

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

4. VALORACIÓ FARMACOLÒGICA I
DISCUSSIÓ DELS RESULTATS

Amb la síntesi i estudi conformational dels anàlegs monofenòlics de l'adrenalina i la isoprenalina, de tipus 2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol (compostos 32 i 33), i dels compostos derivats de la piperidina 41 i 42, s'han assolit els objectius químics que ens havien proposat en emprendre el present treball. A més d'això, com a objectiu final, ens plantejavem també l'assaig farmacològic, en òrgan aïllat, dels productes que s'han sintetitzat. D'aquesta manera es podrien afegir noves dades a les ja existents sobre el coneixement dels requeriments estereoquímics i conformationals dels receptors α i β -adrenèrgics, així com arribar a establir noves relacions estructura-activitat pels productes que hi interaccionen.

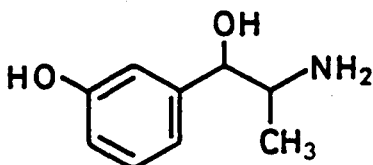
4.1 Assaig farmacològic dels compostos 32 i 33

Els aminoalcohols 32 i 33 havien estat dissenyats per tal de que, en introduir rigidesa en molècules de tipus ariletanolamina i donada la presència d'un únic hidroxil,

es pogués arribar a alguna conclusió respecte a la importància de la disposició d'aquest en relació a la cadena d'etanolamina per l'acció sobre els receptors α i β -adrenèrgics.

Per això cal portar a terme assaigs d'agonisme α , β_1 i β_2 adrenèrgics. En el primer cas, l'òrgan d'assaig que hem escollit és l'arteria aorta de cobai. Per la determinació de l'activitat com a adrenèrgic β_1 s'utilitzà l'aurícula esquerra de cobai i la tràquea del mateix animal per a veure l'acció adrenèrgica β_2 .

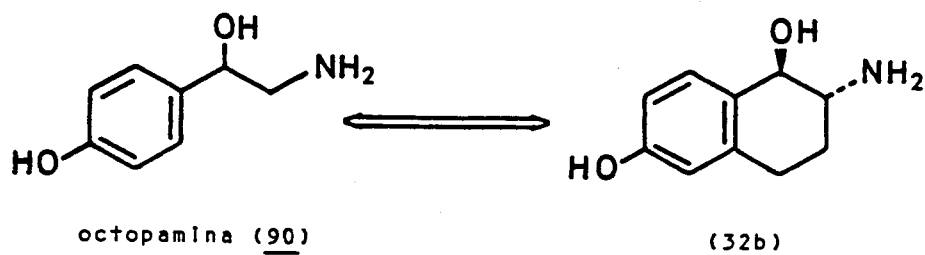
Juntament amb les activitats dels productes sintetitzats en el treball es mesuraren les de molècules patró relacionades estructuralment amb els anteriors. Així, els compostos 32a i c es poden considerar anàlegs cíclics del fàrmac metaraminol (89), compost que poseeix un únic hidroxil fenòlic situat en posició meta respecte a la cadena d'etanolamina.



metaraminol (89)

El metaraminol és un agonista fonamentalment α -adrenèrgic, encara que també actua sobre els receptors β . La seva acció es deu tant a la interacció directa sobre els receptors postsinàptics com a un mecanisme de tipus indirecte, ja sigui facilitant l'alliberament de neurotransmissor a l'espai sinàptic o bé impedit la recaptació del mateix¹²⁸. L'efecte global és semblant al de la noradrenalina però amb molta menys potència.

D'altra banda, l'octopamina (90) és el model de cadena oberta del compost 32b, ja que disposa d'un únic hidroxil fenòlic situat sobre la posició 4 de l'anell, equivalent a la disposició del grup en el nostre producte.



Es tracta d'una amina biògena que es forma per hidroxilació, mitjançant l'enzim dopamina β -hidroxilasa, de la tiramina¹²⁹ i que, malgrat tenir una potència d'acció inferior a la de la noradrenalina, actua com a neurotransmissor en certs animals invertebrats¹³⁰.

Ambdós productes, metaraminol i octopamina, s'han assajat, com a referència en les mateixes condicions que els aminotetrahidronaftols 32 i 33.

Previament als diferents experiments, amb una antelació de 18 a 22 hores, s'administrà reserpina als animals per tal d'eliminar la possible acció indirecta, no tan sols dels productes problema sino també dels patrons. D'aquesta manera només es contempla l'acció directa sobre els receptors.

Els resultats obtinguts es resumeixen en la Taula 4.1.

Tal com es pot observar, la introducció de rigidesa sobre la molècula d'octopamina (compost 32b) ha conduït a l'anulació total de l'activitat tant α com β adrenèrgica. Per tant la modificació no és adequada en aquest cas. Això es pot originar o bé perquè la incorporació de nous àtoms a la molècula dificulti la seva interacció amb el receptor, o bé perquè la rigidesa que es produeix impedeix que la disposició dels diferents punts d'unió entre la molècula i el receptor sigui l'adient per una interacció òptima, és a dir, és possible que la conformació activa de l'octopamina no sigui aquella que manté els grups aril i amino en "anti" i a l'hora l'anell aromàtic coplanar amb la cadena

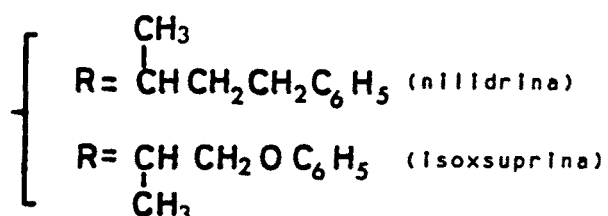
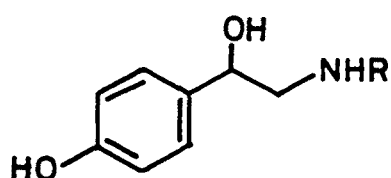
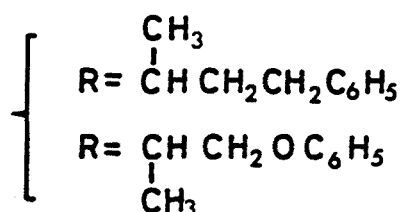
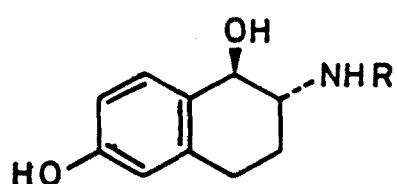
Taula 4.1: Activitat adrenèrgica dels compostos 32 i 33

Compost	aorta		aurícula		tràquea	
	AI [•]	CE ₅₀ ^{••}	AI	CE ₅₀	AI	CE ₅₀
Metaraminol	1,50	3,4.10 ⁻⁶	0,80	4,0.10 ⁻⁶	0,31	4,2.10 ⁻⁵
Octopamina	0,62	6,1.10 ⁻⁵	0,93	6,5.10 ⁻⁶	0,50	6,2.10 ⁻⁶
<u>32a</u>	inactiu		inactiu		0,47	8,0.10 ⁻⁶
<u>33a</u>	---		inactiu		0,98	5,7.10 ⁻⁶
<u>32b</u>	inactiu		inactiu		inactiu	
<u>32c</u>	0,44	6,6.10 ⁻⁶	inactiu		inactiu	
<u>33c</u>	0,53	4,9.10 ⁻⁵	inactiu		0,48	2,4.10

• Activitat intrínseca: relació entre l'activitat màxima del producte assajat i la corresponent a l'agonista de referència (noradrenalina o bé isoprenalina).

•• Concentració que produeix un 50% de la resposta màxima pròpia del producte.

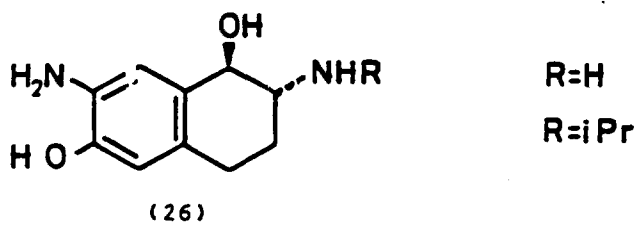
d'etanolamina. Malgrat aquest resultat, el grup de K. Itoh⁹⁷, en assajar com a agonistes β -adrenèrgics una sèrie de compostos també monofenòlics, en la mateixa posició, però amb substituents voluminosos sobre l'àtom de nitrogen, registraren un augment d'activitat en comparació amb els anàlegs de cadena lineal.



Aquests compostos no s'assajaren com a α -adrenèrgics. La més gran activitat agonista es podria explicar suposant que existeixen zones perifèriques al receptor capaces d'interaccionar amb el radical voluminós sobre el nitrogen. D'aquesta manera es reforçaria la unió entre la molècula i el receptor encara que el sistema de tetrahidronaftol no interaccionés de manera òptima.

Més interessants són les conseqüències de la modificació aplicada en els anàlegs del metaraminol. Considerem, en primer lloc, els compostos 32 i 33c. Pel producte 32c s'ha produït una pèrdua total de l'activitat β , tant β_1 com β_2 , i s'ha conservat l'activitat α -adrenèrgica, encara que s'observa una reducció notable de l'activitat intrínseca respecte a la del metaraminol. També es redueix l'activitat intrínseca com a α -adrenèrgic en el compost 33c, anàleg isopropilat de l'anterior, però en aquest cas apareix una activitat β -adrenèrgica de tipus β_2 . L'activitat intrínseca que correspon a aquesta acció de la molècula ha millorat lleugerament respecte al patró. Això pot ser conseqüència de la presència del substituent N-isopropil al que, ja tradicionalment, se li atribueix la capacitat de comunicar activitat β -adrenèrgica (veure capítol 1) a les estructures d'ariletanolamina. La mateixa raó justificaria la reducció de la potència (augment de la CE_{50}) entre els compostos 32c i 33c quan a α -adrenèrgics.

No s'han trobat a la bibliografia resultats d'activitat α -adrenèrgica per compostos que puguin ésser comparables (tetrahidronaftols substituïts sobre la posició 7). Únicament, tal com ja s'ha indicat a la introducció del treball, el mateix grup d'investigació anterior²⁸, menciona la inactivitat de compostos del tipus de 26 com a β -adrenèrgics, fins i tot quan el substituent sobre l'àtom de nitrogen és un grup isopropil.



Podriem afirmar, doncs, que malgrat que la modificació molecular que considerem produeix, en general, una reducció de l'activitat tant α com β -adrenèrgica, en els compostos 32c i 33c ocasiona també un augment de selectivitat que és més interessant en el compost 32c (agonista α -adrenèrgic exclusivament).

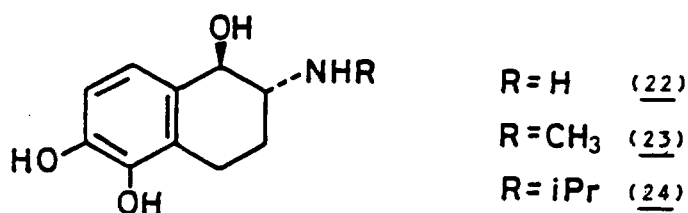
Considerem ara els compostos 32a i 33a. En aquest cas també es produeix un augment de la selectivitat respecte al patró metaraminol. Ara per això, la situació és la contrària. Així, els compostos manifesten exclusivament activitat β_2 . En el cas del compost 33a, aquesta acció és important, la seva activitat intrínseca és lleugerament inferior a la de la isoprenalina (AI=1) i per tant molt superior a la del metaraminol (AI=0,3). També es produeix un augment de potència respecte al patró de cadena oberta, és a dir, el producte 33a sembla ésser unes 10 vegades més potent que el metaraminol (la seva CE_{50} és 10 vegades inferior).

També resulta molt significatiu el fet que el producte 32a hagi perdut totalment l'activitat α -adrenèrgica, tot i tractar-se d'una amina primària, és a dir, sense el substituent voluminós sobre el nitrogen.

Si comparem entre si l'activitat dels compostos N-isopropilats (33a i 33c), es pot observar que, malgrat que el grup isopropil, com a inductor d'activitat β -adrenèrgica, és present en ambdós compostos, el producte 33a és molt més actiu, tant pel que fa a la seva activitat intrínseca com per la seva potència. Aquesta diferència d'activitat només pot ésser deguda a la posició del substituent hidroxil sobre l'anell aromàtic. Efectivament, aquest grup sembla ser molt més efectiu en posició 5 que sobre la posició 7 de

l'estructura. La mateixa conclusió es pot treure de la comparació de les activitats de 32a i 32c. El primer d'ells, amb el substituent hidroxil sobre la posició 5, és exclusivament un adrenèrgic β_2 mentre que el segon, amb l'hidroxil en 7, és també selectiu, però aquest cop α adrenèrgic.

Aquest resultat està d'acord amb els precedents existents a la bibliografia. Ja en un dels primers treball del grup japonès de K. Itoh²⁵ es descriu l'assaig biològic dels compostos 22, 23 i 24.



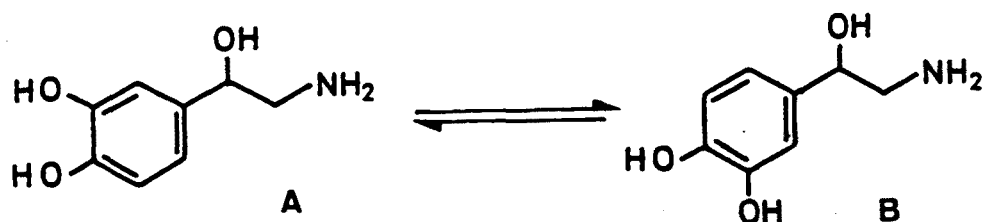
Els compostos s'assajàren com a α -adrenèrgics en aorta de conill. L'activitat que presentàren tot tres compostos resultà ésser insignificant, fins i tot pel producte 22. Pel que fa a l'activitat β , s'utilitzà l'aurícula dreta de cobai per l'assaig d'agonisme β_1 i la tràquea del mateix animal pel β_2 . Pels tres compostos, que s'assajàren com a barreja cis/trans, es determinà una activitat intrínseca de 1 en tots el casos i uns valors de pD_2 ($pD_2 = -\log CE_{50}$) de l'ordre de 7-8 amb una certa selectivitat β_2 .

Comparant aquests resultats amb els obtinguts pel nostre 33a es pot concloure que la pèrdua de l'hidroxil sobre la posició 6 condueix a un augment de la selectivitat: el compost 24 és força actiu com a agonista β_1 i β_2 i, en canvi, el 33a només presenta una activitat apreciable com a β_2 . Aquest fet pot ser interessant ja que, si aquesta selectivitat és general, tal com ho sembla confirmar el que el compost 32a només sigui actiu com a adrenèrgic β_2 i no β_1 , podem haver aconseguit un nou cap de sèrie per la

síntesi de nous broncodilatadors exempts d'activitat sobre el cor.

En resum, la modificació molecular que hem considerat, consistent en la formació d'un anell de sis membres entre la posició α del grup amino i la orto de l'anell aromàtic en ariletanolamines monofenòliques, condueix a un augment de selectivitat respecte a les molècules de cadena oberta. El caràcter d'aquesta selectivitat depen de la posició del substituent sobre el nou esquelet. Si el grup hidroxil està situat en posició 5, els compostos són adrenèrgics β_2 i, si es situa sobre la posició 7, el productes semblen tenir més activitat com a α -adrenèrgics. Cal dir que, en aquest últim cas, quan el substituent sobre l'àtom de nitrogen és voluminos, la selectivitat pot disminuir en favor d'un augment d'activitat β_2 .

Aquesta dependència de la selectivitat d'acció de la posició del grup sobre l'anell aromàtic sembla indicar que la conformació activa del neurotransmissor noradrenalina (1) sobre el receptor α seria més del tipus A que del B següents.



Tant és així que, fins i tot, quan el producte, amb una disposició adient pel grup hidroxil, té un grup isopropil sobre el nitrogen, no es perd l'activitat α adrenèrgica, encara que es redueix la potència.

De la mateixa manera, es pot afirmar que la conformació B que s'oposa un gir de 180° per l'anell aromàtic, respecte a l'anterior, és important per l'activitat β -adrenèrgica, cosa que ja semblava deduir-se de les dades existents en la bibliografia. A més a més, la fixació d'aquesta conformació i pèrdua de l'hidroxil en para respecte a la cadena indueix en els compostos selectivitat d'acció com a adrenèrgics β_2 .

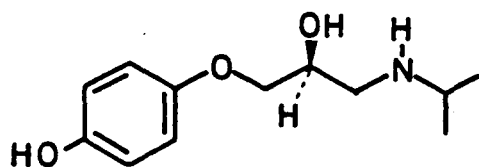
4.2 Assaig farmacològic dels compostos 41 i 42

Molt s'ha discutit sobre el fet que dos tipus d'estructures diferents interaccionessin amb els mateixos receptors. Són ben recents els treballs encaminats a determinar si ariletanolamines i ariloxipropanolamines estableixen les mateixes interaccions amb els receptors β -adrenèrgics. En aquest contexte està situat el darrer objectiu del present treball.

Les estructures 41 i 42 es dissenyaren de manera que ens ajudessin a determinar si algunes de les relacions estructura-activitat vàlides per ariletanolamines ho continuaven essent en estructures de tipus ariloxipropanolamina. Si això resultava cert, seria probable que ambdues estructures, malgrat la seva diferència, aconseguissin interaccionar d'igual manera amb els receptors β_1 i β_2 . Per això s'escollí la modificació que condueix al rimiterol a partir d'ariletanolamines. Aquesta modificació, a més a més de no afectar a l'activitat, condueix a una selectivitat de tipus β_2 .

S'assajà l'activitat agonista β_1 i β_2 dels compostos 41 i 42 de la mateixa manera que s'havia fet pels 32 i 33, és a dir, s'utilitzà com a òrgan d'assaig, en un cas, l'aurícula esquerra de cobai i, per l'altre, la tràquea del mateix animal. No es realitzaren assaigs d'activitat α ja que es coneix que les estructures de tipus ariloxipropanolamines actuen fonamentalment sobre els receptors β .

Anàlogament al cas anterior, s'escolliren com a productes patró les corresponents ariloxipropanolamines monofenòliques de cadena oberta, l'activitat agonista de les quals ja estava descrita^{39,44}. L'anàleg dels compostos 42 és el fàrmac denominat prenalterol (36), al que es considera agent simpaticomimètic de propietats cardiselectives (agonista β_1).



(-) prenalterol (36)

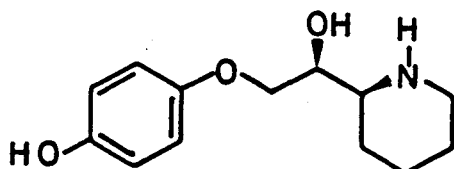
Els resultats obtinguts en els diferents assaigs es mostren a la Taula 4.2.

Taula 4.2: Activitat β adrenèrgica pels compostos 41 i 42

Compost	Aurícula		Tràquea	
	AI	CE ₅₀	AI	CE ₅₀
(±)prenalterol	0,40	5,2.10 ⁻⁷	0,17	indet.
<u>80</u>	0,56	2,3.10 ⁻⁸	0,31	4,5.10 ⁻⁸
eritro- <u>42</u>	0,22	5,5.10 ⁻⁷	0,20	indet.
treo- <u>42</u>	inactiu		inactiu	
eritro- <u>41</u>	inactiu		inactiu	
treo- <u>41</u>	inactiu		inactiu	

Tal com es pot observar, ja els propis patrons resultaren ser molt poc actius en les condicions d'assaig. Els resultats bibliogràfics de que disposem, obtinguts en assaigs en animal viu (cobais o gosos), són lleugerament superiors, sobre tot pel cas del prenalterol, tant como a agonista β_1 com β_2 , malgrat que l'assaig també es realitzà amb el compost com a racèmic.

L'únic compost que resultà tenir una activitat apreciable, però també molt baixa fou l'isòmer eritro del producte 42, substituït sobre la posició para.

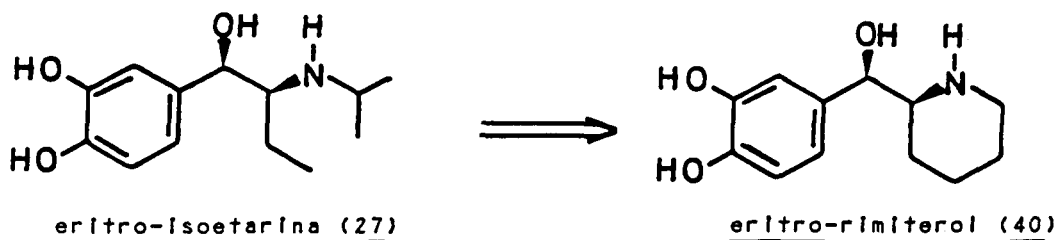


eritro-(42)

Tot i amb això, aquest producte és encara menys actiu que el patró prenalterol. En ambdós casos no s'ha pogut determinar la CE_{50} en tràquea degut a que, amb una activitat tant baixa, una petita variació en la mesura sobre el registre gràfic obtingut de l'assaig representa un canvi important d'activitat, és a dir, l'error comés és elevat. Els valors obtinguts en repeticions del mateix assaig presenten una gran dispersió.

Dels resultats sembla deduir-se que la modificació molecular que és vàlida per ariletanolamines i els hi comunica selectivitat β_2 (com pel rimiterol) no és aplicable a ariloxipropanolamines.

Quan, a partir de la isoetarina (27), per formació de l'anell de piperidina, s'arriba al rimiterol (40) es conserven les relacions estructura-activitat característiques de la isoetarina. Així, l'isòmer eritro és més potent que el treo i es produeix un augment de la selectivitat β_2 degut a l'escassa potència sobre els receptors β_1 .



eritro-isoetarina (27)

eritro-rimiterol (40)

En el nostre cas, la única dada d'activitat correspon efectivament a un producte d'estereoquímica eritro. Malgrat tot, resulta molt aventurat fer suposicions d'analogia entre els dos casos, ariletanolamines i ariloxipropanolamines, amb productes de tant escassa activitat.

Amb la síntesi de productes en els que el grup hidroxil fenòlic ocupa diferents posicions sobre l'anell es pretenia veure si, la posició d'aquest grup sobre l'anell aromàtic era tant important com ho és pels anàlegs d'ariletanolamines de tipus tetrahidronaftol. Si comparem els resultats pels compostos eritro-42 i eritro-41 podem dir que pel canvi de disposició del mencionat grup s'ha produït pèrdua d'activitat però, a més a més de ser molt poc significativa per la baixa activitat que ja posseïa el compost eritro-42, és de caràcter contrari a la que s'observa en els compostos 32 i 33. Per tant, si tenim en compte els resultats obtinguts pels compostos amb estructura de tetrahidroaminonaftol, i la importància de la posició meta, respecte a la cadena d'etanolamina, de l'hidroxil fenòlic que s'en despren, podem afirmar que l'anell aromàtic en ariletanolamines i ariloxipropanolamines agonistes no juga el mateix paper a l'hora d'interaccionar amb el receptor.

Com a resum de totes les dades farmacològiques aconseguïdes, podem concloure que, pel que fa als productes de tipus tetrahidroaminonaftol, la presència d'un hidroxil fenòlic sobre la posició 5 confereix activitat sobre el receptor β -adrenèrgic mentre que, si aquest grup es situa en 7 la molècula adquireix activitat sobre el receptor α . Això es correspondria amb dues de les possibles conformacions que podria adoptar la noradrenalina en interactuar sobre els mencionats receptors. L'absència de l'hidroxil fenòlic sobre la posició 6 no és determinant de l'activitat però sí que condueix a un augment de la selectivitat d'acció de les molècules.

Quan als productes amb estructura d'ariloxipropanolamina amb caràcter agonista (41 i 42), sembla ser que el seu anell aromàtic no interacciona amb la mateixa zona del receptor que l'anell de les ariletanolamines, tal com es dedueix de la comparació de les activitats dels productes 36 (prenalterol) i 80, i eritro-41 i 42. De totat manera, la modificació que s'oposa la formació d'un anell de piperidina entre el substituent sobre el nitrogen i la seva posició α , que és vàlida per la introducció de selectivitat en ariletanolamines, no ho és en ariloxipropanolamines amb caràcter agonista.

5. DESCRIPCIÓ EXPERIMENTAL

DADES GENERALS

Els punts de fusió s'han determinat en tubs capilars oberts i no s'han corregit.

Els espectres d'infraroig s'han registrat en espectrofotòmetres Perkin-Elmer models 577 o 1430, segons el cas. Els espectres de ressonància magnètica nuclear s'han registrat en espectrometres Perkin-Elmer model R-24B (60 MHz) o bé Varian XL-200 (200 MHz). Els desplaçaments químics s'indiquen en valors de δ en parts per milió (ppm) i com a referència interna s'ha utilitzat tetrametilsilà (TMS) o bé 3-(trimetilsilil)propionat sòdic-d₄. Les abreviatures utilitzades en l'assignació de les bandes són les següents: s, singlet; d, doblet; t, triplet; q, quadruplet; dd, doble doblet; m, multiplet; sa, senyal ample. Els espectres de carboni-13 s'han registrat en un espectrometre Varian XL-200 (50,6 MHz). Els desplaçaments químics s'indiquen en valors de δ (ppm) utilitzant tetrametilsilà com a referència interna. La multiplicitat dels senyals es determinarà mitjançant el programa DEPT⁷⁸. Els experiments bidimensionals d'homocorrelació nuclear ¹H-¹H s'han realitzat mitjançant el programa HOMICOR⁷⁶ i els d'heterocorrelació nuclear ¹H-¹³C, mitjançant el programa HETCOR⁷⁷. Les simulacions dels espectres s'han realitzat utilitzant el programa LAOCOON-3. Els espectres de masses s'han realitzat en un espectròmetre Hewlett-Packard 5930A.

Per la cromatografia en capa fina s'han utilitzat cromatoplaques de gel de sílice Merck HF254 (ref. 5554) localitzant les taques per llum ultraviolada. Per la cromatografia en columna s'ha utilitzat com a adsorbent gel de sílice Merck 60 (0,063-0,200) (ref. 7734).

Totes les microdestil·lacions s'han realitzat en un forn de boles rotatives Büchi model GKR-50.

Les dissolucions orgàniques s'han assecat sobre sulfat sòdic anhidre i totes les concentracions s'han realitzat a pressió reduïda.

La purificació dels reactius i dels dissolvents utilitzats s'ha portat a terme segons els mètodes descrits a la bibliografia.

Les anàlisis elementals s'han efectuat en el Departament de Química Orgànica Biològica (C.S.I.C., Barcelona).

5.1 2-Aminotetrahidro-1-naftols

5.1.1 Síntesi dels compostos 32b i 33b

5,6,7,8-Tetrahidro-2-naftil metil cetona (53)⁵⁵

En un matràs de tres boques provist d'agitació mecànica es disposen 99 g (0,75 mols) de tetralina, 60 g (0,76 mols) de clorur d'acetil i 450 ml de benzè anhidre. A la dissolució resultant s'afegeixen 100 g (0,75 mols) de clorur d'alumini anhidre a petites porcions. Durant l'addició es refreda exteriorment la dissolució amb un bany de gel a fi de mantenir-la a una temperatura inferior a 10°C. L'agitació es continua fins que pràcticament no s'observa desprendiment de vapors d'àcid clorhídric (unes 12 hores).

La barreja de reacció s'aboca sobre àcid clorhídric amb gel. Es decanta la fase orgànica i s'extreu l'aquosa amb benzè. Els extractes orgànics reunits es renten amb aigua i s'assequen amb sulfat sòdic anhidre. Un cop eliminat el dissolvent, la cetona obtinguda es destil·la a pressió reduïda. Es recull la fracció que destil·la a 83-100°C (0,3 mmHg) (lit⁵⁵: 3,5-4 mmHg, 132,5-134,5°C) i que pesa 118 g (Rendiment: 90%).

IR (NaCl): 1680 cm⁻¹ (C=Ost).

RMN (CCl₄-60 MHz): 1,7 (sc, 4H, C⁶H₂ i C⁷H₂); 2,3 (s, 3H, CH₃-CO-); 2,6 (sc, 4H, C⁵H₂ i C⁸H₂); 6,8 (d, J=8Hz, 1H, ArH⁴); 7,3 (sc, 2H, ArH¹ i ArH³).

5,6,7,8-Tetrahidro-2-naftil metil cetoxima (54)⁵⁶

En un erlenmeyer provist d'agitació es prepara una dissolució de 50 g (0,72 mols) d'hidroclorur d'hidroxilamina i 100 g (0,73 mols) d'acetat sòdic trihidratat en 625 ml d'aigua. A aquesta dissolució s'afegeix la dissolució preparada a partir de 50 g (0,28 mols) de la cetona 53 en 250 ml d'etanol. La barreja resultant es manté en agitació durant 12 hores. Durant aquest període l'oxima que es forma va precipitant. Al final de la reacció es separa del medi per filtració. Així s'obtenen 52,18 g de

l'oxima desitjada (p.f.: 100-101°C; rendiment: 98%) (lit⁵⁶: 105-106°C).

IR (KBr): 3000-3400 cm⁻¹ (OHst); 1500 cm⁻¹ (C=Nst).

RMN (CDCl₃-60MHz): 1,7 (sc, 4H, C⁶H₂ i C⁷H₂); 2,1 (s, 3H, CH₃-C=NOH); 2,6 (sc, 4H, C⁵H₂ i C⁸H₂); 6,8 (d, J=8Hz, 1H, ArH⁴); 7,1 (sc, 2H, ArH¹ i ArH³); 8,8-9,3 (ba, 1H, N-OH).

N-(5,6,7,8-Tetrahidro-2-naftil)acetamida (55)⁵⁶

En un matràs de tres boques es disposa una dissolució de 50 g (0,26 mols) de l'oxima 54 en 40 ml d'anhidrid acètic i 80 ml d'àcid acètic que es satura amb àcid clorhídric sec. En arribar al punt de saturació es forma un precipitat que es filtra. Posteriorment aquest precipitat es tritura amb aigua i es recull el sòlid resultant d'aquesta operació que, un cop sec, pesa 45,26 g (p.f.: 104-105°C; rendiment: 90%) (lit⁵⁶: 105-106°C).

IR (KBr): 3000-3300 cm⁻¹ (NHst); 1660 cm⁻¹ (Am I); 1600 cm⁻¹ (Am II).

RMN (CDCl₃-60MHz): 1,6 (sc, 4H, C⁶H₂ i C⁷H₂); 2,0 (s, 3H, CH₃-CO); 2,5 (sc, 4H, C⁵H₂ i C⁸H₂); 6,6-7,1 (sc, 3H, ArH); 8,3 (ba, 1H, -CO-NH-).

N-(5,6,7,8-tetrahidro-5-oxo-2-naftil)acetamida (56)⁵⁴

A una dissolució de 26,64 g (0,14 mols) de l'amida 55 en 70 ml d'àcid acètic i 20 ml d'anhidrid acètic, s'addiciona la dissolució de 20 g (0,20 mols) de triòxid de crom en 15 ml d'aigua i 60 ml d'àcid acètic. Durant l'addició es manté la temperatura per sota de 10°C refredant amb un bany d'aigua/gel. Després de continuar l'agitació durant 12 hores a temperatura ambient, la barreja de reacció s'aboca sobre aigua/gel. El sòlid groc que precipita es filtra i es renta amb aigua. Un cop sec es cristal·litza de benzè obtenint-se 15,29 g de l'acetamidotetralona esperada (p.f.: 122-123°C; rendiment: 54%) (lit⁵⁴: 124-125°C).

IR (CHCl₃): 3420 cm⁻¹ (NHst); 3310 cm⁻¹ (NHst); 1660 cm⁻¹ (C=Ost).

RMN (CDCl₃-60 MHz): 2,0 (sc, 2H, C³H₂); 2,1 (s, 3H, CH₃CO); 2,5 (t, J=6Hz, 2H, C²H₂); 2,8 (t, J=6Hz, 2H, C⁴H₂); 7,1 (sc, 1H, ArH⁷); 7,4 (s,

1H, ArH⁵); 7,7 (d, J=8Hz, 1H, ArH⁸); 8,6 (ba, 1H, CONH).

6-Amino-3,4-dihidro-2H-1-naftalenona (52)⁵⁴

La dissolució de 22,31 g (0,11 mols) de l'amida 56 en 150 ml d'àcid clorhídric 6N es sotmet a reflux durant dues hores. Finalitzat aquest període es refreda la dissolució i s'alcalinitza, precipitant el producte que es recull per filtració. Un cop sec el sòlid brut de reacció es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice eluïda amb cloroform. S'obtenen 15 g de l'aminotetralona 52 purificada (p.f.: 125-127°C; rendiment: 85%) (lit⁵⁴: 129-130°C).

IR (KBr): 3400, 3330, 3220 cm⁻¹ (NHst); 1650 cm⁻¹ (C=Ost).

RMN-¹H (CCL₃D - 60 MHz) : 2,0 (m, 2H, C³H₂); 2,4 (t, J=6Hz, 2H, C²H₂); 2,7 (t, J=6Hz, 2H, C⁴H₂); 4,0 (ba, 2H, NH₂); 6,2 (s, 1H, ArH⁵); 6,1-6,4 (dd, J=8Hz i J=2Hz, 1H, ArH⁷); 7,6 (d, J=8Hz, 1H, ArH⁸).

6-Hidroxi-3,4-dihidro-2H-1-naftalenona (43b)⁵⁴

En un matràs provist d'agitació es disposen 5 g (0,03 mols) de 6-amino-1-tetralona dissolts en 50 ml d'àcid clorhídric 6N. Aquesta dissolució es refreda a 0°C amb un bany d'aigua/gel i s'hi addicionen gota a gota 2,5 g (0,036 mols) de nitrit sòdic dissolts en 25 ml d'aigua. La barreja resultant s'aboca sobre 150 ml d'àcid sulfúric al 20% bullint. Un cop freda la barreja de reacció s'extreu amb èter. Els extractes orgànics es sequen sobre sulfat sòdic anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 2,31 g de la 6-hidroxitetralona 43b que es cristal.litzen d'aigua (p.f.: 146-148°C; rendiment: 46%) (lit⁵⁴: 154-154,5°C).

IR (KBr): 3310 cm⁻¹ (OHst); 1660 cm⁻¹ (C=Ost).

RMN-¹H (CDCL₃ - 60 MHz): 2,0 (m, 2H, C³H₂); 2,4 (t, J=6Hz, 2H, C²H₂); 2,7 (t, J=6Hz, 2H, C⁴H₂); 6,4 (s, 1H, ArH⁵); 6,4-6,7 (dd, J=8Hz i J=2Hz, 1H, ArH⁷); 7,6 (d, J=8Hz, 1H, ArH⁸).

6-Benziloxi-3,4-dihidro-2H-1-naftalenona (44b)

En un matràs provist d'agitació es disposen 4,67 g (0,03 mols) de 6-hidroxi-1-tetralona, 3,64 g (0,03 mols) de clorur de benzil i 3,90 g (0,03 mols) de carbonat potàssic anhidre en 35 ml de dimetilformamida anhidra seguint el mètode descrit en la referència 49. La barreja de reacció es manté a 80-100°C durant 4 hores. Acabat aquest període s'aboca el contingut del matràs sobre aigua/gel i es filtra el sòlid format. La 6-benziloxi-1-tetralona obtinguda es cristal·litza d'hexà. S'en obtenen 5,82 g (p.f.: 95-96°C; rendiment: 73%).

IR (KBr): 1660 cm^{-1} (C=Ost); 1600 cm^{-1} (C-Car).

RMN- ^1H (CDCl_3 - 60 MHz): 2,0 (m, 2H, C^3H_2); 2,4 (t, J=6Hz, 2H, C^2H_2); 2,7 (t, J=6Hz, 2H, C^4H_2); 4,8 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6,5 (s, 1H, ArH^5); 6,6 (dd, J=9Hz i J=2Hz, 1H, ArH^7); 7,1 (s, 5H, C_6H_5); 7,6 (d, J=9Hz, 1H, ArH^8).

Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2$: C, 80,92; H, 6,39. Resultat trobat: C, 80,79; H, 6,44.

6-Benziloxi-3,4-dihidro-2H-1-naftalenoxima (61b)

En un matràs provist d'agitació es disposen 2,0 g (7,9 mmols) de 6-benziloxi-1-tetralona i 1,12 g (16 mmols) d'hidroclorur d'hidroxilamina dissolts en 4 ml de piridina anhidra seguint el mètode descrit en la referència 71. La dissolució es sotmet a reflux durant 12 h. La barreja de reacció s'aboca sobre aigua i s'extreu amb acetat d'etil. Els extractes orgànics es renten amb una dissolució diluïda d'àcid clorhídric i s'assequen amb sulfat sòdic anhidre. Un cop evaporat el dissolvent a pressió reduïda s'obté un residu de 2,04 g de l'oxima desitjada (rendiment: 97%) que posteriorment va ésser cristal·litzada d'acetat d'etil (p.f.: 152-153°C).

IR (KBr): 3000-3500 cm^{-1} (OHst); 1600 cm^{-1} (C=Nst).

RMN- ^1H ($\text{DMSO}-d_6$ - 60 MHz): 1,7 (m, 2H, C^3H_2); 2,5 (m, 4H, C^2H_2 i C^4H_2); 4,9 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$); 6,4 (s, 1H, ArH^5); 6,4-6,7 (dd, 1H, ArH^7); 7,2 (s, 5H, C_6H_5); 7,6 (d, 1H, ArH^8); 10,5 (s, 1H, N-OH).

Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: C, 76,38; H, 6,41; N,

5,24. Resultat trobat: C, 76,20; H, 6,47; N, 5,16.

O-p-Toluensulfonat de la 6-benziloxi-3,4-dihidro-2H-1-naftalenoxima (45b)

En un matràs provist d'agitació magnètica es disposen 10,76 g (0,04 mols) de l'oxima 61b dissolts en 59 ml de piridina anhidra. Sobre aquesta dissolució s'addicionen gota a gota una dissolució de 23,05 g (0,12 mols) de clorur de p-toluensulfonil en 64,5 ml de piridina, refredant exteriorment la barreja de reacció amb un bany d'aigua/gel. Acabada l'addició es manté l'agitació a temperatura ambient durant unes 12 h. Tot seguit la barreja de reacció s'aboca sobre aigua i s'extreu amb diclorometà. Els extractes orgànics es renten successivament amb dissolució 2N d'àcid clorhídric i amb dissolució 0,5 M de bicarbonat sòdic i s'assequen sobre sulfat sòdic anhidre. Un cop evaporat el dissolvent s'obtenen 16,55 g (rendiment: 98%) d'un sòlid que correspon al tosilat de l'oxima desitjat. El producte es va purificar per cristal·lització d'acetona anhidra (p.f.: 126-128°C).

IR (KBr): 1590 cm^{-1} (C=Nst).

RMN-¹H (DMSO_{d6} - 60 MHz): 1,5-1,9 (m, 2H, C³H₂); 2,3 (s, 3H, CH₃-Ar); 2,6 (sc, 4H, C⁴H₂ i C²H₂); 4,9 (s, 2H, CH₂C₆H₅); 6,5-6,8 (sc, 2H, ArH⁵ i ArH⁷); 7,1 (s, 5H, C₆H₅); 7,1-7,8 (d+dd, 5H, C₆H₄ i ArH⁸).

Anàlisi elemental calculada per C₂₄H₂₃NO₄S: C, 68,39; H, 5,50; N, 3,32; S, 7,60. Resultat trobat: C, 68,32; H, 5,51; N, 3,28; S, 7,88.

Hidroclorur de la 2-amino-6-benziloxi-3,4-dihidro-2H-1-naftalenona (46b)

A una dissolució de 1 g (2,3 mmols) del tosilat 45b en 20 ml de benzè anhidre s'afegeix, sota atmosfera de nitrogen, una dissolució d'etòxid potàssic preparada a partir de 164 mg (4,2 mmols) de potassi en 4 ml d'etanol absolut. La dissolució, que tot seguit comença a enterbolir-se, es manté en agitació durant 24 hores a temperatura ambient. En acabar aquest període es filtra la suspensió resultant i s'aboca la dissolució filtrada sobre 10 ml d'àcid clorhídric 5N. Després

de 15 minuts d'agitació a temperatura ambient es filtra el precipitat i, un cop sec, es cristal·litza d'etanol absolut/èter obtenint-se 460 mg de l'hidroclorur de la 2-amino-6-benziloxi-1-tetralona (p.f.: 208-210°C, rendiment: 64%).

IR (KBr): 3200-2400 cm^{-1} (NH^+st); 1670 cm^{-1} ($\text{C}=\text{Ost}$).

RMN- ^1H (DMSO_d_6 - 60 MHz): 1,6-3,4 (m, 4H, $\overset{3}{\text{C}}\text{H}_2\overset{4}{\text{C}}\text{H}_2$); 3,9-4,3 (m, 1H, C^2H); 5,1 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$); 6,7-7,1 (m, 2H, ArH^5 i ArH^7); 7,2 (s, 5H, C_6H_5); 7,7 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H, ArH^8); 8,6 (ba, 3H, NH_3^+).

Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$: C, 67,21; H, 5,97; N, 4,61; Cl, 11,67. Resultat trobat: C, 66,93; H, 5,90; N, 4,51; Cl, 11,99.

6-Benziloxi-2-oximino-3,4-dihidro-2H-1-naftalenona (48b)

En un matràs de tres boques provist d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es prepara una dissolució de terc-butòxid potàssic en terc-butanol a partir de 947 mg (24,3 mmols) de potassi i 18 ml de l'alcohol. Un cop freda aquesta dissolució es dilueix amb 114 ml d'èter anhidre i tot seguit s'hi afegeixen 6 g (23,8 mmols) de la 6-benziloxitetralona 44b i 3 ml (2,64 g, $d=0,88$, 22,5 mmols) de nitrit d'isoamil, gota a gota. La barreja de reacció es manté 3 h a reflux. Acabat aquest període s'afegeixen uns 20 ml d'aigua i es separen les dues fases formades. La fase aquosa es renta amb èter i, un cop acidificada, s'extreu amb clorur de metilè. Es sequen les dues fases orgàniques amb sulfat sòdic anhidre i, en evaporar a sequedat la fase clorometilènica, s'obtenen 3,90 g de l'isòmer E de l'oxima 48b desitjada (rendiment: 58%).

IR (KBr): 3000-3500 cm^{-1} (OHst); 1680 cm^{-1} ($\text{C}=\text{Ost}$); 1590 cm^{-1} ($\text{C}=\text{Nst}$).

RMN- ^1H (DMSO_d_6 - 60 MHz): 2,9 (s, 4H, C^3H_2 i C^4H_2); 4,9 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6,6 (s, 1H, ArH^5); 6,7 (dd, $J=8\text{Hz}$ i $J=2\text{Hz}$, 1H, ArH^7); 7,1 (s, 5H, C_6H_5); 7,7 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H, ArH^8); 8,1-8,7 (ba, 1H, N-OH).

EM: m/e (intensitat relativa): 281(0,2), 279(0,2), 92(11), 91(100), 89(15), 77(17), 74(11), 65(71), 63(45), 62(21), 52(38), 51(31).

Una mostra recristal·litzada d'acetat d'etil anhidre va fondre a 172°C amb descomposició.

Anàlisi elemental calculada per $C_{17}H_{15}NO_3$: C, 72,58; H, 5,37; N, 4,98. Resultat trobat: C, 72,41; H, 5,33; N, 4,90.

El residu de la fase etèria de rentat, un cop eliminat el terc-butanol es va sotmetre a cromatografia en columna sobre gel de sílice. En eluir amb benzè es va obtindre un residu de 1,1 g que es va identificar per les seves dades espectroscòpiques com la 6-benziloxitetralona 44b de partida (recuperació del 18%).

Quan la columna es va eluir amb benzè/acetat d'etil (95:5) es va obtindre un residu de 630 mg de pes que es va poguer identificar per les seves dades espectroscòpiques i l'anàlisi elemental com l'isòmer Z de l'oxima 48b (Rendiment: 9%).

IR ($CHCl_3$): 2900-2800 cm^{-1} (OHst); 1600 cm^{-1} (N=Ost).

RMN- 1H ($CDCl_3$ - 60 MHz): 2,8 (sa, 4H, C^3H_2 i C^4H_2); 4,9 (s, 2H, $CH_2C_6H_5$); 6,6 (s, 1H, ArH^5); 6,7 (dd, $J=9Hz$ i $J=2Hz$, 1H, ArH^7); 7,2 (s, 5H, C_6H_5); 7,8 (d, $J=9Hz$, 1H, ArH^8); 15,2 (sa, 1H, N-OH).

EM: m/e (intensitat relativa): 281(0,2), 92(10), 91(100), 65(22), 51(13).

Una mostra cristal.litzada d'èter presentà un punt de fusió de 115-117°C.

Anàlisi elemental calculada per $C_{17}H_{15}NO_3$: C, 72,58; H, 5,37; N, 4,98. Resultat trobat: C, 72,35; H, 5,21; N, 4,96.

El residu obtingut en utilitzar benzè/acetat d'etil (90:10) com a eluent es va identificar com una barreja dels isomers E i Z del 4-benziloxi-2-(3-hidroximinopropil)benzoat d'isopentil 62 identificada també per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental.

IR (NaCl): 3500-3150 cm^{-1} (OHst); 1710 cm^{-1} (C=Ost); 1610 cm^{-1} (C=Nst).

RMN- 1H ($CDCl_3$ - 60 MHz): 0,9 (d, $J=5Hz$, 6H, CH_3-CH); 1,5 (m, 3H, $CH_2-CH-CH_3$); 2,5 (m, 2H, $CH_2CH=N$); 3,1 (m, 2H, CH_2Ar); 4,1 (m, 2H, $COOCH_2$); 4,9 (s, 2H, $CH_2C_6H_5$); 6,6 (m, 1H, $CH=N$); 6,6 (s, 1H, ArH^5); 7,2 (s, 5H, C_6H_5); 7,2 (m, 1H, ArH^7); 7,7 (d, $J=9Hz$, 1H, ArH^8); 8,3 (ba, 1H, N-OH).

EM: m/e (intensitat relativa): 369(0.05), 92(9), 91(100), 65(13), 51(4), 43(18).

Una mostra cristal.litzada d'hexà/èter va fondre a 59-61°C.

Anàlisi elemental calculada per $C_{22}H_{27}NO_4$: C, 71,52; H, 7,36; N,

3,79. Resultat trobat: C, 71,71; H, 7,44; N, 3,78.

En utilitzar una barreja de benzè/acetat d'etil (80:20) com a dissolvent d'elució es varen obtenir 420 mg de l'oxima 48b (isòmer E) (Rendiment total: 63%)

La mateixa reacció es va portar a terme utilitzant nitrit de butil en lloc de nitrit d'isoamil. El rendiment en oxima E-48b va ésser comparable al descrit per aquest últim reactiu. En aquesta ocasió, en estudiar el residu obtingut dels rentats eteris en medi alcalí, es va poguer aïllar, a més a més de l'isòmer Z de l'oxima 48b (Rendiment:8%), un producte que es va identificar per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental com el 4-benziloxi-2-(2-cianoetil)benzoat de butil.

IR (NaCl): 2240 cm^{-1} (CNst); 1710 cm^{-1} (C=Ost).

RMN- ^1H (CCl_4 - 60 MHz): 0,9 (m, 3H, CH_3); 1,2-1,8 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2,5 (t, J=5Hz, 2H, CH_2CN); 3,1 (t, J=6Hz, 2H, CH_2Ar); 4,1 (t, J=6Hz, 2H, COO-CH_2); 4,9 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$); 6,6 (m, 1H, ArH^5); 6,7 (s, 1H, ArH^3); 7,1 (s, 5H, C_6H_5); 7,7 (d, J=9Hz, 1H, ArH^6).

EM: m/e (intensidad relativa): 337(1), 269(1), 173(6), 105(20), 92(9), 91(100), 89(10), 77(10), 65(28), 63(11), 57(9), 56(6), 55(8), 51(9).

Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3$: C, 74,75; H, 6,87; N, 4,15. Resultat trobat: C, 74,60; H, 7,03; N, 4,16.

6-Amino-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftol (64)

En un matràs d'hidrogenació es disposen 1,34 g (4,7 mmols) de la oximinocetona 48b dissolts en 53 ml de metanol, 446 mg de paladi sobre carbó al 5%, suspès en part del dissolvent i previament saturat amb hidrogen, i 9 ml d'àcid clorhídric 2N. La barreja de reacció es sotmet a agitació en presència d'hidrogen a la pressió atmosfèrica i mantenint la temperatura entre 30 i 40°C. Després de 24 hores es filtra el catalitzador i s'evapora la dissolució a sequedat obtenint-se 950 mg (rendiment: 95%) de l'hidroclorur del 6-amino-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftol.

IR (KBr): 3400-2400 cm^{-1} (NH^+st); 1600 cm^{-1} (NH^+ def.as.).

RMN- ^1H (DMSO_d_6 - 60 MHz): 1,3-3,6 (7H, C^1H_2 , C^2H , C^3H_2 , C^4H_2); 6,3 (s, 1H, ArH^5); 6,4 (dd, 1H, ArH^7); 6,7 (d, J=8Hz, 1H, ArH^8); 8,2 (ba,

3H, NH₃⁺); 9,0 (ba, 1H, OH).

EM: m/e (intensitat relativa): 164(8), 163(39), 148(10), 147(15), 146(68), 145(29), 131(25), 121(15), 120(100), 119(17), 117(22), 116(12), 115(25), 105(11), 103(19), 94(11), 92(21), 91(83), 89(11), 79(11), 78(11), 77(33), 65(21), 63(17), 53(12), 52(10), 51(21), 50(12).

Una mostra recristal·litzada d'etanol absolut/èter va presentar un punt de fusió de 260°C amb descomposició.

Anàlisi elemental calculada per C₁₀H₁₄ClNO: C, 60,15; H, 7,06; N, 7,01; Cl, 17,75. Resultat trobat: C, 59,75; H, 7,06; N, 6,94; Cl, 17,79.

N-(6-benziloxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftol)acetamida (49b)

A una dissolució de 10,77 g (38,3 mmols) de l'oxima 48b en 72 ml d'àcid acètic i 56 ml d'anhidrid acètic s'afegeixen petites porcions de zinc en pols fins que no s'observa desprendiment de gas. Durant l'addició es manté la temperatura per sota dels 30 C amb un bany d'aigua. Un cop acabada aquesta es continua l'agitació de la barreja de reacció durant una hora a la mateixa temperatura. En acabar aquest període es filtra la suspensió i es renta el sòlid amb diclorometà. La fase aquosa s'alcalinitza i s'extreu amb aquest mateix dissolvent. Els extractes orgànics es sequen sobre sulfat magnèsic anhidre i s'evaporen a sequedat. El residu obtingut es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice. Quan s'elueix amb benzè/acetat d'etil (70:30) s'obtenen 7,71 g (rendiment: 65%) de la N-(6-benziloxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftol)acetamida 49b

IR (KBr): 3320 cm⁻¹ (NHst amida); 1680 cm⁻¹ (C=Ost); 1645 cm⁻¹ (Am I); 16620 cm⁻¹ (Am II); 1278 cm⁻¹ (C-Nst).

RMN-¹H (CDCl₃ - 200 MHz): 1,85 (m, 1H, C³Ha); 2,07 (s, 3H, CH₃); 2,80 (m, 1H, C³He); 2,95 (m, 1H, C⁴He); 3,25 (m, 1H, C⁴Ha); 4,55 (m, 1H, C²H); 5,12 (s, 2H, CH₂C₆H₅); 6,64 (d, 1H, NH); 6,78 (d, J=2,1Hz, 1H, C⁵H); 6,92 (dd, J=2,1Hz i J=8,8Hz, 1H, C⁷H); 7,31-7,48 (m, 5H, C₆H₅); 7,99 (d, J=8,8Hz, 1H, C⁸H).

Anàlisi del sistema d'acoblament de la zona alifàtica de l'espectre: J(2,NH)=5,0 Hz; J(2,3a)=13,0 Hz; J(2,3e)=5,0 Hz; J(3a,3e)=-12,5 Hz; J(3a,4a)=13,0 Hz; J(3a,4e)=5,7 Hz; J(3e,4a)=5,8 Hz;

$J(3e,4e)=2,6$ Hz; $J(4a,4e)=-16,9$ Hz.

Una mostra recristal·litzada d'èter va presentar un punt de fusió de 156-158°C.

Anàlisi elemental calculada per $C_{19}H_{19}NO_3$: C, 73,76; H, 6,19; N, 4,56. Resultat trobat: C, 73,77; H, 6,19; N, 4,56.

trans-N-(6-benziloxi-1-hidroxo-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftol)acetamida (50b).

Sobre una dissolució de 1,43 g (4,6 mmols) de l'acetamidotetralona 49b en 14,5 ml de metanol, s'addicionen 93 mg (2,4 mmols) de borohidrur sòdic dissolts en 1,5 ml d'aigua. La dissolució es manté en agitació a temperatura ambient durant 30 minuts. En aquest període apareix un precipitat blanc que, després d'un temps de repòs d'uns 45 minuts a 5 C, es filtra i seca. El sòlid resultant es cristal·litza de metanol/aigua, obtenint-se 1 g del tetrahidronaftol 50b desitjat (p.f.: 175-177°C, rendiment: 69%).

IR (KBr): 3400-3100 cm^{-1} (OHst, NHst); 1630 cm^{-1} (C=Ost); 1550 cm^{-1} (Am II).

RMN- 1H ($DMSO-d_6$ - 60 MHz): 1,7 (s, 3H, CH_3CO); 1,7 (m, 1H, C^3Ha); 2,7 (m, 2H, C^4H_2); 3,4-4,0 (m, 1H, C^3He); 4,2 (m, 1H, C^2H); 4,9 (s, 2H, $CH_2C_6H_5$); 5,0 (d, 1H, C^2H); 6,6 (s, 1H, C^5H); 6,7 (dd, 1H, C^7H); 7,1 (d, 1H, C^8H); 7,2 (s, 5H, C_6H_5); 7,6 (d, 1H, NH).

Anàlisi elemental calculada per $C_{19}H_{21}NO_3$: C, 73,29; H, 6,80; N, 4,50. Resultat trobat: C, 73,29; H, 6,83; N, 4,53.

trans-2-Amino-6-benziloxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol (47b)

Mètode A

Sobre una dissolució de 625 mg (16,4 mmols) de borohidrur sòdic i 3 ml d'hidròxid sòdic 5N en 30 ml de metanol s'addiciona, en petites porcions i refredant la dissolució amb un bany d'aigua/gel, 1 g (32,9 mmols) de l'hidroclorur de l'aminocetona 46b. Un cop acabada l'addició

s'afegeixen lentament a la barreja de reacció 625 mg (16,4 mmols) de borohidrur sòdic. Després d'uns 15 minuts s'atura la reacció per addició d'àcid clorhídric 5N fins a pH àcid, mantenint el bany d'aigua/gel exterior.

La barreja de reacció es concentra a pressió reduïda per tal d'eliminar el metanol i, després d'alcalinitzar-la, s'extreu amb diclorometà. El residu obtingut en evaporar els extractes orgànics es cristal·litza d'èter/hexà obtenint-se 530 mg (p.f.: 92-94°C; rendiment: 60%) de l'aminoalcohol 47b desitjat.

IR (KBr): 3320 cm^{-1} i 3240 cm^{-1} (NHst); 3500-2400 cm^{-1} (OHst); 1610 cm^{-1} , 1490 cm^{-1} i 1445 cm^{-1} (ArC-Cst).

RMN- ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ - 200 MHz): 1,70 (m, 1H, C^3H_a); 2,00 (m, 1H, C^3H_e); 2,81 (m, 1H, C^4H_d); 2,89 (m, 1H, C^4H_f); 2,90 (m, 1H, C^2H); 3,78 (ba, 3H, OH i NH); 4,30 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 1H, C^1H); 5,04 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6,68 (d, $J=2,6\text{Hz}$, 1H, C^5H); 6,85 (dd, $J=2,6\text{Hz}$ i $J=8,5\text{Hz}$, 1H, C^7H); 7,31-7,46 (m, 6H, C^8H i C_6H_5).

Anàlisi del sistema d'acoblament de la zona alifàtica de l'espectre: $J(1,2)=8,6$ Hz; $J(2,3e)=3,5$ Hz; $J(2,3a)=11,9$ Hz; $J(3a,3e)=-12,9$ Hz; $J(3a,4a)=11,2$ Hz; $J(3a,4e)=6,2$ Hz; $J(3e,4a)=5,3$ Hz; $J(3e,4e)=3,5$ Hz.

RMN- ^{13}C (DMSO): 27,72 (C^4H_2); 29,01 (C^3H_2); 54,11 (C^2H); 69,21 (CH_2O); 74,26 (C^1H); 112,85 i 113,47 (C^5H i C^7H); 127,61 i 128,49 (C^2H , C^6H i C^3H , C^5H); 127,80 (C^4H); 128,97 (C^8H); 132,31 (C^8a); 137,42 i 137,46 (C^4a i C^1a); 157,04 (C^6).

Una mostra es va recristal·litzar d'èter per a realitzar la seva anàlisi elemental.

Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2 \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$: C, 74,56; H, 7,18; N, 5,11. Resultat trobat: C, 74,34; H, 7,35; N, 5,05.

Mètode B

A una dissolució de 1,1 g (3,5 mmols) de l'acetamidotetralol 50b en 37 ml d'etanol s'addicionen lentament 3,0 g (53,6 mmols) d'hidròxid potàssic dissolts en 15 ml d'aigua. Després de purgar el sistema amb nitrogen, s'escalfa a reflux i es manté així durant 24 hores. La barreja

dè reacció es dilueix amb aigua, s'elimina l'etanol a pressió reduïda i s'extreu amb diclorometà. Dels extractes orgànics, un cop secs i evaporats a sequedat, s'obté un residu que es cristal·litza d'èter/hexà proporcionant 710 mg (rendiment: 74,6%) de l'aminoalcohol desitjat, idèntic a l'obtingut pel mètode A.

Quan es va intentar la reacció d'hidròlisi amb dissolució aquosa d'hidròxid sòdic, en diferents concentracions, es va poder aïllar, per cromatografia en columna sobre gel de sílice, un compost que va ser identificat per les seves dades espectroscòpiques com el 7-benziloxi-2-metil-3a,4,5,9b-tetrahidronafto [2,1-d]oxazol.

IR (CHCl₃): 1665 cm⁻¹ (C=Nst).

RMN-¹H (CCl₄ - 60 MHz): 1,8 (s, 3H, CH₃); 1,6-1,9 (m, 2H, C⁴H₂); 2,3-2,8 (m, 2H, C⁵H₂); 3,9-4,3 (m, 1H, C^{3a}H); 4,4 (s, 2H, CH₂C₆H₅); 5,1 (d, J=9Hz, 1H, C^{9b}H); 6,5 (m, 2H, C⁶H i C⁸H); 6,9 (d, 1H, C⁹H); 7,1 (s, 5H, C₆H₅).

EM: m/e (intensitat relativa): 294(10), 293(44), 251(15), 250(36), 234(22), 202(10), 160(29), 92(10), 91(100), 65(21), 43(24), 42(10), 39(10).

Anàlisi elemental calculada per C₁₉H₁₉NO₂: C, 77,79; H, 6,53; N, 4,77. Resultat trobat: C, 77,70; H, 6,48; N, 5,01.

trans-N-(1,6-dihidroxil-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil)acetamida (71)

Una suspensió de 0,9 g (2,9 mmols) de N-(6-benziloxi-1-hidroxil-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil)acetamida en i 180 mg de pal·ladi sobre carbó (5%) en 45 ml de metanol es sotmet a agitació en presència d'hidrogen a pressió atmosfèrica durant 24 hores. Un cop absorbida la quantitat d'hidrogen necessària per la total hidrogenolisi del producte de partida, es filtra el catalitzador i s'evapora a sequedat la dissolució. D'aquesta manera s'obtenen 560 mg del N-(1,6-dihidroxil-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil)acetamida (rendiment: 87,6%).

RMN-¹H (DMSO-d₆ - 60 MHz): 1,2-2,3 (m, 1H, C³Ha); 1,8 (s, 3H, CH₃CO); 2,6 (m, 2H, C⁴H₂); 3,4-4,0 (m, 1H, C³He); 4,0-4,4 (m, 1H, C²H); 4,9 (d, 1H, C¹H); 6,3 (s, 1H, C⁵H); 6,4 (dd, J=2Hz i J=8Hz, 1H, C⁷H); 7,1 (d, J=8Hz, 1H, C⁸H); 7,5 (d, J=8Hz, 1H, NHCO); 8,9 (ba, 1H, ArOH).

Anàlisi elemental calculada per $C_{12}H_{15}NO_3$: C, 65,14; H, 6,83; N, 6,33. Resultat trobat: C, 65,50; H, 7,05; N, 6,30.

trans-2-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-1,6-naftodiol (32b)

En un reactor a pressió es disposen 0,66 g (2,4 mmols) del 2-amino-6-benziloxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol dissolts en 66 ml de metanol i s'afegeixen 132 mg de pal·ladi sobre carbó al 5% com a catalitzador. La suspensió es sotmet a agitació, a temperatura ambient, en presència d'hidrogen a 200 psi (13,6 atm) de pressió durant 15 hores. Després de filtrar el catalitzador i evaporar el dissolvent, el residu obtingut es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice (eluent: cloroform/metanol/dietilamina en proporció 40:40:20). Les fraccions idèntiques a la capa fina es renten amb metanol, obtenint-se 0,2 g (p.f.: 187-189°C; rendiment: 45,5%) de l'aminoalcohol desitjat.

IR (KBr): 3395 cm^{-1} (OHst); 3300 cm^{-1} i 3200 cm^{-1} (NHst).

RMN- 1H (DMSO d_6 - 200 MHz): 1,47 (m, 1H, C 3 Ha); 1,84 (m, 1H, C 3 He); 2,60-2,70 (m, 2H, C 4 H $_2$); 2,72 (m, 1H, C 2 H); 3,36 (ba, 3H, OH i NH $_2$); 4,01 (d, J=7,6Hz, 1H, C 1 H); 5,04 (ba, 1H, ArOH); 6,40 (d, J=2,5Hz, 1H, C 5 H); 6,55 (dd, J=2,5Hz i J=8,6Hz, 1H, C 7 H); 7,21 (d, J=8,6Hz, 1H, C 8 H).

Anàlisi del sistema d'acoblament de la zona alifàtica de l'espectre: J(1,2)=7,6 Hz; J(2,3a)=10,8 Hz; J(2,3e)=3,1 Hz; J(3a,3e)=-12,4 Hz; J(3a,4a)=9,6 Hz; J(3a,4e)=7,2 Hz; J(3e,4a)=6,8 Hz; J(3e,4e)=4,3 Hz.

EM: m/e (intensitat relativa): 179 (0,5), 136(13), 135(41), 107(17), 91(10), 79(21), 78(16), 77(68), 65(21), 63(24), 62(13), 56(16), 55(20), 54(11), 53(30), 52(20), 51(47), 50(25), 44(100), 43(89), 42(62), 41(26), 40(15), 39(74), 38(20), 31(12), 30(51), 29(61), 28(83), 27(47), 26(13).

Anàlisi elemental calculada per $C_{10}H_{13}NO_2$: C, 67,02; H, 7,31; N, 7,81. Resultat trobat: C, 67,05; H, 7,40; N, 7,50.

trans-6-Benziloxi-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol (51b)

En un matràs provist d'agitació magnètica i equipat amb un aparell

de Dean-Stark es disposen 200 mg (0,74 mmols) del 2-amino-6-benziloxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol (47b) i 1,2 ml (0,94 g, 16 mmols) d'acetona anhidra dissolts en 9,5 ml de benzè anhidre. La dissolució es manté a reflux durant unes 15 hores. En acabar aquest període s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es dissol en 2,6 ml d'etanol absolut. A la dissolució resultant s'addicionen 42 mg (1,1 mmols) de borohidrur sòdic a petites porcions. Després de l'addició s'acidifica la barreja de reacció i, un cop eliminat l'etanol per destil·lació a pressió reduïda, s'alcalinitza i s'extreu amb diclorometà. Els extractes orgànics s'assequen sobre sulfat magnèsic anhidre i, després d'evaporar el dissolvent, s'obtenen 190 mg (rendiment: 82%) del 6-benziloxi-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol, que es cristal·litza d'èter/hexà (p.f. 97-98°C).

IR (KBr): 3500-3100 cm^{-1} (OHst); 3260 cm^{-1} (NHst).

RMN- ^1H (CDCl_3 - 200 MHz): 1,04 (d, $J=6,3\text{Hz}$, 3H, CH_3); 1,10 (d, $J=6,3\text{Hz}$, 3H, CH_3); 1,52 (m, 1H, C^3Ha); 2,19 (m, 1H, C^3He); 2,73 (m, 1H, C^2H); 2,83 (m, 2H, C^4H_2); 3,05 (m, 1H, CHMe_2); 4,31 (d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H, C^1H); 5,03 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6,68 (d, $J=2,6\text{Hz}$, 1H, C^5H); 6,85 (dd, $J=2,6\text{Hz}$ i $J=8,7\text{Hz}$, 1H, C^7H); 7,25-7,49 (m, 6H, C^6H i C^8H).

Anàlisi del sistema d'acoblament de la zona alifàtica de l'espectre: $J(1,2)=8,3$ Hz; $J(2,3a)=11,1$ Hz; $J(2,3e)=3,1$ Hz; $J(3a,3e)=-13,2$ Hz; $J(3a,4a)=9,1$ Hz; $J(3a,4e)=7,5$ Hz; $J(3e,4a)=5,0$ Hz; $J(3e,4e)=4,1$ Hz.

RMN- ^{13}C ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): 22,29 (CH_3); 24,15 (CH_3); 26,16 (C^4H_2); 28,01 (C^3H_2); 45,33 (C^2H); 57,82 (CHMe_2); 69,86 (CH_2O); 72,46 (C^1H); 113,09 i 113,86 (C^7H i C^5H); 127,27 i 128,38 (C^2H , C^6H i C^3H , C^5H); 127,73 (C^4H); 128,58 (C^8H); 130,67 (C^8); 137,01 i 137,16 (C^4 i C^1); 157,75 (C^6).

Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2$: C, 77,13; H, 8,09; N, 4,50. Resultat trobat: C, 77,20; H, 8,23; N, 4,48.

trans-2-Isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidro-1,6-naftodiol (33b)

En un reactor a pressió es disposen 400 mg (1,3 mmols) del 6-benziloxi-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol dissolts en 40

ml de metanol i 80 mg de pal·ladi sobre carbó al 5%. La suspensió es sotmet a agitació en presència d'hidrogen a la pressió de 200 psi (13,6 atm) durant 15 hores. Després de filtrar el catalitzador i evaporar el dissolvent s'obtenen 250 mg (rendiment 88%) del fenol 33b desitjat.

RMN-¹H (CDCl₃/DMSO_d₆ - 60 MHz): 1,0 (d, J=7Hz, 3H, CH₃); 1,1 (d, J=7Hz, 3H, CH₃); 0,8-2,3 (m, 2H, C³H₂); 2,3-3,1 (m, 4H, Me₂CH, C²H, C⁴H₂); 4,2 (d, 1H, C¹H); 5,1 (ba, 3H, OH, NH i ArOH); 6,3 (s, 1H, C⁵H); 6,4 (dd, J=2Hz i J=9Hz, 1H, C⁷H); 7,1 (d, J=9Hz, 1H, C⁸H).

Posteriorment es va intentar la purificació del producte per cromatografia en capa fina preparativa (eluent: benzè/acetat d'etil/dietilamina en proporció 15:10:1). La taca corresponent a la isopropilamina 33b es va eluir amb metanol obtenint-se un residu més resinificat que el de partida.

5.1.2 Síntesi dels compostos 32c i 33c

3,4-Dihidro-2H-1-naftalenona (57)⁵⁸

En un matràs de tres boques, provist de refrigerant i agitació mecànica, es disposen 60 g (0,69 mols) de γ -butirolactona i 600 ml de benzè anhidre. S'agita la dissolució i, poc a poc, es van afegint 346,5 g (2,6 mols) de triclorur d'alumini anhidre. Finalitzada l'addició es manté l'agitació escalfant a reflux durant 12 hores. En acabar s'aboca la barreja de reacció en un erlenmeyer que conté àcid clorhídric concentrat i gel triturat. S'agita i s'extreu amb benzè. Els extractes orgànics es renten amb aigua, s'assequen sobre sulfat sòdic anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent. El residu es destil·la a pressió reduïda (35 mm Hg, 158-160 C) obtenint-se 95 g (rendiment: 93%) de la tetralona 57.

IR (NaCl): 1670 cm⁻¹ (C=O_{st}); 1600 cm⁻¹ i 1450 cm⁻¹ (ArC-C).

RMN-¹H (CCl₄ - 60 MHz): 2,0 (m, 2H, C³H₂); 2,4 (sc, 2H, C⁴H₂); 2,8 (t, 2H, C²H₂); 6,8-7,4 (m, 3H, ArH⁵, ArH⁶ i ArH⁷); 7,6-7,9 (m, 1H, ArH⁸).

7-Nitro-3,4-dihidro-2H-1-naftalenona (59)⁵⁹

En un matràs de tres boques provist d'agitació es disposen 120 ml d'àcid sulfúric concentrat i des de un embut d'addició de pressió constant s'afegeixen gota a gota 60 g (0,41 mols) de la tetralona 57 mantenint la temperatura exterior a 0 C mitjançant un bany d'acetona/CO₂ sòlid. Acabada l'addició s'afegeix de la mateixa manera una barreja preparada previament de 32 ml d'àcid nítric concentrat i 48 ml d'àcid sulfúric concentrat a temperatura ambient. Durant l'addició es manté la temperatura exterior per sota dels -7 C. S'aboca el contingut del matràs de reacció sobre un erlenmeyer que conté gel triturat i aigua. En aquesta fase apareix un precipitat blanc que es filtra i es renta amb aigua abundant fins a eliminar l'àcid i posteriorment amb etanol. Un cop sec el sòlid resultant es cristal·litza d'etanol obtenint-se 75,9 g (p.f.: 102-104°C, lit⁶⁰: 104-105°C; rendiment: 96%) de la nitrotetralona desitjada.

IR (KBr): 1670 cm⁻¹ (C=O_{st}); 1600 cm⁻¹ (ArC-C); 1560-1490 cm⁻¹ (NO₂ s_r as).

RMN-¹H (CDCl₃ - 60 MHz): 2,2 (m, 2H, C³H₂); 2,6 (t, J=6Hz, 2H, C⁴H₂); 3,0 (t, J=5Hz, 2H, C²H₂); 7,2 (d, J=8Hz, 1H, ArH⁵); 8,0 (dd, J=8Hz, J=2Hz, 1H, ArH⁶); 8,5 (d, J=2Hz, 1H, ArH⁸).

7-Amino-3,4-dihidro-2H-1-naftalenona (60)⁶¹

En un matràs de tres boques provist d'agitació mecànica es disposen 35 g (0,18 mols) de la nitrotetralona 59 dissolts en 631 ml d'etanol. A la dissolució s'afegeixen 4,88 g (90 mmols) de clorur amònic dissolts en 63 ml d'aigua i 86,45 g (1,32 mols) de zinc metàl·lic en pols. La barreja s'agita a reflux durant una hora i 30 minuts. Es filtra el zinc sobrant i la dissolució s'evapora fins a eliminar tot l'etanol. El residu s'alcalinitza amb hidròxid sòdic 2N i s'extreu amb diclorometà. Els extractes orgànics reunits es renten amb aigua, s'assequen sobre sulfat sòdic anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent. El residu es cristal·litzà d'etanol absolut obtenint-se 29 g de l'aminotetralona 60 (p.f.: 136-138°C, lit⁶⁰: 140°C; rendiment: 98%).

IR (KBr): 3450 cm^{-1} i 3220 cm^{-1} (NHst); 1660 cm^{-1} (C=Ost).

RMN- ^1H (CDCl_3 - 60 MHz): 2,0 (m, 2H, C^3H_2); 2,5 (t, 2H, C^4H_2); 2,7 (t, 2H, C^2H_2); 3,5 (ba, 2H, NH_2); 6,6 (sc, 1H, ArH^{d}); 6,8 (sc, 1H, ArH^{e}); 7,1 (d, 1H, ArH^{b}).

7-Hidroxi-3,4-dihidro-2H-1-naftalenona (43c)⁶³

Es prepara una dissolució a partir de 10 g (62 mmols) de l'aminocetona en 65 ml d'àcid sulfúric al 36% i 65 ml d'aigua. La dissolució es refreda exteriorment amb un bany d'aigua/gel i se li addicionen, per sota de la superfície, mitjançant un embut de decantació de tija llarga, 6,76 g (98 mmols) de nitrit sòdic dissolts en 75 ml d'aigua. Acabada l'addició la barreja de reacció s'aboca sobre una dissolució de 122,9 g (0,65 mols) de nitrat de coure (II) en 1137 ml d'aigua. A aquesta barreja se li van afegint 10,1 g (70 mmols) d'òxid de coure (I) en petites porcions i agitant constantment. Finalment s'extreu amb èter. Els extractes orgànics es renten amb aigua, s'assequen sobre sulfat sòdic anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent. El residu sòlid obtingut es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice, eluint amb benzè/acetat d'etil (80:20). D'aquesta manera es varen obtenir 5 g de la hidroxitetralona 43c desitjada (p.f.: 160-162°C, lit⁶⁰: 166°C; rendiment: 50%).

IR (KBr): 3200 cm^{-1} (OHst); 1660 cm^{-1} (C=Ost).

RMN- ^1H (CDCl_3 - 60 MHz): 2,0 (m, 2H, C^3H_2); 2,3-3,0 (sc, 4H, C^2H_2 i C^4H_2); 6,8 (s, 2H, ArH^{e} i ArH^{d}); 7,3 (d, 1H, ArH^{b}); 8,7 (sa, 1H, OH).

7-Benziloxi-3,4-dihidro-2H-1-naftalenona (44c)

En un matràs provist d'agitació magnètica es disposen 19 g (0,12 mols) de la hidroxitetralona 43c, 32,3 g (0,23 mols) de carbonat potàssic anhidre i 14,84 g (0,12 mols) de clorur de benzil en 143 ml de dimetilformamida anhidra, seguint el mètode descrit en la referència 49. La barreja de reacció es manté en agitació a 80-100°C durant 4 hores. Després s'aboca el contingut del matràs sobre aigua/gel, s'agita i

s'extreu el producte amb èter. Els extractes orgànics es renten amb aigua, s'assequen sobre sulfat sòdic anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent. El residu es cristal·litza d'hexà, obtenint-se 23 g (p.f.: 84-86°C; rendiment: 78%) de la benziloxitetralona 44c desitjada.

IR (KBr): 1670 cm^{-1} (C=Ost); 1600 cm^{-1} (ArC-C).

RMN-¹H (CCl₄ - 60 MHz): 2,1 (m, 2H, C³H₂); 2,4 (m, 2H, C²H₂); 2,7 (t, 2H, C⁴H₂); 4,9 (s, 2H, CH₂C₆H₅); 6,8-7,4 (sc, 3H, ArH); 7,1 (s, 5H, C₆H₅).

Anàlisi elemental calculada per C₁₇H₁₆O₂: C, 80,92; H, 6,39. Resultat trobat: C, 81,05; H, 6,51.

7-Benziloxi-3,4-dihidro-2H-1-naftalenoxima (61c)

Es disposen en un matràs 22,65 g (90 mmols) de la benziloxitetralona 44c i 12,46 g (180 mmols) d'hidroclorur d'hidroxilamina dissolts en 45 ml de piridina anhidra, seguint el mètode descrit en la referència 71. La dissolució es manté a reflux durant 12 hores. Després la barreja de reacció s'aboca sobre aigua i s'extreu amb diclorometà. Els extractes orgànics es renten amb una dissolució d'àcid clorhídric 2N, s'assequen sobre sulfat sòdic anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent. El residu es cristal·litza d'èter anhidre/hexà obtenint-se 21,5 g (p.f.: 103-106°C; rendiment: 89%) de l'oxima desitjada.

IR (KBr): 3340-3000 cm^{-1} (OHst); 1620 cm^{-1} (C=Nst).

RMN-¹H (CDCl₃ - 60 MHz): 1,8 (m, 2H, C³H₂); 2,6 (m, 4H, C²H₂ i C⁴H₂); 4,8 (s, 2H, CH₂C₆H₅); 6,6-7,5 (sc, 3H, ArH); 7,2 (s, 5H, C₆H₅); 9,3 (ba, 1H, N-OH).

Anàlisi elemental calculada per C₁₇H₁₇NO₂: C, 76,38; H, 6,41; N, 5,24. Resultat trobat: C, 76,49; H, 6,52; N, 5,26.

O-p-Toluensulfonat de la 7-benziloxi-3,4-dihidro-2H-1-naftalenoxima (45c)

En un matràs provist d'agitació magnètica es disposen 10 g (40

mmols) de l'oxima 61c dissolts en 55 ml de piridina anhidra. Sobre aquesta dissolució s'addicionen, gota a gota, i des d'un embut d'addició de pressió constant, 21,4 g (110 mmols) de clorur de p-toluensulfonil dissolts en 60 ml de piridina anhidra, refredant exteriorment la barreja de reacció amb un bany d'aigua/gel. En acabar l'addició es manté l'agitació a temperatura ambient durant 16 hores. Finalment, s'aboca la barreja de reacció sobre aigua i s'extreu amb diclorometà. Els extractes orgànics es renten successivament amb una dissolució d'àcid clorhídric 2N i amb una de bicarbonat sòdic 0,5N, s'assequen sobre sulfat sòdic anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent. El residu es cristal·litza d'acetona/èter obtenint-se 13 g del tosilat d'oxima desitjat (p.f.: 112-115°C; rendiment: 85%).

IR (KBr): 1590 cm^{-1} (C=Nst).

RMN- ^1H (CDCl_3 - 60 MHz): 1,7 (m, 2H, C^3H_2); 2,3 (s, 3H, CH_3); 2,6 (m, 4H, C^2H_2 i C^4H_2); 4,9 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6,7-7,3 (sc, 3H, ArH); 7,2 (s, 5H, C_6H_5); 7,4 (dd, 4H, C_6H_4).

Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_4 \cdot \text{S} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 66,95; H, 5,61; N, 3,25. Resultat trobat: C, 67,07; H, 5,51; N, 3,28.

Hidroclorur de la 2-amino-7--benziloxi-3,4-dihidro-2H-1-naftalenona (46c)

A una dissolució de 5 g (10 mmols) del tosilat 45c en 100 ml de benzè anhidre, s'afegeix, sota atmosfera de nitrogen, una dissolució d'etòxid potàssic preparada a partir de 320 mg (20 mmols) de potassi i 20 ml d'etanol absolut. La barreja de reacció es manté en agitació durant 24 hores a temperatura ambient. La suspensió resultant es filtra i la dissolució filtrada s'aboca sobre 50 ml d'àcid clorhídric 5N. Després de 15 minuts d'agitació a temperatura ambient, es filtra el nou precipitat que en resulta i, un cop sec, es cristal·litza d'etanol absolut/èter obtenint-se 2 g de l'hidroclorur de l'aminocetona 46c (p.f. 195-197°C; rendiment: 60%).

IR (KBr): 3300-2300 cm^{-1} (NH st); 1690 cm^{-1} (C=Ost).

RMN- ^1H (DMSO-d_6 - 60 MHz): 2,2-3,3 (sc, 4H, C^3H_2 i C^4H_2); 4,0-4,4 (sc, 1H, C^2H); 5,1 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7,1 (sa, 3H, ArH); 7,2 (sa, 5H, C_6H_5); 8,7 (ba, 3H, NH_3^+).

Anàlisi elemental calculada per $C_{17}H_{18}ClNO_2$: C, 67,21; H, 5,97; N, 4,61; Cl, 11,67. Resultat trobat: C, 67,02; H, 5,87; N, 4,61; Cl, 11,49.

7-Benziloxi-2-oximino-3,4-dihidro-2H-1-naftalenona (48c)

En un matràs de tres boques provist d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen, s'introdueixen 6 ml de terc-butanol en els que es dissolen, calentant a temperatura de reflux, 159 mg (4,1 mmols) de potassi. Un cop freda la dissolució de terc-butòxid potàssic es dilueix amb 19 ml d'èter anhidre i, tot seguit, s'afegeix 1 g (3,8 mmols) de la benziloxitetralona 44c a puntes d'espàtula. L'agitació es manté durant 10 minuts. Posteriorment s'addicionen, gota a gota, 0,5 ml (0,44 g, 3,6 mmols) de nitrit d'isoamil. La barreja de reacció es manté en agitació durant 10 minuts a reflux. En acabar la reacció s'afegeix aigua, s'acidifica amb àcid clorhídric 2N i s'extreu amb diclorometà. Els extractes orgànics es renten amb aigua, s'assequen sobre sulfat sòdic anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent. El residu sòlid obtingut es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice eluint amb benzè/acetat d'etil (70:30). D'aquesta manera es varen obtenir 0,67 g de l'oxima 48c desitjada (rendiment: 60%).

IR (KBr): 3500-2100 cm^{-1} (OHst); 1690 cm^{-1} (C=Ost); 1600 cm^{-1} (C=Nst).

RMN- 1H ($CDCl_3/DMSO-d_6$ - 60 MHz): 3,1 (ba, 4H, $C^3H_2C^4H_2$); 5,0 (s, 2H, $CH_2C_6H_5$); 7,0-7,4 (m, 3H, ArH); 7,2 (s, 5H, C_6H_5); 7,7 (ba, 1H, NOH).

Una mostra recristal·litzada d'acetat d'etil anhidre presentà un punt de fusió de 158-160°C.

Anàlisi elemental calculada per $C_{17}H_{15}NO_3$: C, 72,58; H, 5,37; N, 4,98. Resultat trobat: C, 72,29; H, 5,61; N, 5,03.

N-(7-Benziloxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil)acetamida (49c)

En un matràs es disposa 1 g (3,5 mmols) de l'oxima 48c dissolt en 7 ml d'àcid acètic i 5,5 ml d'anhidrid acètic. La dissolució es manté per sota dels 30 C mitjançant un bany d'aigua mentre que es procedeix a

l'addició de zinc metàl·lic en pols, en petites porcions, fins que acaba el desprendiment d'hidrogen. L'agitació es continua durant una hora. Un cop acabada la reacció es filtra la suspensió resultant i es renta el sòlid amb diclorometà. El líquid filtrat s'alcalinitza amb dissolució d'hidròxid sòdic 2N i s'extreu amb diclorometà. Els extractes orgànics es renten amb aigua, s'assequen sobre sulfat sòdic anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent. El residu sòlid obtingut es cristal·litza d'acetona/èter obtenint-se 0,66 g de l'acetamidocetona 49c (p.f.: 156-159°C; rendiment: 60%).

IR (KBr): 3300 cm^{-1} (NHst); 1680 cm^{-1} (C=Ost); 1640 cm^{-1} i 1600 cm^{-1} (Am I i Am II).

RMN- ^1H (CDCl_3 - 60 MHz): 1,5-2,0 (m, 1H, C^3Ha); 2,0 (s, 3H, CH_3); 2,4-3,4 (m, 3H, C^3He i C^4H_2); 4,2-4,6 (m, 1H, C^2H); 4,9 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6,5 (ba, 1H, NHCO); 6,8-7,4 (m, 3H, ArH); 7,2 (s, 5H, C_6H_5).

Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: C, 73,76; H, 6,19; N, 4,52. Resultat trobat: C, 73,83; H, 6,17; N, 4,42.

trans-N-(7-benziloxi-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftil)acetamida
(50c)

A una dissolució de 650 mg (2,1 mmols) de l'acetamidotetralona 49c en 7 ml de metanol s'afegeixen 43 mg (1,1 mmols) de borohidruir sòdic dissolts en 1 ml d'aigua. La barreja resultant s'agita durant 30 minuts. Tot seguit es dilueix amb aigua, es concentra a pressió reduïda per tal d'eliminar el metanol i s'extreu amb diclorometà. Els extractes orgànics es renten amb aigua, s'assequen sobre sulfat sòdic anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent. El sòlid resultant es cristal·litza de metanol/aigua obtenint-se 600 mg de l'acetamidoalcohol 50c (p.f.: 123-125°C; rendiment 95%).

IR (KBr): 3500-3000 cm^{-1} (OHst); 1650 cm^{-1} (C=Ost).

RMN- ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ - 60 MHz): 1,4-2,3 (m, 1H, C^3Ha); 1,9 (s, 3H, CH_3); 2,4-2,9 (m, 2H, C^4H_2); 3,6-4,1 (m, 1H, C^3He); 4,3 (m, 1H, C^2H); 4,9 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 5,1 (d, 1H, C^1H); 6,5-7,9 (m, 4H, NH i ArH); 7,2 (s, 5H, C_6H_5).

Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: C, 73,29; H, 6,80; N,

4,50. Resultat trobat: C, 73,18; H, 7,02; N, 4,46.

trans-2-Amino-7-benziloxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol (47c)

Mètode A

Sobre una dissolució de 2,5 g (60 mmols) de borohidruir sòdic i 12 ml d'hidròxid sòdic 5N en 120 ml de metanol s'addicionen, en petites porcions i refredant exteriorment la dissolució amb un bany d'aigua/gel, 4 g (10 mmols) de l'hidroclorur de l'aminocetona 46c. Un cop finalitzada l'addició s'afegeixen lentament a la barreja de reacció 2,5 g (60 mmols) de borohidruir sòdic. Després de 15 minuts d'agitació es dilueix amb aigua i s'evapora a pressió reduïda el metanol. S'extreu amb diclorometà i els extractes orgànics es renten amb aigua, s'assequen sobre sulfat sòdic anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent. El residu es cristal·litza d'acetat d'etil/èter obtenint-se 2,8 g de l'aminoalcohol 47c (p.f.: 115-118°C; rendiment: 80%).

IR (KBr): 3310 cm^{-1} i 3250 cm^{-1} (NHst); 3400-2500 cm^{-1} (OHst); 1610 cm^{-1} , 1490 cm^{-1} i 1445 cm^{-1} (ArC-C).

RMN-¹H (CDCl₃/CD₃OD - 200 MHz): 1,70 (m, 1H, C³Ha); 2,02 (m, 1H, C³He); 2,79 (m, 1H, C⁴He); 2,84 (m, 1H, C⁴Ha); 2,93 (m, 1H, C²H); 3,50 (ba, 3H, NH₂ i OH); 4,30 (d, J=8,9Hz, 1H, C¹H); 5,06 (s, 2H, CH₂C₆H₅); 6,83 (dd, J=8,4Hz i J=2,7Hz, 1H, C⁶H); 7,01 (d, J=8,4Hz, 1H, C⁵H); 7,21 (d, J=2,7Hz, 1H, C⁸H); 7,23-7,60 (m, 5H, C₆H₅).

Anàlisi del sistema d'acoblament de la zona alifàtica de l'espectre: J(1,2)=8,9 Hz; J(2,3a)=11,3 Hz; J(2,3e)=3,2 Hz; J(3a,3e)=-12,9 Hz; J(3a,4a)=11,9 Hz; J(3a,4e)=5,6 Hz; J(3e,4a)=5,9 Hz; J(3e,4e)=3,6 Hz; J(4a,4e)=-10,0 Hz.

RMN-¹³C (CDCl₃/CD₃OD): 26,82 (C⁴H₂); 29,42 (C³H₂); 53,94 (C²H); 69,29 (CH₂O); 74,75 (C¹H); 113,38 (C⁸H); 113,59 (C⁶H); 127,62 i 128,49 (C⁶'H, C²'H i C³'H, C⁵'H); 127,79 (C⁴'H); 128,93 (C⁵'H); 128,32 (C^{4a}); 137,54 (C^{1'}); 141,15 (C^{8a}); 156,71 (C⁷).

Anàlisi elemental calculada per C₁₇H₁₉NO₂·1/2H₂O: C, 73,35; H, 7,24; N, 5,03. Resultat trobat: C, 73,33; H, 7,17; N, 4,88.

Mètode B

A una dissolució de 600 mg (1,9 mmols) de l'acetamidoalcohol 50c en 20 ml d'etanol s'addicionen lentament 1,64 g (28,8 mmols) d'hidròxid potàssic dissolts en 9 ml d'aigua. S'escalfa a la temperatura de reflux, sota atmosfera de nitrogen, durant 24 h. Després d'això la barreja de reacció es dilueix amb aigua, s'evapora l'etanol a pressió reduïda i s'extreu amb diclorometà. Els extractes orgànics es renten amb aigua, s'assequen, es filtren i s'evapora el dissolvent. El residu es cristal·litza d'acetat d'etil/èter obtenint-se 470 mg de l'aminoalcohol desitjat (rendiment: 90%), idèntic a l'obtingut pel mètode A.

trans-2-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftodiol (32c)

En un reactor a pressió es disposa 1 g (3,7 mmols) de l'aminoalcohol 47c i 200 mg de pal·ladi sobre carbó al 5% en 100 ml de metanol. La suspensió es sotmet a agitació en presència d'hidrogen a 250 psi (17 atm) de pressió durant 24 hores. En acabar es filtra el catalitzador i s'evapora el dissolvent. El residu es cristal·litza d'etanol absolut/èter obtenint-se 330 mg de l'aminoalcohol fenòlic 32c (p.f.: 183-185°C; rendiment: 50%).

IR (KBr): 3500-3000 cm^{-1} (NHst); 3500-2300 cm^{-1} (OHst); 1620 cm^{-1} (C=Ost).

RMN-¹H (CDCl₃/CD₃OD - 200 MHz): 1,67 (m, 1H, C³Ha); 2,00 (m, 1H, C³He); 2,77 (m, 2H, C⁴H₂); 2,90 (m, 1H, C²H); 4,15 (ba, 4H, NH₂, OH i ArOH); 4,27 (d, J=8,9Hz, 1H, C¹H); 6,68 (dd, J=8,4Hz i J=2,6Hz, 1H, C⁶H); 6,87 (d, J=8,4Hz, 1H, C⁵H); 6,98 (d, J=2,6Hz, 1H, C⁸H).

Anàlisi del sistema d'acoblament de la zona alifàtica de l'espectre: J(1,2)=8,9 Hz; J(2,3a)=11,7 Hz; J(2,3e)=3,3 Hz; J(3a,3e)=-13,4 Hz; J(3a,4a)=10,5 Hz; J(3a,4e)=6,9 Hz; J(3e,4a)=5,0 Hz; J(3e,4e)=3,3 Hz.

Anàlisi elemental calculada per C₁₀H₁₃NO₂: C, 67,02; H, 7,31; N, 7,81. Resultat trobat: C, 67,09; H, 7,61; N, 7,77.

trans-7-Benziloxi-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol (51c)

En un matràs provist d'agitació magnètica i equipat amb un aparell de Dean-Stark es disposa 1 g (3,7 mmols) de l'aminoalcohol 47c i 6 ml d'acetona anhidra dissolts en 47 ml de benzè anhidre. La barreja de reacció es manté a reflux durant 5 hores. La dissolució s'evapora a sequedat i el residu obtingut es dissol en 12 ml d'etanol absolut. A la dissolució resultant s'addicionen 210 mg (5,5 mmols) de borohidrur sòdic en petites porcions. Finalitzada l'addició es manté l'agitació durant 15 minuts i s'evapora el dissolvent a sequedat. El residu obtingut s'extreu amb diclorometà. Els extractes orgànics s'assequen sobre sulfat sòdic anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent obtenint-se 0,98 g del derivat N-isopropilat 51c desitjat (rendiment: 85%).

Degut a la inestabilitat del compost es va procedir a la seva purificació per cristal·lització del seu hidrocloreur d'etanol/èter (p.f.: 185-187°C).

IR (KBr): 3500-3100 cm^{-1} (NHst); 3100-2500 cm^{-1} (OHst).

Els espectres de RMN es realitzàren amb una mostra de base lliure procedent de l'alliberament del seu hidrocloreur, previament purificat per cristal·lització.

RMN- ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): 1,06 (d, $J=6,1\text{Hz}$, 3H, CH_3); 1,13 (d, $J=6,3\text{Hz}$, 3H, CH_3); 1,50 (m, 1H, C^3Ha); 2,20 (m, 1H, C^3He); 2,72 (m, 1H, C^2H); 2,82 (m, 2H, C^4H_2); 3,07 (m, 1H, CHMe_2); 4,32 (d, $J=9,1\text{Hz}$, 1H, C^1H); 5,06 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6,83 (dd, $J=8,4\text{Hz}$ i $J=2,8\text{Hz}$, 1H, C^6H); 7,00 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H, C^5H); 7,23 (d, $J=2,8\text{Hz}$, 1H, C^8H); 7,23-7,52 (m, 5H, C_6H_5).

Anàlisi del sistema d'acoblament de la zona alifàtica de l'espectre: $J(1,2)=9,1\text{ Hz}$; $J(2,3a)=11,2\text{ Hz}$; $J(2,3e)=3,2\text{ Hz}$; $J(3a,3e)=-13,2\text{ Hz}$; $J(3a,4a)=8,9\text{ Hz}$; $J(3a,4e)=8,4\text{ Hz}$; $J(3e,4a)=7,8\text{ Hz}$; $J(3e,4e)=4,3\text{ Hz}$.

RMN- ^{13}C (CDCl_3): 22,77 (CH_3); 24,60 (CH_3); 27,12 (C^4H_2); 27,57 (C^3H_2); 45,51 (C^2H); 58,09 (CHMe_2); 70,04 (CH_2O); 73,24 (C^1H); 112,12 (C^8H); 114,74 (C^6H); 127,45 i 128,46 (C^2H , C^6H i C^3H , C^5H); 127,77 (C^4H i C^4a); 129,20 (C^5H); 137,26 (C^1H); 139,19 (C^8a); 157,40 (C^7).

Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClNO}_2$: C, 69,05; H, 7,53; Cl, 10,19; N, 4,02. Resultat trobat: C, 68,81; H, 7,70; Cl, 10,22; N, 3,97.

trans-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftodiol (33c)

En un reactor a pressió es disposen 1,74 g (5,6 mmols) de l'aminoalcohol 51c i 350 mg de pal·ladi sobre carbó al 5% en 100 ml de metanol. La suspensió es sotmet a agitació en presència d'hidrogen a 300 psi (20,4 atm) de pressió durant 48 hores. En acabar la reacció es filtra el catalitzador i s'evapora el dissolvent obtenint-se 1,17 g del 7-hidroxí-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol (33c) (rendiment: 91%).

Degut a la poca estabilitat del producte es va procedir immediatament a precipitar el seu hidrocloreur que es va cristal·litzar d'etanol absolut/èter.

IR (KBr): 3600-2500 cm^{-1} (NH_3^+st).

RMN- ^1H (D_2O - 200 MHz): 1,17 (d, $J=6,5\text{Hz}$, 3H, CH_3); 1,22 (d, $J=6,5\text{Hz}$, 3H, CH_3); 1,73 (m, 1H, C^3Ha); 2,19 (m, 1H, C^3He); 2,71 (m, 2H, C^4H_2); 3,26 (m, 1H, C^2H); 3,56 (m, 1H, CHMe_2); 4,59 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H, C^1H); 6,63 (dd, $J=8,4\text{Hz}$ i $J=2,6\text{Hz}$, 1H, C^6H); 6,80 (d, $J=2,6$, 1H, C^8H); 6,92 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H, C^5H).

Anàlisi del sistema d'acoblament de la zona alifàtica de l'espectre: $J(1,2)=8,8$ Hz; $J(2,3a)=11,4$ Hz; $J(2,3e)=3,5$ Hz; $J(3a,3e)=-12,9$ Hz; $J(3a,4a)=8,6$ Hz; $J(3a,4e)=7,6$ Hz; $J(3e,4a)=7,8$ Hz; $J(3e,4e)=4,6$ Hz.

Una mostra recristal·litzada d'etanol/èter presentà un punt de fusió de 195-197°C.

Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2$: C, 60,57; H, 7,82; N, 5,43; Cl, 13,75. Resultat trobat: C, 60,60; H, 7,90; N, 5,40; Cl, 13,47.

8-Benziloxi-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-nafto [2,1-d]oxazol-2-ona (65c)

En un matràs provist d'agitació magnètica es disposen 1,5 g (5,6 mmols) de l'aminoalcohol 47c dissolts en 40 ml de piridina anhidra. A aquesta dissolució s'afegeixen, gota a gota, 1,12 g (7,1 mmols) de cloroformiat de fenil. La barreja de reacció es manté en agitació durant una hora. Tot seguit s'afegeix aigua, s'acidifica amb àcid clorhídric 2N i s'extreu amb diclorometà. Els extractes orgànics es renten amb

dissolució d'hidròxid sòdic 2N i amb dissolució d'àcid clorhídric 2N i s'assequen sobre sulfat sòdic anhidre. S'evapora a sequedat el dissolvent obtenint-se 1,93 g del carbamat 68c que, sense més purificació, es dissol en 82 ml de tetrahidrofurane. La dissolució s'addiciona sobre 1,02 g de dispersió al 50% d'hidrur sòdic en vaselina (previament rentada amb hexà) refredant exteriorment la barreja de reacció amb un bany d'aigua/gel. Es continua l'agitació durant 12 hores. Tot seguit s'hi afegeix aigua es concentra a pressió reduïda i s'extreu amb diclorometà. Els extractes orgànics es renten amb aigua, s'assequen amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora a sequedat el dissolvent. El residu obtingut es sotmet a cromatografia en columna sobre gel de sílice. Quan es va eluir amb una barreja de benzè/cloroform (1:1) s'obtingueren 500 mg de la trans-oxazolidinona 65c (p.f.: 142-143°C; rendiment: 30,5%) i, en eluir amb cloroform, 100 mg de la cis-oxazolidinona 65c (p.f.: 137-139°C; rendiment: 6,1%).

trans-Oxazolidinona (trans-65c).

IR (KBr): 3300 cm^{-1} (NHst); 1740-1710 cm^{-1} (Am I i Am II).

RMN-¹H (CDCl_3 , - 200 MHz): 1,86 (m, 1H, C⁴Ha); 2,26 (m, 1H, C⁴He); 2,90 (m, 1H, C⁵Ha); 2,97 (m, 1H, C⁵He); 3,61 (m, 1H, C^{3a}H); 5,02 (d, J=11,3Hz, 1H, C^{9b}H); 5,03 (s, 2H, CH₂C₆H₅); 6,17 (ba, 1H, NH); 6,84 (dd, J=2,8Hz i J=9,0Hz, 1H, C⁷H); 7,01 (s, 1H, C⁹H); 7,02 (d, J=9,0Hz, 1H, C⁶H); 7,22-7,49 (m, 5H, C₆H₅).

Anàlisi del sistema d'acoblament de la zona alifàtica de l'espectre: J(9b,3a)=11,3 Hz; J(3a,4ax)=11,9 Hz; J(3a,4ec)=4,3 Hz; J(4ax,4ec)=-12,4 Hz; J(4ax,5ax)=9,2 Hz; J(4ax,5ec)=8,7 Hz; J(4ec,5ax)=8,4 Hz; J(4ec,5ec)=2,1 Hz; J(5ax,5ec)=-16,5 Hz.

RMN-¹³C ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): 24,34 (C⁴H₂); 25,47 (C⁵H₂); 57,99 (C^{3a}H); 69,97 (CH₂O); 81,59 (C^{9b}H); 108,19 (C⁹H); 114,92 (C⁷H); 125,43 (C^{5a}); 127,27 i 128,37 (C²'H, C⁶'H i C³'H, C⁵'H); 127,78 (C⁴'H); 129,79 (C⁶H); 134,90 (C^{9a}); 136,65 (C¹'); 157,04 (C⁸); 161,23 (C=O).

Anàlisi elemental calculada per C₁₈H₁₇NO₃: C, 73,20; H, 5,80; N, 4,74. Resultat trobat: C, 73,30; H, 5,92; N, 4,89.

cis-Oxazolidinona (cis-65c).

IR (KBr): 3250 cm^{-1} (NHst); 1730-1700 cm^{-1} (Am I i Am II).

RMN-¹H ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ - 200 MHz): 1,89 (m, 1H, C⁴H_α); 1,95 (m, 1H, C⁴H_β); 2,59 (m, 1H, C⁵H_β); 2,86 (m, 1H, C⁵H_α); 4,25 (m, 1H, C^{3a}H); 5,07

(s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 5,55 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 1H, $\text{C}^{\text{9b}}\text{H}$); 6,93 (dd, $J=8,4\text{Hz}$ i $J=2,7\text{Hz}$, 1H, $\text{C}^{\text{7}}\text{H}$); 7,04 (d, $J=2,7\text{Hz}$, 1H, $\text{C}^{\text{9}}\text{H}$); 7,09 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H, $\text{C}^{\text{6}}\text{H}$); 7,27-7,51 (m, 5H, C_6H_5).

Anàlisi del sistema d'acoblament de la zona alifàtica de l'espectre: $J(9b,3a)=8,5\text{ Hz}$; $J(3a,4\alpha)=6,0\text{ Hz}$; $J(3a,4\beta)=4,4\text{ Hz}$; $J(4\alpha,4\beta)=-14,0\text{ Hz}$; $J(4\alpha,5\beta)=7,1\text{ Hz}$; $J(4\alpha,5\alpha)=4,2\text{ Hz}$; $J(4\beta,5\beta)=4,4\text{ Hz}$; $J(4\beta,5\alpha)=8,6\text{ Hz}$; $J(5\alpha,5\beta)=-15,9\text{ Hz}$.

RMN- ^{13}C (CDCl_3): 24,21 ($\text{C}^{\text{5}}\text{H}_2$); 28,33 ($\text{C}^{\text{4}}\text{H}_2$); 51,64 ($\text{C}^{\text{3a}}\text{H}$); 70,26 (CH_2O); 75,74 ($\text{C}^{\text{9b}}\text{H}$); 115,84 ($\text{C}^{\text{9}}\text{H}$); 116,52 ($\text{C}^{\text{7}}\text{H}$); 127,46 i 128,60 ($\text{C}^{\text{2}}\text{H}$, $\text{C}^{\text{6}}\text{H}$ i $\text{C}^{\text{3}}\text{H}$, $\text{C}^{\text{5}}\text{H}$); 127,99 ($\text{C}^{\text{4}}\text{H}$); 129,47 ($\text{C}^{\text{6}}\text{H}$); 130,56 i 132,05 (C^{5a} i C^{9a}); 136,92 (C^{1}); 157,72 (C^{8}); 159,59 ($\text{C}=\text{O}$).

Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: C, 73,20; H, 5,80; N, 4,74. Resultat trobat: C, 73,38; H, 6,05; N, 4,90.

5.1.3 Síntesi dels compostos 32a i 33a

Àcid 4-(2-hidroxifenil)butíric (58)⁵⁷

Sobre una dissolució de 7,3 g (50 mmols) de 3,4-dihidro-2H-1-naftalenona en 35 ml de metanol i 2,7 ml d'aigua, refredada a -12°C s'addiciona una suspensió de 22,5 g (75 mmols) de persulfat potàssic en 16,6 ml d'àcid sulfúric concentrat que es manté en agitació per tal d'evitar la decantació. Durant l'addició es manté la temperatura de la barreja de reacció entre 0 i 5°C . En acabar aquesta operació (1 hora) es continua l'agitació durant 2 hores a la mateixa temperatura. La barreja de reacció s'aboca sobre 50 g de gel i s'extreu amb èter. Els extractes orgànics reunits s'extreuen amb 150 ml de dissolució d'hidròxid sòdic 1N. La fase aquosa s'acidifica amb àcid clorhídric 4N i s'extreu amb èter. Els extractes eteris s'assequen amb sulfat sòdic anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent obtenint-se 8,80 g de l'àcid 58 desitjat (p.f.: $65-67^\circ\text{C}$; lit⁵⁷: $66-67^\circ\text{C}$; rendiment: 98%).

IR (KBr): $3500-2500\text{ cm}^{-1}$ (OHst i CO-OHst); 1600 cm^{-1} i 1400 cm^{-1} (ArC-C).

RMN- ^1H (CDCl_3 - 60 MHz): 1,9 (m, 2H, $\text{C}^{\text{3}}\text{H}_2$); 2,3 (m, 2H, $\text{C}^{\text{2}}\text{H}_2$); 2,6 (m, 2H, $\text{C}^{\text{4}}\text{H}_2$); 6,5-7,1 (m, 4H, ArH); 7,9 (ba, 2H, OH i COOH).

5-Hidroxi-3,4-dihidro-2H-1-naftalenona (43a)⁵⁷

En un matràs de tres boques provist d'agitació mecànica es disposen 8,5 g (0,145 mols) de clorur sòdic i 43,3 g (0,324 mols) de triclorur d'alumini anhidre. El matràs s'escalfa amb un bany de silicona fins que es fon tot el seu contingut. En aquest moment s'afegeixen 8,8 g (48,9 mmols) d'àcid 4-(2-hidroxifenil)butíric (58). S'escalfa la barreja de reacció fins 170°C i es manté durant 30 minuts a aquesta temperatura. En acabar s'aboca la barreja sobre gel triturat amb àcid clorhídric concentrat. Es filtra el sòlid resultant que es cristal·litza d'aigua. D'aquesta manera s'obtenen 6,73 g del fenol 43a desitjat (p.f.: 203-204°C; lit⁵⁷: 210°C; rendiment: 85%).

IR (KBr): 3400-3300 cm⁻¹ (OHst); 1660 cm⁻¹ (C=Ost).

RMN-¹H (DMSO_{d6} - 60 MHz): 1,9 (m, 2H, C³H₂); 2,4 (m, 2H, C²H₂); 2,7 (m, 2H, C⁴H₂); 6,9-7,3 (m, 3H, ArH); 9,5 (ba, 1H, OH).

5-Benziloxi-3,4-dihidro-2H-1-naftalenona (44a)

En un matràs provist d'agitació es disposen 5 g (30,7 mmols) de la 5-hidroxi-1-tetralona, 3,9 g (30,8 mmols) de clorur de benzil i 8,5 g (61,7 mmols) de carbonat potàssic anhidre en 37,5 ml de dimetilformamida anhidra. La barreja de reacció es manté a 80-100°C durant 4 hores. Després d'això s'aboca la barreja de reacció sobre gel i s'extreu amb èter. Els extractes orgànics es renten amb aigua, s'assequen sobre sulfat sòdic anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent. El residu obtingut es destil·la a pressió reduïda. Es recull la fracció que destil·la a 160-165°C (0,05 mm Hg) constituïda per 6,9 g (rendiment: 88,7%) de la benziloxitetralona desitjada. L'oli obtingut solidifica ràpidament (p.f.: 48-50°C).

RMN-¹H (CCl₄ - 60 MHz): 2,0 (m, 2H, C³H₂); 2,4 (m, 2H, C²H₂); 2,8 (m, 2H, C⁴H₂); 4,9 (s, 2H, CH₂C₆H₅); 6,7-7,5 (m, 3H, ArH); 7,1 (s, 5H, C₆H₅).

Anàlisi elemental calculada per C₁₇H₁₆O₂: C, 80,92; H, 6,39. Resultat trobat: C, 80,81; H, 6,20.

5-Benziloxi-3,4-dihidro-2H-1-naftalenoxima (61a)

En un matràs provist d'agitació es disposen 2 g (7,9 mmols) de la 5-benziloxi-1-tetralona i 1,12 g (16 mmols) d'hidroclorur d'hidroxilamina dissolts en 4 ml de piridina. La barreja de reacció es manté a reflux durant 14 hores. En acabar s'aboca sobre aigua, s'extreu amb acetat d'etil i es renten els extractes orgànics amb àcid clorhídric diluïd. Després d'assecar la dissolució orgànica sobre sulfat sòdic anhidre, filtrar-la i evaporar a sequedat el dissolvent s'obté un residu de 2,05 g de l'oxima desitjada (rendiment:97%) que posteriorment es va cristal·litzar d'èter (p.f.: 119-120°C).

IR (KBr): 1575 cm^{-1} (C=Nst).

RMN-¹H (CDCl₃ - 60 MHz): 1,8 (m, 2H, C³H₂); 2,7 (m, 4H, C²H₂ i C⁴H₂); 4,9 (s, 2H, CH₂C₆H₅); 6,5-7,5 (m, 3H, ArH); 7,2 (s, 5H, C₆H₅); 8,6 (ba, 1H, NOH).

Anàlisi elemental calculada per C₁₇H₁₇NO₂: C, 76,38; H, 6,41; N, 5,24. Resultat trobat: C, 76,35; H, 6,07; N, 5,30.

0-p-Toluensulfonat de la 5-benziloxi-3,4-dihidro-2H-1-naftalenona (45a)

En un matràs provist d'agitació es disposen 3,17 g (11.8 mmol) de l'oxima 61a dissolts en 17,5 ml de piridina anhidra. Sobre aquesta dissolució s'en addiciona una altra de clorur de p-toluensulfonil preparada a partir de 6,74 g (35,4 mmols) d'aquest producte i 18,4 ml de piridina. Durant l'addició es manté la temperatura de la barreja de reacció al voltant dels 0°C amb un bany d'aigua/gel. L'agitació es continua durant unes 16 hores a temperatura ambient. Acabada la reacció s'aboca la barreja sobre aigua, s'extreu amb diclorometà i els extractes orgànics es renten succesivament amb àcid clorhídric 2N i amb dissolució 0,5M de bicarbonat sòdic. Després d'assecar la dissolució sobre sulfat sòdic anhidre, filtrar i evaporar el dissolvent a sequedat, s'obté un residu de 4,53 g del tosilat d'oxima desitjat (rendiment: 90%). El producte s'utilitza poc temps després d'haver-lo obtingut ja que s'enfosqueix ràpidament.

RMN-¹H (CDCl₃ - 60 MHz): 1,7 (m, 2H, C H₂); 2,3(s, 3H, CH₃); 2.7(m, 4H, C²H₂); 4,9(s, 2H, CH₂C₆H₅); 6,4-8,0(m, 7H, ArH); 7,2(s, 5H, C₆H₅).

Hidroclorur de la 2-amino-5-benziloxi-3,4-dihidro-2H-1-naftalenona (46a)

Sobre una dissolució de 5,45 g (12,9 mmols) del tosilat 45a en 109 ml de benzè anhidre s'afegeix, sota atmosfera de nitrogen, una dissolució d'etòxid potàssic preparada a partir de 893 mg (22,9 mmols) de potassi i 22 ml d'etanol absolut. Es continua l'agitació de la barreja de reacció durant 24 hores a temperatura ambient. En acabar la reacció es filtra el contingut del matràs i s'aboca el líquid filtrat sobre 55 ml de dissolució d'àcid clorhídric 5N. En aquestes condicions es forma un precipitat que, després de 15 minuts d'agitació es filtra obtenint-se 2,94 g (rendiment: 75%) de l'hidroclorur de l'aminocetona desitjat. Posteriorment es cristal·litza el producte de etanol absolut/èter conseguint així un sòlid blanc de punt de fusió 178-180°C.

IR (KBr): 3100-2500 cm^{-1} (NH st); 1685 cm^{-1} (C=Ost); 1450 cm^{-1} i 1500 cm^{-1} (ArC-C).

RMN-¹H (DMSO-d₆ - 60 MHz): 1,6-3,9 (m, 2H, C³H₂ i C⁴H₂); 4,0-4,5 (m, 1H, C²H); 5,1 (s, 2H, CH₂C₆H₅); 7,1-7,6 (m, 8H, ArH); 8,6 (ba, 3H, NH₃⁺).

Anàlisi elemental calculada per C₁₇H₁₈ClNO₂: C, 67,21; H, 5,97; N, 4,61; Cl, 11,67. Resultat trobat: C, 67,47; H, 6,19; N, 4,60; Cl, 11,53.

trans-2-Amino-5-benziloxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol (47a)

Es prepara una dissolució a partir de 836 mg (22 mmols) de borohidrur sòdic en 4 ml d'hidròxid sòdic 5N i 40 ml de metanol. Sobre aquesta dissolució s'addicionen, a puntes d'espàtula, 1,34 g (4,4 mmols) de l'hidroclorur de l'aminocetona 46a mentre es refreda la barreja de reacció amb un bany d'aigua/gel. En acabar l'addició s'afegeixen 836 mg (22 mmols) de borohidrur sòdic i es manté l'agitació durant 15 minuts. La barreja de reacció es dilueix amb aigua, s'evapora el metanol a pressió reduïda i s'extreu amb diclorometà. Després d'assecar la dissolució orgànica sobre sulfat sòdic anhidre, filtrar-la i evaporar a sequedat el dissolvent s'obté un residu de 1,08 g de l'aminoalcohol desitjat (rendiment: 91%).

IR (KBr): 3340 cm^{-1} i 3280 cm^{-1} (NH st); 3400-2700 cm^{-1} (OHst).

RMN-¹H (CDCl₃/CD₃OD - 200 MHz): 1,80 (m, 1H, C³Ha); 2,20 (m, 1H,

C^3He); 2,69 (m, 1H, C^4Ha); 2,86 (m, 1H, C^2H); 2,97 (m, 1H, C^4He); 4,10 (ba, 3H, OH i NH_2); 4,32 (d, $J=8,7Hz$, 1H, C^1H); 5,05 (s, 2H, $CH_2C_6H_5$); 6,79 (t, 1H, C^7H); 7,17 (d, $J=5,2Hz$, 2H, C^6H i C^8H); 7,45-7,30 (m, 5H, C_6H_5).

Anàlisi del sistema d'acoblament de la zona alifàtica de l'espectre: $J(1,2)=8,7 Hz$; $J(2,3a)=11,4 Hz$; $J(2,3e)=3,2 Hz$; $J(3a,3e)=-13,2 Hz$; $J(3a,4a)=11,0 Hz$; $J(3a,4e)=6,1 Hz$; $J(3e,4a)=6,3 Hz$; $J(3e,4e)=3,1 Hz$; $J(4a,4e)=-17,0 Hz$.

RMN- ^{13}C (DMSO- d_6): 21,93 (C^4H_2); 28,08 (C^3H_2); 53,18 (C^2H); 69,06 (CH_2O); 74,33 (C^1H); 109,34 (C^6H); 119,76 (C^8H); 124,66 (C^{4a}); 126,03 i 127,56 (C^7H i $C^4'H$); 127,14 i 128,35 ($C^2'H$, $C^6'H$ i $C^3'H$, $C^5'H$); 137,48 (C^1'); 141,04 (C^{8a}); 155,04 (C^5).

Per tal de purificar el producte per realitzar la seva anàlisi elemental es procedí a precipitar l'hidroclorur i cristal·litzar-lo d'etanol absolut/èter. El sòlid blanc obtingut va presentar un punt de fusió de 245-247°C.

Anàlisi elemental calculada per $C_{17}H_{20}ClNO_2$: C, 66,77; H, 6,59; Cl, 11,59; N, 4,58. Resultat trobat: C, 66,79; H, 6,57; Cl, 11,70; N, 4,61.

trans-2-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftodiol (32a)

En un reactor a pressió es disposen 300 mg (1,1 mmols) de l'aminoalcohol 47a dissolts en 30 ml de metanol i s'afegeixen 60 mg de pal·ladi sobre carbó al 5% com a catalitzador. La suspensió es sotmet a agitació en presència d'hidrogen a 200 psi (13,6 atm) de pressió durant 24 hores. En acabar, es filtra la suspensió i s'evapora el dissolvent. El residu es sotmet a cromatografia en columna sobre gel de sílice. Es recull la fracció eluïda amb una barreja cloroform/metanol (70:30) que pesa 170 mg (rendiment: 85%). Posteriorment es va precipitar l'hidroclorur de l'aminoalcohol desitjat que es va cristal·litzar d'etanol absolut/èter (p.f.: 234-236°C).

IR (KBr): 3300 cm^{-1} (OHst); 1580 cm^{-1} , 1510 cm^{-1} i 1445 cm^{-1} (ArC-C).

RMN- 1H (D_2O): 1,60 (m, 1H, C^4Ha); 2,05 (m, 1H, C^4He); 2,43 (m, 1H, C^4Ha); 2,63 (m, 1H, C^4He); 3,13 (m, 1H, C^2H); 4,50 (d, $J=8,8Hz$, 1H, C^1H); 6,59 (dd, $J=1,9Hz$ i $J=7,8Hz$, 1H, C^6H); 6,84 (dd, $J=1,9Hz$ i

$J=7,8\text{Hz}$, 1H, $C^8\text{H}$); 6,96 (ta, $J=7,8\text{Hz}$, 1H, $C^7\text{H}$).

Anàlisi del sistema d'acoblament de la zona alifàtica de l'espectre: $J(1,2)=8,8$ Hz; $J(2,3a)=11,8$ Hz; $J(2,3e)=3,5$ Hz; $J(3a,3e)=-13,2$ Hz; $J(3a,4a)=11,0$ Hz; $J(3a,4e)=6,2$ Hz; $J(3e,4a)=6,5$ Hz; $J(3e,4e)=3,0$ Hz; $J(4a,4e)=-17,5$ Hz.

Anàlisi elemental calculada per $C_{10}H_{14}ClNO_2$: C, 55,69; H, 6,54; Cl, 16,44; N, 6,49. Resultat trobat: C, 55,68; H, 6,55; Cl, 16,21; N, 6,54.

trans-5-Benziloxi-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol (51a)

En un matràs provist d'un aparell de Dean-Stark es disposen 400 mg (1,5 mmols) de l'aminoalcohol 47a i 2,4 ml d'acetona anhidra dissolts en 19 ml de benzè anhidre. La barreja de reacció es manté a reflux durant 5 hores, s'evapora a sequedat i el residu resultant es dissol en 5 ml d'etanol absolut. A aquesta nova dissolució s'afegeixen 84 mg (2,2 mmols) de borohidrur sòdic. L'agitació es continua durant 30 minuts. Després d'això s'elimina l'etanol per evaporació a pressió reduïda, s'afegeix aigua i s'extreu amb diclorometà. Els extractes orgànics s'assequen sobre sulfat sòdic anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent obtenint-se un residu de 420 mg (rendiment: 91%) de l'isopropilaminoalcohol 51a desitjat.

RMN- ^1H (CDCl_3 - 200 MHz): 1,05 (d, $J=6,1\text{Hz}$, 3H, CH_3); 1,33 (d, $J=6,3\text{Hz}$, 3H, CH_3); 1,50 (m, 1H, $C^3\text{Ha}$); 2,24 (m, 1H, $C^3\text{He}$); 2,43 (ba, 2H, NH i OH); 2,71 (m, 1H, $C^4\text{Ha}$); 2,75 (m, 1H, $C^2\text{H}$); 2,99 (m, 1H, $C^4\text{He}$); 3,07 (m, 1H, CHMe_2); 4,37 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H, $C^1\text{H}$); 5,05 (s, 5H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6,70 (dd, $J=2,3\text{Hz}$ i $J=6,3\text{Hz}$, 1H, $C^7\text{H}$); 7,18-7,20 (m, 2H, $C^6\text{H}$ i $C^8\text{H}$); 7,34-7,42 (m, 5H, C_6H_5).

Anàlisi del sistema d'acoblament de la zona alifàtica de l'espectre: $J(1,2)=8,8$ Hz; $J(2,3a)=11,2$ Hz; $J(2,3e)=2,9$ Hz; $J(3a,3e)=-13,0$ Hz; $J(3a,4a)=10,9$ Hz; $J(3a,4e)=6,0$ Hz; $J(3e,4a)=6,1$ Hz; $J(3e,4e)=3,1$ Hz; $J(4a,4e)=-17,1$ Hz.

RMN- ^{13}C (CDCl_3): 22,71 (CH_3); 22,71 (C^4H_2); 26,09 (C^3H_2); 24,51 (CH_3); 45,59 (C^2H); 57,54 (CHMe_2); 69,79 (CH_2O); 72,96 (C^1H); 109,67 (C^6H); 119,29 (C^8H); 124,37 (C^4a); 126,77 (C^7H); 127,74 (C^4H); 127,06 i 128,49 (C^1H , C^6H i C^8H , C^5H); 137,40 (C^1); 139,61 (C^8a); 155,76 (C^5).

D'una mostra del producte es va precipitar l'hidroclorur que es cristal·litzà d'etanol absolut/èter (p.f.: 203-204°C).

IR (KBr): 3320 cm^{-1} (OHst); 1580 cm^{-1} i 1450 cm^{-1} (ArC-C).

Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClNO}_2$: C, 69,05; H, 7,53; Cl, 10,19; N, 4,02. Resultat trobat: C, 68,88; H, 7,83; Cl, 10,20; N, 3,90.

trans-2-Isopropilamino-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftodiol (33a)

En un reactor a pressió es disposen 300 mg (0,9 mmols) de l'aminoalcohol 51a dissolts en 30 ml de metanol i 60 mg de pal·ladi sobre carbó al 5%. La suspensió es sotmet a agitació en presència d'hidrogen a 200 psi (13,6 atm) de pressió durant 24 hores. En acabar la reacció es filtra el catalitzador i s'evapora el dissolvent a sequedat obtenint-se 190 mg del fenol 33a desitjat (rendiment: 89%). L'hidroclorur del producte desitjat es va sotmetre a cromatografia en columna sobre gel de sílice a mitja pressió ("Flash-Chromatography")⁹⁶ per tal de purificar-lo. S'utilitzà com a eluent de la columna etanol destil·lat.

RMN- ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ - 200MHz): 1,37 (d, $J=6,5\text{Hz}$, 3H, CH_3); 1,46 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H, CH_3); 1,96 (m, 1H, C^3Ha); 2,30 m, 1H, C^3He); 2,71 (m, 1H, C^4Ha); 2,96 (m, 1H, C^4He); 3,24 (m, 1H, C^2H); 3,58 (m, 1H, CHMe_2); 4,89 (d, $J=9,3\text{Hz}$, 1H, C^1H); 6,73 (dd, $J=5,8\text{Hz}$ i $J=3,3\text{Hz}$, 1H, C^7H); 7,06-7,10 (m, 2H, C^6H i C^8H).

Anàlisi del sistema d'acoblament de la zona alifàtica de l'espectre: $J(1,2)=9,3$ Hz; $J(2,3a)=11,9$ Hz; $J(2,3e)=3,1$ Hz; $J(3a,3e)=-13,0$ Hz; $J(3a,4a)=10,7$ Hz; $J(3a,4e)=5,9$ Hz; $J(3e,4a)=5,7$ Hz; $J(3e,4e)=2,9$ Hz; $J(4a,4e)=-17,9$ Hz.

RMN- ^{13}C ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): 19,12 (CH_3); 20,03 (CH_3); 22,46 (C H_2); 24,18 (C^3H_2); 48,94 (C^2H); 59,15 (CHMe_2); 70,69 (C^1H); 113,99 (C^6H); 118,30 (C^8H); 122,47 (C^4a); 127,70 (C^7H); 138,85 (C^8a); 154,68 (C^5).

Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2$: C, 60,57; H, 7,82; N, 5,43; Cl, 13,75. Resultat trobat: C, 60,55; H, 7,85; N, 5,41; Cl, 13,82.

6-Benziloxi-3a,4,5,9b-tetrahidro-3H-nafto [2,1-d]oxazol-2-ona (65a)

Sobre una dissolució de 300 mg (1,1 mmols) de l'aminoalcohol 47a en 8 ml de piridina anhidra s'afegeixen 223 mg (1,4 mmols) de cloroformiat de fenil refredant exteriorment la barreja de reacció amb un bany d'aigua/gel. L'agitació es continua durant 30 minuts. Tot seguit s'afegeix aigua, s'acidifica amb àcid clorhídric 2N i s'extreu amb diclorometà. Els extractes orgànics es renten amb dissolució d'hidròxid sòdic 2N i s'assequen sobre sulfat sòdic anhidre. El dissolvent s'evapora a sequedat i el residu, 390 mg del carbamat 68a, sense posterior purificació, es dissol en 10 ml de tetrahidrofurane. Aquesta dissolució s'addiciona sobre una suspensió de 206 mg (4,3 mmols) d'hidrur sòdic dispers en vaselina (50%), previament rentat amb hexà, en 7 ml de tetrahidrofurane. Es continua l'agitació durant 12 hores. S'afegeix aigua a la barreja de reacció, es concentra a pressió reduïda i s'extreu amb diclorometà. Els extractes orgànics s'assequen sobre sulfat sòdic anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent. El residu obtingut es sotmet a cromatografia en columna sobre gel de sílice. En eluir amb una barreja benzè/cloroform (60:40) es van obtenir 180 mg (rendiment: 54%) d'un sòlid de punt de fusió 200-202°C que es va identificar per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental com l'isòmer trans de l'oxazolidinona 65a desitjada.

IR (KBr): 3280 cm^{-1} (NHst); 1760 cm^{-1} i 1730 cm^{-1} (Am I i Am II).

RMN-¹H (CDCl₃/CD₃OD -200 MHz): 1,90 (m, 1H, C⁴Ha); 2,34 (m, 1H, C⁴He); 2,96 (m, 1H, C⁵Ha); 2,99 (m, 1H, C⁵He); 3,67 (m, 1H, C^{3a}H); 5,07 (d, J=11,9Hz, 1H, C^{9b}H); 5,08 (s, 2H, CH₂C₆H₅); 6,88 (d, J=8,0Hz, 1H, C⁷H); 6,96 (d, J=7,5Hz, 1H, C⁹H); 7,21 (ta, 1H, C⁸H); 7,28-7,50 (m, 5H, C₆H₅).

Anàlisi del sistema d'acoblament de la zona alifàtica de l'espectre: J(9b,3a)=11,9 Hz; J(3a,4ax)=12,0 Hz; J(3a,4ec)= 3,9 Hz; J(4ax,4ec)=-12,4 Hz; J(4ax,5ax)=8,9 Hz; J(4ax,5ec)=8,9 Hz; J(4ec,5ax)=7,9 Hz; J(4ec,5ec)=1,9 Hz; J(5ax,5ec)=-16,9 Hz.

RMN-¹³C (CDCl₃/CD₃OD): 21,40 (C⁵H₂); 24,20 (C⁴H₂); 57,80 (C^{3a}H); 69,40 (CH₂O); 81,60 (C^{9b}H); 110,60 (C⁷H); 114,00 (C⁹H); 121,80 (C^{5a}); 126,40 i 127,80 (C²H, C⁶H i C³H, C⁵H); 126,60 (C⁸H); 127,20 (C⁴H); 134,60 (C^{9a}); 136,40 (C¹); 155,60 (C⁶); 161,20 (C=O).

Anàlisi elemental calculada per $C_{18}H_{17}NO_3$: C, 73,20; H, 5,80; N, 4,74. Resultat trobat: C, 73,40; H, 6,03; N, 4,89.

5.2 2-Piperidiletanols

5.2.1 Síntesi dels compostos eritro i treo 42

2-(2-Oxiranyl)piridina (73)¹⁰⁶

En un matràs provist d'agitació es disposen 5 g (47,6 mmols) de 2-vinilpiridina dissolts en 125 ml d'una barreja dioxà/aigua (3:7) i 2,5 ml d'àcid acètic glacial. La dissolució es manté en agitació a temperatura ambient mentre s'afegeixen 9 g (50,6 mmols) de N-bromosuccinimida. L'agitació es continua durant 1 hora i tot seguit s'addicionen 10 g (94,3 mmols) de carbonat sòdic mentre es manté la temperatura al voltant de 0 C mitjançant un bany d'aigua/gel. La barreja de reacció resultant continua en agitació durant 16 hores. Acabada la reacció s'afegeix aigua fins a dissolució de totes les sals formades, es fa una primera extracció amb èter i es continua extraient amb diclorometà. Els extractes orgànics reunits es renten amb aigua, s'assequen sobre sulfat sòdic anhidre i es filtren. El dissolvent s'evapora a pressió reduïda i el residu resultant es dissol en benzè i es procedeix a un nou secat amb sulfat sòdic anhidre. Després de filtrar s'evapora el dissolvent a sequedat. El producte obtingut es purificà per destil·lació a pressió reduïda (35°C, 0,25 mm Hg) obtenint-se 3,78 g (rendiment: 66%) d'un oli incolor que es va identificar per les seves dades espectroscòpiques com l'epòxid 73 desitjat.

IR (NaCl): 1590 cm^{-1} , 1560 cm^{-1} i 1460 cm^{-1} (ArC-C); 1230 cm^{-1} (C-Ost).

RMN-¹H (CCl₄ - 60 MHz): 2,8 (m, 2H, CH₂); 3,7 (m, 1H, CH); 6,7-7,1 (m, 2H, C³H i C⁵H); 7,2-7,6 (m, 1H, C⁴H); 8,2 (m, 1H, C⁶H).

2-(4-Benziloxifenoxi)-1-(2-piridil)etanol (77)

A una suspensió de 4 mmols d'hidrur sòdic en 24 ml de dimetilformamida anhidra s'addicionen, sota atmosfera de nitrogen, 800 mg (4 mmols) de p-benziloxifenol. La barreja de reacció s'escalfa fins uns 80-90 C amb un bany de silicona i, un cop s'ha arribat a aquesta temperatura, s'addicionen lentament 484 mg (4 mmols) de 2-oxiranilpiridina. L'agitació es continua durant 2 hores. Tot seguit s'afegeix aigua a la barreja de reacció, es sala amb clorur sòdic i s'extreu amb èter. Els extractes eteris es renten amb àcid clorhídric 2N. La fase aquosa resultant s'alcalinitza amb hidròxid sòdic 5N i s'extreu amb èter. Els extractes eteris s'assequen sobre sulfat sòdic anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un residu que, cristal·litzat d'èter/hexà, proporciona 730 mg (rendiment 57%) d'un sòlid de punt de fusió 91-92 C que es va identificar per les seves dades espectroscòpiques i la seva anàlisi elemental com el piridiletanol 77 desitjat.

IR (KBr): 3500-3000 cm^{-1} (OHst); 1590 cm^{-1} , 1500 cm^{-1} i 1460 cm^{-1} (ArC-C); 1280 cm^{-1} (C-Ost).

RMN-¹H (CDCl₃ - 60 MHz): 3,8 (ba, 1H, OH); 4,0 (d, J=6Hz, 2H, CH₂CH); 4,7 (s, 2H, CH₂C₆H₅); 4,9 (t, J=6Hz, 1H, CH); 6,6 (s, 4H, C₆H₄); 6,8-7,6 (m, 3H, C³H, C⁴H i C⁵H); 7,1 (s, 5H, C₆H₅); 8,3 (m, 1H, C⁶H).

Anàlisi elemental calculada per C₂₀H₁₉NO₃: C, 74,75; H, 5,96; N, 4,36. Resultat trobat: C, 74,74; H, 5,96; N, 4,35.

eritro i treo-2-(4-Benziloxifenoxi)-1-(2-piperidil)etanols (79)

A una dissolució de l'hidroclorur corresponent a 500 mg (1,5 mmols) de la piridina 77 en 50 ml de metanol s'afegeixen 25 mg d'òxid de platí Adams. La suspensió es manté en agitació en presència d'hidrogen a la pressió atmosfèrica. Un cop s'ha absorbit el volum teòric d'hidrogen, es filtra el catalitzador i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu resultant es dissol en aigua, s'alcalinitza amb hidròxid sòdic 2N i s'extreu amb èter. Els extractes orgànics reunits s'assequen sobre sulfat sòdic anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent obtenint-se

500 mg (rendiment: 98%) d'una barreja dels aminoalcohols eritro i treo 79.

eritro i treo-2-(4-Benziloxifenoxi)-1-(N-acetil-2-piperidil)etanols (87)

A una dissolució de 2,3 g (7,0 mmols) de una barreja d'aminoalcohols eritro i treo 79 en 72 ml de cloroform s'addiciona una dissolució de 1,9 g (47 mmols) d'hidròxid sòdic en 18 ml d'aigua i tot seguit 870 mg (11 mmols) de clorur d'acetil. La barreja de reacció s'agita durant una hora a temperatura ambient i després s'aboca sobre aigua i s'extreu amb cloroform. Els extractes orgànics s'assequen sobre sulfat sòdic anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se 2,4 g (rendiment: 92,5%) d'una barreja dels acetamidoalcohols eritro i treo 87.

Els components de la barreja es separen mitjançant una cromatografia en columna sobre gel de sílice. En eluir la columna utilitzant com a dissolvent una barreja d'hexà/acetat d'etil (10:90) s'obtenen 1,47 g (rendiment: 57%) d'un oli que es va identificar per les seves dades espectroscòpiques i la seva anàlisi elemental com l'isòmer eritro de l'acetamidoalcohol 87. En eluir la columna amb una barreja acetat d'etil/etanol (98:2) es recuperaren 830 mg (rendiment: 32%) d'un oli que s'identificà, anàlogament a l'anterior, com l'isòmer treo de l'acetamidoalcohol 87.

eritro-2-(4-Benziloxifenoxi)-1-(N-acetil-2-piperidil)etanol (eritro-87)

RMN-¹H (CDCl₃ - 200 MHz): 1,30-1,86 (m, 6H, C³H₂, C⁴H₂ i C⁵H₂); 2,06 (s, 3H, CH₃); 2,48 (m, 1H, C⁶Ha, rotàmer minoritari); 3,18 (m, 1H, C⁶Ha, rotàmer majoritari); 3,60 (m, 1H, C⁶He, rotàmer majoritari); 3,85 (m, 2H, CH₂O); 3,99 (m, 1H, C²H, rotàmer minoritari); 4,27 (m, 1H, CH-O); 4,60 (m, 1H, C⁶He, rotàmer minoritari); 4,63 (m, 1H, C²H, rotàmer majoritari); 4,98 (s, 2H, CH₂C₆H₅); 6,68-6,96 (m, 4H, C₆H₄); 7,13-7,50 (m, 5H, C₆H₅).

RMN-¹³C (CDCl₃): (rotàmer majoritari) 19,53 (C⁴H₂); 21,97 (CH₃); 25,47 i 25,70 (C³H₂ i C⁵H₂); 43,70 (C⁶H₂); 50,90 (C²H); 68,12 (CH-OH); 70,70 (CH₂C₆H₅); 71,24 (CH₂O); 115,59 i 115,92 (C^{2'}H, C^{6'}H i C^{3'}H, C^{5'}H); 127,45 i 128,54 (C^{2''}H, C^{6''}H i C^{3''}H, C^{5''}H); 127,89 (C^{4''}H);

137,23 (C^{1''}); 152,87 i 153,33 (C^{1'} i C^{4'}); 169,96 (C=O).

(rotàmer minoritari) 19,18 (C⁴H₂); 21,43 (CH₃); 25,22 i 25,83 (C³H₂ i C⁵H₂); 37,85 (C⁶H₂); 55,11 (C²H); 66,77 (CH-OH); 70,70 (CH₂C₆H₅); 69,01 (CH₂O); 115,59 i 116,00 (C^{2'}H, C^{6'}H i C^{3'}H, C^{5'}H); 127,45 i 128,54 (C^{2''}H, C^{6''}H i C^{3''}H, C^{5''}H); 127,89 (C^{4''}H); 137,16 (C^{1''}); 152,37 i 153,62 (C^{1'} i C^{4'}); 169,70 (C=O).

Anàlisi elemental calculada per C₂₂H₂₇NO₄: C, 71,52; H, 7,36; N, 3,79. Resultat trobat: C, 71,50; H, 7,38; N, 3,76.

treo-2-(4-Benziloxifenoxi)-1-(N-acetil-2-piperidil)etanol (treo-87)

RMN-¹H (CDCl₃ - 200 MHz): 1,50-1,94 (m, 6H, C³H₂, C⁴H₂ i C⁵H₂); 2,15 (s, 3H, CH₃, rotàmer majoritari); 2,18 (s, 3H, CH₃, rotàmer minoritari); 2,70 (m, 1H, C⁶Ha, rotàmer minoritari); 3,33 (m, 1H, C⁶Ha, rotàmer majoritari); 3,67 (m, 1H, C⁶He, rotàmer majoritari); 4,00 (m, 2H, CH₂O); 4,13 (m, 1H, C²H, rotàmer minoritari); 4,16 (m, 1H, CH-O, rotàmer minoritari); 4,55 (m, 1H, C⁶He, rotàmer minoritari); 4,64 (m, 1H, CH-O, rotàmer majoritari); 4,84 (m, 1H, C²H, rotàmer majoritari); 5,01 (s, 2H, CH₂C₆H₅); 6,80-6,90 (m, 4H, C₆H₄); 7,30-7,40 (m, 5H, C₆H₅).

RMN-¹³C (CDCl₃): (rotàmer majoritari) 19,83 (C⁴H₂); 21,91 (CH₃); 25,50 i 26,00 (C³H₂ i C⁵H₂); 43,28 (C⁶H₂); 51,42 (C²H); 70,01 (CHOH); 70,70 (CH₂C₆H₅); 71,04 (CH₂O); 115,64 i 115,89 (C^{2'}H, C^{6'}H i C^{3'}H, C^{5'}H); 127,43 i 128,52 (C^{2''}H, C^{6''}H i C^{3''}H, C^{5''}H); 127,85 (C^{4''}H); 137,26 (C^{1''}); 153,03 i 153,29 (C^{1'} i C^{4'}); 171,90 (C=O).

(rotàmer minoritari) 19,83 (C⁴H₂); 22,01 (CH₃); 25,16 i 26,55 (C³H₂ i C⁵H₂); 37,06 (C⁶H₂); 56,11 (C²H); 66,85 (CHOH); 70,70 (CH₂C₆H₅); 70,48 (CH₂O); 115,62 i 115,89 (C^{2'}H, C^{6'}H i C^{5'}H, C^{3'}H); 127,43 i 128,52 (C^{2''}H, C^{6''}H i C^{3''}H, C^{5''}H); 127,85 (C^{4''}H); 137,26 (C^{1''}); 153,03 i 153,29 (C^{1'} i C^{4'}); 171,02 (C=O).

Anàlisi elemental calculada per C₂₂H₂₇NO₄: C, 71,52; H, 7,36; N, 3,79. Resultat trobat: C, 71,48; H, 7,40; N, 3,77.

treo-2-(4-Benziloxifenoxi)-1-(N-acetil-2-piperidil)etanol (87)

En un matràs provist d'agitació es disposen 187 mg (0,5 mmols) de l'acetamidoalcohol eritro-87 dissolts en 2 ml de clorur de tionil acabat

de destil·lar. La dissolució s'escalfa a la temperatura de reflux durant 7 minuts. Tot seguit s'elimina el clorur de tionil per destil·lació a pressió reduïda i el residu es dissol en aigua i s'alcalinitza amb dissolució d'hidròxid amònic al 10%. La barreja s'extreu amb diclorometà i els extractes orgànics s'assequen sobre sulfat sòdic anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu que en resulta es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice fent servir com a eluent una barreja d'acetat d'etil/etanol (98:2). D'aquesta manera s'obtenen 170 mg (rendiment 91%) del acetamidoalcohol treo-87, idèntic al separat de la barreja d'isòmers anterior.

eritro-2-(4-Benziloxifenoxi)-1-(2-piperidil)etanol (79)

En un matràs provist d'agitació es disposen 650 mg (11,6 mmols) d'hidròxid potàssic dissolts en 4 ml d'aigua i 300 mg (0,8 mmols) de l'acetamidoalcohol eritro-87 en 9,5 ml d'etanol. Després de purgar el sistema amb nitrogen, la barreja de reacció s'escalfa a la temperatura de reflux i es manté en agitació durant 3 hores. Tot seguit s'aboca sobre aigua i s'elimina l'etanol per evaporació a pressió reduïda. La dissolució que en resulta s'acidifica amb àcid clorhídric 2N i es renta amb èter. La fase aquosa s'alcalinitza amb dissolució d'hidròxid sòdic 2N i s'extreu amb diclorometà. Els extractes orgànics s'assequen sobre sulfat sòdic anhidre i es filtren. Quan s'evapora el dissolvent a pressió reduïda s'obtenen 230 mg (rendiment: 86,5%) de l'aminoalcohol eritro-79.

RMN-¹H (CDCl₃ - 200 MHz): 1,28-1,96 (m, 6H, C³H₂, C⁴H₂ i C⁵H₂); 2,65 (m, 1H, C⁶Ha); 2,84 (m, 1H, C²H); 3,01 (ba, 2H, NH i OH); 3,13 (m, 1H, C⁶He); 3,94 (m, 1H, CH-O); 4,00 (m, 2H, CH₂O); 5,00 (s, 2H, CH₂C₆H₅); 6,80-6,96 (m, 4H, C₆H₄); 7,30-7,40 (m, 5H, C₆H₅).

Anàlisi del sistema d'acoblament de la zona alifàtica de l'espectre: J(CH₂O,CH-O)=3,4 i 7,0 Hz; J(2,CH-O)=3,3 Hz; J(2,3a)=10,5 Hz; J(2,3e)=2,8 Hz; J(6a,6e)=-12,0 Hz; J(6a,5a)=11,5 Hz; J(6a,5e)=3,0 Hz; J(6e,5a)=1,8 Hz; J(6e,5e)=1,9 Hz.

RMN- ^{13}C (CDCl_3): 23,28 (C^4H_2); 25,44 (C^3H_2 i C^5H_2); 46,41 (C^6H_2); 58,65 (C^2H); 69,63 (CH_2O); 70,85 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 71,15 (CHOH); 115,58 i 116,02 (C^2H , C^6H i C^3H , C^5H); 127,57 i 128,60 (C^2H , C^6H i C^3H , C^5H); 128,00 (C^4H); 137,25 (C^1H); 153,00 i 153,30 (C^1 i C^4).

Per tal de realitzar l'anàlisi elemental del compost es va precipitar l'hidroclorur d'una mostra d'aquest. La sal es cristal·litza d'etanol absolut/èter (p.f.: 182-184°C).

IR (KBr): 3300 cm^{-1} (NH^+st); 1580 cm^{-1} , 1500 cm^{-1} i 1450 cm^{-1} (ArC-C).

Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClNO}_3$: C, 66,01; H, 7,20; Cl, 9,74; N, 3,85. Resultat trobat: C, 66,20; H, 7,10; Cl, 9,85; N, 3,73.

treo-2-(4-Benziloxifenoxi)-1-(2-piperidil)etanol (79)

Mitjançant un procediment idèntic al descrit a l'apartat anterior per l'obtenció de l'isòmer eritro de l'aminoalcohol 79, es va sotmetre 1 g (2,7 mmols) de l'acetamidoalcohol treo-87 a hidròlisi en potassa etanòlica. De la reacció s'obtingueren 710 mg (rendiment: 80%) de l'aminoalcohol treo-79.

RMN- ^1H (CDCl_3 - 200 MHz): 1,36 (m, 1H, C^3H); 1,43 (m, 1H, C^5H); 1,64 (m, 2H, C^4H i $\text{C}^3\text{H}'$); 1,82 (m, 2H, $\text{C}^4\text{H}'$ i $\text{C}^5\text{H}'$); 2,62 (m, 1H, C^6Ha); 2,65 (m, 1H, C^2H); 3,11 (m, 1H, C^6He); 3,44 (ba, 2H, NH i OH); 3,74 (m, 1H, CHOH); 3,95 (m, 1H, CH-O); 4,02 (m, 1H, CH'-O); 4,99 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6,80-6,96 (m, 4H, C_6H_4); 7,30-7,40 (m, 5H, C_6H_5).

Anàlisi del sistema d'acoblament de la zona alifàtica de l'espectre: $J(\text{CH}_2\text{O}) = -9,8$ Hz; $J(\text{CH}_2\text{O}, \text{CH-O}) = 3,4$ i $5,9$ Hz; $J(2, \text{CH-O}) = 6,4$ Hz; $J(2, 3a) = 10,4$ Hz; $J(2, 3e) = 2,7$ Hz; $J(6a, 6e) = -12,0$ Hz; $J(6a, 5a) = 10,8$ Hz; $J(6a, 5e) = 2,9$ Hz; $J(6e, 5a) = 1,8$ Hz; $J(6e, 5e) = 1,9$ Hz.

RMN- ^{13}C (CDCl_3): 24,02 (C^4H_2); 25,67 (C^5H_2); 28,40 (C^3H_2); 46,22 (C^6H_2); 58,40 (C^2H); 70,52 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 70,70 (CH_2O); 72,55 (CHOH); 115,59 i 115,89 (C^2H , C^6H i C^3H , C^5H); 127,44 i 128,53 (C^2H , C^6H i C^3H , C^5H); 127,88 (C^4H); 137,25 (C^1H); 153,06 i 153,29 (C^1 i C^4).

Com pel cas anterior, es va precipitar l'hidroclorur d'una mostra de l'aminoalcohol treo-79 que es cristal·litza d'etanol absolut/èter (p.f.: 168-170°C).

IR (KBr): 3320 cm^{-1} (NH^+); 1590 cm^{-1} , 1500 cm^{-1} i 1450 cm^{-1} (ArC-C).

Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClNO}_3$: C, 66,01; H, 7,20; Cl, 9,74; N, 3,85. Resultat trobat: C, 66,15; H, 7,30; Cl, 9,75; N, 4,05.

eritro-2-(4-Hidroxifenoxi)-1-(2-piperidil)etanol (42)

En un matràs d'hidrogenació es disposa una dissolució de l'hidroclorur corresponent a 1,1 g (3,4 mmols) de l'aminoalcohol eritro-79 en 55 ml de metanol i 222 mg de pal·ladi sobre carbó al 5% com a catalitzador. La barreja de reacció es sotmet a hidrogenolisi a pressió atmosfèrica i temperatura ambient. Un cop s'ha absorbit el volum teòric d'hidrogen, s'elimina el catalitzador per filtració i s'evapora el dissolvent de la dissolució resultant a sequedat. D'aquesta manera s'obté un residu que després de cristal·litzat d'etanol absolut/èter proporciona 580 mg (p.f.: 182-183°C; rendiment: 62,5%) de l'hidroclorur de l'aminoalcohol eritro-42.

IR (KBr): 3500-3100 cm^{-1} (NH^+st); 1590 cm^{-1} i 1510 cm^{-1} (ArC-C).

RMN- ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ - 200 MHz): 1,36-2,10 (m, 6H, C^3H_2 , C^4H_2 i C^5H_2); 2,95 (m, 1H, C^6Ha); 3,32 (m, 1H, C^2H); 3,56 (m, 1H, C^6He); 3,84 (ba, 2H, NH i OH); 3,84 (m, 1H, CH-O); 3,96 (m, 1H, CH'-O); 4,34 (m, 1H, CHOH); 6,73 (m, 4H, C_6H_4).

Anàlisi del sistema d'acoblament de la zona alifàtica de l'espectre: $J(\text{CH}_2\text{O})=-9,4$ Hz; $J(\text{CH}_2\text{O},\text{CH-O})=5,8$ i $7,0$ Hz; $J(2,\text{CH-O})=2,8$ Hz; $J(2,3a)=11,2$ Hz; $J(2,3e)=3,5$ Hz; $J(6a,6e)=-13,0$ Hz; $J(6a,5a)=12,7$ Hz; $J(6a,5e)=3,7$ Hz.

RMN- ^{13}C ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): 21,59 (C^4H_2 i C^5H_2); 21,88 (C^3H_2); 44,90 (C^6H_2); 58,50 (C^2H); 67,72 (CHOH); 68,58 (CH_2O); 115,48 i 115,66 (C^2H , C^6H i C^3H , C^5H); 151,09 i 151,35 (C^1 i C^4).

Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3$: C, 57,03; H, 7,36; Cl, 12,95; N, 5,12. Resultat trobat: C, 56,82; H, 7,20; Cl, 13,00; N, 5,10.

treo-2-(4-Hidroxifenoxi)-1-(2-piperidil)etanol (42)

Anàlogament al cas anterior, l'hidroclorur corresponent a 400 mg (1,2 mmols) de l'aminoalcohol treo-79 es va sotmetre a hidrogenolisi utilitzant pal.ladi sobre carbó al 5% com a catalitzador. Després de filtrar la suspensió i evaporar el dissolvent a sequedat, s'obtingué un residu que es va sotmetre a cromatografia en columna sobre gel de sílice a mitja pressió ("Flash-Chromatography")⁹⁶. L'elució es va realitzar utilitzant etanol destil.lat com a eluent. Així es conseguiren 300 mg (rendiment: 90%) d'una massa vitrea que s'identificà per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental com l'hidroclorur de l'aminoalcohol treo-42.

IR (KBr): 3600-3200 cm^{-1} (NH^+st i OHst); 1590 cm^{-1} , 1500 cm^{-1} i 1450 cm^{-1} (ArC-C).

RMN-¹H ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ - 200 MHz): 1,48-2,10 (m, 6H, C^3H_2 , C^4H_2 i C^5H_2); 2,94 (m, 1H, C^6Ha); 3,32 (m, 1H, C^2H); 3,46 (m, 1H, C^6He); 3,99 (m, 1H, CHOH); 4,04 (m, 2H, CH_2O); 4,62 (sa, 4H, ArOH, OH i NH_2^+); 6,82 (m, 4H, ArH).

RMN-¹C (CDCl_3): 22,03, 22,20 i 25,36 (C^3H_2 , C^4H_2 i C^5H_2); 45,11 (C^6H_2); 59,05 (C^2H); 69,83 (CH_2O); 70,11 (CHOH); 115,91 i 116,24 (C^2H , C^6H i C^3H , C^5H); 151,58 i 151,99 (C^1H i C^4H).

Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 53,51; H, 7,60; Cl, 12,15; N, 4,80. Resultat trobat: C, 53,40; H, 7,50; Cl, 12,08; N, 5,15.

5.2.2 Síntesi dels compostos eritro i treo 41

m-Benziloxifenol (74)¹⁰⁷

En un matràs provist d'agitació mecànica es disposen 21,96 g (0,199 mols) de resorcina, 25,2 g (0,199 mols) de clorur de benzil i 27,96 g (0,2 mols) de carbonat potàssic anhidre en 50 ml d'acetona anhidra. La barreja s'agita a la temperatura de reflux durant 16 hores. En acabar es filtra i s'evapora el dissolvent. El residu es dilueix amb aigua, s'acidifica amb àcid clorhídric 2N i s'extreu amb benzè. Els extractes

orgànics es renten amb una dissolució d'hidròxid sòdic 2N separant la fase aquosa, que s'acidifica fent-hi passar un corrent d'anhidrid carbònic i s'extreu novament amb benzè. Ambdós extractes benzènics s'assequen sobre sulfat sòdic anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obté, a partir de la fase benzènica resultant de la primera separació, un residu sòlid que després de cristal·litzar-lo d'hexà/èter conduï a 12,8 g (p.f.: 71-72°C; lit¹⁰⁷: 75°C; rendiment: 22%) del producte que es va identificar com el m-dibenziloxibenzè.

A partir de la fase benzènica resultant de l'extracció en medi àcid dels rentats alcalins, s'obtingué un residu que es va sotmetre a destil·lació a pressió reduïda (180°C/0,1 mm Hg; lit¹⁰⁷: 202-210°C/11 mm Hg). Així es van aconseguir 14,3 g (rendiment: 36%) d'un oli que ràpidament va solidificar (p.f.: 44-45°C) i que s'identificà com el m-benziloxifenol desitjat.

m-Dibenziloxibenzè

IR (KBr): 1580 cm⁻¹, 1490 cm⁻¹ i 1445 cm⁻¹ (ArC-C).

RMN-¹H (CCl₄ - 60 MHz): 4,7 (s, 4H, 2CH₂C₆H₅); 6,0-7,2 (m, 4H, ArH); 7,0 (s, 10H, 2C₆H₅).

m-Benziloxifenol

IR (NaCl): 3350 cm⁻¹ (OHst); 1600 cm⁻¹, 1490 cm⁻¹ i 1450 cm⁻¹ (ArC-C).

RMN-¹H (CDCl₃ - 60 MHz): 4,7 (s, 2H, CH₂C₆H₅); 5,6 (ba, 1H, OH); 6,0-7,3 (m, 3H, ArH); 7,1 (s, 5H, C₆H₅).

2-(3-Benziloxifenoxi)-1-(2-piridil)etanol (76)

En un matràs provist d'agitació magnètica es disposen 192 mg (4 mmols) de dispersió al 50% d'hidrur sòdic en vaselina, previament rentada amb hexà, i 24 ml de dimetilformamida anhidra. Posteriorment s'addicionen, sota atmosfera de nitrogen, 800 mg (4 mmols) de m-benziloxifenol i s'escalfa la barreja fins 80-90 C. Quan s'ha assolit aquesta temperatura s'afegeixen 434 mg (4 mmols) de la 2-oxiranilpiridina i es continua l'agitació a la mateixa temperatura durant 2 hores. En acabar s'afegeix aigua a la barreja de reacció i

s'extreu amb èter. Els extractes eteris es renten amb una dissolució aquosa d'àcid clorhídric 2N separant-se una fase aquosa que s'alcalinitza amb hidròxid sòdic 2N i s'extreu novament amb èter. Els extractes eteris s'assequen sobre sulfat sòdic anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es sotmet a cromatografia en columna sobre gel de sílice. En eluir amb una barreja hexà/acetat d'etil (1:1) s'obtingueren 870 mg del compost 76 desitjat (rendiment: 68%).

IR (KBr): 3500-3000 cm^{-1} (OHst); 1590 cm^{-1} , 1480 cm^{-1} i 1400 cm^{-1} (ArC-C).

RMN- ^1H (CDCl_3 - 60 MHz): 4,0 (d, $J=6\text{Hz}$, 2H, CH_2O); 4,8 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 4,9 (t, $J=5\text{Hz}$, 1H, CHOH); 6,1-7,6 (m, 8H, ArH); 7,1 (s, 5H, C_6H_5); 8,2 (m, 1H, C^6H).

Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: C, 74,75; H, 5,96; N, 4,36. Resultat trobat: C, 74,80; H, 6,03; N, 4,10.

eritro i treo-2-(3-Benziloxifenoxi)-1-(2-piperidil)etanols (78)

Es prepara una dissolució a partir de l'hidroclorur corresponent a 990 mg (3,1 mmols) del piridiletanol 76 en 99 ml de metanol i es disposa, juntament amb 49 mg d'òxid de platí Adams, en un matràs d'hidrogenació. La suspensió es sotmet a agitació en presència d'hidrogen a la pressió atmosfèrica. Un cop absorbit el volum teòric de gas, es filtra la suspensió i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu es dissol en aigua, s'alcalinitza amb dissolució d'hidròxid sòdic 2N i s'extreu amb èter. Després d'assecar la fase eteria i evaporar el dissolvent s'obté 1 g (rendiment: 90%) d'una barreja dels aminoalcohols eritro i treo-78.

eritro i treo-2-(3-Benziloxifenoxi)-1-(N-acetil-2-piperidil)etanols (86)

A una dissolució de 2,47 g (7,5 mmols) de la barreja d'aminoalcohols eritro i treo-78 en 71 ml de cloroform, s'addiciona una dissolució de 1,85 g (46,2 mmols d'hidròxid sòdic en 18,5 ml d'aigua i,

tot seguit, 840 mg (10,8 mmols) de clorur d'acetil. La barreja resultant s'agita durant 60 minuts a temperatura ambient. A continuació s'aboca sobre aigua i s'extreu amb cloroform. Els extractes cloroformics s'assequen sobre sulfat sòdic anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. D'aquesta manera s'obtenen 2,43 g (rendiment: 87%) d'una barreja dels acetamidoalcohols eritro i treo-86.

Els dos isòmers es separaren per cromatografia en columna sobre gel de sílice. Quan es va eluir amb una barreja d'hexà/acetat d'etil (10:90) s'aconseguien 1,8 g (rendiment: 64%) d'un oli que es va identificar com l'isòmer eritro de l'acetamidoalcohol 86. En augmentar la polaritat de l'eluent (acetat d'etil/etanol - 98:2) es recuperaren 0,5 g (rendiment: 18%) d'un oli que s'identificà com l'isòmer treo de l'acetamidoalcohol 86.

eritro-2-(3-Benziloxi)fenoxi-1-(N-acetil-2-piperidil)etanol (eritro-86)

IR (CHCl₃): 3310 cm⁻¹ (OHst); 1600 cm⁻¹ (C=Ost).

RMN-¹H (CDCl₃ - 200 MHz): 1,36-1,94 (m, 6H, C³H₂, C⁴H₂ i C⁵H₂); 2,07 (s, 3H, CH₃, rotàmer minoritari); 2,08 (s, 3H, CH₃, rotàmer majoritari); 2,49 (m, 1H, C⁶Ha, rotàmer minoritari); 3,20 (m, 1H, C⁶Ha, rotàmer majoritari); 3,62 (m, 1H, C⁶He, rotàmer majoritari); 3,90 (m, 2H, CH₂O); 4,03 (m, 1H, C²H, rotàmer minoritari); 4,31 (m, 1H, CHOH); 4,60 (m, 1H, C⁶He, rotàmer minoritari); 4,65 (m, 1H, C²H rotàmer majoritari); 5,02 (s, 2H, CH₂C₆H₅); 6,38-6,68 (m, 3H, ArH⁴, ArH⁵ i ArH⁶); 7,02-7,27 (m, 1H, ArH²); 7,27-7,56 (m, 5H, C₆H₅).

RMN-¹³C (CDCl₃): (rotàmer majoritari) 19,48 (C⁴H₂); 21,98 (CH₃); 24,27 (C⁵H₂); 25,64 (C³H₂); 43,68 (C⁶H₂); 50,97 (C²H); 68,00 (CHOH); 70,01 (CH₂C₆H₅); 70,54 (CH₂O); 102,09 (C²'H); 107,06 i 107,07 (C⁶'H i C⁴'H); 127,46 i 128,56 (C²'H, C⁶'H i C³'H, C⁵'H); 127,94 (C⁴'H); 129,97 (C⁵'H); 136,90 (C¹''); 159,69 i 160,01 (C¹' i C³'); 170,03 (C=O).

(rotàmer minoritari) 19,14 (C⁴H₂); 21,42 (CH₃); 25,19 (C⁵H₂); 25,40 (C³H₂); 37,83 (C⁶H₂); 55,02 (C²H); 66,61 (CHOH); 68,25 (CH₂O); 70,01 (CH₂C₆H₅); 102,09 (C²'H); 107,07 i 107,72 (C⁶'H i C⁴'H); 127,46 i 128,56 (C²'H, C³'H i C³'H, C⁵'H); 127,94 (C⁴'H); 130,11 (C⁵'H); 136,90 (C¹''); 158,21 i 160,01 (C¹' i C³'); 169,71 (C=O).

Anàlisi elemental calculada per C₂₂H₂₇NO₄: C, 71,52; H, 7,36; N, 3,79. Resultat trobat: C, 71,56; H, 7,60; N, 3,60.

treo-2-(3-Benziloxi)fenoxi-1-(N-acetil-2-piperidil)etanol (treo-86)

IR (CHCl₃): 3330 cm⁻¹ (OHst); 1600 cm⁻¹ i 1400 cm⁻¹ (ArC-C).

RMN-¹H (CDCl₃ - 200 MHz): 1,36-1,90 (m, 6H, C³H₂, C⁴H₂ i C⁵H₂); 2,14 (s, 3H, CH₃, rotàmer majoritari); 2,18 (s, 3H, CH₃, rotàmer minoritari); 2,68 (m, 1H, C⁶Ha, rotàmer minoritari); 3,31 (m, 1H, C⁶Ha, rotàmer majoritari); 3,68 (m, 1H, C⁶He, rotàmer majoritari); 4,02 (m, 2H, CH₂O); 4,12 (m, 1H, C²H, rotàmer minoritari); 4,35 (m, 1H, CHOH); 4,58 (m, 1H, C⁶He, rotàmer minoritari); 4,82 (m, 1H, C²H, rotàmer majoritari); 5,01 (s, 2H, CH₂C₆H₅); 6,41-6,67 (m, 3H, ArH⁴, ArH⁵ i ArH⁶); 7,08-7,22 (m, 1H, ArH²); 7,26-7,46 (m, 5H, C₆H₅).

RMN-¹³C (CDCl₃): (rotàmer majoritari) 19,80 (C⁴H₂); 21,96 (CH₃); 25,94 (C⁵H₂); 25,48 (C³H₂); 43,24 (C⁶H₂); 51,48 (C²H); 69,73 (CHOH); 70,03 (CH₂C₆H₅); 70,24 (CH₂O); 102,05 (C²'H); 107,09 i 107,56 (C⁴'H i C⁶'H); 127,50 i 128,56 (C²'H, C⁶'H i C³'H, C⁵'H); 127,94 (C⁴'H); 129,92 (C⁵'H); 136,91 (C¹''); 159,83 i 160,01 (C¹' i C³');

(rotàmer minoritari) 19,80 (C⁴H₂); 22,07 (CH₃); 25,14 (C⁵H₂); 26,53 (C³H₂); 37,06 (C⁶H₂); 56,01 (C²H); 66,66 (CHOH); 70,03 (CH₂C₆H₅); 70,24 (CH₂O); 102,05 (C²'H); 107,09 i 107,56 (C⁴'H i C⁶'H); 127,50 i 128,56 (C²'H, C⁶'H i C³'H, C⁵'H); 127,94 (C⁴'H); 129,92 (C⁵'H); 136,91 (C¹''); 159,83 i 160,01 (C¹' i C³');

Anàlisi elemental calculada per C₂₂H₂₇NO₄: C, 71,52; H, 7,36; N, 3,79. Resultat trobat: C, 71,25; H, 7,70; N, 3,60.

eritro-2-(3-Benziloxifenoxi)-1-(2-piperidil)etanol (78)

En un matràs provist d'agitació es barrejen una dissolució preparada a partir de 2,88 g (51,4 mmols) d'hidròxid potàssic en 17 ml d'aigua i un altra preparada a partir de 1,33 g (3,6 mmols) de l'acetamidoalcohol eritro-86 en 31,5 ml d'etanol. La barreja de reacció es fa refluxar durant 3 hores, després s'aboca sobre aigua i s'evapora l'etanol a pressió reduïda. La dissolució resultant s'acidifica amb àcid clorhídric 2N, es renta amb èter. La fase aquosa s'alcalinitza amb hidròxid sòdic 2N i s'extreu amb diclorometà. Els extractes orgànics s'assequen sobre sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obté 1 g (rendiment: 85%) de l'aminoalcohol

eritro-78.

RMN-¹H (CDCl₃ - 200 MHz): 1,15-1,93 (m, 6H, C³H₂, C⁴H₂ i C⁵H₂); 2,42 (ba, 2H, NH i OH); 2,68 (m, 1H, C⁶Ha); 2,83 (m, 1H, C²H); 3,12 (m, 1H, C⁶He); 3,95 (m, 1H, CH-O); 4,00 (m, 2H, CH₂O); 5,02 (s, 2H, CH₂C₆H₅); 6,36-6,70 (m, 3H, ArH⁴, ArH⁵ i ArH⁶); 7,02-7,27 (m, 1H, ArH²); 7,27-7,70 (m, 5H, C₆H₅).

Anàlisi del sistema d'acoblament de la zona alifàtica de l'espectre: J(CH₂O,CH-O)=6,7 i 3,8 Hz; J(2,CH-O)=3,8 Hz; J(2,3a)=10,8 Hz; J(2,3e)=2,8 Hz; J(6a,6e)=-11,5 Hz; J(6a,5a)=11,2 Hz; J(6a,5e)=2,6 Hz.

RMN-¹³C (CDCl₃): 24,55 (C⁴H₂); 26,59 (C³H₂); 27,25 (C⁵H₂); 47,05 (C⁶H₂); 58,78 (C²H); 69,36 (CH₂O); 70,03 (CH₂C₆H₅); 72,57 (CHOH); 102,01 (C²'H); 107,18 i 107,47 (C⁴'H i C⁶'H); 127,46 i 128,56 (C²''H, C⁶''H i C³''H, C⁵''H); 127,94 (C⁴''H); 129,93 (C⁵'H); 136,93 (C¹''); 159,89 i 160,04 (C¹' i C³').

Anàlisi elemental calculada per C₂₀H₂₅NO₃: C, 73,36; H, 7,69; N, 4,28. Resultat trobat: C, 73,26; H, 7,82; N, 4,10.

treo-2-(3-Benziloxifenoxi)-1-(2-piperidil)etanol (78)

De la mateixa manera que per l'isòmer eritro, es procedí a l'hidròlisi de 530 mg (1,4 mmols) de l'acetamidoalcohol treo-86. Es van obtenir 400 mg (rendiment: 85%) de l'aminoalcohol treo-78.

RMN-¹H (CDCl₃ - 200 MHz): 1,20-1,96 (m, 6H, C³H₂, C⁴H₂ i C⁵H₂); 2,61 (m, 1H, C⁶Ha); 2,70 (m, 1H, C²H); 3,10 (m, 1H, C⁶He); 3,42 (ba, 2H, NH i OH); 3,70 (m, 1H, CHOH); 3,95 (m, 1H, CH-O); 4,05 (m, 1H, CH'-O); 5,02 (s, 2H, CH₂C₆H₅); 6,36-6,68 (m, 3H, ArH⁴, ArH⁵ i ArH⁶); 7,10-7,24 (m, 1H, ArH²); 7,27-7,56 (m, 5H, C₆H₅).

Anàlisi del sistema d'acoblament de la zona alifàtica de l'espectre: J(CH₂O)=-13,3 Hz; J(CH₂O,CH-O)=3,7 i 5,7 Hz; J(CH-O,2)=6,8 Hz; J(2,3a)=10,5 Hz; J(2,3e)=2,8 Hz; J(6a,6e)=-12,8 Hz; J(6a,5e)=3,2 Hz.

RMN-¹³C (CDCl₃): 24,30 (C⁴H₂); 26,24 (C³H₂); 28,95 (C⁵H₂); 46,39 (C⁶H₂); 58,21 (C²H); 70,02 (CH₂O i CH₂C₆H₅); 72,81 (CHOH); 102,03 (C²'H); 107,14 i 107,43 (C⁴'H i C⁶'H); 127,45 i 128,55 (C²''H, C⁶''H i C³''H, C⁵''H); 127,93 (C⁴''H); 129,91 (C⁵'H); 136,92 (C¹''); 159,93 i

160,02 (C^{1'} i C^{3'}).

Anàlisi elemental calculada per C₂₀H₂₅NO₃: C, 73,36; H, 7,69; N, 4,28. Resultat trobat: C, 73,30; H, 7,75; N, 4,32.

eritro-2-(3-Hidroxifenoxi)-1-(2-piperidil)etanol (41)

Una dissolució de l'hidroclorur corresponent a 1,05 g (3,2 mmols) de l'aminoalcohol eritro-78 en 52,5 ml de metanol es sotmet a hidrogenació catalítica a pressió atmosfèrica utilitzant com a catalitzador 210 mg de pal·ladi sobre carbó al 5%. Un cop s'ha absorbit el volum teòric d'hidrogen, es filtra la suspensió i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obté un residu que un cop cristal·litzat d'etanol absolut/èter proporciona 780 mg (p.f.:170-172°C; rendiment: 89%) de l'aminoalcohol eritro-41.

IR (KBr): 3400-3200 cm⁻¹ (NHst i OHst); 1580 cm⁻¹, 1490 cm⁻¹ i 1450 cm⁻¹ (ArC-C).

RMN-¹H (CDCl₃/CD₃OD - 200 MHz): 1,44-2,08 (m, 6H, C³H₂, C⁴H₂ i C⁵H₂); 2,96 (m, 1H, C⁶Ha); 3,32 (m, 1H, C²H); 3,46 (m, 1H, C He); 3,82 (ba, 4H, NH₂⁺, OH i ArOH); 3,91 (m, 1H, CH-O); 4,04 (m, 1H, CH'-O); 4,25 (m, 1H, CHOH); 6,28-6,72 (m, 3H, ArH⁴, ArH⁵ i ArH⁶); 7,10 (m, 1H, ArH²).

Anàlisi del sistema d'acoblament de la zona alifàtica de l'espectre: J(CH₂O)=-9,6 Hz; J(CH₂O,CH-O)=6,1 i 7,0 Hz; J(2,CH-O)=2,9 Hz; J(2,3a)=11,4 Hz, J(2,3e)=3,2 Hz; J(6a,6e)=-12,1 Hz; J(6a,5a)=11,8 Hz; J(6a,5e)=3,5 Hz.

RMN-¹³C (CDCl₃/CD₃OD): 21,33, 21,67 i 21,71 (C³H₂, C⁴H₂ i C⁵H₂); 44,93 (C⁶H₂); 58,54 (C²H); 67,53 (CHOH); 67,62 (CH₂O); 101,80 (C^{2'}H); 105,69 i 108,51 (C^{4'}H i C^{6'}H); 129,79 (C^{5'}H); 157,92 i 159,10 (C^{1'} i C^{3'}).

Anàlisi elemental calculada per C₁₃H₂₀ClNO₃: C, 57,03; H, 7,36; Cl, 12,95; N, 5,12. Resultat trobat: C, 57,00; H, 7,40; Cl, 12,85; N, 5,08.

treo-2-(3-Hidroxifenoxi)-1-(2-piperidil)etanol (41)

Segons el procediment descrit anteriorment per l'aminoalcohol eritro-78, es va procedir a la hidrogenolisi de l'hidroclorur

corresponent a 320 mg (0,98 mmols) de l'aminoalcohol treo-78 utilitzant un 20% de pal·ladi sobre carbó al 5% com a catalitzador. Després d'eliminar el catalitzador de la barreja de reacció i evaporar a sequedat la dissolució resultant, es procedí a purificar el residu de l'hidroclorur de l'aminoalcohol treo-41 per ebullició d'una dissolució en etanol absolut amb carbó actiu. D'aquesta manera es van obtenir 214 mg (rendiment: 80%) de l'hidroclorur del compost treo-41.

IR (KBr): 3400-2400 cm^{-1} (NH st i OHst); 1600 cm^{-1} i 1450 cm^{-1} (ArC-C).

RMN- ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ - 200 MHz): 1,36-2,00 (m, 6H, C^3H_2 , C^4H_2 i C^5H_2); 2,92 (m, 1H, C^6Ha); 3,30 (m, 1H, C^2H); 3,48 (m, 1H, C^6He); 3,96-4,16 (m, 3H, CH_2O i CHOH); 4,66 (sa, 1H, OH); 6,34-6,58 (m, 3H, ArH^4 , ArH^5 i ArH^6); 7,08 (m, 1H, ArH^2).

RMN- ^{13}C ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): 22,24, 22,53 i 25,84 (C^3H_2 , C^4H_2 i C^5H_2); 45,34 (C^6H_2); 59,41 (C^2H); 69,46 (CH_2O); 70,25 (CHOH); 102,77 (C^2H); 106,53 (C^4H); 109,27 (C^6H); 130,45 (C^5H); 157,76 (C^3H); 160,16 (C^1H).

Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3$: C, 57,03; H, 7,36; Cl, 12,95; N, 5,12. Resultat trobat: C, 57,32; H, 7,58; Cl, 12,66; N, 4,98.

5.3 Síntesi dels aminoalcohols 36 i 80

2-(4-Benziloxifenoximetil)oxirà (82)

En un matràs provist d'agitació magnètica es disposen 384 mg (8 mmols) de dispersió d'hidrur sòdic en vaselina al 50%, previament rentat amb hexà i 48 ml de dimetilformamida anhidra. Posteriorment s'addiciona, sota atmosfera de nitrogen, 1,6 g (8 mmols) de p-benziloxifenol. La barreja de reacció s'escalfa fins uns 80-90 C i s'hi addicionen 740 mg (8 mmols) d'epiclorhidrina, mantenint la temperatura durant 6 hores. En acabar s'afegeix aigua i s'extreu amb èter. Els extractes eteris es renten amb aigua, s'assequen sobre sulfat sòdic anhidre, es filtren i s'evapora el disolvent a pressió reduïda. S'obté un residu de 1,9 g (rendiment: 92%) de l'epòxid 82, que es fa servir sense més purificació.

RMN (CDCl_3 - 60 MHz): 2,6 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$); 3,1 (m, 1H, CH); 3,8 (m, 2H, CH_2O); 4,7 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6,6 (s, 4H, C_6H_4); 7,1 (s, 5H, C_6H_5).

1-(4-Benziloxifenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol (84)

En un matràs es disposen 410 mg (1,6 mmols) de l'epòxid 82 i 0,86 ml (0,59 g, 10 mmols) d'isopropilamina dissolts en 4 ml d'etanol absolut. La barreja de reacció es manté en agitació a reflux durant 2 hores. Un cop s'ha acabat aquest període s'evapora la dissolució a pressió reduïda. El residu es dissol en 10 ml d'àcid clorhídric al 10% i s'extreu un cop amb èter. La fase aquosa s'alcalinitza amb hidròxid sòdic 5N i s'extreu amb diclorometà. Els extractes orgànics s'assequen sobre sulfat sòdic anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent. S'obté un residu de 310 mg (rendiment: 61%) de l'aminoalcohol desitjat.

IR (KBr): 3400-3000 cm^{-1} (OHst); 3250 cm^{-1} (NHst); 1500 cm^{-1} i 1450 cm^{-1} (ArC-C).

RMN (CDCl_3 - 60 MHz): 1,0 (d, $J=6\text{Hz}$, 6H, 2CH_3); 2,7 (m, 2H, CH_2N); 2,8 (m, 1H, CHMe_2); 2,9 (ba, 2H, NH i OH); 3,8 (m, 3H, CH_2O i CHOH); 4,8 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6,3 (s, 4H, C_6H_4); 7,1 (s, 5H, C_6H_5).

1-(4-Hidroxifenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol (36)

Una dissolució de l'hidroclorur corresponent a 2,92 g (9,3 mmols) de l'aminoalcohol 84 en 152 ml de metanol, es sotmet a hidrogenolisi a pressió atmosfèrica i temperatura ambient utilitzant 608 mg de pal·ladi sobre carbó al 5%. Un cop absorbit el volum teòric d'hidrogen es filtra el catalitzador i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obté un residu que després de cristal·litzar-lo d'etanol absolut/èter proporciona 2,2 g (p.f.: 137-138 C; rendiment: 90%) de l'hidroclorur de l'aminoalcohol 36.

IR (KBr): 3400-3000 cm^{-1} (NH st i OHst); 1600 cm^{-1} , 1500 cm^{-1} i 1440 cm^{-1} (ArC-C).

RMN (DMSO-d_6 - 60 MHz): 1,2 (d, $J=6\text{Hz}$, 6H, 2CH_3); 2,7-4,3 (m, 6H, CHMe_2 , CH_2N , CH-O i CH_2O); 5,5 (ba, 1H, OH); 6,5 (s, 4H, C_6H_4); 8,5 (ba, 3H, NH_2^+ i ArOH).

2-(3-Benziloxifenoximetil)oxirà (81)

En un matràs provist d'agitació magnètica es disposen 400 mg (2 mmols) del m-benziloxifenol en 5 ml (5,9 g, 63,8 mmols) d'epiclorhidrina. A la dissolució s'afegeixen 80 mg (2 mmols) d'hidròxid sòdic dissolts en 10 ml d'aigua i es manté l'agitació de la barreja de reacció a temperatura ambient durant 24 hores. En acabar la reacció s'afegeix aigua a la barreja i s'extreu amb diclorometà. La fase orgànica s'asseca sobre sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent. Així s'obté un residu de 500 mg (rendiment: 97%) de l'epòxid 81, emprat sense més purificació.

RMN (CDCl₃ - 60 MHz): 2,6 (m, 2H, CH₂-O); 3,1 (m, 1H, CH); 3,5 (m, 2H, CH₂O); 4,8 (s, 2H, CH₂C₆H₅); 6,1-7,3 (m, 4H, C₆H₄); 7,1 (s, 5H, C₆H₅).

1-(3-Benziloxifenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol (83)

En un matràs es disposen 650 mg (2,5 mmols) de l'epòxid 81 i 1,37 ml (0,94 g, 6 mmols) d'isopropilamina dissolts en 6ml d'etanol absolut. La dissolució s'escalfa fins a la temperatura de reflux i es manté en agitació en aquestes condicions durant dues hores. Després s'evapora a sequedat el dissolvent i el residu es dispersa en aigua i s'extreu amb èter. Els extractes orgànics s'assequen sobre sulfat sòdic anhidre, es filtren i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu es purifica per cromatografia en columna sobre gel de sílice. Quan s'utilitza una barreja d'acetat d'etil/metanol (90:10) es recullen 480 mg (rendiment: 60%) de l'aminoalcohol 83.

IR (CHCl₃): 3300 cm⁻¹ (OHst); 1590 cm⁻¹, 1480 cm⁻¹ i 1450 cm⁻¹ (ArC-C).

RMN (CDCl₃ - 60 MHz): 1,0 (d, J=6Hz, 6H, 2CH₃); 2,7 (m, 2H, CH₂N); 2,8 (m, 1H, CHMe₂); 2,9 (ba, 2H, NH i OH); 3,8 (m, 3H, CH₂O i CHOH); 4,8 (s, 2H, CH₂C₆H₅); 6,1-7,3 (m, 4H, C₆H₄); 7,1 (s, 5H, C₆H₅).

1-(3-Hidroxifenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol (80)

En un matràs d'hidrogenació es disposa una dissolució de l'hidroclorur corresponent a 1,2 mg (3,7 mmols) de l'aminoalcohol 83 en 58 ml de metanol. A la dissolució s'afegeixen 232 mg de pal·ladi sobre carbó al 5% i es sotmet a agitació en presència d'hidrogen a la pressió atmosfèrica. Quan el volum teòric d'hidrogen ha estat absorbit es filtra la suspensió i la dissolució s'evapora a sequedat. El residu que en resulta es purifica per ebullició d'una dissolució etanòlica en presència de carbó actiu ya que no es possible una cristal·lització. D'aquesta manera s'obtenen 820 mg (p.f.: 110-112 C; rendiment: 85%) de l'aminoalcohol desitjat.

IR (KBr): 3500-3100 cm^{-1} (OHst i NH st); 1590 cm^{-1} i 1410 cm^{-1} (ArC-C).

RMN (DMSO_d₆ - 60 MHz): 1,2 (d, J=6Hz, 6H, 2CH₃); 2,6-4,3 (m, 6H, CHMe₂, CH₂N; CH-O i CH₂O); 5,9-7,0 (m, 4H, C₆H₄); 8,8 (ba, 4H, OH, NH₂⁺ i ArOH).

5.4 Mètodes de valoració farmacològica

Per tots els assaigs s'han utilitzat cobais tricolor d'uns 300-350 g de pes que havien estat reserpinitzats entre 18 i 22 hores abans de l'experiment amb una dosi de 5 mg/kg de resorpina per via intraperitoneal¹³¹.

5.4.1 Assaig de l'agonisme α en aorta de cobai

Els animals es sacrifiquen per secció de les caròtides i es practica toracotomia. Es localitza l'aorta descendent i es procedeix a la seva extirpació parcial. El tros que s'extreu es transfereix a una càpsula de Petri que conté líquid nutritiu de Krebs-Hukovic¹³². Un cop eliminat el teixit connectiu que acompanya a l'òrgan, el fragment d'aorta es talla en espiral i es subjecta per un dels seus extrems a un oxigenador i per l'altre a un transductor isomètric connectat, a l'hora, a un registrador electrònic. La preparació es submergeix en un bany d'òrgans de 30 ml que conté líquid nutritiu de Krebs-Hukovic i que es manté a una temperatura de 37°C amb aireig continu de carbogen (5% CO₂ i 95% O₂). L'òrgan es sotmet a una tensió inicial de 0,5 g.

Seqüència experimental: Després de dues hores d'estabilització, durant les quals es va renovant el líquid nutritiu cada 30 minuts, s'addiciona al bany dissolució problema a concentracions creixents acumulatives, des de 10⁻⁷ M fins 10⁻⁴ M. Tot seguit es renta la preparació amb el líquid nutritiu i es deixa estabilitzar durant 30 minuts. Després d'aquest període es repeteix la valoració del problema i després la corba dosi-resposta de la substància de referència (noradrenalina) a concentracions de 10⁻⁷ M fins 10⁻⁴ M (resposta màxima).

Pels productes que resultàren actius com a possibles adrenèrgics α , es va comprovar aquesta acció realitzant la valoració del problema després d'haver addicionat al bany d'òrgans el blocador fentolamina (10⁻⁶ M). El blocador s'afegeix 15 minuts abans de la valoració de problema.

5.4.2 Assaig de l'agonisme β_1 en aurícula de cobai

Els animals es sacrifiquen i es practica toracotomia. S'extreu el cor que es transfereix a una càpsula de Petri amb líquid nutritiu de Krebs-Hukovic convenientment oxigenat. S'aïlla l'aurícula esquerra que es clava per la base a un electrode. La part superior es sutura amb un fil que es subjecta a un transductor isomètric connectat a un registrador electrònic. La preparació es submergeix en un bany d'òrgans de 30 ml que conté líquid nutritiu de Krebs-Hukovic oxigenat fortament amb carbogen i que es manté a una temperatura de 37°C. El temps transcorregut entre la mort de l'animal i la col·locació de l'aurícula en el bany no pot superar els 3-4 minuts. L'òrgan es sotmet a una tensió inicial de 1 g.

Seqüència experimental: Els temps d'estabilització és de 45 minuts, renovant el líquid nutritiu cada 15. La contracció de l'aurícula s'aconsegueix mitjançant un estimul elèctric d'un voltatge entre 1 i 5 volts, de 1Hz de freqüència i 5 mil·lisegons de durada. Després de 15 minuts d'estimulació s'addiciona al bany dissolució d'isoprenalina (substància de referència) a concentracions creixents acumulatives des de 10^{-9} M fins a efecte màxim. Tot seguit es renta la preparació i es deixa estabilitzar durant 30 minuts. Després d'aquest període es repeteix la corba dosi-resposta amb el problema.

Pels productes que resultaren actius com a agonistes β_1 , es comprovà l'acció realitzant la valoració del problema després d'haver addicionat al bany d'òrgans una concentració 10^{-6} M de propranolol (blocador β -adrenèrgic).

5.4.3 Assaig de l'agonisme β_2 en tràquea de cobai

Un cop sacrificat l'animal es transfereix la tràquea a una placa de Petri que conté líquid de Krebs-Hukovic. Es treuen tots els teixits acompanyants i es talla transversalment entre els segments de cartilag. Es trien 5 anells traqueals per a formar amb ells una cadena¹³³. Un extrem de la mateixa s'uneix a l'oxigenador i l'altre a un transductor isomètric connectat a un registrador electrònic. La preparació es submergeix en un bany d'òrgans de 30 ml que conté líquid de

Krebs-Hukovic, mantenint la temperatura a 37°C. La preparació, que s'ajusta a una tensió inicial de 1 g, es manté airejada amb carbogen.

Seqüència experimental: L'òrgan es deixa establir durant un període de 1 hora i 30 minuts, canviant el líquid nutritiu del bany cada 30 minuts. Abans d'iniciar la valoració (15 minuts) es contrau la tràquea per addició de carbacol (10^{-7} g/ml). S'addicionen al bany concentracions creixents del problema, des de 10^{-9} M fins 10^{-4} M. En acabar el registre de la corba dosi-resposta, es renta la preparació. Després de 30 minuts es torna a contraure la tràquea amb carbacol i es valora, als 15 minuts, amb el producte de referència (isoprenalina).

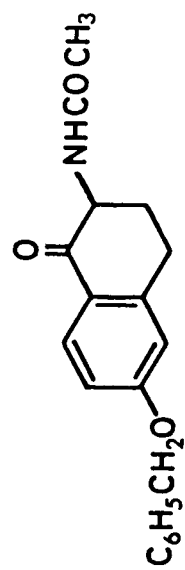
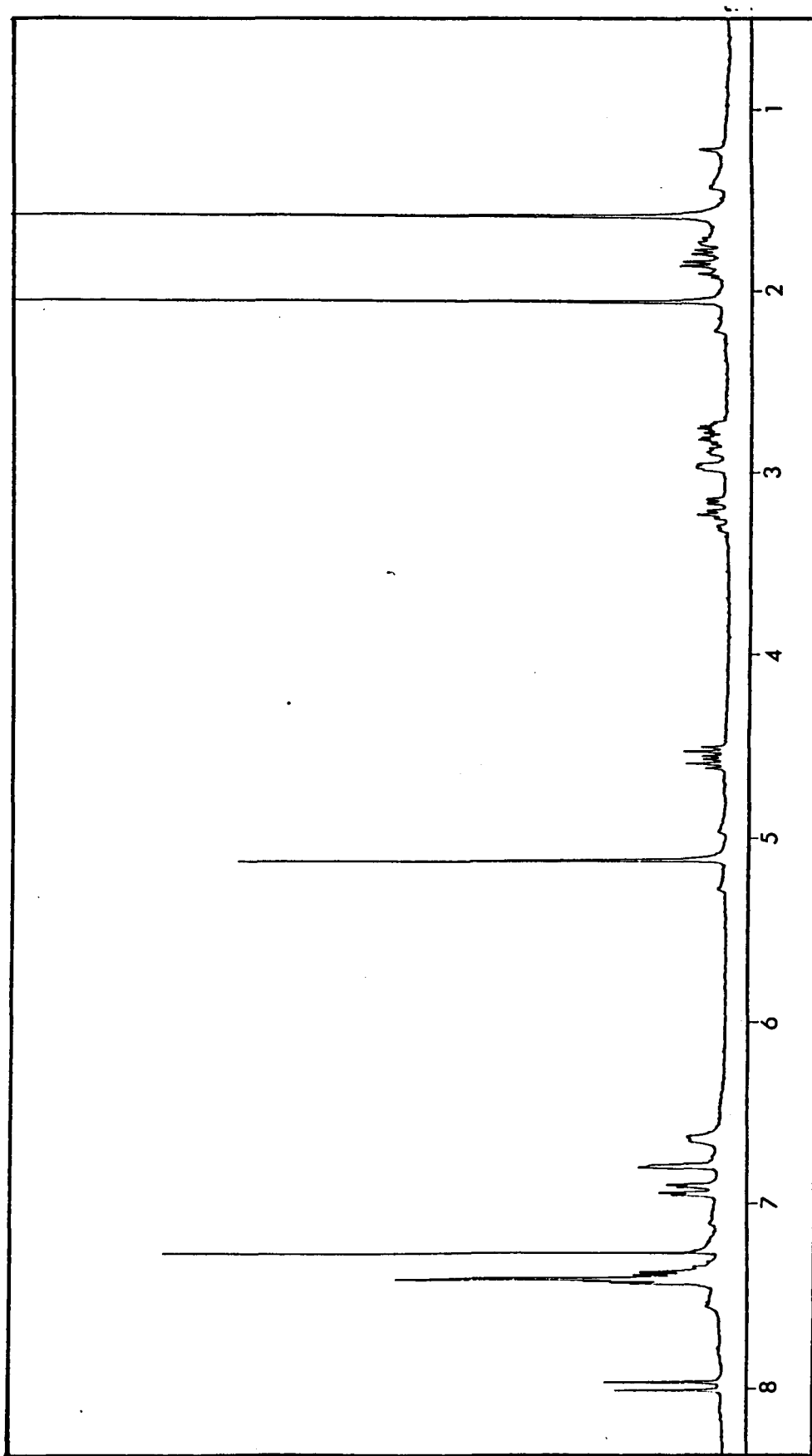
5.4.4 Càlculs

La resposta a cada concentració es refereix a la màxima que s'assoleix en la valoració i s'expressa com a percentatge (%).

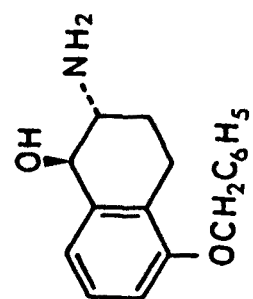
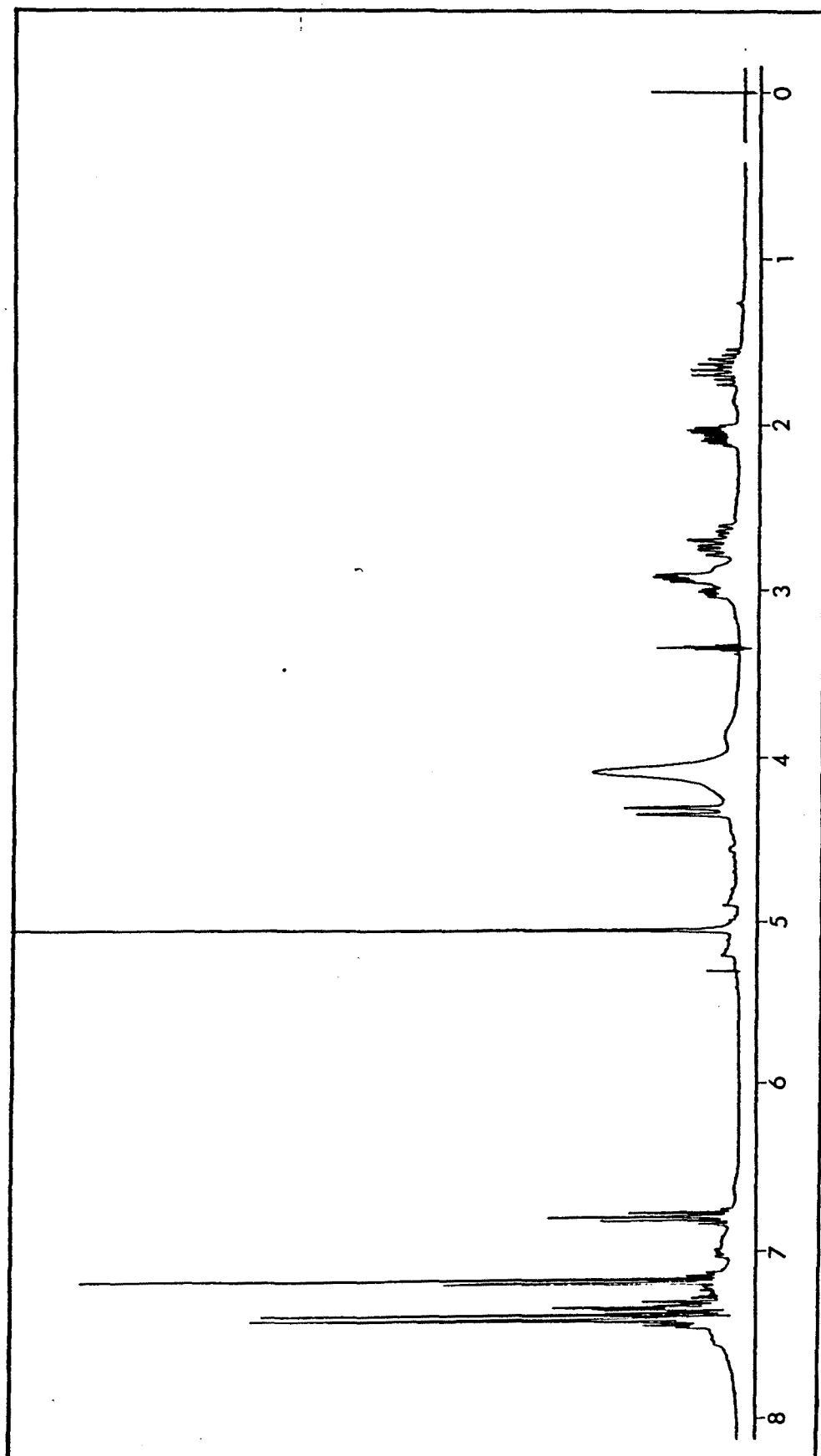
Per cada experiment es calcula la CE_{50} (concentració eficaç - 50) com a concentració que produeix un 50% de la resposta màxima pròpia del producte.

L'activitat intrínseca (AI) s'expressa com el cocient entre l'activitat màxima assolida pel problema i l'activitat màxima del producte de referència (isoprenalina per β_1 i β_2 i noradrenalina per α).

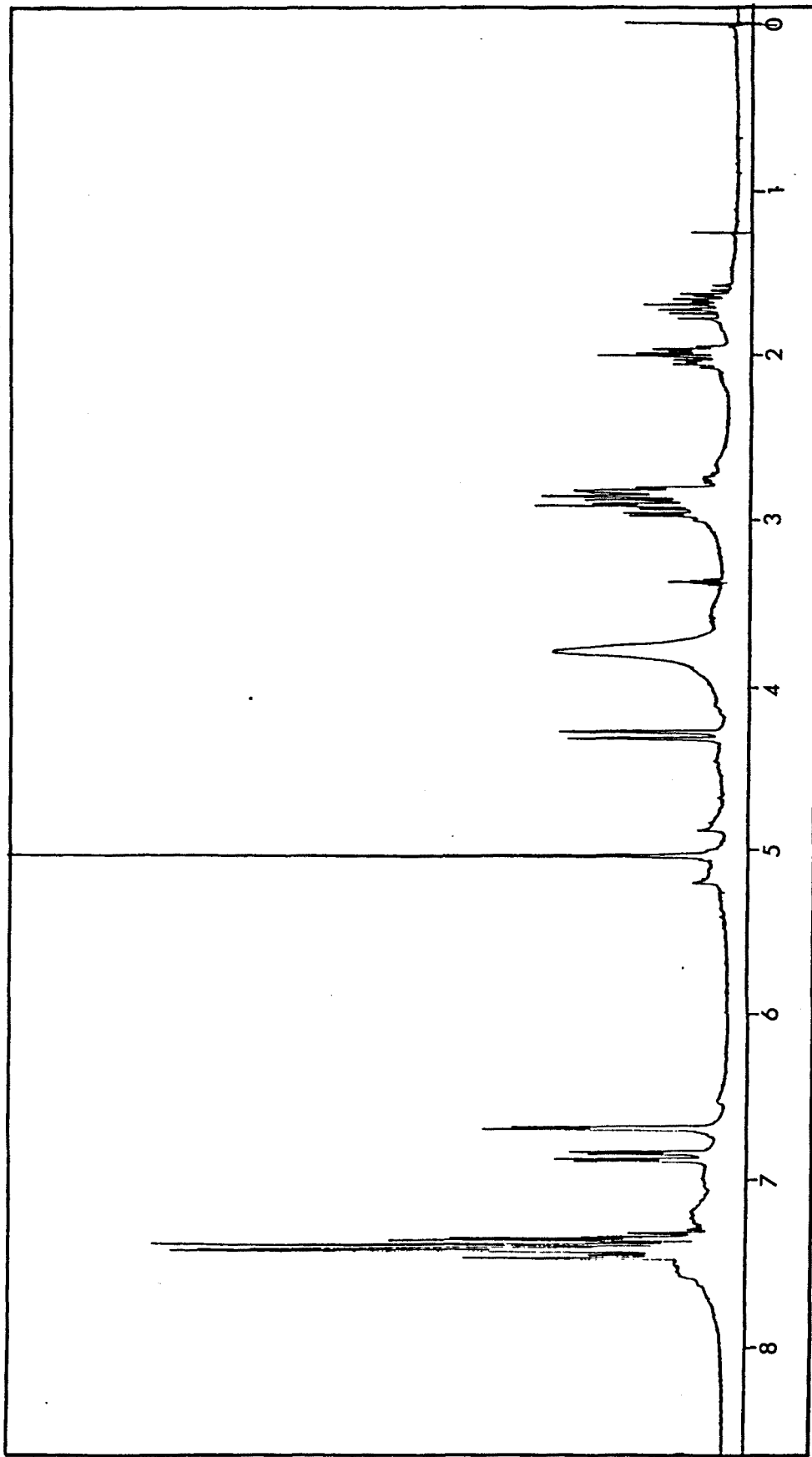
6. ESPECTRES



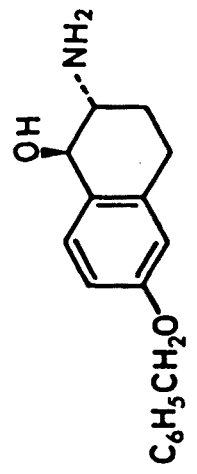
Espectre de RMN-¹H (CDCl₃) de la N-(6-benzoyloxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil)acetamida (49b)

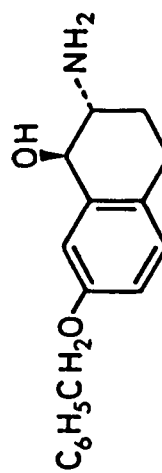
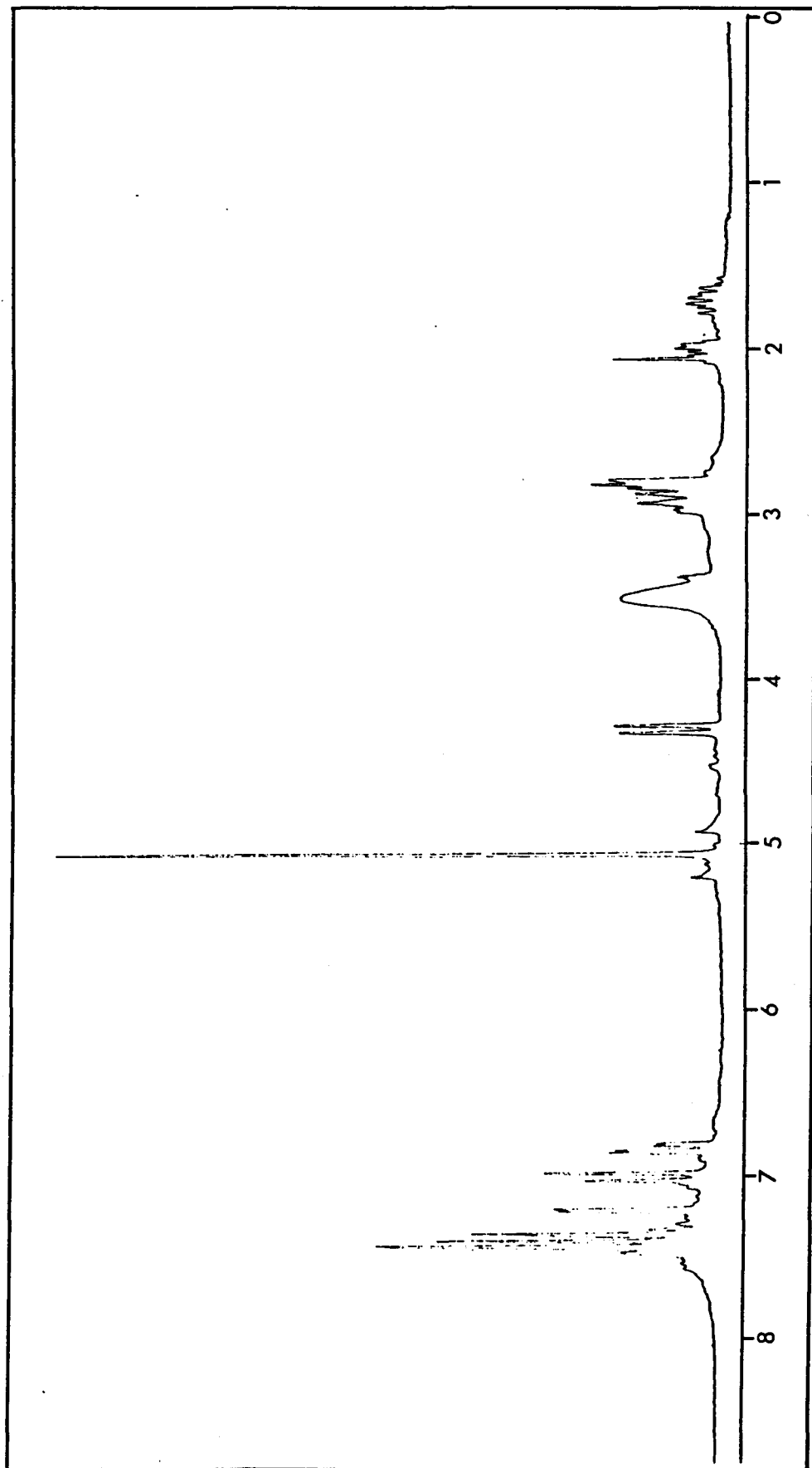


Espectre de RMN-¹H (CDCl₃/CD₃OD) del trans-2-amino-5-benziloxi-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftol (47a)

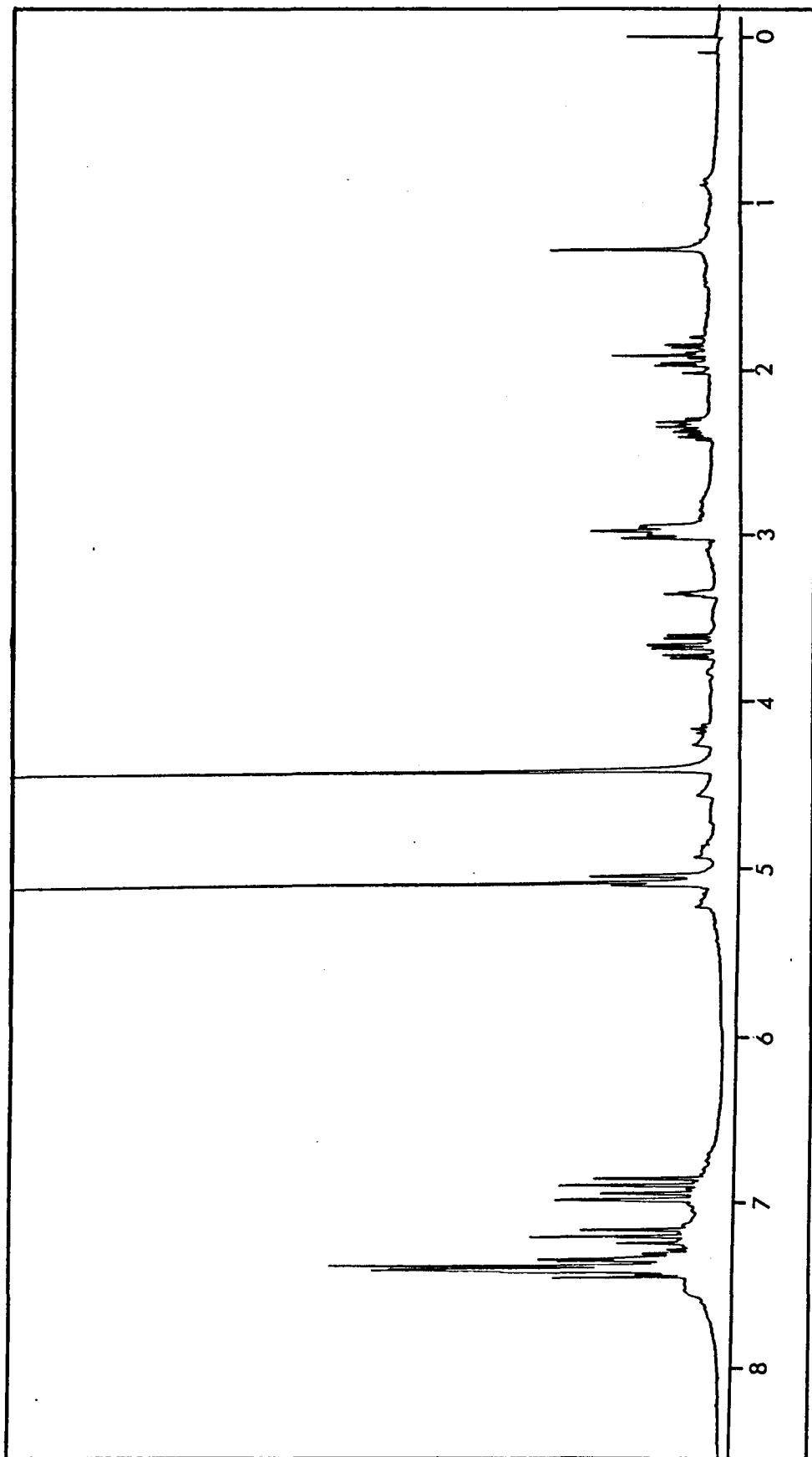


Espectre de RMN- ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) del trans-2-amino-6-benziloxi-
-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftol (47b)

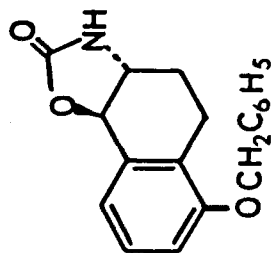


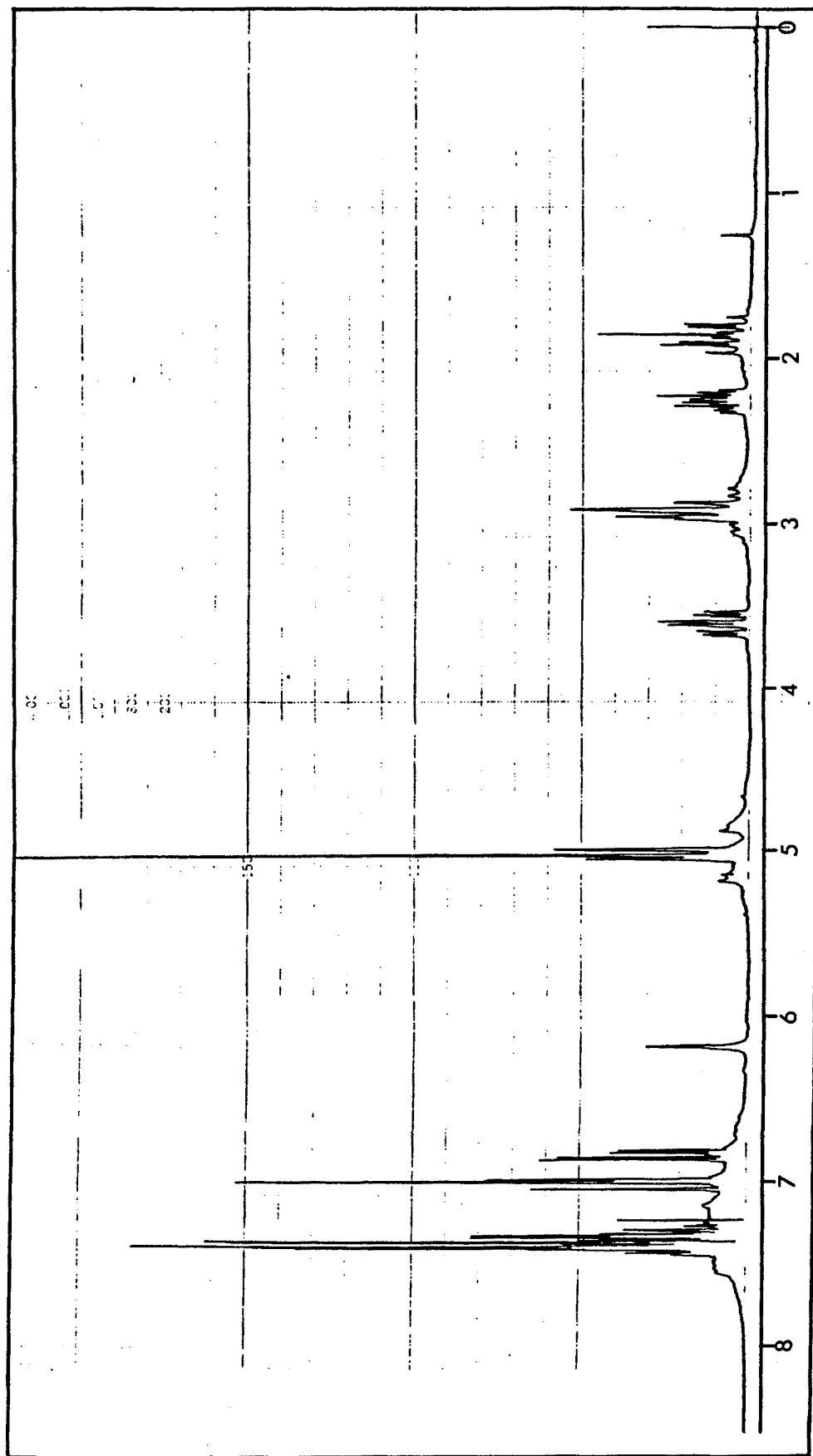


Espectre de RMN- 1H ($CDCl_3/CD_3OD$) del *trans*-2-amino-7-benziloxi-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftol (47c)

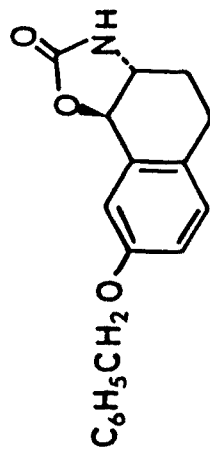


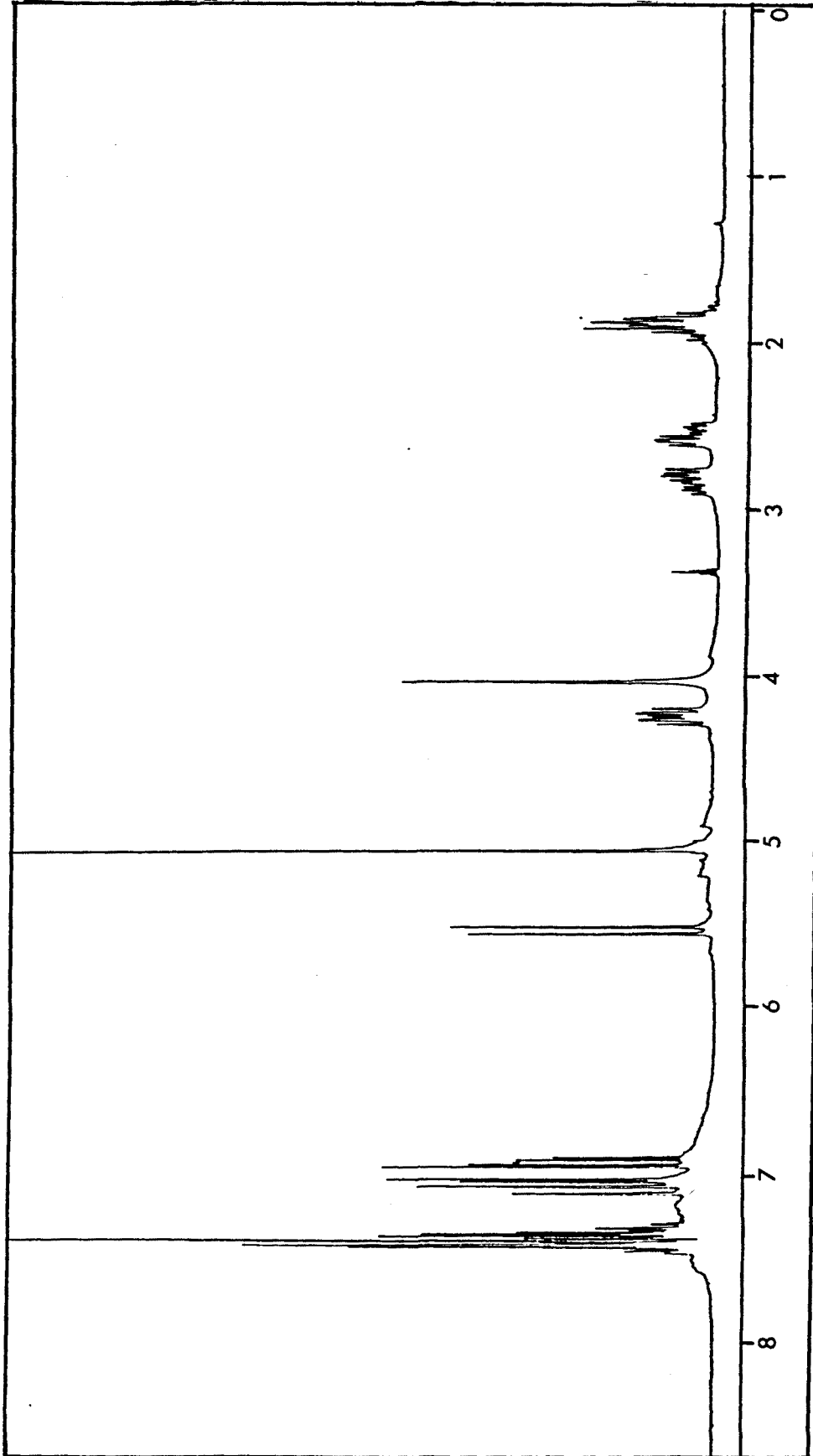
Espectre de RMN¹H (CDCl₃/CD₃OD) de la trans-6-benziloxi-
-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-nafto[2,1-d]oxazol-2-one (65a)



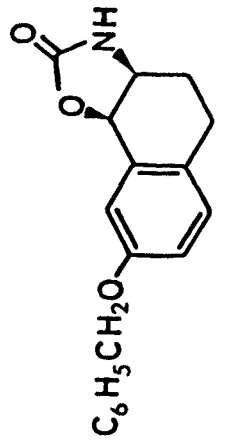


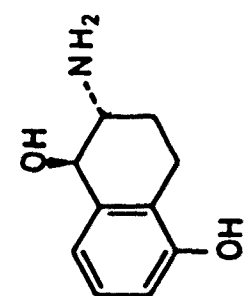
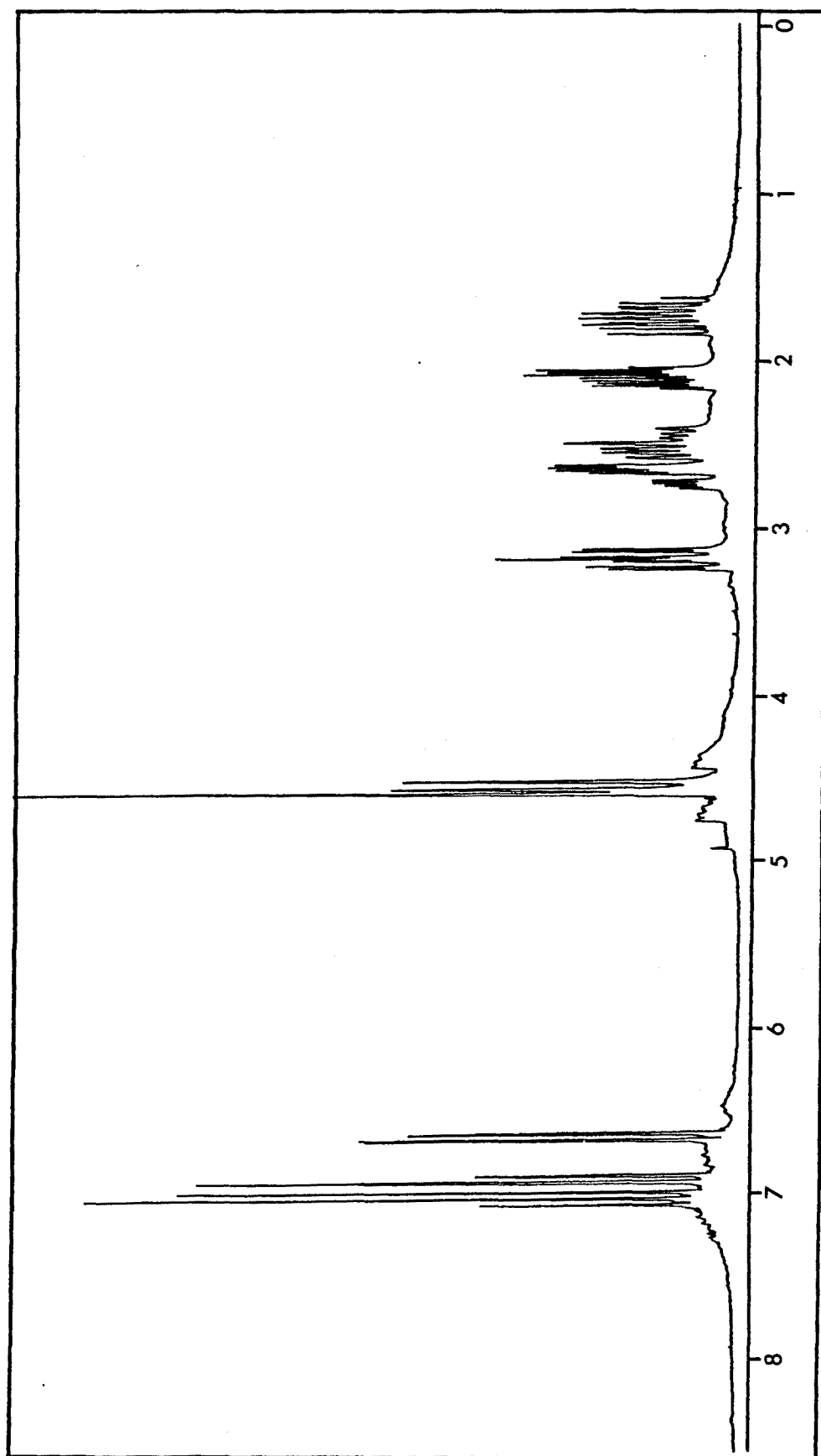
Espectre de RMN-¹H (CDCl₃) de la trans-8-benziloxi-
-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-nafto 2,1-d oxazol-2-ona (trans-
65c)



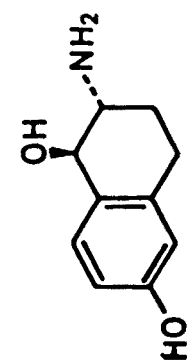
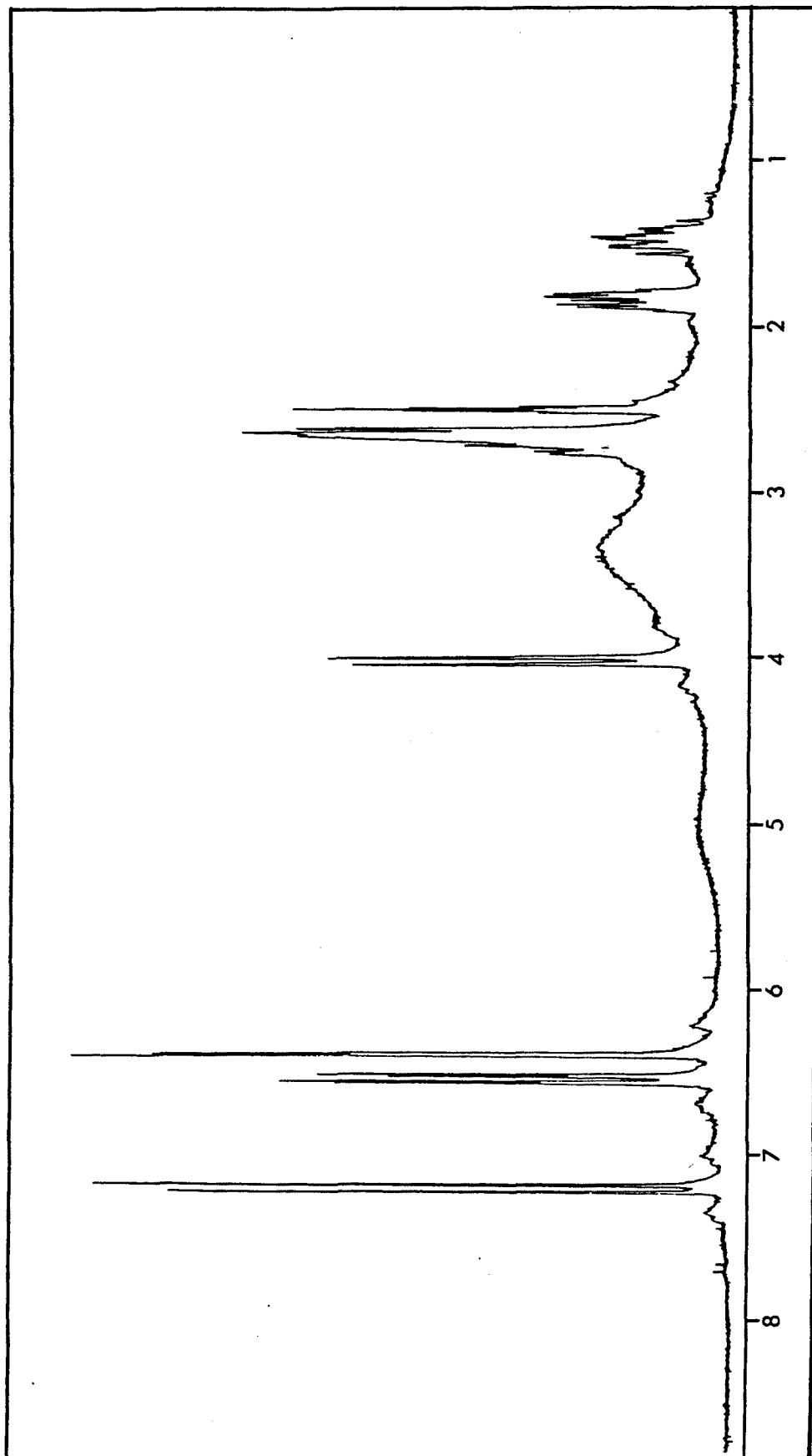


Espectre de RMN-¹H (CDCl₃/CD₃OD) de la cis-8-benziloxi-
-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-nafto 2,1-d oxazol-2-ona (cis-65c)

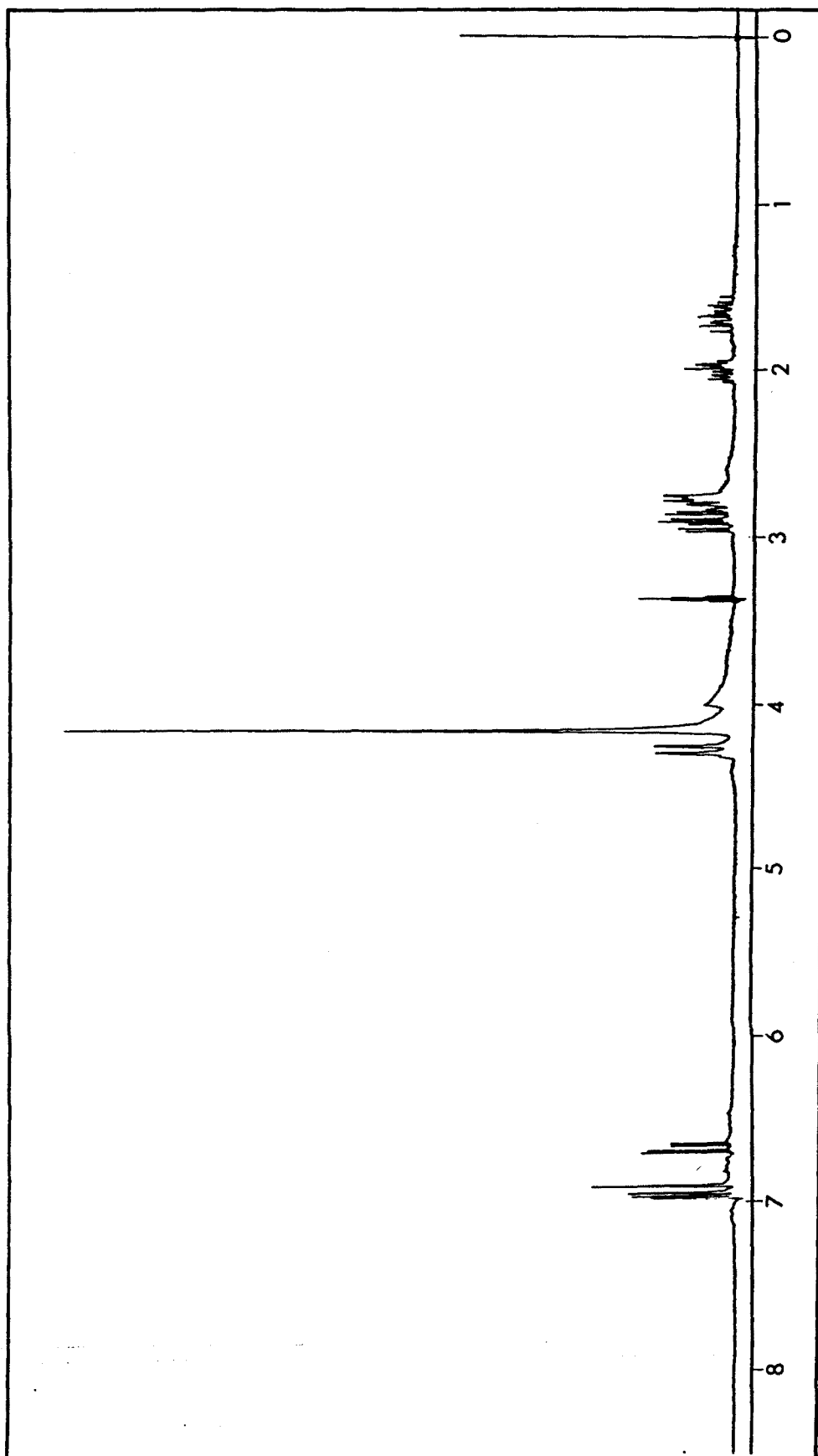




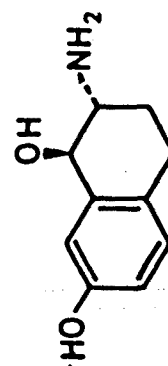
Espectre de RMN^1H (D_2O) de l'hydroclorur del trans-2-amino-
-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naftodiol (32a)

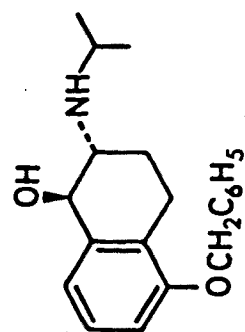
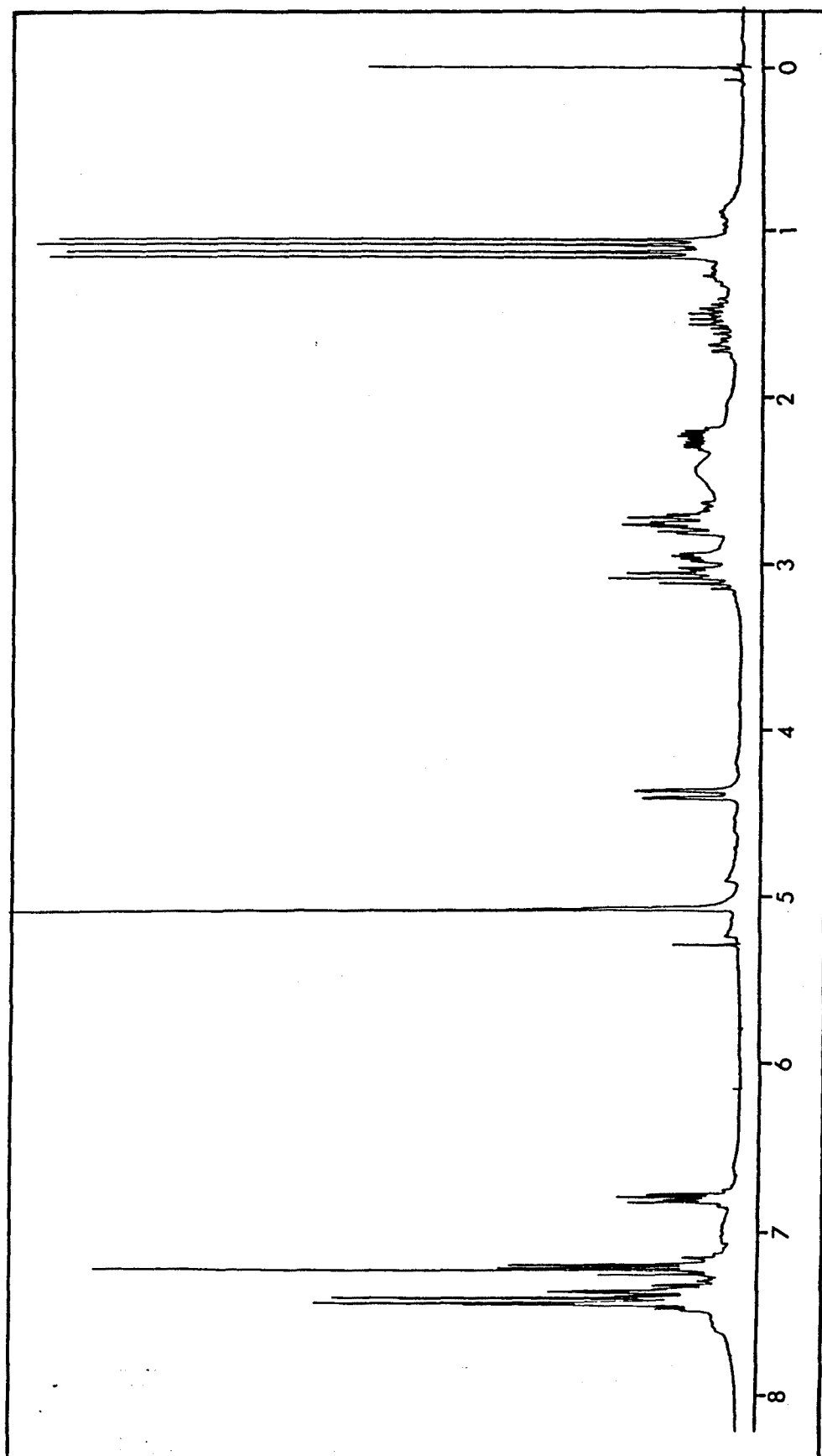


Espectre de RMN¹H (DMSO-d₆) del trans-2-amino-1,2,3,4-tetrahydro-1,6-naphthodiol (32b)

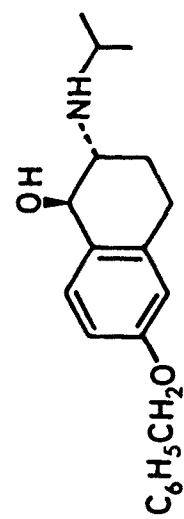
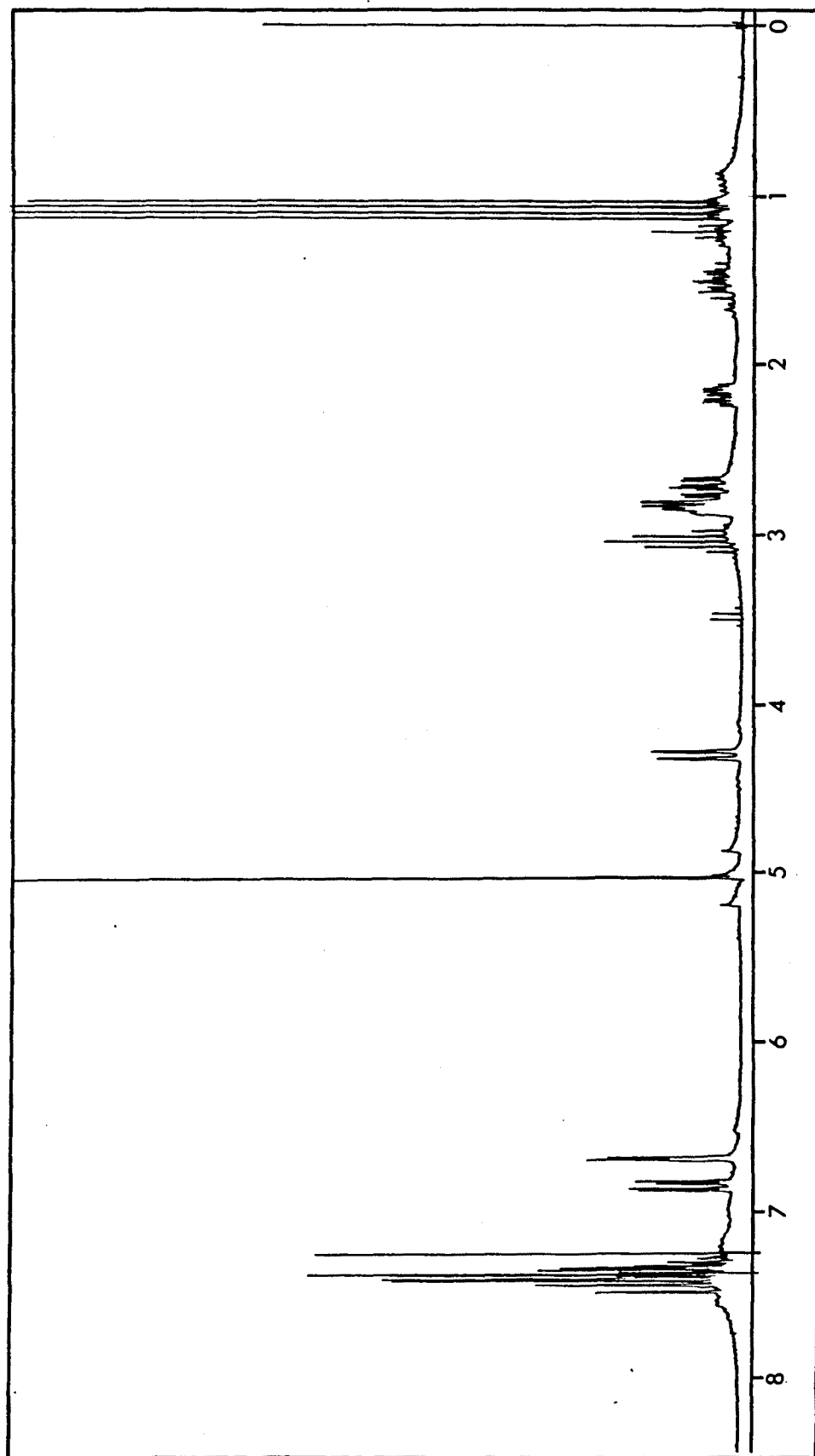


Espectre de RMN- ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) del *trans*-2-amino-1,2,3,4-tetrahydro-1,7-naphthodiol (32c)

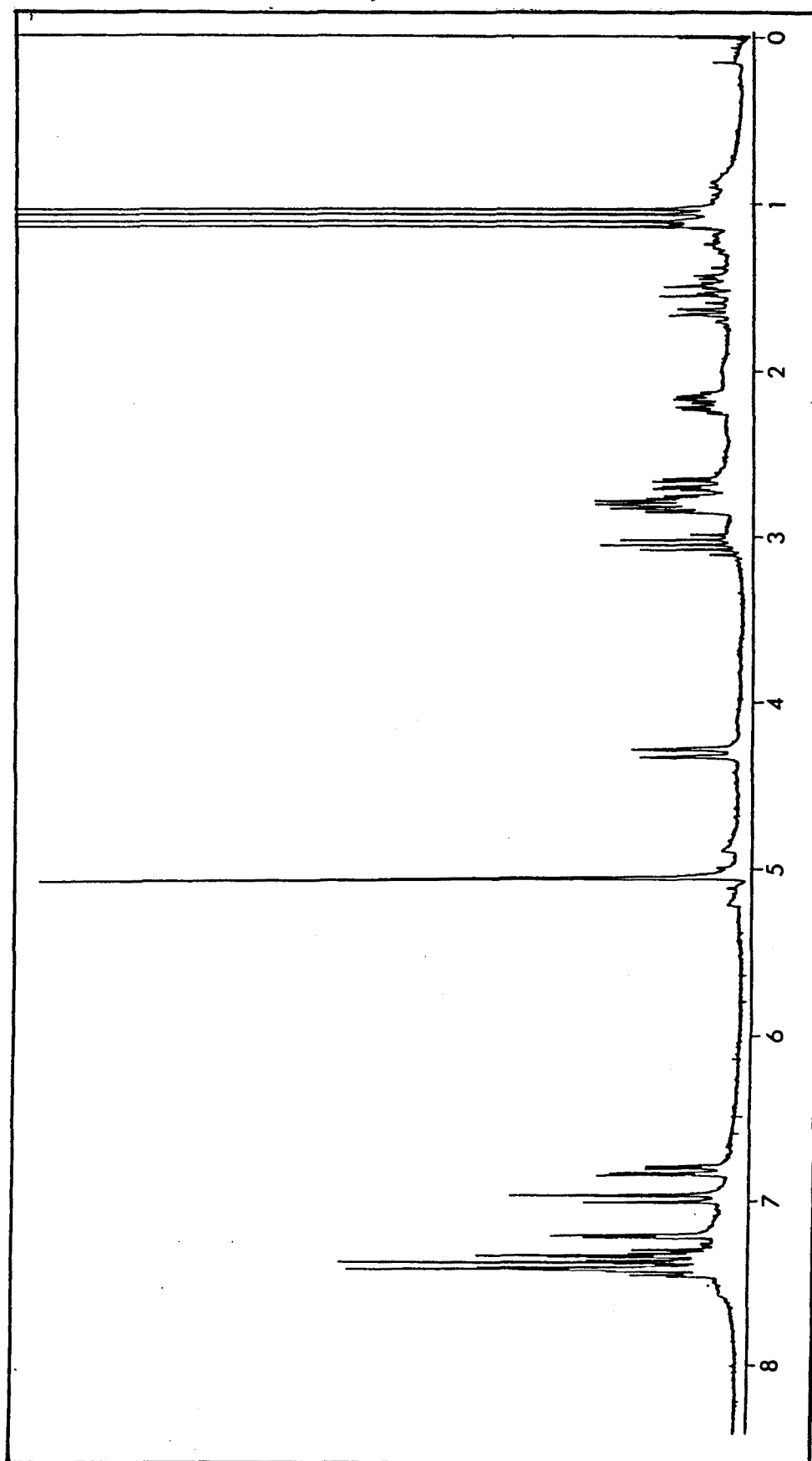




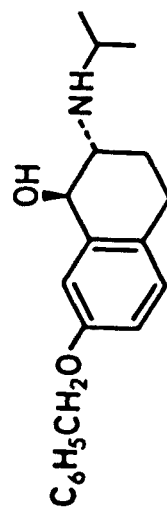
Espectre de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) del trans-5-benziloxi-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftol (51a)

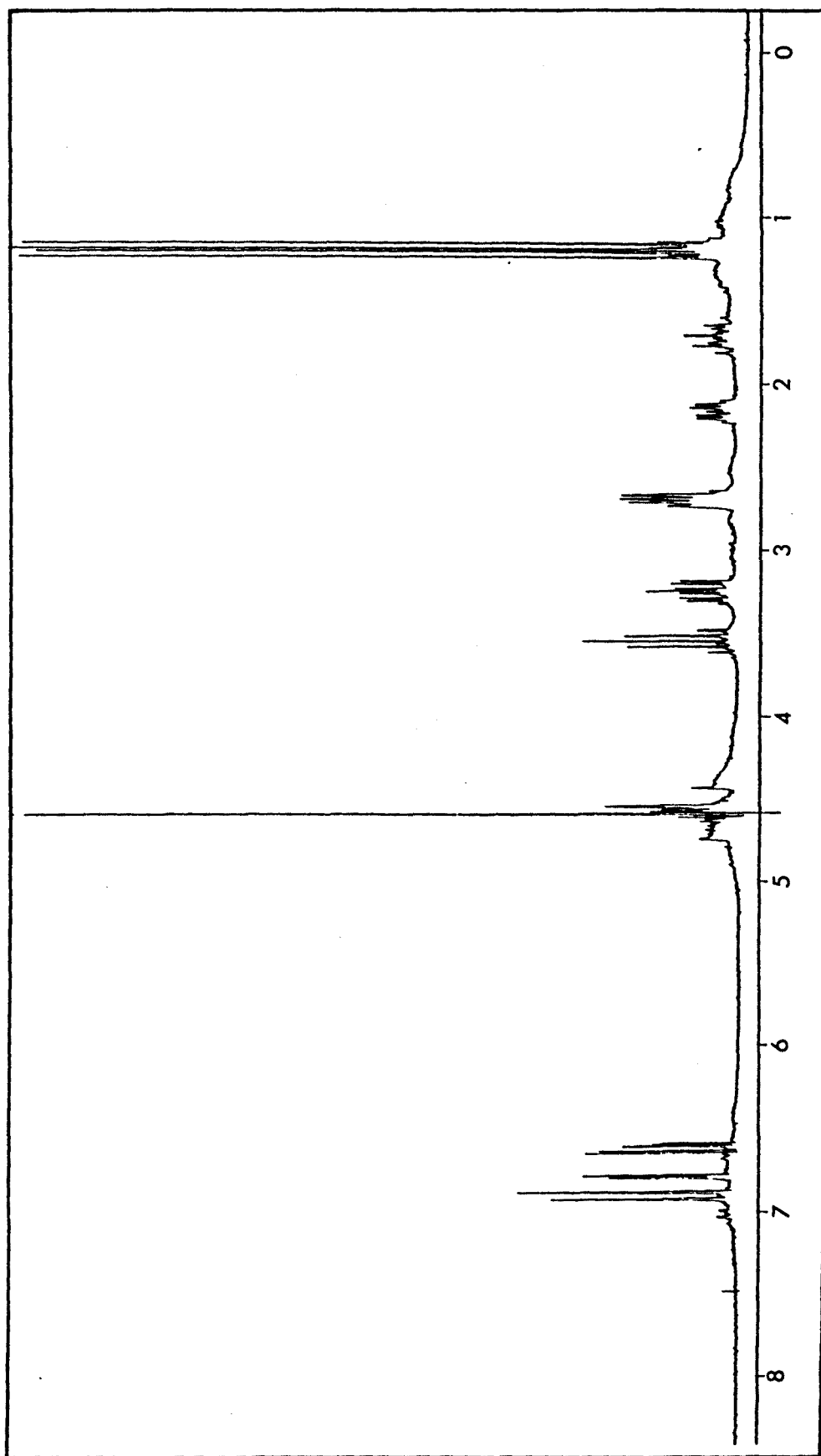


Espectre de RMN¹H (CDCl₃) del trans-6-benziloxi-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftol (51b)

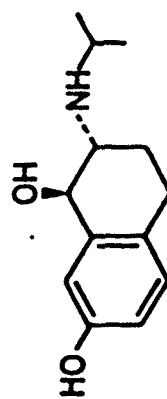


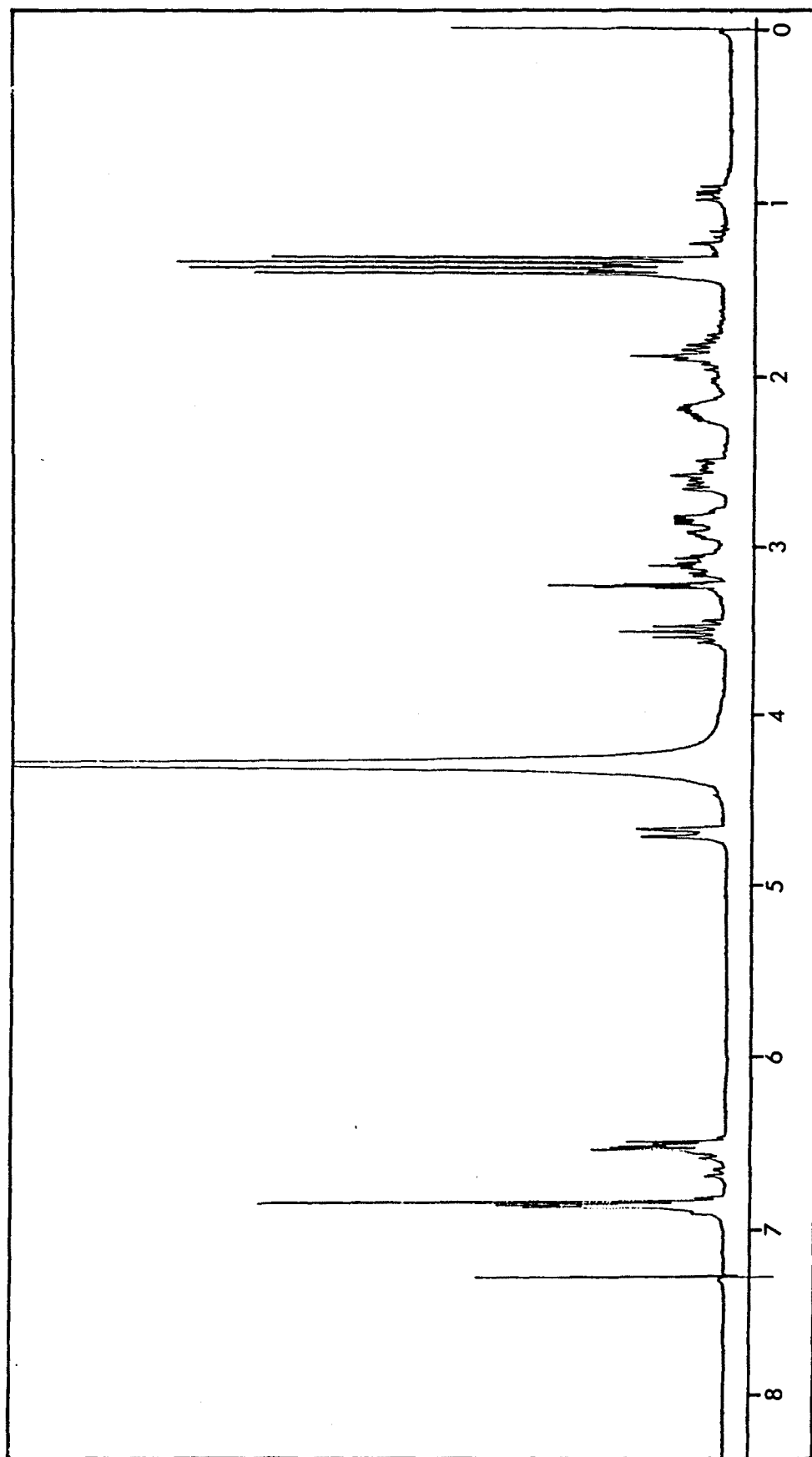
Espectre de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) del trans-7-benziloxi-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftol (**51c**)



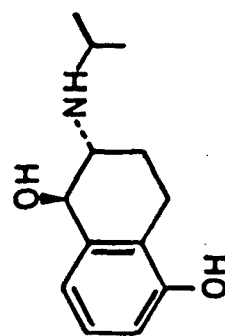


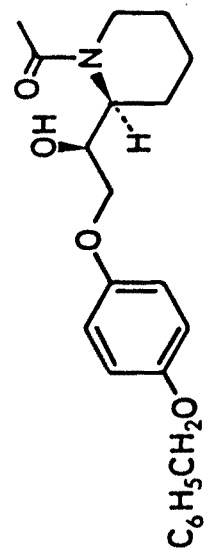
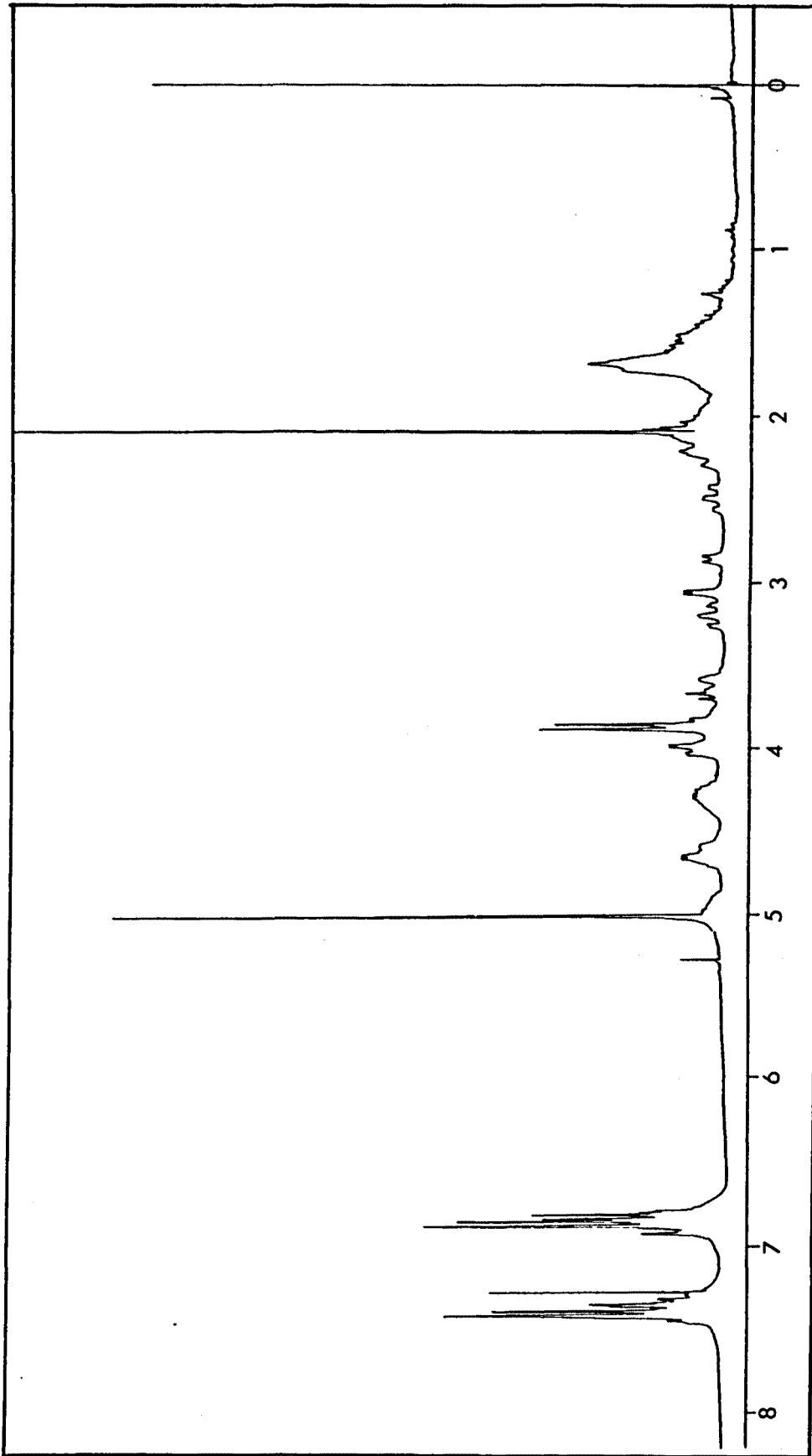
Espectre de RMN- ^1H (D_2O) de l'hydroclorur del trans-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahydro-1,7-naftodiol (33c)



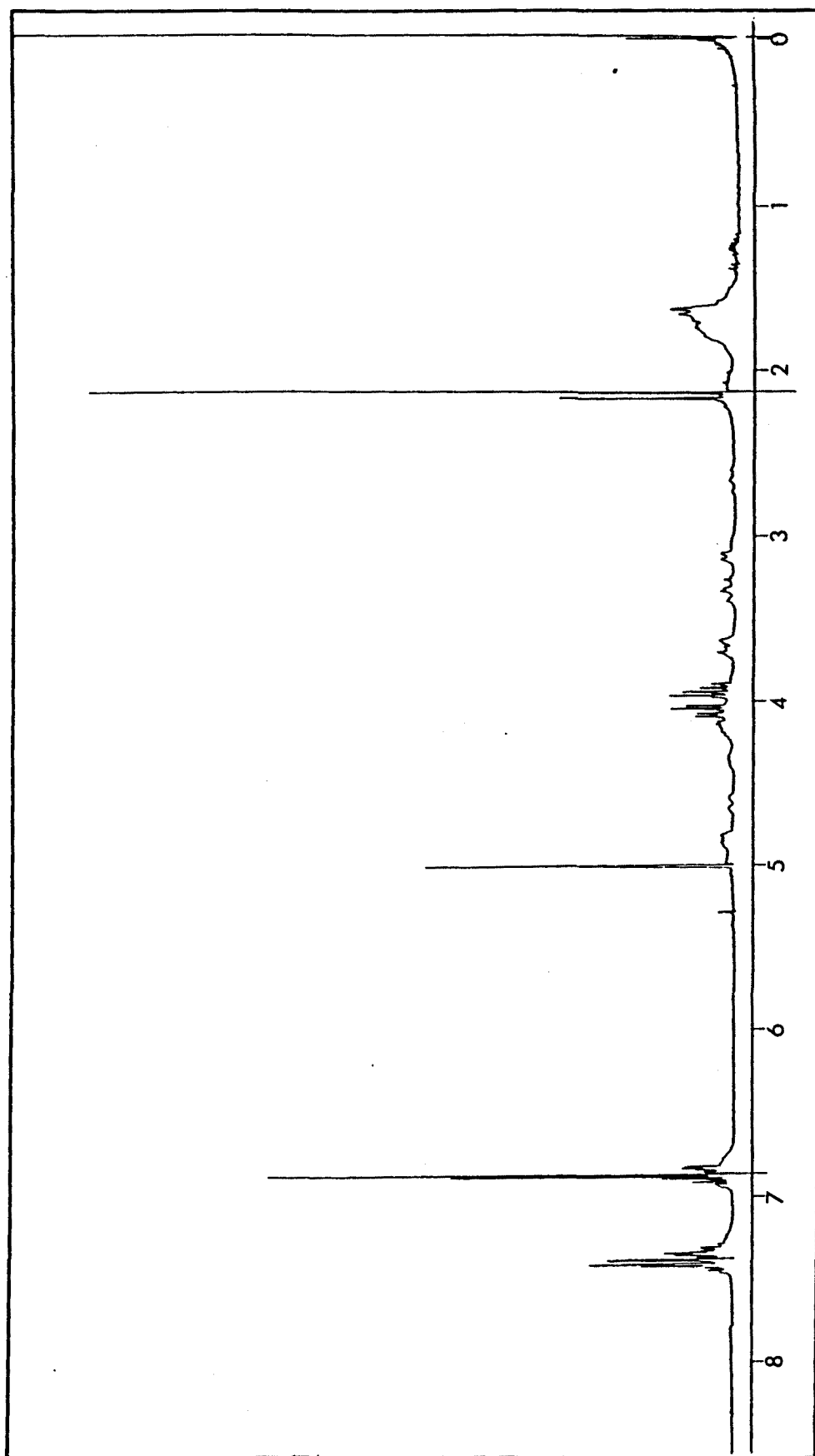


Espectre de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) de l'hydroclorur del
trans-2-isopropilamino-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naftodiol
(33a)

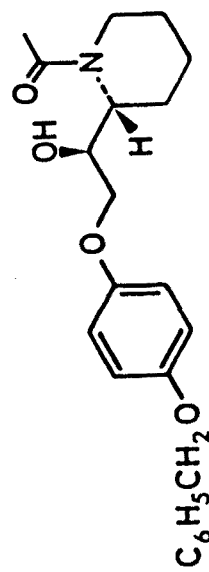


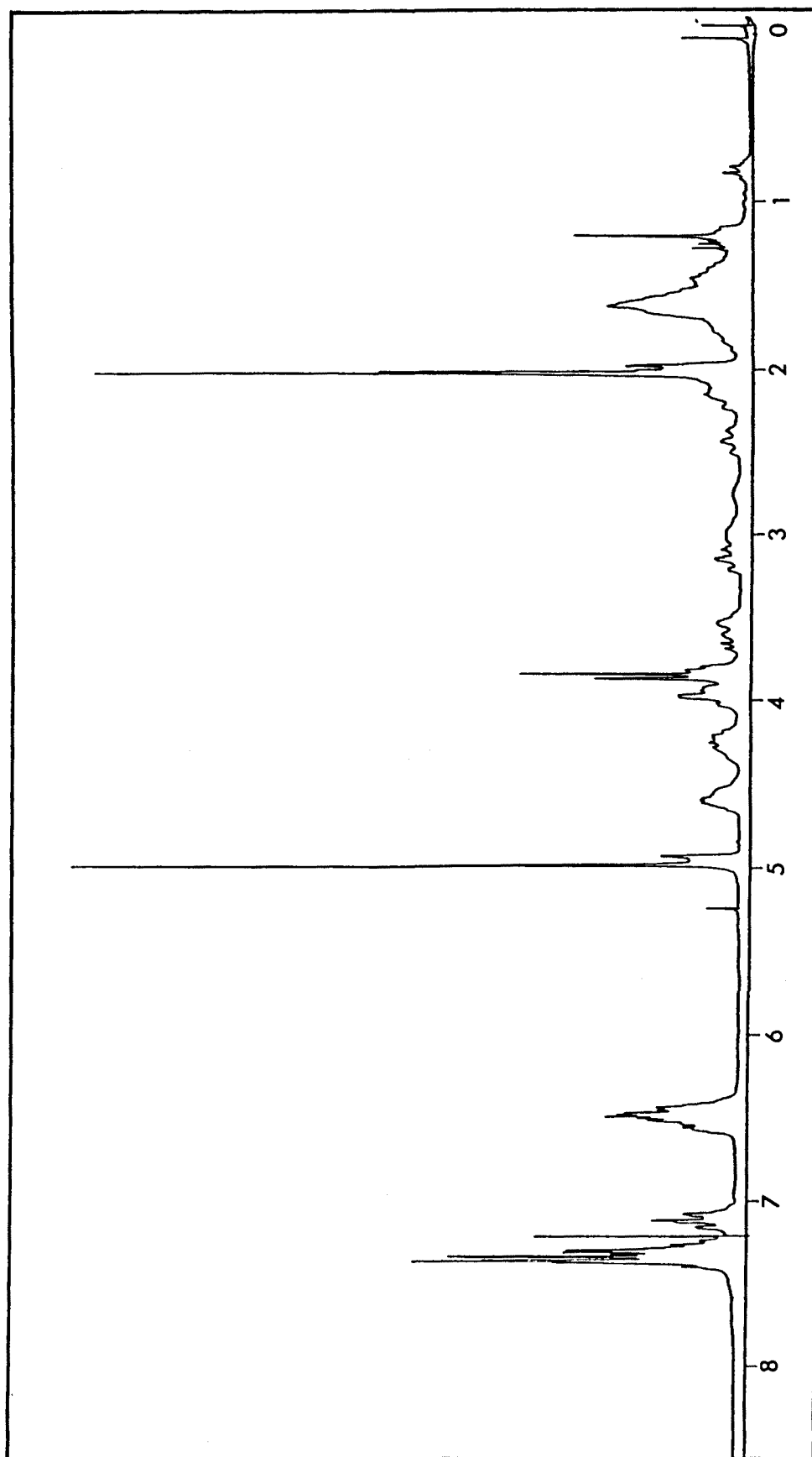


Espectre de RMN¹H (CDCl₃) del eritro-2-(4-benziloxifenoxi)-
-1-(N-acetil-2-piridil)etanol (eritro-87)

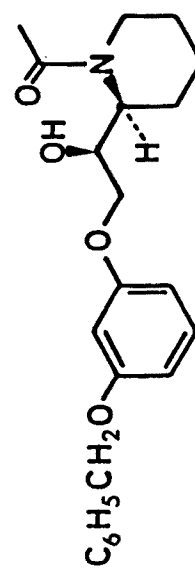


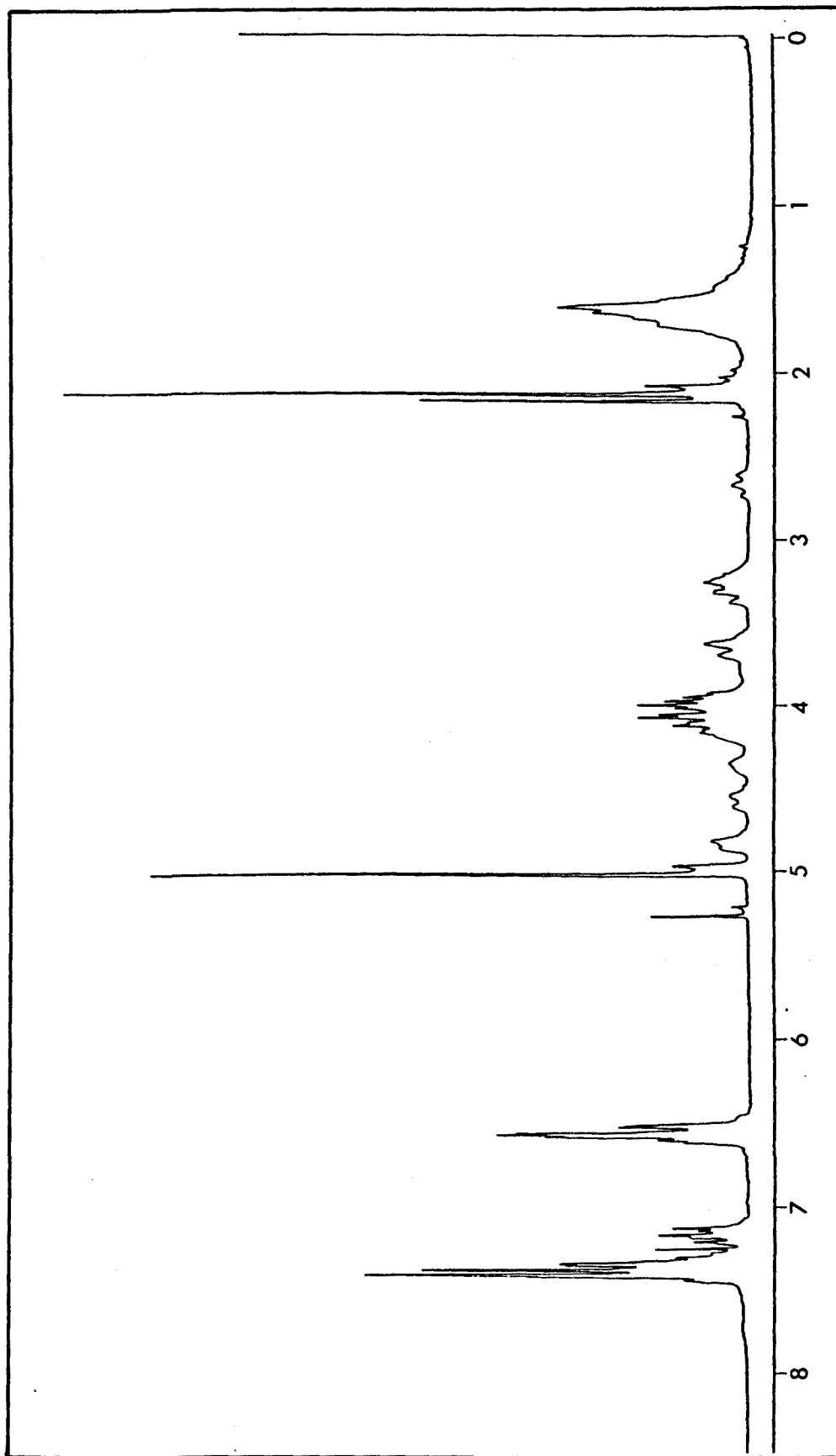
Espectre de RMN- ^1H (CDCl_3) del treo-2-(4-benziloxifenoxi)-
-1-(N-acetil-2-piperidil)etanol (treo-87)



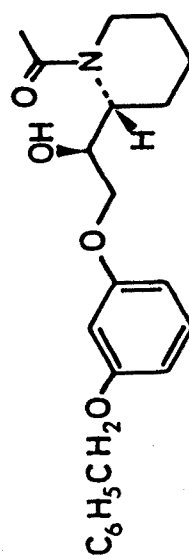


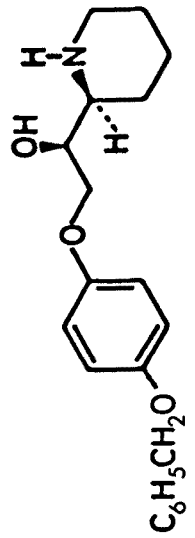
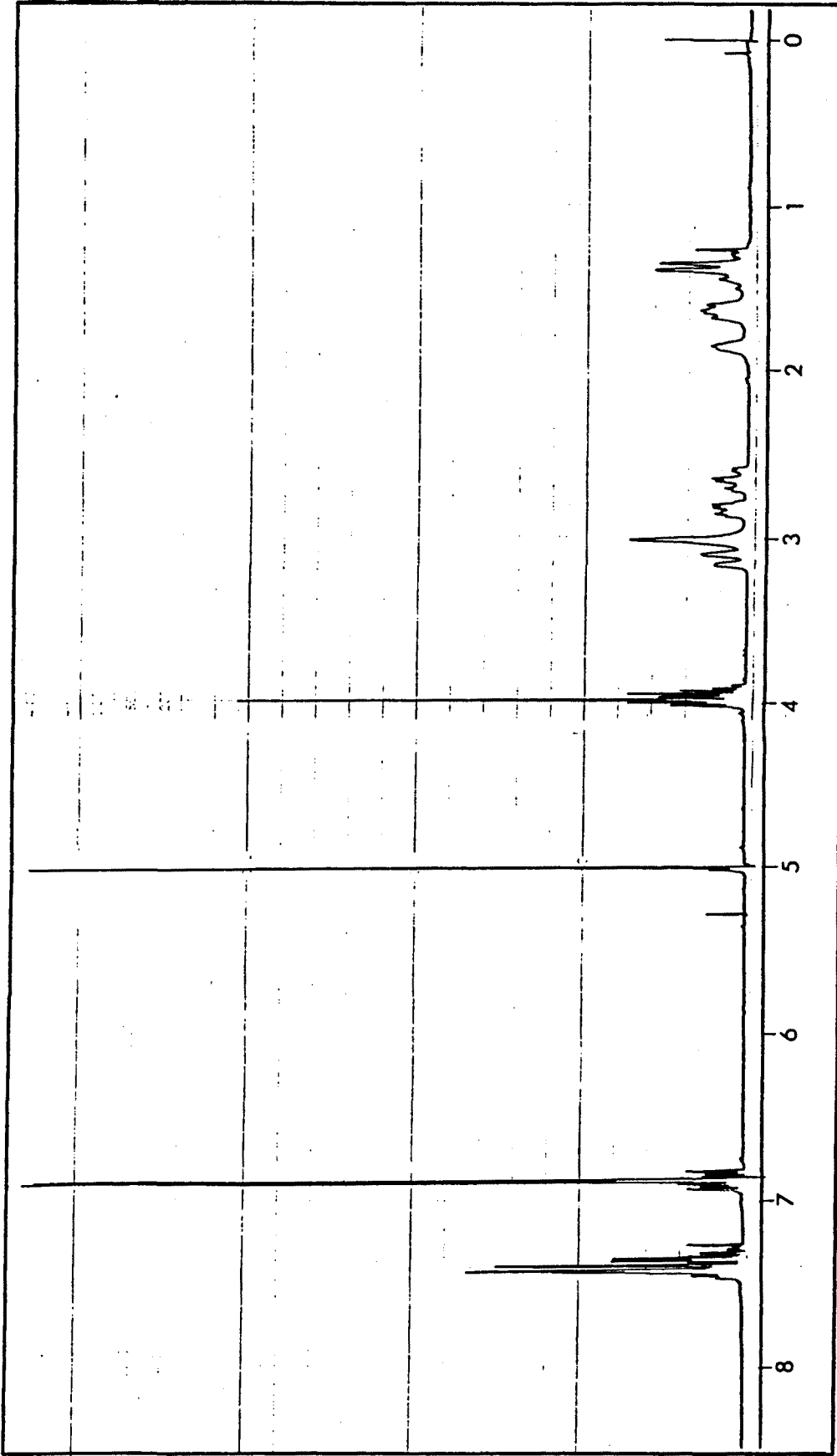
Espectre de RMN¹H (CDCl₃) del eritro-2--(3-benziloxifenoxi)-
-1-(N-acetil-2-piperidil)etanol (eritro-86)



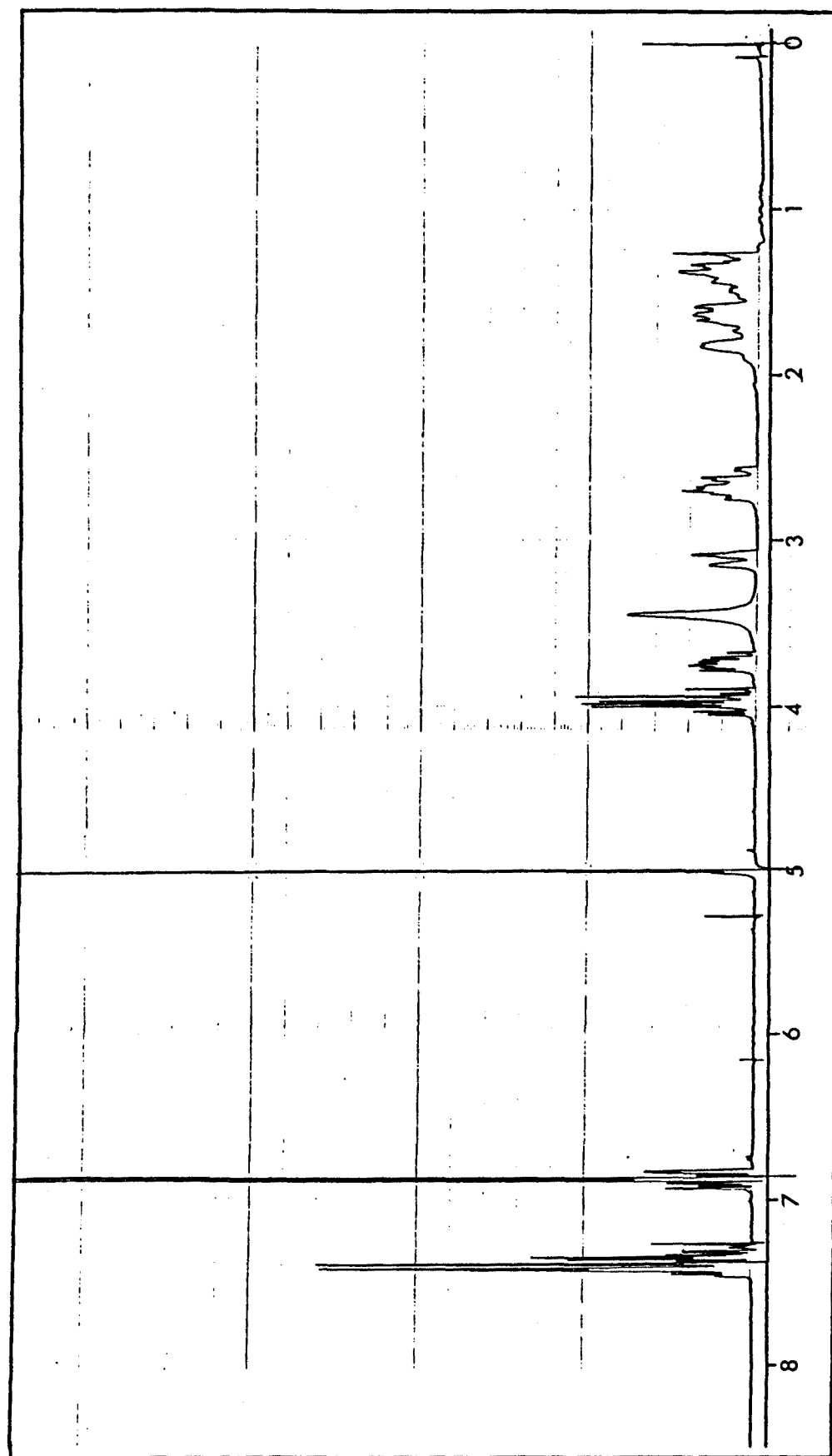


Espectre de RMN¹H (CDCl₃) del treo-2--(3-benziloxifenoxi)-
-1-(N-acetil-2-piperidil)etanol (treo-86)

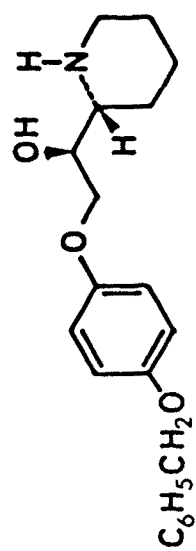


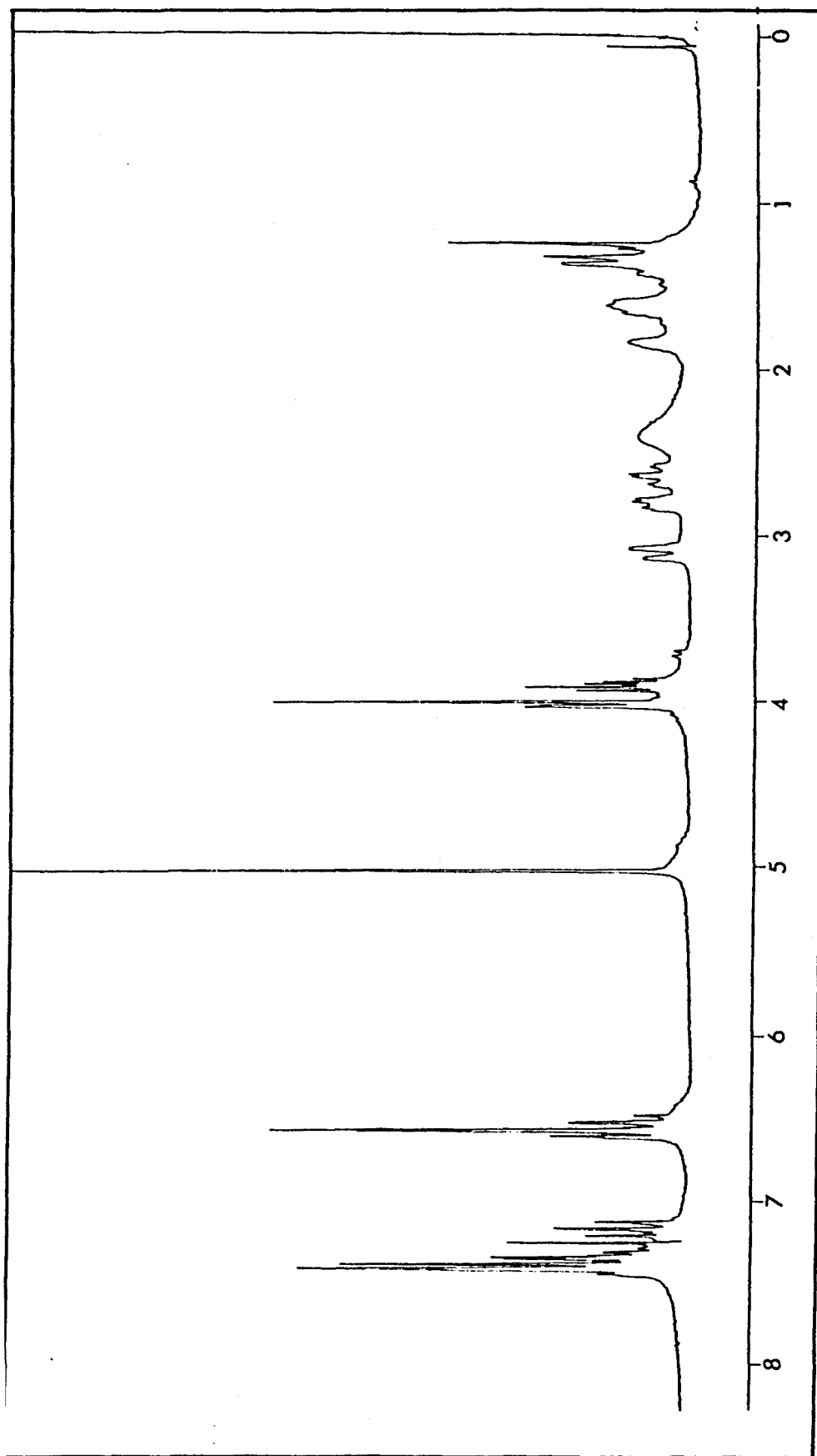


Espectre de RMN 1H ($CDCl_3$) del eritro-2-(4-benziloxifenoxi)-
-1-(2-piperidil)etanol (eritro-79)

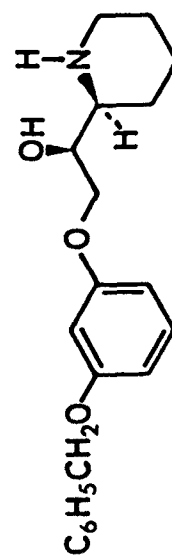


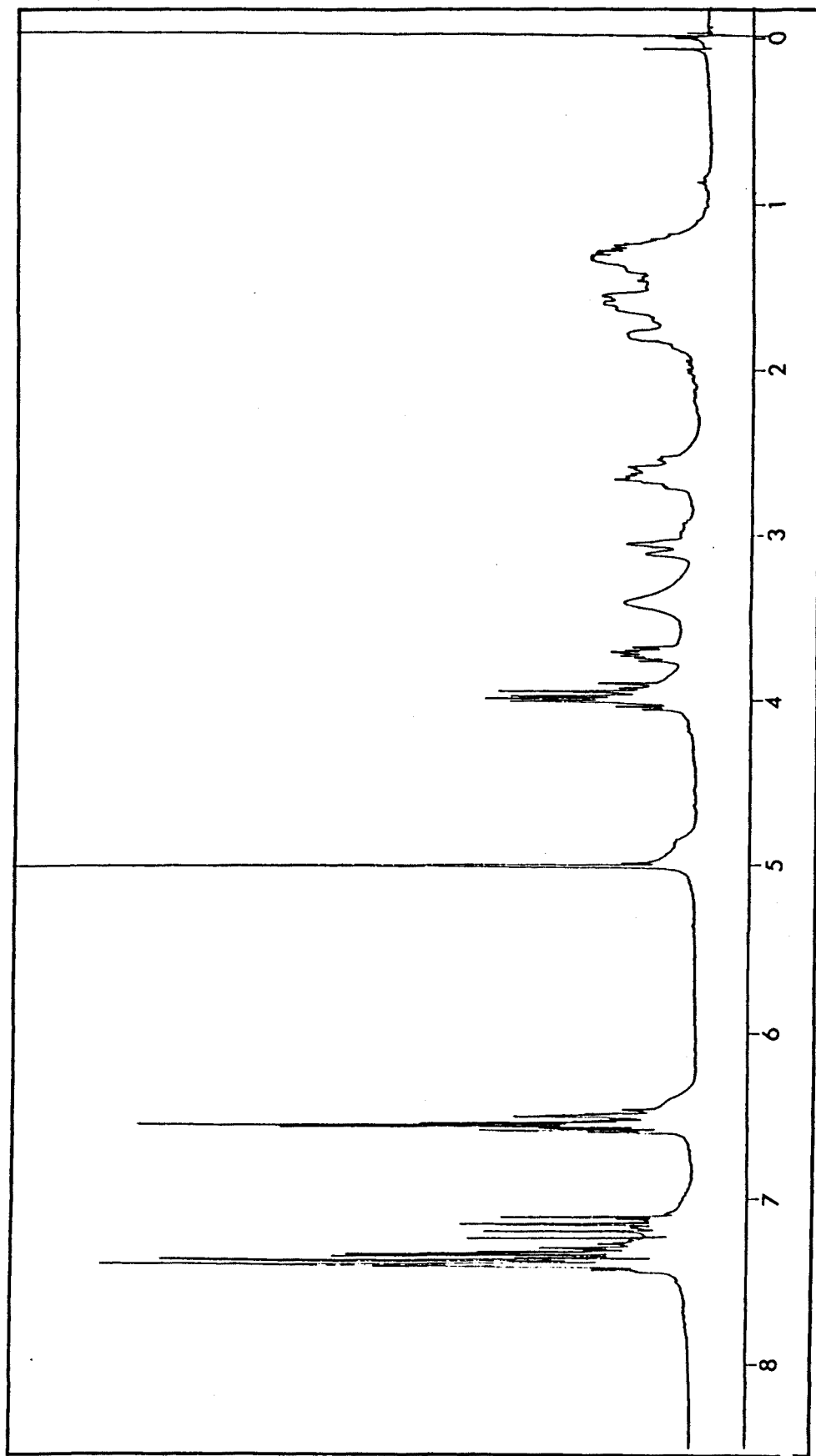
Espectre de RMN¹H (CDCl₃) del treo-2-(4-benziloxifenoxi)-
-1-(2-piperidil)etanol (treo-79)



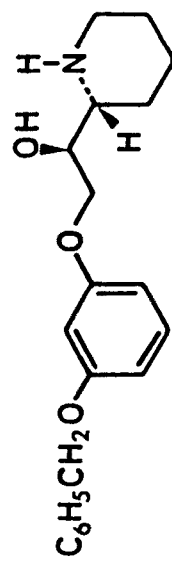


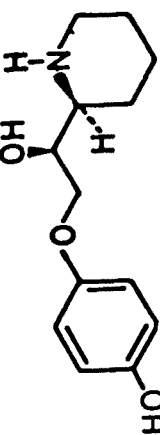
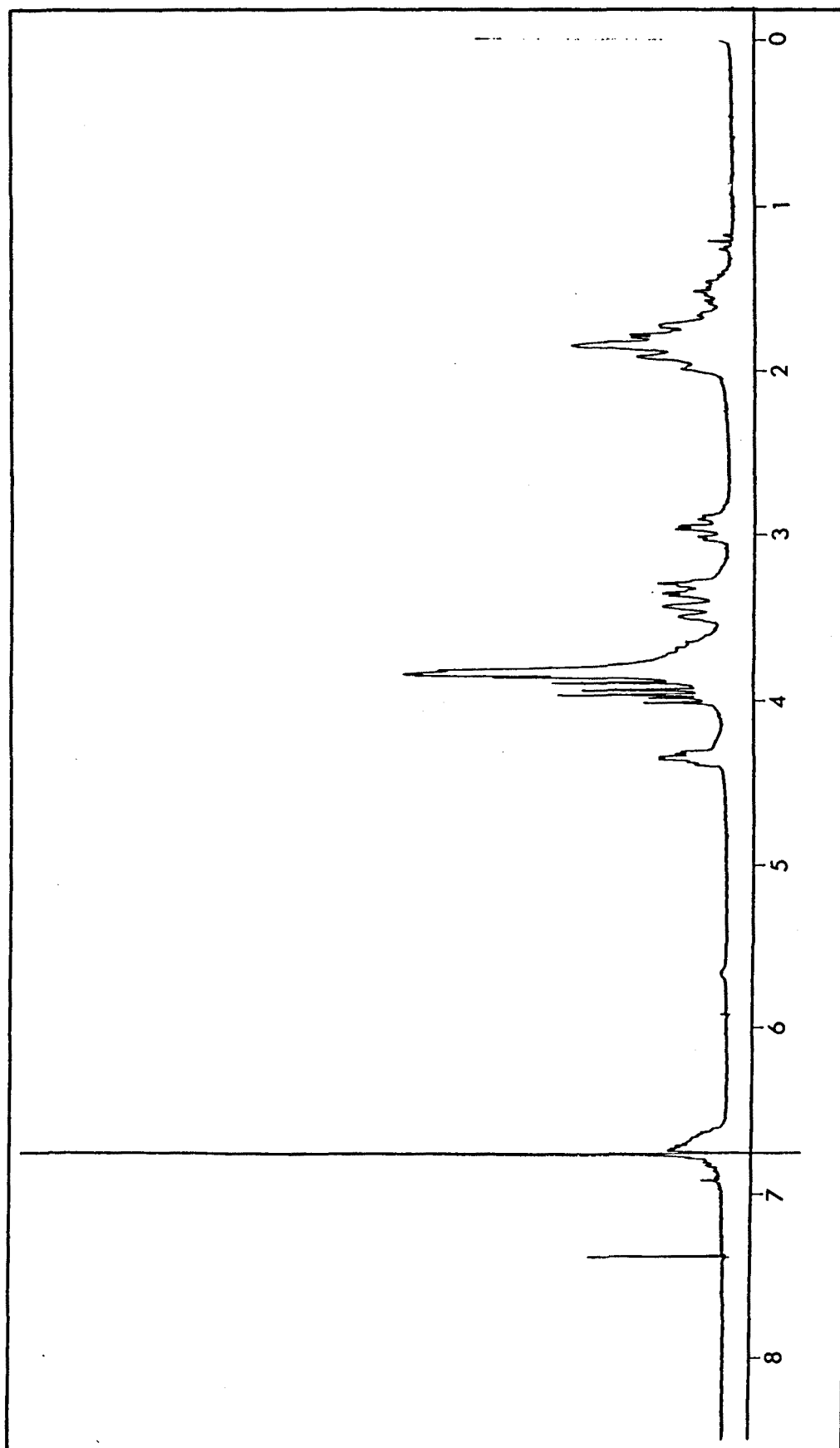
Espectre de RMN¹H (CDCl₃) del eritro-2-(3-benziloxifenoxi)-
-1-(2-piperidil)etanol (eritro-78)



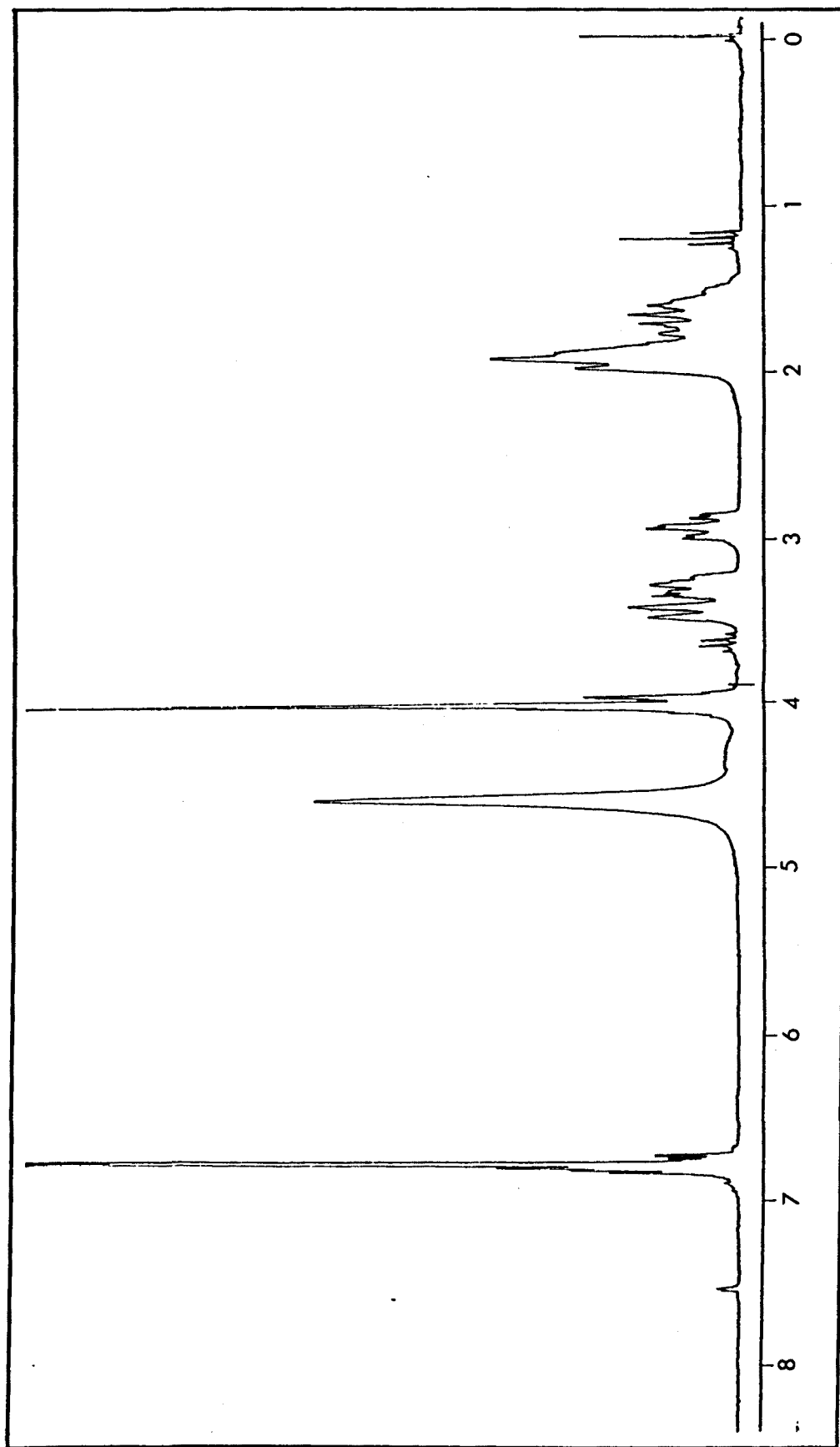


Espectre de RMN ^1H (CDCl_3) del treo-2-(3-benziloxifenoxi)-
-1-(2-piperidil)etanol (treo-78)

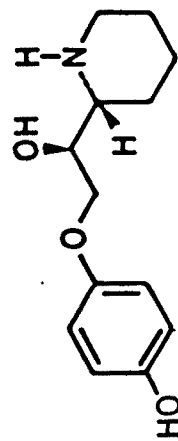


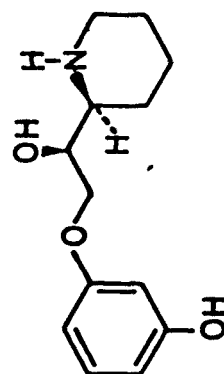
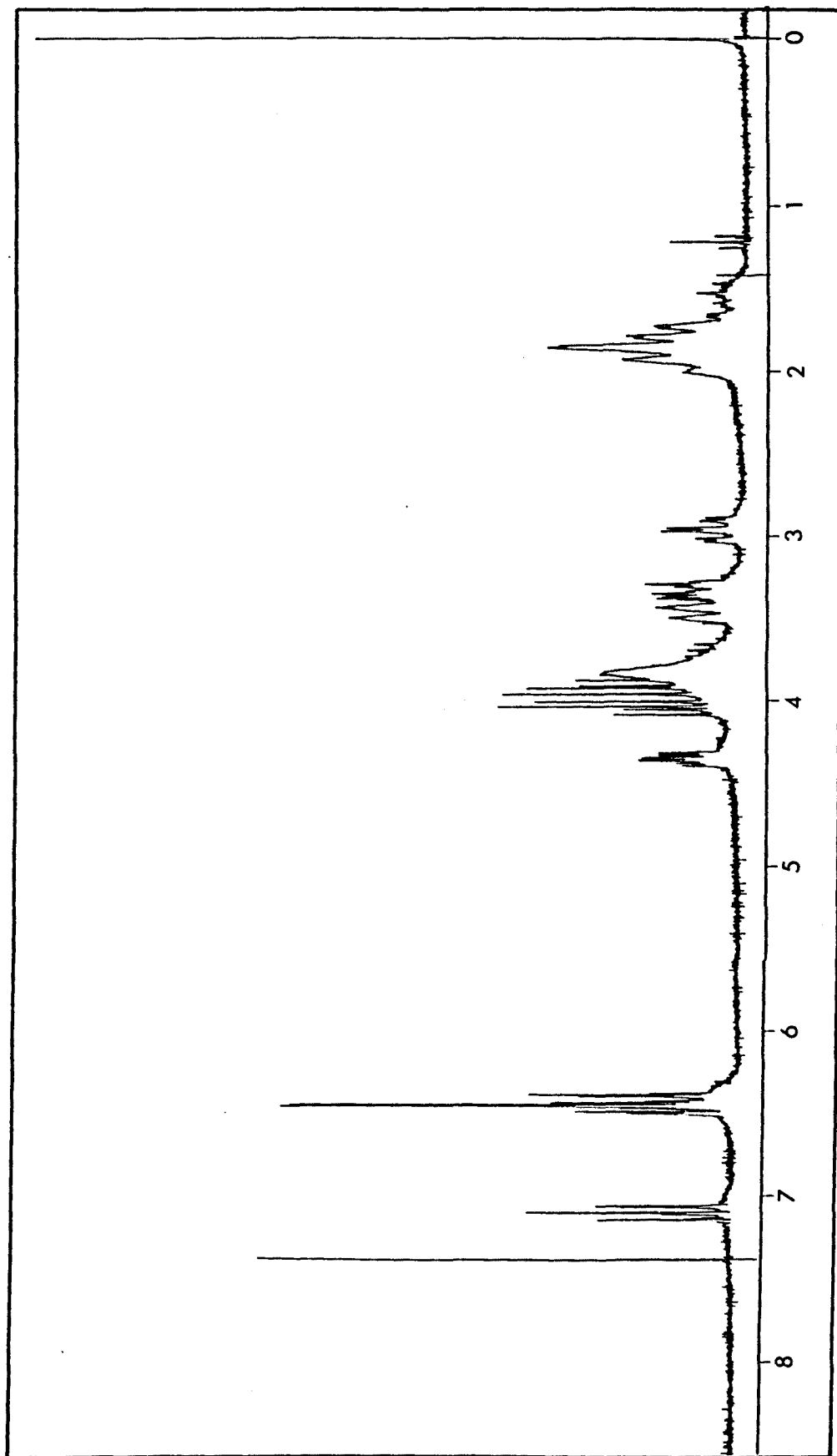


Espectre de RMN-¹H (CDCl₃/CD₃OD) de l'hydrochlorur del eritro-2-(4-hidroxifenoxi)-1-(2-piperidil)etanol (eritro-42)

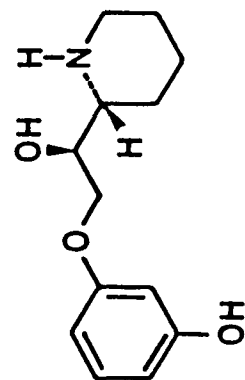
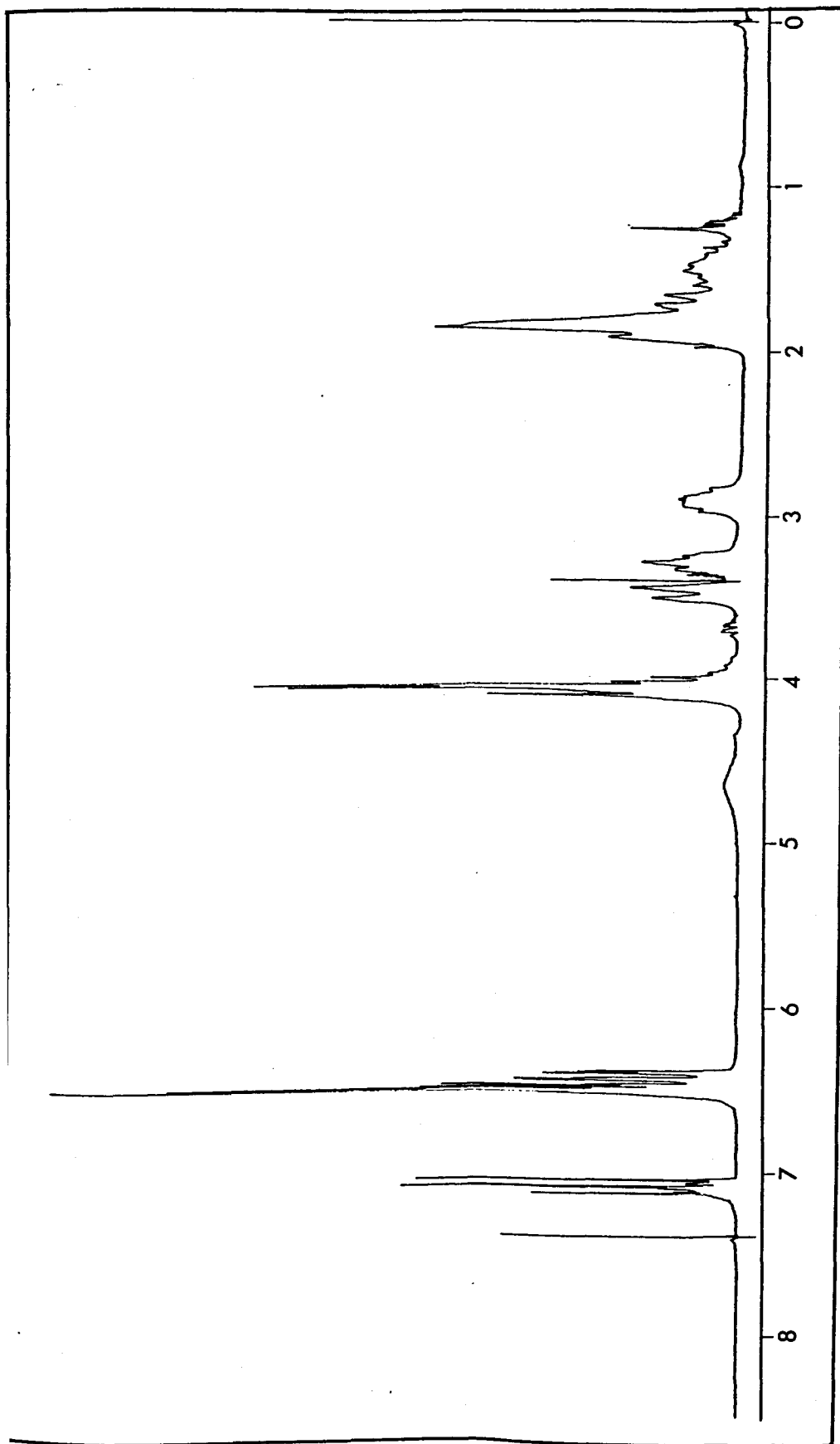


Espectre de RMN- ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) de l'hydroclorur del treo-
-2-(4-hydroxifenoxi)-1-(2-piperidil)etanol (treo-42)





Espectre de RMN-¹H (CDCl₃/CD₃OD) de l'hydroclorur del eritro-2-(3-hidroxiifenoxi)-1-(2-piperidil)etanol (eritro-41)



Espectre de RMN-¹H (COCl₂/CO₂OO) de l'hydroclorur del treo-2-(3-hidroxi-fenoxi)-1-(2-piperidil)etanol (treo-41)

7. CONCLUSIONS

1.- En el treball s'ha pogut comprovar que una manera eficaç d'obtenir els aminoalcohols 32 i 33 és a partir de les tetralones 44. La introducció de l'àtom de nitrogen es pot fer a través de la transposició de Neber o bé per oximació de la posició de la cetona. Ambdós mètodes transcorren amb rendiments globals comparables, però resulta més fàcil purificar els intermedis que s'obtenen per la via de la transposició de Neber (les oximes 61, els tosilats 45 i els hidroclofurats 46) que no pas els productes intermedis de la seqüència alternativa (48, 49 i 50).

2.- La reducció de les amino i acetamidotetralones 46 i 49 condueix exclusivament als aminoalcohols i acetamidoalcohols d'estereoquímica trans. Aquest resultat es pot interpretar si es considera la formació d'un complex entre el grup veí al carbonil (NH_2 o NHCOCH_3) i el borohidruir sòdic, de manera que l'hidruir accedeix amb molta més facilitat a un dels costats del grup carbonil.

3.- La ressonància magnètica nuclear és la tècnica més immediata per la determinació de l'estereoquímica dels aminoalcohols 47 gràcies a l'estudi de les constants d'acoblament dels protons de la zona cicloalifàtica de les molècules. Així, la constant d'acoblament entre els protons 1 i 2 pren un valor entre 8 i 9 Hz i el protó 2 mostra dosacoblements de J gran i un de petit, cosa que indica la seva disposició axial.

D'altra banda, l'estereoquímica també es pot determinar inequívocament per la preparació de les oxazolidinones 65. Aquest serà l'únic mètode vàlid quan el primer condueixi a certa ambigüitat.

4.- De les dues conformacions possibles de semicadira pels aminoalcohols 47, s'ha determinat com a molt majoritaria en l'equilibri aquella que es correspon amb la que es dedueix, mitjançant estudis de raigs X, per ariletanolamines. Aquesta conformació disposa els grups amino i aril de forma antiperiplanar i el pla de l'anell aromàtic conté també a la cadena C₁-C₂. D'aquesta manera és possible l'establiment d'un pont d'hidrogen entre el grup amino i l'hidroxil benzilic.

5.- Per la síntesi dels compostos eritro-41 i 42, el mètode adient consisteix en l'obertura de l'epòxid de la 2-vinilpiridina amb un fenòxid, seguida de reducció catalítica de l'anell de piridina. La barreja d'isòmers obtinguda, en la que és majoritari el compost eritro, es separa cromatogràficament mitjançant la formació de N-acetilderivats.

L'isòmer treo, minoritari, es pot obtenir com a únic compost a partir de l'eritro per isomerització del N-acetilderivat amb clorur de tionil seguit d'hidròlisi.

La hidrogenòlisi dels N-benziloxiderivats condueix als monofenols 41 i 42 desitjats.

6.- Tant la ressonància magnètica nuclear de protó com de carboni-13 es poden utilitzar per a diferenciar entre els isòmers eritro i treo de 78 i 79. L'assignació inequívoca es pot fer mitjançant la RMN-¹H, sempre que es puguin determinar els valors de les constants d'acoblament. Com que això no és possible fer-ho directament en l'espectre, s'han utilitzat les tècniques de doble ressonància i homocorrelació en fase per aconseguir-ho. D'aquesta manera s'identifiquen com compostos amb estereoquímica eritro aquells amb una constant d'acoblament entre els protons de la posició 2 de l'anell de piperidina i 1 de la cadena d'etanol de l'ordre de 3,5 Hz, mentre que els compostos treo presenten una constant de l'ordre de 6,5 Hz per l'acoblament entre els protons de les mateixes posicions.

Un cop assignats, el mètode més immediat per a diferenciar eritro i treo són els espectres de RMN-¹³C, però aquesta assignació només és inequívoca quan es pot disposar dels dos productes.

7.- La modificació molecular conduent a estructures de tetrahidroaminonaftol a partir d'ariletanolamines monofenòliques, permet confirmar la importància de la posició de l'hidroxil fenòlic per l'activitat agonista α o β adrenèrgica. Cal que el grup hidroxil es situï sobre la posició 5 d'aquests sistemes perquè el producte tingui activitat β -adrenèrgica, encara que l'àtom de nitrogen no estigui substituït (la substitució augmenta aquest caràcter β -adrenèrgic). La disposició del grup hidroxil sobre la posició 7 confereix activitat adrenèrgica a les molècules.

En tots els casos la pèrdua de l'hidroxil en para respecte a la cadena d'etanolamina (hidroxil sobre la posició 6) produeix un augment de la selectivitat.

Els compostos amb l'hidroxil fenòlic sobre la posició 5 que presenten una activitat selectiva β_2 poden servir com a nou cap de sèrie introduint sobre el nitrogen grups alquil voluminosos.

8.- Donat que cap de les molècules de tipus ariloxipropanolamina amb anell de piperidina ha resultat activa, només es pot concloure que la modificació molecular que s'ha aplicat no és útil en ariloxipropanolamines encara que ho sigui en les ariletanolamines. Aquest fet estaria justificat si els agonistes que pertanyen a la sèrie de les ariletanolamines i els que tenen estructura d'ariloxipropanolamina no interaccionessin amb els mateixos punts dels receptors.

8. BIBLIOGRAFIA

1. a) J.N.Langley, Proc.Roy.Soc.London B., 78, 170 (1906).
b) J.N.Langley, J.Physiol.(London), 36, 347 (1907).
2. R.P.Ahlquist, Amer.J.Physiol., 153, 586 (1948).
3. H.H.Dale, J.Physiol.(London), 34, 163 (1906).
4. a) C.E.Powell i I.H.Slater, J.Pharmacol.Exp.Ther., 122, 480 (1958).
b) C.N.Moran i M.E.Perkins, J.Pharmacol.Exp.Ther., 124, 223 (1958).
5. a) A.M.Lands, A.Arnold, J.P.McAuliff, F.P.Ludueno i T.G.Brown, Nature, 214, 597 (1967).
b) R.F.Furchgott, Ann.N.Y.Acad.Sci., 139, 553 (1967).
6. R.P.Ahlquist, Prog Drug Res., 20, 27 (1976).
7. a) S.Z.Langer, Biochem.Pharmac., 23, 1793 (1974).
b) S.Z.Langer, Pharmacol.Rev., 32, 337 (1981).
8. S.Berthelsen i W.A.Pettinger, Life Sciences, 21, 595 (1977).
9. P.B.M.W.M.Timmermans i P.A.Van Zwieten, J.Auton.Pharmac., 1, 171 (1981).
10. P.B.M.W.M.Timmermans i P.A.Van Zwieten, J.Med.Chem., 25, 1389 (1982).
11. J.B.Robinson, B.Belleau i B.Cox, J.Med.Chem., 12, 848 (1969).
12. P.S.Portoghese, Ann.Rev.Pharmacol., 10, 51 (1970).
13. D.J.Triggle, "Chemical Pharmacology of the Synapse", p. 233-430. Academic Press, London-New York-San Francisco (1976).

14. a) L.Bansi, J.M.Khanna i N.Anand, J.Med.Chem., 15, 23 (1972).
b) E.E.Smissman i R.T.Borchardt, J.Med.Chem., 14, 37 (1971).
15. a) P.Burn, P.A.Crooks, F.Heatley, B.Costall, R.J.Naylor i V.Nohria, J.Med.Chem., 25, 363 (1982).
b) S.-J.Law, J.M.Morgan, L.W.Masten, R.F.Borne, G.W.Arana, N.S.Kula i R.J.Baldessarini, J.Med.Chem., 25, 213 (1982).
16. E.E.Smissman, W.L.Nelson, J.B.LaPridus i J.L.Day, J.Med.Chem., 9, 458 (1966).
17. C.Y.Chiou i col., J.Pharmacol.Exp.Ther., 166, 243 (1969).
18. M.Mathew i G.J.Palenik, J.Am.Chem.Soc., 93, 497 (1971).
19. F.Zymalkowski i H.J.Rimek, Arch.Pharm., 294, 581 (1961).
20. F.Zymalkowski, T.Yupraphat i K.Schmeisser, Arch.Pharm., 301, 321 (1968).
21. J.G.Cannon, J.C.Kim, M.A.Aleem i J.P.Long, J.Med.Chem., 15, 348 (1972).
22. a) R.M.Pinder, D.A.Buxton i G.N.Woodruff, J.Pharm.Pharmacol., 24, 903 (1972).
b) J.H.Crumly jr., R.M.Pinder, W.B.Hinshaw i L.I.Goldberg, Nature, 259, 584 (1976).
23. R.I.Thrift, J.Chem.Soc.(C), 288 (1967).
24. H.Sheppard, C.R.Burghardt i J.P.Long, Res.Commun.Chem.Pathol.Pharmacol., 19, 213 (1978).
25. M.Nishikawa, M.Kanno, H.Kuriki, H.Sugihara, M.Motohashi, K.Itoh, O.Miyashita, Y.Oka i Y.Sanno, Life Sci., 16, 305 (1975).
26. Y.Oka, M.Motohashi, H.Sugihara, O.Miyashita, K.Itoh, M.Nishikawa i S.Yurugi, Chem.Pharm.Bull., 25, 632 (1977).
27. K.Itoh, M.Motohashi, H.Kuriki, H.Sugihara, N.Inatomi, M.Nishikawa i Y.Oka, Chem.Pharm.Bull., 25, 2917 (1977).
28. A.Miyake, H.Kuriki, N.Tada, M.Nishikawa i Y.Oka, Chem.Pharm.Bull., 25, 3066 (1977).
29. C.Kaiser, D.F.Colella, A.M.Pavloff i J.R.Wardell jr., J.Med.Chem., 17, 1071 (1974).
30. T.Igarashi, T.Wakabayashi, T.Shoji i T.Tomiuga, Arzneim.-Forsch., 20, 1738 (1970).
31. M.Watanabe, A.Ohwaki, N.Nemoto i Y.Kasuya, Arch.Int.Pharmacodyn.Ther., 184, 343 (1970).

32. R.E.Johnston i R.E.Shipley, Amer.J.Med.Sci., 233, 303 (1957).
33. G.J.Squier, C.J.van der Schyf, D.W.Oliver i D.P.Venter, Arzneim.-Forsh., 36, 457 (1986).
34. G.J.Squier, C.J.van der Schyf, D.P.Venter, D.W.Oliver, P.H.van Rooyen i J.L.M.Dillen, Eur.J.Med.Chem., 21, 213 (1986).
35. a) D.Cantacuzene, K.L.Kirk, D.H.McCulloh i C.R.Creveling, Science, 204, 1217 (1979).
- b) K.L.Kirk, D.Cantacuzene, Y.Nimitkitpaisan, D.H.McCulloh, W.Padgett, J.W.Daly i C.R.Creveling, J.Med.Chem., 22, 1493 (1979).
- c) Y.Nimit, D.Cantacuzene, K.L.Kirk, C.R.Creveling i J.W.Daly, Life Sci., 27, 1577 (1980).
- d) K.L.Kirk, D.Cantacuzene, B.Collins, G.T.Chen, Y.Nimit i C.R.Creveling, J.Med.Chem., 25, 680 (1982).
36. K.L.Kirk, O.Olubajo, K.Buchhold, G.A.Lewandowski, F.Gusovsky, D.McCulloh, J.W.Daly i C.R.Creveling, J.Med.Chem., 29, 1982 (1986).
37. T.Jen i C.Kaiser, J.Med.Chem., 20, 693 (1977).
38. a) P.N.Patil, D.D.Miller i U.Trendelenburg, Pharmacol.Rev., 26, 323 (1975).
- b) C.Kaiser, T.Jen, E.Garvey, W.D.Brown, D.F.Colella i J.R.Wardell jr., J.Med.Chem., 20, 687 (1977).
- c) J.Zaagsma, J.Med.Chem., 22, 441 (1979).
39. B.Ablad, M.Brogard i H.Corrodi, Acta Pharm.Suec., 7, 551 (1970).
40. C.Casagrande, R.Ferrini, G.Miragoli i G.Ferrini, Boll.Chim.Farm., 112, 445 (1973).
41. E.Carlsson, C.-G.Dahlöf, A.Hedberg, H.Persson i B.Tangstrand, Arch.Pharmacol., 300, 101 (1977).
42. J.R.Kilborn i P.Turner, Br.J.Clin.Pharmacol., 1, 143 (1974).
43. K.Lövgren, A.Hedberg i J.L.G.Nilsson, J.Med.Chem., 24, 315 (1981).
44. J.J.Barlow, B.G.Main i H.Michael Snow, J.Med.Chem., 24, 315 (1981).
45. M.R.Linschoten, T.Bultsma, A.P.Ijzerman i H.Timmerman, J.Med.Chem., 29, 278 (1986).

46. a) J.P.Bilezikian, A.M.Dornfeld i D.E.Gammon, Biochem.Pharmacol., 27, 1445 (1978).
b) J.P.Bilezikian, A.M.Dornfeld i D.E.Gammon, Biochem.Pharmacol., 27, 1455 (1978).
47. a) R.Howe, J.Med.Chem., 12, 642 (1969).
b) R.H.Uloth, J.R.Kirk, W.A.Gould i A.A.Larsen, J.Med.Chem., 9, 88 (1966).
c) C.Kaiser, D.F.Colella, M.S.Schwartz, E.Garvey i J.R.Wardell jr., J.Med.Chem., 17, 49 (1974).
d) G.Shtacher, R.Rubinstein i P.Somani, J.Med.Chem., 21, 678 (1978).
e) M.J.Mardle, H.Smith, B.A.Spicer i R.H.Poyser, J.Med.Chem., 17, 513 (1974).
48. H.A.Germer jr., J.Pharm.Pharmacol., 26, 799 (1974).
49. H.Sugihara, K.Ukawa, H.Kuriki, M.Nishikawa i Y.Sanno, Chem.Pharm.Bull., 25, 2988 (1977).
50. C.F.Barfknecht, D.E.Nichols, D.B.Rusterholz, J.P.Long, J.A.Engelbrecht, J.M.Beaton, R.J.Bradley i D.C.Dyer, J.Med.Chem., 16, 804 (1973).
51. a) P.S.Anderson, J.J.Baldwin, D.E.McClure, G.F.Lundell i J.H.Jones, J.Org.Chem., 47, 2184 (1982).
b) L.Nedelec, A.Pierdet, P.Fauveau, C.Euvrad, L.Proulx-Ferland, C.Dumont, F.Labrie i J.R.Boissier, J.Med.Chem., 26, 522 (1983).
52. T.Chiemprasert, H.J.Rimek i F.Zymalkowski, Ann.Chem., 685, 141 (1965). C.A. 63:8274g.
53. a) K.Itoh, H.Sugihara, A.Miyake, N.Tada i Y.Oka, Chem.Pharm.Bull., 26, 504 (1978).
b) C.F.Huebner, E.M.Donoghue, C.J.Novak, L.Dorfman i E.Wenkert, J.Org.Chem., 35, 1149 (1970).
c) J.M.Khanna, B.Lal, V.K.Tandon i N.Anand, J.Indian Chem.Soc., 51, 289 (1974).
d) B.Lal, J.M.Khanna i N.Anand, J.Med.Chem., 15, 23 (1972).
54. N.L.Allinger i E.S.Jones, J.Org.Chem., 27, 70 (1962).
55. M.S.Newman i H.V.Zham, J.Am.Chem.Soc., 65, 1097 (1943).
56. K.Schofield, T.Swain i R.S.Theobald, J.Chem.Soc., 2399 (1949).

57. E.J.Merrill, J.Pharm.Sci., 60, 1589 (1971).
58. C.E.Olson i A.R.Bader, Org.Synth., 35, 95 (1955).
59. B.B.Corson i R.K.Hazen, Org.Synth., Col. Vol. II p.434.
60. V.Vesely i F.Stursa, Collect.Czechoslov.Chem.Comm., 5, 170 (1933). C.A. 27:3929 .
61. D.C.Atkinson, K.E.Godfrey, B.Meek, J.F.Saville i M.R.Stillings, J.Med.Chem., 26, 1353 (1983).
62. a) C.G.Swain, J.E.Sheats i K.G.Harbison, J.Am.Chem.Soc., 97, 783 (1975).
b) C.G.Swain, J.E.Sheats, D.G.Gorenstein i K.G.Harbison, J.Am.Chem.Soc., 97, 791 (1975).
63. T.Cohen, A.G.Dietz i J.R.Miser, J.Org.Chem., 42, 2053 (1977).
64. A.H.Lewin i T.Cohen, J.Org.Chem., 32, 3844 (1967).
65. C.O'Brien, Chem.Rev., 64, 81 (1964).
66. a) P.W.Neber, A.Burgard i W.Thier, Ann., 526, 277 (1936).
b) P.W.Neber i G.Huh, Ann., 515, 283 (1935).
c) P.W.Neber i A.Burgard, Ann., 493, 281 (1932).
d) P.W.Neber i A.Uber, Ann., 467, 52 (1928).
67. M.J.Hatch i D.J.Gram, J.Am.Chem.Soc., 75, 38 (1953).
68. M.E.Grast, D.D.Cox, R.W.Harper i D.S.Kempt J.Org.Chem., 40, 1169 (1975).
69. H.O.House i W.F.Berkowitz, J.Org.Chem., 28, 2271 (1963).
70. H.O.House i W.F.Berkowitz, J.Org.Chem., 28, 307 (1963).
71. G.Leclerck, H.Hann, C.G.Wermuth, N.Bieth i J.Achwartz, J.Med.Chem., 20, 1657 (1977).
72. F.Touster, Org.Reactions, 10, 143 (1959).
73. W.A.Noyes, Org.Synth., Col.Vol. 2, p. 108.
74. L.J.Bellamy, "The Infrared Spectra of Complex Molecules", 2a edici6, p. 104, John Wiley & Sons, New York.
75. G.H.Alt i W.S.Knowles, J.Org.Chem., 25, 2047 (1960).
76. A.Bax, R.Freeman i G.Morris, J.Magn.Reson., 42, 169 (1981).
77. A.Bax i G.Morris, J.Magn.Reson., 42, 501 (1981).
78. a) R.Richarg, W.Amman i T.Withlin, Varian Appication Note 2-15. Zug. Agost de 1982.
b) D.M.Doddell, D.T.Pegg i M.R.Bendall, Org.Magn.Reson., 8, 323 (1982).

79. M.Karplus, J.Am.Chem.Soc., 85, 2870 (1963).
80. M.S.Gutowosky, V.D.Mochel i B.G.Sommers, J.Chem.Phys., 36, 1153 (1962).
81. M.Karplus, J.Chem.Phys., 30, 11 (1959).
82. a) R.J.Abraham i K.G.R.Pachler, Mol.Phys., 7, 165 (1962).
b) P.L.Durette i D.Horton, Org.Magn.Res., 3, 417 (1971).
c) C.A.G.Haasnoot, F.A.A.M.Leeuw i C.Altona, Tetrahedron, 36, 2783 (1980).
83. a) M.Witanowsky i J.D.Roberts, J.Am.Chem.Soc., 88, 737 (1966).
b) R.J.Abraham i G.Gatti, J.Chem.Soc.(B), 961 (1969).
c) L.Phillips i V.Wray, J.Chem.Soc.PerkinII, 536 (1972).
84. M.L.Huggins, J.Am.Chem.Soc., 75, 4123 (1953).
85. J.R.Cavanaugh i B.P.Dailey, J.Chem.Phys., 34, 1099 (1961).
86. N.L.Allinger, Adv.Phys.Org.Chem., 13, 1 (1976).
87. A.Delgado, D.Mauleón, C.Minguillón, M.Feliz, M.Pericàs i A.Riera, Can.J.Chem., en premsa.
88. A.Delgado, Tesi doctoral (1986), p.159.
89. a) M.J.S.Dewar i W.Thiel, J.Am.Chem.Soc., 99, 4899 (1977).
b) M.J.S.Dewar i H.S.Rzepa, J.Am.Chem.Soc., 100, 58 (1978).
c) M.J.S.Dewar i M.L.McKee, J.Am.Chem.Soc., 99, 5231 (1977).
90. D.N.Nanda i K.Jug, Theor.Chim.Acta, 57, 95 (1980).
91. H.Sugihara, K.Ukawa, A.Miyake i Y.Sanno, Chem.Pharm.Bull., 26, 411 (1978).
92. R.L.Edwards i I.Mir, J.Chem.Soc.(C), 411 (1967).
93. C.S.Marvel i P.K.Porter, Org.Synth., Col.Vol. 1, p. 337 (1941).
94. a) S.-C.Wong, S.Sasso, H.Jones i J.J.Kaminski, J.Med.Chem., 27, 20 (1984).
b) J.R.McCarthy, P.E.Wiederman, A.J.Shuster, J.P.Whitten, R.J.Baubuch i J.C.Huffman, J.Org.Chem., 50, 3095 (1985).
95. M.Motohashi, E.Mizuta i M.Nishikawa, Chem.Pharm.Bull., 29, 1501 (1981).
96. W.Clark Still, M.Kahn i A.Mitra, J.Org.Chem., 43, 2923 (1978).
97. A.Miyake, K.Itoh, N.Tada, M.Tanabe, M.Hirata i Y.Oka, Chem.Pharm.Bull., 31, 2329 (1983).
98. K.Itoh, A.Miyake, N.Tada, M.Hirata i Y.Oka, Chem.Pharm.Bull., 32, 130 (1984).

99. a) N.Sperber, D.Papa, E.Schwenk i M. Sherlock, J.Am.Chem.Soc., 71, 887 (1949).
b) J.Sam, D.N.Vacik i M.N.Aboul-Enein, J.Pharm.Sci., 936 (1971).
100. a) N.W.Gabel, J.Heterocycl.Chem., 4, 627 (1967).
b) E.Niemers i R.Hiltmann, Synthesis, 593 (1976).
101. a) K.E.Crock, S.M.McElvain, J.Am.Chem.Soc., 52, 4006 (1930).
b) J.J.Fauley i J.B.LaPibus, J.Org.Chem., 36, 3065 (1971).
c) G.H.Sankey i K.D.E.Whiting, J.Heterocycl.Chem., 9, 1049 (1971).
102. G.Stork, R.M.Jacobson i R.Lewritz, Tet.Letters, 771 (1979).
103. a) D.Seebach u D.Enders, Chem.Ber., 108, 1293 (1975).
b) D.Seebach, D.Enders i B.Renger, Chem.Ber., 110, 1852 (1977).
c) B.Renger, H.Kalinovski i D.Seebach, Chem.Ber., 110, 1866 (1977).
104. D.S.Breslow, R.R.Hough i J.T.Fairclough, J.Am.Chem.Soc., 76, 5361 (1954) (C.A. 49:13071g).
105. T.Zsolnai, Biochem.Pharmacol., 5, 1 (1960) (C.A. 55:5845d).
106. R.P.Hanzlik, M.Edelman. W.J.Michaely i G.Scott, J.Am.Chem.Soc., 98, 1952 (1976).
107. A.O.Fitton i G.R.Ramage, J.Chem.Soc., 4870 (1962).
108. a) J.K.Addy i R.E.Parker, J.Chem.Soc., 915 (1963).
b) J.Biggs, N.B.Chapman, A.F.Finch i V.Wray, J.Chem.Soc.B, 55 (1971).
109. J.Quick, C.Mondello, M.Humora i T.Brennan, J.Org.Chem., 43 2705 (1978).
110. E.E.Sugg, J.F.Griffin i P.S.Portoghese, J.Org.Chem., 50, 5032 (1985).
111. F.Johnson i S.K.Malhotra, J.Am.Chem.Soc., 87, 5492 (1965).
112. R.A.Johnson, J.Org.Chem., 33 3627 (1968).
113. a) G.C.Levy i G.L.Nelson, J.Am.Chem.Soc., 94, 4897 (1972).
b) D.A.Torchia, J.R.Lyerla jr. i C.M.Deber, J.Am.Chem.Soc., 96, 5009 (1974).
114. a) W.McFarlane, Chem.Comm., 418 (1970).
b) D.E.Dorman i F.A.Bovey, J.Org.Chem., 38 1719 (1973).
115. D.E.Dorman i F.A.Bovey, J.Org.Chem., 38, 2379 (1973).

116. a) A.D.Bax, "Two Dimensional Nuclear Magnetic Resonance in Liquids", Delft University Press, D.Reidel Publishing Company, Dordrecht (Holland) 1984.
b) G.Bodenhausen, R.Freeman, R.Niedermeyer i D.L.Turner, J.Magn.Reson., 26, 133 (1977).
117. a) D.J.States, R.A.Haberkorn i D.J.Ruben, J.Magn.Reson., 48, 286 (1982).
b) D.Marion i K.Wüthrich, Biochem.Biophys.Res.Commun., 113, 967 (1983).
118. a) J.Keeler i D.Neuhaus, J.Magn.Reson., 63, 454 (1985).
b) Comunicació personal J.Keeler.
119. M.Rance, O.W.Sorensen, G.Bodenhausen, G.Wagner, R.R.Ernst i K.Wüthrich, Biochem.Biophys.Res.Commun., 117 479 (1983).
120. H.Kessler i H.Oschkinat, Angew.Chem.Int.Ed.Engl., 24, 690 (1985).
121. N.Müller, R.R.Ernst i K.Wüthrich, J.Am.Chem.Soc., 108 6482 (1986).
122. a) J.Bosch, R.Granados, R.Llobera, D.Mauleón i J.Tur, An.Quim., 77 166 (1981).
b) M.K.Meilahn, C.N.Statham, J.McManaman i M.E.Munk, J.Org.Chem., 40, 3553 (1975).
123. A.Dudás i I.Weisz, Chem.Ber., 94, 412 (1961).
124. a) L.H.Welsh, J.Am.Chem.Soc., 71, 3500 (1949).
b) G.Fodor i J.Kiss, Nature, 164, 917 (1949).
125. R.Baltzly i N.B.Mehta, J.Med.Chem., 11, 833 (1968).
126. a) S.Winstein i R.Boschan, J.Am.Chem.Soc., 72, 4669 (1950).
b) R.A.B.Bannard, N.C.C.Gibson i J.H.Parkkari, Can.J.Chem., 49, 2064 (1971).
c) M.Pánková i M.Tichý, Coll.Czech.Chem.Comm., 40, 634 (1975).
d) J.Sicher, M.Tichý, F.Sipos i M.Pánková, Coll.Czech.Chem. Commun., 26 2418 (1961).
e) G.E.McCasland i D.A.Smith, J.Am.Chem.Soc., 72, 2190 (1950).
f) W.S.Johnson i E.N.Schubert, J.Am.Chem.Soc., 72, 2187 (1950).
127. A.Delgado, Tesi Doctoral (1986) p. 52.
128. A.Cession-Foission, Arch.Int.Pharmacodyn.Ther., 172, 421 (1968).
129. Pisano i col.laboradors, Biochim.Biophys.Acta, 43, 566 (1960).
130. Saavedra i col.laboradors, Science, 185, 364 (1974).

131. C.D.Arnett, J.Wright i N.Zenker, J.Med.Chem., 21, 72 (1978).
132. S.Hukovic, Brit.J.Pharmacol., 16 188 (1961).
133. C.Livingstone, "Pharmacological Experiments on Isolated Preparations". Dept. of Pharmacology. University of Edinburg.

