, H. Grajeda, T. Guido, K. Hu, J. Huang, K. Johnson-Wood, K. Khan, D. Kholodenko, M. Lee, Z. Liao, I. Lieberburg, R. Motter, L. Mutter, F. Soriano, G. Shopp, N. Vasquez, C. Vandevent, S. Walker, M. Wogulis, T. Yednock, D. Games, P. Seubert, *Nature* **1999**, *400*, 173-177.
106. D. Knopman, *Clin. Neuropharmacol.* **2003**, *26*, 93-101.
107. G.N. Patrick, L. Zukerberg, M. Nikolic, S. De la Monte, P. Dikkes, L.-H. Tsai, *Nature* **1999**, *402*, 615-622.
108. A. Alvarez, R. Toro, A. Caceres, R.B. Maccioni, *FEBS Lett.* **1999**, *459*, 421-426.
109. M.A. Rogawski, *Amino Acids* **2000**, *19*, 133-149.
110. S.A. Lipton, *Nature* **2004**, *428*, 473-473.

111. P.N. Tariot, M.R. Farlow, G.T. Grossberg, S.M. Graham, S. McDonald, I. Gergel, *JAMA* **2004**, *291*, 317-324.
112. R.H. McShane, *Evid. Based Ment. Health* **2004**, *7*, 76.
113. M.C. Carreiras, J.L. Marco, *Curr. Pharm. Design* **2004**, *10*, 3167-3175.
114. J. Saura, J.M. Luque, A.M. Cesura, M. Da Prada, V. Chan-Palay, G. Huber, J. Loffler, J.G. Richards, *Neurosci.* **1994**, *62*, 15-30.
115. P.F. Good, P. Werner, A. Hsu, C.W. Olanow, D.P. Perl, *Am. J. Pathol.* **1996**, *149*, 21-27.
116. M. Ebadi, S. Sharma, S. Shavadi, H. El Refaey, *J. Neurosci. Res.* **2002**, *67*, 285-289.
117. M.B.H. Youdim, M. Weinstock, *Mechan. Aging Dev.* **2002**, *123*, 1081-1086.
118. M. Weinstock, T. Goren, M.B.H. Youdim, *Drug Develop. Res.* **2000**, *50*, 216-222.
119. P. Camps, M.D. Pujol, J. Contreras, D.M. Görbig, D. Muñoz-Torrero, M. Simon, A. Badia, J.E. Baños, F. Bosch, PCT Int. Appl. WO 93 13.100 (CI. C07D471/08), 1993.
120. F. Aguado, A. Badia, J.E. Baños, F. Bosch, C. Bozzo, P. Camps, J. Contreras, M. Dierssen, C. Escolano, D.M. Görbig, D. Muñoz-Torrero, M.D. Pujol, M. Simon, M.T. Vázquez, N.M. Vivas, *Eur. J. Med. Chem.* **1994**, *29*, 205-221.
121. D.M. Görbig, Tesi Doctoral, Unitat de Química Farmacèutica, Departament de Farmacologia i Química Terapèutica, Universitat de Barcelona, 1995.
122. M. Simon, Tesi Doctoral, Unitat de Química Farmacèutica, Departament de Farmacologia i Química Terapèutica, Universitat de Barcelona, 1996.
123. J. Contreras, Tesi Doctoral, Unitat de Química Farmacèutica, Departament de Farmacologia i Química Terapèutica, Universitat de Barcelona, 1997.
124. P. Camps, R. El Achab, D.M. Görbig, J. Morral, D. Muñoz-Torrero, A. Badia, J.E. Baños, N.M. Vivas, X. Barril, M. Orozco, F.J. Luque, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3227-3242.
125. J. Morral, Tesi Doctoral, Unitat de Química Farmacèutica, Departament de Farmacologia i Química Terapèutica, Universitat de Barcelona, 1999.
126. R. El Achab, Tesi Doctoral, Unitat de Química Farmacèutica, Departament de Farmacologia i Química Terapèutica, Universitat de Barcelona, 1999.
127. P. Camps, J. Contreras, M. Font-Bardia, J. Morral, D. Muñoz-Torrero, X. Solans, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 835-849.
128. P. Camps, R. El Achab, J. Morral, D. Muñoz-Torrero, A. Badia, J.E. Baños, N.M. Vivas, X. Barril, M. Orozco, F.J. Luque, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4657-4666.
129. M.M. Alcalá, N.M. Vivas, S. Hospital, P. Camps, D. Muñoz-Torrero, A. Badia, *Neuropharmacol.* **2003**, *44*, 749-755.
130. P. Camps, B. Cusack, W.D. Mallender, R. El Achab, J. Morral, D. Muñoz-Torrero, T.L. Rosenberry, *Mol. Pharmacol.* **2000**, *57*, 409-417.
131. S. Roman, N.M. Vivas, A. Badia, M.V. Clos, *Neurosci. Lett.* **2002**, *325*, 103-106.
132. A.M. Canudas, D. Pubill, F.X. Sureda, E. Verdaguer, P. Camps, D. Muñoz-Torrero, A. Jiménez, A. Camins, M. Pallàs, *Exp. Neurol.* **2003**, *180*, 123-130.
133. M.L. Raves, M. Harel, Y.-P. Pang, I. Silman, A.P. Kozikowski, J.L. Sussman, *Nature Struct. Biol.* **1997**, *4*, 57-63.

134. X. Barril, M. Orozco, F.J. Luque, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5110-5119.
135. H. Dvir, D.M. Wong, M. Harel, X. Barril, M. Orozco, F.J. Luque, D. Muñoz-Torrero, P. Camps, T.L. Rosenberry, I. Silman, J.L. Sussman, *Biochemistry* **2002**, *41*, 2970-2981.
136. E. Gómez, Tesi Doctoral, Unitat de Química Farmacèutica, Departament de Farmacologia i Química Terapèutica, Universitat de Barcelona, 2004.
137. P. Camps, E. Gómez, D. Muñoz-Torrero, M. Font-Bardia, X. Solans, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4143-4151.
138. P. Camps, E. Gómez, D. Muñoz-Torrero, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5423-5431.
139. L.F. Tietze, H.P. Bell, S. Chandrasekhar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3996-4028.
140. L. Savini, A. Gaeta, C. Fattorusso, B. Catalanotti, G. Campiani, L. Chiasserini, C. Pellerano, E. Novellino, D. McKissic, A. Saxena, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1-4.
141. P. Finlander, H.P. Fischer, E.B. Pedersen, *Heterocycles* **1985**, *23*, 1437-1444.
142. S.H. Bertz, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3585-3592.
143. P. Camps, E. Gómez, D. Muñoz-Torrero, M. Arnó, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2909-2914.
144. X.-W. Sun, S. Neidle, J. Mann, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7239-7241.
145. C. Granier, R. Guilard, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1197-1208.
146. A. Bencini, A. Bianchi, A. Borselli, M. Ciampolini, E. Garcia-España, P. Dapporto, M. Micheloni, P. Paoli, J.A. Ramirez, B. Valtancoli, *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 4279-4284.
147. G.L. Ellman, K.D. Courtney, B. Andres, Jr., R.M. Featherstone, *Biochem. Pharmacol.* **1961**, *7*, 88-95.
148. P. Camps, X. Formosa, D. Muñoz-Torrero, J. Petrignet, A. Badia, M.V. Clos, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1701-1704.
149. E.L. Eliel, S.H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley-Interscience: New York, 1994.
150. Y. Kawakami, A. Inone, T. Kawai, M. Wakita, H. Sugimoto, A.J. Hopfinger, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1429-1446.
151. M.G. Cardozo, Y. Imura, H. Sugimoto, Y. Yamanishi, A.J. Hopfinger, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 584-589.
152. M.G. Cardozo, T. Kawai, Y. Imura, H. Sugimoto, Y. Yamanishi, A.J. Hopfinger, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 590-601.
153. G. Kryger, I. Silman, J.L. Sussman, *Structure* **1999**, *7*, 297-307.
154. G. Waldemar, *Expert Rev. Neurother.* **2001**, *1*, 11-19.
155. D.S. Geldmacher, *Expert Rev. Neurother.* **2004**, *4*, 5-16.
156. C. Courtney, D. Farrell, R. Gray, R. Hills, L. Lynch, E. Sellwood, S. Edwards, W. Hardyman, J. Raftery, P. Crome, C. Lendon, H. Shaw, P. Bentham, *Lancet* **2004**, *363*, 2105-2115.
157. H. Sugimoto, Y. Yamanishi, Y. Imura, Y. Kawakami, *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 303-339.
158. A. Villalobos, J.F. Blake, C.K. Biggers, T.W. Butler, D.S. Chapin, Y.L. Chen, J.L. Ives, S.B. Jones, D.R. Liston, A.A. Nagel, D.M. Nason, J.A. Nielsen, I.A. Shalaby, W.F. White, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2721-2734.

159. A. Villalobos, T.W. Butler, D.S. Chapin, Y.L. Chen, S.B. DeMattos, J.L. Ives, S.B. Jones, D.R. Liston, A.A. Nagel, D.M. Nason, J.A. Nielsen, A.D. Ramírez, I.A. Shalaby, W.F. White, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2802-2808.
160. A. Martinez, E. Fernandez, A. Castro, S. Conde, I. Rodriguez-Franco, J.E. Baños, A. Badia, *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 913-922.
161. J.-L. Vidaluc, F. Calmel, D. Bigg, E. Carilla, A. Stenger, P. Chopin, M. Briley, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 689-695.
162. Y. Takeuchi, T. Shibata, E. Suzuki, Y. Iimura, T. Kosasa, Y. Yamanishi, H. Sugimoto, JP 2000/319257.
163. Y. Iimura, T. Kosasa, WO 2000/051985.
164. Y. Ishihara, K. Hirai, M. Miyamoto, G. Goto, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2292-2299.
165. H.A.M. Mucke, *Curr. Opin. Invest. Drugs* **2001**, *2*, 1595-1599.
166. H. Nagabukuro, S. Okanishi, S. Imai, Y. Ishichi, Y. Ishihara, T. Doi, *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, *485*, 299-305.
167. K.V.S.R.K. Reddy, J.M. Babu, P.A. Kumar, E.R.R. Chandrashekar, V.T. Mathad, S. Eswaraiah, M.S. Reddy, K. Vyas, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2004**, *35*, 1047-1058.
168. F.A. Carey, R.J. Sundberg, En *Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis*, Plenum Press, New York, 1991, pp. 73-79.
169. E. Honkanen, A. Pippuri, P. Kairisalo, P. Nore, H. Karppanen, I. Paakkari, *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 1433-1438.
170. E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl i W. Simon, *Tablas para la Determinación Estructural por Métodos Espectroscópicos*, 3ª ed; Springer-Verlag Ibérica: Barcelona, 1998.
171. D.A. Pearlman, D.A. Case, J.W. Caldwell, W.S. Ross, T.E. Cheatham III, S. DeBolt, D. Ferguson, G. Seibel, P. Kollman, *Comp. Phys. Commun.* **1995**, *91*, 1-42.
172. P. Camps, D. Muñoz-Torrero, X. Formosa, M. Scarpellini, ES 2006/01045.
173. R.V.A. Orru, M. de Greef, *Synthesis* **2003**, 1471-1499.
174. F.S. Kipping, *J. Chem. Soc.* **1894**, *65*, 480.
175. N. Chatterjea, K.J. Prasad, *Ind. Chem. Soc.* **1957**, *34*, 375-380.
176. G. Witschard, C.E. Griffin, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2335-2340.
177. W. Wendelin, K. Schermanz, E. Breitmaier, *Monatsh. Chem.* **1988**, *119*, 355-365.
178. W.J. Houlihan, M.J. Shapiro, J.A. Chin, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1529-1531.
179. C. Berthelette, C. McCooye, Y. Leblanc, L.A. Trimble, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4339-4342.
180. Y. Leblanc, C. Dufresne, R. Dhawan, J. Ollerenshaw, A. Littke, L.A. Trimble, N.N. Tsou, *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 784-790.
181. N. El-Rayyes, S. Al-Qatami, M. Edun, *J. Chem. Eng. Data* **1987**, *32*, 481-483.
182. T.L. Lemke, K.N. Sawhney, B.K. Lemke, *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 363-368.
183. A.D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652.
184. C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785-789.
185. K.B. Wiberg, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 1083-1096.

186. P. Camps, L.R. Domingo, X. Formosa, C. Galdeano, D. González, D. Muñoz-Torrero, S. Segalés, M. Font-Bardia, X. Solans, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3464-3471.
187. D.D. Perrin, W.L.F. Armarego i D.R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 2<sup>a</sup> ed.; Pergamon Press: Oxford, 1980.
188. M. Yamato, Y. Takeuchi, Y. Ikeda, *Heterocycles* **1987**, *26*, 191-197.
189. G.M. Badger, R.W. Hinde, W.E. Matthews, T.M. Spots-wood, *Australian J. Chem.* **1963**, *16*, 732-733.
190. E.T. Michalson, S. D'Andrea, J.P. Freeman, J. Szmusz-koviez, *Heterocycles* **1990**, *30*, 415-425.
191. P. Camps, R. El Achab, M. Font-Bardia, D. Görbig, J. Morral, D. Muñoz-Torrero, X. Solans, M. Simon, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5867-5880.
192. G.W.A. Milne, *Drugs: Synonyms & Properties*; Ashgate Publ. Co.: Brookfield, Vt., 2000; p 1280.

