

SÍNTESI DE NOUS ANÀLEGS CONFORMACIONALMENT RESTRINGITS
DE FÀRMACS ADRENÈRGICS MONOFENÒLICS

Memòria presentada per Na M^a Cristina Minguillón
Llombart per optar al grau de Doctor en Farmàcia

Dirigida per:

Dr. Ricardo Granados Jarque

Dr. David Mauleón Casellas

Barcelona, Abril de 1987

El treball que es recull en la present memoria ha estat realitzat en el Laboratori de Química Farmacèutica de l'actual Departament de Farmacologia i Química Terapèutica.

Malgrat que la memoria porta un únic nom, són moltes les persones que han col.laborat en la seva realització. Una menció especial mereixen els directors de la present Tesi, els doctors Ricard Granados Jarque i David Mauleón Casellas, pels seus consells i la constant supervisió que han dedicat al treball.

També em cal agrair a Antoni Riera i Dolors Velasco del Departament de Química Orgànica de la Facultat de Química la seva col.laboració en la realització dels càlculs de geometria realitzats en els compostos 65 i 47. De la mateixa manera voldria agrair a la Dra. Gloria Rosell la seva dedicació en la supervisió i realització dels assaigs farmacològics, així com, al Dr. Miguel Feliz el seu interès i participació, no ja en la realització dels experiments de RMN, sino també en la seva interpretació.

El meu agraïment és també pels companys que han compartit amb mi aquests anys de treball, M^a Dolors Pujol i Antonio Delgado, junts en podriem explicar moltes.

En darrer lloc, em cal agrair a Gerard Vergés i José Miguel Garcia la seva col.laboració en part del treball experimental.

Barcelona, Abril de 1987.

INDEX

1. INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS	1
2. 2-AMINOTETRAHIDRO-1-NAFTOLS	28
2.1. Síntesi dels sistemes de 2-amino-1,2,3,4-tetrahi- dro-1-naftol	29
2.1.1. Síntesi de les hidroxí-3,4-dihidro-2H-1-naf- talenones <u>43a,b,c</u> de partida	33
2.1.2. Protecció dels fenols <u>43</u>	38
2.2. Reacció de transposició de Neber	39
2.3. Introducció de l'àtom de nitrogen per nitrosació i reducció	44
2.3.1. Reacció de formació de l'oxima en 2	45
2.3.2. Reducció de les funcions oxima i cetona	51
2.4. Obtenció dels 2-amino-1-tetralols <u>47</u>	54
2.4.1. Reducció dels hidroclo- rurs de les aminoceto- nes <u>46</u>	54
2.4.2. Anàlisi conformacional dels aminoalcohols <u>47</u>	63
2.4.3. Hidròlisi de les acetamides <u>50</u>	69
2.4.4. Obtenció d'oxazolidinones	72
2.5. Obtenció dels aminoalcohols fenòlics <u>32</u>	86
2.6. Obtenció dels derivats N-isopropilats	96
3. 2-ARILOXI-1-(2-PIPERIDIL)ETANOLS	101
3.1. Síntesi de 2-ariloxi-1-(2-piperidil)etanols	102
3.2. Obtenció dels productes de partida	108
3.2.1. Epoxidació de la 2-vinilpiridina	109
3.2.2. Monobenzilació de la resorcina	111
3.3. Obtenció dels 2-ariloxi-1-(2-piperidil)etanols <u>78</u> i <u>79</u>	112
3.3.1. Obertura de l'epòxid <u>73</u>	112
3.3.2. Reducció de l'anell de piridina	115
3.4. Separació i identificació dels isòmers <u>eritro</u> i <u>treo</u> de <u>78</u> i <u>79</u>	116
3.4.1. Formació de N-acetilpiperidines	117
3.4.2. Hidròlisi de les amides <u>eritro</u> i <u>treo</u> <u>86</u> i <u>87</u>	129
3.4.3. Obtenció de les constants d'acoblament de <u>78</u> i <u>79</u> mitjançant experiments d'homocorrelació en fase	132

3.4.4.	Assignació com <u>eritro</u> o <u>treo</u> dels isòmers dels compostos <u>78</u> i <u>79</u> i <u>86</u> i <u>87</u>	143
3.4.5.	Isomerització del compost <u>eritro-87</u> a <u>treo-87</u>	147
3.5.	Obtenció dels fenols <u>41</u> i <u>42</u>	151
3.6.	Síntesi dels productes patró <u>36</u> i <u>80</u>	153
4.	VALORACIO FARMACOLÒGICA I DISCUSSIO DELS RESULTATS	156
4.1.	Assaig farmacològic dels compostos <u>32</u> i <u>33</u>	157
4.2.	Assaig farmacològic dels compostos <u>41</u> i <u>42</u>	165
5.	DESCRIPCIÓ EXPERIMENTAL	170
5.1.	2-Aminotetrahidro-1-naftols	172
5.1.1.	Síntesi dels compostos <u>32b</u> i <u>33b</u>	172
5.1.2.	Síntesi dels compostos <u>32c</u> i <u>33c</u>	186
5.1.3.	Síntesi dels compostos <u>32a</u> i <u>33a</u>	198
5.2.	2-Piperidiletanols	206
5.2.1.	Síntesi dels compostos <u>eritro</u> i <u>treo</u> <u>42</u>	206
5.2.2.	Síntesi dels compostos <u>eritro</u> i <u>treo</u> <u>41</u>	213
5.3.	Síntesi dels aminoalcohols <u>36</u> i <u>80</u>	220
5.4.	Mètodes de valoració farmacològica	224
5.4.1.	Assaig de l'agonisme α en aorta de cobai	224
5.4.2.	Assaig de l'agonisme β_1 en aurícula de cobai	225
5.4.3.	Assaig de l'agonisme β_2 en tràquea de cobai	225
5.4.4.	Càlculs	226
6.	ESPECTRES	227
7.	CONCLUSIONS	255
8.	BIBLIOGRAFIA	260

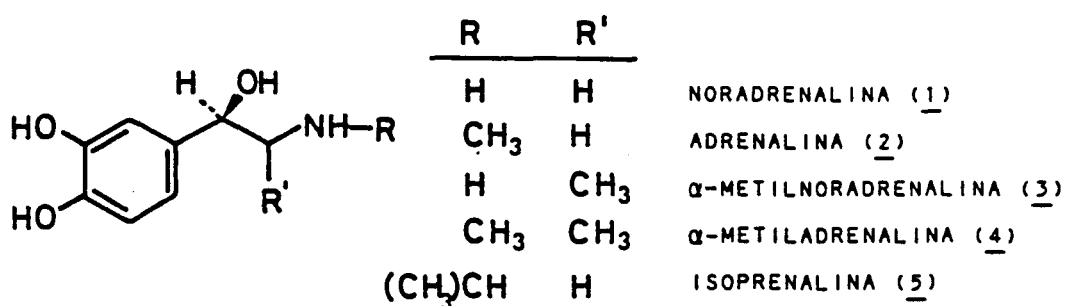
1. INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS

El concepte de receptors com a estructures amb les que interaccionen els neurotransmissors ha guanyat cada cop més fermesa a partir de principis de segle, paral·lelament al desenvolupament del concepte de transmissió química.

En 1906 Langley¹ va reconeixer clarament la necessitat de postular un lloc químicament específic per la unió dels neurotransmissors, el receptor, que seria capaç de rebre l'estímul químic originat a la cèl.lula nerviosa i trametre'l produint la resposta de l'òrgan efector.

Primerament aquests receptors es varen classificar segons el neurotransmissor que interactuava amb cadascun d'ells. Ben aviat es va veure que aquesta classificació era del tot insuficient ja que es donava el cas de molècules capaces d'antagonitzar només part de les accions d'un donat neurotransmissor. Es feia evident, doncs, la necessitat d'una subclassificació dels receptors.

En el camp dels receptors adrenèrgics, Ahlquist² (1948) va diferenciar dos tipus de receptors (α i β) gràcies a la comparació de les activitats relatives dels cinc derivats de la feniletilamina que es mostren tot seguit:



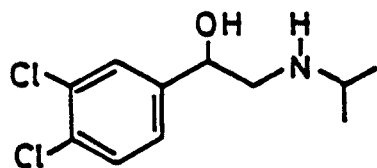
En els assaigs portats a terme amb aquests compostos sobre diversos tipus de musculatura llisa i múscul cardíac es varen observar dues seqüències d'activitat ben diferents. Mentre que en la musculatura llisa el producte més actiu va resultar ser l'isòmer levogir de l'adrenalina (2), en el múscul cardíac ho va ser la isoprenalina (5), precisament el producte que va resultar menys actiu en múscul llis. L'ordre complet d'activitat en ambdós casos és el següent:

En múscul llis: (-)-adrenalina > (±)-adrenalina > noradrenalina > α-metilnoradrenalina > α-metiladrenalina > isoprenalina.

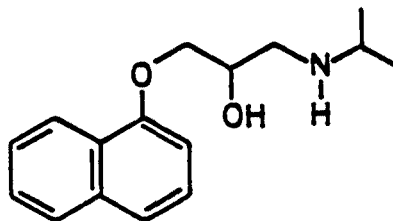
En múscul cardíac: isoprenalina > (-)-adrenalina > α-metiladrenalina > (±)-adrenalina > α-metilnoradrenalina > noradrenalina.

Les respostes farmacològiques segons la primera seqüència es varen considerar degudes als receptors α i les de la segona als receptors β. Com que els compostos substituïts en l'àtom de nitrogen resulten ser més actius sobre el receptor β, es trobava així la primera relació estructura-activitat dins la nova subclassificació dels receptors adrenèrgics.

Encara que des de 1906³ es coneixia que els alcaloides del sègol banyut (*Claviceps purpurea*) suprimien part de les accions de l'adrenalina, precisament les que coincidien amb els efectes α de Ahlquist, no va ser fins l'aparició dels primers blocadors β (dicloroisoproterenol (6), propranolol (7)) que la teoria de Ahlquist es va acceptar unànimement⁴.



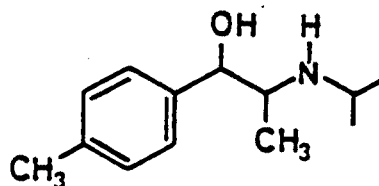
DICLOROISOPROTERENOL (6)



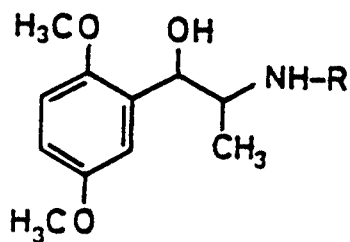
PROPANOLOL (7)

Posteriorment s'ha vist que l'especificitat farmacològica aparent α/β , és a dir, la relació de potències en diverses sèries de molècules, varia d'un teixit a l'altre. Això indicaria que cadascun d'aquests tipus de receptors s'ha de subdividir en dos subtipus.

Pel que fa al receptor β , les primeres proves de l'existència de dos receptors diferents es deuen a estudis d'anàlegs antagonistes de la metoxamina (8) i altres productes metilats en la posició α respecte a l'àtom de nitrogen com l'H 35/25.



H 35/25 (11)

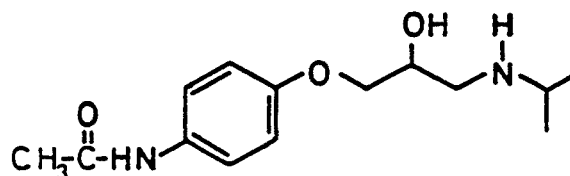


(8) R=H metoxamina

(9) R=IPr Isopropilmetoxamina

(10) R=tBu butoxamina

Aquests compostos bloquen els receptors β vasculars en dosis que no produeixen cap efecte sobre els receptors β cardíacs. També es van trobar ben aviat modificacions del fàrmac blocador no selectiu propranolol (7), com ara el pronetalol (12), capaces de blocar selectivament les accions cardíques de la isoprenalina, la qual cosa representava una confirmació de l'existència de dues categories de receptors β .



PRONETALOL (12)

En 1967 Lands⁵ va demostrar que l'ordre de potències d'una sèrie de catecolamines en diferents teixits en els que la resposta és mitjançada per receptors β pot dividir-se en dos grups principals. Aquests dos grups d'accions reflexen l'existència de dos subtipus de receptors anomenats β_1 i β_2 .

L'estímul cardíac, la movilització d'àcids greixosos del teixit adipós (lipòlisi) o la inhibició de la contracció del budell prim del conill es consideren respostes mitjançades per receptors de tipus β_2 , mentre que la broncodilatació, la vasodilatació, la inhibició de la contracció uterina o la contracció del diafragma previament relaxat amb clorur potàssic es consideren respostes mitjançades per receptors β_1 . Ambdós subtipus de receptors són més sensibles a la isoprenalina (5) que a la noradrenalina (1) o a l'adrenalina (2), però la principal diferència entre ells és la seva distinta sensibilitat a la noradrenalina. Mentre que els receptors β_1 presenten una afinitat semblant per adrenalina i noradrenalina, els β_2 són molt més sensibles a la primera. Sembla com si l'adrenalina fós el seu agonista principal. Això permetria atribuir als receptors β_1 , un paper neuronal i als β_2 hormonal. Malgrat tot, cal tenir en compte que els receptors β_2 s'activen amb elevades concentracions de noradrenalina i no coneixem la concentració d'aquest neurotransmissor a la sinapsi mentre té lloc la descàrrega simpàtica.

Avui s'accepta l'existència de dos tipus de receptors β pràcticament per unanimitat, encara que l'observació de petites diferències d'especificitat entre teixits ha portat a alguns autors⁶ a proposar més de dos subtipus. De tota manera aquestes diferències podrien ésser artefactes creats

per la simultaneïtat de diversos processos.

Quan al receptor α s'ha suggerit que l'alliberament del neurotransmissor es troba sota el control d'uns receptors localitzats a nivell de la membrana presinàptica i que són diferents dels receptors α postsinàptics situats sobre l'òrgan efector.

Langer⁷, va proposar en 1974 la subdivisió dels receptors α -adrenèrgics en α_1 o postsinàptics i α_2 o presinàptics. Recentment Berthelsen i Pettinger⁸ varen proposar una subdivisió semblant basada en un criteri més funcional que anatòmic. Aquests autors admeten l'existència de receptors α_2 postsinàptics^{9,10} i els hi assignen una funció inhibidora, mentre que els receptors α_1 serien de tipus excitatori. Ara els receptors α es denominen α_1 o α_2 segons l'activitat relativa i l'afinitat que presenten els diferents agonistes i antagonistes, sense fixar-se en la localització del receptor.

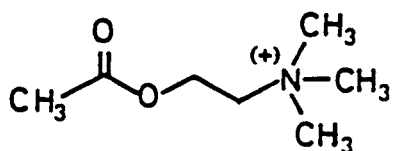
Així doncs, classifiquem els receptors específics per neurotransmissors en base a la seva especificitat pel reconeixement de diferents lligands. Això suposa que ha d'existir una complementaritat entre el lligand i el seu corresponent lloc d'unió, que podria estudiar-se mitjançant l'anàlisi de la relació entre l'estructura tridimensional del lligand i la seva activitat biològica. La principal complicació sorgeix del fet que els neurotransmissors i molts dels seus anàlegs i antagonistes són molècules petites i flexibles. La seva conformació majoritària, en dissolució o en estat cristal·lí, es pot determinar amb relativa facilitat mitjançant tècniques de cristal·lografia de raigs X, càlculs teòrics d'orbitals moleculars o ressonància magnètica nuclear, però la conformació que s'obté no té perquè ser la que s'uneix al receptor¹¹. De fet, l'energia d'unió al receptor pot superar la barrera per la formació d'un confòrmer més inestable.

Es possible que les diferències d'activitat entre molècules estructuralment relacionades sigui deguda a la

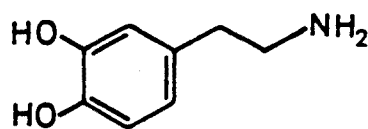
seva capacitat relativa per adoptar la conformació necessària per la interacció màxima amb el receptor.

En un intent d'evitar aquest problema es dissenyen anàlegs en els que la rigidesa conformacional assegura la identitat de la conformació que es determina en dissolució amb la que s'uneix al receptor.

Existeixen diferents mètodes per a produir una reducció total o parcial de la flexibilitat conformacional de les molècules. Un dels més utilitzats consisteix en la inclusió de les diverses parts de les molècules en anells. Resulta senzill trobar esquelets rígids o semirígids en els que es puguin incorporar els grups funcionals adients per una potencial activitat. En aquest terreny s'ha dedicat una atenció principal als receptors de l'acetilcolina^{12,13}, de la noradrenalina (1)¹⁴ i de la dopamina¹⁵ entre altres.



ACETILCOLINA (13)

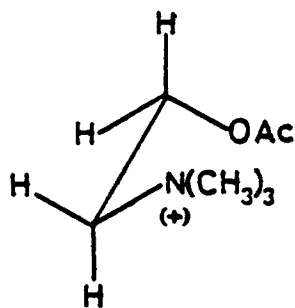


DOPAMINA (14)

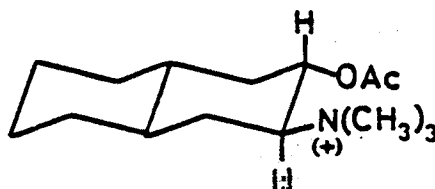
Aquest mètode no està exempt de limitacions ja que, per produir rigidesa cal introduir a la molècula canvis estructurals que modifiquen les seves propietats fisicoquímiques i van en detriment de l'activitat.

Generalment s'aconsegueix un resultat més satisfactori quan l'anàleg rígid i la molècula patró són el més semblants possible quan a tamany o pes molecular.

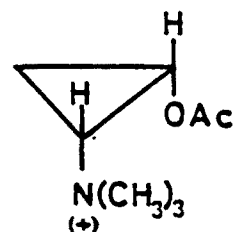
Prenem com a exemple el cas de l'acetilcolina (13). Es volia esbrinar si la conformació activa d'aquest neurotransmissor era l'anomenada "cisoide" o bé la "transoide". Per això es varen sintetitzar diversos anàlegs rígids com els que es mostren a la figura.



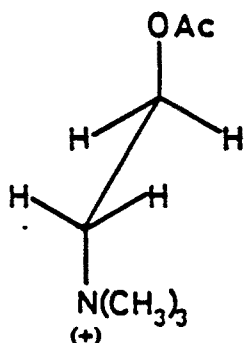
Conformacio
"cisoid"



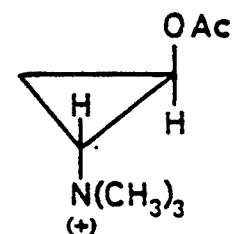
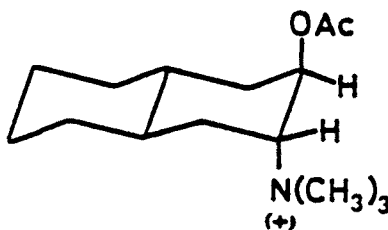
Ref.16



Ref.17



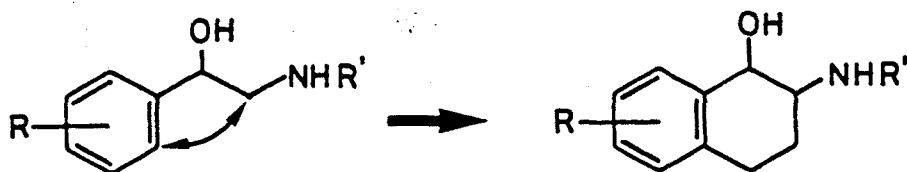
Conformacio
"transoid"
ACETILCOLINA



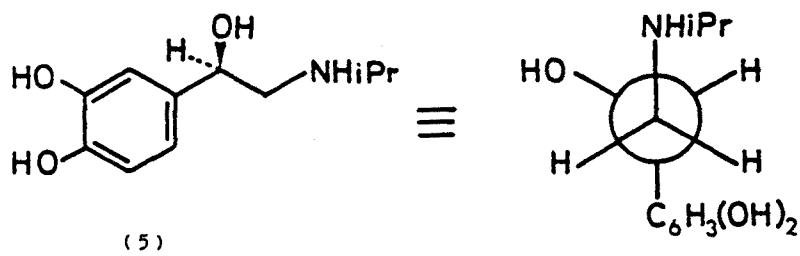
En el cas dels anàlegs de tipus trans-decalina, s'ha fet una modificació molt important per a conferir rigidesa, per tant es produeix un canvi acusat de les propietats fisicoquímiques de la molècula i l'activitat es redueix de manera important front a la que presenta la propia acetilcolina.

Quan als anàlegs de tipus ciclopropílic, es produeixen canvis mínims a l'estructura i per tant la reducció d'activitat és molt petita. Les activitats farmacològiques d'aquests compostos semblen recolzar l'idea de que la conformació "transoid" és la responsable de l'activitat muscarínica i la que s'hidrolitza amb més facilitat per l'acetilcolinesterasa, enzim que metabolitza l'acetilcolina.

En el camp dels adrenèrgics, una de les modificacions moleculars que considerem en aquest treball per a introduir rigidesa sobre molècules anàlogues al neurotransmissor noradrenalina, consisteix en la formació d'un anell entre la posició 2 de la cadena lateral d'etanolamina i la orto de l'anell aromàtic.

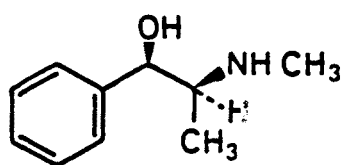


Aquesta estructura permet la mateixa disposició espacial dels grups que es va determinar per cristallografia de raigs X per la isoprenalina (5) en forma de sulfat¹⁸. Es a dir, el grup amino és antiperiplanar respecte al fenil i el grup hidroxil es disposa sinclinal respecte al primer.

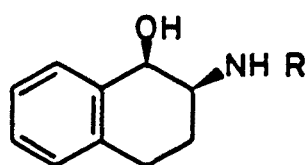


Quan a la disposició del pla de l'anell de fenil respecte a la cadena, en el mateix treball s'indica que aquest forma un angle d'uns 15° amb el grup hidroxil de la cadena d'etanolamina.

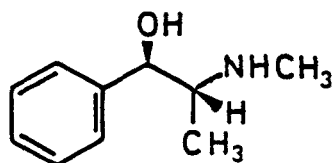
La validesa d'aquesta modificació ja ha estat provada. A l'any 1961 els investigadors alemanys Zymalkovski i Rimek¹⁹ la varen aplicar a la molècula de l'alcaloide efedrina, d'acció adrenèrgica coneguda. Aquests autors sintetitzaren en primer lloc els dos diastereòmers del 2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol (cis i trans 17). Posteriorment²⁰ es prepararen els compostos N-metilats (18), anàlegs veritables de l'efedrina i de la pseudoefedrina.



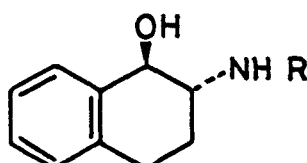
1R,2S (-) EFEDRINA (15)



cis R=H (17)
R=CH₃ (18)



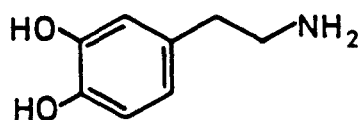
1R,2R (-) PSEUDOEFEDEDRINA (16)



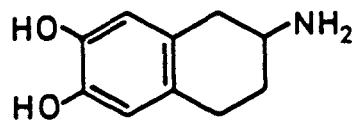
trans R=H (17)
R=CH₃ (18)

Com era de preveure va resultar molt més actiu el compost cis-17, anàleg configuracional de l'efedrina, que el trans-17 quan es varen assajar com a agonistes α -adrenèrgics (augment de la pressió sanguínia en gat).

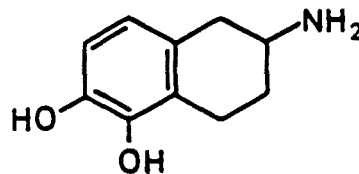
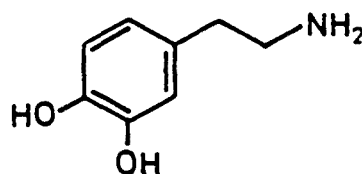
La mateixa modificació s'ha aplicat al neurotransmissor dopamina.



DOPAMINA (14)



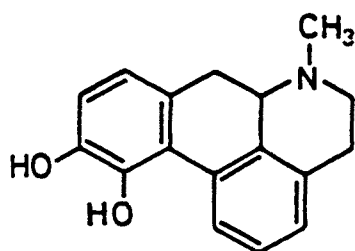
6,7-ADTN (19) Ref. 22



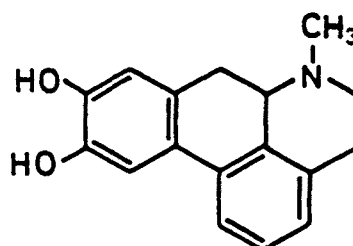
5,6-ADTN (20) Ref. 21

En aquest cas podem aconseguir dos tipus diferents d'estructures ja que són possibles dues orientacions de l'anell aromàtic a l'hora de formar el nou anell.

Les estructures de tipus 5,6-ADTN (20) es poden considerar anàlegs simplificats de l'alcaloide apomorfina de propietats emètiques, i les de tipus 6,7-ADTN (19) de l'alcaloide isoapomorfina.



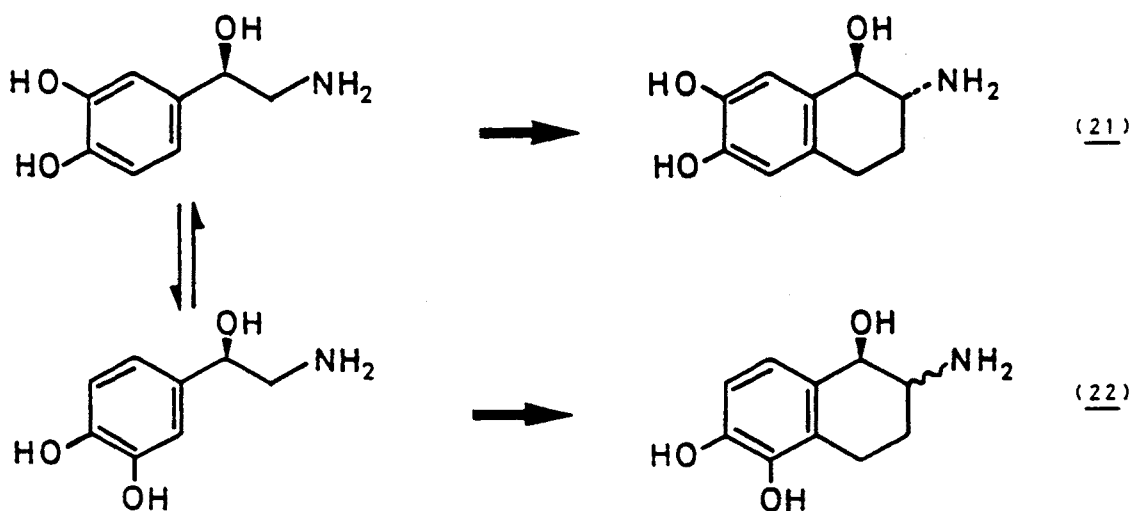
APOMORFINA



ISOAPOMORFINA

Els 5,6-ADTN (20) conserven les propietats emètiques de l'apomorfina i del neurotransmissor dopamina. En canvi, els 6,7-ADTN (19) són vasodilatadors renals, acció que també presenta la dopamina però que no té la isoapomorfina.

Quan s'aplica aquesta modificació al neurotransmissor noradrenalina (1) ens trobem en el mateix cas que per la dopamina: són possibles dos tipus d'estructures isòmeres no equivalents segons s'afecti una o l'altre de les posicions orto de l'anell benzènic hidroxilat.

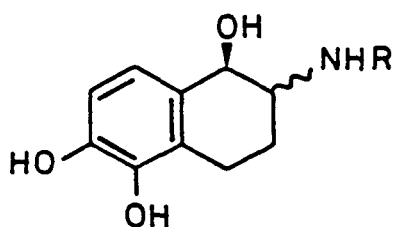


NORADRENALINA (1)

En 1967 Thrift²³ preparà l'aminoalcohol 6,7-difenòlic 21, sense indicar l'estereoquímica, encara que pel mètode utilitzat, semblant al de Zymalkovski, es podria suposar que es tracta de l'isòmer trans. En el treball no s'indiquen dades farmacològiques, però es fa esment a la inactivitat d'aquest compost com a broncodilatador en cobai, assaig de la potència agonista β_2 .

Posteriorment es va publicar²⁴ un estudi farmacològic en el que, entre altres aminotetralines anàlogues de la dopamina (sense grup hidroxil benzílic) apareix el producte 21. Els diferents compostos s'assajaren com a activadors de l'enzim adenilciclase procedent de núcli caudat cerebral (sensibile a la dopamina) i d'eritròcits (associat al receptor adrenèrgic β). L'aminoalcohol 21 va resultar molt poc actiu en el primer assaig i pràcticament inactiu en el segon. Sembla ser, doncs, que l'anàleg cíclic de la noradrenalina 21 no és un agonista dopaminèrgic, cosa previsible donada la presència del grup hidroxil benzílic, i tampoc un adrenèrgic β . Cal tenir en compte que per la interacció amb el receptor β s'ha postulat que és necessari un grup N-alkil suficientment voluminós, prenguem com a exemple la isoprenalina (5), que no es troba present en l'anàleg cíclic 21. D'altra banda, aquest aminotetralol no s'ha assajat com a estimulants α -adrenèrgic.

En 1975 un grup japonès publicà l'assaig farmacològic preliminar²⁵ i poc després la síntesi²⁶ de l'aminoalcohol 22, isòmer de 21, i els seus derivats N-metilats (23) i N-isopropilats (24), anàlegs rígids de la noradrenalina, l'adrenalina i la isoprenalina, respectivament.



R= H (22)

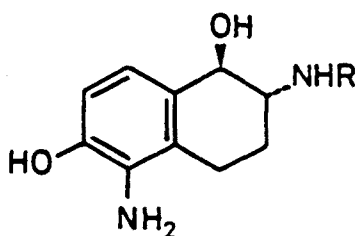
R= CH₃ (23)

R= iPr (24)

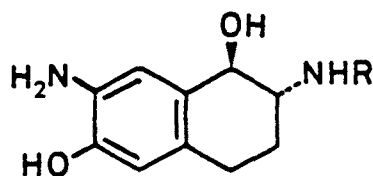
En els assaigs s'utilitzaren barreges cis/trans dels tres aminoalcohols. Les proves es varen realitzar considerant la possible activitat α (aorta de conill), β_1 (aurícula de cobai) i β_2 -adrenèrgica (tràquea de cobai) dels productes. Tots ells resultaren inactius com a α -adrenèrgics però presentaren una activitat acusada com a estimulants β , amb una certa selectivitat front als receptors traqueals.

Més endavant l'estudi es va completar amb la síntesi de nous derivats i la separació d'algunes barreges cis/trans²⁷. En tots els casos el diastereòmer trans resultà més potent que el cis, tant en aurícula (β_1) com en tràquea (β_2).

En 1977 el mateix grup d'investigació publicà²⁸ la síntesi d'alguns compostos en els que un dels hidroxils fenòlics s'havia substituït per un grup amino. Aquest cas resulta interessant ja que es va poder disposar dels dos isòmers de posició 25 i 26 equivalents respectivament a un aminotetrahidronaftol dihidroxilat en les posicions 5 i 6 i a un dihidroxilat en les posicions 6 i 7.



(25)



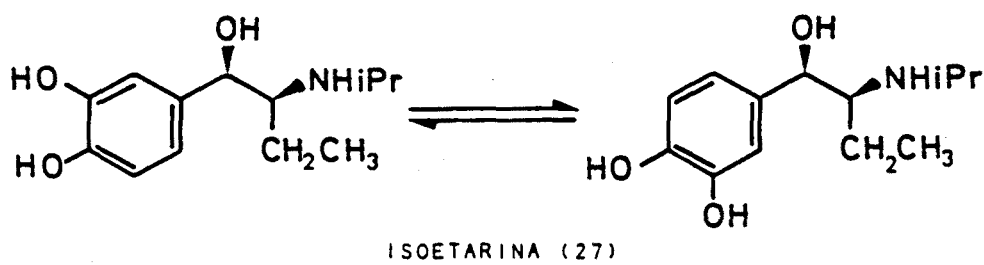
(26)

Encara que la potència estimulant β del N-isopropilderivat de tipus 25 (pD_2 aurícula: 6,58; pD_2 tràquea: 7,74) és només unes 10-15 vegades inferior a la del seu anàleg difenòlic trans-24, l'isòmer 7-aminat 26 (R= iPr) va resultar pràcticament inactiu en ambdós assaigs.

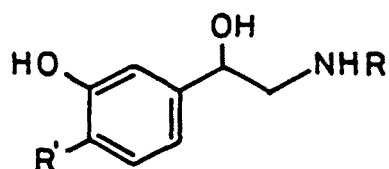
De tot el que s'ha indicat fins aquí cal concloure que la posició dels grups hidroxil fenòlics (o dels seus isòmers) sobre l'anell aromàtic d'un 2-amino-1-tetraol resulta d'importància capital per l'existència d'activitat

adrenèrgica β . Pel que fa a l'acció α -adrenèrgica no es pot fer una afirmació equivalent ja que no es disposa de dades farmacològiques en aquest camp.

Així, sembla deduir-se de les dades experimentals que l'acció β -agonista (especialment β_2) resideix exclusivament en els derivats 5,6-dihidroxilats dels 2-amino-1-tetralols, mentre que els seus isòmers 6,7-difenòlics són inactius. En els compostos de cadena oberta, com el propi neurotransmissor noradrenalina o fàrmacs com la isoetarina (27), aquestes posicions dels grups hidroxil són interconvertibles per gir de l'anell catecòlic (es tracta de conformacions d'energia similar), per tant no és possible concloure quina de les dues és la que interacciona a nivell molecular amb el receptor β .

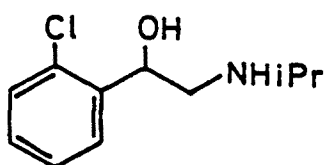


Una altra manera d'introduir una certa rigidesa conformacional a les molècules consisteix en reduir la capacitat de gir d'alguns enllaços. Això es pot aconseguir mitjançant grups que interaccionin de forma atractiva (per exemple: formació d'un pont d'hidrogen) o repulsiva amb els grups veïns ja existents. Aquest últim és el cas dels derivats halogenats de molècules com la noradrenalina (1), la isoprenalina (5) o bé la fenilefrina (28).



R=H ; R'=OH NORADRENALINA (1)
 R=iPr ; R'=OH ISOPRENALINA (5)
 R=CH₃; R'=H FENILEFRINA (28)

C. Kaiser i col.laboradors publicaren en 1974²⁹ la síntesi i assaig farmacològic, entre altres, dels anàlegs de la isoprenalina clorats en posicions 2, 5 i 6. Volien aconseguir un broncodilatador (agonista β_2) d'acció prolongada. La introducció de l'halogen, sobre tot en el producte substituït en 2, tindria per objecte retardar el metabolisme que experimenten les catecolamines per acció de l'enzim catecol O-metiltransferasa (COMT). Com a precedents es coneixia l'acció relativament potent com a β adrenèrgic de la clorprenalina (29)³⁰ que, encara que tingui certa activitat d'antagonista β ³¹, és útil clínicament com a broncodilatador³². També era conegut el fet de que el prototipus dels antagonistes β -adrenèrgics dicloroisoproterenol (6) tenia certa activitat agonista⁴.

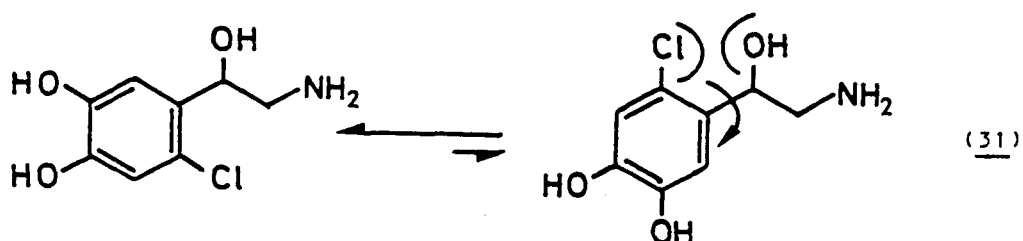


CLORPRENALINA (29)

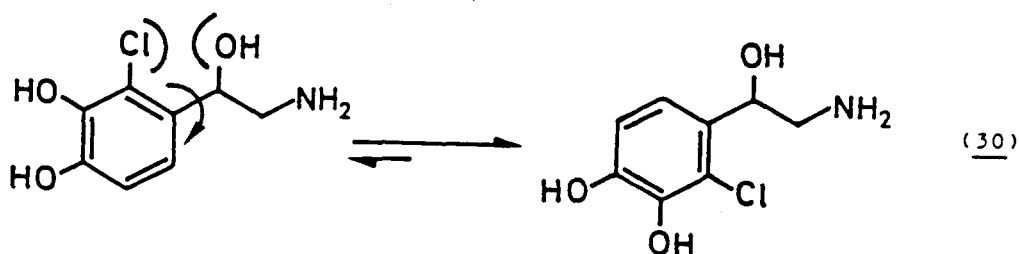
Els productes es varen assajar front la relaxació de la tràquea de cobai i com a estimulants del batec de l'aurícula dreta de cobai. En general, resultaren més potents com a adrenèrgics β_2 (tràquea de cobai) els derivats clorats en posició 2 que els corresponents patrons no halogenats. En canvi, els derivats halogenats en posicions 5 i 6 varen resultar, en general, menys efectius com a β -agonistes que els no halogenats. Quan a la durada de l'acció, no sembla afectar-se per la presència d'un halogen en posició 2.

Recentment s'han publicat els efectes α i β adrenèrgics d'anàlegs de la noradrenalina clorats en les posicions 2 i 6 de l'anell aromàtic³³. Com en el cas dels derivats halogenats de la isoprenalina l'anàleg clorat en la posició

2 presenta una afinitat més acusada pel receptor β que l'anàleg clorat en posició 6. Posteriorment els mateixos autors³⁴, basant-se en càlculs d'energia conformational (utilitzant el programa de camps de força d'Allinger MM2) per tal d'avaluar la interacció entre l'halogen i el grup hidroxil benzílic, donen una explicació per aquestes diferències d'activitat. Segons aquests autors, la repulsió entre l'halogen i el grup hidroxil desplaçaria l'equilibri conformational cap a una forma en la que la interacció entre aquests grups fos mínima.

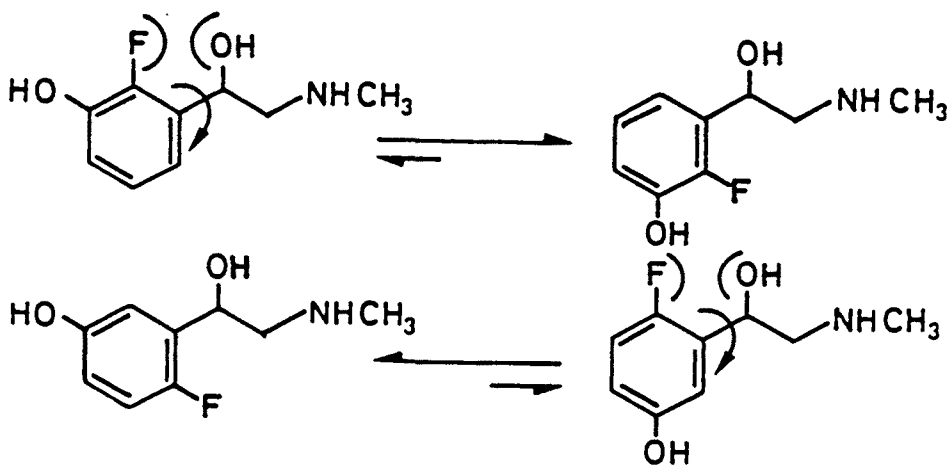


Aquesta explicació estaria d'acord amb els resultats obtinguts amb els anàlegs rígids de tipus aminotetralol respecte a la importància de l'hidroxil en posició 5 per l'acció β -adrenèrgica. Cal fixar-se que en la conformació afavorida del compost 30 els grups hidroxil ocupen una posició anàloga a la que trobavem en els aminotetralols 5,6-dihidroxilats, és a dir, en els isòmers actius com a agonistes β . En canvi, l'isòmer 6-clorat, és anàleg de les tetralines 6,7-dihidroxilades, cosa que explicaria la seva inferior afinitat pel receptor β .



Existeixen altres treballs de síntesi i avaluació farmacològica de derivats halogenats, en concret fluorats, d'ariletanolamines³⁵. En un dels més recents³⁶ es sintetitzen i valoren farmacològicament els derivats fluorats en 2, 4 i 6 de la fenilefrina (28). Els productes s'assajen com a α -agonistes front l'estímul de la contracció de la aorta i la potenciació de l'acumulació d'AMP cíclic en sinaptoneurosomes de cobai. També es fan assaigs de desplaçament de radiolligands específics per receptors α_1 , α_2 i β -adrenèrgics en membranes cerebrals.

La 6-fluorofenilefrina va resultar ser el producte més actiu de la sèrie com a α -adrenèrgic a l'hora que resultà el menys actiu com a agonista β . Per la 2-fluorofenilefrina el resultat va ser l'invers: El producte resultà ésser β -adrenèrgic, com tots els anàlegs clorats en aquesta posició, i el menys actiu d'aquesta sèrie com a α -adrenèrgic. Novament les diferències d'activitat s'atribueixen a diferències de conformació. En ambdós casos la molècula adopta majoritàriament la conformació que fa mínima la interacció entre l'halogen i el grup hidroxil benzílic.

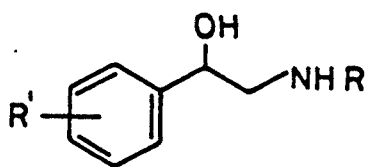


Els autors suggereixen que, essent la fenilefrina (28) un agonista dèbil pel fet de ser un monofenol, sigui més sensible a un canvi conformational favorable per l'acció que

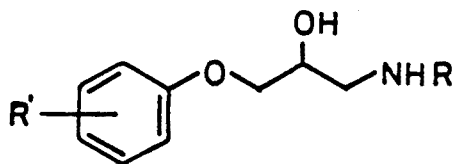
com a agonistes. A més a més s'han escollit molècules de caràcter monofenòlic amb la confiança de que, per tractar-se d'anàlegs de fàrmacs poc potents, siguin molt sensibles als canvis de posició del grup hidroxil, tal com era el cas dels anàlegs fluorats de la fenilefrina.

La síntesi i assaig farmacològic d'aquestes molècules com a α i β -adrenèrgics es complementarà amb l'estudi conformacional de les mateixes, fonamentalment mitjançant les dades proporcionades pels espectres de ressonància magnètica nuclear d'alta resolució, que ens han de permetre determinar la posició espacial relativa dels grups hidroxil i amino i establir una correlació entre la conformació dels anàlegs cíclics que proposem i la de les molècules de cadena oberta.

A més a més de les molècules de núcli ariletanolamina, un altre tipus d'estructura interacciona amb el receptor adrenèrgic β , les ariloxipropanolamines (com ho és el propranolol (7)). En ambdues famílies es pot donar un cert grau de selectivitat entre els receptors β_1 cardíacs i els β_2 bronquials.



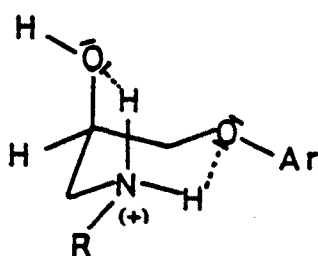
ARILETANOLAMINA



ARILOXIPROPANOLAMINA

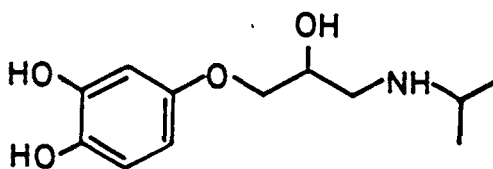
S'ha postulat³⁷ que ambdós tipus d'estructures interfereixen en les mateixes zones del receptor encara que per que això succeeixi, les molècules amb estructura d'ariloxipropanolamina tinguin que adoptar una conformació que, malgrat no estar totalment estesa la molècula, estaria afavorida per la formació de ponts d'hidrogen entre els

parells d'electrons de l'oxigen hidroxílic i els àtoms d'hidrogen del grup amino, protonat a pH fisiològic.



Aquesta conformació permetria una certa superposició entre els grups funcionals clau de les estructures d'ariletanolamina i d'ariloxipropanolamina, encara que no explica satisfactoriament la potència blocadora més gran d'aquestes darreres.

Existeixen nombrosos treballs encaminats a confirmar l'equivalència d'interacció entre aquestes molècules i el receptor β ³⁸. De fet, encara que l'estructura d'ariloxipropanolamina es relaciona clàssicament amb molècules blocadores del receptor β -adrenèrgic, la substitució del grup aril per un fenol o un catecol dóna origen a productes d'activitat agonista indiscutible, sobre tot en aquest últim cas³⁹.

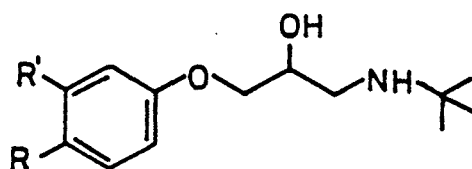


(34)

El producte 34 va resultar ser un agonista pur, amb una afinitat cinc vegades inferior a la de la isoprenalina, quan s'assajà sobre el cor de cobai³⁹. En canvi altres estudis atribueixen a aquest producte un caràcter d'agonista parcial⁴⁰.

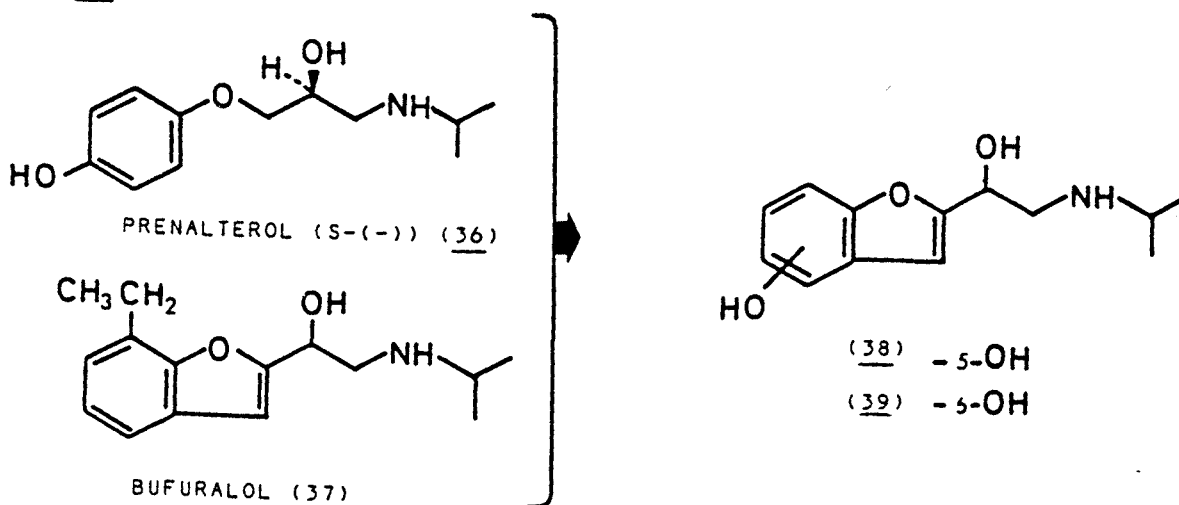
En 1977, Kaiser va publicar^{38b} la síntesi i valoració

farmacològica d'ariloxipropanolamines hidroxilades sobre l'anell aromàtic (35), així com d'altres anàlegs de coneguts agonistes β -adrenèrgics, com el soterenol. Els compostos monohidroxilats sobre l'anell aromàtic resultaren ésser agonistes parcials, a diferència del que passa amb les ariletanolamines, en les que la supressió d'un dels grups hidroxil de l'anell catecòlic produeix la reducció de l'activitat, però no l'aparició de caràcter antagonista.



	<u>R</u>	<u>R'</u>
(35a)	-OH	-OH
(35b)	-OH	-H
(35c)	-H	-OH
(35d)	-OH	-NHMs
(35e)	-NHMs	-OH

Un altre tipus d'agonistes fenòlics amb estructura d'ariloxipropanolamina són els que s'obtenen com a combinació molecular del prenalterol (36), fàrmac agonista selectiu β_1 d'activitat intrínseca lleugerament inferior a la isoprenalina⁴¹, amb el bufuralol (37), potent antagonista β -adrenèrgic amb certa activitat intrínseca⁴² (productes 38 i 39)⁴³.



Aquests compostos, 38 i 39, es comportaren com a agonistes parcials β_1 . Com que aquestes estructures es podrien considerar anàlegs cíclics de la conformació estesa del prenalterol i per tant no "superposables" amb les ariletanolamines, i donada la seva activitat, caldria sopsosar que el receptor β pugui tenir més d'una zona perifèrica capaç d'associar-se de diferent manera amb ariletanolamines i ariloxipropanolamines, les quals constituïrien dues sèries estructurals ben diferenciades farmacològicament.

Posteriorment s'han portat a terme altres estudis⁴⁴ comparant l'acció d'ariletanolamines i ariloxipropanolamines agonistes anàlogues (amb la mateixa substitució sobre l'anell aromàtic). En els resultats farmacològics s'observa un cert paral·lelisme d'acció entre els compostos d'ambdós grups estructurals, tant quan a la potència com quan a l'activitat intrínseca.

Recentment s'ha publicat un treball⁴⁵ en el que es postulen unes zones d'interacció amb els fàrmacs per la proteïna que constitueix el receptor β -adrenèrgic. L'estudi parteix de les constants de dissociació d'un gran nombre d'agonistes, agonistes parcials i antagonistes β -adrenèrgics calculades per Bilezikian⁴⁶ pel receptor β d'eritròcit de gall d'indi. Es sopsosa que l'energia total d'unió d'una molècula al receptor és igual a la suma de les energies de cada interacció individual entre els punts d'unió en la molècula i els seus corresponents en el receptor. De cada producte es calculen les conformacions que serien permeses, es a dir, no únicament la més estable sino totes aquelles que tinguéssin un nivell energètic inferior a l'energia que s'alliberaria en produir-se la unió al receptor. En cada molècula es trien els punts que, sopsosadament, interaccionarien amb el receptor. El punts comuns a totes les estructures és el que es denomina farmacòfor. Es sopsosa que el farmacòfor s'uneix sempre amb la mateixa orientació sobre el receptor.

Quan es processen totes les dades, distàncies entre grups o punts d'unió, es troben les conformacions de cada estructura compatibles entre si. Les distàncies entre lligands (punts d'unió) en aquestes conformacions defineixen uns punts a l'espai on haurien d'estar situats els grups del receptor que interaccionen amb la molècula.

Es postulen nou punts d'unió (veure figura) en el receptor, dels que també es pot deduir el caràcter químic. Són el següents:

- 1- Acomodació del grup hidroxil de la posició β de la cadena lateral en les ariletanolamines.
- 2- Acomodació de l'àtom de nitrogen protonat de la cadena lateral de les ariletanolamines.
- 3- Locus hidròfil (tipus 1): acomoda al substituent hidròfil de la posició 3 de l'anell aromàtic en les ariletanolamines o bé el nitrogen anular dels anàlegs del pindolol.
- 4- Locus hidròfil (tipus 2): acomoda al substituent hidròfil de la posició 4 de l'anell de les ariletanolamines.
- 5- Locus lleugerament lipòfil on es col·locarien els substituents de la posició 5 de l'anell de les ariletanolamines.
- 6- Locus hidròfil (tipus 2): acomoda a l'àtom d'oxigen de tipus èter de les ariloxipropanolamines.
- 7- Punt fortament lipòfil on s'uniria l'anell aromàtic de les ariloxipropanolamines.
- 8- Locus lleugerament lipòfil al que s'uniria l'anell aromàtic de les ariletanolamines i el segon anell dels anàlegs de tipus propranolol.
- 9- Locus fortament lipòfil on interaccionaria l'anell heterocíclic dels anàlegs de tipus indòlic.

Resumint, els diferents tipus d'estructures actives sobre el receptor β s'unirien a aquest model de la manera indicada a la figura 1.1.

Magrat el seu interès, aquest treball no és més que una hipòtesi, un model teòric, de difícil comprovació experimental. Així doncs, com que encara no s'ha establert

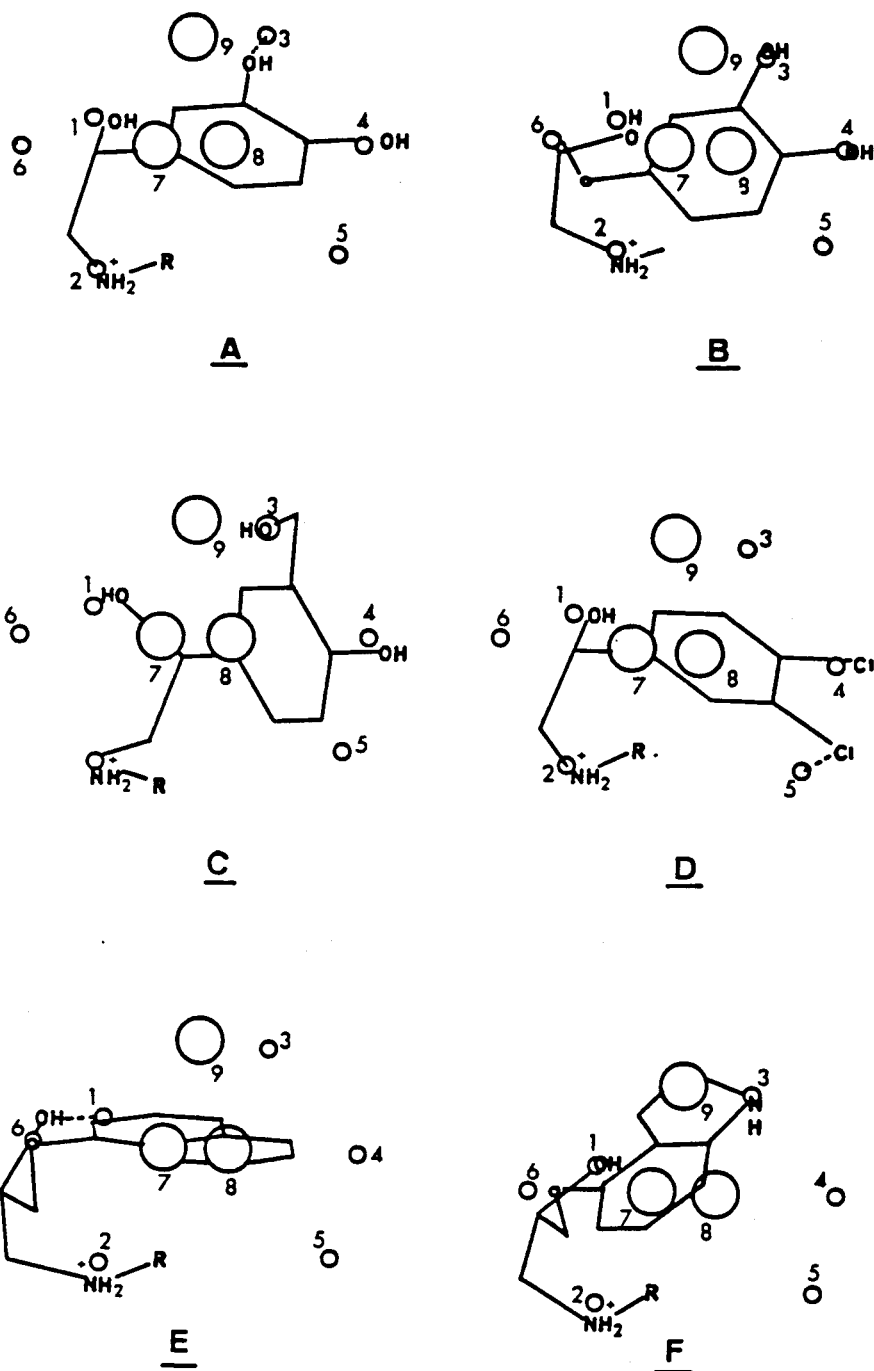
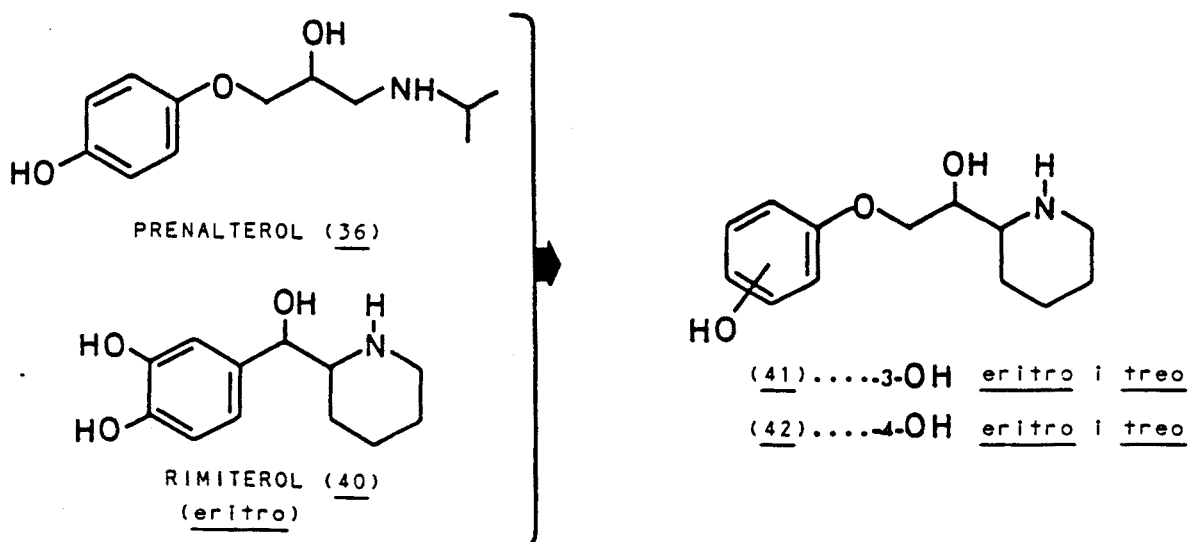


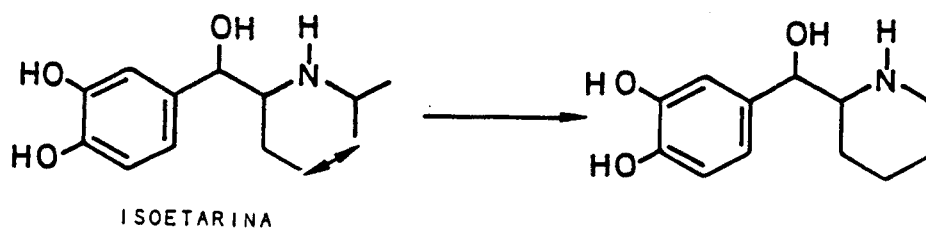
Figura 1.1: Formes d'unió de diversos tipus estructurals d'adrenèrgics i antiadrenèrgics al model de receptor β proposat per Bultsma⁴⁵ : A) isoprenalina, B) tipus R0363, C) salbutamol, D) dicloroisoproterenol, E) propranolol i F) pindolol.

inequívocament si ariletanolamines i ariloxipropanolamines interaccionen de la mateixa manera amb el receptor, són d'interés els treballs encaminats a estudiar si ambdós tipus de molècules estan sotmesos a les mateixes relacions estructura-activitat.

Per tal de contribuir a aconseguir aquest fi hem dissenyat noves molècules que poden considerar-se combinació estructural d'ariloxipropanolamines agonistes, com ho és el prenalterol (36), amb el fàrmac agonista β_2 rimiterol (40), de tipus ariletanolamina modificada per la presència d'un cicle de piperidina.



El rimiterol és un fàrmac que podriem considerar anàleg cíclic de la isoetarina (27), ariletanolamina substituïda sobre la posició α .



L'alquilació en α en les ariletanolamines condueix a productes menys actius que els no substituïts⁴⁷ encara que es guanya en selectivitat. Així, els productes α -alquilats

acostumen a presentar selectivitat pel receptor β_2 degut a l'escassa potència sobre el β_1 ^{47e,48}. De la mateixa manera, i com que amb l'alquilació s'introdueix un nou centre quiral a la molècula, existeix la possibilitat de tenir diferents estereoisòmers. En aquests casos l'isòmer eritro sol ser més actiu que el treo^{47a,b,e}. Això és vàlid no solament per la isoetarina sino també pel rimiterol, fàrmac més actiu que el primer com a agonista β_2 . Actualment aquest producte s'utilitza com a broncodilatador. La seva potència en assaigs "in vitro", és lleugerament inferior a la de la isoprenalina.

Per tant, les molècules que es proposen (41 i 42) servirien per a estudiar, en primer lloc, si la modificació consistent en la formació d'un anell de piperidina entre la posició α del nitrogen i el seu substituent en les ariletanolamines (com el rimiterol) pot estendre's a ariloxipropanolamines i, si això fos d'aquesta manera, caldria veure si es produeix modificació en la selectivitat de les ariloxipropanolamines de cadena oberta (el prenalterol és agonista β_1) per introducció de l'anell de piperidina, característica estructural que sembla conferir selectivitat β_2 al rimiterol. D'altra banda la relació d'activitats eritro/treo també pot donar indicació de si les ariloxipropanolamines es comporten anàlogament a les ariletanolamines front a les modificacions moleculars que afecten a la conformació. En aquest cas s'escullen els derivats monofenòlics per la seva relació amb el prenalterol (36), encara que es coneix que es perd activitat en suprimir un dels hidroxils fenòlics del rimiterol.

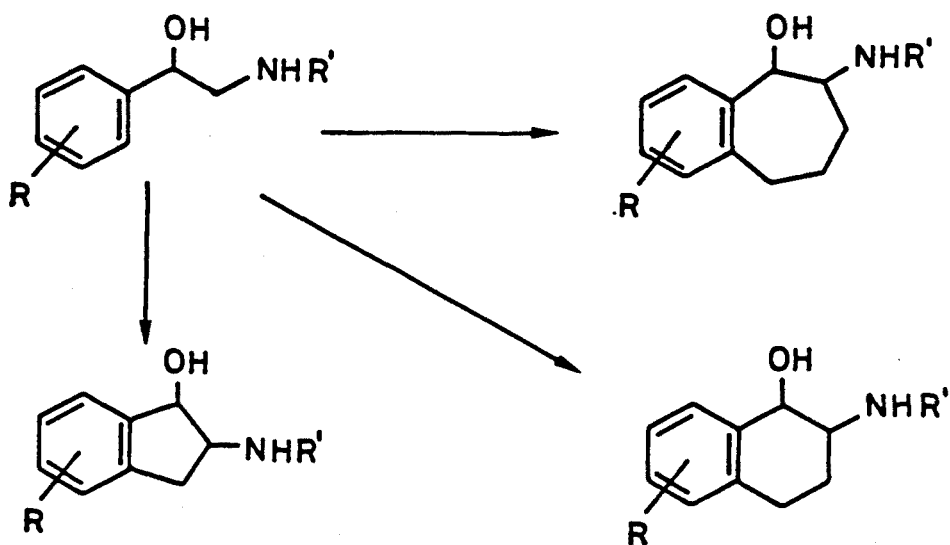
En resum, el present treball té un objectiu doble, que es tradueix en la síntesi i assaig farmacològic de dos tipus d'anàlegs de fàrmacs agonistes adrenèrgics: els trans-2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftols i els 1-ariloxi-2-(2-piperidil)etanols hidroxilats en diverses posicions de l'anell aromàtic. En el primer cas, l'activitat dels compostos obtinguts ens haurà d'orientar respecte als

requeriments conformationals de les ariletanolamines agonistes, mentre que el segon tipus d'estructures és un híbrid entre dues famílies de fàrmacs agonistes β capaç d'aportar noves dades sobre la discutida equivalència entre ariletanolamines i ariloxipropanolamines actives sobre el receptor β .

2. 2-AMINOTETRAHIDRO-1-NAFTOLS

2.1 Síntesi dels sistemes de 2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol

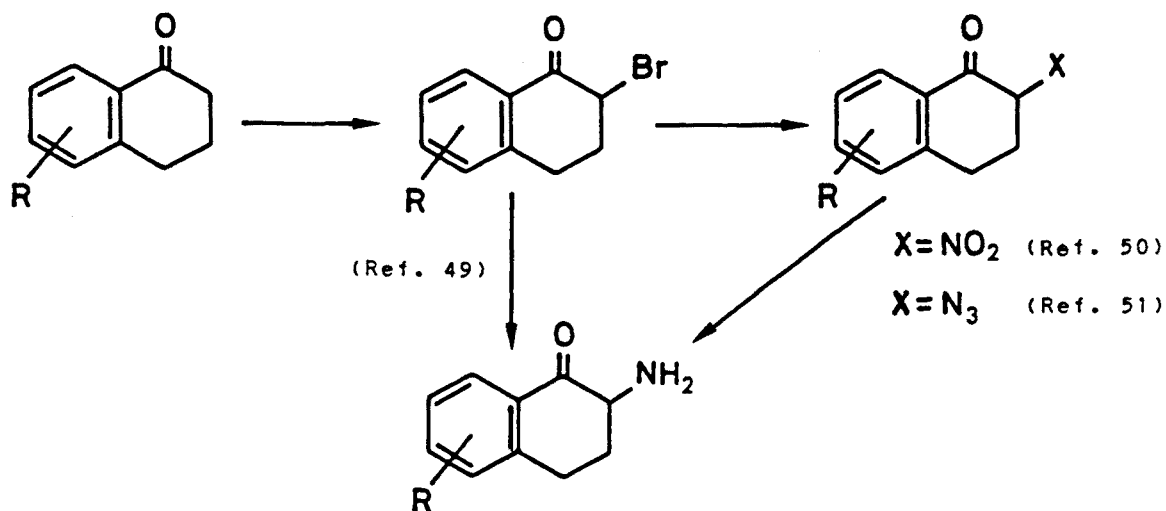
La modificació molecular que suposa la formació d'un cicle entre la posició orto de l'anell aromàtic i la posició α de la cadena lateral en ariletanolamines, per tal de conferir rigidesa conformational a la molècula del neurotransmissor noradrenalina o d'algún dels seus derivats, ha estat ampliament utilitzada. No solament s'han sintetitzat anàlegs de tipus tetrahidronaftol sino també els seus homòlegs superior (benzocicloheptans) i inferior (indans).



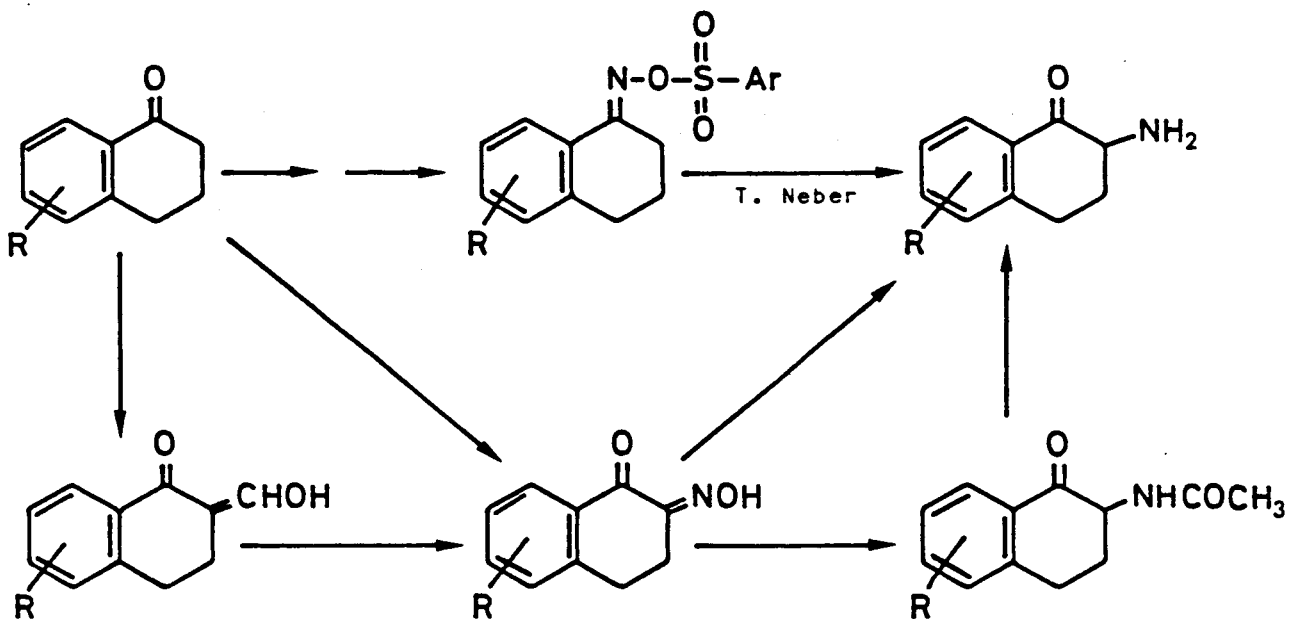
Sens dubte, l'estructura que ha conduït a productes farmacològicament més actius ha estat la de 2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol, segurament perquè s'oposa una similitud més gran en la disposició dels grups hidroxil benzílic i amino amb la que adopten en els compostos de cadena oberta.

De tota manera, les estratègies sintètiques conduents a aquests compostos són les mateixes per tots ells: en tots els casos cal aconseguir un β -aminoalcohol.

Existeixen diferents maneres d'arribar a aquesta funcionalització però en totes s'utilitza com a producte de partida una cetona sobre la que cal introduir un àtom de nitrogen en posició α . Entre els mètodes més usuals per fer-ho cal mencionar l'halogenació en α de la cetona seguida de desplaçament de l'halogen per una amina⁴⁹ o un precursor d'aquesta, que pot ser un grup nitro⁵⁰ o azida⁵¹, que posteriorment es reduirà a amina.

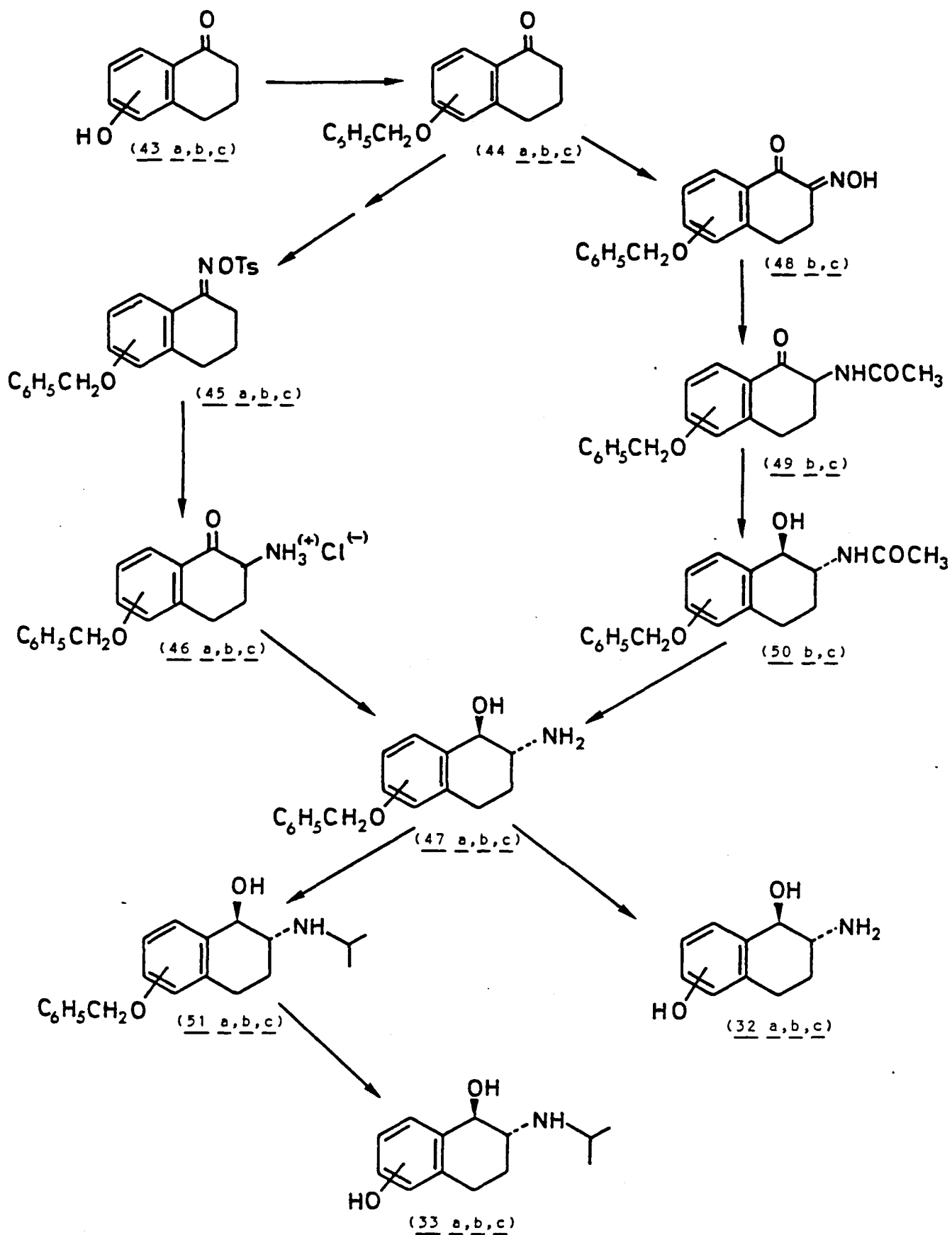


També s'utilitzen com a mètodes per la introducció d'un àtom de nitrogen en α del grup carbonil la reacció de transposició de Neber, que experimenten els arilsulfonats d'oxima en medi alcalí anhidre^{27,49,51}, o bé la nitrosació en α de la cetona amb un nitrit orgànic, reduïnt posteriorment l' α -hidroximinocetona resultant a amina o a amina protegida com a amida^{19,20,23,52,53}.



En ocasions aquest últim mètode es porta a terme en dues etapes. En la primera es formula la posició α del grup carbonil i el producte resultant es tracta amb nitrit sòdic/àcid acètic originant-se l'oxima desitjada²⁷.

D'aquests tres mètodes per l'obtenció d' α -aminocetones hem escollit els dos més utilitzats per a portar a terme la síntesi dels productes 32 i 33 que es proposen. Utilitzarem alternativament la via que transcorre a través de la transposició de Neber dels tosilats d'oxima de la cetona de partida o bé la ruta sintètica consistent en la introducció d'un grup hidroximino en α del grup carbonil, segons es mostra en l'esquema següent:

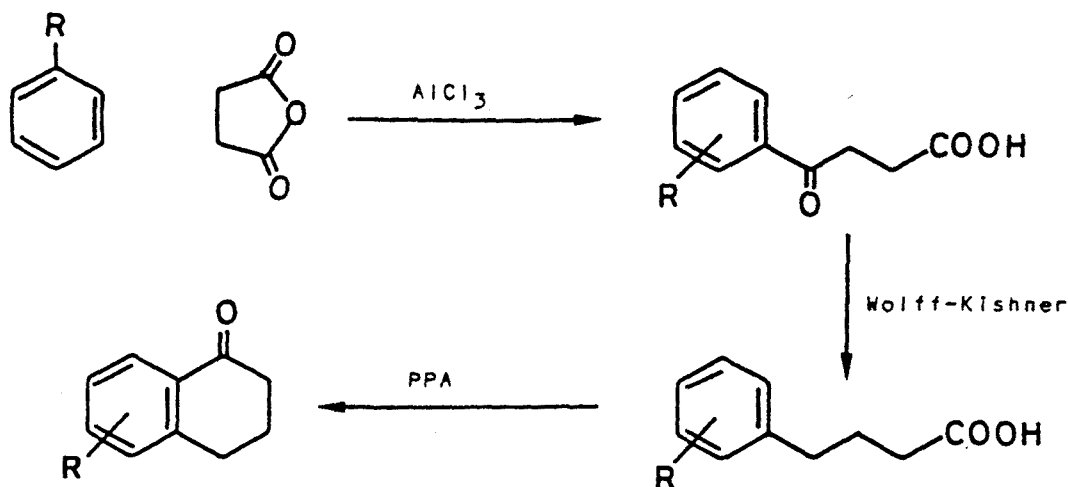


Com a comentari general a l'esquema sintètic anterior cal dir que s'ha escollit la funcionalització d'èter benzílic, com a protecció de l'hidroxil fenòlic que es desitja en els productes finals, per la possibilitat d'eliminar-lo sense afectar al reste de la molècula. Existeixen altres protectors de fenols però cal eliminar-los en medi àcid i és previsible que la funcionalització aminoalcohol no ho resisteixi. Aquest grup s'incorporarà en les hidroxiketones de partida (43a,b,c) i es mantindrà fins l'última etapa sintètica en la que el fenol es desprotegirà per hidrogenòlisi.

Cal dir també que els intermedis de síntesi 47c, 48c, 49c i 50c han estat descrits⁵². De tota manera no consta en la bibliografia cap dada sobre l'activitat biològica del producte 32c i per tant la seva síntesi no ha perdut interès per nosaltres.

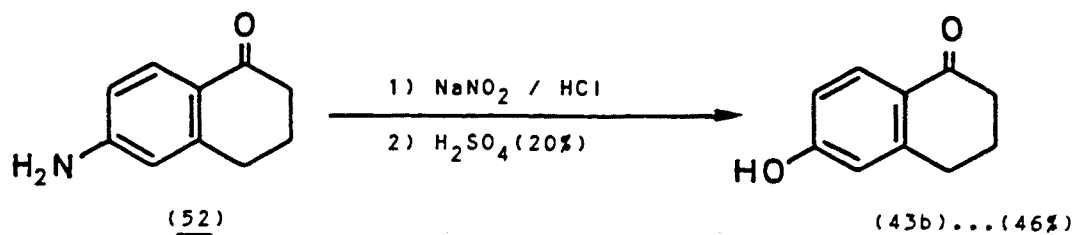
2.1.1 Síntesi de les hidroxi-3,4-dihidro-2H-1-naftalenones 43a,b,c de partida

Un dels mètodes generals per la síntesi d'1-tetralones és el que s'anomena mètode de Haworth que consisteix en l'acilació de Friedel-Crafts del derivat benzènic adient amb anhídrid succínic, originant-se un àcid benzoilpropionic que, després de reduir-lo a àcid arilbutíric, es sotmet a ciclació fins al sistema de tetralona.

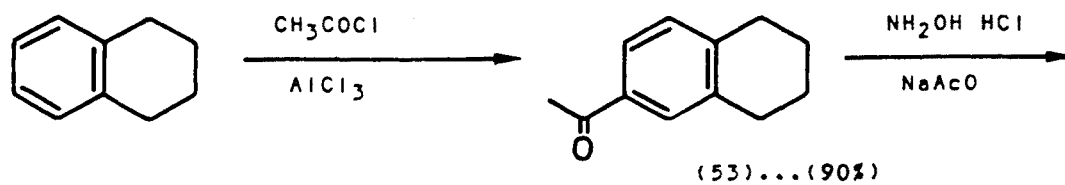


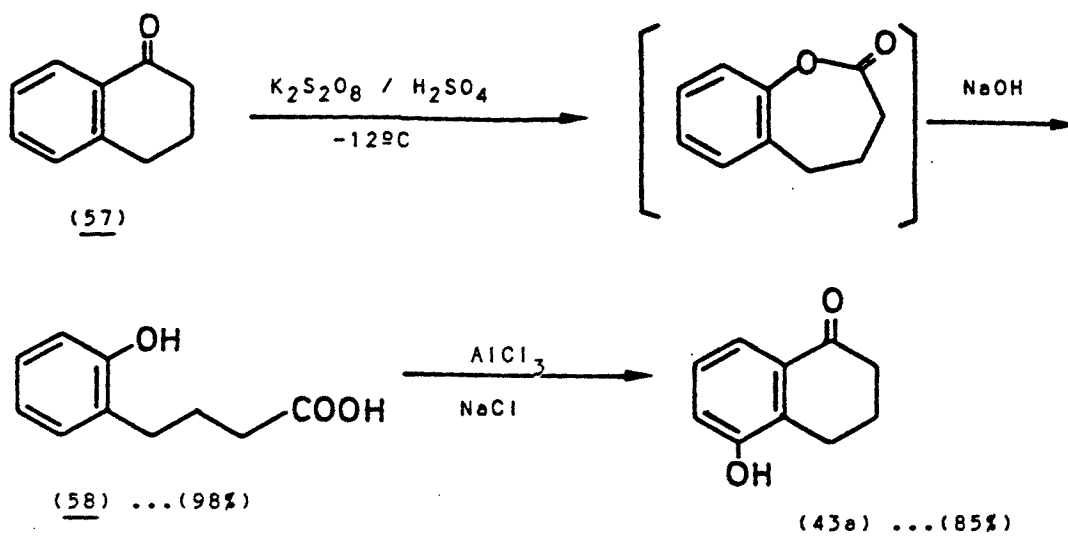
El mètode presenta alguna limitació. Quan la tetralona que s'ha d'obtenir prové d'una reacció inicial d'acilació de Friedel-Crafts sobre una posició que no és l'activada front a la substitució electròfila aromàtica, cosa que dependrà de la posició i les característiques electròniques del substituent R, el mètode no es podrà aplicar.

Aquest és el cas de la 6-hidroxi-1-tetralona (43b), en la qual l'atac inicial de Friedel-Crafts hauria de produir-se en meta respecte a l'oxigen. Després de l'estudi bibliogràfic es va concloure que el millor precursor per aquesta tetralona fenòlica era la corresponent anilina, la 6-amino-3,4-dihidro-2H-1-naftalenona (52)⁵⁴. Aquesta amina es pot transformar en el fenol per diazoació seguida d'hidròlisi de la sal de diazoni.

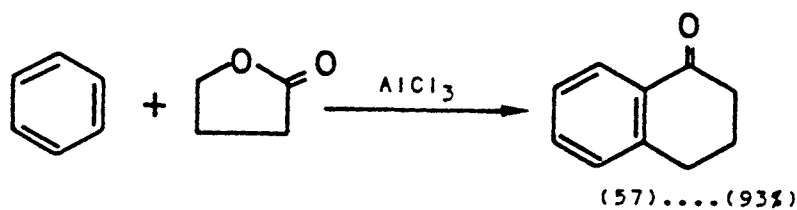


L'anilina 52 es pot preparar a partir de l'1,2,3,4-tetrahidronaftalè (tetralina) en una seqüència de cinc etapes: acilació de Friedel-Crafts⁵⁵, formació de l'oxima 54 de la 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil metil cetona 53 que s'obté⁵⁶, transposició de Beckmann a l'acetamida 55⁵⁶, oxidació de la posició benzílica activada (en para respecte al grup acetamido) amb triòxid de crom⁵⁴ i hidròlisi de la N-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)acetamida (56)⁵⁴.





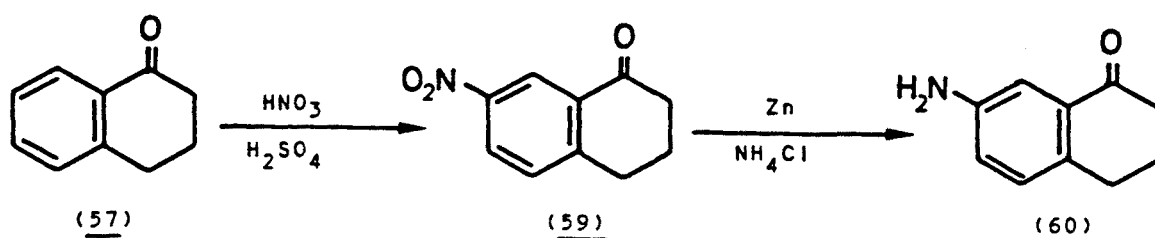
Malgrat que la 1-tetralona 57 podria preparar-se pel metode de Haworth, la seva obtenció es troba descrita amb un rendiment excel·lent per reacció de condensació entre el benzè i la γ -butirolactona en presència de triclorur d'alumini⁵⁸. Ara aquest és el mètode d'elecció per la seva síntesi.



En aquest cas el rendiment global de les tres etapes és del 77%.

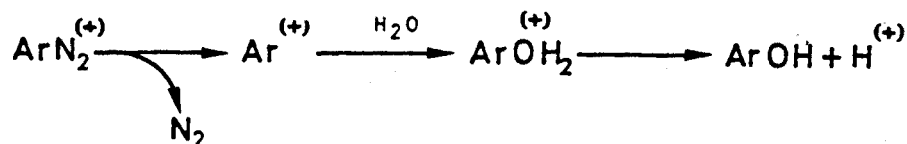
La tetralona 57 es va utilitzar també com a producte de partida en la síntesi del fenol 43c. Aquesta molècula es pot preparar a través del mètode de Haworth, malgrat això, el fet de poder aconseguir el sistema bicíclic de tetralona en una única etapa ens va decidir a introduir posteriorment la substitució sobre l'anell aromàtic. En efecte, a partir de la tetralona 57 es pot obtenir la 7-hidroxi-1-tetralona en una seqüència de tres etapes: en primer lloc nitració de l'anell aromàtic⁵⁹, que es produeix majoritàriament sobre la

posició 7⁶⁰; reducció del grup nitro a amina⁶¹ i conversió de l'anilina 60 obtinguda en el fenol 43c per diazoació i hidròlisi de la sal de diazoni resultant.



Aquest cop el mètode de diazoació/hidròlisi emprat pel fenol 43b conduí a un rendiment molt baix en fenol 43c a partir de l'anilina 60.

El mecanisme de la reacció d'hidròlisi de sals de diazoni ha estat molt discutit. Recentment sembla haver-se resolt la controvèrsia a favor de l'existència d'un catió aril intermedi⁶².



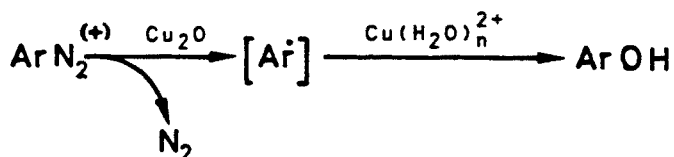
En aquesta reacció cal medi àcid per tal que el fenol que en resulta no s'ionitzi a fenòxid que, ràpidament, es copularia amb la sal de diazoni que encara no hagués reaccionat, donant lloc a un compost azoic.

A més a més de la reacció de copulació, en la descomposició tèrmica de les sals de diazoni per donar fenols tenen lloc gran varietat de reaccions secundàries. Aquest fet explicaria el baix rendiment que acostumen a tenir aquests processos.

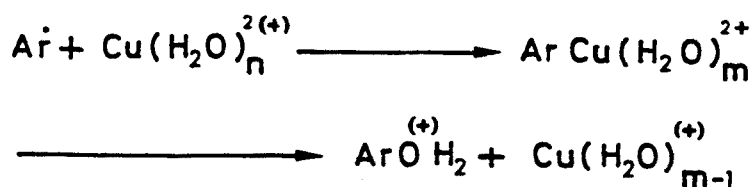
En la bibliografia trovarem un mètode alternatiu⁶³ que evita la utilització de temperatura i acidesa elevades, a l'hora que redueix el temps de reacció, factors que contribueixen a minimitzar el nombre i l'abast de les reaccions secundàries.

El mètode es basa en l'observació de que els radicals

aril, originats per la descomposició de sals de diazoni amb òxid cuprós, poden oxidar-se a fenols mitjançant l'ió cúpric hidratat⁶⁴.



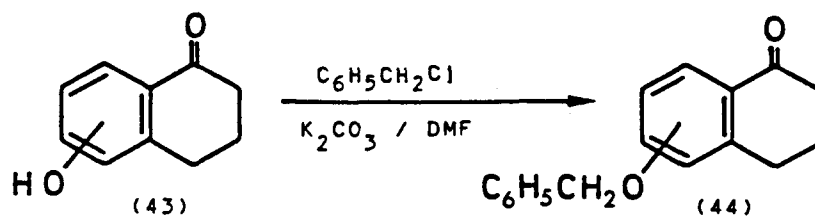
Es postula que, formalment, es tracta d'una reacció de Sandmeyer en la que es transfereix $\text{H}_2\text{O}^{(+)}$ al radical aril, en lloc d'un halogen. El mecanisme que es proposa consisteix en l'atac de l'ió cúpric al radical aril i l'eliminació reductiva de coure(I) de l'hidrat d'arilcoure(III) que en resulta.



Aquesta reacció aplicada a l'anilina 60 conduí, després de la corresponent purificació, a un rendiment del 50% en el fenol 43c. En aquest cas, el rendiment global del procés, des de la *p*-butirolactona al fenol 43c, va ser del 44%.

2.1.2 Protecció dels fenols 43

Abans de continuar la síntesi es procedí a la protecció del grup hidroxil de les tetralones 43 com a èter benzílic. La benzilació es realitzà seguint un mètode descrit a la bibliografia per compostos d'estructura semblant⁴⁹. En la reacció s'utilitza clorur de benzil com a reactiu alquilant en presència de carbonat potàssic com a base.

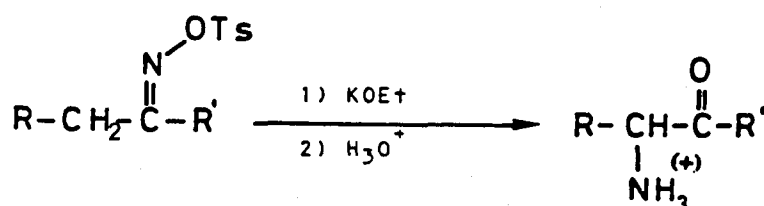


Els rendiments d'aquesta reacció oscil·laren entre el 73 i el 89% segons el cas. Els èters benzílics 44 resultants es caracteritzaren per la seva anàlisi elemental i les seves dades espectroscòpiques. En els espectres de RMN-¹H (60 MHz) s'observen, a més a més dels grups de senyals comparables als que originen els corresponents fenols 43 de partida (exceptuant el protó mòbil) dos singulets al voltant de 5 i 7 ppm assignables als grups CH₂ i C₆H₅ del radical benzil, respectivament. Així mateix, en l'espectre IR es pot comprovar l'absència del grup hidroxil.

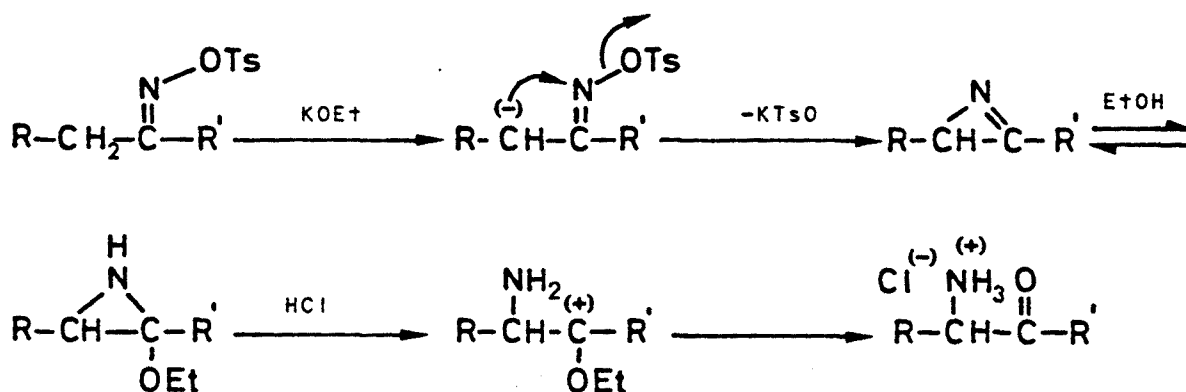
2.2 Reacció de transposició de Neber

La transposició de Neber és un mètode relativament poc freqüent per la síntesi d' α -aminocetones. Va ser descobert per P. W. Neber en 1926 mentre estudiava la reacció de Beckmann⁶⁵.

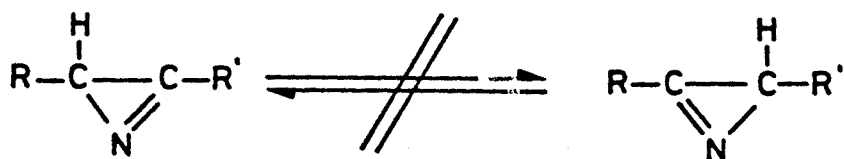
La reacció consisteix en sotmetre un O-arilsulfonat de cetoxima (generalment el tosilat) a un tractament alcalí. En general es fa servir etòxid potàssic en etanol com a base. Tot seguit, sense aïllar els possibles intermedis, es tracta la barreja amb un excés d'àcid clorhídric aquós. L'hidroclorur de l' α -aminocetona es pot aïllar de la fase aquosa després d'evaporar i cristal·litzar fraccionadament el residu⁶⁶.



El mecanisme que s'ha postulat per la transposició s'oposa el pas intermedi a través d'una azirina i es basa tant en dades químiques com espectroscòpiques^{65,67} així com en l'aïllament de productes anòmals⁶⁸. La reacció s'inicia amb una substitució nucleòfila del tosilat pel grup metilè activat de la posició α , que haurà perdut un protó per acció de la base. L'azirina que es forma està en equilibri amb la corresponent etoxiaziridina per atac del dissolvent. En l'etapa d'hidròlisi àcida, aquesta aziridina experimenta una obertura que condueix a l' α -aminocetona.



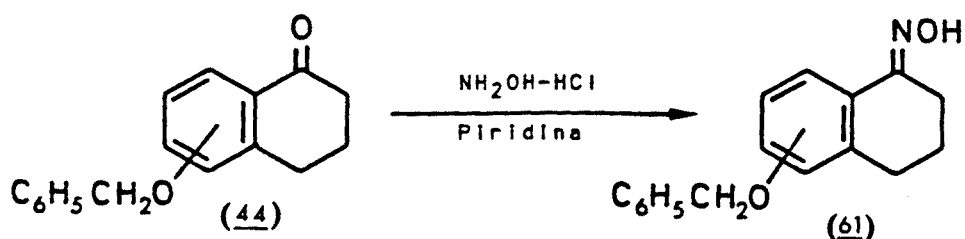
Com és de sopesar, quan existeixen dos grups metilè no equivalents, en les dues posicions α respecte al grup tosiloximino, es poden obtenir dues α -aminocetones isòmeres, de les que predominarà la que resulti de l'abstracció del protó més àcid⁶⁹. De tota manera aquesta reacció s'ha aplicat més freqüentment a alquil aril cetones que només poden conduir a una única α -aminocetona. D'altra banda, malgrat que es podria pensar en l'existència d'un equilibri tautomèric en el que es produïx el canvi de posició del doble enllaç carboni-nitrogen, sembla ser que aquest no té lloc, ja que en cap cas s'observa un intercanvi de posició entre els grups carbonil i amino de l' α -aminocetona final. En tots els casos el grup carbonil ocupa la mateixa posició en que es trobava anteriorment el grup tosiloximino⁷⁰.



Així doncs, la reacció de transposició de Neber destaca com un mètode adequat per la transformació d'1-tetralones en 2-amino-1-tetralones, precursors de 2-amino-1-tetralols i com a tal s'ha aplicat en nombroses ocasions a sistemes com el que ens ocupa^{27, 49, 51}.

Com ja hem indicat, el substrat de la transposició de Neber és un tosilat d'oxima, funcionalització que caldria obtenir a partir de les nostres benziloxi-1-tetralones 44 que, en primer lloc, s'hauran de convertir en les corresponents oximes 61.

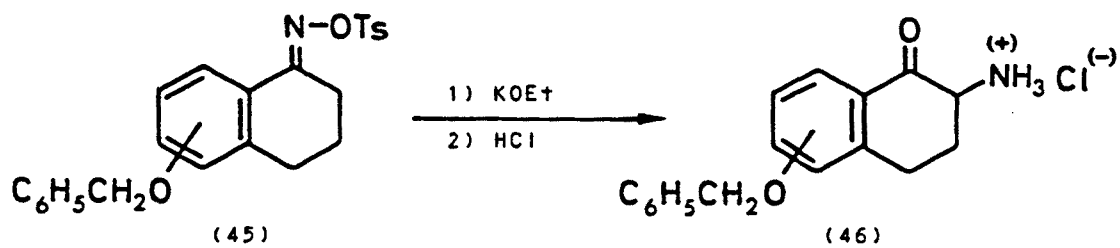
Donat el caràcter fortament lipòfil de les benziloxitetralones 44 de partida varem desestimar el mètode d'oximació en dissolució aquosa o aquosa-etanòlica procedint a realitzar la reacció amb l'hidroclorur d'hidroxilamina en el si de piridina anhidra, que a l'hora actua com a base⁷¹.



Els rendiments d'aquesta reacció oscil·laren entre el 89 i el 97%. En tots els casos les oximes es purificaren per cristallització del dissolvent adient i s'identificaren per les seves dades espectroscòpiques. Com a característiques comunes als tres espectres IR cal mencionar la desaparició del senyal corresponent al grup carbonil (44a: 1680 cm^{-1} ; 44b: 1660 cm^{-1} i 44c: 1670 cm^{-1}) substituït per l'assignable a l'agrupament C=N (61a: 1575 cm^{-1} ; 61b: 1600 cm^{-1} ; 61c: 1620 cm^{-1}) i l'aparició d'una absorció de tipus O-H entre 3000 i 3300 cm^{-1} en tots els casos.

s'utilitzava com a dissolvent de la reacció el benzè anhidre^{27,49}, molt menys polar, i donat el caràcter lipòfil dels tosilats 45 assajarem aquestes noves condicions. Així, es varen fer reaccionar els tosilats d'oxima 45 dissolts en benzè anhidre amb una dissolució, previament preparada, d'etoxid potàssic en etanol absolut durant 24 hores en atmosfera inert i a temperatura ambient.

Després d'aquest període de reacció s'observà la presència d'un sòlid en suspensió que es va separar per filtració i s'identificà com p-toluensulfonat potàssic. La dissolució filtrada s'aboca sobre un excés d'àcid clorhídric 5N, cosa que provoca l'aparició d'un precipitat dels hidroclorets de les 2-amino-1-tetralones 46, insolubles en medi aquós degut a la seva elevada lipofilia.



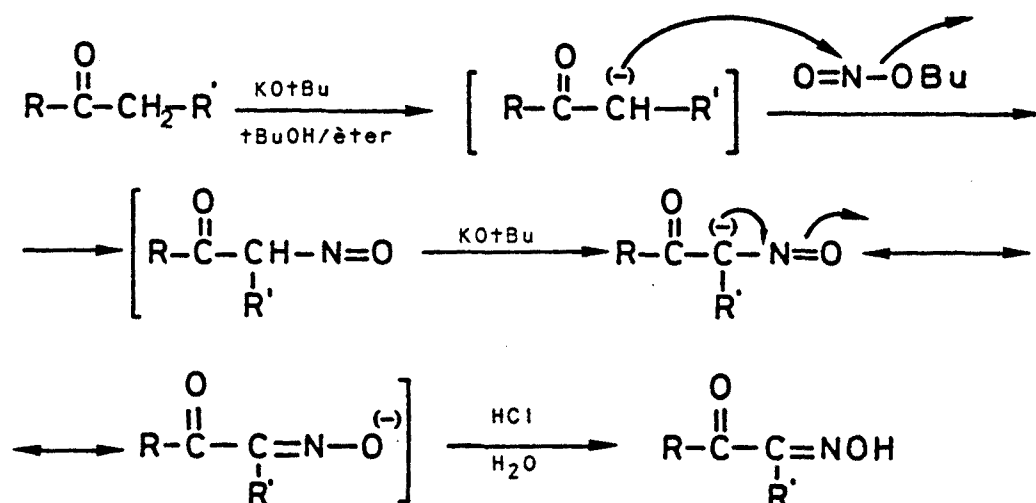
Els rendiments d'aquesta reacció, després de la purificació per cristallització de les aminocetones 46, foren de l'ordre del 60%. Els hidroclorets 46 s'identificaren per les seves dades espectroscòpiques i anàlisis elementals. Els espectres IR els productes 46 presenten, a més a més de l'absorció típica de grup carbonil (al voltant de 1680 cm^{-1}), una absorció molt ampla entre 3300 i 2300 cm^{-1} deguda al grup $\text{NH}_3^{(+)}$. Els espectres de RMN- ^1H (60 MHz) presenten com a senyal més característic el que s'assigna al protó de la posició 2 de les aminocetones 46 al voltant de 4,0-4,5 ppm. En els espectres s'observen també els senyals corresponents al grup benzil així com l'absència dels que assignarem al grup tosil.

Així doncs, la seqüència de transposició de Neber a partir de les benziloxi-1-tetralones 44 es mostra com un

mètode mediant per la introducció del nitrogen de tipus amina en la posició 2 del sistema bicíclic, amb un rendiment global aproximat per les tres etapes del 53-56%.

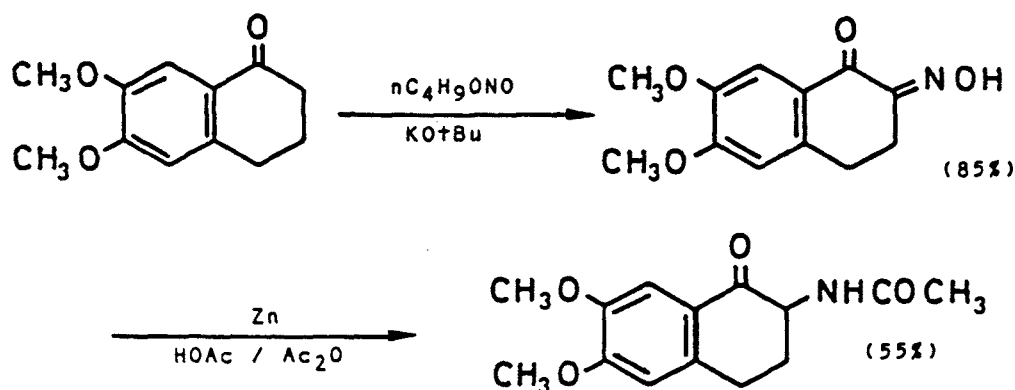
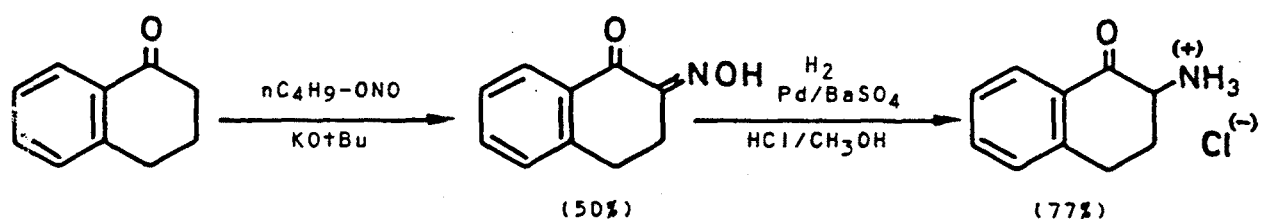
2.3 Introducció de l'àtom de nitrogen per nitrosació i reducció

Un altre dels mètodes generals per la síntesi d' α -aminocetones consisteix en la reacció de l'enolat corresponent a la cetona amb un nitrit orgànic per formar una α -oximinocetona. Aquesta reacció es pot interpretar com el resultat d'una substitució nucleòfila del grup alcòxid de l'ester nitrós per part de l'enolat de la cetona⁷².



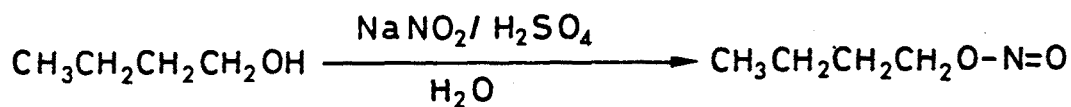
La funció oxima d'aquesta oximinocetona pot reduir-se posteriorment a amina o a amina protegida.

Aquest va ser el procediment utilitzat inicialment per Zymalkowski^{19,20} per la síntesi de la 2-amino-1-tetralona i per Thrift²³ per la preparació de derivats substituïts com la 2-amino-6,7-dimetoxi-1-tetralona. Esquemàticament les reaccions mencionades són les següents:

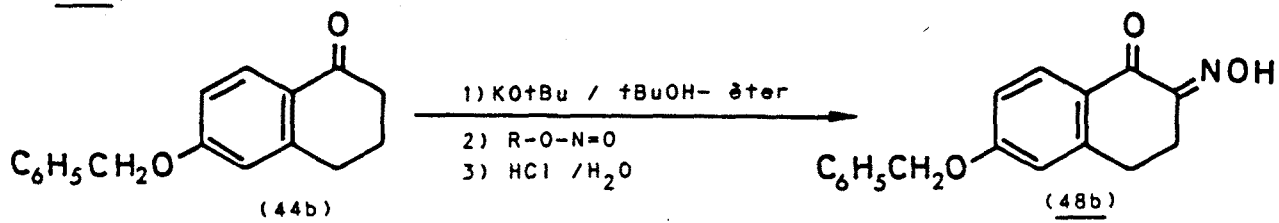


2.3.1 Reacció de formació de l'oxima en 2

Com a agent de nitrosació és possible utilitzar altres nitrits d'alquil diferents del nitrit de butil; és molt freqüent l'ús del nitrit d'isopentil (nitrit d'isoamil), reactiu comercialment asequible. Quan al nitrit de butil, s'obtingué⁷³ per reacció de l'1-butanol amb àcid nítrós, purificant-lo per destil·lació.



Ambdós nitrits s'assajaren sobre la benziloxitetralona 44b.



(R ; -Bu o bé -CH₂CH₂CH(CH₃)-CH₃)

El tractament final de la reacció consisteix en abocar la barreja (una suspensió de la sal de l'oxima en èter i terc-butanol) sobre aigua, separar la fase orgànica, acidificar l'aquosa per formar l'oxima lliure i extreure-la amb diclorometà.

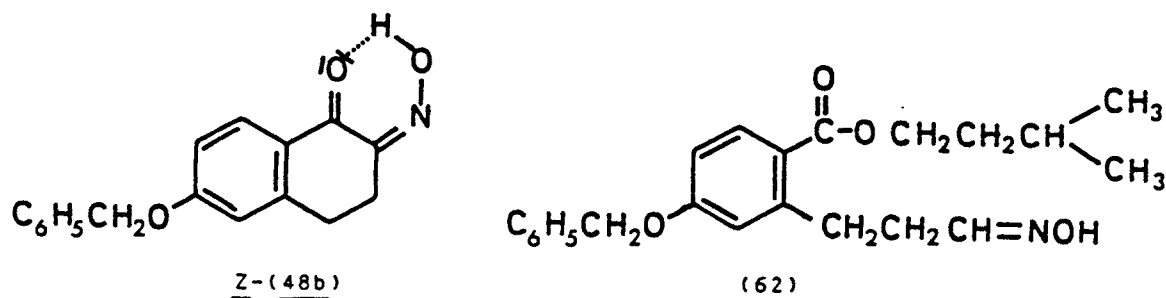
De la fase clorometilènica s'aïllà l'isòmer E de la 2-hidroximino-1-tetralona 48b que es caracteritzà per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental. L'espectre de RMN, en DMSO- d_6 (60 MHz) mostra un únic senyal, singulet ample a 2,9 ppm pels dos grups metilè de l'anell. Els senyals corresponents al grup benzil i als altres protons aromàtics són similars als que s'observen per la tetralona de partida. En l'espectre IR s'observen, entre altres, absorcions a 3500-3000 cm^{-1} pel grup hidroxil de l'oxima i a 1680 cm^{-1} deguda al grup carbonil. Finalment, l'espectre de masses de E-48b confirma l'assignació, ja que apareix un pic molecular a $m/e=281$ (0,2%) i els pics més importants de l'espectre corresponen a l'ió tropili ($m/e=91$, 100%) i la sèrie $m/e=77$, 65, 51. L'estereoquímica E per aquesta oxima s'assignà per comparació amb el seu isòmer Z (veure més endavant).

D'aquesta manera s'obtingué l'oxima E-48b amb un rendiment de l'ordre del 60%, tant si s'utilitzà nitrit de butil com nitrit s'isoamil com a reactiu. Per tant decidirem a partir d'aquí portar a terme aquesta reacció amb nitrit d'isopentil per la seva fàcil disponibilitat.

D'altra banda, les fases etèries procedents de la reacció s'evaporaren i el residu es va sotmetre a cromatografia en columna sobre gel de sílice. D'aquesta manera, quan la nitrosació s'havia fet amb nitrit d'isopentil, s'aïllaren quatre productes en eluir amb barreges de benzè/acetat d'etil de polaritat creixent. Dos d'aquests productes ja eren coneguts, es tracta de la cetona de partida sense reaccionar (18% de recuperació) i de la E-2-hidroximino-1-tetralona E-48b (aproximadament 5%, cosa que incrementa el rendiment de la reacció fins un 65%).

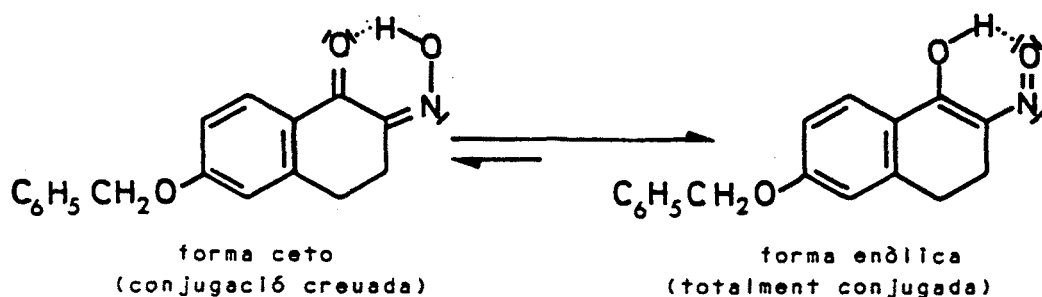
L'oxima E-48b es troba parcialment en les fases etèries del final de la reacció a causa de la seva elevada lipofília (deguda al grup benzil), que permet una solubilització parcial de la sal potàssica en medi orgànic.

A més a més d'aquests productes s'aïllaren dues substàncies noves que s'identificaren, per la seva anàlisi elemental i les seves dades espectroscòpiques, com la (Z)-6-benziloxi-2-hidroxiimino-3,4-dihidro-2H-1-naftalenona (Z-48b) (3% de rendiment) i el 4-benziloxi-2-(3-hidroxiimino-propil)benzoat de 3-metilbutil (62) (8% de rendiment).



L'espectre de masses del compost Z-48b presenta un pic molecular a $m/e=281$ i el pic base és, com en el cas del seu isòmer E, el que correspon a l'ió tropili ($m/e=91$) que va acompanyat de la sèrie $m/e=65, 51$, procedents de l'agrupació benzílica.

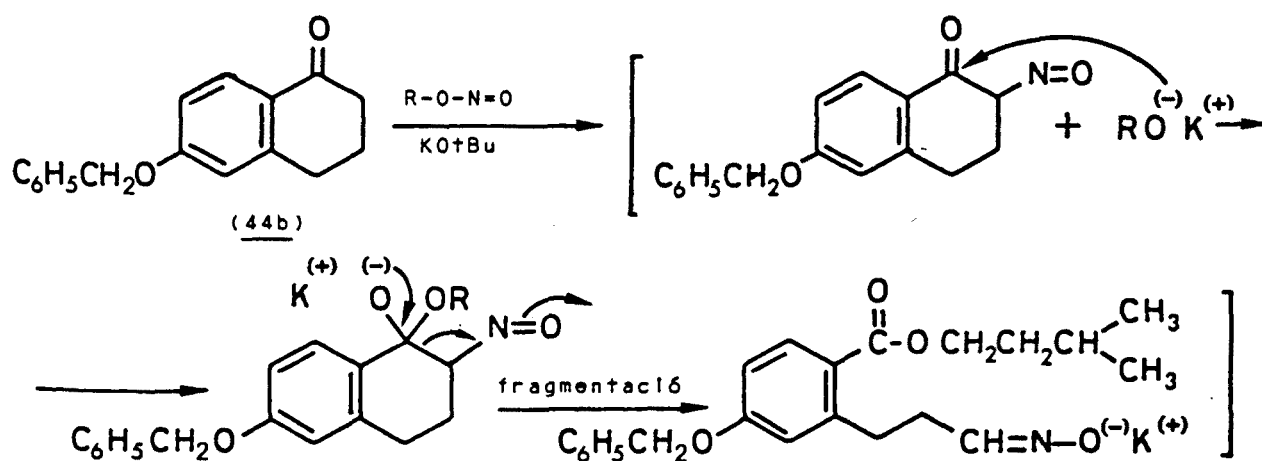
Sorprenentment, en l'espectre IR de l'oximinocetona Z-48b no s'observen absorcions per sobre de 3100 cm^{-1} ni entre 1800 i 1600 cm^{-1} , cosa que semblaria indicar l'absència dels grups hidroxil d'oxima i carbonil de cetona. Malgrat això el compost Z-48b, degut a la seva estereoquímica, pot donar lloc a un enol fortament estabilitzat mitjançant un enllaç d'hidrogen intramolecular i per ressonància entre el grup nitrós i l'anell aromàtic.

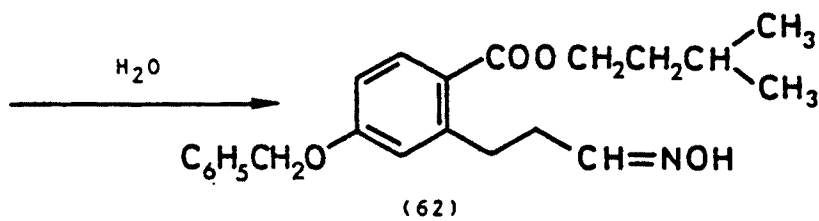


En efecte, en l'espectre IR s'observa una absorció intensa a 1600 cm^{-1} assignable a la vibració $\text{N}=\text{O}$; l'hidrogen quelat entre els dos àtoms d'oxigen apareix cap a $2900\text{-}2800\text{ cm}^{-1}$ confós amb els senyals de vibració C-H ⁷⁴.

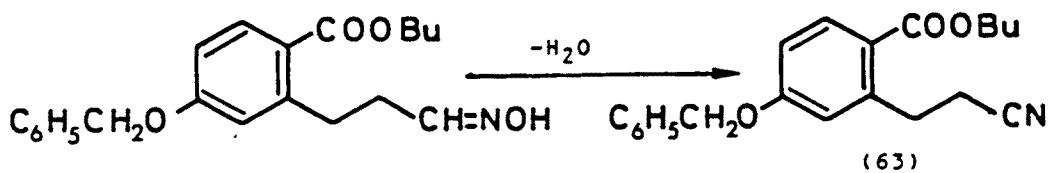
L'espectre de $\text{RMN-}^1\text{H}$ (60 MHz) del compost ZZ-48b, pràcticament idèntic al del seu isòmer E-48b, es diferencia en el desplaçament químic del protó hidroxílic, a 15,2 ppm (en lloc de 8,1-8,7 ppm en el producte E-48b) més propi d'un protó de tipus enol que de tipus oxima.

Pel que fa referència a l'ester benzoic 62, identificat per les seves dades espectroscòpiques (espectre de masses, IR i $\text{RMN-}^1\text{H}$), es pot interpretar la seva formació en la reacció de nitrosació si considerem que, un cop ha tingut lloc la reacció, l'alcòxid que s'allibera de l'ester nitrós pot atacar al grup carbonil provocant l'obertura de l'anell.

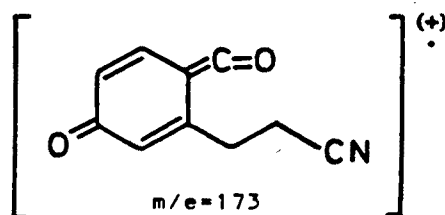
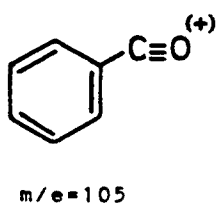




Quan s'utilitza nitrit de butil com a reactiu en la formació de l'oxima en α , a més a més de l'oxima E-48b esperada s'obtingué el 4-benziloxi-2-(2-cianoetil)benzoat de butil (63). La seva formació s'interpretà de forma anàloga a la de l'oximinoèster 62 però incloent-hi una etapa final de deshidratació.



L'espectre de masses de 63 presenta un pic molecular a $m/e=337$ (1%) i novament els pics més importants corresponen a les fragmentacions degudes al grup benzil ($m/e=91, 77, 65, 51$). S'observen també pics a $m/e=105$ (20%) i $m/e=173$ (6%) que es poden assignar a cations de tipus benzoil.



En l'espectre IR s'observa la característica banda deguda al grup ciano a 2240 cm^{-1} , a més a més d'una absorció de tipus carbonílic a 1710 cm^{-1} corresponent a la funció ester. L'espectre de RMN- ^1H (60 MHz) mostra diferents grups

de senyals: dos multiplets a camps alts (0,9 i 1,2-1,8 ppm) per la part terminal de la cadena de butil; a 2,5, 3,1 i 4,1 ppm tres triplets corresponents als grups metilè veïns al grup ciano, a l'anell aromàtic i a l'ester, finalment, els senyals propis del grup benzil i dels protons aromàtics.

Quan es va portar a terme la mateixa reacció d'oximació en idèntiques condicions experimentals, utilitzant com a substrat la benziloxitetralona 44c, s'obtingué l'oximinocetona esperada només amb un 25% de rendiment, mentre que, del residu dels extractes eteris, es recuperà un 43% de producte sense reaccionar. Aquest baix rendiment de la reacció es va sopsosar degut a que la fase de formació de l'enolat fos més lenta en aquest cas que en el del producte 44b. Per tant, es procedí a realitzar noves proves allargant el període de formació de l'enolat gradualment. D'aquesta manera s'arribà a un temps òptim de 10 minuts entre el contacte de la cetona 44c amb la base i l'addició del nitrit d'isopentil. Així s'obtingué un rendiment del 60% en l'oximinocetona 48c desitjada amb una recuperació del producte de partida del 35%. Malgrat aquest percentatge de recuperació pugui semblar important, qualsevol altre assaig, allargant el temps de formació de l'enolat o realitzant la reacció en condicions més enèrgiques, conduí a una reducció del rendiment global del procés.

Cal dir que en aquest cas no s'aïllaren productes de fragmentació del tipus dels compostos 62 o 63, potser degut a la seva menor importància percentual.

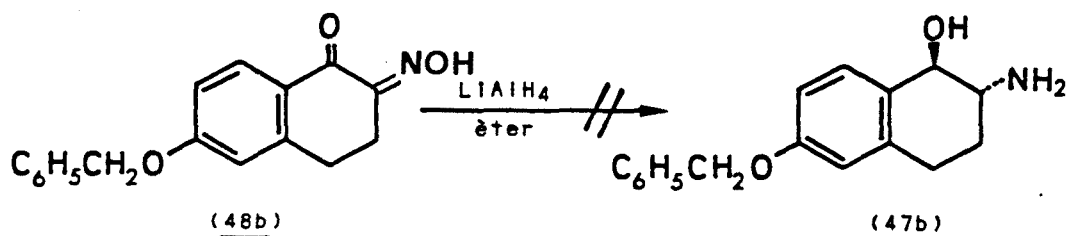
Com en el cas anterior, l'oximinocetona 48c s'identificà per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental. L'espectre IR presenta absorcions a $3500-2100\text{ cm}^{-1}$ assignada a la vibració de tensió d'un grup hidroxil, a 1690 cm^{-1} (C=O) i a 1600 cm^{-1} (C=N). D'altra banda, l'espectre de RMN- ^1H (60 MHz) és anàleg al del compost 48b, amb un únic senyal pels grups metilè de les posicions 3 i 4 (3,1 ppm) i un desplaçament químic de 7,7 ppm pel protó hidroxílic. Si

seguim, doncs, el mateix raonament fet pel compost 48b podriem dir que es tracta de l'isòmer E de l'oxima 48c.

2.3.2 Reducció de les funcions oxima i cetona

Per a obtenir 2-amino-1-tetralols a partir de 2-oximino-1-tetralones cal portar a terme la reducció, simultània o per etapes, de les agrupacions C=O i C=N. De qualsevol manera, cal evitar que la reducció de la funció oxima a un grup amino lliure es produeixi en presència de la funció cetona, ja que les α -aminocetones no protegides (per protonació o acilació) en el grup amino experimenten una fàcil dimerització a derivats de la pirazina⁷⁵.

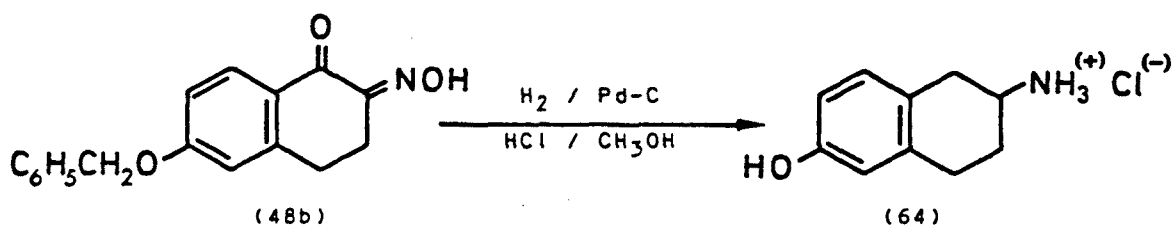
Encara que no varem aconseguir aïllar aquest tipus de derivats, aquesta podria ésser una explicació pels baixos rendiments obtinguts en la reducció directa de la 6-benziloxi-2-oximino-1-tetralona (48b) amb hidrur d'alumini i liti, reacció que s'ha utilitzat amb èxit en sistemes semblants, com oximinobenzocicloheptanones^{53d}.



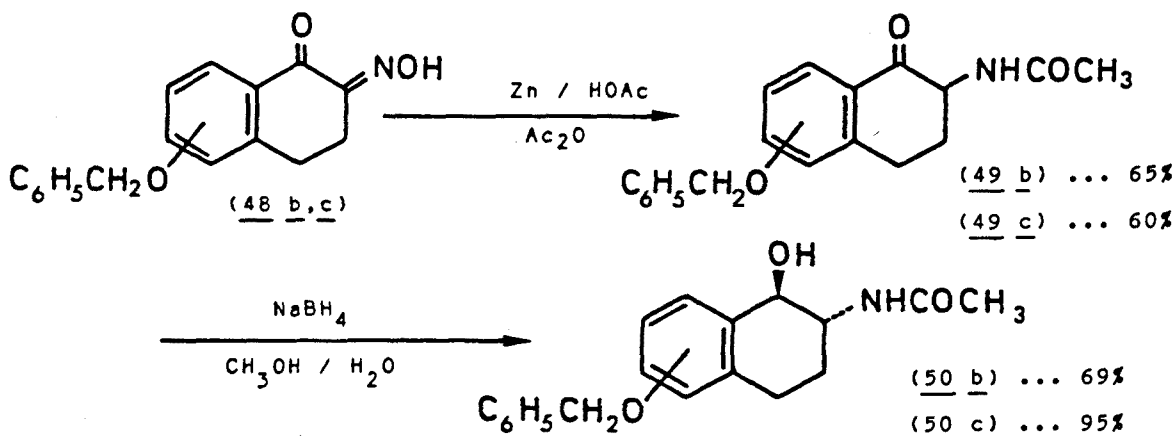
Els espectres de RMN de les barrejades obtingudes semblen indicar la presència, en petites quantitats, dels aminoalcohols cis-47b i trans-47b, però no aconseguirem aïllar-los per cromatografia.

Tampoc tingué èxit la reducció de l'oximinocetona 48b mitjançant la hidrogenació catalítica amb pal·ladi sobre carbó en medi àcid^{53a}. S'obtingué un producte únic que es va caracteritzar per la seva anàlisi elemental i les dades

espectroscòpiques com l'hidroclorur del 6-amino-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftol (64). En la reacció ha tingut lloc la hidrogenolisi simultània dels grups benzil i hidroxil benzílic a més a més de la reducció que s'esperava.



A la vista dels resultats negatius obtinguts en els anteriors intents de reducció simultània d'ambdues funcions, cetona i oxima, decidirem assajar una via alternativa consistent en reduir, en primer lloc, l'oxima amb zinc en medi acètic (en presència d'anhidrid acètic que protegeix l'amina per acetilació) i, tot seguit, el grup carbonil de cetona a alcohol per l'acció del borohidrur sòdic. Segons es descriu a la bibliografia²³, aquesta via presenta un doble avantatge: l'elevada estabilitat de les acetamidocetones 49 i la formació exclusiva de l'estereoisòmer trans en la reducció amb borohidrur sòdic. L'estereoselectivitat que presenta aquesta reacció es deu a la formació d'un complex entre l'agent reductor i el substituent acetamido, que porta a l'atac majoritari de l'hidrur pel mateix costat en que es troba aquesta agrupació.



En el nostre cas les reaccions indicades transcorreren amb rendiments acceptables i l'estereoquímica esperada.

En els espectres IR de les acetamidocetones 49 s'observen absorpcions per dos grups carbonil (cetona: 1680 cm^{-1} i amida: $1600-1620\text{ cm}^{-1}$ i $1640-1645\text{ cm}^{-1}$). Els espectres de RMN- ^1H (60MHz) presenten, com a senyals més significatius, un singulet a 2,0 ppm degut al grup metil i un doble triplet a 4,5 ppm pel protó de la posició 2. Per tal de mesurar les constants d'acoblament i desplaçaments químics pels protons anulars s'enregistrà l'espectre de RMN- ^1H de 200 MHz del compost 49b. Com a més significatiu podem destacar el fet que el protó de la posició 2 estigui desdoblant per unes constants d'acoblament de 5,0 Hz i de 13,0 Hz amb els protons de la posició 3. Aquest últim valor, 13,0 Hz, típic d'un acoblament entre protons que es disposen en trans-diaxial, ens indica que el protó de la posició 2 es troba en una valència axial i per tant el grup acetamido esta disposat equatorialment. L'altre constant d'acoblament, de 5,0 Hz, confirmaria aquest fet ja que ha de correspondre a l'acoblament del protó 2 (axial) amb el protó equatorial de la posició 3.

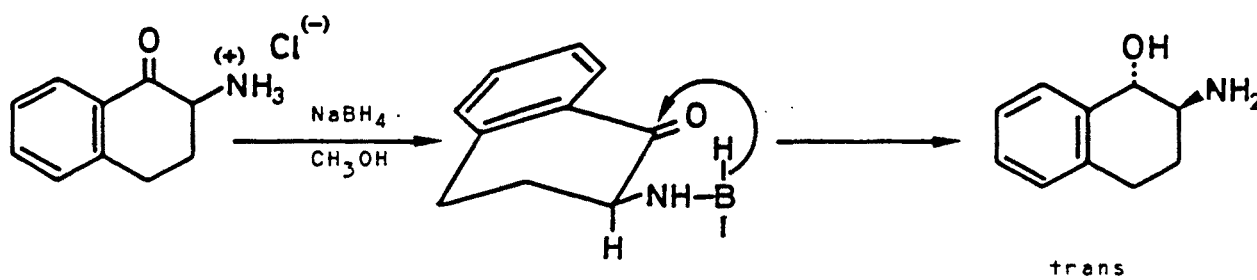
Pel que fa als 2-acetamido-1-tetralols 50, en els seus espectres IR es pot apreciar la desaparició de l'absorció del grup carbonil de cetona i la presència d'una banda ample entre 3500 i 3000 cm^{-1} deguda al grup hidroxil. Quan als espectres de RMN- ^1H (60 MHz) cal destacar l'aparició d'un doblet a 5,0-5,1 ppm degut al protó de la posició 1. De la magnitud de la constant d'acoblament d'aquest doblet (aproximadament 8 Hz) podem intuir l'estereoquímica trans, que es confirmà posteriorment en els 2-amino-1-tetralols 47. També sembla indicar aquesta estereoquímica el senyal corresponent al protó de la posició 2. En l'espectre s'observa un triplet aparent, que seria realment un doblet amb dues constants d'acoblament del mateix ordre, les dues de tipus trans-diaxial. Una d'elles correspondria a l'acoblament amb el protó axial de la posició 3 i l'altre a

l'acoblament amb el protó de la posició 1, que també hauria de ser axial. La constant d'acoblament amb el protó equatorial de la posició 3 es tradueix en un eixamplament dels pics i no s'arriba a poder mesurar. Així doncs, els grups hidroxil i acetamido estarien en una relació estereoquímica trans disposats en valències equatorials o pseudoequatorials (en el cas de l'hidroxil).

2.4 Obtenció dels 2-amino-1-tetralols 47

2.4.1 Reducció dels hidroclofururs de les aminocetones 46

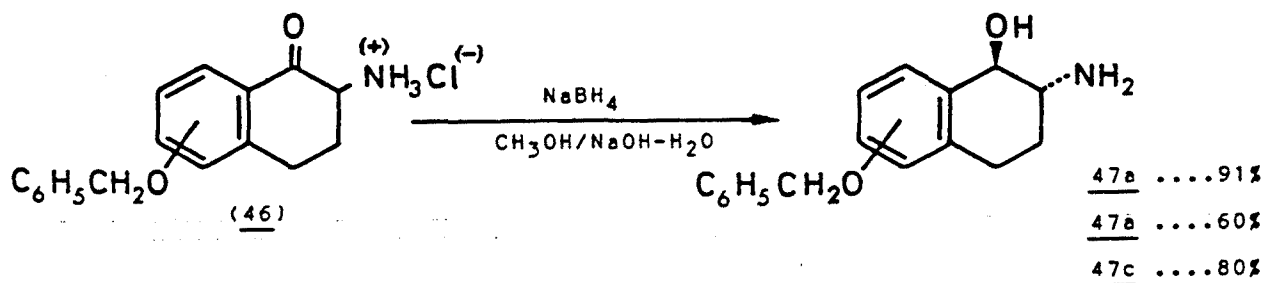
En la bibliografia es troba descrit²⁷ que la reducció d' α -aminocetones d'estructura anàloga a les nostres aminotetralones 46 amb borohidruur sòdic condueix majoritària o exclusivament a aminotetralols d'estereoquímica trans NH_2/OH , probablement degut a la formació d'un complex entre el grup amino i l'agent reductor, que porta a l'atac predominant de l'hidruur sobre el carboni carbonílic per la mateixa cara de la molècula.



Malgrat tot, la reacció no està exempta de problemes. Les α -aminocetones, com els compostos 46, són productes que únicament poden manipular-se en forma de sal, ja que l'alliberament de les corresponents bases dóna lloc a reaccions de dimerització a derivats de la pirazina⁷⁵.



Per tal de minimitzar aquest tipus de processos, donat el caràcter alcalí del medi de reacció, els hidroclofur de les 2-aminotetralones 46 s'afegiren en petites porcions sobre un gran excés de borohidruir sòdic en dissolució de metanol/hidròxid sòdic aquós. Tot seguit s'afegeix un nou excés de l'agent reductor i la barreja es manté en agitació durant uns minuts. La reacció s'atura per addició d'aigua. Inicialment l'aminoalcohol 47b es va aïllar de la reacció en forma d'hidroclorur, després d'acidificar la barreja al final de la reacció, evaporar-la i extreure el residu amb etanol. Posteriorment es va veure que el mètode òptim consisteix en extreure amb diclorometà la dissolució alcalina. Malgrat les precaucions descrites, durant la reacció es va observar en tots els casos un enfosquiment progressiu de la barreja. El rendiment de la reacció va ser bo (80 i 90%) pels isòmers 47a i 47c, en canvi, el rendiment per l'aminoalcohol 47b va ser només acceptable (60%). Aquest baix rendiment pot ser degut a l'efecte del grup benziloxi, directament conjugat amb el carbonil que cal reduir (compost 46b).



Els benziloxi-2-amino-1-tetralols 47 es caracteritzaren per la seva anàlisi elemental i les dades espectroscòpiques. Així, l'espectre IR no mostra senyals per grups carbonil i en canvi presenta una absorció molt ample entre 3500 i 2400 cm^{-1} , indicativa de l'agrupament aminoalcohol fortament associat per enllaç d'hidrogen intramolecular. En els espectres de RMN- ^1H (200 MHz), utilitzant com a dissolvent $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$, s'observen, a més a més dels senyals coresponents al grup benzil (5,04-5,06 ppm, 2H i 7,23-7,60 ppm, 5H) i als protons aromàtics del tetralol, diversos multiplets que es poden atribuir en primera aproximació als restants protons de la molècula.

El pas previ a qualsevol estudi de determinació estereoquímica i conformacional és l'assignació de tots o de la majoria dels senyals dels espectres tant de carboni-13 com de protó. Per tal de fer aquesta assignació, en el nostre cas, degut a la complexitat dels espectres produïda pel solapament dels senyals, s'ha hagut de recorre a la utilització combinada d'experiments monodimensionals de doble ressonància amb experiments bidimensionals de correlació tant homonuclear $^1\text{H}-^1\text{H}$ (HOMCOR⁷⁶) com heteronuclear $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ (HETCOR⁷⁷) que han permès una assignació inequívoca dels senyals dels espectres dels compostos 47. Les dades de desplaçament químic pels diferents protons es mostren en la Taula 2.1.

L'experiment d'homocorrelació $^1\text{H}-^1\text{H}$ (figura 2.1) ens permet determinar quins protons estan acoblats entre si. Els senyals de la diagonal corresponen a l'espectre monodimensional i els de correlació (fora de la diagonal) ens indiquen quins multiplets es troben acoblats entre ells. La figura 2.1 correspon al mapa de contorn de l'experiment d'homocorrelació del producte 47c.

Així, apareix un senyal de correlació entre el corresponent al doblet de la posició 1 (4,30 ppm) sobre la diagonal i el que apareix a 2,93 ppm que, per tant, correspon al protó de la posició 2. De la mateixa manera

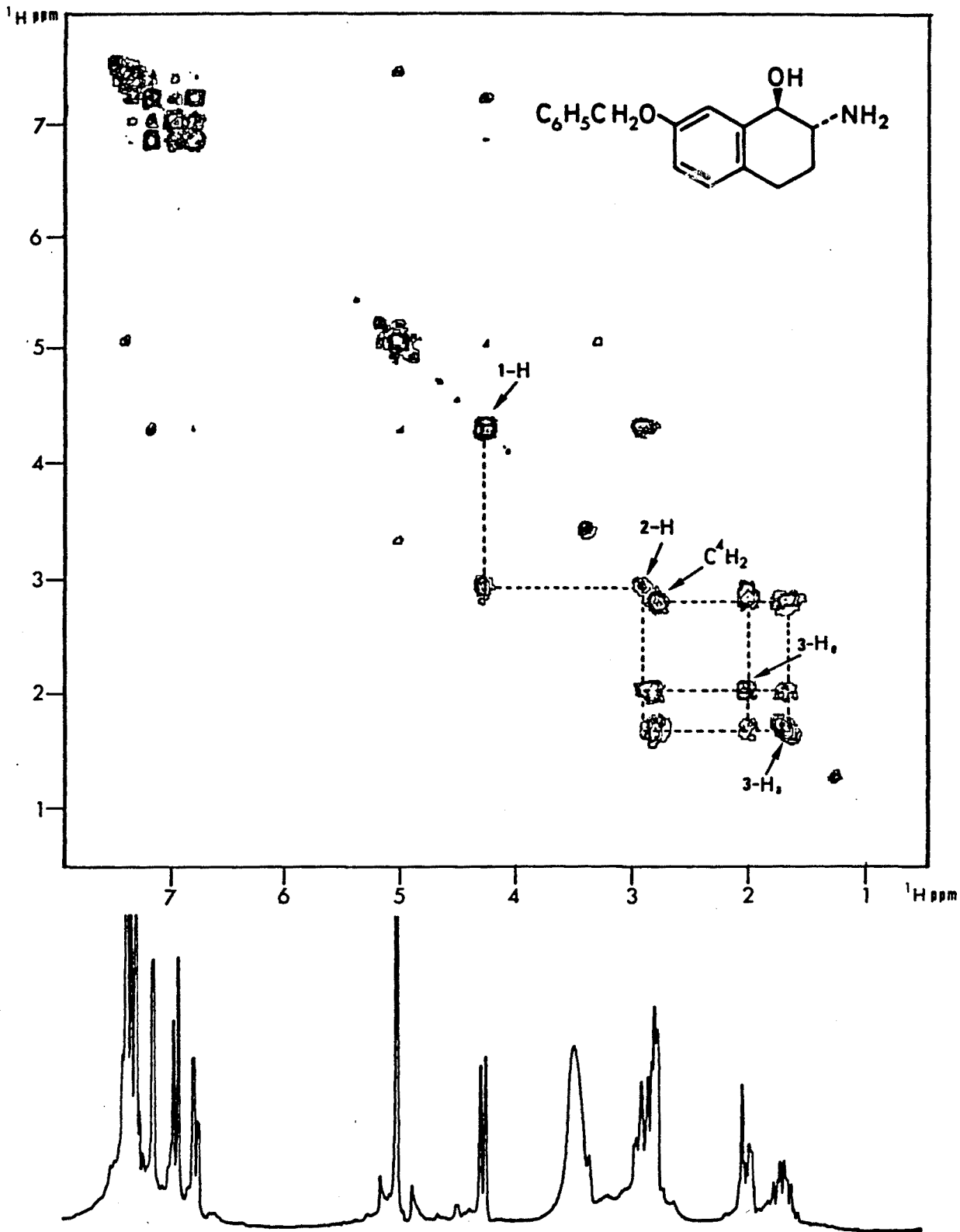
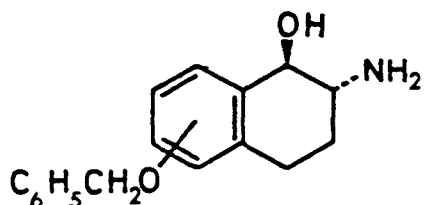


Figura 2.1: Experiment de correlació homonuclear ^1H - ^1H (HOMCOR) del compost **47c**. Els senyals que apareixen sobre la diagonal corresponen als de l'espectre monodimensional. Els senyals fora de la diagonal indiquen quins multiplets es troben acoblats entre ells.

existeixen senyals de correlació entre aquest últim i els multiplets - a 1,70 ppm i 2,20 ppm (protons de la posició 3) i entre aquests i el de 2,82 ppm (protons de la posició 4).

Taula 2.1: Desplaçaments químics (ppm) pels protons dels sistemes de 2-amino-1-tetralol 47



5 -OCH₂C₆H₅ — 47a
 6 -OCH₂C₆H₅ — 47b
 7 -OCH₂C₆H₅ — 47c

	47a	47b	47c
C ¹ H	4,32	4,30	4,30
C ² H	2,86	2,90	2,93
C ³ Ha	1,80	1,70	1,70
C ³ He	2,20	2,00	2,02
C ⁴ Ha	2,69	2,89	2,84
C ⁴ He	2,97	2,81	2,79
C ⁵ H	--	6,68	7,01
C ⁶ H	7,17	--	6,83
C ⁷ H	6,79	6,85	--
C ⁸ H	7,17	7,31-7,46	7,21

* Els espectres de RMN-¹H (200MHz) s'enregistraren utilitzant CDCl₃/CD₃OD com a dissolvent. Les dades que s'indiquen a la Taula corresponen als espectres de les bases lliures.

* Els valors han estat optimitzats per simulació dels espectres.

Dels experiments monodimensionals de doble ressonància es pogueren determinar uns valors aproximats per les constants d'acoblament de la zona alifàtica dels sistemes 47. Amb aquests valors i els desplaçaments químics pels diferents protons es procedí a la simulació dels espectres per tal d'optimitzar les dades per iteració. S'utilitzà el programa LAOCOON-3. En la figura 2.2 es pot comprovar la coincidència entre els espectres reals i els simulats. En la Taula 2.2 s'indiquen els valors de les constants d'acoblament optimitzades per simulació.

Taula 2.2: Constants d'acoblament (Hz) pels protons de la zona alifàtica dels sistemes de 2-amino-1-tetralol 47

J	47a	47b	47c
1,2	8,7	8,6	8,9
2,3a	11,4	11,9	11,3
2,3e	3,2	3,5	3,2
3a,3e	-13,2	-12,9	-12,9
3a,4a	11,0	11,2	11,9
3a,4e	6,1	6,2	5,6
3e,4a	6,3	5,3	5,9
3e,4e	3,1	3,5	3,6
4a,4e	-17,0	--	-10,0

Valors optimitzats per simulació de l'espectre.

També s'enregistrà l'espectre de RMN-¹³C d'aquests compostos. Els desplaçaments químics pels carbonis dels aminoalcohols 47, exceptuant els corresponents al grup benzil, es mostren en la Taula 2.3. El senyals s'assignaren gràcies a la seva multiplicitat, determinada mitjançant la seqüència DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization

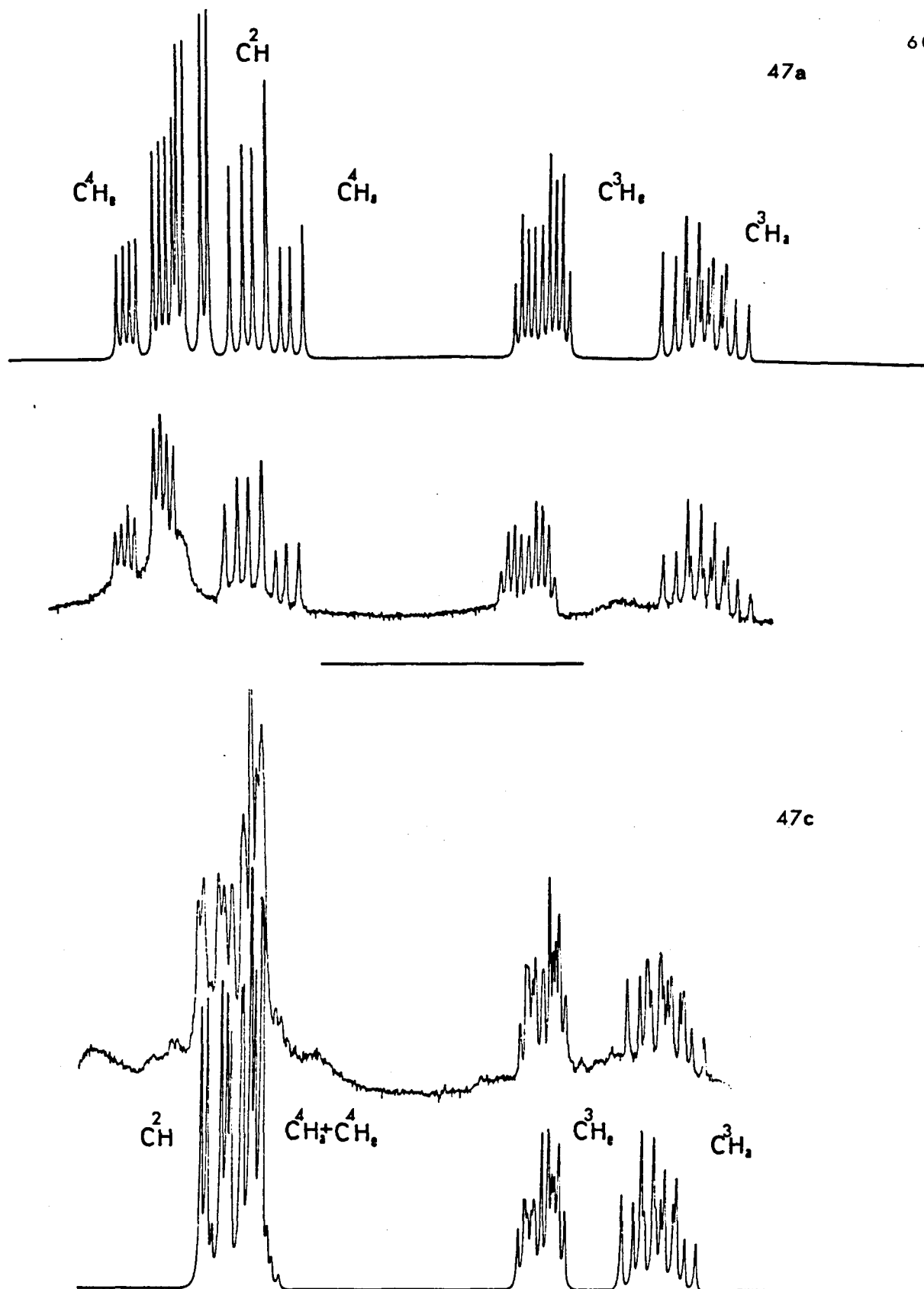
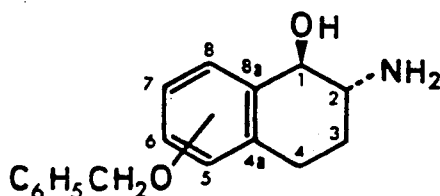


Figura 2.2: Espectres real i simulat de la zona alifàtica dels compostos 47a i 47c. La similitud entre ambdós espectres ens indica que la determinació dels desplaçaments químics i de les constants d'acoblament ha estat adequada.

Transfer⁷⁸) i a un experiment de correlació heteronuclear ^1H - ^{13}C en dues dimensions (seqüència HETCOR) (Veure figura 2.3) realitzat sobre el compost 47c.

Taula 2.3: Desplaçaments químics (ppm) pels carbonis dels sistemes de 2-amino-1-tetralols 47



	47a	47b	47c
C ¹	74,33	74,26	74,75
C ²	53,18	54,11	53,94
C ³	28,08	29,01	29,42
C ⁴	21,93	27,72	26,82
C ^{4a}	124,66	137,42*	128,32
C ⁵	155,04	112,85 [#]	128,93
C ⁶	109,34	157,04	113,59
C ⁷	126,03	113,47 [#]	156,71
C ⁸	119,76	128,97	113,38
C ^{8a}	141,04	132,31	141,15

Els espectres de RMN- ^{13}C s'enregistraren utilitzant DMSO- d_6 com a dissolvent. Les dades que s'indiquen en la Taula corresponen als espectres de les bases lliures.

[#]Senyals d'assignació intercanviable.

*Senyal d'assignació intercanviable amb el de la posició 1' (anell de fenil del grup benzil) (137,46 ppm).

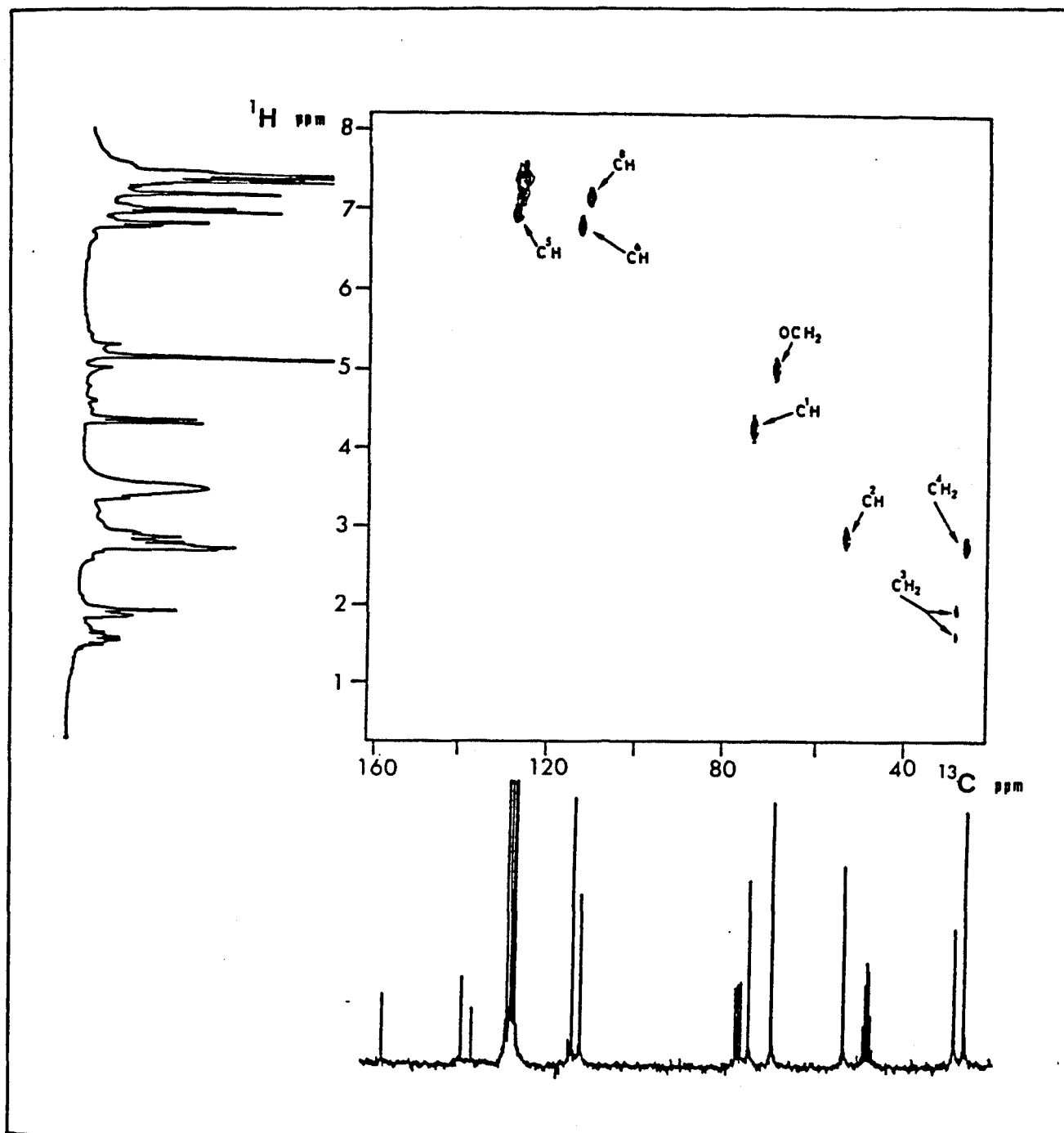


Figura 2.3: Experiment de correlació heteronuclear ^1H - ^{13}C (HETCOR) del compost 47c.

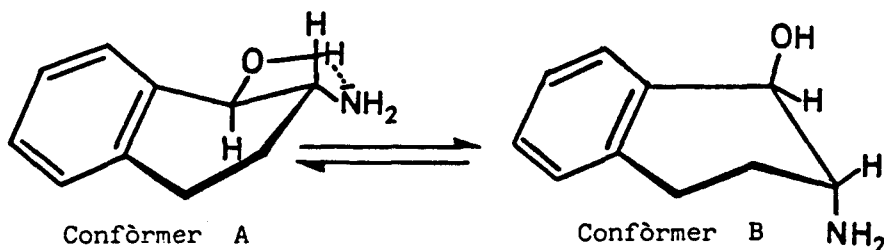
En els experiments HETCOR es correlacionen els espectres de ^1H amb els de ^{13}C amb el gran avantatge de que l'espectre de protó s'expandeix artificialment a un rang de desplaçaments químics molt més gran, el de carboni-13. Aquest fet facilita l'assignació ja que llavors gran part dels solapaments que s'observen en els espectres monodimensionals de protó s'eliminen. D'aquesta manera es poden assignar sense dificultat els espectres de RMN- ^1H , si previament s'ha assignat el de ^{13}C o bé a l'inrevés. Aquest últim és el nostre cas. Tal com es pot observar, el senyal a 26,82 ppm correspon al grup metilè de la posició 4, mentre que el de 29,42 ppm es pot assignar al de la posició 3. Quan a la zona aromàtica, el senyal a 113,38 ppm es degut al carboni de la posició 8 mentre que el de 113,59 ppm correspon al de la posició 6.

Pel que fa als senyals dels carbonis quaternaris, que no apareixen en l'experiment HETCOR, la més desapantallada (156,71 ppm) es pot assignar inequívocament al carboni de la posició 7 afectat pel substituent benziloxi. Existeixen tres senyals més per carbonis quaternaris a 128,32 ppm, 137,54 ppm i 141,15 ppm que es poden assignar als carbonis de les posicions 4a, 1' i 8a, respectivament, tant per càlculs basats en l'aditivitat dels efectes sobre el desplaçament químic dels diferents substituents sobre l'anell, com per comparació amb espectres de molècules similars.

2.4.2 Anàlisi conformational dels aminoalcohols 47

Els 2-amino-1-tetralols són compostos la rigidesa dels quals no és absoluta. Així, en aquest tipus d'estructures, els carbonis de les posicions 1 i 4 es troben en el mateix pla de l'anell aromàtic però la mobilitat que mantenen els altres dos àtoms de carboni (posicions 2 i 3) fa que l'anell pugui adoptar dues conformacions denominades de

"semicadira".



Si fixem la nostra atenció en el senyal corresponent al protó de la posició 1 en els espectres de RMN-¹H dels compostos 47, observarem que apareix desdoblada per una constant d'acoblament de 8,6-8,9 Hz. Aquesta constant, tal com ja s'ha mencionat pels acetamidoalcohols 50, sembla indicar una disposició trans-diaxial entre els protons de les posicions 1 i 2. Malgrat tot, aquest valor resulta una mica inferior al que s'esperaria per protons amb aquesta disposició (aproximadament 10-11 Hz). En principi, aquesta disminució podria estar originada per l'existència d'un equilibri conformacional entre les dues formes de "semicadira" que són possibles per aquests compostos.

En la conformació A la disposició equatorial dels substituents permet l'existència d'un pont d'hidrogen que, l'altra banda, és present en els espectres IR (absorció molt ampla entre 3500 i 2400 cm⁻¹). Tot doncs, sembla assenyalar cap a la conformació A com a majoritaria, encara que no es descarta l'existència de B. Per aquest motiu cal estudiar el patró d'acoblament dels altres protons del sistema cíclic (Taula 2.2). Si observem els valors de les constants d'acoblament que resten veurem que, en tots els casos, existeixen dos valors que superen els 11 Hz (sense tenir en compte les constants d'acoblament geminal que solen prendre valors superiors, entre 10 i 18 Hz). Es tracta dels acoblaments entre els protons de les posicions 3-axial i 1-axial (11,0-11,9 Hz) i les de les posicions 2 i 3-axial (11,3-11,9 Hz). Per tant, entre ells adopten una disposició

trans-diaxial. Això ens permet indicar que, en realitat, la conformació en la que els substituents hidroxil i amino es disposen equatorialment és l'única existent a temperatura ambient.

L'única dada que sembla contradir aquesta afirmació és la baixa magnitud de la constant d'acoblament 1,2. Però se sap que el valor de J no depen exclusivament de l'angle díedre que formen els dos protons que acoblen entre si, sino que hi influeixen altres paràmetres moleculars. Entre ells podriem destacar la substitució, els angles d'enllaç, les longituds d'enllaç, etc. La variació originada per canvis en la longitud o en els angles d'enllaç sembla ésser mínima⁷⁹, com també ho és l'efecte de les vibracions moleculars⁸⁰, en comparació amb l'efecte de l'electronegativitat dels substituents.

Existeixen nombrosos intents de modificar l'equació de Karplus⁸¹ (que relaciona la constant d'acoblament entre dos protons amb l'angle díedre que formen) per tenir en compte aquests factors⁸². En tots ells el tret en comú consisteix en considerar que quan augmenta l'electronegativitat dels substituents disminueix la constant d'acoblament, encara que també es coneix que certes orientacions dels substituents respecte als protons que acoblen produeixen un augment de la constant d'acoblament en augmentar l'electronegativitat⁸³.

C. Altona i col.laboradors^{82c} intentaren trobar una relació generalitzada del tipus de la de Karplus per constants d'acoblament de protons veïnals. L'equació a la que arribaren és la seqüent:

$$J_{HH} = P_1 \cos^2 \theta + P_2 \cos \theta + P_3 + \sum \Delta X_i \left[P_4 + P_5 \cos^2(\xi \theta + P_6 |\Delta X_i|) \right]$$

en la que $P_1 - P_6$ són paràmetres determinats empíricament, a partir d'un conjunt complet de constants d'acoblament, que varien segons el nombre de substituents sobre l'etilè al que es consideren units els protons que acoblen. El valor ΔX_i és

la diferència d'electronegativitats entre la de l'àtom del substituent directament unit a l'etilè i la de l'hidrogen:

$$\Delta X_1 = Z_{\text{subs}} - Z_{\text{H}}$$

i el paràmetre ξ , en prendre valors de +1 o -1, té en compte la disposició relativa del substituent respecte als protons que acoblen.

Aplicàrem aquesta equació als protons units a l'enllaç 1,2 en els sistemes 47 utilitzant els valors d'electronegativitat donats per M. L. Huggins⁸⁴ per hidrogen, oxigen i nitrogen, i el donat per J. R. Cavanaugh⁸⁵ pel grup fenil. D'aquesta manera obtinguerem un valor de J(1,2) entre 8,87 i 8,91 Hz corresponents a uns angles de 157-163°.

Per tant, la baixa magnitud de la constant d'acoblament 1,2 del nostre sistema pot explicar-se en base a l'electronegativitat dels grups fenil, amino i hidroxil directament units a l'enllaç 1,2. També el fet que la disposició del protó de la posició 1 no sigui completament axial (es tracta d'un sistema ciclohexènic deformat) contribueix a reduir el valor de la mencionada constant.

S'enregistraren també els espectres de RMN-¹H (200 MHz) dels hidroclorets dels compostos 47 per tal de determinar si la protonació sobre el nitrogen influeix en la conformació adoptada per aquests productes.

El canvi més important que s'observa en comparar els espectres dels hidroclorets amb els de les bases 47 és la variació de desplaçament d'alguns senyals. Tal com era d'esperar els més afectats són els que corresponen als protons de les posicions 1 i 2 que queden desapantallats de l'ordre de 0,2-0,3 ppm. Cal dir que aquestes diferències poden estar influïdes per l'efecte del canvi de dissolvent ja que pels espectres dels hidroclorets s'ha utilitzat DMSO-d₆ en lloc de CDCl₃/CD₃OD.

Quan a la constant d'acoblament 1,2 s'observa en tots els casos un valor de l'ordre de 8,5 Hz, sensiblement igual

a la que presenten els compostos 47 com a bases lliures, que no s'afecta per un augment de temperatura (les mostres s'escalfaren fins una temperatura de 100°C).

Simultaniament a l'estudi espectroscòpic dels compostos 47 es va realitzar, en col.laboració amb el Departament de Química Orgànica de la Facultat de Química, un càlcul teòric per tal de quantificar l'estabilitat relativa dels confòrmers A i B d'aquests compostos. Es va utilitzar el programa MM2 de mecànica molecular que s'aplicà a un model dels compostos 47 sense substituent sobre l'anell aromàtic.

La mecànica molecular⁸⁶ és un mètode de càlcul empíric, anomenat també mètode dels camps de força, basat en considerar a les molècules com a un conjunt de partícules unides mitjançant forces de tipus harmònic. Aquestes forces es poden descriure en termes de funcions d'energia potencial que es sumen per a donar una energia potencial global o energia estèria de la molècula, el camp de força. En si mateixa aquesta energia no té sentit físic però si que el tenen les diferències energètiques entre diferents geometries d'una única molècula.

Malgrat que el mètode no té en compte la interacció de tipus pont d'hidrogen, conduí a una energia estèria de 6,72 kcal/mol pel confòrmer A i de 7,93 kcal/mol pel confòrmer B. Això suposa una diferència d'energies de 1,21 kcal/mol que s'hauria de traduir en una població relativa 90:10 favorable a la conformació A front la B.

Quan a la geometria d'ambdós confòrmers, en l'estructura A l'angle diedre calculat entre els protons de les posicions 1 i 2 és de $-168,15^\circ$, inferior al d'una disposició completament trans-diaxial, i en la B és de $-74,45^\circ$. Aquests valors es corresponen, mitjançant l'equació de Karplus-Altona, amb unes constants d'acoblament de 8,06 i 1,97 Hz respectivament (veure Taula 2.4).

Taula 2.4: Angles diedres i constants d'acoblament
calculades pels protons de les posicions 1, 2 i
3 dels sistemes 47

	Confòrmer A		Confòrmer B	
	θ	J^*	θ	J^*
1,2	-168,15	8,06	-74.45	1.97
2,3 α	65,92	2,85	-59,57	2,67
2,3 β	-174,07	11,76	59,85	3,41
	J(observades)		J(A/B 9:1) [•]	
1,2	8,6 - 8,9		7,45	
2,3 α	3,2 - 3,5		2,83	
2,3 β	11,3 - 11,9		10,92	

• Constants d'acoblament calculades mitjançant l'equació de Karplus-Altona a partir dels angles diedres obtinguts del programa MM2.

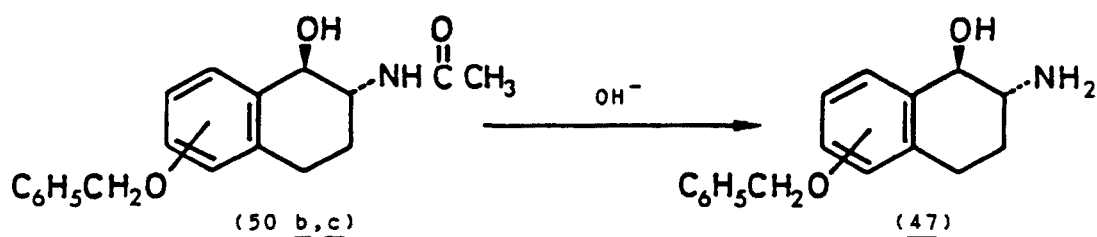
• Constants d'acoblament calculades considerant la proporció relativa dels diferents confòrmers.

Si comparem els valors observats per les constants d'acoblament amb els calculats pels confòrmers A i B, mitjançant l'aplicació de l'equació de Karplus-Altona als angles diedres obtinguts del càlcul MM2, podem observar que els primers són de l'ordre dels calculats pel confòrmer A, cosa que ens indica que aquest ha de ser molt majoritari. De fet, si tenim en compte la proporció A/B que es calcula de la diferència energètica entre confòrmers s'obté un conjunt de constants d'acoblament que es manté dintre del mateix ordre (la reducció observada no és suficient com per a soposar una participació inferior del confòrmer B).

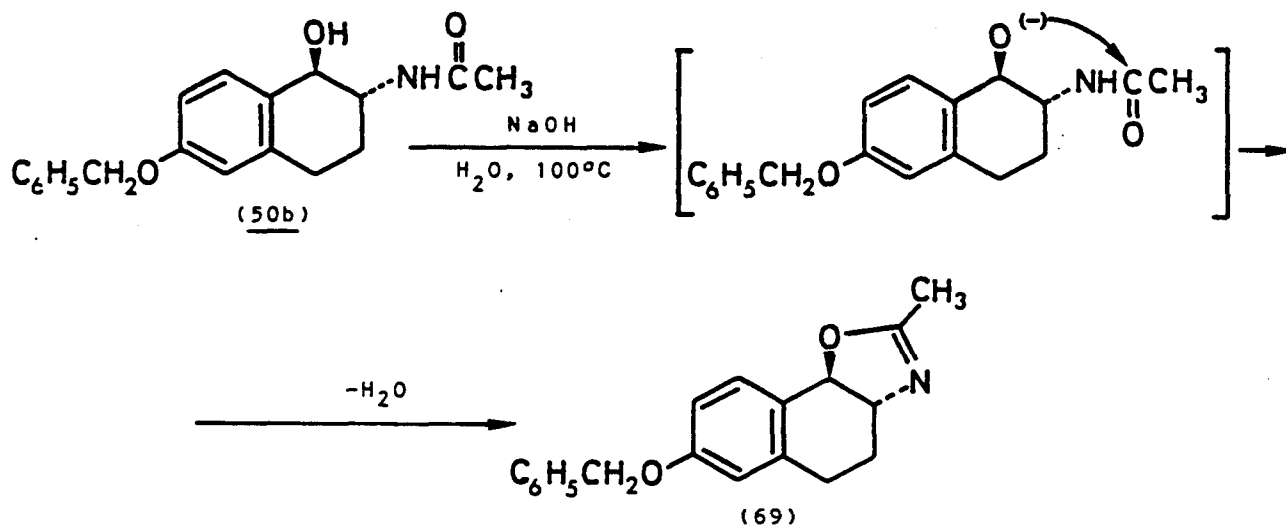
considerat la possible estabilització que conferiria el pont d'hidrogen al confòrmer A, i per tant la proporció 90:10 ha de representar la màxima quantitat de confòrmer B en l'equilibri.

2.4.3 Hidròlisi de les acetamides 50

Un procediment alternatiu per l'obtenció dels aminotetralols 47 consisteix en la hidròlisi alcalina dels corresponents derivats N-acetilats trans-50, la preparació dels quals s'ha descrit a l'apartat 2.3.2.



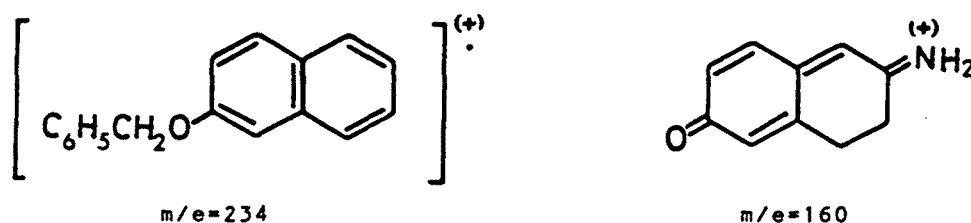
Inicialment la reacció es va assajar en les condicions descrites en la bibliografia per casos similars²³, consistents en la calefacció a la temperatura de reflux de l'acetamida en una dissolució aquosa concentrada d'hidròxid sòdic. Tant els productes de partida com els aminoalcohols resultants són escassament solubles en el medi aquós i el tractament anterior conduí a una extensa resinificació. Quan la reacció tingué lloc sobre l'acetamida 50b de la barreja de reacció s'aconseguí aïllar un compost que s'identificà espectroscòpicament com el 2-metil-7-benziloxi-3a,4,5,9b-tetrahidronafto[2,1-d]oxazol (69).



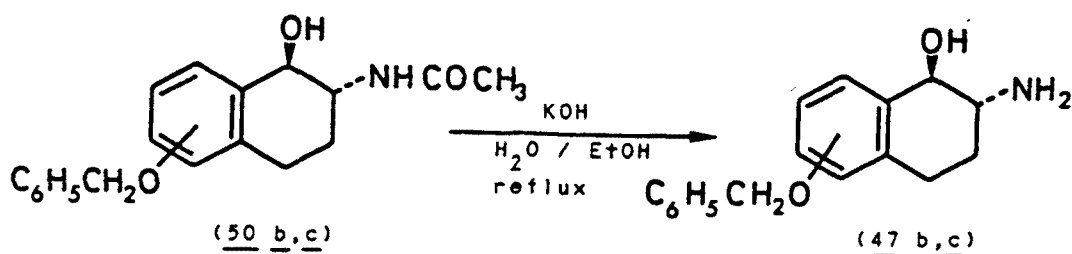
Així, en l'espectre de 69 no s'observen senyals de grups OH o NH, mentre que apareix una absorció a 1665 cm assignable a la vibració de l'agrupament C=N. En l'espectre de RMN-¹H (60 MHz) (pel que es pogué utilitzar tetraclorur de carboni com a dissolvent, cosa que no fou possible per l'aminoalcohol 47b) s'observen els senyals característics del grup benzil i pels tres protons aromàtics, en aquest cas, de les posicions 6, 8 i 9. S'observa també un singulet ample a 1,8 ppm que es pot atribuir al grup metil i dos multiplets (entre 1,6 i 1,9 un i 2,3 i 2,8 l'altre) originats pels grups metilè de les posicions 4 i 5. Els senyals més característics són els dels protons de les posicions 3a i 9b. El primer d'ells apareix com a multiplet entre 3,8 i 4,3 ppm i el segon dóna origen a un doblet de constant d'acoblament 9 Hz a 5,1 ppm, 0,8 ppm desapantallat respecte al corresponent senyal pel protó de la posició 1 en l'aminoalcohol 47b.

La confirmació de l'estructura de 69 la obtindrem de l'anàlisi elemental i de l'espectre de masses. En aquest últim s'observa un pic molecular a m/e=293 (44%). La seva intensitat, tenint en compte que el pic base és el corresponent a l'ió tropili (m/e=91), ens dóna idea de l'estabilitat de la molècula i de l'absència de funcions com hidroxil o amina. El tercer pic de l'espectre en intensitat

és el de $m/e=250$ (36%) que correspon a la pèrdua d'acetil (M-43). El pic a $m/e=234$ (22%) pot atribuir-se a una pèrdua d'acetamida (M-59) per donar 2-benziloxinaftalè catiò-radical, totalment aromàtic. Finalment, els pics a $m/e=202$ (10%) i 160 (29%) serien deguts a la pèrdua del grup benzil seguida de pèrdua de cetena ($\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$), en el segon cas.



Degut al resultat negatiu de la reacció anterior, que s'atribuí al seu caràcter heterogeni, procedirem a modificar les condicions experimentals. Ara la reacció d'hidròlisi alcalina es portà a terme mitjançant una dissolució aquosa/etanòlica (1:2 aproximadament) en la que les acetamides 50 resultaren totalment solubles. Com a precaució addicional, la calefacció a la temperatura de reflux s'efectuà en atmosfera inert. Després del tractament final adient i la cristal·lització dels productes s'obtingueren els aminotetralols 47b i c amb rendiments de l'ordre del 75-90%.



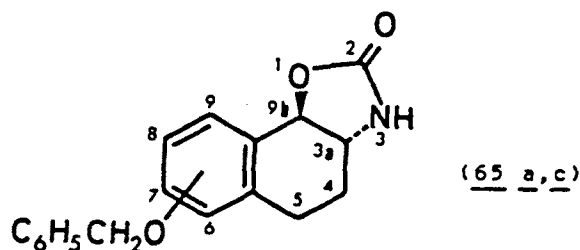
Els aminoalcohols 47 obtinguts d'aquesta manera resultaren idèntics cromatogràfica i espectroscòpicament als

obtinguts a partir de les tetralones 46 (apartat 2.4.1). Novament l'isòmer que s'aïlla de manera exclusiva és el trans NH_2/OH , tal com ja esperavem en aquest cas donada l'estereoquímica trans de l'amida de partida i les condicions alcalines de la reacció d'hidròlisi (en medi àcid s'ha descrit ^{53d} una epimerització del carboni de la posició 1 en casos similars).

2.4.4 Obtenció d'oxazolidinones

En el nostre laboratori s'estava estudiant la possibilitat de que els anàlegs cíclics rígids de tipus oxazolidinona (com els 65), tant cis com trans, servissin per a determinar l'estereoquímica dels aminoalcohols precursors. En alguns casos l'assignació d'aquests com a cis o trans pot ser difícil, sobretot si la substitució sobre l'anell aromàtic és tal que determina un canvi en la posició de l'equilibri conformacional al que es troben sotmesos, originant constants d'acoblament 1,2 que podriem considerar "anòmales".

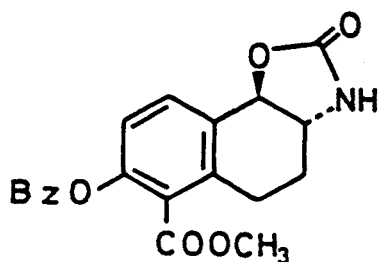
Per tal de confirmar la validesa del mètode, així com la seva generalització, es decidí estudiar l'aplicabilitat del mateix als aminotetralols 47, compostos dels que ja s'havia determinat l'estereoquímica.



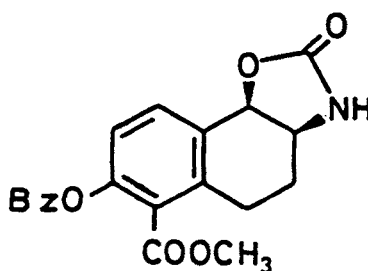
Per molècules similars es troba descrita la formació d'aquests anàlegs, així com un únic exemple d'assignació com

cis o trans dels mateixos gràcies a la magnitud de la constant d'acoblament entre els protons de les posicions 9b i 3a i al diferent desplaçament químic del senyal corresponent al protó de la posició 9b.

Així, H. Sugihara i col.laboradors⁴⁹ descriuen la formació dels compostos 66 i 67 a partir dels corresponents aminoalcohols trans i cis, per reacció amb fosgen i la seva assignació estereoquímica.

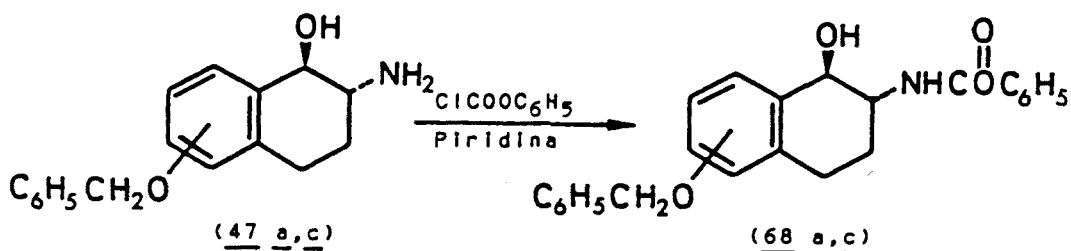


(66)



(67)

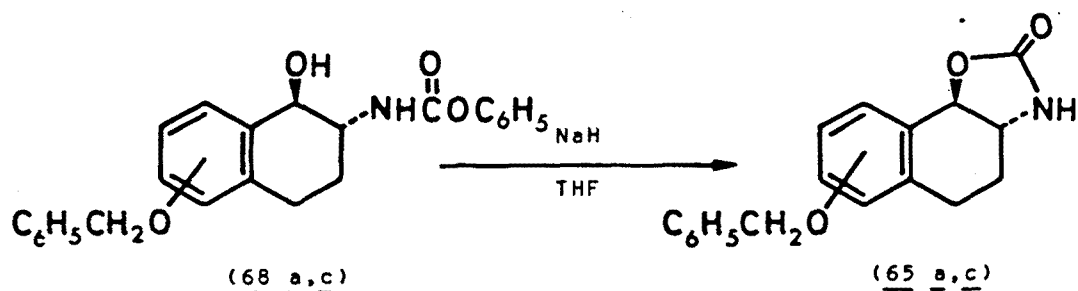
En el nostre cas, donada la dificultat de manipulació d'aquest reactiu, decidírem portar a terme la transformació en dos passos. En primer lloc caldrà efectuar la reacció dels aminoalcohols 47 amb cloroformat de fenil, reactiu que presenta avantatges evidents front la utilització de fosgen, ja que es tracta d'un líquid, sempre més fàcil de manipular que un compost gasós i, a més a més, la seva toxicitat no és tant acusada com la d'aquest.



(47 a, c)

(68 a, c)

Els carbamats que resulten d'aquesta reacció es tractaren amb una base forta, l'hidrur de sodi, per tal de promoure la ciclació a oxazolidin-2-ona.



Després del tractament final es procedí a la purificació dels productes per cromatografia en columna sobre gel de sílice. Quan es van eluir amb barreja de benzè amb cloroform del voltant del 50%, s'aconseguien aïllar els productes que s'identificaren per les seves dades espectroscòpiques com les benziloxi-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-nafto [2,1-d]oxazol-2-ones 65. En els espectres de RMN-¹H (200 MHz) s'observen, a més dels senyals propis del grup benzil i els deguts als protons aromàtics, quatre multiplets que s'assignaren als diferents protons de l'anell saturat.

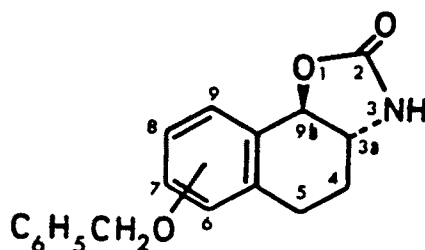
El senyal més característic de l'espectre és el doblet que s'assignà al protó de la posició 9b que apareix al voltant de 5,05 ppm. Aquest senyal es troba desdoblant per una constant d'acoblament de l'ordre d'11,6 Hz. Aquest valor és comparable al descrit per H. Sugihara pel compost 66 (4,98 ppm; J=11,5 Hz), és a dir, es tracta dels isòmers trans de les 7- i 8-benziloxi-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-nafto [2,1-d]oxazol-2-ones (65a i 65c), tal com era d'esperar.

A més a més d'aquest senyal apareixen multiplets a 1,86-1,90 ppm pel protó axial de la posició 4 i a 2,26-2,34 ppm pel protó equatorial de la mateixa posició. Els protons de la posició 5 apareixen en un únic multiplet entre 2,90 i 2,99 i, en darrer lloc, el multiplet assignable al protó de la posició 3a surt a 3,61-3,67 ppm.

Com en el cas dels aminoalcohols 47 s'analitzaren els patrons d'acoblament dels diferents senyals, en primer lloc, mitjançant experiments de doble ressonància i després ajustant els valors obtinguts per les diferents constants

d'acoblament i el desplaçaments químics per simulació de l'espectre mitjançant la seqüència LAOCOON-3. Les dades obtingudes es mostren en la Taula 2.5.

Taula 2.5: Desplaçaments químics i constants d'acoblament pels protons de la zona alifàtica dels compostos 65a i c



Comp.	δ (ppm)		J (Hz)	
	65a	65c	65a	65c
C^{9b} H	5,07	5,03	9b, 3a	11,9 11,3
C^{3a} H	3,67	3,61	3a, 4ax	12,0 11,9
			3a, 4ec	3,9 4,3
C^4 Ha	1,90	1,86	4ax, 4ec	-12,4 -12,4
			4ax, 5ax	8,9 9,2
			4ax, 5ec	8,9 8,7
C^4 He	2,34	2,26	4ec, 5ax	7,9 8,4
			4ec, 5ec	1,9 2,1
C^5 Ha	2,92	2,90	5ax, 5ec	-16,9 -16,5
C^5 He	2,99	2,97		

Espectres realitzats utilitzant $CDCl_3/CD_3OD$ com a dissolvent. Valors optimitzats per simulació dels espectres.

S'enregistraren també els espectres de RMN- ^{13}C dels compostos 65. L'assignació dels diferents senyals es va fer gràcies a la seva multiplicitat determinada mitjançant la

seqüència DEPT. Com anteriorment, per tal que l'assignació fos completa calgué realitzar un experiment d'heterocorrelació nuclear $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ (HETCOR) (figura 2.4). D'aquesta manera s'assignaren els senyals corresponents als carbonis de les posicions 4 i 5, indistinguïbles per la seva multiplicitat i de desplaçament químic similar. L'experiment HETCOR confirmà l'assignació feta pels senyals restants, tant de l'espectre de carboni-13 com del de protó. Les dades de desplaçament químic pels diferents carbonis de l'estructura es mostren a la Taula 2.6.

Taula 2.6: Desplaçaments químics pels carbonis dels sistemes
65

	65a	65c
C ²	161,20	161,23
C ^{3a}	57,80	57,99
C ⁴	24,20	24,34
C ⁵	21,40	25,47
C ^{5a}	121,80	125,43
C ⁶	155,60	129,79
C ⁷	110,60	114,92
C ⁸	126,60	157,04
C ⁹	114,00	108,19
C ^{9a}	134,60	134,90
C ^{9b}	81,60	81,59

Espectres enregistrats utilitzant $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ com a dissolvent.

De la mateixa reacció de ciclació del carbamat 68c, en eluir la columna amb cloroform, es va aïllar una petita quantitat del producte que s'identificà com l'isòmer cis de l'oxazolidin-2-ona 65c. Aquest compost presenta en el seu

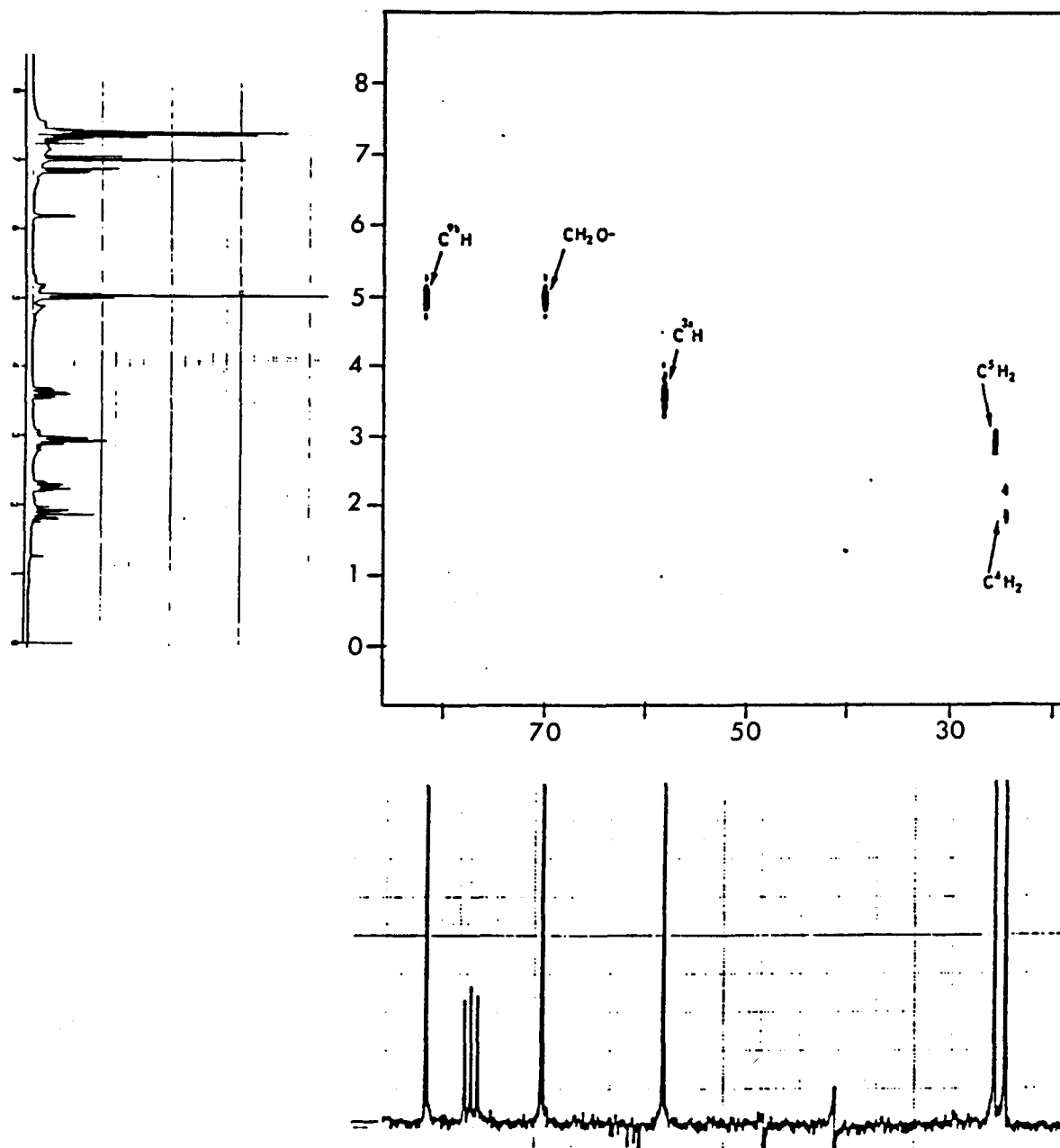
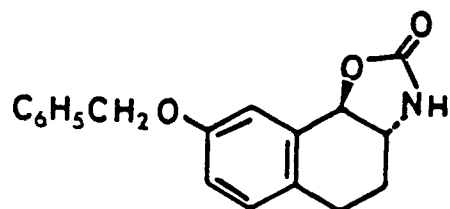


Figura 2.4: Experiment HETCOR del compost 65c. Només es mostra la zona compresa entre 0 i 8 ppm per l'espectre de RMN- ^1H i entre 20 i 85 ppm pel de ^{13}C .

espectre de RMN- ^1H (200 MHz) senyals comparables als del seu isòmer trans-65c, majoritari en la reacció, però es diferencia d'aquest, fonamentalment, pel desplaçament químic i la constant d'acoblament del doblet que correspon al protó de la posició 9b. En aquest cas el senyal apareix a 5,55 ppm desdoblant per una constant d'acoblament de 8,5 Hz, valors comparables als descrits per 67 (5,52 ppm; $J=8,0$ Hz).

Com per l'isòmer trans, s'observen aquí quatre multiplets en la zona alifàtica. El primer d'ells, el més apantallat, (entre 1,8 i 2,0 ppm) s'assignà als dos protons de la posició 4, mentre que, pels protons de la posició 5, existeixen dos multiplets diferenciats: el primer d'ells a 2,59 ppm i el segon a 2,86 ppm. El quart multiplet correspon al protó de la posició 3a (4,25 ppm).

Com abans es va estudiar el sistema d'acoblament mitjançant experiments de doble ressonància i ajustant després els valors de J obtinguts per simulació de l'espectre. Les dades de desplaçaments químic pels protons del sistema tricíclic i les constants d'acoblament s'indiquen a la Taula 2.7.

Taula 2.7: Desplaçaments químic i constants d'acoblament pels protons de la zona alifàtica del compost cis-65c.

	δ (ppm)		J (Hz)
C^{9b}H	5,55	9b, 3a	8,5
C^{3a}H	4,25	3a, 4 α	6,0
		3a, 4 β	4,4
$\text{C}^4\text{H}\alpha$	1,89	4 α , 4 β	-14,0
		4 α , 5 β	7,1
		4 α , 5 α	4,2
$\text{C}^4\text{H}\beta$	1,95	4 β , 5 β	4,4
		4 β , 5 α	8,6
$\text{C}^5\text{H}\beta$	2,59	5 α , 5 β	-15,9
$\text{C}^5\text{H}\alpha$	2,89		

Espectre realitzat utilitzant $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ com a dissolvent. Valors optimitzats per simulació de l'espectre.

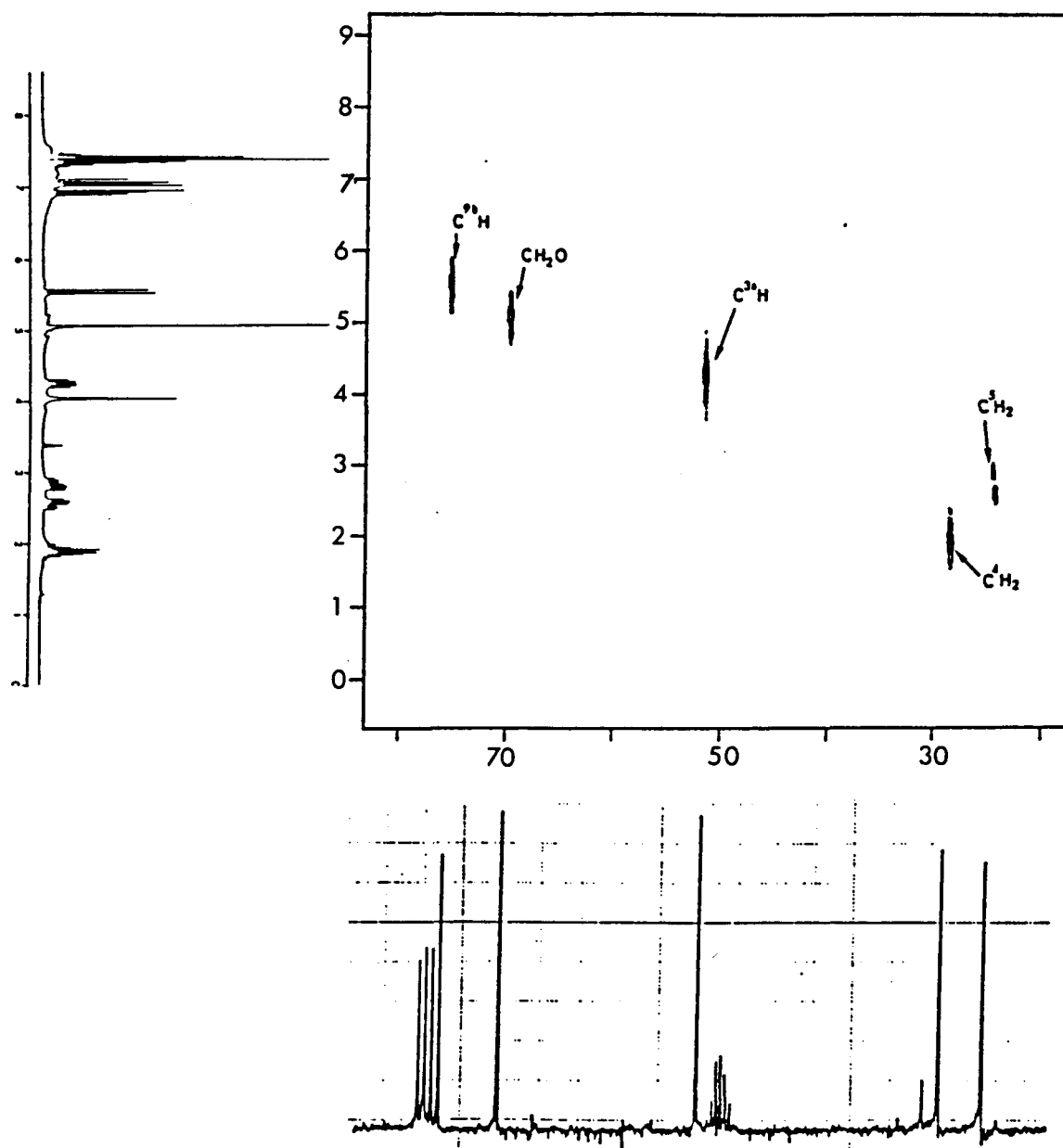
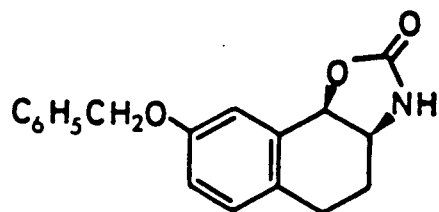
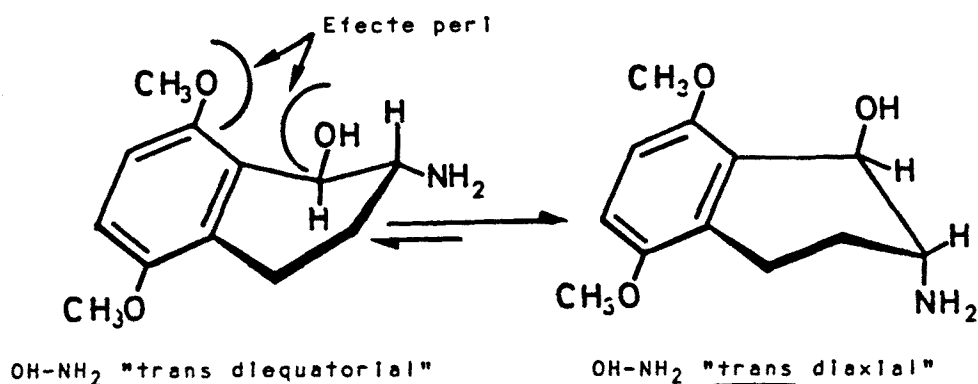


Figura 2.5: Experiment HETCOR pel compost *cis*-65c (es mostra la zona compresa entre 20 i 80 ppm pel RMN- ^{13}C i entre 0 i 8 ppm pel RMN- 1H).

apareix al final de la reacció un 6,1% d'oxazolidinona cis-65c front a un 30,5% d'oxazolidinona trans-65c. Aquest fet no resulta inconvenient ja que ens permet disposar d'ambdós estereoisòmers i ratificar d'aquesta manera l'assignació realitzada anteriorment. D'altra banda, el mètode d'assignació a través de la formació del derivat cíclic manté la seva validesa, ja que la isomerització de l'aminoalcohol cis a una oxazolidin-2-ona trans amb la participació d'un grup veí no seria possible, cosa que permet afirmar que l'estereoquímica de l'aminoalcohol inicial era trans.

A diferència del que passa en utilitzar l'aminoalcohol 47c com a producte de partida, no fou possible aïllar l'isòmer cis-65a procedent del 47a. En utilitzar l'aminoalcohol 47a com a producte inicial s'obtingué únicament l'oxazolidinona trans-65a, tal com ja s'ha indicat, amb un rendiment del 54%.

En vista de les diferències significatives observades en els espectres de RMN-¹H de les cis i trans tetrahidro[2,1-d]oxazol-2-onas 65 i de la constància d'aquests trets, siguin els que siguin els substituents i la seva posició sobre l'anell aromàtic, cosa que hem pogut comprovar no solament amb els productes 65 sino amb altres amb la mateixa estructura base que s'han preparat en el nostre laboratori, podem concloure que la conversió de 2-aminotetrahidro-1-naftols en els seus corresponents derivats tricíclics de tipus oxazolidin-2-ona constitueix un procediment adient per l'assignació estereoquímica d'aquests. Aquest fet tindrà una importància especial en el cas dels 2-amino-1-tetralols en els que, degut a l'existència d'un substituent sobre la posició 8 es troba afavorida la conformació B (veure apartat 2.4.2) front la A, per tal de vèncer la interacció de tipus "peri" creada entre aquest substituent i l'hidroxil benzílic⁸⁸.



L'estructura base dels compostos 65 (sense substituent sobre l'anell aromàtic) fou objecte d'un càlcul teòric orientat a determinar les conformacions més estables dels isòmers cis i trans. S'utilitzà per això el programa MNDO⁸⁹. (El càlcul es realitzà en col.laboració amb el Dept. de Química Orgànica de la Facultat de Química.) Es tracta d'un mètode mecanoquàntic semiempíric de càlcul d'orbitals moleculars per tal de determinar tant la geometria molecular com l'energia que correspon a aquesta geometria.

Per l'isòmer trans només es va arribar a un únic punt estacionari, és a dir, les oxazolidinones amb estereoquímica trans són completament rígides pel que fa als tres anells del sistema base. Això està d'acord amb el que es pot observar en una inspecció del model molecular Dreiding del sistema trans (figura 2.6).

D'altra banda, per l'isòmer cis el programa MNDO preveu l'existència de dos mínims energètics diferents que corresponen a dues conformacions de "semicadira" limit (figura 2.7).

Els resultats del càlcul MNDO reflexen la gran tensió a la que està sotmés l'isòmer trans. Així, per l'isòmer cis es calcula una energia de formació ($\Delta H_f = -60,9$ kcal/mol) 10,5 kcal/mol més baixa que la corresponent a l'isòmer trans ($\Delta H_f = -50,4$ kcal/mol). D'altra banda, els dos confòrmers possibles pel compost cis són d'energia similar i estaran en una proporció relativa 1:1.

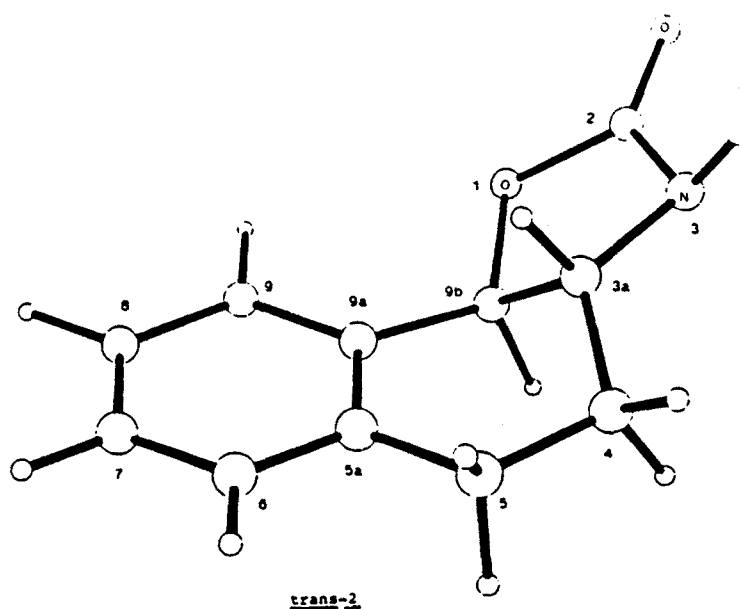


Figura 2.6 : Dibuix generat per ordinador de la geometria optimitzada pel mètode MNDO dels dos confòrmers possibles pels compostos del tipus trans-65.

A partir de les geometries optimitzades pels compostos d'estereoquímica trans i dels dos confòrmers de l'esteroisòmer cis s'obtenen els angles díedres entre els protons veïnals de la zona cicloalifàtica. Amb aquests angles i aplicant l'equació de Karplus-Altona es poden calcular les constants d'acoblament esperades per la geometria calculada (Taulas 2.8 i 2.9).

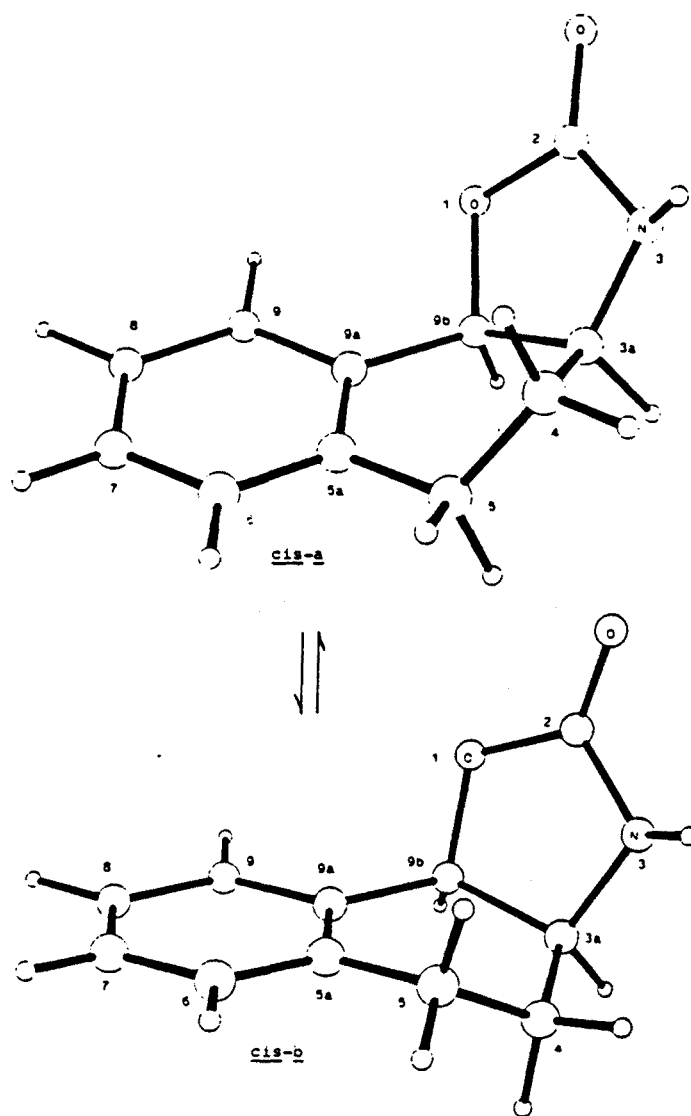


Figura 27 : Dibuix generat per ordinador de la geometria optimitzada pel mètode MNDO dels compostos del tipus cis-65.

Taula 2.8: Constants d'acoblament i angles diedres entre protons de la zona cicloalifàtica dels compostos trans-65

Protons	Jobs.#		θ^{\sim}	Jcalc.°
	65a	65c		
C ^{3a} H-C ^{9b} H	11,9	11,3	163,9	7,6
C ^{3a} H-C ⁴ He	3,9	4,3	52,0	3,7
C ^{3a} H-C ⁴ Ha	12,0	11,9	169,3	11,6
C ⁴ He-C ⁵ Ha	7,9	8,4	8,5	10,4
C ⁴ He-C ⁵ He	1,9	2,1	105,6	1,6
C ⁴ Ha-C ⁵ He	8,9	8,7	124,4	5,3
C ⁴ Ha-C ⁵ Ha	8,9	9,2	10,3	10,4

Optimitzades, a partir de les mesurades a l'espectre, per simulació.

~ Dels càlculs MNDO.

° Aplicació de l'equació de Karplus-Altona sobre els valors dels angles diedres obtinguts.

Tal com es pot observar a les Taules 2.8 i 2.9 els valors esperats per les constants d'acoblament són concordants amb els observats. El valor més distanciat és el de la constant d'acoblament 3a,9b pels compostos d'estereoquímica trans. Aquest efecte pot ésser degut tant a l'error que s'oposa el mètode MNDO com a càlcul teòric (de l'ordre de 3° en la determinació dels angles d'enllaç⁹⁰) com a l'error intrinsec a l'equació de Karplus-Altona, que només té en compte l'efecte electronegatiu de l'àtom directament unit a l'etilè considerat, sense fixar-se en el tipus de funció de la que forma part.

Taula 2.9: Constants d'acoblament i angles diedres entre protons de la zona cicloalifàtica del compost cis-65

Protons	Jobs [#]	Confòrmer a		Confòrmer b		Jmitjana [*]
		θ^\sim	Jcalc. [•]	θ^\sim	Jcalc. [•]	
C ^{3a} H-C ^{9b} H	8,5	9,1	7,0	0,4	7,0	7,0
C ^{3a} H-C ⁴ H β	4,4	155,9	9,9	81,9	1,4	5,6
C ^{3a} H-C ⁴ H α	6,0	39,4	6,7	32,6	7,7	7,2
C ⁴ H β -C ⁵ H β	4,4	-49,9	4,6	50,2	4,6	4,6
C ⁴ H β -C ⁵ H α	8,6	164,9	11,7	64,6	2,8	7,2
C ⁴ H α -C ⁵ H β	7,1	65,1	2,1	164,7	12,1	7,1
C ⁴ H α -C ⁵ H α	4,2	49,8	4,9	49,8	4,9	4,9

[#] Observades en l'espectre (optimitzades mitjançant el programa LAOCOON-3).

[•] Dels càlculs MNDO.

[•] Aplicació de l'equació de Karplus-Altona sobre els valors dels angles diedres obtinguts pel mètode MNDO.

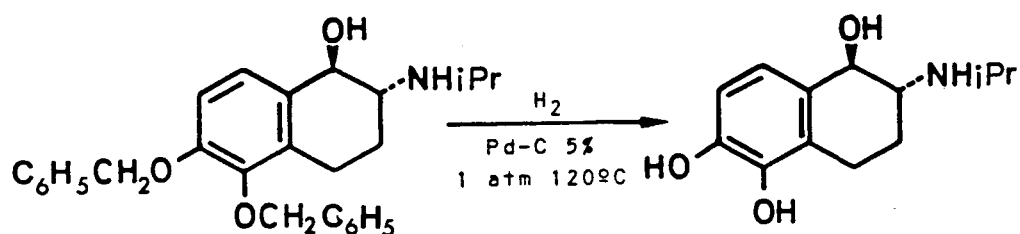
^{*} Calculada considerant una població relativa de confòrmers 1:1.

De tota manera, la rigidesa que s'introdueix en la molècula per formació del tercer anell sobre el sistema d'aminotetralol, sobre tot en l'isòmer trans, provoca l'augment de la constant d'acoblament 1,2 de manera que ja no és possible la indeterminació en l'assignació de l'estereoquímica. Aquest és, per tant, un bon mètode per l'assignació com a cis o trans de 2-amino-1-tetralols.

2.5 Obtenció dels aminoalcohols fenòlics 32

L'etapa final en la síntesi dels aminotetralols fenòlics 32 consisteix en la hidrogenòlisi del grup benzil en els benziloxi-2-amino-1-tetralols 47, o bé en algun dels

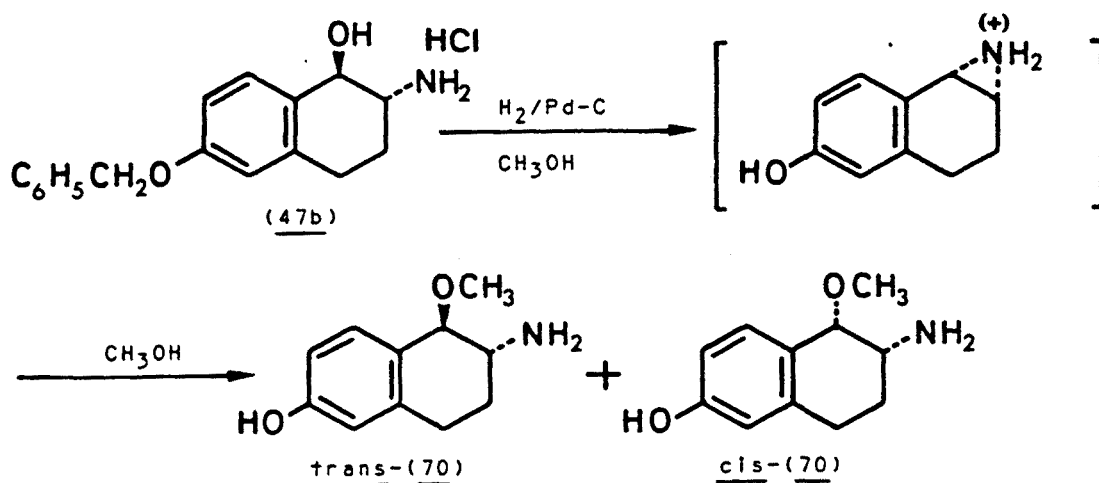
seus precursors immediats, amb la finalitat de desprotegir la funció hidroxil aromàtic. En general^{28,53 1,4}, aquestes reaccions d'hidrogenàlisi en sistemes similars es porten a terme en presència de carbó pal·ladiat com a catalitzador i s'acostuma a fer a partir de l'hidroclorur del corresponent aminoalcohol, en dissolució metanòlica, encara que a vegades s'utilitza la base lliure. Per exemple, d'aquesta manera es va preparar el 5,6-dihidroxi-2-isopropilamino-1-tetralol²⁷, compost molt semblant al que desitjem obtenir.



Consegüentment, els primers assaigs s'efectuaren en les condicions anteriors, és a dir, una dissolució de la base lliure 47b en metanol o etanol absolut es mantingué en agitació en presència d'hidrogen i de un 5% en pes de pal·ladi-carbó del 5%, a pressió i temperatura ambientals. No s'observà cap absorció d'hidrogen i, després de 48 hores, es va recuperar el producte de partida inalterat. Tampoc s'obtingueren resultats positius en augmentar la pressió d'hidrogen fins 3-4 atmosferes i la quantitat de catalitzador a un 20-25% en pes. El producte que es va aïllar novament fou el derivat benzilat de partida. El mateix succeí en substituir el catalitzador per platí Adams (10% en pes).

Els assaigs d'hidrogenació en presència d'àcid clorhídric donaren resultats irregulars, encara que en cap cas satisfactoris. Així, en utilitzar l'hidroclorur de l'aminoalcohol 47b i una proporció relativa de catalitzador petita (5% en pes) es va recuperar el producte inalterat. En augmentar la quantitat de catalitzador al 20%, l'hidroclorur

de 47b experimentà l'hidrogenòlisi esperada a pressió i temperatura ambientals (en el espectre de la barreja obtinguda no s'observen senyals pel grup benzil); però no conduí a l'aminotetralol 32b esperat sino a una barreja de productes poc estables que no aconseguírem separar ni identificar de manera definitiva. Malgrat tot, els espectres de RMN-¹H (60 MHz) en CD₃OD i CD₃OD/TFA de la barreja semblen indicar que, a més a més de la desbenzilació, havia tingut lloc una reacció de l'agrupació trans-aminoalcohol, en el medi àcid per a donar, fonamentalment, aminoèters que, temptativament, s'assignaren com cis i trans-70.

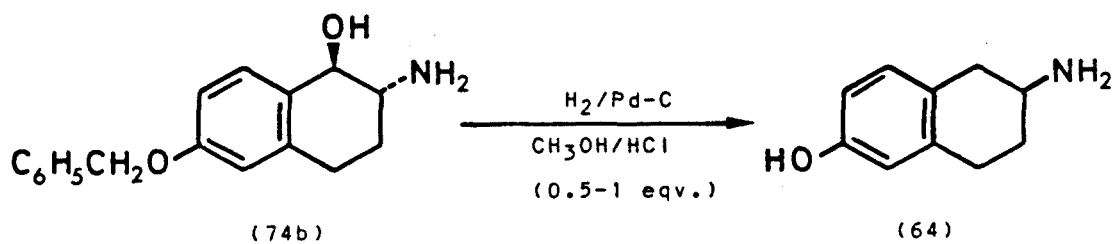


L'entrada d'un grup OCH₃ (la presència del qual és apreciable a l'espectre) hauria tingut lloc després de la formació d'un carbocatió benzílic, estabilitzat com ió aziridini. La formació d'aquest carbocatió és, en aquest cas, especialment favorable donada la seva estabilització per ressonància amb el grup hidroxil en para. La presència d'isòmers cis i trans es justifica donada l'escassetat d'estereoselectivitat en la solvòlisi d'aziridines d'aquest tipus⁹¹, i ve indicada per la presència en l'espectre de RMN-¹H de doblets pel protó de la posició 1 amb constants d'acoblament de 3,5 i 8,0 Hz.

Per tal de minimitzar les reaccions de solvòlisi, catalitzades per l'àcid clorhídric, procedírem a efectuar

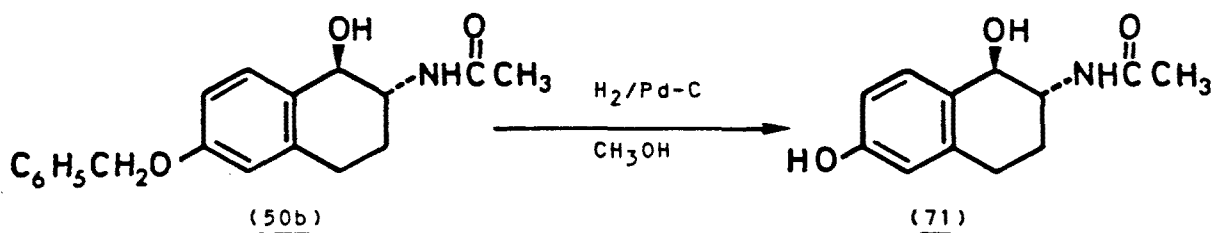
una sèrie d'assaigs d'hidrogenòlisi en els que l'aminoalcohol 47b (base lliure) es va dissoldre en metanol i es tractà amb una quantitat inferior a l'estequiomètrica d'àcid clorhídric aquós. Quan s'utilitzà un equivalent d'àcid per cada 5 d'amina i un 20% en pes de pal.ladi-carbó (5%), es va recuperar el producte de partida inalterat; el mateix succeí en utilitzar catalitzador d'Adams i una proporció d'àcid clorhídric/amina 1:2.

En canvi, amb aquesta mateixa proporció i amb carbó pal.ladiat, la reacció d'hidrogenòlisi del grup O-benzil transcorregué a pressió i temperatura ambient. Malgrat tot, novament el producte obtingut no va ésser l'aminoalcohol 32b esperat sino diverses barreges de les que únicament s'aconseguí identificar el 6-amino-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftol (64), producte de l'hidrogenòlisi simultània del grup benziloxi i de l'hidroxil benzílic.



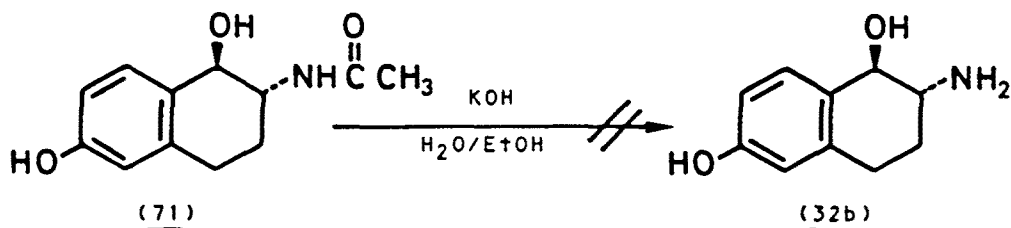
L'aminofenol 64 resultà idèntic, quan a dades físiques i espectroscòpiques, a l'obtingut per hidrogenació catalítica de la 6-benziloxi-2-oximino-1-tetralona 48b (veure apartat 2.3.2).

A la vista dels resultats negatius de les anteriors reaccions, decidírem investigar una via alternativa consistent en partir de l'acetamidotetralol 50b i invertir l'ordre de les etapes d'hidròlisi i hidrogenòlisi. En conseqüència, l'amidoalcohol 50b es va sotmetre a hidrogenació catalítica sobre pal.ladi-carbó, a pressió i temperatura ambient. S'obtingué un rendiment excel.lent en el 6-hidroxi-2-acetamido-1-tetralol 71 d'estereoquímica trans.



En la zona aromàtica de l'espectre de RMN-¹H (60 MHz) de 71 s'observen senyals pels tres protons benzènics, a més a més dels corresponents als grups OH fenòlic i NH d'amida. El protó C¹H apareix a 4,0 ppm com a triplet, acoblat amb el C²H i el grup hidroxil (aquest últim dóna lloc a un doblet a 4,9 ppm). Els altres senyals de l'espectre, molt semblants als de l'acetamida 50b, concorden amb l'estructura que es proposa per 71.

Així doncs, la reacció de O-desbenzilació té lloc amb facilitat en l'acetamida 50b, sense originar productes secundaris, ja que l'agrupament aminoalcohol benzílic presenta una reactivitat més reduïda a causa de la N-acetilació. Malgrat això, tots els intents de desprotegir aquesta agrupació per hidròlisi alcalina resultaren del tot infructuosos, amb formació de barreja complexa de les que no aconseguírem separar o identificar cap compost.

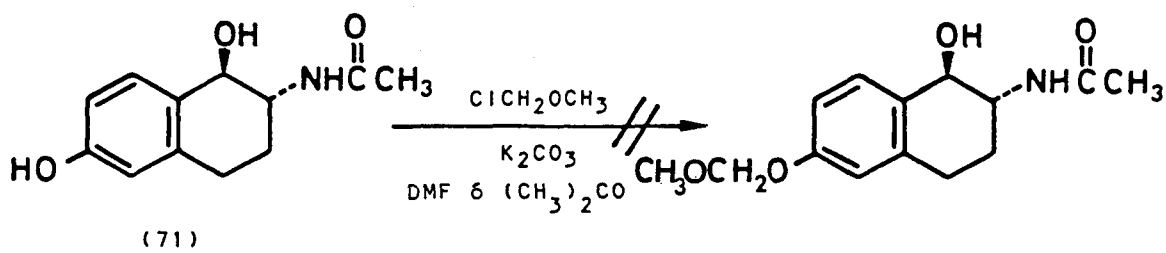


La modificació de les condicions de reacció (aigua en lloc d'aigua/etanol; agitació a temperatura ambient en lloc de reflux) tampoc conduïren a l'aminoalcohol 32b desitjat: o bé es recuperà el producte de partida inalterat, o bé es formaren barreja no identificables. En general, els espectres de RMN de les barreja procedents de la hidròlisi

mostren l'absència de senyals atribuïbles al protó de la posició 1, cosa que indica que l'agrupament aminoalcohol s'ha alterat en el curs de la reacció.

Com que la hidròlisi de la funció acetamida té lloc fàcilment quan el grup hidroxil fenòlic està protegit, els anteriors resultats negatius ens induïren a assajar un nou grup protector, diferent del benzil, per aquesta funció. S'escollí el grup metoximetil, excel·lent protector de fenols front les condicions bàsiques, fàcil d'introduir per alquilació del fenol amb clorometoximetà⁹² i fàcil d'eliminar per hidròlisi àcida (es tracta d'un acetal del formaldehid).

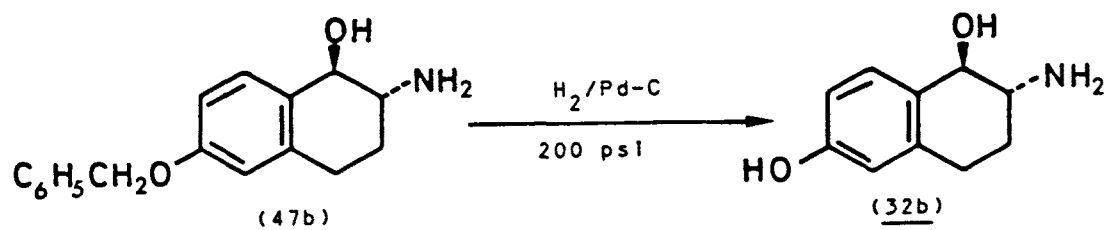
Tanmateix, els intents d'alquilació de l'amidofenol 71 amb clorometoximetà en dissolució de dimetilformamida o d'acetona anhidra i en presència de carbonat potàssic anhidre resultaren novament infructuosos en conduir a la descomposició del producte.



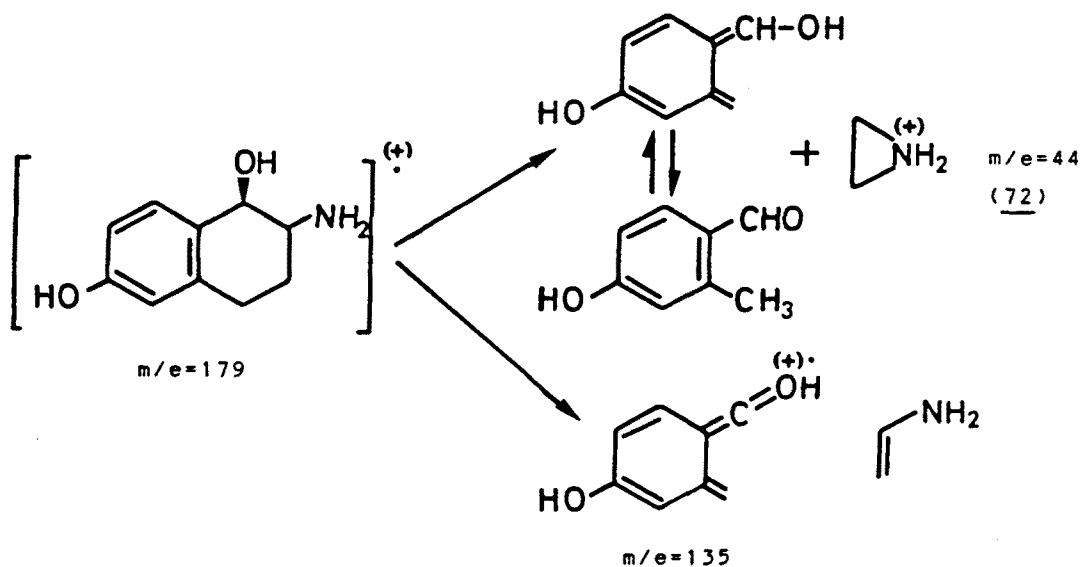
Els resultats negatius no es deuen a la presència d'àcid clorhídric en el reactiu alquilant (el clorometoximetà s'hidrolitza espontàniament a l'aire a HCl, CH₃OH i HCHO), ja que la reacció tampoc tingué lloc després de purificar-lo acuradament⁹³. D'altra banda, la descomposició del fenol 71 tampoc pot atribuir-se al medi bàsic de la reacció ja que el tractament en les mateixes condicions, excepte per l'absència de l'halur d'alquil, ens va permetre recuperar el producte de partida inalterat.

La impossibilitat de desprotegir el grup amina o de reprotègir el fenol en l'acetamidoalcohol 71 ens portà finalment a tornar a les reaccions d'hidrogenòlisi de

l'aminoalcohol benzilat 47b, encara que en condicions diferents a les que ja s'havien assajat. Els nous intents de desbenzilació catalítica s'efectuaren a una pressió d'hidrogen superior als 200 psi (més de 13,6 atmosferes). L'amina 47b (base lliure) es va dissoldre en una suspensió metanòlica de pal·ladi-carbó a 5% (20% en pes) i es va hidrogenar durant 12-24 hores a temperatura ambient. D'aquesta manera s'obtingué, després de la corresponent purificació cromatogràfica, el trans-2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-1,6-naftodiol (32b) amb un 46% de rendiment.



L'aminoalcohol fenòlic 32b, anàleg cíclic de l'octopamina, es va identificar per les seves dades espectroscòpiques i la seva anàlisi elemental. Així, en el seu espectre de masses s'observa un petit senyal a $m/e=179$ (0,5%) que correspon a l'ió molecular. Apareixen també pics a $m/e=162$ (M-17, 4%) i $m/e=161$ (M-18, 8%).

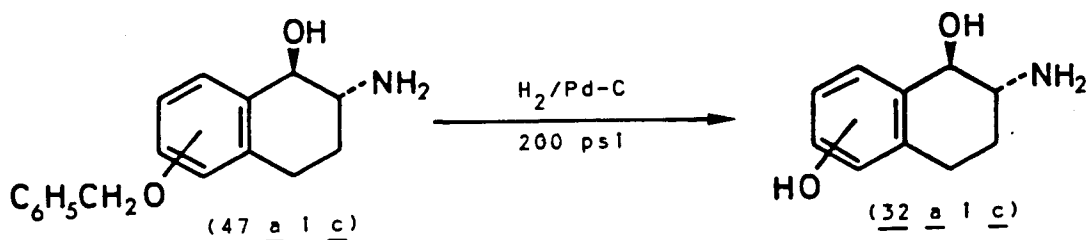


El pic base correspon a $m/e=44$ assignat a l'estructura d'aziridini 72, formada mitjançant una fragmentació retrodiènica amb transposició d'hidrogen a partir de l'ió molecular. L'altra possibilitat, en la que la càrrega positiva resta sobre el fragment oxigenat, també s'observa ($m/e=135$; 41%).

El segon pic en intensitat de l'espectre és el de $m/e=43$ (89%) corresponent al catió radical de la vinilamina.

Un cop posat a punt el mètode per la desbenzilació dels aminoalcohols 47 amb el producte de la sèrie b, es portà a terme la mateixa reacció amb els seus isòmers 47a i 47c.

Tant en un com en l'altre cas la reacció tingué lloc sense dificultat. Es procedí a sotmetre a agitació una dissolució metànica de les bases lliures dels aminoalcohols 47 en presència d'hidrogen a la pressió de 200 psi (13,6 atm). En tots els casos s'utilitzà com a catalitzador un 20% en pes de pal·ladi sobre carbó del 5%.



El rendiment de la reacció fou del 50% per l'aminofenol 32c i del 85% pel 32a.

Els aminoalcohols 32 es purificaren per cromatografia en columna sobre gel de sílice, utilitzant com a eluents barreja de dissolvents de polaritat considerable, o bé per cristallització.

S'enregistraren els espectres de RMN- ^1H (200 MHz) per tots ells. D'aquesta manera comprovarem la desaparició absoluta del grup benzil així com la permanència de l'hidroxil benzílic. En efecte, en els tres espectres apareix un doblet, de constant d'acoblament 7,6-8,9 Hz, a 4,01-4,30 ppm, o fins i tot una mica més desapantallat (4,50

ppm) en el cas de les sals dels productes 32 (trifluoroacetat, obtingut per addició de TFA a la dissolució de base lliure, o bé hidrocloreur, enregistrant l'espectre d'aquesta sal obtinguda previament).

Els senyals corresponents als protons de la zona cicloalifàtica d'aquests compostos són del tot comparables quan a forma i desplaçament químic. De tota manera s'escollí l'espectre de l'hidrocloreur de 32a per fer l'estudi conformacional degut a la seva millor resolució. Aquest espectre s'enregistrà utilitzant aigua deuterada (D_2O) com a dissolvent, condicions el més semblants possible a les fisiològiques. En la Taula 2.10 es mostren les constants d'acoblament i els desplaçaments químics optimitzats per simulació de l'espectre (figura 2.8) a partir dels mesurats directament.

Taula 2.10: Desplaçaments químics i constants d'acoblament pels protons de la zona cicloalifàtica de l'hidrocloreur del compost 32a

	δ (ppm)		J(Hz)
C^1H	4,50	1,2	8,8
C^2H	3,13	2,3a	11,8
		2,3e	3,5
C^3Ha	1,60	3a,3e	-13,2
		3a,4a	11,0
		3a,4e	6,2
C^3He	2,05	3e,4a	6,5
		3e,4e	3,0
C^4Ha	2,43	4a,4e	-17,5
C^4He	2,63		

S'ha utilitzat D_2O com a dissolvent. Valors optimitzats per simulació de l'espectre real.

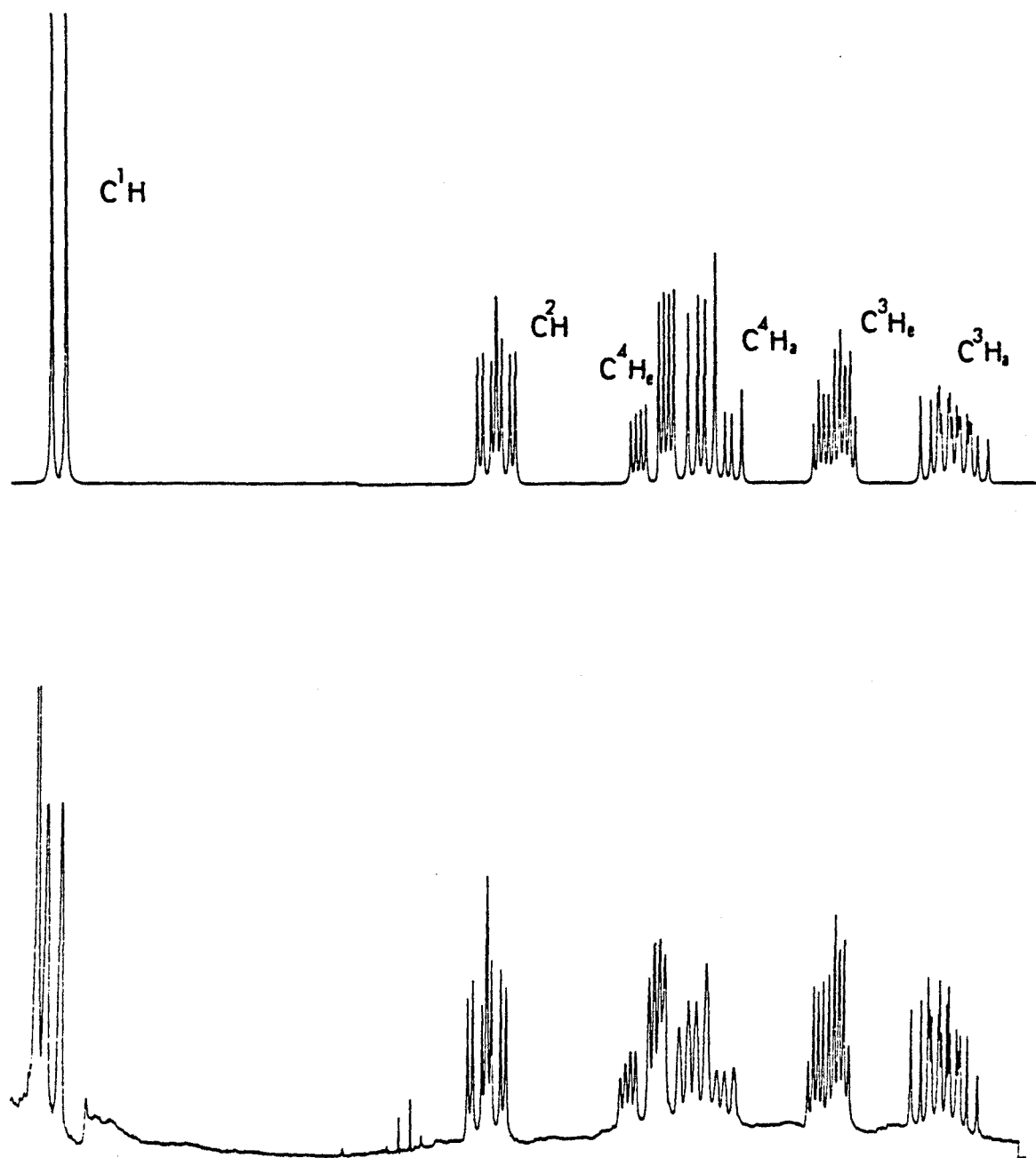
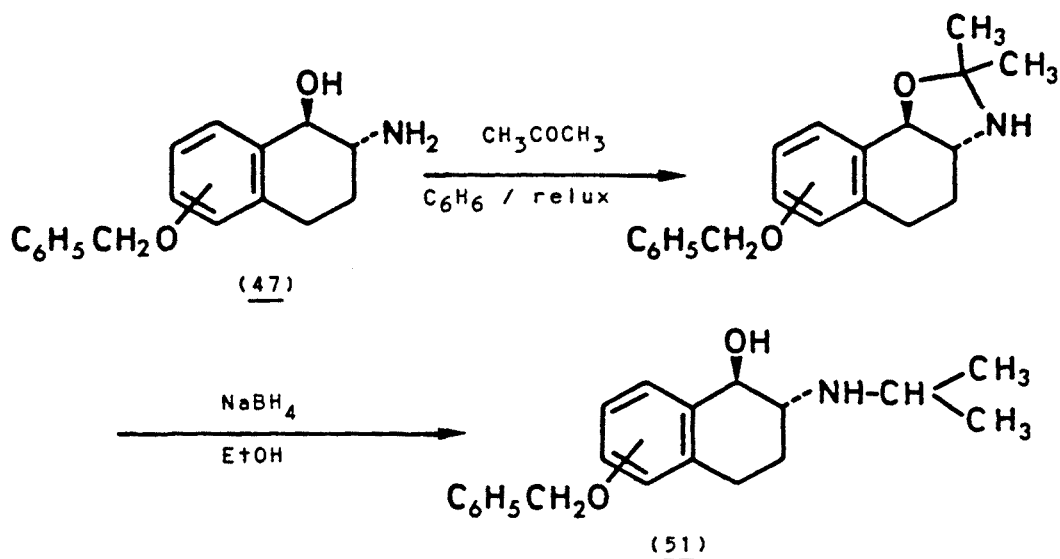


Figura 2.8: Espectres de RMN- ^1H (200 MHz) simulat i real de la zona entre 1 i 3 ppm per l'hidroclorur del compost 32a.

Novament s'observa una constant d'acoblament de l'ordre de 8-9 Hz pels protons de les posicions 1 i 2, com en el cas dels aminoalcohols 47, que reflexa una estereoquímica trans. En realitat, si comparem els valors indicats en la Taula 2.10 amb els de les Taules 2.1 i 2.2 podrem observar la gran similitud entre uns i altres, sobretot en el cas de les constants d'acoblament, cosa que ens porta a considerar que, efectivament, la geometria adoptada per les molècules 32 és idèntica a la dels compostos 47. Per tant, podem afirmar que els aminoalcohols fenòlics 32 adopten una conformació de semicadira, en el seu anell saturat, en la que els grups hidroxil i amino es situen molt majoritàriament de manera que poden establir una interacció de tipus pont d'hidrogen. Això s'aconsegueix quan el grup hidroxil es disposa pseudoequatorialment i el grup amino en una valència que es pot considerar completament equatorial. Aquesta serà probablement la conformació en la que interaccionarà amb el receptor.

2.6 Obtenció dels derivats N-isopropilats

Donada l'escassa estabilitat trobada en els compostos fenòlics obtinguts, decidírem introduir el substituent isopropil en una etapa previa a la desprotecció de l'hidroxil fenòlic, és a dir, portàrem a terme una alquilació reductiva dels aminoalcohols 47. La reacció s'efectuà en les condicions usuals, que ja havien estat d'utilitat en treballs anteriors^{28,53a}, consistents en la formació d'una oxazolidina⁹⁴ amb l'acetona per calefacció a la temperatura de reflux en el si de benzè (amb destil·lació azeotròpica de l'aigua formada) i posterior reducció, sense aïllar l'intermedi tricíclic, amb borohidrur sòdic en etanol.



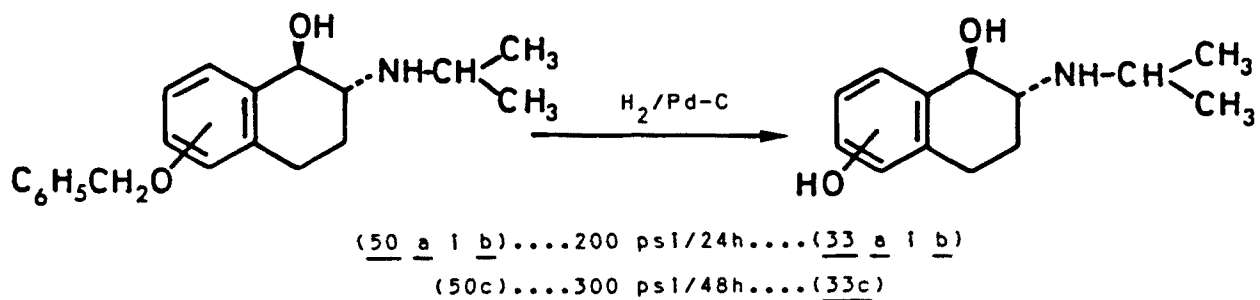
En conjunt la seqüència transcorregué amb bons rendiments (entre 82 i 91%) i el producte isopropilat s'obtingué sense impureses detectables per RMN.

En algun cas (51c) l'evident inestabilitat del producte va fer necessària la immediata precipitació del seu hidroclozur, forma en la que es procedí a la seva purificació per cristal·lització. De tota manera, un cop recristal·litzat, s'alliberà la base 51c per tal d'enregistrar els espectres de RMN-¹H i ¹³C.

Pel que fa als espectres de RMN-¹H (200 MHz), la diferència més significativa respecte als productes de partida 47 la constitueix l'aparició, en tots els casos, de dos doblets a 1,05 i 1,20 ppm, aproximadament, de constants d'acoblament de l'ordre de 6,1-6,3 Hz i que s'assignen als grups metil no equivalents del substituent isopropil. La no equivalència magnètica dels metils diastereotòpics d'un grup isopropil en 2-isopropilamino-1-tetralols és un fet que es coneix bé⁹⁵.

Finalment, la reacció d'hidrogenòlisi del grup benziloxi dels compostos 51 es va portar a terme en les mateixes condicions que havien resultat adequades per la desprotecció dels aminoalcohols 47, és a dir, l'amina lliure sobre carbó pal·ladiat i a 200 psi de pressió d'hidrogen. Només en un cas la reacció no tingué èxit. Quan es va

utilitzar com a substrat de la reacció l'aminoalcohol 50c, es recuperà el producte de partida sense alterar. En aquest cas, decidirem augmentar la pressió d'hidrogen fins 300 psi (20,4 atm) i allargar el temps de reacció a 48 hores, condicions en les que s'obtingué el producte 33c sense dificultat.



Els rendiments de la reacció foren en principi excel·lents (88-91%). En els espectres de RMN-¹H (60 MHz) s'observà la total desaparició dels senyals corresponents al grup benzil, però els productes resultaren molt inestables. Tant es així que en assajar de purificar el producte 33b tant per cromatografia, com a base lliure, o bé per precipitació del corresponent hidrocloreur, no s'aconseguí més que la resinificació i oxidació del compost, fent-lo inadequat no solament per qualsevol assaig farmacològic sino també per l'estudi espectroscòpic posterior.

Pel que fa als altres dos isòmers s'aconseguí purificar-los com a hidrocloreurs. En el cas del compost 33c es va poder cristal·litzar el seu hidrocloreur d'etanol/èter mentre que, per l'hidrocloreur de 33a això no fou possible. Per aquest producte s'intentà la cromatografia en columna sobre gel de sílice directament sobre l'hidrocloreur. La cromatografia es realitzà a mitja pressió (mètode conegut com a "Flash-Chromatography"⁹⁶) i procedint a l'elució amb una barreja diclorometà/etanol amb un 30% d'aquest últim dissolvent. D'aquesta manera s'obtingué un oli viscos incolor suficientment pur tant a la cromatografia en capa fina com pel que fa a la seva anàlisi elemental i espectroscòpica.

En els espectres de RMN-¹H (200 MHz) dels compostos 33a i c s'observà, com a característiques més significatives, l'absència dels senyals corresponents al grup benzil i els dos doblets propis del radical isopropil en aquests compostos.

Les constants d'acoblament són comparables en tots els compostos (Taula 2.11 i Taules 2.2 i 2.10) cosa que fa sopsosar la seva conformació majoritària com la que adopten els compostos 47 o 32.

Amb la síntesi dels compostos 32a,b i c i 33a i c s'assoleix el primer objectiu sintètic del present treball. L'estudi conformacional realitzat ha permès establir, per aquests compostos, com a conformació majoritària i

Taula 2.11: Constants d'acoblament pels protons cicloalifàtics dels compostos 51^m i 33[#]

J	51a	51b	51c	33a	33c
1,2	8,8	8,3	9,1	9,3	8,8
2,3a	11,2	11,1	11,2	11,9	11,4
2,3e	2,9	3,1	3,2	3,1	3,5
3a,3e	-13,0	-13,2	-13,2	-13,0	-12,9
3a,4a	10,9	9,1	8,9	10,7	8,6
3a,4e	6,0	7,5	8,4	5,9	7,6
3e,4a	6,1	5,0	7,8	5,7	7,6
3e,4e	3,1	4,1	4,3	2,9	4,6

S'ha utilitzat com a dissolvent $\text{CCl}_3/\text{CD}_3\text{OO}$.

^m Espectres de les bases lliures.

[#] Espectres dels hidroclofururs.

* Al final d'aquest capítol es troben taules amb les dades de RMN (per ¹H i ¹³C) de tots els compostos per tal que sigui possible la seva comparació conjunta.

pràcticament exclusiva a temperatura ambient aquella que permet la interacció per pont d'hidrogen entre l'hidroxil benzílic de la posició 1 i el grup amino de la posició 2, és a dir, aquella en la que ambdós grups es disposen equatorialment. Ara caldrà realitzar les proves farmacològiques pertinents per tal d'esbrinar l'activitat α o β -adrenèrgica d'aquests compostos. Degut al seu caràcter monofenòlic, les activitats farmacològiques que presentin s'hauran de comparar amb les de patrons no rígids també monofenòlics.

En el decurs d'aquest treball aparegueren a la bibliografia les síntesis dels aminoalcohols 50b i 33b com a part d'un estudi sobre l'activitat β -blocadora de molècules de tipus 2-amino-1-tetralol⁹⁷. Els mencionats productes s'obtingueren a partir de la cetona 44b per introducció del grup amino sobre la posició α del carbonil via la transposició de Neber.

Les dades físiques indicades pels compostos 61b, 45b, 46b, 47b, i 51b coincideixen amb les trobades per nosaltres. En algun cas el rendiment de les reaccions s'ha millorat respecte al descrit en el treball.

També aparegué la síntesi, pel mateix grup d'investigació, del producte 51a⁹⁸. Com en el cas anterior les dades físiques que es donen pels productes 44a, 61a, 45a, 46a, 47a i 51a coincidiren amb les nostres experiències. Cal mencionar que, en aquest cas tots els rendiments de les reaccions de la seqüència milloraren respecte als descrits, en certs casos de manera espectacular, per exemple: benzilació del fenol 43a: descrit:16%, obtingut:89%; tosilació de l'oxima 61a: descrit:66%, obtingut:90%; transposició de Neber del tosilat 45a: descrit:46%, obtingut:75%.

Com.	47a	47b	47c	51a	51b	51c	clb-65c	tra-65c	tra-65a	33a	33c	32a	32b	32c
C ¹	74,33	74,26	74,75	72,96	72,46	73,24	75,74	81,59	81,60	70,69	68,99	69,85	74,19	74,67
C ²	53,18	54,11	53,94	45,59	45,33	45,51	51,64	57,99	57,80	48,94	47,74	53,59	54,06	53,96
C ³	28,08	29,01	29,42	26,09	28,01	27,57	28,33	24,34	24,20	24,18	26,21	24,09	28,86	29,43
C ⁴	21,93	27,72	26,82	22,71	26,16	27,12	24,21	25,47	21,40	22,46	24,10	21,23	27,42	26,72
C ^{4a}	124,66	137,42*	128,32	124,37	137,16*	127,77	130,56*	125,43	121,80	122,47	125,16	122,51	136,97	125,91
C ⁵	155,04	112,85#	128,93	155,76	113,09#	129,20	129,47	129,79	155,60	154,68	128,48	152,87	113,06*	128,50
C ⁶	109,34	157,04	113,59	109,67	157,75	114,74	116,52	114,92	110,60	113,99	114,67*	114,15	155,71	113,88*
C ⁷	126,03	113,47#	156,71	126,77	113,86#	157,40	157,72	157,02	128,60	127,70	155,65	127,59	113,72*	155,28
C ⁸	119,76	128,97	113,38	119,29	128,58	112,12	115,84	108,19	114,00	118,30	113,49*	118,65	128,74	113,78*
C ^{8a}	141,04	132,31	141,15	139,61	130,67	139,19	132,05*	134,90	134,60	138,85	138,73	137,66	130,07	140,71
CH ₂ O	69,06	69,21	69,29	69,79	69,83	70,04	70,26	69,97	69,40	—	—	—	—	—
C ^{1'}	137,48	137,46*	137,54	137,40	137,01*	137,26	136,92	136,65	136,40	—	—	—	—	—
C ^{2'}	127,14*	127,61+	127,62*	127,06*	127,27+	127,45*	127,46#	127,27*	126,40*	—	—	—	—	—
C ^{3'}	128,35*	128,49+	128,49*	128,49*	128,38+	128,46*	128,60#	128,37*	127,80*	—	—	—	—	—
C ^{4'}	127,56	127,80	127,79	127,74	127,73	127,77	127,99	127,78	127,20	—	—	—	—	—
C ^{5'}	128,35*	128,49+	128,49*	128,49*	128,38+	128,46*	128,60#	128,37*	127,80*	—	—	—	—	—
C ^{6'}	127,14*	127,61+	127,62*	127,06*	127,27+	127,45*	127,46#	127,27*	126,40*	—	—	—	—	—
CH ₃	—	—	—	22,71	22,29	22,77	—	—	—	19,12	18,47	—	—	—
CH ₃	—	—	—	24,51	24,15	24,60	—	—	—	20,03	18,96	—	—	—
CHMe ₂	—	—	—	57,54	57,82	58,09	—	—	—	59,15	57,96	—	—	—
C=O	—	—	—	—	—	—	159,59	161,23	161,20	—	—	—	—	—
Der.	Base	Base	Base	Base	Base	Base	—	—	—	HCl	HCl	HCl	Base	Base
Dia.	DMSOd ₆	DMSOd ₆	Clo/Me	Clo.	Clo/Me	Clo/Me	Clo/Me	Clo.	Clo/Me	Clo/Me	Clo/Me	D ₂ O	DMSOd ₆	DMSOd ₆

*. # i + Senyals d'assignació intercanviable.

Clo. (CDCl₃) ; Me (CD₃OD).

Malgrat que aquesta no és la numeració correcta pels compostos 65, s'ha adoptat perquè els valors siguin comparables entre si.

Taula 2.12: Desplaçaments químics [ppm] pels carbonis dels compostos 47, 51, 65, 33 i 32.

Com.	47a	47b	47c	51a	51b	51c	cis-65c	trans-65c	trans-65a	33a	33c	32a	32b	32c
	δ J	δ J	δ J	δ J	δ J	δ J	δ J	δ J	δ J	δ J	δ J	δ J	δ J	δ J
C ¹ H	4,32	4,30	4,30	4,37	4,31	4,32	5,55	5,02	5,07	4,89	4,59	4,50	4,01	4,27
1,2	8,7	8,6	8,9	8,8	8,3	9,1	8,5	11,3	11,9	9,3	8,8	8,8	7,6	8,9
C ² H	2,86	2,90	2,93	2,75	2,73	2,72	4,25	3,61	3,67	3,24	3,26	3,13	2,72	2,90
2,3a	11,4	11,9	11,3	11,2	11,1	11,2	6,0	11,9	12,0	11,9	11,4	11,8	10,8	11,7
2,3c	3,2	3,5	3,2	2,9	3,1	3,2	4,4	4,3	3,9	3,1	3,5	3,5	3,1	3,2
C ³ Ha	1,80	1,70	1,70	1,50	1,52	1,50	1,89	1,86	1,90	1,96	1,73	1,60	1,47	1,67
3a,3c	-13,2	-12,9	-12,9	-13,0	-13,2	-13,2	-14,0	-12,4	-12,4	-13,0	-12,9	-13,2	-12,4	-13,4
3a,4a	11,0	11,2	11,9	10,9	9,1	8,9	7,1	9,2	8,9	10,7	8,6	11,0	9,6	10,5
3a,4e	6,1	6,2	5,6	6,0	7,5	8,4	4,2	8,7	8,9	5,9	7,6	6,2	7,2	6,9
C ³ He	2,20	2,00	2,02	2,24	2,19	2,20	1,95	2,26	2,34	2,30	2,19	2,05	1,84	2,00
3e,4a	6,3	5,3	5,9	6,1	5,0	7,8	4,4	8,4	7,9	5,7	7,8	6,5	6,8	5,0
3e,4e	3,1	3,5	3,6	3,1	4,1	4,3	8,6	2,1	1,9	2,9	4,6	3,0	4,3	3,3
C ⁴ Ha	2,69	2,89	2,84	2,71	2,83	2,82	2,86	2,90	2,96	2,71	2,71	2,43	2,6-2,7	2,77
C ⁴ He	2,97	2,81	2,79	2,99	2,83	2,82	2,59	2,97	2,99	2,96	2,71	2,63	2,6-2,7	2,77
C ⁵ H	—	6,68	7,01	—	6,68	7,00	7,09	7,02	—	—	6,92	—	6,40	6,87
C ⁶ H	7,17	—	6,83	7,20	—	6,83	6,93	6,84	6,88	7,0-7,1	6,63	6,59	—	6,68
C ⁷ H	6,79	6,85	—	6,70	6,85	—	—	—	7,21	6,73	—	6,96	6,55	—
C ⁸ H	7,17	7,3-7,4	7,21	7,20	7,2-7,5	7,23	7,04	7,01	6,96	7,0-7,1	6,80	6,84	7,21	6,98
CH ₂ O	5,05	5,04	5,06	5,05	5,03	5,06	5,07	5,03	5,08	—	—	—	—	—
C ₆ H ₅	7,3-7,4	7,3-7,4	7,2-7,6	7,3-7,4	7,2-7,5	7,2-7,5	7,3-7,5	7,2-7,5	7,3-7,5	—	—	—	—	—
CH ₃	—	—	—	1,05	1,04	1,06	—	—	—	1,37	1,17	—	—	—
CHMe ₂	—	—	—	1,33	1,10	1,13	—	—	—	1,46	1,22	—	—	—
Der.	—	—	—	3,07	3,05	3,07	—	—	—	3,58	3,56	—	—	—
Dis.	Base	Base	Base	Base	Base	Base	—	—	—	HCl	HCl	HCl	Base	Base
	ClO/Me	ClO/Me	ClO/Me	CDCl ₃	CDCl ₃	ClO/Me	ClO/Me	CDCl ₃	ClO/Me	ClO/Me	ClO/Me	D ₂ O	DMSO-d ₆	ClO/Me

ClO (CDCl₃); Me (CD₃OD).

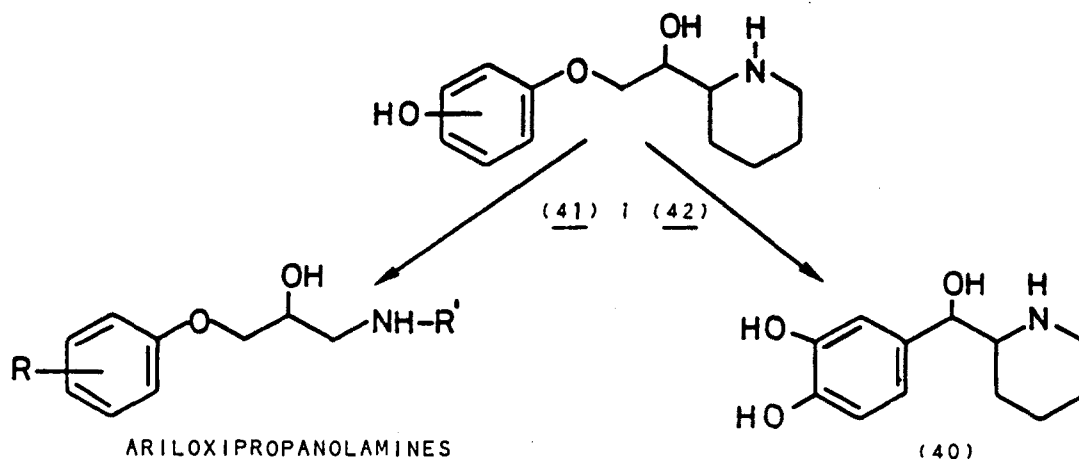
Malgrat que aquesta no és la numeració correcta pels compostos 65, s'ha adoptat perquè els valors siguin comparables entre si.

Taula 2.13: Desplaçaments químics (ppm) i constants d'acoblament (Hz) pels protons dels compostos 47, 51, 65, 33 i 32.

3. 2-ARILOXI-1-(2-PIPERIDIL)ETANOLS

3.1 Síntesi de 2-ariloxi-1-(2-piperidil)etanols

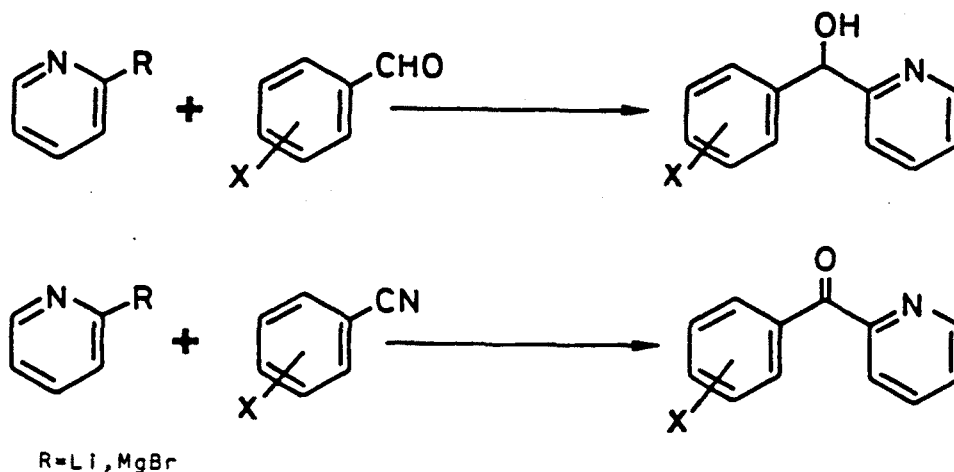
El segon objectiu del present treball consisteix en la síntesi dels compostos 41 i 42 als que considerem ariloxipropanolamines amb potencial caràcter agonista β -adrenèrgic donat el substituent hidroxílic sobre l'anell aromàtic.



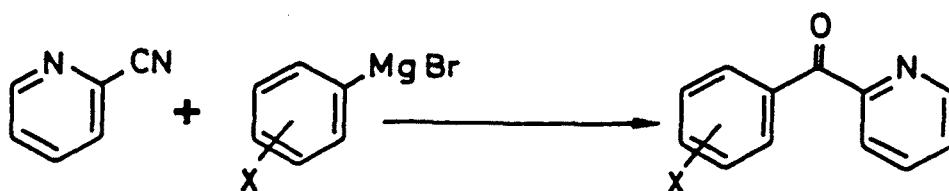
D'altra banda, les molècules incorporen en un anell de piperidina a l'àtom de nitrogen que contenen, característica que les fa anàlogues d'un altre fàrmac adrenèrgic, el rimiterol, que pertany al grup estructural de les

ariletanolamines.

La incorporació d'aquest anell de piperidina dins l'estructura del rimiterol o, més en general, sobre arilpiperidilmetanols, s'acostuma a plantejar com una condensació d'un derivat benzènic adient amb un sistema de piridina o piperidina convenientment funcionalitzat. Així, es pot fer reaccionar un derivat organometàl·lic de la piridina, la 2-litiopiridina o bé el bromur de 2-piridilmagnesi, amb un benzaldehyd⁹⁹ o bé amb un benzonitril¹⁰⁰ amb la substitució adient, obtenint-se, segons el cas, un fenilpiperidilmetanol o bé una fenil piridil cetona.

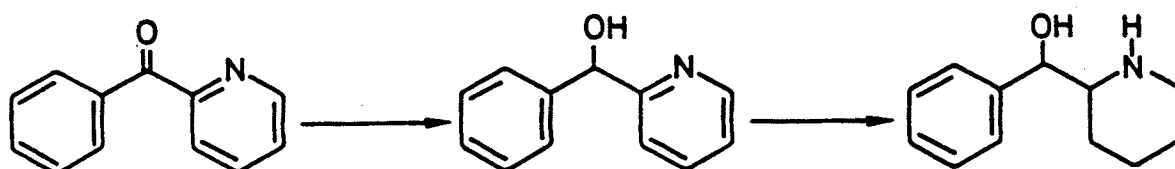


També pot fer-se la reacció seguint una estratègia inversa, amb un bromur de fenilmagnesi i la 2-cianopiridina, obtenint-se la mateixa cetona anterior¹⁰⁰.



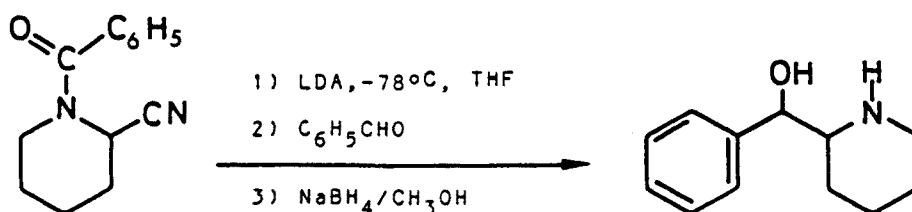
Per arribar a obtenir el fenilpiperidilmetanol desitjat caldrà reduir el grup carbonil en les fenil piridil cetones

i posteriorment hidrogenar l'anell de piridina a piperidina.

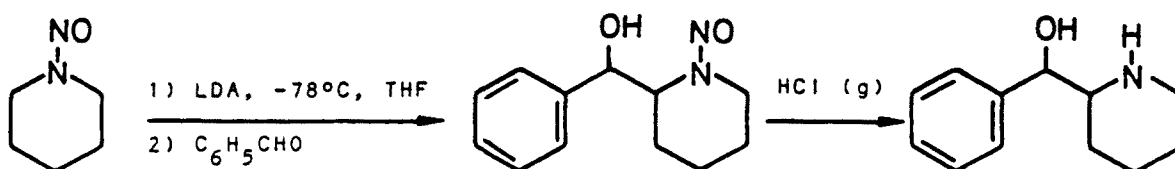


De vegades ambdós passos es porten a terme en una única etapa¹⁰¹.

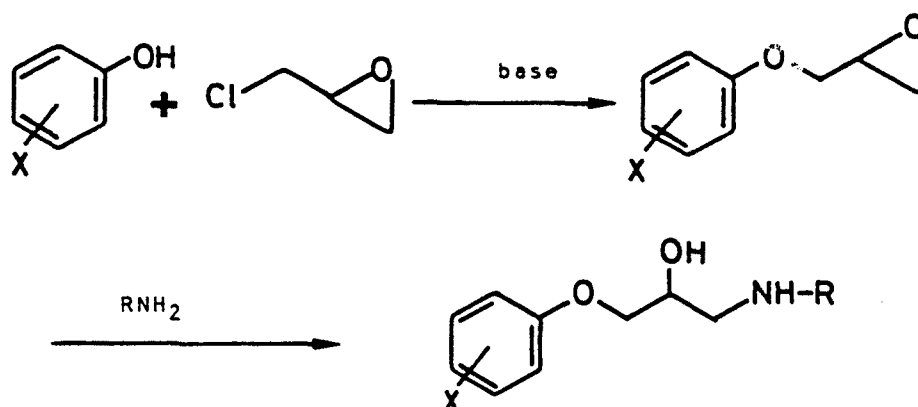
En ocasions l'anell de piperidina s'introdueix com a tal, en fer reaccionar un benzaldehyd, convenientment substituït amb una 2-cianopiperidina protegida en forma de benzamida¹⁰².



De vegades s'utilitza la N-nitrosopiperidina aprofitant l'acidesa que aquest grup comunica als protons de la posició α ¹⁰³.

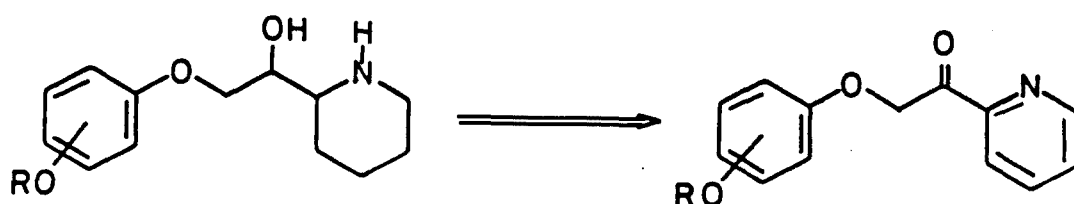


Quan a la síntesi d'ariloxipropanolamines, el mètode més utilitzat consisteix en la reacció d'un fenol amb l'epiclorhidrina i obertura de l'epòxid que en resulta amb l'amina adequada^{38b,39}.

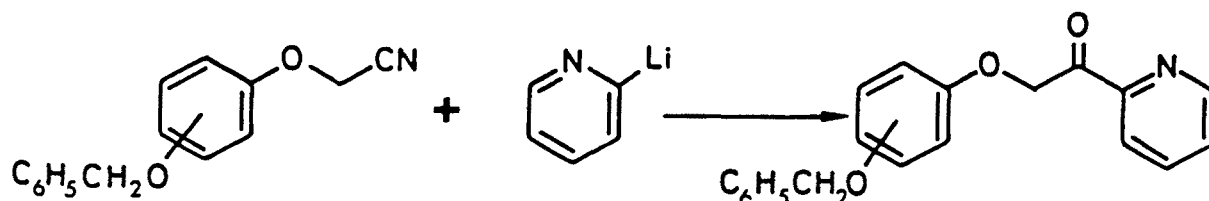


Per la síntesi dels productes 41 i 42, malgrat tractar-se d'ariloxipropanolamines, no ens és possible utilitzar aquesta estratègia ja que l'amina i l'àtom de carboni unit directament al nitrogen han de formar part d'un anell de piperidina. Per tant, aquesta unitat ha d'introduir-se en una etapa.

Existeixen diferents alternatives per a portar a terme la síntesi. En primer lloc podriem considerar que un grup carbonil és el precursor del grup hidroxil de la posició 2 i que l'anell de piperidina prové d'un de piridina:



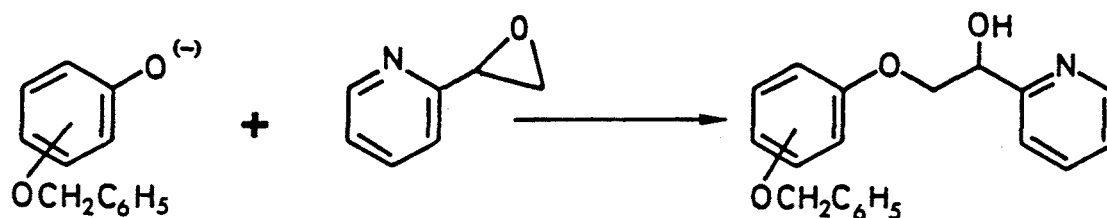
Aquesta cetona, tal com hem vist pel cas del rimiterol i compostos similars, podria ésser el resultat de la condensació d'un nitril amb la 2-litiopiridina.



Considerem que al llarg de la síntesi i tal com hem fet en el cas del 2-aminotetrahidro-1-naftols, haurem de portar protegit el fenol en forma d'èter benzílic, fàcilment hidrogenolitzable.

El nitril que es requereix en aquesta reacció es pot obtenir per alquilació del monobenzilèter de la resorcina o de la hidroquinona, segons el cas, amb el 2-cloroacetonitril.

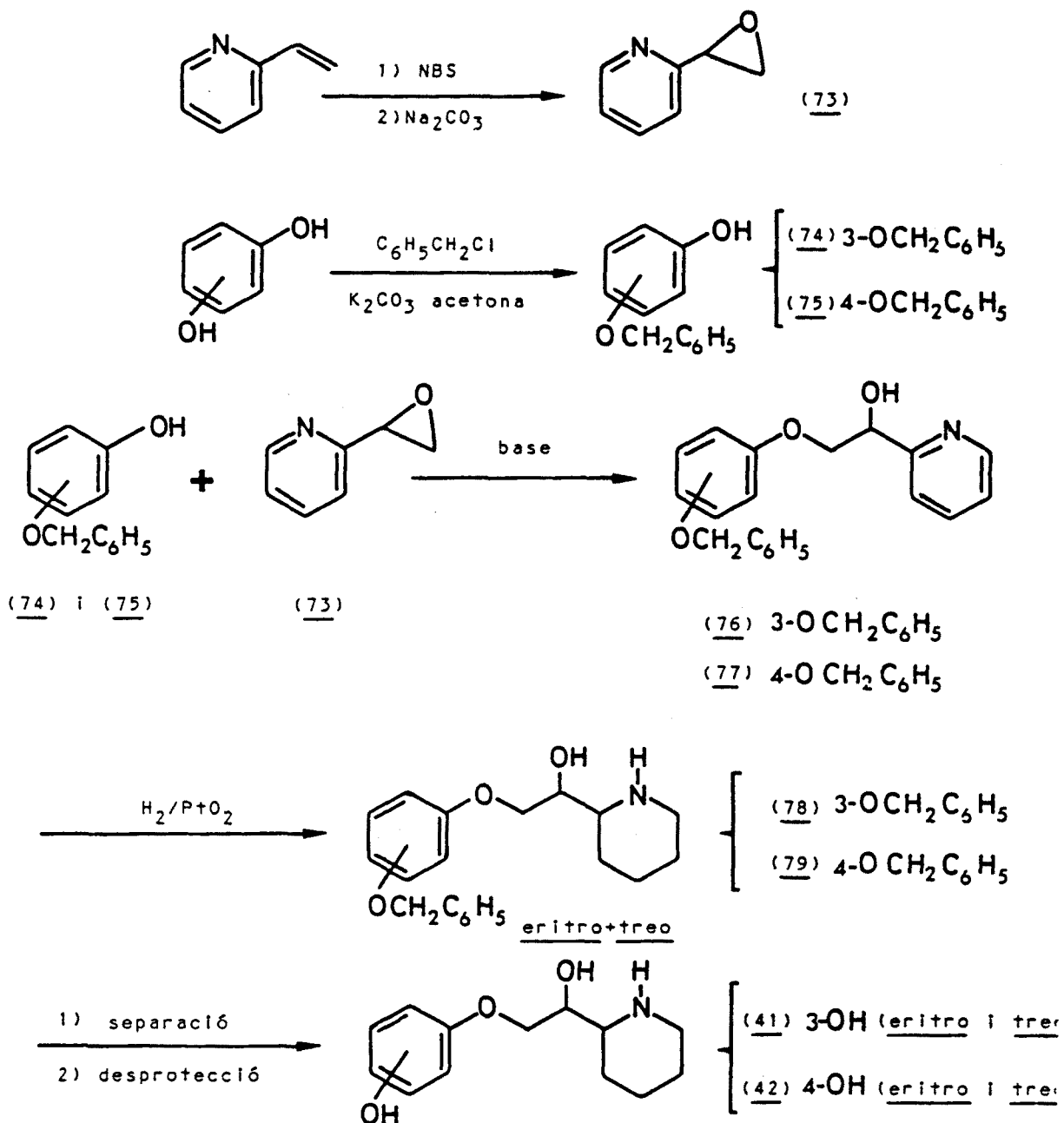
Una altra possibilitat per la síntesi dels productes 41 i 42 procedeix de considerar que el precursor del grup hidroxil de la posició 2 és un epòxid. En efecte, podem realitzar la condensació de l'epòxid de la 2-vinilpiridina amb el monobenzilèter del difenol adequat, en medi alcalí.



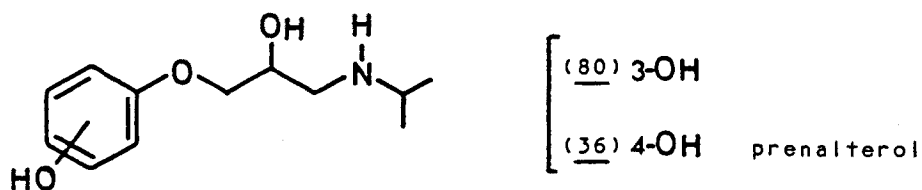
Per arribar al producte final serà suficient reduir l'anell de piridina a piperidina, etapa en la que es formaran els isòmers eritro i treo que caldrà separar, i desprotegir el fenol per hidrogenòlisi.

Aquesta última estratègia és la que ens va semblar més adient, tant pel seu inferior nombre d'etapes com per la manejabilitat més gran dels intermedis; concretament la 2-litopiridina és un compost inestable a temperatures superiors als -30°C, amb el que s'ha de treballar en condicions rigurosament anhidres. En canvi, l'epòxid de la 2-vinilpiridina, malgrat la seva labilitat relativa (s'enfosqueix a temperatura ambient en 24 hores) resulta molt més fàcil de manipular.

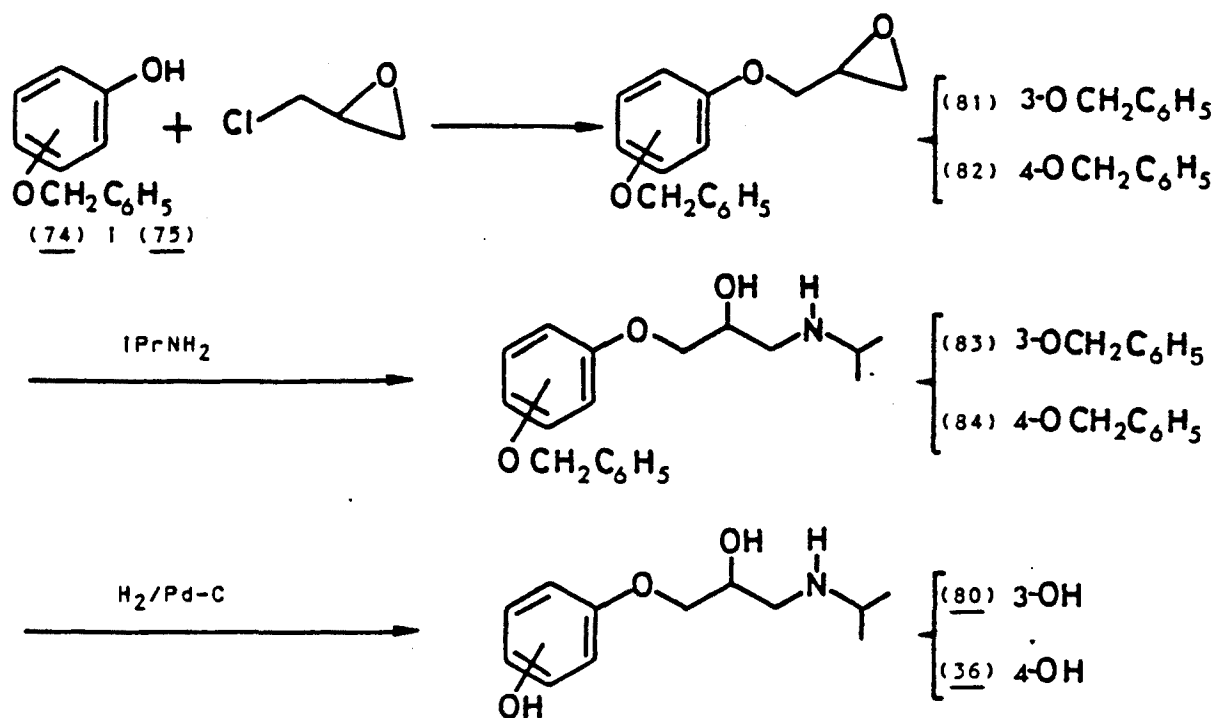
Així doncs, pretenem emprendre la síntesi dels productes 41 i 42 mitjançant el següent esquema de reaccions:



També s'ha de portar a terme la síntesi dels productes que s'utilitzaran com a referència en els assaigs farmacològics. Com que el que pretenem és veure l'efecte de la introducció d'un anell de piperidina entre l'àtom de nitrogen i la seva posició α , sobre anàlegs fenòlics de tipus ariloxipropanolamina, i comparar-lo amb l'efecte produït per la mateixa modificació sobre ariletanolamines (rimiterol-isoprenalina), hem d'utilitzar com a productes patró les corresponents ariloxipropanolamines amb un grup isopropil sobre l'àtom de nitrogen.



Com que es tracta d'ariloxipropanolamines clàssiques, de cadena oberta, podem seguir l'esquema de síntesi general que ja s'ha mencionat per aquest tipus de compostos. Així, es farà reaccionar el monobenzilèter del difenol que convingui (74 o 75) amb l'epiclorhidrina i es procedirà a obrir els epòxids que en resultin amb isopropilamina. La desprotecció del fenol es portarà a terme en l'última etapa.



3.2 Obtenció dels productes de partida

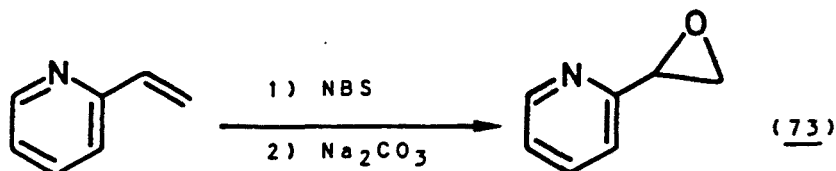
Tal com s'ha indicat a l'apartat anterior, pretenem construir els esquelets carbonats dels productes 41 i 42 per

condensació entre la 2-(2-oxiranil)piridina (73) i el monobenzilèter del difenol adient en cada cas (74 o be 75).

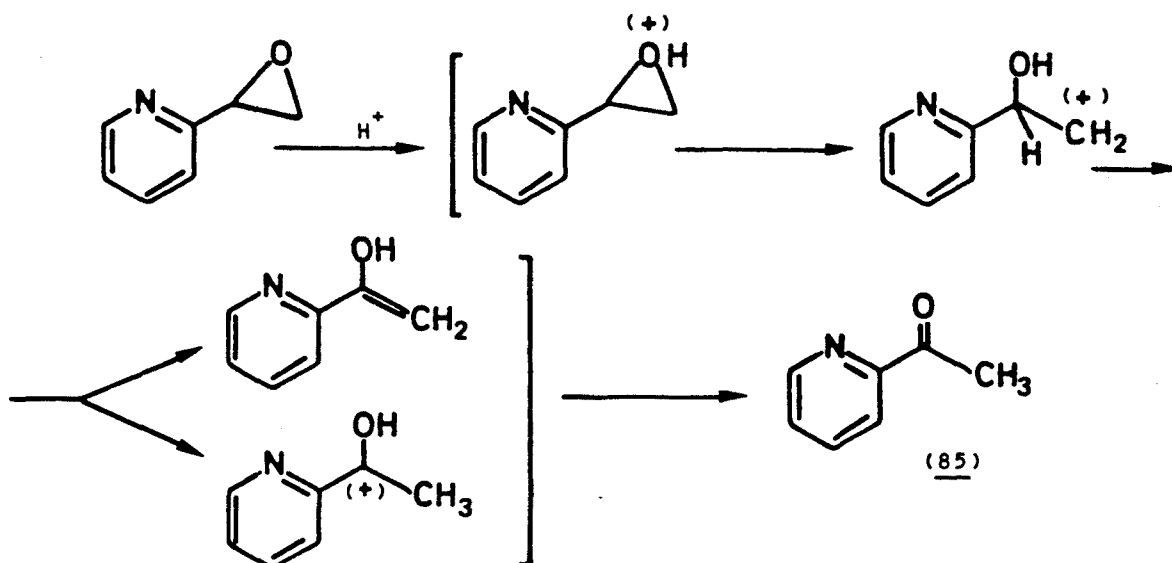
Tant la síntesi de l'epòxid com la dels dos fenols es troba descrita a la bibliografia, és més, el producte 75, el monobenzilèter de la hidroquinona és comercial ja que es pot utilitzar com antioxidant i estabilitzant¹⁰⁴ o per les seves propietats fungicides¹⁰⁵.

3.2.1 Epoxidació de la 2-vinilpiridina

Per la síntesi de la 2-oxiranilpiridina a partir de la 2-vinilpiridina seguirem el procediment de Hanzlik¹⁰⁶ que consisteix en la deshidrohalogenació de la bromhidrina que resulta del tractament de la 2-vinilpiridina amb N-bromsuccinimida.



Com a dissolvent de la reacció es fa servir una barreja dioxà/aigua (3:7). L'epòxid obtingut es purifica per destil.lació a pressió reduïda. En la destil.lació es separa la fracció corresponent a l'epòxid desitjat 73 de la formada per la 2-acetilpiridina (85), que s'obté com a subproducte. La formació d'aquest s'explica en base a la labilitat dels epòxids quan s'escalfen en presència tant d'àcids com de bases. De fet, la concentració en l'aigua d'ions hidroni procedents de la seva pròpia dissociació és suficient per obrir l'epòxid 73 quan s'escalfa en medi aquós. El carbocatió primari que es forma (l'altre possible serà menys estable degut a l'efecte atraient d'electrons de la piridina) s'estabilitza o bé per eliminació o per migració d'un hidrur. Així s'origina un nou carbocatió més estable per conjugació amb el grup carbonil.



La quantitat d'aquest subproducte es redueix notablement si s'aconsegueix alliberar de dioxà i, per tant, d'aigua el residu que s'obté de l'extracció abans de procedir a la destil·lació.

D'aquesta manera, modificant el procés d'extracció i el secat posterior dels extractes orgànics s'aconseguí millorar el rendiment de la reacció respecte al descrit (44%) fins el 66%, i minimitzar la quantitat de 2-acetilpiridina formada.

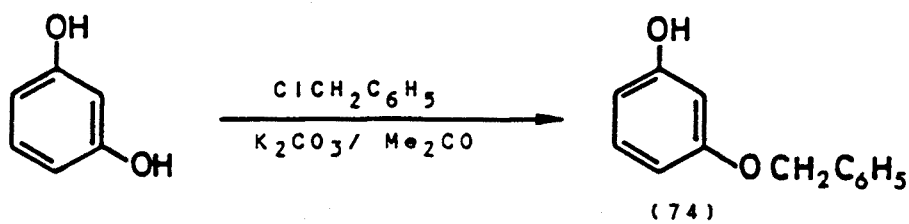
Tant l'epòxid 73 com la cetona 85, obtinguda com a subproducte, s'identificàren per les seves dades espectroscòpiques. Així, en l'espectre de RMN- 1H (60 MHz) de la 2-(2-oxiranil)piridina apareixen, a més a més dels senyals propis dels protons de l'anell de piridina a la zona aromàtica, tres multiplets entre 6,7 i 7,6 ppm que s'assignàren a cadascun dels protons de l'anell d'oxirà acobant amb tots els altres. El sistema és complex però molt característic dels epòxids amb un substituent sobre la posició 2. Quan a la zona aromàtica, el senyal que s'identifica de manera immediata és el multiplet que s'assigna al protó de la posició α lliure de l'anell de piridina, que apareix a 8,2 ppm, desapantallat respecte als senyals dels protons de les posicions β i γ de l'anell.

Pel que fa a l'espectre de RMN- 1H de l'acetilpiridina 85, es pot observar una zona aromàtica totalment comparable

a la de l'epòxid 73, pròpia d'un anell de piridina amb un substituent sobre la posició α . El senyal més característic de l'espectre és el singlet que apareix a 2,5 ppm degut al grup metil del substituent de la piridina.

3.2.2 Monobenzilació de la resorcina

La reacció de protecció d'un dels grups hidroxil sobre el difenol resorcina es portà a terme segons el procediment descrit a la bibliografia¹⁰⁷ consistent en el tractament del fenol, en medi alcalí, amb clorur de benzil.



Malgrat que s'utilitza una quantitat estequiomètrica de base, en la reacció es forma també el compost dibenzilat amb un rendiment del 22% i, per tant, es recupera fenol de partida.

S'intentà millorar el mètode canviant les condicions experimentals. En primer lloc la reacció es portà a terme reduint la quantitat de carbonat potàssic a la mitat. Al final de l'assaig el pH de la barreja era àcid però s'obtingué una proporció similar de m-dibenziloxibenzè.

També s'intentà la formació previa de la sal del difenol per tractament amb la quantitat estequiomètrica d'hidrur sòdic, en el si de dimetilformamida anhidra, i addició posterior del reactiu alquilant, però tampoc així s'aconseguí millorar la reacció.

Malgrat tot si que aconseguírem millorar el rendiment de la reacció respecte al descrit gràcies al canvi de dissolvent en l'etapa d'extracció. Així, en utilitzar benzè

en lloc d'èter s'obtingué un rendiment del 36% pel monofenol 74 (descriu: 27%).

Tant al fenol 74 com el producte procedent de la dibenzilació de la resorcina s'identificaren pels seus punts de fusió, comparables als descrits, i per les seves dades espectroscòpiques. En els espectres de RMN-¹H (60 MHz) d'amodós compostos les bandes més característiques són les pròpies del grup benzil: dos singulets, a 4,7 i 7,1 ppm, deguts al grup metilè i als protons de l'anell de fenil, respectivament. La diferència més notable és la presència del senyal corresponent al protó mòbil en l'espectre del fenol 74. Aquesta diferència es fa ben patent en els espectres IR. Així, mentre que en l'espectre de 74 s'observa una banda molt intensa a 3350 cm⁻¹, assignable a la vibració de tensió d'un grup O-H, l'espectre IR del producte dibenzilat està mancat d'aquest senyal.

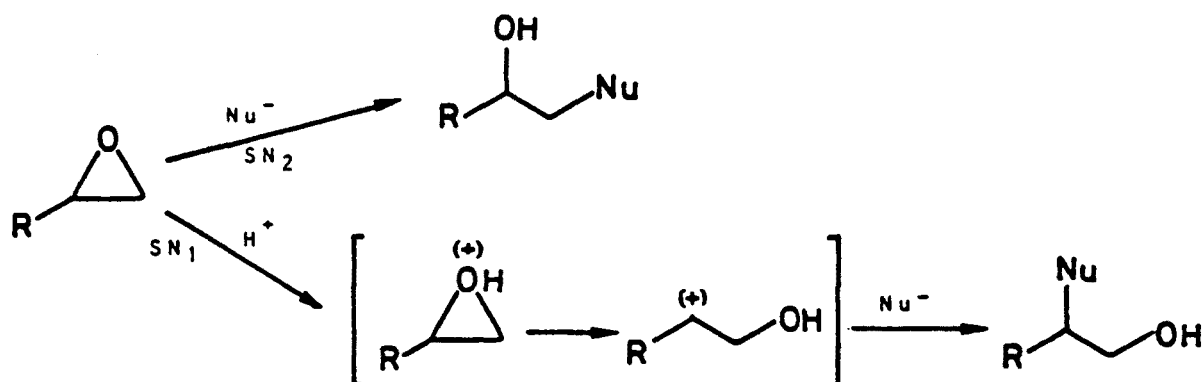
3.3 Obtenció dels 2-ariloxi-1-(2-piperidil)etanols 78 i 79

Un cop disposem dels productes de partida 73, 74 i 75, la pròxima etapa sintètica consisteix en la formació de l'esquelet carbonat complet dels productes finals 41 i 42 per condensació dels dos sintons adients.

3.3.1 Obertura de l'epòxid 73

Els anells d'oxirà poden obrir-se tant per catàlisi àcida com alcalina.

La substitució nucleòfila sobre un epòxid té lloc, en general, en condicions alcalines o neutres. Generalment aquesta reacció transcorre a través d'un mecanisme de tipus SN2. En aquestes condicions la reacció té lloc amb més facilitat sobre el carboni menys substituït. En medi àcid la situació s'inverteix. Ara és l'epòxid protonat el que experimenta la reacció, que pot seguir un mecanisme SN1 o bé SN2.

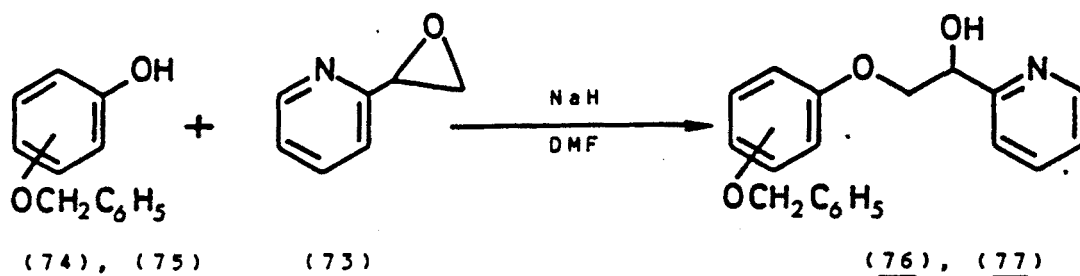


Si el mecanisme seguit és SN1 la posició més afavorida per la substitució serà la més substituïda¹⁰⁸.

En el nostre cas convé utilitzar medi alcalí, no solament per exaltar la nucleofilia del reactiu sino també per a evitar la formació d'acetilpiridina que té lloc en medi àcid.

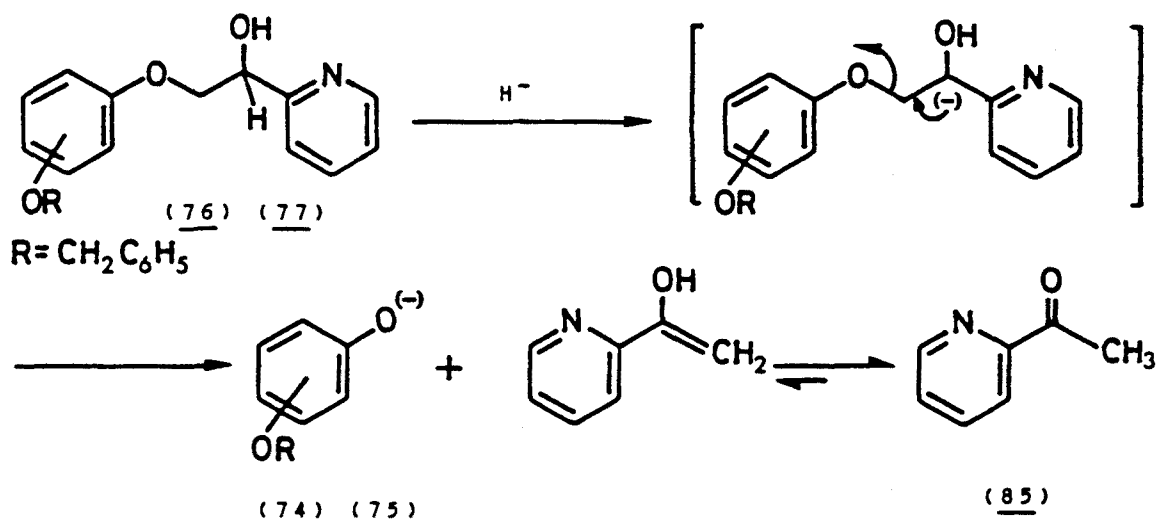
Efectivament la reacció es va portar a terme en medi alcalí d'hidrur sòdic, en condicions anhidres. Previament es tractà el fenol amb aquesta base, en dissolució de dimetilformamida anhidra, dissolvent de polaritat considerable, capaç de dissoldre el fenòxid format en el medi, però apròtic.

Un cop realitzada aquesta operació es procedí a l'addició de l'epòxid 73.



A més dels productes desitjats s'observà l'aparició d'una petita quantitat de 2-acetilpiridina (85). La seva formació s'interpretà com l'evolució del producte final (76 o 77) en presència del petit excés de base que hi pugui haver. Així, en el medi de reacció podria extreure's el protó de la posició 1 produint l'eliminació del grup

ariloxi, que acaba d'introduir-se, com a grup sortint.



Aquest mecanisme també permet explicar la recuperació de fenol de partida en la fase no aminada de l'extracció final.

Per tant, cal ajustar molt bé la quantitat de base emprada. Fer-ho és difícil donat que l'hidrur sòdic es comercialitza com a dispersió en vaselines, en una proporció aproximada del 50%, i cal eliminar-les abans d'iniciar la reacció. Per això es realitzaren diverses proves utilitzant una quantitat estequiomètrica de base i modificant el temps i la temperatura de la reacció, factors que també influeixen en l'aparició de la cetona 85, per tal d'optimitzar el rendiment del procés. Així es va veure que com més s'allargava el temps de reacció més quantitat de l'acetilpiridina 85 apareixia al final de la reacció. D'altra banda, si el temps era massa curt, es recuperava epòxid de partida. El temps òptim, quan s'utilitzaren 4 mmols d'epòxid, fou de dues hores a una temperatura de 80-90°C. Temperatures superiors i temps de reacció més curts produeixen una reducció en el rendiment de la reacció.

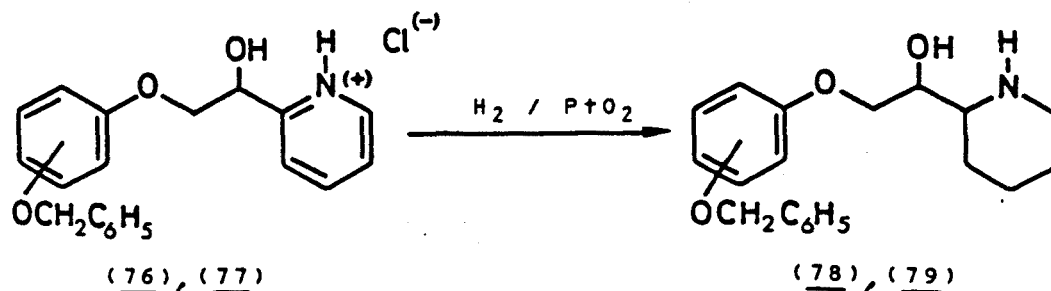
Finalment s'aconseguí arribar als productes 76 i 77 amb uns rendiments del 68 i 57% respectivament. Ambdós productes s'identificaren per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental.

En els espectres de RMN- ^1H (60 MHz) un dels senyals més característics és, a més dels deguts al grup benzil, un doblet a 4,0 ppm ($J=6$ Hz) que es pot assignar als protons de la posició 2 acoblats amb el de la posició 1. Aquest últim origina un triplet a 4,9 ppm. També resulta característic el senyal a 8,2-8,3 ppm assignable al protó de la posició α de l'anell de piridina. En ambdós espectres IR es pot observar l'ample absorció entre 3500 i 3000 cm^{-1} pròpia d'un grup hidroxil i també una banda intensa en la zona dels enllaços C-O.

3.3.2 Reducció de l'anell de piridina

Des de 1928 (R. Adams) es coneix la capacitat del platí per a reduir els anells de piridina a piperidina en medi àcid.

Aquest és, doncs, el catalitzador que utilitzarem per a hidrogenar els hidroclorets dels compostos piridínics 76 i 77 en dissolució etanòlica.



La hidrogenació total de l'anell de piridina es pot deduir de l'espectre de RMN- ^1H de la barreja de reacció, un cop eliminat el catalitzador. Efectivament en l'espectre es produeix la desaparició en la zona aromàtica dels senyals corresponents a la piridina, entre ells el que s'assigna a l'hidrogen de la posició α que, degut al seu desapantallament, és el que resulta més fàcilment identificable. A l'hora apareix en la zona alifàtica, al voltant de 1,5 ppm un senyal molt complex atribuïble als

protons de les posicions 3, 4 i 5 de l'anell de piperidina.

En aquesta etapa es produeix la formació d'un nou centre asimètric a la molècula i, per tant, la possibilitat d'isomeria eritro/treo.

Els rendiments globals de les dues reaccions foren excel·lents (90-98%) però calia separar, per cada cas, el quatre productes obtinguts en dos racèmics diastereòmers entre ells: un eritro i un treo, ja que la disposició espacial relativa entre el grup amino i l'hidroxil serà diferent per cada un d'ells.

Es realitzaren distintes proves de separació per cromatografia en capa fina sobre gel de sílice i utilitzant diferents eluents. En cap cas s'aconseguí una separació satisfactòria degut a la similar polaritat d'ambdós isòmers. D'altra banda, com que es coneix que la formació d'enllaços per pont d'hidrogen intramolecular OH-NH en aquest tipus de compostos pot ésser responsable de gran part de les seves propietats^{37,38c}, considerarem adient la formació de derivats d'aquests en els que no fos possible l'existència d'aquesta associació intramolecular. En aquest sentit, els productes procedents de l'acetilació sobre l'àtom de nitrogen semblen ser els candidats més idonis per aquesta finalitat, ja que poden donar lloc a compostos les diferències físiques dels quals siguin suficientment importants com per que sigui possible la seva separació per mètodes cromatogràfics.

3.4 Separació i identificació dels isòmers eritro i treo de 78 i 79

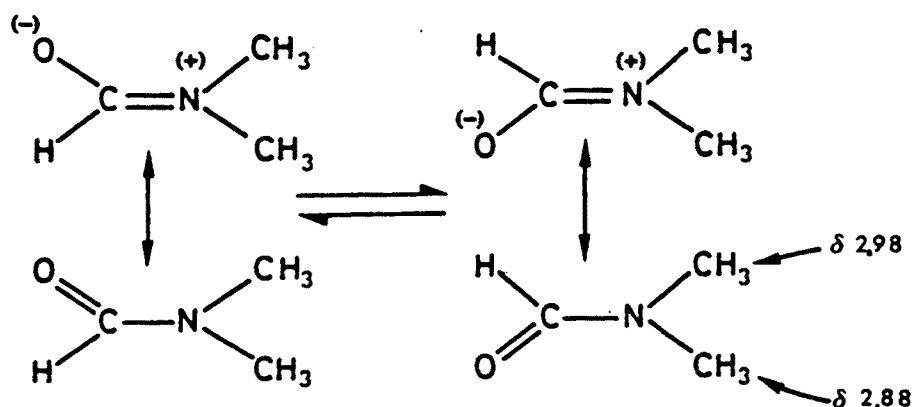
Tal com s'ha indicat a l'apartat precedent, la separació dels diastereòmers eritro i treo dels compostos 78 i 79 no es pot efectuar directament sino que cal sintetitzar un derivat que accentui les diferències de polaritat entre ambdós isòmers, i a partir del qual es pugui recuperar

la taca superior en la c.c.f., que posteriorment s'identificaria com l'isòmer eritro dels acetamidoalcohols 86 i 87. Per eluir l'altre isòmer calgué augmentar la polaritat del dissolvent fins a un 2% d'etanol en acetat d'etil.

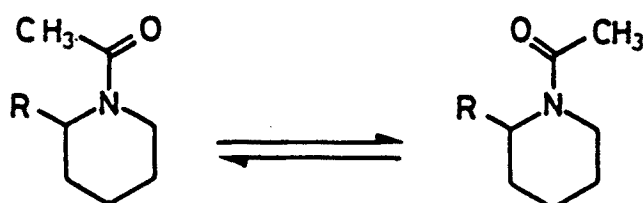
La relació entre estereoisòmers eritro/treo fou de 7:2 pels compostos 86 i de 2:1 pels compostos 87. Això implica que aquesta mateixa és la proporció en la que s'hauran format en la hidrogenació de l'anell de piridina. En tots els casos és minoritari l'isòmer treo. Aquest resultat és concordant amb altres obtinguts en el nostre laboratori en la síntesi de compostos semblants.

S'enregistraren els espectres de RMN- ^1H (200 MHz) dels isòmers eritro i treo dels compostos 86 i 87. Aquests registres resultaren tant complexos que per tal d'assignar els diferents senyals calgué la utilització conjunta d'experiments d'homocorrelació ^1H - ^1H (HOMCOR) i d'heterocorrelació ^1H - ^{13}C (HETCOR).

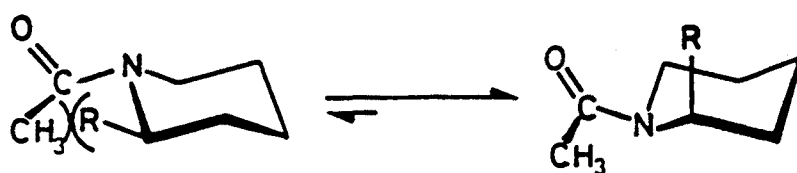
La complexitat dels espectres es deu a la presència de rotàmers, fet força corrent en N-acilpiperidines. Fins i tot per amides tant senzilles com la NN-dimetilformamida es detecten dos senyals en enregistrar l'espectre de RMN- ^1H a temperatura ambient. Aquest és el resultat d'una restricció en el gir al voltant de l'enllaç $\text{C}(\text{sp}^2)$ -N degut al seu caràcter parcial de doble enllaç. Això permet que es puguin diferenciar els dos grups metil de la molècula.



Efectivament, l'agrupament amida té tendència a adoptar una conformació plana encara que el nitrogen formi part d'un anell de piperidina¹⁰⁹. Això ens porta a dues formes diferents que, quan l'anell de piperidina està substituït de manera asimètrica, com és el nostre cas, no tenen perquè ser igualment importants en l'equilibri.



Quan aquest substituent es troba sobre la posició 2, mitjançant un equilibri conformacional associat a la inversió de la forma de cadira de l'anell, adopta sempre una disposició axial, fins i tot quan això s'oposa que altres substituents de la molècula, a vegades voluminosos, haguin de prendre la mateixa disposició¹¹⁰. D'aquesta manera la interacció estèrica entre el substituent i el carboni en α del grup carbonil disminueix.



Aquesta interacció es considera dintre de les definides com a tensions A(1,3)¹¹¹, entre les que s'engloben aquelles que tenen lloc entre els substituents de les posicions 1 i 3 de sistemes al·lílics o pseudoal·lílics. Podem considerar aquest cas com un sistema pseudoal·lílic donat el caràcter de doble enllaç que s'atribueix al C-N¹¹².

Per tant, anàlogament, en les molècules 86 i 87 considerem com a majoritari el conformer que disposa el grup

en 2 en axial, malgrat que no ha estat possible la comprovació d'aquest fet mitjançant la mesura de les constants d'acoblament.

En aquests compostos, la presència de rotàmers es tradueix en la duplicació d'alguns dels senyals tant en els espectres de RMN-¹H com en els de ¹³C.

Tal com s'ha mencionat, no fou possible l'assignació directa dels senyals de l'espectre RMN-¹H. Els espectres de RMN-¹³C, malgrat la duplicació de bandes, resultaren de més fàcil interpretació i assignació (veure els desplaçaments químics en la Taula 3.1).

Taula 3.1: Desplaçaments químics pels carbonis de l'anell de piperidina dels compostos 86 i 87

	eritro-86		eritro-87		treo-86		treo-87	
C ² H	50,97	55,02	50,90	55,11	51,48	56,01	51,42	56,01
C ³ H ₂	25,64	25,60	25,70	25,83	25,48	26,53	25,50	26,55
C ⁴ H ₂	19,48	19,14	19,53	19,18	19,80	19,80	19,83	19,83
C ⁵ H ₂	24,27	25,19	25,47	25,22	25,94	25,14	26,00	25,15
C ⁶ H ₂	43,68	37,83	43,70	37,85	43,24	37,06	43,28	37,06
CH ₃	21,98	21,42	21,97	21,43	21,96	22,07	21,91	22,01

Espectres realitzats utilitzant CDCl₃ com a dissolvent.

Gràcies a experiments bidimensionals tant HETCOR com HOMCOR aconseguirem assignar les bandes en els espectres RMN-¹H. Prenguem com a exemple el compost treo-87. En l'experiment HETCOR (figura 3.1) podem veure la correspondència entre els senyals que apareixen entre 19,83 i 26,55 ppm (aparellats dos a dos) i el gran multiplet de RMN-¹H entre 1,50 i 1,94 ppm que, sense dificultat, es pot

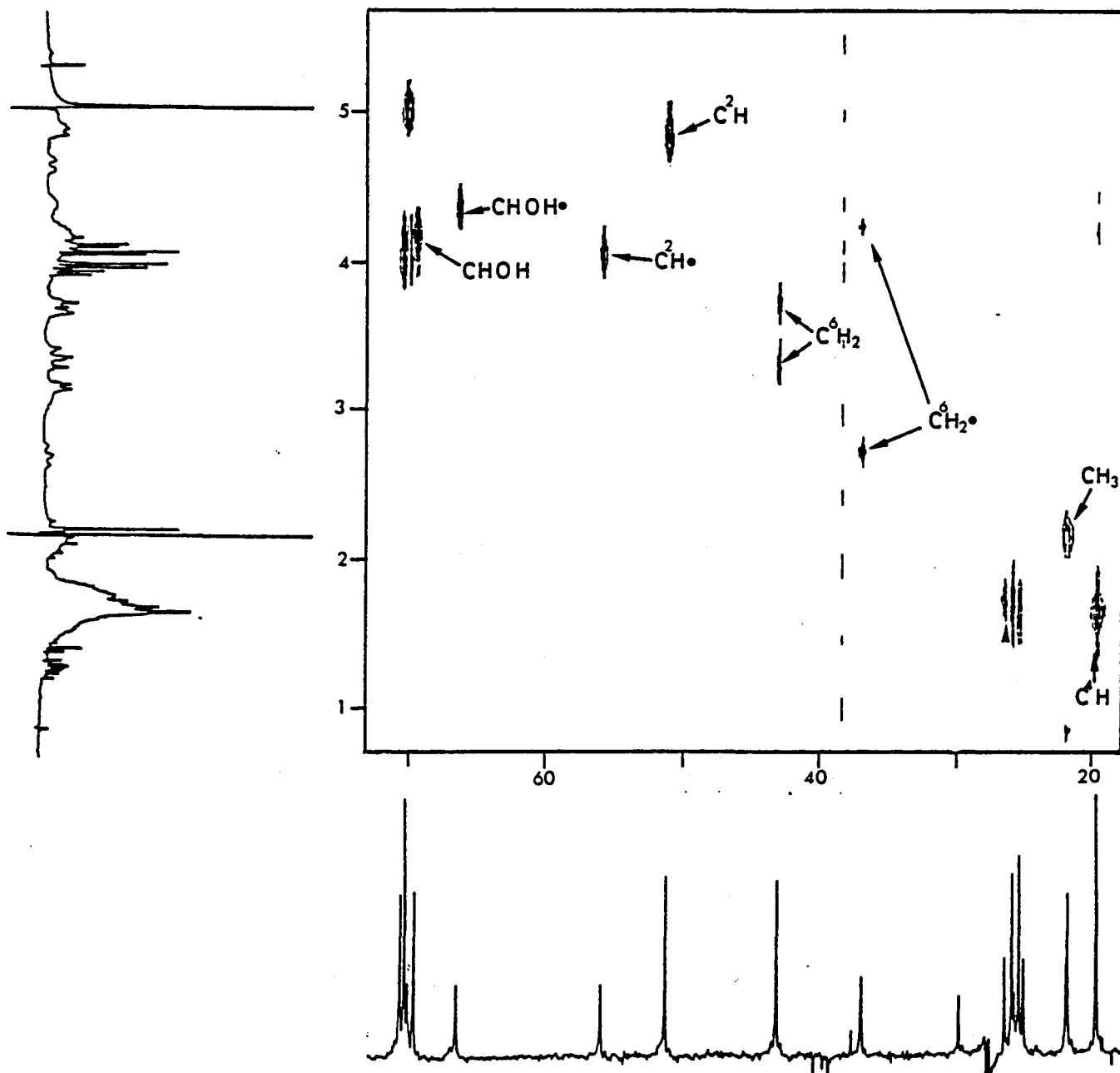


Figura 3.1: Experiment d'heterocorrelació ^1H - ^{13}C pel compost *treo*-87.

assignar als grups metilè de les posicions 3, 4 i 5 de l'anell de piperidina. També és fàcil veure la corespondència entre els senyals de RMN-¹³C assignables al metil del grup acetil i els singulets a 2,15 i 2,18 ppm per RMN-¹H. Els dos senyals que segueixen (37,06 i 43,28 ppm) s'assignaren al carboni de la posició 6. Aquests senyals es corresponen, el primer d'ells, amb els multiplets a 2,70 i 4,55 ppm, que per tant s'assignaran als protons d'aquesta posició en un dels rotàmers. En l'espectre de RMN-¹H el multiplet a 2,70 ppm sembla desdoblament per dues constants de l'ordre de 11-12 Hz i una de 4 Hz, això indica que es tracta del protó que es disposa axialment. Efectivament en el multiplet a 4,55 ppm només s'observa un desdoblament de l'ordre de 12 Hz, que es correspondria a l'acoblament geminal. Anàlogament, el senyal a 43,28 ppm es correspon amb els multiplets a 3,33 i 3,67 ppm que s'assignen, de la mateixa manera, als protons 6a i 6e, respectivament, en l'altre rotàmer.

El senyals a 51,42 i 56,01 del RMN-¹³C es corresponen cada un a un únic multiplet en el RMN-¹H, tal com es d'esperar segons la seva assignació al C²H. Per tant els multiplets a 4,13 i 4,84 ppm (RMN-¹H) es deuen al protó de la posició 2 en cada un dels confòrmers. Encara un senyal més surt desdoblament tant en RMN-¹³C com en RMN-¹H. Ens referim a les bandes a 66,85 i 70,01 ppm (per RMN-¹³C) que s'assignen al carboni 1 del substituent sobre la posició 2 de l'anell de piperidina. Aquests senyals estan relacionats amb els multiplets a 4,16 i 4,64 ppm en el RMN-¹H.

L'experiment HOMCOR ens va permetre justificar l'aparellament de bandes realitzat (figura 3.2). Així, apareixen senyals de correlació (fora de la diagonal) entre els multiplets a 4,84 (C²H) amb els de 1,50-1,94 (C³H) i de 4,16 (CHOH). També s'observa un senyal entre el de 4,55 (C⁶He) i el de 2,70 ppm (C⁶Ha). D'altra banda els multiplets a 3,33 i 3,67 ppm (C⁶Ha i C⁶He) estan acoblats entre si però no amb els anteriors. Això, juntament amb la diferent

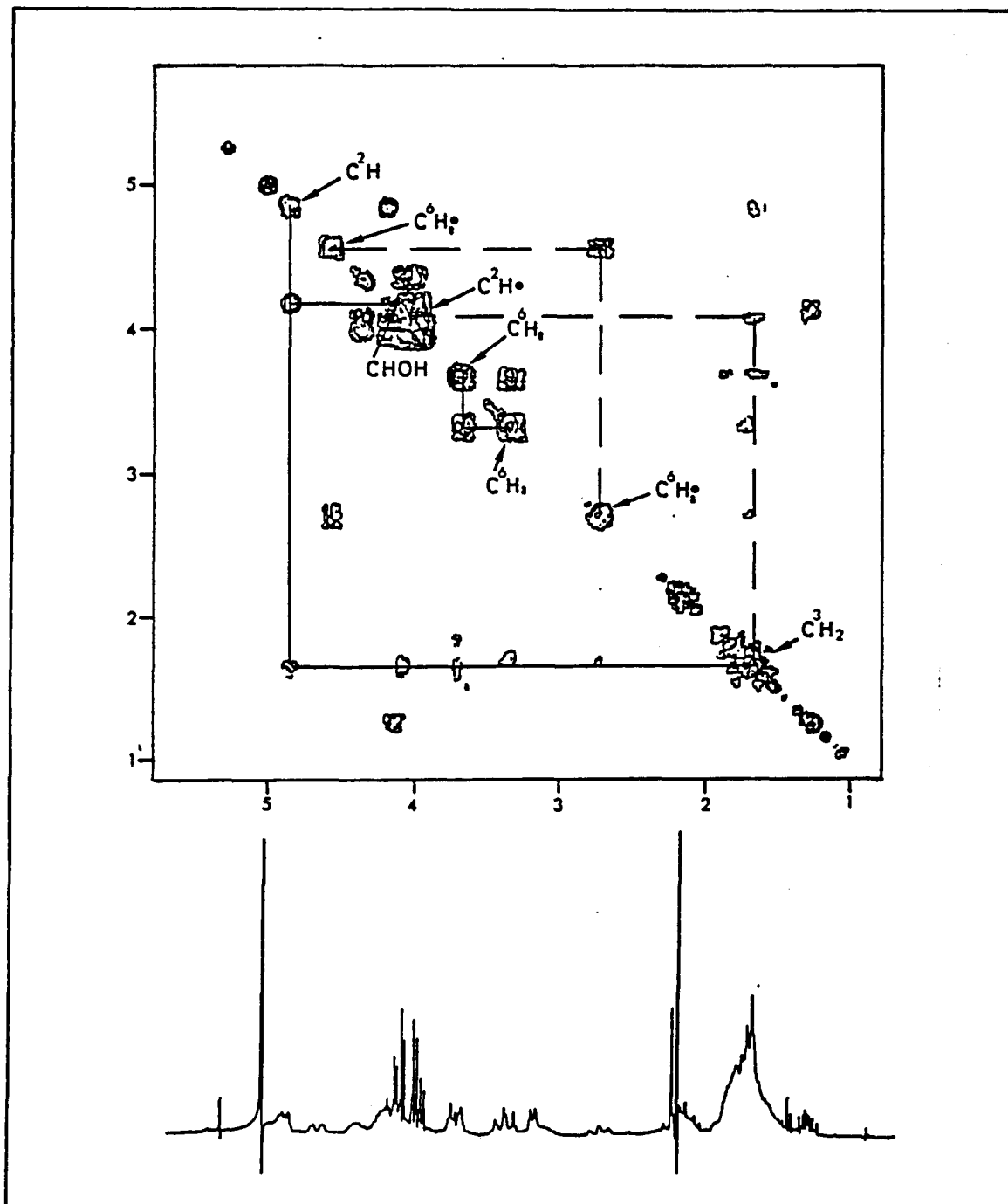
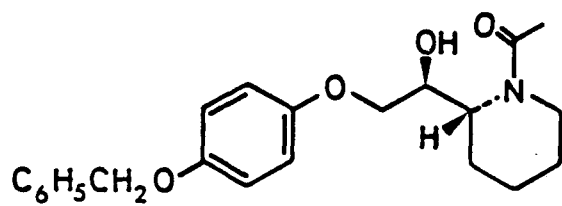
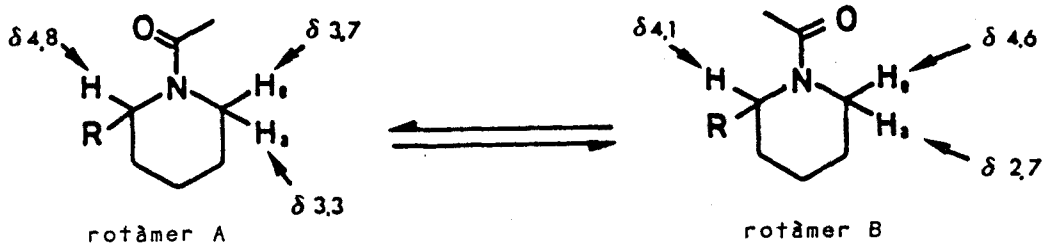


Figura 3.2: Experiment d'homocorrelació ^1H - ^{13}C pel compost treo-87.

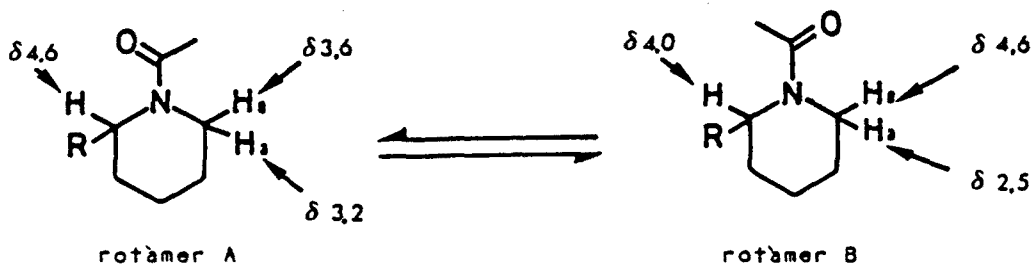
intensitat relativa dels senyals en RMN- ^{13}C , ens va permetre veure quins senyals pertanyen a cada un dels rotamers.

De la mateixa manera es realitzà l'assignació dels espectres de RMN- ^1H pels isòmers eritro de 86 i 87. En les figures 3.3 i 3.4 es mostren les diferents correspondències entre senyals en el compost 87.

Es coneix que els senyals més afectats en els espectres de RMN- ^1H per l'existència de rotàmers en N-acilpiperidines són els que corresponen als protons de les posicions 2 i 6a de l'anell, més pròxims a l'efecte d'anisotropia magnètica del grup carbonil. Així, en els espectres dels isòmers eritro (veure Taula 3.2) apareixen, pel protó de la posició 2, senyals al voltant de 4,6 ppm i 4,0 ppm i, pel protó de la posició 6a, a 3,6 i 4,6 ppm. De cada parell de valors el més desapantallat pot assignar-se al protó de la posició indicada en el rotàmer en que aquest es situa a la zona desapantallant del grup carbonil, és a dir, en "sin" amb aquest grup. De la mateixa manera els altres dos valors es poden assignar als mateixos protons en el confòrmer contrari.



trans 86 i 87



eritro 86 i 87

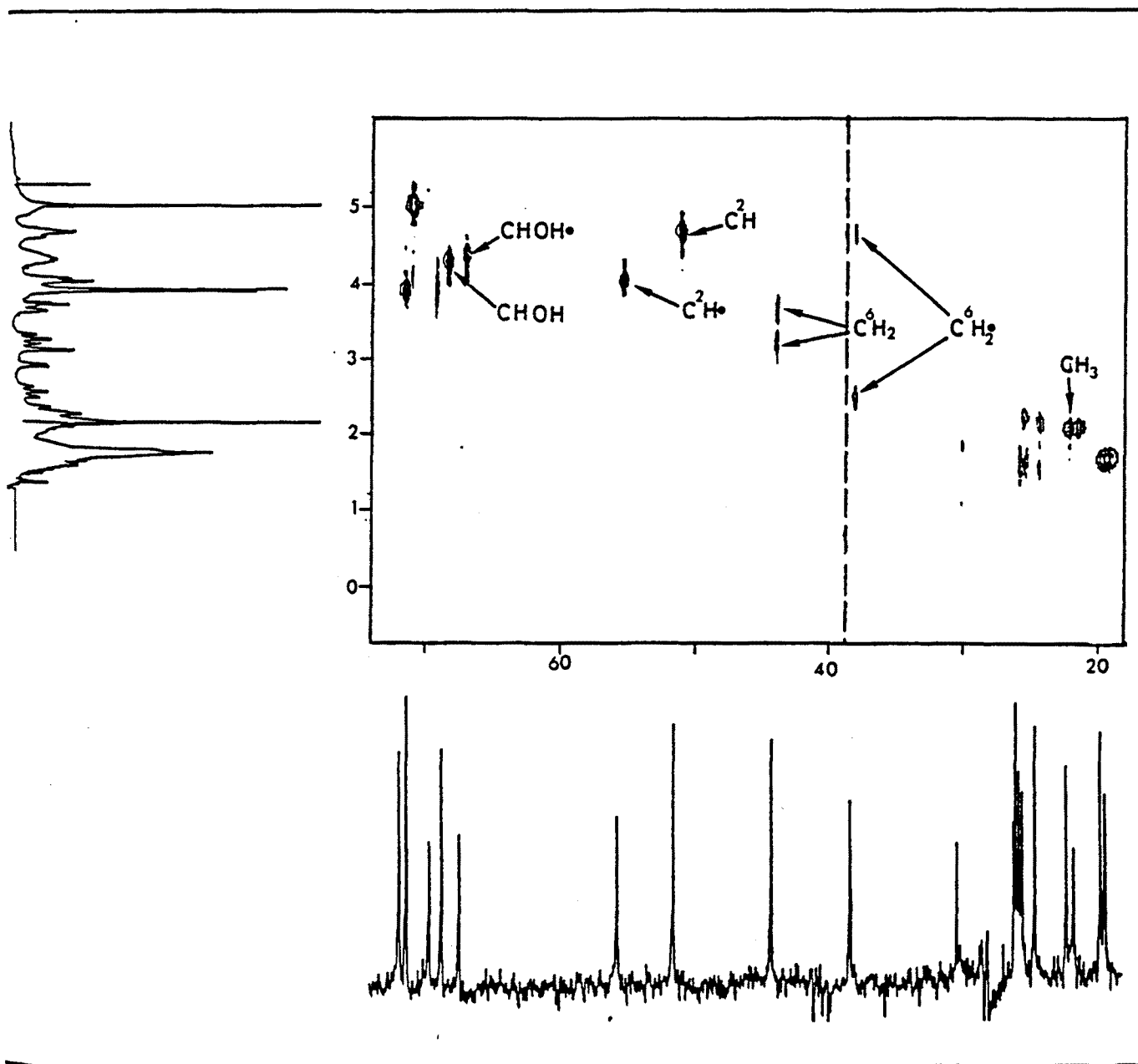
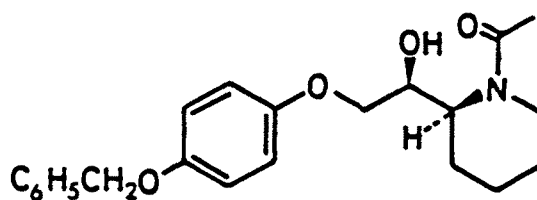


Figura 3.3: Experiment d'heterocorrelació ^1H - ^{13}C pel compost eritro-87.

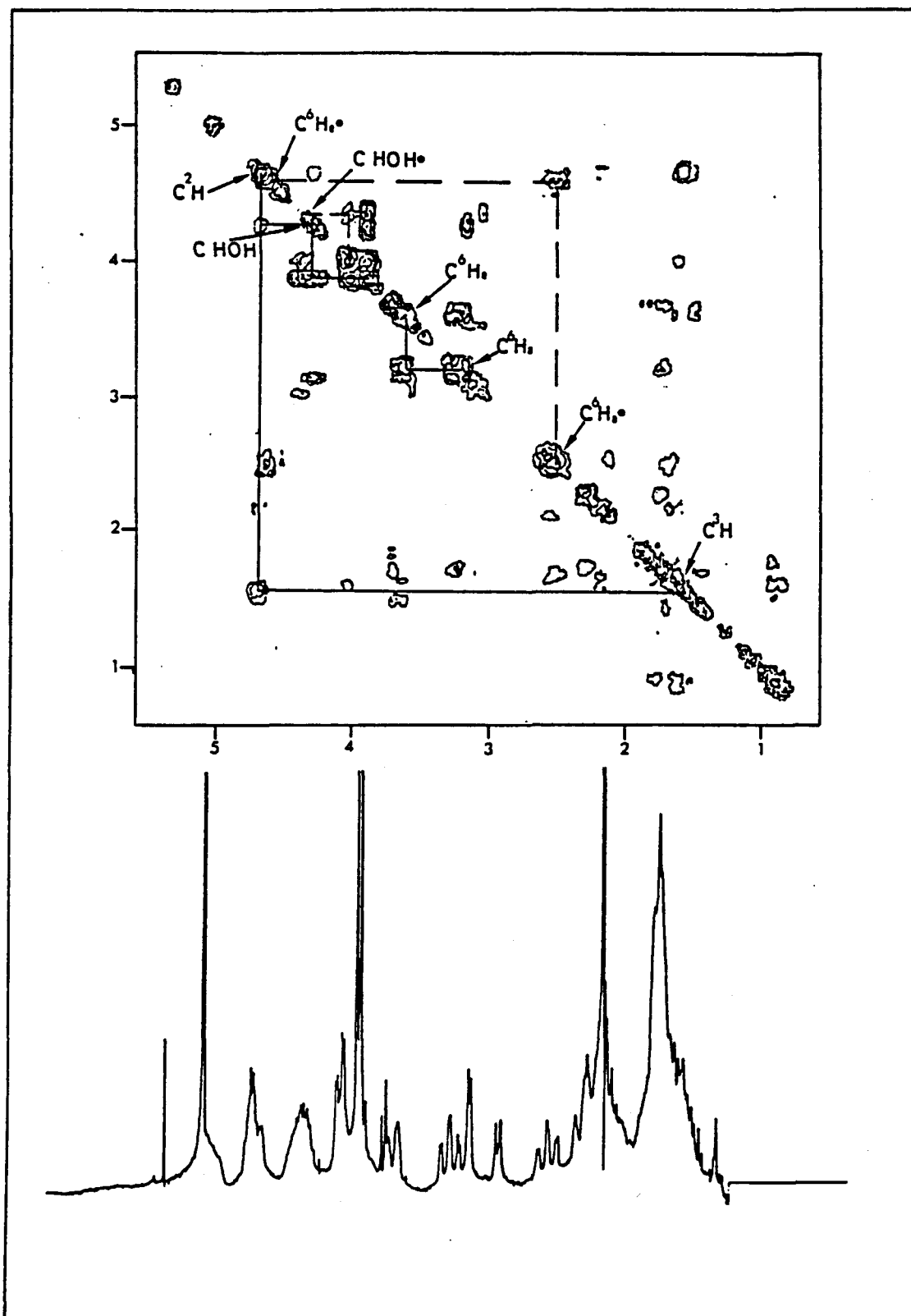


Figura 3.4: Experiment d'homocorrelació ^1H - ^1H pel compost eritro-87.

També apareixen desdoblats els senyals corresponents als protons de la posició 6a i del grup metil veí al carbonil. Els mateixos desdoblaments apareixen en els isòmers treo, que s'assignaren seguint igual criteri.

Taula 3.2: Desplaçaments químics pels protons de l'anell de piperidina dels compostos 86 i 87

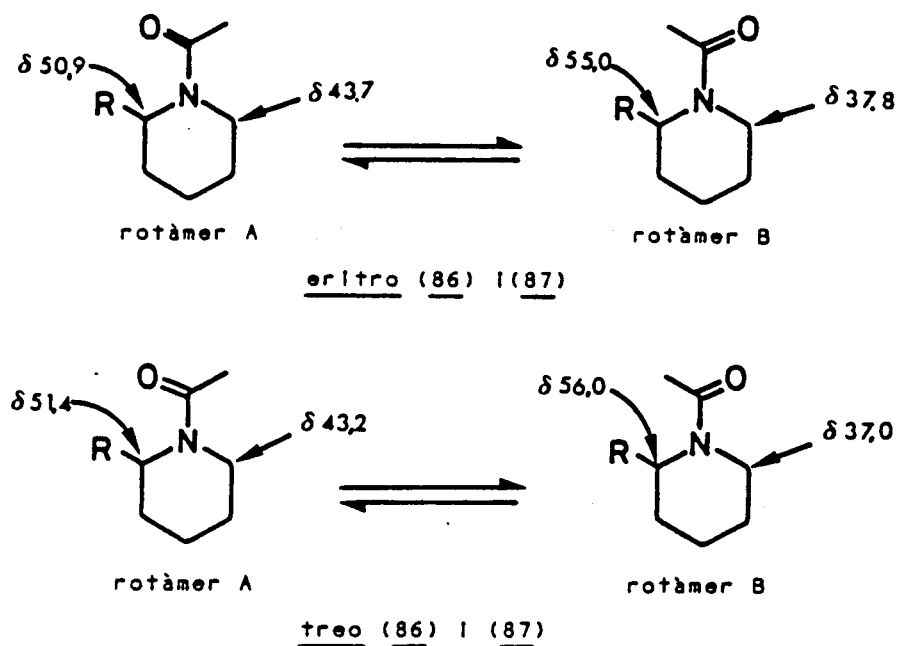
	eritro-86		eritro-87		treo-86		treo-87	
C ³ H ₂] 1,36-1,94 1,30-1,86 1,36-1,90 1,50-1,94							
C ⁴ H ₂								
C ⁵ H ₂								
C ² H	4,65 i 4,03	4,63 i 3,99	4,82 i 4,12	4,84 i 4,13				
C ⁶ He	3,62 i 4,60	3,60 i 4,60	3,68 i 4,58	3,67 i 4,55				
C ⁶ Ha	3,20 i 2,49	3,18 i 2,48	3,31 i 2,68	3,33 i 2,70				
CH ₃	2,08 i 2,07	2,06 i 2,06	2,14 i 2,18	2,15 i 2,18				
rot.	A B	A B	A B	A B				

S'ha utilitzat CDCl₃ com a dissolvent.

Aquesta assignació hauria d'estar d'acord amb les dades de RMN-¹³C. En efecte existeixen grans diferències entre els senyals assignats a un mateix carboni pels diferents rotàmers (veure Taula 3.1). Els més afectats són els de les posicions 2 i 6 de l'anell de piperidina. En el primer cas hi ha una diferència de 4,0-4,5 ppm entre els senyals, mentre que pel segon és de l'ordre de 6 ppm. Aquestes variacions solen atribuir-se a efectes de compressió estèria¹¹³. L'efecte de compressió es tradueix en un apantallament pels senyals dels carbonis situats en "sin"

respecte al grup carbonil^{113a,114}. De tota manera, no es tracta d'un fet general sino que tan sols és vàlid per formamides o acetamides. Així, s'ha vist que en augmentar el volum del substituent unit al carboni carboxílic, l'efecte esteri que aquest exerceix és més fort que l'exercit pel propi grup carbonil i llavors l'ordre dels senyals s'inverteix¹¹⁵, és a dir, el carboni en "anti" respecte al grup carbonil és el que resulta apantallat.

Així doncs, en el nostre cas l'assignació pels diferents senyals d'ambdós rotàmers, en els isòmers eritro i treo de 86 i 87 és la que es mostra en la figura següent.



Com es pot comprovar gràcies als espectres d'heterocorrelació nuclear $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ (HETCOR) l'assignació és plenament concordant a la realitzada anteriorment en base a les dades de RMN- ^1H .

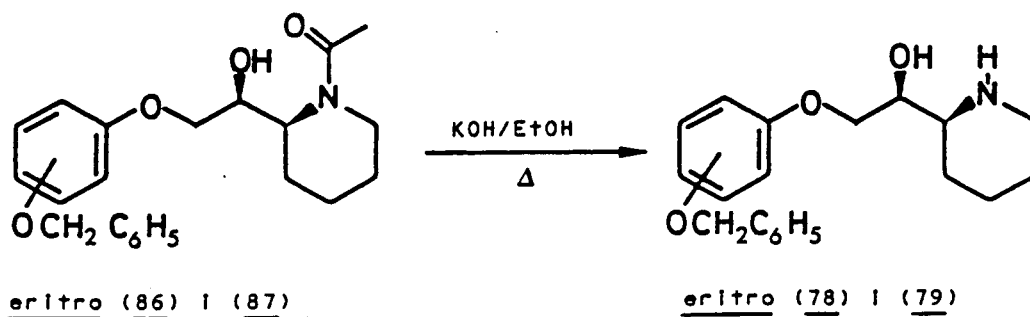
Els espectres de RMN- ^{13}C encara ens faciliten més informació. Quan s'ha realitzat l'assignació s'han aparellat els pics corresponents al mateix carboni en els dos rotàmers. En aquestes parelles sempre un senyal és més

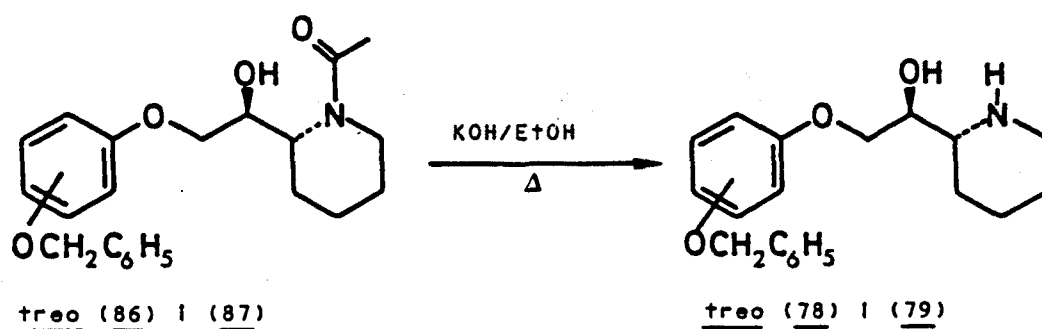
intens que l'altre. Tots els més intensos de cada parell corresponen a un mateix rotàmer. Aquest fet ens dóna una indicació qualitativa de la preponderància d'un rotàmer sobre l'altre en l'equilibri. Tant pels isòmers eritro com pels treo de 86 i 87, el rotàmer majoritari és el que s'ha designat com a rotàmer A, encara que pels isòmers eritro les poblacions d'ambdós rotàmers són més similars que pels treo.

No s'intentà en aquesta etapa l'assignació estereoquímica eritro/treo amb la idea de que seria més senzill fer-ho sobre els espectres de RMN dels aminoalcohols 78 i 79, en els que haurà desaparegut la complicació que s'oposa l'existència de confòrmers d'intercanvi lent. De tota manera ja ara es pot veure un paral·lelisme manifest entre els espectres dels compostos 86 i 87 als que hem assignat una estereoquímica "provisional" eritro, que també és patent entre els que s'han assignat com a treo (Les taules amb els desplaçaments químics per tots els senyals de la molècula, tant per RMN-¹H com per RMN-¹³C, es troben al final del present capítol).

3.4.2 Hidròlisi de les amides eritro i treo 86 i 87

Un cop realitzada la separació dels dos isòmers dels compostos 86 i 87 cal recuperar els aminoalcohols de partida. Això s'aconsegueix tractant, per separat, cadascun dels isòmers dels dos productes amb potassa etanòlica a la temperatura de reflux.





En tots els casos el rendiment de la reacció fou de l'ordre de 80-86%. Els aminoalcohols resultants es purificaren o bé per cromatografia en columna o per cristallització dels seus hidroclorets.

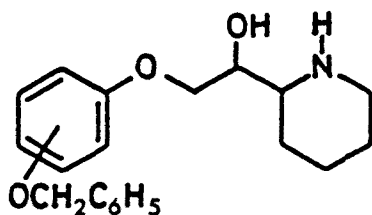
Per tal de procedir a la seva identificació i assignació estereoquímica s'enregistraren els espectres de RMN-¹H i RMN-¹³C dels quatre compostos utilitzant CDCl₃ com a dissolvent. Tal com era d'esperar els espectres resultaren molt més senzills que els dels anàlegs N-acetilats.

En els espectres de RMN-¹H (200 MHz) s'aconseguí assignar tots els senyals, o bé directament o mitjançant la concurrència d'experiments de doble ressonància. Els desplaçaments químics dels diferents senyals s'indiquen a la Taula 3.3.

Igualment, pel que fa als espectres de RMN-¹³C, s'aconseguí l'assignació dels senyals mitjançant la seva multiplicitat determinada a través de la seqüència DEPT (Taula 3.4). Es realitzaren també experiments HETCOR dels isomers eritro i treo del compost 79 que contribuïren a confirmar les assignacions realitzades així com a eliminar l'ambigüetat en la correspondència entre els senyals al voltant de 70 ppm i els carbonis 2, de la cadena d'etanol, i el metilènic, del substituent benzil i també entre els carbonis de l'anell de piperidina.

De tota manera, malgrat la reducció de la complicació espectral, en relació a la dels compostos 86 i 87, només fou

Taula 3.3: Desplaçaments químics (ppm) pels protons no aromàtics dels isòmers eritro i treo de 78 i 79



3 OCH₂C₆H₅ (78)

4 OCH₂C₆H₅ (79)

	eritro-78	eritro-79	treo-78	treo-79
C ² H	2,83	2,84	2,70	2,62
C ^{3,4,5} H ₂	1,15-1,93	1,28-1,96	1,20-1,96	1,26-1,96
C ⁶ Ha	2,68	2,65	2,61	2,62
C ⁶ He	3,12	3,13	3,10	3,11
CHOH	3,95	3,94	3,70	3,74
CH ₂ O	4,00	4,00	3,90 i 4,00	3,95 i 4,02

Espectres realitzats utilitzant CDCl₃ com a dissolvent.

possible la mesura d'algunes de les constants d'acoblament entre els protons de la molècula. Com que la determinació dels valors de J sembla ésser de capital importància a l'hora de l'assignació estereoquímica com a eritro o treo dels compostos, ja que d'un senzill examen visual es dedueix la similitud en la forma dels senyals entre els compostos d'estereoquímica eritro, i el mateix es pot dir dels espectres corresponents als isòmers treo, s'aplicà una nova tècnica d'homocorrelació bidimensional per tal de determinar-los.

Taula 3.4: Desplaçaments químics pels carbonis no aromàtics dels isòmers eritro i treo dels compostos 78 i 79

	eritro-78	eritro-79	treo-78	treo-79
C ² H	58,78	58,65	58,21	58,40
C ³ H	26,59	25,44	28,95	28,40
C ⁴ H	24,55	23,28	24,30	24,02
C ⁵ H	27,25	25,44	26,24	25,67
C ⁶ H	47,05	46,41	46,39	46,22
CHOH	72,57	71,15	72,81	72,55
CH ₂ O	69,36	69,63	70,02	70,70

3.4.3 Obtenció de les constants d'acoblament de 78 i 79 mitjançant experiments d'homocorrelació en fase

La utilització d'espectres d'homocorrelació ¹H-¹H (HOMCOR) ha sopsat un gran progrés en l'assignació dels espectres de RMN-¹H ja que, tal com hem vist, permet vèncer les dificultats en l'assignació originades pel solapament de senyals i la relativa poca selectivitat de les tècniques de desacoblament homonuclear.

Malgrat tot, els experiments HOMCOR no estan exempts d'inconvenients, entre els que es pot destacar la falta de sensibilitat i de resolució. Aquests inconvenients són la conseqüència de la manera com s'obtenen els espectres d'homocorrelació convencionals.

Tèòricament els senyals que s'obtindrien haurien de tenir forma de dispersió (veure figura 3.5) els de la diagonal i ésser d'absorció positiva o negativa, de manera alternada, els de correlació. En lloc d'això es molt comú

que els pics tinguin forma de línia de fase torta (phase-twisted lineshape; figura 3.6)¹¹⁶ en les que les contribucions d'absorció i dispersió estan barrejades sense remei de manera que es fa impossible ajustar la fase de tots els senyals.

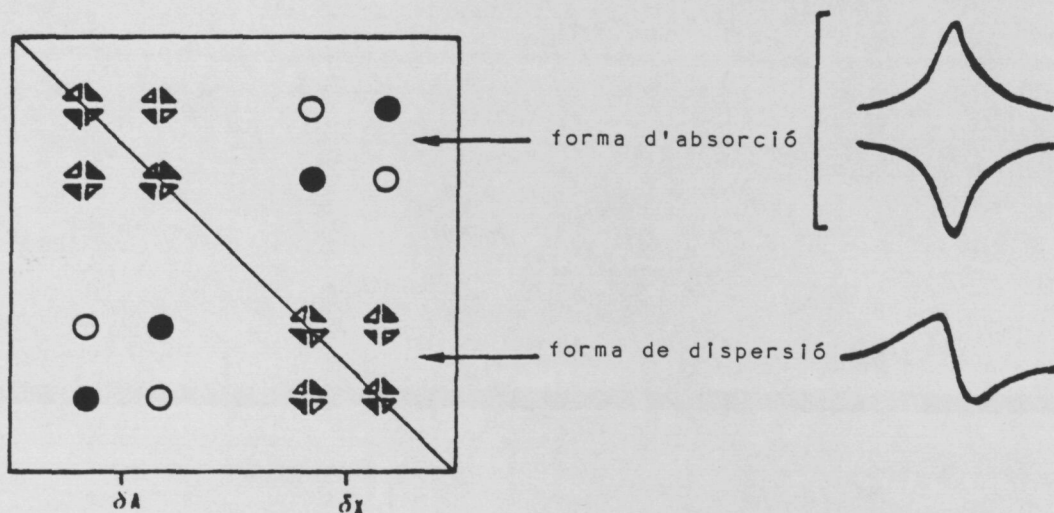


Figura 3.5: Diagrama esquemàtic d'un espectre d'un sistema de spins AX.

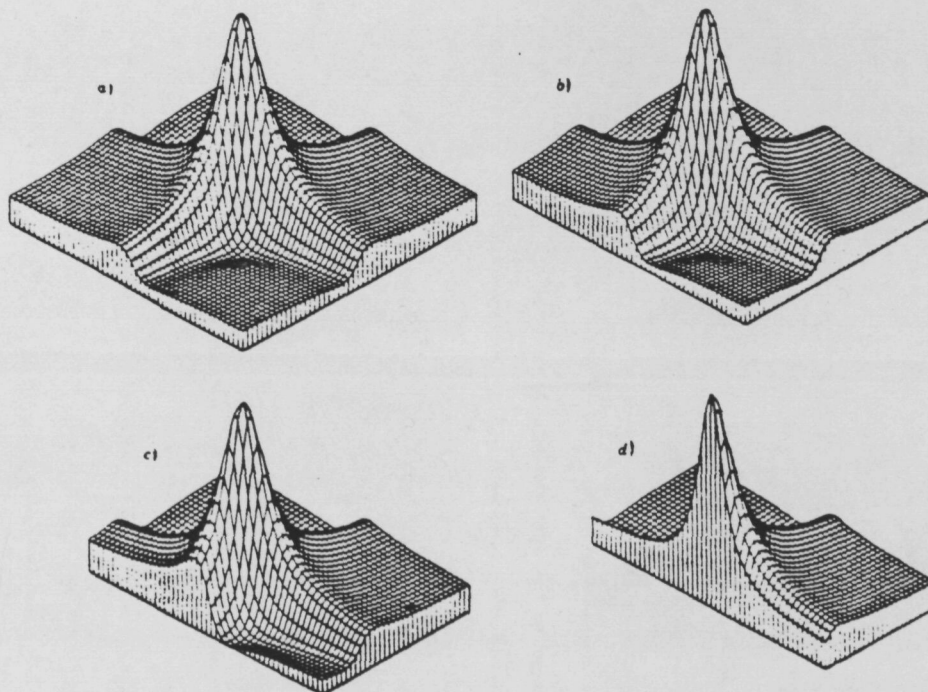


Figura 3.6: Simulació per ordinador dels senyals de forma de línia de fase torta que s'obtenen en molts experiments bidimensionals de RMN. Si es fa una secció vertical de la figura a s'obté una forma de dispersió en b i c que progressa cap a una absorció pura en d.

Aquest fet s'intenta superar realitzant representacions en valor absolut que augmenten els senyals de la diagonal, (cosa que produeix cues en les dues dimensions) mentre que els de correlació disminueixen per solapament de zones de signe oposat en ampliar-se la base dels pics. Si la resolució digital no és gaire bona aquests últims poden arribar a desaparèixer. Per a evitar l'eixamplament dels senyals es realitzen fortes manipulacions del FID, cosa que origina una reducció considerable en la relació senyal/soroll de fons, és a dir, es redueix la sensibilitat.

Aquests problemes s'han resolt recentment amb el desenvolupament d'experiments bidimensionals que permeten obtenir espectres de correlació amb fases separables¹¹⁷. Aquests espectres tenen com a característica més destacada el que la fase de cada senyal pugui ajustar-se per a donar una forma de línia d'absorció pura en les dues dimensions. Per aquesta raó aquest tipus d'espectres solen rebre la denominació d'espectres de fase pura. Això es tradueix en un augment de resolució sense manipular el FID. A més, la possibilitat de diferenciar entre els senyals positius i negatius pot ser d'utilitat en l'assignació. Es més, mitjançant l'estudi adequat dels senyals de correlació es pot, en certs casos, determinar les constants d'acoblament del sistema de spins.

La seqüència de polsos que s'ha utilitzat en el nostre cas ha estat la DQPURE desenvolupada per J. Keeler¹¹⁸ que, a més dels avantatges que s'oposen els espectres en fase pura, incorpora un filtre de doble quantum¹¹⁹ que permet eliminar en gran mesura els singulets de l'espectre, senyals que sempre originen cues que enmascaren els pics pròxims.

Els resultats que s'obtenen es representen de manera similar a la utilitzada per la seqüència HOMCOR, amb la diferència de que, en aquest cas, es poden representar els senyals positius o bé els negatius.

La informació sobre les constants d'acoblament es treu dels senyals de correlació. Considerem com a exemple un

sistema de spins AX. El senyal de correlació estarà format per un bloc quadrat de pics en antifase (veure figura 3.7).

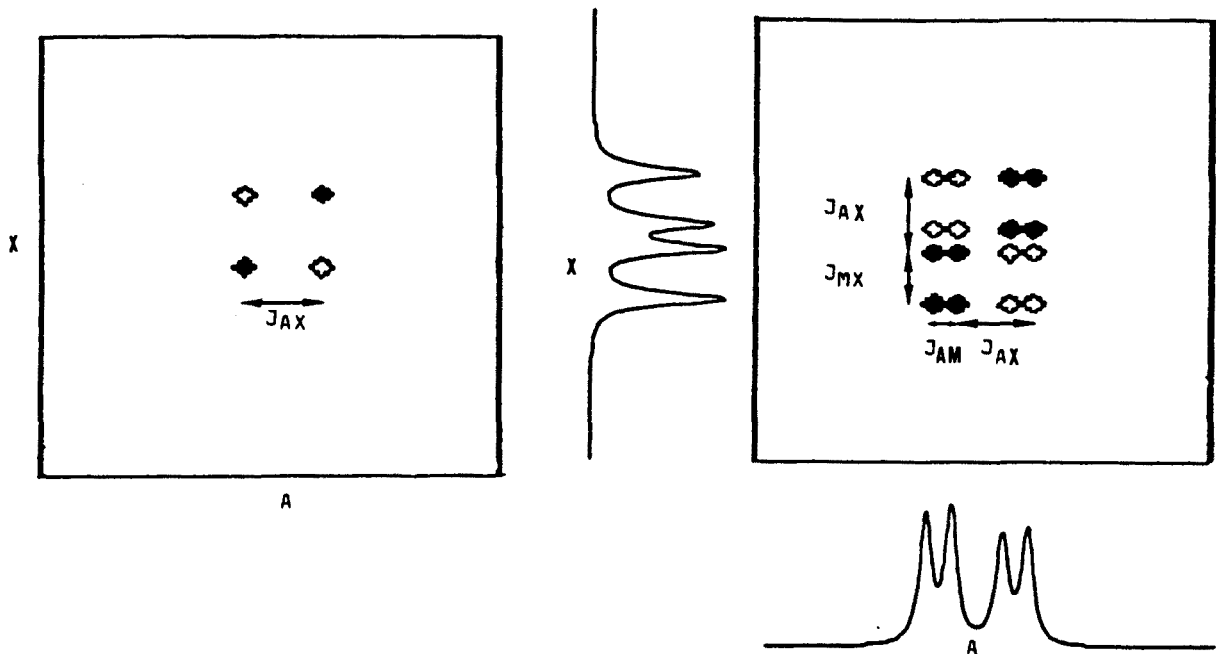


Figura 3.7: (a) Senyal de correlació per un sistema de spins AX. (b) Senyal de correlació entre els protons A i X d'un sistema de spins AMX. Els pics sombrejats són els negatius.

L'acoblament que origina el senyal de correlació es denomina actiu i és el responsable de l'estructura en antifase del senyal de correlació¹²⁰. La diferència entre els centres dels pics positius i negatius és igual a la constant d'acoblament activa. Si ara considerem un sistema AMX i ens centrem en el senyal de correlació entre els protons A i el X (figura 3.7) veurem que el sistema en antifase originat per l'acoblament actiu està desdoblant pels altres dos acoblaments. Els desdoblaments addicionals en les dues dimensions (f_1 i f_2), originats per les constants passives $J(AM)$ i $J(MX)$, donen lloc a doblets en fase¹²¹. D'aquesta manera, encara que en els espectres monodimensionals no es

pugui veure l'estructura fina dels multiplets, per solapament amb altres bandes, en observar un senyal de correlació entre dos protons del sistema acoblat es pot deduir aquesta estructura per cada multiplet segons la dimensió considerada.

Com que els acoblaments pasius no tenen perquè ser iguals entre si, en general, els senyals de correlació seràn rectangulars en lloc de quadrats. A més a més, la diferent resolució en f_1 i f_2 fa que alguns pics es puguin solapar i per tant l'aspecte del senyal canvia en relació a l'esperat, per suma o desaparició de pics. Aquest fet produeix una simplificació del senyal de correlació que dificulta la seva anàlisi (figura 3.8). Cal tenir en compte que, degut a problemes d'espai d'emmagatzematge de dades, la resolució en una dimensió és molt millor que en l'altra.

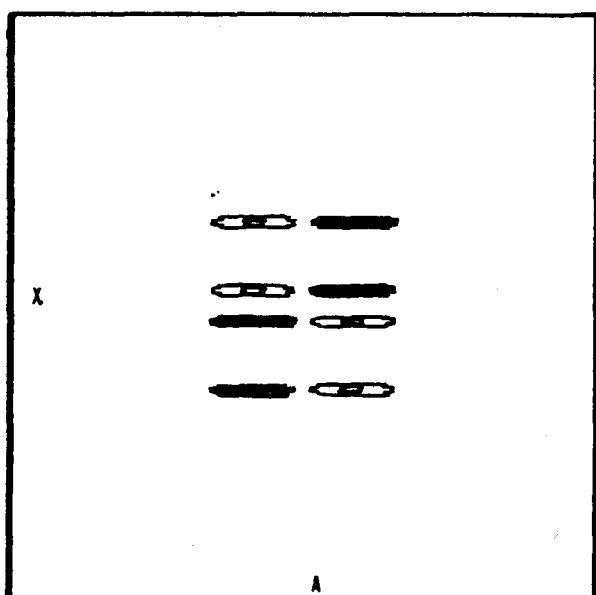
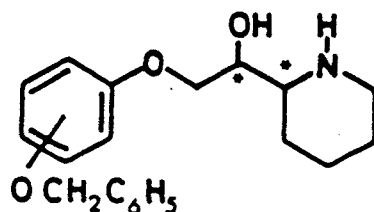


Figura 3.8: Senyal de correlació entre els protons A i X d'un sistema AMX en el que s'ha produït solapament dels pics, per manca de resolució en una dimensió.

L'anàlisi que acabem de fer no és del tot vàlid en

sistemes molt acoblats¹²¹ encara que es poden donar solucions aproximades.

Per tal de poguer determinar l'estereoquímica dels dos isòmers dels compostos 78 i 79 es va fer necessària l'anàlisi completa del sistema d'acoblament format pels protons directament units als carbonis asimètrics.



Tal com ja s'ha mencionat, això no fou possible fer-ho ni directament ni mitjançant experiments de doble ressonància. Per aquesta raó ens decidírem a utilitzar els experiments d'homocorrelació en fase per a poder determinar, encara que fos de manera aproximada, les constants d'acoblament del sistema. Un cop obtinguts uns valors aproximats el resultat es podria optimitzar per simulació de l'espectre.

En primer lloc es realitzà l'experiment d'homocorrelació en fase amb el compost treç-79. En la figura 3.9 es poden veure els mapes de contorn amb els senyals positius i el negatius. La característica comú a aquests dos mapes de contorn és l'excel·lent resolució que es pot apreciar en tots els senyals. En el mapa (a) s'indiquen les correlacions entre els diferents protons de la zona alifàtica. D'altra banda, en el (b) s'assenyalen els blocs de correlació que ens serviran per la determinació de les constants d'acoblament.

La determinació de les constants d'acoblament es pot fer directament sobre els senyals de correlació. També es fan tallcs de l'espectre o bé s'utilitza el programa anomenat DISCO¹²⁰ en el que, mitjançant combinacions adequades dels

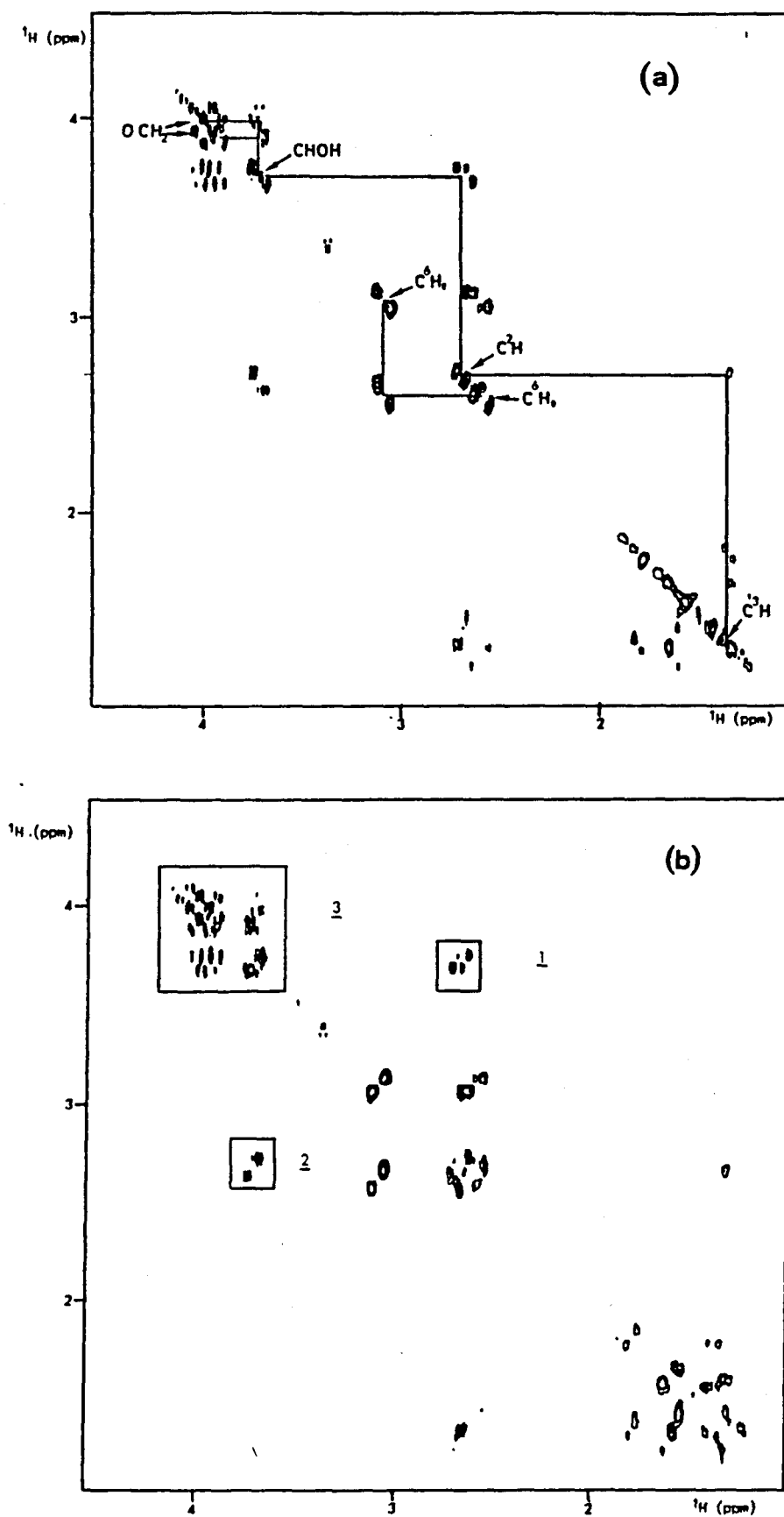


Figura 3.9: Mapes de contorn amb els senyals positius (a) i negatius (b) de l'experiment d'homocorrelació en fase del compost treo-79.

senyals s'originen seccions en les que és molt fàcil determinar els valors de J . En el nostre cas, donat que no es disposava del programa, varem utilitzar ampliacions dels senyals de correlació. D'aquesta manera, el grau d'exactitud dels valors trobats depen de la resolució digital i també de l'encert en trobar el centre dels senyals. En aquest cas la resolució és de 0,4 Hz/punt en la dimensió f_2 i de 5 Hz/punt en la f_1 . La poca resolució en la dimensió f_1 fa que els senyals de correlació apareguin deformats degut a la superposició dels seus components, de manera que només la dimensió f_2 resulta útil. Aquest inconvenient es pot resoldre en utilitzar els senyals de correlació a tots dos costats de la diagonal.

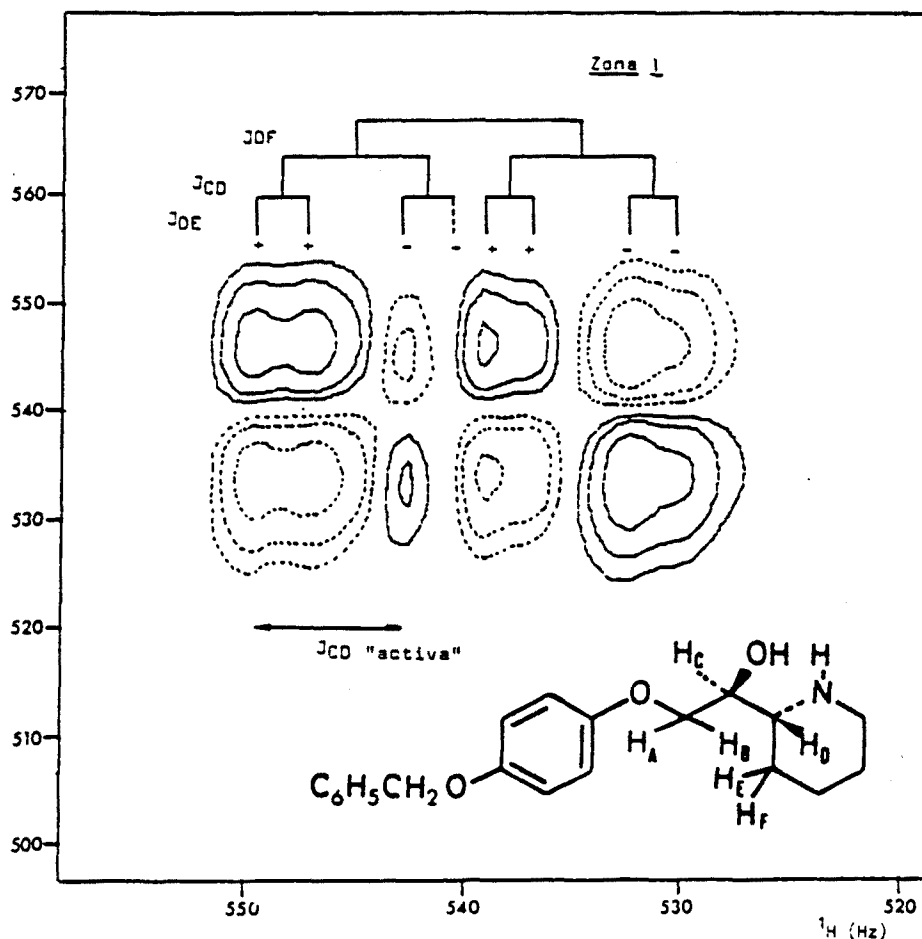


Figura 3.10: Ampliació del senyal de correlació entre els protons 2 de l'anell de piperidina (H_0) i 1 de la cadena lateral (H_c) (zona 1, veure figura 3.9).

En les figures 3.10 a 3.12 es representen les diferents expansions dels senyals de correlació escollits i s'indiquen els acoblaments que les originen. Les representacions són el resultat de la superposició dels espectres pels senyals positius (linies contínues) i negatius (linies de punts).

A la zona 1 es pot determinar la constant entre el protó D i el C (constant activa). A més a més s'observen, com a constants pasives, les del protó 2 (H_D) amb els dos de la posició 3 (H_E i H_F).

El senyal que es correspon amb l'anterior, a l'altre costat de la diagonal (zona 2) ens va permetre determinar, com a constants pasives, les dels protons A i B amb el C. Naturalment la constant activa que origina el senyal és la mateixa que en el cas anterior (figura 3.11).

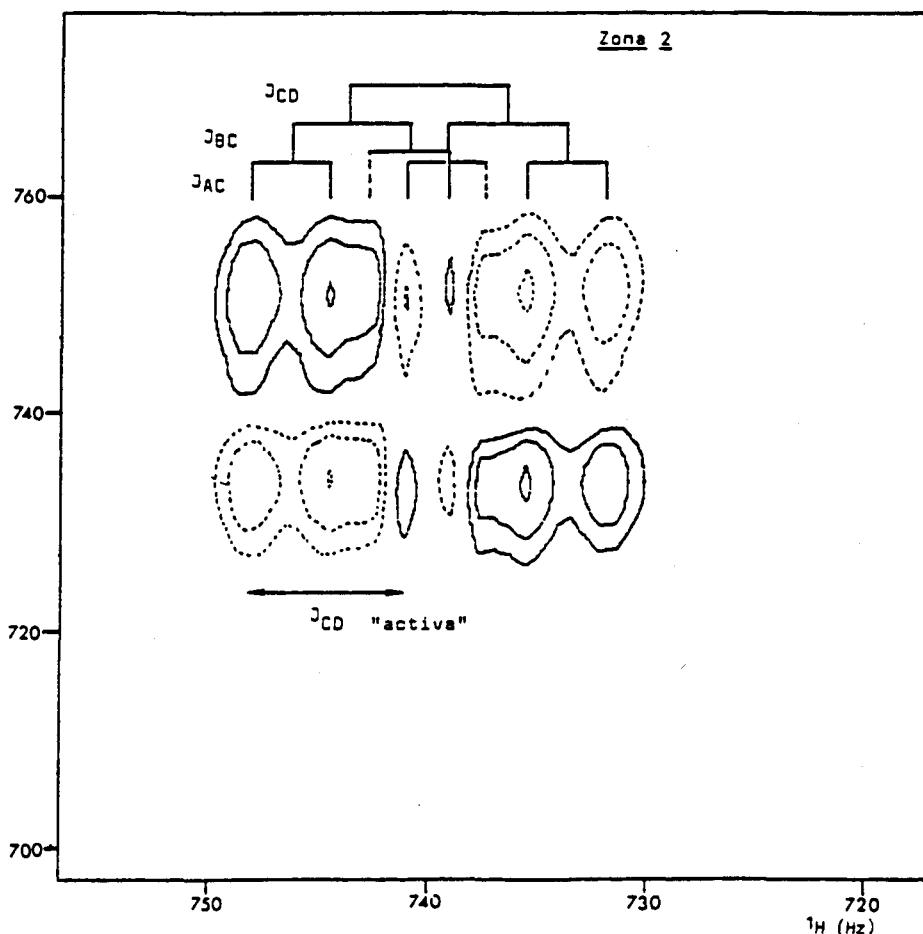


Figura 3.11: Ampliació del senyal de correlació entre els protons 2 de l'anell de piperidina (H_D) i 1 de la cadena lateral (H_C) (zona 2, veure figura 3.9).

La zona 3 ens permet la comprovació dels valors de les constants BC i AC, mesurades anteriorment. A més, es poden observar separats els senyals corresponents als protons A i B (figura 3.12).

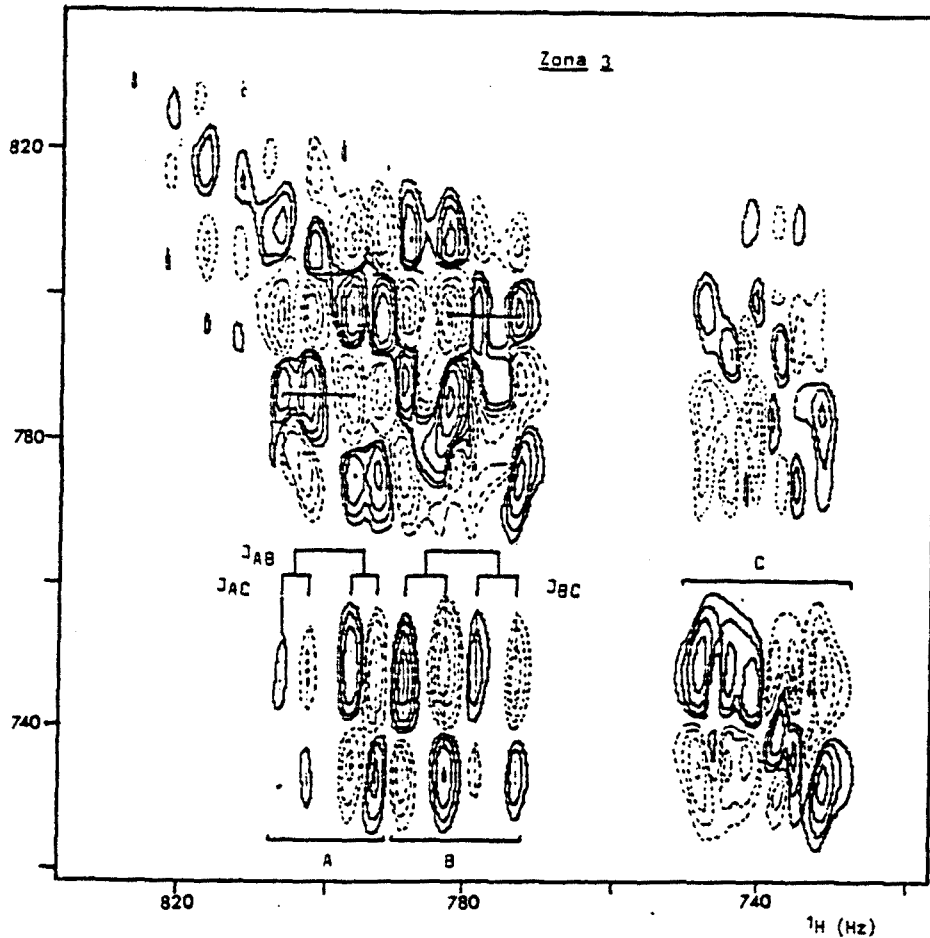


Figura 3.12: Ampliació de la zona 3 de l'espectre d'homocorrelació en fase del compost treo-79 (veure figura 3.9).

Pel compost eritro-79 es procedí de manera anàloga. Les constants d'acoblament que s'obtingueren s'ajustaren per simulació dels espectres (figura 3.13) amb el programa LAOCOON-3 i es mostren a la Taula 3.5.

Taula 3.5: Constants d'acoblament (Hz) pels protons de la zona alifàtica pels isòmers eritro i treo dels compostos 78 i 79

	eritro-78	eritro-79	treo-78	treo-79
$C^2H-CHOH$	3,8	3,3	6,8	6,4
C^2H-C^3Ha	10,8	10,5	10,5	10,4
C^2H-C^3He	2,8	2,8	2,8	2,7
C^6Ha-C^6He	-11,5	-12,0	-12,8	-12,0
C^6Ha-C^5Ha	11,2	11,5	10,7	10,8
C^6Ha-C^5He	2,6	3,0	3,2	2,9
$CHOH-CH_2O$	3,8	3,4	3,7	3,4
	6,7	7,0	5,7	5,9

Valors optimitzats per simulació de l'espectre.

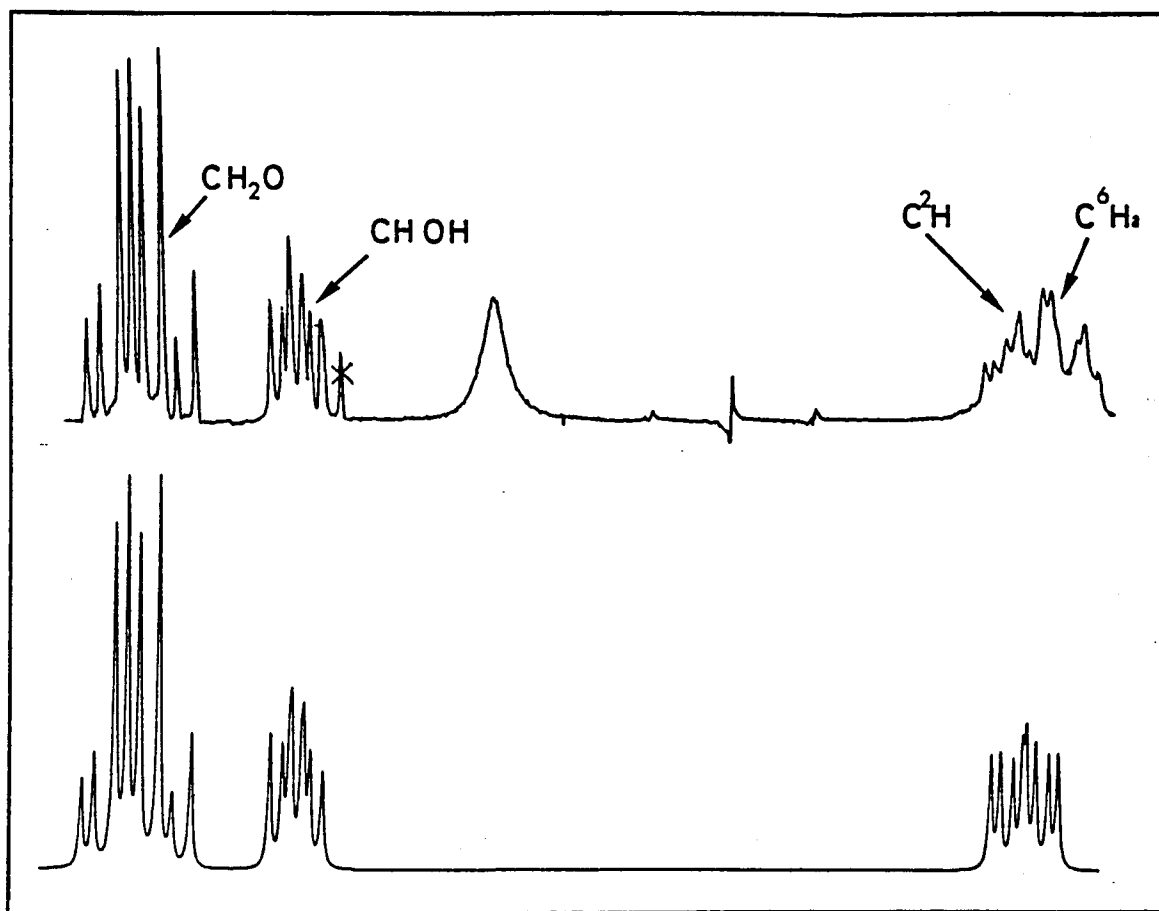


Figura 3.13: Espectres real i simulat de la zona alifàtica del compost treo-79.

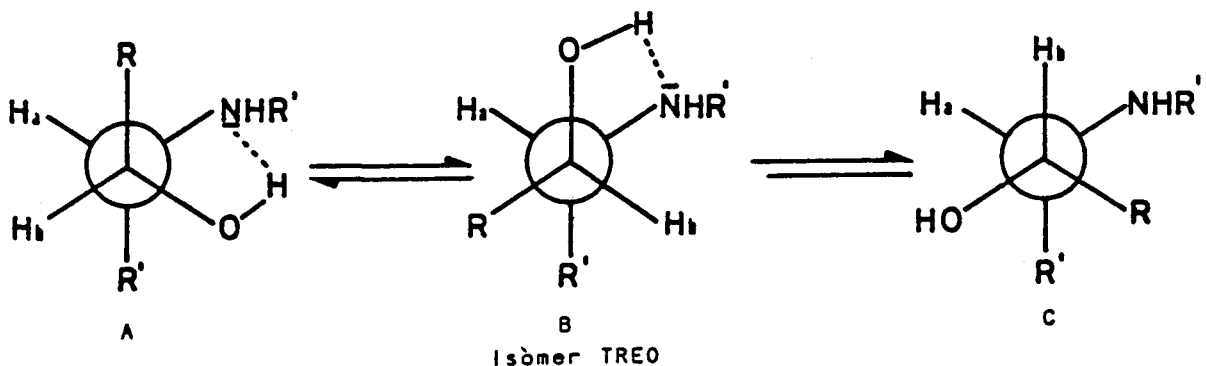
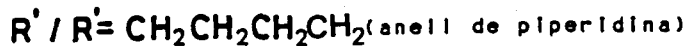
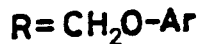
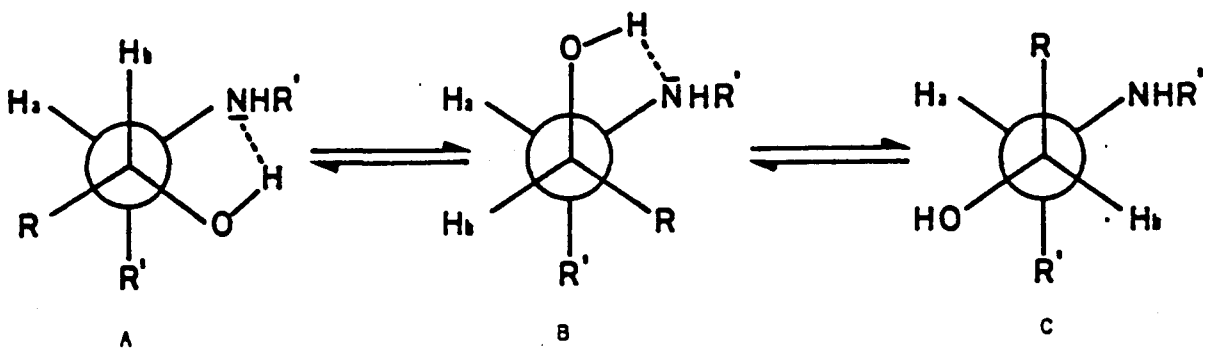
3.4.4 Assignació com eritro o treo dels isòmers dels compostos 78 i 79 i 86 i 87

En la Taula 3.3 es mostren els desplaçaments químics pels protons no aromàtics dels isòmers eritro i treo de 78 i 79. Es pot observar el paral·lelisme entre els valors corresponents als dos compostos eritro i els dels compostos treo. Malgrat això, les diferències de desplaçament entre ells no són gaire notables. Els protons més afectats pel canvi d'estereoquímica són precisament els units als carbonis asimètrics. Els de les posicions 2 manifesten un apantallament de l'ordre de 0,1-0,2 ppm en els compostos

treo i, els de les posicions 1 de la cadena d'etanol també resulten apantallats en els compostos amb la mateixa estereoquímica de l'ordre de 0,2 ppm.

Aquestes diferències són massa petites per a ser significatives d'un canvi estructural. Contràriament a això, si que hi han variacions considerables en els valors de les constants d'acoblament (Taula 3.5). El canvi més important es produeix en la constant d'acoblament entre els protons de les mateixes posicions anteriors. Considerem les diferents conformacions alternades límit que poden adoptar els isòmers eritro i treo, al voltant de l'enllaç $C^2H-CHOH$.

Isòmer ERITRO



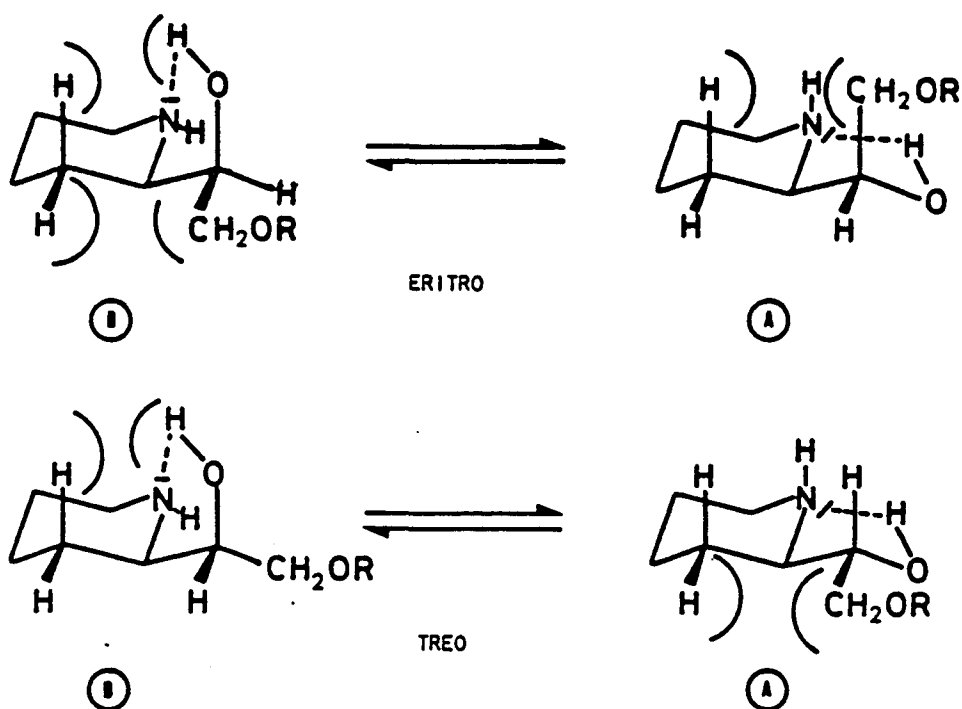
Isòmer TREQ

En ambdós casos es troben afavorides les dues primeres conformacions degut a que permeten l'establiment d'una

interacció per pont d'hidrogen. Aquestes dues formes s'oposen, per l'isòmer eritro, un angle diedre entre els protons Ha i Hb de l'ordre dels 60° . En el cas de l'isòmer treo, les dues formes són molt diferents energèticament. En la conformació B s'allibera part de la interacció entre grups voluminosos que és present en la conformació A. Per tant aquesta serà la conformació preferida. En aquesta disposició espacial els protons Ha i Hb es situen antiperiplanars (angle diedre de 180° aproximadament).

Encara que les conformacions A i B siguin interconvertibles en ambdós casos i no es determini la població relativa d'una respecte a l'altra, és d'esperar que la constant d'acoblament Ha-Hb en els compostos d'estereoquímica treo tingui un valor més elevat que en els eritro. Efectivament, s'obtenen uns valors de 3,3-3,8 Hz en un cas i de 6,4-6,8 Hz per l'altre. La constant al voltant de 3,5 Hz es correspon amb una disposició sinclinal dels protons que acoblen, com és el cas dels compostos amb estereoquímica eritro. Mentre que la constant al voltant de 6,6 Hz pot atribuir-se perfectament a una situació d'equilibri entre una disposició dels protons sinclinal i una antiperiplanar, com és el cas dels compostos amb estereoquímica treo. D'aquesta manera doncs, es pot assignar l'estereoquímica dels aminoalcohols 78 i 79. Aquest mateix criteri ja ha estat utilitzat per l'assignació eritro/treo en altres ocasions¹²².

Pel que fa referència a les dades dels espectres de RMN- ^{13}C (Taula 3.4), es pot observar que les diferències més importants de desplaçament químic es produeixen pels carbonis de les posicions 3 de l'anell de piperidina i 2 de la cadena d'etanol (CH_2O). En el primer cas, el més important, s'observa un apantallament de l'ordre de 3 ppm en els isòmers eritro. Aquest apantallament ha d'estar produït per un efecte de compressió estèrica. Estudiem novament les conformacions A i B dels isòmers eritro i treo.



En ambdós isòmers existeix, pel confòrmer A una compressió entre la cadena lateral i un dels protons de la posició 3. Pel que fa a la conformació B, per l'isòmer treo només hi ha una possible interacció entre el grup hidroxil i el protó axial de la posició 3. En canvi, en l'isòmer eritro els dos protons de la posició 3 estan afectats per sengles compressions produïdes pel grup hidroxil, com anteriorment, i per la cadena lateral. Per tant, és d'esperar que el carboni de la posició 3 en els compostos d'estereoquímica eritro aparegui apantallat respecte al corresponent dels compostos treo, tal com de fet succeeix.

Pel que fa als derivats N-acetilats 86 i 87, tal com passava en els compostos 78 i 79, els desplaçaments químics pels protons són paral·lels en els isòmers eritro i en els treo (veure taules al final del capítol) però les diferències entre ells són massa petites per a realitzar una assignació. A més a més, en aquests compostos no és possible la mesura de les constants d'acoblament del sistema de spins. Per tant, aquest tampoc pot ser el criteri

d'assignació estereoquímica. Si observem les dades de RMN-¹³C (Taula al final del capítol) pels compostos 86 i 87, comparant els valors rotàmer a rotàmer, podem comprovar que, en aquest cas, els carbonis més afectats pel canvi d'estereoquímica són els de la posició 2 (apantallament en els isòmers eritro de l'ordre de 0,9 ppm o de 0,2 ppm, segons el rotàmer), la posició 6 (apantallament en els isòmers treo de l'ordre de 0,8 ppm o 0,4 ppm) i la posició 2 de la cadena lateral (apantallament de 1,5 ppm o 0,2 ppm en els isòmers eritro). En cap cas aquests valors són suficients com per fonamentar-hi una assignació.

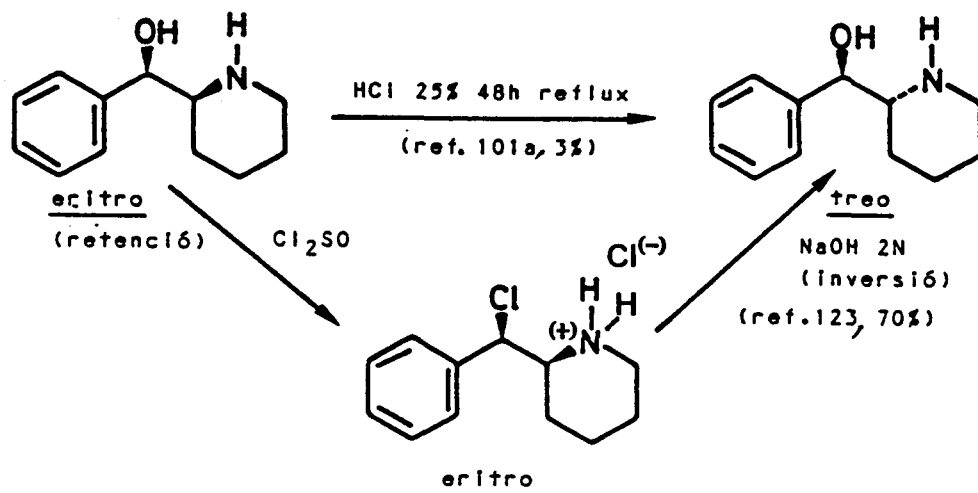
Així doncs, l'únic criteri vàlid en aquest cas és el purament químic. Els compostos 78 i 79 procedeixen dels 86 i 87 per hidròlisi de la funció amida d'aquests últims en medi alcalí. En principi, les condicions de la hidròlisi no tenen perquè afectar l'estereoquímica dels compostos i per tant el compost eritro-78 procedeix de l'eritro-86 i igualment pels altres tres.

3.4.5 Isomerització del compost eritro-87 a treo-87

Una de les limitacions més grans de la seqüència sintètica seguida per arribar als aminoalcohols 41 i 42 és la baixa proporció d'isòmer treo que resulta de la hidrogenació catalítica de les piridines 76 i 77.

Com que a la literatura química existeixen diversos precedents de la isomerització d'aminoalcohols, ens hem plantejat l'obtenció de l'aminoalcohol minoritari treo-87 a partir del seu isòmer eritro-87 per aplicació d'algún dels mètodes ja descrits.

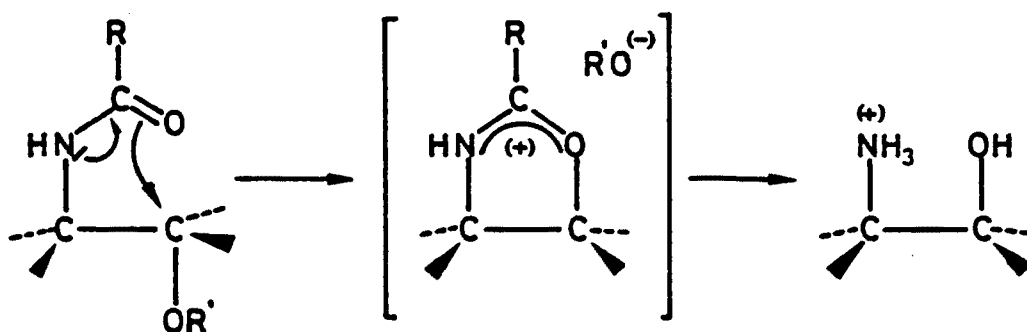
En efecte, s'han realitzat isomeritzacions d'aminoalcohols veïnals per tractament directe dels mateixos amb àcid clorhídric ¹⁰¹².



Es pot millorar el rendiment del procés tractant l'aminoalcohol eritro amb clorur de tionil i hidrolitzant, en medi alcalí, el clorderivat intermedi ¹²³.

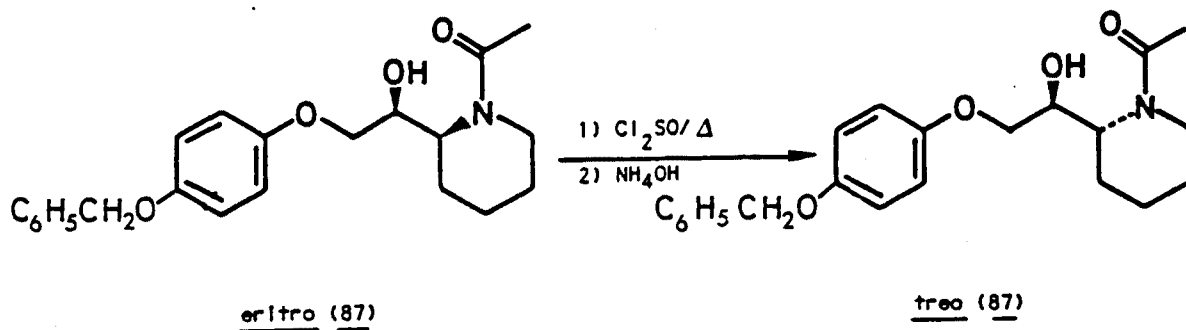
De tota manera, la majoria dels mètodes descrits tenen com a producte de partida els N-acilderivats dels aminoalcohols. Sobre aquests productes es pot realitzar una hidròlisi en medi àcid ¹²⁴. El resultat d'aquest tractament depen del substrat. Així, mentre que en derivats de la efedrina (15) i de la metoxamina (8) predomina la inversió ¹²⁵, en els derivats de la pseudoefedrina (16) l'estereoquímica no s'altera.

Un procediment alternatiu per la isomerització d'aminoalcohols consisteix en el tractament dels seus derivats N-acilats o N-carbamoilats amb clorur de tionil, clorur de mesil o de tosil, reactius capaços d'exaltar el caràcter nucleòfug del grup hidroxil i afavorir d'aquesta manera un procés de substitució nucleòfila intramolecular per part del radical sobre l'àtom de nitrogen. En el cas de N-acilaminoalcohols el tractament condueix a la formació d'una oxazolina intermedia que, en hidrolitzar-se en medi àcid, condueix a un aminoalcohol d'estereoquímica contrària al de partida ¹²⁶.

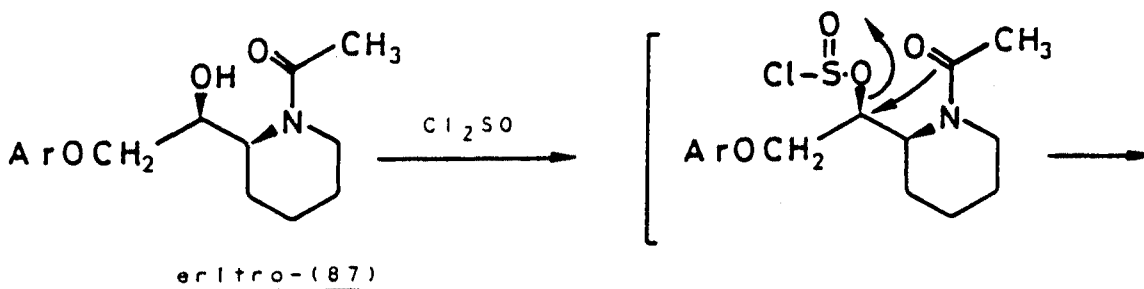


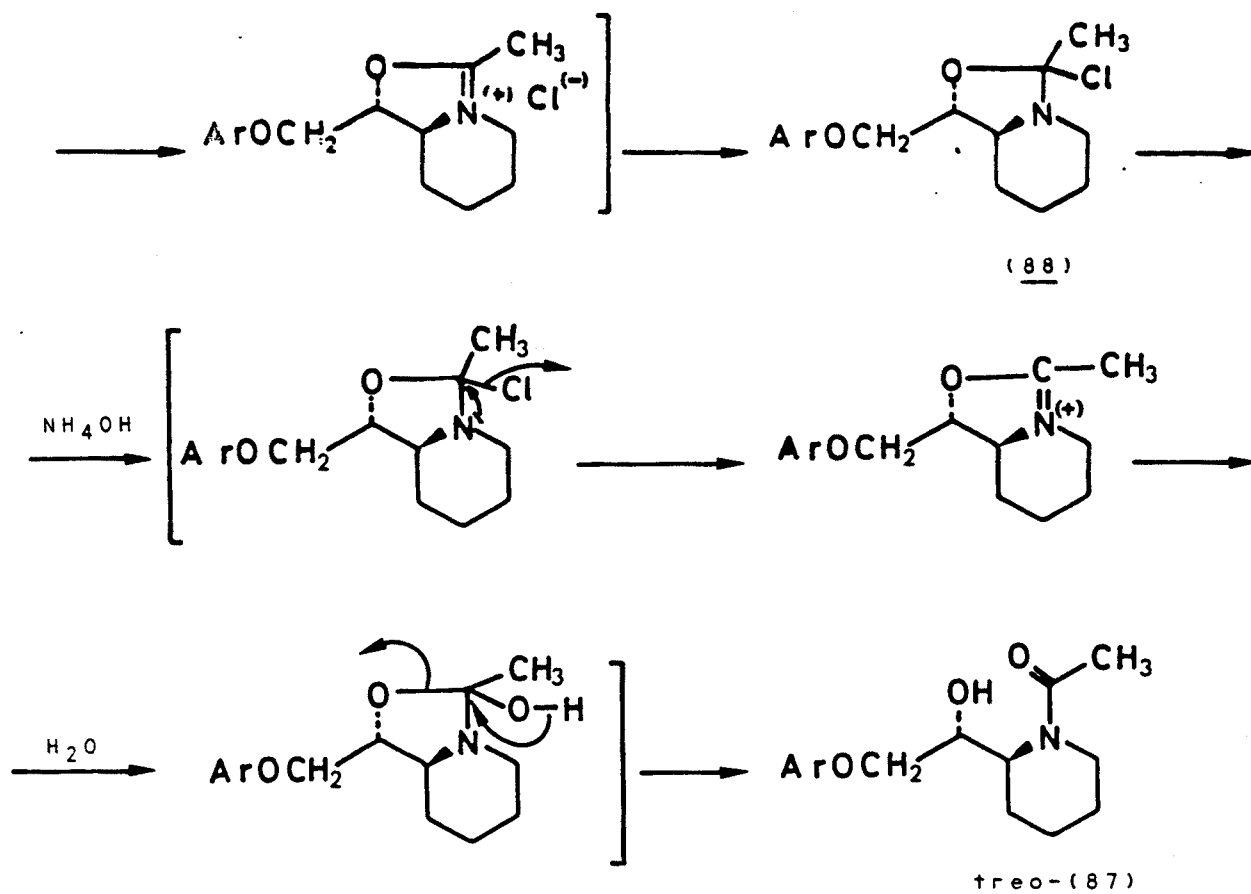
$\text{R} = \text{SOCl}, \text{Ms}, \text{Ts}$

En el nostre cas assajarem la isomerització del producte eritro-87 per tractament amb clorur de tionil a reflux durant 7 minuts. Després d'eliminar el clorur de tionil per destil·lació a pressió reduïda i alcalinitzar el residu amb hidròxid amònic s'obté el compost treo-87 amb un 91% de rendiment.



Per aquesta transformació s'ha postulat el mecanisme següent:





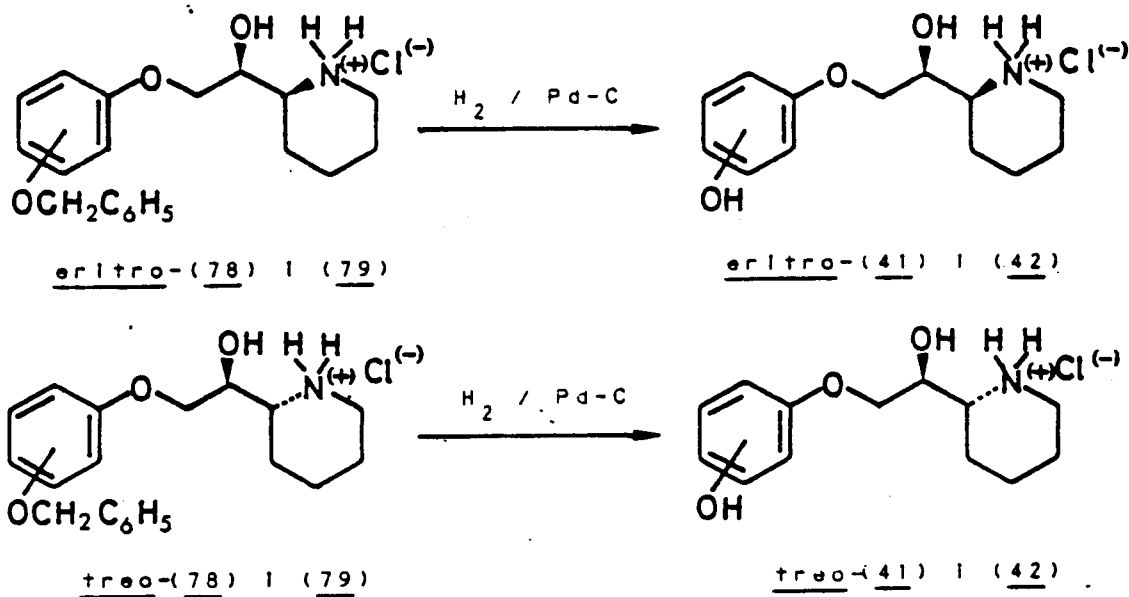
Malgrat que no s'aïllà el producte 88 hi han proves de la seva existència. Així, s'enregistrà l'espectre RMN- ^1H (60MHz) del cru de reacció, abans d'alcalinitzar i, com a diferències més significatives respecte a l'espectre del compost eritro-87 de partida, cal esmentar la presència d'un singlet ample a 2,4 ppm que s'assignà al grup metil de la posició 3 (el singlet corresponent al grup metil de l'acetil en el compost eritro-87 apareix al voltant de 2,0 ppm). De tota manera, la diferència més notable la constitueix l'aparició d'un multiplet a 5,1 ppm que s'assignà al protó de la posició 1. A més a més d'aquestes dades, existeixen precedents en el nostre laboratori en que es confirmà l'existència d'un oxazolidina d'aquest tipus com a intermedi en reaccions d'isomerització¹²⁷.

Les característiques físiques i espectroscòpiques del producte trans-87 foren idèntiques al que s'obté directament per acetilació de la barreja d'aminoalcohols 79 procedent de la hidrogenació de la piridina 77.

3.5 Obtenció dels fenols 41 i 42

Com pel cas dels aminotetralols 32 i 33 el pas final en la síntesi correspon a la desprotecció dels fenols, que en tot l'esquema sintètic han estat protegits en forma d'èters benzílics.

A diferència del que va ocórrer amb els èters 47 i 51, els isòmers eritro i treo dels compostos 78 i 79 s'hidrogenolitzaren sense dificultat, en presència d'hidrogen a la pressió atmosfèrica i en utilitzar pal·ladi sobre carbó al 5% com a catalitzador.



Les reaccions transcorreran amb rendiments entre el 80 i el 90%, excepte per l'isòmer eritro-42 que s'obtingué amb un 63% de rendiment. Els productes sempre es manipularen com a hidroclorets degut a la gran solubilitat en aigua que presenten les bases lliures.

La purificació es va fer per cristal·lització d'aquesta sal, quan això fou possible, o bé per cromatografia en columna sobre gel de sílice directament de la mateixa sal.

S'enregistraren els espectres de RMN-¹H (200 MHz) dels quatre compostos que resultaren molt similars quan a desplaçaments químics dels diferents senyals (Taula 3.6).

Pel que fa a la seva aparença general es pot dir que, efectivament, els dels compostos eritro resultaven idèntics entre ells, en la seva zona alifàtica, i el mateix es aplicable als dels isòmers treo.

Taula 3.6: Desplaçaments químics pels protons no aromàtics dels isòmers eritro i treo dels compostos 41 i 42

	eritro-41	eritro-42	treo-41	treo-42
C ² H	3,32	3,32	3,30	3,32
C ^{3,4,5} H ₂	1,44-2,08	1,36-2,10	1,36-2,00	1,48-2,10
C ⁶ Ha	2,96	2,96	2,92	2,94
C ⁶ He	3,46	3,56	3,48	3,46
CHOH	4,25	4,34		3,99
CH ₂ O	3,91 i 4,04	3,84 i 3,96	3,96-4,16	4,04

De tota manera les diferències més importants entre uns i altres estereoisòmers es manifestaren en els espectres de RMN-¹³C (Taula 3.7).

Taula 3.7: Desplaçaments químics pels carbonis no aromàtics dels isòmers eritro i treo dels compostos 41 i 42

	eritro-41	eritro-42	treo-41	treo-42
C ² H	58,54	58,50	59,41	59,02
C ³ H	21,67°	21,88°	25,84	25,36
C ⁴ H	21,33°	21,59°	22,24°	22,03°
C ⁵ H	21,71°	21,59°	22,53°	22,20°
C ⁶ H	44,93	44,90	45,34	45,11
CHOH	67,53	67,72	70,25	70,11
CH ₂ O	67,62	68,58	69,46	69,83

° Senyals d'assignació intercanviable.

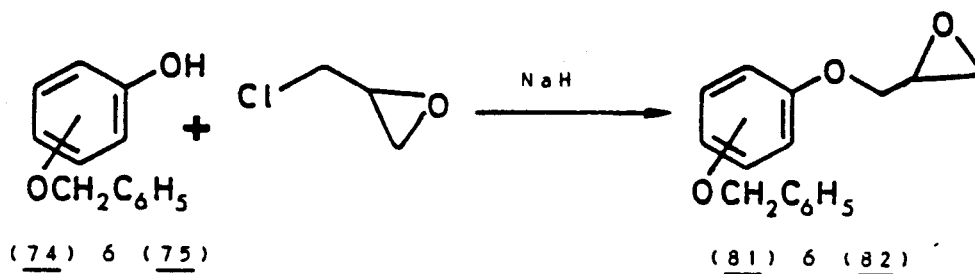
Un dels carbonis més afectats és, novament, el de la posició 3 de l'anell de piperidina sotmés, com en el cas dels productes d'estereoquímica eritro 78 i 79, a una compressió esteria deguda a la influència de la cadena lateral. Aquest efecte s'oposa un apantallament de l'ordre de 4 ppm en aquest senyal.

Pel canvi estereoquímic s'afecta també el carboni 1 del substituent sobre la posició 2 de l'anell de piperidina, produint-se un apantallament de l'ordre de 2,5 ppm en el senyal que li correspon en els productes d'estereoquímica eritro, i el senyal que s'assigna al carboni 2 d'aquest mateix substituent. En aquest cas la variació és de l'ordre de 1,5 ppm en el mateix sentit que les anteriors.

Amb la síntesi dels compostos eritro i treo-41 i eritro i treo-42 s'assoleix el segon objectiu d'aquest treball. Cal ara procedir a l'assaig farmacològic que ens haurà d'informar sobre l'aplicabilitat de la modificació molecular consistent en incorporar en una anell de piperidina l'àtom de nitrogen dels compostos, en estructures d'ariloxipropanolamina, així com de la possible selectivitat que la modificació pot comunicar als productes.

3.6 Síntesi dels productes patró 36 i 80

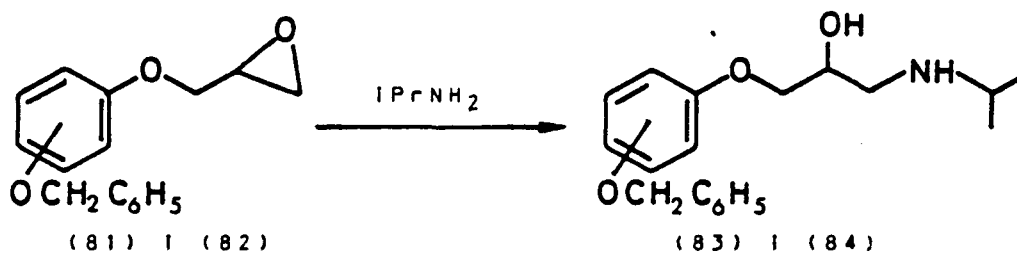
Per la síntesi dels productes 36 i 80, per tractar-se d'ariloxipropanolamines típiques, és seguí el mètode clàssic per l'obtenció d'aquest tipus de compostos. En primer lloc procedirem a alquilar l'epiclorhidrina amb el fenol adient, 74 o 75, els mateixos utilitzats com a productes de partida pels compostos 41 i 42.



La reacció transcorregué amb bons rendiments (92-97%) i s'obtingueren productes suficientment purs com per a utilitzar-los en la reacció següent sense una purificació especial.

Per a identificar els productes s'enregistraren els espectres RMN- ^1H (60 MHz). Les bandes més característiques, a més a més dels singulets típics del grup benzil, són les que constitueixen el sistema de multiplets que originen els tres protons de l'anell d'oxirà entre 2,6 i 3,1 ppm.

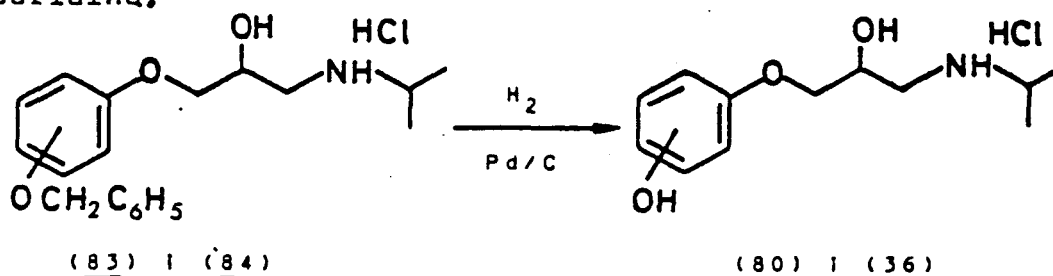
Es procedí a l'obertura dels anells d'oxirà dels compostos obtinguts amb isopropilamina, utilitzant etanol absolut com a dissolvent de la reacció.



Ambdues reaccions rendiren els productes esperats amb rendiments del 60%. Els productes 83 i 84 s'identificaren per les seves dades espectroscòpiques. Així, en l'espectre IR d'ambdós compostos apareix la característica banda ampla, entre 3400 i 3000 cm^{-1} , que s'assignà a la funció O-H associada per pont d'hidrogen intramolecular amb el grup NH, tret en comú que poseeixen tots els aminoalcohols que han estat sintetitzats en aquest treball. Pel que fa als espectres de RMN- ^1H (60 MHz), han desaparegut els multiplets pròpis dels protons de l'anell d'oxirà i enlloc d'aquests

apareix, com a senyal més característic de l'espectre, un doblet a 1,0 ppm ($J=6$ Hz) que s'assignà als dos grups metil del radical isopropil que s'ha incorporat en la molècula.

L'última etapa, de desprotecció dels hidroxils fenòlics per hidrogenòlisi dels seus èters benzílics, tingué lloc de la mateixa manera que pels seus anàlegs amb anell de piperidina.



D'aquesta manera es varen obtenir els productes 80 i 36 amb un rendiment del 85-90%. L'aminoalcohol 36 es purificà per cristal·lització del seu hidrocloreur mentre que això no fou possible fer-ho pel compost 80. Aquest últim es va sotmetre a ebullició en dissolució etanòlica i en presència de carbó actiu.

Els productes s'identificaren per les seves dades espectroscòpiques. Així, quan comparem els seus espectres de RMN- ^1H (60 MHz) amb els dels seus predecessors (83 i 84) s'observa, com a característica més notable, la desaparició dels singulets que s'assignen al grup metilè i a l'anell de fenil del radical benzil (a 4,8 i 7,1 ppm respectivament) en els espectres de 83 i 84.

El rendiment global del procés és de l'ordre del 50%, superior al descrit³⁹ pel compost 80, malgrat tractar-se del mateix mètode sintètic.

Així s'ha aconseguit disposar de mostres dels productes que ens han de servir com a referència en els assaigs farmacològics dels productes 41 i 42, ja que, encara que es disposa de dades respecte a la seva activitat, cal sempre realitzar el mateix assaig, en les mateixes condicions experimentals i segons els mateix mètode perquè els resultats que s'obtinguin tinguin alguna validesa comparativa.

Com.	treo-86	eritro-86	treo-87	eritro-87	treo-78	eritro-78	treo-79	eritro-79	treo-41	eritro-41	treo-42	eritro-42
C ² H	51,48	50,97	51,42	50,90	56,21	58,78	58,40	58,65	59,41	58,54	59,05	58,50
C ³ H ₂	25,48	25,64	25,50*	25,70*	28,95	26,59	28,40	25,44	25,84	21,67*	25,36	21,88
C ⁴ H ₂	19,80	19,48	19,83	19,53	24,30	24,55	24,02	23,28	22,24*	21,33*	22,03*	21,59
C ⁵ H ₂	25,94	24,27	26,00*	25,47*	26,24	27,25	25,67	25,44	22,53*	21,71*	22,20*	21,59
C ⁶ H ₂	43,24	43,68	43,28	43,70	46,39	47,05	46,22	46,41	45,34	44,93	45,11	44,90
CHOH	69,73	66,66	70,01	66,85	72,81	72,57	72,55	71,15	70,25	67,53	70,11	67,72
CH ₂ O	70,24	70,54	71,04	70,48	70,02	69,36	70,70	69,63	69,46	67,62	69,83	68,58
C ¹	159,83*	159,69*	153,03	153,33#	159,93*	159,89*	153,06*	153,00*	160,16	159,10	151,58#	151,09*
C ²	102,05	102,09	115,64#	115,62#	102,03	102,01	115,59#	115,58#	102,27	101,80	115,91+	115,48#
C ³	160,01*	160,01*	115,89#	115,92+	160,02*	160,04*	115,89#	116,02#	157,76	157,92	116,24+	115,66#
C ⁴	107,09#	107,07#	153,29	153,89#	107,14#	107,18#	153,29*	153,30*	106,53	105,89	151,99#	151,35*
C ⁵	129,92	129,97	115,89#	115,92+	129,91	129,93	115,89#	116,02#	130,45	129,79	116,24+	115,66#
C ⁶	107,56#	107,06#	115,64	115,89	107,46#	107,48#	115,59#	115,58#	109,27	108,51	115,91+	115,48#
PhCH ₂ O	70,03	70,01	70,70	70,70	70,02	70,03	70,52	70,85	—	—	—	—
C ¹ , ²	136,91	136,90	137,26	137,23	136,92	136,93	137,26	137,25	—	—	—	—
C ² , ³ , ⁶ , ¹¹	127,50+	127,46+	127,43+	127,45+	127,45+	127,46+	127,44+	127,57+	—	—	—	—
C ³ , ⁵ , ¹¹	128,56+	128,56+	128,52+	128,54+	128,55+	128,56+	128,53+	128,60+	—	—	—	—
C ⁴ , ¹¹	127,94	127,94	127,85	127,89	127,93	127,94	127,88	128,00	—	—	—	—
C=O	171,91	170,88	171,90	169,97	—	—	—	—	—	—	—	—
CH ₃	21,96	22,07	21,91	21,97	—	—	—	—	—	—	—	—
Der.	—	—	—	—	Base	Base	Base	Base	HCl	HCl	HCl	HCl
Dis.	—	—	—	—	CDCl ₃	CDCl ₃	CDCl ₃	CDCl ₃	CDCl ₃	CDCl ₃	CDCl ₃	CDCl ₃

* , # , + i & Senyals d'assignació intercanviable.

Clo (CDCl₃): Me (CD₃OD).

Taula 3.8: Desplaçaments químics (ppm) pels carbonis dels isòmers eritro i treo dels compostos 86, 87, 78, 79, 41 i 42.

Com.	treo-86	eritro-86	treo-87	eritro-87	treo-78	eritro-78	treo-79	eritro-79	treo-41	eritro-41	treo-42	eritro-42
C ² H	4,82 , 4,12	4,65 , 4,03	4,84 , 4,13	4,63 , 3,99	2,70	2,83	2,65	2,84	3,30	3,32	3,32	3,32
C ^{3,4,5} H ₂	1,36-1,90	1,36-1,94	1,50-1,94	1,30-1,86	1,20-1,96	1,15-1,93	1,36-1,82	1,28-1,96	1,36-2,00	1,44-2,08	1,48-2,10	1,36-2,10
C ⁶ Ha	3,31 , 2,68	3,20 , 2,49	3,33 , 2,70	3,18 , 2,48	2,61	2,68	2,62	2,65	2,92	2,96	2,94	2,96
C ⁶ He	3,68 , 4,58	3,62 , 4,60	3,67 , 4,55	3,60 , 4,60	3,10	3,12	3,11	3,11	3,48	3,46	3,46	3,56
CHOH	4,35	4,31	4,64 , 4,16	4,27	3,70	3,95	3,74	3,94	3,96-4,16	4,25	3,99	4,34
CH ₂ O	4,00	3,90	4,00	3,85	3,95-4,05	4,00	3,95-4,02	4,00	7,08	7,10	4,04	3,84-3,96
C ² F	7,08-7,22	7,02-7,27	7,10-7,24	7,02-7,22	6,38-6,68	6,36-6,70			6,43-6,58	6,28-6,72		
C ^{4',5',6'}	6,41-6,67	6,38-6,68										
C ₆ H ₄			6,80-6,90	6,68-6,96			6,80-6,96	6,80-6,96			6,82	6,73
PhCH ₂ O	5,01	5,02	5,01	4,98	5,02	5,02	4,99	5,00				
C ₆ H ₅	7,26-7,46	7,27-7,56	7,30-7,40	7,13-7,50	7,27-7,56	7,02-7,27	7,30-7,40	7,30-7,40				
CH ₃	2,14 , 2,18	2,08 , 2,07	2,15 , 2,18	2,06								
Det.	--	--	--	--	Base	Base	Base	Base	HCl	HCl	HCl	HCl
Dis.	CDCl ₃	CDCl ₃	CDCl ₃	CDCl ₃	CDCl ₃	CDCl ₃	CDCl ₃	CDCl ₃	ClO/Me	ClO/Me	ClO/Me	ClO/Me

ClO (CDCl₃): Me (CD₃OO).

Taula 3.9: Desplaçaments químics (ppm) pels protons dels isòmers eritro i treo dels compostos 86, 87, 78, 79, 41 i 42.