

UNIVERSIDAD COPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE FARMACIA  
DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA Y FARMACEUTICA

**ESTUDIO  
DE ALGUNOS METODOS DE SINTESIS  
DE NAFTO[a] Y NAFTO[b]QUINOLIZIDINAS  
E INDOLIZIDINAS**

Memoria que para optar  
al Grado de Doctor en Farmacia  
presenta  
María Fernández Fernández

María Fernández Fernández

ESTUDIO  
DE ALGUNOS METODOS DE SINTESIS  
DE NAFTO[a] Y NAFTO[b]QUINOLIZIDINAS  
E INDOLIZIDINAS

Directora: Mónica María Söllhuber Kretzer

Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica  
Facultad de Farmacia  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
Septiembre, 1991

*Quiero expresar mi sincera gratitud a las siguientes personas:*

*A los Dres. D. Gregorio González Trigo, Dña. Carmen Avendaño López y D. José Vicente Sinisterra Gago directores de este Departamento durante mi estancia en él, quienes además de brindarme la oportunidad de realizar esta Tesis Doctoral, me han prestado en todo momento su valiosa orientación, consejo y apoyo.*

*Ala Dra. Dña. Mónica María Sölhuber Kretzer, directora de este trabajo, por su inapreciable colaboración y estímulo durante el desarrollo del mismo.*

*Al Dr. Manuel Martínez Moreno y Dña. Maria José Saucedo por las numerosas horas dedicadas a la realización de los análisis elementales.*

*A los Dres. Carlos Alvarez Ibarra y Antonio Herrera Fernández, del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de químicas de la Universidad Complutense por la desinteresada y valiosa colaboración prestada en la obtención de los espectros de RMN, carbono 13 y bidimensionales.*

*Al Dr. Juan Pedro García Ballesta y colaboradores del Centro de Biología Molecular de la Universidad Autónoma de Madrid, por la realización de los ensayos biológicos.*

*Al Dr. José Carlos Menéndez Ramos, de este Departamento, por su interés y valiosa colaboración en la elaboración de esta memoria.*

*A Dña. Pilar Paraiso por su siempre eficiente colaboración.*

*A todos mis compañeros de laboratorio por su ayuda y amistad.*

*A mis familiares y amigos por su incondicional apoyo.*

# INDICE

1.- INTRODUCCION.....	1
1.1.- Origen y estructura química de los alcaloides fenantrénicos y alcaloides de Ipecacuanha.....	2
1.2.- Consideraciones acerca de las posibles relaciones entre estructura química y actividad biológica de los alcaloides arenoquinolizidínicos.....	7
1.3.- Selección de estructuras.....	19
Bibliografía.....	23
2.- METODOS Y RESULTADOS	
2.1- Revisión de la síntesis de areno[b]quinolizidinas hexahidrogenadas.....	27
2.2.- Síntesis de 9,10,11,12,12a,13-hexahidro-7H-nafto[1,2-b] quinolizidina.....	46
2.3.- Revisión de la síntesis de areno[a]quinolizidinas y de areno[g] indolizidinas.....	56
2.4.- Estudio sobre la síntesis de 5,6,9,10,11,11a-hexahidro-8H-nafto- [2,1-a]quinolizina (A); 1,3,4,6,7,13c-hexahidro-2H-nafto[1,2-a]- quinolizina (B); 1,2,3,5,6,12c-hexahidro-benzo[h]pirrolo[2,1-a]- isoquinolina (C) y 5,6,8,9,10,10a-hexahidro-benzo[f]pirrolo- [2,1-a]isoquinolina (D).....	75
2.4.1.- Síntesis de naftoquinolizidinas a partir de dihidroisoqui- nolinas y cetonas $\alpha$ , $\beta$ insaturadas.....	77
2.4.2.- Síntesis de 1,3,4,6,7,13c-hexahidro-2H-nafto[2,1-a]- quinolizidina y su derivado 11,12-dimetoxilado.....	88
2.4.3.- Síntesis de naftoquinolizidinas a partir de N-naftiletil-1,2- piperidonas vía ciclación de Bischler-Napieralski.....	91
2.4.4.- Síntesis de naftoquinolizidinas y naftoindolizidinas a partir de hidroxiamidas vía ciclación de Bischler-Napieralski.....	97
2.5.- Revisión de la síntesis de 6(7)-fenilareno[g]indolizidinas y areno[a]- quinolizidinas.....	99
2.6.- Síntesis de 5,6 ó 7 fenil-nafto[a]quinolizidinas y nafto[g]indolizidinas.....	102
Bibliografía.....	108

3.- PARTE EXPERIMENTAL.....	113
Bibliografía.....	158
4.- CONCLUSIONES.....	159

## **1.- INTRODUCCION**

Dentro de una de las líneas de investigación que se desarrollan en este Departamento, orientada a la obtención de análogos de alcaloides portadores de un esqueleto arenoquinolizidínico u homólogo, se ha considerado de interés continuar con el estudio de variaciones estructurales sobre los esqueletos básicos de los alcaloides de *Tilophora* (1,2,3), *Criptopleurina* (4,5) y alcaloides de *Ipecacuanha* (6) de conocida acción inhibitoria de biosíntesis proteica en eucariontes (7).

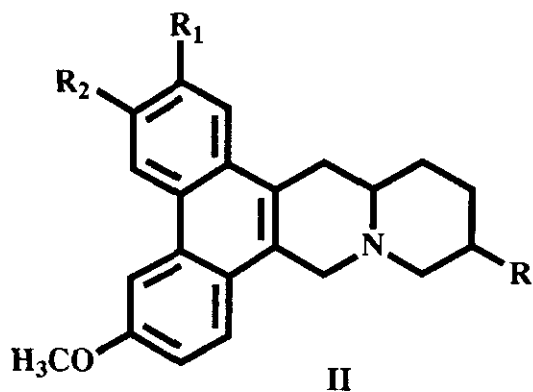
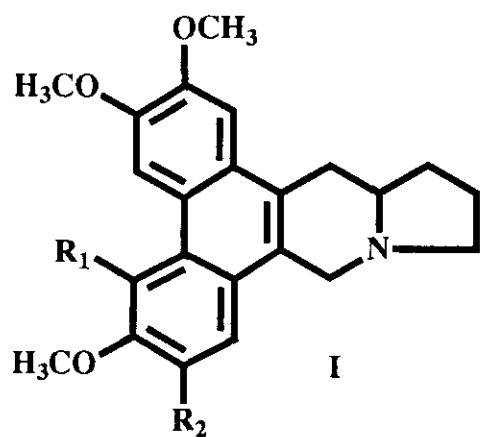
El interés de estos alcaloides no solo estriba en las acciones oncolíticas (8), amebicidas (9) y antifúngicas (10,11,12) que derivan de su propiedad inhibitoria de biosíntesis proteica sino que también es de destacar su papel en los estudios bioquímicos de elucidación más profunda del mecanismo de biosíntesis proteica en eucariontes (13,14).

Las acciones quimioterápicas anteriormente citadas se deben probablemente a la propiedad que tienen estas sustancias de inhibir la biosíntesis proteica en eucariontes, a nivel del paso de translocación, dependiente del factor de elongación-2 (EF-2) (7); fijándose para ello principalmente a la subunidad 40S de los ribosomas (15, 16).

Los alcaloides fenantrénicos (alcaloides de *Tilophora* y *Criptopleurina*) han demostrado ser de interés también como agentes antileucémicos (17), antivirales (18,12) y antiasmáticos (19); En este último caso estaría la tiloforina como estimulante de la adenilato ciclasa (20,21,17,19). gran parte de estas sustancias, desgraciadamente son altamente tóxicas. La *Criptopleurina*, por ejemplo, presenta toxicidad irreversible sobre el sistema nervioso central (22) y una fuerte acción vesicante (23) lo que hace imposible su empleo en clínica. (Las estructuras más representativas se muestran en la página 2).

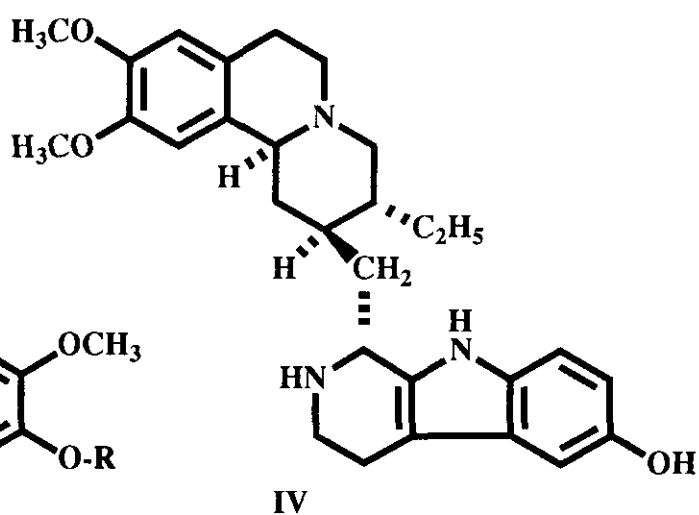
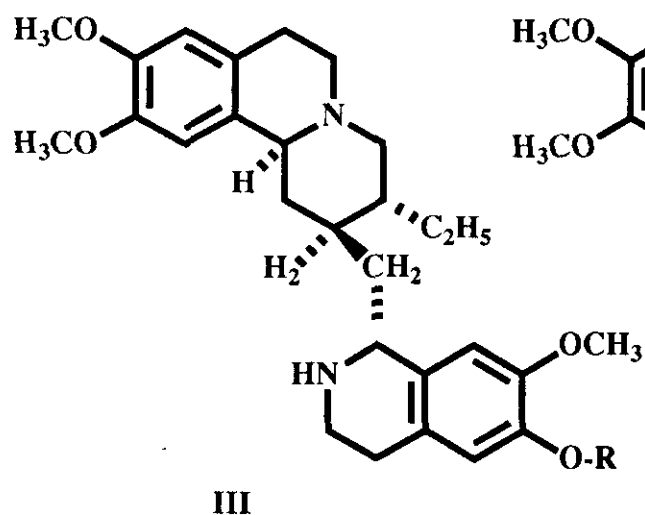
La utilización de la raíz de *Ipecacuanha* como planta medicinal se remonta a la época precolombina. Su empleo en Europa comienza a finales del siglo XVII donde se aplicó como droga emética, espectorante y antidiarreica. Esta última acción farmacológica adquirió base científica en 1912, gracias a Vedder, quien observó la alta toxicidad del alcaloide Emetina frente a la *Entamoeba histolytica* in vitro (6).

A pesar de conocerse la actividad de la Emetina desde principios de siglo, era desconocido su mecanismo de acción hasta 1966, año en que Grollman (24) descubre su acción inhibitoria de biosíntesis proteica en eucariontes a nivel del paso de translocación.



Ia  $R_1=H$ ,  $R_2=OCH_3$  TILOFORINA  
 Ib  $R_1=OCH_3$ ,  $R_2=H$  TILOCREBRINA  
 Ic  $R_1=R_2=H$  ANTOFINA

IIa  $R=H$ ,  $R_1=R_2=OCH_3$  CRIPTOPLEURINA  
 IIb  $R=OH$ ,  $R_1=R_2=-O-CH_2-O-$  CRIPTOPLEURIDINA

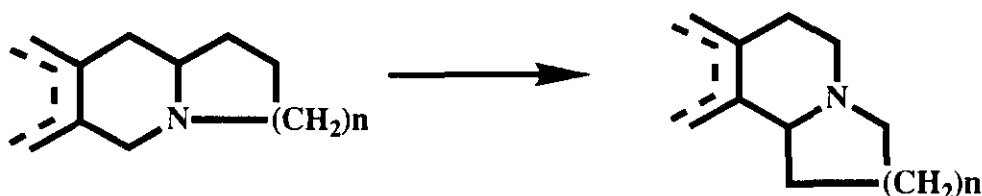


IIIa EMETINA  $R=CH_3$   
 IIIb CEFALINA  $R=H$

TUBULOSINA

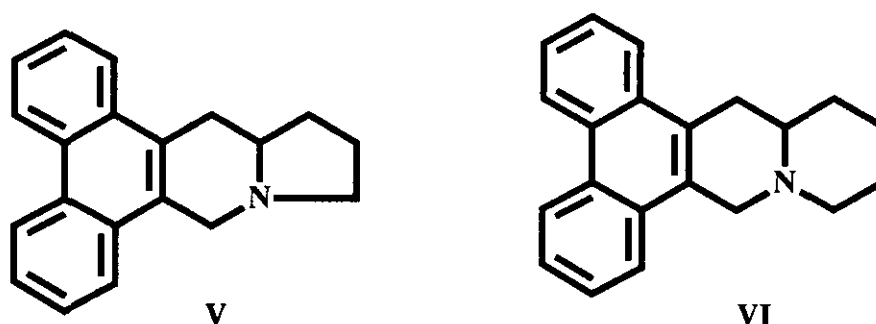


El mecanismo de acción común a estos alcaloides ha llevado a diversos autores a establecer relaciones de estructura actividad generales para estos compuestos. En este sentido se ha considerado de interés en el presente trabajo la síntesis de estructuras que por una parte presenten una menor toxicidad a nivel del SNC, lo que se consigue reduciendo el sistema aromático fenantrénico a naftalénico. Adicionalmente se han querido estudiar esqueletos que presenten características estructurales de ambos tipos de alcaloides, lo que se consigue variando la cara de condensación entre la parte aromática y el sistema bicíclico básico.



### 1.1-ORIGEN Y ESTRUCTURA QUIMICA DE LOS ALCALOIDES FENANTRENICOS Y ALCALOIDES DE *IPECACUANHA*

Los alcaloides fenantroindolizidínicos V y fenantroquinolizidínicos VI han sido objeto de numerosos estudios tanto a nivel farmacológico como a nivel químico.



Los primeros alcaloides de este grupo los aíslan Hooper (25) y Ratnagidesweran y col. (26) en 1891 y 1935 respectivamente, pero no adquieren importancia hasta 1958, cuando Govindachari y col. determinan la estructura de la Tiloforina (1), basandose en el esqueleto del alcaloide fenantroquinolizidínico Criptopleurina. A partir de esta fecha, se han descrito más de diez alcaloides derivados del esqueleto de dibenzo[f,h]pirrolo[1,2-

b)isoquinolina entre los que interesan la Tiloforinidina y Tilocrebrina (3).

Las fuentes naturales de estas estructuras se encuentran principalmente en el género *Tylophora* (Asclepiadáceas) donde destacan las siguientes especies: *T. asmática* (27), *T. crebiflora*, *T. dalzelii*, *T. flora*, *T. cordiflora*, *T. mollissima* (28), *T. hirsuta* (25) y *Cynanchum vincetóxicum* (3). Así mismo están presentes estos alcaloides en *Pergularia pallida* (27), *Ficus séptica* (Moráceas) y *Cissus rheifolia* (Vitáceas) (29).

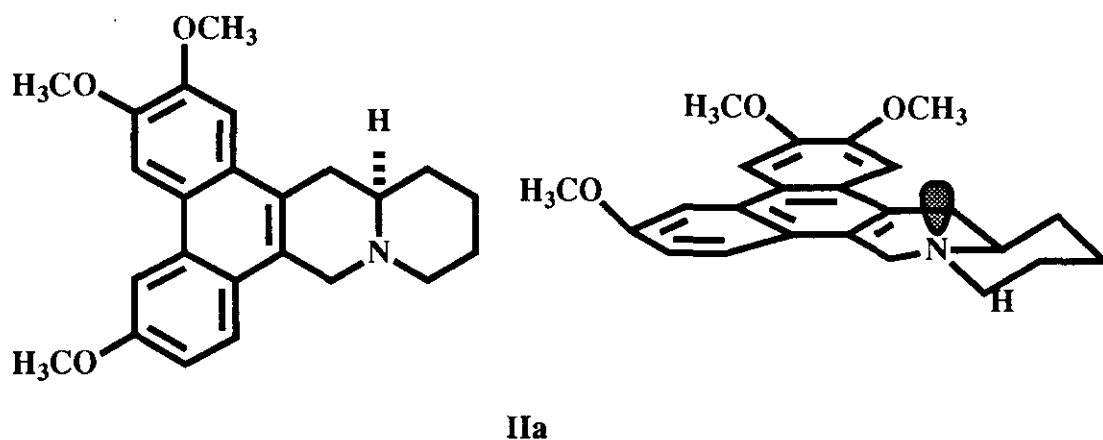
En la tabla 1 se describen las estructuras más representativas de este grupo de alcaloides.

Se observa que no hay unidad en la configuración absoluta del carbono C-13 correspondiendo por ejemplo la configuración S a la Tiloforina (30) y Tilocrebrina (31) y la R a la Antofina (32).

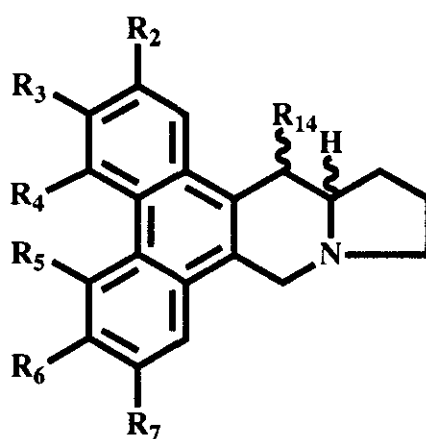
Tampoco hay unidad en la conformación preferida adoptada por estas moléculas, variando esta según esté o no hidroxilada la posición C-14 (33,34).

Los detalles sobre la elucidación estructural se encuentran en monografías detalladas (1,3,35).

El alcaloide Criptopleurina IIa fue aislado inicialmente por De la Lande (20) en 1948 a partir de *Cryptocarya pleurosperma* (Lauráceas) encontrándose posteriormente en *Cryptocarya Laevigata* (36), *B. caudata* (36), *B. platyfyla* (37) y *B. cilíndrica* (38, 12) Urticáceas.



Johns y col. (49) aíslan de *C. pleurosperma* otro alcaloide fenantroquinolizidínico, la Criptopleuridina IIb. También se han aislado algunos intermedios de la biosíntesis de estos alcaloides como son la Julandina (40) y Pleurospermina (41).



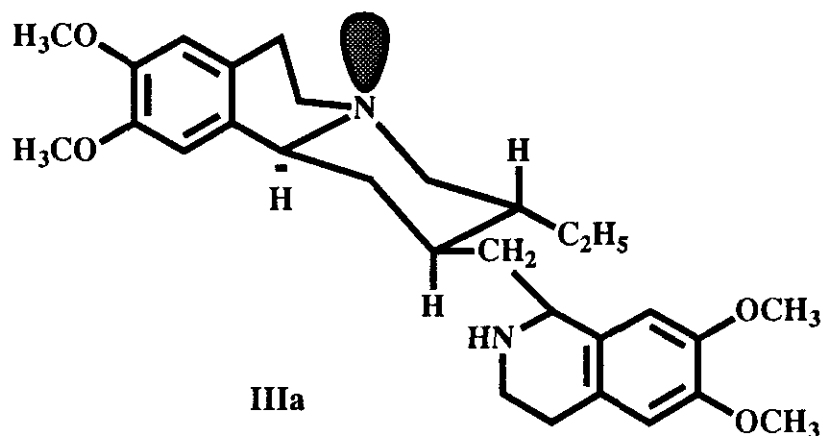
## ALCALOIDES DE TILOPHORA

	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>14</sub>	H <sub>13a</sub>
TILOFORINA	OMe	OMe	H	H	OMe	OMe	H	H
TILOFORINIDINA	H	OMe	H	H	OH	OMe	OH	H
TILOFORININA IX	H	OMe	H	H	OMe	OMe	OH	H
TILOCREBRINA	OMe	OMe	H	OMe	OMe	H	H	H
DEOXIPERGULARINA	H	OMe	H	H	OMe	OMe	H	H
ANTOFINA X	OMe	OMe	H	H	OMe	H	H	H
ISOTILOCREBRINA	H	OMe	OMe	H	OMe	OMe	H	H
TILOFORINICINA	OMe	OMe	H	H	OMe	OMe	OH	H

Tabla 1



Tamelin (51) observándose también aquí un sistema de *trans* hexahidroquinolizina al igual que en la Criptopleurina, según se observa en la figura.



### REPRESENTACION ESPACIAL DE LA EMETINA

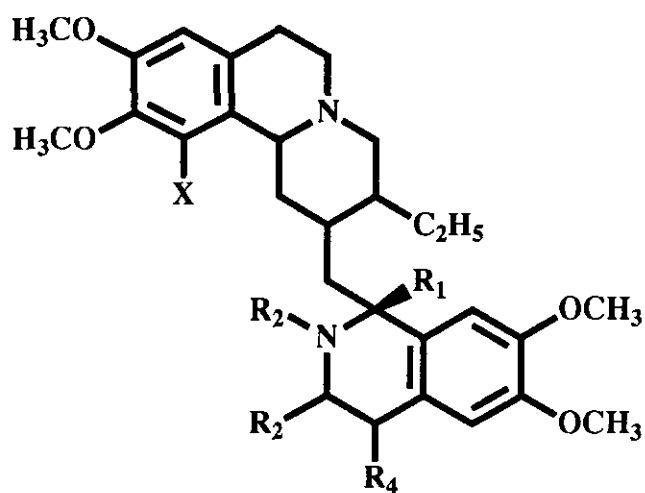
Sobre la base de la Emetina se determinaron posteriormente las estructuras de los demás alcaloides de Ipecacuahna representados en la tabla 2.

La Tubulosina IV (tabla 3) y sus derivados se aislaron en 1964 (52,53).

Su estructura se determinó espectroscópicamente y se comprobó por síntesis en 1966 (54).

### 1.2.-CONSIDERACIONES ACERCA DE LAS POSIBLES RELACIONES ENTRE ESTRUCTURA QUIMICA Y ACTIVIDAD BIOLOGICA DE LOS ALCALOIDES ARENOQUINOLIZIDINICOS

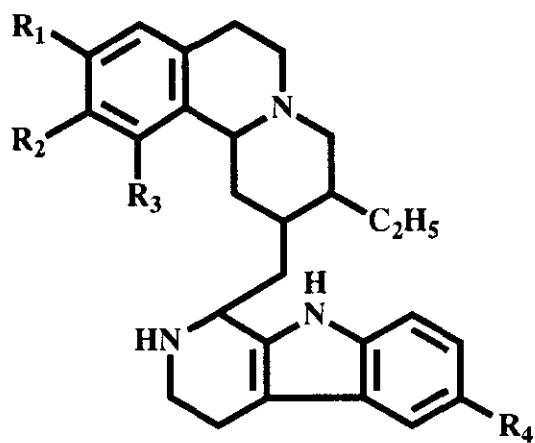
Tanto los alcaloides fenantrénicos Tilocrebrina y Criptopleurina como la Emetina son capaces de producir mutantes resistentes en células eucarióticas: células de ovario de hamster chino (55,56) y en levaduras (*Scharomyces cerevisiae*) (7, 57,58,59,60). Ensayos sobre estas cepas resistentes mostraron la existencia de una resistencia cruzada para todos estos alcaloides. Cepas resistentes a Emetina también lo son a Criptopleurina y Tilocrebrina. A su vez cepas resistentes a los alcaloides fenantrénicos lo son igualmente a Emetina y Tubulosina (55,60). Esto habla en favor de un lugar de fijación común para todos estos alcaloides, habiéndose deducido que este es la subunidad 40S en la Criptopleurina. Todos estos alcaloides inhibirán la síntesis proteica a nivel del paso de



### EMETINA Y SUS DERIVADOS

	X	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
EMETINA	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H
CEFALINA	H	H	H	H	H	H
ISOCEFALINA	H	H	H(isómero)	H	H	H
ISOEMETINA	H	CH <sub>3</sub>	H(isómero)	H	H	H
PSICOTRINA	H	H	doble enlace		H	H
O-METILPICOTRINA	H	CH <sub>3</sub>	doble enlace		H	H
ALANGICINA	OH	H	doble enlace		H	H
EMETAMINA	H	CH <sub>3</sub>	doble enlace		doble enlace	

Tabla 2



IV

## TUBULOSINA Y DERIVADOS

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
TUBULOSINA	OMe	OMe	H	OH
DIMETILTUBULOSINA	OMe o OH	OMe o OH	H	OH
DEOXITUBULOSINA	OMe	OMe	H	H
ALANGIMARQUINA	OMe	OMe	OH	H

Tabla 3

translocación dependiente del factor de elongación-2 (EF-2), es decir, todos tendrán un mecanismo de acción análogo.

En las cepas de levadura resistentes a Criptopleurina y Emetina se observa una mutación nuclear única que se expresa en la subunidad 40S (57,58). Concentraciones elevadas de EF-2 hacen reversible la acción de los alcaloides fenantrénicos en sistemas acelulares, lo que induce a pensar que estos alcaloides actúan por competición con el factor de elongación-2 en el ribosoma (60). Para ello debe realizarse la fijación a la subunidad 40S de estos alcaloides en un sitio muy próximo a la subunidad 60S, cerca del punto de unión de esta última al EF-2 (59).

Estudios realizados con Criptopleurina marcada (61,16) confirman la alta afinidad de la Criptopleurina por la subunidad 40S, así como la fijación de los alcaloides Tiloforina y Tilocrebrina al mismo sitio de acción.

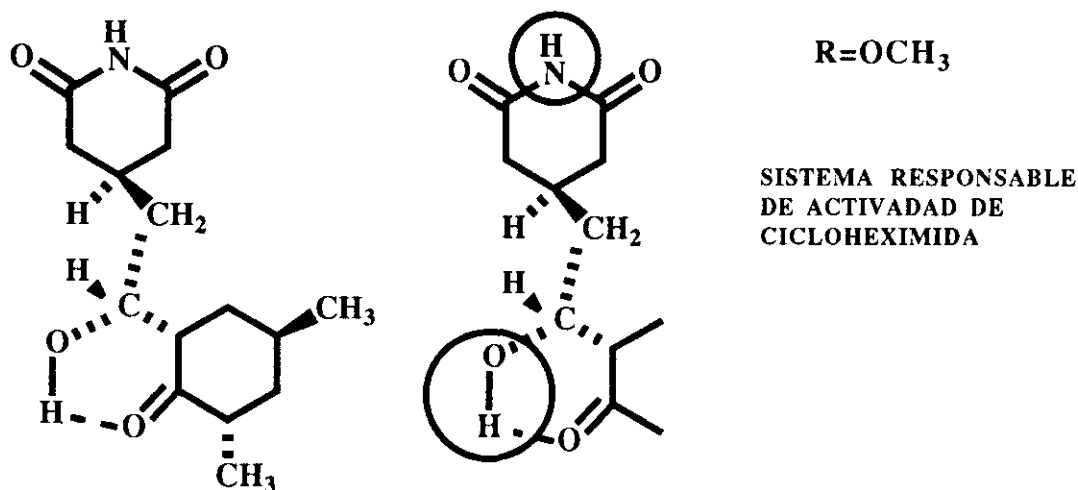
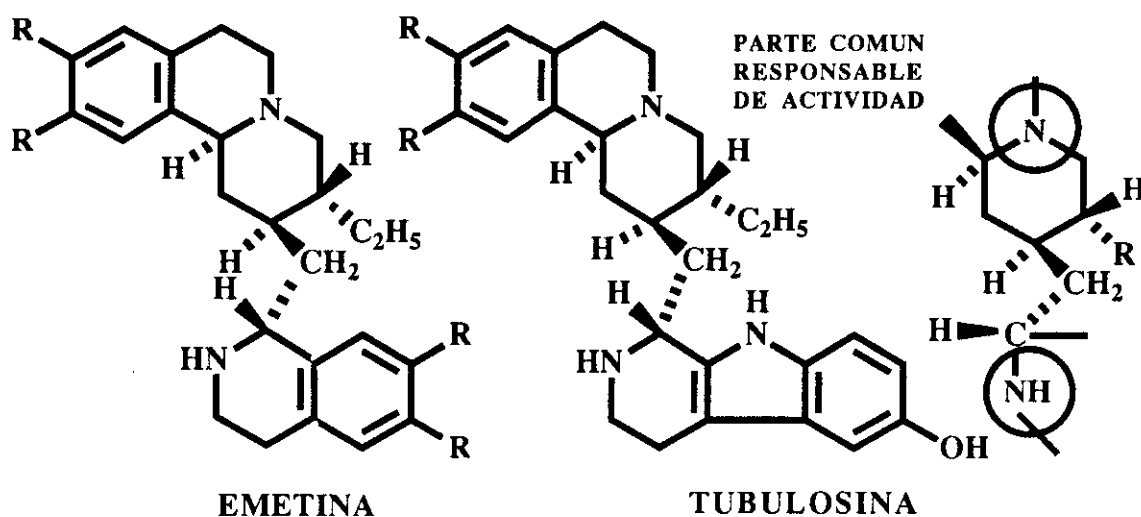
Para la Emetina y Tubulosina no se puede asignar lo mismo, ya que sólo concentraciones muy altas de estos alcaloides inhiben la fijación de Criptopleurina, y bien pudiera ser que una fijación en un sitio diferente al de la fijación de alcaloides fenantrénicos pudiera impedir la fijación de estos últimos.

Las últimas investigaciones (62,63) asocian la resistencia a la Emetina de mutantes de huevos de hamster chino Emt-B, a una proteína ribosomal S-14 (64) alterada, debiendo estar el gen productor de proteína S-14 alterada íntimamente ligado al gen de mutación, o ser ambos el mismo gen. A su vez, el gen de resistencia a la Criptopleurina CRY-1 en levadura, ha demostrado ser idéntico al gen para la proteína ribosomal 59 (65).

El descubrimiento de la existencia de una resistencia cruzada entre los alcaloides de *Tilophora*, Criptopleurina y Emetina frente a cepas inicialmente resistentes a uno de estos alcaloides (7,55,59), ha llevado a diversos autores a relacionar los alcaloides fenantrénicos y los alcaloides de *Ipecacuanha*. Se hace necesaria de esta forma, la búsqueda de relaciones en la estructura química de estas sustancias que sean responsables de la fijación de estos alcaloides sobre un mismo receptor o sobre algún receptor similar.

El estudio de la relación estructura actividad de estos alcaloides ha sufrido una serie de evoluciones dependientes de los conocimientos sobre el mecanismo de acción de estos compuestos. Así inicialmente Grollman (24,66,67) relacionó los alcaloides de *Ipecacuanha* con los antibióticos glutarimídicos, figura A, y predijo a partir de estas relaciones la actividad inhibidora proteica de los alcaloides fenantrénicos. Punto de partida para estas comparaciones fue el hecho de que tanto los alcaloides de *Ipecacuanha* como los antibióticos glutarimídicos actúan a nivel del paso de translocación en la biosíntesis proteica y son potentes amebicidas. Ensayos posteriores, demuestran la diferencia en el mecanismo de acción entre los antibióticos glutarimídicos con respecto a los alcaloides de *Ipecacuanha* y alcaloides fenantrénicos.

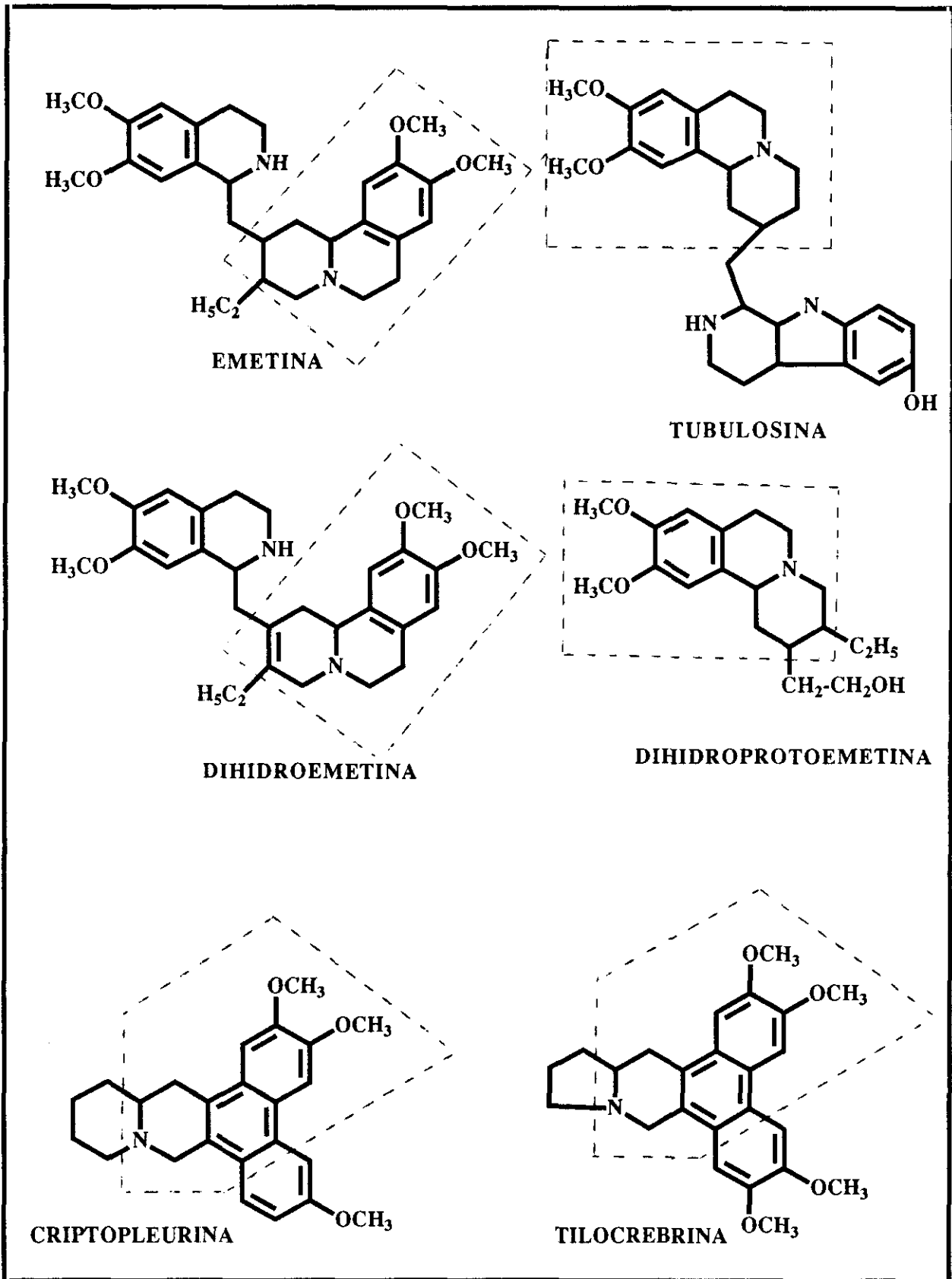




### CICLOHEXIMIDA

Gupta y Siminovitch (55) consideran inicialmente a la estructura enmarcada en los alcaloides representados en el esquema 1 como la parte responsable de la actividad biológica.

Los mutantes resistentes a estos alcaloides tendrían por lo tanto una selectividad contra un mismo determinante común. La elección de este componente común, probablemente estuvo influenciada por las características estructurales propuestas por Zee-Cheng y col. (68) consistente en un triángulo formado por un nitrógeno y átomos de oxígeno separados por unas distancias interatómicas definidas y que se representan en la

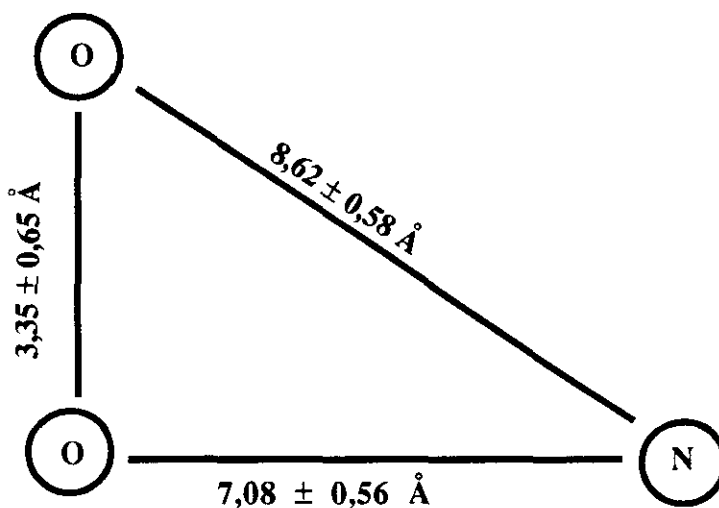


Esquema 1

siguiente figura, y que ayudarían en una fijación al receptor.

Entre los compuestos estudiados por estos autores podemos citar los alcaloides de Tylophora, Demecolcina, Vincristina, Vinblastina, Harringtonina y Emetina.

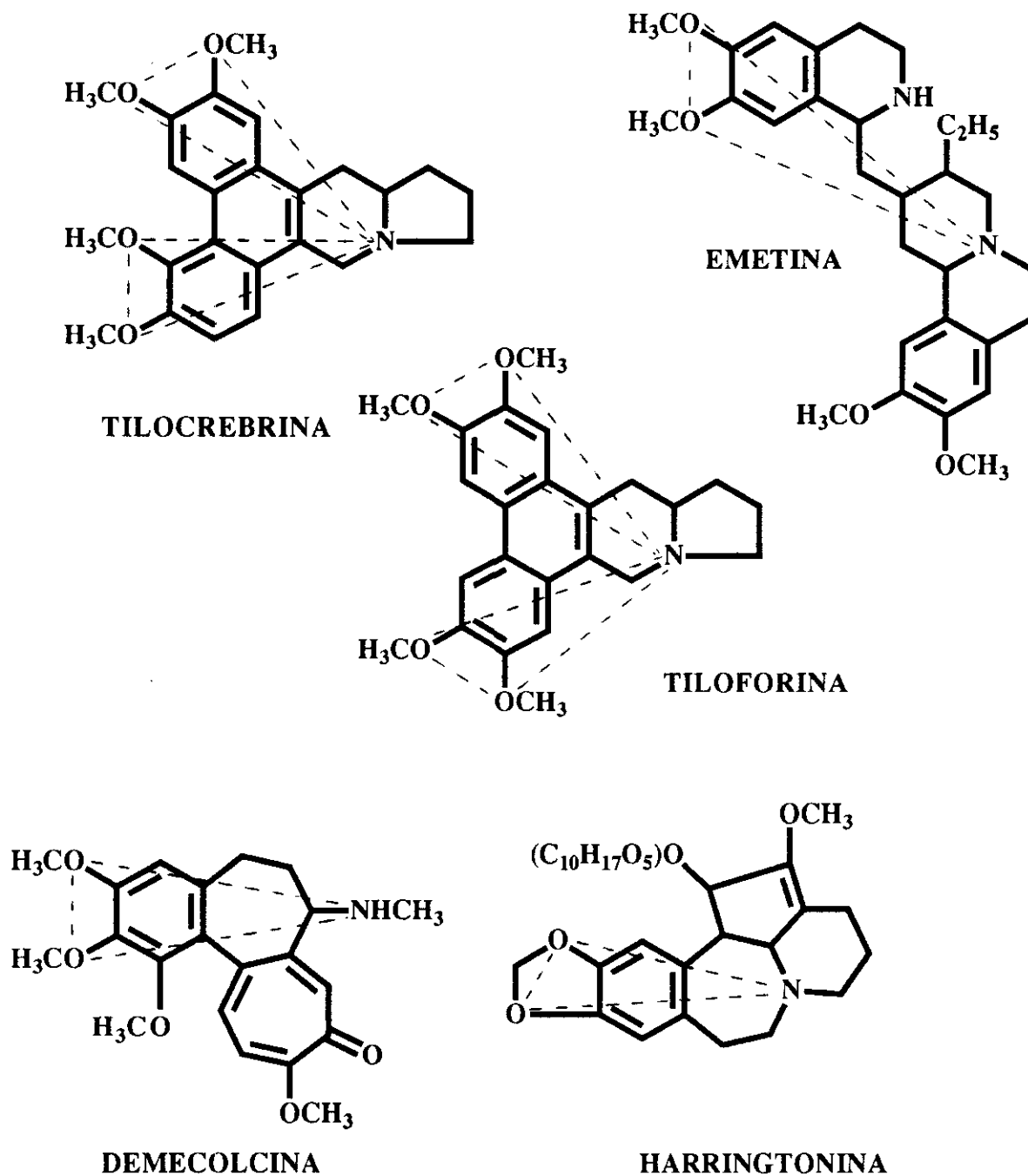
Posteriormente Adamson (69) sugiere que esta característica estructural común



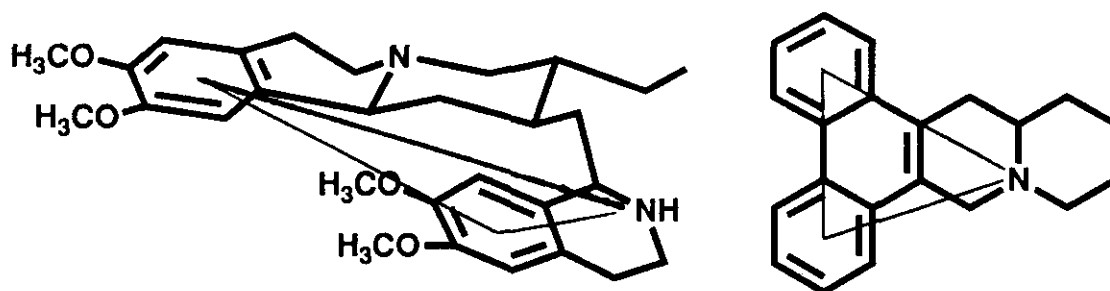
puede ser la responsable de un sistema de transporte común dentro de las células neoplásicas, ejerciendo luego cada compuesto su acción biológica en la célula.

Diversos autores consideran esta hipótesis de disposición triangular de centros activos y confirman su valor positivo en algunos casos, así como su fallo en otros. No obstante su consideración ha conducido a la programación de nuevas estructuras de interés por su acción antileucémica (70).

Gupta y Simnovitch no encuentran explicación satisfactoria a la falta de actividad de los alcaloides de *Ipecacuanha*, que contienen en su molécula el determinante común, considerado como responsable de la actividad, como son la N-metilemetina, Isoemetina y Dihidroprotoemetina.



Los autores reconsideran en 1980 sus teorías iniciales (71) y proponen como determinante común de la actividad de los alcaloides fenantrénicos y de los alcaloides de *Ipecacuanha*, la distancia entre el nitrógeno y los anillos aromáticos, según se expresa en el siguiente esquema:

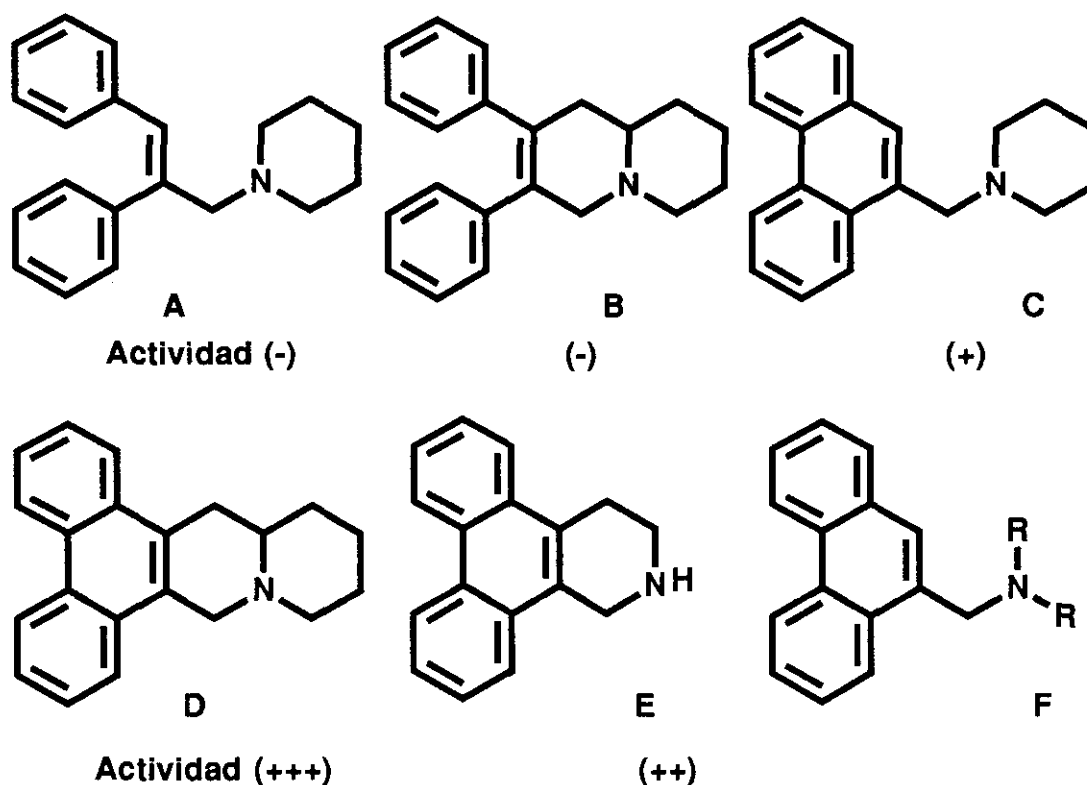


Concluyen, que los requerimientos para la actividad biológica son:

Una molécula planar, que contenga dos anillos aromáticos rodeados de sustituyentes electronegativos y un elemento nucleófilo, por ejemplo un nitrógeno, situado a una distancia determinada de dichos anillos. La distancia entre los anillos aromáticos, el ángulo entre el nitrógeno y estos anillos, así como la planaridad de la estructura, parecen ser condiciones críticas determinantes de la actividad biológica (72).

Paralelamente a estas investigaciones, se realizaron estudios en este Departamento, sobre la relación entre la estructura química y la actividad inhibidora de biosíntesis proteica, de los alcaloides fenantroindolizidínicos y fenantroquinolizidínicos, que nos han permitido establecer algunas conclusiones (73).

De las estructuras inicialmente sintetizadas A,B,C,D, y E representadas en el esquema 2, se ha observado una ausencia total de actividad, en estructuras que poseen el anillo fenantrénico abierto, es decir, estructuras de sistema aromático no planar, vease tabla 4. Por el contrario, al estar el fenantreno completo y formar un sistema plano, como se observa en los sistemas C, D y E, se produce una inhibición de biosíntesis proteica, estando esta más acentuada en los sistemas fenantro [9,10-b]quinolizidínico D y dibenzo[f,h]isoquinolínico E. Esto último lo han confirmado Földeak y cols. (11) al sintetizar derivados del esqueleto F que han demostrado tener una actividad inferior como antifúngicos que la Tiloforina. Los autores atribuyen este defecto de actividad a la no coplanaridad entre el nitrógeno y el sistema aromático producido por el libre giro alrededor de la cadena metilénica.



ESQUEMA 2

Con carácter general se puede establecer (73), que es imprescindible para una actividad biológica, un sistema aromático plano mayor que el benceno, condensado a un heterociclo nitrogenado que permita el cumplimiento de unas distancias determinadas entre el nitrógeno y el sistema aromático. Estas distancias también podrían ser las responsables de la actividad inhibidora de biosíntesis proteica en la Hemetina, si se cumple lo que proponen gupta y col. (71) y los dos anillos aromáticos en este alcaloide forman un plano.

Para profundizar en estos aspectos, se consideró interesante la obtención de dibenzo[f,h]isoquinolinas N-sustituidas G (74) que permitan estudiar la influencia de estos sustituyentes en la actividad biológica.

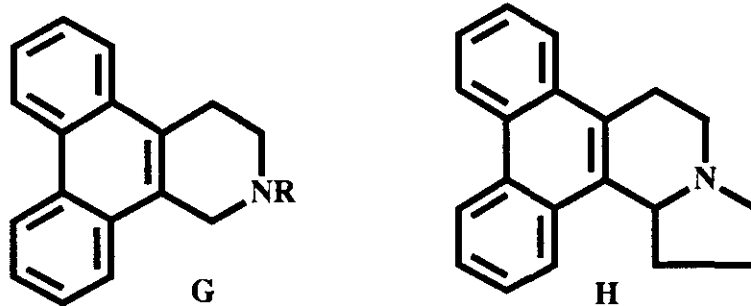
Por otra parte llama la atención, la presencia del sistema quinolizidínico en la Hemetina y Criptopleurina, así como, la del sistema indolizidínico en los alcaloides de Tylophora, que se diferencian sólo en la cara de condensación con el sistema aromático, lo que nos llevó a la obtención del siguiente esqueleto de dibenzo[f,h]pirrolo[2,1-a]isoquinolina H (esquema 3).

Tabla 4

SINTESIS DE POLIFENIL ALANINA DIRIGIDA POR ACIDO POLIURIDILICO EN SISTEMAS ACELULARES DE SACCHAROMYCES CEREVISIAE. INCORPORACION DE (14-C) FENIL ALANINA EN MATERIAL PRECIPITABLE POR ACIDO TRICLOROACETICO.

PRODUCTO	CONCENTRACION (M-moles)	INCORPORACION DE FENIL ALANINA (% control)
Lactama de julandina (B).	$5.10^{-4}M$	93%
	$5.10^{-3}M$	97%
Julandina (B).	$5.10^{-5}M$	99%
	$5.10^{-4}M$	100%
Fenantrilmetilpiperidina (C).	$5.10^{-5}M$	100%
	$5.10^{-4}M$	100%
Trimetoxi-fenantrilmetilpiperidina (C).	$5.10^{-5}M$	100%
	$2.10^{-4}M$	100%
	$5.10^{-4}M$	76%
Hidroxi-fenantroquinolizina (D).	$5.10^{-6}M$	93%
	$5.10^{-5}M$	55%
	$5.10^{-4}M$	40%
Fenantroquinolizidinio perclorato (D).	$5.10^{-6}M$	98%
	$5.10^{-5}M$	74%
	$5.10^{-4}M$	35%
Fenantroquinolizidina (D).	$5.10^{-6}M$	85%
	$5.10^{-5}M$	59%
	$5.10^{-4}M$	47%
Hidroxi-Criptopleurina (D).	$5.10^{-6}M$	104%
	$5.10^{-5}M$	46%
	$5.10^{-4}M$	20%
Perclorato (cript.) (D).	$5.10^{-5}M$	85%
	$5.10^{-4}M$	48%
Criptopleurina (D).	$1.10^{-6}M$	87%
	$1.10^{-5}M$	66%
	$4.10^{-5}M$	38%
	$1.10^{-4}M$	23%
1,2,3,4-tetrahidro-dibenzo(f,h) isoquinolin-4-ol (E).	$10^{-4}M$	76%
	$10^{-3}M$	24%
perclorato de 3,4-dihidro- dibenzo(f,h)isoquinolinio (E).	$10^{-4}M$	100%
	$10^{-3}M$	98%
1,2,3,4-tetrahidro-dibenzo(f,h) isoquinolina (E).	$10^{-4}M$	74%
	$10^{-3}M$	1%

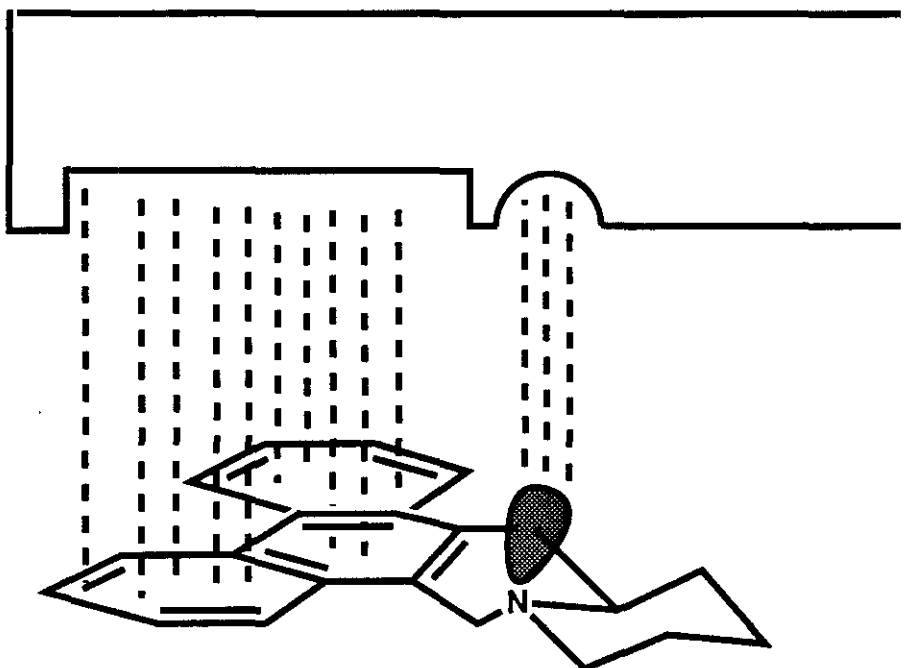
ESTOS RESULTADOS SE OBTUVIERON EN DIFERENTES EXPERIMENTOS. LA MEDIA DE INCORPORACION DE (14-C) FENILALANINA FUE DE UNOS 500 P MOLES EN LOS CONTROLES SIN SUSTANCIAS AÑADIDAS. LOS RESULTADOS VIENEN EXPRESADOS EN % DE LOS CONTROLES.



R=i-PRO, t-BUT, n-BUT,c-HEXILO

Esquema III

En las dibenzo[f,h]isoquinolinas sólo se observó actividad en el N-isopropil derivado, lo que indica, que influye en la actividad biológica el impedimento estérico existente alrededor del nitrógeno. Si el átomo de nitrógeno forma parte de un sistema bicíclico, o se trata de un nitrógeno secundario, su par de electrones libre tiene poco impedimento estérico, y por tanto, un buen poder de fijación al receptor (esquema 4).



Esque 4

En cambio, al haber sustituyentes voluminosos unidos al nitrógeno, se produce una disminución de la actividad como es el caso del isopropilo o una pérdida completa de la



actividad.

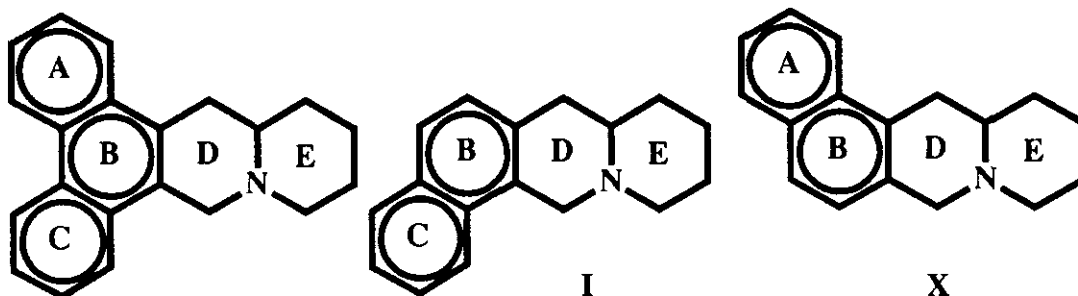
La dibenzo[f,h]pirrolo[2,1-a]isoquinolina, en cambio, presenta una marcada actividad, lo que nos hace considerarla como estructura puente entre los alcaloides fenantrénicos y los de Ipecacuana.

### 1.3.-SELECCION DE ESTRUCTURAS:

Basándonos en los datos reflejados en el apartado anterior, hemos considerado conveniente la preparación de derivados aromáticos más sencillos.

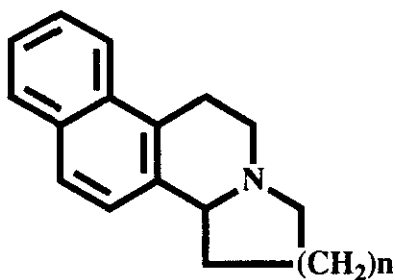
Inicialmente se había estudiado la eliminación del anillo A en el esqueleto básico de la Criptopleurina, obteniéndose un derivado I de actividad inferior a la misma (75). Por consiguiente, una de las metas de este trabajo es la obtención de la 9,10,11,12,12a,13-hexahidro-7*H*-nafto[1,2-b]quinolizina X, esqueleto hidrogenado que aún no ha sido descrito en la literatura científica.

Dada la elevada toxicidad de estos compuestos sobre el sistema nervioso central hemos considerado de interés estudiar las otras variantes de condensación del sistema quinolizidínico e indolizidínico con el sistema aromático del naftaleno ya que una disminución de la parte aromática se traduciría en una disminución de la lipofilia y por consiguiente en una menor difusión a través de la barrera hematoencefálica.



Estando ya en su término la síntesis de X (76), Bargar y col. (77), haciendo referencia a nuestros trabajos anteriores publican la síntesis de la 2,3-dimetoxi-9,10,11,12,12a,13-hexahidro-7*H*-nafto[1,2-b]quinolizina, compuesto de baja toxicidad que presenta buena actividad como inhibidor del crecimiento de células cancerígenas in vitro.

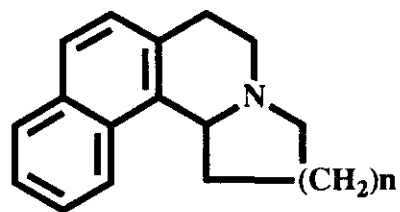
Por otro lado, la actividad de la dibenzo[f,h]pirrolo[2,1-a]isoquinolina exige una profundización en este tipo de estructuras; esto ha motivado el estudio de la síntesis de los sistemas representados en el esquema 5.



**XXXa,d**

**d: n=1**

**a: n=2**



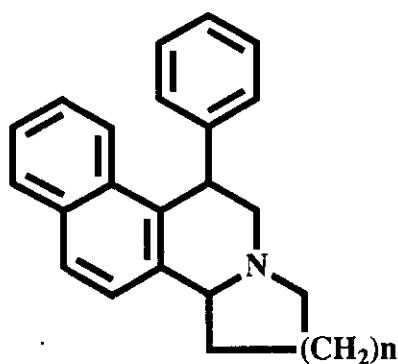
**J: n=1**

**K: n=2**

### ESQUEMA 5

Con anterioridad a este trabajo ya se habían realizado en este Departamento ensayos de síntesis de los sistemas XXXd y J (78) empleando la acilación de Friedel-Crafts intramolecular. Los rendimientos poco satisfactorios, especialmente para la estructura J han hecho necesario un estudio más detallado de diversos métodos de síntesis de estos sistemas, que se abordan en este trabajo.

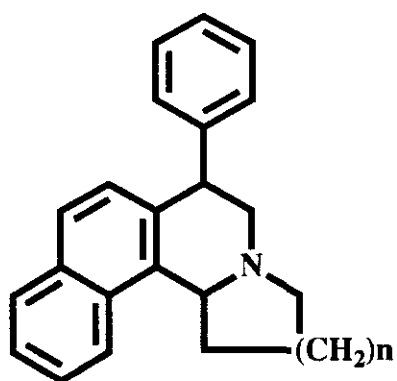
Las posibilidades sintéticas que presentan las estructuras XXXd y K permiten ampliar el espectro de derivados hacia los sistemas XXXVIIIb y d.



**XXXVIII b,d**

**b: n=1**

**d: n=2**

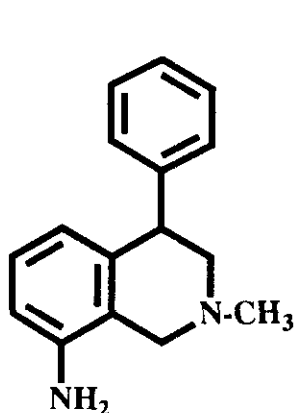


**XXXVIII a,c**

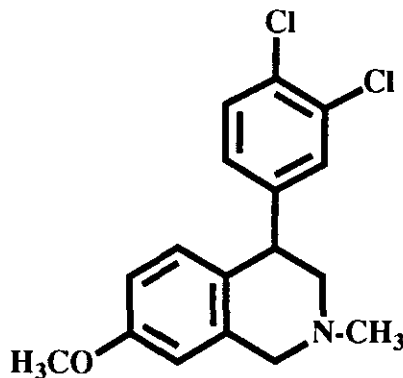
**a: n=1**

**c: n=2**

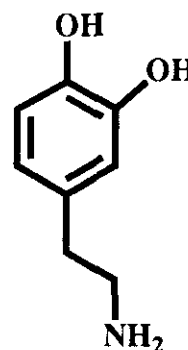
Que presentan interés por ser derivados de los antidepresivos Nomifensina y Diclofensina.



**Nomifensina**



**Diclofensina**



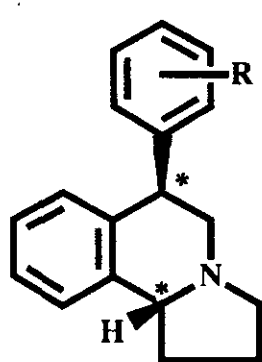
**Dopamina**

La Nomifensina, que se ha retirado del mercado por sus efectos nocivos, se caracteriza por ser un inhibidor potente de la recaptación de la Dopamina (79) y por ser adicionalmente un agonista de la Dopamina de tipo D-1 (80). Esto último se debe probablemente a su semejanza con la conformación *trans* o antiperiplanar de la Dopamina.

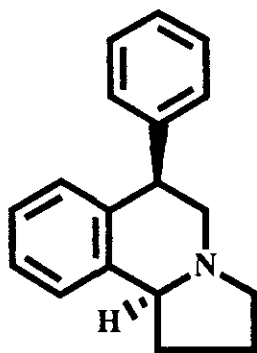
De los dos enantiómeros de la Nomifensina sólo presenta acción dopaminérgica el isómero S.

Marianoff y cols. (81) han descubierto una nueva serie de hexahidropirrol[2,1-a]isoquinolinas que han resultado ser los más potentes inhibidores de recaptación a nivel de cerebro de los tres neurotransmisores Noradrenalina, Serotonina y Dopamina.

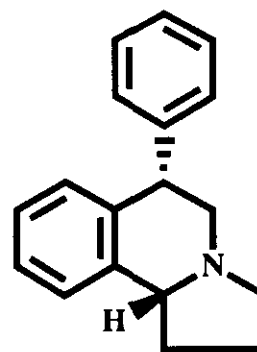
Se ha visto que estos compuestos presentan una alta enantioselectividad, siendo los diastereoisómeros 6S\*, 10bR\* mucho más potentes que los 6R\*, 10bR\*. La resolución óptica de los enantiómeros 6S\*, 10bR\* ha demostrado que el derivado (+) 6S, 10bR es el responsable de la actividad biológica (81, 82).



6R\*, 10bR\*

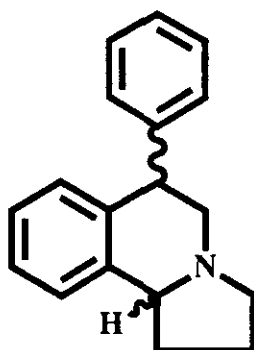


(-) 6R, 10bS



(+) 6S, 10bR

La marcada actividad de estos derivados y la casi nula actividad de sus homólogos superiores nos ha inducido a preparar los respectivos derivados naftalénicos XXXVIIIc,d



con el fin de obtener por una parte derivados más lipófilos que atraviesen la barrera hematoencefálica y por otra estudiar el posible efecto del anillo naftalénico sobre los sistemas indolizidínico y quinolizidínico de estas moléculas.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- T.R. Govindachari, " The Alkaloids" Manske, R.H.F.; Ed. Academic Pres: N.Y., 1967, vol IX, pag. 517.
- 2.- T.R. Govindachari, J. Indian. Chem. Soc. **50**, 1, 1973.
- 3.- T.R. Govindachari, N. Viswanathan, Heterocycles **11**, 587, 1978.
- 4.- E. Gellert, J. Nat. Prod. **45**, 50, 1982.
- 5.- W. Wiegrebe, Pharm. Ztg. **41**, 1509, 1972.
- 6.- H.T. Openshaw, "The Ipecacuanha Alkaloids en Chemistry of the Alkaloids" S.V. Pelletier Editor, Van Nostrand Reinhold, N.Y., 1970, pag 85.
- 7.- L. Sánchez, D. Vázquez, A. Jiménez, Mol. Gen. Genet. **156**, 319, 1977.
- 8.- G.R. Donaldson, M.R. Atkinson, A.W. Murray, Biochem. Biophys. Res. Commun. **31**, 104, 1968.
- 9.- N. Etner, A.P. Grollman, J. Protozool. **20**, 160, 1973.
- 10.- L. Ferencz, J. Zoolt, A. Maznagy, L. Toth, K. Szendrei, Acta Microbiolog. Academiae Scient. Hungariae **1**, 37, 1965-66.
- 11.- P. Hegyes, S. Földeak, L. Feher, Arzmeim. Forsch. **35(12)**, 1758, 1985.
- 12.- A. Al-Shama, S.D. Drake, L.E. Guagliardi, L.A. Mitscher, J.K. Swayze, Phytochemistry **21**, 485, 1982.
- 13.- L. Sánchez, Fundación J. March, Serie Universitaria **44**, 1977.
- 14.- R.S. Gupta, L. Siminovitch, Cell. **10**, 66, 1977.
- 15.- K. Bucher, L. Skogerson, Biochemistry **16**, 3209, 1977.
- 16.- H. Dölz, D. Vázquez, A. Jiménez, Biochemistry **21**, 3181, 1982.
- 17.- K.V. Rao, R.A. William, B. Cummings, J. Pharm. Sci. **60**, 1725, 1971.
- 18.- E. Kremptotic, N.R. Farnsworth, N.M. Messmer, J. Pharm. Sci. **61**, 1508, 1972.
- 19.- S. Gurnani, G. Datta, N.B. Mulchandani, G. Sen, S.K. Mehta, S. Sengupta, Int. J. Quantum. Chem. **20**, 523, 1981.
- 20.- D.L. Chopra, M. Charterburty, Ind. J. Med. Res. **23**, 263, 1935.
- 21.- V. Rania, S. Rania, Biochem. Biophys. Res. Commun. **94**, 1074, 1980.
- 22.- J.L. Hartwell, B.I. Abbott, "Advances in Pharmacology and Chemotherapy" **7**, 117, 1969, Acad. Press.
- 23.- I.S. De Lande, Aust. J. Biol. Med. Sci. **26**, 181, 1984.
- 24.- A.P. Grollman, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **56**, 1867, 1966.
- 25.- D. Hooper, Pharm. J. **21**, 617, 1981.
- 26.- A.N. Ratnagiris, K. Venkatachalam, Indian. J. Med. Res. **22**, 433, 1935, Chem. Abstr. **29**, 8229, 1935.

- 27.- N.B. Mulchandani, S. R. Venkatachalam, Phytochemistry **23(5)**, 1206, **1984**.
- 28.- N. Viswanathan, B.R. Pai, J. Nat. Prod. **48(6)**, 997-8, **1985**.
- 29.- E. Saifah, C.J. Kelley, J.D. Leary, J. Nat. Prod. **46(3)**, 358, **1983**.
- 30.- T.R. Govindachari, T.G. Rajagopalam, N. Viswanathan, Chem. Soc. Perkin Trans. **1**, 1161, **1974**.
- 31.- E. Gellert, R. Rudzats, J.C. Craig, S.K. Roy, R.W. Woodard, Aust. J. Chem. **31**, 2095, **1978**.
- 32.- W. Wiegrebbe, L. Faber, T. Breyhaw, Arch. Pharm. **304**, 188, **1971**.
- 33.- T.R. Govindachari, N. Viswanatham, Tetrahedron **26**, 715, **1970**.
- 34.- D.J. Phillipson, L. Tezcan, J.P. Hylands, Planta Med. **25**, 301, **1974**.
- 35.- C.R. Bicke, W. Sinchai "The Alkaloids" Rodrigo R.G.A. Ed. Academic. Press. N.Y., **1981**, vol. XIX p. 193.
- 36.- J.J. Hoffman, D.J. Luzbetak, S.J. Torrance, J.R. Coll, Phytochemistry **17**, 1448, **1978**.
- 37.- N.K. Hart, S.R. Johns, J.A. Lambertson, Aust. J. Chem. **21**, 2579, **1968**.
- 38.- N.R. Farnsworth, N.K. Hart, S.R. Johns, J.A. Lambertson, W.M. Messmer, Aust. J. Chem. **22**, 1805, **1969**.
- 39.- S.R. Johns, J.A. Lambertson, A.A. Sioumis, R.I. Willings, Aust. J. Chem. **23**, 353, **1970**.
- 40.- R.B. Herbert, J.C.S. Chem. Commun. 794, **1978**.
- 41.- N.K. Hart, S.R. Johns, J.A. Lambertson, Aust. J. Chem. **21**, 1397, **1968**.
- 42.- J. Friedrichsons, A.Mc.L. Mathieson, Nature **173**, 732, **1954**.
- 43.- J. Friedrichsons, A.Mc.L. Mathieson, Acta Hyst. **8**, 761, **1955**.
- 44.- C.K. Bradser, H. Berger, J. Am. Chem. Soc. **79**, 3289, **1957**.
- 45.- S. Földeak, Tetrahedron **27**, 3465, **1971**.
- 46.- S. Földeak, P. Hegyes, Acta Phys. Chem. **20**, 111, **1974**.
- 47.- R. Robinson, Nature **162**, 524, **1948**.
- 48.- M. Pailer, N. Porsehinski, Monasth. Chem. **80**, 94, **1949**.
- 49.- A.R. Battersby, H.T. Openshaw, J. Chem. Soc. **59**, 3207, **1949**.
- 50.- A.R. Battersby y col. Chem. Ind. (London) 982-3, **1957**. J. Chem. Soc. 3512 2704, **1959**; 3474, **1960**.
- 51.- E.E. Van Tamelin, P.E. Aldrich, J.B. Hesler, J. Am. Chem. Soc. **79**, 4817, **1957**; **81**, 507, 6214, **1959**.
- 52.- P. Branchli, V. Denlofen, M. Budzikiewicz, C. Djerassi, J. Am. Chem. Soc. **86**, 1895, **1964**.
- 53.- H. Monteiro, H. Budzikiewicz, C. Djerassi, R.R. Arndt, W.H. Baarschers, Chem. Commun. 317, **1965**.

- 54.- H.T. Openshaw, N. Whittaker, Chem. Commun. 131, 1966.
- 55.- S.R. gupta, L. Simnovitch, Biochemistry 16, 3209, 1977.
- 56.- S.R. gupta, L. Siminovitch, Cell, 9, 213, 1976; 10, 61, 1977.
- 57.- L. Skogerson, C.Mc. Langhlim, E. Wakatana, J. Bacteriol. 116, 818, 1973.
- 58.- P. Grant, L. Sánchez, A. Jiménez, J. Bacteriol. 120, 1308, 1974.
- 59.- K. Bucher, L. Skogerson, Biochemistry 15, 4755, 1976.
- 60.- A. Jiménez, L. Carrasco, D. Vázquez, Biochemistry 16, 4727, 1977.
- 61.- H. Dözl, M.M. Söllhuber, G.G. Trigo, D. Vázquez, A. Jiménez, Anal. Biochem. 108, 215, 1980.
- 62.- D. Boersma, S.Mc. Gill, J. Mollenkamp, D.J. Roufa, J. Biol. Chem. 254, 1979.
- 63.- J.J. Madjar, K. Nielsen-Smith, M. Frahm, D.J. Roufa, Proc. Natl. Acad. Sci. 79, 1503, 1982.
- 64.- E.M.Mc. Conkey y col. Mol. Gen. Genet. 169, 1, 1979.
- 65.- J.C. Larkin, J.L. Woolford, Nucleic Acids Res. 11, 403, 1983.
- 66.- A.P. Grollman, Science 157, 84, 1967.
- 67.- A.P. Grollman, Drug Dession 2, 231, Ed. E. J. Ariens Acad. Press, London, 1971.
- 68.- R.Y. Zee-Cheng, C.C. Cheng, J. Pharm. Sci. 59, 1630, 1970.
- 69.- R.H. Adamson, "Recent Development in Cancer Chemotherapy" Karger, Basel, p. 402, 1973.
- 70.- C.C. Cheng, R.R.Y. Zee-Cheng, Heterocycles 15, 1275, 1981.
- 71.- S.R. Gupta, J.J. Krepinski, L. Siminovitch, Mol. Pharmacol. 18, 136, 1980.
- 72.- S.R. Gupta, "Antibiotics VI" F.E. Hahm, Ed. Sprigu, V., Berlin, N.Y., 1983, p. 46.
- 73.- M.M. Söllhuber, M.T. Grande, G.G. Trigo, D. Vázquez, A. Jiménez, Current. Microbiol. 4, 81, 1980.
- 74.- M.T. Grande, G.G. Trigo, M.M. Söllhuber, J. Heterocyclic. Chem. 23, 929, 1986.
- 75.- J. Alvarez-Builla, G.G. Trigo, An. Quim. 76 (C), 12, 1980.
- 76.- M. Fernández, G.G. Trigo, M.M. Söllhuber, Heterocycles 24, 1589, 1986.
- 77.- T.M. Bargar, J.K. Dulworth, M.C. Graham, J. Heterocyclic Chem. 21, 261, 1984.
- 78.- M.T. Grande, M.M. Söllhuber, Chemica Scripta 28, 411, 1988.
- 79.- T. Nogrady, Medicinal Chemistry a Biochemical Approach 162, 1985.
- 80.- R. Duvoisin, Pharmacol. Ther. 32, 1, 1987.
- 81.- B.E. Maryanoff, D.F. McComsey, M.J. Costanzo, P.E. Setler, J.F. Gardocki, R.P. Shank, C.R. Schneider, J. Med. Chem. 27, 943, 1984.
- 82.- B.E. Maryanoff, D.F. McComsey, J. Heterocyclic Chem. 22, 911, 1985.

## **2.- METODOS Y RESULTADOS**



## 2.1.- REVISION DE LA SINTESIS DE ARENO [b] QUINOLIZIDINAS HEXAHIDROGENADAS

La elección de rutas de síntesis útiles para el esqueleto de 9,10,11,12,12a,13-hexahidro-7*H*-nafto[1,2-*b*]quinolizina obliga a revisar los métodos de síntesis de areno[*b*]quinolizinas en general, entendiéndose como sistema areno los esqueletos benceno, naftaleno y fenantreno. A su vez, la semejanza estructural existente los alcaloides de Tilofora y la Criptopleurina hace necesaria la consideración adicional de algunas rutas de síntesis de los alcaloides fenantroindolizidínicos.

De una forma general, se pueden reconocer dos tendencias principales:

A) La síntesis de sistemas totalmente aromáticos de tipo areno[*b*]quinolizinio, susceptibles de ser hidrogenados química o catalíticamente. Este método ha permitido una síntesis relativamente corta de sistemas de areno[*b*]quinolizidina, pero tiene la desventaja de no permitir, hasta el momento, síntesis estereoselectivas.

B) Síntesis de sistemas areno[*b*]quinolizidínicos a partir de sintones parcialmente hidrogenados que abran la posibilidad de obtención de enantiómeros puros

La síntesis de sales de areno[*b*]quinolizinio se puede abordar, según se refleja en la siguiente figura, de tres formas diferentes.



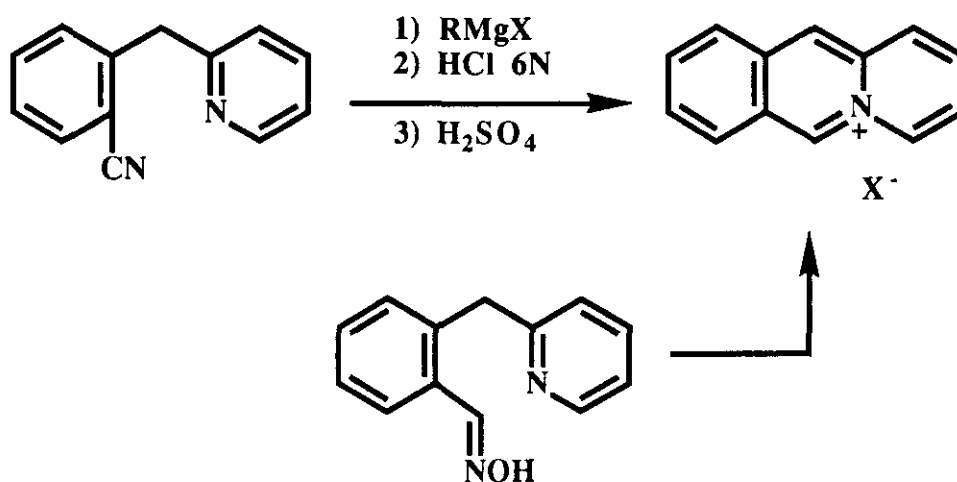
A<sub>1</sub>) Reacciones de ciclación del anillo B producidas por la condensación a partir de 2-arilmetilpiridinas.

A<sub>2</sub>) Reacciones de ciclación del anillo B a partir de arilmetilpiridinas.

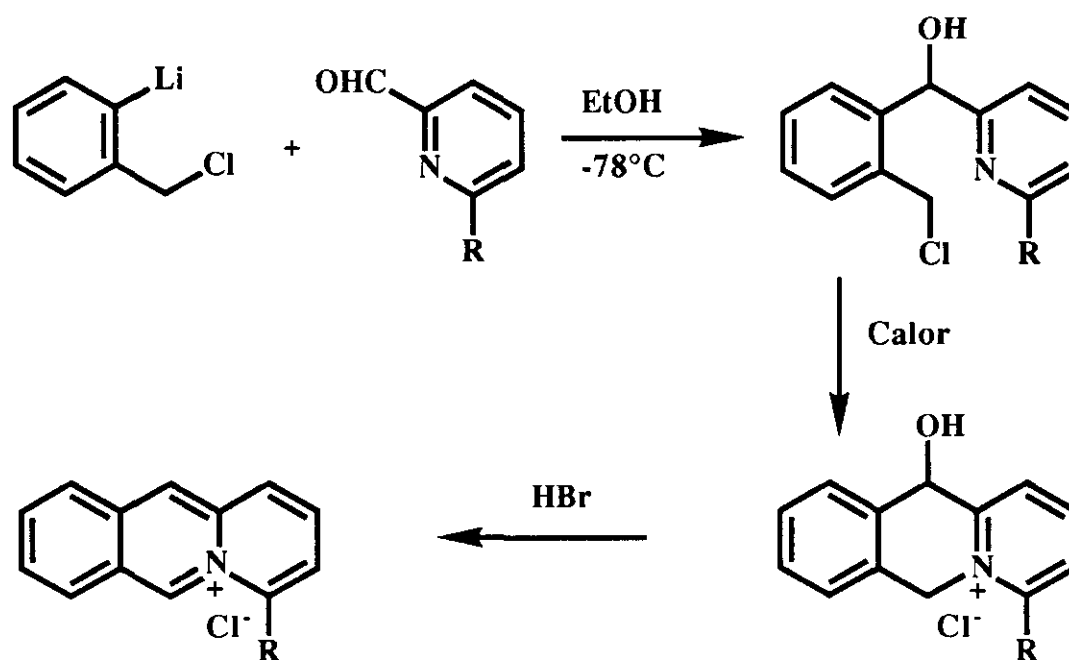
A<sub>3</sub>) Reacciones de ciclación de Westphal.

A<sub>1</sub>) Las reacciones de condensación a partir de 2-aril-metilpiridinas producidas por ataque de un agrupamiento carbonílico (aldehído o cetona) sobre el nitrógeno de la piridina en presencia de un catalizador ácido dan lugar a benzo[*b*]quinolizidinas con rendimientos muy moderados. Este método se basa en el estudiado inicialmente por

Woodward en 1949 (1). Como ejemplos citaremos el tratamiento de 2-(2-picolil)benzonitrilo con el reactivo de Grignard correspondiente y su ciclación en ácido sulfúrico concentrado (2). Mejores resultados se obtienen al condensar 2-(2-picolil)benzaloxima en presencia de ácido perclórico (3).

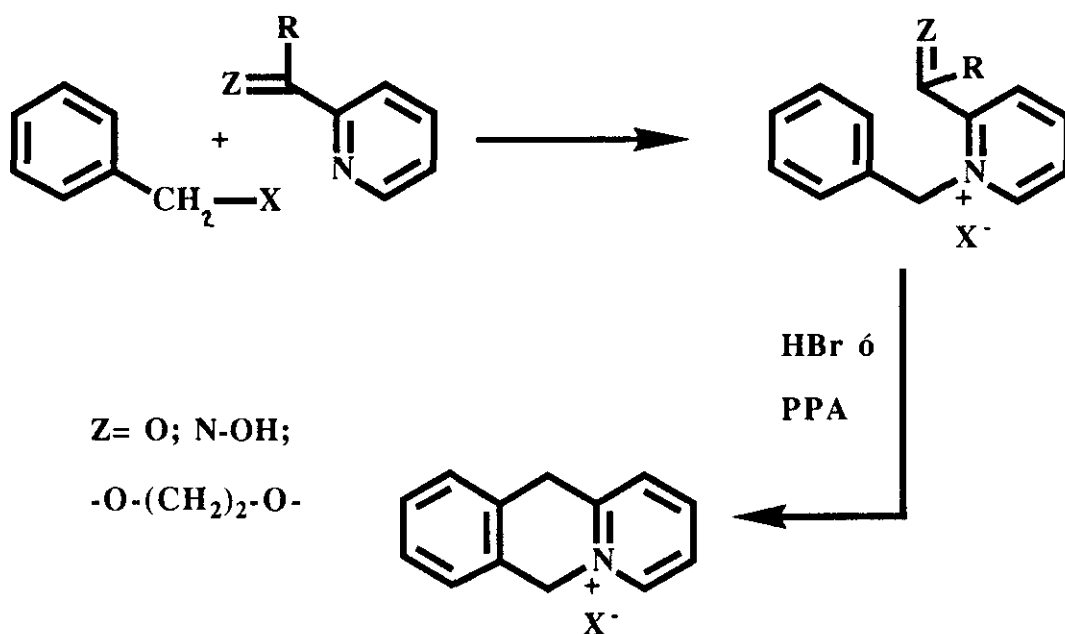


Bradsher y Hunt han propuesto (4) una nueva ruta de obtención de derivados de acridizinio vía aminoalcohol, mejorando el rendimiento total a un 34%.

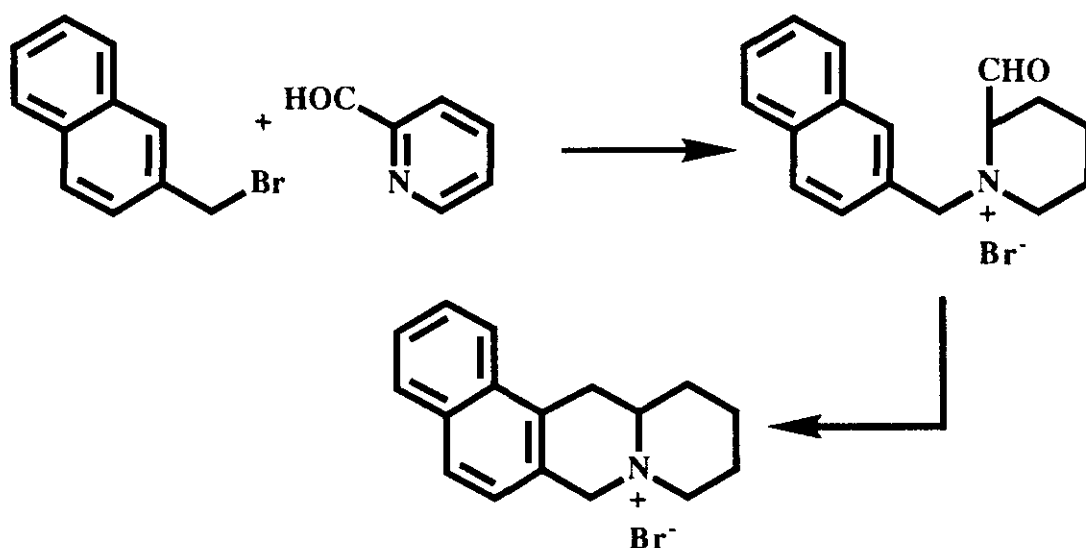


A<sub>2</sub>) Las reacciones de ciclación a partir de 1-aryl-metilpiridinas, que emplean una reacción de alquilación o acilación de Friedel-Crafts, presentan unos rendimientos mayores y han tenido ya aplicación en la síntesis de algunas nafto[1,2-b]quinolizinas.

De forma general, este tipo de síntesis se pueden representar según el siguiente esquema.

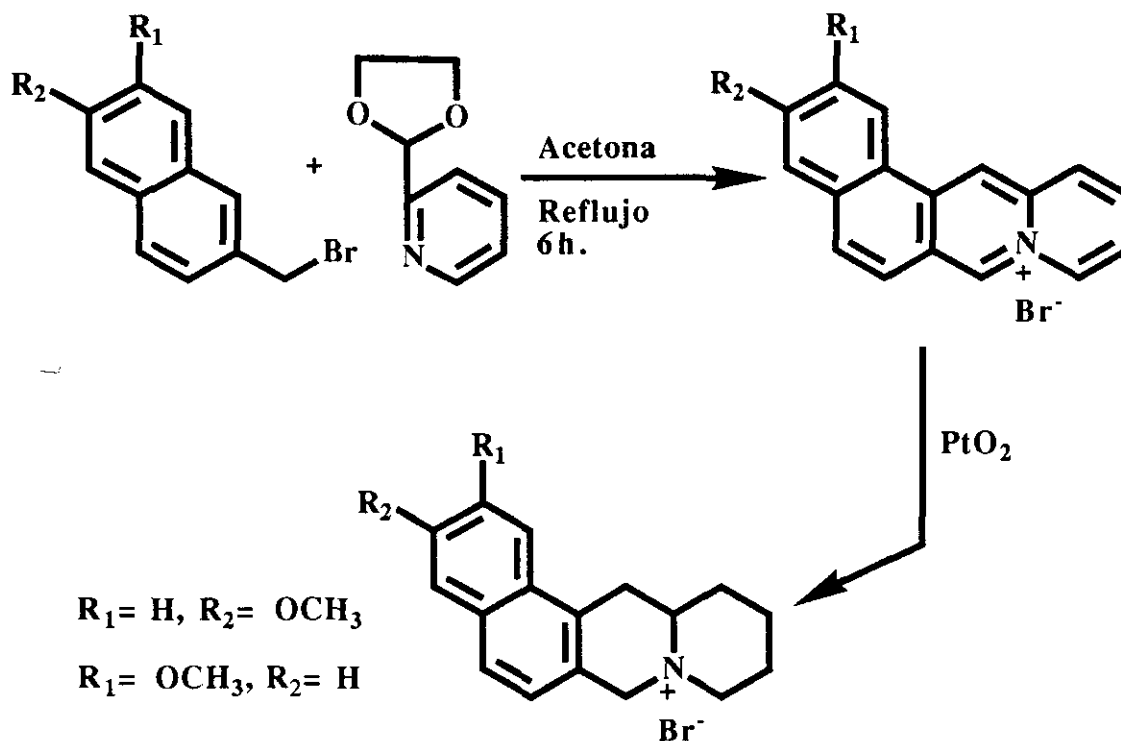


Bradsher y Beavers (5) describen la primera síntesis de sal de nafto[1,2-b]quinolizinio, haciendo reaccionar 2-bromometilnaftaleno con piridina-2-carbaldehído, ciclando posteriormente en presencia de ácido bromhídrico a reflujo.

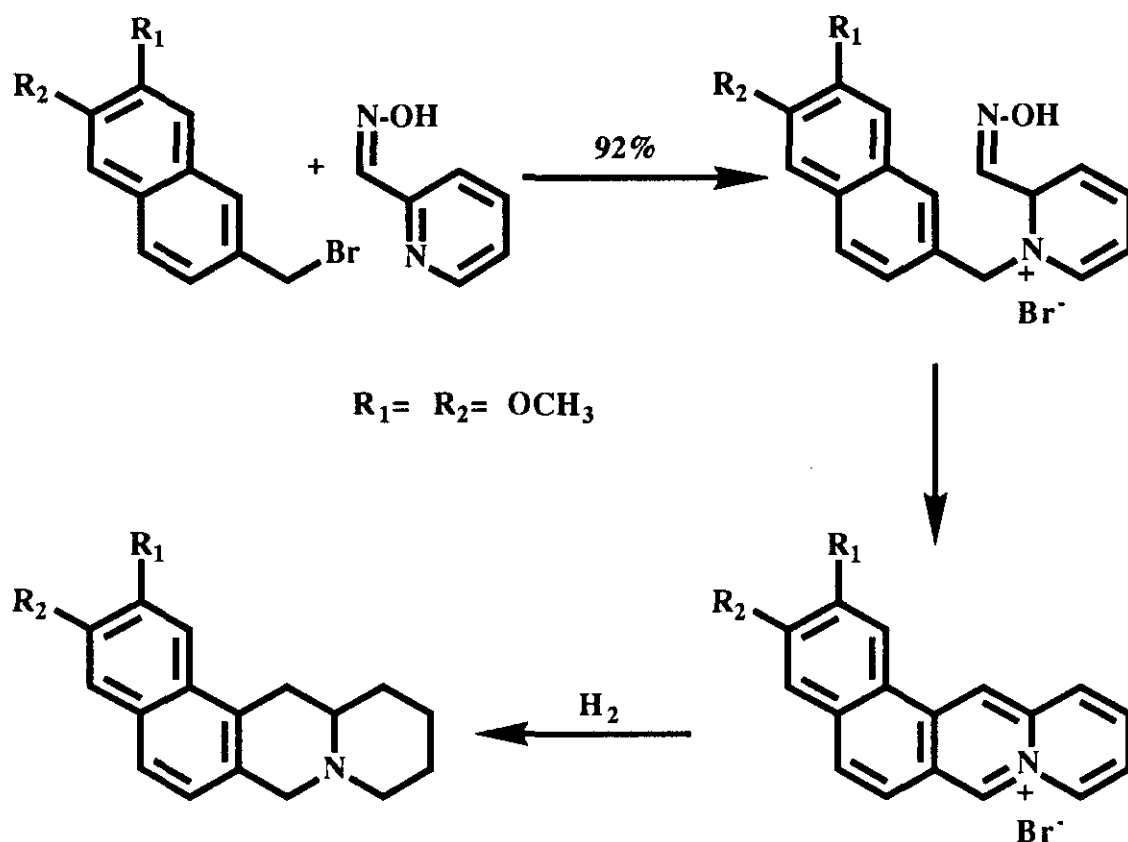


Es de interés destacar que el mismo esquema de síntesis descrito por Bradsher y Beavers (5) se ha aplicado para realizar la primera síntesis de Criptopleurina en 1957 (6).

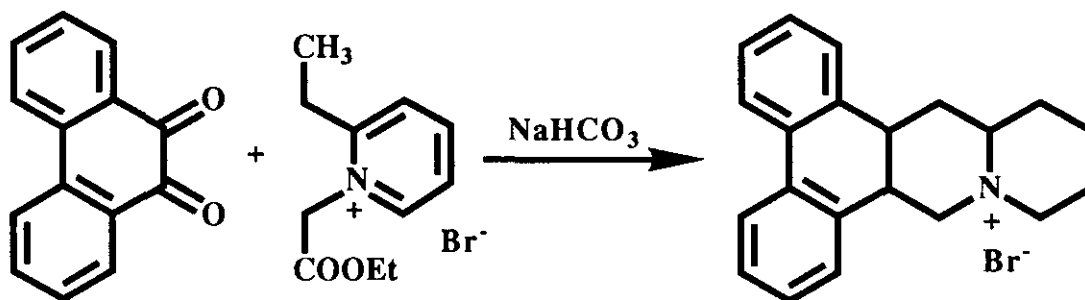
La protección de la función aldehídica en forma de acetal permite aumentar los rendimientos de forma notable, según han demostrado Mukerjee y cols. (7). La sal de quinolizinio se reduce catalíticamente con óxido de platino.

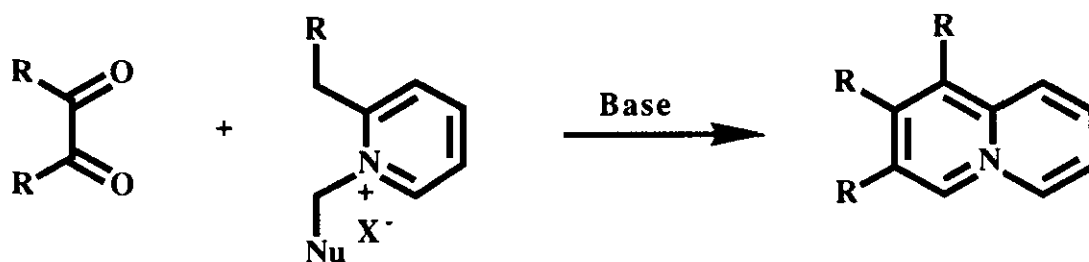


En este mismo sentido, describen Bargar y col. (8) una síntesis (9) para la obtención de 9,10,11,12,12a,13-hexahidro-2,3-dimetoxi-7H-nafto[1,2-b]quinolizina, transformando la función aldehído en su correspondiente oxima.



A<sub>3</sub>) La reacción de ciclación de Westphal permite obtener el sistema de quinolizinio en un solo paso (10), según se refleja en los dos siguientes esquemas,

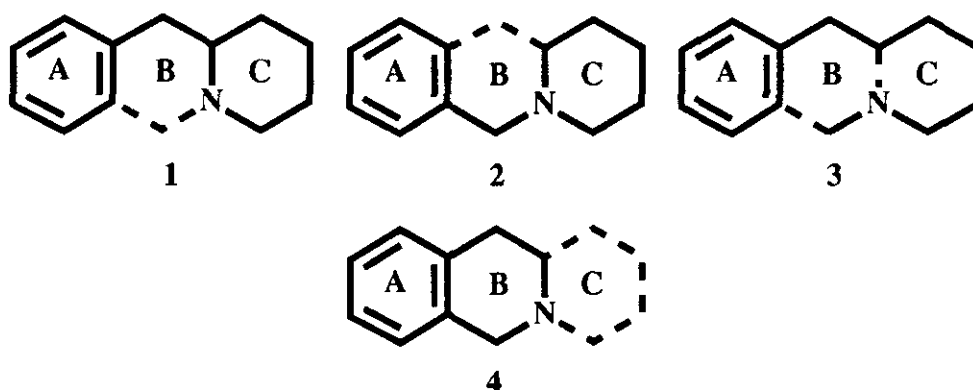




pero en el caso del naftaleno tiene el inconveniente de la formación de dos isómeros ([1,2-b] y [2,1-b]) en la reacción de condensación.

B) Obtención de derivados de tipo hexahidroareno[b]quinolizina a partir de sistemas parcialmente saturados.

De una forma análoga al caso anterior, se distinguen aquí también tres posibles rutas de síntesis, empleando las dos primeras sintones análogos a la síntesis de sales de quinolizinio.



B<sub>1</sub>) Síntesis a partir de 2-bencilpiperidina, empleando reacciones de Bischler-Napieralski o Pictet-Spengler.

B<sub>2</sub>) Síntesis a partir del sistema 1-bencilpiperidina empleando reacciones de Friedel-Crafts.

B<sub>3</sub>) Formación simultánea de los anillos B y C vía reacción de Diels-Alder intramolecular de iones de imonio.

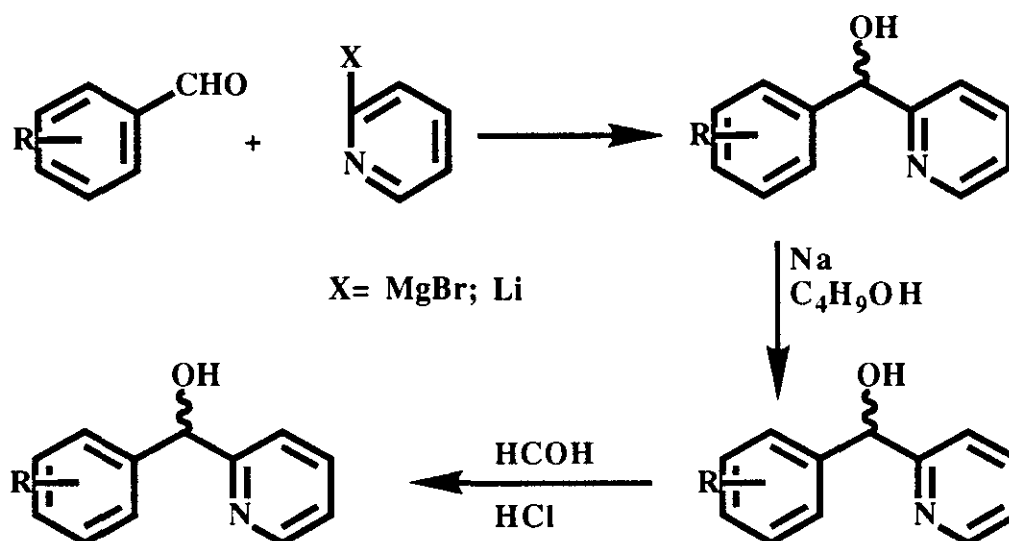
B<sub>4</sub>) Síntesis a partir del sintón isoquinolina o tetrahydroisoquinolina.

B<sub>1</sub>) Las síntesis que emplean como sintón la 2-bencilpiperidina necesitan, análogamente a la síntesis de isoquinolinas, una reacción de Bischler-Napieralski (11) o una

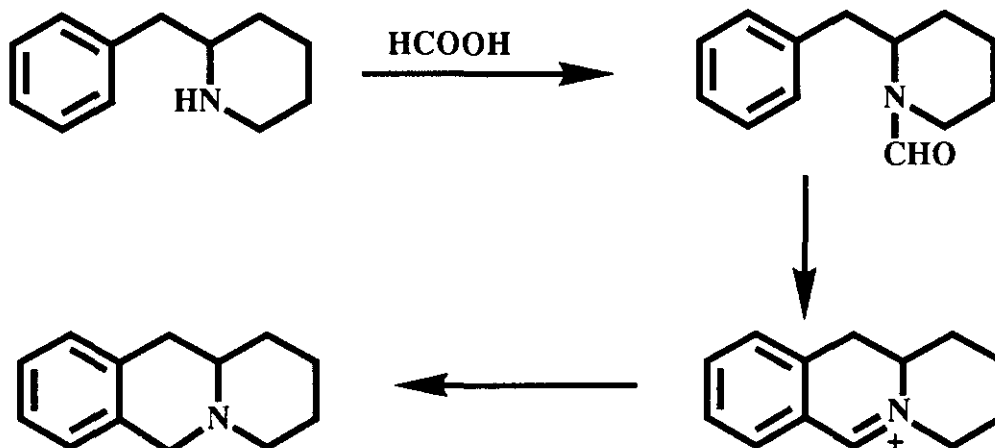
reacción de Pictet-Spengler (12) para la formación del anillo B. Ambos caminos han sido ensayados.

Sugimoto (13) describe un sistema sintético, que posteriormente fue revisado y mejorado por Kupcham y cols. (14), en el que se emplea el método de Pictet y Spengler con rendimientos adecuados.

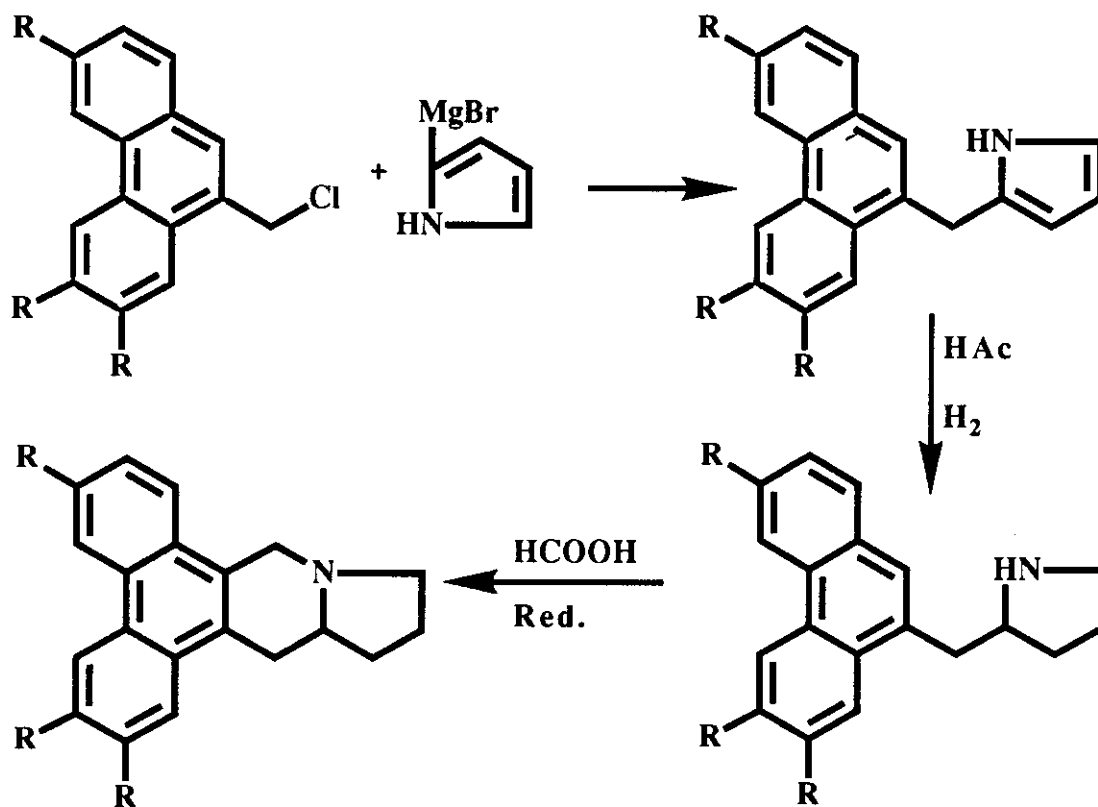
Su aplicación al sistema naftalénico es dudoso, ya que los antecedentes existentes sobre reacciones de ciclación a partir de  $\beta$ -(1-naftil)etilaminas son negativos (15).



Por otra parte, Tani y col. (16) describen una ciclación de Bischler-Napieralski según el siguiente esquema:

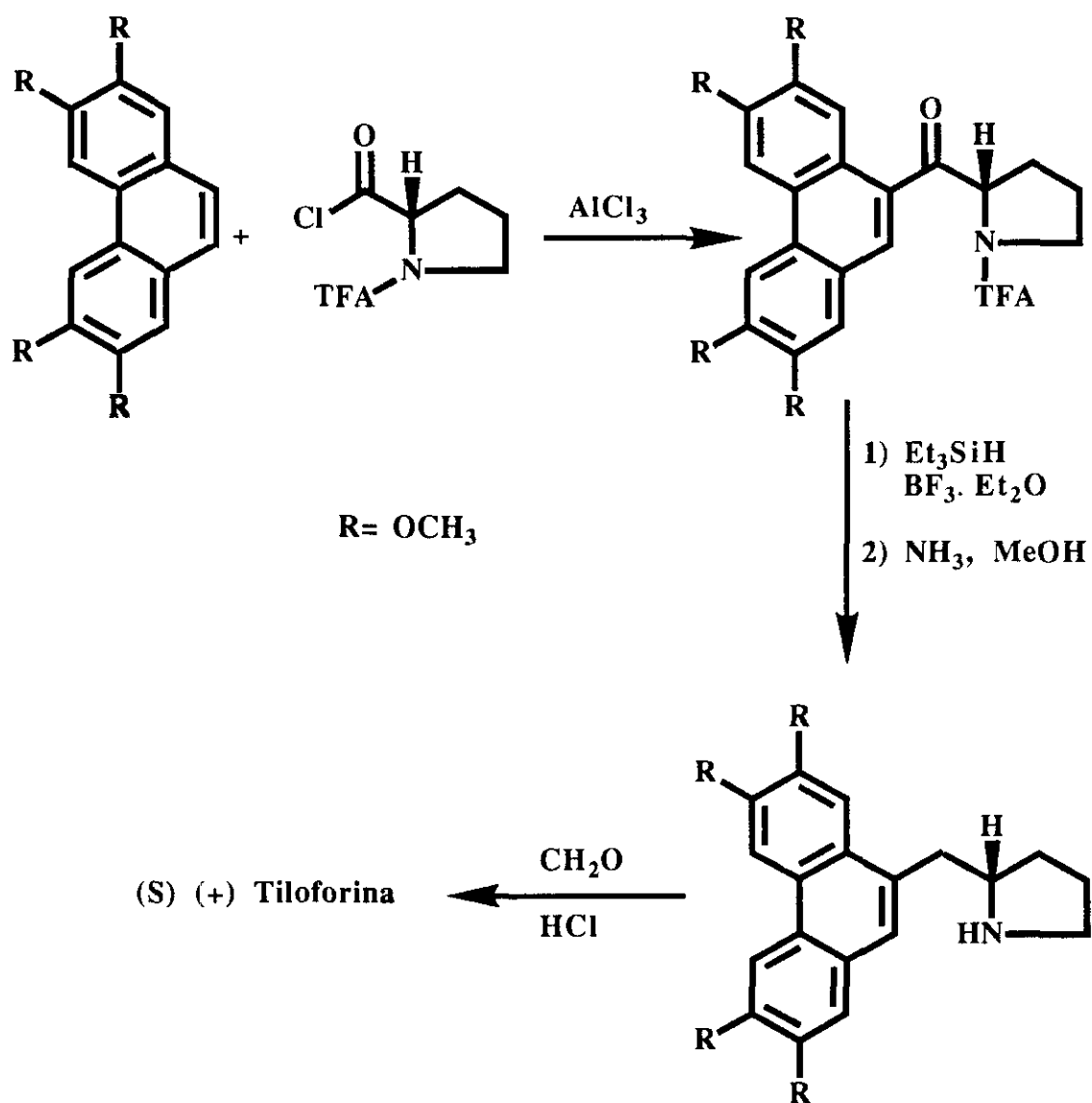


Estos esquemas de síntesis se han empleado repetidamente para la obtención de alcaloides de *Tylophora* por parte de Govindachari (17); el esquema de síntesis se refleja en la siguiente figura.

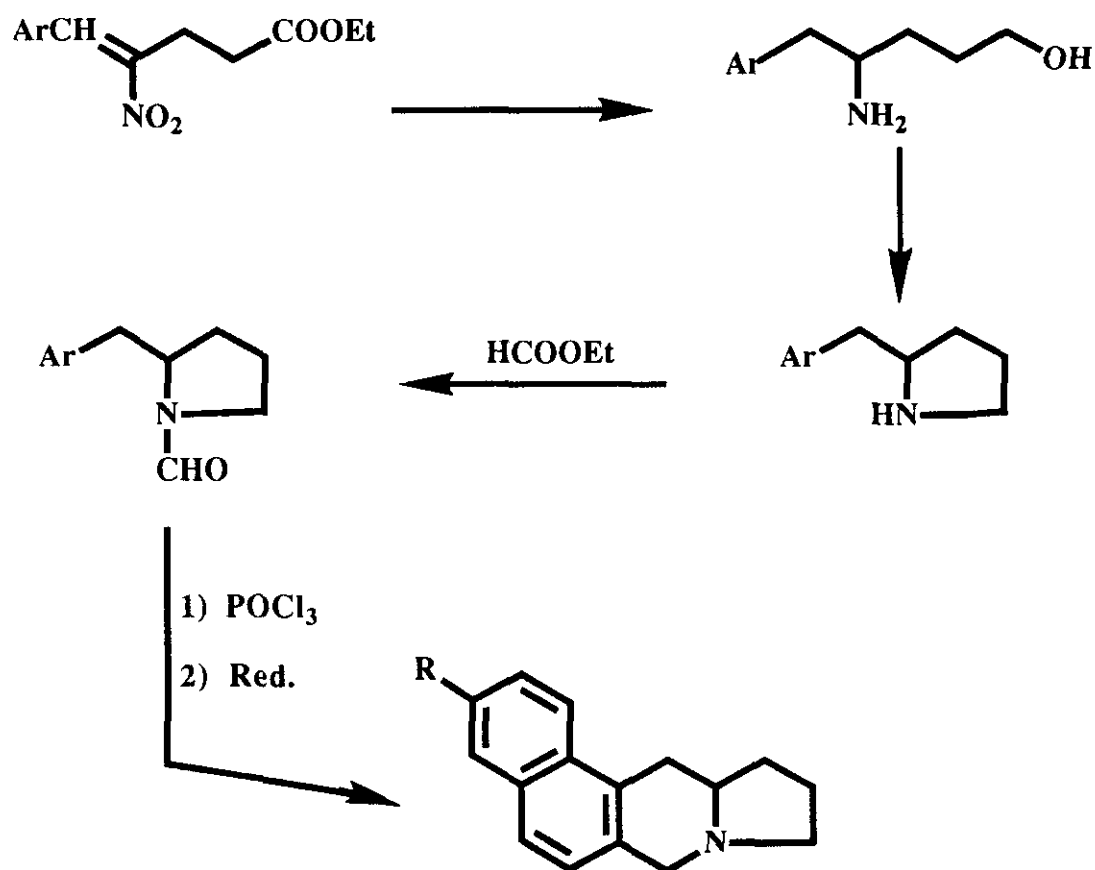




Implica una ciclación de Bischler-Napieralski, que se puede sustituir también por una ciclometilación de Pictet-Spengler (18). En esta línea, han propuesto recientemente Nordlander y Njoroge (19) una síntesis enantioespecífica de (+) Tiloforina, que emplea (S)-prolina como sintón de partida y está basada en una reacción de acilación de Friedl-Crafts y la ciclometilación de Pictet-Spengler, según se refleja en el siguiente esquema.

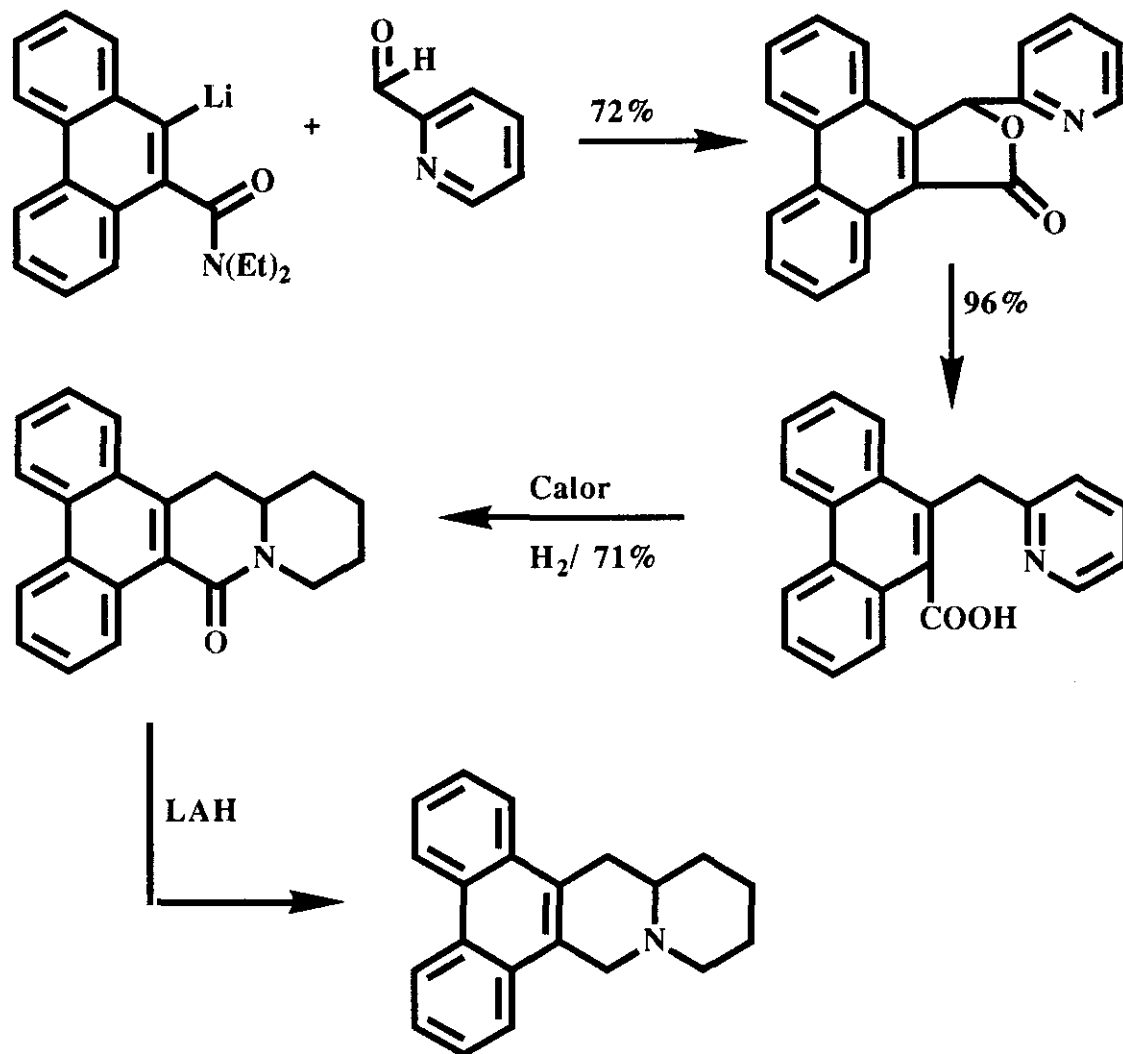


La generación del anillo pirrolidínico se puede realizar "de novo" a partir de arilcarbaldehído y 4-nitrobutanoato de etilo, los cuales, mediante condensación aldólica y posterior reducción del derivado nitroestirénico y del éster, se transforman en el aminoalcohol correspondiente según describen Gaur y cols. (20).



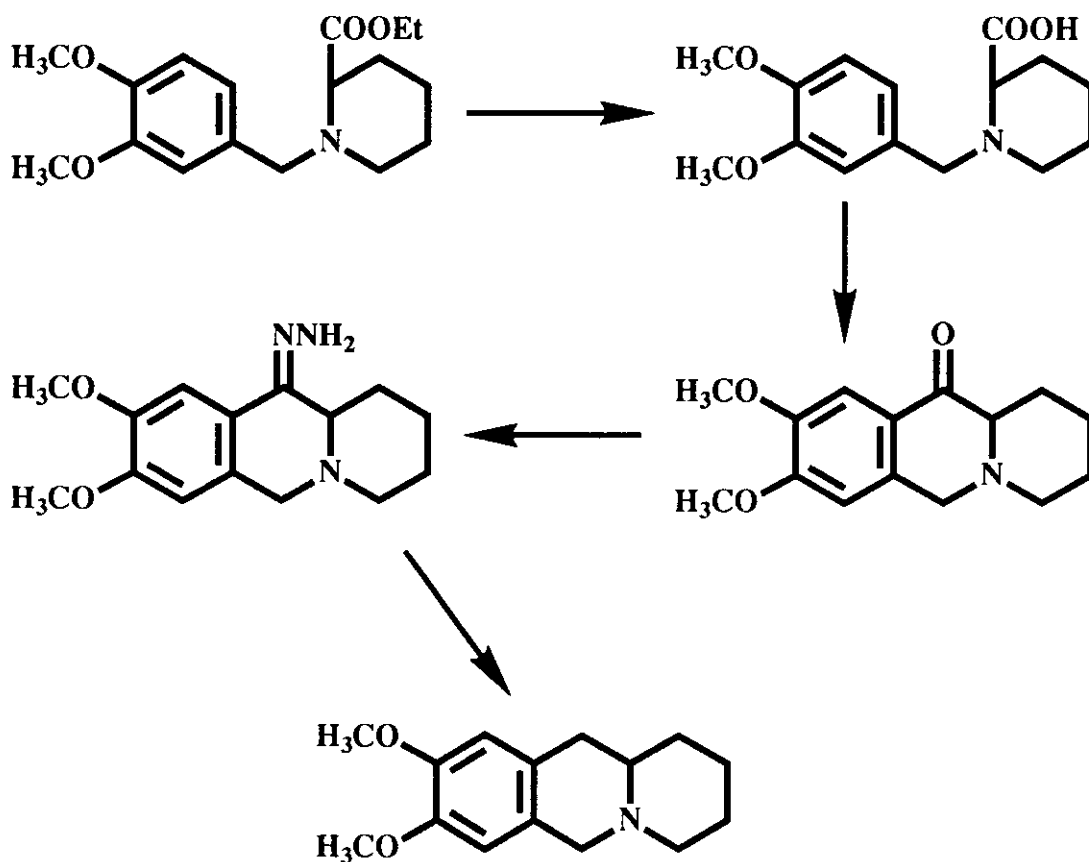
La pirrolidina formada se trata con formiato de etilo y el formil derivado se cicla mediante oxiclorigo de fosforo, según la reacción de Bischler-Napieralski.

Una variante de síntesis a partir de 2-arilmetilpiridinas la describen Iwao y cols. (21), que emplean una modificación de la síntesis de Bradsher y Hunt (4) realizando una metalación dirigida de fenantreno-9-carboxamida según se indica en el esquema adjunto.

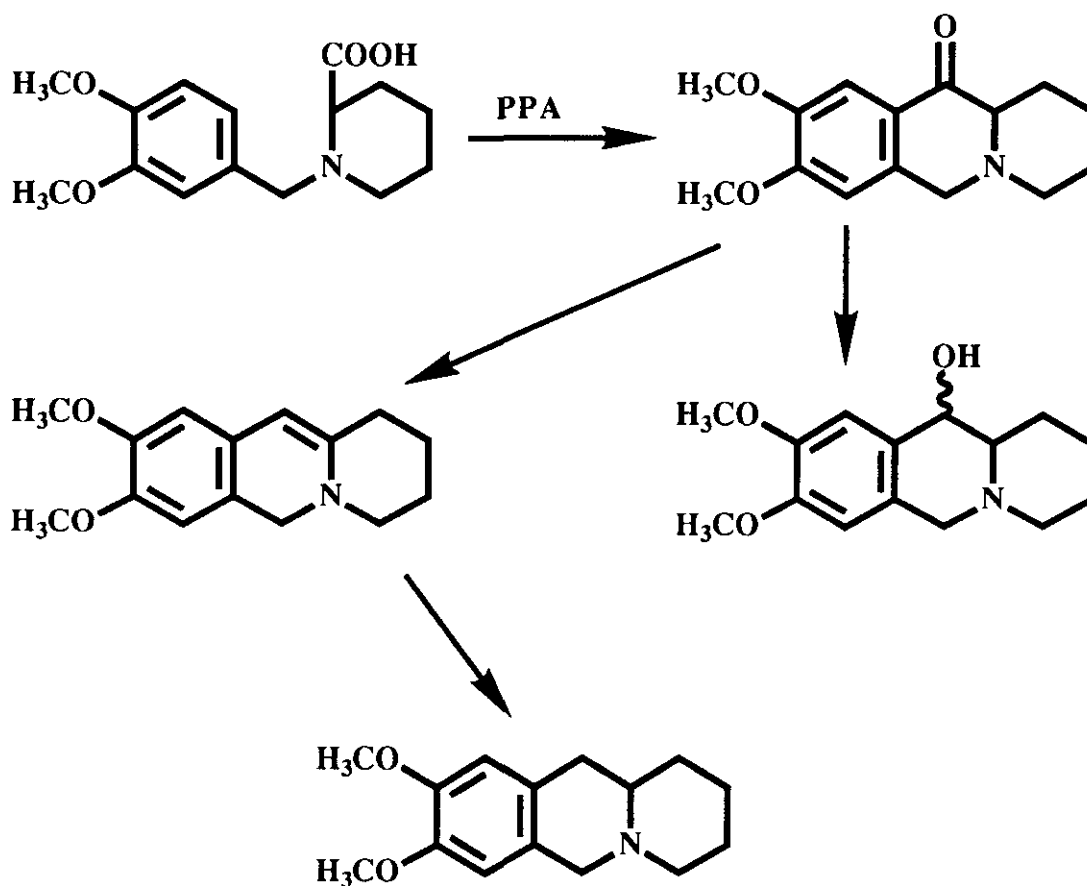


### B<sub>2</sub>) Estudio de los esquemas sintéticos derivados de 1-bencilpiperidina

Sugimoto propone en 1945 (22) la primera ruta de síntesis a partir de N-bencilpiperidinato de etilo, según se refleja en el siguiente esquema.



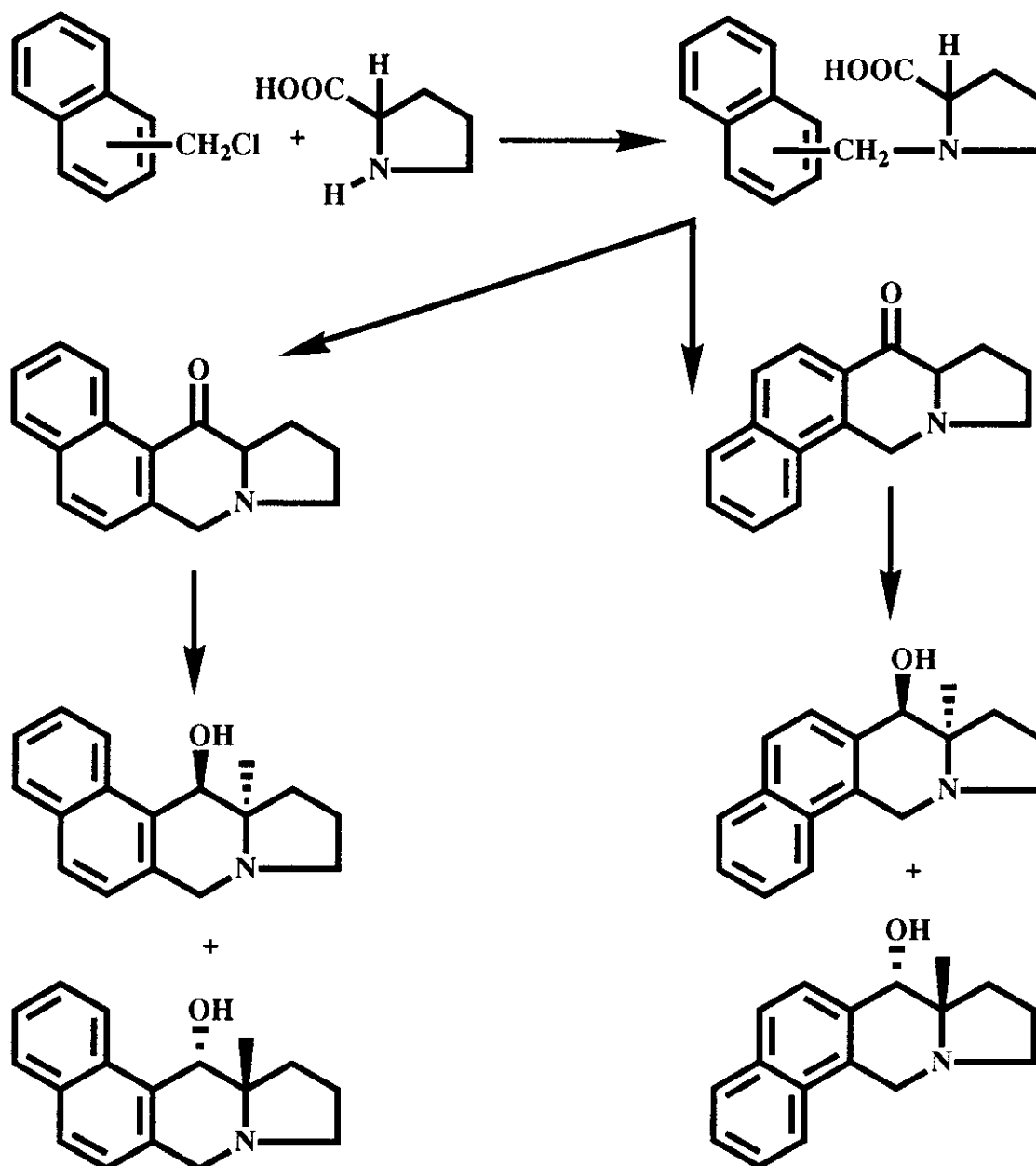
La hidrólisis a ácido pipercolínico y acilación de Friedel-Crafts da lugar a una aminocetona tricíclica que por reducción de Huang-Minlon (23) da benzo[b]quinolizidina. Este esquema de síntesis, de rendimiento total muy bajo, fue revisado y mejorado por Kupcham y cols. (14). Estos autores proponen una ciclación en presencia de ácido polifosfórico. La reducción con hidruros metálicos conduce al aminoalcohol, a la vez que la reacción de Leukart lleva inesperadamente a la benzo[b]quinolizidina.



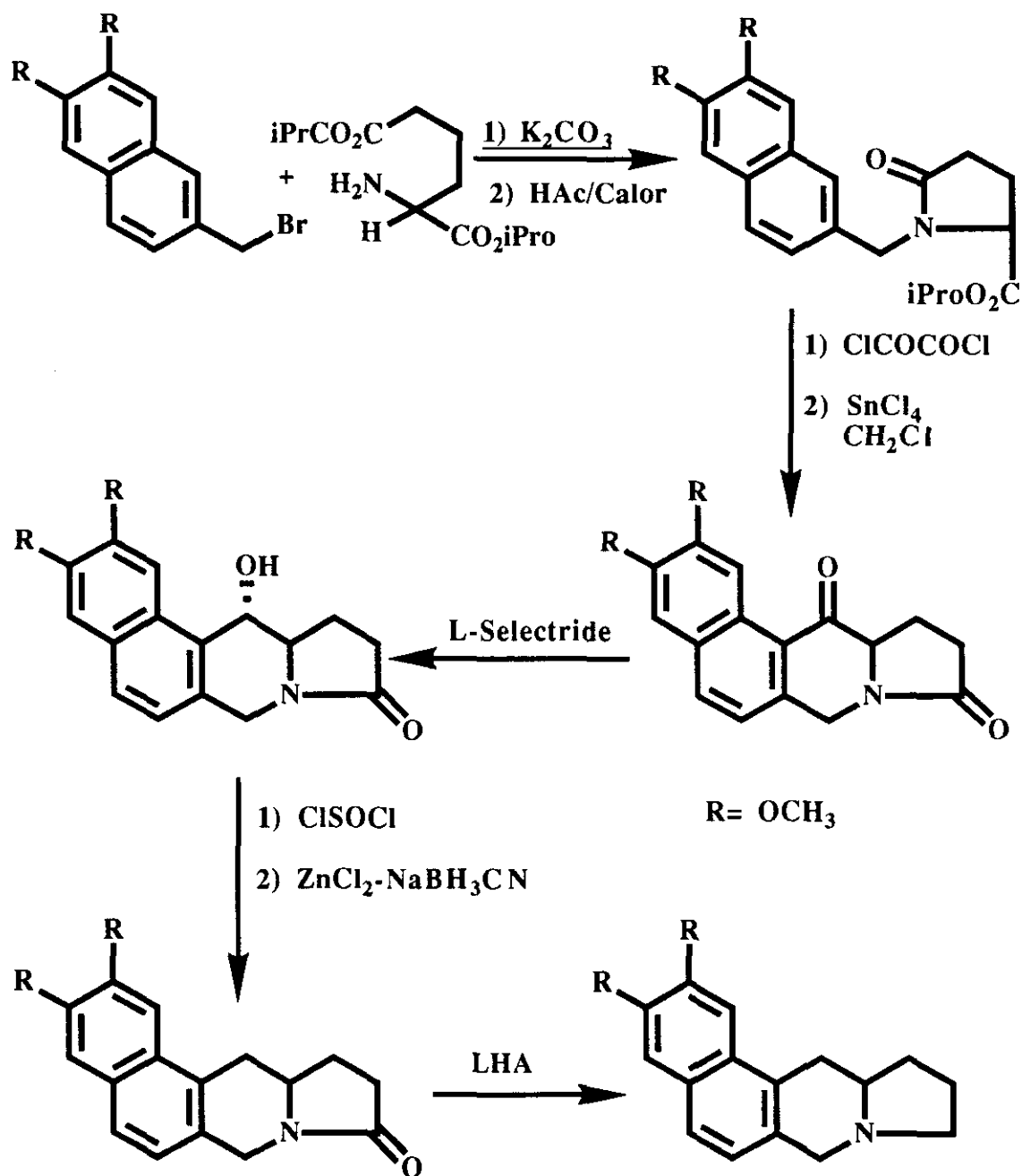
La obtención de fenantroquinolizidinas surge inicialmente apoyándose en la síntesis de Sugimoto mencionada anteriormente. Marchini y Belleau (24) proceden a la obtención de fenantroquinolizidina, alquilando el pipercolinato de metilo con 9-clorometilfenantreno. La ciclación de Friedel-Crafts del aminoácido liberado en presencia de ácido polifosfórico conduce a la aminocetona pentacíclica que, a su vez, convenientemente reducida, origina la fenantroquinolizidina.

Posteriormente se basa Földeack (25) en este esquema para la síntesis de análogos de la Criptopleurina, reduciendo la aminocetona al aminoalcohol correspondiente que, por deshidratación posterior con ácido perclórico seguido de reducción, conduce a fenantroquinolizidinas.



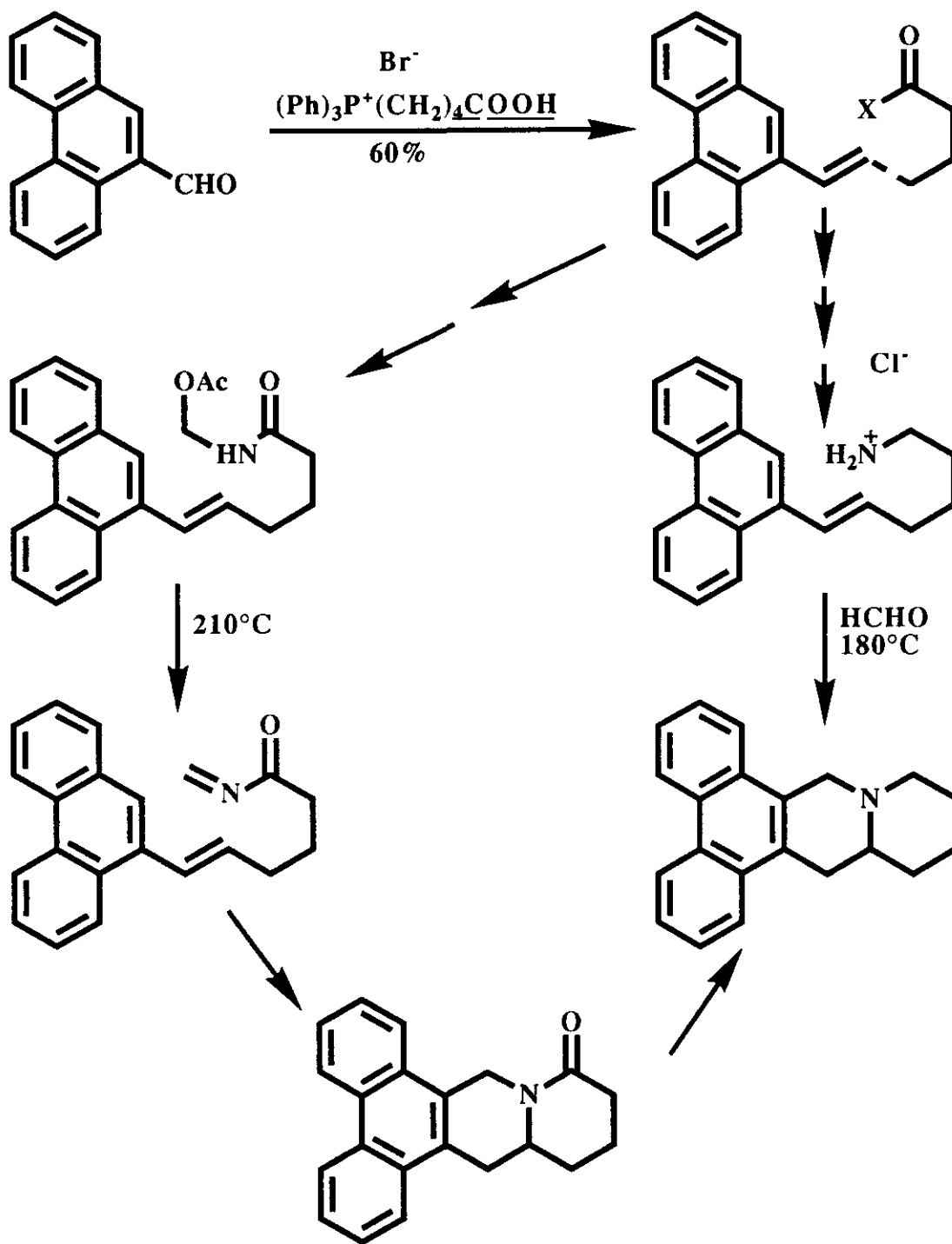


La utilización de aminoácidos enantioméricamente puros, como los ácidos D y L glutámico, permite también una síntesis de Criptopleurina y Tiloforina (29), totalmente estereoselectiva, donde son de destacar la reducción de la aminocetona con L-selectride para dar la  $\alpha$ -hidroxiamina, más fácil de reducir por acción de cloruro de tionilo y reducción del derivado halogenado con cloruro de zinc y cianoborohidruro sódico. Una síntesis análoga fue realizada por Wiegrebe y cols. (30) para la 2,3-dimetoxinafto[1,2-b]indolizidina, según se refleja en el siguiente esquema.

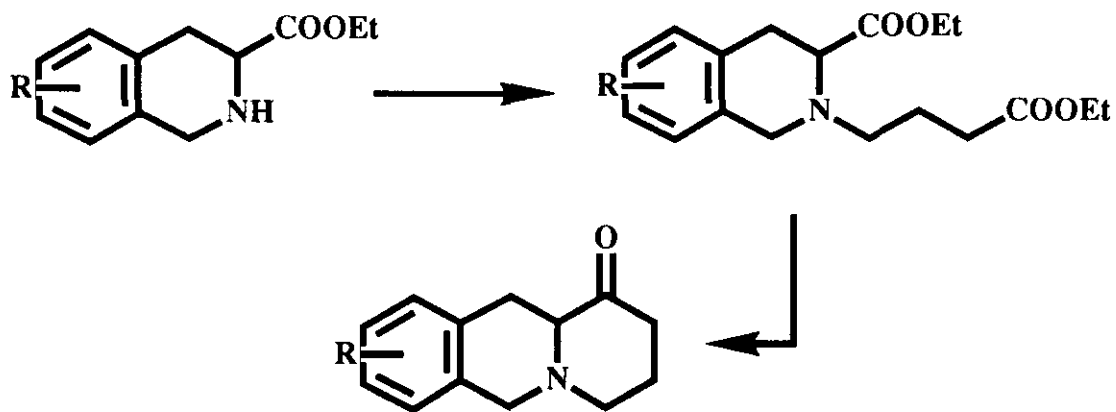


B<sub>3</sub>) La reacción de Diels-Alder intramolecular de iones imonio se realiza a partir de una reacción de Wittig de arenocarbaldehído empleando la N-acilimina A. Esta puede generarse "in situ" a 210°C a partir del acetiloximetil derivado B (20) u obtenerse por reacción de la amina con formaldehído a 180°C en tubo cerrado (31).

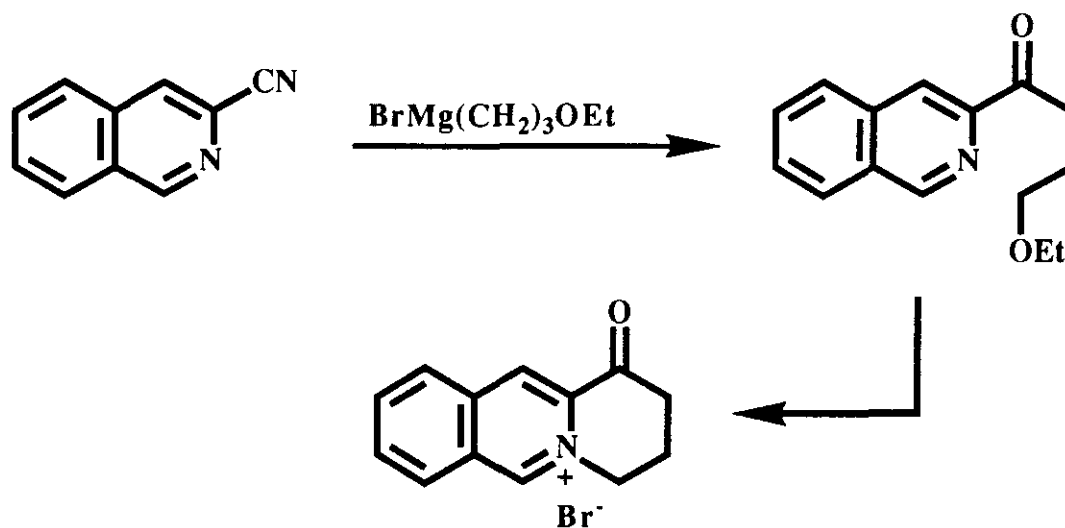




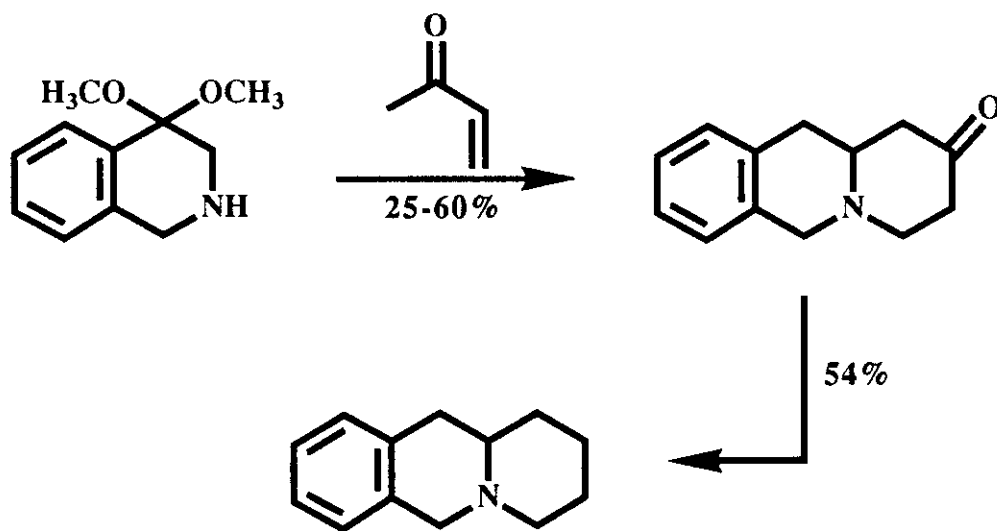
B<sub>4</sub>) La utilización del sintón isoquinolina o tetrahydroisoquinolina ha dado lugar de un modo general a varias rutas de síntesis diferentes. La alquilación de tetrahydroisoquinolina-3-carboxilato de etilo con 4-bromobutironitrilo (32) ó 4-bromobutenoato de etilo (33) y posterior condensación de Dieckmann del diéster obtenido conduce a benzo[b]quinolizidin-1-ona, según el siguiente esquema.



Glover (11) y Swan (34) proponen una ciclación del anillo C por reacción de un magnesiano con isoquinolina-3-carbonitrilo y posterior tratamiento con ácido bromhídrico, según se refleja en la siguiente figura.



Finalmente, Bobbitt y Moore (35) describieron inicialmente un método que fue revisado posteriormente por Dyke y col. (36), consistente en la condensación de N-bencilaminoacetaldehidodimetilacetal con metilvinilcetona, que conduce a benzo[b]quinoxalino-2-ona a través de una reacción de Pomeranz-Fritsch.



## 2.2.- SINTESIS DE 9,10,11,12,12a,13-HEXAHIDRO-7H-NAFTO[1,2-b]QUINOLIZIDINA

Entre los esquemas mencionados para la obtención de areno[b]quinolizinas hexahidrogenadas, hemos elegido para la realización de este trabajo la ruta de síntesis empleada anteriormente por nosotros (26) en la obtención de derivados fenantroquinolizidínicos representada en el esquema I, ya que es susceptible de ser transformada en una síntesis enantioselectiva según se ha citado en la revisión bibliográfica.

Adicionalmente, los productos de partida son fácilmente asequibles.

La síntesis es viable frente a un esqueleto de tipo naftalénico, y se pueden obtener derivados funcionalizados en posición 13 de posible interés farmacológico.

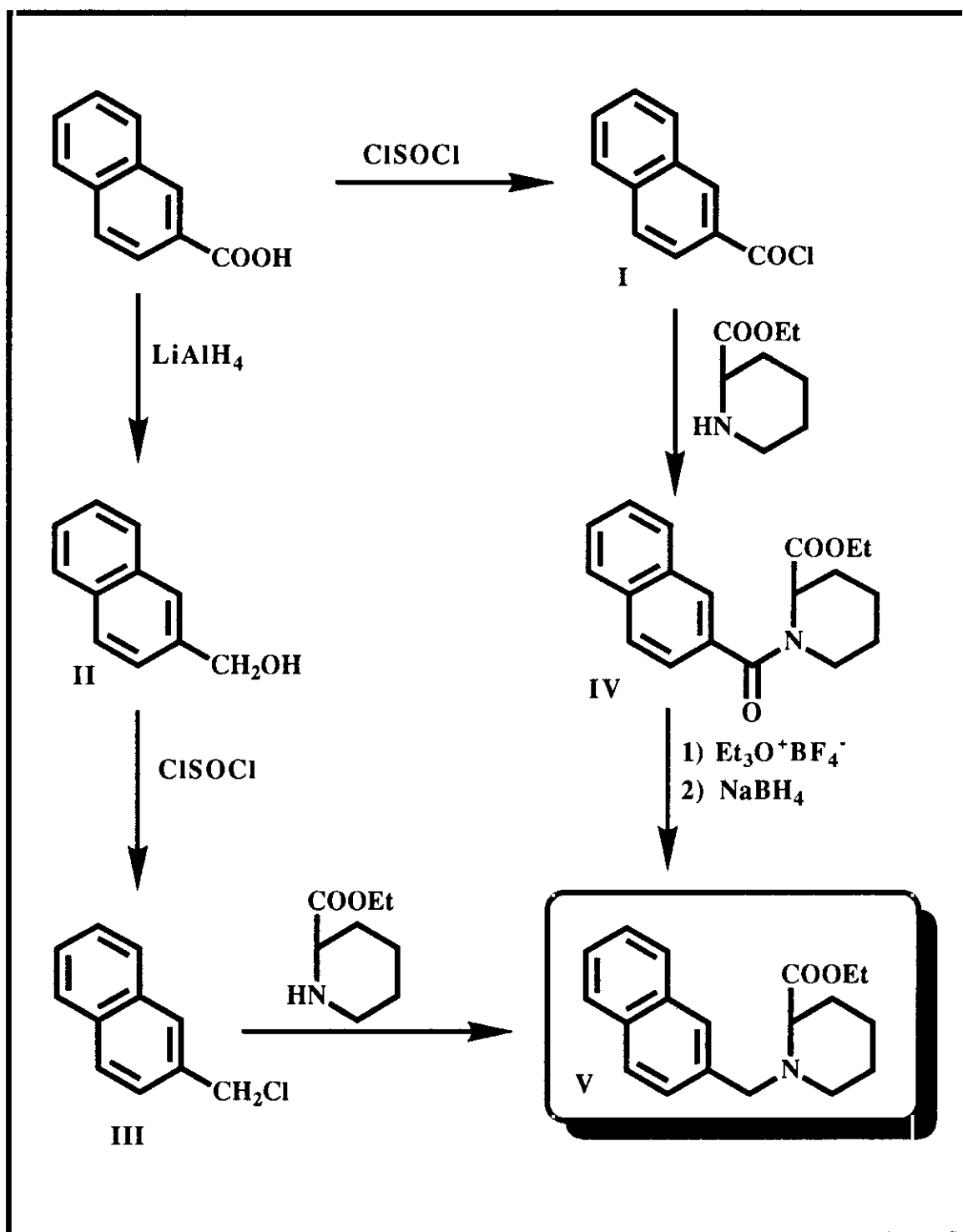
La secuencia de síntesis seguida inicialmente para la obtención de 9,10,11,12,12a,13-hexahidro-7H-nafto[1,2-b]quinolizina se representa en el esquema.

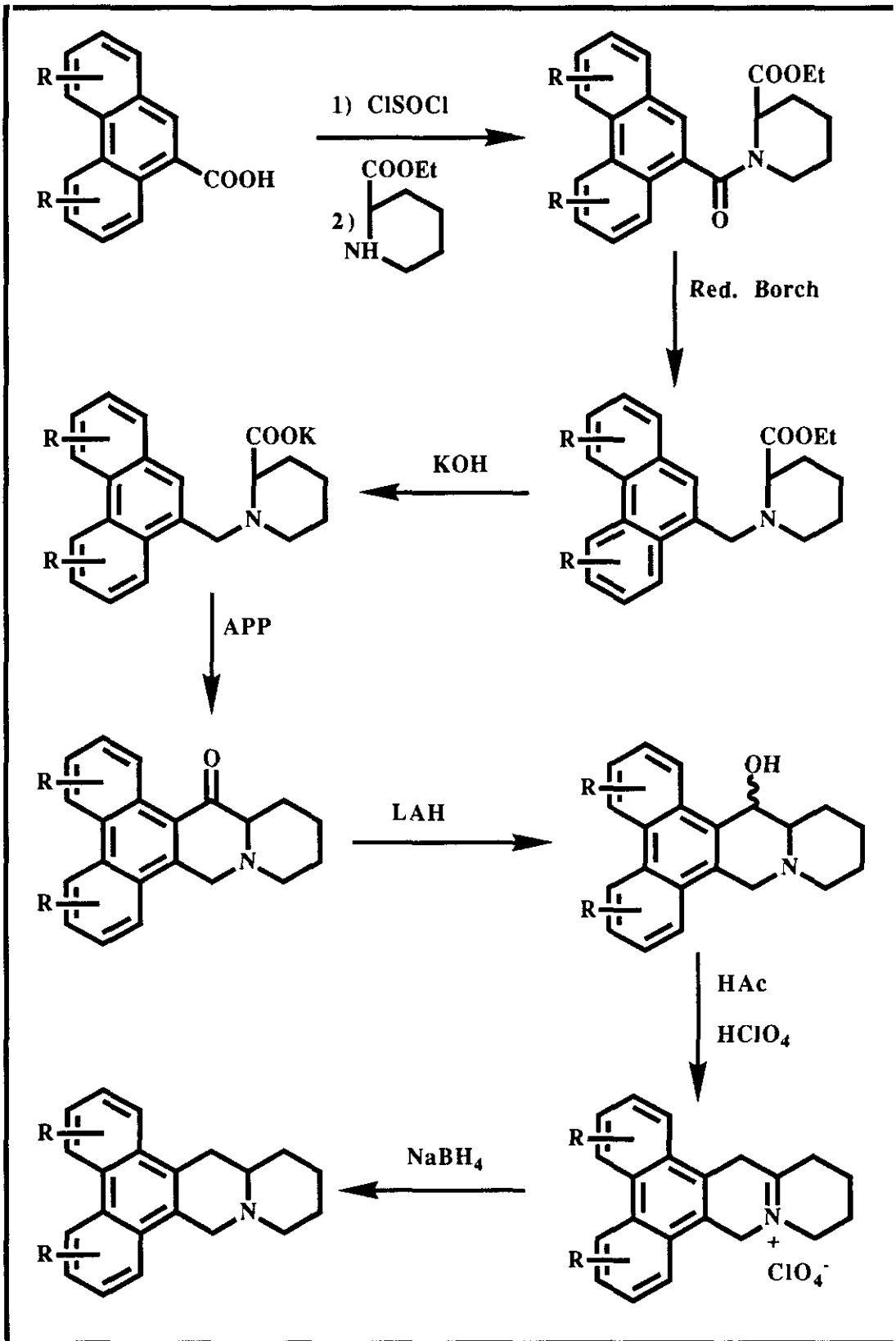
El tratamiento de ácido naftoico con cloruro de tionilo en cloroformo a reflujo conduce al cloruro de ácido I con rendimiento del 90%.

El pipercolinato de etilo se obtuvo por adaptación del método de Harries y Weiss (37) para aminoácidos, tratando el ácido pipercolínico con exceso de etanol absoluto a reflujo pasando una corriente de clorhídrico seco.

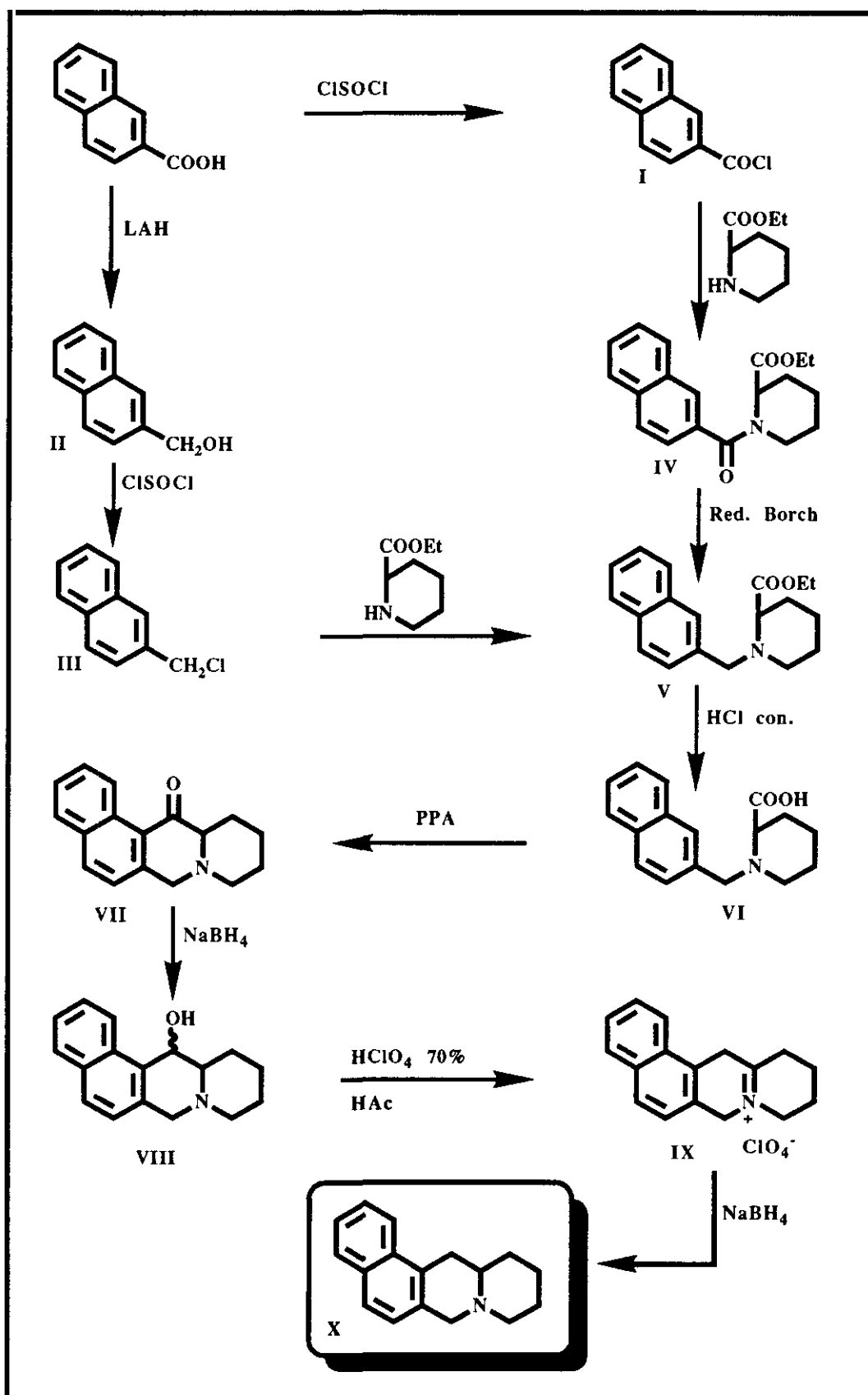
El clorhidrato, obtenido con un rendimiento del 83%, se neutraliza con solución de carbonato sódico y se extrae con mezcla benceno/éter en frío; la base obtenida se purifica por destilación.

La condensación de un equivalente de cloruro de ácido I con un equivalente de pipercolinato de etilo, en el seno de tolueno seco, da lugar al amidoéster IV con un rendimiento del 96,5% de producto bruto y 73,5% de producto recristalizado. La reducción selectiva de Borch (26) conduce al aminoéster V. Se procede inicialmente a una O-alkilación del grupo amido con tetrafluoroborato de trietiloxonio (38) en cloruro de metileno seco, obteniéndose un tetrafluoroborato de etoxiiminio no aislable, ya que se hidroliza fácilmente. La sustitución del disolvente por etanol absoluto y reducción con borohidruro sódico a temperatura ambiente da lugar al aminoéster V, según se indica en el siguiente esquema, propuesto por Borch.

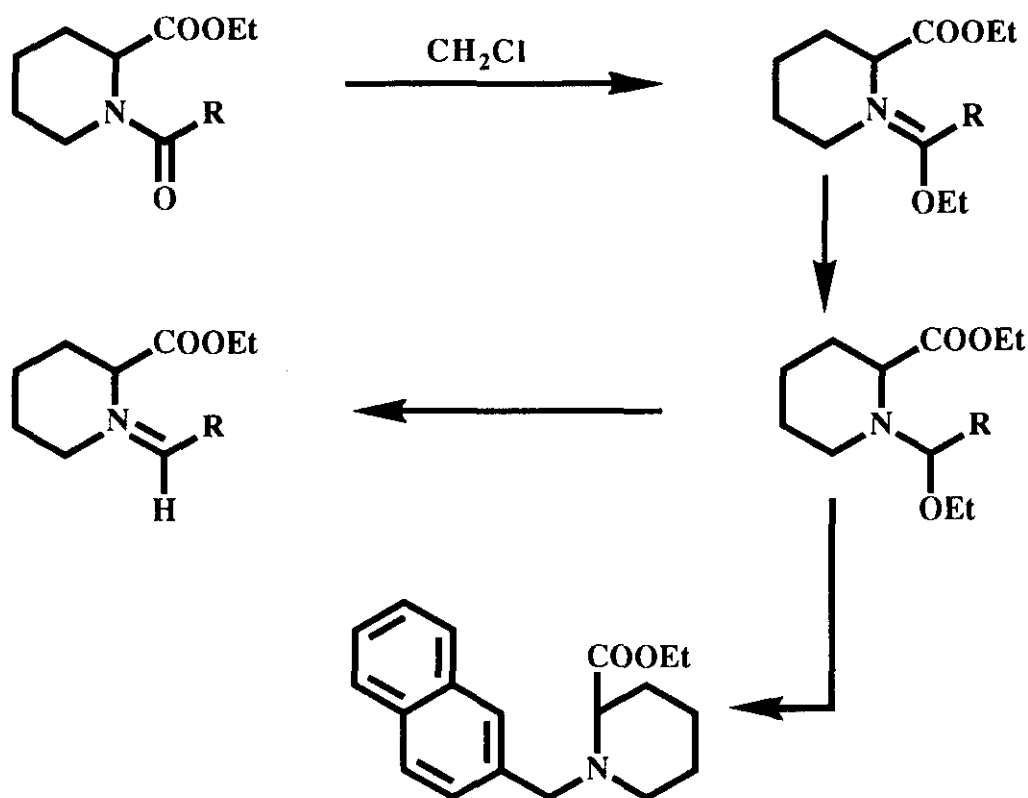




Esquema 1



Esquema 2



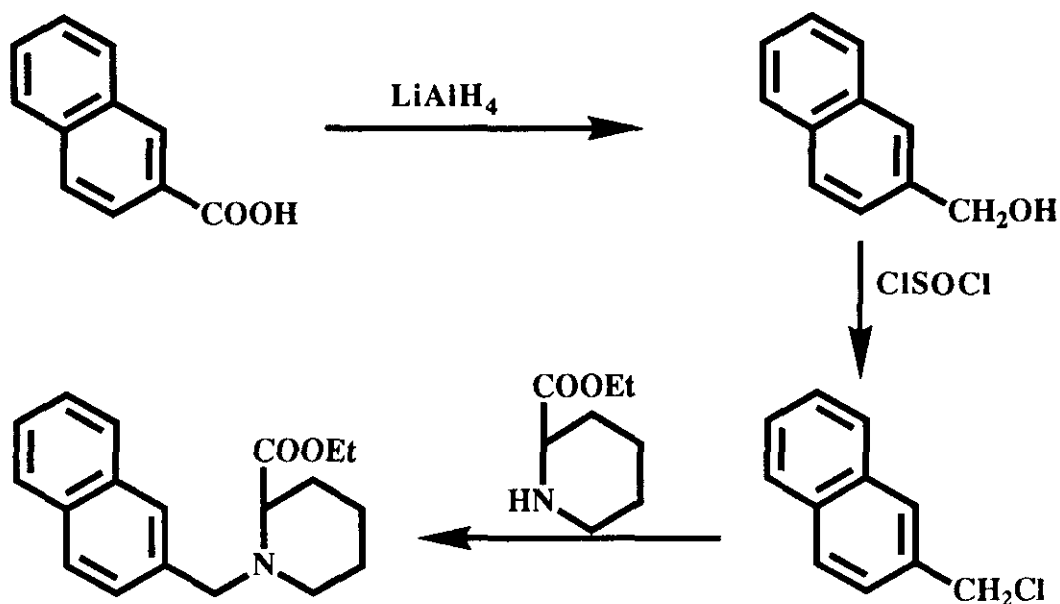
Los rendimientos de esta reacción, a pesar de tomar todas las precauciones pertinentes y excluir rigurosamente la humedad, no llegaron a superar el 53%.

En vista de los rendimientos poco satisfactorios de la reducción de Borch, (rendimiento total a partir del ácido  $\beta$ -naftoico 40%), hemos procedido a estudiar un camino alternativo para la obtención del aminoéster V que mejore el rendimiento global a partir de ácido naftoico.

Nystrom y Brown (39), describen una reducción directa y cuantitativa de ácido  $\beta$ -naftoico a 2-naftilmetanol II con hidruro de litio y aluminio. Por calentamiento con cloruro de tionilo en exceso, en tolueno seco, se obtiene el 2-clorometilnaftaleno III puro con un rendimiento del 72%. La condensación de este último con dos equivalentes de pipercolinato de etilo en benceno a reflujo y tratamiento posterior con ácido clorhídrico diluído al 10% da el clorhidrato del aminoéster V con un rendimiento del 84%. Resultados análogos se obtienen al hacer reaccionar el clorhidrato de pipercolinato de etilo con 2-clorometilnaftaleno (40) en presencia de carbonato sódico anhidro en el seno de etanol absoluto.

Esta ruta de síntesis alternativa conduce al aminoéster con mejores rendimientos globales, rendimiento del 57%, siendo la empleada para este trabajo.





La hidrólisis del aminoéster V obtenido se realiza fácilmente calentando a reflujo con clorhídrico concentrado durante 6 horas, separándose el producto al enfriarse la solución.

El aminoácido VI se somete a acilación de Friedel-Crafts en ácido fosfórico, con agitación, pasando corriente de nitrógeno en baño de aceite a  $105\text{ }^\circ\text{C}$  durante 6 horas. Una vez finalizada la reacción, se vierte sobre baño de hielo y se neutraliza con hidróxido potásico al 50% hasta pH 8,5, cuidando de que la temperatura no suba de  $20\text{ }^\circ\text{C}$  durante el proceso. La aminocetona VII, obtenida con un rendimiento del 89%, es fotosensible y se oxida fácilmente al aire, por lo que se procede a su inmediata reducción un vez recristalizada en alcohol isopropílico.

De las posibles transformaciones de arenoquinolizidinona a arenoquinolizidina descritos en la literatura, podemos mencionar los siguientes:

1) Reducción de Huang-Minlon (23), que da lugar al sistema de quinolizidina con bajos rendimientos.

2) Reducción de Clemmensen, que en el caso concreto de areno[b]quinolizidinas produce un reordenamiento del sistema quinolizidínico a 1-azabicyclo[5,3,0]deceno, según describen Leonard y Wildman (41).

3) Reducción a aminoalcohol, deshidratación con ácido perclórico y reducción de la sal de iminio formada.

4) Reducción a aminoalcohol, transformación a derivado halogenado y deshidrohalogenación.

5) Conversión de la aminocetona en tosilhidrazida y reducción posterior con

borohidruro sódico (42).

A la vista de los resultados de estas posibles vías de reducción, hemos elegido la tercera, que nos permite obtener derivados funcionalizados en posición 13 y llegar a la 9,10,11,12,12a,13-hexahidro-7*H*-nafto[1,2-*b*]quinolizina con buenos rendimientos. Además permite fácilmente el empleo de la cuarta ruta si se desea realizar una síntesis enantioselectiva.

La reducción de la aminocetona VII con borohidruro sódico da lugar a una mezcla de dos aminoalcoholes VIII isómeros en proporciones 7/3, según indican datos cromatográficos. La deshidratación de estos aminoalcoholes con ácido perclórico en acético glacial lleva al perclorato de imonio IX con rendimientos del 90%; una reducción posterior con borohidruro sódico en etanol da lugar a la nafto[1,2-*b*]quinolizidina X con un rendimiento del 85%.

### ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DE LOS COMPUESTOS

El análisis espectroscópico de estos compuestos presenta como datos más relevantes la no equivalencia de los protones metilénicos entre el núcleo naftalénico y el nitrógeno piperidínico, que se observa tanto en el aminoéster V como en los derivados tetracíclicos.

En el caso del aminoéster V, los protones metilénicos forman un sistema AB con un desplazamiento químico de 3,94 y 3,50 ppm y constante de acoplamiento geminal de 13 Hz. Este desplazamiento ya se ha descrito anteriormente para derivados N-(fenantrilmetil)piperidínicos  $\alpha$ -sustituídos (26), así como para derivados N(fenantrilmetil)-pirrolidínicos  $\alpha$ -sustituídos (43).

Hamlow y cols. (44) adscriben esta no equivalencia a la diferente localización de los protones metilénicos con respecto al par de electrones libre del nitrógeno, produciéndose una mayor densidad electrónica en aquel protón que se encuentra en disposición axial con respecto a este par de electrones libres. Esta no equivalencia de los protones metilénicos hace pensar en una orientación preferida para estos dos protones en relación al par de electrones libre del nitrógeno y al anillo naftalénico, estando causada probablemente por una rotación restringida alrededor del carbono metilénico que enlaza por un lado con el sistema aromático y por el otro con el anillo piperidínico; este argumento estaría confirmado por la equivalencia de los protones de la fenantrilmetilpiperidina.

Esta no equivalencia de los protones metilénicos también se observa en el clorhidrato del aminoéster, apareciendo el sistema AB a 4,77 y 4,47 ppm con constante de acoplamiento geminal de 13 Hz.

El triplete a 3,2 ppm de constante de acoplamiento  $J=6\text{Hz}$  corresponde a la señal del

protón metínico del sistema de la piperidina y habla en favor de ángulos diedros vecinales de constante de acoplamiento similar.

Hay asimismo una clara diferenciación entre los protones ecuatorial y axial del C-6 en la piperidina, apareciendo el primero desplazado a campo más bajo como multiplete a 2,9 ppm, probablemente por un efecto de anisotropía magnética, y el protón axial a 2,35 ppm como cuadruplete mal resuelto. Esta última señal se podría explicar por la existencia de tres acoplamientos parecidos de  $J=7$  Hz, correspondientes al protón geminal y los dos protones vecinales que forman ángulos diedros de cerca de 0 a  $180^\circ$ , respectivamente.

En el ácido 1-( $\beta$ -naftilmetil)pipecolínico VI, se observa un sistema AB a 4,75 y 4,45 ppm de constante de acoplamiento geminal  $J=13$  Hz, que habla en favor de una conformación preferida por esta molécula.

El multiplete a 4,1 ppm es asignable al protón metínico  $C_2$  del anillo piperidínico, correspondiendo el multiplete a 3,35 ppm al agrupamiento metilénico  $C_6$ . Los restantes protones metilénicos del anillo piperidínico forman un multiplete entre 2,5 y 1,5 ppm.

En el caso de la 9,10,11,12,12a,13-hexahidro-7*H*-nafto[1,2-*b*]quinolizina-13-ona VII, llama la atención el desplazamiento a campo más bajo 9,45 ppm ( $dd(J=8\text{Hz y } J=2\text{Hz})$ ) del protón C-1 del sistema naftalénico, debido a un efecto de anisotropía magnética por parte del grupo carbonílico. También se diferencian fácilmente las señales de los protones C-5 y C-6 del sistema, que aparecen como dos dobletes de constante de acoplamiento vecinal  $J=9\text{Hz}$  a 7,62 y 7,15 ppm, respectivamente.

La presencia de estos dos protones corrobora la ciclación por la posición 1 del naftaleno, descartándose de este modo definitivamente una ciclación hacia la posición 3. Entre 8,0 y 7,4 ppm forman un multiplete los restantes protones aromáticos.

Los protones metilénicos C-7 presentan una no equivalencia frente al par de electrones libre del nitrógeno, apareciendo como un sistema AB con dos dobletes a 3,98 y 3,47 ppm que corresponden a los protones C-7 ecuatorial y C-7 axial respectivamente. La constante de acoplamiento vecinal  $J=16\text{Hz}$  es característica de un sistema areno[*b*]quinolizidínico.

Así mismo, se observa una no equivalencia en los protones metilénicos C-9 que, a su vez, forman un segundo sistema AB. Al protón C-9 ecuatorial se le asigna el doblete ancho a 3,04 ppm, que tiene una constante de acoplamiento geminal grande de  $J_{9,9}=10,5$  Hz, correspondiendo probablemente al protón C-9 axial el multiplete a 2,25 ppm.

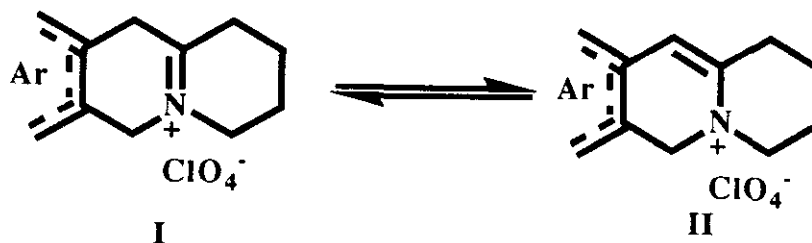
El protón 12a es de difícil asignación, estando solapado con el protón C-9 ecuatorial a 3,04 ppm.

Los restantes protones del sistema quinolizidínico forman parte del multiplete entre 2,8 y 1,4 ppm.

En el caso del aminoalcohol VIII, su poca solubilidad en los disolventes usuales no ha permitido realizar una asignación fiable de los dos posibles diastereoisómeros, hecho

que tampoco se ha logrado al intentar esterificar dicho compuesto.

Para el perclorato de 7,9,10,11,12,13-hexahidronafto[1,2-b]quinolizinio IX en el sistema aromático se distinguen claramente el doblete correspondiente al protón C-6 a 7,39 ppm de constante de acoplamiento vecinal  $J=8,5\text{Hz}$ . Los restantes protones naftalénicos forman un multiplete entre 8,1 y 7,3 ppm. El multiplete a 5,1 ppm es asignable a los protones metilénicos C-7, correspondiendo los protones C-13 al multiplete a 4,45 ppm. De los dos posibles isómeros de tipo iminio I y enamino II, se observa a raíz de la integración que estamos ante un equilibrio que se desplaza fuertemente, en un 90%, hacia el isómero I.



El multiplete a 3,9 ppm se asigna a los protones C-9, apareciendo los protones metilénicos C-12 como multiplete a 3,05 ppm. Los restantes protones del sistema quinolizidínico forman un multiplete a 1,92 ppm.

En la 9,10,11,12,12a,13-hexahidro-7*H*-nafto[1,2-b]quinolizina X, el doblete a 6,85 ppm de constante de acoplamiento  $J=8,5\text{Hz}$  corresponde al protón C-6 que confirma la condensación del sistema de nafto[1,2-b]quinolizina. Los restantes protones aromáticos forman un multiplete entre 6,95 y 7,7 ppm.

Para la asignación de los protones del sistema quinolizidínico nos hemos basado en la interpretación del sistema quinolizidínico de la Criptopleurina realizada por Johns y col. (45). Los protones metilénicos C-7 se asignan a un sistema AB de constante de acoplamiento  $J_{7,7}=15\text{ Hz}$  a 3,86 y 3,38 ppm, de los cuales la última señal sufre un ligero ensanchamiento; este pequeño ensanchamiento se debe a un acoplamiento homoalílico, que se presenta entre el protón C-7 axial y un protón C-13. La no equivalencia de los protones C-7 está de acuerdo con las observaciones a las que hemos hecho referencia anteriormente, en las que se indica la existencia de una diferencia en el desplazamiento químico entre el protón axial y el ecuatorial de agrupamientos metilénicos en  $\alpha$  con respecto al nitrógeno en sistemas quinolizidínicos, apareciendo el protón ecuatorial a campo más bajo. De acuerdo con los estudios realizados por Foldeack y cols. (46) en el

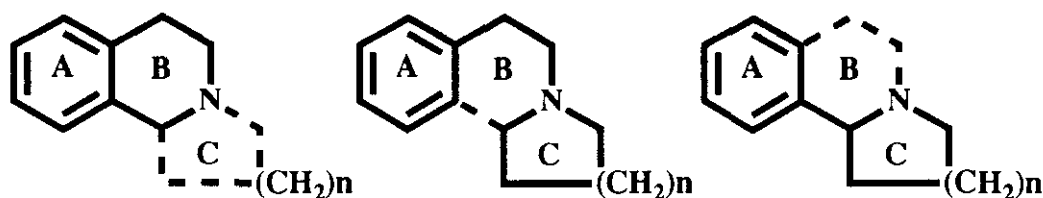
esqueleto de fenantro[9,10-b]quinolizidina, esta no equivalencia de los protones C-7 permite asignar a la estructura una conformación de *trans*-quinolizidina. Este hecho se confirma por la presencia de bandas de Bohlmann (47, 48), en el espectro IR hacia 2800, 2770 y 2740  $\text{cm}^{-1}$ , típicas de una ordenación de *trans*-quinolizidina deformada.

El protón C-9 ecuatorial es asignable al doblete ancho a 3,15 ppm, que presenta una constante de acoplamiento geminal  $J_{9,9} = 11$  Hz. Los protones C-13 ecuatorial y C-12 se asignan al multiplete solapado entre 3 y 2,75 ppm. Los protones C-9 axial y C-13 axial forman parte del multiplete solapado entre 2,37 y 2,05 ppm, correspondiendo los sobrantes protones metilénicos al multiplete entre 2 y 1,3 ppm.

### 2.3.- REVISION DE LA SINTESIS DE ARENO[a] QUINOLIZIDINAS Y DE ARENO[g]INDOLIZIDINAS

Los esquemas de síntesis de areno[a]quinolizinas y areno[g]indolizidinas descritos en la literatura científica tienen todos en común la constitución del sistema quinolizidínico a partir de un síntón que contiene el hidrocarburo aromático preformado.

Se pueden distinguir tres rutas de síntesis principales, que se señalan en la siguiente figura.



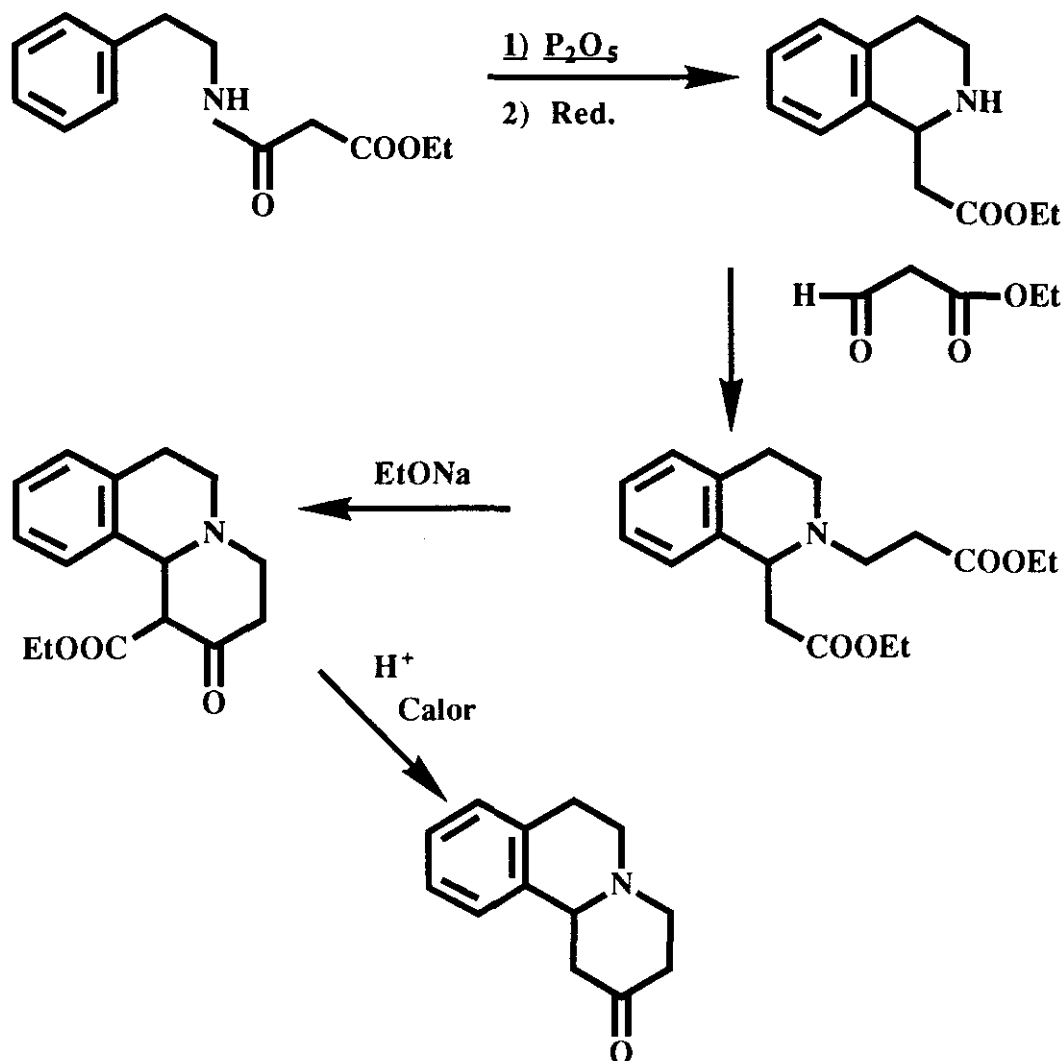
- A) Síntesis a partir de isoquinolinas o su benzoderivados.
- B) Síntesis a partir de N-ariletípiridinas o pirroles.
- C) Síntesis a partir de 2-arilpiridinas o 2-arilpirroles.

Si estudiamos las posibilidades de síntesis de ambas estructuras y prescindimos de las posibilidades de obtener derivados sustituidos en los anillos B y C, veremos que el síntón isoquinolina es más apropiado para la síntesis de areno[a]quinolizidinas, que se puede abordar por diferentes métodos.

- A<sub>1</sub>) Condensación de Dieckmann para formar el anillo C.
- A<sub>2</sub>) Reacciones de condensación de 3,4-dihidroisoquinolinas con cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.
- A<sub>3</sub>) Reacción de adición de Michael con posterior ciclación.
- A<sub>4</sub>) Síntesis consecutiva de los anillos B y C.

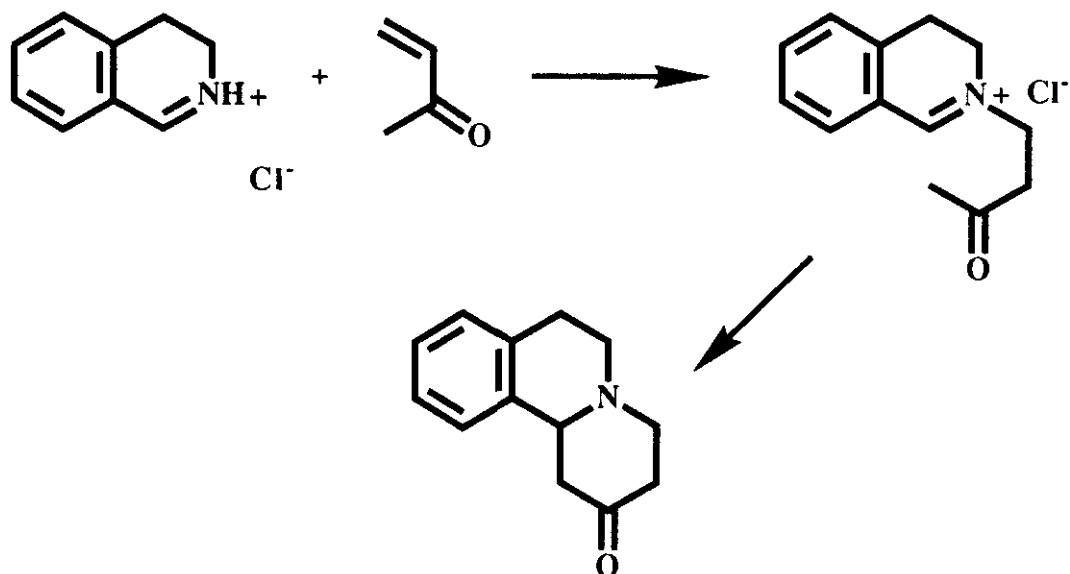
A<sub>1</sub>) Oppenshaw y Battersby (40) fueron los primeros en aplicar la condensación de Dieckmann con éxito. Brossi (49) y otros autores introducen algunas modificaciones.

El éster obtenido por reacción de Bieschler-Napieralski y reducción posterior se condensa con el  $\alpha$ -formil éster adecuado; la condensación de Dieckman y descarboxilación proporciona finalmente el sistema tricíclico según se indica en la figura.



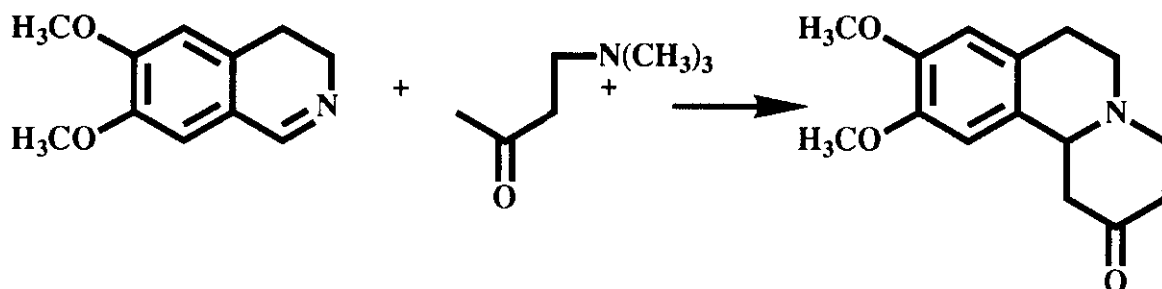
A<sub>2</sub>) El método empleado con mayor profusión para obtener benzo[a]quinolizidin-2-onas es sin duda la reacción de 3,4-dihidroisoquinolinas con derivados de metilvinilcetona. Esta reacción, surgida gracias a las observaciones realizadas por Brossi (50) en la reacción de degradación de Hoffmann de benzo[a]quinolizidin-2-onas, lleva a este autor a condensar en solución alcalina 3,4-dihidroisoquinolinas con cetonas  $\alpha,\beta$ -no saturadas.

Beke y Szantay (51) mejoran notablemente las condiciones de la reacción al realizarla en dos pasos; formación inicial de sal de iminio y posterior ciclación en presencia de amoniaco.



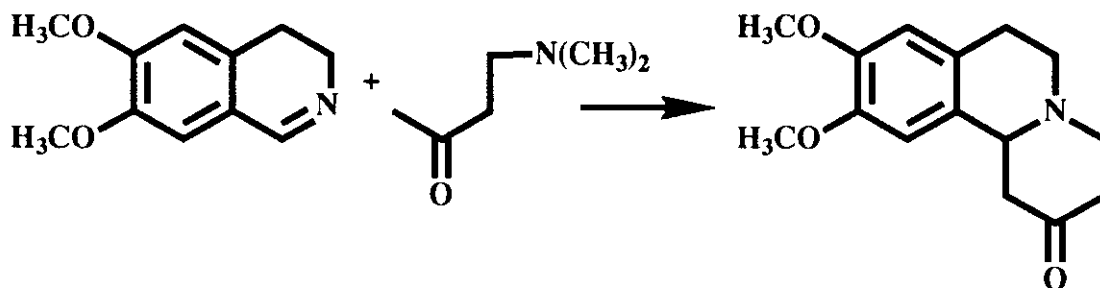
Estudios mecanísticos de esta reacción (52) revelan que se realiza con buen rendimiento en medio ácido, es lenta en medio neutro y en medio básico se producen reacciones secundarias.

Openshaw y Whittaker (53) emplean bases de Mannich N-alquiladas, realizándose la reacción por transaminación.



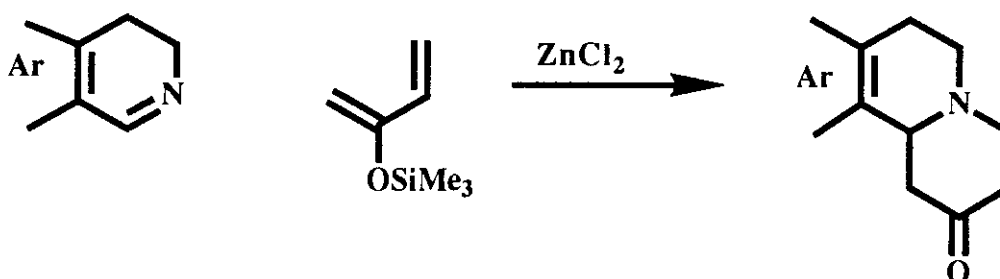
Whittaker (54) describe también esta reacción empleando bases de Mannich en medio acuoso. La insolubilidad de la cetona final favorece el desplazamiento del equilibrio hacia la benzo[a]quinolizidinona, obteniéndose ésta con buen rendimiento a temperatura ambiente y en un solo paso.



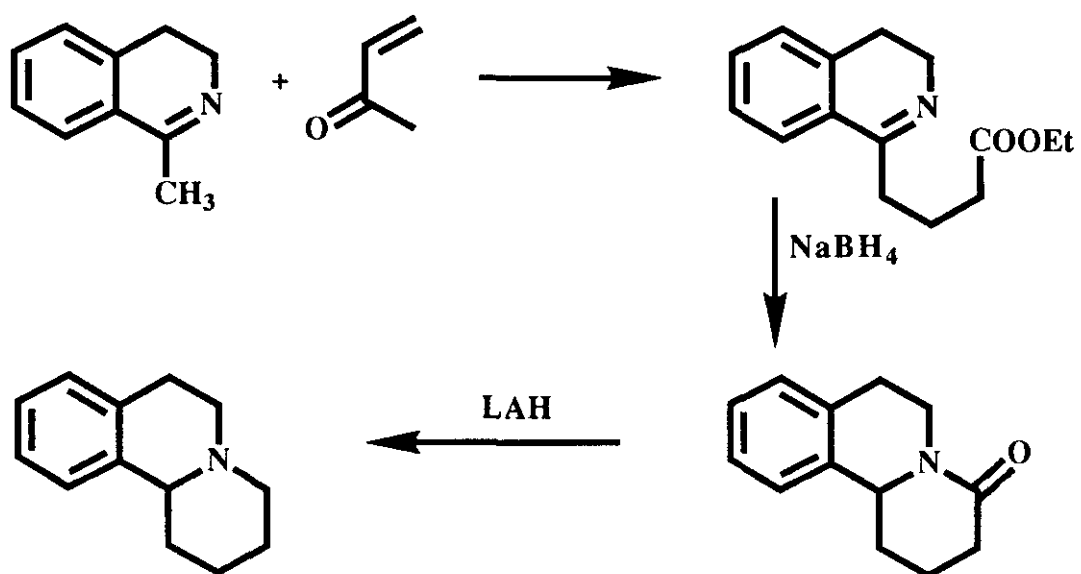


Estudios realizados en nuestro grupo de trabajo han permitido mejorar notablemente los rendimientos de la reacción y la pureza del compuesto final, empleando una temperatura de 80°C y un control minucioso del pH.

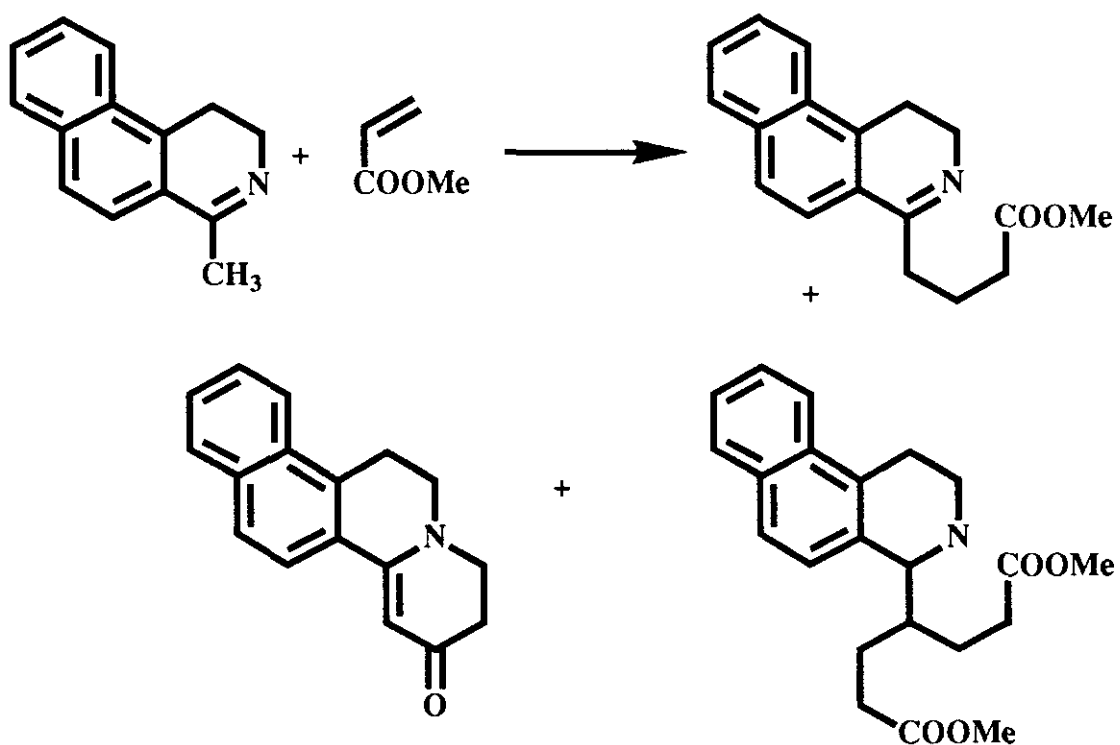
Una variante muy interesante, propuesta en 1985 por Vacca (55), consiste en un método general para la preparación de areno[a]quinolizidinas basado en una reacción hetero-Diels-Alder entre la correspondiente 3,4-dihidroareno[c]piridina y 2-trimetil-sililoxi-1,3-butadieno, según se indica en el siguiente esquema. Como catalizadores de la reacción se requieren ácidos de Lewis y como disolvente, acetonitrilo.



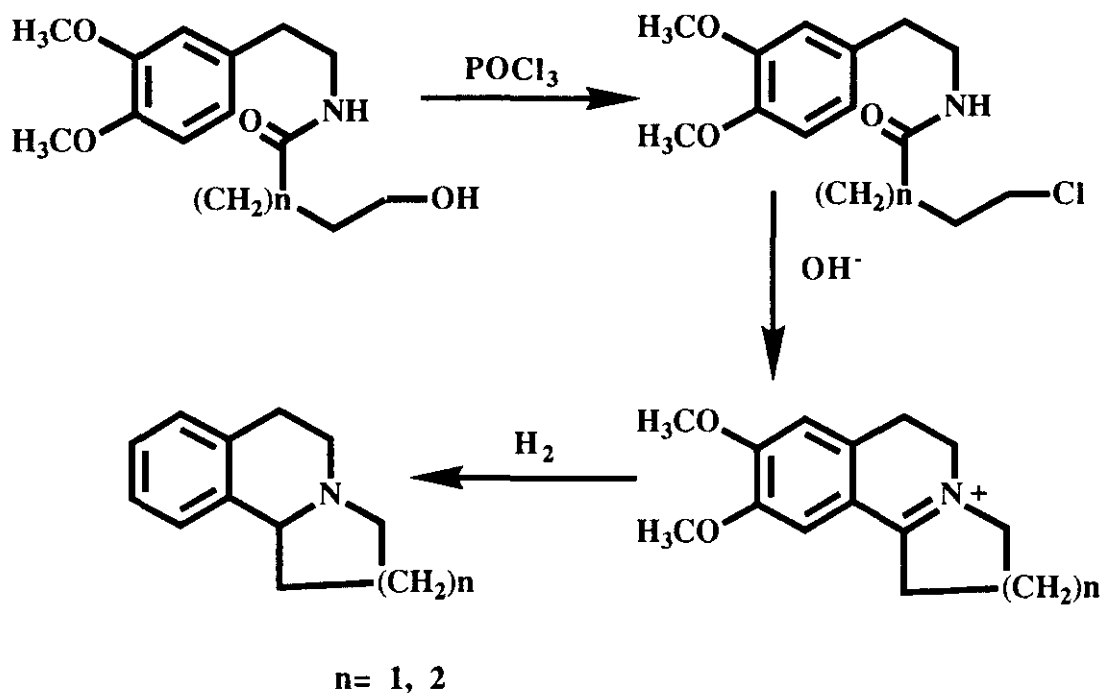
A<sub>3</sub>) Interesantes son las reacciones desarrolladas recientemente que implican una reacción de adición de Michael con posterior ciclación reductiva (56), que se puede realizar en un solo paso. Condensación de 1-metil-3,4-dihidroisoquinolina con acrilato de metilo y reducción posterior con borohidruro sódico conduce a benzo[a]quinolizidinona.



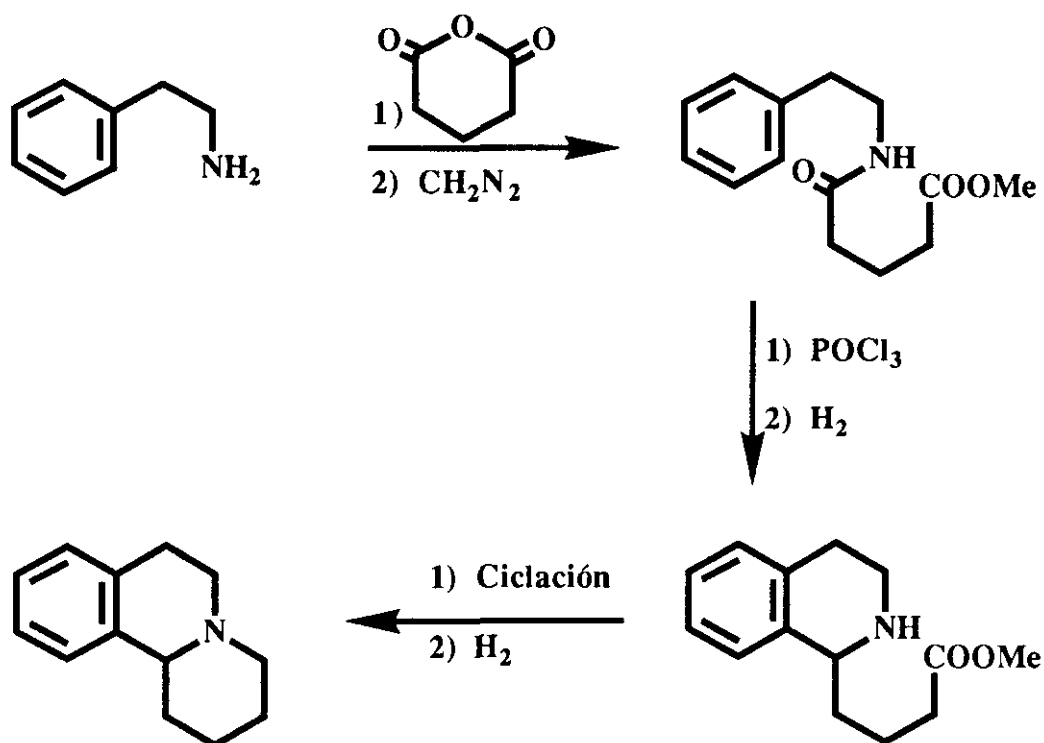
La aplicación de este método a la obtención de nafto[2,1-a] quinolizina conduce a una mezcla de tres compuestos en proporciones iguales (57).



A<sub>4</sub>) Zymalkowski y Schmidt (58) y Child y Pyman (59) describen la síntesis de benzo[a]quinolizidinas y benzo[g]indolizidinas a través de una reacción de ciclación de cloruro de 4-(1-isoquinolil)butilo o propilo, obtenido por reacción de Bischler-Napieralski según se observa a continuación.



Siguiendo un camino análogo, haciendo reaccionar fenetilamina con anhídrido glutárico seguido de esterificación, ciclación de Bischler-Napieralski y reducción, obtienen Gootjes y Nauta (60) 4-(tetrahydro-1-isoquinolin)butirato de etilo, que por aminolisis y posterior reducción conduce a benzo[a]quinolizidina.

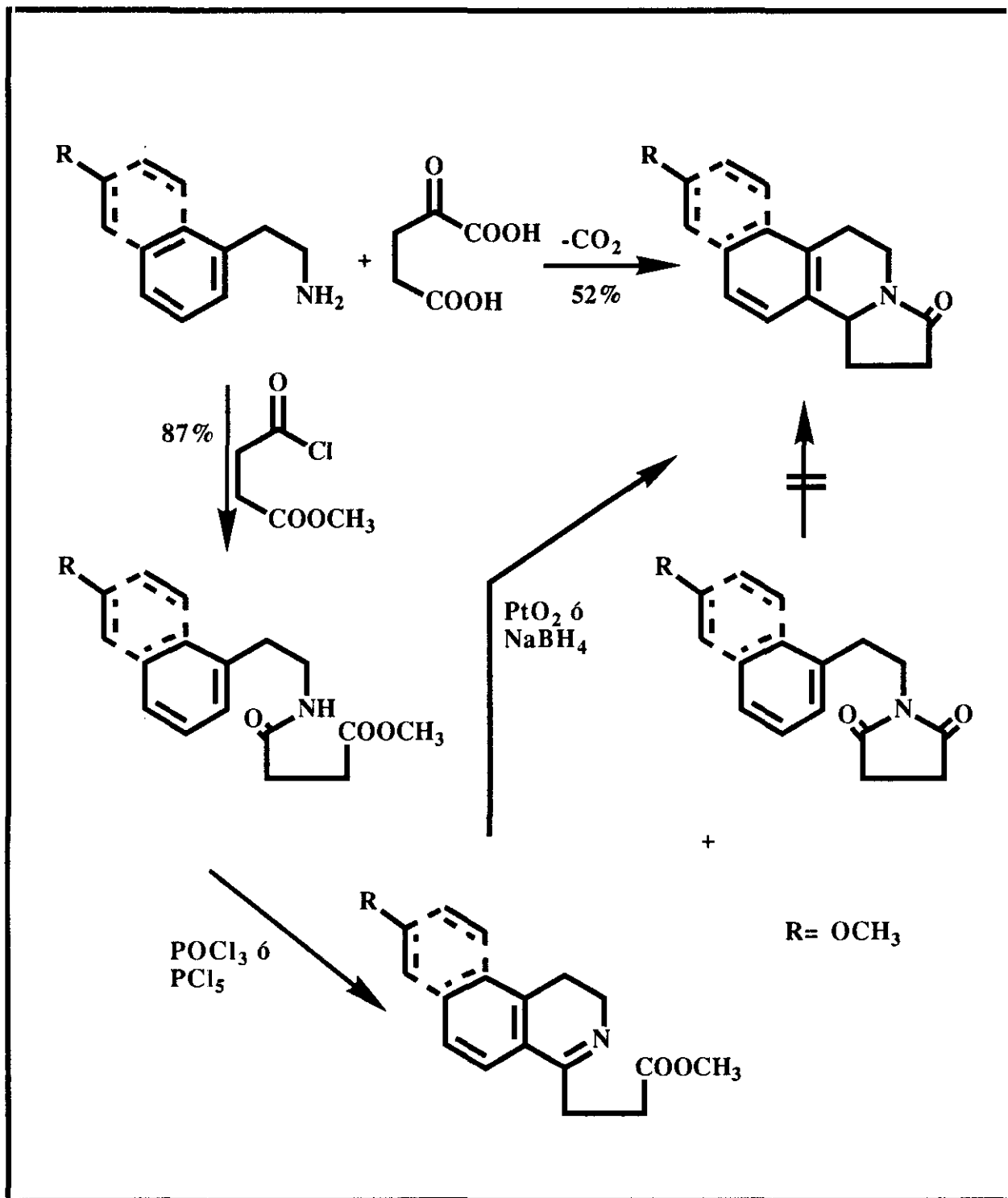


Aplicando estos métodos de condensación a naftiletilaminas, Kessar y cols. (61) obtienen derivados N-acilados, que posteriormente ciclan según se refleja en las reacciones del esquema 3

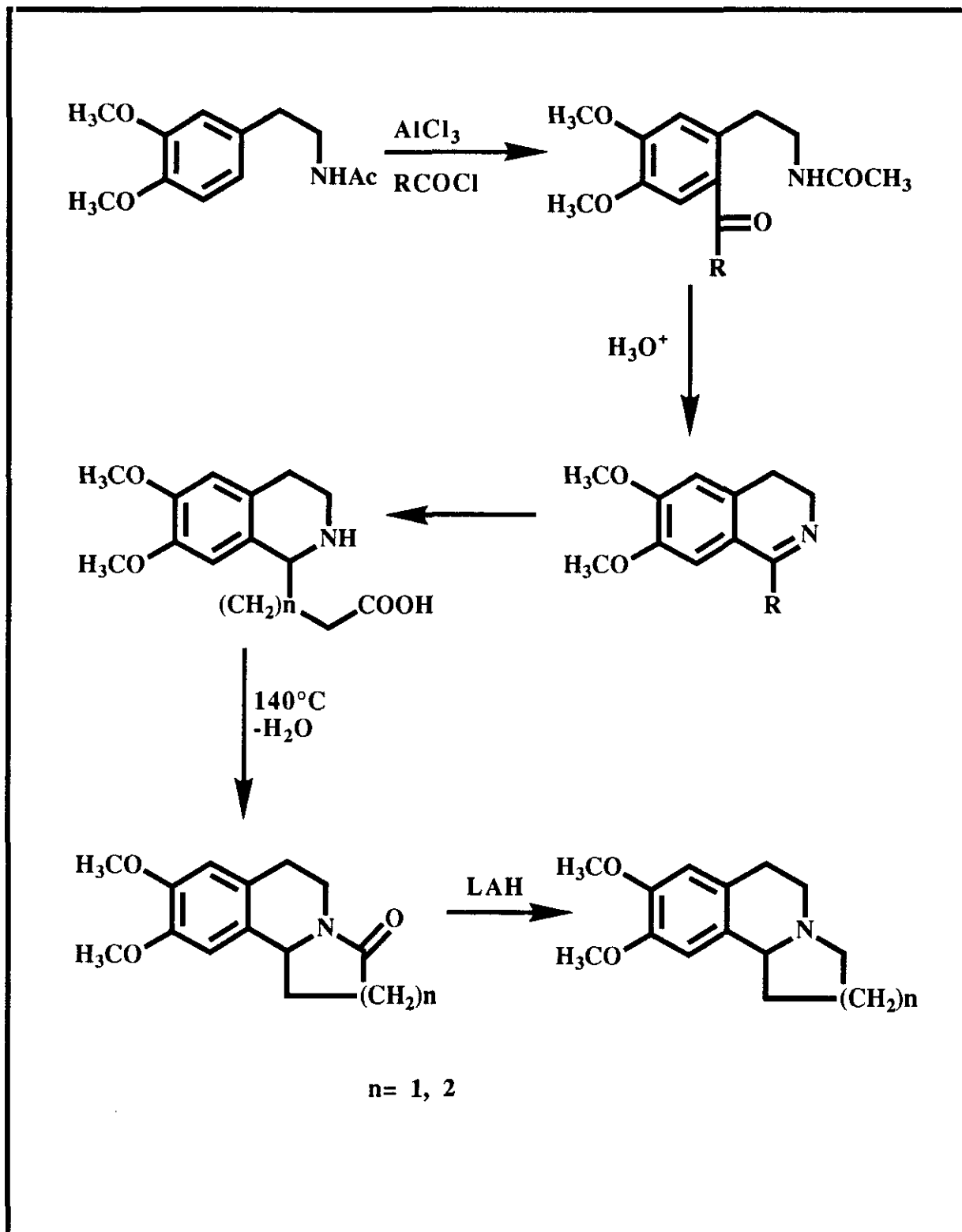
Esta ruta de síntesis ha sufrido modificaciones posteriores por diferentes autores. Así, Kazuhiko y cols. (62) obtienen la 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina mediante una acilación de Friedel-Crafts de una N-ariletilacetamida. La desprotección de la función amino, condensación a dihidroisoquinolina seguida de reducción y calentamiento posterior da lugar al sistema de areno[a]quinolizidina o areno[g]indolizidina (esquema 4).

Partiendo también de isoquinolina, describen Shono y col. (63) un nuevo tipo de ciclación electroreductiva en la que se obtiene en dos pasos - electroreducción y reducción química- la hexahidropirrol[2,1-a]isoquinolina, con un rendimiento total del 33%.

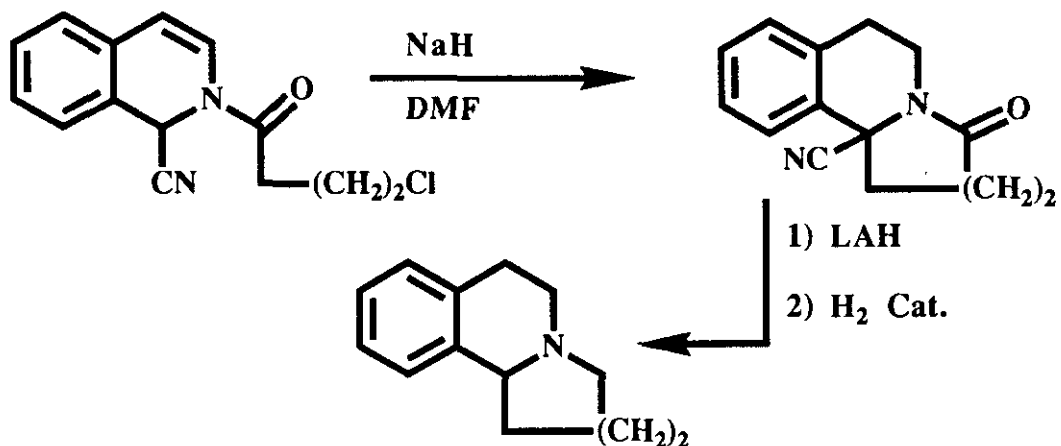
Otras reacciones de alquilación implican la utilización de compuestos de Reissert como productos de partida, según el esquema 5 (64).



Esquema 3



Esquema 4



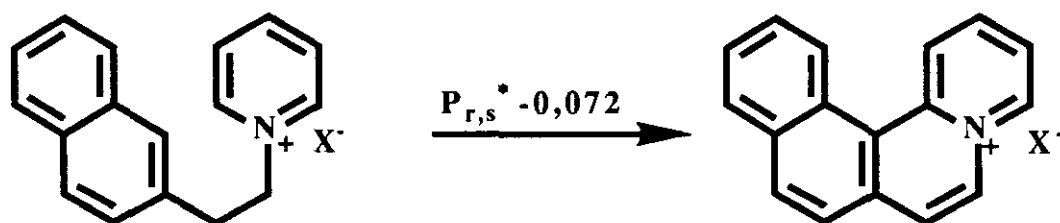
ESQUEMA 3

B) De mayor aplicación a la formación de nafto[2,1-a] quinolizidinas son las síntesis a partir de N-( $\beta$ -ariletil)piperidinas; aquí cabe distinguir asimismo dos rutas principales.

B<sub>1</sub>) Reacción de ciclación directa.

B<sub>2</sub>) Reacciones de ciclación de Bischler-Napieralski a partir de 2-piperidonas o derivados análogos.

B<sub>1</sub>) Las reacciones de ciclación directa a sales de benzo[a]quinolizinio se basan en las clásicas reacciones de formación del fenantreno, destacándose la reacción de Pschorr (65) y la irradiación por ultravioleta (66). Para sistemas naftalénicos, Sadao y cols. (67) describen una fotociclación conrotatoria, viable cuando el orden de enlace ( $P^*$ ) entre los dos átomos (r,s) que se unen tiene un valor negativo.

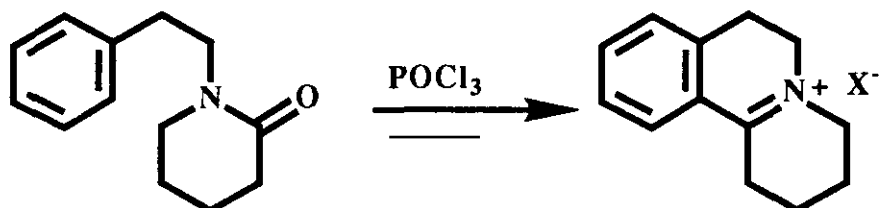


B<sub>2</sub>) La aplicación sintética más importante a partir del sintón N-ariletilpiperidina o N-ariletilpirrolidina la constituye la reacción de ciclación de Bischler-Napieralski de N-( $\beta$ -ariletil)-2-piperidonas o derivados de ella. Esta ruta de síntesis ha adquirido gran

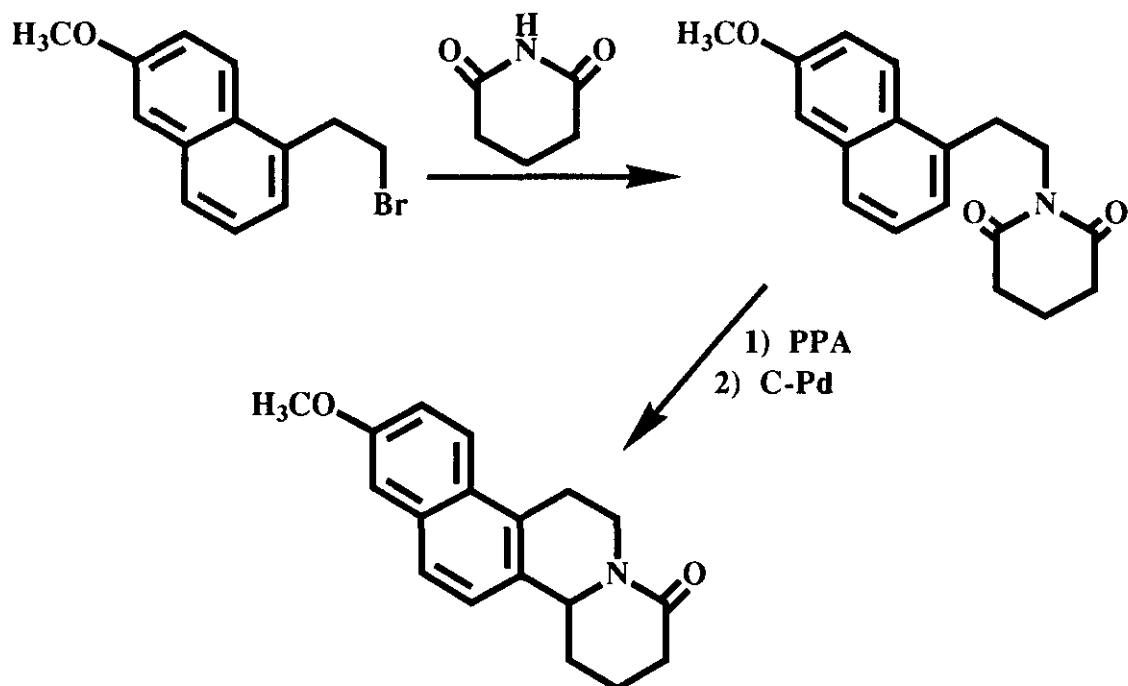
desarrollo en los últimos años debido en parte a las reducciones parciales de la función lactama, que favorece estas reacciones de ciclación.

Una de las primeras reacciones de ciclación de Bischler-Napieralski en presencia de oxiclورو de fósforo la debemos a Sugosawa (68) y a Zymalkowski (69).

Brown y cols. (70) indican un bajo rendimiento para la benzo[a]quinolizidina.

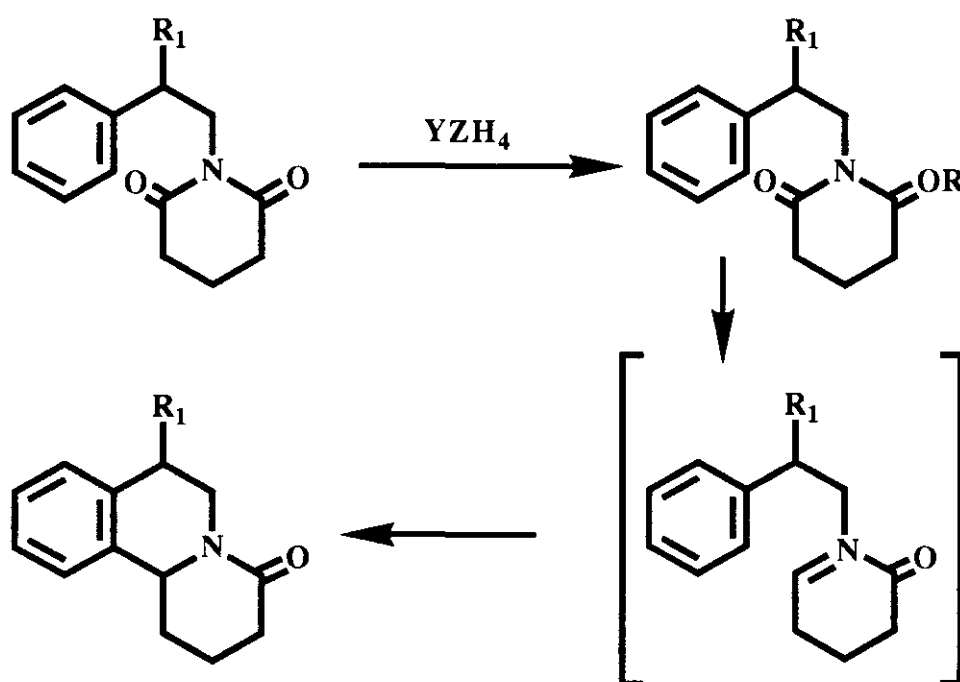


Las variaciones principales de esta ruta, de la cual sólo indicaremos algunos ejemplos representativos, lo constituyen la obtención de la piperidona de partida (71) y la reacción del bromuro de β(1-naftil)etilo con glutarimida potásica, que conduce a un derivado de condensación que, a su vez, por acción de ácido polifosfórico, se cicla para dar la primera nafto[2,1-a]quinolizidina parcialmente saturada (72).

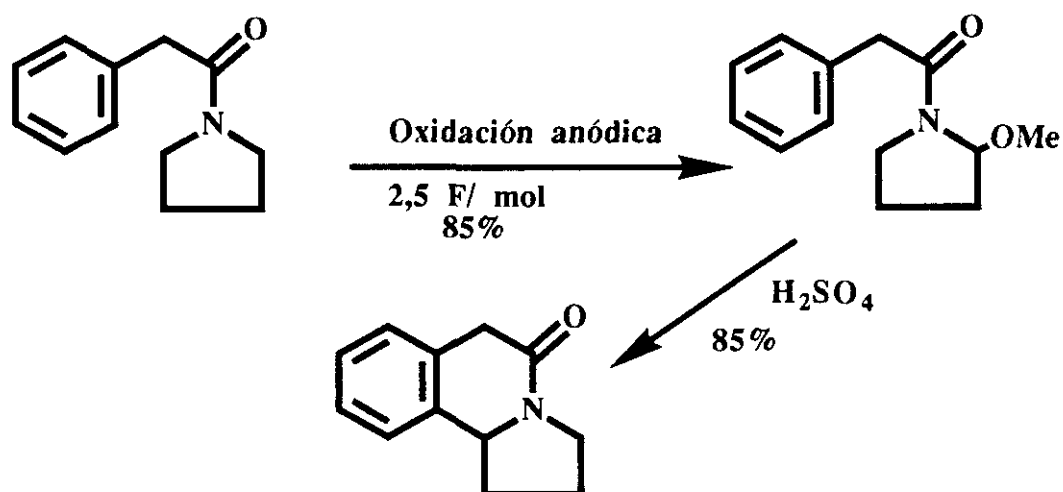




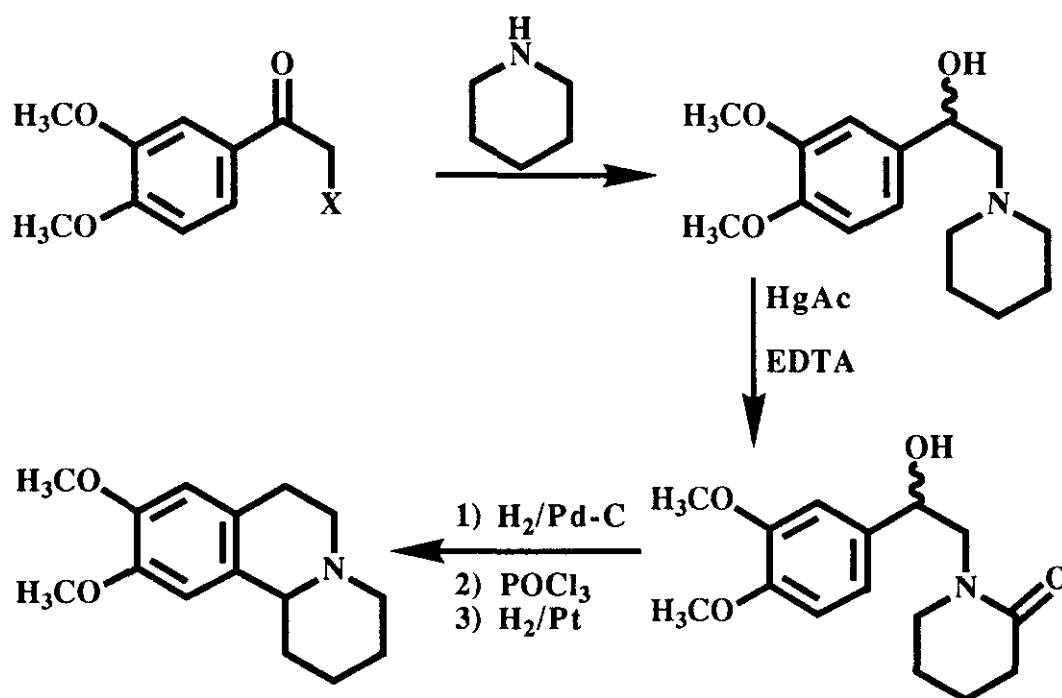
La ciclación vía reducción de imidas empleando 5(6)hidroxi ó 5(6)alcoxi-2-pirrolidonas (2-piperidonas) supone, según Hubert y cols. (73), una mejora de la ciclación de Bischler-Napieralski. Estas estructuras parcialmente reducidas permiten una ciclación catalizada por ácidos, que evita las condiciones drásticas de la clásica reacción de Bischler-Napieralski; sin embargo, cabe destacar que en esta reacción se forma considerable cantidad de productos secundarios, presumiblemente por la formación del intermedio de aciliminio, que en determinados casos llevan a ciclaciones estereoselectivas según describen Maryanoff y cols. (74).



El empleo de oxidación anódica por Shono y cols. (75) ha permitido la  $\alpha$ -alcoxilación de N-acilpirrolidinas y su ciclación vía aciliminio con altos rendimientos.



Mención aparte merece el método empleado por Tozo y cols. (76) para la síntesis de 9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidrobenzo[a]quinolizina, en el que el anillo de quinolizina se forma en un solo paso mediante una reacción de ciclación de Bischler-Napieralski a partir de una 2-piperidona. Esta síntesis implica reacciones muy sencillas a partir de arilacilderivados muy asequibles.

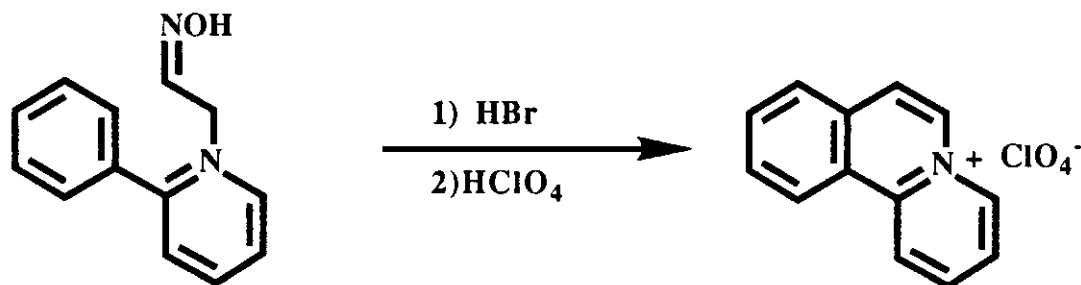


Uno de los pasos del proceso es una oxidación de Mohrle (77) seguida de una reducción catalítica del alcohol becílico. La ciclación de Bischler-Napieralski y reducción posterior conduce a la amina final con un rendimiento del 79%.

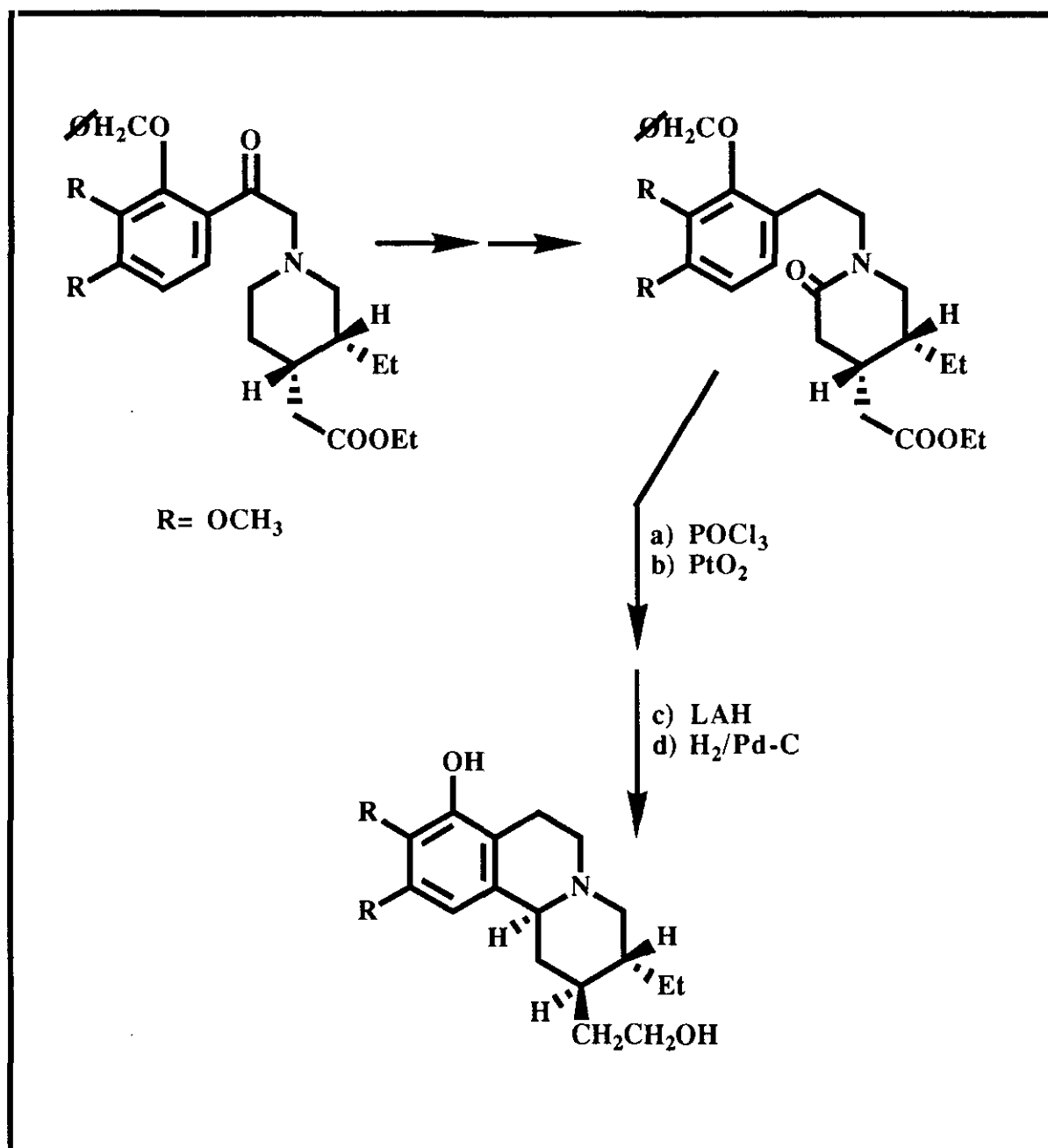
En 1975, Shigeyuki y Tozo establecen la configuración absoluta de la Ankorina mediante una síntesis análoga a la anterior, utilizando piperidinas sustituidas (esquema 6). Este método ha permitido a estos autores la síntesis de diversos derivados de Emetina, tanto enantio como regioselectivas (78,79).

Una variación importante (80) en este tipo de reacciones lo constituye la condensación de la piperidona en forma de imidato con la correspondiente 1-aril-2-bromoetanolona (esquema 7).

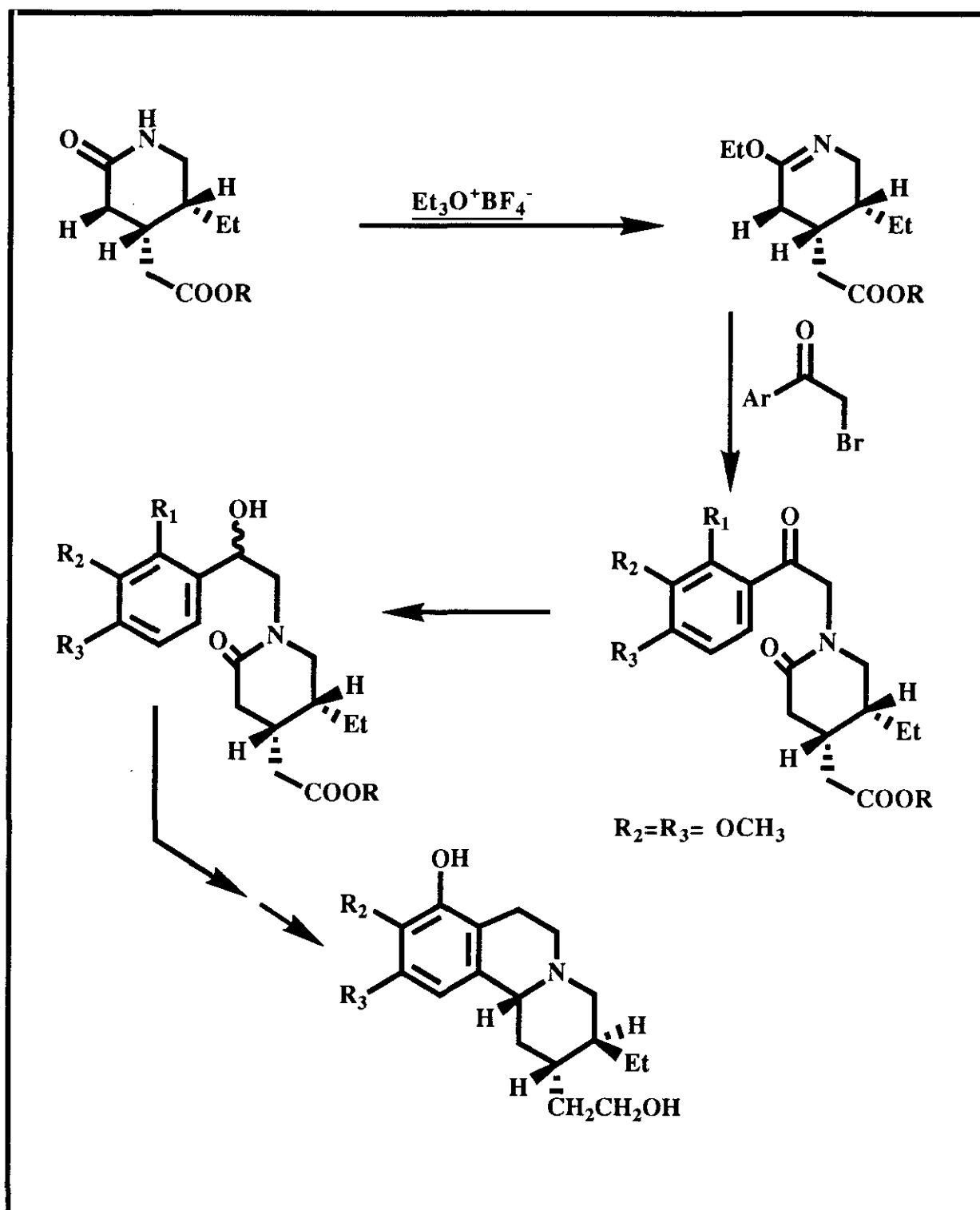
C) Las síntesis conocidas a partir del sintón 2-arilpiperidina dan lugar a sales de areno[a]quinolizino (81), y consisten en hacer reaccionar la sustancia de partida con cloroacetaldoxima, sometiendo el producto resultante a una ciclación en presencia de ácido bromhídrico, con rendimientos aceptables.



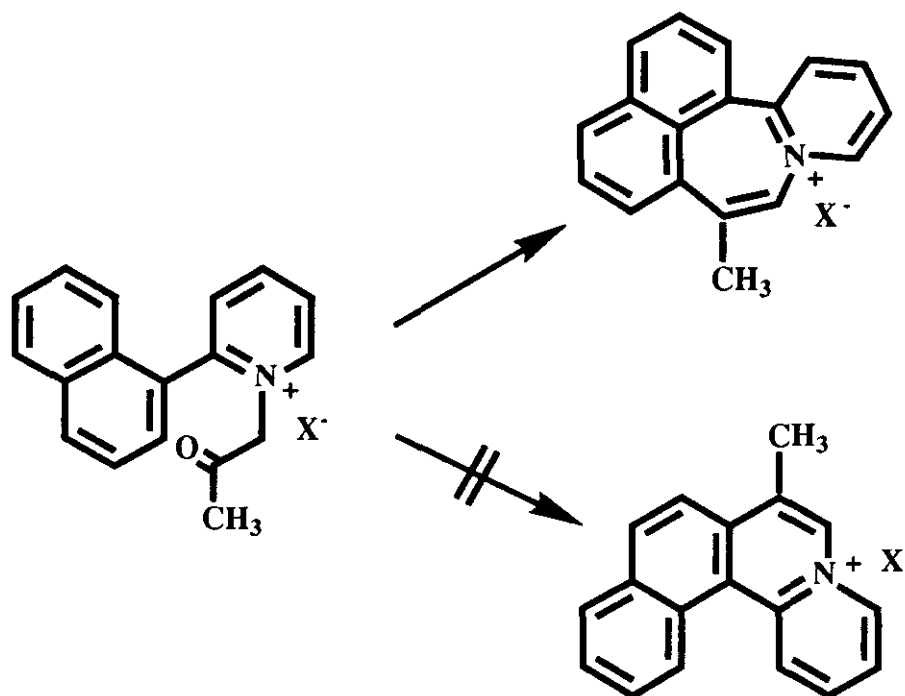
La aplicación de esta ruta a la 2-(1-naftil)piridina no conduce a una ciclación en la posición 2 del anillo naftalénico como cabría esperar y efectivamente se pensó en principio (82), sino que da lugar a una ciclación en la posición 8 más reactiva del naftaleno (83) (esquema 8).



Esquema 6

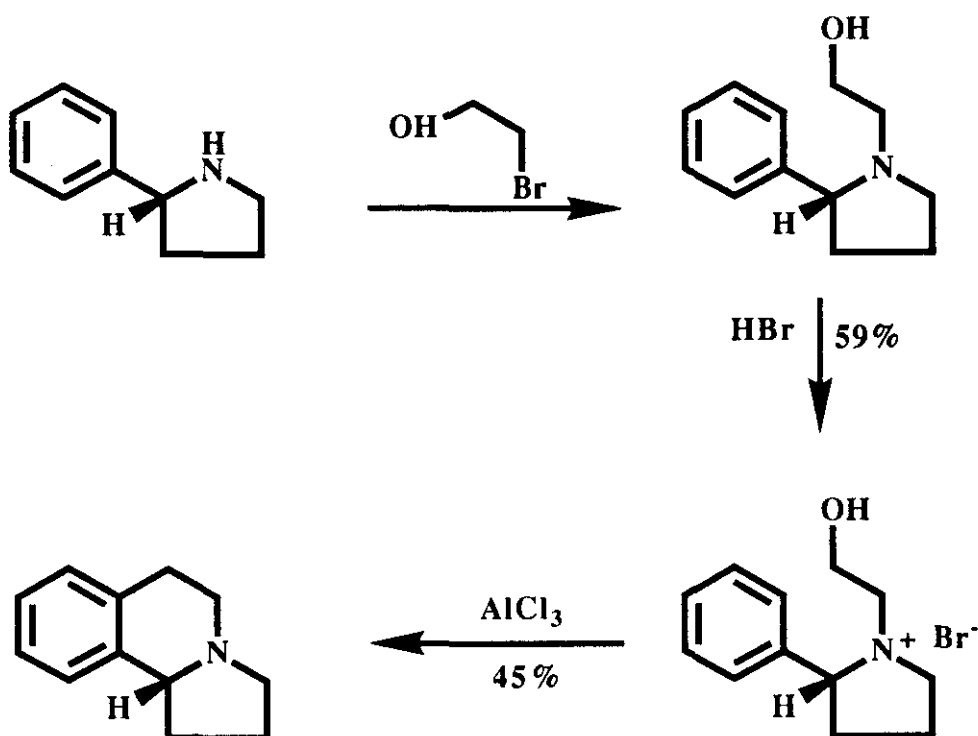


Esquema 7



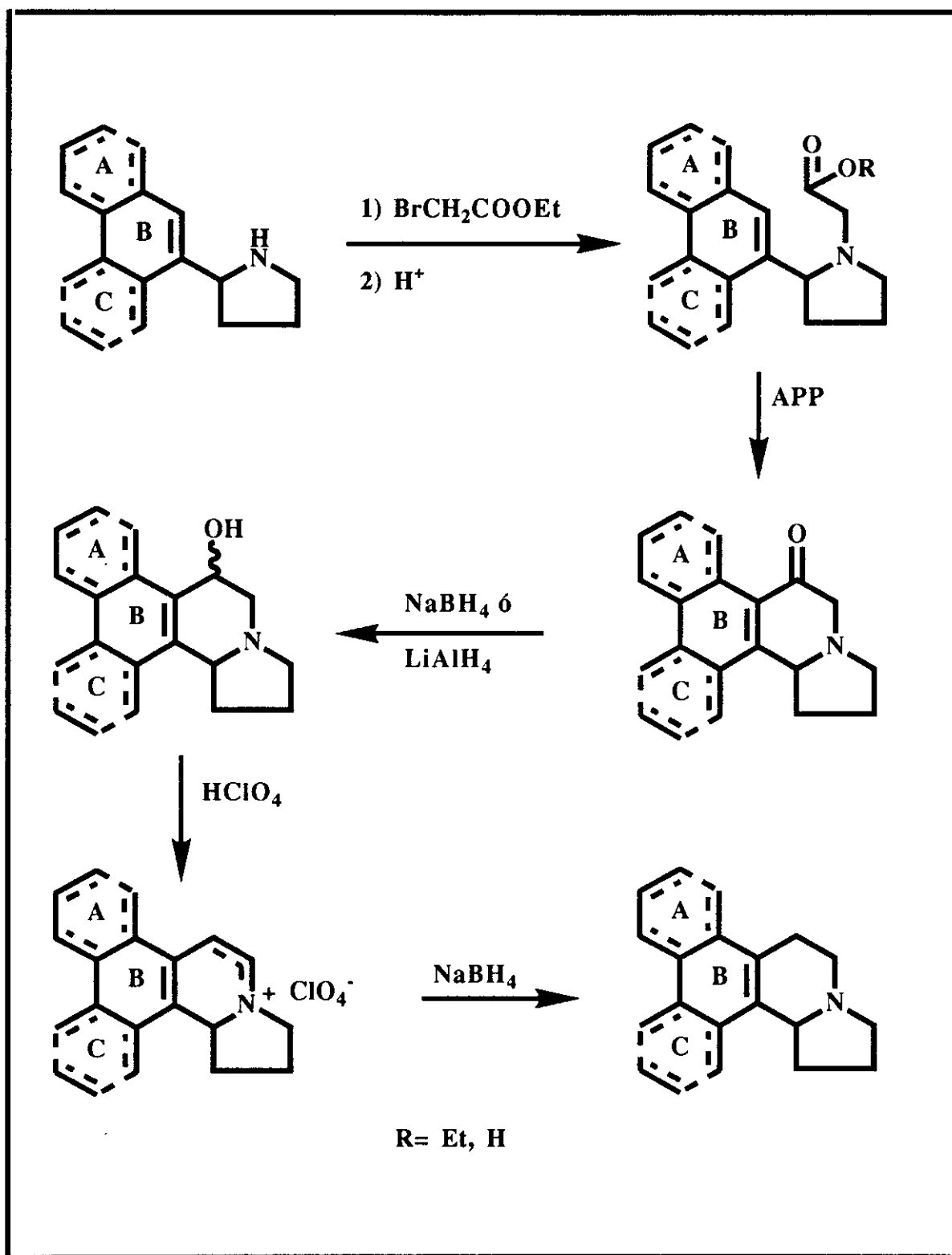
Esquema 8

La formación del anillo B a partir del sintón 2-arylpirrolidina se ha realizado por la alquilación de Friedel-Crafts en presencia de cloruro de aluminio. Esta síntesis presenta la ventaja de mantener intacta la ordenación espacial del C-2 en el sistema de pirrolidina, dando lugar al compuesto final con rendimientos aceptables (84).



En este mismo sentido, nuestro grupo de trabajo ha estudiado reacciones de acilación de Friedel-Crafts de fenantro y nafto derivados (85,86), según se refleja en el esquema 9.

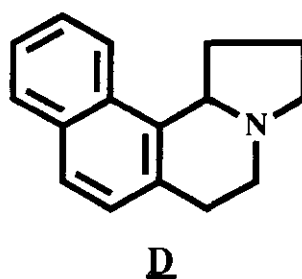
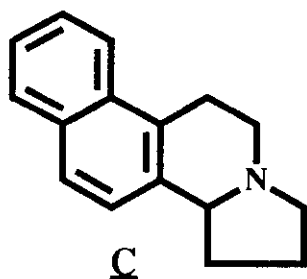
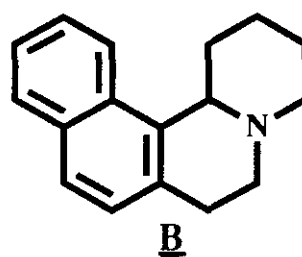
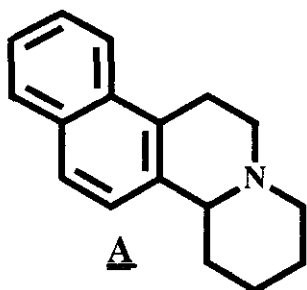
Es de destacar que, a pesar de que esta ruta ha dado buenos resultados en los fenantroderivados, los naftoderivados portadores del anillo C han presentado serias dificultades a la hora de la ciclación.



Esquema 9



**2.4.- ESTUDIOS SOBRE LA SINTESIS DE  
5,6,9,10,11,11a-HEXAHIDRO-8H-NAFTO[2,1-a]  
QUINOLIZINA (A)  
1,3,4,6,7,13c-HEXAHIDRO-2H-NAFTO[1,2-a]QUINOLIZINA  
(B)  
1,2,3,5,6,12c-HEXAHIDRO-BENZO[h]PIRROLO[2,1-a]  
ISOQUINOLINA (C) Y  
5,6,8,9,10,10a-HEXAHIDRO-BENZO[f]PIRROLO[2,1-a]  
ISOQUINOLINA (D).**

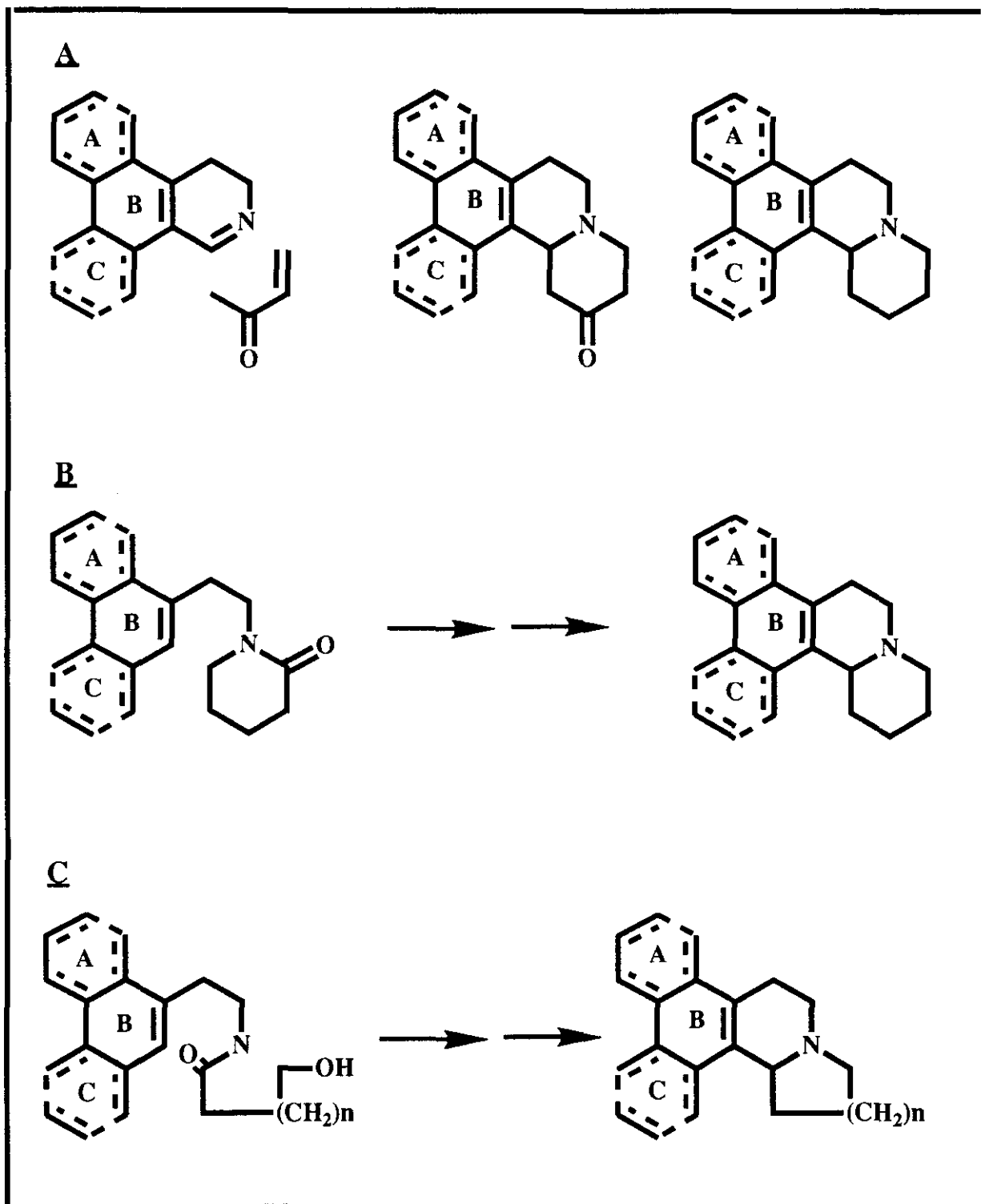


El estudio de las diferentes rutas de síntesis descritas en el apartado anterior nos ha llevado inicialmente a ensayar la síntesis de los esqueletos C y D a partir de 2( $\alpha$  o  $\beta$ ) naftilpirrolidinas vía acilación de Friedel-Crafts (87). Los rendimientos poco satisfactorios, especialmente para el sistema D, nos han inducido a realizar un estudio sobre diversas rutas alternativas. En este sentido, hemos elegido para la obtención de estos esqueletos básicos tres esquemas de síntesis diferentes para estudiar su viabilidad.

A) Síntesis de naftoquinolizidinas a partir de dihidroisoquinolinas y cetonas  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturadas.

B) Síntesis de naftoquinolizidinas a partir de N-naftiletil-2-piperidonas vía ciclación de Bischler-Napieralski.

C) Síntesis de naftoquinolizidinas y naftoindolizidinas a partir de hidroxiamidas vía ciclación de Bischler-Napieralski (esquema 8). 10



Esquema 10

#### 2.4.1.- SINTESIS DE NAFTOQUINOLIZIDINAS A PARTIR DE DIHIDROISOQUINOLINAS Y CETONAS $\alpha$ , $\beta$ INSATURADAS

El análisis de las diferentes rutas de síntesis descritas en la literatura científica nos indica varios esquemas de síntesis cortos, con buen rendimiento global, que derivan del síntón isoquinolina, destacándose las reacciones de Michael con posterior ciclación y las reacciones de condensación de 3,4-dihidroisoquinolinas con cetonas  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturadas o derivados de ella.

Los ensayos de la reacción de Michael en naftalenoderivados no han dado resultados aceptables, según se deduce de la bibliografía (59), dado que implica largas separaciones cromatográficas.

La condensación de 3,4-dihidroisoquinolina con cetonas  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturadas aún no se ha aplicado a derivados del naftaleno, por lo que hemos elegido estudiar este método de síntesis y, más concretamente, los métodos de Beke y Szantay (51) y de Whittaker (54).

La metilvinilcetona es producto comercial. La 4-dimetilamino-2-butanona se obtiene directamente por reacción de Mannich a partir de acetona, paraformaldehído y dimetilamina. La 1,2-dihidrobenzo[f]isoquinolina necesaria como material de partida se sintetizó siguiendo el método de Bischler-Napieralski (esquema 11).

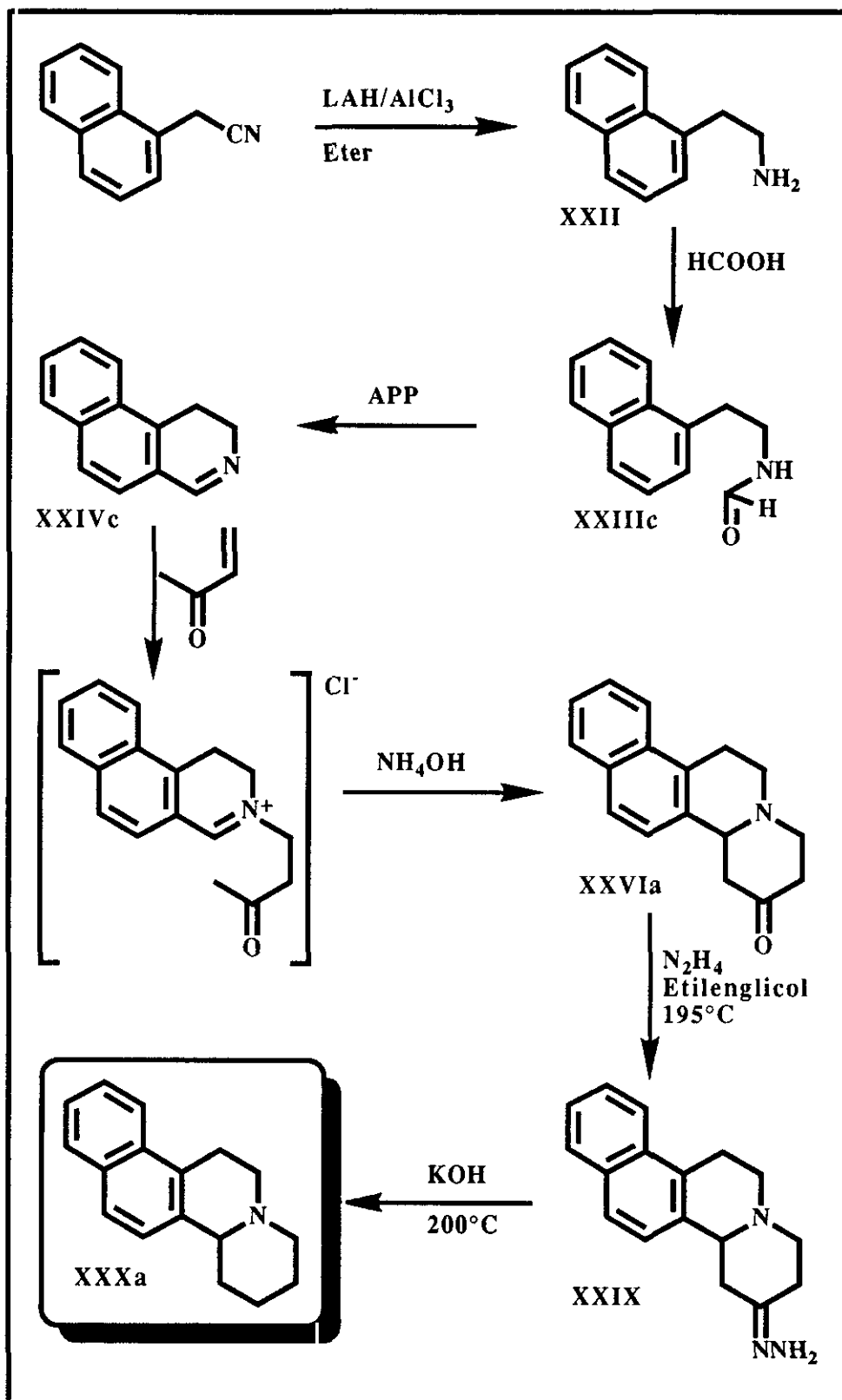
El 1-naftilacetonitrilo se reduce con una mezcla de tricloruro de hierro e hidruro de litio y aluminio en proporciones equivalentes, obteniéndose la  $\alpha$ -(1-naftil)etilamina XXIIc con un rendimiento del 83%, siguiendo el método de Kessar y col. (88).

La amina XXIIc se trata con cantidades estequiométricas de ácido fórmico y se calienta a continuación durante 6 horas a 160 °C, obteniéndose la amida XXIIIc de forma cuantitativa.

A pesar de que Whaley y Govindachari (89) describen resultados poco satisfactorios para la obtención de benzo[f]isoquinolinas a partir de N-acil-2(1-naftil)etilaminas por ciclación de Bischler-Napieralski, ésta se realiza con rendimientos del 95% si calentamos la amida XXIIIc con agitación durante 2 horas a 140°C en presencia de ácido polifosfórico (90).

La 1,2-dihidrobenzo[f]isoquinolina XXIVc así obtenida se ha sometido a una reacción con 4-dimetilamino-2-butanona, según describen Whittaker y col. (54), obteniéndose un precipitado viscoso de difícil purificación. El diferente comportamiento de la benzo[f]isoquinolina se debe probablemente a su falta de solubilidad en medio acuoso; la adición de etanol al medio de la reacción también ha sido infructuosa.

La condensación del clorhidrato de 1,2-dihidrobenzo[f]isoquinolina XXIVc con metilvinil cetona siguiendo el método de Beke y Szantay, en cambio, conduce a la



Esquema 11

aminocetona XXVIa con un rendimiento del 63%. Por condensación de metilvinilcetona con el clorhidrato de 1,2-dihidrobenzo[f]isoquinolina, manteniendo la mezcla a reflujo durante una hora, tras lavar con acetona, disolver en agua y basificar con hidróxido amónico, precipita con rendimiento cuantitativo la aminocetona XXVIa, que fue recristalizada en etanol.

La transformación de la aminocetona XXVIa en 5,6,9,10,11,11a-hexahidro-8H-nafto[2,1-a]quinolizina se puede realizar en principio por diferentes métodos.

Entre las reducciones clásicas de cetonas a alcanos tenemos, en primer lugar, la reducción de Clemmensen con amalgama de zinc y clorhídrico; esta reducción no parece muy adecuada ya que anteriormente han descrito Leonard y Wildman (91) un reordenamiento para 1-quinolizidinonas, obteniéndose 1-azabicyclo[5,3,0]deceenos.

Un segundo método consiste en aplicar la reducción de Wolff-Kisner o su modificación, la reducción de Huang-Minlon (23).

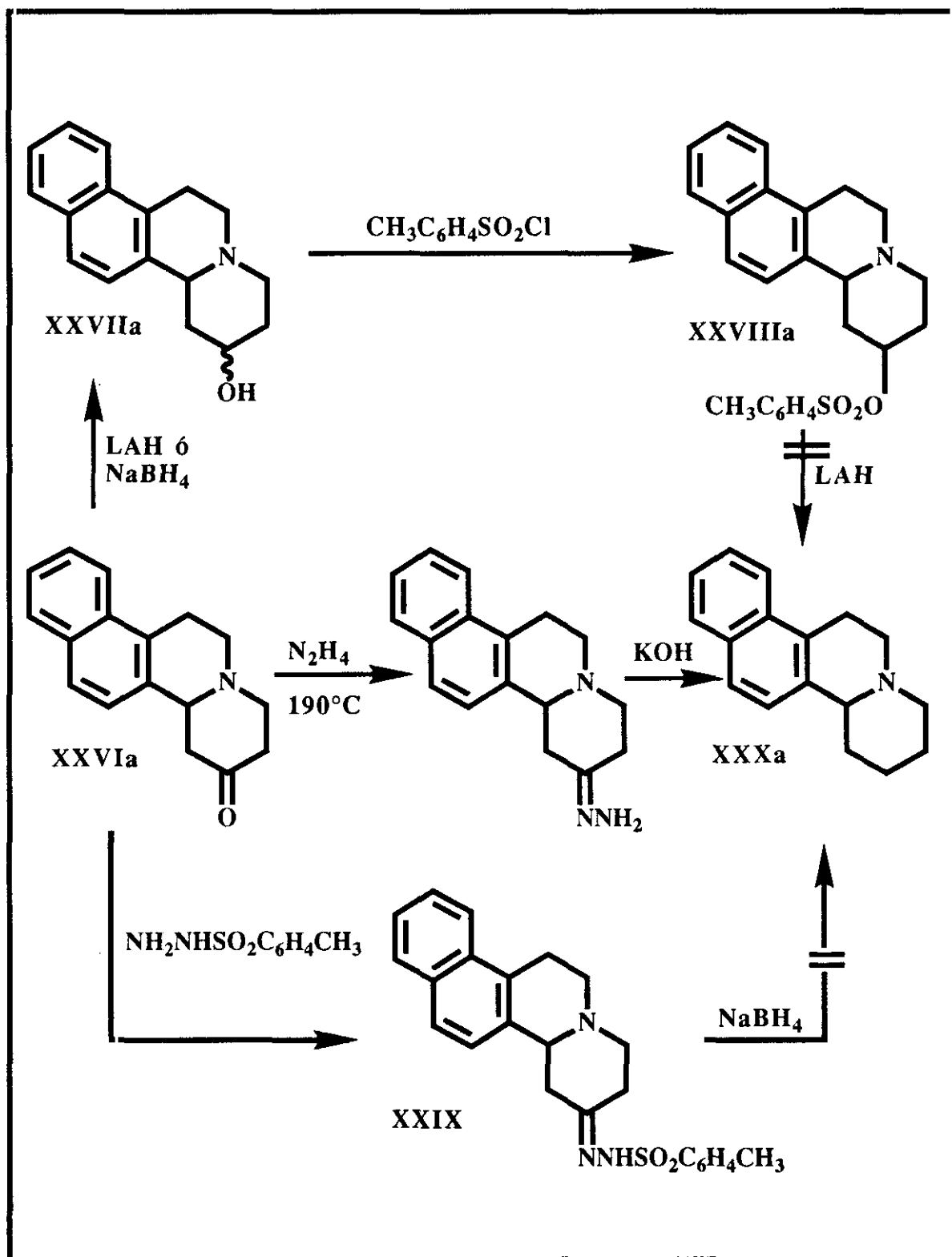
La reducción de derivados de tosilhidrazida (89) con borohidruro sódico también se ha empleado con cierta frecuencia para reducir aminocetonas.

Finalmente es de destacar, entre otras posibilidades, la reducción inicial de aminocetona a aminoalcohol, su transformación en el correspondiente tosilato y la reducción de este último con hidruro de litio y aluminio.

Se ha procedido a estudiar la reducción de Huang-Minlon, reducción de Caglioti (93) y el paso a amina a través del tosilato para elegir el camino más idóneo, según se refleja en el esquema 12.

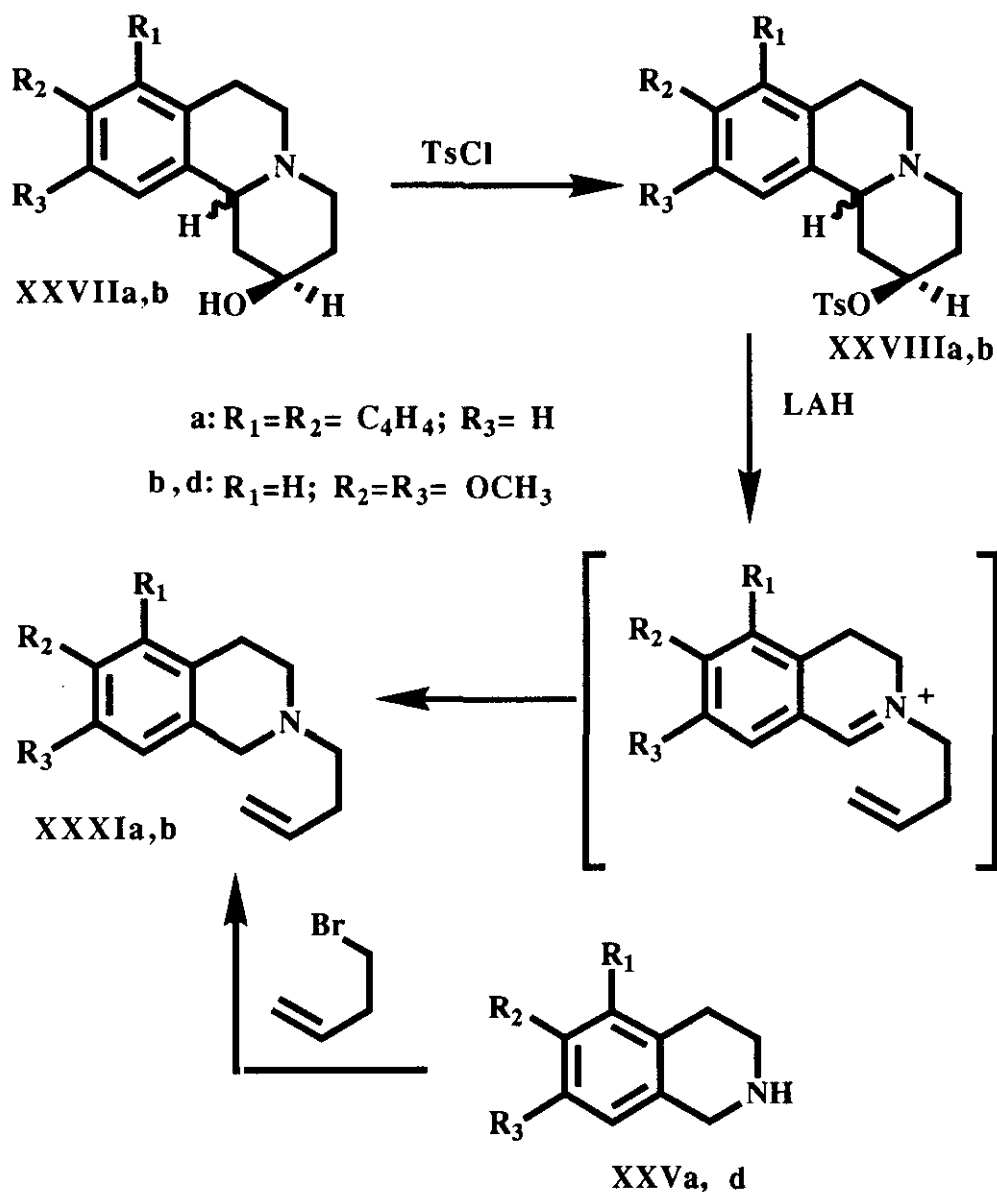
Para la reducción de Caglioti (92) se ha procedido inicialmente a la formación de la correspondiente tosilhidrazida XXIX, calentando a reflujo una solución etanólica de aminocetona XXVIa con tosilato de hidrazina. La hidrazida XXIX, sometida a reducción con borohidruro sódico en caliente, da lugar a un sólido diferente a la hidrazida de partida, cuyo proceso de identificación está en curso.

La reducción de la aminocetona XXVIa con borohidruro sódico, o con hidruro de litio y aluminio, en condiciones usuales, da lugar al aminoalcohol XXVIIa con rendimientos prácticamente cuantitativos; en ambos casos se obtiene una mezcla de dos aminoalcoholes diastereoisómeros en proporción 9/1, según se observa en cromatografía. La formación mayoritaria corresponde al compuesto con el agrupamiento hidroxilo en posición ecuatorial ( $\beta$ ), según indican experiencias anteriores en productos análogos y el estudio termodinámico de este tipo de reacciones. El tratamiento del aminoalcohol XXVIIa con cloruro de *p*-toluenosulfonilo recientemente cristalizado, en piridina a baja temperatura, da lugar al tosilato XXVIIIb con rendimientos aceptables. La poca solubilidad del aminoalcohol XXVIIa impide la obtención de rendimientos mayores, recuperándose de la reacción parte del producto de partida. La reducción del tosilato



Esquema12

XXVIIb con exceso de hidruro y aluminio a reflujo en éter durante 8 horas da lugar a la formación de un producto abierto.

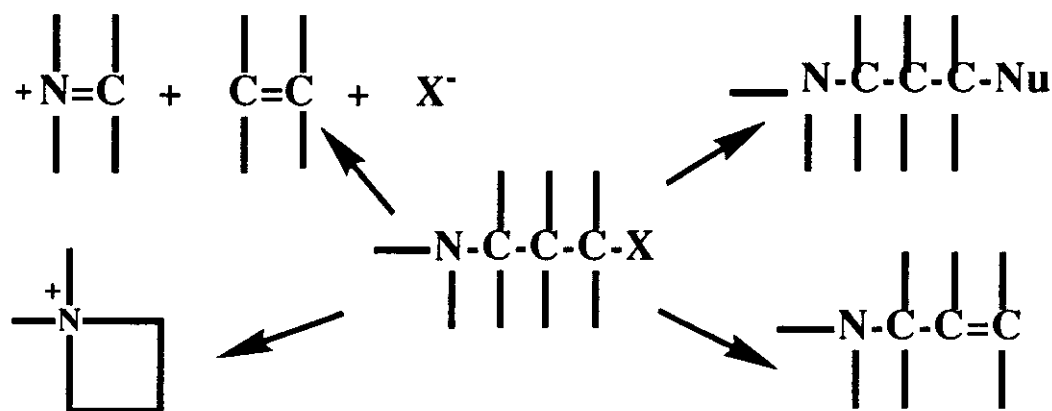


Ensayos en el 9,10-dimetoxibenzo[a]quinolizidin-2-ol han llevado a los mismos resultados.

Es un hecho conocido (93) que las aminas portadoras de sustituyentes nucleófilos en posición  $\gamma$  pueden reaccionar de diversas formas.

Los aminotosilatos, en el proceso de reducción, probablemente dan lugar, inicialmente, a un proceso de fragmentación heterolítica para originar una sal de imonio y una

olefina, dado que los requerimientos estructurales y electrónicos permiten tanto un mecanismo carbocatiónico en dos pasos como un mecanismo de fragmentación sincrónico, según se indica en el esquema siguiente.



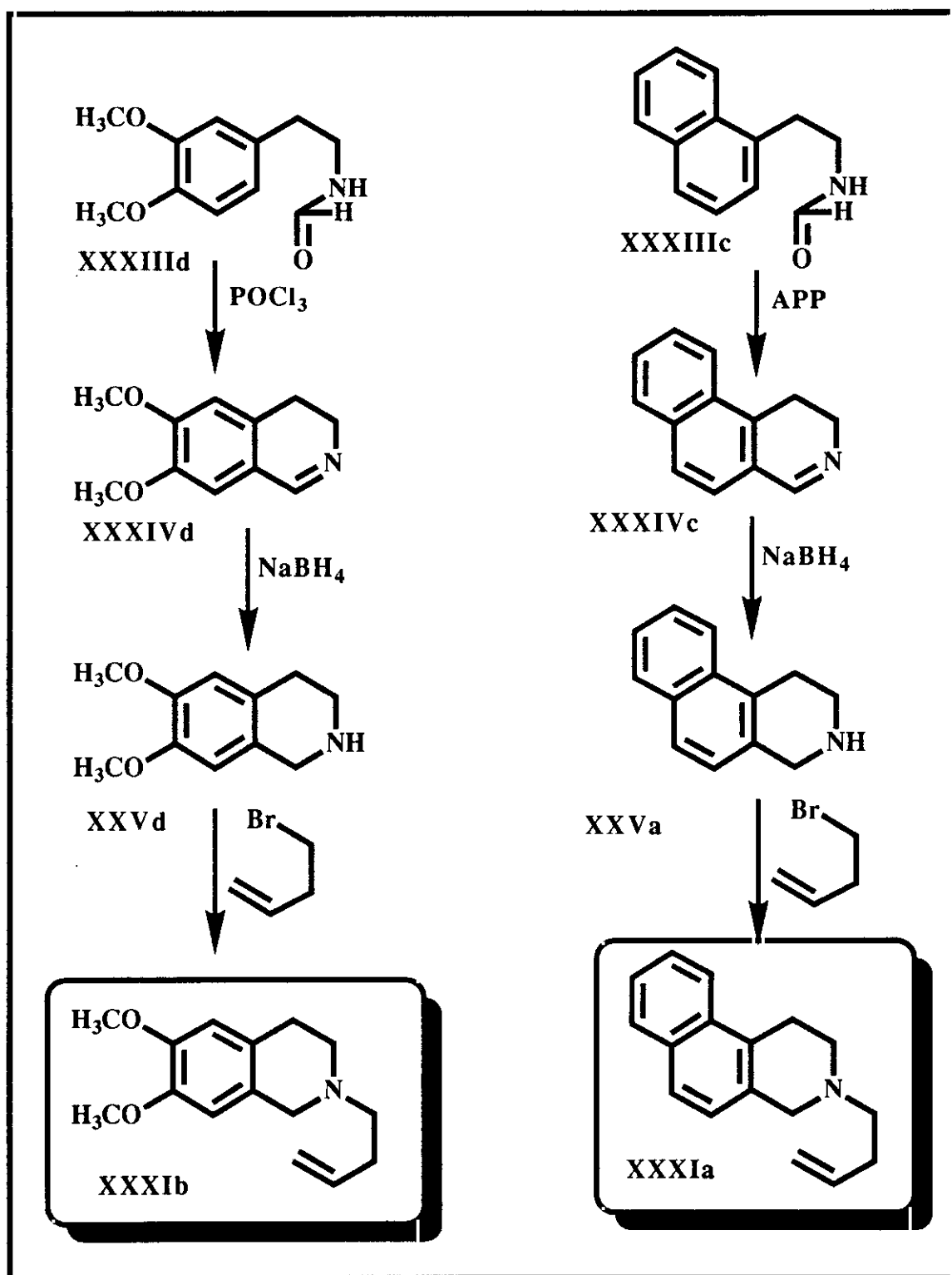
Los intermedios así formados sufren una posterior reducción con el exceso de hidruro de litio y aluminio para dar lugar a las 3-buteniltetrahidroisoquinolinas.

Con el fin de corroborar los datos espectrocópicos, se realizó una síntesis alternativa partiendo de la 3,4-dihidrobenczo[f]isoquinolina XXIVa o 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina XXIVd, obtenidas por ciclación de Bischler-Napieralski a partir de N-2(1-naftil)etilformamida XXIIIc ó N(3,4-dimetoxifenil)formamida XXIIIId, y reducción con borohidruro sódico. Estos compuestos se tratan con 4-bromo-1-buteno en tolueno a reflujo durante 3 horas, obteniéndose de forma cuantitativa los alquenil derivados respectivos XXXIa y XXXIb. Los datos espectrocópicos y fisicoquímicos de los compuestos finales coinciden exactamente con los de la escisión heterolítica.

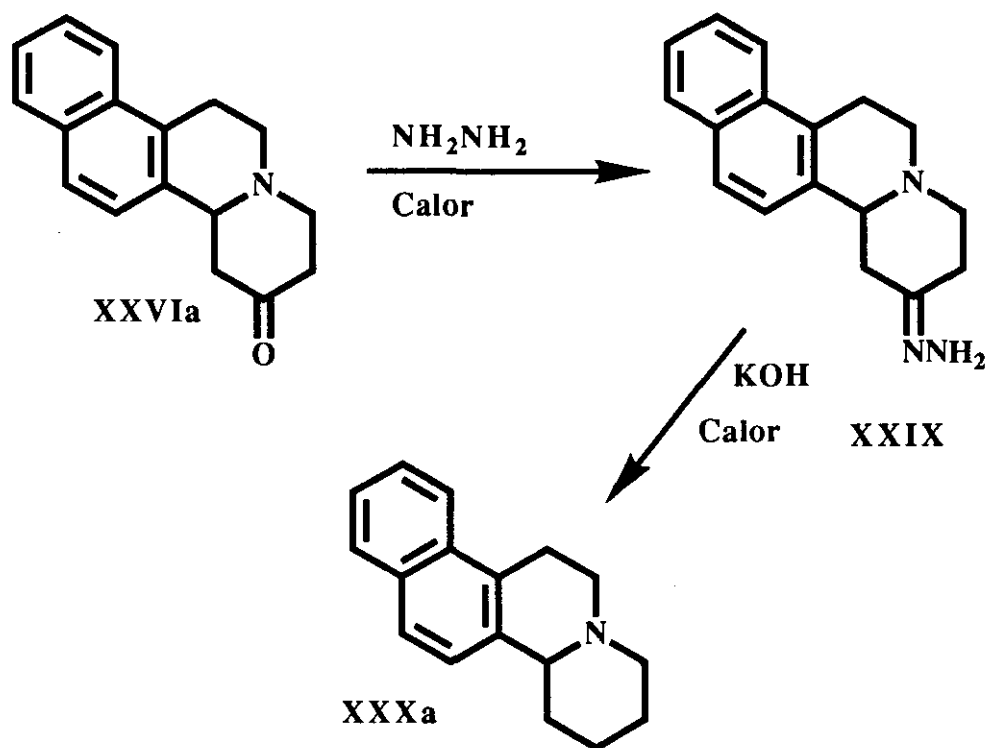
Todo lo referente a estas transformaciones se esquematiza en el esquema 13.

Estos resultados nos han llevado a someter a la aminocetona XXVIa a un proceso de reducción de Huang-Minlon. El calentamiento de la aminocetona XXVIa en presencia de una mezcla de hidróxido potásico e hidrato de hidrazina en etilenglicol da finalmente la 5,6,9,10,11,11a-hexahidro-8H-nafto[2,1-a]quinolizina XXVIIIa con rendimiento del 90% (esquema 14).



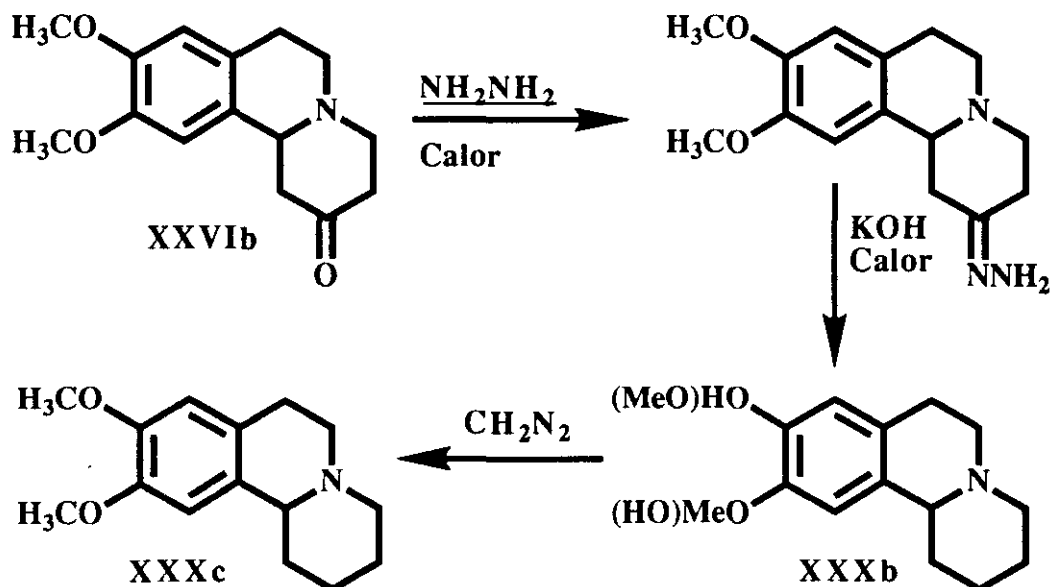


Esquema13



Esquema 14

La aplicación de este mismo proceso a la 9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2*H*-benzo[*a*]quinolizina-2-ona XXVIb nos ha conducido a la benzo[*a*]quinolizidina monodemetilada, como cabe esperar de este tipo de reacciones, con un rendimiento del 48%. El tratamiento de este fenol con diazometano permite la obtención del derivado dimetoxilado, que fue caracterizado en forma de clorhidrato.



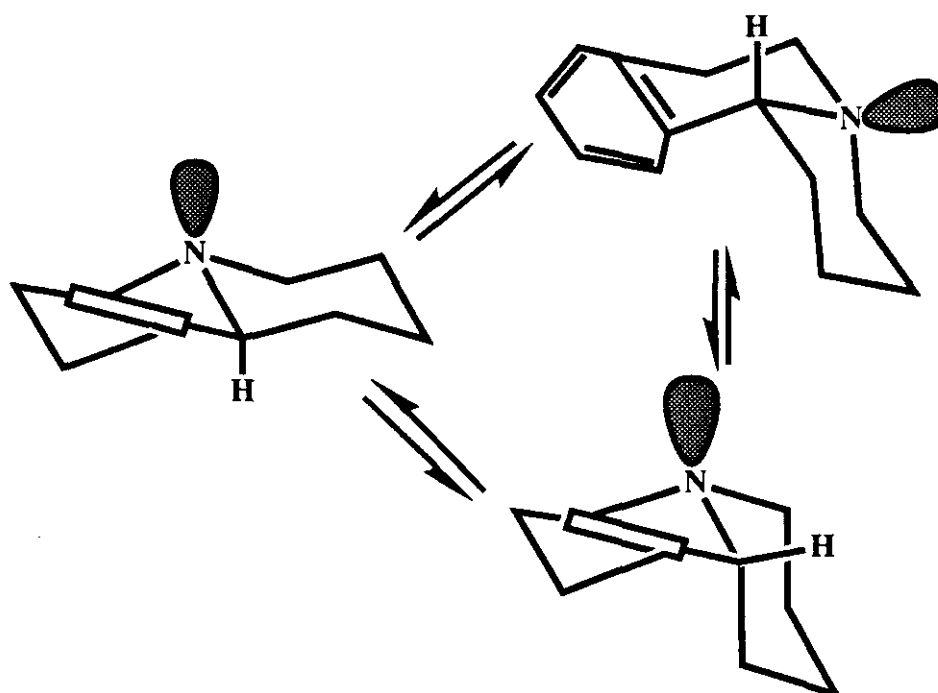
## ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DE LOS COMPUESTOS

En la 5,6,9,10,11,11a-hexahidro-8*H*-nafto[2,1-*a*]quinolizina-10-ona, la banda intensa a  $1715\text{ cm}^{-1}$  corresponde a la banda de vibración C=O del agrupamiento carbonílico.

También son de interés las bandas correspondientes a la vibración de tensión C-H del sistema quinolizidínico que se presentan a 2950, 2925, 2900, 2805,  $2750\text{ cm}^{-1}$ . El desplazamiento de parte de estas bandas a frecuencias más bajas se debe a una deslocalización del par de electrones no enlazantes del nitrógeno hacia los enlaces C $_{\alpha}$ -H axial de la molécula, dando lugar a un sistema acoplado. De estas bandas las señales a 2805 y  $2750\text{ cm}^{-1}$ , son indicativas de una ordenación *trans* normal de un sistema quinolizidínico (silla-silla) según los estudios realizados por Bohlmann (94) y Skolik (95).

El doblete de constante de acoplamiento vecinal  $J_{12-13}=8,5\text{ Hz}$  a 7,1 ppm es indicativo del protón C-12. El multiplete entre 8 y 7,3 ppm incluye los restantes cinco protones aromáticos.

Estudios sobre el sistema de benzo(a)quinolizidina han indicado tres posibles conformaciones en las que dos anillos heterociclos hidrogenados adoptan conformación silla-silla. Se trata de un sistema de fusión *trans* y dos sistemas de fusión *cis*. En estas formas *cis* el hidrógeno metínico 11b puede adoptar o una disposición axial (II) o una disposición ecuatorial (III) con respecto al anillo C, según se indica en la siguiente figura.



Uskokovic y col. (96) demuestran que estos conformeros no sólo se distinguen por la presencia o carencia de bandas de Bohlmann en el infrarrojo, sino también por la disposición y forma de las bandas del protón 11b (que en nuestro caso corresponde al protón 11a) en el espectro de RMN protónica.

Así, los conformeros de tipo *cis* se diferencian del conformero *trans* por la aparición a campo inferior a 3,8 ppm de la señal correspondiente al protón angular 11b, señal que en el conformero *trans* aparece a campo más alto. Por otra parte los isómeros *cis* se pueden diferenciar gracias a su acoplamiento diferente.

Un cuadruplete hacia 4,7 ppm de constantes de acoplamiento  $J_{ax,ax}=9,12$  Hz y  $J_{ax,ec}=2-5$  Hz indicativo de un sistema *cis* con el protón 11b en disposición axial con respecto al anillo C (compuesto II), en cambio, la presencia de un triplete hacia 3,9 ppm de constante de acoplamiento  $J = 5$  Hz es característica de una conformación *cis* en el protón 11b en disposición ecuatorial respecto al anillo C (compuesto III).

En el caso de la 5,6,9,10,11,11a-hexahidro-8*H*-nafto[2,1-a]quinolizina-10-ona no se observa señal de protones alifáticos a campo inferior a 3,8 ppm, pudiendo atribuirse al protón 11a un cuadruplete a 3,67 ppm de constantes de acoplamiento 11 y 3 Hz correspondientes, respectivamente, a los acoplamientos axial-axial y axial-ecuatorial con los protones C-11.

El multiplete entre 3,35 y 2,20 ppm, de difícil resolución, alberga los diez protones restantes del sistema quinolizidínico.

En el alcohol 5,6,9,10,11,11a-hexahidro-8*H*-nafto[2,1-a]quinolizina-10-ol, la señal del protón C-12 corresponde también al doblete de constante de acoplamiento vecinal  $J=8,5$  Hz a 7,4 ppm. El multiplete entre 8,00 y 7,50 ppm lo forman los cinco protones aromáticos restantes. El multiplete a 4,82 ppm corresponde al protón C-10 de probable disposición axial. El multiplete a 3,75 ppm corresponde al protón C-11a y es indicativo de una conformación de tipo *trans* quinolizidina.

El singlete a 3,45 ppm intercambiable en agua deuterada se asigna al protón hidroxílico correspondiendo las señales entre 3,20 y 1,30 ppm a los diez protones restantes del sistema quinolizidínico.

En la 5,6,9,10,11,11a-hexahidro-8*H*-nafto[2,1-a]quinolizina al igual que en los casos anteriores se distinguen claramente los dobletes correspondientes a los protones C-12 y C-13 a 7,25 y 7,65 ppm respectivamente con constantes de acoplamiento vecinal  $J=9$  Hz.

Entre 7,3 y 7,9 ppm se encuentran las señales de los protones aromáticos C-1 a C-4.

El multiplete a 3,55 ppm es asignable al protón metínico C-11a y es indicativo de una conformación *trans* para el sistema quinolizidínico, hecho que fue confirmado

anteriormente con las bandas de Bohlmann en el infrarrojo.

Los protones alifáticos C-5 a C-11 forman parte del multiplete entre 3,3 y 1,4 ppm.

Este compuesto da lugar a las mismas fragmentaciones másicas características que la aminocetona y el aminoalcohol. Este hecho confirma su estructura de hexahidronafto[2,1-a]quinolizina.

#### 2.4.2.- SINTESIS DE 1,3,4,6,7,13c-HEXAHIDRO-2H-NAFTO[2,1-a] QUINOLIZIDINA Y SU DERIVADO 11,12-DIMETOXILADO.

En este caso, y utilizando el mismo esquema de síntesis, se partió de las correspondientes 2( $\beta$ -naftil)etilaminas XXIIa y XXIIb, que se obtienen según el esquema 15.

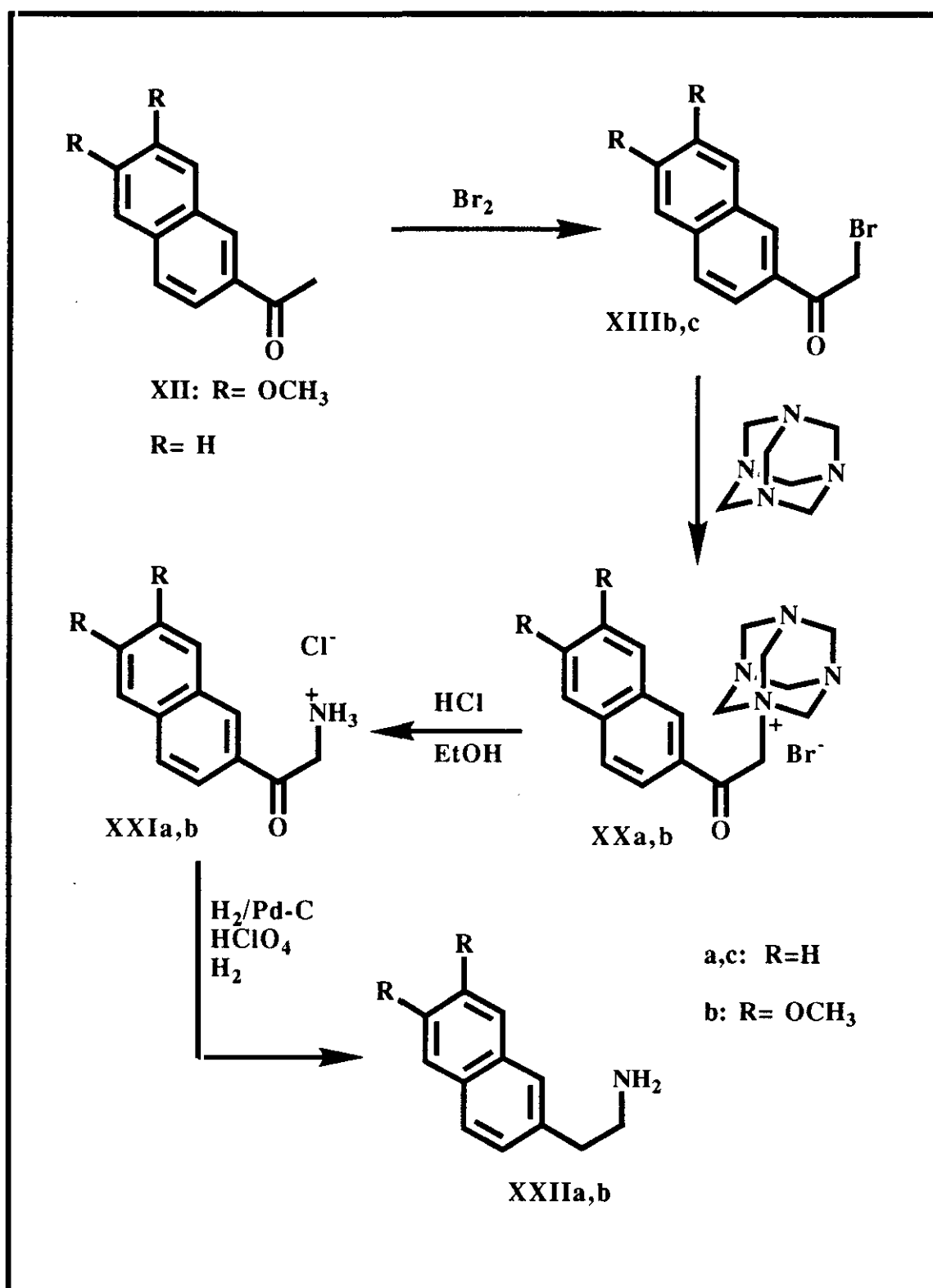
Las  $\beta$ -naftiletanonas (97), 1( $\beta$ -naftil)etanona y 1(6,7-dimetoxi- $\beta$ -naftil)etanona XII se bromaron en tetracloruro de carbono (98) o cloroformo (99). Los  $\alpha$ -bromoacilderivados obtenidos, XIIIb y XIIIc, se condensaron con urotropina en el seno de clorobenceno seco a temperatura ambiente, con agitación, durante 24 horas. El precipitado blanco obtenido, correspondiente a los compuestos XXa y XXb, se trata con ácido clorhídrico concentrado en etanol absoluto a temperatura ambiente (100), obteniéndose los clorhidratos de las aminocetonas XXIa y XXIb con un rendimiento del 90% en ambos casos. Finalmente la hidrogenación catalítica con carbono-paladio en presencia de ácido perclórico y posterior basificación proporciona las ariletilaminas XXIIa y XXIIb con rendimientos globales buenos.

Ambas ariletilaminas se han sintetizado anteriormente empleando otras rutas de síntesis (97,101,102); sin embargo, la ruta propuesta por nosotros es más corta y presenta mejores rendimientos globales.

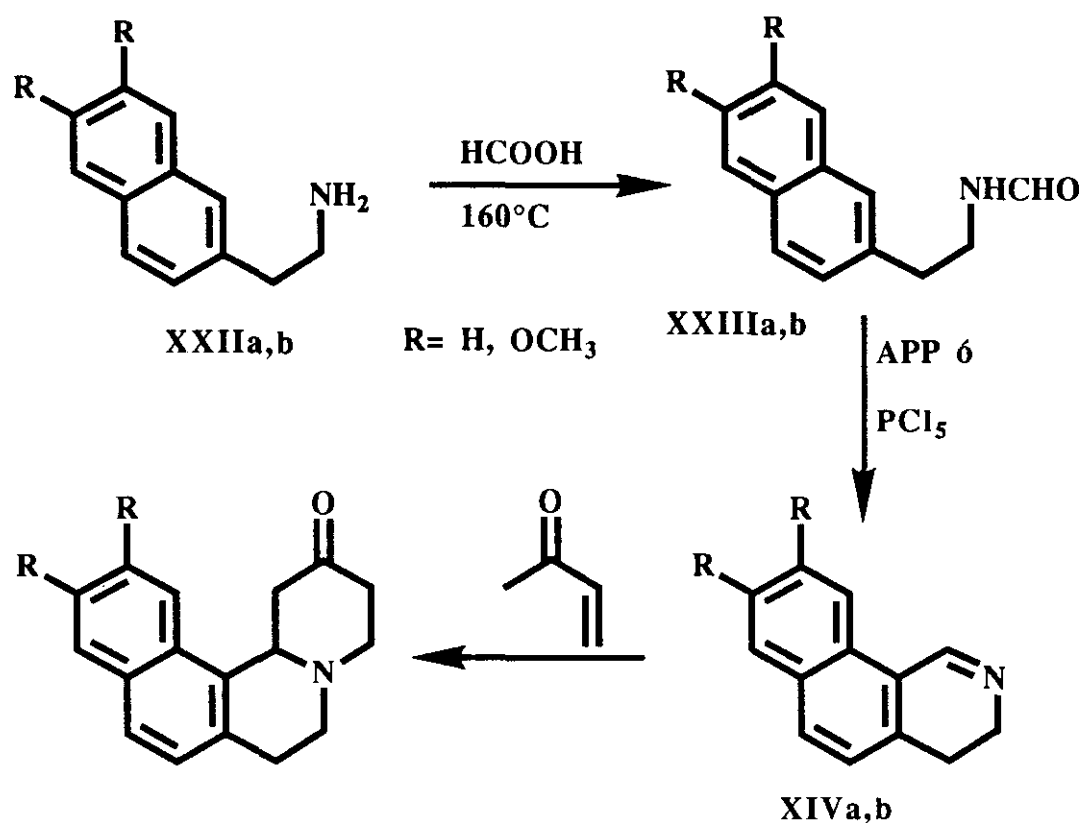
Intentos de obtener  $\beta$ -naftiletilamina a partir de nitroestireno, mediante condensación de 2-naftalenocarbaldehído y nitrometano en presencia de acetato amónico en acético glacial seguida de hidrogenación catalítica, condujeron a una mezcla de productos, probablemente resultantes de las distintas etapas de reducción de los nitroderivados.

La reducción con diborano en tetrahidrofurano, según describen Giannis y Sandnoff (103), condujo igualmente a una mezcla de productos.

El calentamiento de las ariletilaminas con ácido fórmico a 160 °C conduce a las correspondientes amidas XXIIa XXIIb con rendimientos cuantitativos. La ciclación de éstas en ácido polifosfórico y pentóxido de fósforo a 170°C (101) durante 2 horas, o pentacloruro de fósforo en cloroformo a temperatura ambiente durante 3 horas, respectivamente, conduce a las correspondientes dihidroisoquinolinas XXIVa y XXIVb con buenos rendimientos.



Esquema 15



Los ensayos de condensación con metilvinilcetona sólo dieron lugar a rendimientos malos de las aminocetonas esperadas, como producto poco estable, detectable por espectroscopía de RMN, pero que no nos ha sido posible aislar.

Los resultados tan poco satisfactorios de este último paso se deben probablemente a un posible impedimento estérico por parte de uno de los anillos aromáticos del naftaleno. Una observación análoga sobre impedimento estérico en reacciones de ciclación de Bischler-Napieralski la describen Bosch y cols. (104).



### 2.4.3.- SINTESIS DE NAFTOQUINOLIZIDINAS A PARTIR DE N-NAFETILETIL-1,2-PIPERIDONAS VIA CICLACION DE BISCHLER-NAPIERALSKI

Una de las síntesis más interesantes de sistemas de benzo[a]quinolizidinas es la reacción de Bischler-Napieralski a partir de 2-piperidonas N-sustituídas, que se pueden preparar a partir de anhídrido glutárico (105), y  $\delta$ -valerolactama (106), 2-piridonas N-sustituídas (107), o  $\delta$ -valerolactona (108).

Dentro de este grupo ha destacado últimamente la síntesis de benzo[a]quinolizidinas a partir de N-(2-aril)etil-2-piperidonas, obtenidas de 2-piperidinoacetofenonas vía oxidación de Möhrle (109,110), que fue desarrollada por Fujii y cols. (111-119).

Este método, como se ha indicado anteriormente, presenta adicionalmente la ventaja de poder realizar síntesis regioselectivas (121) de derivados de Emetina.

En el caso de los nafto derivados tiene interés el estudio de esta síntesis debido a la asequibilidad y al bajo coste de los productos de partida, los acetilnaftalenos. Adicionalmente, la ruta de síntesis es relativamente corta, presentando la transformación de los diferentes intermedios rendimientos altos.

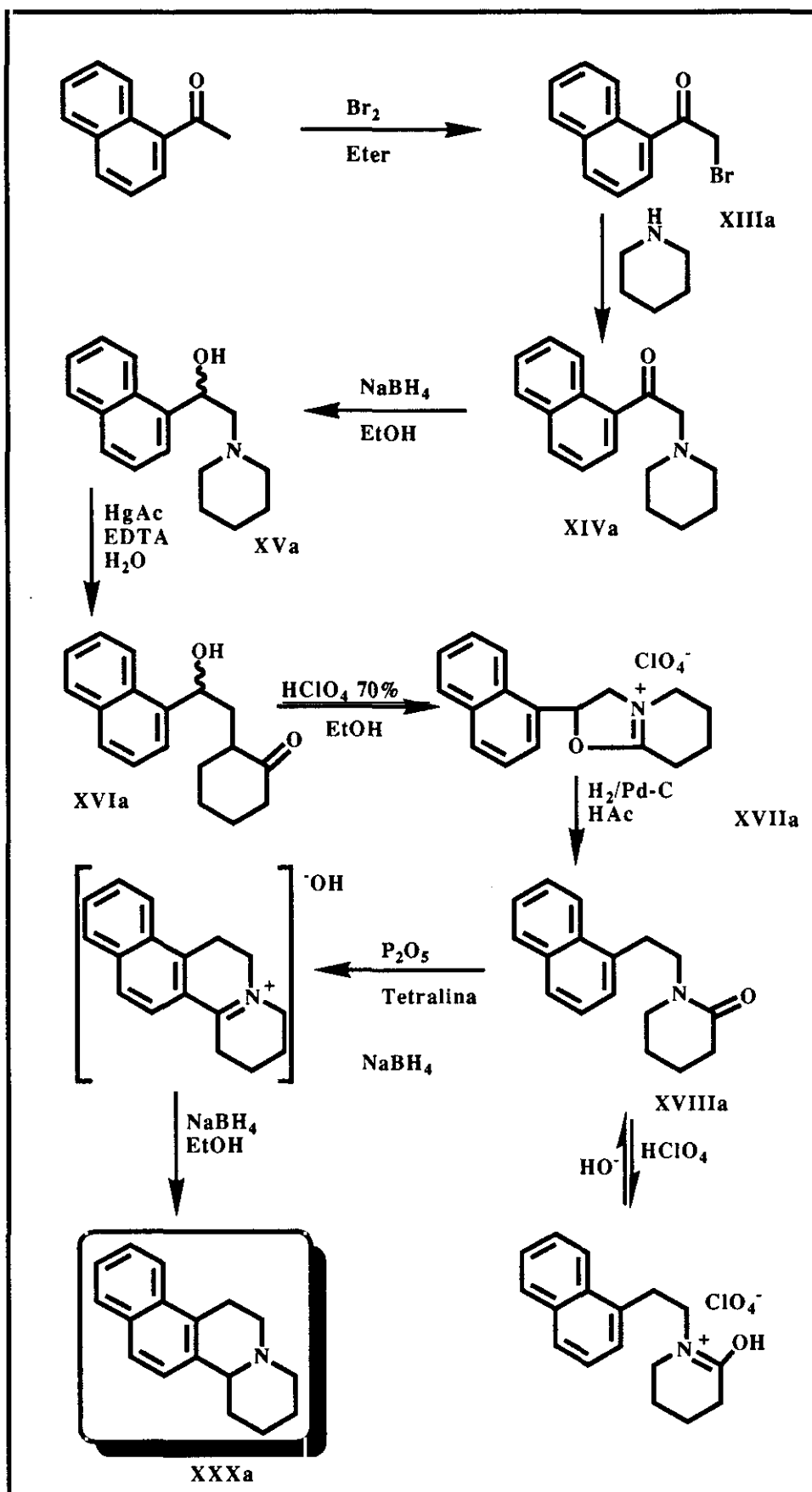
La síntesis de estas ariletilpiperidonas se ha llevado a cabo según se indica en los esquemas 16 y 17.

Las  $\alpha$  y  $\beta$ -naftiletanonas son productos comerciales que, disueltas en el correspondiente disolvente (éter o tetracloruro de carbono), y tratadas con bromo (98,120), proporcionan las  $\alpha$ -halocetonas correspondientes XIIIa y XIIIb. La  $\alpha$ -halocetona XIIIc se obtiene análogamente haciendo reaccionar el compuesto XII con bromo en cloroformo (101).

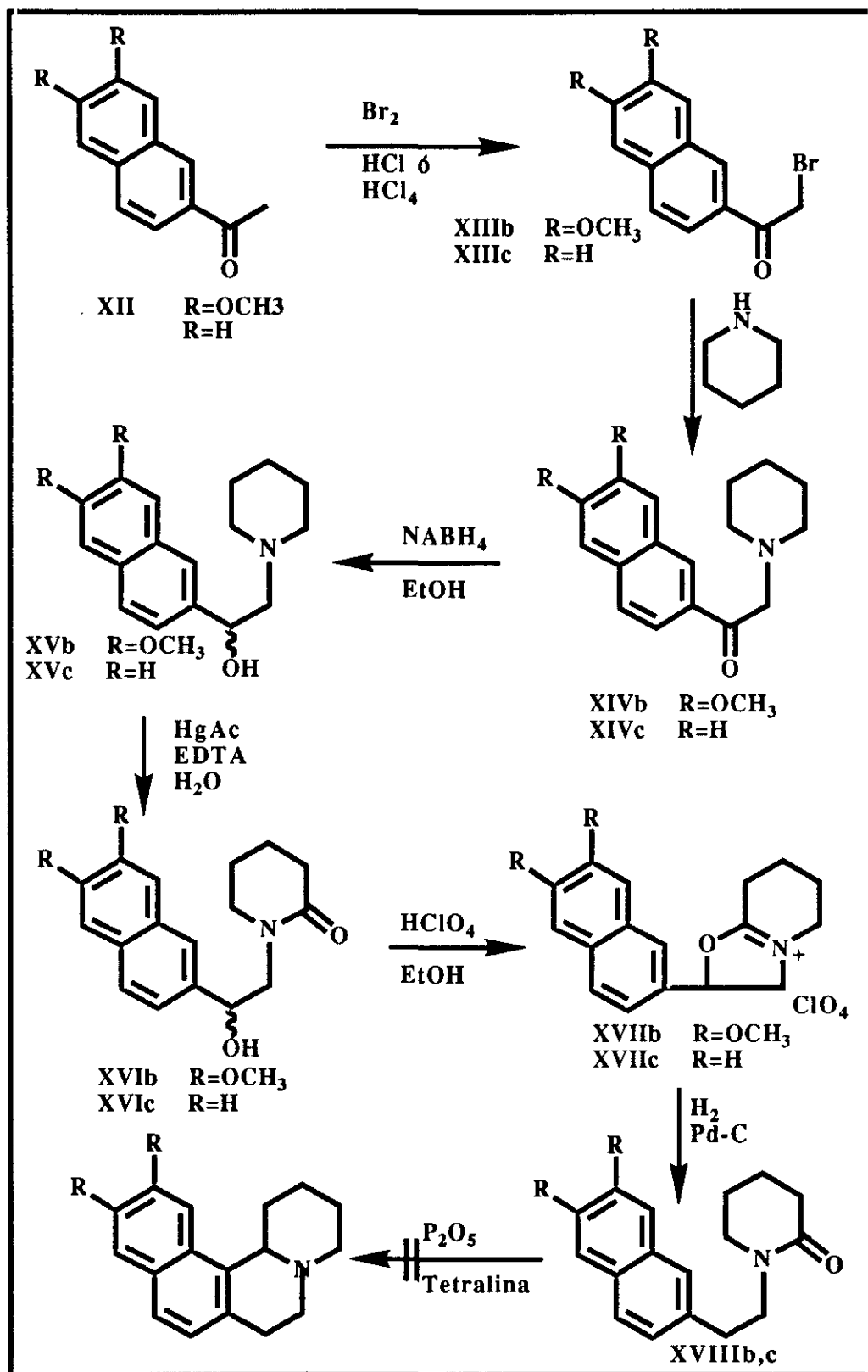
La reacción de condensación de las  $\alpha$ -halocetonas con piperidina se ha llevado a cabo en los tres casos en el seno de benceno seco; el empleo de tolueno presenta problemas de estabilidad de producto a la hora de eliminar el disolvente. Un calentamiento suave y corto de la reacción implica un aumento del rendimiento y una mayor pureza del producto. Las tres bases XIVa, b y c se purificaron por disolución en acetona y tratamiento con ácido clorhídrico concentrado. Los clorhidratos obtenidos se recristalizan en agua. Su disolución en agua y basificación con hidróxido sódico al 30% permite aislar las bases XIVa, b y c, recristalizables en acetona, en estado puro.

La transformación de las aminocetonas XIVa, b y c en los aminoalcoholes XVa, b y c se realiza con borohidruro sódico en etanol absoluto. Los aminoalcoholes XVa, b y c precipitan en el seno de etanol con rendimientos cuantitativos en forma racémica.

Los aminoalcoholes XVa, b y c convenientemente recristalizados se transforman en las hidroxipiperidonas XVIa, b y c según reacción de oxidación específica de Möhrle (110), que consiste en el tratamiento del aminoalcohol con acetato de mercurio en



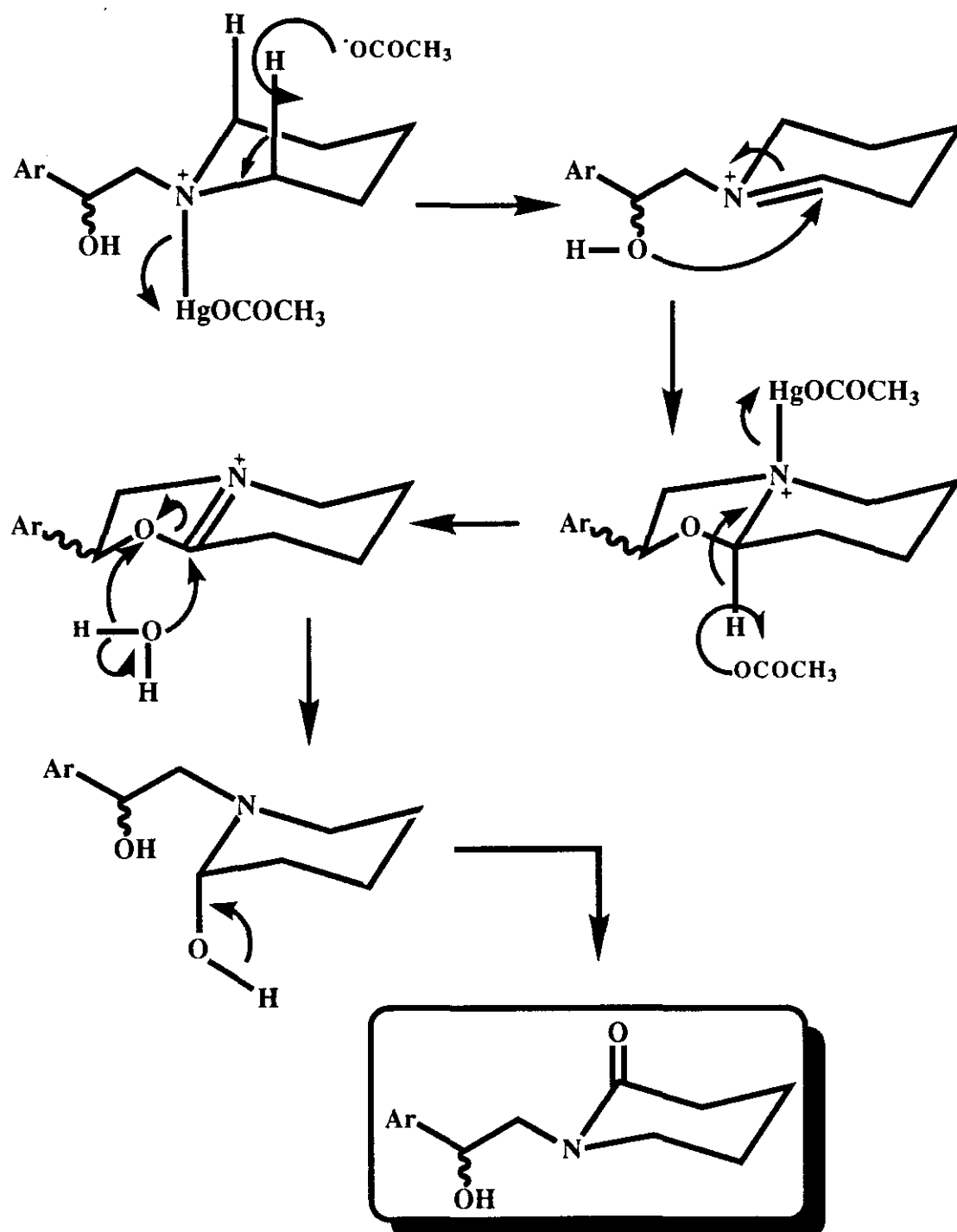
Esquema 16



Esquema 17

presencia de la sal sódica del ácido etilendiaminotetracético (EDTA) y ácido acético al 1%.

Esta oxidación se puede interpretar basándonos en los estudios de deshidrogenación de sistemas quinolizidínicos propuesto por Leonard y col. (81), según se indica en el esquema siguiente.



Mediante un proceso concertado se produce la eliminación del protón axial C-2 del complejo de mercurio. El ión imonio resultante se cicla intramolecularmente para dar un derivado oxazolínico que, a su vez, sufre una deshidrogenación análoga por la acción de una segunda molécula de acetato de mercurio obteniéndose un ión oxazolinio.

El ataque de una molécula de agua, preferentemente en la posición dos de la oxazolina dará lugar al derivado tipo lactámico.

Es importante adicionar los reactivos al medio de la reacción en el siguiente orden: primero el EDTA, segundo el acetato de mercurio y por último el aminoalcohol; la alteración de este orden, sobre todo en la adición del acetato de mercurio antes que el EDTA conduce a la formación de óxido de mercurio, de color naranja intenso.

La hidrogenolisis de las hidroxiamidas XVIa, b y c en solución hidroalcohólica con Pd-C y en presencia de ácido perclórico al 70%, a temperatura ambiente y presión atmosférica conduce a las lactamas XVIIIa, b y c con buenos rendimientos para los derivados XVIIIb y c. La hidrogenolisis del compuesto XVIIIa se realiza en ácido acético glacial con perclórico al 70% y a una temperatura de 70°C; la solución se filtra en caliente, al enfriarse precipita un sólido blanco cristalino XVIIId que, tratado con solución de hidróxido sódico al 10%, rinde la ariletílpiperidona XVIIIa con rendimiento cuantitativo.

La adición de ácido perclórico genera al menos en un 50% los percloratos de oxazolinio XVIIa, b y c, que sufrirán una rápida hidrogenolisis para dar las lactamas XVIIIa, b y c. La formación de estos percloratos está corroborada no sólo por la presencia de una banda a  $1680\text{ cm}^{-1}$  en el IR sino también por los correspondientes datos de RMN. Su reducción con borohidruro sódico conduce de forma selectiva a la formación de los aminoalcoholes de partida XVa, b y c, como es de esperar de las reducciones de imidatos descritas por Borch (121).

Las lactamas XVIIIa, b y c purificadas convenientemente se sometieron a ciclación de Bischler-Napieralski. En el caso de la lactama XVIIIa, N-(2-( $\alpha$ -naftil)etil)-2-piperidona, los métodos usuales no han dado el resultado esperado, recuperándose el producto de partida. Únicamente los ensayos de ciclación con pentóxido de fósforo (90) a 200°C en tetralina durante 6 horas nos proporcionan la naftoquinolizidina XXXa con rendimientos moderados. El calentamiento con pentóxido de fósforo de la N(2( $\alpha$ -naftil)etil)-2-piperidona, XVIIIa, a 200°C en tetralina da lugar al hidróxido de imonio (122) que disuelto en etanol y tratado con borohidruro sódico nos proporciona la amina XXXa correspondiente.

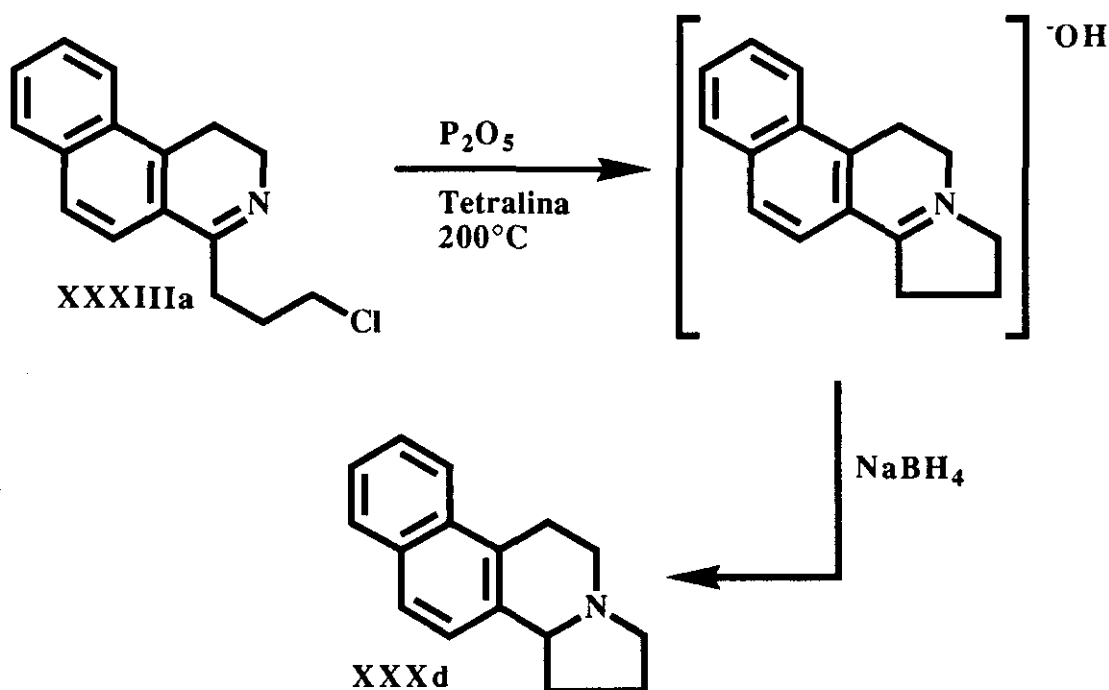
Las lactamas XVIIIb y c demostraron una gran resistencia a las reacciones de ciclación, recuperándose el producto de partida en las más diversas condiciones de reacción.

Esta resistencia a las reacciones de ciclación hacia la posición 1 del naftaleno se debe, en este caso, probablemente a problemas de impedimento estérico, de forma análoga a la ruta de síntesis anteriormente ensayada.

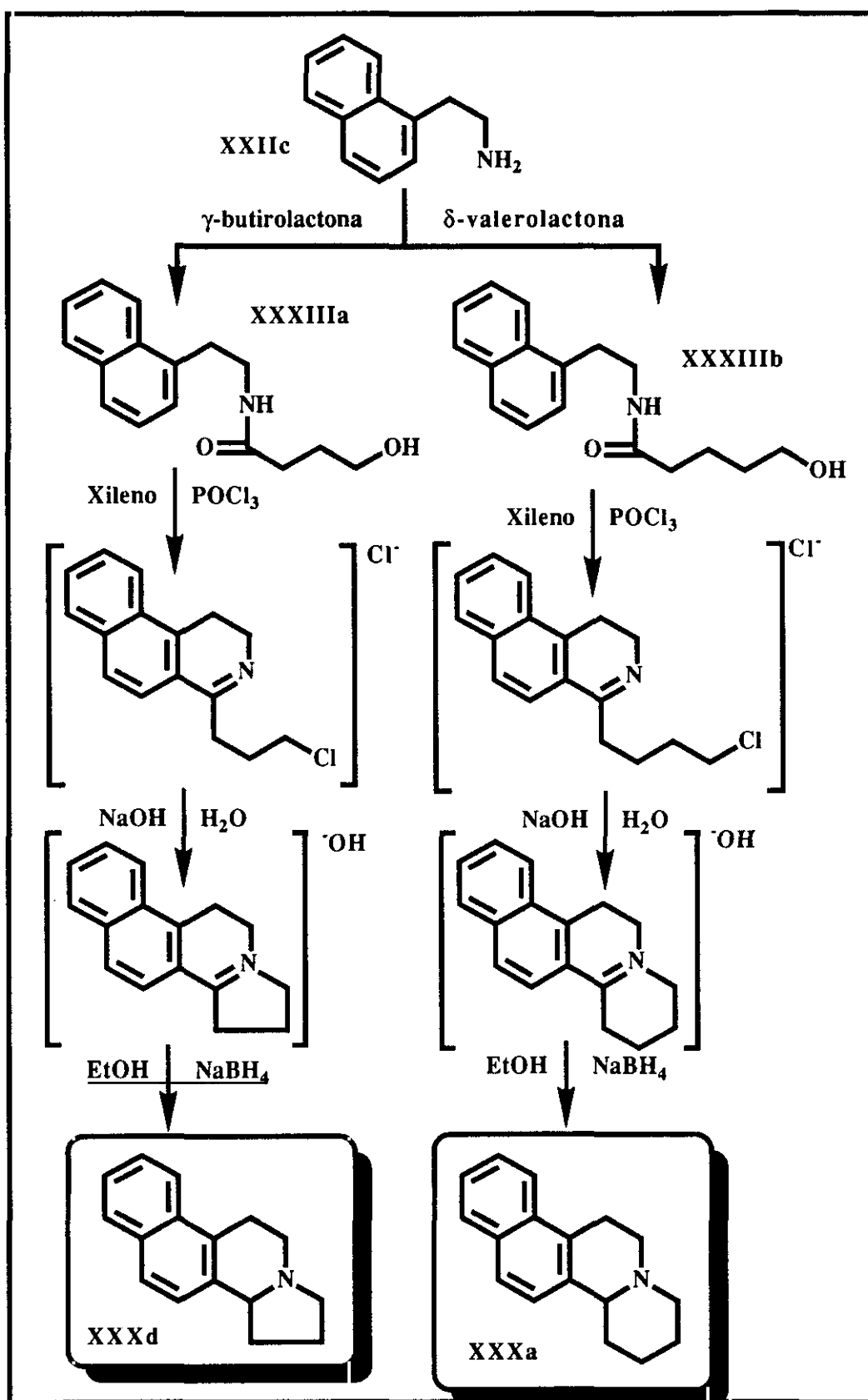
#### 2.4.4.- SINTESIS DE NAFTOQUINOLIZIDINAS Y NAFTOINDOLIZIDINAS A PARTIR DE HIDROXIAMIDAS VIA CICLACION DE BISCHLER-NAPIERALSKI

La ruta de síntesis se representa en el esquema 16. La 2( $\alpha$ -naftil)etilamina XXIIa, se obtiene según método de Kessar y cols. (125). Su condensación con un equivalente de  $\gamma$ -butirolactona o  $\delta$ -valerolactona a temperaturas superiores a 120°C (60) conduce con óptimos rendimientos a las hidroxiamidas XXXIIIa, y b que, una vez purificadas, se disuelven en xileno seco y se tratan con oxiclورو de fósforo a reflujo. En ambos casos se obtiene un sirupo marrón, que, tratado con agua neutra primero y solución de hidróxido sódico a continuación, nos proporciona los hidroxiiiminoderivados XXXIII d y e, lo cual está de acuerdo con lo descrito en la literatura científica para estos casos (60,61). Estos intermedios, disueltos en etanol absoluto y tratados con borohidruro sódico nos conducen a las aminas finales XXXa y d con buenos rendimientos.

Un camino alternativo para la síntesis de benzo[f]pirroloisoquinolinas a partir de la hidroxiamida XXXIIIa consiste en tratar el crudo de la reacción, obtenido por acción de oxiclورو de fósforo en xileno a reflujo, con pentóxido de fósforo en tetralina a 200 °C. El producto obtenido se lavó con agua neutra y agua básica sucesivamente y se redujo con borohidruro sódico, obteniéndose la benzo[f]pirroloisoquinolina XXXd con un rendimiento del 50%.



Los ensayos de ciclación de  $\beta$ -naftilderivados para dar lugar a nafto[1,2-a]quinolizidinas han dado lugar a resultados poco satisfactorios.



Esquema 18

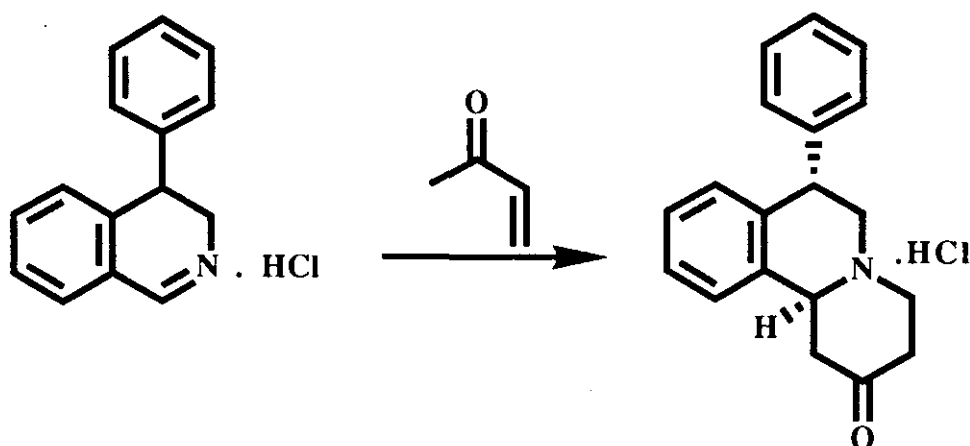


## 2.5.- REVISION DE LA SINTESIS DE 6(7)-FENILARENO[g]INDOLIZIDINAS Y ARENO[a]QUINOLIZIDINAS

La síntesis de las 6(7)-fenilbenzo[g]indolizidinas y benzo[a]quinolizidinas ha sido estudiada en profundidad por Maryanoff y cols. (123).

Los diversos esquemas propuestos por este grupo investigador se basan principalmente en rutas de síntesis análogas a las empleadas para la obtención de los esqueletos tricíclicos básicos.

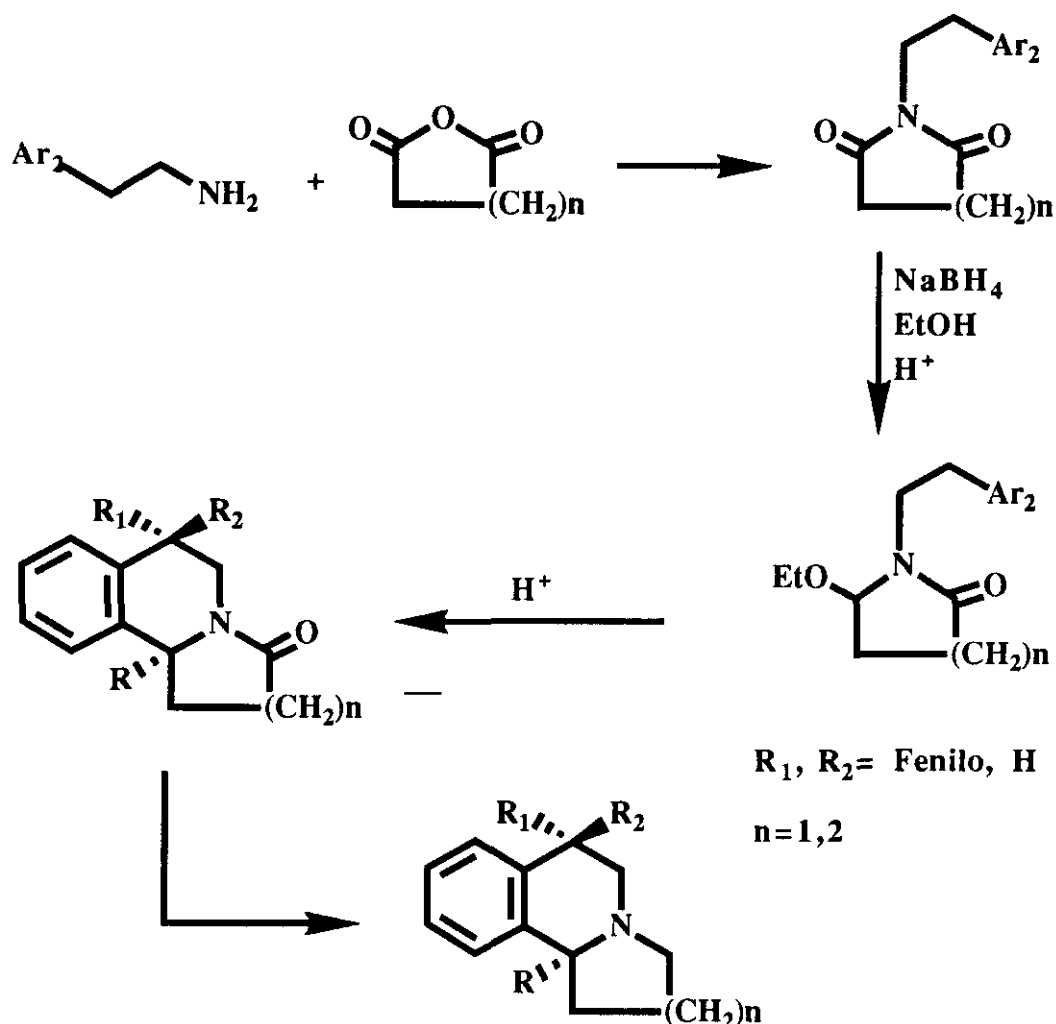
Inicialmente, Maryanoff y cols. (123) proponen una síntesis a partir de 3,4-dihidroisoquinolina y metilvinilcetona, basándose en la síntesis de Beke y Szantay (53), con el fin de obtener análogos del fentanilo.



Una segunda ruta (124), que permite tanto la síntesis de arenoquinolizidinas como de indolizidinas, utiliza como sintones clave precursores del ión N-aciliminio que, a su vez, se puede obtener por dos vías.

La primera parte de un oxoácido que, en forma de anhídrido mixto, éster o enlactona, se condensa con 2-ariletilamina para dar lugar a una cetoamida o enamida.

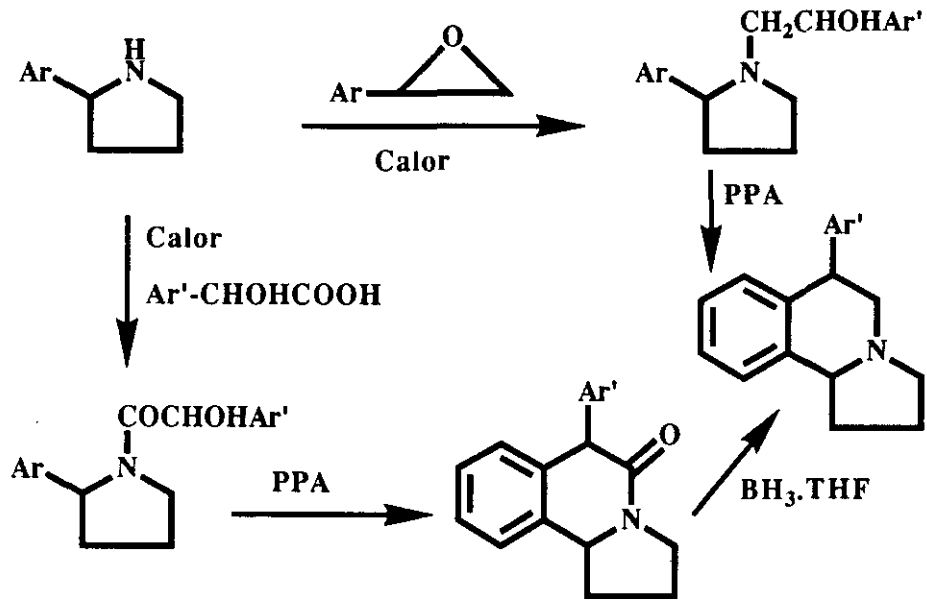
La alternativa será una condensación de anhídrido succínico con 2-ariletilamina para dar una imida, que se transforma en 5-etoxi-2-pirrolidinona por el método de Speckamp (125), según se representa en el siguiente esquema.



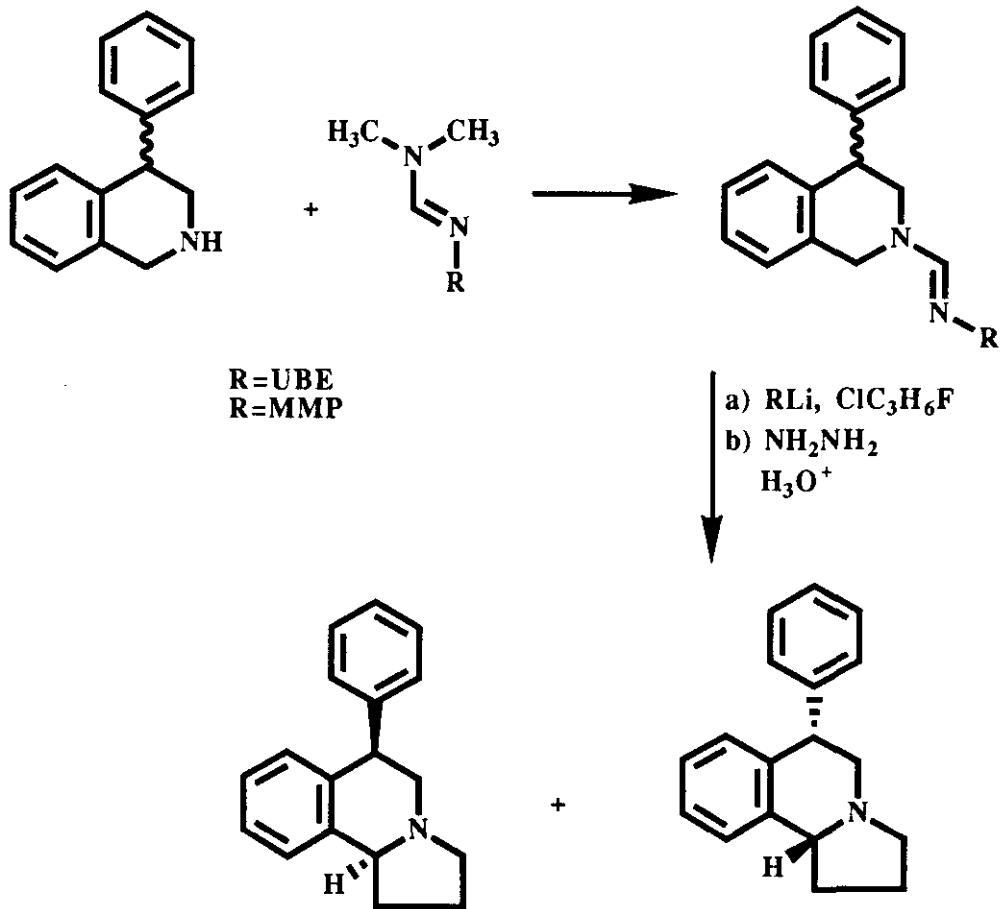
Una tercera alternativa la constituye la síntesis de Schwan (126), que permite la obtención de arenoquinolizidinas e indolizidinas empleando como sintones de partida una 2-arylpiriperidina o pirrolidina, que se podrían incluso obtener con una cierta enantioselectividad (127), que condensarían con óxidos de estireno (128) o ácidos mandélicos (129,130) según se representa en el esquema 17.

Es de destacar que en todas las síntesis anteriormente mencionadas se forma mayoritariamente el isómero que tiene los hidrógenos en las posiciones 11b y 6(7) en disposición *trans*. Precisamente esta estructura ha demostrado ser biológicamente mucho menos activa. Este problema puede solucionarse transformando las moléculas en sus correspondientes sales de enamionio-iminio seguido de reducción o hidrogenación catalítica (131,132).

Finalmente, es de destacar una síntesis asimétrica de pirrolo[2,1-a]isoquinolinas que parte de 4-feniltetrahidroisoquinolina racémica (133), según se expresa en los esquemas 19 y 20.



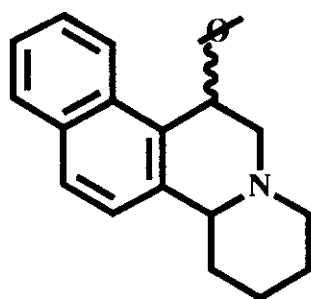
Esquema 19



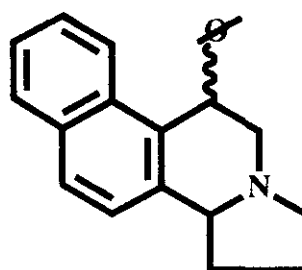
Esquema 20

## 2.6.- SINTESIS DE 5,6 ó 7-FENIL- NAFTO[a]QUINOLIZIDINAS Y NAFTO[g]INDOLIZIDINAS

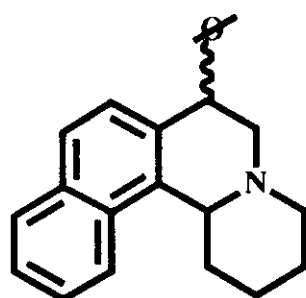
El estudio exhaustivo de la síntesis de Schwan sobre las reacciones de ciclación de 1-fenil-2-arilmetilaminopropanoles (130) incluye también estudios de ciclación sobre el naftaleno, que resultaron ser de buenos rendimientos. Ello nos ha inducido a elegir el método de Schwan como vía de síntesis para las nafto[a]quinolizidinas y nafto[g]-indolizidinas representadas en el siguiente esquema.



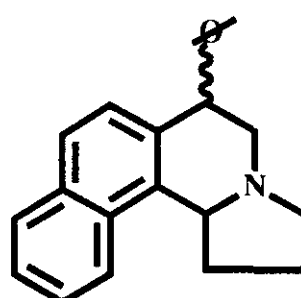
XXXVIII d



XXXVIII b



XXXVIII c



XXXVIII a

Así la ciclación de 2-arilmetilamino-1-feniletanoles conduce a la obtención de tetrahidroisoquinolinas con buenos rendimientos. Concretamente (130), obtiene benzo[h] isoquinolinas mediante ciclación con bromhídrico al 48% o con ácido polifosfórico.

Nosotros hemos utilizado como sintones para la reacción de Schwan los aminoalcoholes XXXVIIa, b, c y d.

La síntesis de las estructuras XXXVIIIa,b, c y d se refleja en los esquemas 21 a 24.

Las naftilpirrolidinas XXXIVa, b y naftilpiperidinas XXXIVc, d se obtienen según el método de Burckhalter (134,135), por reacción de bromuro de 1-naftilmagnesio o 2-naftilmagnesio con  $\gamma$ -Butironitrilo o  $\delta$ -valeronitrilo en el seno de éter seco y posterior calentamiento a reflujo en xileno (136). La reacción de formación del magnesiano se llevó a cabo utilizando un baño de ultrasonidos además de la agitación mecánica; los rendimientos aumentaron considerablemente con este procedimiento. En el caso del compuesto XXXIVd es conveniente reducir al máximo el calentamiento a reflujo en xileno para evitar polimerizaciones.

Los derivados XXXIVa y c se purifican por destilación; los derivados XXXIVb y d se obtienen en estado sólido y se emplean en el siguiente paso sin previa purificación.

La purificación de las naftilpirrolidinas y naftiltetrahidropiridinas se llevó a cabo en el seno de una mezcla de benceno/éter secos, dada la poca solubilidad de estos derivados en éter etílico, con hidruro de litio y aluminio a temperatura ambiente y con agitación magnética.

Las naftilpirrolidinas XXXVa,b y naftilpiperidinas XXXVc,d obtenidas se purificaron por destilación en Kugelrohr y se condensaron con bromuro de fenacilo (137) recién recristalizado, en benceno seco. La formación del bromhidrato de la amina es inmediata, una vez adicionado el bromuro de fenacilo.

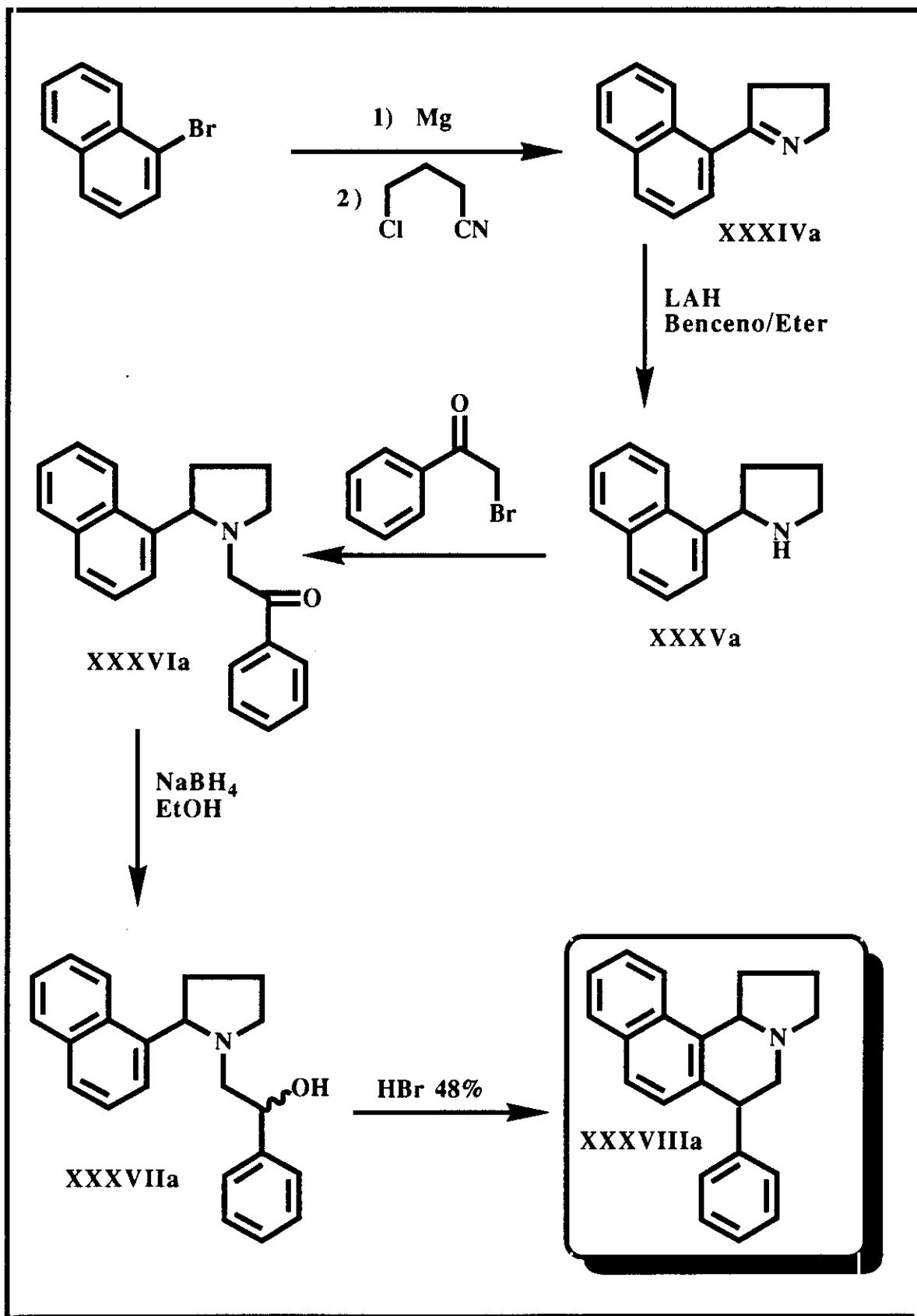
La reacción de condensación proporciona las aminocetonas XXXVIa,b,c y d con rendimientos cuantitativos. La purificación de estos intermedios se ha efectuado a través de los respectivos clorhidratos.

La transformación en los correspondientes aminoalcoholes XXXVIIa,b,c y d se consigue por tratamiento con borohidruro sódico de las aminocetonas en forma de base disueltas en etanol, manteniendo la solución con agitación magnética.

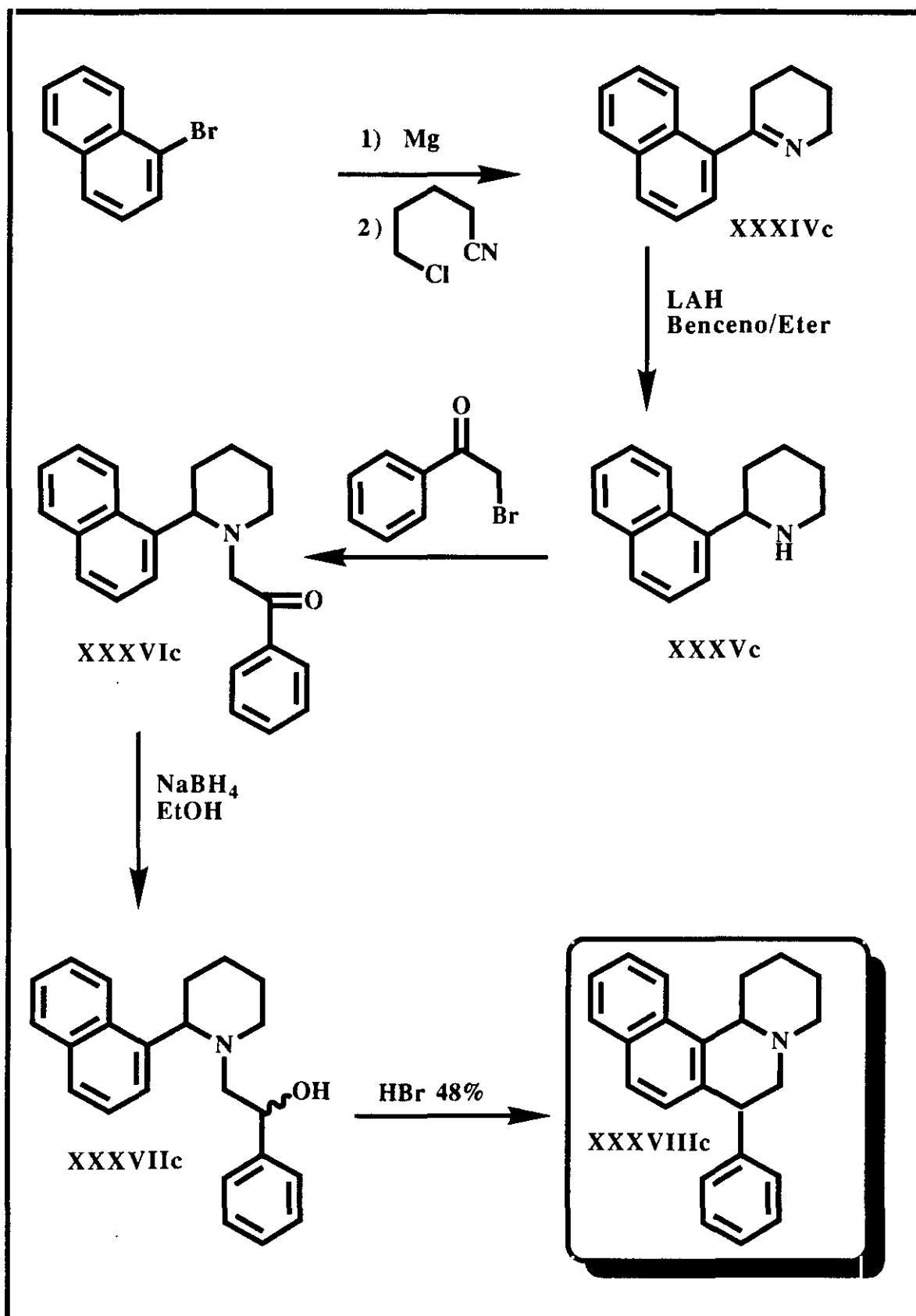
La solución básica, tratada con agua, proporciona los derivados hidroxilados con rendimientos óptimos. Se purifican en forma de clorhidratos excepto el derivado XXXVIIId que es sólido y se recristaliza de 2-propanol.

Finalmente, los aminoalcoholes en forma de base se someten a reflujo en ácido bromhídrico al 48% empleando agitación magnética durante 20 horas y un baño a 120°C. Se obtienen de este modo las aminas XXXVIIIa,b,c y d con buenos rendimientos.

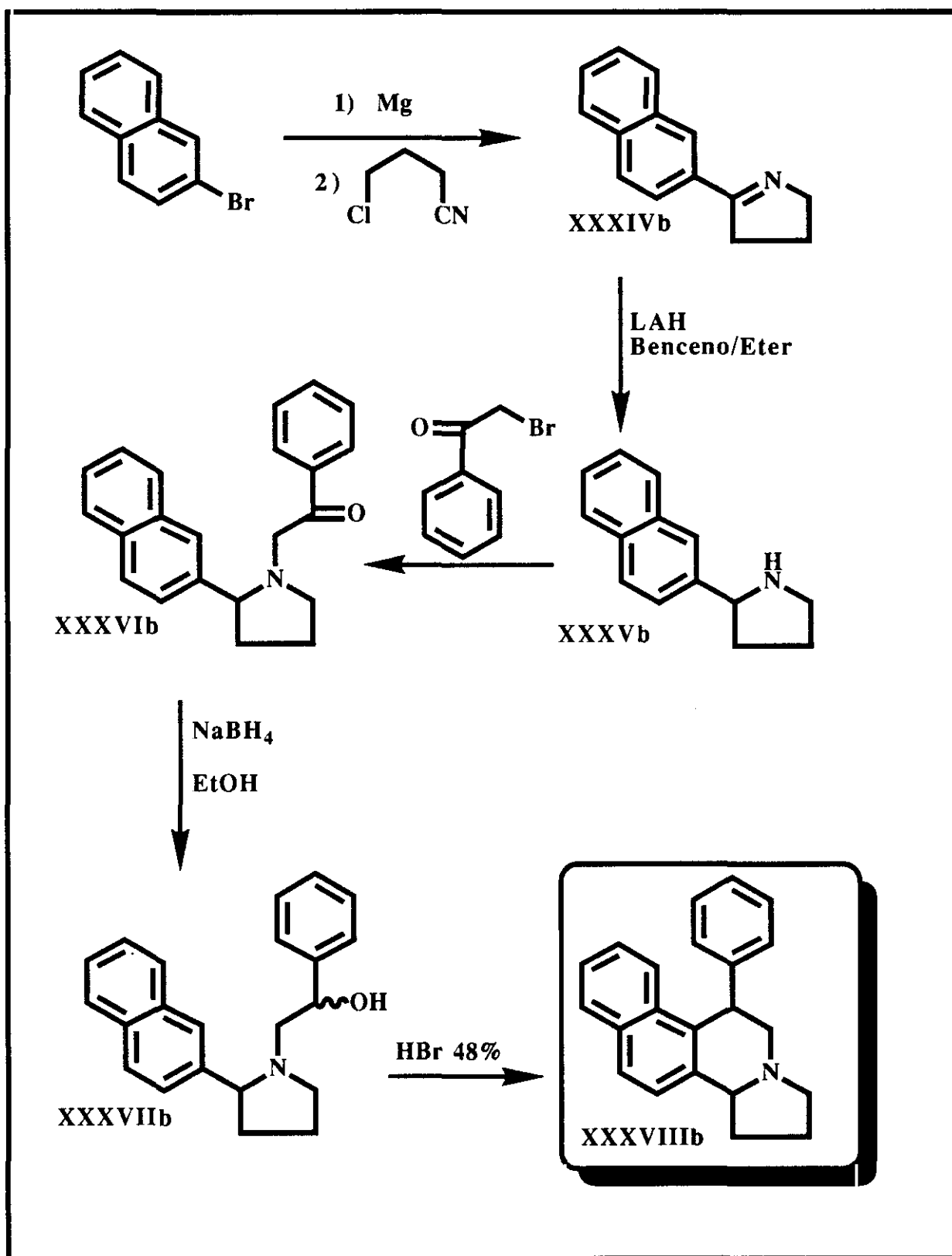
Para el derivado XXXVIIIId se observa ya la formación a los 15 minutos. Los compuestos obtenidos recristalizan de 2-propanol.



Esquema 21

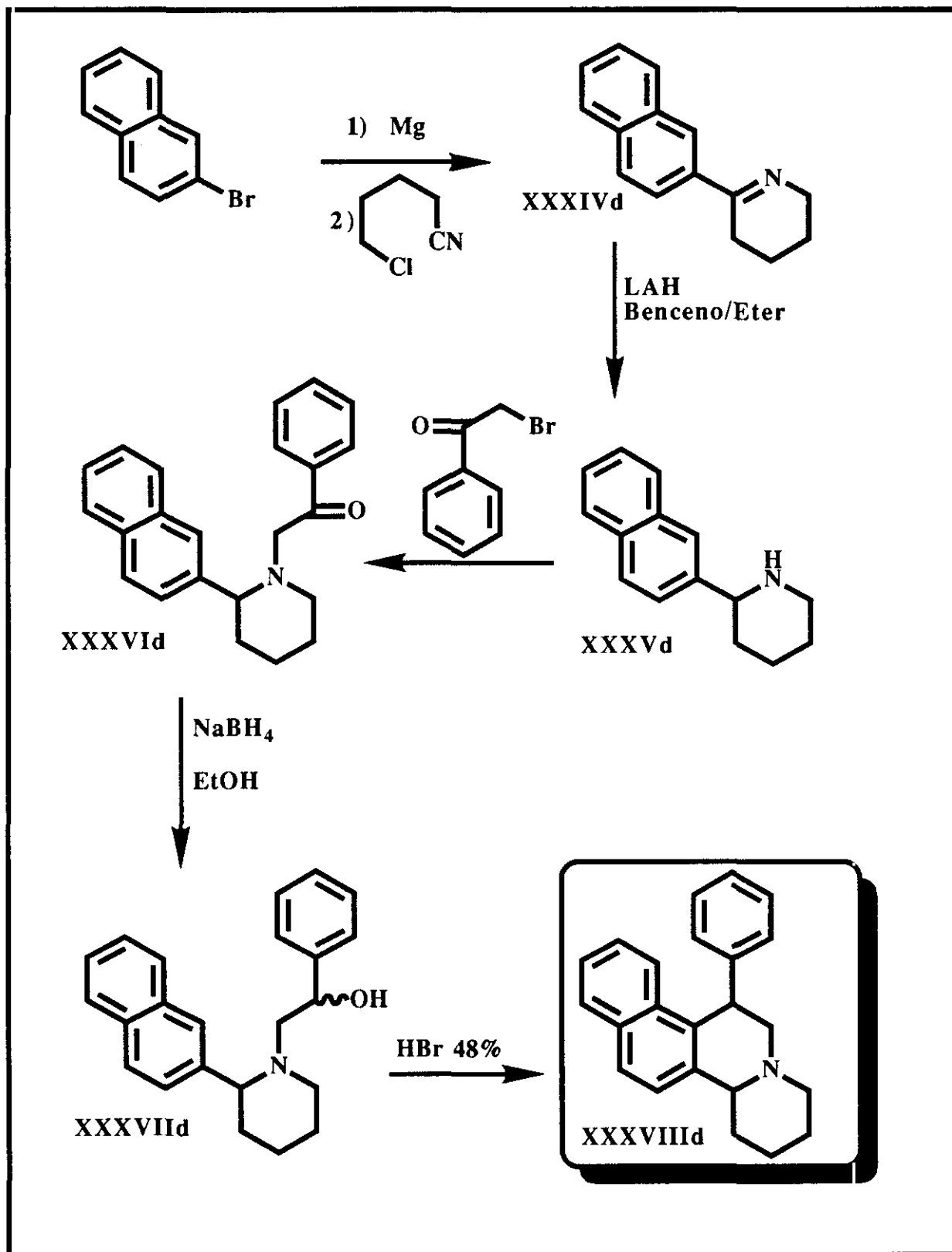


Esquema 22



Esquema 23





Esquema 24

## 2.7.-BIBLIOGRAFIA.

- 1.- R.B. Woodward, M.W. McLamne, J. Am. Chem. **71**, 379, 1949.
- 2.- K. C. Bradsher, J.P. Sherer, J. Org. Chem. **32**, 733, 1967.
- 3.- G. Crowther, M.J. Johnston, C.K. Bradsher, J. Heterocyclic Chem. **157**, 1971.
- 4.- K. C. Bradsher, A.D. Hunt, J. Org. Chem. **45**, 4248, 1980.
- 5.- K. C. Bradsher, E.L. Beavers, J. Am. Chem. Soc. **78**, 2459, 1956.
- 6.- K. C. Bradsher, H. Berger, J. Am. Chem. Soc. **79**, 3287, 1957.
- 7.- Y.N. Mukerjee, S.P. Gaur, P.C. Jain, A. Nitya. Indian J. Chem (B) , **24 B** 985, 1985.
- 8.- M.T. Bargar, K.J. Dulozth, C.M. Craham, J. Heterocyclic Chem. **21**, 261, 1984.
- 9.- K.C. Bradsher, L.N. Dutta, J. Am. Chem. Soc. **82**, 1145, 1960.
- 10.- O. Westphal, K. Jann, W. Heffe, Arch. Pharm. **294**, 37, 1961.
- 11.- E.E. Glover, G. Jones, J. Chem. Soc., 1750, 1958.
- 12.- A. Pictet, T. Spengler, Berichte **44**, 2030, 1911.
- 13.- N. Sugimoto, J. Pharm. Soc. Japan **76**, 1045, 1956.
- 14.- M.S. Kupcham, J.D. Balou, G.C. Grazia, J. Org. Chem. **31**, 1713, 1960.
- 15.- A.N. Nelson, P.S.R. Hsi, J. Org. Chem. **26**, 3086, 1961.
- 16.- C. Tani, K. Ishibashi, J. Pharm. Soc. Japan **76**, 1064, 1956.
- 17.- T.R. Govindachari, S.S. Ragade and N. Viswanathan, J. Chem. Soc., 1357-60, 1962.
- 18.- T.R. Govindachari, M.V. Laleshimhamtham, S. Rayadurai, Tetrahedron **14**, 284, 1961.
- 19.- J.E. Nordlander, F.G. Njovoge, J. Org. Chem. **52**, 1627, 1987.
- 20.- S.P. Gaur, C.J. Padam, N. Anand, Indian J. Chem. **21B**, 46-51, 1982.
- 21.- M. Iwao, M. Watanabe, O. S. de Silva, V. Snieckus, Tetrahedron Lett. **22**, 2349, 1981.
- 22.- N. Sugimoto, J. Pharm. Soc. Japan **65**, 108, 1945.
- 23.- F. C. Huang, J. P. Minlon, J. Am. Chem. Soc. **68**, 2487, 1946.
- 24.- P. Marchini, B. Belleau, Can. J. Chem. **36**, 581, 1958.
- 25.- S. Földeak, Tetrahedron **27**, 3465, 1961.
- 26.- G.G. Trigo, E. Gálvez, M.M. Söllhuber, J. Heterocyclic Chem. **17**, 69, 1980.
- 27.- R. F. Borch, Tetrahedron Letters, 61, 1968.
- 28.- E. Gellert, N. Kumar, Aust. J. Chem. **37**, 819, 1984.

- 29.- T.F. Buckley, H. Rappoport, J. Org. Chem. **48**, 4222, **1983**.
- 30.- L. Gwanswn, C. Y. Seo, S. S. Chul, Kim W. Joo, E. Ernst, W. Wolfgang, Arch. Pharm. **322**, 607, **1989**.
- 31.- P.A. Grieco, D.T. Parker, J. Org. Chem. **53**, 3325, **1988**.
- 32.- R.G. Chemo, A.G. Swan, J. Chem. Soc., 617, **1946**.
- 33.- S. Archer, J. Org. Chem. **16**, 430, **1951**.
- 34.- A.G. Swan, J. Org. Chem. **33**, 2958, **1968**.
- 35.- M.F. Bobbitt, E.T. Moore, J. Org. Chem. **33**, 2958, **1968**.
- 36.- F.S. Duke, R.C. Spray, A.R. Rilminster, Aust. J. Chem. **36**, 149, **1983**.
- 37.- W. Harries, Liebigs Ann. Chem. **327**, 365
- 38.- H. Heerwein, Org. Synthesis **46**, 113, **1966**.
- 39.- F.R. Nystrom, G.W. Brown, J. Am. Chem. Soc. **69**, 2548, **1947**.
- 40.- A. Battersby, H. Oppenshaw, H. Wood, J. Chem. Soc., 2463, **1953**.
- 41.- J.N. Leonard, C.W. Wildman, J. Am. Chem. Soc. **71**, 3089, **1949**.
- 42.- B. Chamcy, E. Gellert, Aust. J. Chem. **23**, 2503, **1970**.
- 43.- B. Chamcy, E. Gellert, Aust. J. Chem. **23**, 2508, **1970**.
- 44.- H.P. Hamtow, S. Okuda, N. Nakagawa, Tetrahedron Lett., 2553, **1964**.
- 45.- S.R. Johns, J.A. Lamberton, A.A. Sionmis, R.I. Willing, Aust. J. Chem. **23**, 353, **1970**.
- 46.- K.S. Foldeak, P. Hegyes, Acta Phys Chem. **20**, 11, **1974**.
- 47.- F. Bohlmann, Chem. Ber. **91**, 2157, **1958**.
- 48.- J. Skolik, P.J. Kruger, M. Wiewiorowski, Tetrahedron **24**, 5439, **1968**.
- 49.- A. Brossi, H. Lindlar, M. Walter, O. Schneider, Helv. Chim. Acta **41**, 119, **1958**.
- 50.- A. Brossi, L. Chopard-dit-Jean, O. Schneider, Helv. Chim. Acta **43**, 583, **1960**.
- 51.- D. Beke, C. Szantay, Chem. Ber. **95**, 2132, **1962**.
- 52.- C. Szantay, J. Rohaly, Chem. Ber. **98**, 557, **1965**.
- 53.- H. Oppenshaw, N. Whittaker, J. Chem. Soc., 1449, **1963**.
- 54.- N. Whittaker, J. Chem. Soc. (C), 85, **1969**.
- 55.- J.P. Vacca, Tetrahedron Lett. **26**, 1277, **1985**.
- 56.- A. Battacharjya, K.P. Battacharjya, C.S. Pakiashi, Heterocycles **20**, 2397, **1983**.
- 57.- S. V. Kessar, P. Singh, K.S. Sharma, Tetrahedron Lett. **23**, 4179, **1982**.
- 58.- F. Zymalkowski, F. Schmidt, Arch. Pharm. **300**, 229, **1967**.
- 59.- R. Child, F. Pyman, J. Chem. Soc., 36, **1931**.
- 60.- J. Gootjer, Th. W. Nauta, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **80**, 1223, **1961**.

- 61.- S.V. Kessar, M. Sing, V.K. Ahuja and A.K. Lumb, J. Chem. Soc. (C), 262, **1971**.
- 62.- K. Orito, T. Matsuzaki and H. Suginome, Heterocycles **27**, 2403, **1988**.
- 63.- T. Shano, K. Yoshida, K. Audo, Y. Usui, H. Hamaguchi, Tetrahedron Lett. 4818, **1978**.
- 64.- F. D. Popp, H. Gibson, D. Sheshey, J. Heterocyclic Chem. **9**, 541, **1971**.
- 65.- S. Akaboshi, T. Kato, Chem. Pharm. Bull. **11**, 1446, **1963**.
- 66.- E.R. Dolittle, K.C. Bradsher, J. Org. Chem. **31**, 2616, **1966**.
- 67.- S. Arai, T. Takeuchi, M. Ishikawa, T. Takeuchi, M. Yamazaki, M. Hida, J. Chem. Soc. Perkin Trans I 481, **1987**.
- 68.- S. Sugawara, A.S. Kanoshi, Chem. Pharm. Bull. **7**, 609, **1959**.
- 69.- F. Zymalkowski, F. Schmidt, Arch. Pharm. **300**, 229, **1967**.
- 70.- W.D. Brown, F.S. Dyke, M. Sainsbury, D.G.W. Lugton, Tetrahedron **26**, 4985, **1970**.
- 71.- J. Gootjes, T.N. Nauta, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **80**, 1223, **1961**.
- 72.- J.A. Birch, R.S.G. Subba Rao, J. Chem. Soc., 3007, **1965**.
- 73.- C.J. Hubert, N.W. Speckamp, O.H. Huisman, Tetrahedron Lett., 4493, **1972**.
- 74.- B. E. Maryanoff, F.D. McComsey, Tetrahedron Lett., 3797, **1979**.
- 75.- T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubata, J. Am. Chem. Soc. **103**, 1172, **1981**.
- 76.- T. Fujii, S. Yoshifuji, Chem. Pharm. Bull. **20**, 1451, **1972**.
- 77.- H. Möhrle, Archiv. der Pharmazie **297**, 474, **1964**.
- 78.- S. Yoshifuji, T. Fujii, Tetrahedron Lett. **24**, 1965, **1975**.
- 79.- T. Fujii, M. Ohba, M. Tsuchida, K. Saito, Y. Hirano, J. Sakaguchi, Chem. Pharm. Bull. **34**, 496, **1986**.
- 80.- T. Fujii, M. Ohba, K. Yomeyama, H. Kizu, S. Yoshifuji, Chem. Pharm. Bull. **34**, 669, **1986**.
- 81.- F.R. Nystrom, G.W. Brown, J. Am. Chem. Soc. **69**, 2548, **1947**.
- 82.- J.N. Leonard, C.W. Wildman, J. Am. Chem. Soc. **71**, 3089, **1949**.
- 83.- B. Chamcy, E. Gellert, Aust. J. Chem. **23**, 2503, **1970**.
- 84.- F. Morlacchi, V. Losacco, J. Heterocyclic Chem. **13**, 165, **1976**.
- 85.- R. Copado, M.T. Grande, G.G. Trigo, M.M. Söllhuber, J. Heterocyclic Chem. **23**, 601, **1986**.
- 86.- M.T. Grande, M.M. Söllhuber, Chemica Scripta **28**, 411, **1988**.
- 87.- L.A. Wilds, M.R. Novak, E.K. Mc Caleb, Org. Synthesis **37**, 18, **1957**.
- 88.- S.V. Kessar, J. Pawan, K.P. Mundra, A.K. Lumb, J. Chem. Soc. (C), 266, **1971**.
- 89.- H.W. Whaley, R.T. Govindachari, Org. Reactions **6**, 74, **1951**.

- 90.- S. V. Kessar, P. Jit, P.K. Mundra, K.A. Lumb, J. Chem. Soc. (C), 266, **1971**.
- 91.- J.N. Leonard, C.W. Wildman, J. Am. Chem. Soc. **71**, 3089, **1949**.
- 92.- L. Caglioti, Tetrahedron **22**, 487, **1966**.
- 93.- C.A. Grob, Angew. Chem. Int. Ed. **8**, 535, **1969**.
- 94.- F. Bohlmann, Chem. Ber. **91**, 2157, **1958**.
- 95.- J. Skolik, P. J. Kruger, M. Wieworowski, Tetrahedron **24**, 5439, **1968**.
- 96.- M. Uskokovic, H. Bruderer, C. von Planta, T. Williams, A. Brossi, J. Am. Chem. Soc. **86**, 3364, **1964**.
- 97.- Kwang Y. Zee-Cheng, H. W. Nyberg, C.C. Cheng, J. Heterocyclic Chem. **9(4)**, 805, **1972**.
- 98.- H.A. Weidlich, G.H. Daniels, Chem. Ber. **72**, 1590, **1939**.
- 99.- D. M. Bailey, U.S. Pat. 4,327,022., **1982**.
- 100.- L. H. Long, H. D. Troutman, J. Am. Chem. Soc. **71**, 2473, **1949**.
- 101.- R.F. Borne, M.L. Forrester, I.W. Wertero, J. Med. Chem. **20**, 771, **1977**.
- 102.- D. Beaumont, R.D. Walgli, J. Chem. Research (M), 3864, **1979**.
- 103.- A. Giannis and K. Sandhoff, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **28**, No. 2, **1989**.
- 104.- J. Bosch, A. Domingo, A. Linares, J. Org. Chem. **48**, 1075, **1983**.
- 105.- S. Sugasawa, K. Sakurai y N. Sugimoto, Yakugaku Zasshi **59**, 247, **1939**.
- 106.- S. Sugasawa, S. Akaboshi y M. Yameda, Yakugaku Zasshi **71**, 1341, **1951**.
- 107.- S. Sugasawa, K. Mizukawi, Chem. Pharm. Bull. **6**, 359, **1958**.
- 108.- T. Fujii, Chem. Pharm. Bull. **6**, 591, **1958**.
- 109.- J. Knabe, Arch. Pharm. **292**, 416, **1959**.
- 110.- H. Möhrle, Arch. Pharm. **297**, 474, **1964**.
- 111.- T. Fujii, S. Yoshifuji, Chem. Pharm. Bull. **20**, 1451, **1972**.
- 112.- T. Fujii y cols. Chem. Pharm. Bull. **21**, 2695, **1973**.
- 113.- S. Yoshifuji, T. Fujii, Tetrahedron Lett. **24**, 1965, **1975**.
- 114.- T. Fujii, K. Yoshida, M. Ohba, S. Yoshifuji, Chem. Pharm. Bull. **25**, 2336, **1977**; **25**, 3042, **1977**.
- 115.- T. Fujii, M. Ohba, Heterocycles **19**, 857, **1982**.
- 116.- T. Fujii, M. Ohba, H. Suzuki, Chem. Pharm. Bull. **33**, 1023, **1985**.
- 117.- T. Fujii, M. Ohba, K. Yoneyama, H. Kizu, S. Yoshifuji, Chem. Pharm. Bull. **34**, 669, **1986**.
- 118.- T. Fujii, M. Ohba, Chem. Pharm. Bull. **33**, 5264, **1985**.
- 119.- T. Fujii, M. Ohba, M. Tsuchida, K. Saito, Y. Hirano, J. Sakaguchi, Chem. Pharm. Bull. **34**, 496, **1986**.
- 120.- C.F. Koelsch and R.M. Lindquist, J. Org. Chem. **21**, 657, **1956**.
- 121.- R.F. Borch, Tetrahedron Lett., 61, **1968**.

- 122.- G. Fodor, J. Gal, B.A. Phillips, Angew. Chem. Int. Ed. **11**, 919, 1972.
- 123.- B.E. Maryanoff, D.F. Mc Comsey, R.J. Taylor, J.F. Gardocki, J. Med. Chem. **24**, 79, 1981.
- 124.- B.E. Maryanoff, D.F. Mc Comsey, B.A. Duhl-Emswiler, J. Org. Chem. **48**, 5062, 1983.
- 125.- H.E. Scholmaker, W.N. Speckamp, Tetrahedron **34**, 173, 1978.
- 126.- T.J. Schwan, Heterocycles **15**, 469, 1981.
- 127.- R. Becher, H. Brunner, S. Mahboobi, W. Wiegrebe, Angew. Chem. **97**, 969, 1985.
- 128.- B.E. Maryanoff, D.F. Mc Comsey, J. Heterocyclic Chem. **22**, 911, 1985.
- 129.- B.E. Maryanoff, J.L. Vanglet, R.P. Shonk, D.F. Mc Comsey, M.J. Costanzo, S.O. Nortey, J. Med. Chem. **33**, 2793, 1990.
- 130.- B.E. Maryanoff, D.F. Mc Comsey, J.F. Gardocki, R.P. Shank, M.J. Costanzo, S.O. Nortey, C.R. Schneider, P.E. Setler, J. Med. Chem. **30**, 1433, 1987.
- 131.- B.E. Maryanoff, D.F. Mc Comsey, M.S. Hutter, K.L. Sorgi, C.A. Maryanoff, Tetrahedron Lett. **29**, 5073, 1988.
- 132.- K.L. Sorgi, C.A. Maryanoff, D.F. Mc Comsey, D.W. Graden, B.E. Maryanoff, J. Am. Chem. Soc. **112**, 3567, 1990.
- 133.- A.I. Meyers, J. Guiles, Tetrahedron Lett. **31**, 2813, 1990.
- 134.- J. H. Burckhalter, F. Short, J. Org. Chem. **23**, 1281, 1284 y 1285, 1958.
- 135.- J. H. Burckhalter, F. Short, J. Org. Chem. **23**, 1278, 1280, 1958.
- 136.- J. P. Schaepr, J. Higgins, P.K. Shenoy, Organic Synthesis, **49**, 6, 1969.

### **3.- PARTE EXPERIMENTAL**

.Los puntos de fusión sin corregir han sido determinados en todos los casos sobre capilar abierto empleando un aparato Büchi.

Los análisis elementales cuantitativos han sido realizados en nuestro Departamento con un aparato Carlo Erba mod. 1104 y Perkin-Elmer 2400 CHN.

Los espectros de absorción en el infrarrojo se han determinado preparando muestras interpuestas en BrK, con una concentración media de 0,4% en los compuestos sólidos, y en ventanas de NaCl en los líquidos. Se ha empleado un fotómetro Perkin-Elmer 577.

Los espectros de resonancia magnética nuclear se han llevado a cabo en un espectrómetro Perki-Elmer mod. R-24, de 60 MHz, en un aparato Varian-300 MHz y en Varian mod. EM 390. En todos los casos se ha utilizado TMS como referencia.

Los espectros de masas se han llevado a cabo en un espectrómetro Hitachi Perkin-Elmer, RMU-6M.

Para la cromatografía en capafina se ha empleado Silicagel 60 F<sub>254</sub> y Scharlau Si<sub>254</sub>.

Todos los reactivos empleados en los procedimientos descritos, son de procedencia comercial mientras no se indique lo contrario.



### I. Cloruro de $\beta$ -naftoilo

Una mezcla de 9 g de ácido  $\beta$ -naftoico (0,052 moles), 80 ml de cloroformo y 9 ml de cloruro de tionilo (0,123 moles) se calienta a reflujo durante 2 horas; se elimina el cloroformo a presión atmosférica y los restos de cloruro de tionilo a presión reducida, obteniéndose así un líquido que solidifica al enfriar.

Rendimiento: 9 g (93%).

Punto de ebullición: 160-162 °C (11mm de Hg); p.f.lit.(1) 51-52 °C.

IR (película líquida)  $\bar{\nu}$ : 1760  $\text{cm}^{-1}$

### II. $\beta$ -naftilmetanol

A una suspensión de 1,6 g de hidruro de litio y aluminio (0,041 moles) en 60 ml de éter seco, se añade, gota a gota, con agitación y exclusión de humedad, una solución de 7 g de ácido  $\beta$ -naftoico (0,041 moles) en 300 ml de éter anhidro, procurando que el reflujo producido por la reacción exotérmica sea suave. La reacción se continúa durante 15 minutos. El exceso de hidruro de litio y aluminio se destruye con hielo, disolviéndose el hidróxido formado con ácido sulfúrico al 10% (5ml).

La fracción etérea se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío, obteniéndose un sólido blanco.

Rendimiento: 6,15 g (96%).

Punto de fusión: 81-82°C (etanol/agua ; éter/éter de petróleo); p.f. lit. (2) 80-81 °C.

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 3280, 1040  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-RMN}$ ; ( $\text{CDCl}_3$  ; 60  $\text{MHz}$ )  $\delta$ : 7,9-7,3 (m,9H,Ar) ; 4,75 (s,2H, $\text{CH}_2$ ); 2,45 (s, 1H, OH).

### III. 2-Clorometilnaftaleno.

A una solución de 12 g de  $\beta$ -naftilmetanol en 50 ml de tolueno seco, se adicionan 25 ml de cloruro de tionilo gota a gota, y se calienta a reflujo durante tres horas. El contenido del matraz se vierte sobre hielo, la fase orgánica se basicifica con carbonato sódico y se lava con agua hasta que el pH de las aguas de lavado sea neutro. La solución orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío, obteniéndose un líquido que solidifica al enfriar.

Rendimiento: 9,6 g (72%).

Punto de ebullición: 168-170 °C (20 mm de Hg); p.eb.lit. (3) 168-170 °C (20 mm de Hg).

### IV. 1-( $\beta$ -naftoil)pipecolinato de etilo.

A 3 g (0,047 moles) de cloruro de  $\beta$ -naftoilo en 50 ml de tolueno seco se añaden sucesivamente y con agitación 9 ml de piridina y 9 ml (0,046 moles) de pipecolinato de

etilo recién destilado. La reacción se deja 10 horas a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se lava sucesivamente con 25 ml de solución de ácido clorhídrico al 10% y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. El residuo siruposo obtenido se recristaliza en éter/éter de petróleo.

Rendimiento: 4,72 g (97%).

Punto de fusión: 55-57 °C (éter/éter de petróleo).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 2940, 1738, 1642, 1210, 1020  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -RMN; ( $\text{CDCl}_3$ ; 60 MH)  $\delta$ : 7,9-7,4 (m,7H,Ar-H); 5,5 (s,1H, $\text{C}_2$ -H); 3,9-3,0 (m, 2H,  $\text{C}_6$ -H); 4,25 (q,2H, $J=7\text{Hz}$ ,-O- $\text{CH}_2$ -); 2,5-1,5 (m,6H,  $\text{C}_3$ -H, $\text{C}_4$ -H,  $\text{C}_5$ -H); 1,3 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ - $\text{CH}_3$ ).

Análisis elemental: Calculado para:  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ : C=73,28% H=6,79% N=4,49%.

Encontrado: C=72,92% H=6,79% N=4,38%.

#### V. 1-( $\beta$ -naftilmetil) pipercolinato de etilo.

##### METODO A:

Una solución de 3 g de amidoester IV (0,0084 moles) y 1,6 g de tetrafluoroborato de trietiloxonio (sal de Meerwein) en 15 ml de cloruro de metileno seco, se agitan a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentra a vacío, el residuo se disuelve en 15 ml de etanol absoluto, se enfría en baño de hielo, se adicionan 0,75 g (0,0195 moles) de borohidruro sódico en pequeñas porciones y se mantiene la agitación durante 18 horas a temperatura ambiente.

Transcurrido este tiempo, se vierte la solución sobre hielo, se destruye el exceso de borohidruro sódico con ácido acético 2N, se basicifica con hidróxido sódico diluido y se extrae la solución acuosa tres veces con cloroformo (30/20/20 ml). La solución clorofórmica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. El residuo siruposo se disuelve en 2-propanol, se hace pasar corriente de ácido clorhídrico seco, se concentra la solución alcohólica y el residuo obtenido se recristaliza inicialmente en éter/éter de petróleo y posteriormente en acetona.

Rendimiento: 1,79 g (53%) de clorhidrato de V.

##### METODO B:

A 3,25 g (0,0184 moles) de 2-clorometilnaftaleno disuelto en 50 ml de benceno seco, se adicionan 5,6 ml (0,036 moles) de pipercolinato de etilo y la solución se mantiene a reflujo durante 3 horas. Se separa por filtración el clorhidrato de pipercolinato de etilo formado en la reacción y se lava la solución bencénica con 20 ml de agua. La fase orgánica se extrae dos o tres veces con 10 ml de ácido clorhídrico 1,5 N. El clorhidrato del aminoéster precipita en las aguas de extracción en forma de sólido blanco, que recristaliza de acetona con una molécula de agua.

Rendimiento: 5,13 g (84%) de clorhidrato de V.

Punto de fusión: 114-116 °C (acetona).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 2650, 1740, 1210, 1015  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ; 60 MHz)  $\delta$ : 8,1-7,4 (m,7H,Ar); 4,75 (d(J=13Hz), 1H, N- $\text{CH}_2$ -Ar); 4,45 (d (J=13Hz), 1H, N- $\text{CH}_2$ -Ar); 4,25 (q(J=7Hz)2H,-O- $\text{CH}_2$ -),3,9-3,2 (m, 3H,  $\text{C}_2$ -H y  $\text{C}_6$ -H); 2,6-1,4 (m,6H, $\text{C}_3$ -H, $\text{C}_4$ -H,  $\text{C}_5$ -H); 1,25 (t(J=7Hz),3H, - $\text{CH}_3$ ).

Análisis elemental:

Calculado para:  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ : C=73,28% H=6,79% N=4,49%.

Encontrado: C=72,92% H=6,79% N=4,38%.

### METODO III:

Una solución de 1 g de 2-clorometilnaftaleno ( $5,66\cdot 10^{-3}$  moles) en 4 ml de etanol absoluto se añade gota a gota a una solución calentada a reflujo de 1 g de clorhidrato de pipercolinato de etilo y 0,59 g de carbonato sódico anhidro en 9 ml de etanol absoluto, continuando el calentamiento durante 6 horas. La mezcla de la reacción se filtra, se añaden 10 ml de agua y se extrae con 10 ml de éter. La fase etérea, a su vez, se extrae con ácido clorhídrico 1,5 N. La fase acuosa ácida se basifica con hidróxido sódico al 40% y se extrae con diclorometano, el cual se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío, obteniéndose un residuo que se destila en Kugelrohr a 180°C (0,8 mm Hg).

Rendimiento: 1,4 g (83%) de V en forma de base.

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 2940, 2860, 2820, 1745, 1730, 1600, 1175  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -RMN; ( $\text{CDCl}_3$ ; 60 MHz)  $\delta$ : 7,85-7,25 (m, 7H, Ar-H); 4,20 (q (J=7Hz), 2H, -O- $\text{CH}_2$ -); 3,94 (d (J=13Hz), 1H, N- $\text{CH}_2$ -Ar); 3,50(d(J=13Hz),1H,N- $\text{CH}_2$ -Ar); 3,2 (t (J = 6Hz), 1H,  $\text{C}_2$ -H); 2,9 (m, 1H,  $\text{C}_6$ -H<sub>ec</sub>); 2,35 (q (J=7Hz), 1H,  $\text{C}_6$ -H<sub>ax</sub>); 2,1-1,3(m,6H,  $\text{C}_3$ -H, $\text{C}_4$ -H, $\text{C}_5$ -H); 1,25(t(J=7Hz),3H,- $\text{CH}_3$ ).

### VI. Acido 1-( $\beta$ -naftilmetil)-2-pipercolínico. HCl:

2,05 g (0,143 moles) de aminoéster V en 13 ml de ácido clorhídrico concentrado, se calientan a reflujo en un baño de aceite a 105 °C durante 6 horas. Al enfriarse la solución precipita el aminoácido.

Rendimiento: 1,4 g (77%).

Punto de fusión: 192-194 °C (HCl concentrado).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 3000, 2500, 1725, 1200  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -RMN; (DMSO- $d_6$ ; 60 MHz)  $\delta$ : 8,2-7,5 (m,7H,Ar-H); 4,75 (d(J=13Hz),1H,N- $\text{CH}_2$ -Ar); 4,45(d(J=13Hz),1H,N- $\text{CH}_2$ -Ar); 4,1(m,1H, $\text{C}_2$ -H); 3,35(m,2H, $\text{C}_6$ -H); 2,5-1,5(m,6H, $\text{C}_3$ -H, $\text{C}_4$ -H, $\text{C}_5$ -H).

Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Cl}$ : C=66,77% H=6,59% N=4,58%

Encontrado: C=66,50% H=6,59% N=4,47%

VII. 9,10,11,12,12a,13-hexahidro-7H-nafto[1,2-b]quinolizin-13-ona.

0.9 g de aminoácido VI ( $2,943 \cdot 10^{-3}$  moles) en 15 g de ácido polifosfórico se agitan en atmósfera de nitrógeno, en un recipiente protegido de la luz y sumergido en baño de aceite a 105 °C durante 6 horas. Una vez enfriada la reacción, se vierte sobre agua de hielo y se alcaliniza con hidróxido potásico al 50% hasta pH 8, cuidando de mantener la temperatura por debajo de 20 °C durante el proceso. La solución acuosa se extrae con cloroformo hasta que éste no tome color, se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío, obteniéndose un sirupo amarillo que solidifica al enfriar.

Rendimiento: 0,71 g (89%).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 2802, 2760, 1670  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -RMN; ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 60 MHz)  $\delta$ : 9,45 (dd (J=8 Hz, J=2Hz), 1H,  $\text{C}_1\text{-H}$ ); 7,62 (d (J=9 Hz), 1H,  $\text{C}_5\text{-H}$ ); 7,15 (d (J=9 Hz), 1H,  $\text{C}_6\text{-H}$ ); 8,00-7,40 (m, 3H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ,  $\text{C}_3\text{-H}$ ,  $\text{C}_4\text{-H}$ ); 3,98 (d (J=16 Hz), 1H,  $\text{C}_7\text{-H}_{\text{ec}}$ ); 3,47 (d, J=16 Hz), 1H,  $\text{C}_7\text{-H}_{\text{ax}}$ ); 3,04 (m, 1H,  $\text{C}_{12\text{a}}\text{-H}$ ); 3,04 (d (J=10,5 Hz), 1H,  $\text{C}_9\text{-H}_{\text{ec}}$ ); 2,25 (m, 1H,  $\text{C}_9\text{-H}_{\text{ax}}$ ); 2,80-1,40 (m, 6H,  $\text{C}_{10,11,12}\text{-H}$ ).

VIII. 9,10,11,12,12a,13-hexahidro-7H-nafto[1,2-b]quinolizin-13ol.

A una solución de 0,74 g ( $2,90 \cdot 10^{-3}$  moles) de aminocetona VII en 50 ml de etanol, en matraz topacio y enfriada en baño de hielo, se adicionan lentamente con agitación 0,416 g (0,010 moles) de borohidruro sódico. La agitación se continúa a temperatura ambiente durante 16 horas y se vierte el contenido del matraz sobre agua de hielo. La solución se mantiene en agitación durante algún tiempo para destruir el exceso de borohidruro sódico, y se filtra el sólido blanco formado.

Rendimiento: 0,6 g (81,4%).

Punto de fusión: 240-243 °C (DMF).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 3150,2810,2760,1095  $\text{cm}^{-1}$

MS, m/z (%): 253 ( $\text{M}^+$ , 17), 170 (14), 169 (17), 142 (12), 141 (27), 115 (13), 84 (100).

Análisis elemental: Calculado para:  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ON}$ : C=80,59% H=7,55% N=5,52%.

Encontrado

C=80,97% H=7,52% N=5,52%.

$\text{Rf}_1 = 0,03$  (30%).

$\text{Rf}_2 = 0,19$  (70%).

PhH/EtOH/MeOH=20/1/1.

### IX. Perclorato de 7,9,10,11,12,13-hexahidronafto[1,2-b]quinolizinio.

Una solución de 0,5 g ( $1,97 \cdot 10^{-3}$  moles) de aminoalcohol VIII en 9 ml de ácido acético glacial y 1,1 ml de ácido perclórico al 70% se mantienen a reflujo durante 90 minutos. La mezcla de la reacción se filtra en caliente; al enfriar la solución precipitan cristales blancos de perclorato, que se filtran a vacío y se lavan con etanol.

Rendimiento: 0,6 g (90%).

Punto de fusión: 195°C (Acido acético).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 2950, 1710, 1080  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ; 60 MHz)  $\delta$ : 7,39 (d (J=8,5 Hz), 1H, C<sub>6</sub>-H); 8,10-7,30 (m, 5H, C<sub>1-5</sub>-H); 5,10 (m, 2H, C<sub>7</sub>-H); 4,45 (m, 2H, C<sub>13</sub>-H); 3,90 (m, 2H, C<sub>9</sub>-H); 3,05 (m, 2H, C<sub>12</sub>-H); 1,92 (m, 4H, C<sub>10,11</sub>-H).

Análisis elemental: Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ClNO<sub>4</sub>: C=60,62% H=5,68% N=4,15%  
C=60,71% H=5,31% N=4,14%

### X. 9,10,11,12,12a,13-hexahidro-7H-nafto[1,2-b]quinolizina.

A una solución de 0,25 g ( $7,44 \cdot 10^{-4}$  moles) del perclorato de imonio IX en 75 ml de etanol, en baño de hielo, se adicionan lentamente y con agitación 0,11 g de borohidruro sódico. Completada la adición, se mantiene la agitación, con exclusión de humedad, durante 30 minutos. Finalizada la reacción, se vierte sobre agua y se extrae con cloroformo. La fase orgánica se deseca con sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío, obteniéndose un sólido que recristaliza de etanol/agua.

Rendimiento: 0,15 g (85 %).

Punto de fusión: 105-106 °C (etanol/agua).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 2808, 2745, 1610, 1135, 810  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-RMN}$  (Cl<sub>3</sub>CD; 80 MHz)  $\delta$ : 6,85 (d (J=8,5 Hz), 1H, C<sub>6</sub>-H); 7,70-6,95 (m, 5H, C<sub>1-5</sub>-H); 3,86 (d (J=15,5 Hz), 1H, C<sub>7</sub>-H<sub>ec</sub>); 3,38 (d (J=15,5 Hz), 1H, C<sub>7</sub>-H<sub>ax</sub>); 3,15 (d (J=11Hz), 1H, C<sub>9</sub>-H<sub>ec</sub>); 3,00-2,75 (m, 2H, C<sub>12a</sub>-H, C<sub>13</sub>-H<sub>ec</sub>); 2,37-2,05 (m, 2H, C<sub>9</sub>-H<sub>ax</sub>, C<sub>13</sub>-H<sub>ax</sub>), 2,00-1,30 (m, 6H, C<sub>10,11,12</sub>-H).

MS, m/z (%): 237 (M<sup>+</sup>, 56), 236 (76), 180 (10), 165 (7), 155 (21), 154 (100), 153 (25), 152 (16), 139 (4), 115 (4), 82 (6).

Análisis elemental: Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N: C=86,02% H=8,06% N=5,90%.

Encontrado: C=86,16% H=8,34% N=5,063%

### XI. 2,3-Dimetoxinaftaleno

A una suspensión de 35 g (0,218 moles) de 2,3-dihidroxinaftaleno en 170 ml de agua fría se añaden simultáneamente, a través de dos ampollas de adición, 67 g (0,53 moles) de sulfato de dimetilo y 120 ml (0,70 moles) de una solución acuosa de hidróxido potásico al 40%, en un período de tres minutos. Se observa inicialmente la disolución del dimetoxinaftaleno, formándose a continuación un sólido blanco. La mezcla de la reac-

ción se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Se filtra y se lava reiteradamente con agua, hasta que las aguas de filtrado sean neutras.

Rendimiento: 37 g (91%).

Punto de fusión: 120°C (etanol); p.f.lit. 117-118°C (4).

<sup>1</sup>H-RMN; (Cl<sub>3</sub>CD, 60MHz) δ: 7,09(s,2H,ArH-1,4); 7,62(m,2H,ArH-5,8); 7,29 (m, 2H, ArH-6,7).

## XII. 1(6,7-Dimetoxi-β-naftil)etanona.

### METODO A:

A una suspensión de 24,8 g (0,186 moles) de tricloruro de aluminio anhidro sublimado en 24 ml de nitrobenceno enfriado en baño de hielo, se adicionan gota a gota con agitación mecánica y exclusión de humedad, 16,2 g (0,205 moles) de cloruro de acetilo durante 20 minutos. A continuación se añade durante 35 minutos gota a gota una solución de 31 g (0,164 moles) de 2,3-dimetoxinaftaleno XI, en 100 ml de nitrobenceno a 25 °C, continuando primero la agitación 2 horas a 5 °C y posteriormente 18 horas a temperatura ambiente. En ese tiempo, el color de la reacción habrá virado de marrón a verde. La mezcla de la reacción se vierte cuidadosamente, con agitación energética, sobre 50 g de hielo picado en 250 ml de ácido clorhídrico al 10%.

La fase acuosa se separa y se extrae con cloroformo. La fase orgánica se lava consecutivamente con agua (3x80 ml), KOH al 5% (3x60 ml) y agua (3x80 ml). Los líquidos de lavado se extraen con cloroformo (3x50 ml). Se juntan las fases orgánicas se secan sobre sulfato sódico anhidro, se elimina a vacío el cloroformo y el nitrobenceno y el residuo se destila en Kugelrohr a una temperatura de 200°C y una presión de 0,5 mm de Hg. El producto obtenido se recrystaliza de acetona.

Rendimiento: 34 g (90%).

Punto de fusión: 112°C (metanol); p.f.lit. 107-109°C (4).

<sup>1</sup>H-RMN; (Cl<sub>3</sub>CD, 300MHz) δ: 8,29(s,1H,ArH-1); 7,88(dd(J=8,5Hz, J=1,7Hz), 1H,ArH-4); 7,69(d(J=8,5Hz),1H,ArH-3); 7,11(s,1H,ArH-5); 7,19(s,1H,ArH-8); 4,0 (s, 6H,2-OCH<sub>3</sub>); 2,67(s,2H,-CH<sub>3</sub>).

### METODO B:

Sobre una solución agitada de 96 g de 2,3-dimetoxinaftaleno XI y 43 ml de cloruro de acetilo en 600 ml de 1,1,2,2-tetracloroetano a -15°C se añaden en porciones 80 g de tricloruro de aluminio sublimado. La mezcla de la reacción se agita 3 horas a temperatura ambiente y a continuación se vierte sobre una mezcla de un litro de agua de hielo y 50 ml de ácido clorhídrico concentrado. La fase acuosa se extrae con cloroformo. Las fases orgánicas se juntan, se secan con carbonato cálcico anhidro, se concentran a vacío y se

adicionan 30 ml de metanol. Al enfriarse la disolución se obtienen 95,2 g de producto, que se destila a vacío en Kugelrohr a 200 °C, obteniéndose una arilcetona de pureza analítica.

Rendimiento: 28,85 g (97%).

Punto de fusión: 112°C; p.f.lit. 110-112 °C (5).

### XIII. DERIVADOS DE ARILBROMOETANONA.

XIIIa: 1( $\alpha$ -naftil)-2-bromoetanona.

XIIIb: 1( $\beta$ -naftil)-2-bromoetanona.

XIIIc: 6,7-Dimetoxi-1( $\beta$ -naftil)-2-bromoetanona.

XIVa : 1( $\alpha$ -naftil)-2-bromoetanona.(6)

A una solución enfriada de 170 g (0,61 moles) de 1-acetonaftona en 650 ml de éter seco se adicionan con agitación y gota a gota 160 g (2,02 moles) de bromo. Una vez finalizada la adición, la solución se lava con agua, se seca sobre carbonato sódico y se concentra a vacío. El residuo obtenido se disuelve en tolueno seco y se utiliza directamente en la siguiente reacción.

XIVb: 1( $\beta$ -naftil)-2-bromoetanona.

A una solución de 85 g (0,30 moles) de 2-acetonaftona en 150 cc de tetracloruro de carbono se adicionan gradualmente 82 g (1,07 moles) de bromo en 150 cc de tetracloruro de carbono. Se mantiene la agitación durante dos horas, se pasa corriente de nitrógeno para eliminar el ácido bromhídrico formado, la solución se concentra a vacío y el residuo obtenido se trata con éter, obteniéndose un sólido que recrystaliza de sulfuro de carbono.

Rendimiento: 117g (95%).

Punto de fusión: 84°C; p.f.lit. 81°C (7).

XIVc: 6,7-Dimetoxi-1( $\beta$ -naftil)-2-bromoetanona.

62,4 g (0,78 moles) de bromo en 500 ml de cloroformo se añaden, despacio y con agitación, a una solución de 90 g (0,32 moles) de 6,7-dimetoxi-2-acetonaftona XII a temperatura ambiente. Finalizada la adición, la solución clorofórmica se lava sucesivamente con agua, solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra a vacío. La trituración del residuo obtenido con n-hexano proporciona 93,0 g del producto halogenado, el cual se utiliza en la siguiente reacción sin más purificación.

Rendimiento: 93 g (80%).

Punto de fusión: 140°C; p.f.lit. 135-136 °C (8).

$^1\text{H-RMN}$ ; ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz) $\delta$ : 8,28(d(J=1,6Hz),1H,ArH-1).7,82(dd (J=8,5Hz, J=1,8Hz),1H,ArH4);7,66(d(J=8,5Hz),1H,ArH-3); 7,13(s,1H,ArH-8); 7,13(s,1H,ArH-8); 7,06(s,1H,ArH-5); 4,52(s,2H,-CH<sub>2</sub>-); 3,96-3,98(s,6H,2-OCH<sub>3</sub>):

#### XIV. DERIVADOS DE 1-ARIL-2-PIPERIDINOETANONA.

XIVa: 1-( $\alpha$ -naftil)-2-piperidinoetanona.

XIVb: 1-( $\beta$ -naftil)-2-piperidinoetanona

XIVc: 1-(6,7-Dimetoxi-2-naftil)-2-piperidino etanona.

A una solución de 0,0841 moles de la correspondiente 1-aril-2-bromoetanona XIIIa, XIIIb, XIIIc, en benceno seco se adicionan 17,4 ml (0,221 moles) de piperidina. La mezcla de la reacción se deja en reposo 24 horas. Se filtra el sólido formado y la fase bencénica se lava con agua, se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. El residuo siruposo se disuelve en acetona y se añaden gota a gota 17 ml (0,55 moles) de ácido clorhídrico concentrado, precipitando de inmediato los respectivos clorhidratos, que se recristalizan.

##### XIVa:

Rendimiento: 16 g (50%)

Punto de fusión: 83-85 °C (acetona). CIH: 245-249°C (agua).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : Base: 2850, 2810, 2780, 1680  $\text{cm}^{-1}$

CIH: 2800-2600, 1680  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-RMN}$ ; ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz)  $\delta$ : 8,55(d(J=8,5Hz),1H,ArH-8); 7,94-7,81(m,3H, ArH-2,4,5); 7,57-7,41(m,3H,ArH-6,7,3); 3,76(s,2H,-CO-CH<sub>2</sub>-N); 2,54(m,4H,H-2,H-6); 1,62(m,4H,H-3,H-5); 1,43(m,2H,H-4).

Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}$ : C=80,59% H=7,55% N=5,52%

Encontrado C=80,29% H=7,39% N=5,47%

Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClNO}$ : C=70,45% H=6,95% N=4,83%

Encontrado C=70,07% H=6,96% N=4,69%

##### XIVb:

Rendimiento: 22,2 g (70%).

Punto de fusión: 94-96 °C (acetona).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 2850, 2790, 1690  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-RMN}$ ; ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz): 8,56 (s,1H,ArH-1); 8,05(dd(J=8,5Hz, J=1,7Hz), 1H, ArH-3); 7,93 (d(J=7,5Hz),1H,ArH-5\*); 7,84 (d(J=8,5Hz),1H,ArH-4); 7,83 (d (J = 7,5Hz),1H,ArH-8\*); 7,53 (m,2H,ArH-6,7).



Análisis elemental: Calculado para  $C_{17}H_{19}NO$ : C=80,59% H=7,55% N=5,52%  
 Encontrado C=80,38% H=7,79% N=5,50%

XIVc:

Rendimiento: 23,7 g (90%).

Punto de fusión: 95°C (acetona). CIH: 232-234 °C (etanol).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : Base: 2860, 2840, 1690, 1270.  $cm^{-1}$

CIH: 2800-2600, 1690  $cm^{-1}$

$^1H$ -RMN; ( $Cl_3CD$ ; 300MHz) $\delta$ : HCl 8,21(s,1H,ArH-1); 7,66(d(J=8,5Hz),1H,ArH-4\*); 7,47 (d (J=8,5Hz), 1H, ArH-3); 7,05 (s,1H,ArH-5); 6,92 (s,1H,ArH-8).

Análisis elemental: Calculado para  $C_{19}H_{24}ClNO_3$ : C=65,22% H=6,91% N=4,00%  
 Encontrado C=65,00% H=6,40% N= 3,80%

XV.DERIVADOS DE 1-ARIL-2-PIPERIDINOETANOL.

XVa: 1-( $\alpha$ -naftil)-2-piperidinoetanol.

XVb: 1-( $\beta$ -naftil)-2-piperidinoetanol.

XVc: 1-(6.7-Dimetoxi- $\beta$ -naftil)-2-piperidinoetanol.

A una solución de 0,037 moles de la correspondiente aminocetona XIVa, XVb, o XIVc en 100ml de etanol absoluto, se adicionan lentamente con agitación 1,4 g (0,037 moles) de borohidruro sódico. La mezcla de la reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente, se vierte sobre 300 ml de agua destilada y se mantiene en agitación para destruir el exceso de borohidruro sódico. El sólido formado se filtra y se recristaliza del disolvente indicado en junto a los puntos de fusión.

XVa:

Rendimiento: Base: 9,5 g (99%).

Punto de fusión: 75°C (éter).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 3300-3100, 2800, 2760, 1100, 1040  $cm^{-1}$

$^1H$ -RMN; ( $Cl_3CD$ ; 300MHz)  $\delta$ : 7,99 (d(J=8,7Hz),1H,ArH-8); 7,77 (m,3H,ArH-2,4,5); 7,45 (m,3H,ArH-3,6,7); 5,54 (dd(J=10,5Hz,J=3,2Hz),1H,-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-N); 4,40 (s,1H,-OH); 2,74 (dd(J=-12,5Hz, J=3,24 Hz), 1H, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-N); 2,72 y 2,40 (2m, 4H, H-2,6); 1,61 (m, 4H, H-3,5); 1,45 (m, 2H, H-4).

Análisis elemental: Calculado para  $C_{17}H_{21}NO$ : C=79,96% H=8,29% N=5,48%

Encontrado C=79,54% H=8,48% N=5,38%

Calculado para  $C_{17}H_{22}ClNO$ : C=69,97% H=7,25% N=4,79%

Encontrado: C=69,89% H=7,63% N= 4,70%

XVb:

Rendimiento: 9 g (95%).

Punto de fusión: 99-101 °C (acetona).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 3370-3050, 2840, 2800, 115, 1060  $\text{cm}^{-1}$

Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}$ : C=79,96% H=8,29% N=5,48%

Encontrado C=79,87% H=8,50% N=5,48%

XVc:

Rendimiento: 8,2 g (74%).

Punto de fusión: 108-110°C (acetona).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : Base: 3180-3160, 2840, 2790, 1250, 1240  $\text{cm}^{-1}$

CIH: 3280, 2800-2600, 1250, 1030  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -RMN; ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz)  $\delta$ : 7,71(s,1H,ArH-1); 7,66 (d(J=8,3Hz), 1H, ArH-4); 7,35(dd(J=8,3Hz,J=1,5Hz),1H,ArH-3); 7,11 y 7,10(2s,2H,ArH-5,8); 4,84(dd(J=10,3Hz, J=3,7Hz),1H,Ar-CH(OH)-2); 3,98(s,6H,2-)CH<sub>3</sub>); 3,95(s,1H,-OH); 2,72(m, 2H,H-2 y H-6); 2,54(dd(J=3,7Hz, J=-12,5Hz),1H,Ar-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-); 2,46(dd(J=-12,5Hz, J=10,3Hz),1H,Ar-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-); 2,39(m,2H,H-2,H-6); 1,63(m,4H,H-3, y H-5); 1,48 (m,2H,H-4).

Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ : C=72,44% H=7,87% N=4,44%

Encontrado C=72,17% H=7,96% N=4,63%

Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClNO}_3$ : C=64,85% H=7,44% N=3,98%

Encontrado : C=64,70% H=7,52% N=4,10%

XVI.DERIVADOS DE N-ARILHIDROXIETIL- $\delta$ - VALEROLACTAMA.

XVIa: N(2(1-naftil)-2-hidroxi)etil- $\delta$ -valerolactama.

XVIb: N(2(2-naftil)-2-hidroxi)etil- $\delta$ -valerolactama.

XVIc: N(2-(6,7-dimetoxi-2-naftil)-2-hidroxi)etil- $\delta$ -valerolactama.

A una solución de 27,6 g (0,0741 moles) de ácido etilendiaminotetracético y 23,85 g (0,0748 moles) de acetato de mercurio en 300 ml de agua se adicionan 0,037 moles del correspondiente aminoalcohol XVa, XVb, o XVc y se calienta a reflujo, con agitación mecánica, durante noventa minutos. El desprendimiento de mercurio metal se observa a los pocos minutos. Una vez fría la reacción, se decanta la solución acuosa transparente del precipitado semisólido de color marrón, que corresponde a la hidroxiamida.

El precipitado se disuelve en cloroformo, se separa el mercurio por filtración, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. El producto obtenido recristaliza de xileno o etanol.

XVIa:

Rendimiento: 5 g (50%).

Punto de fusión: 133-134°C (xileno).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 3350-3050, 1620-1680, 1185, 1160, 1090  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -RMN; ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz)  $\delta$ : 8,14(d(J=8,1Hz),1H,ArH-8); 7,80(m,3H,ArH-2,4,5); 7,49 (m,3H,ArH-6,7,3); 5,83 (m(J=7,6Hz, J=2,7Hz, J=3,6Hz), 1H, - $\text{CH}(\text{OH})\text{-CH}_2\text{-N}$ ); 5,10(d(J=3,6Hz),1H,-OH); 3,87(dd(J=-14,2Hz,J=2,7Hz),1H- $\text{CH}(\text{OH})\text{-CH}_2\text{-N}$ ); 3,55(dd(J=-14,2Hz,J=7,6Hz),1H,- $\text{CH}(\text{OH})\text{-CH}_2\text{-N}$ ); 3,08(m,1H,H-6<sub>ec</sub>); 2,88(m,1H,H-6<sub>ax</sub>); 2,35(t(J=6,5Hz),2H,H-3);1,57(m,4H,H-4 y H-5).

Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ : C=75,80% H=5,20% N=7,11%

Encontrado C=75,69% H=5,21% N=7,28%

XVIb:

Rendimiento: 6 g (60%).

Punto de fusión: 133°C (xileno).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 3380-3040, 1625, 1190, 1170, 1125, 1065  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -RMN; ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz)  $\delta$ : 7,8(m,4H,ArH); 7,46(m,3H,ArH); 5,24(s,1H,-OH); 5,14 (m,1H,- $\text{CH}(\text{OH})\text{-CH}_2\text{-N}$ ); 3,66 (m,2H- $\text{CH}(\text{OH})\text{-CH}_2\text{-N}$ ); 3,16 (m,1H,H-6<sub>ec</sub>);2,93(m,1H,H-6<sub>ax</sub>); 2,40 (t(J=6,5Hz),2H,H-3); 1,64 (m,4H,H-4 y H-5).

Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ : C=75,80% H=5,20% N=7,11%

C=75,43% H=5,24% N=7,16%

XVIc.

Rendimiento: 8,6 g (71%).

Punto de fusión: 130-132°C (xileno).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 3800-3200, 1270, 1135, 1020  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -RMN; ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz)  $\delta$ : 7,71 (s,1H,H-1'); 7,65 (d(J=8,3Hz), 1H, H-4'); 7,32 (dd (J=8,3 Hz,J=1,4 Hz), 1H, H-3); 7,10 y 7,09 (2 s,2H,H-5 y H-8'); 5,10(dd(J = =7Hz, J=3Hz), 1H, Ar- $\text{CH}(\text{OH})\text{-CH}_2$ ); 3,98 (2s, 6H, 2-OCH<sub>3</sub>); 3,70 (dd(J=-14Hz,J = =7Hz),1H,Ar- $\text{CH}(\text{OH})\text{-CH}_2$ ); 3,60(dd(J=-14Hz,J=3Hz),1H,Ar- $\text{CH}(\text{OH})\text{-CH}_2$ ); 3,18-2,96(2m,2H,H-6); 2,40(t(J=6,5Hz),2H,H-3); 1,65-1,60(2m,4H,H-4 y H-5).

Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ : C=69,28% H=7,03% N=4,25%

C=69,44% H=7,22% N=4,46%.

XVII. DERIVADOS PERCLORICOS DE ARIL-HEXAHIDRO-OXAZOLOPIRIDINIO.

XVIIa: Perclorato de -2-( $\alpha$ -naftil)-2,3,5,6,7,8-hexahidrooxazol[3,2-a]piridinio.

XVIIb: Perclorato de -2-( $\beta$ -naftil)-2,3,5,6,7,8-hexahidrooxazol[3,2-a]piridinio.

XVIIc: Perclorato de -2-(6,7-dimetoxi-2-naftil)-2,3,5,6,7,8-hexahidrooxazol[3,2-a]piridinio.

A una solución de 0,00284 moles de XVIa, XVIb o XVIc en 20 ml de etanol, se adicionan 0,5 moles de ácido perclórico al 70%, obteniéndose un precipitado blanco que se filtra y se recrystaliza en acético glacial.

XVIIa:

Rendimiento: 0,5 g (50%).

Punto de fusión: 170-172°C (ácido acético glacial).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 1680, 1500, 1480, 1460, 1260, 1050  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -RMN; (DMSO- $d_6$ ; 300MHz) $\delta$ : Forma A: Amida 65%. 8,44(d)J=8Hz, 1H, ArH-8); 8,1-7,5(m,6H,ArH); 5,65(dd(J=8,8Hz,J=3,7Hz)1H,- $\text{CH}_2$ (OH)- $\text{CH}_2$ -N); 3,77(dd (J=-13Hz,J=3,7Hz),1H,-CH(OH)- $\text{CH}_2$ -N); 3,52(m,1H,H-6 $_{ec}$ ); 3,14(dd(J=-13Hz,J=8,8 Hz) 1H,-CH(OH)- $\text{CH}_2$ -N); 2,99(m,1H,H-6 $_{ax}$ ); 2,27(m,2H,H-3); 1,6(m,4H,H-4 y H-5).

Forma B: Perclorato: 35%: 8,1-7,5(m,7H,ArH); 7,07(m,1H,H-2); 4,77(m,1H,H-3); 4,28(m,1H,H-3); 3,67(m,2H,H-5); 2,92(m,2H,H-8); 1,93 (m,4H,H-6 y H-7).

Análisis elemental:

Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClNO}_5$ : C=55,51% H=4,93% N=3,80%.

Encontrado: C=55,03% H=4,34% N=4,11%.

XVIIb:

Rendimiento: 0,5 g (50%).

Punto de fusión: 180-181°C (ácido acético glacial).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 1680, 1600, 1470, 1150, 1050  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -RMN; (DMSO- $d_6$ ; 300MHz)  $\delta$ : Forma A: Amida 23%: 8,20-7,50 (m,7H,ArH); 5,02 (dd (J = 7,5Hz, J=5Hz), 1H, - $\text{CH}$ (OH)- $\text{CH}_2$ -N); 3,49 (dd (J=-13Hz,J=5Hz), 1H,-CH(OH)- $\text{CH}_2$ -N); 3,40 (m.1H,H-6 $_{ec}$ ); 3,00 (dd (J = -13Hz,J = 7,5 Hz), 1H,-CH(OH)- $\text{CH}_2$ -N); 2,95 (m,1H,H-6 $_{ax}$ ); 2,24 (m,2H,H-3); 1,63 (m,4H,H-4 y H-5).

Forma B: Perclorato 77%: 8,2-7,5(m,7H,ArH); 6,46(t(J=10Hz),1H,H-2); 4,61(t (J=11Hz), 1H, H-3); 4,27 (m, 1H, H-3); 3,71 (m, 2H,H-5); 2,88 (m,2H,H-8); 1,97 (m, 4H, H-6 y H-7).

Análisis elemental:

Calculado para $C_{17}H_{18}ClNO_5$ :	C=55,51% H=4,93% N=3,80%
Encontrado	C=55,86% H=4,93% N=4,00%

XVIIc.

Rendimiento: 0,9 g (79%).

Punto de fusión: 129-132 °C (ácido acético glacial).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 1680, 1270, 1140, 1050  $cm^{-1}$

Análisis elemental:

Calculado para $C_{19}H_{22}ClNO_5$	C=58,04% H=5,15% N=3,98%
Encontrado	C=57,90% H= 4,80% N=4,02%

XVIII.DERIVADOS DE 2-ARILETIL-2-PIPERIDONA.

XVIIIa: 2( $\alpha$ -Naftil)etil-2-piperidona

XVIIIb: 2( $\beta$ -Naftil)etil-2-piperidona

XVIIIc: 2(6,7-Dimetoxi-2-naftil)etil-2-piperidona.

METODO A. XVIIIa.

A una solución de 13,8 g (0,0394 moles) del perclorato XVIIIa en 200 ml de acético glacial, se adicionan 5,4 ml (0,0897 moles) de ácido perclórico al 70% y se hidrogenan a presión atmosférica sobre dos gramos de Pd-C. Una vez separado el Pd-C, por filtración precipita un sólido blanco cristalino que se suspende en agua y se basicifica con sosa al 10%. El líquido obtenido se extrae con cloroformo, se desca sobre sulfato sódico anhidro y se destila a vacío en un aparato Kugelrohr.

METODO B: XVIIIb, XVIIIc.

A una solución de 0,0394 moles de perclorato XVIIIb o XVIIIc en 20 ml de etanol absoluto se adicionan 5,4 ml (0,089 moles) de ácido perclórico al 70%. La mezcla de la reacción se hidrogena a presión atmosférica sobre dos gramos de Pd-C, se filtra y se concentra a vacío, obteniéndose un sólido que se disuelve en cloroformo. Esta solución se lava con NaOH al 10%, se deseca sobre sulfato sódico anhidro, se concentra a vacío y el sólido formado se recristaliza convenientemente.

XVIIIa.

Rendimiento: 7,7 g (78%).

Punto de ebullición: 175-180°C (0,1 mm de Hg).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 3040, 2940, 1640, 1500  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -RMN; ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz)  $\delta$ : 8,16 (d(J=8,5Hz), 1H, ArH-8); 7,70 (d(J=8Hz), 1H, Ar-H); 7,59(d(J=7,8Hz)1H,Ar-H); 7,46-7,19(m,4H,Ar-H); 3,48(m,2H,Ar- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -N); 3,20 (t,2H,ArH-6); 2,77 (m,2H,Ar- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -N); 2,23 (t,2H,H-3); 1,46 y 1,35 (m,2H,H-4 y H-5).

Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}$ : C=80,59% H=7,55% N=5,52%  
 Encontrado C=80,85% H=7,09% N=5,32%

### XVIIIb.

Rendimiento: 8,1 g (82%).

Punto de fusión: 130-133°C (acetona).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 3040, 2940. 1630, 1500  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -RMN; ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz)  $\delta$ : 7,71(m,3H,ArH-4,5,8); 7,66(s,1H,ArH-1); 7,43 (m, 2H, ArH-6,7); 7,37 (d(J=8,8Hz),1H,ArH-3); 3,63 (t,2HAr- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -N); 3,08 y 3,07 (m,4H,Ar- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -N y H-3); 2,38 (m,2H,H-3); 1,67 (m,4H,H-4 y H-5).

Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}$ : C=80,59% H=7,55% N=5,52%  
 Encontrado: C=80,83% H=7,73% N=5,72%

### XVIIIc.

Rendimiento: 11,7 g (95%).

Punto de fusión: 129-131 °C (acetona).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 3060, 2940, 1650, 1510  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -RMN; ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz) $\delta$ : 7,62(d(J=8,3Hz),1H,ArH-4); 7,53(s,1H,ArH-1); 7,21(dd(J=8,3Hz,J=1,2Hz),1H,ArH-3); 7,08-7,07(2s,2H,ArH-5,8); 3,98 y 3,97(2s, 6H,2-OCH<sub>3</sub>); 3,62(t(J=7,5Hz),2H,Ar- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -N); 3,09(t(J=6Hz,2H,H-6); 2,98(t (J=7,5Hz),2H,Ar- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -N); 2,38 (t (J=6Hz),2H,H-3); 1,68 (m, 4H, H-4,H-5).

Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}$  : C=72,81% H=7,39% N=4,47%  
 Encontrado C=73,03% H=7,42% N=4,47%

### XIX: 1( $\beta$ -naftil)-2-nitroetano.

Una solución de 16 ml de ácido acético glacial, 5 g (0,083 moles) de naftaleno-2-carbaldehído, 1,14 g (0,0072 moles) de acetato amónico y 2,5 ml (0,0565 moles) de nitrometano seco, se calienta a reflujo 4 horas. El sólido amarillo formado, una vez fría la reacción, se filtra y se recristaliza en etanol.

Rendimiento: 4 g (63%).

Punto de fusión: 135°C (etanol).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 1635, 1510, 1335, 965, 825, 750  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -RMN; ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz) $\delta$ : 8,09(d( $^3J_{1,2}$ =13Hz),1H,H-1); 7,93(s,1H,ArH-1);

7,84(m,3H,Ar-H); 7,63(d( $^3J_{1,2}$ =13,7 Hz), 1H, H-2), 7,54 (m, 3H, Ar-H).

Análisis elemental: Calculado para  $C_{12}H_9NO_2$ : C=72,35% H=4,55% N=7,03%  
 Encontrado C=72,00% H=4,85% N=7,00%

## XX. DERIVADOS DE BROMURO DE ARILETILHEXAMETILENTETRAMONIO.

XXa: Bromuro de (2( $\beta$ -naftil)-2-oxo)etil-hexametilentetramonio.

XXb: Bromuro de (2(6,7-dimetoxi- $\beta$ -naftil)-2-oxo)etil-hexametilentetramonio.

A una suspensión de 7,4 g (0,0527 moles) de urotropina en 45 ml de clorobenceno seco, se adicionan a temperatura ambiente 0,0590 moles de XIIIb o XIIIc disueltos en 45 ml de clorobenceno. La mezcla de la reacción, de consistencia muy viscosa, se mantiene con agitación mecánica de 18 a 24 horas. Posteriormente se adicionan 50 ml de etanol, se filtra a vacío, el sólido obtenido se lava varias veces con acetona y se deseca a vacío sobre  $P_2O_5$ .

### XXa

Rendimiento: 21,8 g (95%).

Punto de fusión: 155-157°C (d).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 2960, 2920, 2890, 1690  $cm^{-1}$

$^1H$ -RMN; (DMSO- $d_6$ ; 300MHz) $\delta$ : 8,97(s,1H,ArH-1); 8,28(d(J=7,8Hz),1H,ArH-3); 8,14(m,3H,ArH-4,5,8); 7,76(m,3H,ArH-6,7); 5,79(m,1H,N-CH<sub>2</sub>-N); 4,99(m,2H,-CO-CH<sub>2</sub>-N); 4,8-3,5(m,12H-N-CH<sub>2</sub>-N).

Análisis elemental:

Calculado para  $C_{18}H_{21}BrN_4O$ : C=55,53% H=5,43% N=14,39%  
 Encontrado C=55,25% H=5,57% N=13,98%

### XXb.

Rendimiento: 25,2 g (95%)

Punto de fusión: 240 °C (d).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 2980, 2940 2900, 2840  $cm^{-1}$

Análisis elemental:

Calculado para  $C_{20}H_{25}BrN_4O_3$ : C=53,46% H=5,60% N=12,46%  
 Encontrado C=53,68% H=5,72% N=12,58%

XXI.DERIVADOS DE ARILETILAMONIO.XXIa: Cloruro de 2( $\beta$ -naftil)-2-oxo-etilamonio.XXIb: Cloruro de 2(6,7-dimetoxi- $\beta$ -naftil)-2-oxo-etilamonio.

0,0137 moles del derivado urotropínico XXa o XXb se disuelven con calentamiento en una solución de 18 ml de etanol absoluto y 9 ml de ácido clorhídrico concentrado, observándose la formación inmediata de un sólido blanco, que se filtra a vacío y se lava con etanol absoluto. Los intentos de recristalización conducen a la descomposición del producto, formándose compuestos de una coloración roja intensa.

Los análisis corresponden a los productos crudos de reacción.

XXIa.

Rendimiento: 2,73 g (90%).

Punto de fusión: 210 °C (d).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 3300-2600, 1680, 1620,1590, 1490  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-RMN}$ ; (DMSO- $d_6$ ; 300MHz)  $\delta$ : 8,9(s,1H,ArH-1); 8,21(d(J=8Hz),1H-ArH-3); 8,10 (m,3H,ArH-4,5,8); 7,75(m,2H,ArH-6,7); 3,86(s,2H,-CO-CH<sub>2</sub>-N).

Análisis elemental:

Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>ClNO: C=65,01% H=5,45% N=6,3%

Encontrado C=65,20% H=5,09% N=6,42%

XXIb.

Rendimiento: 3,4 g (90%).

Punto de fusión: 240°C (d).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 3200-2700, 1600,1510,1490, 1250  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-RMN}$ ; (DMSO- $d_6$ ; 300MHz)  $\delta$ : 8,62(s,1H,ArH-1); 7,92-7,39(m,4H,Ar-H); 4,68(m,2H,NH<sub>2</sub>); 3,95 y 3,93(2s,6H,2-OCH<sub>3</sub>); 3,66(s,2H,-CO-CH<sub>2</sub>-N).

Análisis elemental: Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>3</sub>:

C=59,68% H= 5,72% N=4,97%.

Encontrado C=59,58% H=5,27% N=4,74%.

XXII.DERIVADOS DE ARIETILAMINAS.XXIIa: 2( $\beta$ -naftil)etilamina.XXIIb: 2(6,7-Dimetoxi- $\beta$ -naftil)etilamina.XXIIc: 2( $\alpha$ -naftil)etilamina.



METODO A: XXIIa, XXIIb.

Se suspenden 0,0140 moles de XXIIa o XXIIb en 50 ml de etanol absoluto, se adicionan 4 ml de ácido perclórico al 70% y se calienta hasta disolución. A la mezcla de la reacción se añaden 0,3 g de Pd-C y se hidrogena a presión atmosférica, calentando a 40 °C.

Se separa el catalizador por filtración y se concentra parcialmente el etanol, obteniéndose un precipitado que se disuelve en agua y se basifica con sosa al 10%. Se obtiene así, en el caso de XXIIIa, un líquido transparente que se destila a vacío y un sólido débilmente rosado, que se recrystaliza en etanol, en el caso de XXIIIb .

METODO B: XXIIc.

Una solución de 3,57 g (0,021 moles) de  $\alpha$ -naftilacetonitrilo en 20 ml de éter seco se añade durante un período de 30 minutos a una suspensión de 0,74 g de hidruro de litio y aluminio y 2,68 g de cloruro de aluminio en 30 ml de éter seco, agitada y enfriada en baño de hielo. La mezcla de la reacción se calienta a reflujo durante 6 horas.

Una vez fría la reacción, se descompone el exceso de reductor por adición gota a gota de 2 ml de agua y 5 ml de ácido sulfúrico 6N. La suspensión acuosa ácida se calienta a 90°C y se filtra en caliente. El sólido recogido se alcaliniza con solución de hidróxido sódico al 20% y se extrae con éter (4x100) ml. La capa etérea se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. El residuo obtenido se destila a vacío.

XXIIa.

Rendimiento: 1,7 g (70%)

Punto de ebullición: 160°C (0,1 mm de Hg). P. eb. lit. (9) 178°C (0,5 mm de Hg).

IR (película líquida)  $\bar{\nu}$ : 3500-2700, 1130-1080  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-RMN}$ ; ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz)  $\delta$ : 7,72(m,3H,Ar-H); 7,55(s,1H,ArH-1); 7,37 (m, 2H, Ar-H); 7,24 (dd( $^3\text{J}=8,3\text{Hz}$ ,  $^4\text{J}=16\text{Hz}$ ), 1H, ArH-3); 2,91 (t ( $\text{J}=6,8\text{Hz}$ ),2H,Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); 2,78(t( $\text{J}=6,8\text{Hz}$ ),2H,Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); 1,49(s,2H,NH<sub>2</sub>).

XXIIb.

Rendimiento: 2,6 g (80%).

Punto de fusión: Base: 78°C; p.f.lit. (4) ClH. 243-245°C

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 3200-2800, 1150-1080  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-RMN}$ ; ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz) $\delta$ : 7,63(d( $^3\text{J}=8,3\text{Hz}$ ),1H,ArH-4); 7,49(s,1H,ArH-1); 7,18 (dd( $^3\text{J}=8,3\text{Hz}$ ,  $^4\text{J}=1,6\text{Hz}$ ),1H,ArH-3); 7,09 y 7,07 (2s,2H,ArH-5,8); 3,03(t ( $\text{J} = 6,5\text{Hz}$ ), 2H,Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); 2,86(t( $\text{J}=6,5\text{Hz}$ ),2H,Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); 1,57(s,2H, -NH<sub>2</sub>).

Análisis elemental: Calculado para  $C_{12}H_{17}NO_2$ : C=50,68% H=5,46% N=4,22%  
 Encontrado C=50,44% H=5,52% N=3,98%.

XXIIc.

Rendimiento: 3,03 g (83%).

Punto de ebullición: 130-135°C (0,5 mm de Hg). P.eb.lit. (10) 130-135°C (0,5 mm de Hg).

XXIII.DERIVADOS DE N-ARILETILFORMAMIDA.

XXIIIa: N-(2-(β-naftil)etil)formamida.

XXIIIb: N-(2-(6,7-dimetoxi-2-β-naftil)etil)formamida.

XXIIIc: N-(2(α-naftil)etil)formamida.

XXIIIId: N-(3,4-dimetoxifenetil)formamida.

A 0,014 moles de las ariletilaminas correspondientes XXIIa, XXIIb, XXIIc ó 3,4-dimetoxifenetilamina se adicionan 0,52 ml (0,014 moles) de ácido fórmico al 99%. Se forma instantáneamente la sal correspondiente en forma de sólido blanco, el cual se calienta durante 6 horas, obteniéndose un líquido transparente que, en el caso de los compuestos XXIIIa y XXIIIb, solidifica al enfriarse.

XXIIIa.

Rendimiento: 3 g (99%).

Punto de fusión: 84°C (éter etílico). P. f. lit. (11). 80-82 °C (éter de petróleo).

IR BrK)  $\bar{\nu}$ : 3400-3200, 1780-1650  $cm^{-1}$

$^1H$ -RMN; ( $Cl_3CD$ ; 300MHz)  $\delta$ :

Forma *trans* (87%): 8,02 (s, 1H, CHO); 7,77 (m, 3H, Ar-H); 7,61 (m, 1H, ArH-1); 7,44(m, 2H, Ar-H); 7,30(dd(J=8,4Hz, J = 1,8Hz), 1H, ArH-3); 5,83 (s, 1H, NH); 3,59 (dd(J=6,8Hz), 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH); 2,95(t (J= =6,8Hz), 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH).

Forma *cis* 13%: 8,01 (s, 1H, CHO); 7,77 (m, 3H, ArH); 7,58 (m, 1H, ArH-1); 7,44 (m, 2H, ArH); 7,25(dd(J=8,4Hz, J=1,8Hz), ArH-3); 3,44(dd(J=6,8Hz) 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N); 2,89 (t (J=6,8Hz), 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N).

Análisis elemental: Calculado para  $C_{13}H_{13}NO$ : C=78,36% H=6,57% N=7,02%  
 Encontrado C=78,49% H=6,87% N=7,32%

XXIIIb.

Rendimiento: 3,8 g (99%).

Punto de fusión: 104-106 °C (acetona); p. f. lit. (4) 104 °C (agua).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 3320-3000, 1660, 1270-1250  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -RMN; ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz)  $\delta$ :

Forma *cis* (19 $\pm$ 2) % : 8,08 (s,1H,CHO); 7,63 (d( $^3\text{J}$ =8,1Hz), 1H, ArH-2); 7,44 (s, 1H, ArH-1); 7,12(dd( $^3\text{J}$ =8,1Hz,  $^4\text{J}$ =1,6Hz),1H, ArH-3); 7,07(s,1H,ArH-5); 7,05 (s, 1H, ArH-8); 5,83 (s,1H,NH); 3,48 (q (J=6,7 Hz), 2H, Ar- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -N); 2,89 (t (J=6,7Hz), 2H, Ar- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -N).

Forma *trans* (81 $\pm$ 2)% : 8,08 (s,1H,CHO); 7,62(d( $^3\text{J}$ =8,1Hz),1H,ArH-2); 7,47(s, 1H,ArH-1); 7,17 (dd( $^3\text{J}$ =8,1Hz,  $^4\text{J}$ =1,6Hz), 1H,ArH-3); 7,07(s,1H,ArH-5); 7,05(s,1H, ArH-8); 5,83(s,1H,NH); 3,61(q(J=6,7Hz),2H,Ar- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -N); 2,94 (t (J=6,7Hz), 2H, Ar- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -N).

Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ : C=69,48% H=6.60% N=5.40%.

Encontrado: C=69,58% H=6.40% N=5,09%.

XXIIIc.

Rendimiento: 3 g (100%)

Punto de ebullición: 165-168°C (0,5 mm de Hg). P. f. lit. (10) 165-168°C (0,6 mm de Hg).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 3280, 1660  $\text{cm}^{-1}$

XXIIId.

Rendimiento: 94%.

Punto de ebullición:160-165°C (0,5 mm de Hg ); p . eb. lit. (12) 170°C/0,01 mm de Hg.

XXIV.DERIVADOS ISOQUINOLINICOS.

XXIVa: 3,4-Dihidrobencoflisoquinolina.HCl.

XXIVb: 8,9-Dimetoxi-3,4-dihidrobencoflisoquinolina. HCl.

XXIVc: 1,2-Dihidrobencoflisoquinolina. HCl.

XXIVd: 6,7-Dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina. HCl.

XXIVa:

7 g (0,0352 moles) de la formamida XXIIIa se adicionan de una vez a una mezcla de 38,7 g (0,035 moles) de ácido polifosfórico y 5,6 g (0,035 moles) de anhídrido fosfórico, calentada en un baño de aceite a 170°C y en atmósfera de nitrógeno. La

reacción se mantiene con agitación mecánica durante 2 horas a dicha temperatura. Una vez fría, se trata con 50 ml de ácido clorhídrico al 10% hasta total disolución, se filtra, se basifica con sosa al 33%, se extrae con éter, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. Se obtiene un líquido de color amarillo oscuro que solidifica al enfriarse. El sólido se disuelve en acetona, se trata con clorhídrico concentrado y se concentra a vacío, obteniéndose 5 g de clorhidrato, que se recristaliza.

Rendimiento: 5 g (85%).

Punto de fusión (base): 67-70 °C (éter etílico); p. f. lit. (11) 67-70 °C (éter de petróleo).

<sup>1</sup>H-RMN; (Cl<sub>3</sub>CD; 300MHz) δ: 9,13 (t (J=2,2 Hz), 1H, H-1); 8,22 (d (J=8,4 Hz), 1H, H-10); 7,80 (m, 2H, Ar-H); 7,50 (m, 2H, H-8 y H-9); 7,22 (d (J=8,4 Hz), 1H, Ar-H); 3,78 (m, 2H, H-3); 2,80 (dd (J=7,8Hz, J=8Hz), 2H, H-1).

#### XXIVb.

A una solución de la formamida XXIIIb (5 g, 0,0192 moles) en 100 ml de cloroformo se adicionan 8,3 g de pentacloruro de fósforo. La solución se agita durante 6 horas y se vierte sobre éter etílico, precipitando el clorhidrato de XXVb, que se disuelve nuevamente en cloroformo y se precipita con éter.

Rendimiento: 3 g (70%).

Punto de fusión: 250°C (2-propanol). P. f. lit. (4) 248-250 °C (2-propanol-éter).

#### XXIVc.

3,4 g (0,0170 moles) de la formamida XXIIIc en 20 ml de ácido polifosfórico se agitan en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas en baño de aceite a 135-140 °C. La mezcla de la reacción se vierte sobre agua, se basifica con carbonato sódico y se extrae con éter. La fase orgánica se deseca sobre sulfato sódico anhidro, se concentra a vacío y se destila en Kugelrohr. El producto destilado, que solidifica al enfriarse, se trata con 5 ml de ácido clorhídrico concentrado formándose así un sólido, que se lava con acetona.

Rendimiento: 3 g (95%).

Punto de ebullición: 135°C (0,7 mm de Hg); p. eb. lit. (10) 120-125°C (0,6 mm de Hg).

#### XXIVd.

Una solución de 10 g (0,0466 moles) de la formamida XXIIId en tolueno anhidro (50 ml) y oxiclорuro de fósforo (30 ml), se calienta en baño a 100-105 °C durante una hora, con exclusión de humedad. Una vez fría la reacción, se extrae el exceso de oxiclорuro de fósforo con éter de petróleo (3x100ml). El residuo pastoso que se obtiene al

decantar éste se trata, con agitación y refrigeración externa, con 5 ml de etanol, y se extrae a continuación con tolueno (2x100ml). Tras basificar hasta pH 10 con solución acuosa al 30% de hidróxido sódico, se extrae la fase acuosa con tolueno, el cual se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. El residuo obtenido se destila a vacío en Kugelrohr.

Rendimiento: 8 g (86,6%).

Punto de ebullición: 135-140°C (0,5 mm de Hg); p. eb. lit. (13) 155-160°C/1 mm de Hg.

## XXV.DERIVADOS TETRAHIDROISOQUINOLINICOS

### XXVa: 1,2,3,4-Tetrahidrobenzo[h]isoquinolina.

### XXVd: 6,7-Dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. HCl.

A una solución de 0,0125 moles de la correspondiente dihidroisoquinolina, XXIVa, o XXIVd en 20 ml de etanol se añaden poco a poco 0,626 g (0,0165 moles) de borohidruro sódico. La solución se mantiene en agitación durante 16 horas. La mezcla de la reacción se vierte sobre agua, se extrae con cloroformo, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío, obteniéndose 2,3 g de amina en forma de borano. Se disuelve en cloroformo y se adiciona 1 ml de ácido clorhídrico concentrado, precipitando el clorhidrato en forma de sólido blanco, el cual se recrystaliza en agua. Posteriormente el sólido se disuelve en agua, se neutraliza con sosa al 10%, y se extrae con cloroformo. Las bases XXVa y XXVd se utilizan en la siguiente reacción sin mayor purificación.

### XXVa:

Rendimiento: ClH: 1,7 g (64%).

Base: 1,6 g (70%).

Punto de fusión: ClH: 200 °C (agua).

Base: 155 °C (0,1 mm de Hg).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 3300, 1600, 1510  $\text{cm}^{-1}$

Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClN}$ : C=71,06% H=6,42% N=6,37%.

Encontrado

C=71,36% H=6,43% N=6,43%.

### XXVd:

Rendimiento: 2,5 g (85%).

Punto de fusión: 263-265°C (agua); p.f.lit. (13) HCl. 264-266°C

XXVI.DERIVADOS DE ARENOQUINOLIZINONA.

XXVIa: 5,6,9,10,11,12a-Hexahidro-8H-nafto[2,1-a]quinolizin-10-ona.  
XXVIb: 9,10-Dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-benzo[a]quinolizin-2-ona.

XXVIa.

0,0128 moles de XXIVc se tratan con 5 ml (0,060 moles) de metilvinilcetona a reflujo durante una hora en baño María. Al comenzar la reacción se observa la disolución del producto inicial, precipitando el cloruro de N-3-oxobutilisoquinolinio, que se filtra a vacío y se lava con acetona. El sólido se disuelve en 180 ml de agua y se basicifica con 25 ml de amoníaco. El precipitado obtenido se filtra a vacío y se recristaliza de etanol.

Rendimiento: 1,8 g (63 %).

Punto de fusión: 128-130 °C (etanol).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 2810, 2760, 1715  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -RMN; ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 90MHz)  $\delta$ : 8,0-7,3 (m,5H,ArH); 7,1(d,1H,H-12); 3,67 (dd, 1H, H-11a); 3,35-2,2(m, 10H, sistema quinolizidínico).

MS, m/z (%): 251 ( $\text{M}^+$ , 60), 250(100), 208(29), 181(35), 180(30), 165(11), 152(12).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 80MHz)  $\delta$ : 208,39(s,C-10), 131,97\* y 131,87\*(s,C-4a y C-13a), 129,59(s,C-11b), 129,38(s,C-4b), 128,26(d(J=159Hz),C-1), 126,55 (d (J = 161Hz), C-13), 126,28\* y 125,54\*(d(J=161Hz),C-2 y C-3), 122,95(d,C-4), 122,82 (d (J=158Hz),C-12), 61,90(d(J=131Hz),C-11a), 54,43(t(J=134Hz),C-8), 49,96 (t (J = 133Hz),C-6), 47,17(t(J=130),C-11), 40,81(t(J=130),C-9), 26,49(t(J=128),C-5).

Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}$ : C=81,24% H=6,81% N= 5,57%.

Encontrado C=80,88% H=6,96% N=5,57%.

XXVIb.

1) Clorhidrato de 4-dimetilamino-2-butanona.

30 g (0,37 moles) de clorhidrato de dimetilamina, 15,6 g (0,52 moles) de paraformaldehído, 140 ml (1,86 moles) de acetona, 20 ml de metanol y 0,1 ml de ácido clorhídrico concentrado se calientan a reflujo moderado (baño a 60 °C) durante 24 h. La reacción, una vez fría, se vierte lentamente sobre una mezcla de 50 ml de acetona y 100 ml de éter etílico. Aparece un precipitado blanco, que se deja cristalizar en nevera, se filtra y se deseca con pentóxido de fósforo bajo presión reducida.

Rendimiento: 27 g (48%).

Punto de fusión: 107-110°C; p.f. lit. (14), 125°C (acetona).

2) 9,10-Dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-benzofalquinolizin-2-ona.

A una solución de 2,5 g (0,066 moles) de base de Mannich en 25 ml de agua y ácido clorhídrico al 35% (11,4 ml) se adiciona otra de XXIVd (base) (0,066 moles) en 25 ml de agua y una solución acuosa al 30% de hidróxido sódico (7,4 ml), ajustando el pH final hasta 7,0-7,5. La solución se calienta en baño de aceite a 80°C durante 2 horas, recogiendo por filtración el sólido de color rosa pálido que precipita. Se recristaliza en etanol.

Rendimiento: 16,4 g (95%).

Punto de fusión: 152-153°C (etanol); p.f.lit. (15): 152-153°C.

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 2806, 2780, 1720  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 60MHz)  $\delta$ : 6,62 (s,1H,C-11); 6,56 (s,1H,C-8); 3,83 (s,3H,-OCH<sub>3</sub>); 3,80 (s,3H,-OCH<sub>3</sub>); 3,48 (q(J=11 y 3 Hz), 1H, C-11b); 3,30-2,30 (m, 10H, sistema quinolizídínico).

Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ : C=68,96% H=7,28% N=5,36%

Encontrado

C=68,99% H=6,90% N=5,05%

XXVII:DERIVADOS DE ARENOQUINOLIZINOL

XXVIIa: 9,10-Dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-benzofalquinolizin-2-ol.

XXVIIb: 2R\*,11bS\* y 2R\*, 11bR\*, 5,6,9,10,11,11a-Hexahidro-8H-nafto[2,1-alquinolizin-10-ol.

METODO A.

A una solución de 0,5 g ( $1,9 \cdot 10^{-3}$  moles) de aminocetona XXVIa ó b en 16 ml de etanol absoluto, enfriado en baño de hielo, se adicionan lentamente y con agitación 0,25 g (0,037 moles) de borohidruro sódico. Finalizada la adición, y provisto el matraz de un tubo de cloruro cálcico, se deja en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Se vierte el contenido del matraz en agua de hielo, continuando la agitación durante una hora. Se filtra el sólido formado, que se recristaliza en etanol. El sólido XXVIIb se utiliza en la siguiente reacción sin mayor purificación.

METODO B:

Se adiciona gota a gota y con agitación una disolución de 0,5 g (1,9 milimoles) de aminocetona XXVIa en benceno/éter (1/1) a una suspensión de 0,15 g de hidruro de litio y aluminio en 10 ml de éter seco. La reacción se mantiene a reflujo con agitación durante 3 horas. Una vez fría la reacción, se refrigera en baño de hielo, se destruye el exceso de hidruro de litio y aluminio con agua y la fase etérea se concentra a vacío, obteniéndose un sólido amarillo recristalizable en etanol.

Rf<sub>1</sub> = 0,27 (90%). Isómero A (2R\*,11bS\*).

Rf<sub>2</sub> = 0,13 (10%). Isómero B (2R\*,11bS\*).

Eluyente: Benceno/dioxano/metanol: 70/20/10.

Rendimiento: 0,5 g (95%).

Punto de fusión: 201-202°C (etanol).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 3150, 2810, 2760, 2710, 1590, 1080 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (Cl<sub>3</sub>CD; 90MHz)  $\delta$ : 7,4 (d (J=8,5Hz), 1H, C-12); 8-7,5 (m, 5H, C-1a, C-4, C-13); 4,82(m,1H,C-10); 3,75(m,1H,C-11a); 3,45(s,1H,-OH); 3,2-1,3(m,10H,C-5,C-9,C-11).

Análisis elemental: Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO: C=80,59% H=7,55% N=5,52%.

Encontrado

C=80,57% H=7,57% N=5,50%.

### XXVIII:DERIVADOS TOSILICOS DE ARENO QUINOLIZINAS

XXVIIIa: *p*-Toluenosulfonato de 9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-benzofalquinolizinilo

XXVIIIb: *p*-Toluenosulfonato de 5,6,9,10,11,11a-hexahidro-8H-10-nafto-[2,1-a]quinolizinilo.

A una solución de 0,003 moles de aminoalcohol XXVII puro en 10 ml de piridina seca y enfriada en baño de hielo, se adicionan 2 g de cloruro de *p*-toluenosulfonilo recién recristalizado. Se abandona la reacción durante 20 horas a 0 °C, se filtra el aminoalcohol sin reaccionar y la solución se vierte sobre agua de hielo precipitando un sólido puro. Los dos sólidos XXVIIIa y b se usan en la siguiente reacción sin mayor purificación.

Rendimiento: 0,8 g (50%).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 1800, 1750, 1595, 1355, 1175 cm<sup>-1</sup>

Análisis elemental:

Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>S: C=70,73% H=6,18% N=3,43%.

Encontrado C=70,46% H=6,31% N=3,45%.

XXIX: N'-5,6,9,10,11,12a-hexahidro-8H-nafto[2,1-a]quinoliziniliden-10-*p*-toluenosulfonilhidrazida.

0,5 g (1,98.10<sup>-3</sup> moles) de aminocetona XXVIIa y 0,37 g (1,98.10<sup>-3</sup> moles) de tosilato de hidrazina (11) en 15 ml de etanol se calientan a reflujo durante 3 horas.

A los pocos minutos de calentamiento precipita un sólido. Finalizado el tiempo de reflujo se filtra el precipitado formado y se recristaliza en alcohol/agua.

Rendimiento: 0,64 g (77%).



Punto de fusión: 180°C (etanol/agua).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 1600, 1355, 1190, 1175, 940  $\text{cm}^{-1}$

XXX:DERIVADOS DE HEXAHIDROARENO[a]QUINOLIZINAS.

XXXa: 5,6,9,10,11,12a-Hexahidro-8H-nafto[2,1-a]quinolizina.

XXXc: 9,10-Dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-benzo[a]quinolizina.

XXXb: 9(10)-Hidroxi-10(9)-metoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-benzo[a]-  
quinolizina: ClH

XXXa:

METODO A:

A una mezcla de 1,95 g de hidróxido potásico en 22,7 ml de etilenglicol y 3,25 ml de hidrato de hidrazina, se adicionan 1,35 g ( $5,37 \cdot 10^{-3}$  moles) de aminocetona XXVIa. La reacción se mantiene a reflujo durante una hora. Se destila el agua formada, continuando la destilación hasta que los vapores alcanzan la temperatura de 195°C y se mantiene el reflujo durante 6 horas, en baño de aceite a más de 200 °C. La reacción, una vez fría, se vierte sobre agua, se extrae con éter y se concentra éste a vacío. El residuo formado se extrae con éter de petróleo, se concentra a vacío y el residuo se solubiliza en etanol. La solución etanólica se trata con ácido clorhídrico al 35%, obteniéndose el clorhidrato de XXXa en forma de cristales blancos, que recrystalizan de nitrometano.

Rendimiento: 1 g (90%).

Punto de fusión: 315°C (nitrometano).

Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClN}$ : C=74,57% H=7,36% N=5,11%.

Encontrado

C=74,66% H=7,60% N=5,09%.

El clorhidrato analíticamente puro se disuelve en metanol y se basifica con hidróxido sódico al 10%. La solución concentrada se extrae con éter, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío, obteniéndose un sólido amarillento cuya pureza se comprobó por cromatografía en capa fina y análisis elemental.

Rendimiento: 0,6 g (78,5%).

Punto de fusión: 87-89°C.

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 2800, 2860, 2842  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz)  $\delta$ : 7,92(d(J=8,4Hz),1H,ArH-4); 7,77(d(J=7,8Hz),1H,ArH-1); 7,65(d(J=8,7Hz),1H,ArH-13); 7,48(ddd(J=8,4Hz, J=6,8 Hz,J=1,6Hz),1H, ArH-3); 7,42 (ddd (J=7,8Hz, J=6,8Hz, J=1,3Hz), 1H,ArH-2); 7,33(d (J=8,7Hz),1H,ArH-12); 3,39(m,1H,H-5<sub>ax</sub>); 3,29(t(J=10,5Hz),1H,H-11a); 3,14(m,1H, H-6<sub>ec</sub>); 3,14(ddd(J<sub>ax-ax-gem</sub>=11,5Hz, J<sub>ax-ec</sub>=6,4Hz, J=2,1Hz acoplamiento homoalílico),

1H, H-5<sub>ec</sub>); 3,04(m, 1H, H-8<sub>ec</sub>); 2,61("t"d(J<sub>ax-ax-gem.</sub>=11,4Hz, J<sub>ax-ec.</sub>=4,8Hz), 1H, H-6<sub>ax</sub>); 2,39("t"d(J<sub>ax-ax-gem.</sub>=11,2Hz, J<sub>ax-ec.</sub>=4,2Hz), 1H, H-8<sub>ax</sub>); 2,38(m(J=11,4Hz), 1H, H-11<sub>ec</sub>); 1,91(m, 1H, H-10<sub>ax</sub>); 1,71(m, 1H, H-9<sub>ax-ec.</sub>); 1,55(m (J=3,4Hz, J=12,6 Hz), 1H, H-9<sub>ec-ax.</sub>); 1,43(m(J=3,4Hz, J=12,6Hz), 1H, H-11<sub>ax</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (Cl<sub>3</sub>CD; 300MHz) δ: 135,45(C-11b), 132,12(C-4a\*, (13a\*)), 131,83(C-13a, (4a\*)), 129,65(C-4b), 128,13(d"t"(J=159Hz, J=5,5Hz), C-1), 125,97(md (J=159Hz), C-13), 125,97 (m J=159Hz), C-3), 125,13 (dd (J=159Hz, J=8Hz), C-2), 123,27 (d (J=154,5 Hz), C-12), 123,03 (dd (J=158Hz, J=6,9Hz), C-4), 63,847(d (J=129,32Hz), C-11a-transquinolizidina), 56,769 (t (J=133,9Hz), C-8), 52,216 (t (J = =131,6Hz), C-6), 31,451 (t (J=127Hz), C-11), 26,511(t(J=127Hz), C-5), 25,349(t (J = =128Hz), C-9), 25,309(t(J=128Hz), C-10).

Análisis elemental: Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N: C=86,03% H=8,07% N=5,90%

Encontrado

C=86,25% H=8,36% N=5,51%

### XXXb, XXXc:

7,95.10<sup>-3</sup> moles de XXVIb en 15 ml de etanol absoluto se calientan con 4,8 ml de hidrazina a 120 °C durante 3 horas, destilando el disolvente. Se elimina el resto del etanol a vacío y la hidrazina obtenida se calienta con 2,8 g de hidróxido potásico, sucesivamente a 130°C durante una hora, a 160 °C durante dos horas y a 190 °C durante una hora y media.

La mezcla de la reacción se disuelve en agua y la solución se extrae con éter. La fase etérea se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora para dar un semisólido marrón que corresponde a XXXb. 0,6 g de XXXb (0,00257 moles) en 20 ml de etanol se adicionan a una solución etérea de diazometano (2,8 g en 100 ml) (17). Se considera finalizada la reacción cuando la mezcla de la reacción se decolora. Se concentra y el residuo se disuelve en etanol y se trata con 0,5 ml de ácido clorhídrico concentrado, obteniéndose así el correspondiente clorhidrato de XXXc.

### XXXc: ClH.

Rendimiento: 2,2 g (90%).

Punto de fusión: 232-234 °C (2-propanol); p. f. lit. (17) HCl 234-235°C.

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 3450, 2450, 1610, 1525, 1260, 1150, 1115 cm<sup>-1</sup>

Análisis elemental: Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>2</sub>:

C=63,50% H=7,82% N=4,94%

Encontrado

C=63,80% H=8,03% N=5,01%

### XXXb:

Rendimiento: 0,3 g (48%).

Punto de fusión: 185-187°C (2-propanol).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 2930, 2810, 2750, 2580, 1615, 1535, 1445, 1335, 1265, 1225, 1170  $\text{cm}^{-1}$ .

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2$ :	C=62,33% H=7,47% N=5,19%
Encontrado	C=62,37% H=7,45% N=5,29%

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ; 60 MHz)  $\delta$ : 8,5 (s, 1H, ArOH); 6,55 y 6,50 (2s, 2H, 8H y 11H); 3,68 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3.0-1,3 (m, 13H).

Ms, m/z (%): 233( $\text{M}^+$ , 23), 232(53), 218(7), 204(53), 191(28), 189(12), 177 (100), 176(43), 162(55), 133(25), 116(27), 103(33), 91(55), 77(67).

### XXXI. DERIVADOS DE ALOQUENIL-ARENOPIRIDINA.

XXXIa: 3(3-butenil)-1,2-dihidro-4H-benzoflisoquinolina.ClH.

XXXIb: 6,7-Dimetoxi-2(3-butenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.ClH.

#### METODO A.

A una suspensión de 50 mg (0,00125 moles) de hidruro de litio y aluminio en 50 ml de éter anhidro se adicionan gota a gota 0,00245 moles de tosilato XXVIIIa o XXVIIIb en 20 ml de benceno/éter (1:1). La suspensión se mantiene a reflujo y con agitación 24 horas. Con hielo se destruye el exceso de hidruro de litio y aluminio. La fase etérea se separa por filtración, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. El residuo obtenido se disuelve en etanol, se trata con ácido clorhídrico al 35% y se concentra, obteniéndose así un sólido blanco después de lavar con acetona.

#### METODO B.

Una solución de 0,004 moles de tetrahidroisoquinolina XXVa o XXVb en 20 ml de tolueno seco y 0,2 ml (0,00021 moles) de 4-bromo-1-buteno se mantienen a reflujo durante 3 horas. Se filtra el sólido formado, que corresponde en parte a bromhidrato de la amina de partida y en parte a bromhidrato de la amina final XXXIa o XXXIb. La fase orgánica se concentra a vacío y el residuo obtenido se trata con ácido clorhídrico concentrado, obteniéndose el clorhidrato de XXXIa o XXXIb, respectivamente.

#### XXXIa

Rendimiento: HCl: 76%.

Punto de fusión: 220-223°C (2-propanol).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 3060, 2920, 2680, 2480, 1645, 1605, 1520, 1445, 1430, 1100  $\text{cm}^{-1}$

Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClNO}$ : C=74,57% H=7,36% N=5,13%

Encontrado C=74,65% H=7,45% N=4,97%

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 60MHz)  $\delta$ : 7,90-7,30 (m,5H,ArH); 7,20 (d,1H,5-H); 5,75 (m, 1H,3'-H); 5,05 (dd,1H,J=16,5Hz,4'-H); 3,80 (s,2H,4-H); 3,10 (t,2H,J=6Hz,2H); 2,78 (t, 2H,J=6Hz,1H); 2,35 (m,4H,1'-H y 2'-H);

### XXXIb:

Rendimiento: 0,8 g (68%).

Punto de fusión: 220-222°C (etanol).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 3060, 2920, 2835, 2560, 1645, 1612, 1520, 1463, 1365, 1260, 1230, 1120  $\text{cm}^{-1}$

Análisis elemental:

Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2$ : C=63,48% H=7,81% N=5,93%

Encontrado C=63,28% H=7,77% N=5,07%

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 90 MHz)  $\delta$ : 6,65(s,2H,5-H y 8H); 5,67(m,1H,3'-H); 5,12 (dd,1H,J=8,5Hz, 4'-H); 4,3(bs,2H,1-H); 3,84(s,6H,2-OCH<sub>3</sub>); 3,45(bm,2H,3-H), 3,18 (m,4H,4H y 1'H); 2,78(m,2H,2'-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 80 MHz)  $\delta$ : 132,22(d,C-3); 118,45(t,C-H'); 11,50 (d,C-5); 109,76 (d,C-8); 56,02 y 55,91 (s,C-6 y C-7); 53,76 (t,C-1); 51,81 (t,C-3); 48,94 (t, C-1); 28,19 (t,C-H); 23,83 (t,C-2').

Ms, m/z (%): 247(M<sup>+</sup>,4), 246(3), 207(14), 206(100), 191(3), 190(5), 174(7), 165(9), 149(11), 121(11), 97(15), 91(11), 83(20), 81(30), 77(9).

### XXXII. 2(6,7-Dimetoxi-2-naftil)etilpiperidina.

#### METODO A.

A una solución de 0,7 g (0,0023 moles) de aminoalcohol XVIc en 20 ml de etanol se adicionan 1 ml de ácido perclórico al 70% y 0,1 g de Pd-C y se hidrogenan catalíticamente a presión atmosférica. La solución se filtra en caliente, precipitando un sólido blanco que recristaliza en etanol.

El sólido se suspende en agua, se trata con 0,5 ml de hidróxido sódico al 10% y se extrae con cloroformo, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra, obteniéndose un sólido puro.

Rendimiento:  $\text{ClO}_4^-$ : 0,6 g (70%).

Base: 0,7 g (100%).

Punto de fusión:  $\text{ClO}_4^-$ : 228-230°C (etanol); p.f.lit. HCl (8) 246-247°C (d).

Punto de fusión: Base: 102°C.

METODO B:

A una solución de 1 g (0,003 moles) de la ariletilpiperidona XVIIIc en 100 ml de etanol absoluto se adicionan 100 mg de  $\text{PtO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  y se hidrogena catalíticamente a presión y temperatura ambiente. Se filtra la mezcla de reacción y se concentra a vacío, obteniéndose un sólido blanco.

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ :  $\text{ClO}_4^-$ : 2930, 2850, 1260-1250, 1150- 1050  $\text{cm}^{-1}$

Base: 2860, 2800, 2760, 1260  $\text{cm}^{-1}$

Análisis elemental:

Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{ClNO}_4$ : C=57,07% H=6,55% N=3,50%.

Encontrado C=57,40% H=6,55% N=3,40%

Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ : C=76,21% H=8,41% N=4,67%.

Encontrado C=76,50% H=8,81% N=4,35%.

XXXIILDERIVADOS DE ARILETIL-HIDROXIALOUILAMIDAS.

XXXIIIa: 4-Hidroxi-N(2( $\alpha$ -naftil)etil)butanamida.

XXXIIIb: 5-Hidroxi-N(2( $\alpha$ -naftil)etil)pentanamida.

XXXIIIc: 4-Hidroxi-N(2( $\beta$ -naftil)etil)butanamida.

XXXIIIa. XXXIIIc:

Una mezcla de 5 g (0,029 moles) de 2( $\alpha$ -naftil)etilamina o 2-( $\beta$ -naftil)etilamina y 2,5 g (0,0290 moles) de  $\gamma$ -butirolactona se calienta a 120°C durante 2 horas. La mezcla de la reacción se disuelve en cloroformo, se lava con clorhídrico diluido al 10%, carbonato sódico al 7,5% y agua, se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. El producto XXXIIIa se destila a vacío en Kugelrohr, el sólido XXXIIIc se recristaliza en 2- propanol.

XXXIIIa.

Rendimiento: 6,6 g (88%).

Punto de ebullición: 190°C (0,5 mm de Hg).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 3500, 3250, 1680, 1050  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz)  $\delta$ : 8,01(d(J=8,5Hz),1H,ArH-8); 7,74(dd(J=7,7Hz, J=1,7Hz), 1H,ArH-5); 7,62(d(J=8,1Hz)1H,ArH-4); 7,38(m,2H,ArH-6,7); 7,30(dd (J = 7Hz,J=8,1Hz),1H,ArH-3); 7,19 (d (J=7Hz,J=1,2Hz),1H,ArH-2); 6,85 (t (J=5,4Hz), 1H, NH); 3,5 (m,4H,H-1' y H-4); 3,16 (t (J=7Hz), 2H, H-2'); 2,17(t(J=7Hz),2H,H-2); 1,75 (q (2H,H-3).

Análisis elemental: Calculado para  $C_{16}H_{19}NO_2$ : C=74,68% H=7,44% N=5,44%.  
 Encontrado C=74,69% H=7,55% N=5,17%.

### XXXIIIc.

Rendimiento: 6,8 g (90%).

Punto de fusión: 123°C (2-propanol).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 3400, 3200, 1640, 1060  $cm^{-1}$

$^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ; 300MHz)  $\delta$ : 7,80(m,3H,ArH); 7,63(s,1H,ArH-1); 7,46(m,2H,ArH); 7,32 (dd (J=8,4Hz,J=2Hz),1H,ArH); 5,58(s,1H,OH); 3,54(m,4H,H-4,H-1'); 2,98(t,2H,H-2'); 2,28(t,2H,H-2); 2,07 (t,2H,H-3).

Análisis elemental: Calculado para  $C_{16}H_{19}NO_2$ : C=74,68% H=7,44% N=5,44%.  
 Encontrado C=74,78% H=7,80% N=5,06%.

### XXXIIIb.

Una mezcla de 5 g (0,029 moles) de 2( $\alpha$ -naftil)etilamina y 2,6 g de  $\delta$ -valerolactona se calientan 2 horas a 170°C. La mezcla de la reacción se trata con éter etílico, obteniéndose un sólido que recristaliza de acetona.

Rendimiento: 8 g (100%).

Punto de fusión: 78-80 °C (acetona).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 3400, 3200, 1650, 1060  $cm^{-1}$

$^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ; 300MHz)  $\delta$ : 8,06(d(J=8,5Hz)1H,ArH-8); 7,80(dd(J=7,5Hz, J=1,5Hz),1H,ArH-5); 7,70 (d (J=8,1Hz),1H,ArH-4); 7,45 (m,2H,ArH-6,7); 7,36(dd (J=7Hz,J=8,1Hz),1H,ArH-3); 7,26(d(J=7Hz,J=1,2Hz),1H,ArH-2); 6,14(t(J=5,4Hz), 1H,NH); 3,54(m,4H,H-1 y H-5); 3,22(t,2H,H-2'); 2,11(t(J=7Hz),2H,H-2); 1,62 (2q, 4H,H-3 y H-4).

Análisis elemental: Calculado para  $C_{17}H_{21}NO_2$ : C=75,52% H=7,45% N=5,18%  
 C=75,22% H=7,87% N=5,06%.

## XXX.DERIVADOS DE HEXAHIDROARENO[a]QUINOLIZINA Y TETRAHIDROBENZO[f]PIRROLO[2,1-a]ISOQUINOLINA

XXXa: 5,6,9,10,12a-Hexahidro-8H-nafto[2,1-a]quinolizina.

XXXd: 5,6,8,9,10,10a-Tetrahydro-benzof[f]pirrolo[2,1-a]isoquinolina.

### METODO B.

Una solución de 4 g (0,0147 moles) de hidroxiamida XXXIIIb en 25 ml de tolueno seco y 25 ml de oxiclورو de fósforo se calienta a reflujo durante 2 horas a 140 °C. La

mezcla de la reacción se concentra a vacío, se lava con éter de petróleo, agua e hidróxido sódico al 15%. El residuo formado se trata con acetona/éter. El sólido formado se disuelve en 20 ml de etanol y se agita con 2 gramos (0,052 moles) de borohidruro sódico durante 6 horas. La mezcla de la reacción se vierte sobre agua, precipitando así un sólido blanco que se filtra y se recristaliza en etanol.

Rendimiento: 3 g (75%).

Punto de fusión: 87-89°C (etanol).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 2800, 2860, 2842  $\text{cm}^{-1}$

Punto de fusión mixto: 87-89°C.

### METODO C.

3 g (0,0118 moles) de XVIIIa se disolvieron en 30 ml de tetralina seca. La solución se calienta a 205 °C, se adicionan de una sola vez 3,36 g (0,0236 mles) de anhídrido fosfórico. El sólido formado en el seno de la reacción se mantiene a reflujo durante 18 horas. Se enfría la reacción, se decanta la tetralina, se disuelve el contenido del matraz con agua de hielo y ácido clorhídrico concentrado al 35% (10 ml). La solución acuosa ácida se extrae con éter, se basifica con 20 ml de hidróxido sódico al 30% y se extrae con cloroformo, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a vacío, obteniéndose un sólido que se disuelve en etanol y se trata con borohidruro sódico. La reacción se agita a temperatura ambiente 16 horas. Se vierte sobre agua y se obtiene así un sólido blanco puro.

Rendimiento: 0,3 g (10%).

Punto de fusión: 87-89°C(etanol).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 2800, 2860, 2842  $\text{cm}^{-1}$

### XXXd: 5,6,8,9,10,10a-Tetrahidrobenzoflpirrolo[2,1-alisoquinolina.

Una solución de 7,8 g (0,0303 moles) de hidroxiamida XXXIIIa en 50 ml de tolueno seco y 24 ml de oxicloruro de fósforo se mantienen a reflujo 2 horas a 120 °C. La mezcla de la reacción se concentra a vacío y el residuo se lava con éter de petróleo, se disuelve en agua y se basifica con hidróxido sódico al 15%, formándose un sólido inestable que se disuelve en 20 ml de etanol absoluto y se reduce con 3 g (0,070 moles) de borohidruro sódico. La mezcla de la reacción se mantiene con agitación magnética durante 6 horas, al cabo de las cuales se vierte sobre agua, se extrae con cloroformo, se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. El sólido formado se disuelve en etanol, se filtra la parte insoluble, y se concentra la solución etanólica. La amina obtenida se recristaliza en éter etílico.

Rendimiento: 3,4 g (50%).

Punto de fusión: 114-115°C; p. f. lit. (18): 114°C.

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 2930, 2780, 2730, 1600, 1500  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz)  $\delta$ : 7,93(d(J=8,4Hz),1H,H-1(4)); 7,79(dd(J=8Hz, J=1,6Hz), 1H, H-4(1)); 7,66(d(J=8,6Hz),1H,H-12); 7,51 (ddd (J=8,4Hz, J=6,9Hz, J = =1,6Hz),1H,H-3); 7,43(ddd(J=8,0Hz,J=6,9Hz,J=1,2Hz),1H,H-2); 7,22(d(J=8,6Hz) 1H, H-11); 3,66 ("t"d (J=7,4Hz, J=8,9Hz), 1H, H-10a); 3,36 (m, 1H, H-5<sub>ax</sub>); 3,36 (dd (J=6,3Hz,J=13,6Hz),1H,H-8); 3,19(m,1H,H-5<sub>ec</sub>); 3,13(ddd(J=4,2Hz, J=9,3Hz, 7,6 Hz),1H,H-6<sub>ec</sub>); 2,81(m,1H,H-8); 2,66(dd(J=8,5Hz,J=8,9Hz),1H,H-6<sub>ax</sub>); 2,43(m,1H, H-10<sub>ec</sub>); 1,93(m,2H,H-9<sub>ax-ec</sub>); 1,81(m,1H,H-10<sub>ax</sub>).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ : 300 MHz)  $\delta$ : 135,76 (C-10b\*), 131,90 (C-4a\*), 131,77 (C-12b\*), 128,83(C-4b\*), 128,27(d"t"(J=158Hz,J=5,5Hz),C-1), 126,09(dd(J=159,2Hz, J=5Hz),C-12), 125,89 (dd (J=159,2Hz,J=8,6Hz), C-3), 124,84 (dd(J=159,6 Hz, J = =8,6Hz),C-2), 124,22(d(J=156,6Hz),C-11), 12,95(dd(J=157Hz,J=7Hz),C-4), 63,44(d (J=131,9Hz),C-10a), 52,98(t(J=136,5Hz),C-6), 47,73(t(J=134,5Hz),C-8), 30,32(t (J = =132,5Hz), C-10), 25,15 (t(J=126,9Hz),C-5).

Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}$ : C=86,05% H=7,67% N=6,27%

C=86,25% H=7,43% N=6,32%

#### XXXIV.DERIVADOS DE ARILPIRROLINAS Y ARILTETRAHIDROPIRIDINAS.

XXXIVa: 2( $\alpha$ -naftil)-1-pirrolina.

XXXIVb: 2( $\beta$ -naftil)-1-pirrolina.

XXXIVc: 6( $\alpha$ -Naftil)-2,3,4,5-tetrahidropiridina.

XXXIVc: 6( $\beta$ -Naftil)-2,3,4,5-tetrahidropiridina.

En un matraz de un litro y tres bocas, provisto de refrigerante con tubo de cloruro cálcico, una ampolla de adición y un tubo de entrada de nitrógeno, se suspenden con agitación mecánica 8,4 g (0,345 moles) de torneaduras de magnesio limpias en 120 ml de éter absoluto. El sistema se coloca en un baño de ultrasonidos y se añaden a la suspensión rápidamente 10 ml de una solución de 73 g (0,345 moles) de 1-bromo o 2-bromonaftaleno (19) en 120 ml de éter absoluto, seguido de unas gotas de bromuro de etilo para iniciar la reacción. Una vez iniciada ésta, se añade la restante solución de bromonaftaleno a una velocidad tal que se mantenga el reflujo. Una vez terminada la adición, se mantiene la reacción a reflujo en baño de ultrasonidos durante 2 horas.

A continuación, una vez fría la reacción, se adicionan 36 g (0,345 moles) de  $\gamma$ -clorobutironitrilo ó 40,5 g (0,345 moles) de  $\delta$ -clorovaleronitrilo en 250 ml de éter seco,



lentamente, con agitación, atmósfera de nitrógeno y baño de ultrasonidos. Se calienta a reflujo 30 minutos, se elimina el éter por destilación y se adicionan 150 ml de xileno seco, continuando el reflujo durante 1 hora.

En el caso del compuesto XXXIVc, el calentamiento a reflujo debe suspenderse inmediatamente después de comenzar la formación de precipitado, para evitar polimerizaciones del producto obtenido.

El precipitado formado se hidroliza con una solución de 150 ml de cloruro amónico al 10%; la fase acuosa se extrae con éter y los extractos etéreos se juntan con la fase orgánica. Las fases orgánicas unidas se extraen 2 veces con 80 ml de ácido clorhídrico al 10%. Las aguas ácidas se lavan con éter y se neutralizan con hidróxido sódico al 33% hasta pH 9, formándose en el caso de los derivados 1-naftalénicos un precipitado oleoso que se extrae con cloroformo, se seca con sulfato sódico anhidro, se concentra a vacío y el residuo se destila a vacío en un sistema de Kugelrohr. En el caso de los 2-naftil derivados, al basificar precipita un sólido, que se filtra a vacío, se seca sobre pentóxido de fósforo y se recristaliza en éter de petróleo.

#### XXXVa:

Rendimiento: 34,4 g (50%).

Punto de ebullición: 150-155°C (0,1 mm de Hg); p. f. lit. (20) 37°C.

IR (película líquida)  $\bar{\nu}$ : 2940, 2850, 1625  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz)  $\delta$ : 9,0(d(J=8,6Hz),1H,ArH-8); 7,8(d(J=8,2Hz), 1H, ArH-4); 7,5(m,5H,ArH); 4,17(t(J=7,5Hz,J=2Hz),2H,H-5); 2,95(m,2H,H-3); 1,93(q, 2H, H-2).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz) $\delta$ : 174,0(C-2), 133,7, 132,1, 130,8, 130,0, 128,0, 127,2, 126,7, 126,4, 125,7, 124,4(Ar.), 62,3(C-5), 38,3(C-3), 22,2(C-2).

#### XXXVb:

Rendimiento: 57,8 g (84%).

Punto de fusión: 82-84°C (éter de petróleo); p. f. lit. (20) 96°C.

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 2940, 2850, 1630  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz)  $\delta$ : 8,12(s,1H,ArH-1); 8,09(dd(J=8,5Hz,J=1,5Hz), 1H,ArH-8); 7,84(m,3H,ArH); 7,5(m,2H,ArH); 4,10(tt,2H,H-5); 3,00 (t,2H,H-3); 2,03 (q, 2H, H-2).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz)  $\delta$ : 173,1(C-2), 134,2, 132,9, 132, 128,5, 128,1, 128,0, 127,6, 126,9, 126,2, 124,4(Ar.), 61,5(C-5), 34,7(C-3),22,6(C-2).

XXXVc:

Rendimiento: 73,7 g (100%) Punto de ebullición: 160-170°C (0,1 mm de Hg).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 2940, 2845, 1625  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz)  $\delta$ : 7,8(m,2H,Ar-H); 7,4(m,5H,ArH); 3,85(m,2H,H-6); 2,53(m,2H,H-3); 1,82(m,2H,H-4); 1,75(m,2H,H-5).0

XXXIVd:

Rendimiento: 59 g (80%).

Punto de fusión: 90°C (éter de petróleo).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 2930, 2850, 1630  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz)  $\delta$ : 8,15 (s,1H,ArH-1); 8,0 (dd (J=8,5Hz, J=1,5Hz), 1H, ArH-8); 7,86(m,3H,ArH); 7,49(m,2H,ArH); 3,90(m,2H,H-6); 2,77(m,2H,H-4); 1,73(m,2H,H-5).

XXXV.DERIVADOS DE ARILPIRROLIDINA Y ARILPIPERIDINA.XXXVa: 2( $\alpha$ -Naftil)pirrolidina.XXXVb: 2( $\beta$ -Naftil)pirrolidina.XXXVc: 2( $\alpha$ -Naftil)piperidina.XXXVd: 2( $\beta$ -Naftil)piperidina.

A una suspensión de 4,06 g de hidruro de litio y aluminio en 30 ml de éter seco se adicionan 21 g (0,1075 moles) de la correspondiente naftilpirrolidina XXXIVa,b o naftilpiperidina XXXIVc,d en 100 ml de benceno seco, gota a gota y con agitación. La agitación se continúa durante 12 horas. Se destruye el exceso de hidruro de litio y aluminio con hielo y solución de cloruro amónico, se seca la solución orgánica sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío, obteniéndose así las correspondientes aminas en forma de sirupos de color amarillo claro, que se destilan en Kugelrohr y se utilizan en la siguiente reacción.

Como producto secundario de la condensación de las aminas XXXVa,b,c y d con bromuro de fenacilo se originan los respectivos bromhidratos, fácilmente recristalizables en agua.

XXXVa:

Rendimiento: 20,8 g (98%).

Punto de fusión: BrH: 190°C (agua).

Punto de ebullición: 140-160°C (0,5-0,1 mm de Hg). P. eb. lit. (18) 138°C (0,1 mm de Hg).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : (Base): 3340, 2960, 2860, 1600  $\text{cm}^{-1}$

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : (BrH): 3400, 2900, 2740, 2660, 1390, 1010, 760  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz)  $\delta$ : 8,1 (d(J=7,8Hz),1H,ArH-8); 7,82 (dd(J=7,8Hz, J=2Hz), 1H,ArH-5); 7,69(d(J=8,1Hz),1H,ArH-4); 7,65(d(J=7Hz),1H,ArH-2); 7,45(m, 3H, ArH); 4,82 (t(J=7,3Hz),1H,H-2); 3,22 (ddd(J=-9,9Hz,H=6,9Hz,J=5,5Hz), 1H, H-5); 3,05 (ddd(J=-9,9Hz,J=7,2Hz,J=7,8Hz),1H-H-5); 2,33(m,1H,H-3<sub>ec</sub>); 2,07(s,1H, NH); 1,87(m,2H,H-3<sub>ax</sub>); 1,72(m,1H,H-2).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz)  $\delta$ : 140,6(Ar-C-1), 133,7(Ar-C-4a), 131,2(Ar-C-8a), 128,6, 126,9, 125,6, 125,4, 125,2, 123,6, 121,9(ArH), 58,4(C-2), 46,8(C-5), 33,3(C-3), 25,4(C-4).

Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrN}$ : C=60,44% H=5,79% N=5,03%.

Encontrado

C=60,40% H=5,81% N=4,88%.

### XXXVb:

Rendimiento: 18 g (85%).

Punto de fusión: BrH: 195°C (agua).

Base: 160°C (0,7 mmde Hg).P. eb. lit. (18) 149-150°C (0,5 mm de Hg).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : (Base): 3300, 3060, 2960, 2870, 1605  $\text{cm}^{-1}$

IR (BrH)  $\bar{\nu}$ : (HBr): 3400,2940, 2895, 2720, 1585, 1390, 1020, 750  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz)  $\delta$ : 7,8(m,4H,ArH); 7,5(m,3H,ArH); 4,24(t J = =7,7Hz), 2H,H-2); 3,24(ddd(J=-10,3Hz,J=7,6Hz,J=5,2Hz),1H,H-5); 3,02(ddd (J = =-10,3Hz,J=8,3Hz,J=6,8Hz),1H,H-5); 2,23(m,1H,H-3<sub>ec</sub>); 2,09(s,1H,NH); 1,87(m, 3H, H-3,H-4).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz)  $\delta$ : 142,2(Ar-C-2), 133,2\*(Ar-C-4a), 132,4\*(Ar-C-8a), 127,8, 127,6, 127,4, 125,7, 125,2, 125,0(ArH), 124,4(ArH), 62,4(C-2), 46,9(C-5), 34,2(C-3), 25,4(C-4).

Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrN}$ : C=60,44% H=5,79% N=5,03%.

Encontrado

C=60,67% H=5,83% N=4,87%.

### XXXVc:

Rendimiento: Base: 95%.

Punto de fusión: BrH: 200 °C (agua).

Punto de ebullición: Base: 160-170°C (0,5 mm de Hg).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : (Base): 3320, 2940, 2860, 1600  $\text{cm}^{-1}$

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : (HBr): 3400, 2890, 2790, 2690, 1410, 990, 770  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz)  $\delta$ : 8,12(d(J=7,8Hz),1H,ArH-8); 7,80(dd(J=7,8Hz, J=1,6Hz),1H,ArH-5); 7,68(d(J=8,2Hz),1H,ArH-4); 7,65(d(J=7,3Hz),1H,ArH-2); 7,42

(m, 3H, ArH); 4,30(d(J=10Hz),1H,H-2); 3,20(d(J=10,5Hz),1H,H-6); 2,86(t(J=10,5 Hz), 1H,H-6); 1,9(m,2H,H-3); 1,5(m,4H,H-4 y H-5).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz)  $\delta$ : 140,9(Ar-C-1), 133,7(Ar-C-4a), 130,7(Ar-C-10a), 128,8, 127,1, 125,7, 125,6, 125,1, 122,8, 122,7(ArH),

Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrN}$ : C=61,65% H=6,20% N=4,79%.

Encontrado C=61,61% H=5,97% N=4,70%

#### XXXVd.

Rendimiento: Base: 20 g (95%).

Punto de ebullición: Base: 215°C (0,5-0,1 mm de Hg).

Punto de fusión: BrH: 225°C (agua).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 3430, 2960, 2790, 1590  $\text{cm}^{-1}$

IR (BrK)  $\nu$ : 3400, 2920, 2770, 2710, 1425, 1010, 740  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz) $\delta$ : 7,8(m,4H,ArH); 7,4(m,3H,ArH); 3,68(d(J=9,7 Hz), 1H,H-2); 3,18(d(J=10,5Hz),1H,H-6); 2,78(t(J=10,5Hz),1H,H-6); 1,85(m,2H,H-3); 1,5(m,4H,H-4 y H-5).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz)  $\delta$ : 143,1(Ar-C-2), 133,5(Ar-C-4a), 132,7(Ar-C-10a), 127,9, 127,8, 127,6, 125,9, 125,5(2C), 124,7(ArH), 62,4(C-2), 47,8(C-6), 35,1(C-3), 25,9\*(C-4), 25,4\*(C-5). \*Intercambiables.

Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}$ : C=85,26% H=8,10% N=6,62%.

Encontrado C=84,95% H=8,08% N=6,69%.

#### XXXVI.DERIVADOS DE DIARILPIRROLIDINO Y DIARILPIPERIDINOETANONA.

XXXVIa: 1-Fenil-2(2( $\alpha$ -naftil)pirrolidino)etanona. HCl

XXXVIb: 1-Fenil-2(2( $\beta$ -naftil)pirrolidino)etanona. HCl

XXXVIc: 1-Fenil-2(2( $\alpha$ -naftil)piperidino)etanona. HCl

XXXVIId: 1-Fenil-2(2( $\beta$ -naftil)piperidino)etanona. HCl

A una solución de 8 g (0,040 moles) de las naftilpirrolidinas XXXVa,b o naftilpiperidinas XXXVc,d en 30 ml de benceno seco se adicionan 4 g (0,020 moles) de bromuro de fenacilo en 15 ml de benceno seco y se agita a temperatura ambiente durante 8 horas. Se filtra el bromhidrato de naftilpirrolidina o naftilpiperidina formado y la solución bencénica se concentra a vacío.

La base se disuelve en alcohol isopropílico y se adiciona 1 ml de ácido clorhídrico concentrado, precipitando un sólido blanco que se recristaliza en alcohol isopropílico.

XXXVIa

Rendimiento: 13 g (90%).

punto de fusión: 175°C (2-propanol).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 1690 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz) $\delta$ : 8,25(d(J=7,8Hz),1H,ArH-8); 7,76(m,5H,ArH); 7,44(m,4H,ArH); 7,25(m,2H,ArH); 4,12 y 3,55(AB(J=16,5Hz),2H,-CO-CH<sub>2</sub>-N); 3,6(t(J=7Hz),1H,H-5<sub>ec</sub>); 2,45-1.89(m,6H,pirrolidínicos).

Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClON}$ : C=75,09% H=6,30% N=3,97%	
Encontrado	C=74,80% H=6,51% N=3,76%

XXXVIb.

Rendimiento: 12 g (85%).

Punto de fusión: 190°C (2-propanol).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 1690 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClON}$ : C=75,09% H=6,30% N=3,97%	
Encontrado	C=74,85% H=6,61% N=3,64%

XXXVIc:

Rendimiento: 12,4 g (90%).

Punto de fusión: 235°C (2-propanol).

IR (BrK): 1680 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz) $\delta$ : 7,83(d(J=7,8Hz),1H,ArH-8); 7,71(m,4H,ArH); 7,45(m,5H,ArH); 4,14(m,1H,H-2); 3,92 y 3,43(AB(J=16,8Hz),2H,-NH-CH<sub>2</sub>-CO-); 3,23(d(J=10,8Hz),1H,H-5); 2,44(t(J=11,5Hz),1H,H-6); 1,84(m,4H,H-3,H-5); 1,5(m, 2H, H-4).

Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClNO}$ : C=75,15% H=7,04% N= 3,81%	
Encontrado	C=75,46% H=7,20% N=3,49%

XXXVIId:

Rendimiento: 13 g (95%).

Punto de fusión: 250°C (2-propanol).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 1690 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz) $\delta$ : 7,72(m,5H,ArH); 7,3(m,7H,ArH); 3,90 y 3,37 (AB (J=166,6Hz), 2H,-N-CH<sub>2</sub>-CO-); 3,55(dd(J=10Hz,J=2,7Hz),1H,H-2); 3,3(d (J=11 Hz), 1H,H-6); 2,40(t(J=11Hz),1H,H-6); 1,76(m,1H,H-3,H-5); 1,5(m,2H,H-4).

Análisis elemental: Calculado para  $C_{23}H_{23}NO$ : C=83,70% H=7,10% N=4,29%.  
 Encontrado C=83,45% H=6,91% N=4,27%.

XXXVII. DERIVADOS DE DIARILPIRROLIDINO Y  
 DIARILPIPERIDINOETANOL.

XXXVIIa: 1-Fenil-2(2( $\alpha$ -naftil)pirrolidino)etanol. HCl

XXXVIIb: 1-Fenil-2(2( $\beta$ -naftil)pirrolidino)etanol. HCl

XXXVIIc: 1-Fenil-2(2( $\alpha$ -naftil)piperidino)etanol.

XXXVIId: 1-Fenil-2(2( $\beta$ -naftil)piperidino)etanol.

A 8 g (0,0253 moles) de las aminocetonas XXXVIa,b,c, ó d en 50 ml de etanol se adicionan con agitación, en pequeñas porciones, 1,5 g (0,0396 moles) de borohidruro sódico y se mantiene la agitación durante 8 horas.

La mezcla de la reacción se vierte sobre agua y se agita 3 horas para destruir el exceso de borohidruro. El aceite formado se extrae con éter, se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío.

Los aminoalcoholes XXXVIIa,b recristalizan en forma de clorhidrato en alcohol isopropílico. Los aminoalcoholes XXXVIIc y d, en forma de base, recristalizan de alcohol isopropílico.

XXXVIIa:

Rendimiento: 8,4 g (95%).

Punto de fusión: 215°C (2-propanol).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 3600-3200, 1050  $cm^{-1}$

$^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ; 300MHz) $\delta$ : Isómero mayoritario (76%): 8,2(m,1H,ArH); 7,82(m, 1H, ArH); 7,73(d(J=8,2Hz),1H,ArH); 7,69(d(J=7Hz),1H,ArH); 7,4(m,3H,ArH); 7,2(m,5H, fenilo); 4,80(dd(J=11Hz,J=3Hz)1H,Ar-CH(OH)-); 4,17(t(J=8,2Hz)1H,H-2); 3,8(s,1H,-OH); 3,65(dd(J=8Hz,J=2,5Hz),1H,H-5); 2,71(dd(J=11Hz,J=-12Hz),1H,Ar-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-); 2,35(dd(J=3Hz,J=-12Hz),1H,Ar-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-); 2,43(t (J =9Hz) , 1H, H-5); 2,00 (m,4H,H-3 y H-4).

Isómero minoritario (24%): 8,2(m,1H,ArH); 7,82(m,1H,ArH); 7,73(d(J=8,2 Hz), 1H,ArH); 7,69(d(J=7Hz),1H,ArH); 7,4(m,3H,ArH); 7,2(m,5H, fenilo); 4,27(m, 1H,Ar-CH<sub>2</sub>-OH); 4,27(m,1H,H-2); 3,0(s,1H,OH); 3,39(t(J=7Hz),1H,H-5); 2,87(dd (J=4,5Hz,J=-12,5Hz), 1H, Ar-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-); 2,72 (dd(J=2,5Hz,J=-12,5Hz),1H,Ar-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-); 2,54(m,1H,H-5).

Análisis elemental: Calculado para  $C_{22}H_{24}ClNO$ : C=75,10% H=7,21% N=4,16%  
 Encontrado C=74,80% H=7,41% N=4,23%

**XXXVIIb:**

Rendimiento: 8,4 g (95%).

Punto de fusión: 220°C (2-propanol).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 3600-3250  $cm^{-1}$

$^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ; 300MHz) $\delta$ : 7,8(m,3H,ArH); 7,7(s,1H,ArH); 7,5(dd(J=1,6Hz, J=8,4Hz),1H,ArH); 7,4(m,3H,ArH); 7,2(m,5H,fenilo).

Isómero mayoritario (83%): 4,73(dd(J=3Hz,J=11,5Hz),1H,Ar-CH(OH)- $CH_2$ -); 3,85(s,1H,-OH); 3,62(m,1H,H-2); 3,58(t(J=8,2Hz)1H,H-5); 2,68(t(J=11,5Hz,J=-12 Hz), Ar-CH(OH)- $CH_2$ -); 2,33(dd(J=-12Hz,J=3Hz),1H,Ar-CH(OH)- $CH_2$ -); 2,39(t (J =8,5Hz),1H,H-5); 2,2 y 1,9(m,4H,H-3 y H-4).

Isómero minoritario (17%): 4,25 (dd(J=4,4Hz,J=8,2Hz), 1H, Ar-CH(OH)- $CH_2$ -); 3,6 (m,1H,H-2); 3,27 (td (J=9Hz,J=3),1H,H-5); 2,83 (dd (J=4,6Hz, J=-12,8Hz), Ar-CH(OH)- $CH_2$ -); 2,66(dd(J=-12Hz,J=8,2Hz),1H,Ar-CH(OH)- $CH_2$ -); 2,50(m,1H,H-5); 2,2 y 1,9(m,4H,H-3 y H-4).

Análisis elemental: Calculado para  $C_{22}H_{24}ClNO$ : C=83,14% H=7,30% N=4,41%  
 Encontrado C=82,90% H=7,33% N=4,48%

**XXXVIIc:**

Rendimiento: 7,7 g (96%).

Punto de fusión : 95°C (2-propanol).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 3600-3250, 1050  $cm^{-1}$

$^1H$ -RMN ( $Cl_3CD$ ; 300MHz)  $\delta$ : 7,8(m,3H,ArH); 7,6(s,1H,ArH); 7,5(dd(J=1,5Hz, J=8,5Hz),1H,ArH); 7,4(m,3H,ArH); 7,1(m,5H,fenilo).

Isómero mayoritario (83%): 4,75(dd(J=3,5Hz,J=11Hz),1H,Ar-CH(OH)- $CH_2$ -); 4,20(s,1H,-OH); 3,45(d(J=11,7Hz),1H,H-2); 3,34(dd(J=3,2Hz,J=10Hz),1H,H-6); 2,54 (dd(J=11HzJ=-12,5Hz), 1H ,Ar-CH(OH)- $CH_2$ -); 2,10 (dd (J=3,5Hz,J=-12,5Hz), 1H, Ar-CH(OH)- $CH_2$ -); 2,20(m,6H,H-6); 1,7(m,6H,H-3,4,5).

Isómero minoritario (17%): 3,88(dd(J=4,9Hz,J=8,8Hz),1H,Ar-CH(OH)- $CH_2$ -); 3,60 (s,1H,-OH); 3,12 (d(J=11Hz),1H,H-2); 3,34 (m,1H,H-6); 2,81 (dd(J=4,9Hz, J=-13,4Hz), 1H, Ar-CH(OH)- $CH_2$ -); 2,43 (m,6H,H-6); 1,45 (m,6H,H-3,4,5).

Análisis elemental: Calculado para  $C_{23}H_{25}NO$ : C=83,34% H=7,60% N=4,22%.  
 Encontrado C=83,55% H=7,76% N=4,29%.

XXXVIIId Rendimiento: 8 g (99%).

Punto de fusión: 105°C (2-propanol).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 3600-3250, 1030  $\text{cm}^{-1}$

Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}$ : C=83,34% H=7,60% N=4,22%.

Encontrado para

C=83,18% H=7,67% N=4,36%

### DERIVADOS DE FENILBENZOPIRROLOISOQUINOLINAS Y FENILNAFTOQUINOLIZIDINAS

XXXVIIIa: 6-Fenil-1,2,3,5,6,12c-hexahidrobenzof[hl]pirrol[2,1-alisoquinolina. HBr

XXXVIIIb: 5-Fenil-5,6,8,9,10,10a-hexahidrobenzof[l]pirrol[2,1-alisoquinolina. HBr

XXXVIIIc: 7-Fenil-1,3,4,6,7,13c-hexahidro-2H-nafto [1,2-alquinolizina. HBr

XXXVIIIId: 5-Fenil-5,6,9,10,11,11a-hexahidro-8H-nafto[2,1-alquinolizina. HBr

Una suspensión de 4 g (0,0126 moles) de aminoalcohol XXXVIIa,b,c ó d en 40 ml de ácido bromhídrico al 48% se mantiene en agitación a 120 °C durante 20 horas. Se deja enfriar, se decanta el ácido bromhídrico, el residuo aceitoso se lava varias veces con agua y se trata con acetona en el caso del compuesto XXXVIIIa o con alcohol isopropílico en el caso de los compuestos XXXVIIIb,c obteniéndose así en todos los casos un sólido blanco, que recristaliza en alcohol isopropílico. En el caso del compuesto XXXVIIIId, que precipita en forma de bromhidrato en el seno de la reacción a los 10 minutos de iniciarse ésta, el sólido formado se filtra y se lava con acetona o alcohol isopropílico.

XXXVIIIa:

Rendimiento: 3,8 g (80%).

Punto de fusión: 239-241°C (2-propanol).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 2920-2970, 2870, 2800, 1600, 1510  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz)  $\delta$ : 7,98(d(J=8,3H),1H,ArH-12); 7,78(d (J = 8Hz,J=1,5Hz),1H,ArH-9); 7,54(d(J=8,5Hz),1H,ArH-8); 7,52(ddd(J=8,3Hz, J=6,8 Hz, J=1,5Hz)1H,HA r-11); 7,45(ddd(J=8Hz,J=6,8Hz,J=1,5Hz),1H,ArH-10); 6,97(d (J=8,5 Hz), 1H,ArH-7); 4,92(t(J=8,3Hz),1H,H-12c); 4,34(dd(J=4,9Hz,J=7,3 Hz),1H, H-6<sub>ec-ax</sub>); 3,40(dd(J=4,9Hz,J=12,5Hz),1H,H-5<sub>ec</sub>); 3,04(dd(J=7,3Hz,J=12,5 Hz),1H, H-5<sub>ax</sub>); 3,06(m,2H,H-3); 2,80(m(J=7,5Hz,J=4,5Hz,J=12,5Hz),1H,H-1); 1,75(m(J=9 Hz, J=17 Hz,J=12,5Hz),1H,H-1).



$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz)  $\delta$ : 144,068(C-1'), 135,038(C-6a\*), 134,137(C-12a\*), 132,687(C-12b\*), 130,739(C-8a\*), 129,153(C-2' y C-6'), 128,615(C-9), 128,402 (C-3' y C-5'), 127,567(C-7), 126,429(C-4'), 126,195(C-8), 125,795(C-11), 125,117(C-10), 124,045(C-12), 58,990(C-12c), 54,036(C-5), 52,59(C-3), 42,005(C-6), 33,610(C-1), 23,765(C-2).

Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{BrN}$ : C=69,46% H=5,82% N=3,68%.

Encontrado

C=70,01% H=5,79% N=3,71%.

### XXXVIIIb:

Rendimiento: 4,5 g (95%).

Punto de fusión: 240°C (2-propanol).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 2955, 2863, 2775, 1600, 1510  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz)  $\delta$ : Fracción 1° (60%): Conformación *trans*-bote: 7,76 (d(J=8,1Hz,J=1,7Hz)1H,ArH-1); 7,73 (d(J=8,2Hz),1H,ArH-12); 7,65 (d(J=8,4 Hz), 1H,ArH-4); 7,33 (d(J=8,2Hz),1H,ArH-11), 7,32(ddd(J=8,1Hz,J=6,8Hz ,J=1,5Hz), 1H, ArH-2); 7,25((ddd(J=8,4Hz,J=6,8Hz,J=1,6Hz),1H,ArH-3); 7,16(m,5H,fenilo); 4,68(d(J=4,6Hz),1H,H-5<sub>ax-ec</sub>); 3,52(t(J=8,7Hz),1H,H-10a); 3,32(ddd(J=11,4Hz, J=-1,8Hz),1H,H-6<sub>ec</sub>); 3,07 (dd(J=11,4Hz,J=4,6Hz),1H,H-6<sub>ax</sub>); 2,88 (m,1H,H-8); 2,48 (m, 1H, H-10); 2,40(m,1H,H-8); 1,86(m,2H,H-9); 1,86(m,1H,H-10).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz) $\delta$ : Fracción 1° (60%): Conformación *trans*-bote: 146,71(C-1'), 137,48(C-4b\*), 132,57(C-10b\*), 131,80(C-12a\*), 130,69(C-4a\*), 128,56 (C-3' y C-5'), 128,35(C-1), 127,95(C-2' y C-6'), 127,27(C-12), 125,96(C-3), 125,80(C-4'), 124,75(C-2), 124,61(C-4), 123,85(C-11), 64,56(C-10a), 56,64(C-6), 53,03(C-8), 43,20(C-5), 30,40(C-10), 22,05(C-9).

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz) $\delta$ : Fracción 2° (40%): Forma *cis*: 7,78(d(J=7,5Hz), 1H,ArH-1); 7,75 (d(J=8,3Hz), 1H,ArH-12); 7,63(d(J=8,3Hz),1H,ArH-4); 7,33(d (J =8,3Hz), 1H,ArH-11); 7,26(m,1H,ArH-2); 7,22(m,1H,ArH-3); 7,21(m,3H,ArH-3',4',5'); 7,07 (m,2H,ArH-2',6'); 4,83(t(J=5,5Hz),2H,H-5<sub>ax-ec</sub>); 4,05 (t(J=8Hz), 1H,H-10a); 3,48(dd(J=5Hz,J=12Hz),1H,H-6<sub>ec</sub>); 2,98(m,1H,H-8); 2,89(m,1H,H-8); 2,88(dd(J=5Hz,J=12Hz),1H,H-6<sub>ax</sub>); 2,44(m,2H,H-10); 1,9(m,2H,H-9).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz)  $\delta$ : Fracción 2° (40%): Forma *cis*: 145,47(C-1'), 137,48(C-4b\*), 132,68(C-10b\*), 131,68(C-12a\*), 130,63(C-4a\*), 120,64(C-2' y 6'), 128,46(C-1), 128,16(C-3' y 5'), 127,86(C-12), 126,54(C-4'), 126,22(C-3), 125,26(C-11), 124,76(C-4), 124,28(C-2), 63,81(C-10a), 57,20(C-6), 54,62(C-8), 43,23(C-5), 31,04(C-10), 22,78(C-9).

Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{BrN}$ : C=69,46% H=5,90% N=3,68%.

Encontrado

C=69,80% H=5,89% N=3,54%

**XXXVIIIc:**

Rendimiento: 4 g (85%).

Punto de fusión: 233-235°C (2-propanol).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 2925, 2890, 2840, 2800, 1600, 1510  $\text{cm}^{-1}$ 

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz)  $\delta$ : 7,93 (d(J=8,5Hz),1H,ArH-13); 7,76(dd(J=7,9Hz, J=1,6Hz), 1H,ArH-10); 7,52(d(J=8,1Hz)1H,ArH-9); 7,48(ddd(J=8,6Hz, J=6,9Hz, J=1,7Hz), 1H, ArH-12); 7,41 (ddd (J=8,1Hz,J=6,9Hz,J=1,3Hz), 1H, ArH-11); 7,20 (m,3H,ArH-3',4',5'); 7,12(m,2H,ArH-2',6'); 4,40("t"(J=5,1Hz)2H,H-7<sub>ec-ax</sub>); 4,38(d (J=11,4Hz),1H,H-13b); 3,53(dd(J=11,4Hz,J=4,9Hz),1H,H-6<sub>ec</sub>); 3(m,2H,H-4<sub>ec-ax</sub>); 2,73 (dd (J = 11,4Hz, J=5,7Hz), 1H, H-6<sub>ax</sub>); 2,25 (dd(J=13,2Hz,J=1,8Hz),1H,H-1<sub>ec</sub>); 1,93(m,2H,H-2<sub>ec</sub>); 1,78(m,4H,H-3<sub>ec-ax</sub>); 1,50(m,2H,H-3<sub>ax</sub>).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz)  $\delta$ : 145,447(C-1'), 134,758(C-9a\*), 134,718(C-13a\*), 132,598(C-7a\*), 130,078(C-13b\*), 128,999(C-2' y 6'), 128,669(C-10), 128,145(C-8), 128,108(C-3' y 5'), 126,379(C-9), 126,229(C-4'), 125,381(C-12), 124,783(C-11), 123,728(C-13), 60,289(C-13c), 55,963(C-4), 54,981(C-6), 46,682(C-7), 29,854(C-1), 25,932(C-2), 22,567(C-3).

Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{BrN}$ : C=70,05% H=6,13% N=3,55%.

Encontrado

C=70,20% H=6,15% N=3,54%.

**XXXVIIId:**

Rendimiento: 4,7 g (99%).

Punto de fusión: 260°C (2-propanol)

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 2935, 2850, 2800, 2750, 1600, 1510  $\text{cm}^{-1}$ 

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz)  $\delta$ : 7,71(d(J=8Hz),1H,ArH-1); 7,69(d (J=8,7Hz) 1H, ArH-13); 7,57 (dd (J=8,6Hz,J=2Hz),1H, ArH-4); 7,39 (d (J=8,7Hz), 1H, ArH-12); 7,26(ddd(J=8Hz,J=6,8H,J=1,2Hz),1H,ArH-2); 7,12(ddd(J=no detectables),1H,ArH-3); 4,91("t"(J=7,5Hz),1H,H-5<sub>ec-ax</sub>); 3,52(d(J=10,5Hz),1H,H-11a); 3,42(dd (J = 11,8 Hz,J=6,6Hz),1H,H-6<sub>ec</sub>); 2,97(d(J=11,6Hz).1H,H-8<sub>ec</sub>); 2,52(dd(J=11,8Hz, J=8,9Hz), 1H,H-6<sub>ax</sub>); 2,419d"t"(J=11,8Hz,J=3,4Hz),1H,H-8<sub>ax</sub>); 2,31(d(J=11,2Hz),1H,H-11<sub>ec</sub>); 1,92(d(J=10,5Hz),1H,H-10<sub>ec</sub>); 1,60(m,1H,H-10<sub>ax</sub>); 1,55(m,2H,H-9<sub>ec-ax</sub>); 1,50(m, 2H,H-11<sub>ax</sub>).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz)  $\delta$ : 146,08(C-1'), 137,89(C-11b\*), 132,61(C-5a\*), 131,76(C-5b\*), 131,60(C-13a\*), 128,32(C-2' y 6'), 127,95(C-1), 127,93(C-3' y 5'), 126,29(C-13), 125,85(C-4'), 125,68(C-4), 125,2(C-3), 124,66(C-2), 123,30(C-12), 63,30(C-11a), 61,66(C-6), 55,85(C-8), 43,92(C-5), 30,89(C-11), 25,05(C-10), 24,22(C9).

Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{BrN}$ : C=70,05% H=6,13% N=3,55%.

Encontrado

C=69,83% H=6,16% N=3,41%.

XXXIX.DERIVADOS DE ARILOXOMETILPIPERIDONA.

XXXIXa: N(2( $\alpha$ -Naftil)-2-oxo)etil)-2-piperidona.

XXXIXb: N(2( $\beta$ -Naftil)-2-oxo)etil)-2-piperidona.

1 g de XVIa o XVIb se añade a una solución de 0,6 g de anhídrido crómico ( $\text{CrO}_3$ ) en 10 ml de ácido acético y 0,5 ml de agua, calentando la mezcla a reflujo durante 40 minutos. Una vez fría la reacción, se vierte sobre 30 ml de agua y se neutraliza con hidróxido sódico al 33% hasta pH 10.

La solución básica se extrae con cloroformo, que, una vez desecado sobre sulfato sódico anhidro, se concentra a vacío. El sirupo obtenido se disuelve en éter de petróleo, se trata con carbón activo y se filtra en caliente. El filtrado proporciona un sólido blanco cristalino en ambos casos.

XXXIXa.

Rendimiento: 0,2 g (20%).

Punto de fusión: 104-106°C (éter de petróleo).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 1685, 1640  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz)  $\delta$ : 8,64 (d(J=8,5Hz),1H,ArH-8'); 7,9 (m,3H,ArH-5,2,4); 7,5 (m,3H,ArH-6,7,3); 4,8 (s,2H,-CO-CH<sub>2</sub>N); 3,4 (m,2H,H-6); 2,5 (m,2H,H-3); 1,9 (m,4H,H-4 y H-5).

Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ : C=76,38% H=6,41% N=5,23%.

Encontrado C=76,26% H=6,20% N=5,22%.

XXXIXb.

Rendimiento: 0,3 g (30%).

Punto de fusión: 135-137°C (éter de petróleo).

IR (BrK)  $\bar{\nu}$ : 1695, 1640  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ; 300MHz)  $\delta$ : 8,45 (s,1H,ArH-1); 8,86 (m,4H,ArH-3,4,5,8); 7,55(m,2H,ArH-6 y 7); 4,92(s,2H,-CO-CH<sub>2</sub>-N); 3,35(m,2H,H-6); 2,47(m,2H,H-3); 1,86(m,4H,H-4 y H-5).

Análisis elemental: Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ : C=76,38% H=5,23% N=6,41%.

Encontrado C=76,40% H=5,30% N=6,20%.

**BIBLIOGRAFIA**

- 1.- C. Hersberg, *Organic Synthesis*, vol.III, pag. 627, 1955.
- 2.- M. Newman, *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 3342, 1949.
- 3.- N. Campbell, W. Anderson, J. Gilmore, *J. Chem. Soc.* 819, 1940.
- 4.- Y. Zee-Cheng, H. Nybergand, C.C. Cheng, *J. Heterocyclic Chem.* **9(4)**, 805-811, 1972.
- 5.- M. Bailey. East Greenbush, N.Y., V.S., Sep. 25, 1979.
- 6.- C. F. Koelsch, R.M. Lindquest, *J. Org. Chem.* **21**, 657-659, 1956.
- 7.- H.A. Weidlich, H. Daniels, *Chem. Ber.* **72**, 1590-98, 19
- 8.- M. Bailey, U.S., 4.327,022, April 27, 1982.
- 9.- R.F. Borne, M.L. Forrester, I.N. Waters, *J. Med. Chem.* **20**, 771, 1977.
- 10.- S.V. Kessar, J. Pawan, K.P. Mundra, A.K. Lumb, *J. Chem. Soc. (C)*, 1971.
- 11.- D. Beaumont, R.D. Walgh, *J. Chem. Resarch. (M)*, 3864-3872, 1979.
- 12.- M. Wilson, M. Meadow, *J. Chem. Soc.* 1067-70, 1953.
- 13.- A. Buck, *J. Am. Chem. Soc.* **56**, 1769, 1934.
- 14.- P.A. Ongley (ed.); *Organicum. Practical Handbook of Organic Chemistry*, p. 488. Pergamon Press, 1973.
- 15.- N. Whittaker, *J. Chem. Soc. (C)*, 85, 1969.
- 16.- F. Arndt, *Org. Syntheses*, vol. **36**, page 16, 1956.
- 17.- J. Gootjes, W.T. Nauta, *Rec. Trav. Chim. Pays Bais*, **84**, 1183, 1965.
- 18.- M.T. Grande, M.M. Söllhuber, *Chemica Scripta* **28**, 411-414, 1988.
- 19.- J.P. Shaejer, J.G. Higgins, P.K. Shenoy, *Org. Syntheses*, vol. **49**, page 6, 1969.
- 20.- S. Burckhalter, *J. Org. Chem.* **23**, 1270, 1280, 1958.

## **4.- CONCLUSIONES**

1.- Se ha realizado un estudio bibliográfico completo de la síntesis de areno(a), areno(b) quinolizinas y arenopirrolo[2,1-a]isoquinolinas hexahidrogenadas.

2.- Se han puesto a punto diversos métodos de síntesis para este tipo de compuestos:

Ciclación mediante acilación de Friedel-Crafts de ácido pipercolínico.

Adición de Michael de metilvinilcetonas con sistemas de dihidroisoquinolinas y ciclación posterior en medio básico.

Ciclación de lactamas e hidroxiamidas mediante reacción de Bischler-Napieralski para obtener nafto(a)quinolizidinas.

Ciclación de Schwan de ariletipirrolidiniletanoles y ariletipiperidiniletanoles para obtener sistemas de areno(a)quinolizidinas y arenopirrolo(a)isoquinolinas hexahidrogenadas.

3.- El método de ciclación mediante reacción de Bischler-Napieralski de las

ariletilactamas no es adecuado para este tipo de compuestos, los rendimientos son en general bajos.

4.- Hemos sintetizado, aislado, purificado y analizado un total de 69 compuestos entre intermedios y finales. Todos los productos, elaborados mediante las rutas de síntesis indicadas, se describen por primera vez en la literatura científica.

5.- El análisis mediante espectroscopia de absorción infrarroja, utilizando las bandas de Bohlmann, nos habla en favor de sistemas conformacionales de trans quinolizidinas para los compuestos areno(a) y areno(b) quinolizidínicos hexahidrogenados.

Así mismo se han obtenido y estudiado los espectros de resonancia magnética nuclear protónica y de carbono 13 ( $^{13}\text{C}$ ) de todos los productos. Los datos obtenidos confirman configuraciones de tipo trans para los sistemas areno(a) y areno(b) quinolizidínicos.

6.- Se han obtenido 12 aminoalcoholes diastereoisómeros a partir de las correspondientes cetonas por reacción con borohidruro sódico cuya presencia se ha comprobado por cromatografía en capa fina y resonancia magnética nuclear de protones.

7.- La reacción de Schwan conduce a un único producto de ciclación al contrario de lo que cabría esperar, salvo en el caso del aminoalcohol XXXVIIb en el que se obtienen dos productos finales de ciclación en las posiciones 1 y 2 del naftaleno. Estos dos compuestos han sido separados por cromatografía en columna empleando como eluyentes acetato de etilo/éter de petróleo 7/3.

Los rendimientos de los productos finales obtenidos mediante esta reacción de ciclación son prácticamente cuantitativos.

8.- Algunos de los productos finales han sido sometidos a estudios biológicos determinándose su actividad inhibitoria de biosíntesis protéica en sistemas ribosómicos acelulares de *Saccharomyces cerevisiae* los resultados, los resultados han sido negativos.