

LABORATORIO DE QUIMICA ORGANICA. FACULTAD DE FARMACIA.
UNIVERSIDAD DE BARCELONA

**SINTESIS DE 6-(3-INDOLIL)-2-PIPERIDONAS QUIRALES MEDIANTE
 α -AMIDOALQUILACION ASIMETRICA**

Memoria presentada por Núria Llor i Brunés
para optar al grado de Licenciada en Farmacia.



Dirigida por:



Dra. Dña. Mercedes Amat Tusón

Barcelona, Septiembre de 1992.

BIBLIOTECA DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA



0701739628

A mis padres y a Francesc
por ayudarme y apoyarme en
todo momento.

El trabajo experimental de la presente Tesina se ha llevado a cabo entre Septiembre de 1991 y Septiembre de 1992 en el laboratorio de Química Orgánica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona.

Quiero dar mi más sincero agradecimiento a la Dra. Doña Mercedes Amat Tusón por haberme enseñado a trabajar en un laboratorio y por su ayuda y constante dedicación que ha permitido la realización de este trabajo. También deseo expresar mi gratitud al Dr. D. Joan Bosch i Cartes, Catedrático de Química Orgánica, por haberme permitido la realización del mismo.

Mi gratitud también a Doña Sabine Hadida Ruah, y a todos los compañeros del laboratorio, por la ayuda prestada que ha facilitado la realización de este trabajo, así como por los buenos y divertidos momentos que me han hecho pasar.

A todos ellos muchas gracias.

INDICE

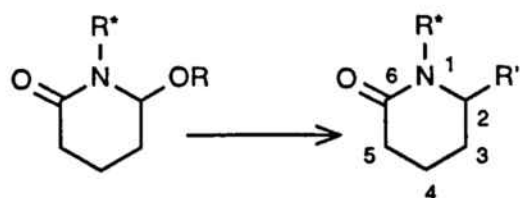
1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.....	1
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	7
2.1- Preparación de 2,6-piperidinadionas	8
2.1.1- Preparación de las 2,6-piperidinadionas aquirales 1, 3, 6 y 7	8
2.1.2- Preparación de las 2,6-piperidinadionas quirales 10, 14, 16, 19 y 20	10
2.2- Reducción de 2,6-piperidinadionas.....	16
2.2.1- Preparación de las 6-etoxilactamas 21, 22, 23 y 24	16
2.2.2- Preparación de las oxazolopiperidonas 26, 27 y 28	19
2.3- Reacciones de α -amidoalquilación.....	28
2.3.1- Reacciones de α -amidoalquilación. Preparación de 6-indolil-2-piperidonas a partir de las 6-oxi-2-piperidonas racémicas 21, 22, 23 y 26	28
2.3.2- Reacciones de α -amidoalquilación asimétrica. Preparación de 6-indolil-2-piperidonas a partir de las 6-oxi-2-piperidonas quirales 24, 27 y 28 ópticamente activas.....	33
3. PARTE EXPERIMENTAL.....	40
Datos generales.....	41
1-(2-Acetoxietil)-2,6-piperidinadiona (1).....	42
1-(2-Hidroxietil)-2,6-piperidinadiona (2).....	43
1-Bencil-2,6-piperidinadiona (3).....	43
2,6-Piperidinadiona-4-acetato de metilo (6).....	44
1-Bencil-2,6-piperidinadiona-4-acetato de metilo (7).....	45
(-)-(R)-Fenilglicinol (8).....	46
(+)-(S)-Valinol (9).....	46
1-[(1R)-2-Acetoxi-1-feniletíl]-2,6-piperidinadiona (10).....	47
1-[(1S)-2-Acetoxi-1-isopropiletíl]-2,6-piperidinadiona (14).....	49
1-[(1S,2S)-2-Acetoxi-1-acetoximetil-2-feniletíl]-2,6-piperidinadiona (16).....	50
1-[(1S,2S)-2-Acetoxi-2-fenil-1-metoximetiletíl]-2,6-piperidinadiona (19).....	52
1-[(1S)-1-Feniletíl]-2,6-piperidinadiona (20).....	53
6-Etoxi-2-piperidona-4-acetato de metilo (22).....	54
Reducción con borohidruro sódico de la imida 7	55

Reducción con borohidruro sódico de la 1-[(1S)-1-feniletil]-2,6-	
piperidinadiona (20).....	56
5-Oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridina (26).....	57
(3R,8aS)-3-Fenil-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5H-oxazolo[3,2-a]	
piridina (27a) y (3R,8aR)-3-fenil-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5H-	
oxazolo[3,2-a]piridina (27b).....	58
(3S,8aR)-3-Isopropil-5-oxo-2,3,6,7,8,8a,-hexahidro-5H-oxazolo[3,2-a]	
piridina (28).....	60
1-(2-Hidroxietil)-6-indolil-2-piperidona (30).....	61
1-Bencil-6-indolil-2-piperidona (32).....	63
6-Indolil-2-piperidona-4-acetato de metilo (33).....	64
1-Bencil-6-indolil-2-piperidona-4-acetato de metilo (34).....	64
6-Ciano-1-(2-hidroxietil)-2-piperidona (35).....	66
1-[(1R)-1-Fenil-2-hidroxietil]-6-indolil-2-piperidona (36).....	67
1-[(1S)-2-Hidroxi-1-isopropiletil]-6-indolil-2-piperidona (37).....	69
1-[(1S)-1-Feniletil]-6-indolil-2-piperidona (38).....	71
4. ESPECTROS.....	73
5. CONCLUSIONES.....	170
6. BIBLIOGRAFÍA.....	173

1. INTRODUCCION Y OBJETIVOS.

El estudio de nuevos procedimientos de síntesis que permitan la preparación de compuestos quirales en forma enantioméricamente pura sigue constituyendo actualmente una de las áreas que mayor interés suscita en el ámbito de la Química Orgánica de síntesis¹. Así, bajo un punto de vista teórico, las reacciones que transcurren con inducción asimétrica permiten, en algunos casos, profundizar acerca de los mecanismos e interacciones moleculares que intervienen en el proceso. Además y bajo un punto de vista práctico, la posibilidad de obtener un solo enantiómero de un compuesto quiral de estructura compleja posee un enorme interés en áreas tales como la Industria Farmacéutica.

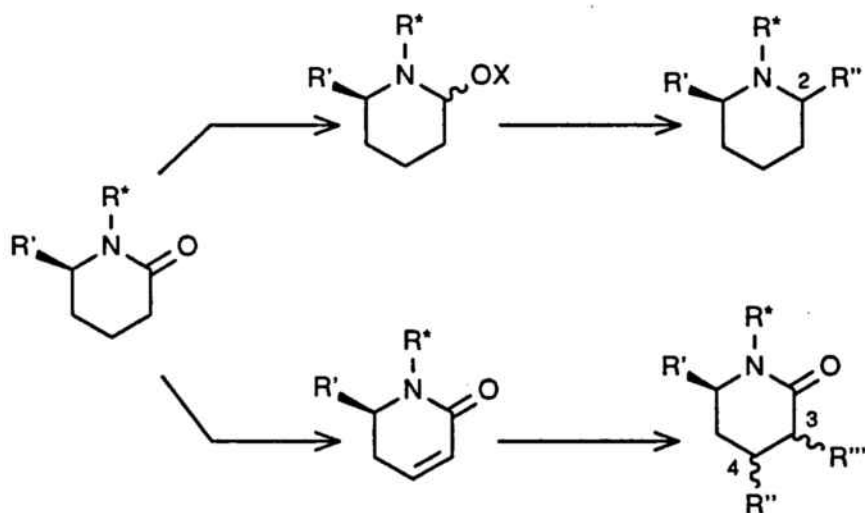
En relación con ello, el estudio que se ha iniciado en el presente trabajo de Licenciatura pretende poner a punto un procedimiento de α -amidoalquilación asimétrica que permita la preparación estereoselectiva de 6-aril- o 6-alkil-2-piperidonas a partir de 6-oxi-2-piperidonas poseyendo un inductor quiral sobre el átomo de nitrógeno.



R^* = Inductor quiral

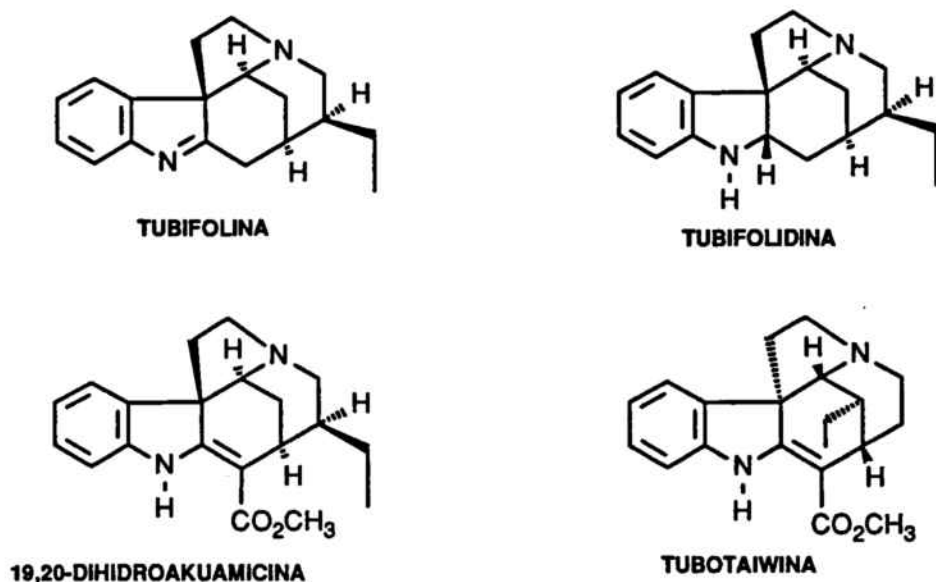
R' = Arilo o alquilo

La selección del anterior método se efectuó en base a una serie de factores. Por un lado existe actualmente un número escaso y limitado de estudios sobre reacciones de α -amidoalquilación asimétrica. Además, la presencia de un carbonilo en posición 2 del anillo de piperidina, en el producto resultante de la reacción de amidoalquilación, permite la posterior introducción de otros sustituyentes sobre las posiciones 2, 3 y 4 de dicho anillo heterocíclico haciéndose con ello factible la obtención de otros derivados de mayor complejidad.



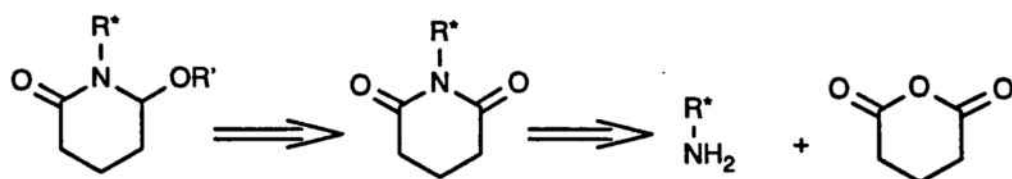
En posteriores estudios se contemplará la posibilidad de aplicar el procedimiento de α -amidoalquilación asimétrica ensayado a la síntesis enantioselectiva de alcaloides. En concreto nuestro interés se centra en la síntesis de alcaloides indólicos del tipo *Strychnos* acerca de los cuales en nuestro laboratorio se ha adquirido una amplia experiencia durante los últimos años, habiéndose alcanzado recientemente la síntesis total de los alcaloides

tubifolina, tubifolidina², tubotaiwina³ y 19,20-dihidroakuamicina², todos ellos en la serie racémica.



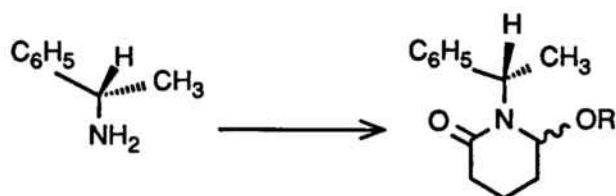
A fin de poder desarrollar los anteriores objetivos era necesario inicialmente poner a punto un método para la síntesis de 6-oxi-2-piperidonas. Para ello se eligió el procedimiento de Speckamp⁴ de reducción de imidas a α -hidroxiamidas.

A su vez la imida correspondiente se prepararía por reacción de una amina primaria y anhídrido glutárico, procedimiento que no afectaría a los posibles centros quirales presentes en el sustituyente R.

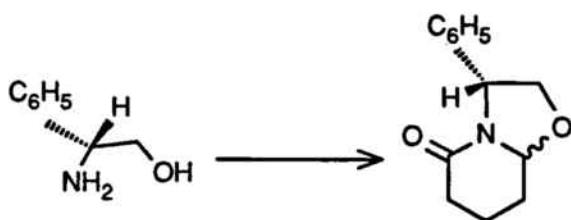


Así pues, el inductor quiral se introduciría a partir de una amina primaria ópticamente

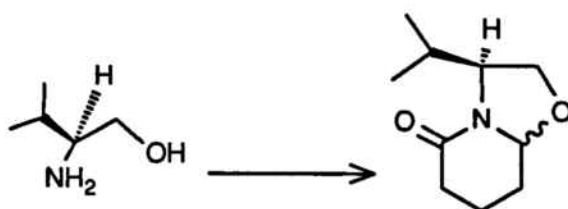
activa de las cuales actualmente existe una cierta variedad que son comerciales o fácilmente asequibles a partir de aminoácidos. Para los primeros ensayos se eligieron las siguientes aminas quirales a partir de las cuales se obtendrían las 6-oxi-2-piperidonas indicadas en la siguiente figura:



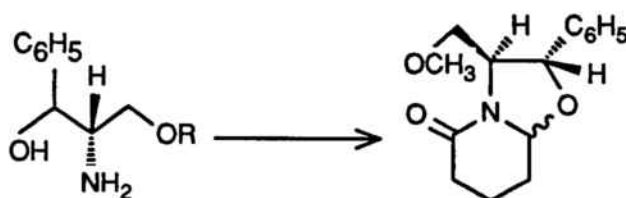
S - (-) - α -metilbencilamina



R - (-) - fenilglicinol



S - (+) - valinol



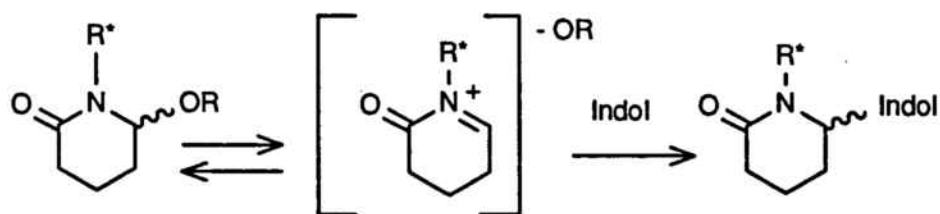
R = H: (1S,2S) - (+) - 2 - amino - 1 -
fenil - 1,3 - propanodiol.

R = CH₃: (1S,2S) - (+) - 2 - amino - 1 -
fenil - 3 - metoxi - 1 - propanol.

Previamente a los estudios de α -amidoalquilación asimétrica se consideró de interés estudiar unas condiciones adecuadas para efectuar dicha reacción a partir de sustratos aquirales. Dichos estudios se pensaron realizar sobre la oxazolopiperidona representada dado que la mayoría de inductores quirales seleccionados se trataba de aminoetanolos. Asimismo se consideró la preparación de la 1-bencil-6-etoxi-2-piperidona con el fin de analizar la influencia del átomo de oxígeno presente en las oxazolopiperidonas en el curso de la reacción de amidoalquilación.



Inicialmente nos planteamos utilizar como nucleófilo el indol dado que en último término nuestro objetivo era aplicar la metodología en estudio a la síntesis asimétrica de alcaloides indólicos. No obstante, posteriormente se analizarán otros nucleófilos tales como alilsilanos, alilestannanos, éteres de enol sililados, otros heterociclos aromáticos etc.

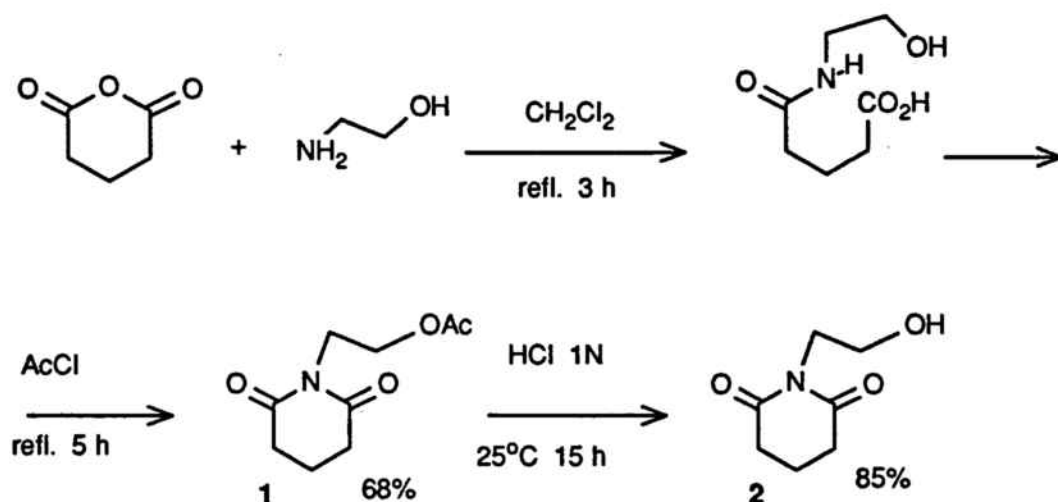


2. RESULTADOS Y DISCUSION.

2.1-Preparación de 2,6-piperidinadionas.

2.1.1-Preparación de las 2,6-piperidinadionas aquirales 1, 3, 6 y 7.

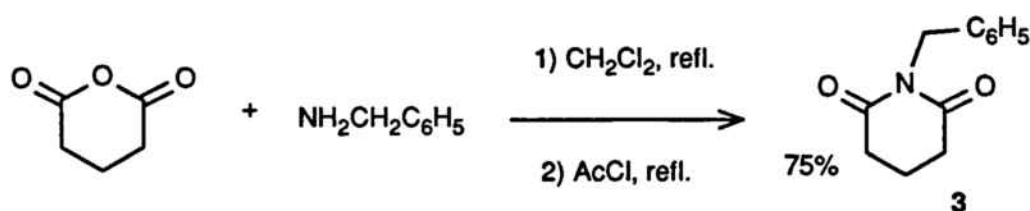
La preparación de las glutarimidias **1** y **3** se realizó utilizando uno de los procedimientos convencionales descritos en la literatura para la síntesis de imidas cíclicas. Así, calefacción a reflujo de una mezcla de anhídrido glutárico y 2-aminoetanol en disolución de CH_2Cl_2 proporciona la amida correspondiente en la que el residuo ácido se activa mediante tratamiento con cloruro de acetilo. De este modo, el compuesto **1** se obtuvo con un 68 % de rendimiento.



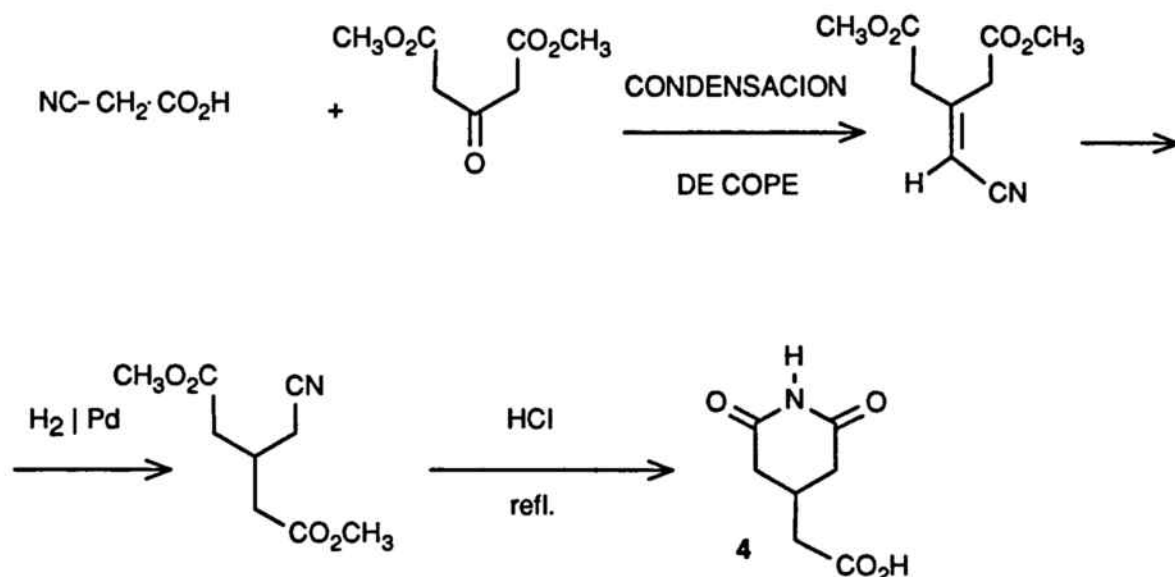
Durante el anterior tratamiento con cloruro de acetilo se produce la acilación del grupo hidroxilo, con formación del correspondiente acetato **1**. La hidrólisis selectiva del mismo

para dar el compuesto **2** se efectuó utilizando ácido clorhídrico diluído a temperatura ambiente. Condiciones de reacción más enérgicas provocaron la hidrólisis simultánea de la función imida.

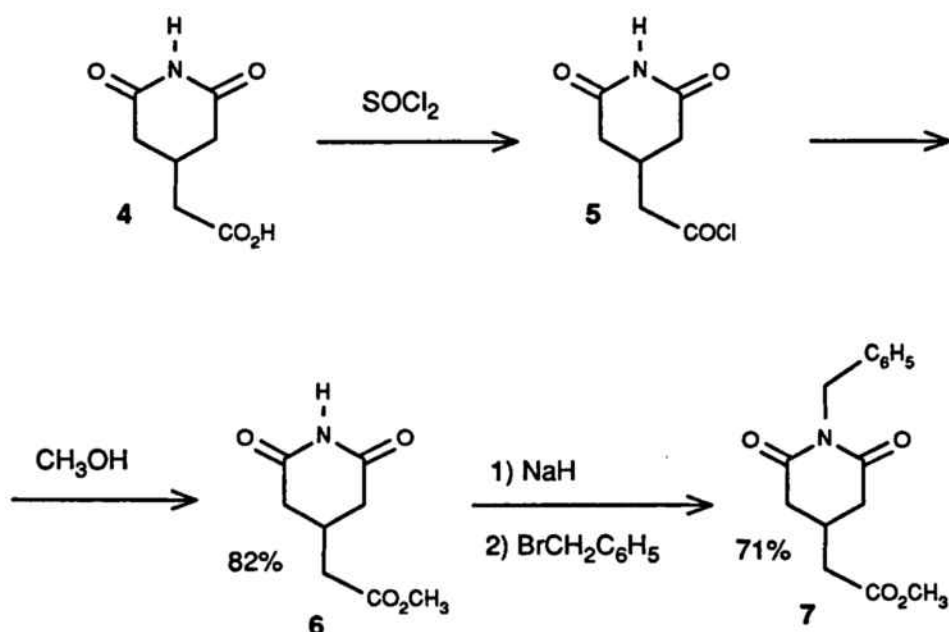
La N-bencilglutarimida **3** se preparó siguiendo el mismo procedimiento obteniéndose con un 75 % de rendimiento.



Se consideró también de interés la preparación de las piperidinadionas **6** y **7** sustituidas en el átomo de carbono 4 del heterociclo por un grupo acetato. Su síntesis se efectuó a partir de ácido 2,6-piperidinadiona-4-acético (**4**)⁵ el cual, a su vez, se preparó siguiendo el procedimiento previamente descrito en la literatura⁶ para el mismo y que se describe de forma esquemática en la siguiente figura:



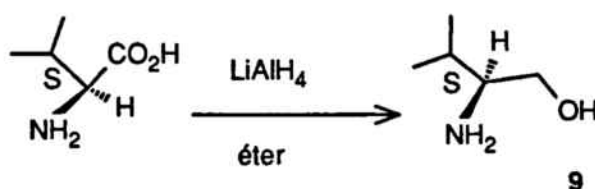
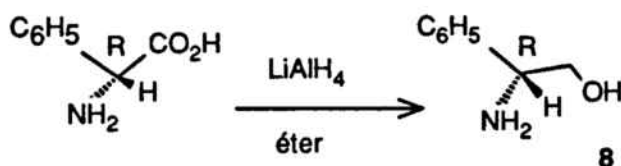
La formación del éster metílico del compuesto **4** se realizó por tratamiento del correspondiente cloruro de ácido **5** con CH_3OH a temperatura ambiente. De este modo **6** se obtuvo con un 82 % de rendimiento. La introducción del sustituyente N-bencilo para dar el compuesto **7** se efectuó por alquilación con bromuro de bencilo del anión correspondiente al compuesto **6**.



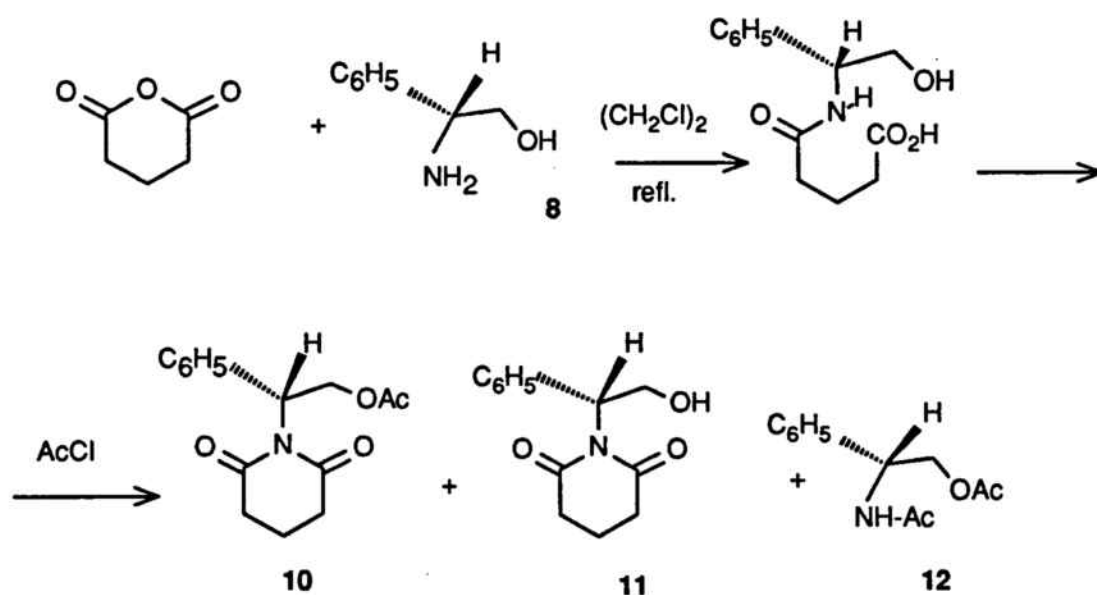
2.1.2-Preparación de las 2,6-piperidinadionas quirales **10**, **14**, **16**, **19** y **20**.

La preparación de las 2,6-piperidinadionas **10**, **14**, **16**, **19** y **20** se realizó utilizando la metodología anteriormente descrita, es decir calefacción de una mezcla de anhídrido glutárico y una amina primaria, en este caso quiral, seguido de tratamiento con cloruro de acetilo.

El (-)-*R*-fenilglicinol (**8**) y el (+)-*S*-valinol (**9**) se prepararon a partir de la (-)-*R*-fenilglicina y (+)-*S*-valina⁷ comerciales, respectivamente, mediante reducción con LiAlH_4 . La elección del enantiómero utilizado se efectuó en función del coste económico del aminoácido de partida comercial.



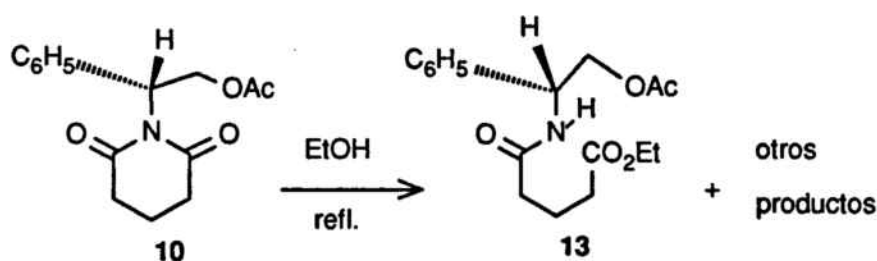
Para la preparación de la piperidinadiona **10** inicialmente se utilizaron las condiciones anteriormente descritas para los compuestos **1** y **3**, es decir, calefacción a reflujo de CH₂Cl₂ de una mezcla de anhídrido glutárico y (-)-*R*-fenilglicinol (**8**) y posterior tratamiento de la mezcla de reacción resultante con cloruro de acetilo.



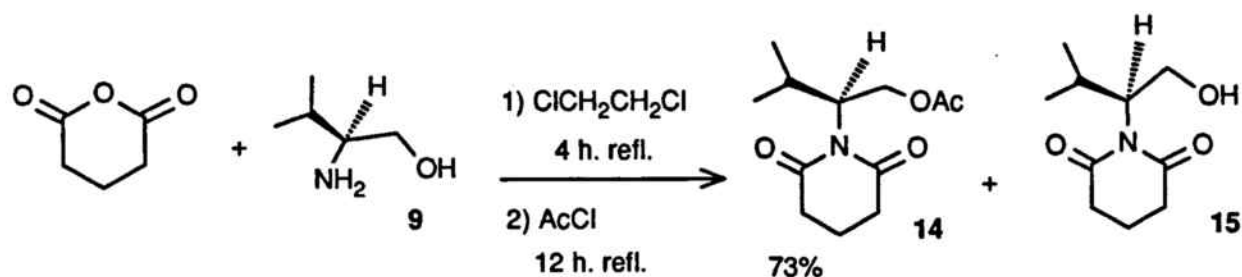
Sin embargo, en tales condiciones el producto **10** se obtenía en muy bajo rendimiento

(18 %), aislándose de la mezcla de reacción cantidades apreciables del compuesto **12**⁸ y el alcohol **11** en pequeña proporción. Dicho resultado indicaba que, en este caso y probablemente debido al mayor impedimento estereo del aminoalcohol **8** de partida, la formación de la amida intermedia, que no se aislaba en la mayoría de ensayos, tenía lugar con dificultad. Tras diferentes ensayos en los que se utilizaron disolventes de mayor punto de ebullición que el CH₂Cl₂ y se prolongaron los tiempos de reacción, las mejores condiciones de reacción implicaban la utilización de 1,2-dicloroetano seguido de tratamiento de la mezcla resultante con cloruro de acetilo durante 12 horas a la temperatura de reflujo. De este modo la piperidinadiona **10** se obtenía con un 75 % de rendimiento.

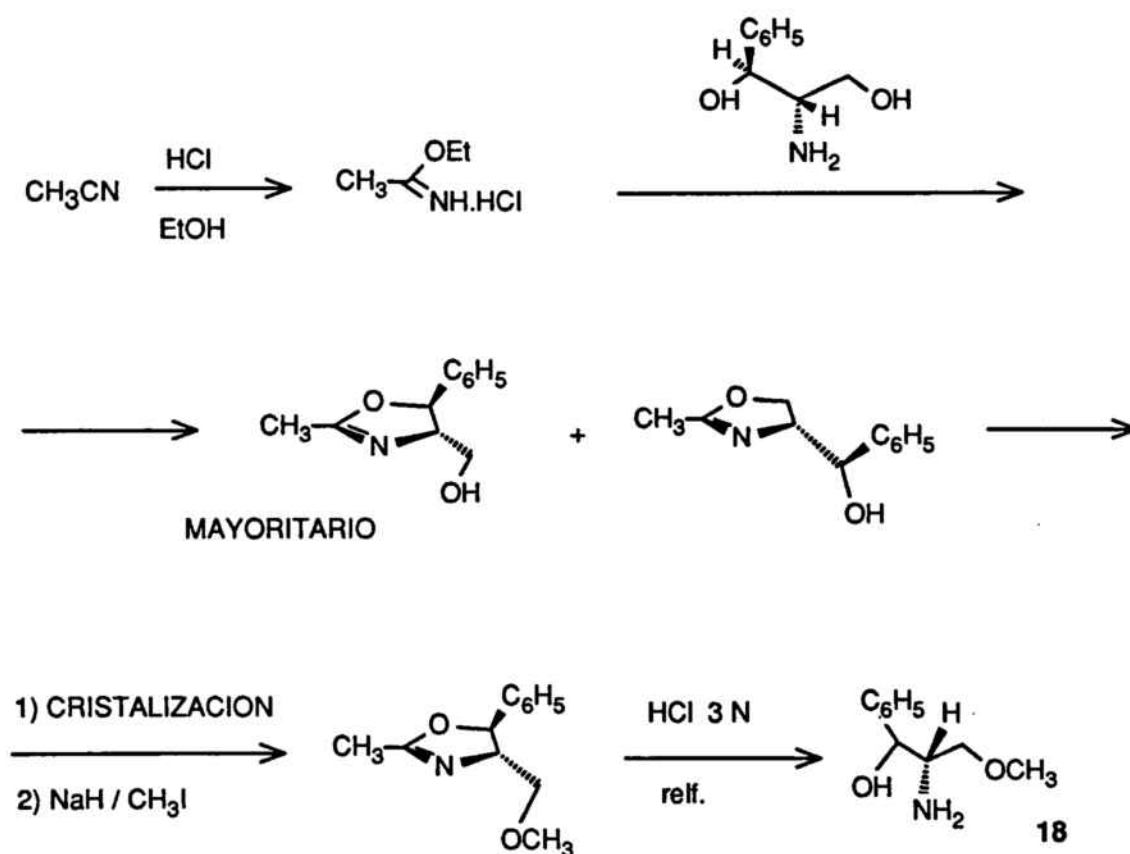
Cabe comentar que cuando en los intentos de purificación del compuesto **10** mediante cristalización se utilizó etanol como disolvente se obtuvo una mezcla compleja de productos entre los que pudo identificarse la amida-éster **13**⁹ resultante de la etanólisis de la agrupación imida, por lo que en el manejo experimental de las piperidinadonas en cuestión debe evitarse la utilización de disolventes de tipo alcohol, especialmente a elevada temperatura.



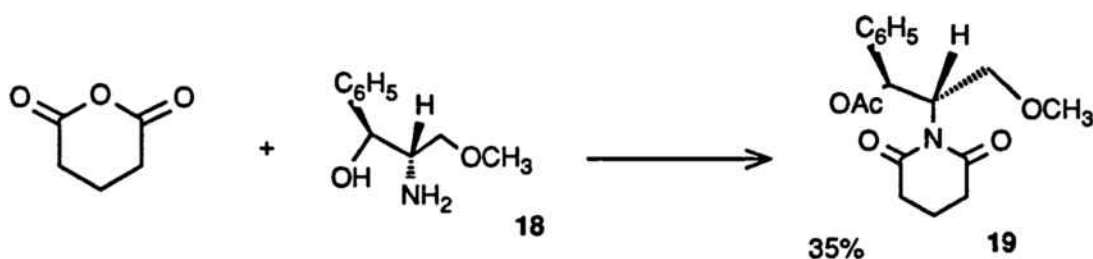
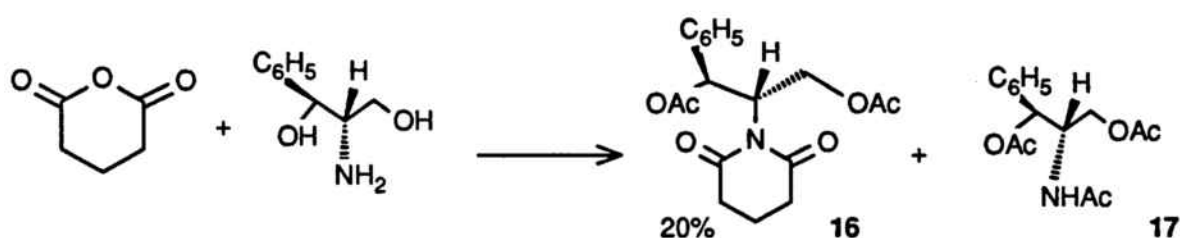
De forma análoga, el compuesto **14** se preparó con un 73 % de rendimiento a partir de anhídrido glutárico y (+)-(*S*)-valinol (**9**). En algunos ensayos se aislaron pequeñas cantidades del alcohol **15**. El compuesto **15** había sido previamente preparado por A. I. Meyers¹⁰ con un 21 % de rendimiento mediante calefacción a 210°C de una mezcla de anhídrido glutárico y (+)-(*S*)-valinol.



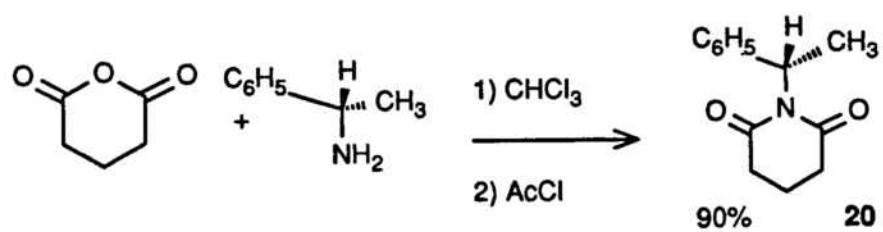
Para la síntesis de las piperidinaciones **16** y **19** se requerían el (+)-(1*S*, 2*S*)-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol, aminodiol comercial y su correspondiente derivado metilado sobre el alcohol primario, es decir el (+)-(1*S*, 2*S*)-2-amino-1-fenil-3-metoxi-1-propanol (**18**) cuya preparación se efectuó a partir del primero siguiendo el procedimiento descrito en la literatura¹¹ y que se resume de forma esquemática en la siguiente figura:



Desafortunadamente, el (+)-(1*S*, 2*S*)-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol y el aminoalcohol **18** sometidos a las condiciones de reacción anteriormente descritas para la preparación de **10** y **14** rindieron las piperidinadionas **16** y **19**, respectivamente, con rendimientos moderados. En el primer caso se aislaron de la mezcla de reacción cantidades apreciables del aminodiol triacetilado **17**, lo que de nuevo indicaba que al incrementar la complejidad estructural de la amina primaria de partida, la acilación de la misma al anhídrido glutámico tenía lugar con mayor dificultad. La utilización de condiciones de reacción más drásticas no mejoraron sensiblemente los rendimientos de la reacción.



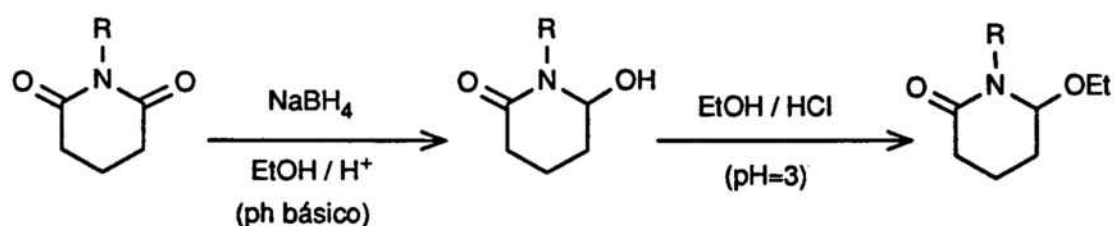
Finalmente, la piperidinadiona **20**, previamente descrita en la literatura¹², se preparó siguiendo el procedimiento anterior a partir de (-)-(*S*)- α -metilbencilamina comercial y anhídrido glutámico.



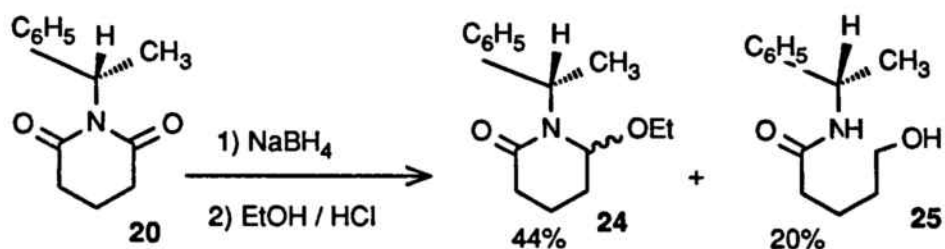
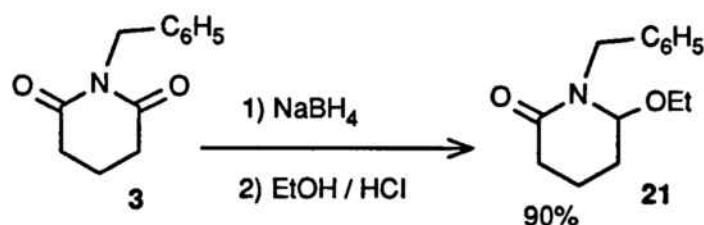
2.2-Reducción de 2,6-piperidinadionas.

2.2.1-Preparación de las 6-etoxilactamas 21, 22, 23 y 24.

La reducción de las 2,6-piperidinadionas **21**, **22**, **23** y **24** se efectuó siguiendo el procedimiento descrito por N. Speckamp para la reducción de imidas cíclicas⁴, consistente en la reducción de uno de los grupos carbonilo mediante la acción de NaBH₄ seguido de destrucción del exceso de hidruro en medio ácido (pH=3) etanólico.

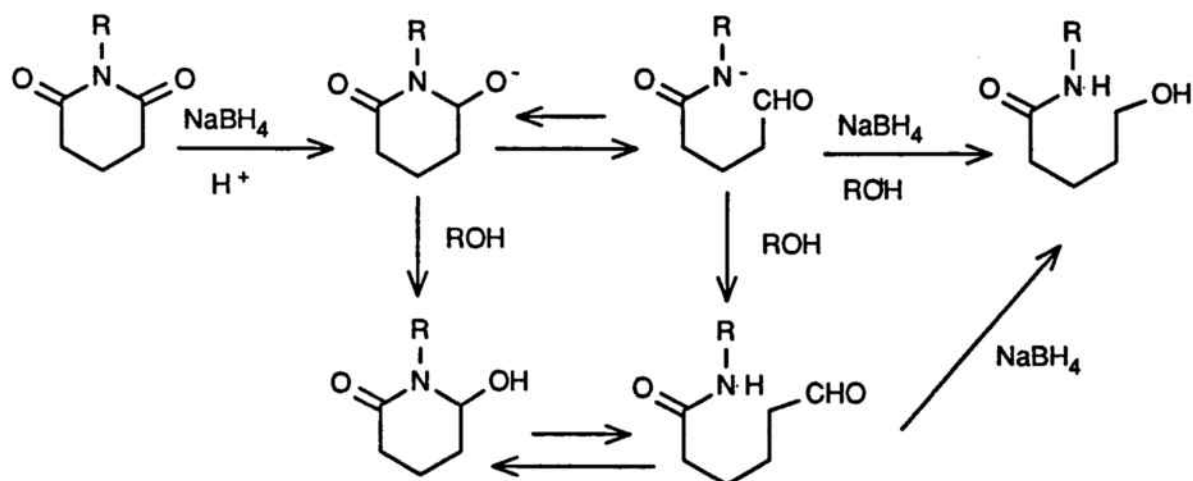


La reducción de las imidas **3**¹³ y **20**¹⁴ a través de este procedimiento se hallaba descrita en la literatura por lo que se efectuó siguiendo la pauta experimental indicada.

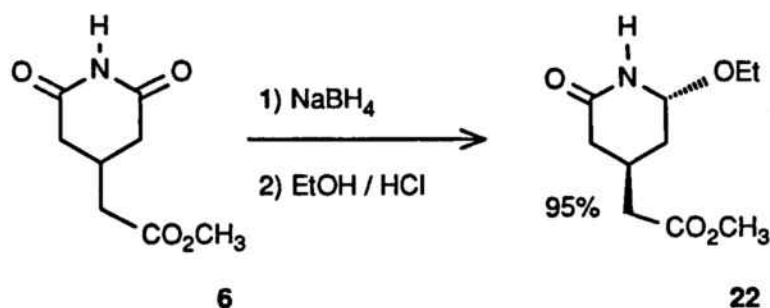


En nuestro caso, los resultados obtenidos en la reducción de la imida **3** para dar la etoxilactama **21** fueron análogos a los previamente descritos¹³. Sin embargo, la reducción de la imida quiral **20**, siguiendo la pauta experimental indicada por T. Naito¹⁴ proporcionó la 6-etoxilactama **24** con rendimientos inferiores (44 %) como una mezcla de diastereómeros en el átomo de carbono 6 junto con la hidroxiamida **25** no descrita por dicho autor.

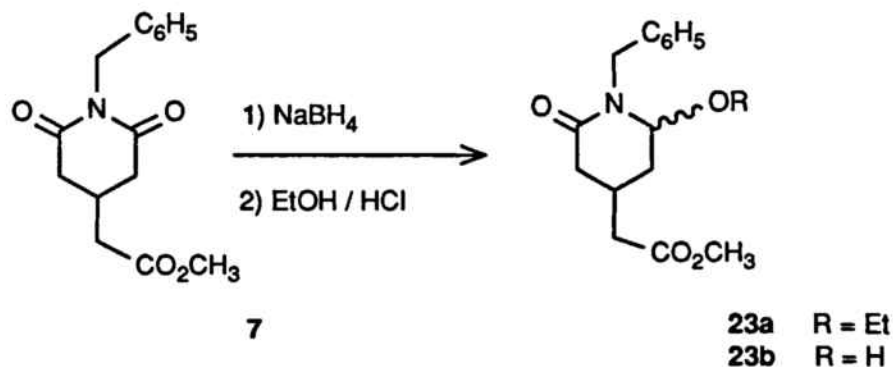
La formación de hidroxiamidas en la reducción de imidas cíclicas es un proceso conocido⁴ presentando mayor propensión los derivados de la glutarimida (anillo de 6 miembros) que los derivados de la succinimida (anillo de 5 miembros) por lo que en el primer caso es recomendable la utilización de temperaturas de reacción inferiores a 0°C. Asimismo, las imidas que poseen un sustituyente de tipo bencílico sobre el átomo de nitrógeno suelen resultar más problemáticas en las reacciones de reducción a alcoxilactamas.



La 6-etoxilactama **22** se obtuvo con excelentes rendimientos (95 %) a partir de la imida **6** mediante reducción con NaBH_4 (y prácticamente como un solo isómero).

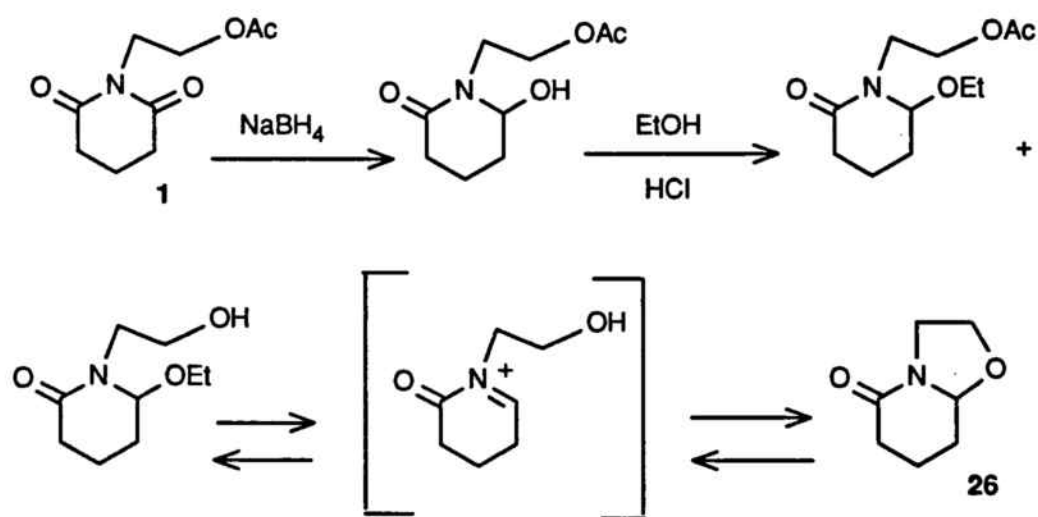


Sin embargo, la utilización de unas condiciones de reacción idénticas a las anteriores en la reducción de la imida 7 *N*-bencilsustituída proporcionó una mezcla de la 6-etoxilactama 23a (como una mezcla de epímeros en el carbono 6 en la que predominaba el isómero *trans*) junto con la 6-hidroxilactama 23b (isómero *trans*) con buenos rendimientos y que se utilizó en la siguiente reacción sin posterior purificación.



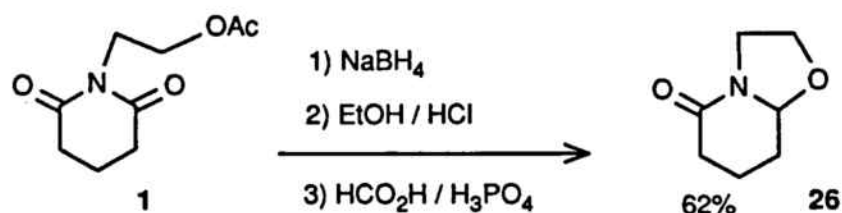
2.2.2-Preparación de las oxazolopiperidonas 26, 27 y 28.

Los primeros ensayos de reducción de *N*-2-acetoxietil-2,6-piperidinadionas se efectuaron utilizando como sustrato el compuesto **1** y utilizando el procedimiento anteriormente comentado con NaBH_4/H^+ . De este modo se obtenía una mezcla de la correspondiente 6-etoxilactama esperada junto con una pequeña proporción de la oxazolopiperidona **26** procedente de la etanolisis del acetato seguido de ciclación sobre la sal de aciliminio presente en el medio ácido de la reacción. Los intentos de evitar la formación de la oxazolopiperidona **26** o bien la obtención de ésta como único producto modificando el tiempo y la temperatura del tratamiento con EtOH/HCl resultaron infructuosos.

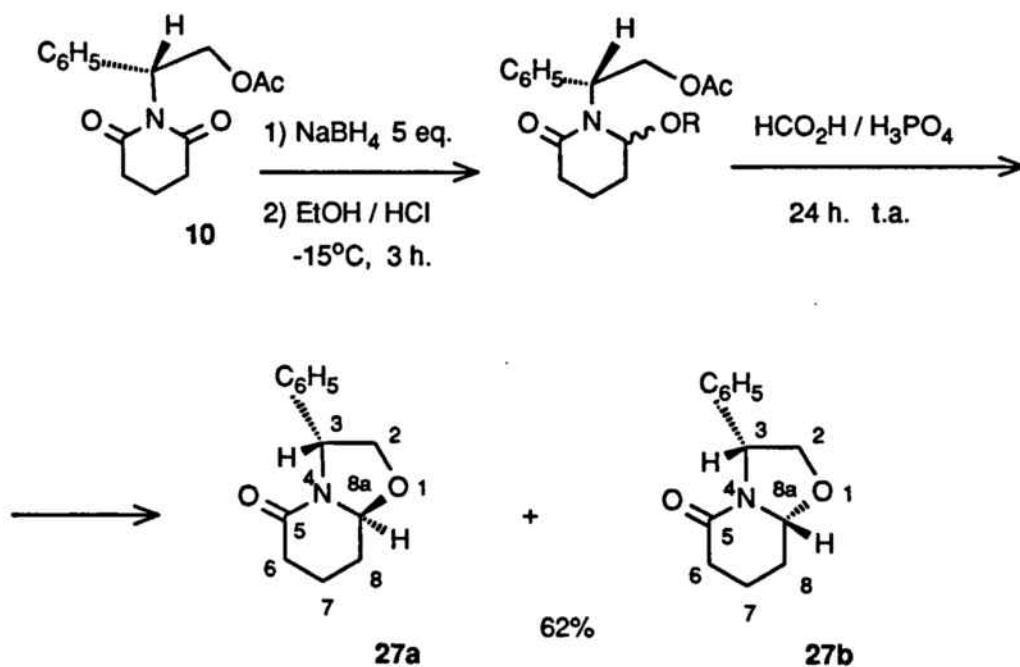


Dado que la oxazolopiperidona **26** es asimismo precursora de la sal aciliminio deseada para nuestros ensayos de amidoalquilación y con el fin de evitar la obtención de mezclas de reacción complejas, especialmente a partir de las imidas quirales **10** y **14** se decidió

ensayar unas condiciones de reacción que permitieran obtener **26** como único producto. Así, la mezcla de reacción resultante tras la reducción de **1** se trató en diversas condiciones ácidas observándose los mejores resultados cuando se utilizó una mezcla equimolecular de ácido fórmico del 85 % y ácido fosfórico del 85 % a temperatura ambiente¹⁵.

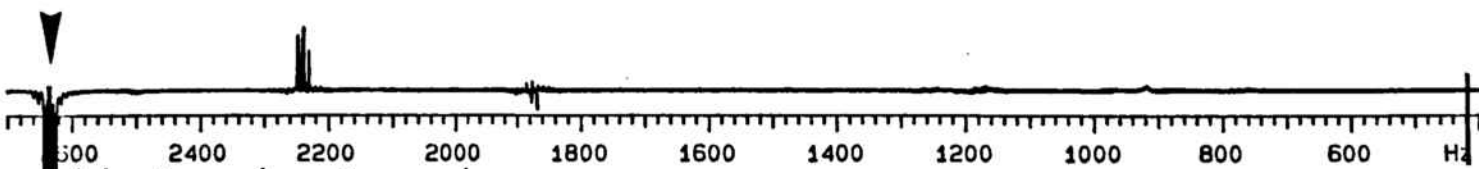
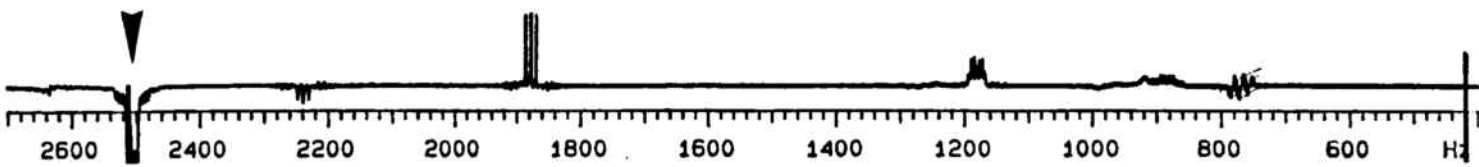
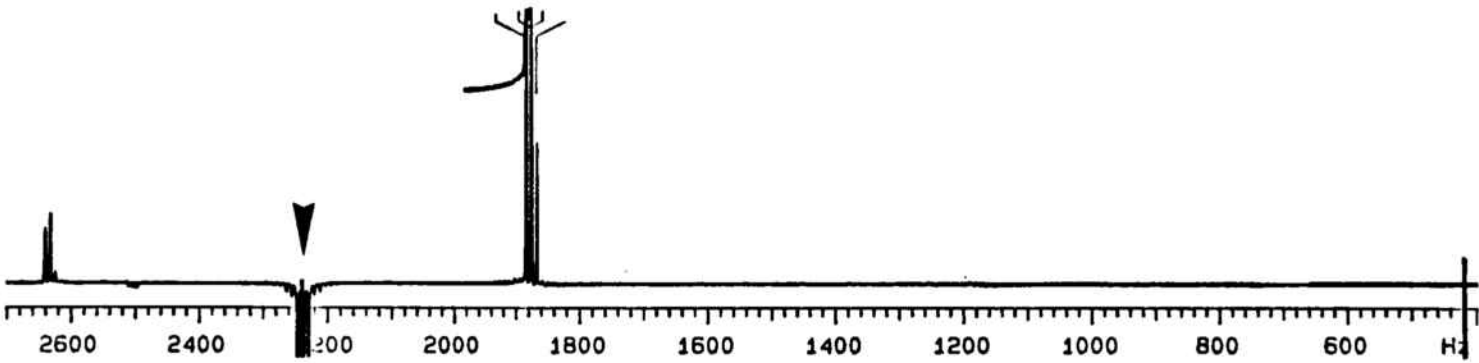
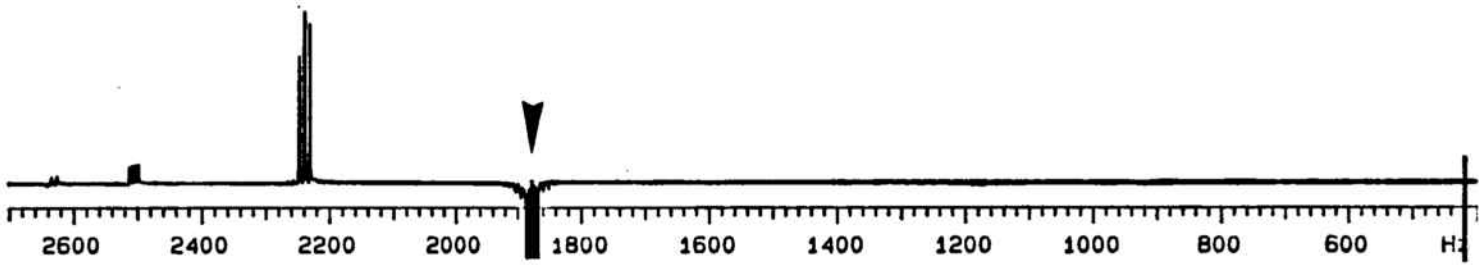
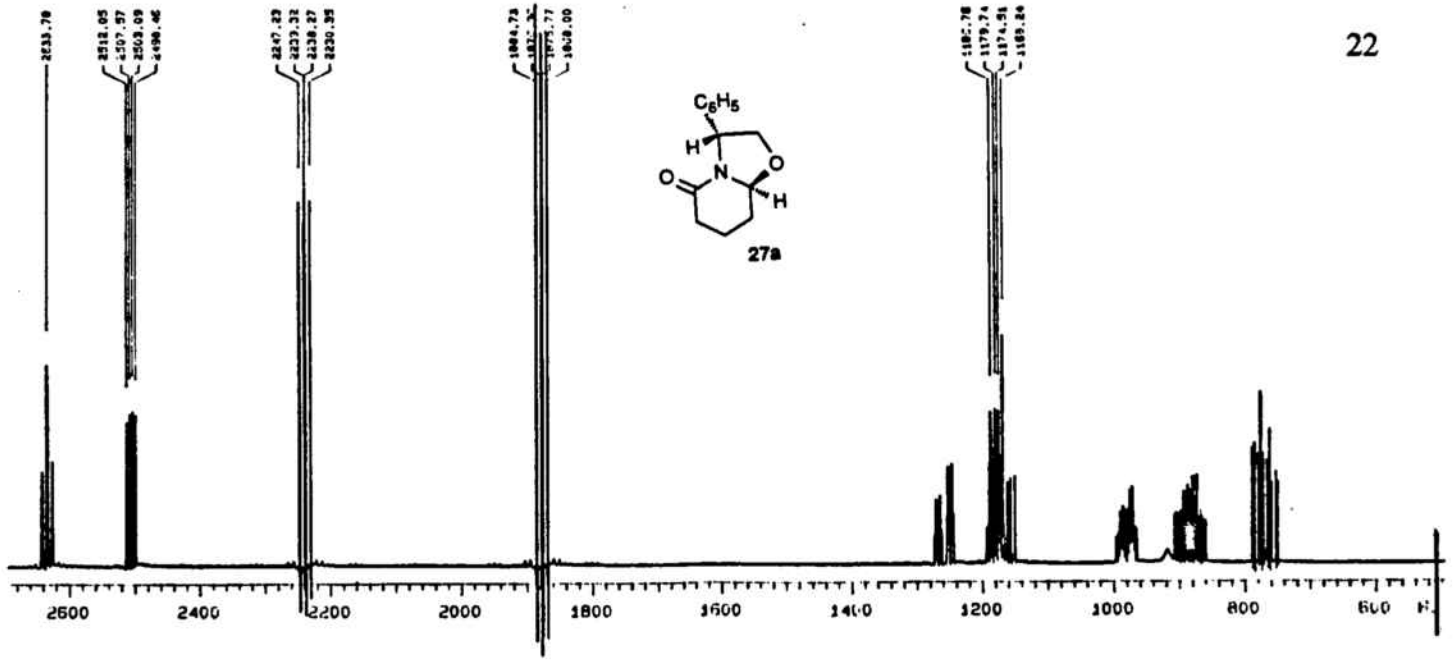


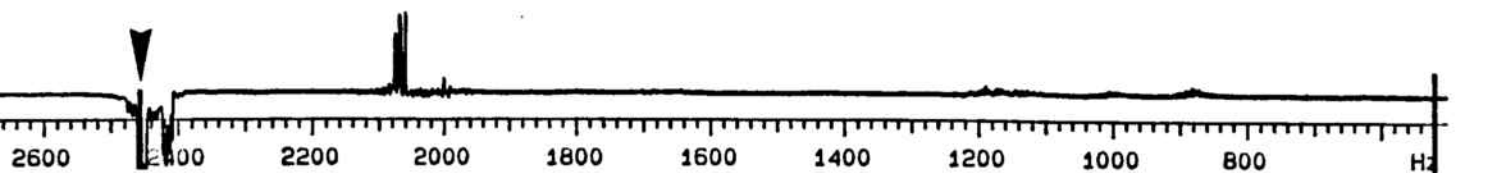
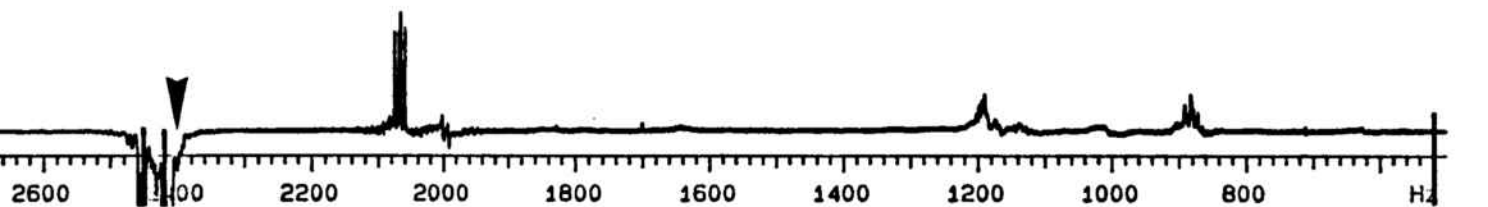
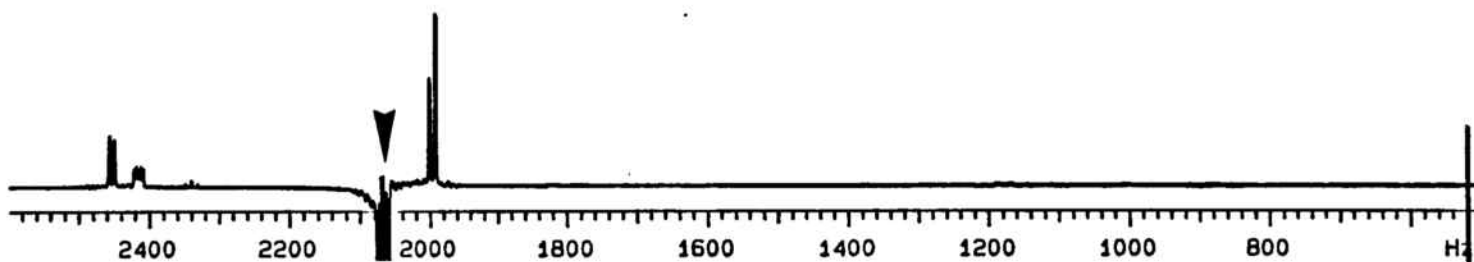
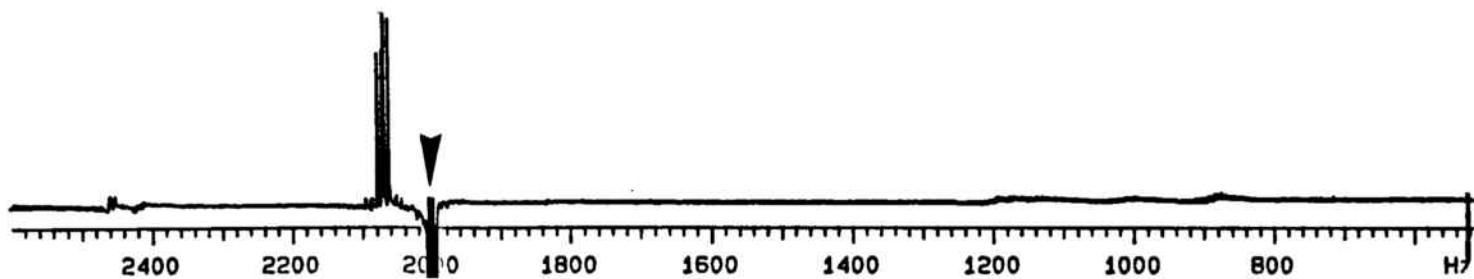
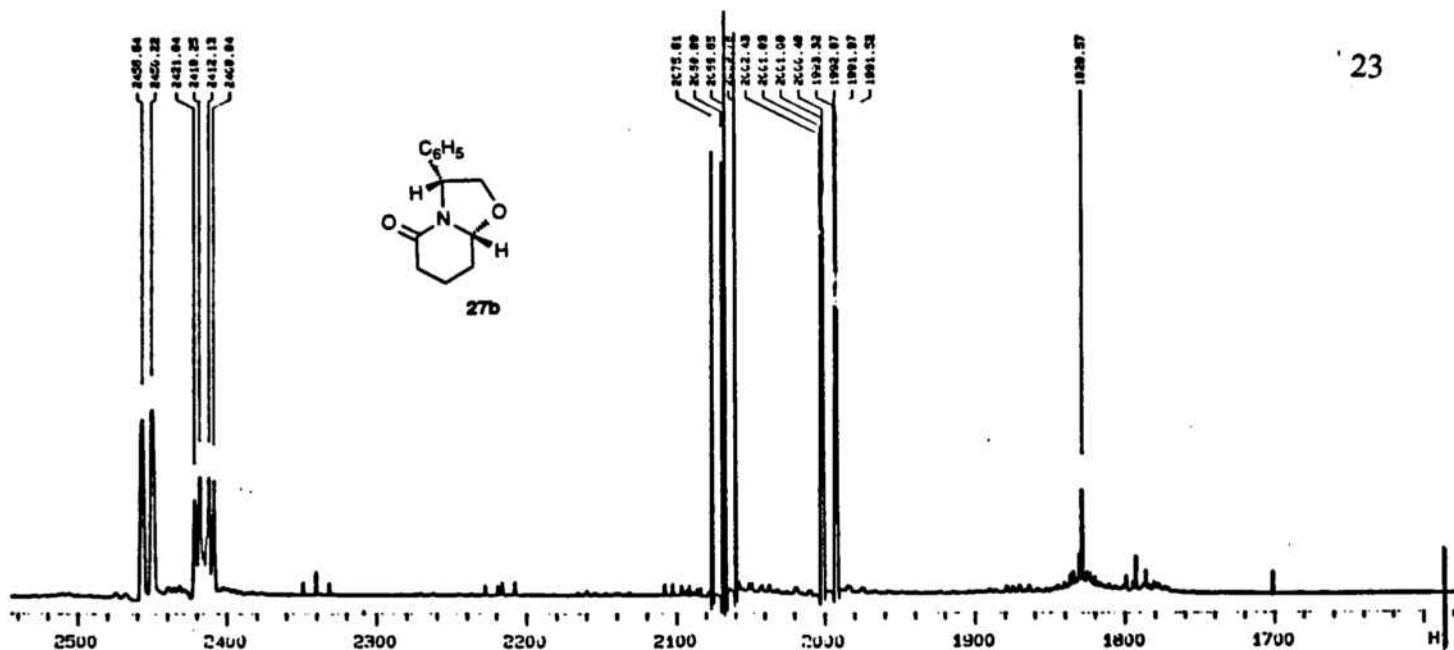
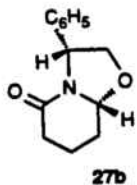
La utilización de unas condiciones de reacción análogas a las anteriores en la reducción-ciclación de la *N*-2-acetoxietil-2,6-piperidinadiona quiral **10** proporcionó una mezcla aproximadamente 7:3 de las oxazolopiperidonas diastereómeras **27a** y **27b** con un rendimiento del 62 %



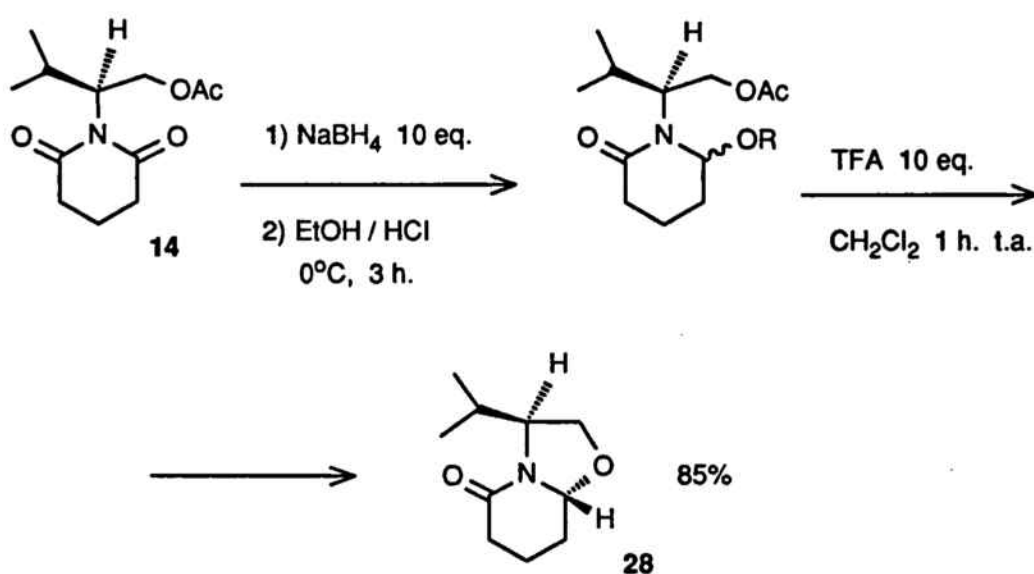
La configuración relativa de los centros quirales de las posiciones 3 y 8a en los isómeros **27a** y **27b** se determinó mediante experimentos NOE diferencia. Así, en el isómero *trans* (**27a**), la saturación de la señal correspondiente al protón H-2 β (δ 4,48) provoca una diferencia de NOE positiva para el protón de la posición 3 mientras que la irradiación del protón H-2 α (δ 3,75) provoca el mismo efecto sobre el protón H-8a. Como era de esperar, no se observa NOE diferencia entre los protones H-3 y H-8a. Para el isómero *cis* (**27b**), al saturar la señal correspondiente al protón H-2 β (δ 4,13) se observa NOE diferencia para los protones H-3 y H-8a mientras que al irradiar H-2 α (δ 4,00) dicho efecto no se produce. Por otro lado el tratamiento de una disolución del isómero minoritario **27b** en CH₂Cl₂ con ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 64 horas proporcionó una mezcla 8:2 de **27a** y **27b**, respectivamente, comprobándose mediante cálculos de mecánica molecular que el isómero termodinámicamente más estable se trataba del isómero *trans*, lo que corrobora la anterior asignación.

En las páginas siguientes se muestran los NOE diferencia de **27a** y **27b**, señalando en cada caso el protón irradiado.



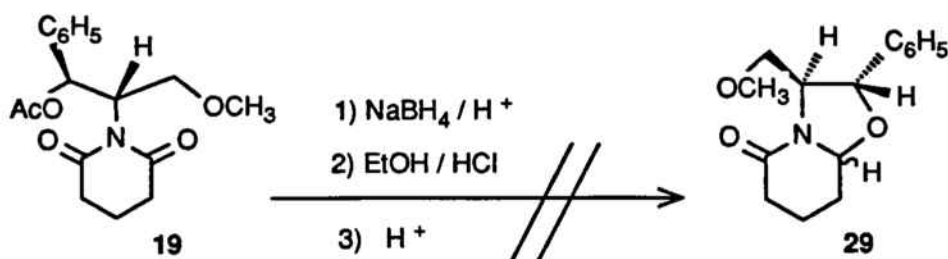


La reducción-ciclación de la 2,6-piperidinadiona **14** requirió la modificación de las anteriores condiciones de reacción ya que los resultados obtenidos en la preparación de la oxazolopiperidona **28** eran insatisfactorios. Así, en la etapa de reducción se utilizó un mayor exceso de NaBH_4 (10 equivalentes frente a 5 equivalentes), mayor temperatura de reacción en el tratamiento con EtOH/HCl (0°C frente a -15°C) y finalmente utilización de ácido trifluoroacético en la etapa de ciclación.

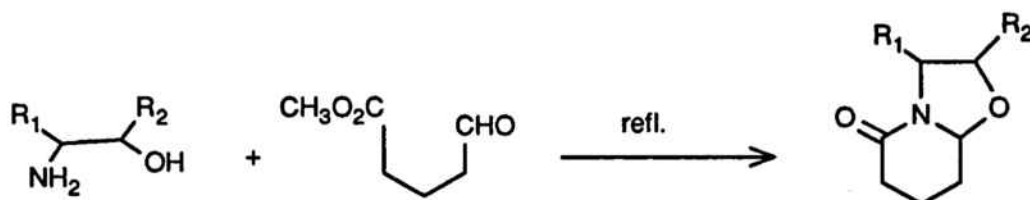


El espectro de ^1H -RMN de la mezcla de reacción anterior revelaba la formación de un único isómero, el compuesto **28** cuyos datos físicos y espectroscópicos coincidían con los descritos por A. I. Meyers¹⁰ para el mismo. Dicho autor preparó dicho compuesto **28** a partir del alcohol **15** a través de un procedimiento de reducción-ciclación similar.

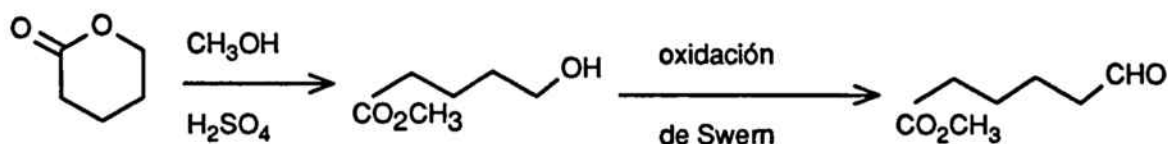
Finalmente, todos los intentos de preparar la oxazolopiperidona **29** a partir de la 2,6-piperidinadiona **19** han resultado hasta el presente infructuosos.



Debido a este resultado y a los bajos rendimientos obtenidos en la preparación de **19**, actualmente se halla en fase de estudio un procedimiento alternativo para la síntesis de oxazolopiperidinas quirales que requiera un menor número de etapas a partir de la correspondiente amina primaria ópticamente activa. Dicho método consistía en el tratamiento del aminoalcohol quiral con 4-formilbutirato de metilo.

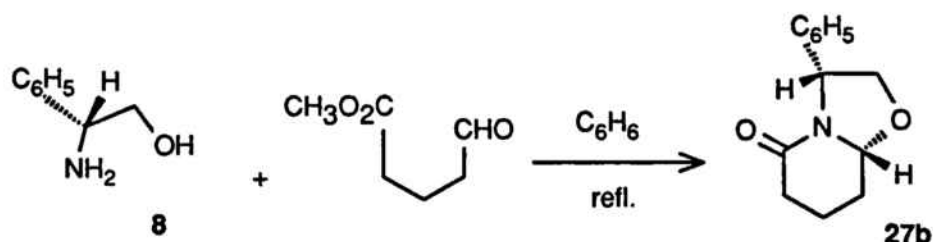


Los resultados que se indican a continuación son fruto de los ensayos preliminares realizados hasta el presente. El 4-formilbutirato de metilo¹⁶ se preparó a partir de la δ -valerolactona según el procedimiento que se indica a continuación:

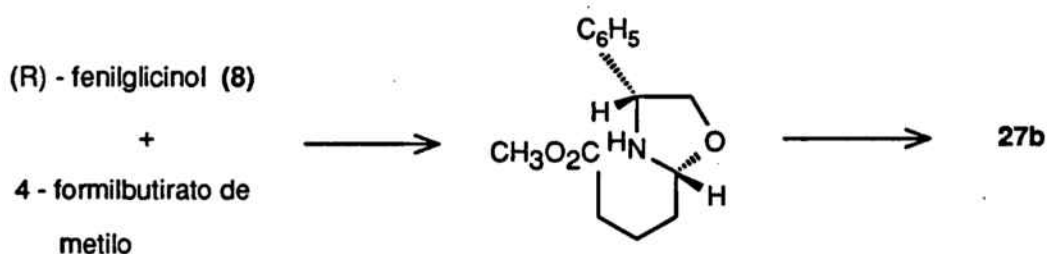


Cuando una disolución de 4-formilbutirato de metilo y (*R*)-fenilglicinol en benceno se calentó a reflujo en un Dean-Stark durante 48 horas se obtuvo la oxazolopiperidona **27b**

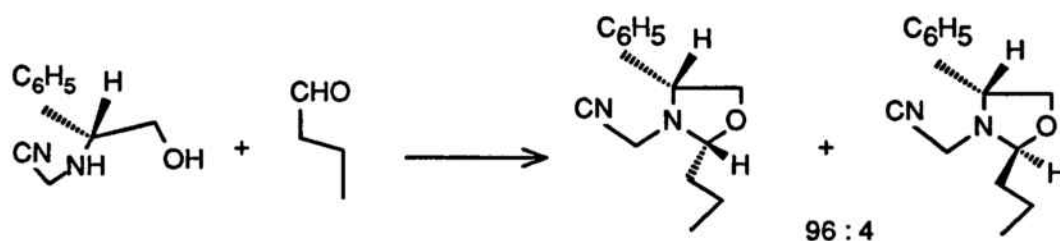
como único isómero detectable por ^1H -RMN con rendimientos moderados.



La obtención de forma prácticamente exclusiva del isómero *cis* **27b**, en contraste con lo que sucedía a través del anterior procedimiento, podría interpretarse considerando que inicialmente se forma la correspondiente oxazolidina y que para ésta el isómero predominante en la mezcla de reacción es el isómero *cis* que posteriormente experimentaría acilación intramolecular sobre el átomo de nitrógeno. En las condiciones neutras del medio de reacción la oxazolopiperidona **27b** no experimenta equilibración al correspondiente isómero *trans* **27a** termodinámicamente más estable.



Dicho resultado estereoquímico es concordante con la asignación efectuada por H. P. Husson¹⁷ de oxazolidinas preparadas a partir de *N*-cianometilfenilglicinol y diversos aldehídos por calefacción de los mismos en disolución de CH_2Cl_2 y en presencia de tamiz molecular (4 Å).



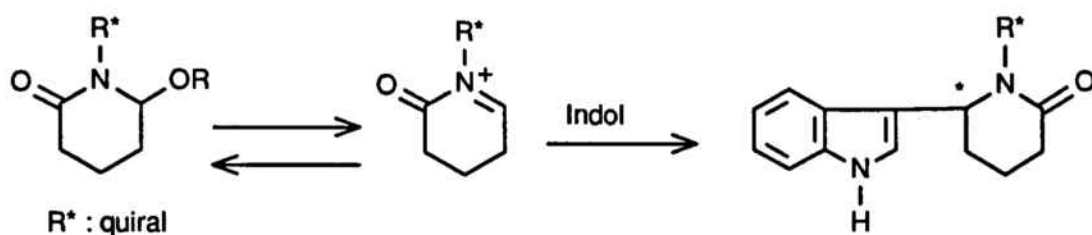
En el equilibrio la proporción de oxazolidinas isómeras *cis* y *trans* es de 96:4, es decir el isómero *cis* se obtiene de forma prácticamente exclusiva.

Actualmente se hallan en curso estudios que permitan encontrar unas condiciones de reacción óptimas para la preparación de las oxazolopiperidonas quirales **27**, **28** y **29** a través de este procedimiento.

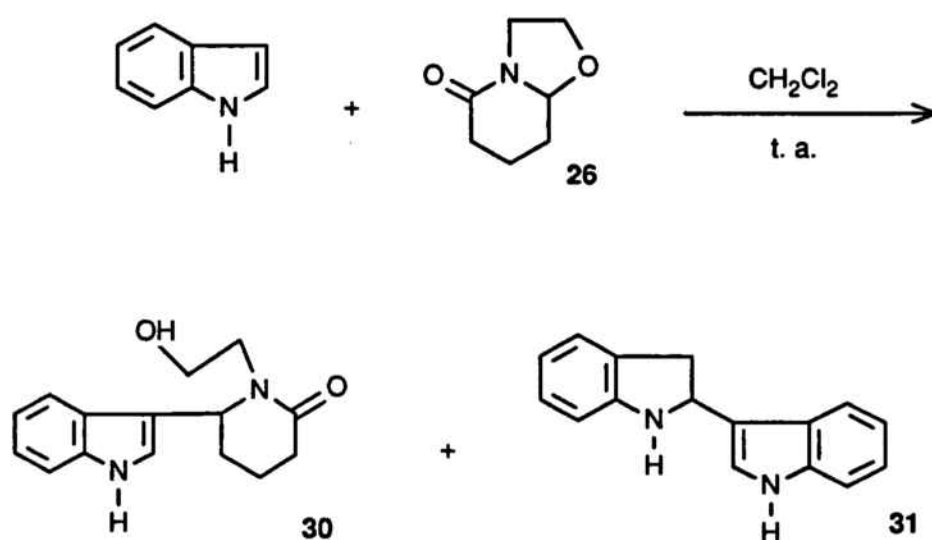
2.3-Reacciones de α -amidoalquilación.

2.3.1-Reacciones de α -amidoalquilación. Preparación de 6-indolil-2-piperidonas a partir de las 6-oxi-2-piperidonas racémicas 21, 22, 23 y 26.

Tal como se ha comentado en la introducción de la presente memoria, el objetivo principal del trabajo que se ha realizado consiste en estudiar un procedimiento para la preparación de 6-(3-indolil)-2-piperidonas en forma ópticamente activa de potencial aplicación en la síntesis de alcaloides indólicos en forma enantioméricamente pura. La etapa clave consiste en una reacción de α -amidoalquilación¹⁸ en la que la adición del indol sobre la sal de aciliminio generada a partir de una *N*-alquil-6-oxi-2-piperidona (*N*-alquilo quirál) transcurriera con inducción asimétrica.



Para los primeros ensayos decidimos utilizar la oxazolopiperidona **26** con el fin de encontrar unas condiciones óptimas que posteriormente pudieran aplicarse en la síntesis diastereoselectiva de indolilpiperidonas. La generación de la sal de aciliminio a partir de α -oxialquilamidas requiere la presencia de un ácido de Brønsted o de Lewis por lo que inicialmente se realizaron distintos ensayos en los que una disolución 0,1 M de **26** en CH_2Cl_2 e indol (2 equivalentes) a temperatura ambiente se trató con ácido fórmico, ácido trifluoroacético, tetracloruro de titanio o tetracloruro de estaño durante 24 horas.



Acido	Rto 30
HCO_2H	-
TFA (1 eq.)	-
TFA (10 eq.)	32%
TiCl_4 (1 eq.)	90%
SnCl_4 (1 eq.)	92%

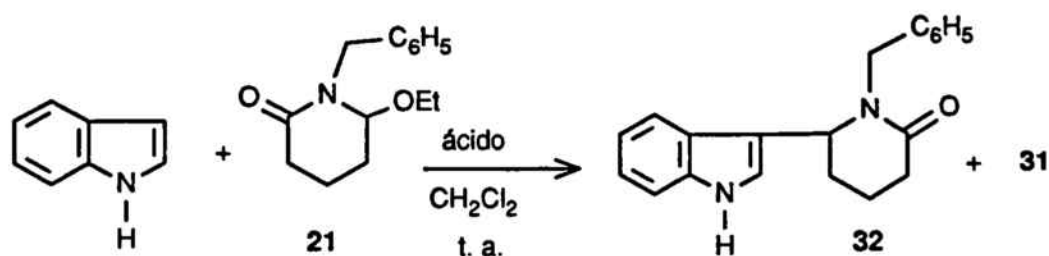
La utilización de ácidos de Lewis (TiCl_4 o SnCl_4) proporcionó mejores resultados en la obtención de **30** que los ácidos próticos. En todos los ensayos se detectó la presencia del compuesto dímero del indol **31** cuya formación en medio ácido había sido descrita previamente¹⁹.

Por otro lado, y dado que el objetivo era estudiar unas condiciones posteriormente aplicables a reacciones diastereoselectivas, se realizó el anterior ensayo utilizando SnCl_4 y a temperaturas de 4°C , -25°C , -40°C y -60°C . En los dos últimos casos se recuperó el producto de partida inalterado mientras que a 4°C y -25°C se observaba la formación de **30** en bajo rendimiento y cantidades apreciables del dímero **31** habiéndose consumido el indol en su totalidad.

La formación a bajas temperaturas de **31** a mayor velocidad que la reacción entre el indol y la oxazolopiperidona **26** resultaba un problema difícil de resolver aún cuando el indol se adicionaba en gran exceso y secuencialmente a lo largo de la reacción.

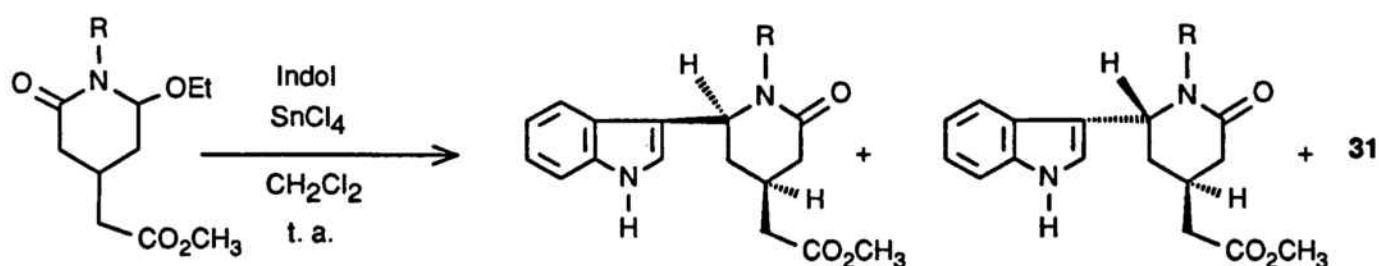
Finalmente se observó que cuando la reacción se efectuaba utilizando 3 equivalentes de indol y una disolución 1,0 M de **26** en CH_2Cl_2 la formación de **30** y **31** era prácticamente instantánea produciéndose una reacción vigorosa y exotérmica.

La utilización de un ácido de Lewis (SnCl_4) en lugar de un ácido prótico (TFA) resultó asimismo más satisfactoria en la condensación entre indol y la etoxilactama **21**.



Acido	Rto 32
SnCl_4 (1 eq.)	85%
TFA (10 eq.)	50%

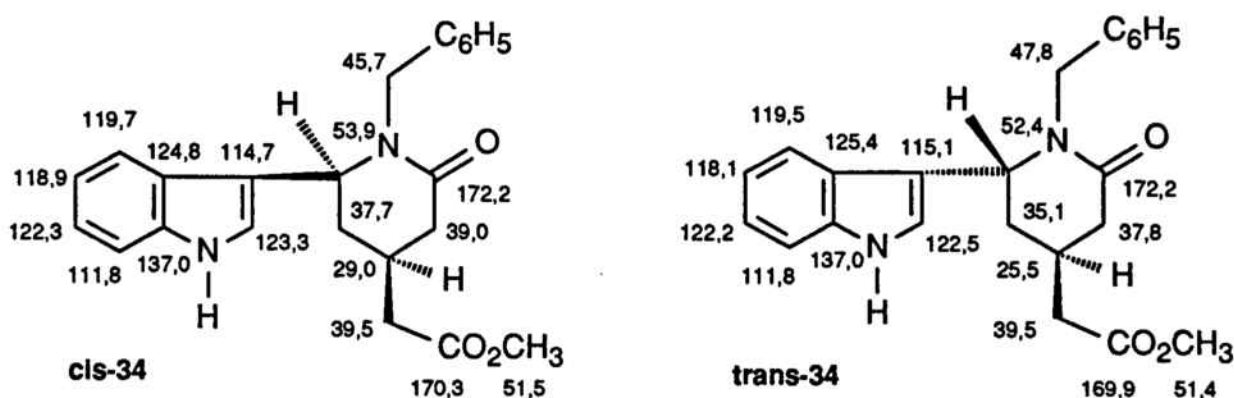
Finalmente, se ensayó la condensación entre el indol y las oxilactamas **22** y **23** (la etoxilactama **23a** como una mezcla de isómeros en C-6 junto con una pequeña proporción de la hidroxilactama **23b**), utilizando como catalizador SnCl_4 . En ambos casos se obtuvo una mezcla prácticamente equimolecular de las indolopiperidonas *cis*-**33** y *trans*-**33** y de las *N*-bencilindolilpiperidonas *cis*-**34** y *trans*-**34**, respectivamente.



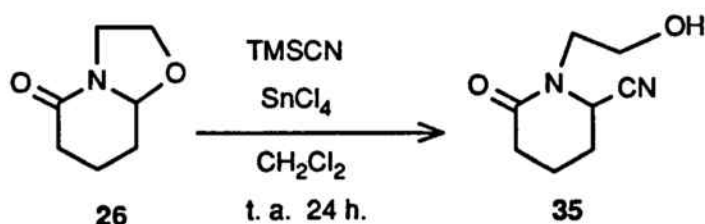
		Proporción	Rto
22 R = H	<i>cis</i> 33 : <i>trans</i> 33	1 : 1	65%
23 R = $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	<i>cis</i> 34 : <i>trans</i> 34	1 : 1	76%

Los compuestos diastereómeros *cis*-**34** y *trans*-**34** pudieron separarse fácilmente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice. La asignación de la

estereoquímica relativa de los centros quirales de las posiciones 4 y 6 pudo realizarse fácilmente en base a los datos espectroscópicos de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN. Así, en el espectro de ^1H -RMN del isómero *cis*-34, en el que ambos sustituyentes de las posiciones 4 y 6 adoptan una disposición ecuatorial, el protón axial de la posición 6 aparece como un doblete de dobletes con unas constantes de acoplamiento de 11,2 y 5,5 Hz mientras que en el isómero *trans*-34, en el que el indol ocupa una valencia axial, el protón ecuatorial de la posición 6 se muestra asimismo como un doblete de dobletes para el que, en este caso, el valor de las constantes de acoplamiento es de 5,4 y 2,5 Hz. La asignación de los datos de ^{13}C -RMN para ambos diastereómeros se halla indicada en la siguiente figura en la que, como era de esperar, se observa un apantallamiento de la señal del átomo de carbono 4 para el isómero *trans*-34 debido a la compresión estérea ejercida por el indol en disposición axial.



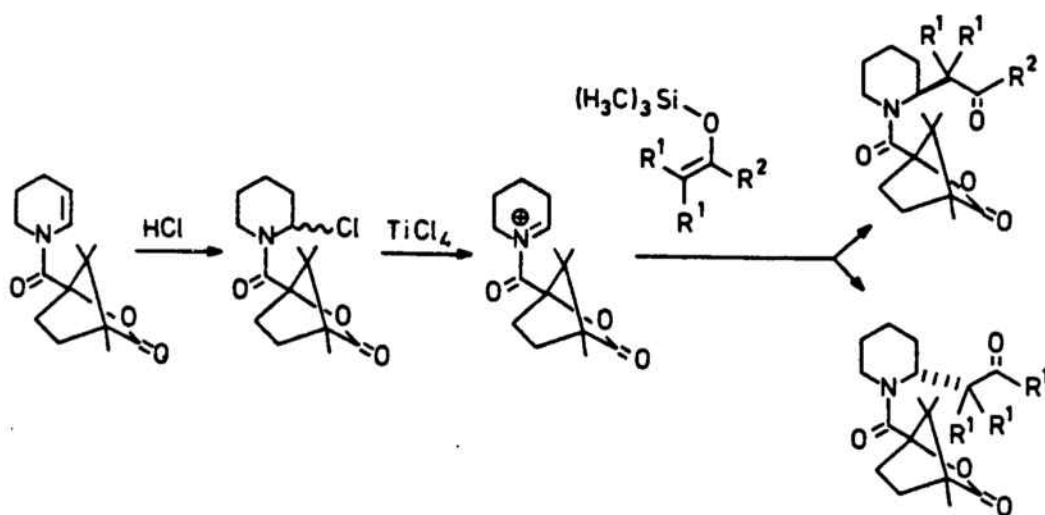
En un ensayo colateral se estudió la preparación de la 6-ciano-2-piperidona **35** a partir de la oxazolopiperidona **26** por tratamiento de la misma con cianuro de trimetilsililo²⁰ y SnCl_4 . De este modo, el compuesto **35** se obtuvo con un 55 % de rendimiento.



2.3.2-Reacciones de α -amidoalquilación asimétrica. Preparación de 6-indolil-2-piperidonas a partir de las 6-oxi-2-piperidonas quirales 24, 27 y 28 ópticamente activas.

A pesar de que las reacciones de α -amidoalquilación han sido ampliamente utilizadas en procesos sintéticos, actualmente existe un número limitado de estudios acerca de reacciones de α -amidoalquilación electrófila asimétrica, término acuñado por K.T. Wanner. Fué dicho autor el que describió el primer ejemplo²¹ de tal tipo de reacciones consistente en la condensación entre una enamida cíclica, en la que el sustituyente N-acilo es quiral y un éter de enol sililado de modo que los productos de amidoalquilación diastereómeros se obtenían en proporciones que variaban entre 35:65 hasta 6:94 en función del volumen estereo del éter de enol.

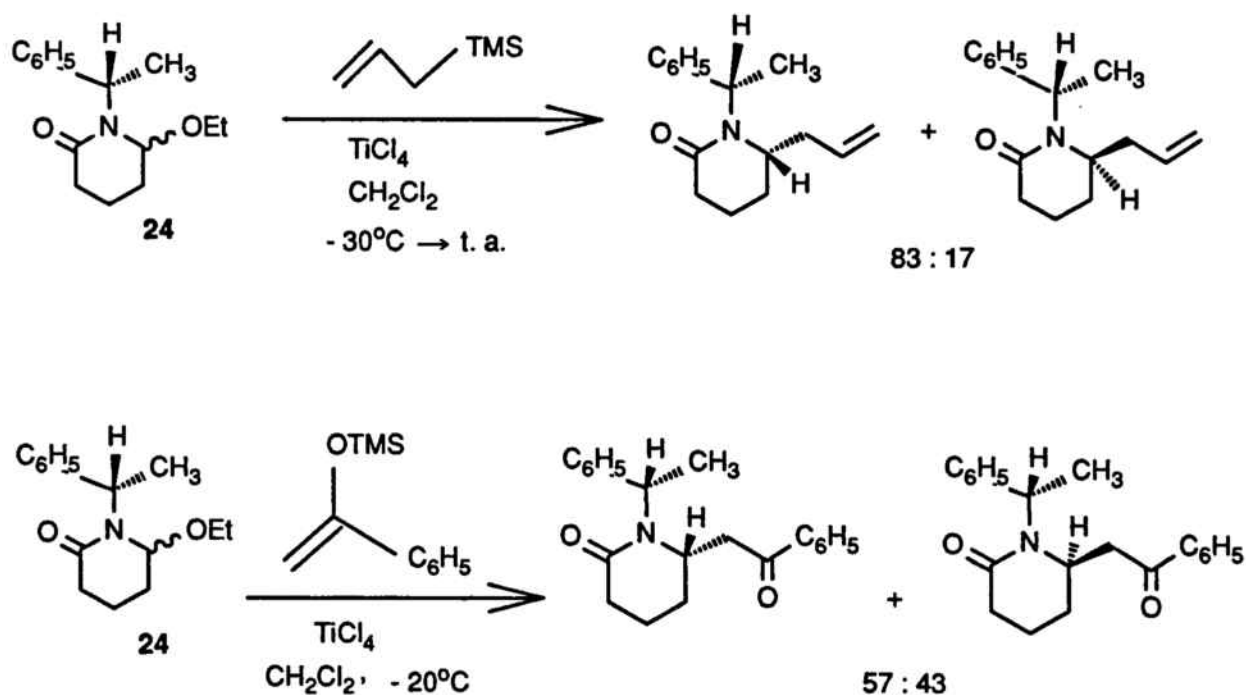
K. T. Wanner²¹.

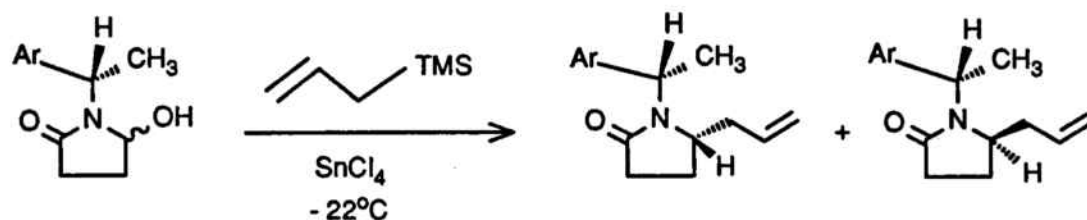


Posteriores estudios efectuados por dicho autor²² en los que se modificaba el inductor quiral y/o el nucleófilo (alilestannanos, alquilestannanos y éteres de enol sililados) proporcionaron excelentes resultados en la estereoselectividad del proceso alcanzándose relaciones de 99:1 de productos diastereómeros.

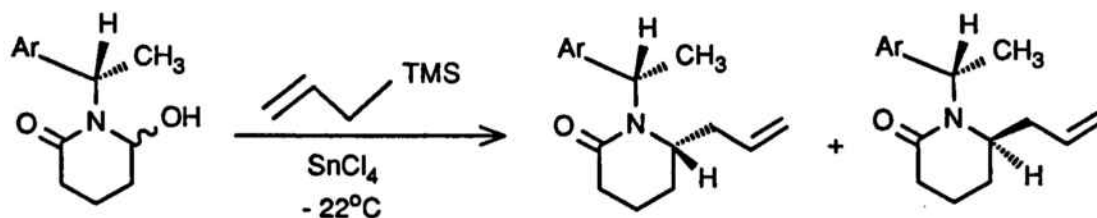
Recientemente T. Naito¹⁴ y R. P. Polniaszek²³ en estudios independientes de α -amidoalquilación asimétrica a partir de oxilactamas derivadas de la piperidina y la pirrolidina poseyendo un inductor quiral sobre el átomo de nitrógeno (α -ariletilo) consiguieron buenos resultados en la estereoselectividad de la introducción de un sustituyente alilo en el carbono contiguo al átomo de nitrógeno. En las siguientes figuras se describen los ejemplos más significativos publicados hasta el presente por dichos autores.

T. Naito¹⁴



R. P. Polniaszek^{23a}

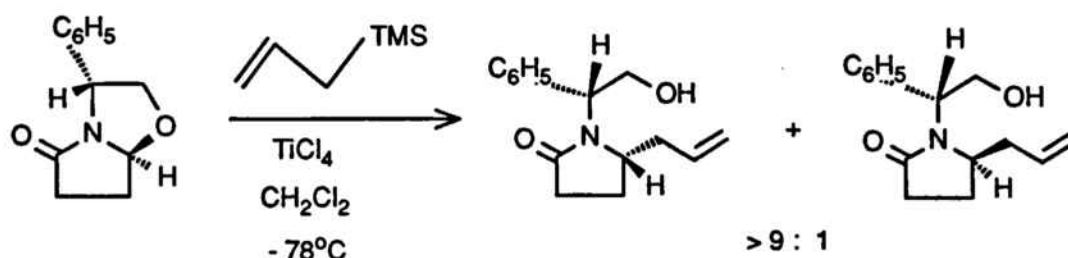
Ar		
C ₆ H ₅	82	18
2 - ClC ₆ H ₄	71	29
2, 6 - ClC ₆ H ₃	9	91
C ₆ Cl ₅	3	97



Ar		
C ₆ H ₅	83	17
2 - ClC ₆ H ₄	67	33
2, 6 - ClC ₆ H ₃	2	98

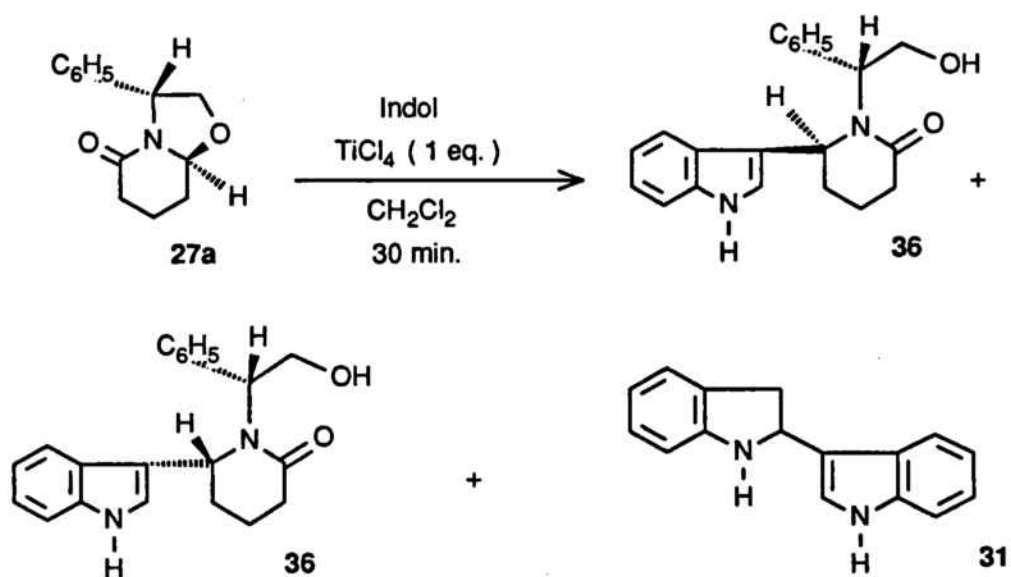
El único ejemplo descrito hasta el momento de α -amidoalquilación asimétrica a partir de una lactama bicíclica fue publicado por A. I. Meyers en 1991²⁴. Dicho autor describe que el tratamiento de la oxazolopirrolidina representada en la siguiente figura (inductor

quiral derivado del fenilglicinol) con aliltrimetilsilano y TiCl_4 en CH_2Cl_2 a -78°C proporciona la correspondiente alilpirrolidona con un 92 % de rendimiento y como una mezcla diastereomérica 9:1 (proporción calculada por RMN).



El resultado estereoquímico de la anterior reacción es racionalizado por A. I. Meyers considerando que el mecanismo que opera es de tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ de forma análoga a lo que sucede en la apertura de acetales en presencia de ácidos de Lewis. Es decir, el TiCl_4 al coordinar con el átomo de oxígeno debilita el enlace C-O facilitando el ataque del alilsilano por la cara opuesta a dicho enlace y en consecuencia produciéndose una inversión de la configuración.

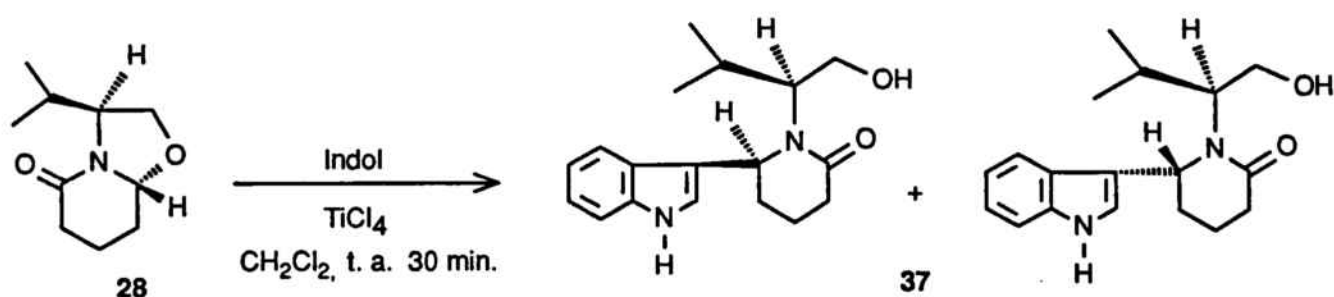
En nuestro caso, los primeros ensayos se efectuaron a partir de la oxazolopiperidona en la que el inductor quiral procede del fenilglicinol. Tras realizar diversos ensayos en los que se modificó la temperatura se observó que al descender ésta se obtenía un mayor grado de diastereoselectividad, sin embargo el rendimiento químico empeoraba progresivamente.



Temperatura	% Rto Químico	Proporción	% e.d.
25°C	80	73 : 27	46
0°C	46	75 : 25	50
- 20°C	31	83 : 17	66

Tal como se había observado anteriormente, al bajar la temperatura la velocidad de la reacción de condensación disminuye con lo que el indol presente en el medio de reacción se consume en el proceso competitivo de dimerización proporcionando **31**. La adición de indol en pequeñas porciones a lo largo del tiempo de reacción no obvió el problema.

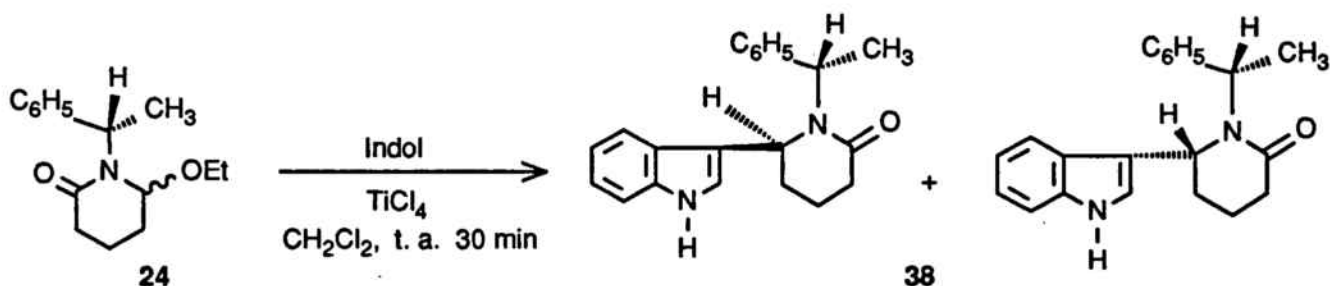
Con el fin de estudiar la influencia de otros inductores quirales en la diastereoselectividad de la reacción de amidoalquilación se ensayó la condensación entre el indol y la oxazolopiperidona **28**, observándose que a temperatura ambiente y en idénticas condiciones que en el caso de **27a**, los resultados tanto del rendimiento químico como estereoquímico eran inferiores.



Rto químico 66%

e. d. 35%

De forma análoga se ensayó la condensación entre el indol y la etoxilactama 24 obteniéndose 38 como una mezcla de diastereómeros en la que el balance estereoquímico era relativamente modesto.



Rto Químico 83%

e.d. 20%

Actualmente se desconoce la configuración absoluta del centro quiral generado en la posición 6 de la piperidona para cada uno de los diastereómeros obtenidos, aunque se está a la espera de poder resolver esta cuestión mediante cristalografía de Rayos X.

En la siguiente figura se tabulan los datos de carbono 13 de las indolilpiperidonas preparadas en el presente trabajo. En los ensayos de α -amidoalquilación asimétrica, en los que se obtienen dos diastereómeros para los que la configuración absoluta del átomo de carbono 6 es desconocida, se ha asignado de forma aleatoria la letra a al isómero

mayoritario y **b** al isómero minoritario. Así, **36a**, **37a** y **38a** se refieren al isómero obtenido en mayor proporción y **36b**, **37b** y **38b** a aquél obtenido en menor cantidad.



	2	3	4	5	6	NCH	OCH ₂
30	173,4	31,8	17,2	29,7	56,4	49,8	61,9
32	171,2	32,2	17,4	29,8	53,4	47,5	
36a	173,0	32,7	16,4	29,5	57,0	68,0	64,5
36b	173,1	31,5	16,1	29,3	50,5	59,7	62,5
37a	172,8	32,4	16,9	29,7	59,8	71,8	63,4
37b	173,7	31,2	16,1	29,3	50,9	63,5	61,9
38a	171,1	32,7	16,7	30,1	57,5	54,6	
38b	171,2	31,2	16,3	29,4	49,5	51,8	

En un futuro próximo se pretende estudiar la influencia de otros inductores quirales en la diastereoselectividad de la reacción de α -amidoalquilación asimétrica. En una segunda etapa se abordará la aplicación de dicho método a la síntesis de alcaloides indólicos en forma enantioméricamente pura.

3. PARTE EXPERIMENTAL.

Datos generales

Los espectros de infrarrojo se han registrado en los espectrofotómetros FTIR Perkin-Elmer modelo 1600 y Nicolet 205 FT. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón se han registrado en un espectrómetro Varian modelo Gemini-200 (200 MHz), o bien en los casos que se indica, en un Varian VX R-500 (500 MHz). Los espectros de resonancia magnética nuclear de Carbono-13 se han registrado en un espectrómetro Varian modelo Gemini 200 (50,3 MHz) provisto de una sonda dual $^1\text{H}/^{13}\text{C}$. Los desplazamientos químicos se indican en partes por millón (ppm), las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hz y como referencia interna se ha utilizado tetrametilsilano (TMS). Los puntos de fusión se han determinado en tubos capilares abiertos en una aparato Hotplate CTP-MP 300, y no se han corregido. Las separaciones por cromatografía en columna se han realizado sobre gel de sílice 60 A CC (230-400 mesh) ASTM, SDM, ref. 200. Para la cromatografía en capa fina se han utilizado cromatofolios Merck de gel de sílice 60 F₂₅₄ (ref. 5554), localizando las manchas por luz ultravioleta o revelando con una disolución 1:1 de yoduro potásico al 10% y de ácido Hexacloroplatínico al 3% en medio acuoso. Los eluyentes empleados son los mismos a los que se indica para la separación en columna. Las disoluciones orgánicas han estado secadas sobre sulfato sódico anhidro. Los análisis elementales se han efectuado en un analizador Carlo Erba modelo 1106 en el departamento de Química orgánica Biológica (C.S.I.C.) de Barcelona.

1-(2-Acetoietil)-2,6-piperidinadiona (1).

Una mezcla de 20 g (175 mmol) de anhídrido glutárico y 11 ml (175 mmol) de 2-aminoetanol disuelta en 250 ml de CH_2Cl_2 se calentó a reflujo durante 3 h, transcurridas las cuales se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 90 ml de cloruro de acetilo y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. El exceso de cloruro de acetilo se eliminó a presión reducida y el residuo disuelto en CH_2Cl_2 se lavó tres veces con una disolución acuosa saturada de Na_2CO_3 . La disolución orgánica resultante una vez seca y concentrada a presión reducida proporcionó un aceite, del que tras destilación a vacío (p. eb. 120°C , 1 mbar) se obtuvo el compuesto **1** puro (24 g, 68 %).

IR (NaCl): 1737, 1672 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3): 1,95 (m, 2H, H-4); 2,00 (s, 3H, CH_3CO); 2,67 (m, 4H, H-3 y H-5); 4,07 (m, 2H, NCH_2); 4,22 (m, 2H, OCH_2).

^{13}C -RMN (CDCl_3): 16,8 (C-4); 20,6 (CH_3); 32,6 (C-3 y C-5); 38,3 (NCH_2); 61,5 (OCH_2); 172,9 (2 C=O).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_4 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$: C, 51,92; H, 6,78; N, 6,72.

Hallado: C, 51,89; H, 6,71; N, 6,39

1-(2-hidroxiethyl)-2,6-piperidinadiona (2).

Una disolución de 0,5 g (2,5 mmol) del compuesto **1** en 15 ml de HCl 1N se agitó a 25°C durante 15 horas. La disolución acuosa ácida se alcalinizó con NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas reunidas, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida obteniéndose un aceite que se purificó por destilación (160°C, 0,3 mbar) rindiendo 0,33 mg (Rto 85 %) del compuesto **2**.

IR (NaCl): 3500-3000, 1670, 1630 cm⁻¹

¹H-RMN (CDCl₃): 1,98 (c, *J*=6,5 Hz, 2H, H-4); 2,4 (s.a. móvil, 1H, OH); 2,70 (t, *J*=6,5 Hz, 4H, H-3 y H-5); 3,74 (t, *J*=5,2 Hz, 2H, OCH₂); 4,03 (t, *J*=5,2 Hz, 2H, NCH₂).

¹³C-RMN (CDCl₃): 16,4 (C-4); 32,1 (C-3 y C-5); 41,0 (NCH₂); 59,7 (OCH₂); 173,3 (C=O).

1-Bencil-2,6-piperidinadiona (3).

Operando de forma análoga a la descrita para el compuesto **1**, a partir de 10 g (88 mmol) de anhídrido glutárico y 9,6 ml (88 mmol) de bencilamina en 125 ml de CH₂Cl₂ y posterior tratamiento con cloruro de acetilo (45 ml) se obtuvo un sólido que se purificó por cristalización de éter rindiendo 13,4 g (75 %) de **3** puro.

2,6-Piperidinadiona-4-acetato de metilo (6).

Sobre 6,1 g (35,7 mmol) de ácido 2,6-piperidinadiona-4-acético (4)⁶ se adicionaron 50 ml de SOCl₂ recién destilado y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno hasta total disolución del sólido. El exceso de SOCl₂ se evaporó a presión reducida (25°C) obteniéndose un sólido que se identificó como el cloruro 5 por comparación de sus datos de IR con los descritos para el mismo. El sólido se disolvió en 100 ml de CH₃OH y tras 45 minutos de agitación a 25°C se eliminó el disolvente a presión reducida obteniéndose un sólido que se purificó por cristalización de etanol (p.f. 72-74 °C) rindiendo 5,4 g (Rto 82 %) del ester 6.

IR (KBr): 3500, 3209, 1728, 1688 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): 2,40 (m, 2H, H-3 y H-5); 2,43 (d, *J*=6,0 Hz, 2H, CH₂CO₂); 2,65 (m, 1H, H-4); 2,77 (m, 2H, H-3 y H-5); 3,71 (s, 3H, OCH₃); 9,18 (s.a., 1H, N-H).

¹³C-RMN (CDCl₃-CD₃OD): 27,2 (C-4); 37,2 (C-3 y C-5); 38,6 (CH₂CO₂); 52,1 (OCH₃); 171,6 (CO₂); 172,6 (2 C=O).

Una muestra analítica de 6 se cristalizó de etanol mostrando un punto de fusión de 72-74°C. Análisis elemental calculado para C₈H₁₁NO₄: C, 51,89; H, 5,98; N, 7,56. Hallado: C, 51,79; H, 6,02; N, 7,51.

1-Bencil-2,6-piperidinadiona-4-acetato de metilo (7).

Una dispersión de 735 mg (16,8 mmol) de hidruro sódico al 55 % en aceite mineral mantenida a 0°C, se lavó repetidas veces con fracciones de 10 ml de hexano anhidro en corriente de nitrógeno y seguidamente se suspendió en 50 ml de *N,N*-dimetilformamida anhidra. Sobre la suspensión a 0°C se adicionó una disolución de 2,6 g (14 mmol) de la imida **6** en 70 ml de *N,N*-dimetilformamida anhidra y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. A continuación se adicionaron lentamente 2,7 g (15,4 mmol) de bromuro de bencilo en 5 ml de *N,N*-dimetilformamida y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 60°C. Transcurrido este tiempo, se vertió sobre agua-hielo y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en agua y se extrajo con cloroformo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron, filtraron y evaporaron a presión reducida proporcionando un sólido que se purificó por cromatografía en columna "flash". De las fracciones eluidas con CH₂Cl₂ se aislaron 2,7 g (Rto 71 %) de la *N*-bencilimida **7**.

IR (NaCl): 1730, 1670 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): 2,36 (d, *J*=6,2 Hz, 2H, CH₂CO₂); 2,40 (m, 2H, H-3 y H-5); 2,55 (m, 1H, H-4); 2,88 (dd, *J*=16,3 y 3,5 Hz, 2H, H-3 y H-5); 3,70 (s, 3H, OCH₃); 4,95 (s, 2H, NCH₂); 7,30 (m, 5H, Ar).

¹³C-RMN (CDCl₃): 26,1 (C-4); 38,4 (C-3 y C-5); 38,6 (CH₂CO₂); 42,8 (NCH₂); 52,0 (OCH₃); 127,5 (C-*p*.Ar); 128,4 (C-*o*.Ar); 128,8 (C-*m*.Ar); 137,0 (C-*ipso*.Ar); 171,1 (CO₂); 171,2 (2 C=O).

Análisis elemental calculado para $C_{15}H_{17}NO_4$: C, 65,48; H, 6,17; N, 5,08. Hallado: C, 65,80; H, 6,38; N, 5,00.

(-)-(R)-Fenilglicinol (8).

Sobre una suspensión de 11,4 g (300,6 mmol) de hidruro de aluminio y litio en 750 ml de tetrahidrofurano anhidro mantenida en agitación mecánica y bajo atmósfera de nitrógeno a la temperatura de reflujo se adicionó lentamente una disolución de 30 g (198,0 mmol) de la (-)-(R)-fenilglicina. Se mantuvo a la temperatura de reflujo durante 2,5 horas, durante las que se observó un cambio de color de verde a amarillo. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego a 0°C para destruir el exceso de hidruro con 20 ml de NaOH 15 % y 20 ml de H₂O que se adicionaron gota a gota. La suspensión se filtró a través de celita y se obtuvo una disolución de color naranja intenso, tras la evaporación de la cual se obtuvo un sólido naranja que se lavó varias veces con éter anhidro y se cristalizó de tolueno mostrando un punto de fusión de 80-83°C. Se obtuvieron 16,0 g (Rto 60 %) del (-)-(R)-fenilglicinol (8) puro.

$[\alpha]_D^{22} -25,9^\circ$ (c 0,7, MeOH).

(+)-(S)-Valinol (9)⁷.

Operando de igual modo que en la reducción descrita para el compuesto 8, a partir de 29,0 g (247,5 mmol) de (+)-(S)-valina y 14,3 g (375,8 mmol) de hidruro de aluminio y litio en

940 ml de THF anhidro y tras dejar la mezcla 6 horas en agitación a la temperatura de reflujo se obtuvo un aceite, del que tras la destilación a vacío (p.eb. 50°C, 0,1 mbar) se obtuvo el compuesto **9** puro (16,7 g, Rto 66 %).

$[\alpha]^{22}_D +17,0^\circ$ (c 11,5, EtOH). [Lit⁷: $[\alpha]^{20}_D +18,6^\circ$ (c 8,0, EtOH)]

1-[(1R)-2-Acetoxi-1-feniletil]-2,6-piperidinadiona (10).

Una disolución de 3 g (21,9 mmol) de (-)-(R)-fenilglicinol (**8**) y 3,7 g (32,8 mmol) de anhídrido glutárico en 40 ml de 1,2-dicloroetano se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 horas transcurridas las cuales se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 11 ml (12,1 g, 154,1 mmol) de cloruro de acetilo y la disolución obtenida se calentó a la temperatura de reflujo durante 12 horas. Se eliminó el exceso de cloruro de acetilo evaporando a presión reducida. El residuo obtenido disuelto en CH₂Cl₂ se lavó tres veces con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Tras secar la fase orgánica y evaporar a presión reducida se obtuvo un aceite que al purificarlo por cromatografía en columna "flash" sobre gel de sílice (eluyente acetato de etilo-hexano 7:3) proporcionó 4,5 g (Rto 75 %) del compuesto **10**:

$[\alpha]^{22}_D +75,1^\circ$ (c 1,0, EtOH).

IR (KBr): 1743, 1728, 1680 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): 1,93 (m, 2H, H-4); 2,03 (s, 3H, CH₃CO); 2,66 (m, 4H, H-3 y H-5); 4,86 (dd, *J*=11,2 y 6,5 Hz, 1H, OCH₂); 4,93 (dd, *J*=11,2 y 7,8 Hz, 1H, OCH₂); 6,11 (dd,

$J=6,5$ y $7,8$ Hz, 1H, NCH); 7,15-7,45 (m, 5H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3): 16,71 (C-4); 20,50 (CH_3CO); 33,1 (C-3 y C-5); 52,7 (NCH); 62,9 (OCH_2); 127,7 (C-*p*.Ar); 127,8 (C-*o*.Ar); 128,3 (C-*m*.Ar); 136,9 (C-*ipso*.Ar); 170,6 (CO_2); 172,8 (C=O).

Una muestra analítica de **10** se cristalizó de éter-hexano mostrando un punto de fusión de 70-72°C. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: C, 65,44; H, 6,22; N, 5,09. Hallado: C, 65,34; H, 6,23; N, 5,09.

Por elución continuada con la misma mezcla de disolventes se obtuvieron 230 mg (Rto 4 %) de **1-[(1R)-1-Fenil-2-hidroxi-etil]-2,6-piperidinadiona (11)**:

$[\alpha]^{22}_{\text{D}} +59,4^\circ$ (c 0,6, EtOH).

IR (KBr): 3800-3200, 1728, 1681 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3): 1,96 (m, 2H, H-4); 2,68 (m, 4H, H-3 y H-5); 4,12 (dd, $J=10,5$ y $5,6$ Hz, 1H, OCH_2); 4,67 (t, $J=10,5$ Hz, 1H, OCH_2); 6,13 (dd, $J=10,5$ y $5,6$ Hz, 1H, NCH); 7,20-7,50 (m, 5H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3): 16,8 (C-4); 33,3 (C-3 y C-5); 43,1 (OCH_2); 55,7 (NCH); 127,9 (C-*p*.Ar); 128,1 (C-*o*.Ar); 128,5 (C-*m*.Ar); 137,1 (C-*ipso*.Ar); 173,1 (C=O).

1-[(1S)-2-Acetoxi-1-isopropiletil]-2,6-piperidinadiona (14).

Operando de forma análoga a la descrita para el compuesto **10**, a partir de 3 g (29,1 mmol) del aminoalcohol **9** y 5,0 g (43,9 mmol) de anhídrido glutárico en 40 ml de 1,2-dicloroetano y posterior tratamiento con 14,5 ml (16,0 g, 203,8 mmol) de cloruro de acetilo se obtuvo un aceite que se purificó por cromatografía en columna "flash" sobre gel de sílice (eluyente acetato de etilo-hexano 7:3) proporcionando 0,5 g (Rto 7 %) de **1-[(1S)-2-hidroxi-1-isopropiletil]-2,6-piperidinadiona (15)**¹⁰:

$[\alpha]^{22}_D +16,25^\circ$ (c 2,1, EtOH). [Lit¹⁰: $[\alpha]^{22}_D +19,1^\circ$ (c 2,1, EtOH)].

P.eb. 173°C, 1,0 mbar.

IR (KBr): 1727, 1675 cm^{-1} .

¹H-RMN (CDCl₃): 0,80 y 1,00 (2d, $J=6,6$ Hz, 6H, 2 CH₃); 1,97 (m, 2H, H-4); 2,40 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 2,70 (m, 4H, H-3 y H-5); 3,79 (dd, $J=11,1$ y 4,6 Hz, 1H, OCH₂); 4,19 (t, $J=11,1$ Hz, 1H, OCH₂); 4,65 (td, $J=11,1, 11,1$ y 4,6 Hz, 1H, NCH).

¹³C-RMN (CDCl₃): 17,0 (C-4); 19,8 y 20,2 (2 CH₃); 28,3 (CH(CH₃)₂); 33,0 (C-3 y C-5); 43,0 (OCH₂); 59,6 (NCH).

Por elución continuada con la misma mezcla de eluyentes se obtuvieron 5,1 g (Rto 73 %) del compuesto **14**:

$[\alpha]^{22}_D +11,03^\circ$ (c 1,0, EtOH).

P.eb. 150°C, 1,0 mbar.

IR (KBr): 1742, 1728, 1676 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3): 0,76 y 1,04 (2d, $J=6,7$ Hz, 6H, 2 CH_3); 1,94 (m, 2H, H-4); 1,99 (s, 3H, CH_3CO); 2,42 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2,67 (m, 4H, H-3 y H-5); 4,35-4,65 (m, 3H, NCHCH_2O).

^{13}C -RMN (CDCl_3): 16,9(C-4); 19,3 y 20,2 (2 CH_3); 20,5 (CH_3CO); 26,9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 33,2 (C-3 y C-5); 57,7 (NCH); 63,1 (OCH_2); 170,8 (CO_2); 173,4 (C=O).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: C, 59,78; H, 7,88; N, 5,80. Hallado: C, 59,75; H, 7,89; N, 5,74.

1-[(1*S*,2*S*)-2-Acetoxi-1-acetoximetil-2-feniletíl]-2,6-piperidinadiona (16).

A una suspensión de 4,1 g (36,0 mmol) de anhídrido glutárico en 50 ml de cloroformo anhidro se le añadieron 5,0 g (30,0 mmol) de (+)-(1*S*,2*S*)-threo-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol y se mantuvo en agitación a la temperatura de reflujo durante 6,5 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se obtuvo un aceite de aspecto viscoso que se disolvió en 15,0 ml (16,5 g, 210,2 mmol) de cloruro de acetilo. La disolución así obtenida se mantuvo en agitación a la temperatura de reflujo durante 4 horas, tras las cuales, se evaporó a presión reducida el exceso de cloruro de acetilo, se disolvió el residuo obtenido en CH_2Cl_2 y se lavó tres veces con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . Los extractos orgánicos reunidos se secaron y evaporaron proporcionando un aceite que tras

purificación por cromatografía en columna "flash" sobre gel de sílice (eluyente éter-acetona 95:5) rindió 1,9 g de un sólido blanco (Rto 20 %) que se identificó como **16**:

$[\alpha]_D^{22} +54,9^\circ$ (*c* 1,0, MeOH).

IR (KBr): 1743, 1677 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,79 (s, 3H, CH_3CO_2); 1,90 (m, 2H, H-4); 1,97 (s, 3H, CH_3CO_2); 2,69 (m, 4H, H-3 y H-5); 4,00 (dd; $J=11,7$ y $5,2$ Hz, 1H, OCH_2); 4,39 (dd, $J=11,7$ y $7,8$ Hz, 1H, OCH_2); 5,39 (ddd, $J=10,1$, $7,8$ y $5,8$ Hz, 1H, NCH); 6,35 (d, $J=10,1$ Hz, 1H, ArCHO); 7,25-7,55 (m, 5H, ArH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 16,8 (C-4); 20,1 y 20,7 (2 CH_3CO_2); 32,7 y 33,4 (C-3 y C-5); 54,6 (NCH); 61,5 (OCH_2); 73,2 (ArCHO); 127,8 (C-*o*.Ar); 128,8 (C-*m*.Ar); 129,0 (C-*p*.Ar); 136,9 (C-*ipso*.Ar); 169,9 y 170,1 (2 CO_2); 173,1 (2 C=O).

Una muestra analítica de **16** se cristalizó de éter mostrando un punto de fusión de 120-122°C. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_6$: C, 62,23; H, 6,09; N, 4,03. Hallado: C, 62,29; H, 6,09; N, 4,02.

Por elución continuada con la misma mezcla de eluyentes se obtuvieron 2,56 g (Rto 25 %) de un aceite que resultó ser **Triacetato de *N,O,O*-(1*S*,2*S*)-2-amino-1-fenil-1,3-propandiol (17)**:

$[\alpha]_D^{22} +29,68^\circ$ (*c* 1,0, EtOH).

IR (Film): 3373, 1741, 1660 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,97, 2,08 y 2,12 (3s, 9H, 3 CH_3CO); 3,86 (dd, $J=11,5$ y $5,0$ Hz, 1H, OCH_2); 4,07 (dd, $J=11,5$ y $4,7$ Hz, 1H, OCH_2); 4,65 (m, 1H, NCH); 5,77 (d, $J=9,5$ Hz, 1H, NH, señal móvil); 5,94 (d, $J=7,2$ Hz, 1H, ArCHO); 7,34 (m, 5H, ArH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 20,4 y 20,7 (2 CH_3CO_2); 22,8 (CH_3CON); 51,9 (NCH); 63,0 (OCH_2); 74,0 (ArCHO); 126,8 (C-*o*.Ar); 128,8 (C-*m* y *p*.Ar); 136,6 (C-*ipso*.Ar); 170,1, 170,4 y 170,7 (3 C=O).

1-[(1*S*,2*S*)-2-Acetoxy-2-fenil-1-metoximetiletil]-2,6-piperidinadiona (19).

Siguiendo el mismo procedimiento que el utilizado para la preparación del compuesto 10, a partir de 1,5 g (8,28 mmol) del aminoalcohol 18 y 1,4 g (12,5 mmol) de anhídrido glutárico en 20 ml de 1,2-dicloroetano y posterior tratamiento con cloruro de acetilo (4,1 ml, 4,5 g, 57,3 mmol) a la temperatura de reflujo durante 40 horas, se obtuvo un crudo de reacción que se sometió a purificación mediante cromatografía en columna "flash" sobre gel de sílice (eluyente acetato de etilo-hexano 8:2). Se obtuvieron así 920 mg (Rto 35 %) de un aceite que resultó ser 19:

$[\alpha]_D^{22} +55,6^\circ$ (c 0,3, EtOH).

IR (Film): 1739, 1678 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,92 (m, 2H, H-4); 1,98 (s, 3H, CH_3CO); 2,69 (m, 4H, H-3 y H-5); 2,95 (dd, $J=10,0$ y $5,0$ Hz, 1H, OCH_2); 3,05 (s, 3H, OCH_3); 3,90 (t, $J=10,0$ Hz, 1H,

OCH₂); 5,42 (td, $J=10,0$ y $5,0$ Hz, 1H, NCH); 6,32 (d, $J=10,0$ Hz, 1H, ArCHO); 6,25-6,55 (m, 5H, ArH).

¹³C-RMN (CDCl₃): 16,9 (C-4); 20,7 (CH₃CO); 32,8 y 33,6 (C-3 y C-5); 54,9 (NCH); 58,3 (OCH₃); 68,9 (OCH₂); 73,4 (ArCHO); 127,6 (C-*o*.Ar); 128,7 (C-*m*.Ar); 128,9 (C-*p*.Ar); 137,3 (C-*ipso*.Ar); 170,0 (CO₂); 173,3 y 173,6 (2 C=O).

Una muestra analítica de **19** se cristalizó de éter anhidro, mostrando un punto de fusión de 76-78°C. Análisis elemental calculado para C₁₇H₂₁NO₅·1/4 C₆H₆: C, 65,56; H, 6,69; N, 4,14. Hallado: C, 65,29; H, 6,71; N, 4,46.

1-[(1S)-1-Feniletil]-2,6-piperidinadiona (20).

Operando de forma análoga a la descrita para la preparación del compuesto **16**, a partir de 5,6 ml (5,31 g, 43,8 mmol) de α -feniletilamina y 5 g (43,8 mmol) de anhídrido glutárico en 50 ml de cloroformo anhidro y tras dejar la mezcla en agitación a la temperatura de reflujo durante 5,5 horas, se obtuvo un aceite, que disuelto en 22 ml (24,10 g, 307,0 mmol) de cloruro de acetilo proporcionó 6,5 g (Rto 90 %) de un sólido blanco que se identificó como **20** puro¹².

$[\alpha]^{22}_D +149,9^\circ$ (c 1,0, EtOH). [Lit¹²: $[\alpha]^{26}_D +142,6^\circ$ (c 1,0, EtOH)].

IR (KBr): 1720, 1680 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): 1,74 (d, $J=7,2$ Hz, 3H, CH₃); 1,87 (m, 2H, H-4); 2,58 (m, 4H, H-3 y

H-5); 6,04 (c, $J=7,2$ Hz, 1H, NCH); 7,10-7,40 (m, 5H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3): 15,9 (CH_3); 16,7 (C-4); 33,2 (C-3 y C-5); 49,0 (NCH); 126,8 (C-*p*.Ar); 126,9 (C-*o*.Ar); 128,0 (C-*m*.Ar); 140,7 (C-*ipso*.Ar); 172,5 (C=O).

Una muestra analítica de **20** se cristalizó de éter anhidro mostrando un punto de fusión de 116-118°C. (Lit¹²: 119,5-121,0°C).

6-Etoxi-2-piperidona-4-acetato de metilo (22).

Sobre una disolución de 1 g (5,4 mmol) de la imida **6** en 50 ml de etanol absoluto se añadió 1 g (27,3 mmol) de borohidruro sódico bajo atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se mantuvo en agitación por espacio de tres horas a la temperatura de -15°C, durante las cuales y a intervalos de 15 minutos se adicionaron 3 gotas de una disolución 2N de cloruro de hidrógeno en etanol. Posteriormente la mezcla se enfrió a -40°C y se adicionó lentamente una disolución 2N de cloruro de hidrógeno en etanol hasta pH=3. Seguidamente la mezcla de reacción se agitó a la temperatura de 0°C durante 1 hora. Transcurrido este tiempo, la mezcla se neutralizó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. Los extractos orgánicos reunidos se secaron, se filtraron y se evaporaron a presión reducida proporcionando 1,1 g (Rto 95 %) de un sólido blanco que se identificó como la etoxilactama **22**.

IR (KBr): 3352, 3226, 1728, 1640 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3): 1,21 (t, $J=7,0$ Hz, 3H, CH_3CH_2); 1,54 (td, $J=12,8$ y 3,4 Hz, 1H, H-5);

2,03 (dd, $J=17,5$ y $11,5$ Hz, 1H, H-3); 2,04 (dm, $J=12,8$ Hz, 1H, H-5); 2,33 (m, 2H, CH_2CO_2); 2,62 (ddd, $J=17,5$, $5,2$ y $1,6$ Hz, 1H, H-3); 2,74 (m, 1H, H-4); 3,40 y 3,63 (2m, 2H, CH_2CH_3); 3,70 (s, 3H, OCH_3); 4,66 (dd, $J=6,0$ y $3,4$ Hz, 1H, H-6); 7,27 (s.a., 1H, N-H).

^{13}C -RMN (CDCl_3): 14,9 (CH_3CH_2); 24,4 (C-4); 33,3 (C-5); 37,1 (C-3); 39,6 (CH_2CO_2); 51,4 (CO_2CH_3); 62,5 (OCH_2); 80,2 (C-6); 171,8 (CO_2); 172,6 (C=O).

Una muestra analítica de **22** se cristalizó de éter-etanol mostrando un punto de fusión de 118-120°C. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: C, 55,80; H, 7,96; N, 6,51. Hallado: C, 55,89; H, 7,91; N, 6,55.

Reducción con borohidruro sódico de la imida **7**.

Operando como en el caso anterior, a partir de 1,5 g (5,5 mmol) de la imida **7** y 1 g (27,3 mmol) de borohidruro sódico se obtuvieron 1,6 g de una mezcla del **1-Bencil-6-etoxi-2-piperidona-4-acetato de metilo (23a)** y del **1-Bencil-6-hidroxi-2-piperidona-4-acetato de metilo (23b)** en proporción 6:4 respectivamente (calculado a partir del espectro de ^1H -RMN) que se utilizó sin posterior purificación.

Señales más significativas del espectro de ^1H -RMN del compuesto **23a** (CDCl_3 , 200 MHz): 1,22 (t, $J=7,0$ Hz, 3H, CH_3CH_2); 3,35 y 3,52 (2m, 2H, OCH_2CH_3); 3,66 (s, 3H, OCH_3); 4,32 (d, $J=14,8$ Hz, 1H, NCH_2Ar); 4,47 (t.a., 1H, H-6); 5,10 (d, $J=14,8$ Hz, 1H, NCH_2Ar).

Señales más significativas del espectro de ^1H -RMN del compuesto **23b** (CDCl_3 , 200 MHz): 3,66 (s, 3H, OCH_3); 4,00 (d, $J=15,0$ Hz, 1H, NCH_2Ar); 4,96 (s.a., 1H, H-6); 5,35 (d, $J=15,0$ Hz, 1H, NCH_2Ar).

Reducción con borohidruro sódico de la 1-[(1S)-1-feniletil]-2,6-piperidinadiona (**20**).

La reducción del compuesto **20** se efectuó siguiendo el procedimiento descrito en la literatura para el mismo. De este modo se obtuvo la 6-etoxi-1-[(1S)-1-feniletil]-2-piperidona (**24**)¹⁴ como una mezcla de epímeros en el átomo de carbono 6 (Rto 44 %) junto con cantidades apreciables (20 %) de N-[(1S)-1-feniletil]-5-hidroxi-pentanamida (**25**). Datos espectroscópicos de **25**:

IR (Film): 3286, 1643 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3): 1,42 (d, $J=7,0$ Hz, 3H, CH_3); 1,45 y 1,65 (2m, 4H, H-3 y H-4); 2,18 (m, 2H, H-2); 3,55 (m, 2H, H-5); 5,05 (m, 1H, NCH); 6,60 (m, 1H, NH, señal móvil); 7,30 (m, 5H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3): 21,5 (CH_3); 21,5 (C-3); 31,4 (C-4); 35,5 (C-2); 48,2 (NCH); 61,1 (C-5); 125,9 (C-*o*.Ar); 126,9 (C-*p*.Ar); 128,3 (C-*m*.Ar); 143,5 (C-*ipso*.Ar); 172,9 (C=O).

EM, *m/e* (intensidad relativa): 221 (M^+ , 39); 120 (64); 106 (100); 105 (83), 104 (41); 79 (17); 77 (21).

5-Oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5H-oxazolo[3,2-*a*]piridina (26).

Operando de forma análoga a la descrita para la reducción del compuesto **6**, a partir de 3 g (15mmol) de la imida **1** en 140 ml de etanol absoluto y 2,8 g (74 mmol) de borohidruro sódico se obtuvieron 3,0 g de un residuo aceitoso que se disolvió en 130 ml de HCO₂H 85% : H₃PO₄ 85 % 1:1 y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla resultante se vertió sobre agua-hielo y se neutralizó con Na₂CO₃. Se filtraron las sales y la disolución acuosa se redujo a 1/3 de su volumen por destilación a vacío. La disolución acuosa resultante se extrajo con CHCl₃ utilizando un extractor continuo durante 24 horas. Los extractos orgánicos se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida obteniéndose un aceite que se purificó por destilación a vacío (p.eb. 125°C, 1,5 mbar) rindiendo 1,3 g (Rto 62 %) de la oxazolopiridona **26** pura.

IR (CHCl₃): 1630 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): 1,42 (m, 1H, H-8); 1,65 (m, 1H, H-7); 1,95 (m, 1H, H-7); 2,20-2,35 (m, 2H, H-6 y H-8); 2,45 (dd, *J*=18,0 y 6,0 Hz, 1H, H-6); 3,35 (m, 1H, H-3); 3,83 (m, 2H, H-2 y H-3); 4,12 (m, 1H, H-2); 4,65 (dd, *J*=9,2 y 4,3 Hz, 1H, H-8a).

¹³C-RMN (CDCl₃): 16,6 (C-7); 27,5 (C-8); 30,2 (C-6); 42,0 (C-3); 64,2 (C-2); 87,0 (C-8a); 168,5 (C=O).

Análisis elemental calculado para C₇H₁₁NO₂.1/2 H₂O: C, 55,98; H, 8,06; N, 9,32.
Hallado: C, 55,67; H, 7,91; N, 9,26.

(3*R*, 8*aS*)-3-Fenil-5-oxo-2,3,6,7,8,8*a*-hexahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridina (27*a*) y (3*R*, 8*aR*)-3-Fenil-5-oxo-2,3,6,7,8,8*a*-hexahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridina (27 *b*).

Operando de modo análogo al descrito para la obtención del compuesto 22, a partir de 2 g (7,2 mmol) de la imida 10 en 120 ml de etanol absoluto, 1,37 g (36,5 mmol) de borohidruro sódico y adición de 24 gotas de una disolución 2,4 N de cloruro de hidrógeno en etanol se obtuvieron 2,30 g de un residuo aceitoso que se disolvió en 40 ml de una mezcla HCO₂H 85% : H₃PO₄ 85 % 1:1 y se dejó en agitación a temperatura ambiente por espacio de 24 horas. La mezcla obtenida se vertió sobre agua y se neutralizó con carbonato sódico. La disolución acuosa se extrajo con cloroformo repetidas veces. Los extractos orgánicos se secaron, se filtraron y se evaporaron a presión reducida proporcionando un aceite que se purificó por cromatografía en columna "flash" sobre gel de sílice. Eluyendo con acetato de etilo 100 % se obtuvieron 0,7 g (Rto 45 %) de un sólido blanco que se identificó como 27*a*.

$[\alpha]_D^{22} -122^\circ$ (*c* 1,0, EtOH).

IR (Film): 1646 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): 1,53 (m, 1H, H-8); 1,75 (m, 1H, H-7); 1,98 (m, 1H, H-7); 2,25-2,45 (m, 2H, H-6 y H-8); 2,55 (dd, *J*=18,0 y 6,0 Hz, 1H, H-8); 3,76 (dd, *J*=9,0 y 8,0 Hz, 1H, H-2); 4,50 (t, *J*=9,0 Hz, 1H, H-2); 5,02 (dd, *J*=8,8 y 4,5 Hz, 1H, H-8*a*); 5,28 (dd, *J*=9,0 y 8,0 Hz, 1H, H-3); 7,20-7,45 (m, 5H, ArH).

¹³C-RMN (CDCl₃): 16,7 (C-7); 28,1 (C-8); 31,0 (C-6); 57,8 (C-3); 72,2 (C-2); 88,5 (C-8*a*); 126,0 (C-*o*.Ar); 127,5 (C-*p*.Ar); 128,7 (C-*m*.Ar); 139,6 (C-*ipso*.Ar); 169,0 (C=O).

Una muestra analítica de **27a** se cristalizó de benceno-hexano mostrando un punto de fusión de 88-90°C. Análisis elemental calculado para $C_{13}H_{15}NO_2$: C, 71,91; H, 6,90; N, 6,44. Hallado: C, 71,92; H, 6,96; N, 6,56.

Se aumentó la polaridad de la columna añadiendo un 3 % de etanol y se obtuvo un aceite que pesó 270 mg (Rto 17 %) y que se identificó como **27b**.

$[\alpha]^{22}_D +66,3^\circ$ (*c* 1,0, EtOH).

IR (KBr): 1653 cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$): 1,77 (m, 2H, H-7 y H-8); 2,05 (m, 1H, H-7); 2,35 (m, 3H, 2H-6 y H-8); 4,00 (dd, $J=9,0$ y 1,4 Hz, 1H, H-2); 4,15 (dd, $J=9,0$ y 6,7 Hz, 1H, H-2); 4,85 (dd, $J=9,2$ y 3,4 Hz, 1H, H-8a); 4,92 (dd, $J=6,7$ y 1,4 Hz, 1H, H-3); 7,30 (m, 5H, ArH).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$): 17,6 (C-7); 28,0 (C-8); 30,8 (C-6); 58,7 (C-3); 73,7 (C-2); 88,9 (C-8a); 126,4 (C-*o*.Ar); 127,6 (C-*p*.Ar); 128,6 (C-*m*.Ar); 141,6 (C-*ipso*.Ar); 167,6 (C=O).

Análisis elemental calculado para $C_{13}H_{15}NO_2$: C, 71,91; H, 6,90; N, 6,44. Hallado: C, 71,78; H, 6,93; N, 6,48.

(3*S*,8*aR*)-3-Isopropil-5-oxo-2,3,6,7,8,8*a*-hexahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridina (28).

Sobre una disolución de 2,5 g (10,4 mmol) de la imida **14** en 105 ml de etanol absoluto se añadieron 3,92 g (103,7 mmol) de borohidruro sódico bajo atmósfera inerte y a 0°C. La suspensión obtenida se mantuvo en agitación 3 horas, durante las cuales, cada 15 minutos se adicionaron 28 gotas de una disolución 2,4 N de cloruro de hidrógeno en etanol. La mezcla de reacción (de aspecto lechoso y pH alcalino) se acidificó hasta llegar a pH=3 mediante adición lenta de una disolución 2,4 N de cloruro de hidrógeno en etanol. Se mantuvo en agitación a -40°C durante 15 minutos, transcurridos los cuales se dejó subir la temperatura hasta llegar a la temperatura ambiente y se agitó tres horas adicionales. La mezcla se neutralizó con 50 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo tres veces con cloroformo. Los extractos orgánicos reunidos, una vez secos, filtrados y evaporados a presión reducida proporcionaron 2 g de un residuo aceitoso. Dicho aceite disuelto en 12 ml de CH₂Cl₂ anhidro se adicionó lentamente sobre una disolución de 6,7 ml (10,0 g 88,0 mmol) de ácido trifluoroacético en 175 ml de CH₂Cl₂ anhidro bajo atmósfera de nitrógeno y a la temperatura de 0°C. Terminada la adición se dejó subir la temperatura hasta llegar a temperatura ambiente y se mantuvo 1 hora en agitación. La mezcla obtenida se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas reunidas, una vez secas y evaporadas a presión reducida proporcionaron un aceite amarillo que tras purificación por cromatografía en columna "flash" sobre gel de sílice (eluyente acetato de etilo-etanol 9:1) aportó 1,6 g (Rto 85 %) del compuesto **28**¹⁰.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} +19,73^{\circ}$ (*c* 2,3, EtOH). [Lit¹⁰: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +19,4^{\circ}$ (*c* 2,3, EtOH).

P.eb. 74-77°C, 1,0 mbar.

IR (CHCl₃): 1637 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): 0,87 y 0,91 (2d, *J*=6,5 Hz, 6H, 2CH₃); 1,43 (m, 1H, H-8); 1,68 (m, 1H, H-7); 1,90 (m, 1H, H-7); 2,00-2,35 (m, 2H, H-6 y H-8); 2,50 (dd, *J*=18,0 y 6,0 Hz, 1H, H-6); 3,66 (dd, *J*=8,5 y 7,0 Hz, 1H, H-2); 4,03 (t, *J*=8,5 Hz, 1H, H-2); 4,18 (m, 1H, NCH); 4,73 (dd, *J*=8,5 y 4,6 Hz, 1H, H-8a).

¹³C-RMN (CDCl₃): 16,6 (C-7); 16,6 y 18,8 (2 CH₃); 28,1 (C-8); 29,7 (CH(CH₃)₂); 31,3 (C-6); 59,0 (C-3); 66,3 (C-2); 87,6 (C-8a); 169,7 (C=O).

1-(2-Hidroxietil)-6-indolil-2-piperidona (30).

MÉTODO A: Sobre una disolución de 300 mg (2,1 mmol) de la oxazolopiperidona **26**, y 500 mg (4,2 mmol) de indol en 25 ml de CH₂Cl₂ se adicionaron 0,25 ml (2,1 mmol) de SnCl₄ y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas, al cabo de las cuales la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa al 10 % de Na₂CO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos reunidos se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se obtuvieron, tras cromatografía en columna "flash" sobre gel de sílice (eluyente acetato de etilo 100 %) 70 mg del 3-(2-indolinil) indol (**31**)¹⁹:

¹H-RMN (CDCl₃): 3,20 (dd, *J*=15,5 y 8,3 Hz, 1H, H-3'); 3,46 (dd, *J*=15,5 y 9,0 Hz, 1H, H-3'); 5,25 (dd, *J*=9,0 y 8,3 Hz, 1H, H-2'); 6,7 (m, 2H, ArH); 7,00-7,20 (m, 4H, ArH); 7,35 (d, *J*=7,5 Hz, 1H, H-7); 7,70 (d, *J*=7,5 Hz, 1H, H-4); 8,00 (s.a., 1H, NH.indol).

Aumentando la polaridad de la columna (eluyente acetato de etilo-etanol 9:1) se obtuvieron 528 mg (Rto 92 %) de una espuma blanca que se identificó como el compuesto **30**:

IR (KBr): 3360, 3180, 1570 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3): 1,75 (m, 2H, H, H-4); 2,14 (m, 2H, H-5); 2,55 (m, 2H, H-3); 3,22 (m, 1H, NCH_2); 3,70 (m, 2H, OCH_2); 3,92 (m, 1H, NCH_2); 4,10 (s.a., 1H, OH, señal móvil); 5,02 (t.a., $J=4,8$ Hz, 1H, H-6); 7,03 (d, $J=2,6$ Hz, 1H, H-2.indol); 7,15 (td, $J=7,7$ y 1,3 Hz, 1H, H-5.indol); 7,24 (td, $J=7,7$ y 1,5 Hz, 1H, H-6.indol); 7,41 (d, $J=7,7$ Hz, 1H, H-7.indol); 7,53 (d, $J=7,7$ Hz, 1H, H-4.indol); 8,55 (s.a., 1H, N-H.indol, señal móvil).

^{13}C -RMN (CDCl_3): 17,2 (C-4); 29,7 (C-5); 31,8 (C-3); 49,8 (NCH_2); 56,4 (C-6); 61,9 (OCH_2); 111,8 (C-7.indol); 115,3 (C-3.indol); 118,4 (C-5.indol); 119,6 (C-4.indol); 122,3 (C-6.indol); 122,9 (C-2.indol); 125,3 (C-3a.indol); 136,9 (C-7a.indol); 173,4 (C=O).

Una fracción analítica de **30** recristalizada de acetato de etilo mostró un punto de fusión de 144-148°C. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 69,74; H, 7,02; N, 10,85. Hallado: C, 69,42; H, 7,21; N, 10,55.

MÉTODO B: Sobre una disolución de 300 mg (2,1 mmol) de la oxazolopiperidona **26** y 750 mg (6,4 mmol) de indol en 4 ml de CH_2Cl_2 , se adicionaron 0,23 ml de TiCl_4 observándose una reacción violenta. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 5 minutos, al cabo de los cuales se adicionó una disolución acuosa al 10 % de Na_2CO_3 y se continuó la agitación durante 5 minutos adicionales. Tras extracción y purificación por cromatografía en columna siguiendo la pauta descrita en el método A se obtuvieron 570 mg del dímero **31** y 580 mg (Rto 90 %) del compuesto **30**.

1-Bencil-6-indolil-2-piperidona (32).

Operando como en la preparación del compuesto **30** (método A), a partir de 300 mg (1,3 mmol) de la etoxilactama **21**, 300 mg (2,6 mmol) de indol y 0,15 ml (1,3 mmol) de SnCl₄ en 15 ml de CH₂Cl₂ se obtuvo un residuo que se sometió a cromatografía en columna "flash" (eluyente acetato de etilo 100 %). De las primeras fracciones eluidas se obtuvieron 110 mg del dímero **31**. Por elución continuada con acetato de etilo se obtuvieron 332 mg (Rto 85 %) de una espuma blanca que se identificó como el compuesto **32**.

IR (KBr): 3244, 1621 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): 1,75 (m, 2H, H-4); 2,10 (m, 2H, H-5); 2,63 (m, 2H, H-3); 3,65 (d, *J*=14,8 Hz, 1H, NCH₂); 4,87 (t.a., 1H, H-6); 5,62 (d, *J*=14,8 Hz, 1H, NCH₂); 7,01 (d, *J*=2,4 Hz, 1H, H-2.indol); 7,05-7,38 (m, 8H, Ar-H); 7,50 (d, *J*=7,7 Hz, 1H, H-4.indol); 8,50 (s.a., 1H, N-H.indol, señal móvil).

¹³C-RMN (CDCl₃): 17,4 (C-4); 29,8 (C-5); 32,2 (C-3); 47,5 (NCH₂Ar); 53,4 (C-6); 111,8 (C-7.indol); 115,4 (C-3.indol); 118,5 (C-5.indol); 119,5 (C-4.indol); 122,2 (C-6.indol); 122,7 (C-2.indol); 125,5 (C-3a.indol); 127,3 (C-*p*.Ar); 127,8 (C-*o*.Ar); 128,6 (C-*m*.Ar); 137,0 (C-7a.indol); 137,7 (C-*ipso*.Ar); 171,2 (C=O).

Una muestra analítica de **32** cristalizada de éter mostró un punto de fusión de 104-108°C. Análisis elemental calculado para C₂₀H₂₀N₂O.1/3 EtOH: C, 77,63; H, 6,93; N, 8,76. Hallado: C, 77,71; H, 7,27; N, 8,40.

6-Indolil-2-piperidona-4-acetato de metilo (33).

Operando de forma análoga a la descrita en la preparación del compuesto **30** (método A), a partir de 300 mg (1,4 mmol) de etoxilactama **22**, 325 mg (2,8mmol) de indol y 0,17 (1,4 mmol) de SnCl₄ en 25 ml de CH₂Cl₂ se obtuvieron 620 mg de un aceite que se purificó por cromatografía en columna "flash". De las fracciones eluidas con acetato de etilo 100 % se obtuvieron 210 mg del dímero **31**. De las fracciones eluidas con acetato de etilo-etanol 9:1 se obtuvieron 250 mg (Rto 65 %) de una mezcla de isómeros *cis*-**33a** y *trans*-**33b** en proporción prácticamente equimolecular que no se pudo separar por métodos cromatográficos. Señales más significativas de un espectro de la mezcla de isómeros *cis*-**33a** y *trans*-**33b**: 3,61 y 3,68 (2s, CH₃O); 4,86 (dd, *J*=11,4 y 4,0 Hz, 1H, H-6 isómero *cis*); 5,05 (s.a., 1H, H-6 isómero *trans*); 6,06 y 6,27 (2s.a., 2 CONH).

1-Bencil-6-indolil-2-piperidona-4-acetato de metilo (34).

Operando de forma similar a la descrita en el método A para el compuesto **30**, a partir de 300 mg (1,0 mmol) del compuesto **23**, 235 mg (2,0 mmol) de indol y 0,12 ml (1,0 mmol) de SnCl₄ en 12 ml de CH₂Cl₂ se obtuvieron 480 mg de un residuo aceitoso que se purificó por cromatografía en columna "flash" (eluyente acetato de etilo-hexano 4:1) aislándose los siguientes compuestos: 97 mg del dímero **31**. Isómero *cis*-**34a** (143 mg, Rto 38 %):

IR (KBr): 3170, 1737, 1614 cm⁻¹.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,97 (td, $J=13,5$, $13,5$ y $11,2$ Hz, 1H, H-5); 2,18 (ddd, $J=13,5$, $5,5$ y $2,5$ Hz, 1H, H-5); 2,27-2,44 (m, 2H, H-3 y H-4); 2,36 (m, 2H, CH_2CO_2); 2,85 (dd, $J=12,5$ y $2,6$ Hz, 1H, H-3); 3,57 (d, $J=14,6$ Hz, 1H, NCH_2); 3,65 (s, 3H, OCH_3); 4,65 (dd, $J=11,2$ y $5,5$ Hz, 1H, H-6); 5,47 (d, $J=14,6$ Hz, 1H, NCH_2); 6,93 (d, $J=2,5$ Hz, 1H, H-2.indol); 7,00-7,60 (m, 9H, Ar); 8,50 (s.a., 1H, N-H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 29,0 (C-4); 37,7 (C-5); 39,0 (C-3); 39,5 (CH_2CO_2); 45,7 (NCH_2); 51,5 (OCH_3); 53,9 (C-6); 111,8 (C-7.indol); 114,7 (C-3.indol); 118,9 (C-5.indol); 119,7 (C-4.indol); 122,3 (C-6.indol); 123,3 (C-2.indol); 124,8 (C-3a.indol); 127,1 (C-*p*.Ar); 128,0 y 128,4 (C-*o* y C-*m*.Ar); 137,0 (C-7a.indol); 137,5 (C-*ipso*.Ar); 170,3 (CO_2); 172,3 (CON).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 73,38; H, 6,43; N, 7,44. Hallado: C, 73,30; H, 6,50; N, 7,41.

Isómero *trans*-**34b** (142 mg, Rto 38 %):

IR (KBr): 3400, 3218, 1730, 1629 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,83 (td, $J=12,0$, $12,0$ y $5,4$ Hz, 1H, H-5); 2,13 (dm, $J=12,0$ Hz, 1H, H-5); 2,23 (d, $J=6,1$ Hz, 2H, CH_2CO_2); 2,29 (dd, $J=16,6$ y $10,7$ Hz, 1H, H-3); 2,43 (m, 1H, H-4); 2,86 (dd, $J=16,6$ y $3,0$ Hz, 1H, H-3); 3,56 (s, 3H, OCH_3); 3,68 (d, $J=14,8$ Hz, 1H, NCH_2); 4,94 (dd, $J=5,4$ y $2,5$ Hz, 1H, H-6); 5,64 (d, $J=14,8$ Hz, 1H, NCH_2); 7,00 (d, $J=2,2$ Hz, 1H, H-2.indol); 7,05-7,55 (m, 9H, ArH); 8,70 (s.a., 1H, NH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 25,5 (C-4); 35,1 (C-5); 37,8 (C-3); 39,5 (CH_2CO_2); 47,8 (NCH_2); 51,4

(OCH₃); 52,4 (C-6); 111,8 (C-7.indol); 115,1 (C-3.indol); 118,1 (C-5.indol); 119,5 (C-4.indol); 122,2 (C-6.indol); 122,5 (C-2.indol); 125,4 (C-3a.indol); 127,4 (C-*p*.Ar); 127,9 y 128,6 (C-*o* y C-*m*-Ar); 137,0 (C-7a.indol); 137,4 (C-*ipso*.Ar); 169,9 (CO₂); 172,2 (CON).

Análisis elemental calculado para C₂₃H₂₄N₂O₃.1/3 EtOH: C, 72,63; H, 6,66; N, 7,17.
Hallado: C, 72,78; H, 6,52; N, 7,14.

6-Ciano-1-(2-hidroxietil)-2-piperidona (35).

Sobre una disolución de 300 mg (2,1 mmol) del compuesto **26** y 0,57 ml (4,2 mmol) de cianuro de trimetilsililo en 20 ml de CH₂Cl₂ anhidro, se adicionaron 0,2 ml de SnCl₄ y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa al 10 % de Na₂CO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas reunidas se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida obteniéndose un aceite que se purificó por destilación a vacío (p. eb. 130°C, 0,5 mbar) rindiendo 194 mg (Rto 55 %) de la cianopiperidona **35**.

IR (NaCl): 3600-3000, 2220, 1720, 1630 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): 1,90-2,80 (m, 6H, H-3, H-4 y H-5); 3,28 (ddd, *J*=14,4, 7,3 y 3,7 Hz, 1H); 3,70 (m, 2H); 4,07 (ddd, *J*=14,4, 5,5 y 3,7 Hz, 1H); 4,67 (dd, *J*=4,8 y 2,4 Hz, 1H, H-6).

¹³C-RMN (CDCl₃): 18,0 (C-4); 26,4 (C-5); 31,1 (C-3); 48,5 (NCH₂); 50,1 (C-6); 60,2

(OCH₂); 118,1 (C≡N); 170,0 (C=O).

Análisis elemental calculado para C₁₈H₁₂N₂O₂·1/2 CH₃OH: C, 55,42; H, 7,66; N, 15,21.

Hallado: C, 55,30; H, 7,47; N, 15,15.

1-[(1R)-1-Fenil-2-hidroxietyl]-6-indolil-2-piperidona (36).

Sobre una disolución de 300 mg (1,4 mmol) de la oxazolopiperidona 27a y 485 mg (4,1 mmol) de indol en 3 ml de CH₂Cl₂ anhidro y atmósfera de nitrógeno se adicionaron 0,15 ml (261 mg, 1,4 mmol) de TiCl₄. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, tras los cuales se neutralizó el ácido de Lewis con una disolución acuosa al 10 % de Na₂CO₃, obteniéndose una disolución rosácea que se extrajo con CH₂Cl₂. De los extractos orgánicos secos, filtrados y concentrados a presión reducida se obtuvo un aceite que se purificó mediante cromatografía en columna "flash" sobre gel de sílice (eluyente acetato de etilo-etanol 98:2). Se obtuvieron los siguientes compuestos: 340 mg del dímero 31 y 270 mg (Rto 59 %) del compuesto 36a (isómero mayoritario):

$[\alpha]_D^{22} +67,56^\circ$ (c 0,3, EtOH).

IR (CDCl₃): 3267, 1615 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): 1,60-2,20 (m, 4H, H-4 y H-5); 2,65 (m, 2H, H-3); 4,15 (dd, J=12,4 y 6,8 Hz, 1H, OCH₂); 3,98 (dd, J=12,4 y 3,0 Hz, 1H, OCH₂); 4,40 (dd, J=6,8 y 3,0 Hz, 1H, NCHAR); 4,84 (t.a., J=4,4 Hz, 1H, H-6); 7,10-7,50 (m, 9H, ArH); 8,42 (s.a., 1H, N-H.indol, señal móvil).

^{13}C -RMN (CDCl_3): 16,4 (C-4); 29,5 (C-5); 32,7 (C-3); 57,0 (C-6); 64,5 (OCH_2); 68,0 (NCHAr); 111,8 (C-7.indol); 114,8 (C-3.indol); 118,1 (C-5.indol); 119,4 (C-4.indol); 122,1 (C-6.indol); 123,1 (C-2.indol); 125,3 (C-3a.indol); 127,3 (C-*o*.Ar); 127,5 (C-*p*.Ar); 128,6 (C-*m*.Ar); 136,9 (C-7a.indol); 137,5 (C-*ipso*.Ar); 173,0 (C=O).

Una muestra analítica de **36a** (isómero mayoritario) se cristalizó de benceno-hexano mostrando un punto de fusión de 110-112°C

Por elución continuada con la misma mezcla de eluyentes se obtuvieron 100 mg (Rto 21 %) del compuesto **36b** (isómero minoritario):

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} -78,4^\circ$ (c 0,3, EtOH).

IR (KBr): 3285, 1609, cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3): 1,60-1,95 (m, 5H, H-4, H-5 y OH); 2,65 (m, 2H, H-3); 3,92 (m, 2H, OCH_2); 4,76 (s.a., 1H, H-6); 5,97 (dd, $J=7,8$ y $6,6$ Hz, 1H, NCHAr); 7,05-7,45 (m, 9H, ArH); 8,25 (s.a., 1H, NH, señal móvil).

^{13}C -RMN (CDCl_3): 16,1 (C-4); 29,3 (C-5); 31,5 (C-3); 50,5 (C-6); 59,7 (NCHAr); 62,5 (OCH_2); 111,8 (C-7.indol); 116,2 (C-3.indol); 118,0 (C-5.indol); 119,3 (C-4.indol); 122,0 (C-6.indol); 123,3 (C-2.indol); 124,9 (C-3a.indol); 128,1 (C-*p*.Ar); 128,7 (C-*o* y C-*m*.Ar); 136,7 (C-*ipso*.Ar); 136,7 (C-7a.indol); 173,1 (C=O).

Una muestra analítica de **36b** (isómero minoritario) se cristalizó de benceno-hexano mostrando un punto de fusión de 105-108°C. Análisis elemental calculado para

$C_{21}H_{22}N_2O_2$: C, 75,46; H, 6,58; N, 8,37. Hallado: C, 75,75; H, 6,59; N, 7,98.

1-[(1S)-2-hidroxi-1-isopropiletil]-6-indolil-2-piperidona (37).

Operando de forma análoga a la descrita para la preparación del compuesto **36**, a partir de 500 mg (2,8 mmol) de la oxazolopiperidona **28** en 5 ml de CH_2Cl_2 anhidro, 958 mg (8,2 mmol) de indol y 0,30 ml (518 mg, 2,8 mmol) de $TiCl_4$, se obtuvo un aceite que tras purificación por cromatografía en columna "flash" sobre gel de sílice (eluyente acetato de etilo 100 %) proporcionó 620 mg del dímero **31** y 364 mg (Rto 45 %) de una espuma que se identificó como **37a** (isómero mayoritario):

$[\alpha]_D^{22} +22,4^\circ$ (c 0,5, EtOH).

IR (KBr): 3393, 3210, 1591 cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$): 0,95 y 1,09 (2d, $J=6,3$ Hz, 6H, 2 CH_3); 1,50-2,80 (m, 7H, H-3, H-4, H-5 y $CH(CH_3)_2$); 3,65 (m, 3H, OCH_2 y $NCHAr$); 4,85 (t.a., 1H, H-6); 6,12 (s.a., 1H, OH, señal móvil); 7,05 (d, $J=2,3$ Hz, 1H, H-2.indol); 7,17 (m, 2H, H-5 y H-6.indol); 7,31 (d, $J=7,5$ Hz, 1H, H-7.indol); 7,52 (d, $J=7,5$ Hz, 1H, H-4.indol); 9,15 (s.a., 1H, NH.indol).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$): 16,9 (C-4); 19,5 (CH_3); 20,0 (CH_3); 25,2 ($CH(CH_3)_2$); 29,7 (C-5); 32,4 (C-3); 59,8 (C-6); 63,4 (OCH_2); 71,8 (NCH); 111,8 (C-7.indol); 114,7 (C-3.indol); 118,0 (C-5.indol); 119,6 (C-4.indol); 122,2 (C-6.indol); 123,4 (C-2.indol); 125,4 (C-3a.indol); 136,8 (C-7a.indol); 172,8 (C=O).

Una muestra analítica de **37a** (isómero mayoritario) se cristalizó de benceno mostrando un punto de fusión de 170-173°C. Análisis elemental calculado para $C_{18}H_{24}N_2O_2$: C, 71,97; H, 8,05; N, 9,32. Hallado: C, 72,03; H, 8,14; N, 8,99.

Por elución continuada con la misma mezcla de eluyentes se obtuvieron 175 mg (Rto 21 %) de un sólido que se identificó como **37b**:

$[\alpha]_D^{22}$ -15,4° (c 0,15, EtOH).

IR (KBr): 3187, 1595 cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$): 0,92 y 0,96 (2d, $J=6,4$ Hz, 6H, 2 CH_3); 1,60-2,75 (m, 7H, H-3, H-4, H-5 y $CH(CH_3)_2$); 3,45 (s.a., 1H, OH, señal móvil); 3,47 (dd, $J=11,8$ y 8,0 Hz, 1H, OCH_2); 3,76 (dd, $J=11,8$ y 2,7 Hz, 1H, OCH_2); 4,21 (m, 1H, NCH); 5,10 (t.a., $J=3,8$ Hz, 1H, H-6); 7,10-7,25 (m, 3H, H-2, H-5, y H-6.indol); 7,42 (d, $J=7,5$ Hz, 1H, H-7.indol); 7,55 (d, $J=7,5$ Hz, 1H, H-4.indol); 8,36 (s.a., 1H, NH.indol).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$): 16,1 (C-4); 20,1 (2 CH_3); 26,2 ($CH(CH_3)_2$); 29,3 (C-5); 31,2 (C-3); 50,9 (C-6); 61,9 (OCH_2); 63,5 (NCH); 111,7 (C-7.indol); 115,5 (C-3.indol); 117,9 (C-5.indol); 119,5 (C-4.indol); 122,1 (C-6.indol); 123,2 (C-2.indol); 125,0 (C-3a.indol); 136,5 (C-7a.indol); 173,7 (C=O).

Una muestra analítica de **37b** (isómero minoritario) se cristalizó de benceno-hexano mostrando un punto de fusión de 193-195°C. Análisis elemental calculado para $C_{18}H_{24}N_2O_2$: C, 71,97; H, 8,05; N, 9,32. Hallado: C, 71,99; H, 8,08; N, 9,22.

1-[(1S)-1-Feniletil]-6-indolil-2-piperidona (38).

Operando de igual modo al descrito para la preparación del compuesto **36**, a partir de 100 mg (0,4 mmol) de la etoxilactama **24**, 143 mg (1,2 mmol) de indol y 0,043 ml (0,4 mmol) de TiCl_4 en 2 ml de CH_2Cl_2 anhidro y tras dejar la mezcla en agitación durante 4 horas se obtuvo un aceite que al purificarlo por cromatografía en columna "flash" sobre gel de sílice (eluyente acetato de etilo 100 %) proporcionó los siguientes compuestos: 60 mg del dímero **31** y 60 mg (Rto 50 %) de **38a** (isómero mayoritario) como una espuma blanca:

$[\alpha]_D^{22} +51,5^\circ$ (*c* 1,0, EtOH).

IR (KBr): 3420, 3266, 1625 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3): 1,60 (m, 2H, H-4); 1,72 (d, $J=7,0$ Hz, 3H, CH_3); 2,05 (m, 2H, H-5); 2,56 (m, 2H, H-3); 5,07 (m, 2H, H-6 y NCHAR); 6,80 (d, $J=2,6$ Hz, 1H, H-2.indol); 7,00-7,40 (m, 8H, ArH); 7,50 (d, $J=7,7$ Hz, 1H, H-4.indol); 8,15 (s.a., 1H, NH.indol, señal móvil).

^{13}C -RMN (CDCl_3): 16,7 (C-4); 18,5 (CH_3); 30,1 (C-5); 32,7 (C-3); 54,6 (NCHAR); 57,5 (C-6); 111,6 (C-7.indol); 116,1 (C-3.indol); 118,4 (C-5.indol); 119,4 (C-4.indol); 122,0 (C-6.indol); 123,2 (C-2.indol); 125,4 (C-3.indol); 126,9 (C-*p*.indol); 127,4 (C-*o*.indol); 128,0 (C-*m*.indol); 136,6 (C-7a.indol); 141,5 (C-*ipso*.Ar); 171,1 (C=O).

Una muestra analítica de **38a** (isómero mayoritario) se cristalizó de benceno-hexano mostrando un punto de fusión de 147-149°C. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$: C, 79,21; H, 6,95; N, 8,79. Hallado: C, 79,16; H, 6,99; N, 8,70.

Por elución continuada con la misma mezcla de eluyentes se obtuvieron 40 mg (Rto 33 %) de **38b** (isómero minoritario) en forma de un aceite:

$[\alpha]_D^{22} -60,2^\circ$ (*c* 1,0, EtOH).

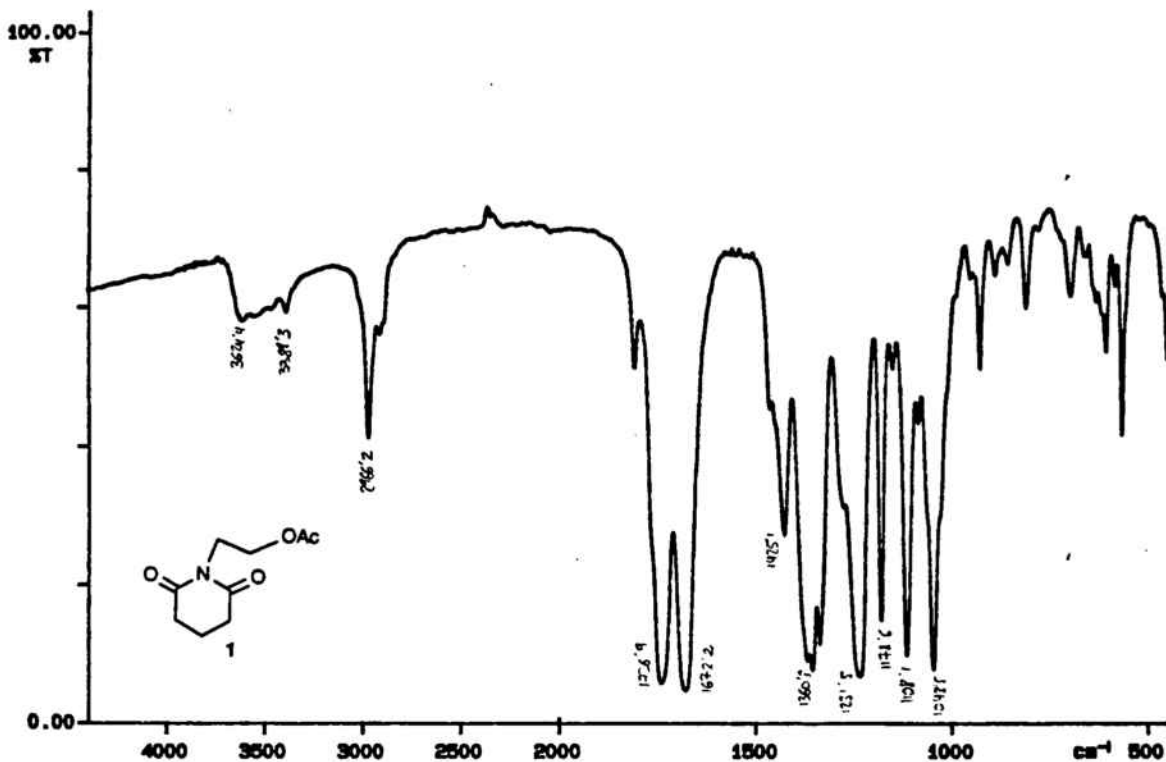
IR (KBr): 3210, 1609 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,26 (d, $J=7,3$ Hz, 3H, CH_3); 1,50-2,00 (m, 4H, H-4 y H-5); 2,62 (m, 2H, H-3); 4,73 (s.a., 1H, H-6); 6,20 (c, $J=7,3$ Hz, 1H, NCHAr); 7,00 (d, $J=2,6$ Hz, 1H, H-2.indol); 7,05-7,50 (m, 9H, ArH); 8,52 (s.a., 1H, NH.indol, señal móvil).

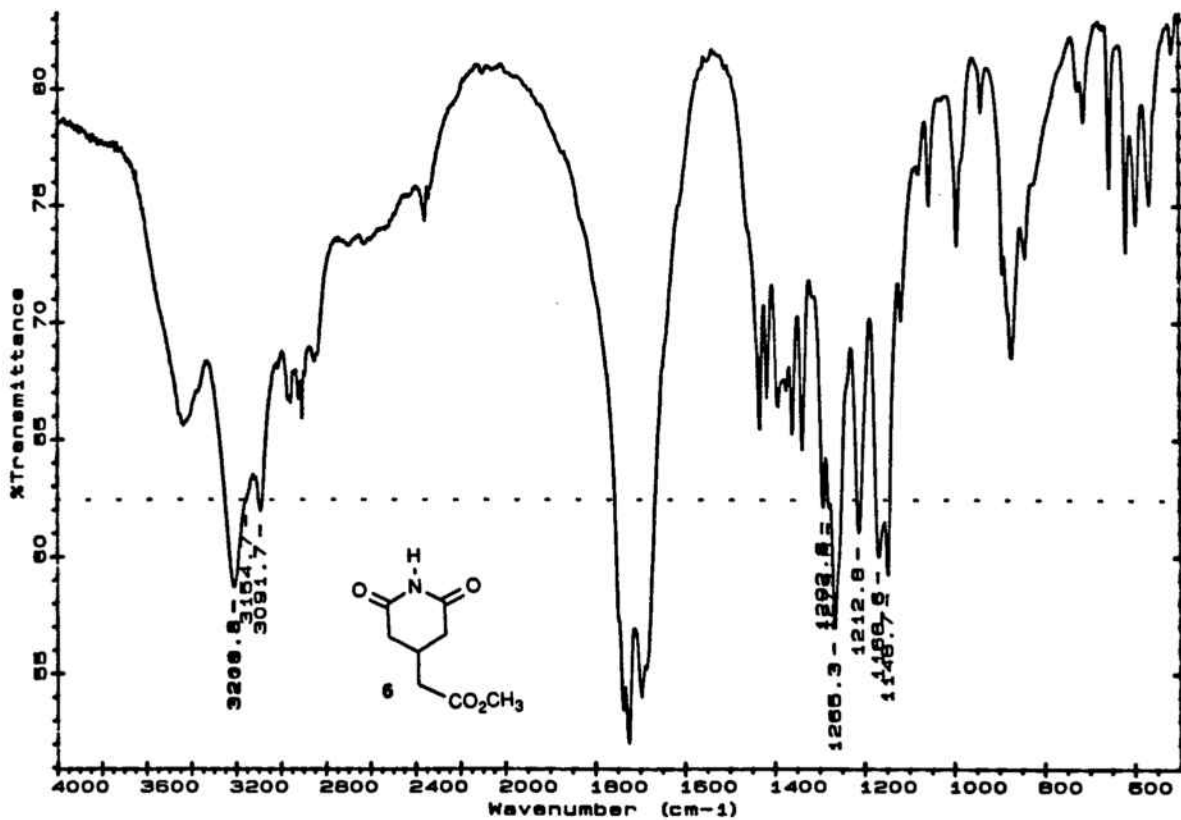
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 16,3 (C-4); 17,1 (CH_3); 29,4 (C-5); 31,2 (C-3); 49,5 (C-6); 51,8 (NCHAr); 111,7 (C-7.indol); 117,4 (C-3.indol); 118,4 (C-5.indol); 119,3 (C-4.indol); 122,0 (C-6.indol); 123,1 (C-2.indol); 125,0 (C-3a.indol); 127,3 (C-*p*.Ar); 127,5 (C-*o*.Ar); 128,5 (C-*m*.Ar); 136,7 (C-7a.indol); 141,1 (C-*ipso*.Ar); 171,2 (C=O).

Una muestra analítica de **38b** (isómero minoritario) se cristalizó de benceno mostrando un punto de fusión de 169-172°C. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$: C, 79,21; H, 6,95; N, 8,79. Hallado: C, 79,13; H, 7,07; N, 8,66.

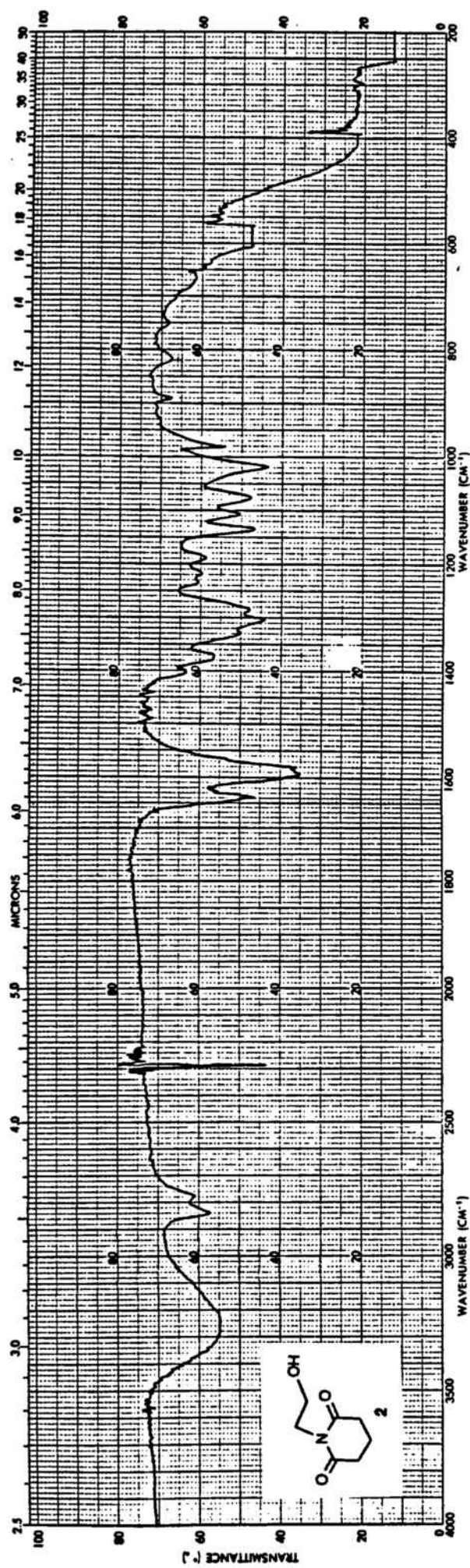
4. ESPECTROS.



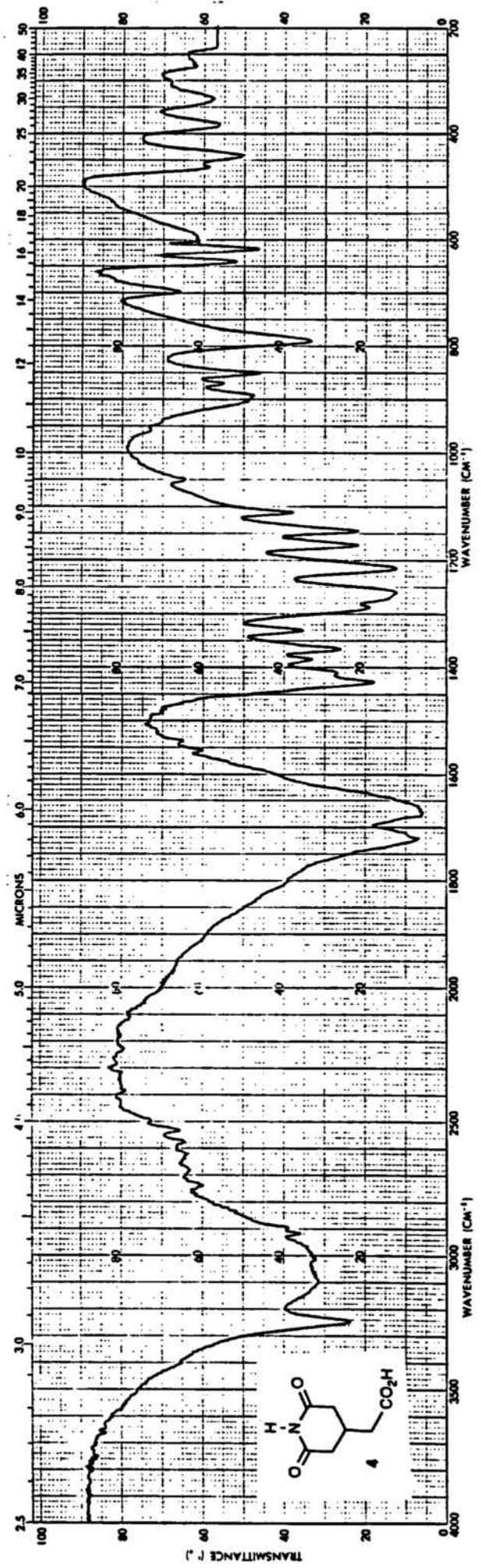
1-(2-Acetoxyetil)-2,6-piperidinadiona (1).



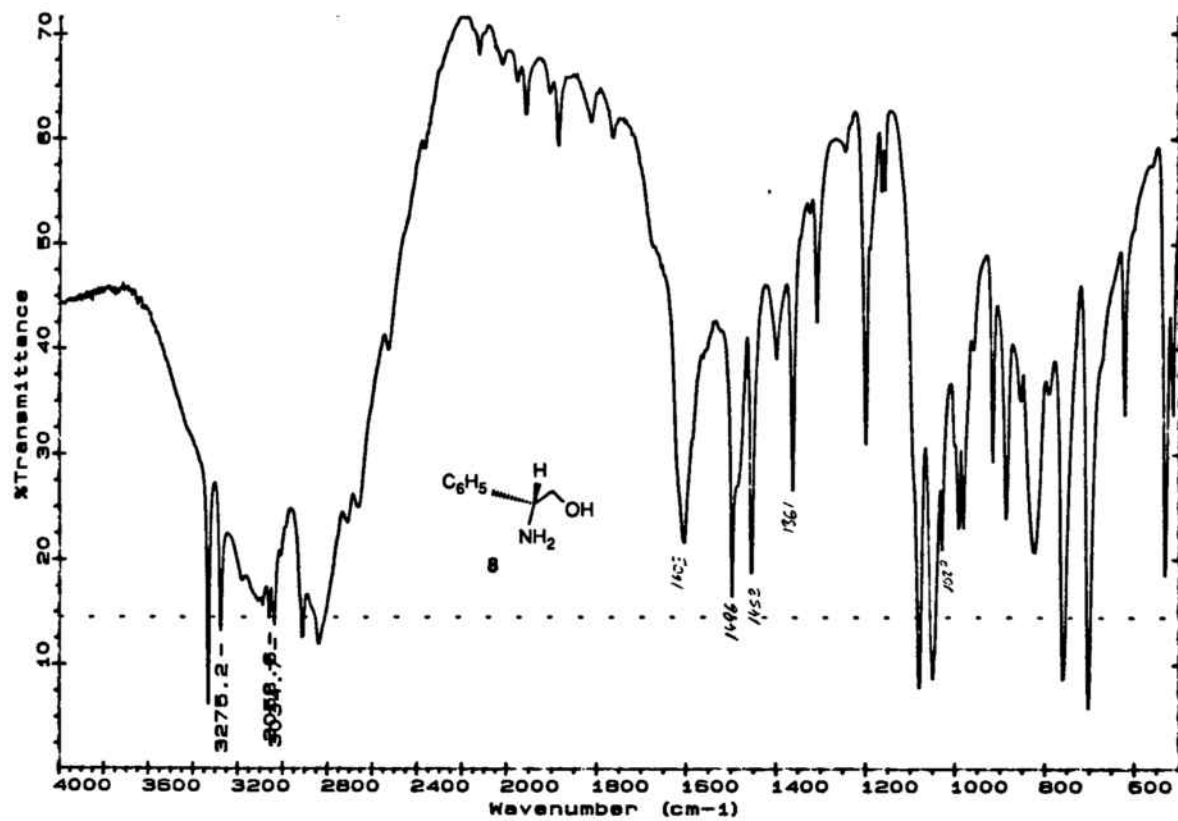
2,6-Piperidinadiona-4-acetato de metilo (6).



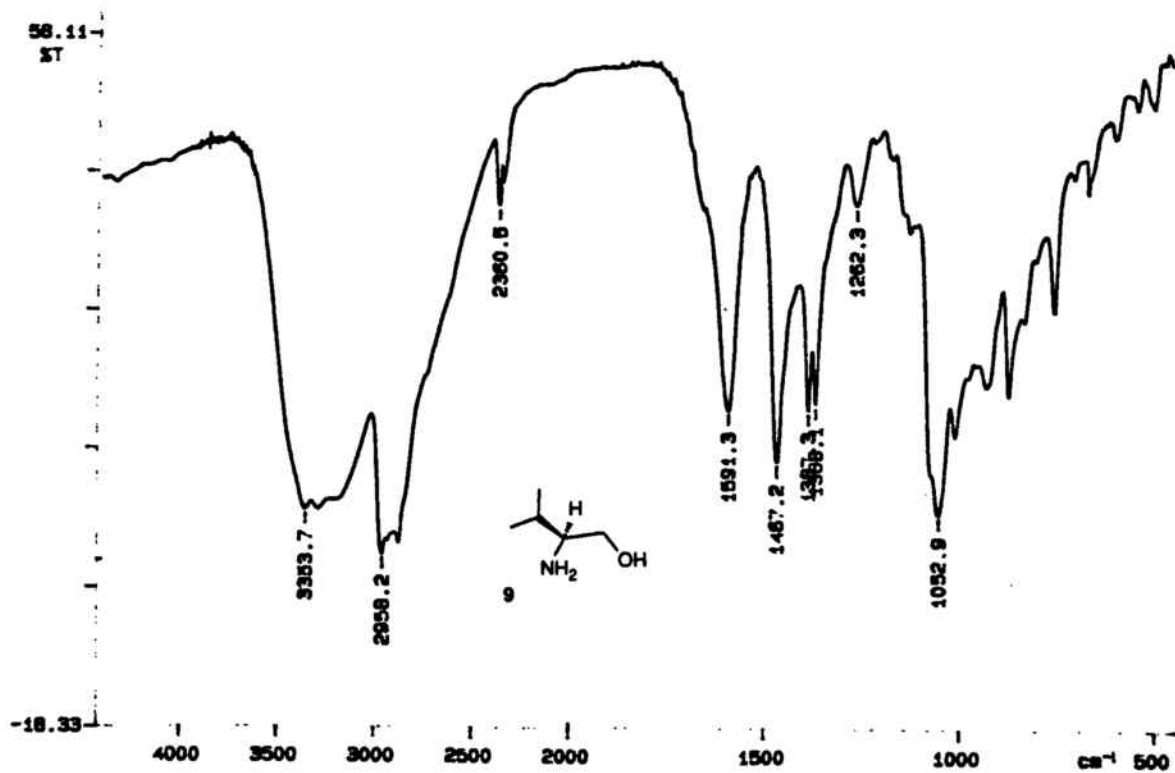
1-(2-hidroxietil)-2,6-piperidinadiona (2).



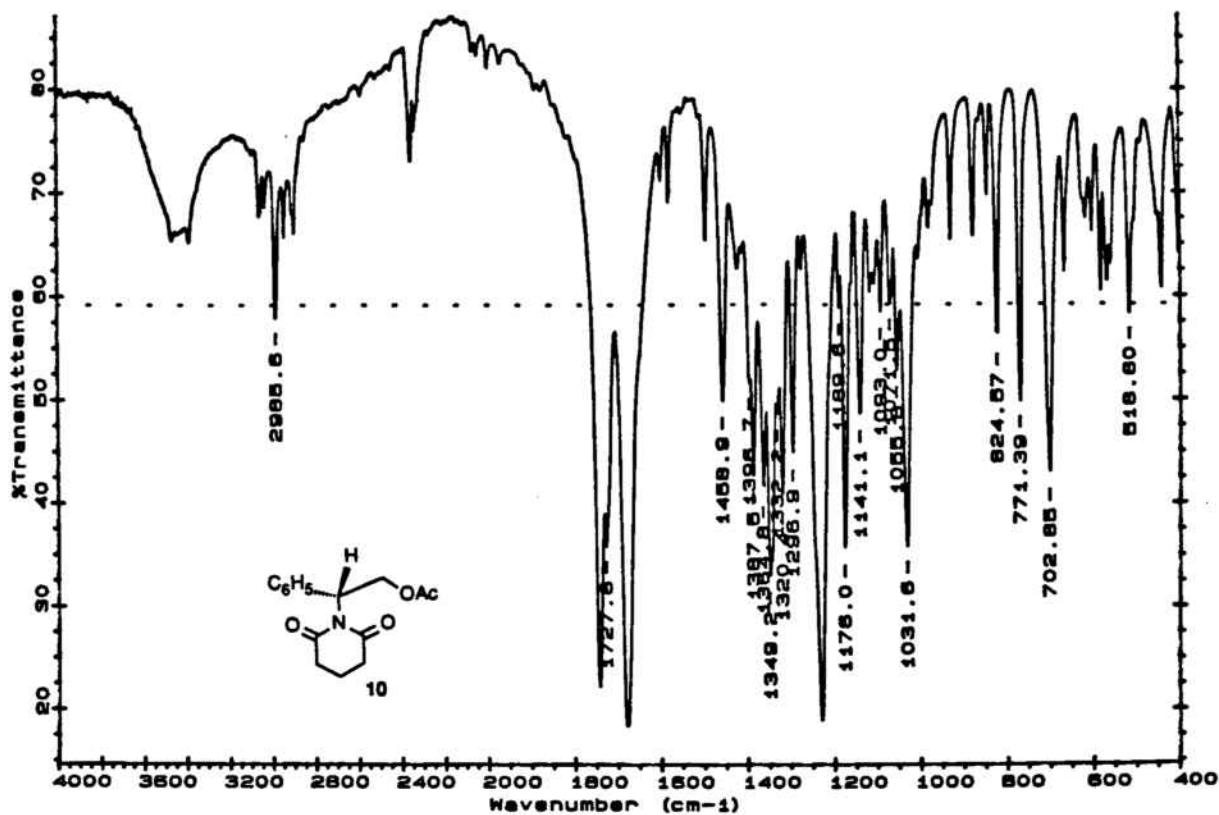
Acido 2,6-piperidinadiona-4-acético (4).



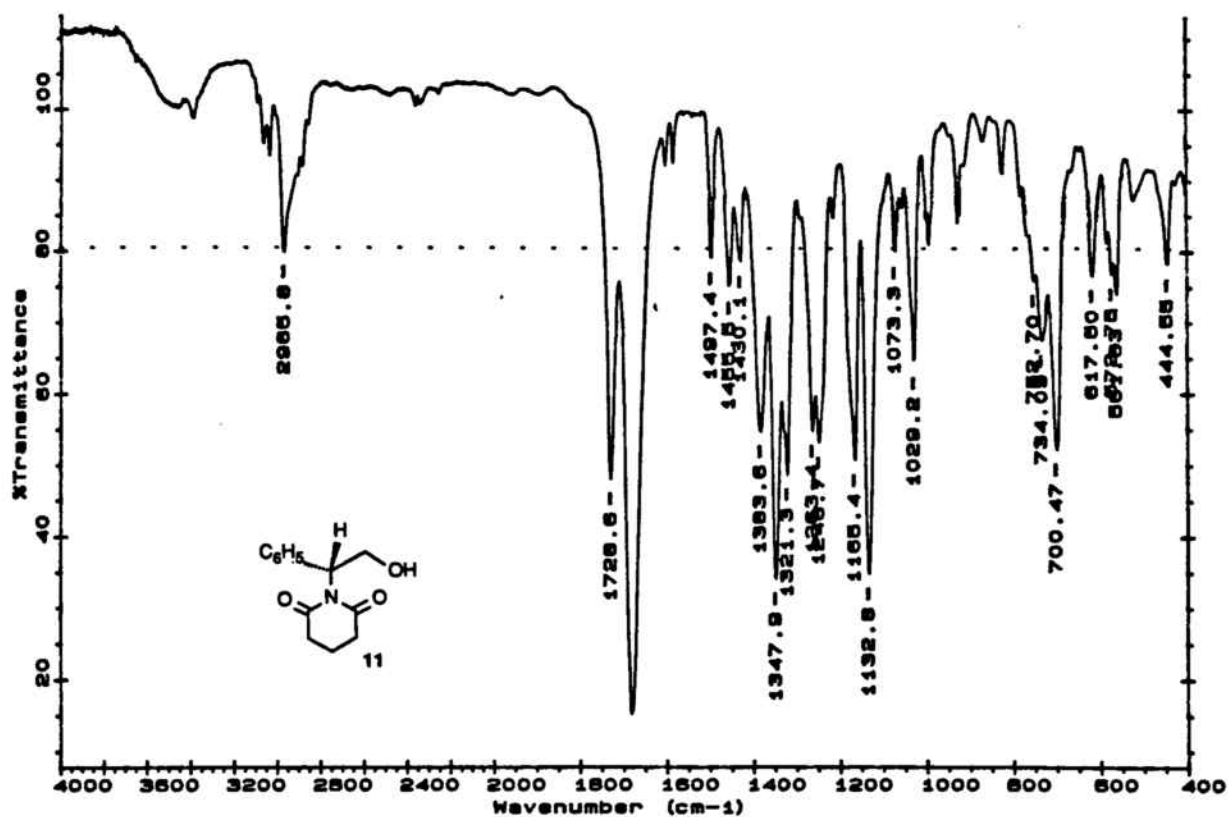
(-)-(R)-Phenylglycinol (8).



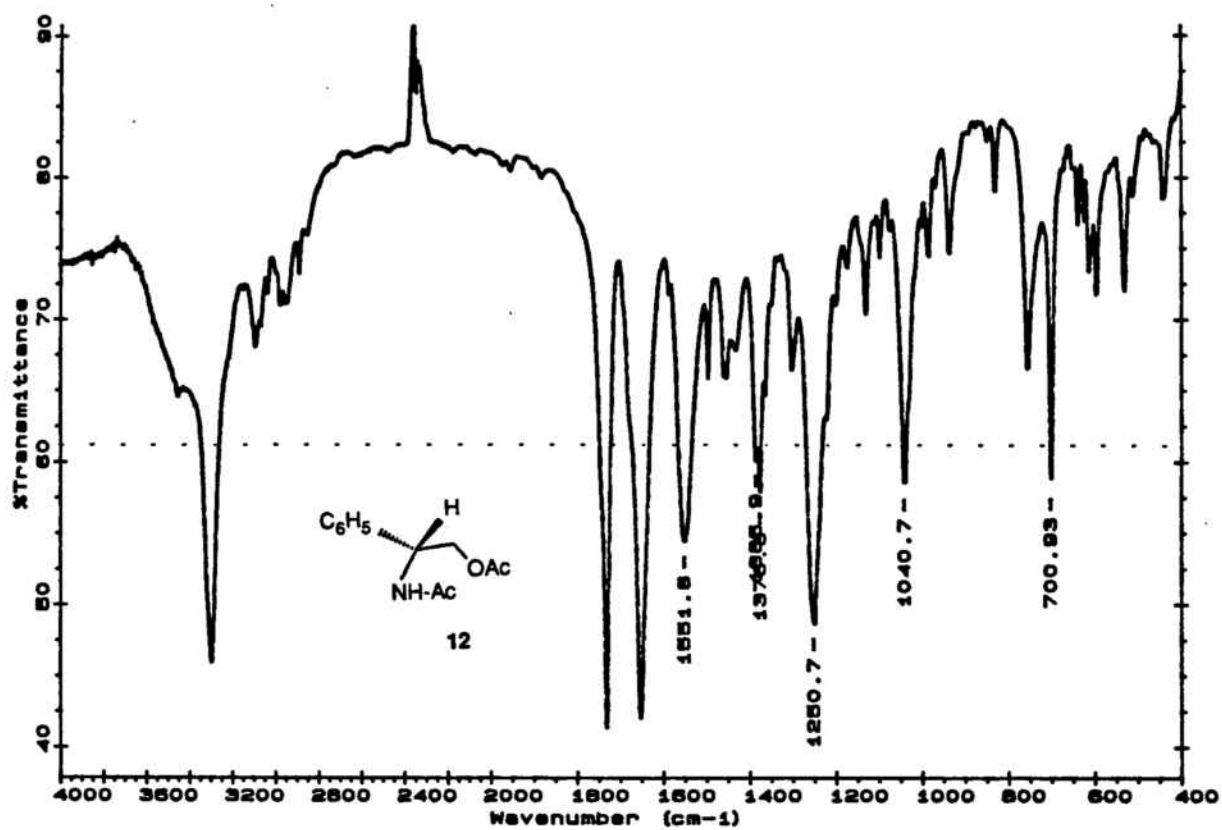
(+)-(S)-Valinol (9).



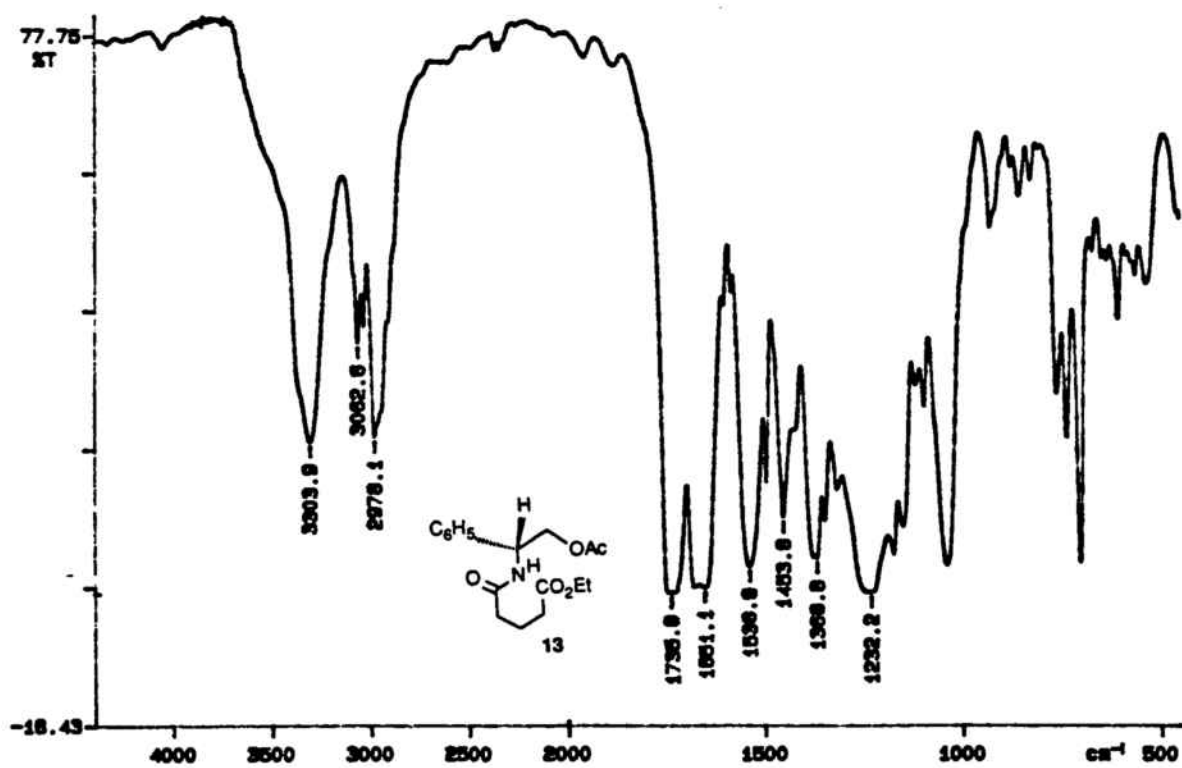
1-[(1R)-2-Acetoxy-1-phenylethyl]-2,6-piperidinadiona (10).



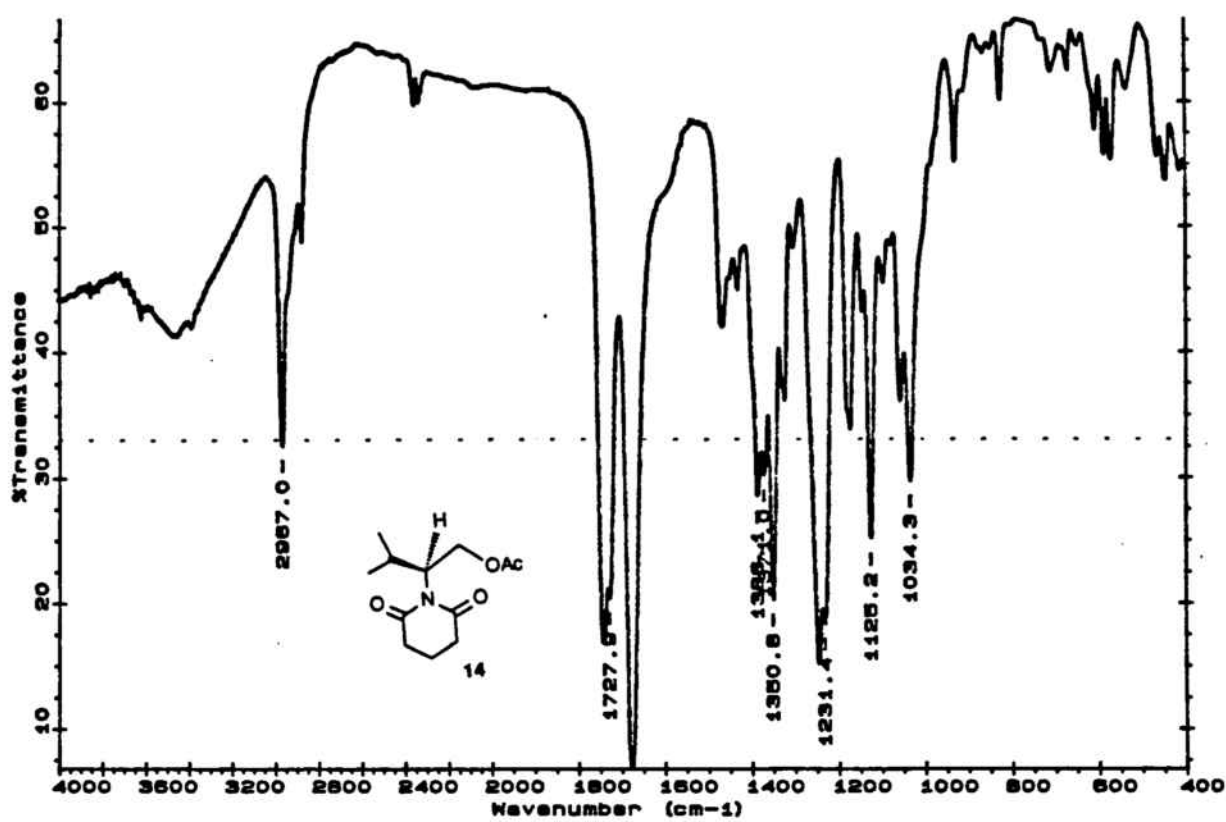
1-[(1R)-1-Phenyl-2-hydroxyethyl]-2,6-piperidinadiona (11).



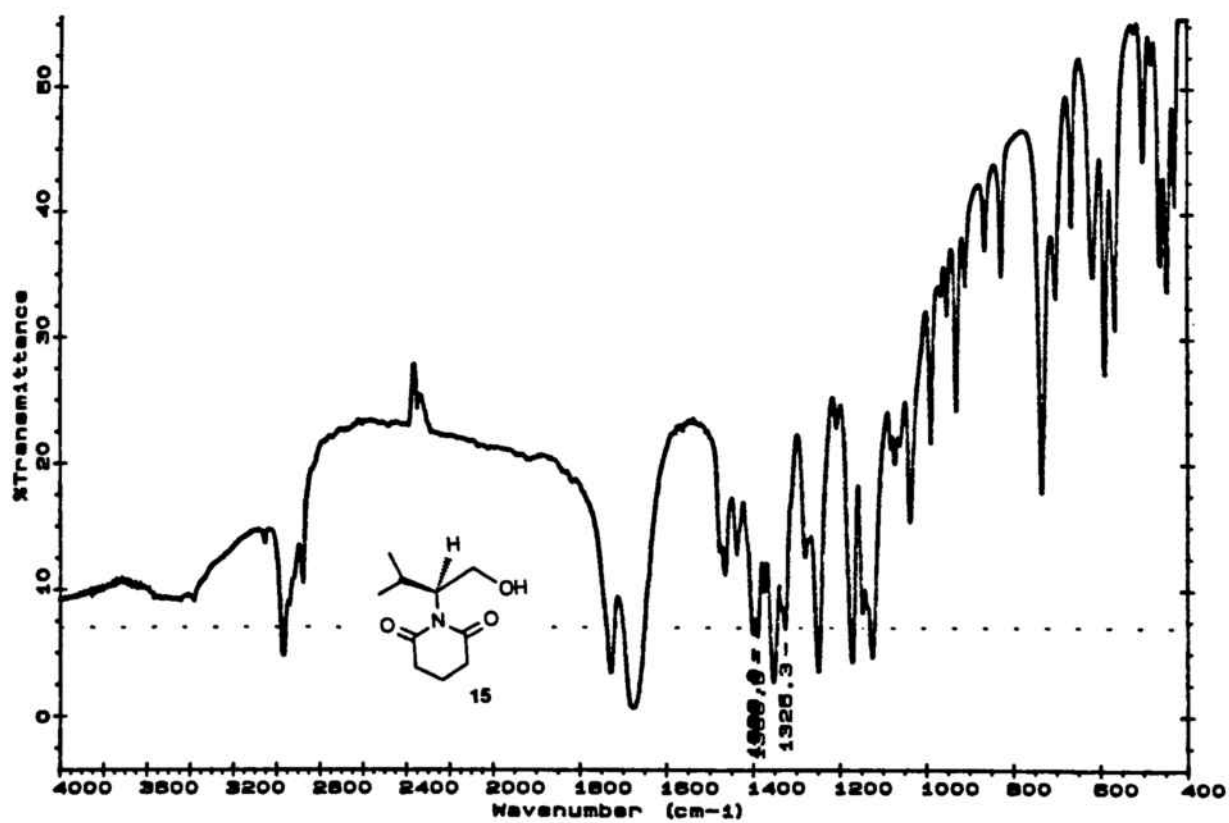
N,O-Diacetylphenylglycinol (12).



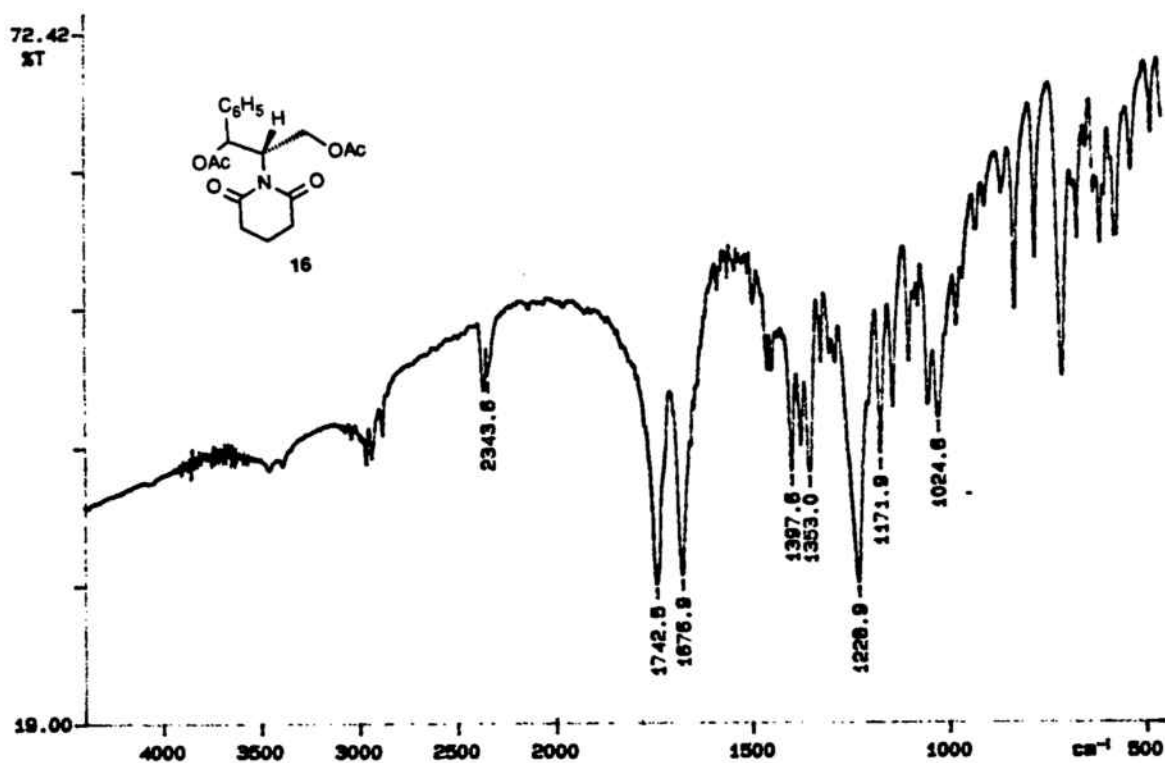
4-[(1*R*)-(2-Acetoxy-1-phenylethyl)carbamoyl] butanoate de etilo (13).



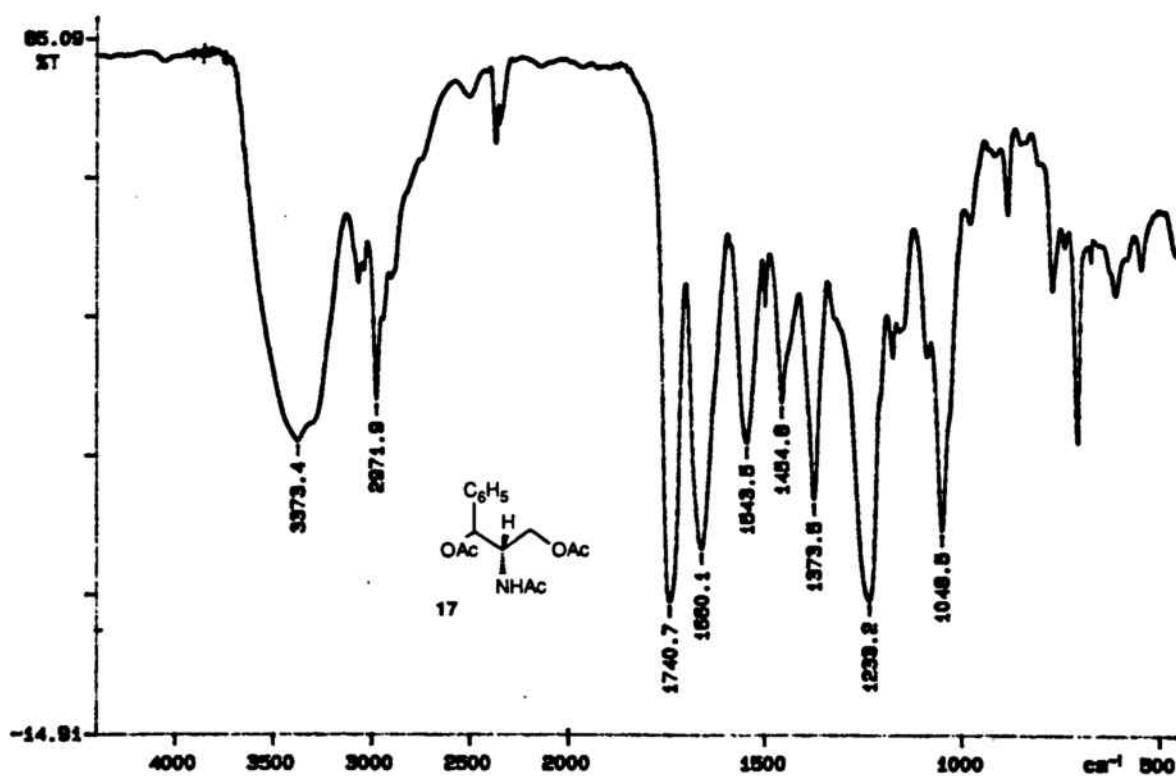
1-[(1S)-2-Acetoxy-1-isopropyletil]-2,6-piperidinadiona (14).



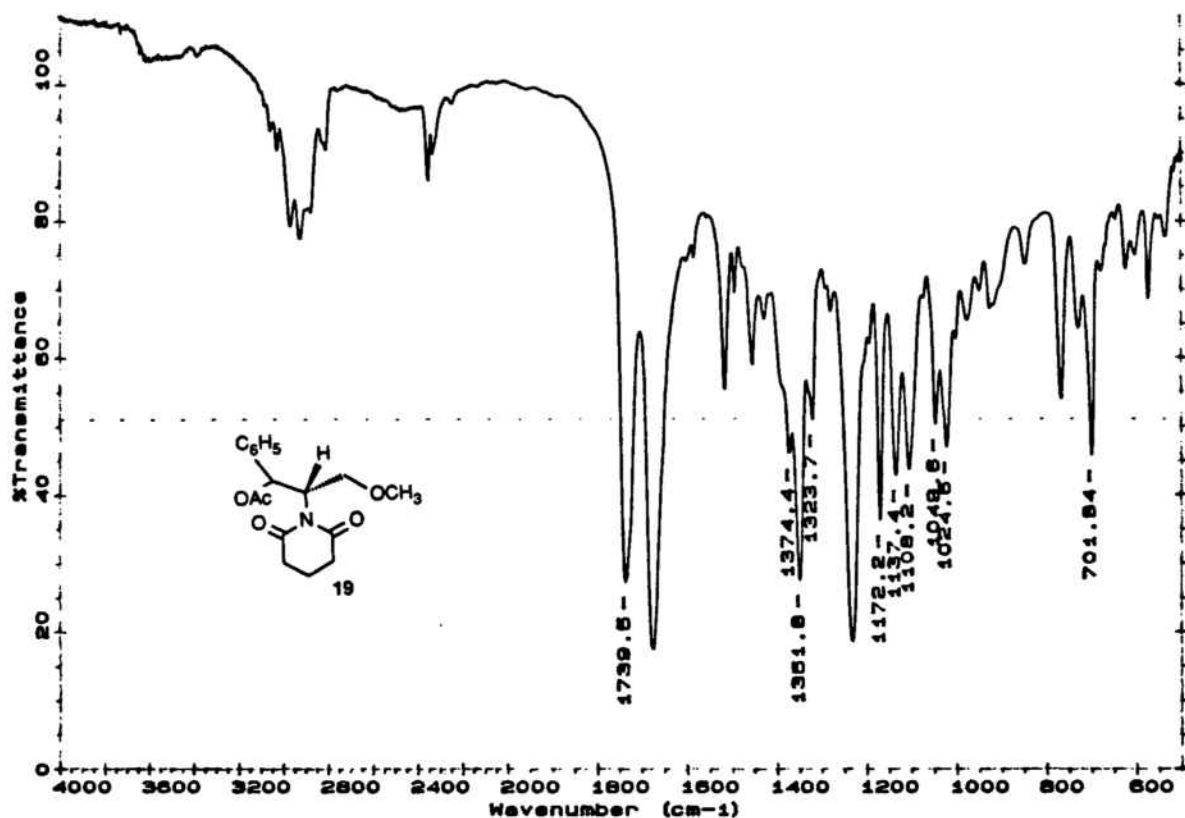
1-[(1S)-2-hidroxi-1-isopropiletil]-2,6-piperidinadiona (15).



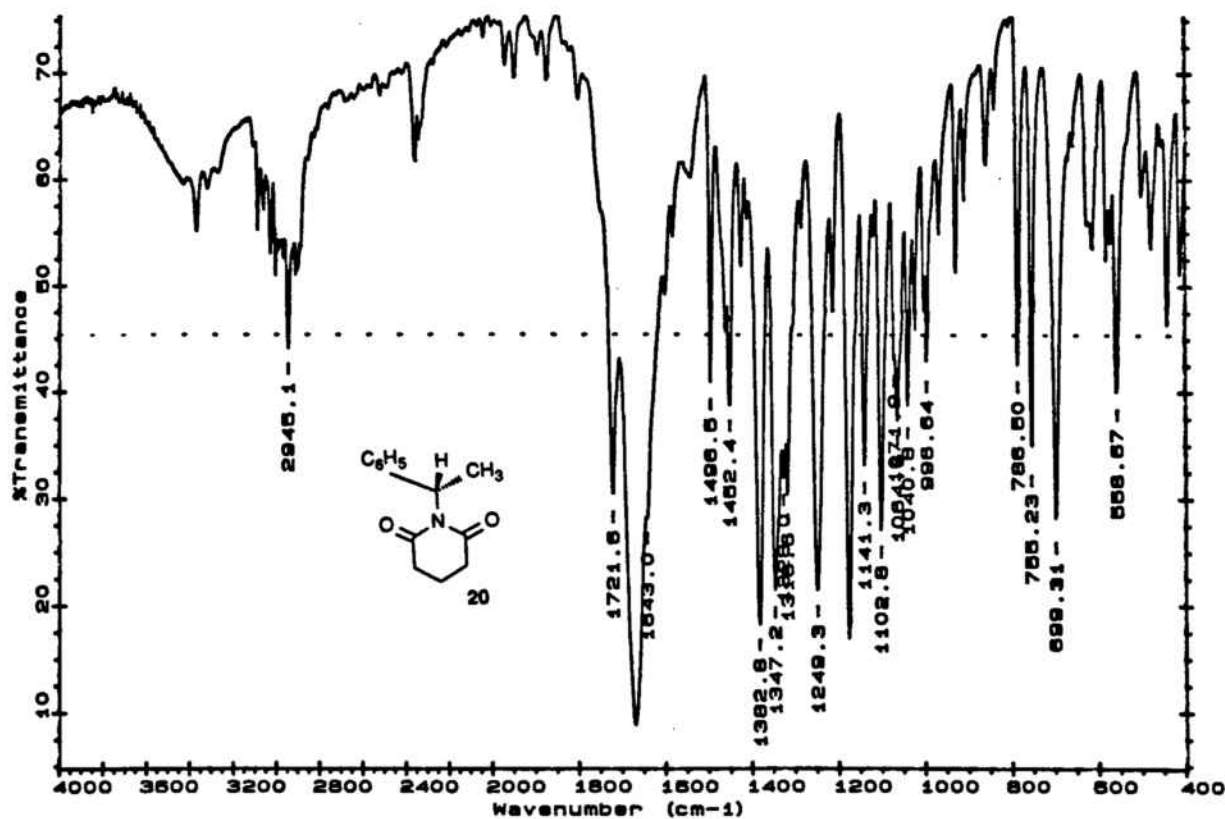
1-[(1*S*,2*S*)-2-Acetoxy-1-acetoximetil-2-feniletil]-2,6-piperidinadiona (16).



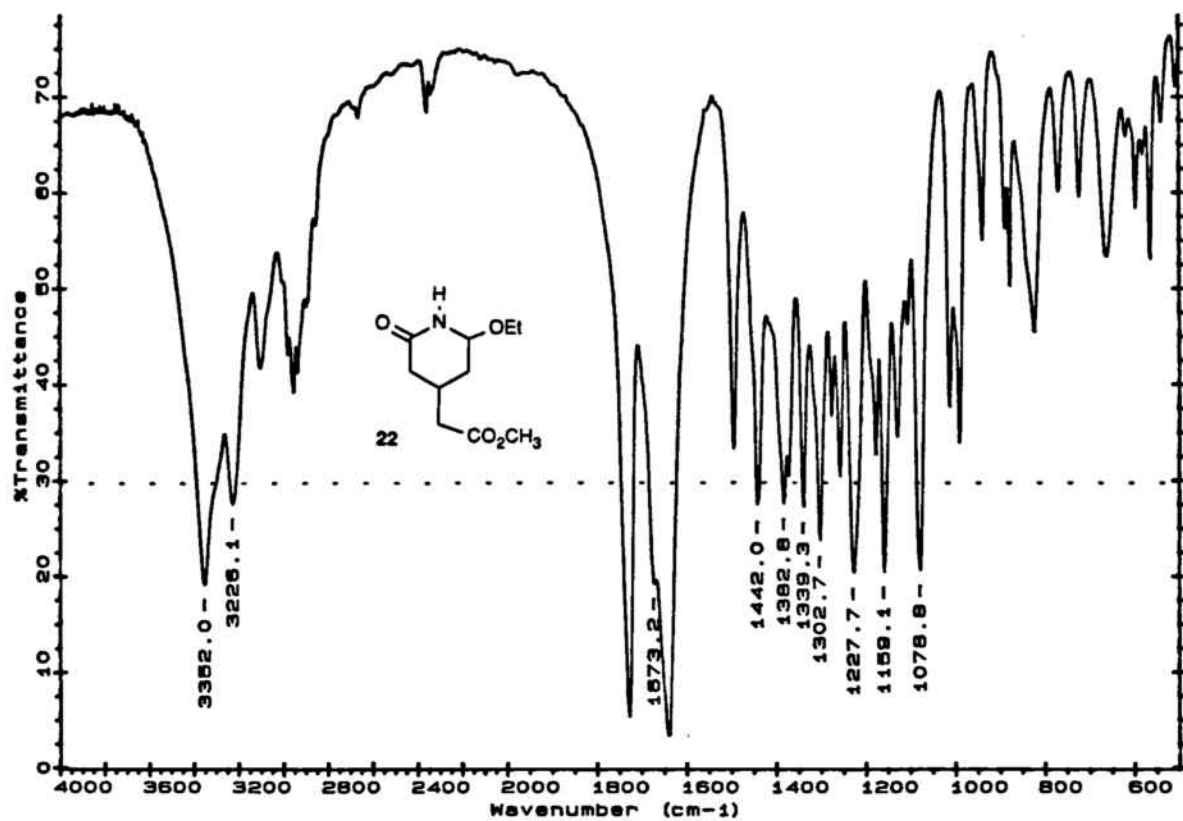
Triacetato de *N,O,O*-(1*S*,2*S*)-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol (17).



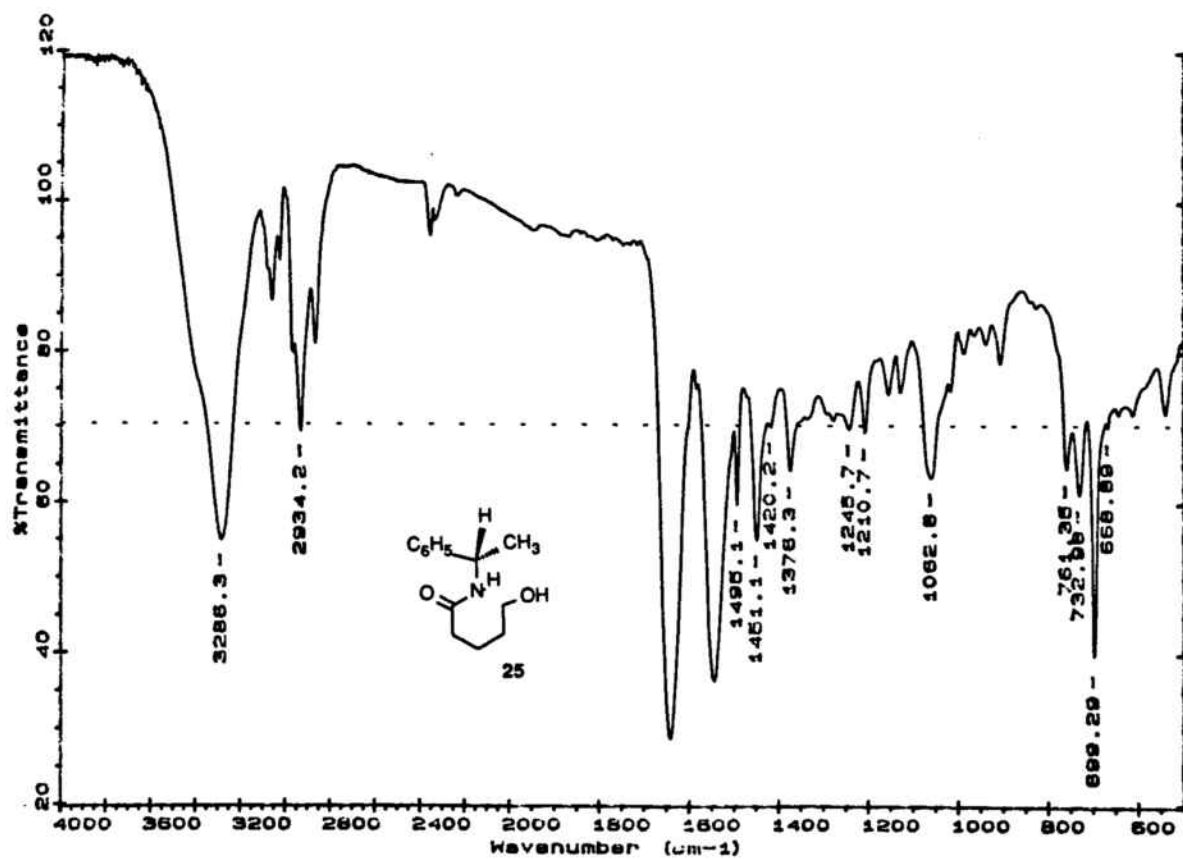
1-[(1S,2S)-2-Acetoxy-2-fenil-1-metoximetiletil]-2,6-piperidinadiona (19).



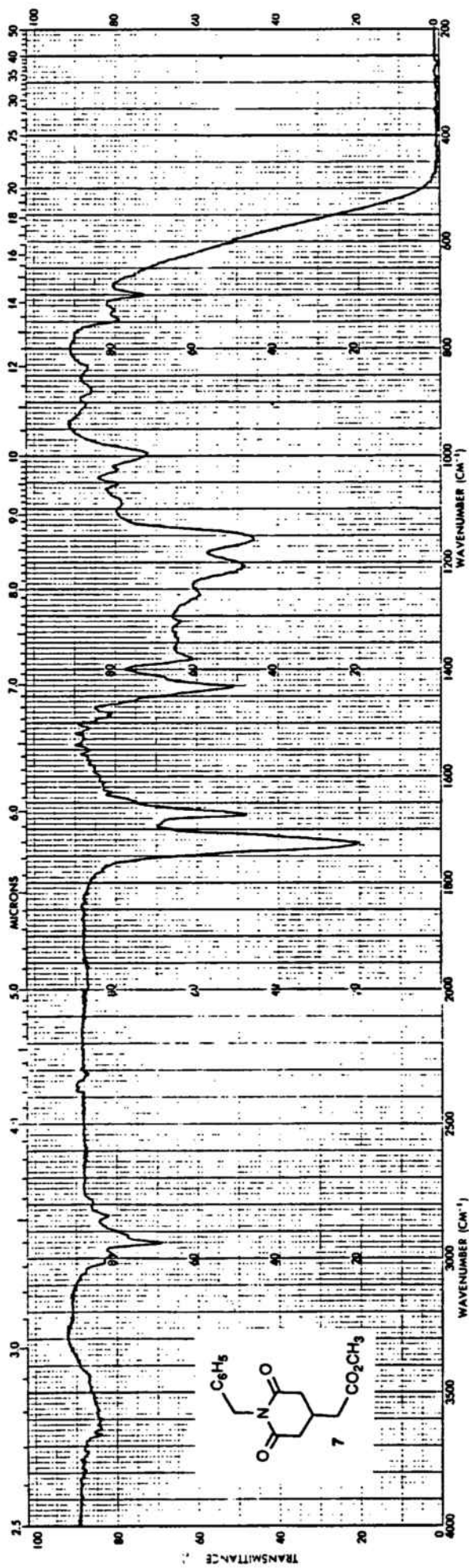
1-[(1S)-1-Fenilettil]-2,6-piperidinadiona (20).



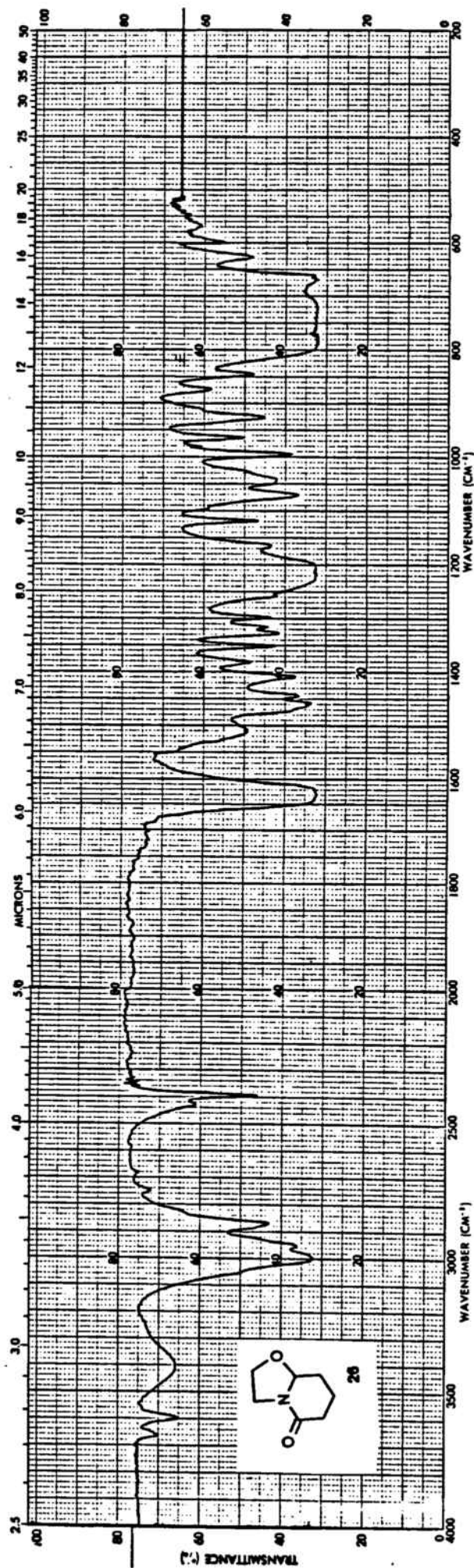
6-Etoxi-2-piperidona-4-acetato de metilo (22).



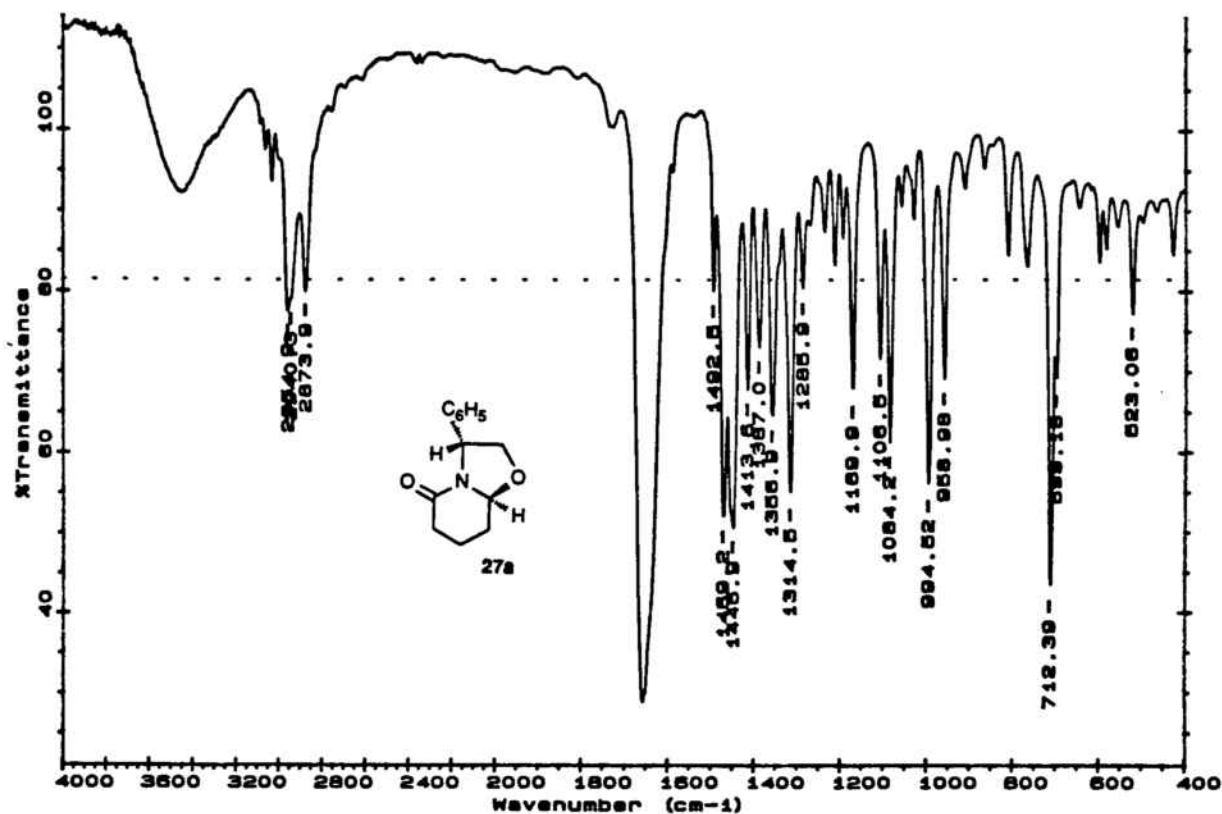
N-[(1S)-1-feniletil]-5-hidroxi-pentanamida (25).



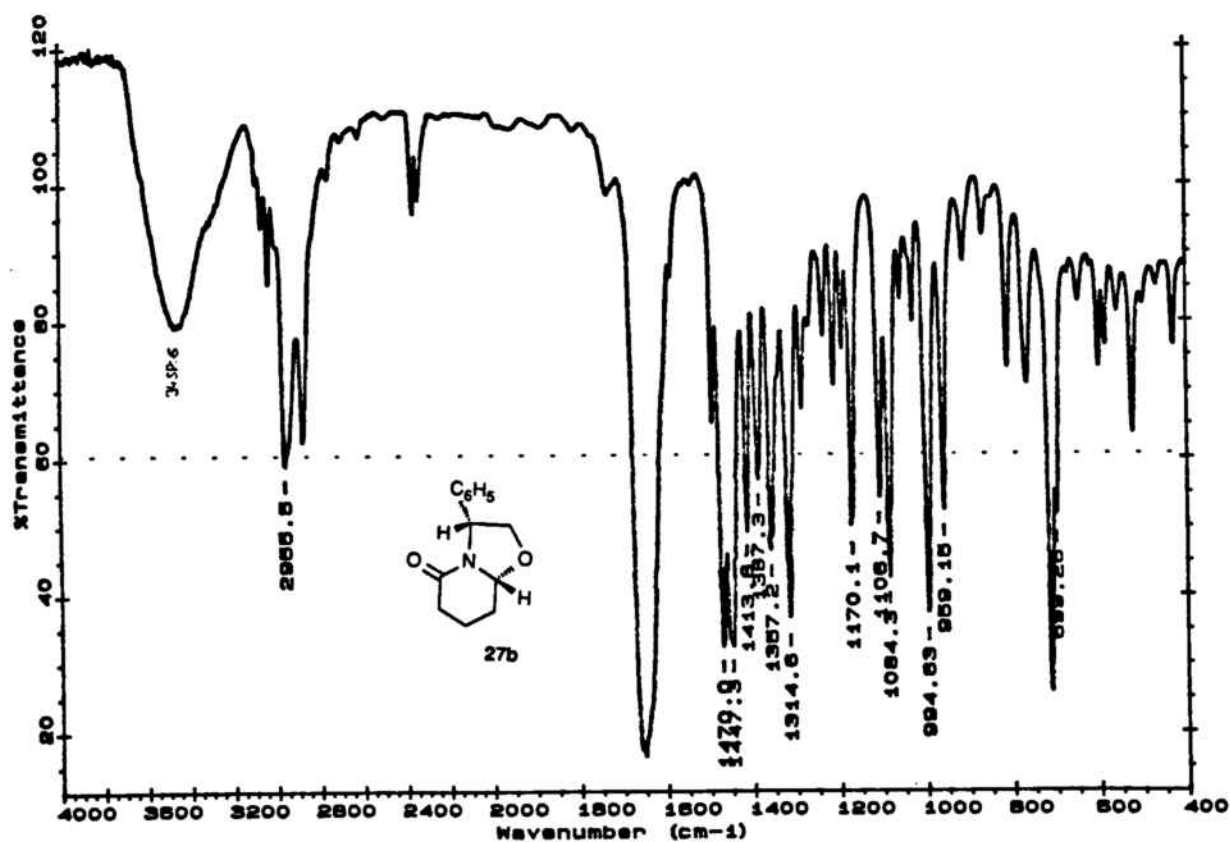
1-Bencil-2,6-piperidinadiona-4-acetato de metilo (7).



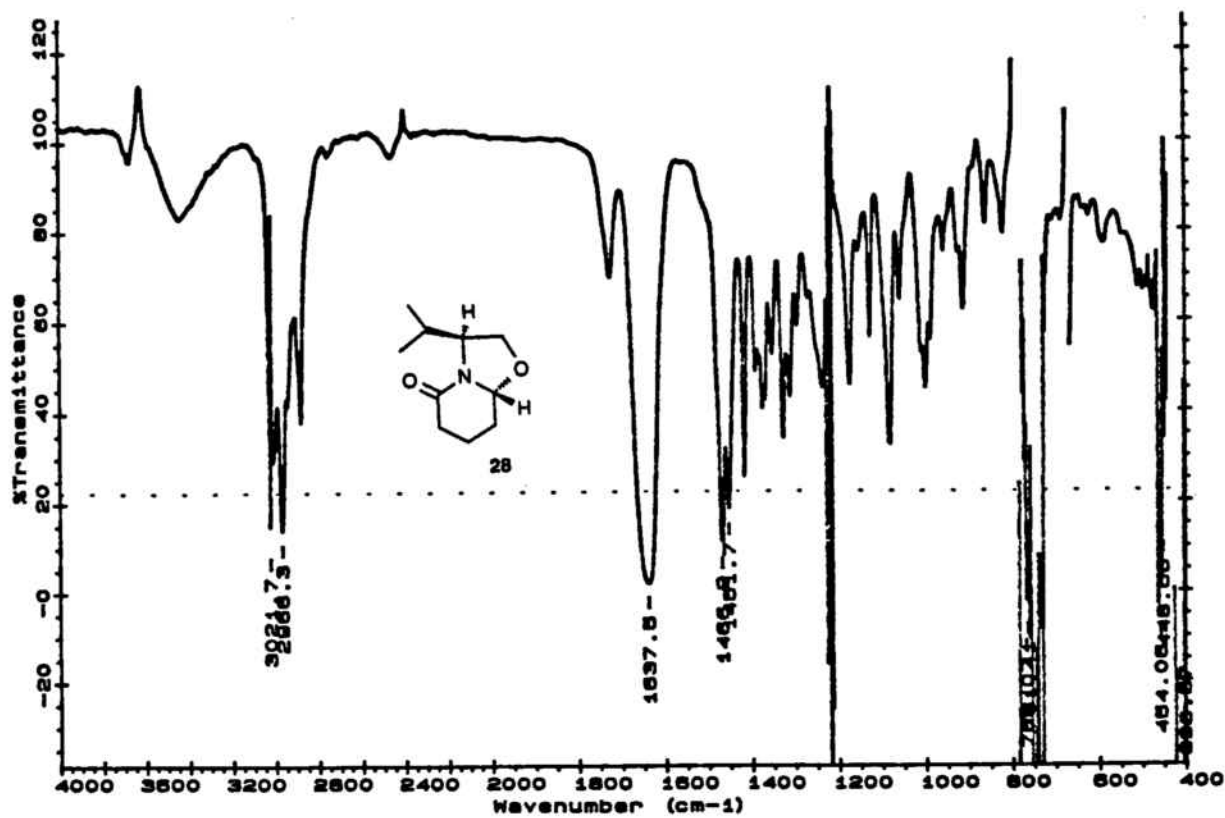
5-Oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridina (26).



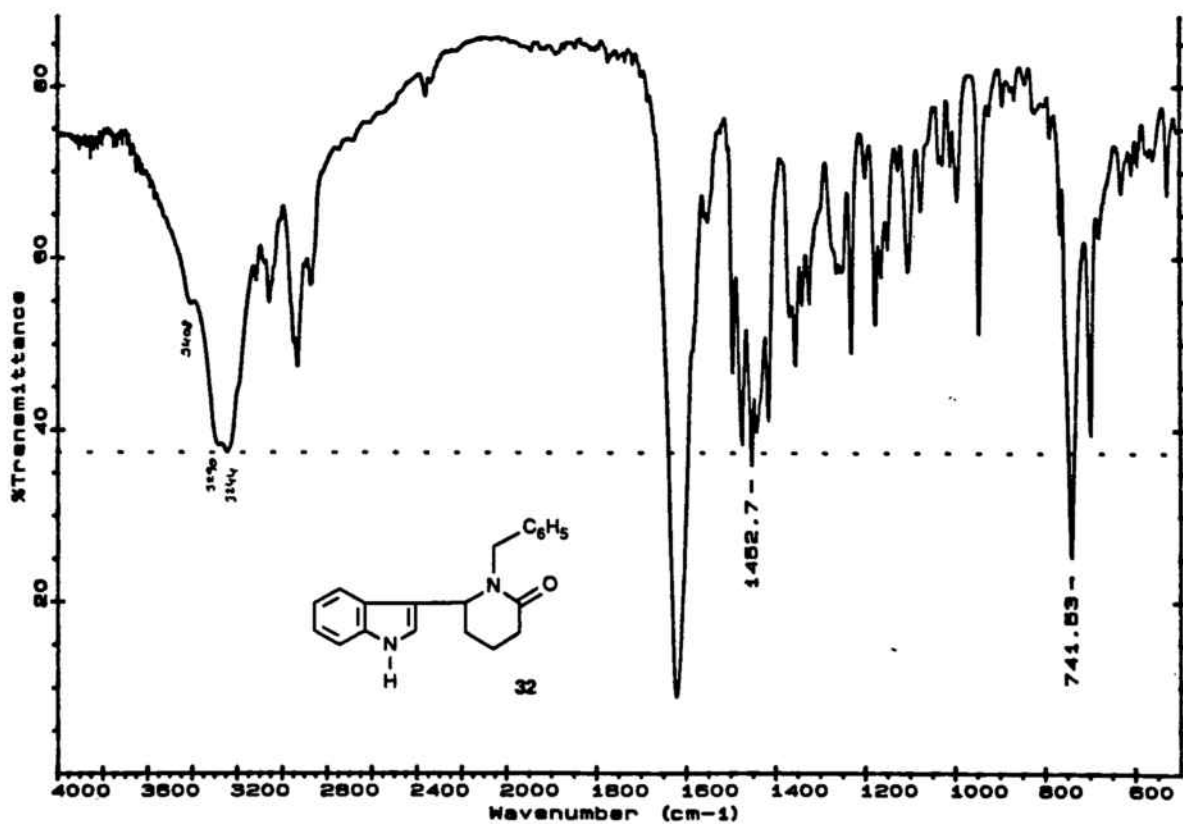
(3R, 8aS)-3-Fenil-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridina (27a).



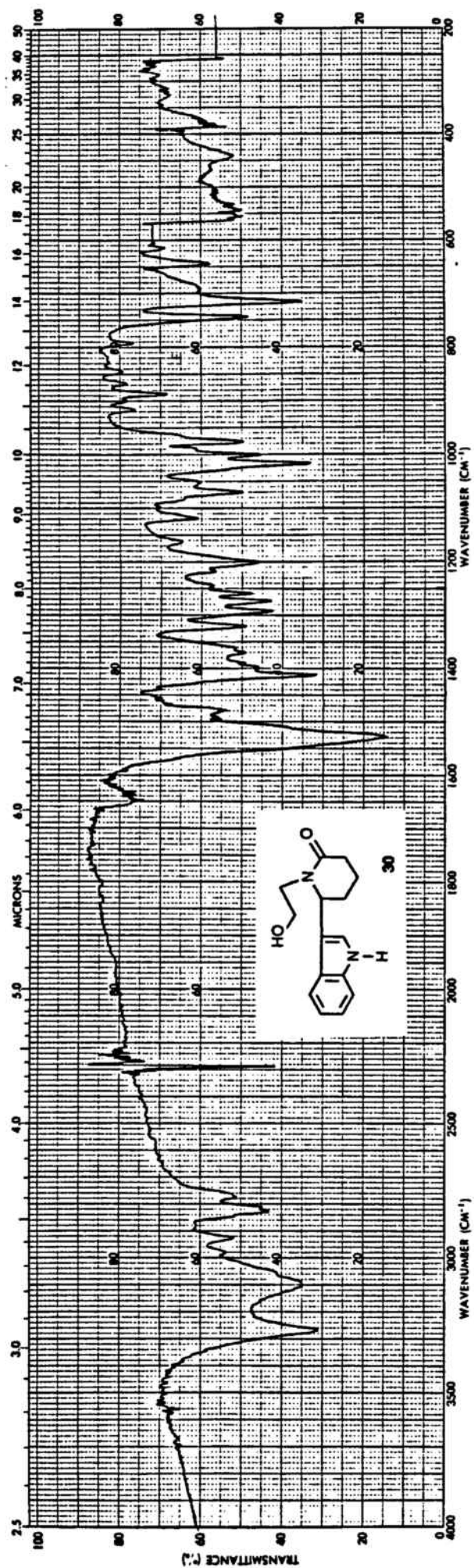
(3R, 8aR)-3-Fenil-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridina (27 b).



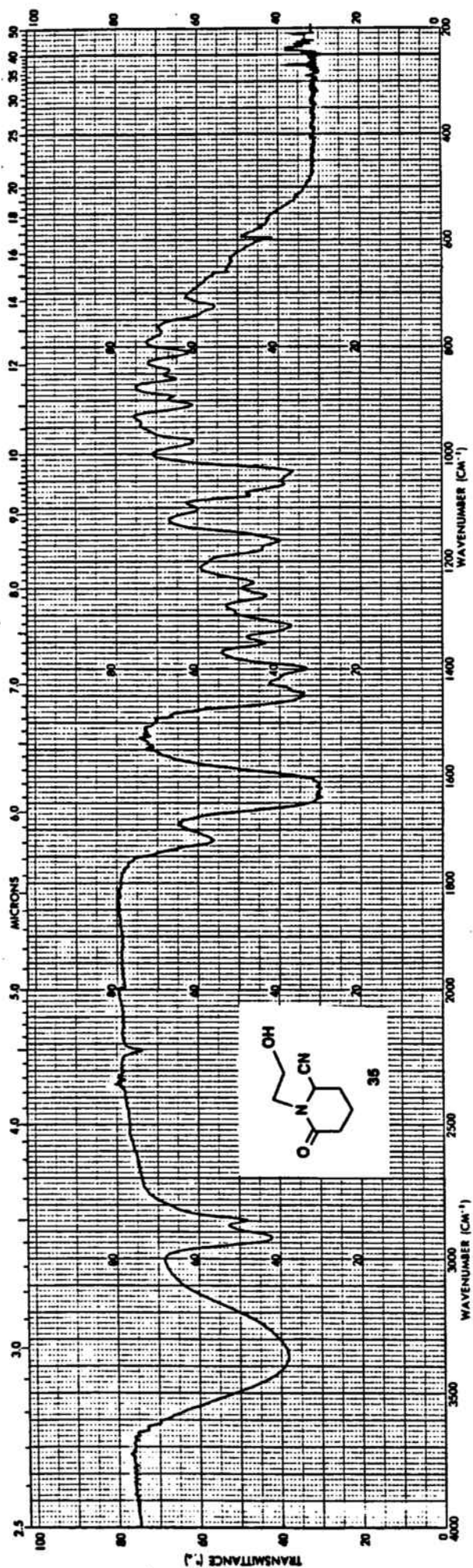
(3S,8aR)-3-Isopropil-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridina (28).



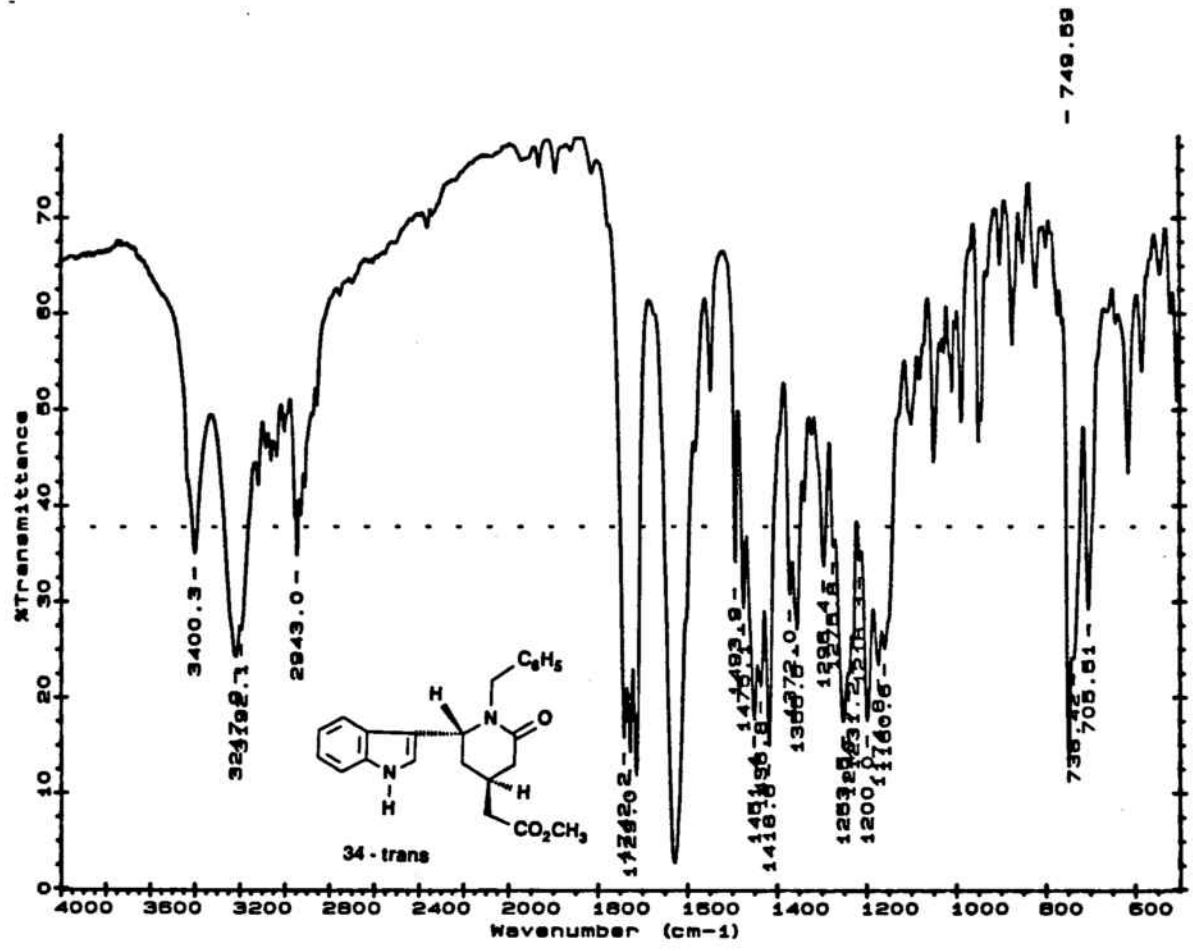
1-Bencil-6-indolil-2-piperidona (32).



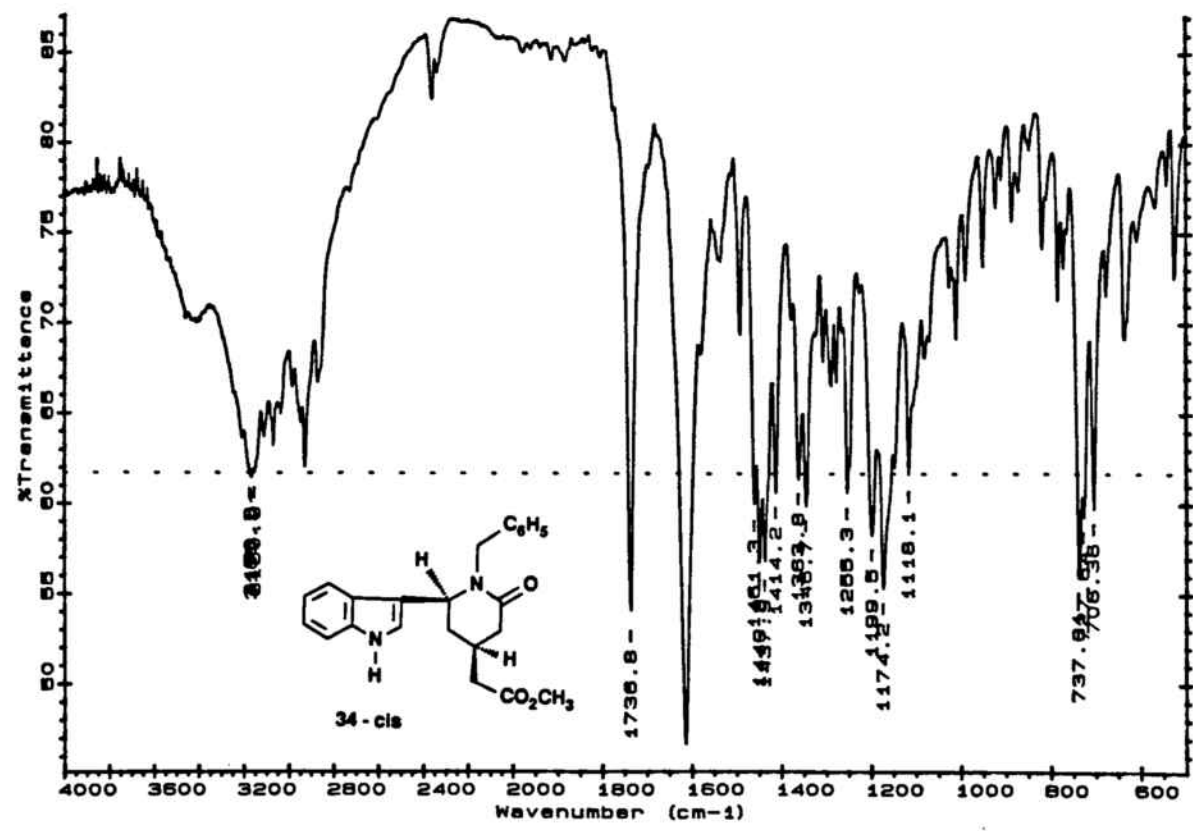
1-(2-Hydroxyethyl)-6-indolyl-2-piperidone (30).



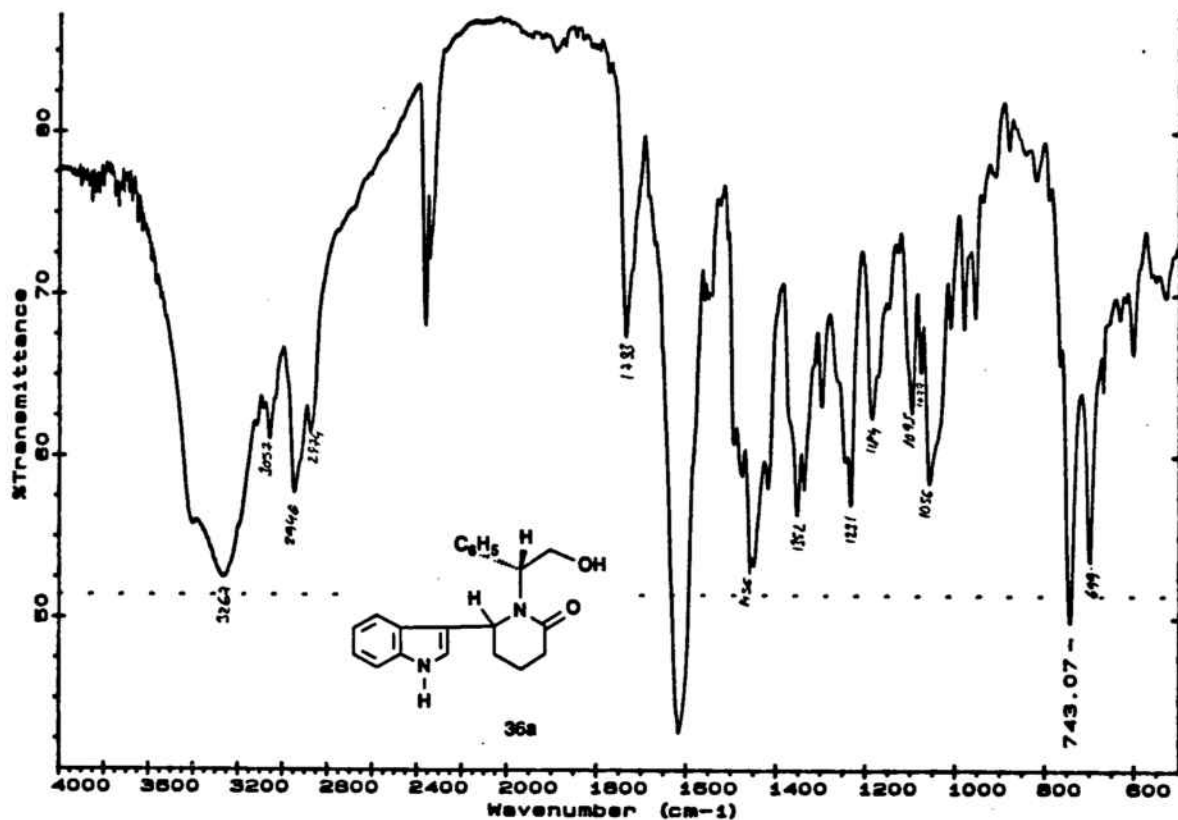
6-Cyano-1-(2-hydroxyethyl)-2-piperidone (35).



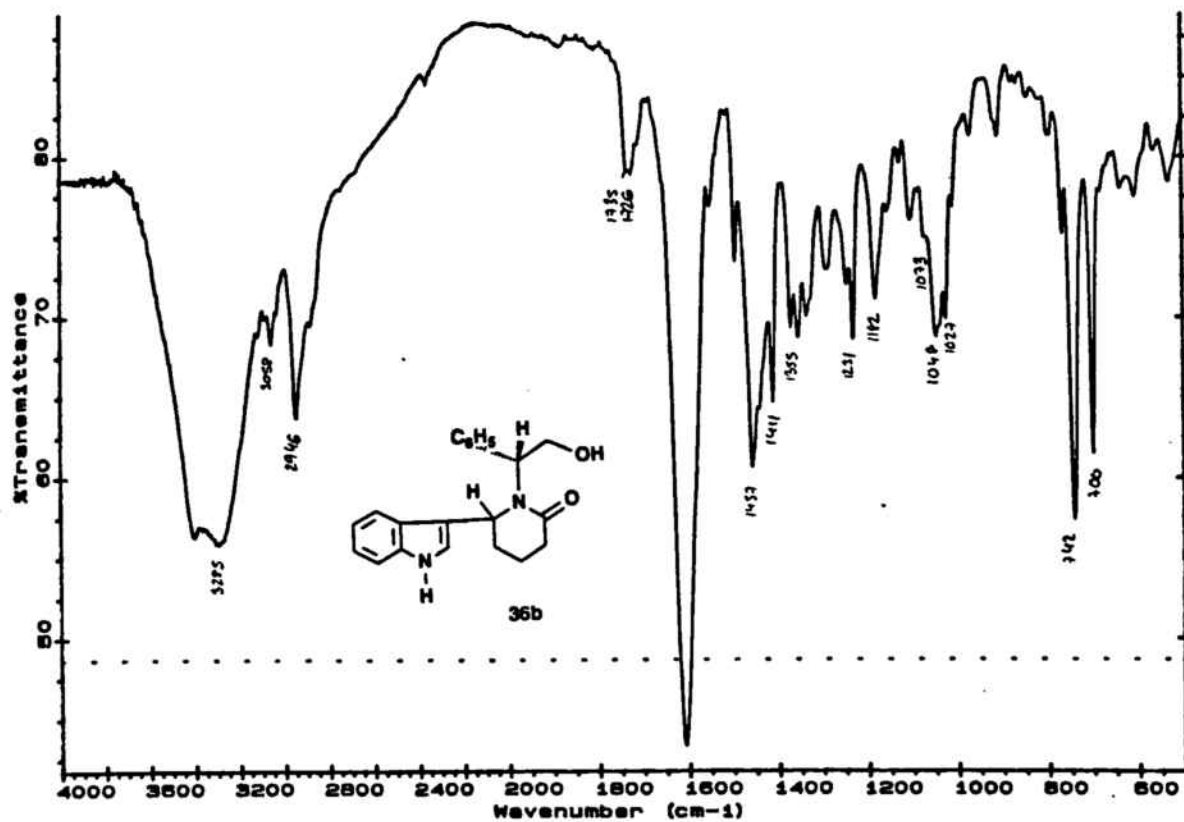
1-Bencil-6-indolil-2-piperidona-4-acetato de metilo (34).



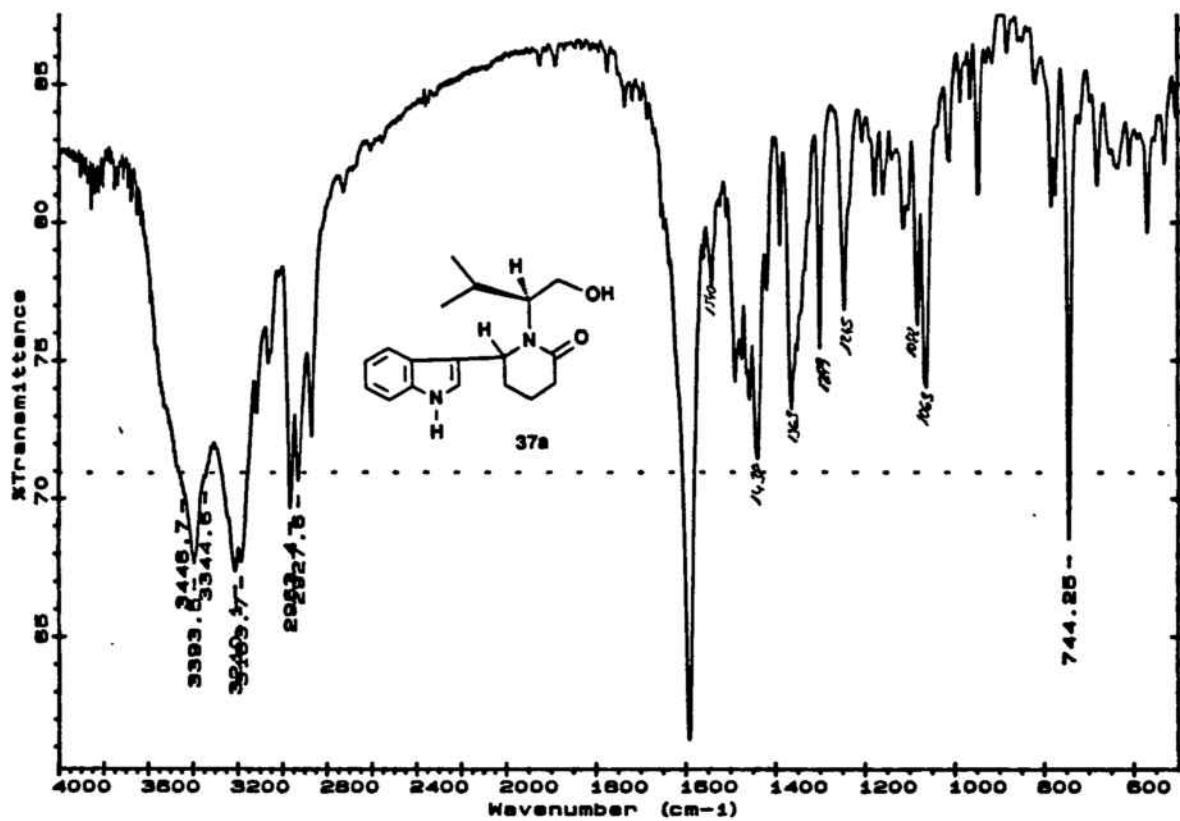
1-Bencil-6-indolil-2-piperidona-4-acetato de metilo (34).



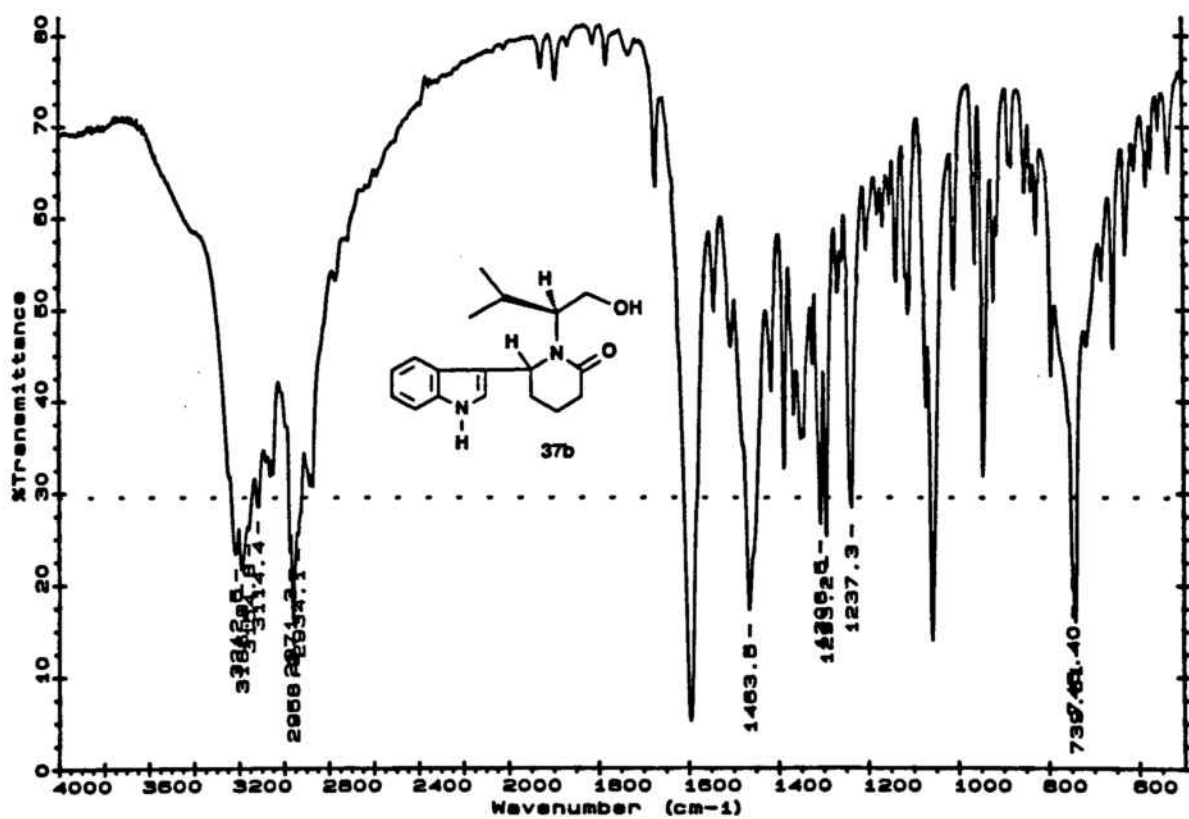
1-[(1R)-1-Fenil-2-hidroxietyl]-6-indolil-2-piperidona (36a).



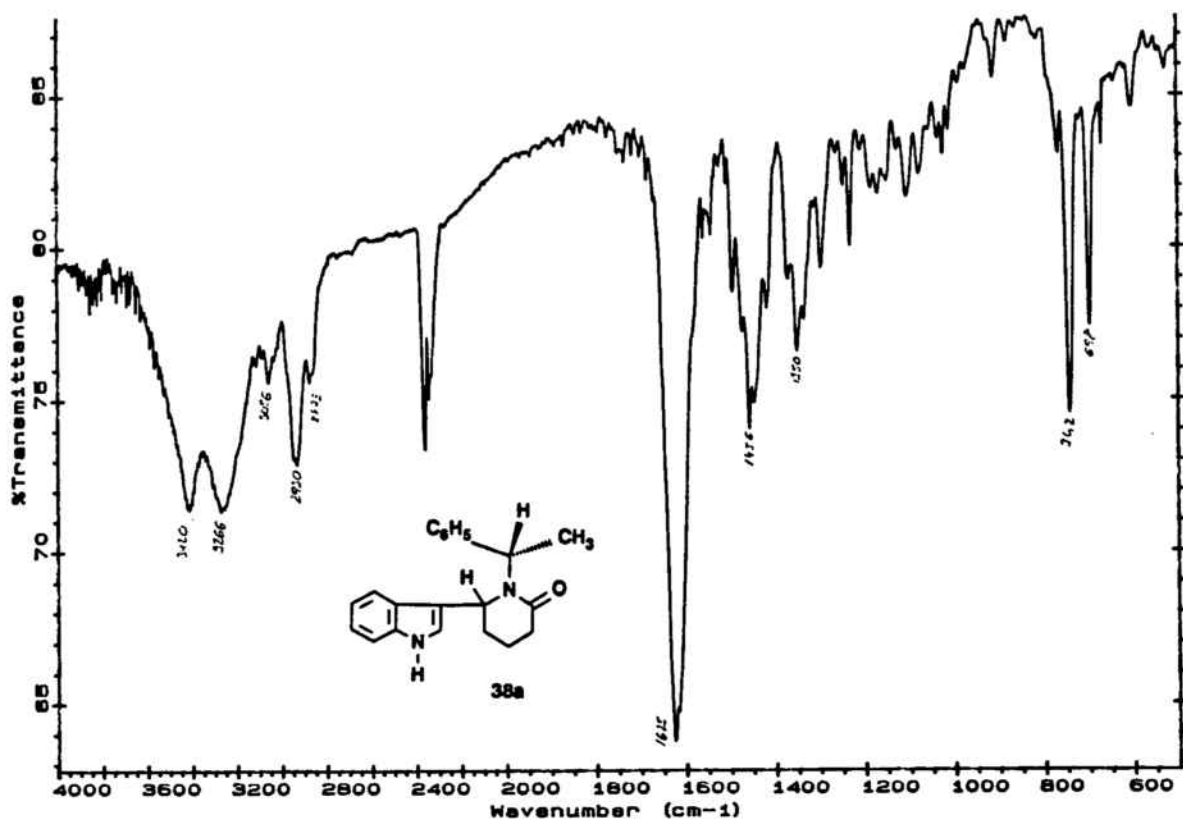
1-[(1R)-1-Fenil-2-hidroxietyl]-6-indolil-2-piperidona (36b).



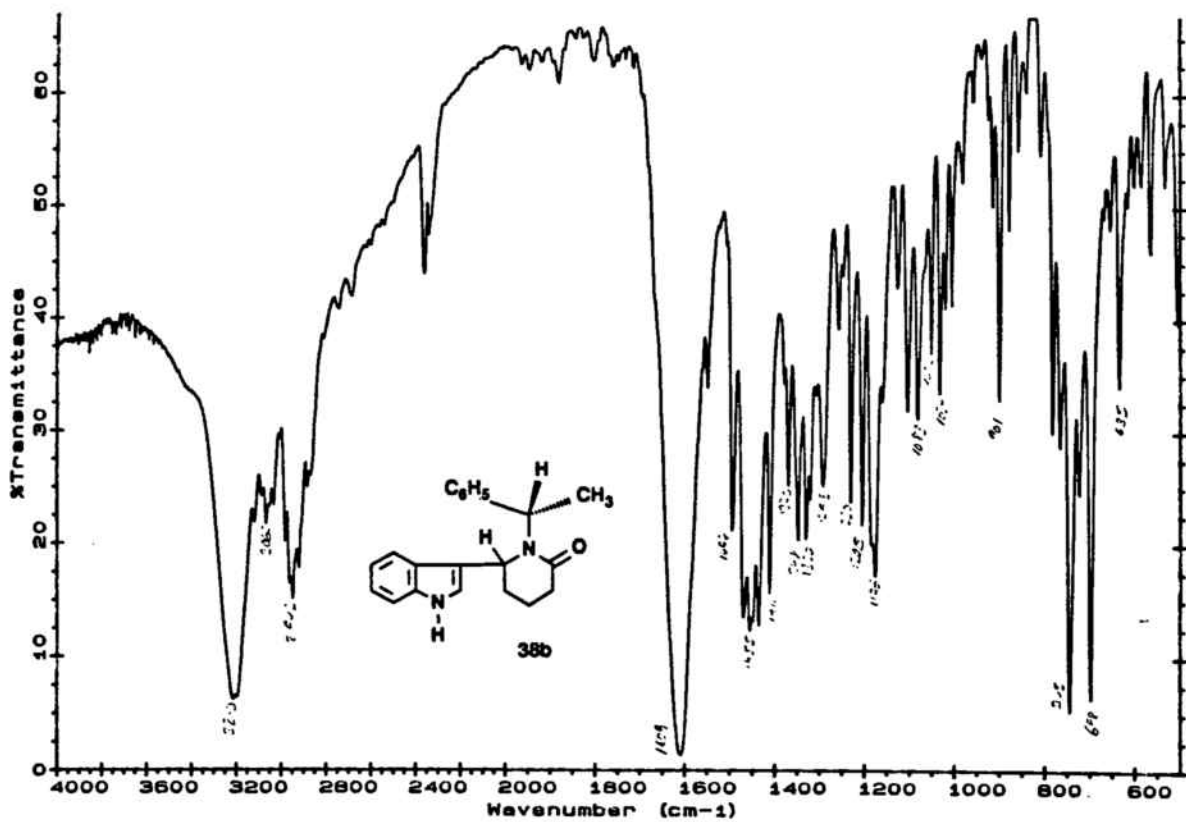
1-[(1S)-2-hidroxi-1-isopropiletil]-6-indolil-2-piperidona (37a).



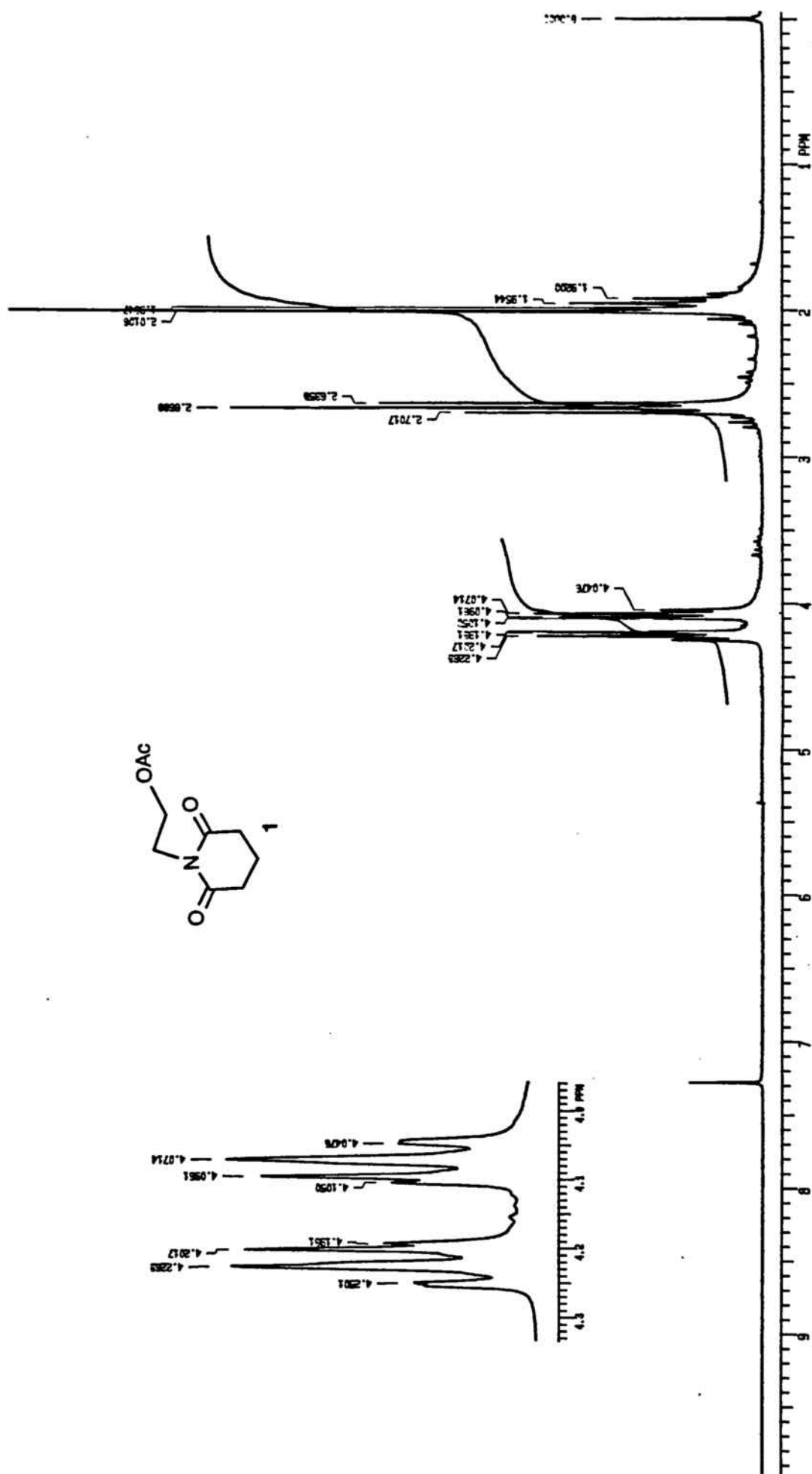
1-[(1S)-2-hidroxi-1-isopropiletil]-6-indolil-2-piperidona (37b).



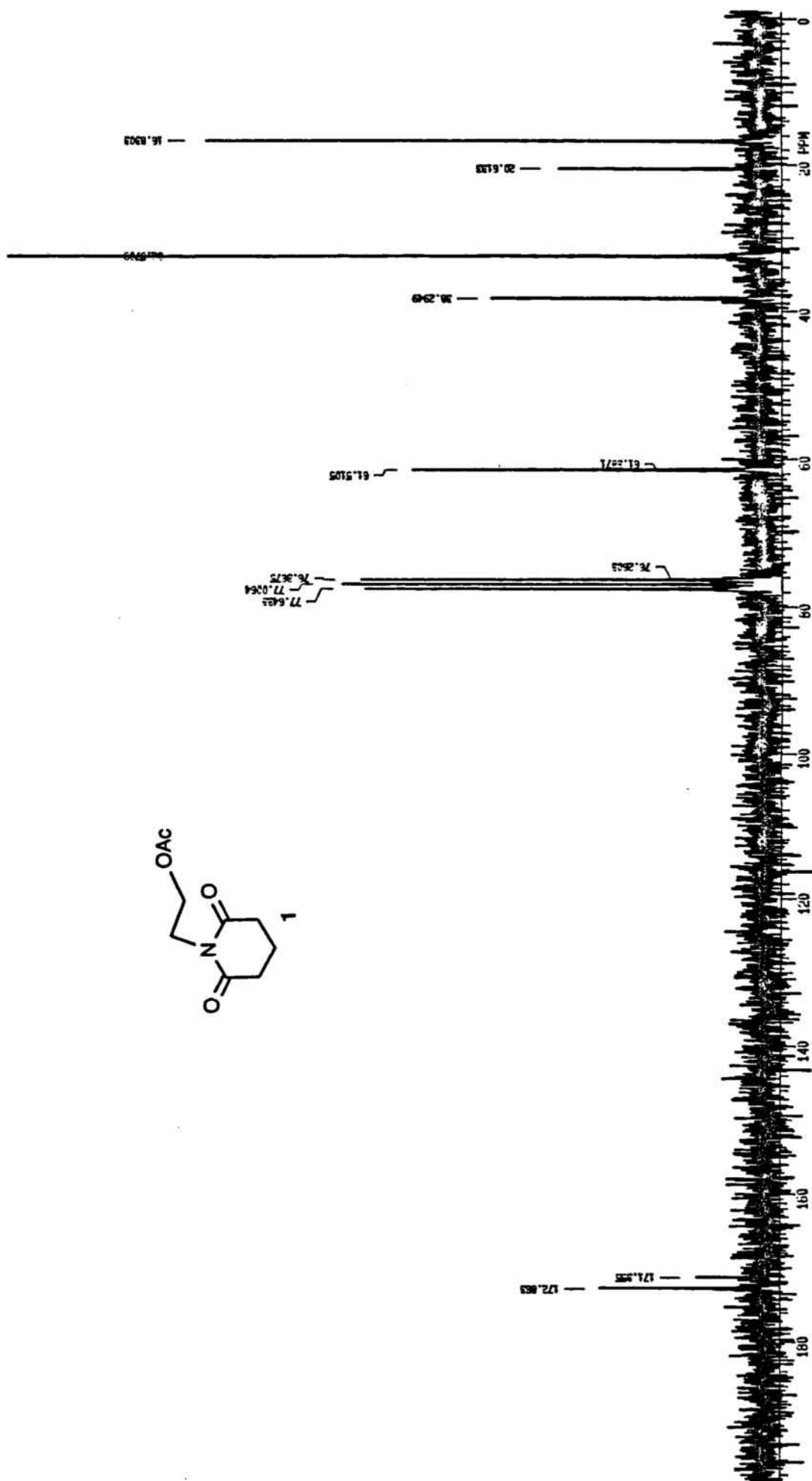
1-[(1S)-1-Feniletil]-6-indolil-2-piperidona (38a).



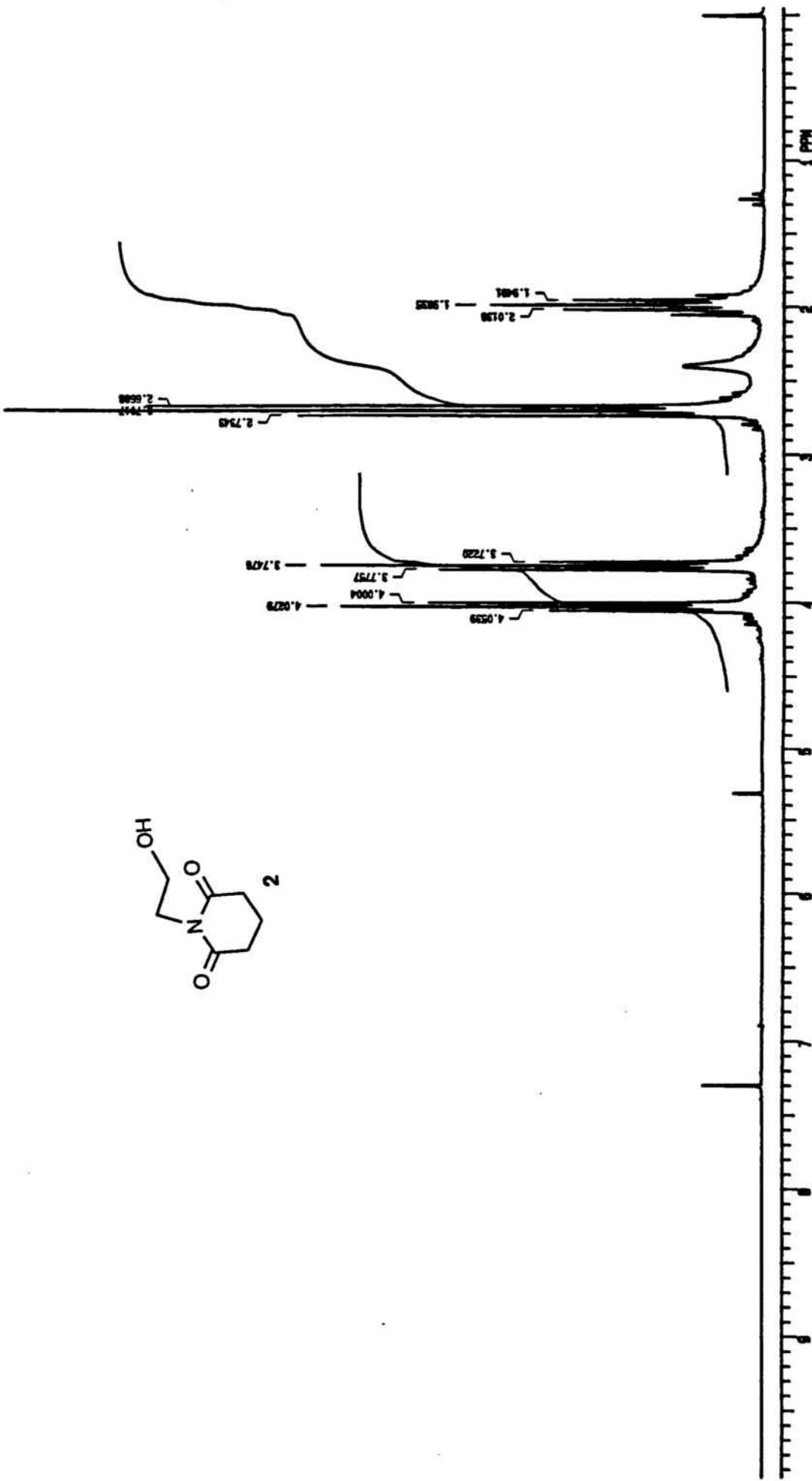
1-[(1S)-1-Feniletil]-6-indolil-2-piperidona (38b).



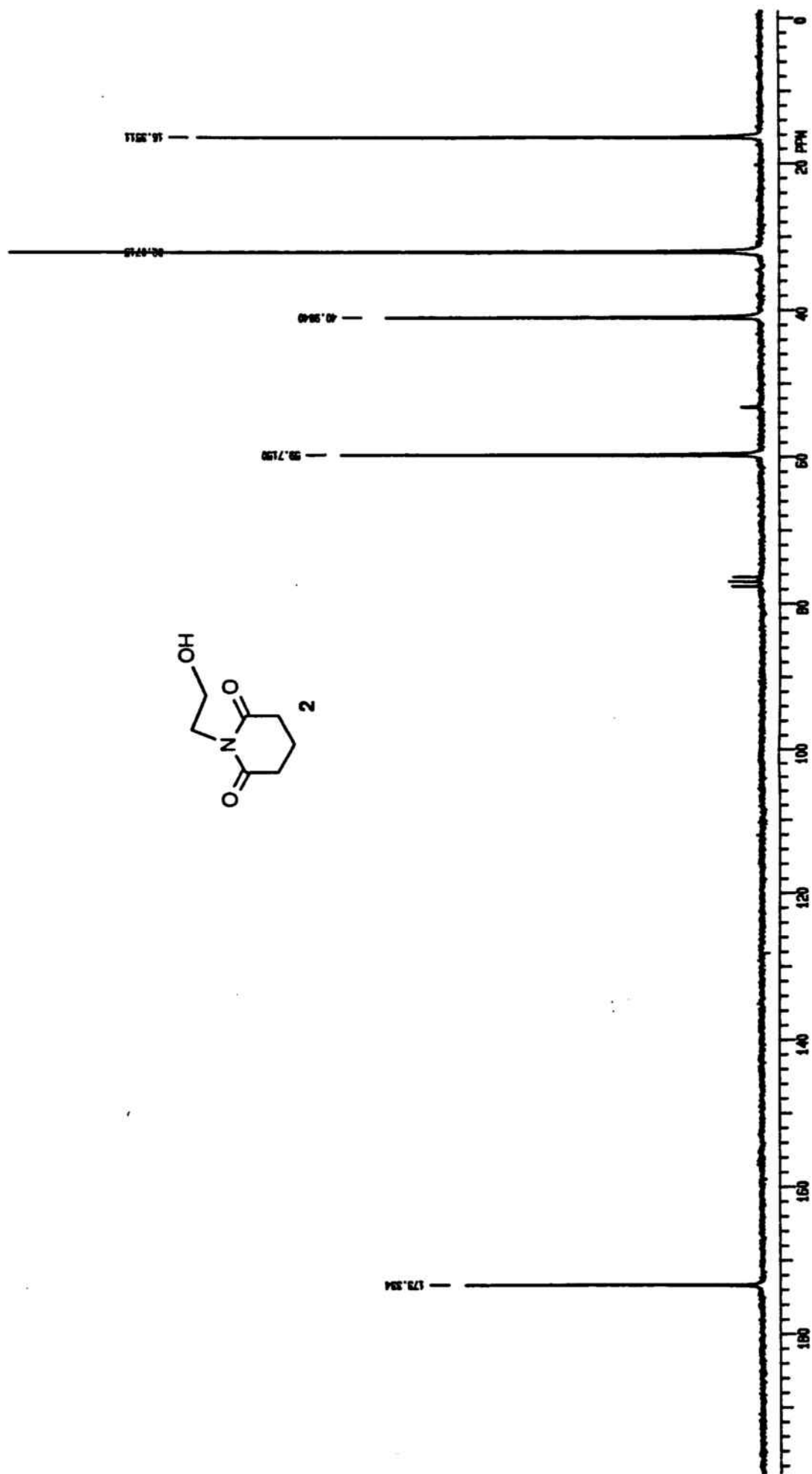
1-(2-Acetoxyetil)-2,6-piperidinadiona (1).



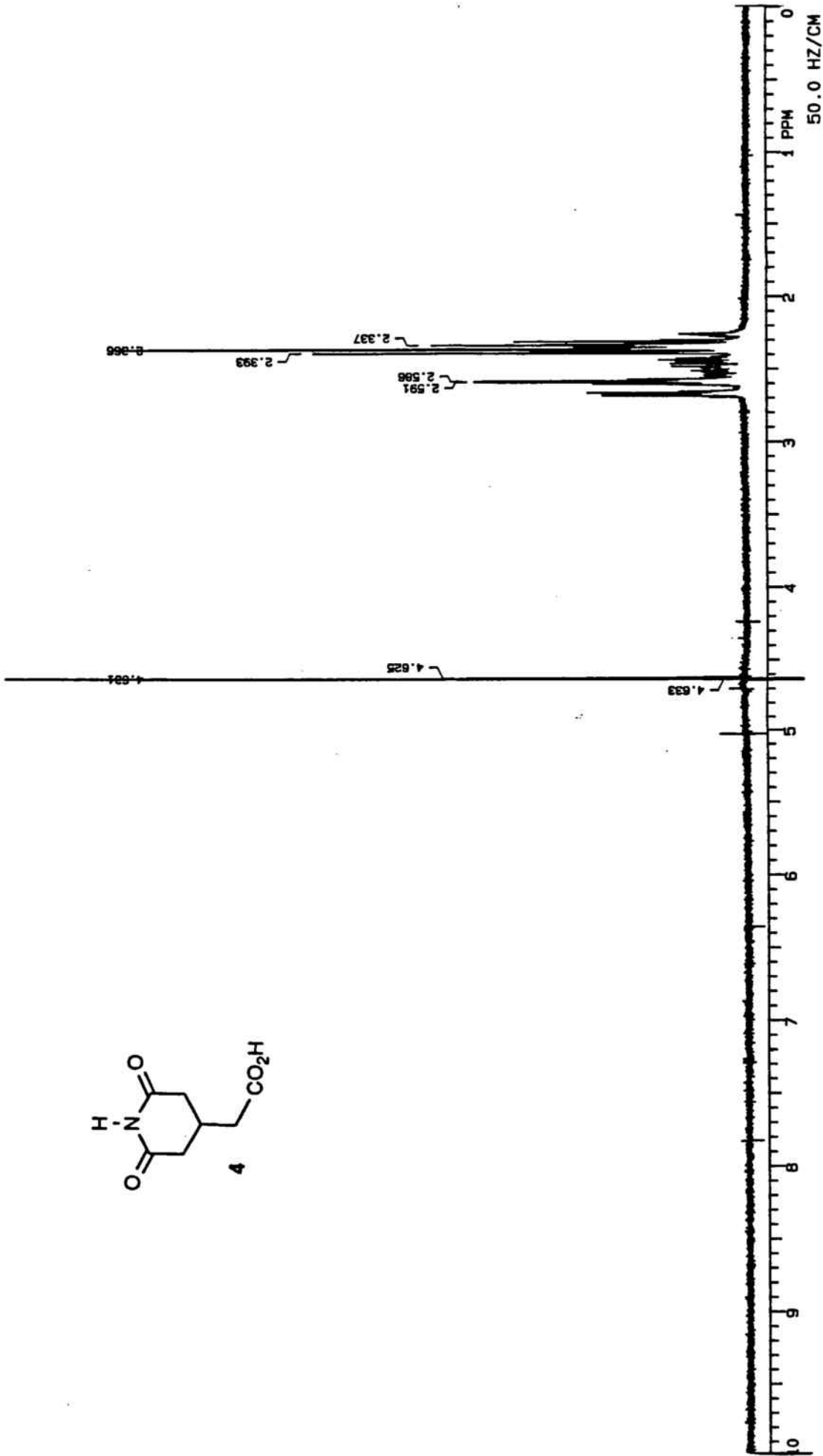
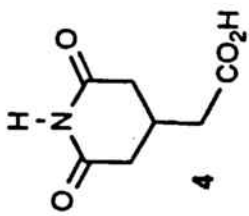
1-(2-Acetoxyethyl)-2,6-piperidinadiona (1).



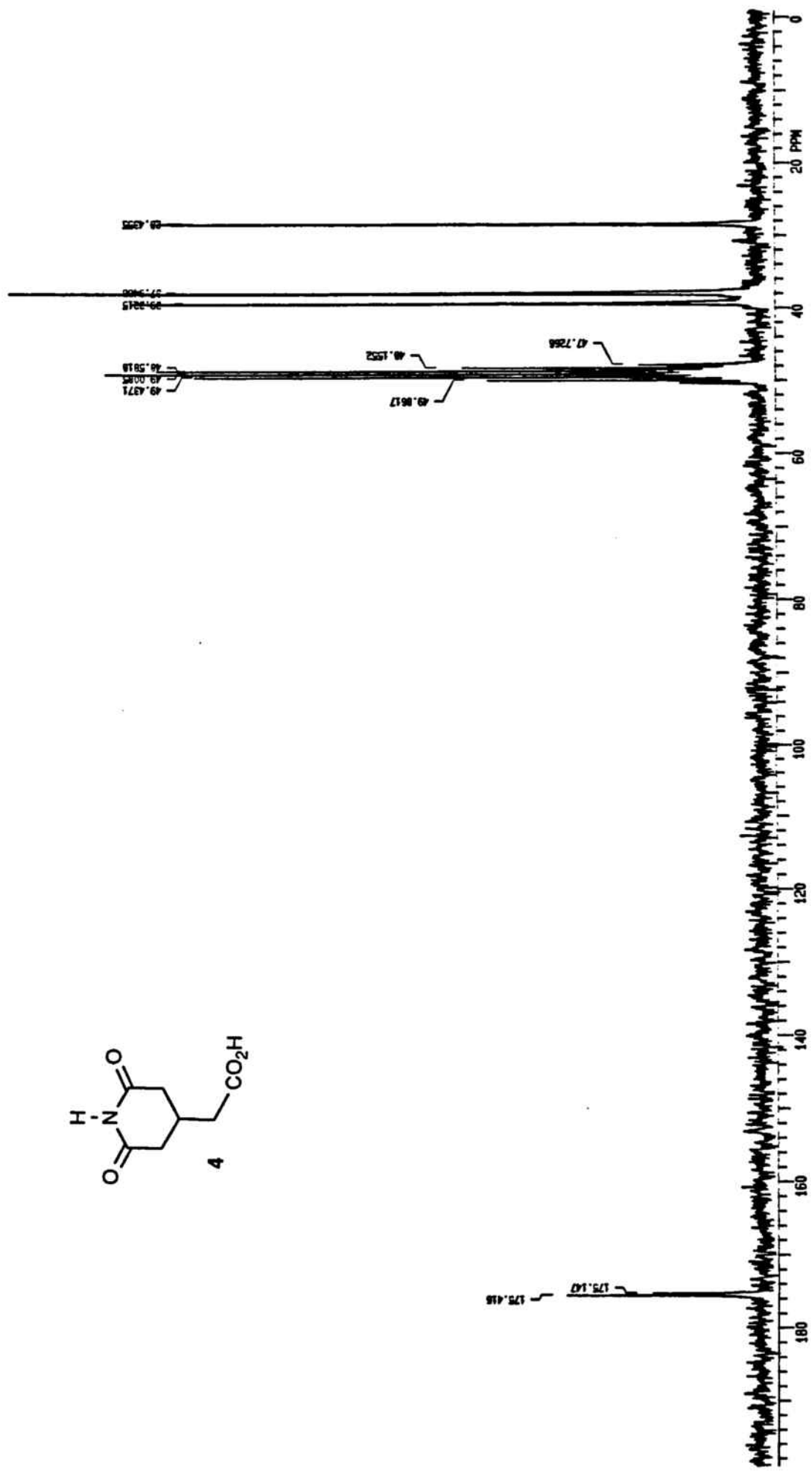
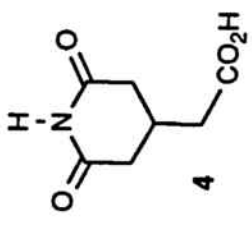
1-(2-hidroxietil)-2,6-piperidinadiona (2).



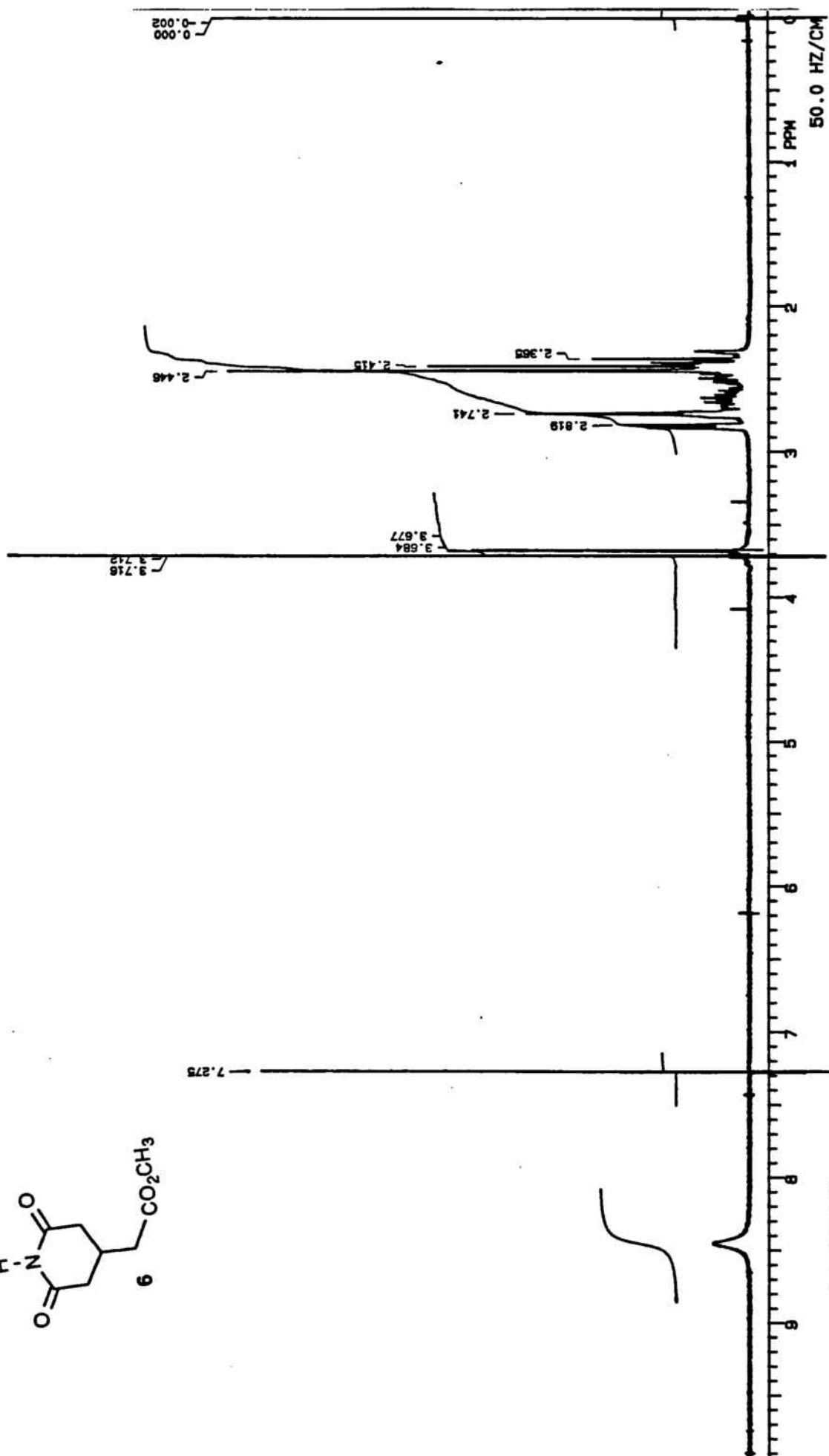
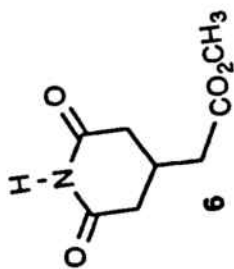
1-(2-hidroxietil)-2,6-piperidinadiona (2).



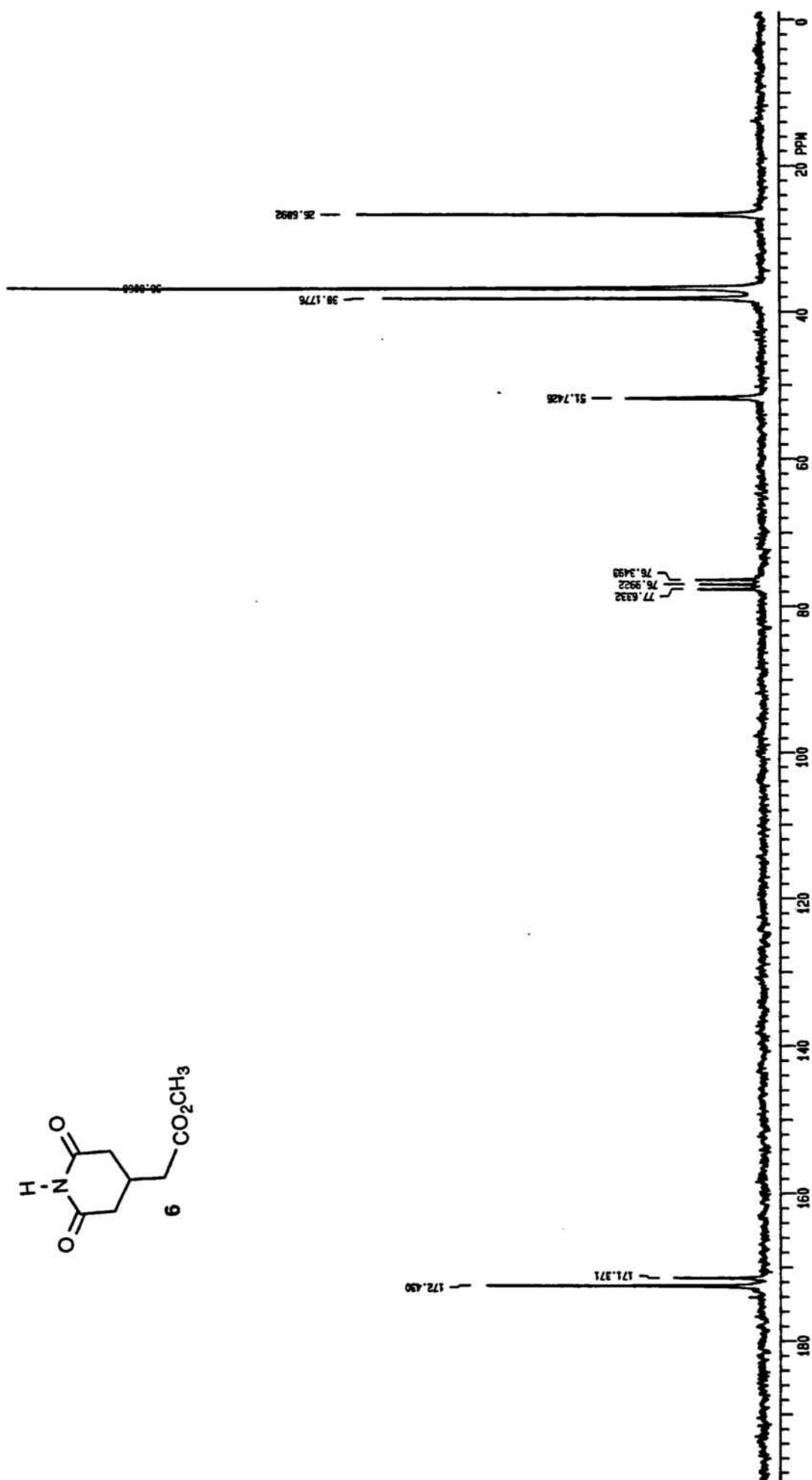
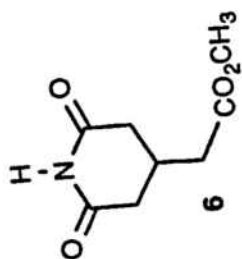
Acido 2,6-piperidinona-4-acético (4).



Acido 2,6-piperidinadiona-4-acético (4).

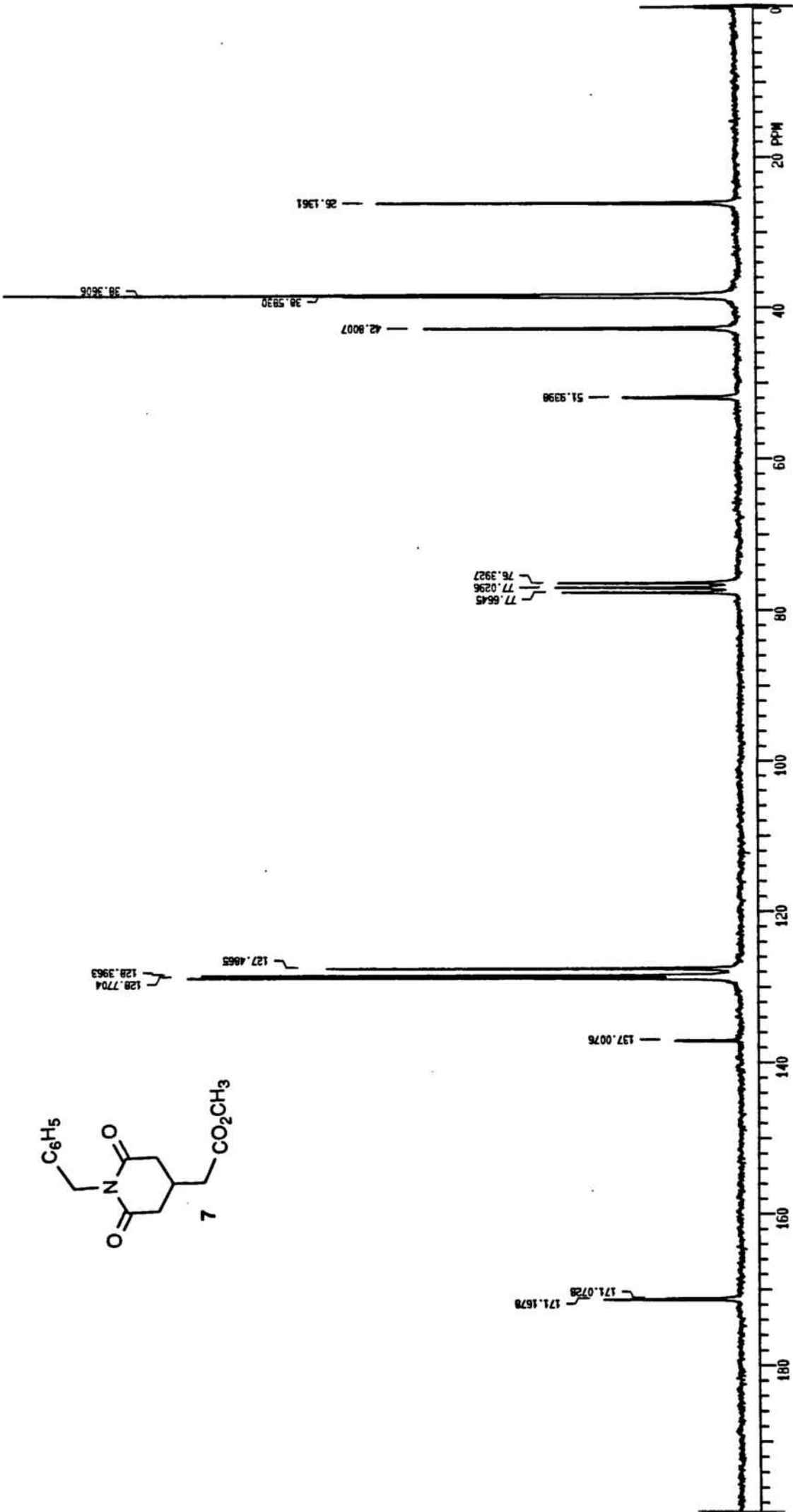


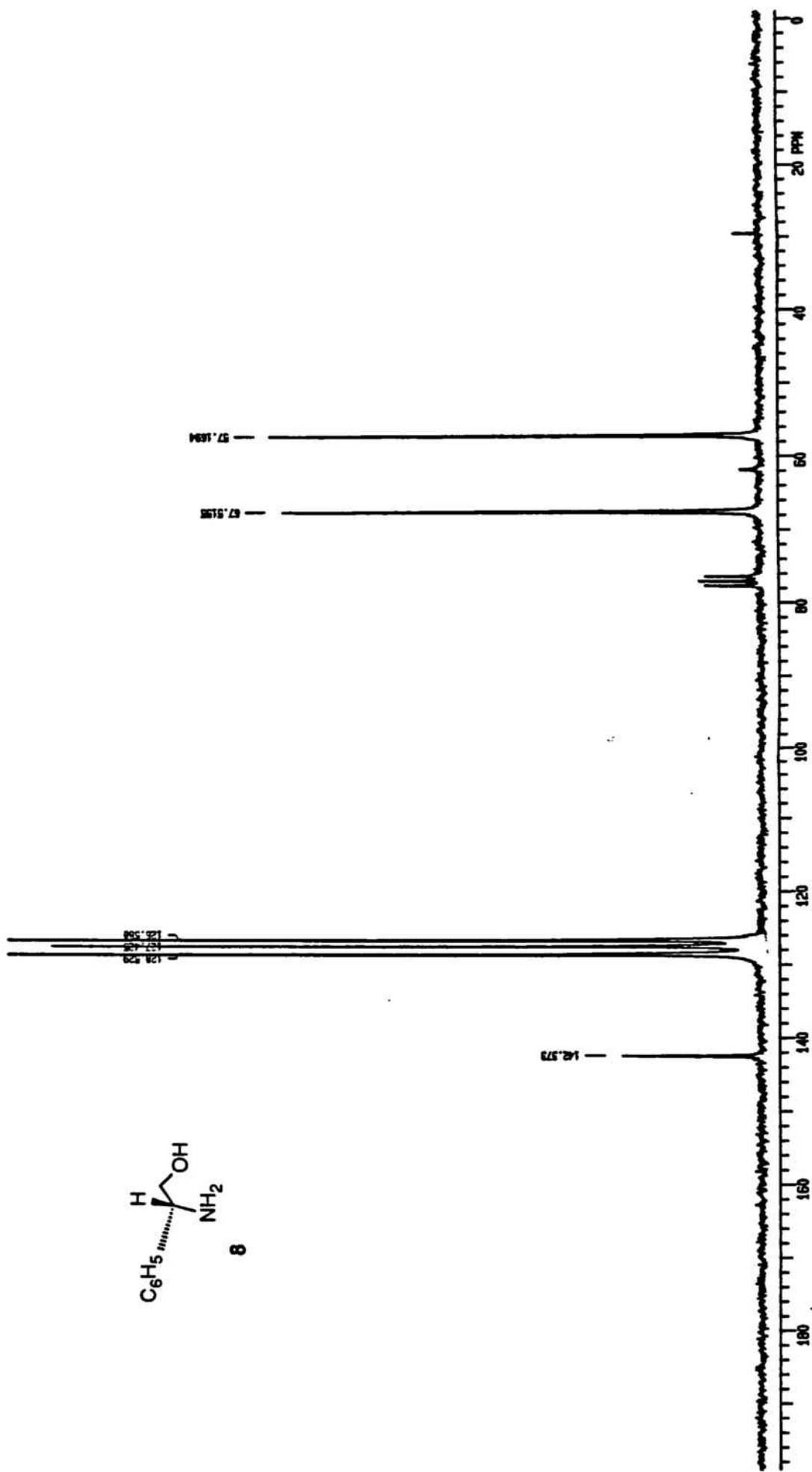
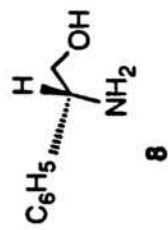
2,6-Piperidinona-4-acetato de metilo (6).



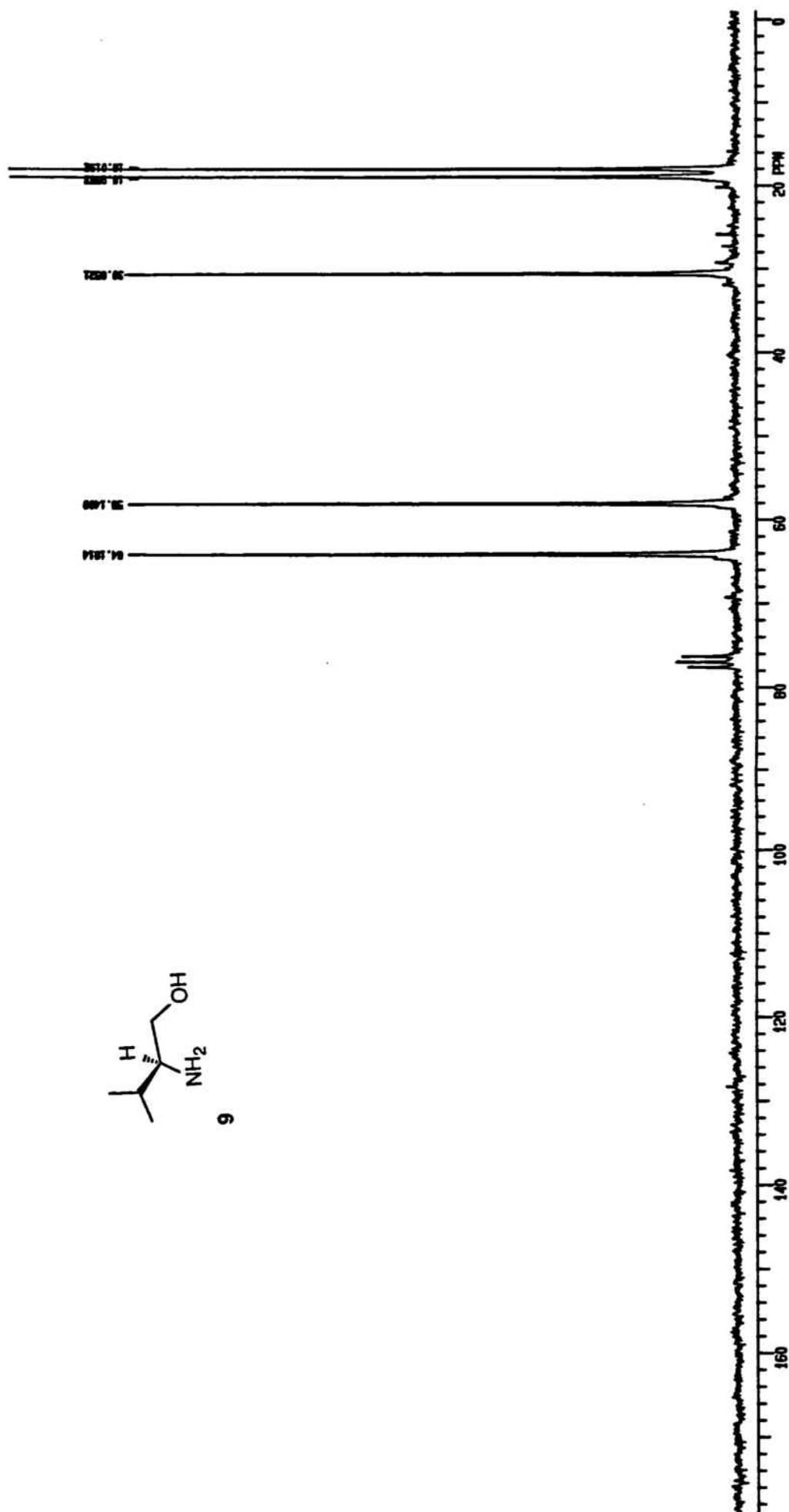
2,6-Piperidinona-4-acetato de metilo (6).

1-Bencil-2,6-piperidinadiona-4-acetato de metilo (7).

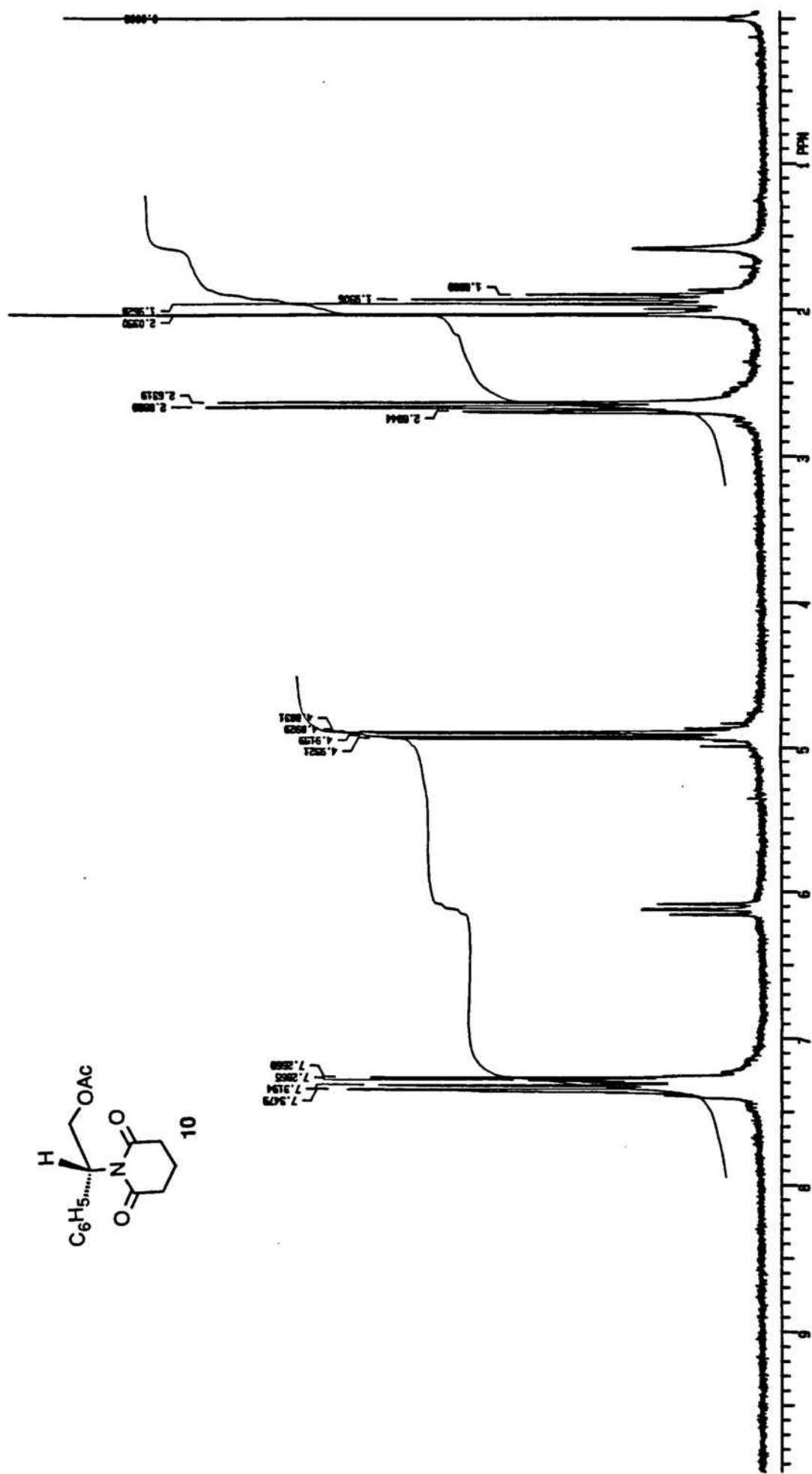




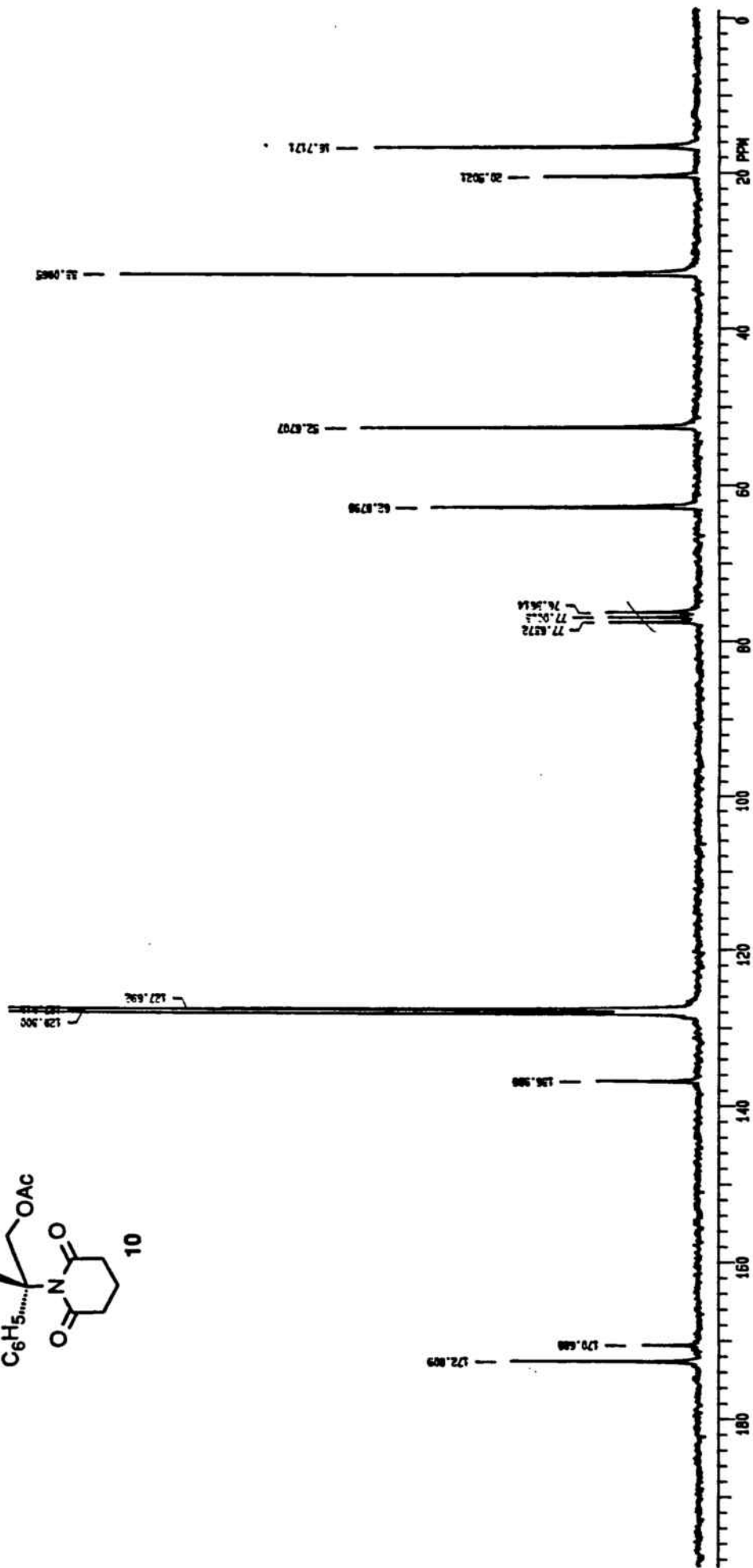
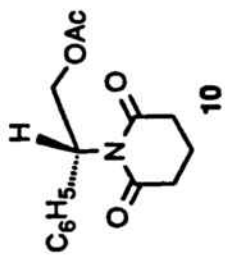
(-)-(R)-Fenilglicinol (8).



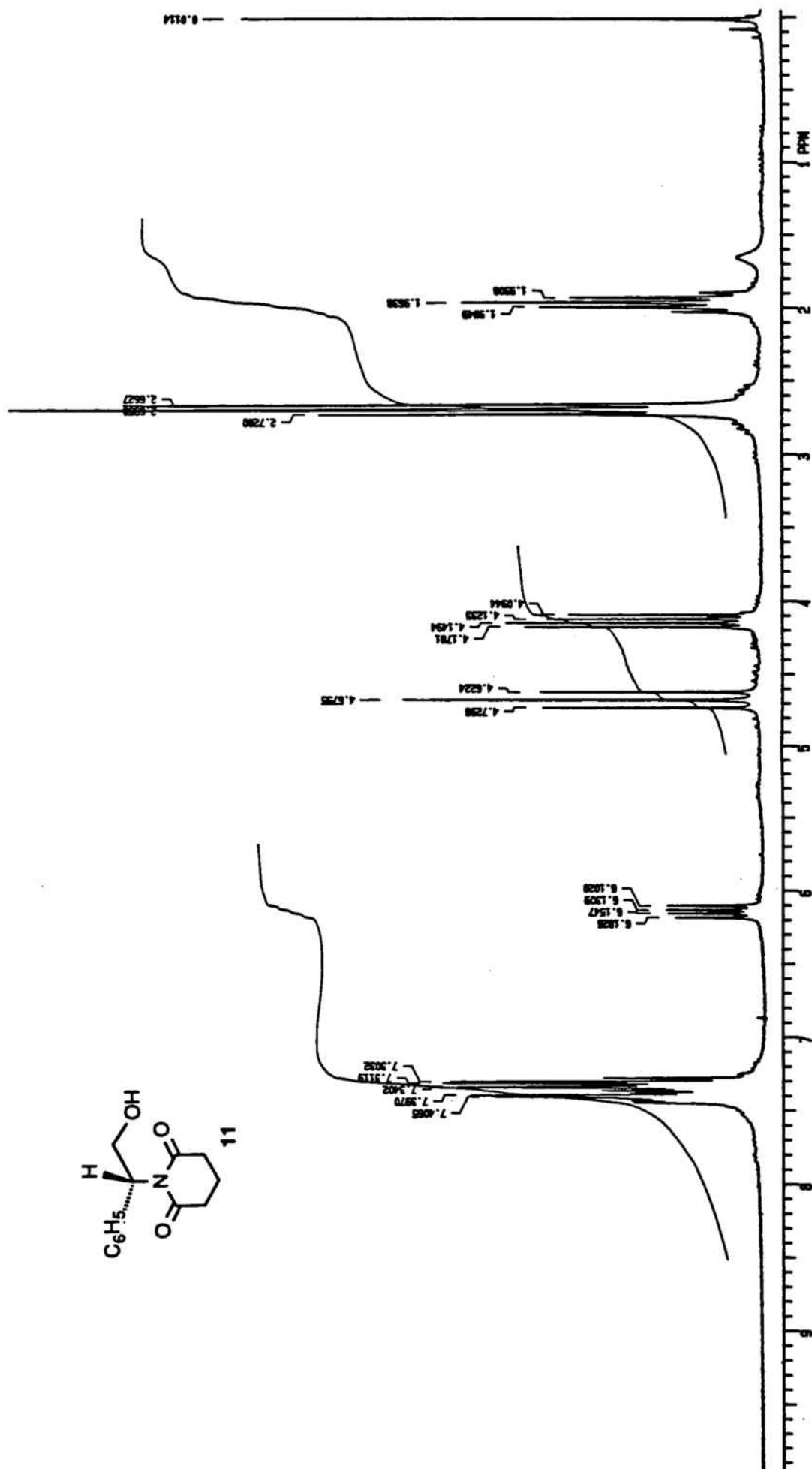
(+)-(S)-Valinol (9).



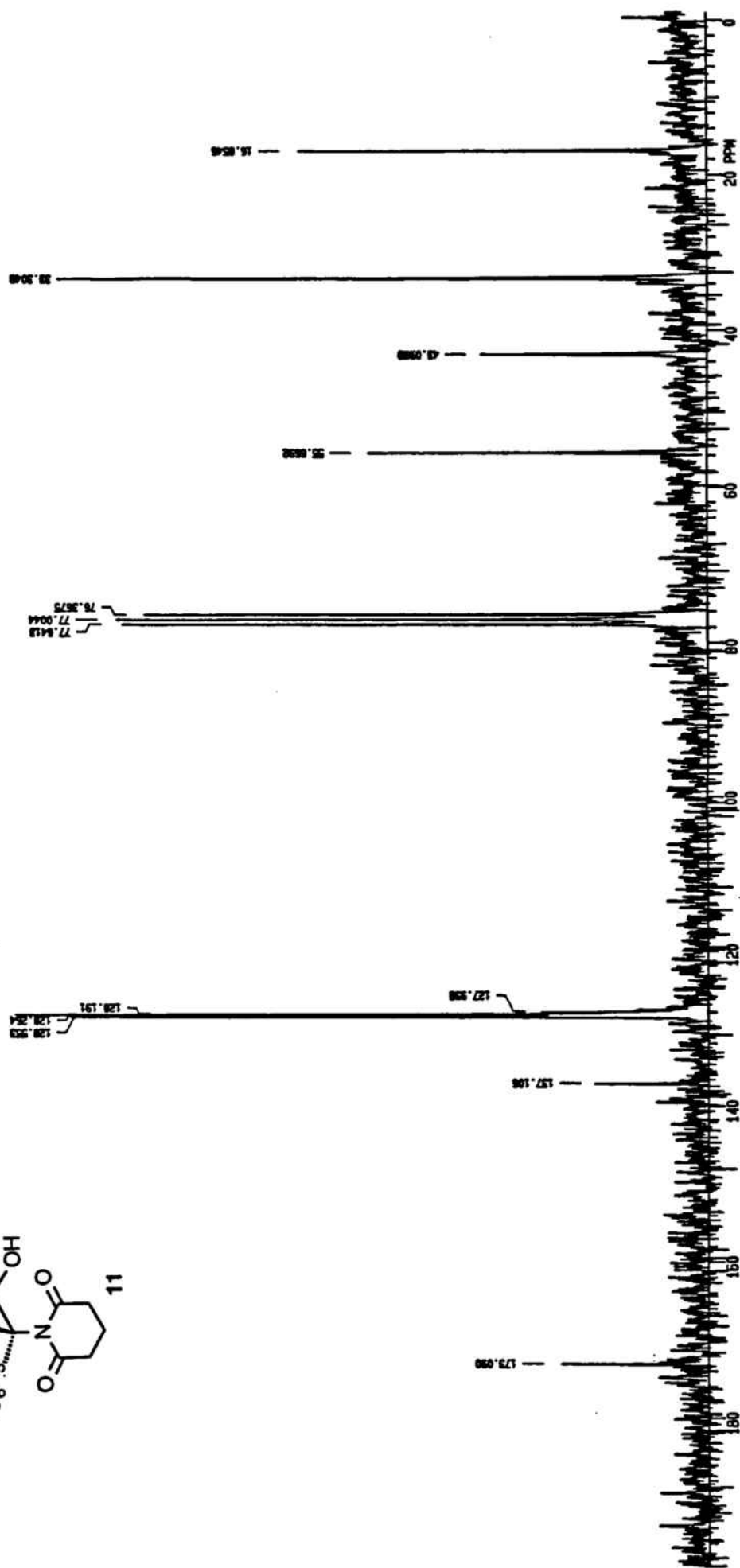
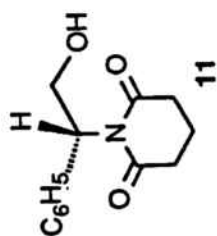
1-[(1R)-2-Acetoxy-1-phenylethyl]-2,6-piperidinadione (10).



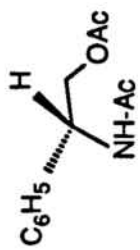
1-[(1R)-2-Acetoxy-1-phenylethyl]-2,6-piperidinone (10).



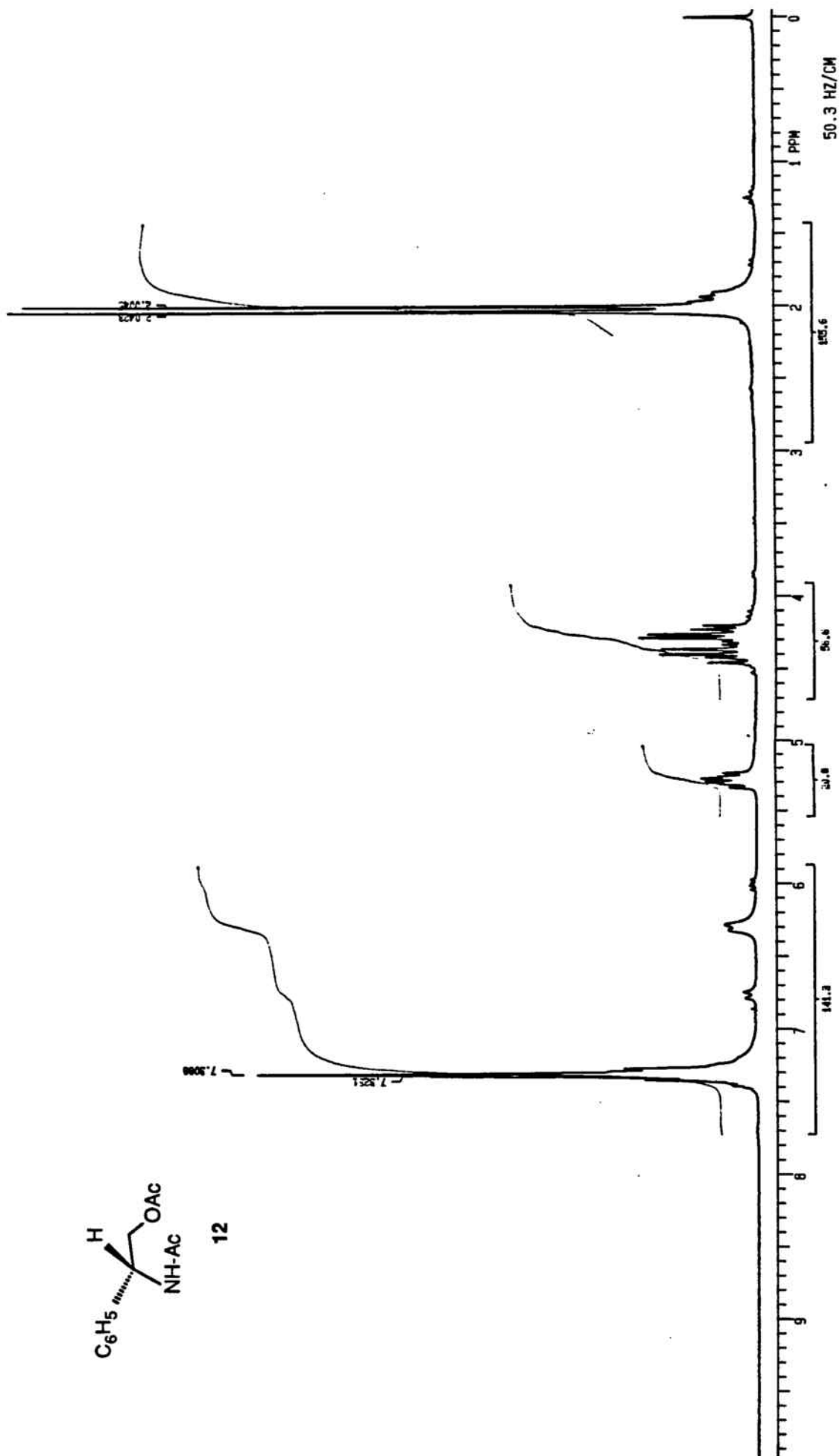
1-[(1R)-1-Phenil-2-hidroxietyl]-2,6-piperidinaona (11).



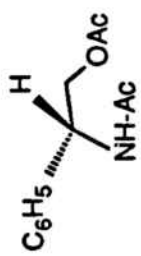
1-[(1R)-1-Fenil-2-hidroxietil]-2,6-piperidinona (11).



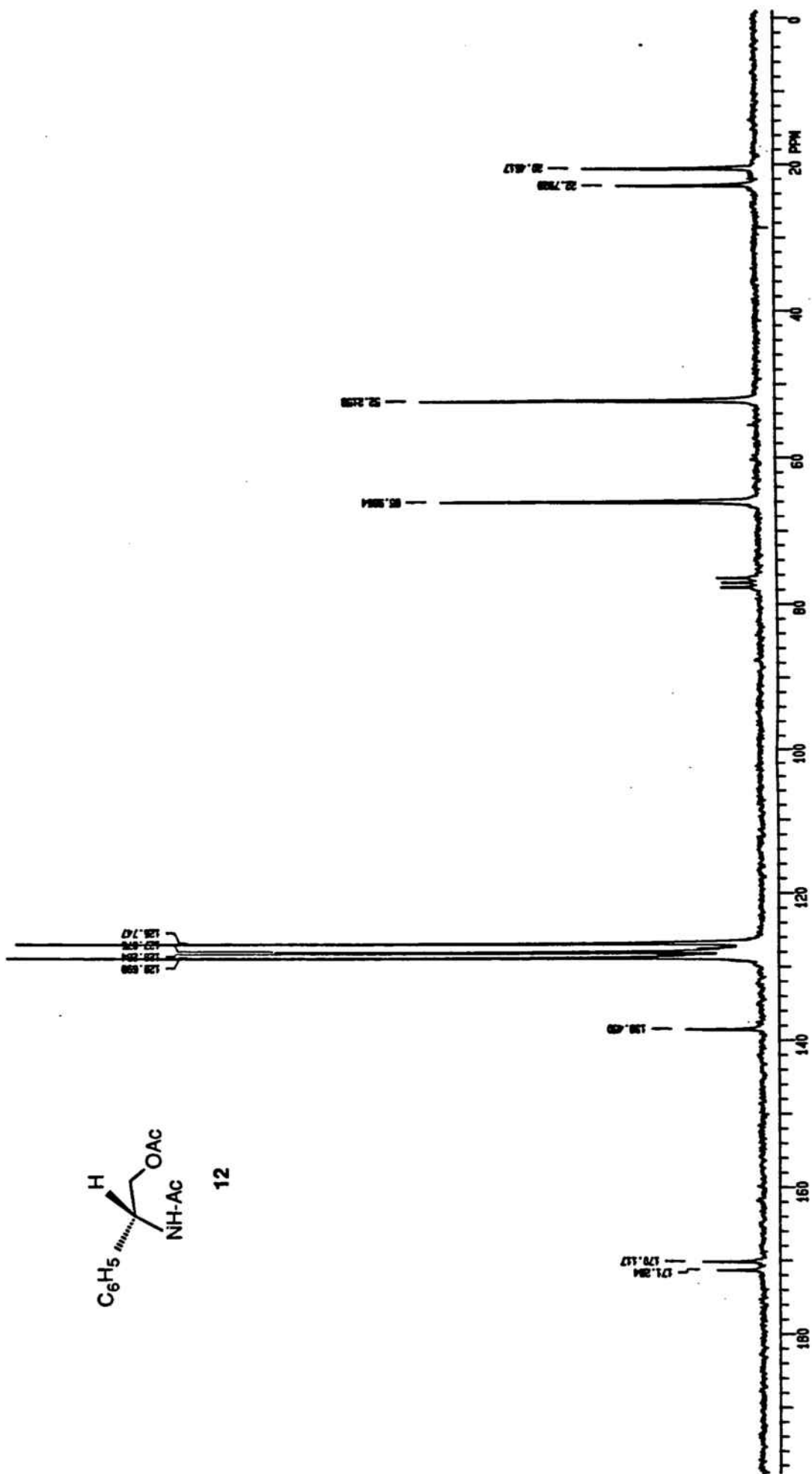
12



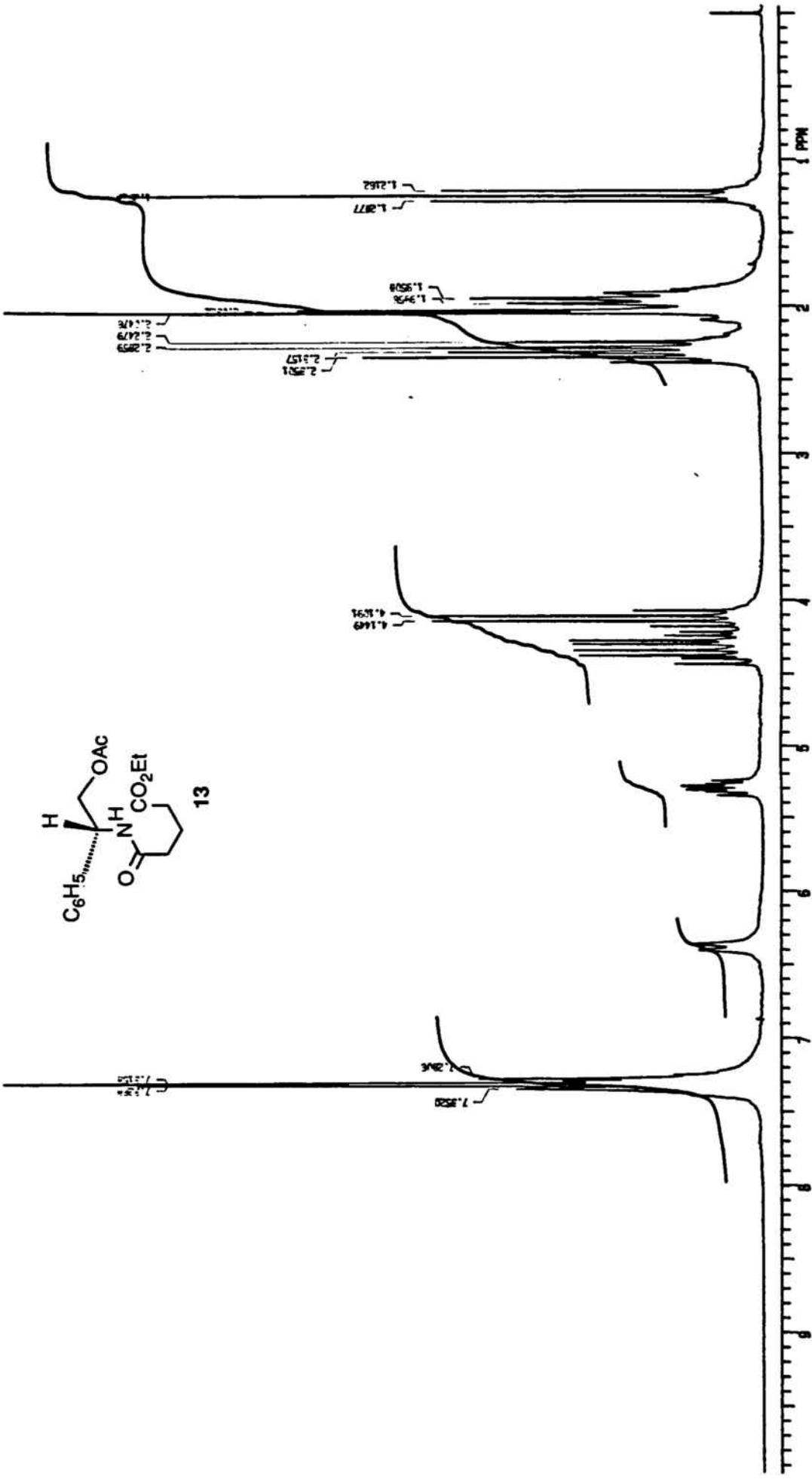
N,O-Diacetylphenylglycinol (12).



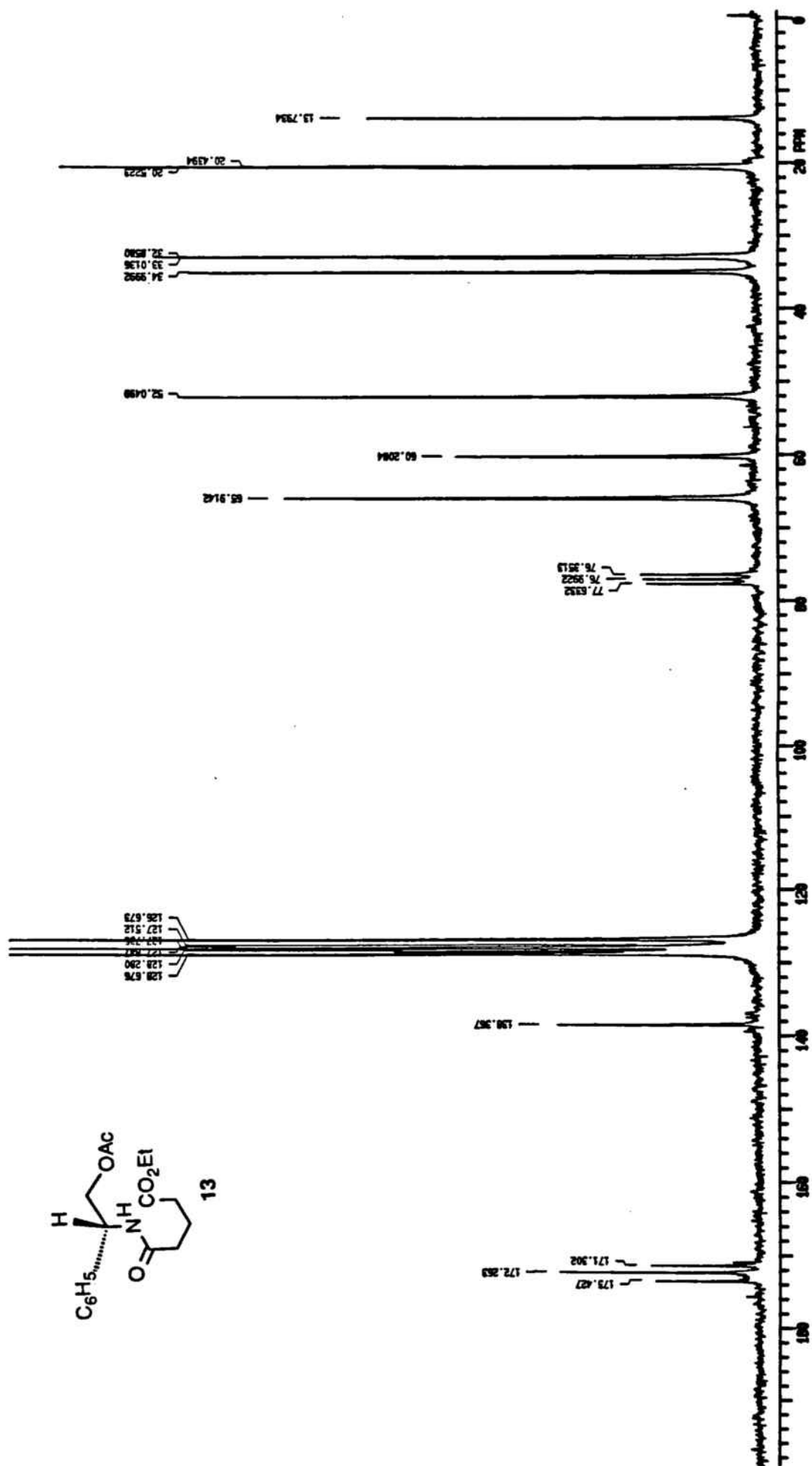
12

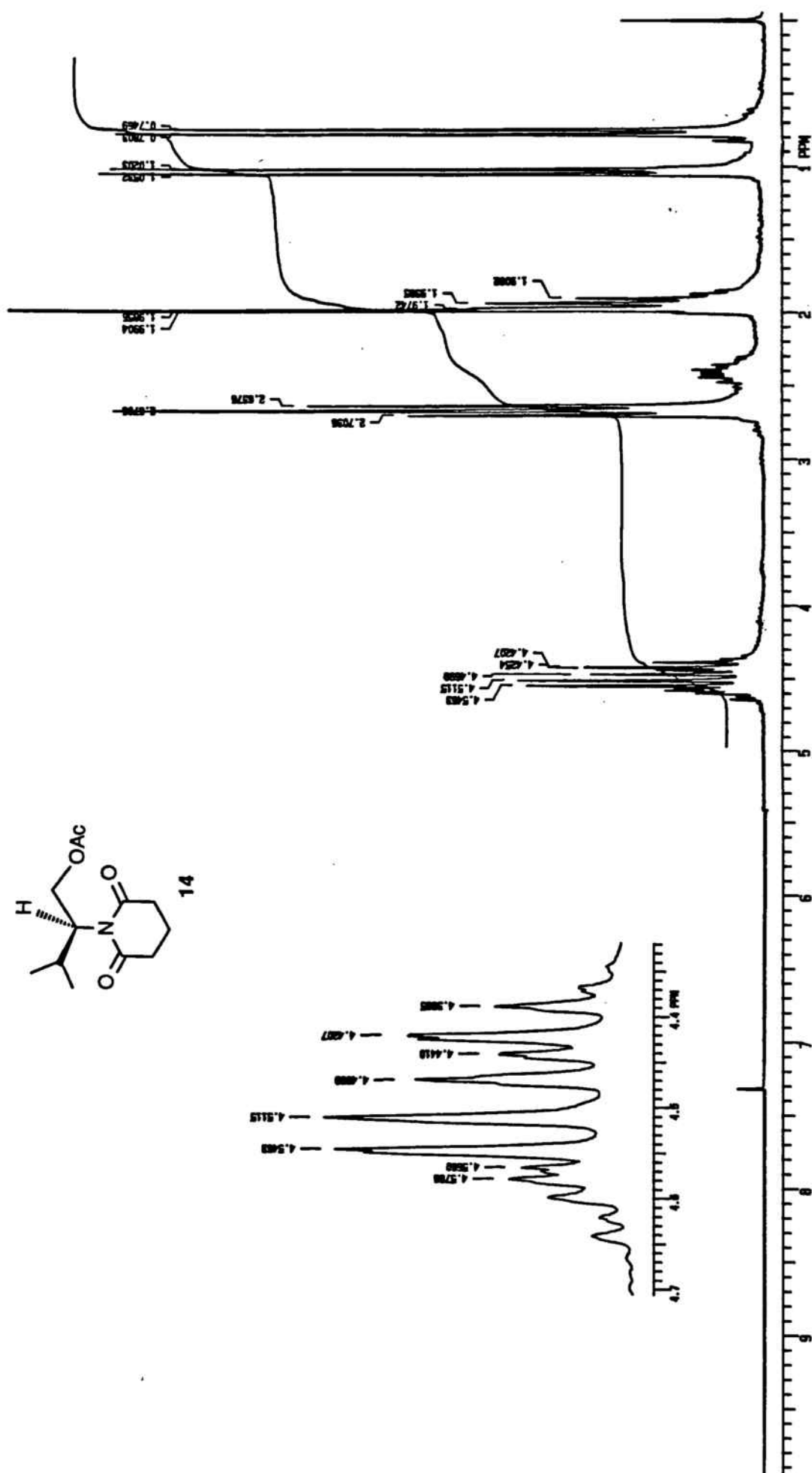


N,O-Diacetylphenylethanolamine (**12**).

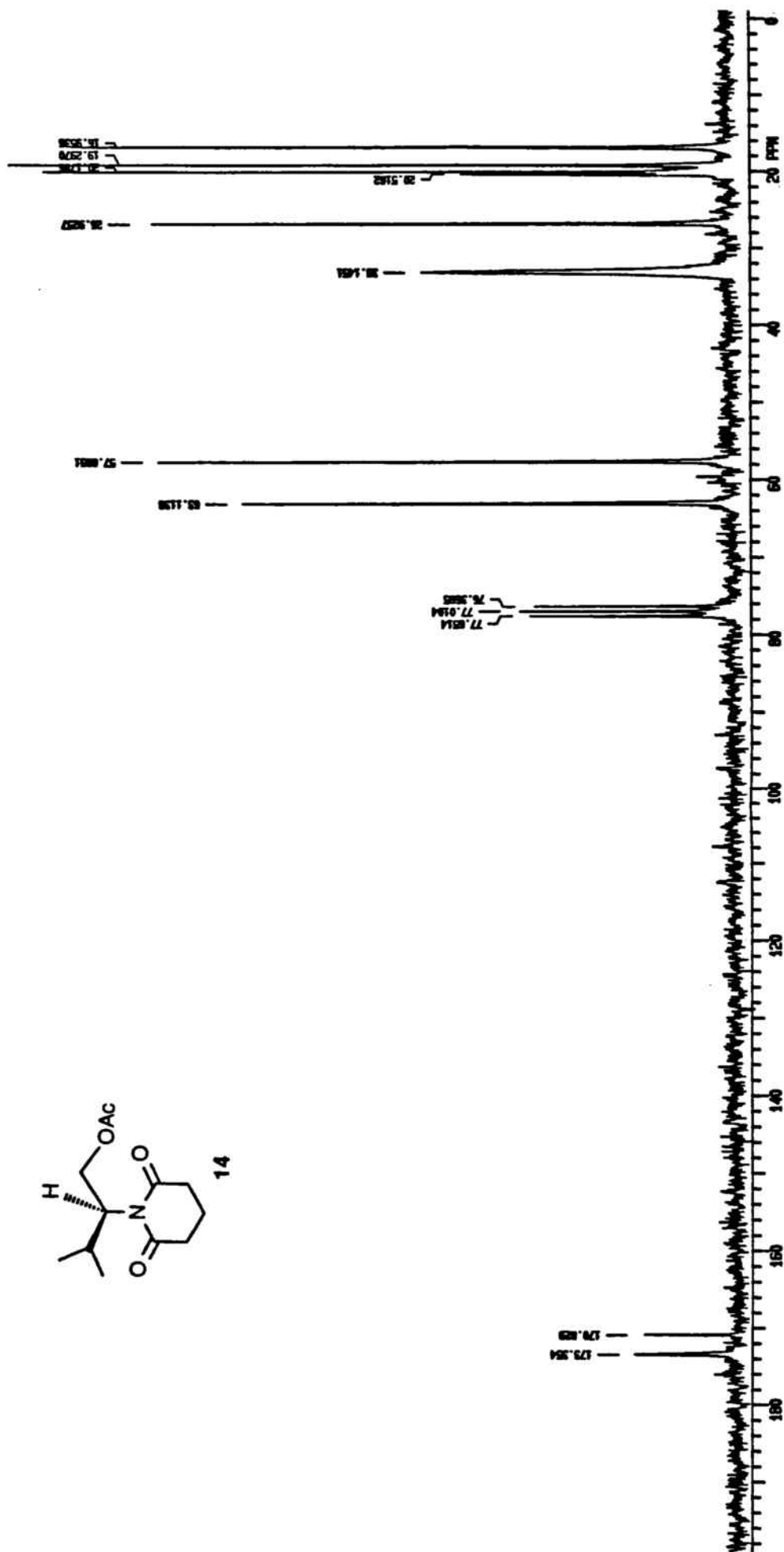


4-[(1R)-(2-Acetoxy-1-phenylethyl)carbamoyl]butanoate de etilo (13).

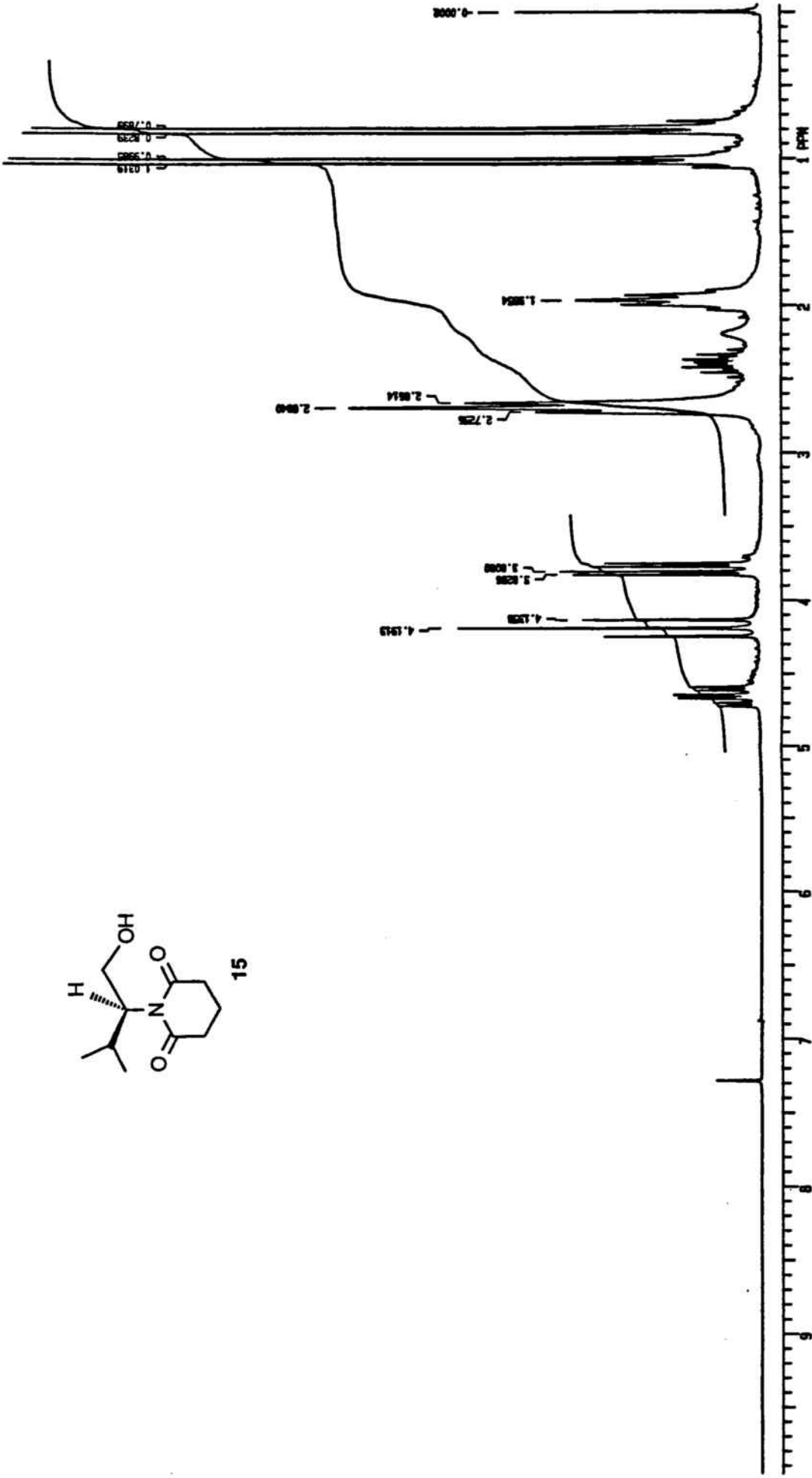
4-[(1*R*)-(2-Acetoxy-1-phenylethyl)carbamoyl]butanoate de etilo (13).



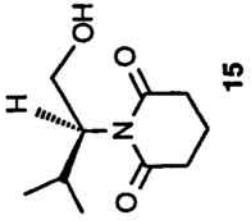
1-[(1S)-2-Acetoxy-1-isopropylethyl]-2,6-piperidinadiona (14).

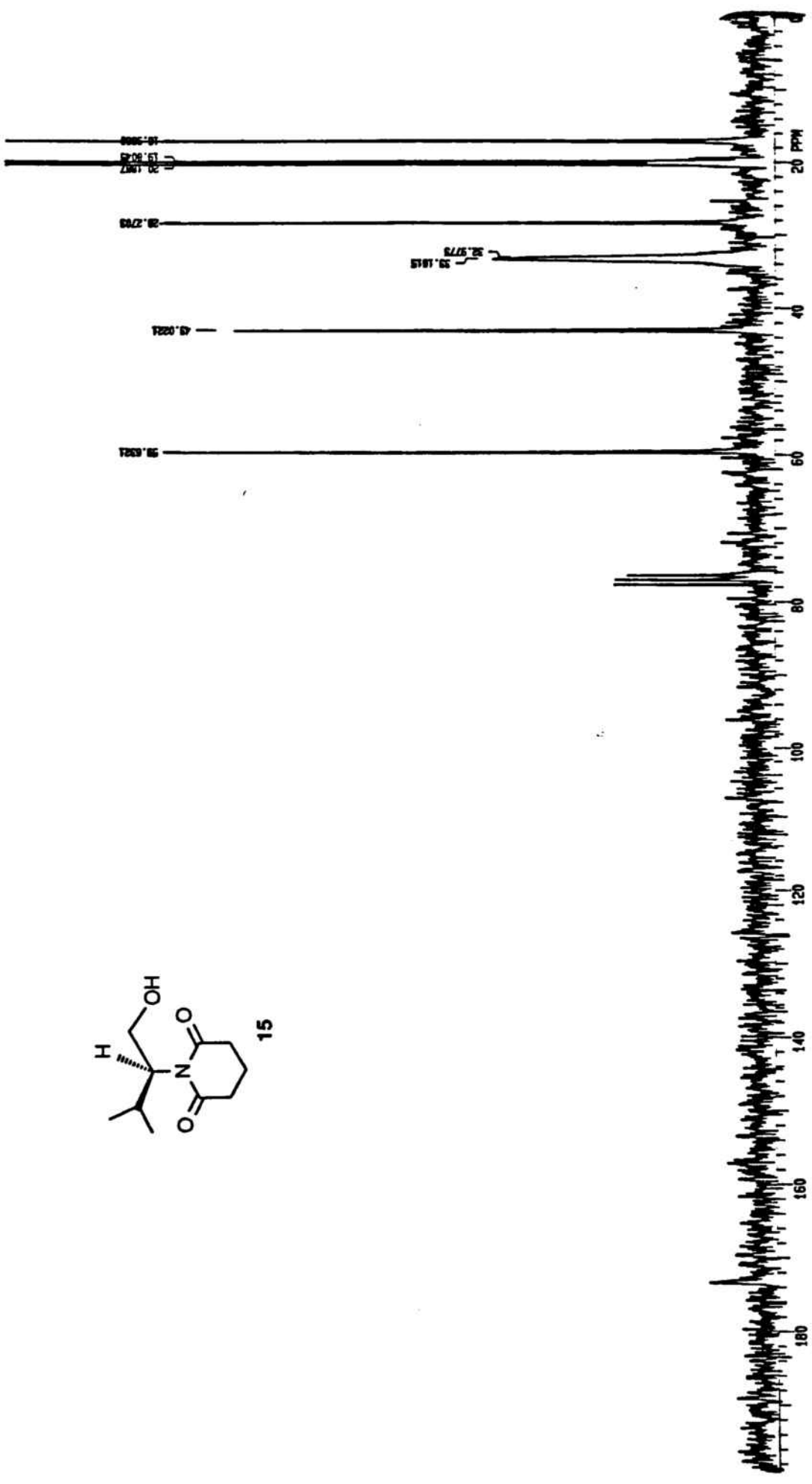
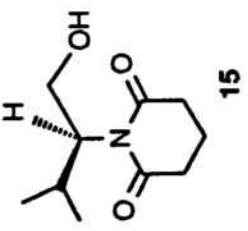


1-[(1S)-2-Acetoxy-1-isopropylethyl]-2,6-piperidinadiona (14).

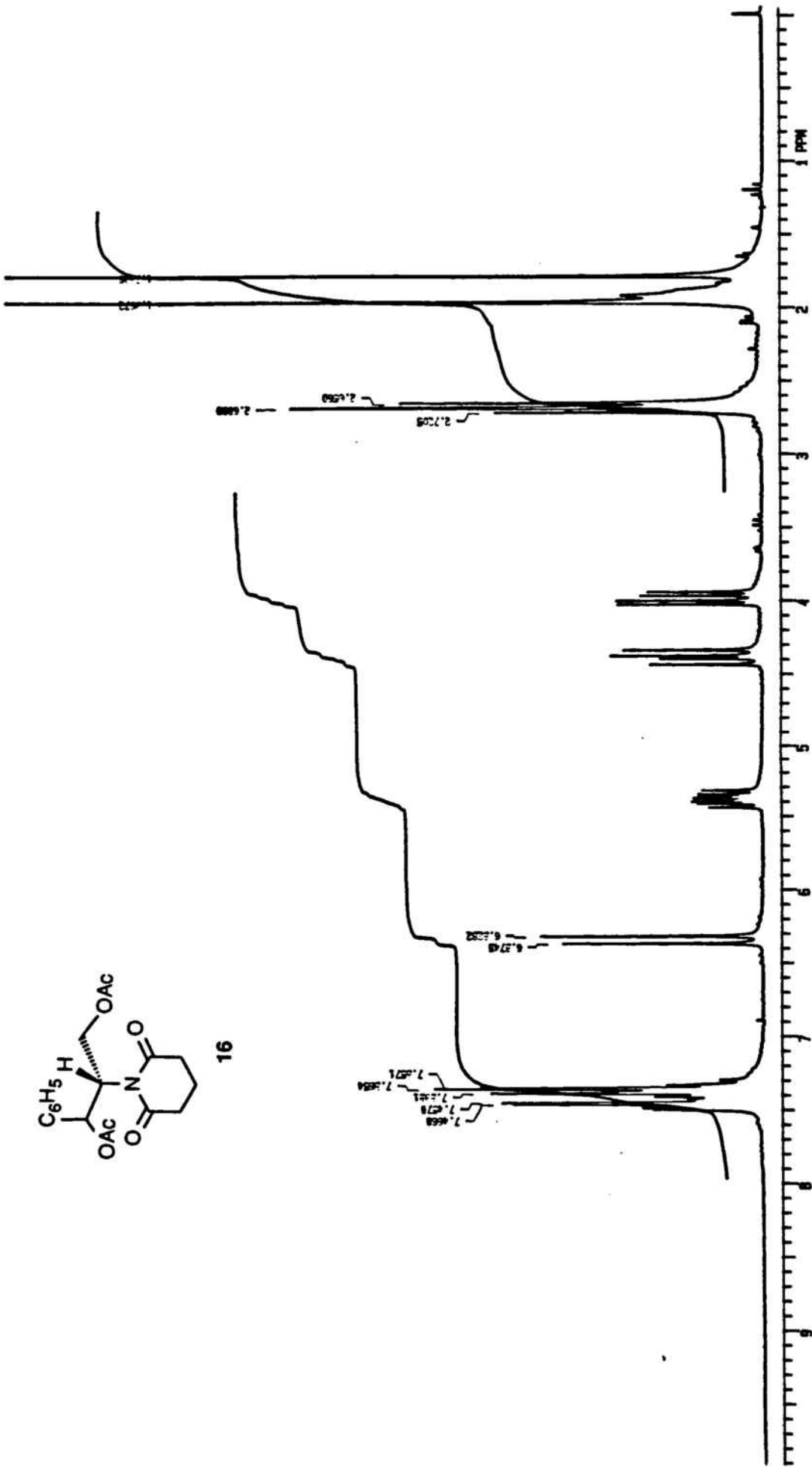


1-[(1S)-2-hidroxi-1-isopropiletil]-2,6-piperidinadiona (15).



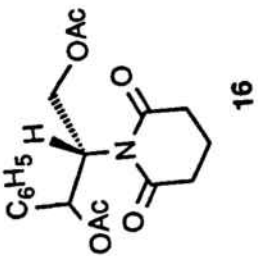
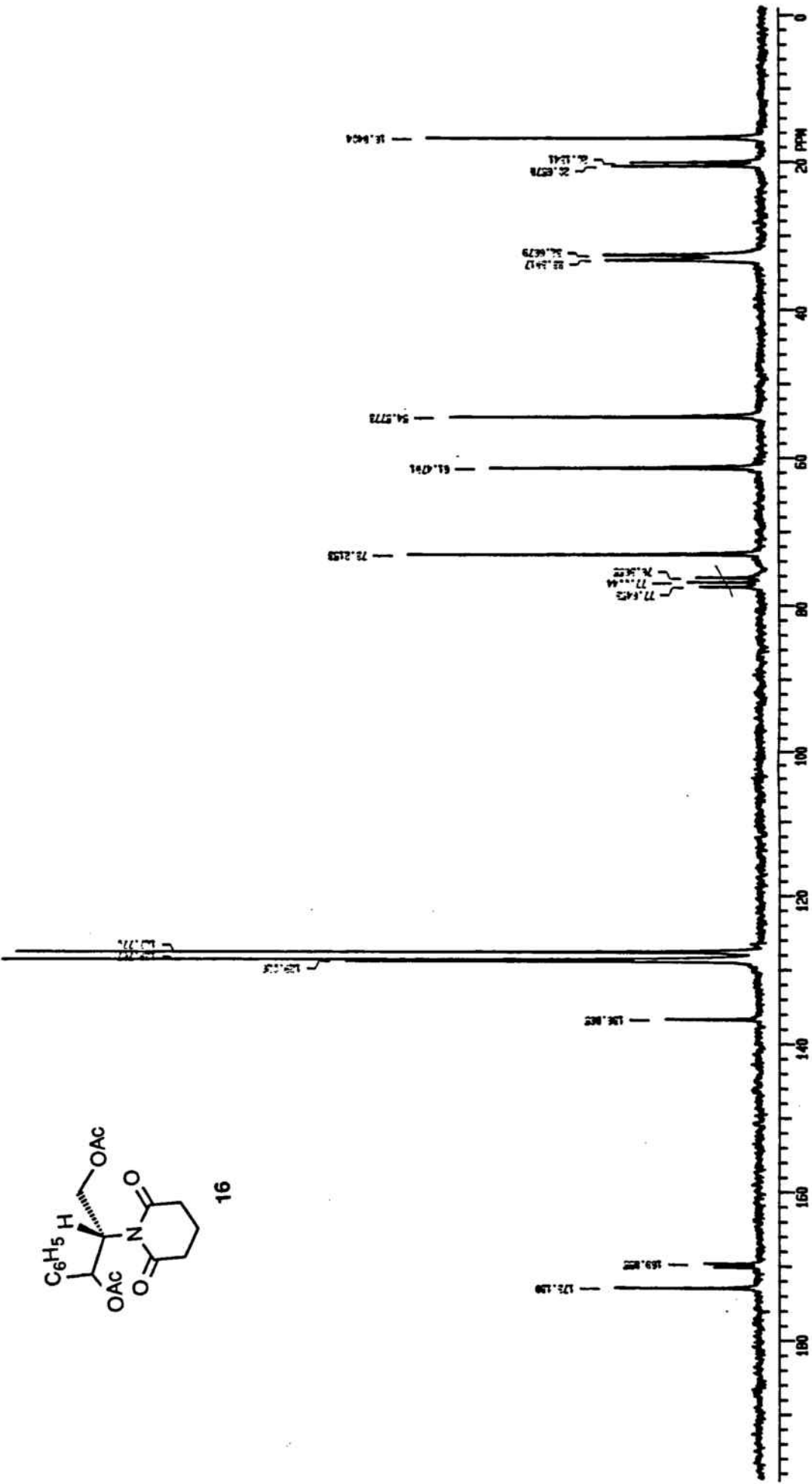


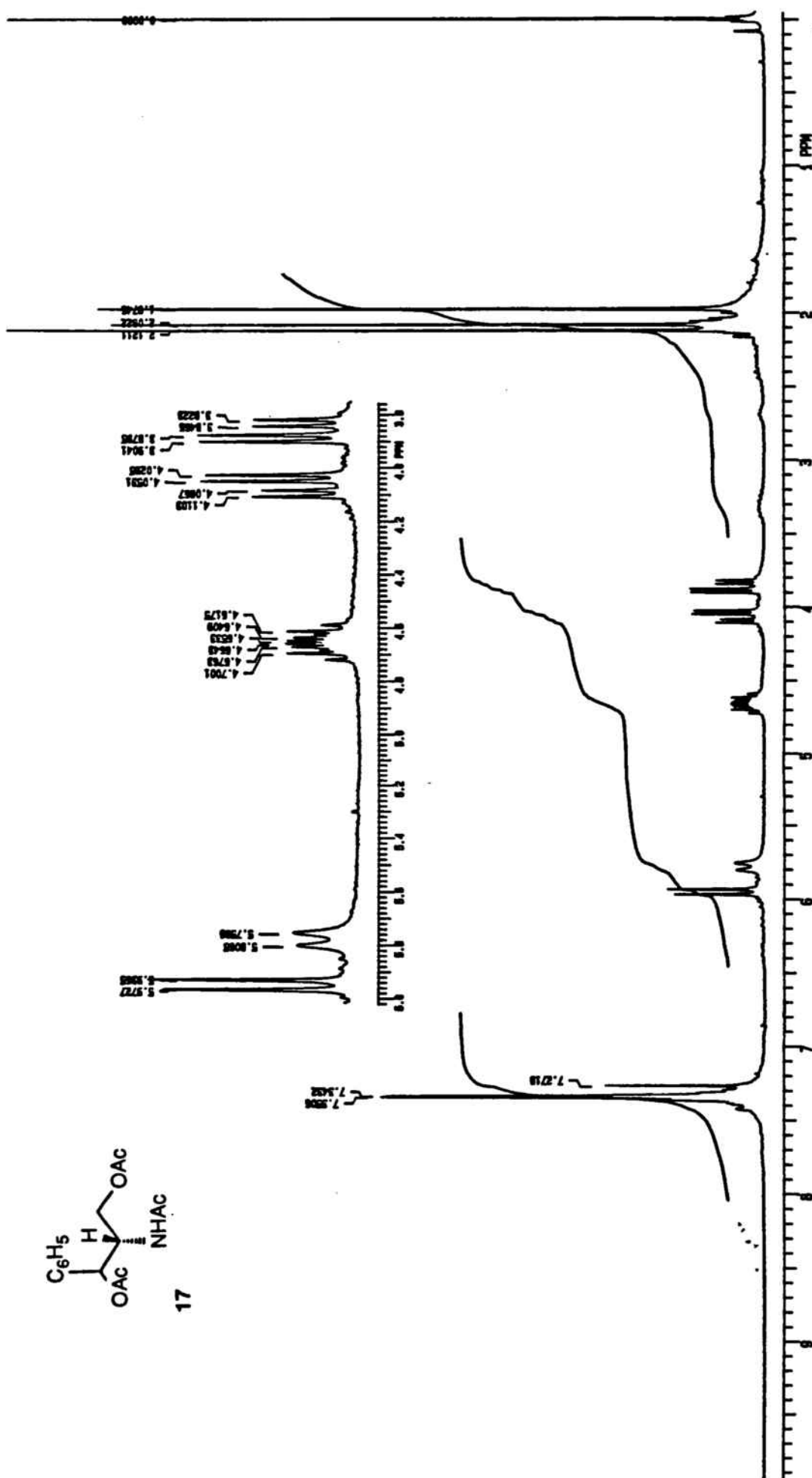
1-[(1S)-2-hidroxi-1-isopropiletil]-2,6-piperidinadiona (15).

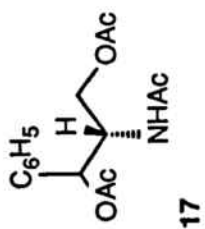
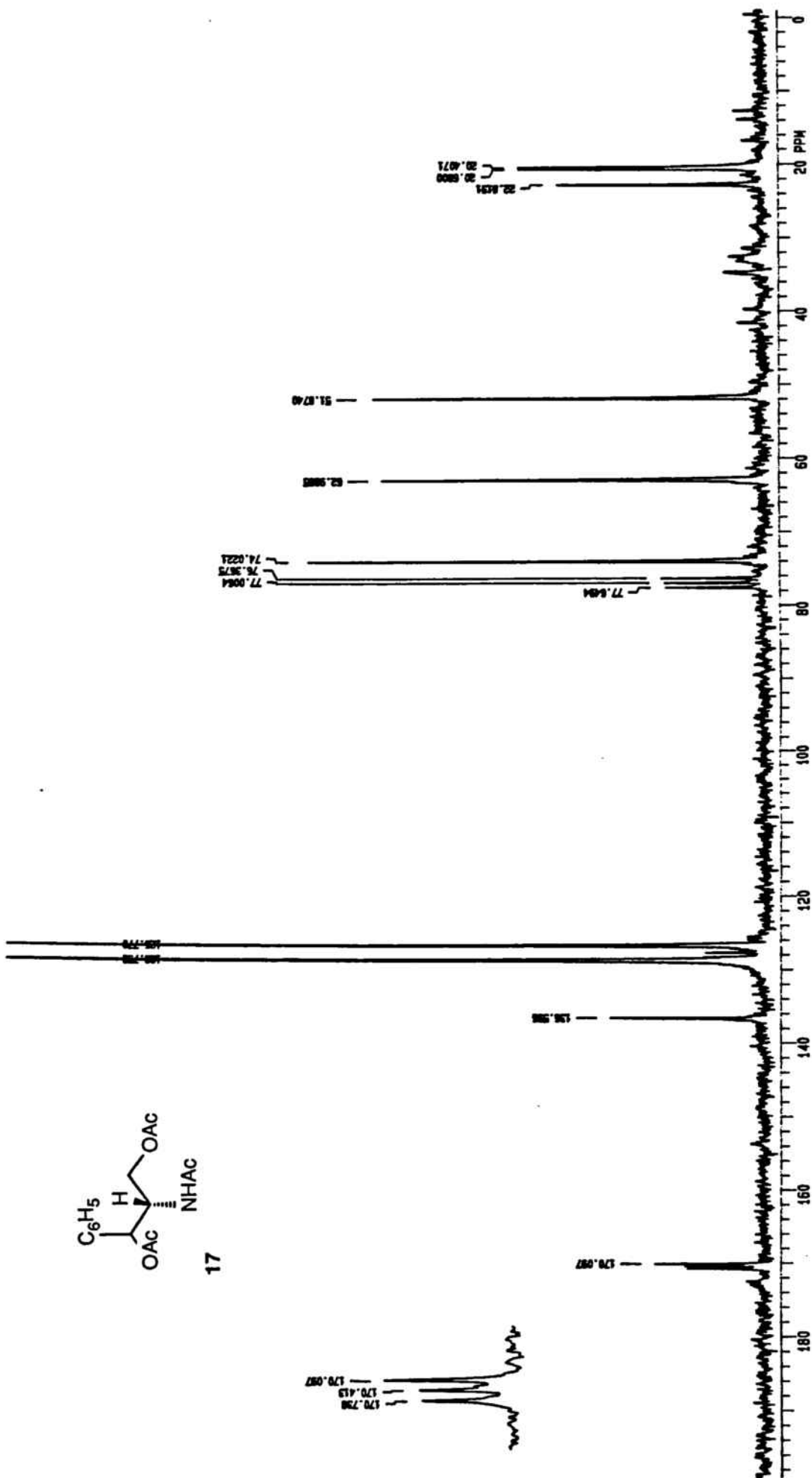


1-[(1S,2S)-2-Acetoxy-1-acetoximetil-2-fenilettil]-2,6-piperidinadiona (16).

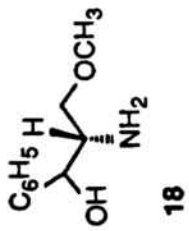
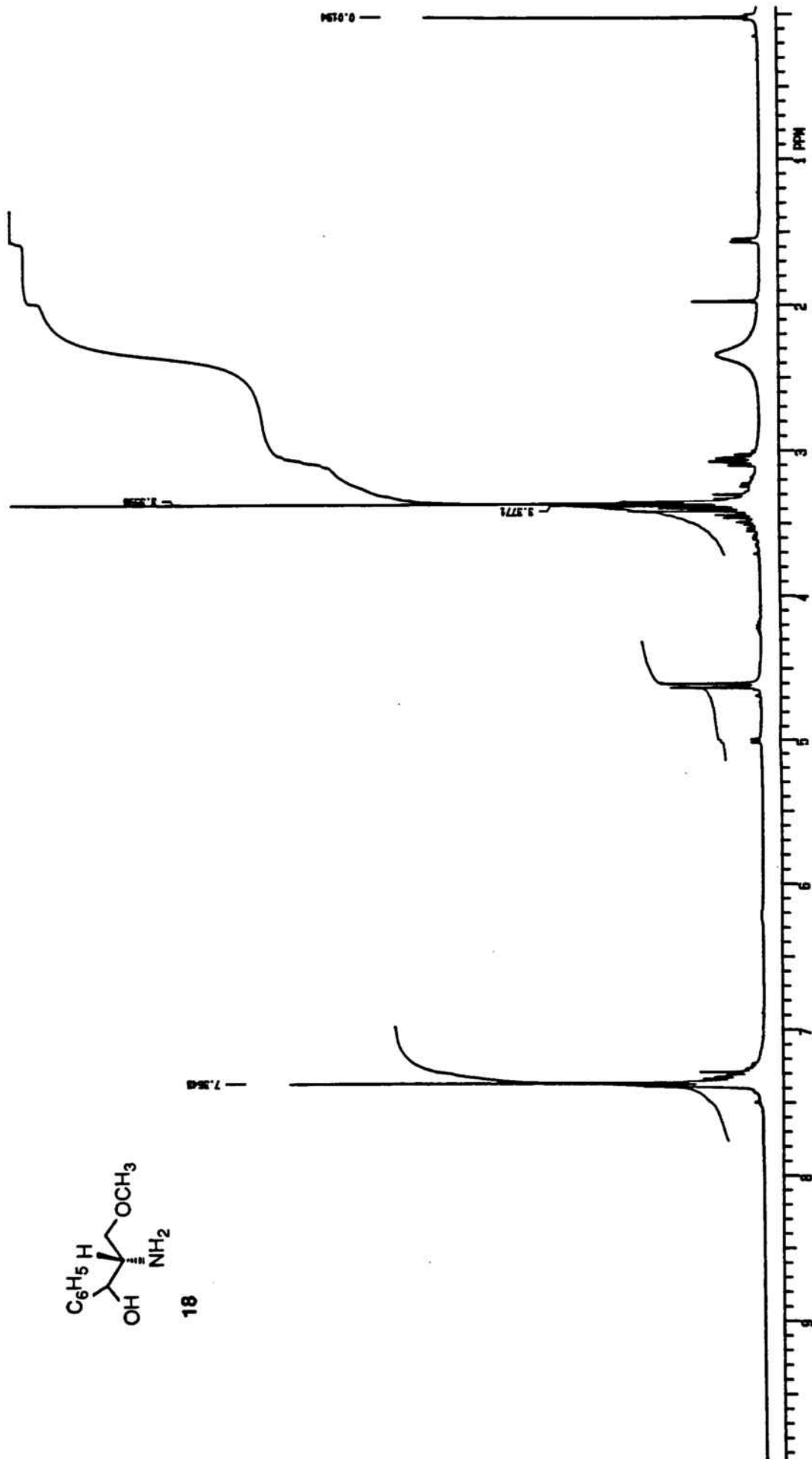
1-[(1*S*,2*S*)-2-Acetoxy-1-acetoximetil-2-feniletil]-2,6-piperidinadiona (16).



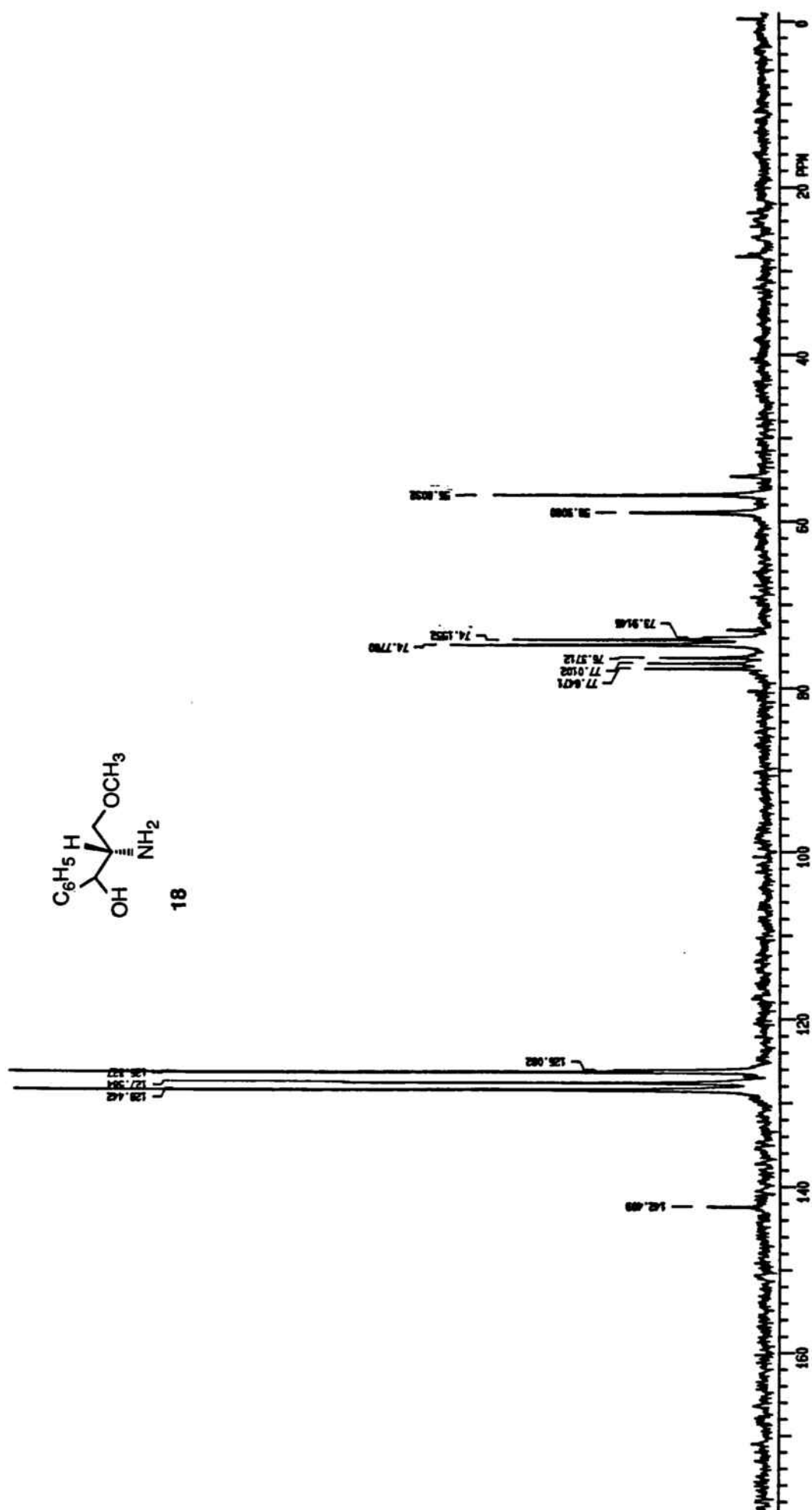
Triacetato de *N,O,O*-(1*S*,2*S*)-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol (17).



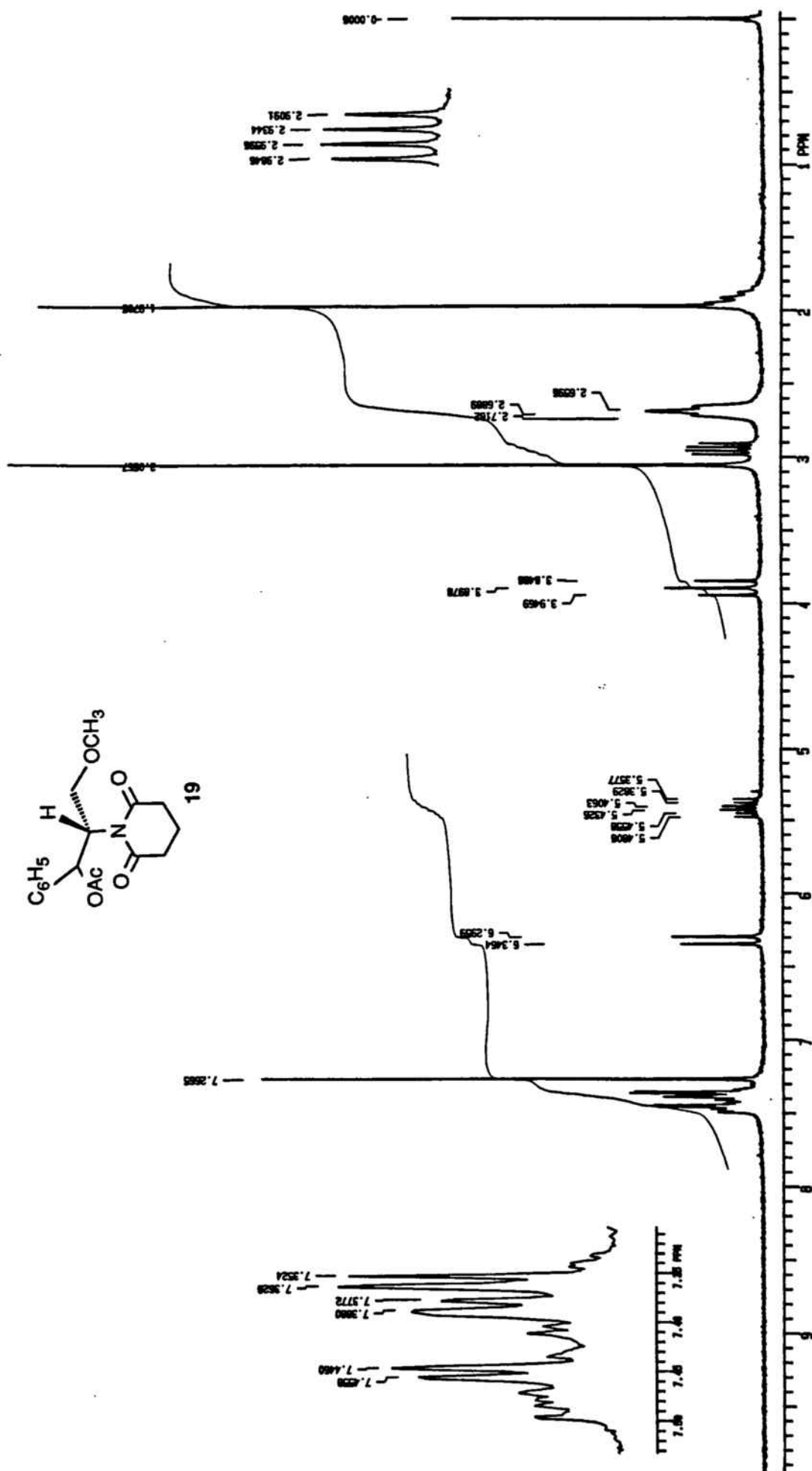
Triacetato de N,O,O-(1S,2S)-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol (17).



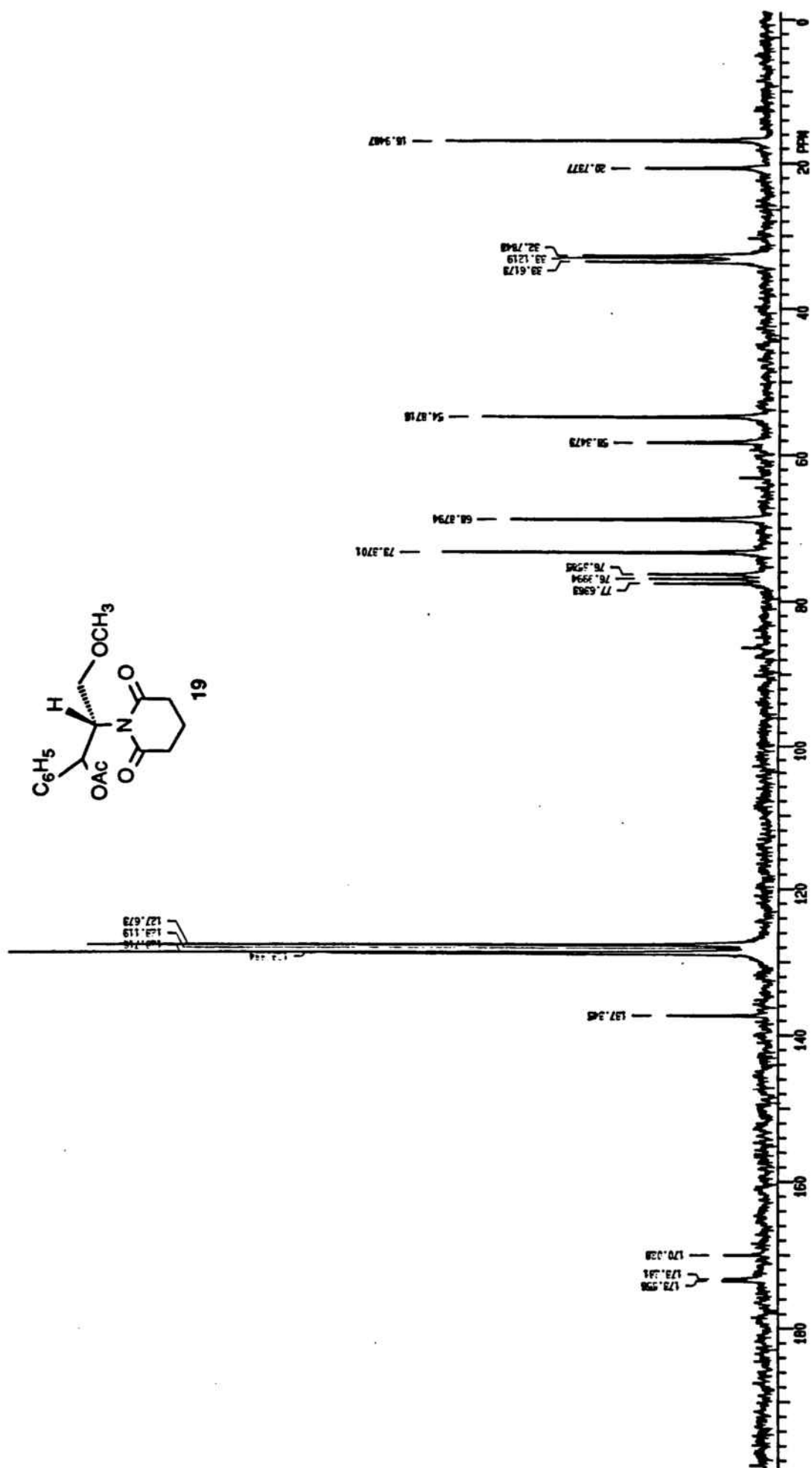
(+)-(1S,2S)-2-Amino-1-phenyl-3-methoxy-1-propanol (18).



(+)-(1S,2S)-2-Amino-1-phenyl-3-methoxy-1-propanol (18).

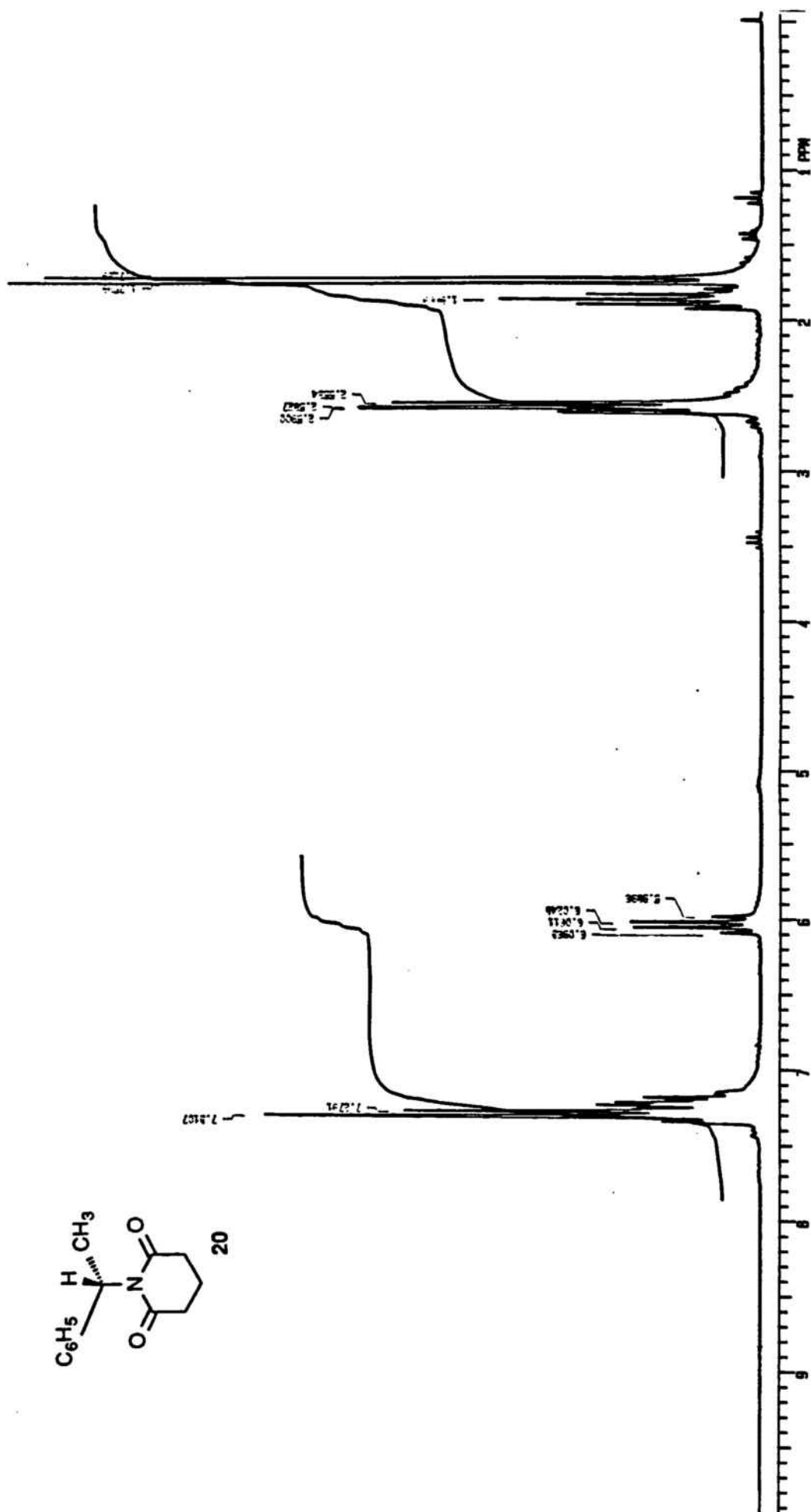


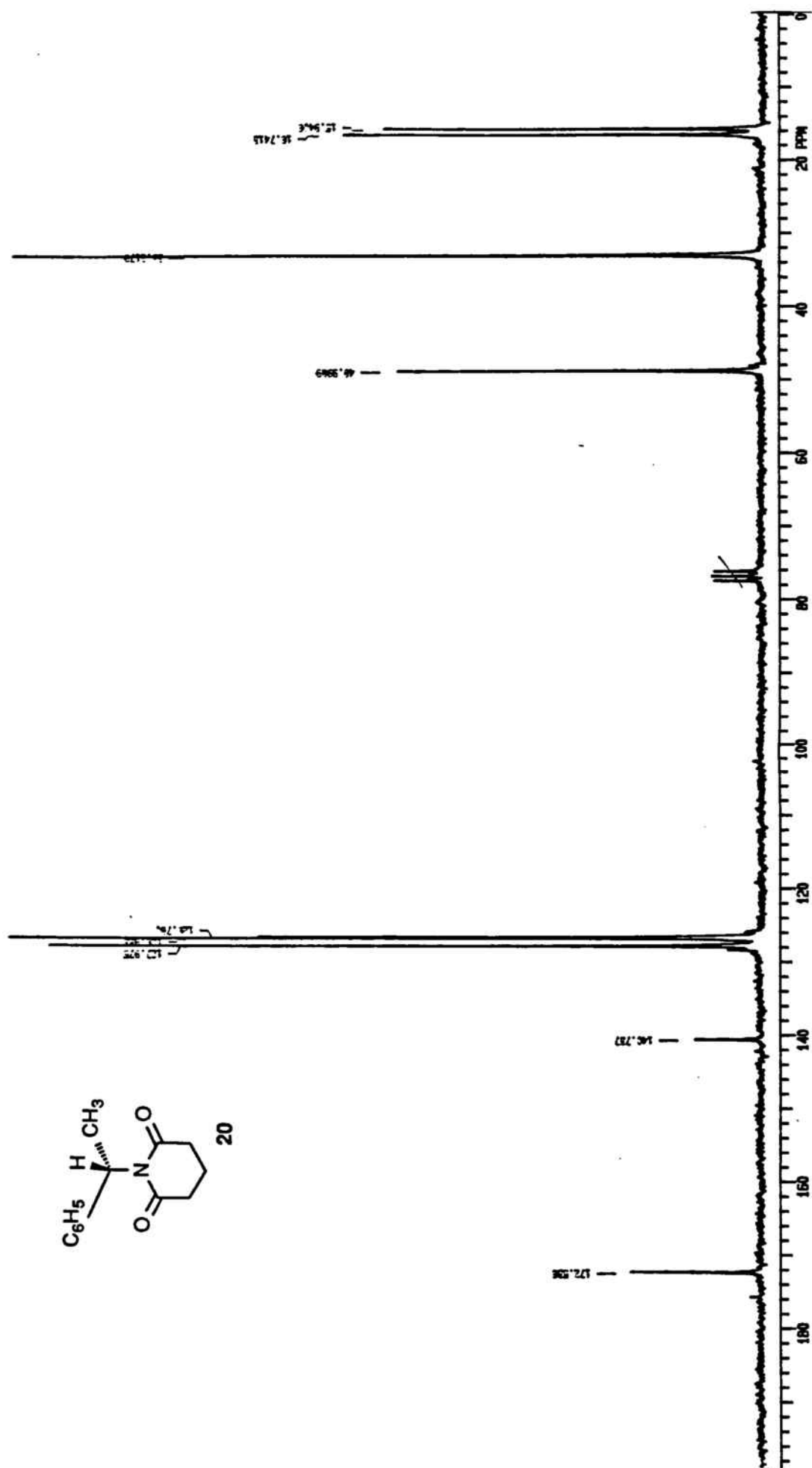
1-[(1S,2S)-2-Acetoxy-2-fenil-1-metoximetileil]-2,6-piperidin adiona (19).



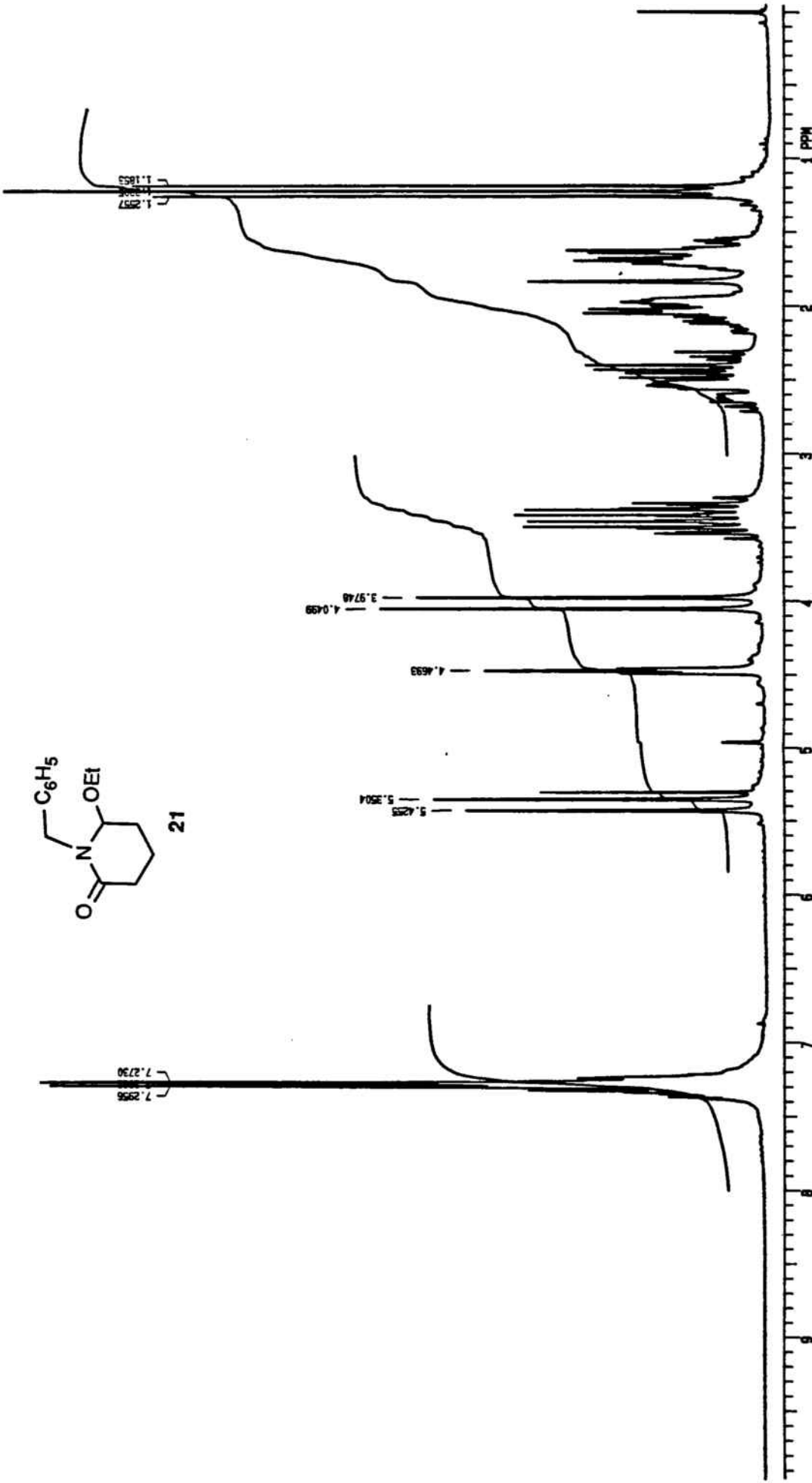
1-[(1S,2S)-2-Acetoxy-2-phenyl-1-methoxyethyl]-2,6-piperidin adiona (19).

1-[(1S)-1-fenilettil]-2,6-piperidinadiona (20).

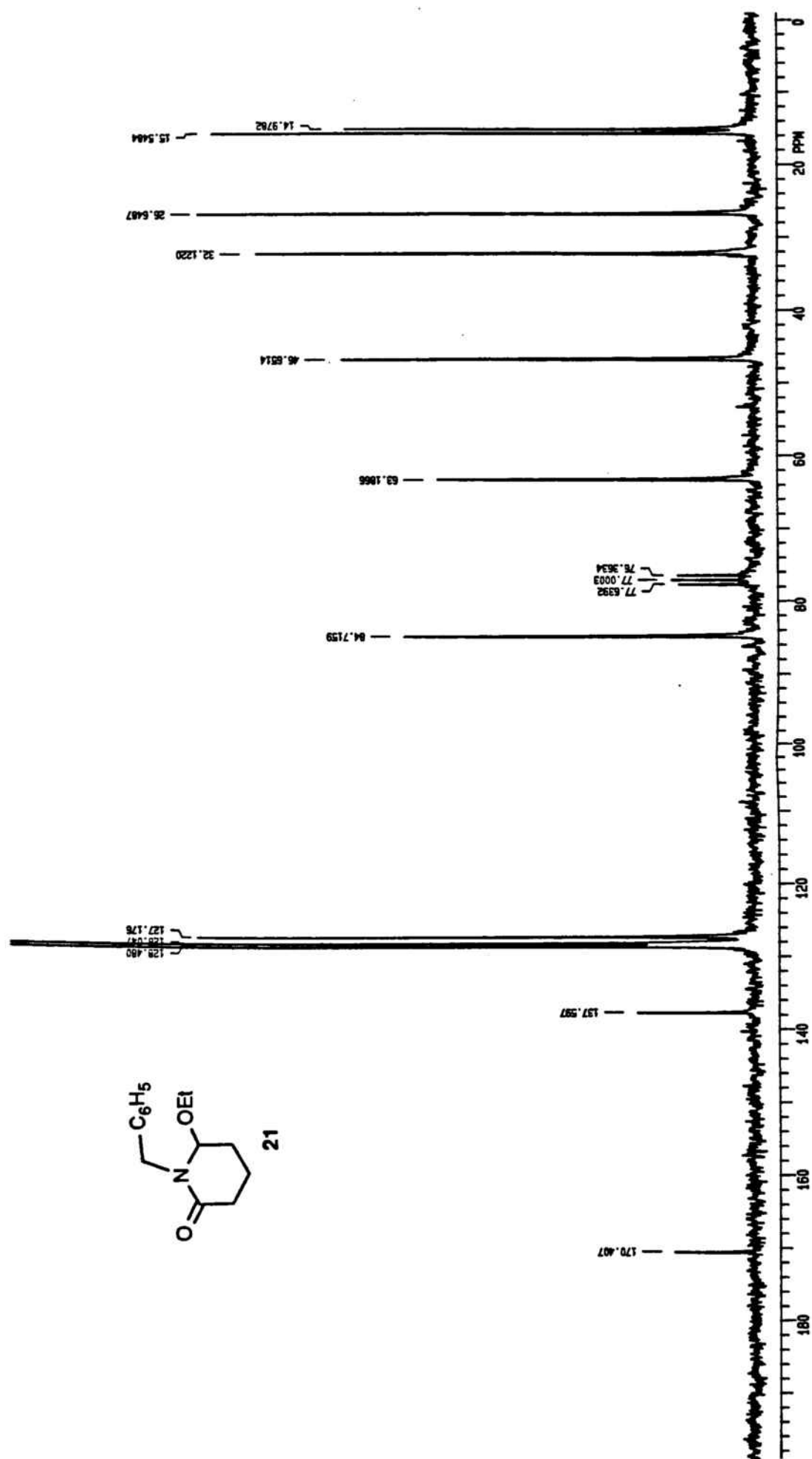




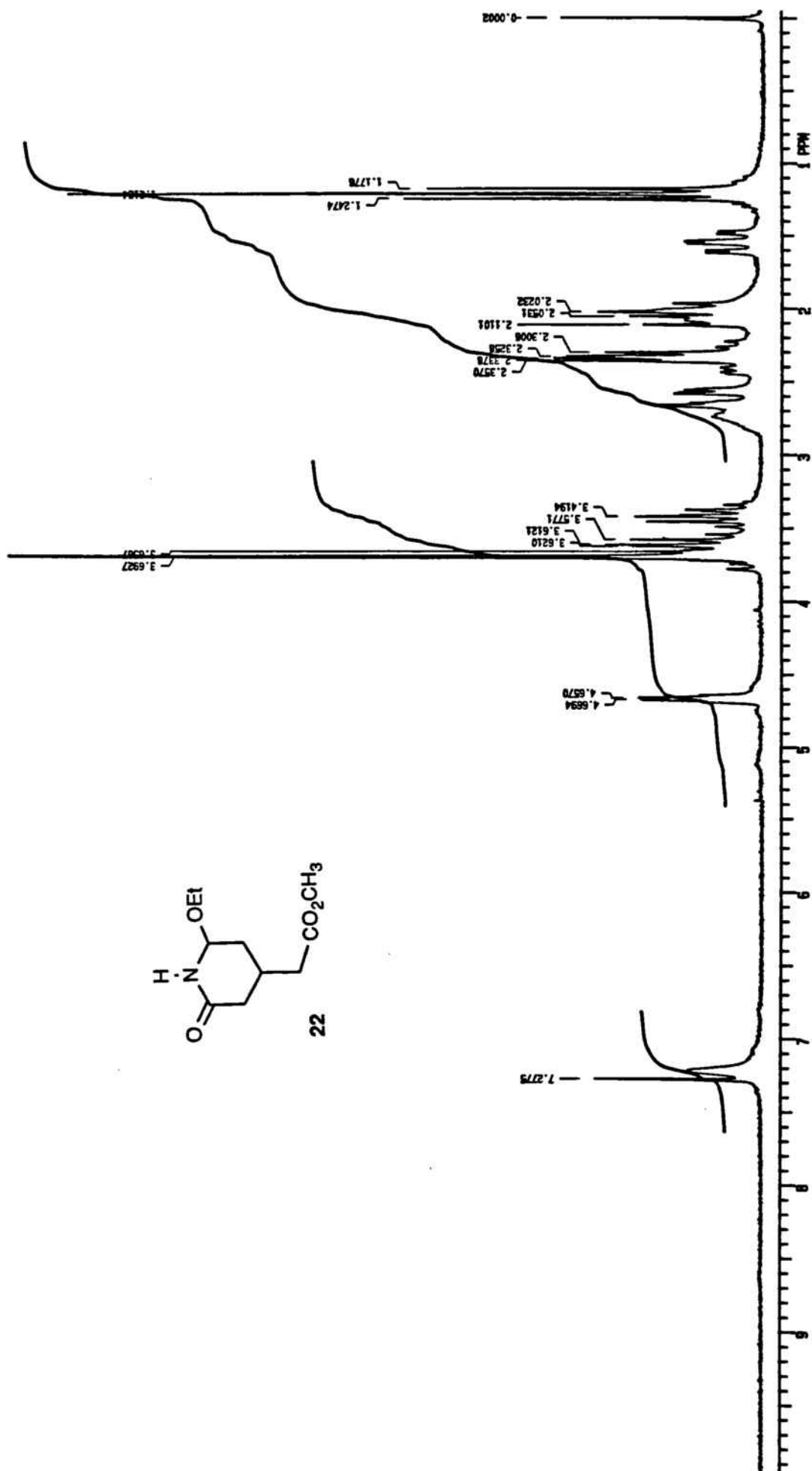
1-[(1S)-1-phenylethyl]-2,6-piperidinadione (20).



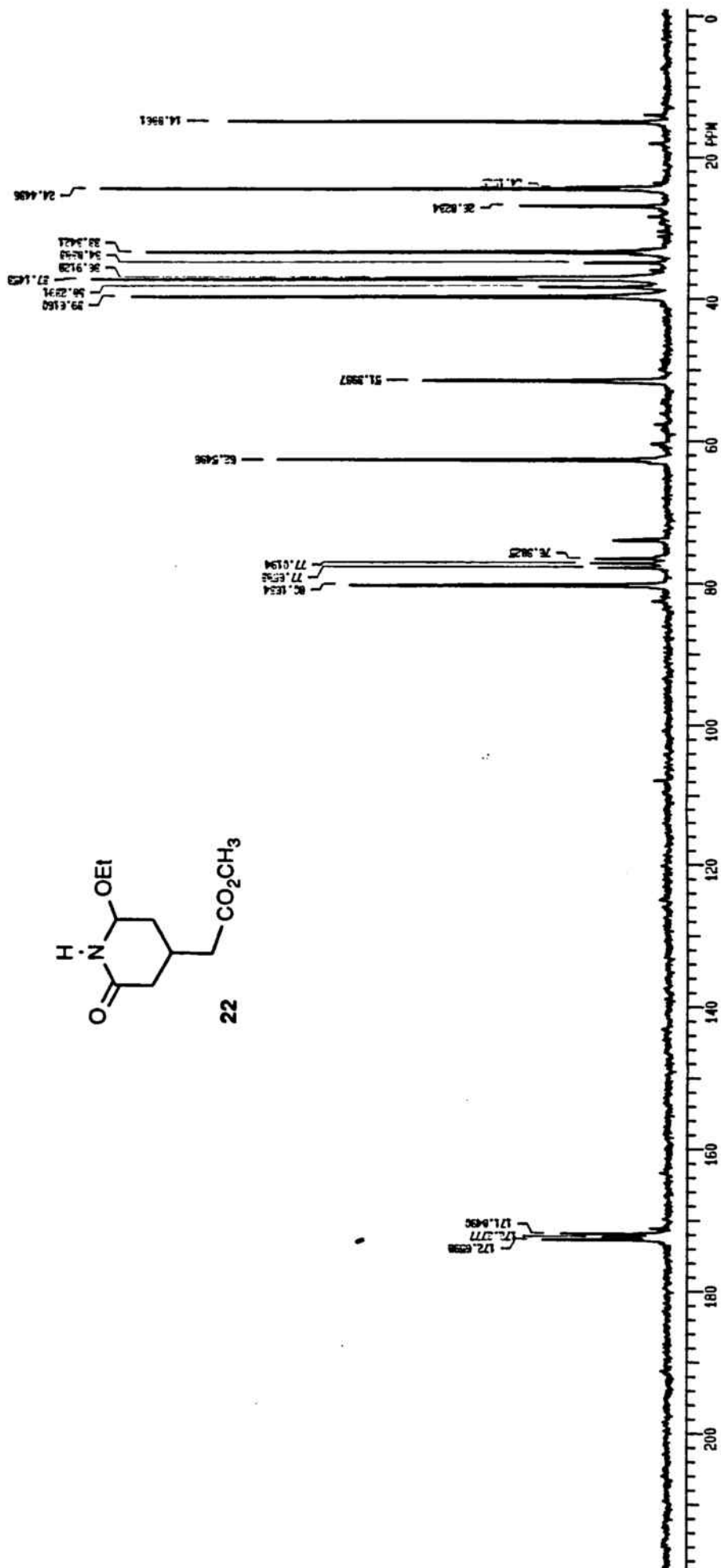
1-Bencil-6-etoxy-2-piperidona (21).



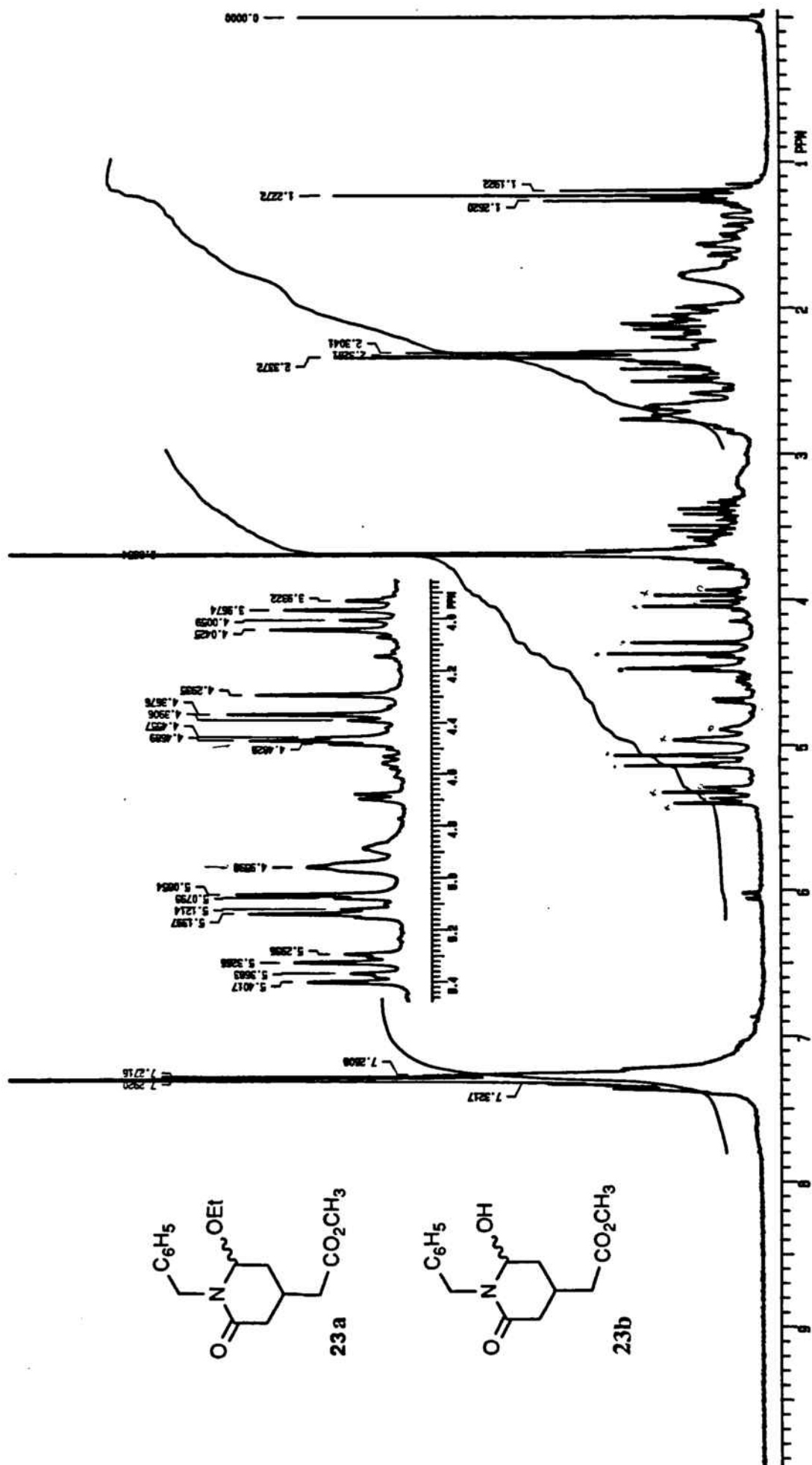
1-Bencil-6-etoxy-2-piperidona (21).



6-Etoxi-2-piperidona-4-acetato de metilo (22).

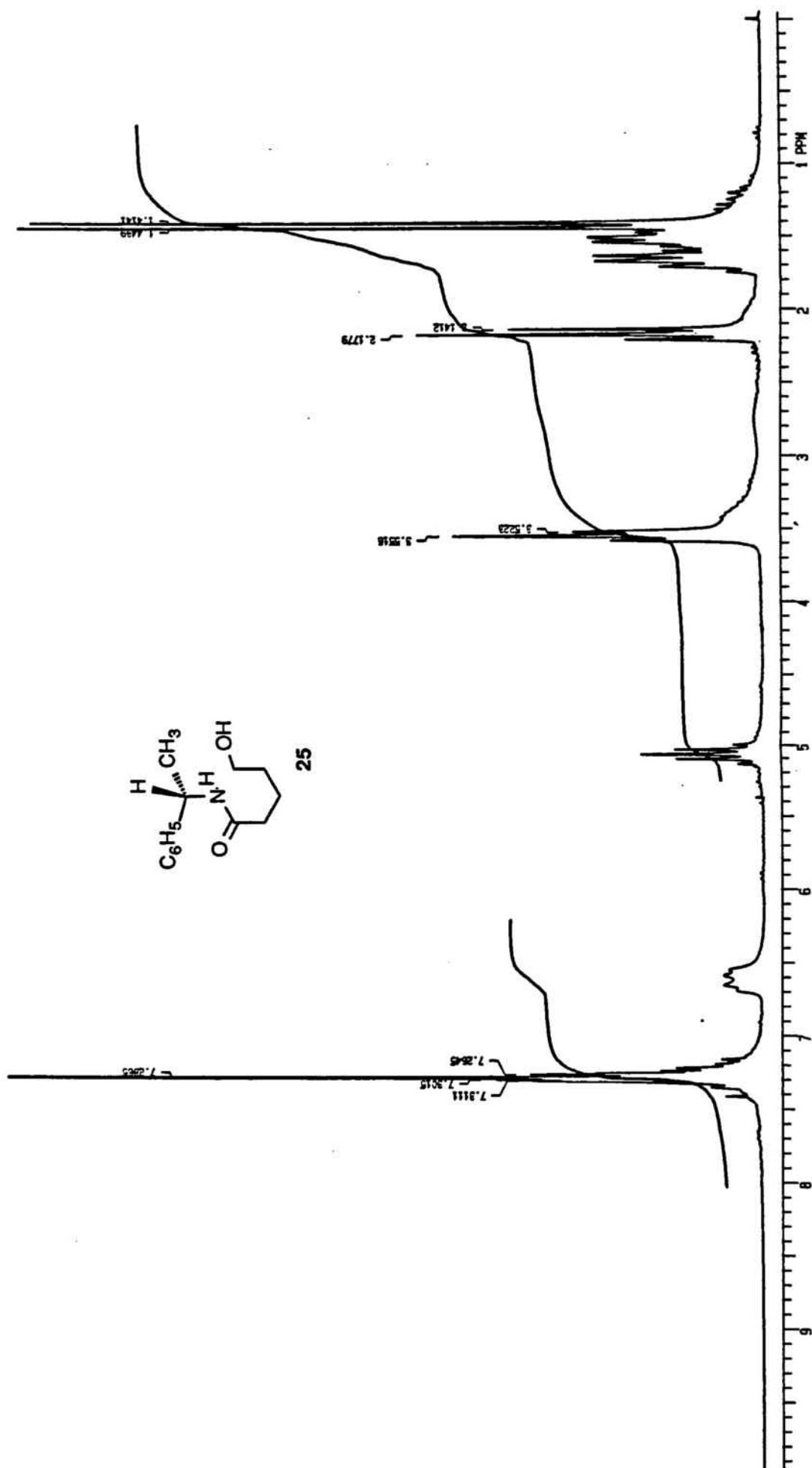


6-Etoxi-2-piperidona-4-acetato de metilo (22).



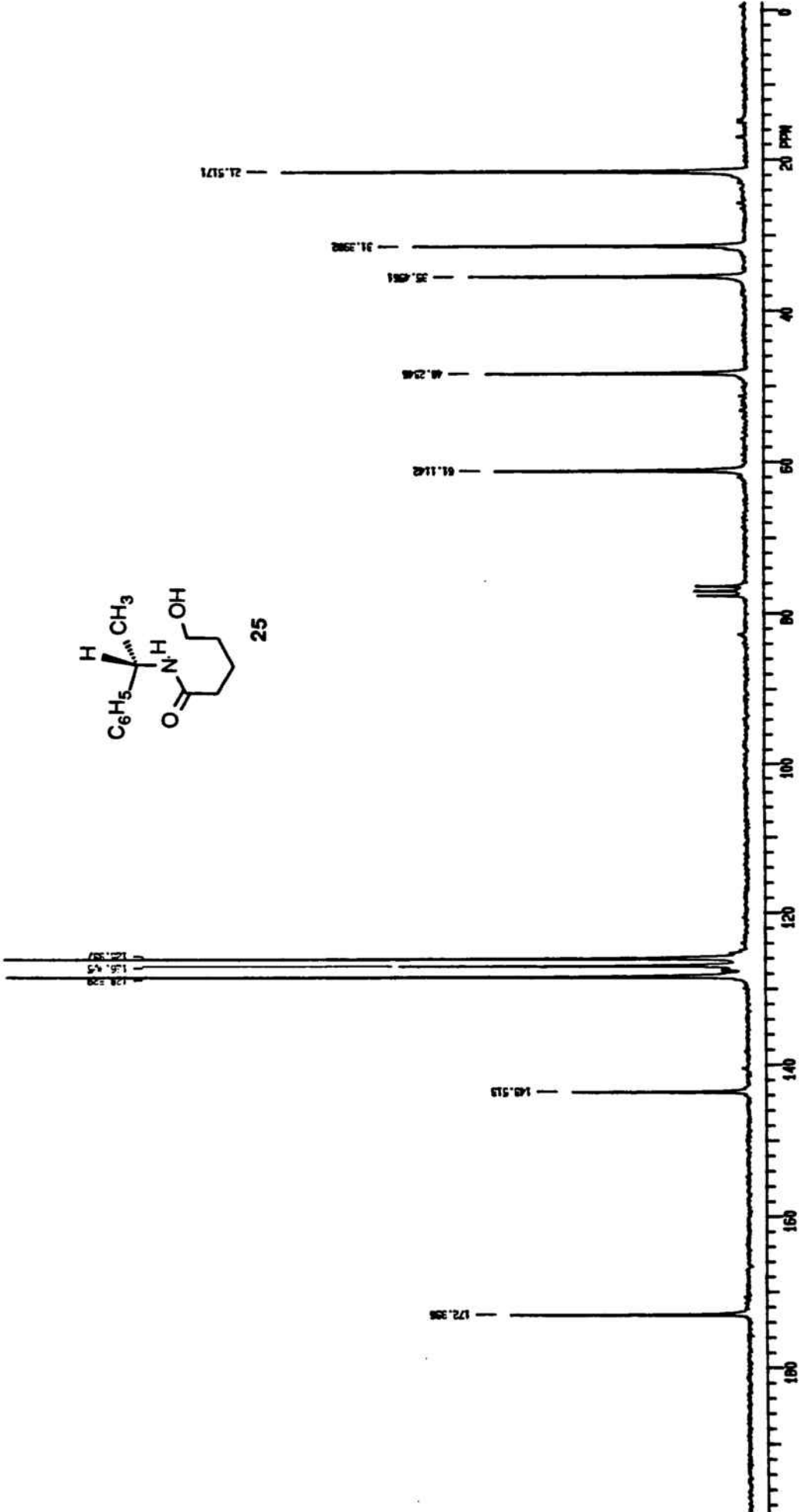
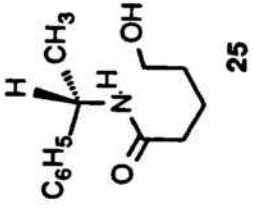
1-Bencil-6-etoxi-2-piperidona-4-acetato de metilo (23a).

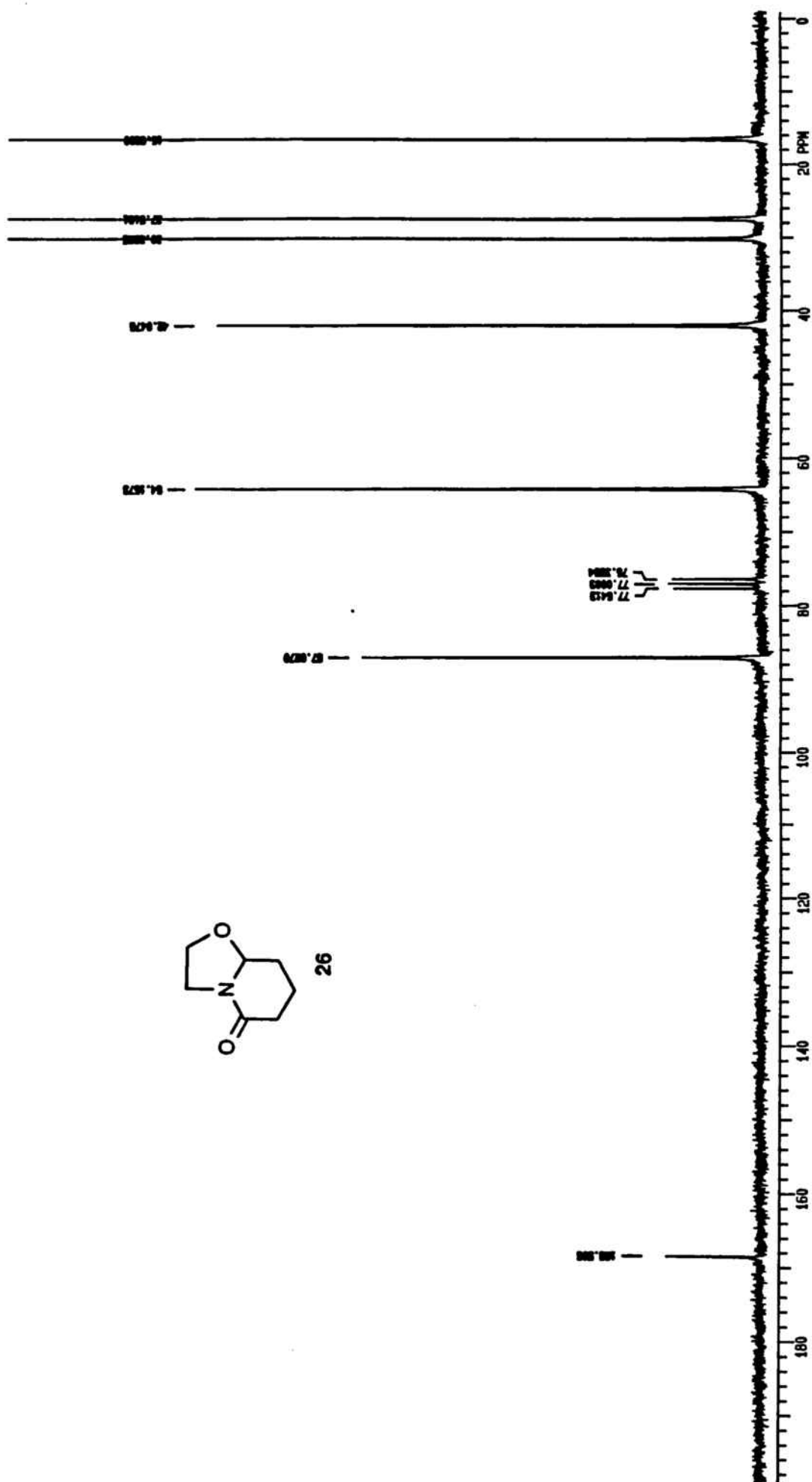
1-Bencil-6-hidroxi-2-piperidona-4-acetato de metilo (23b).



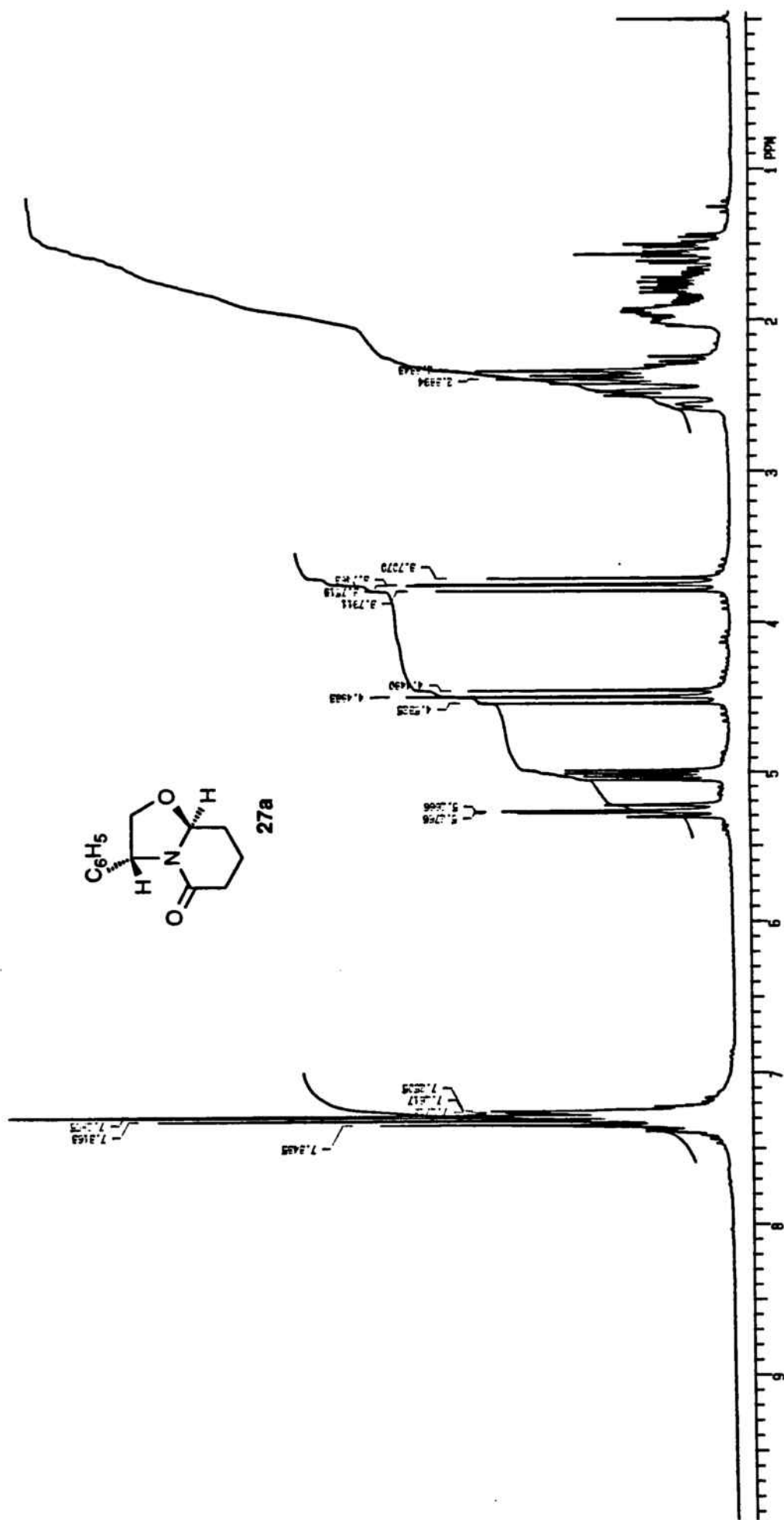
N-[(1S)-1-phenylethyl]-5-hydroxypentanamide (25).

N-[(1S)-1-fenilettil]-5-idroipentanamida (25).

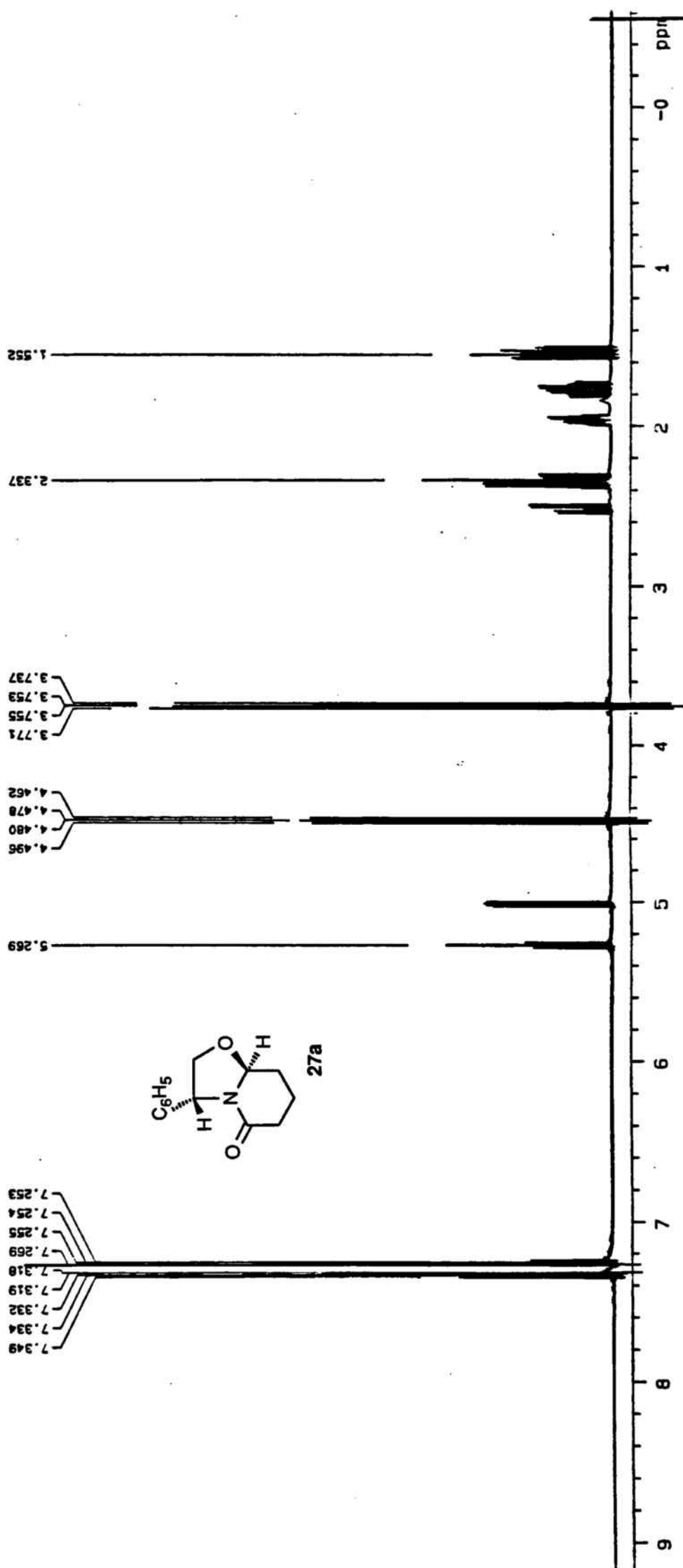


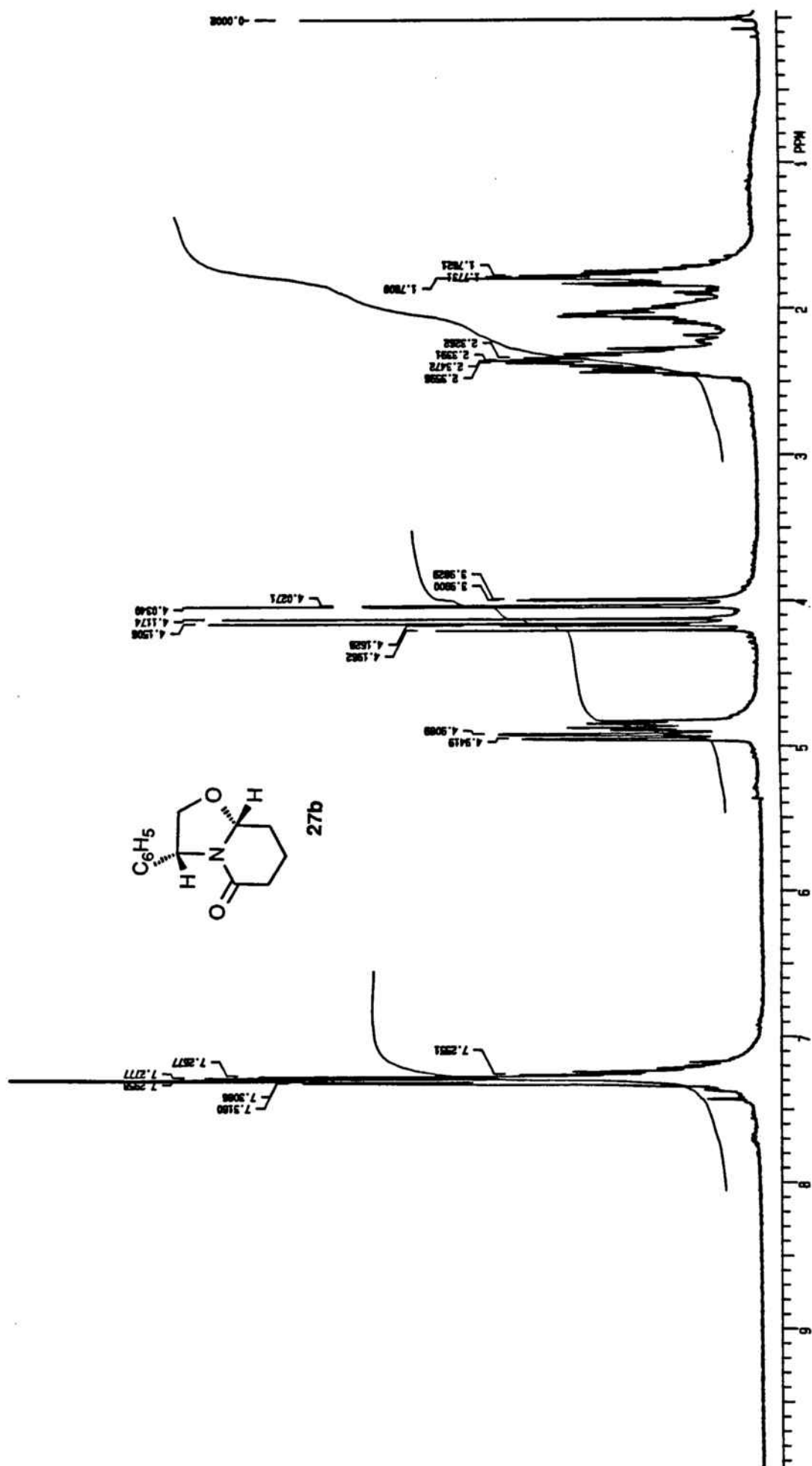


5-Oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahydro-5H-oxazolo[3,2-a]pyridina (26).

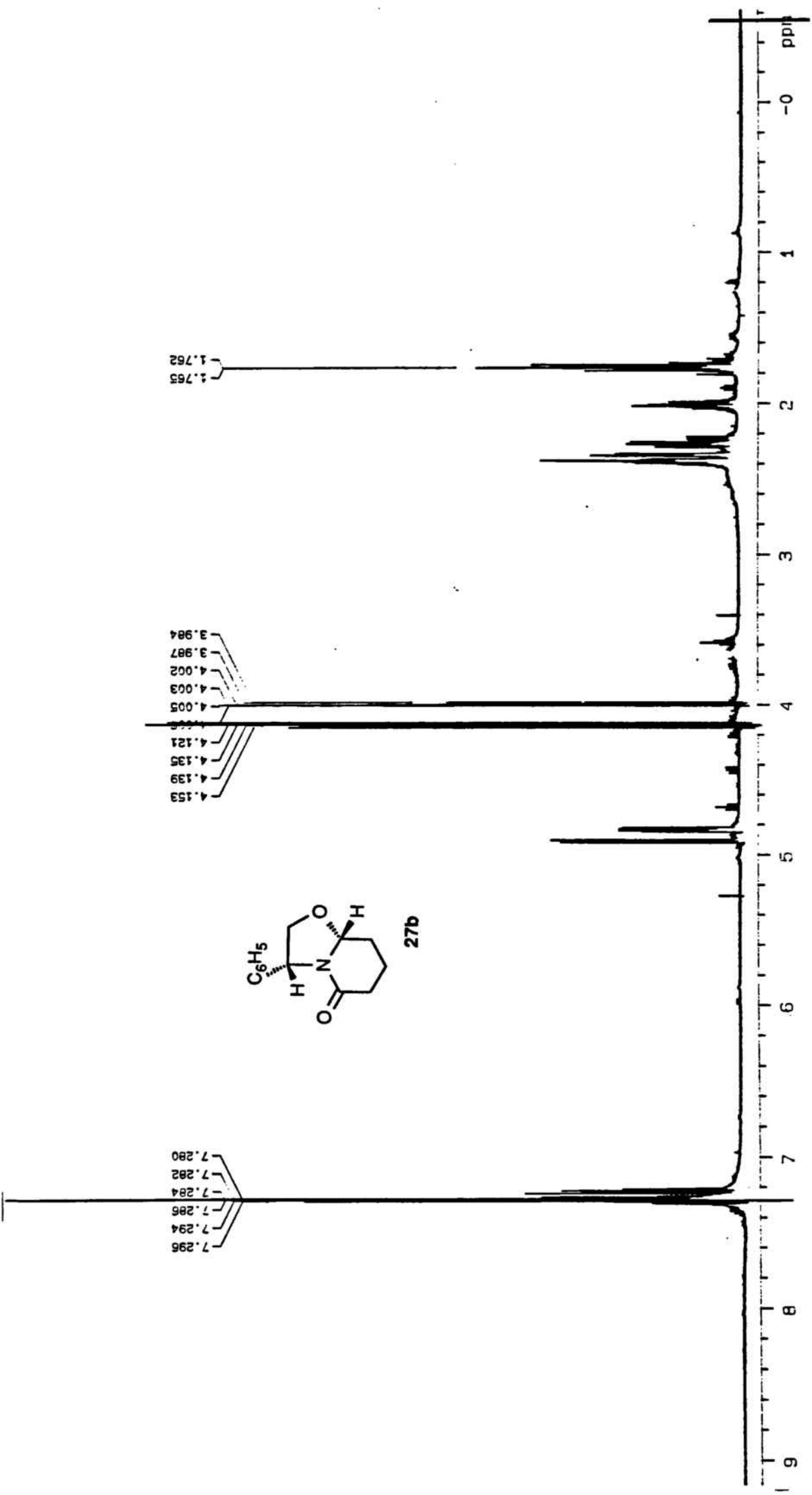


(3R, 8aS)-3-Phenyl-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahydro-5H-oxazolo[3,2-a]pyridina (**27a**).



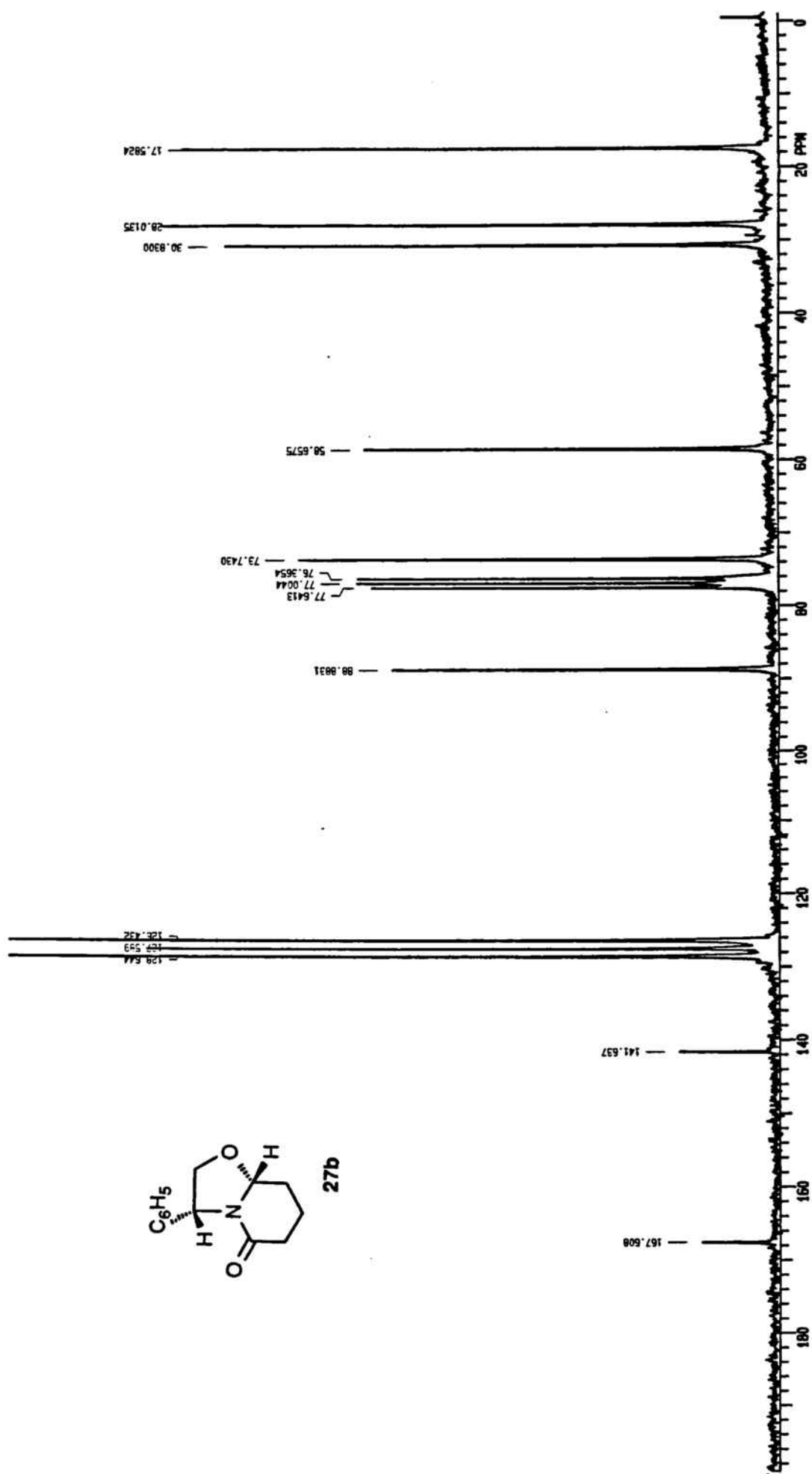


(3*R*, 8*aR*)-3-Phenyl-5-oxo-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridina (**27 b**).

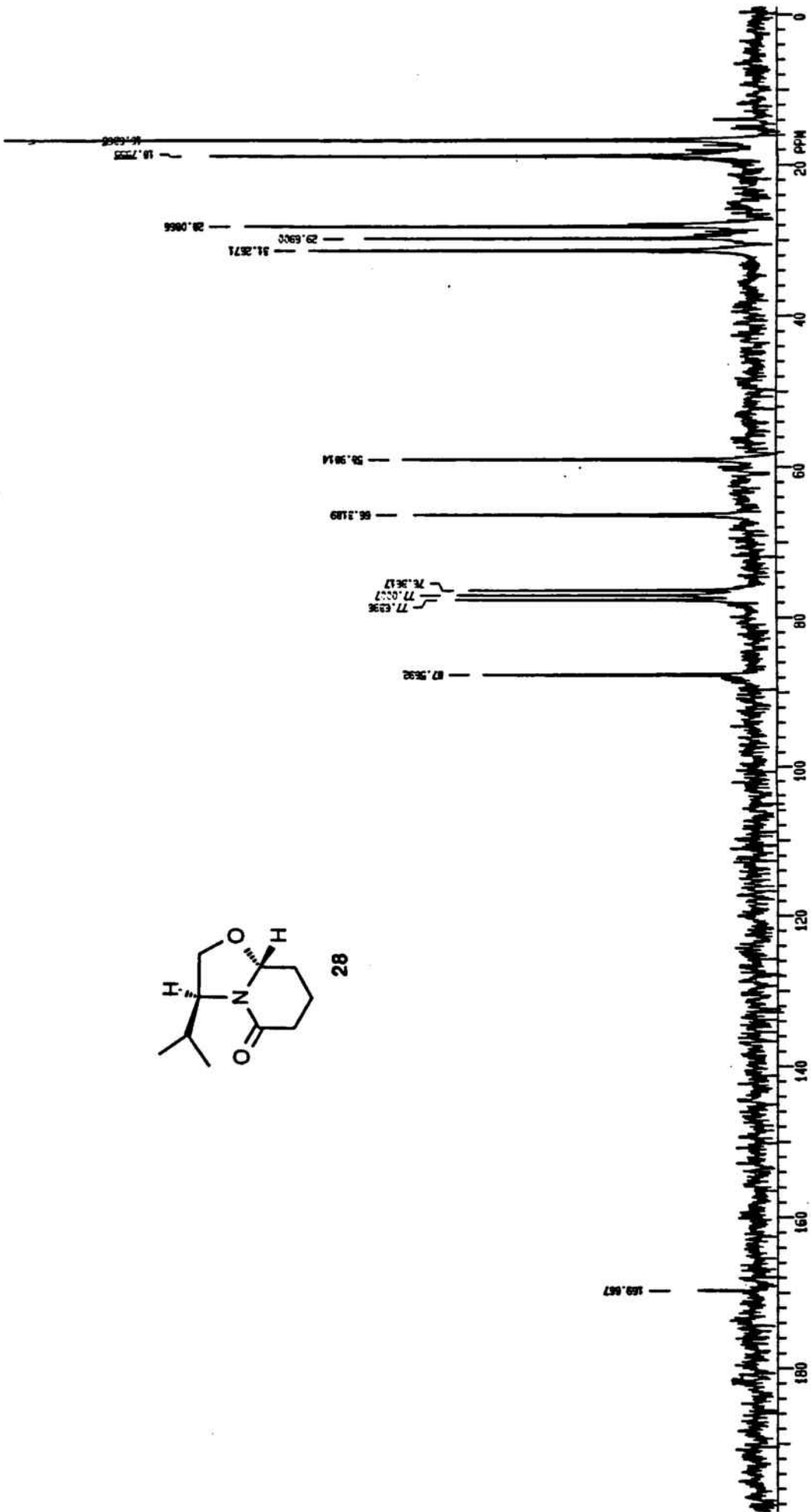


(3R, 8aR)-3-Fenil-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridina (27 b).

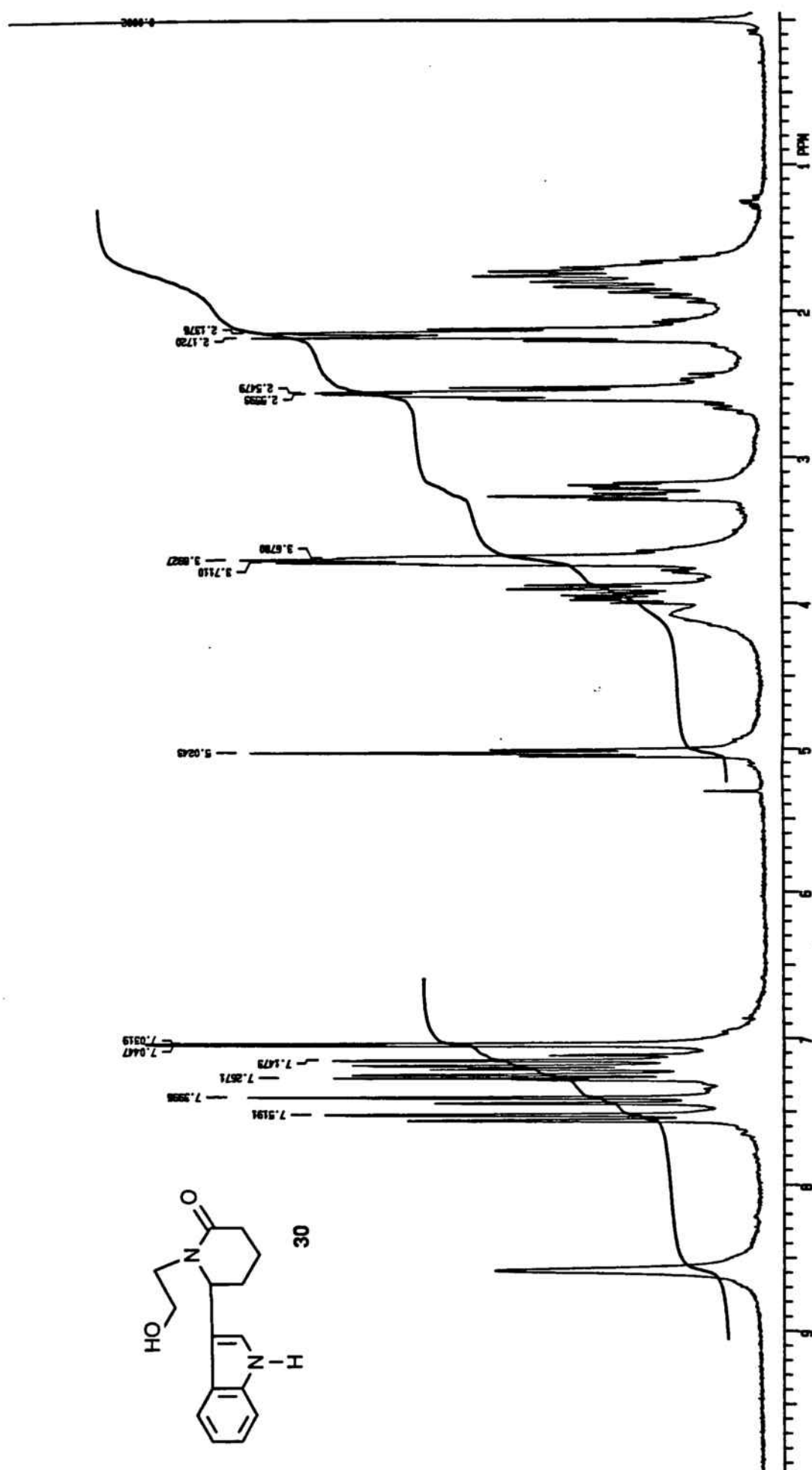
500 MHz

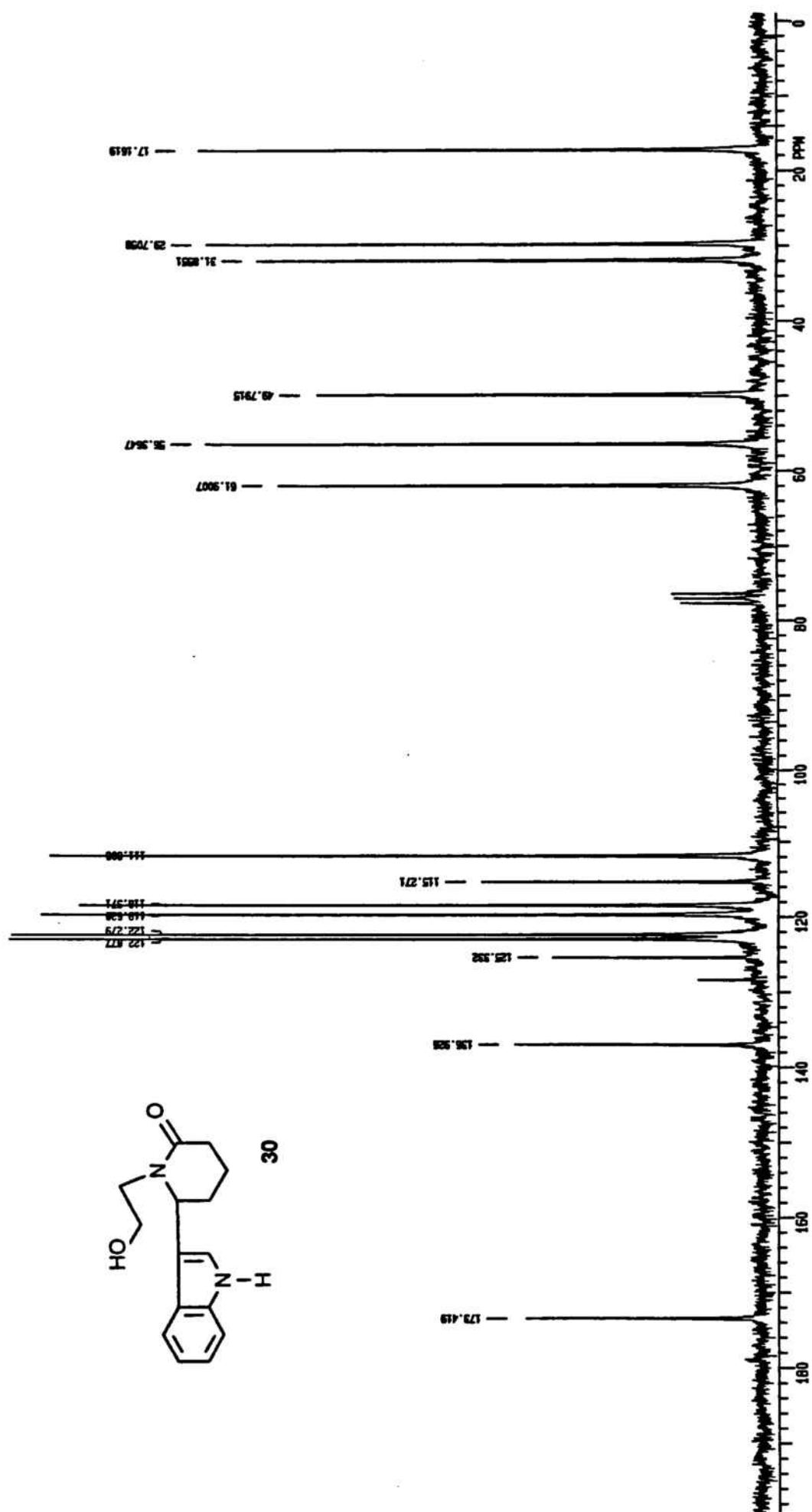


(3*R*, 8*aR*)-3-Phenyl-5-oxo-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridina (**27 b**).

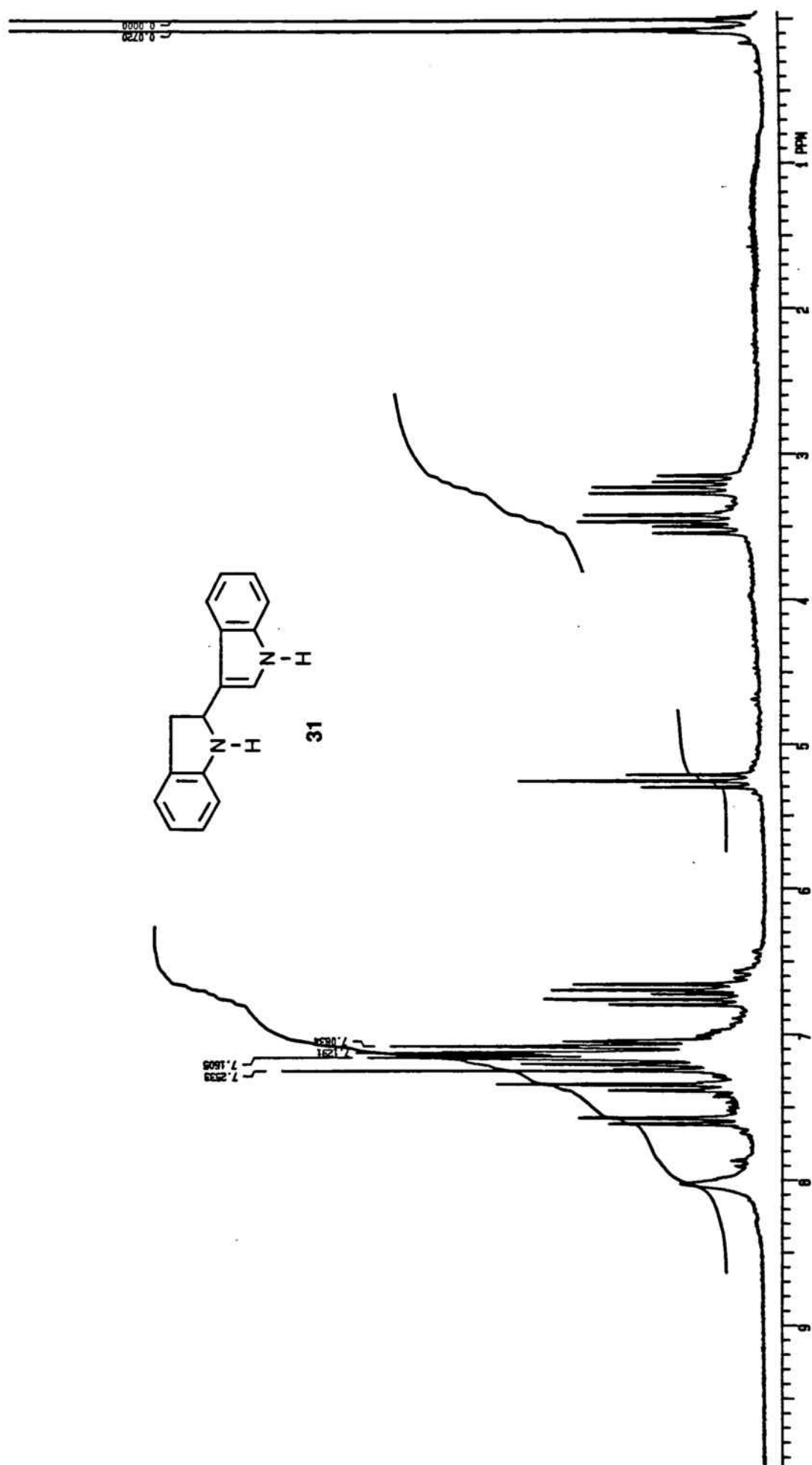
(3*S*,8*aR*)-3-Isopropil-5-oxo-2,3,6,7,8,8*a*-hexahidro-5*H*-oxazololo[3,2-*a*]piridina (28).

1-(2-Hidroxietil)-6-indolil-2-piperidona (30).

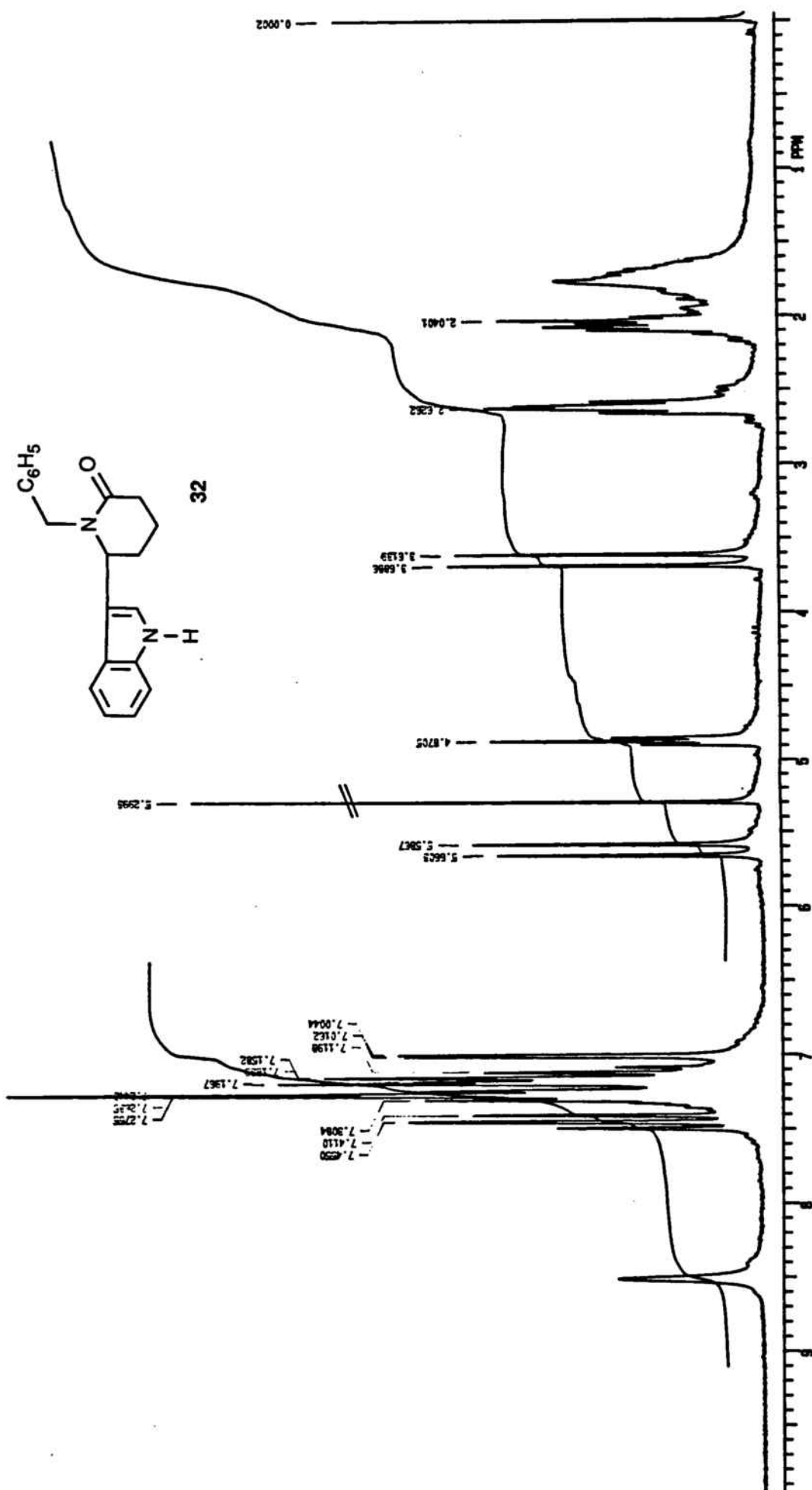




1-(2-Hidroxietil)-6-indolil-2-piperidona (30).

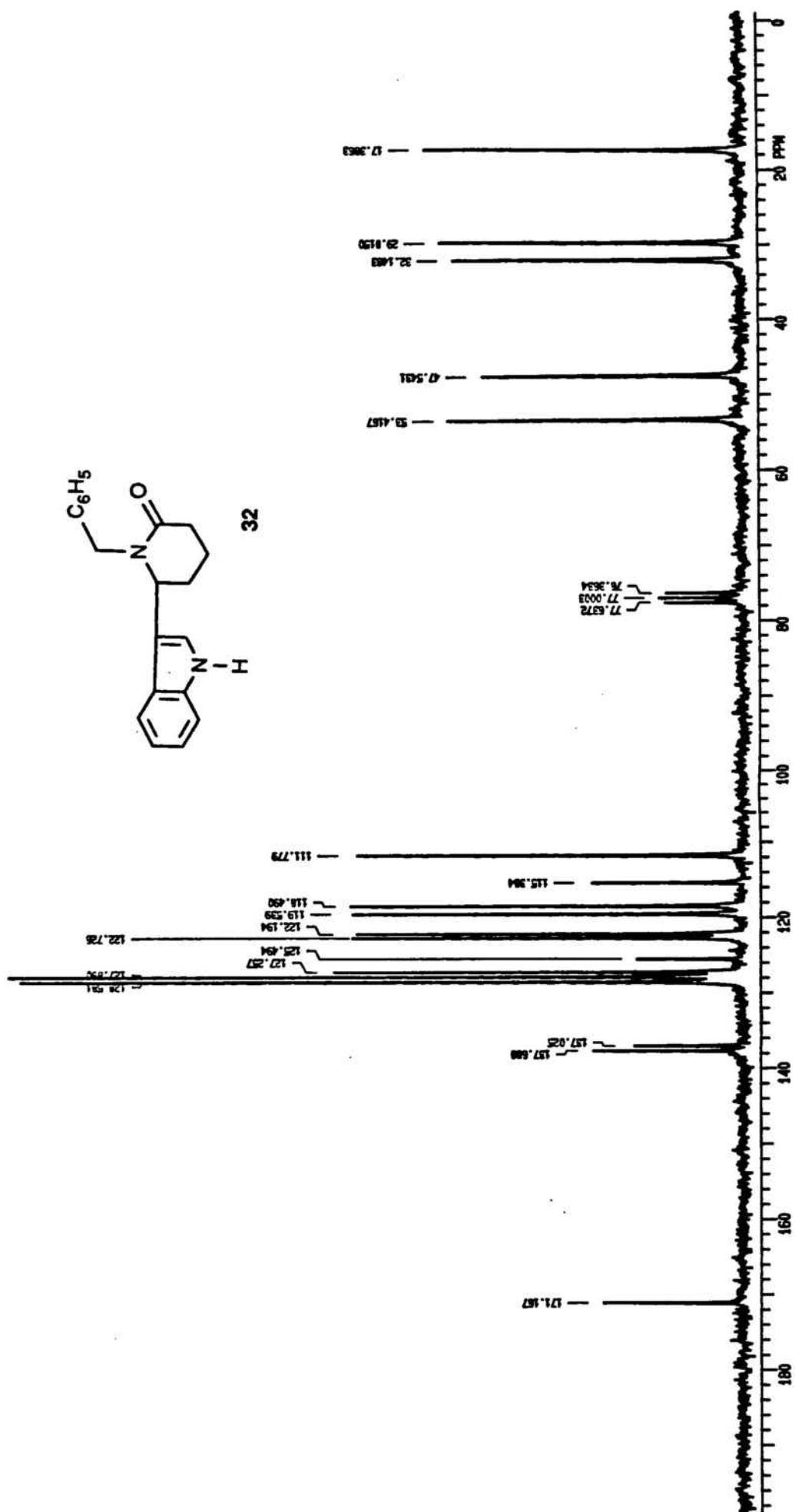


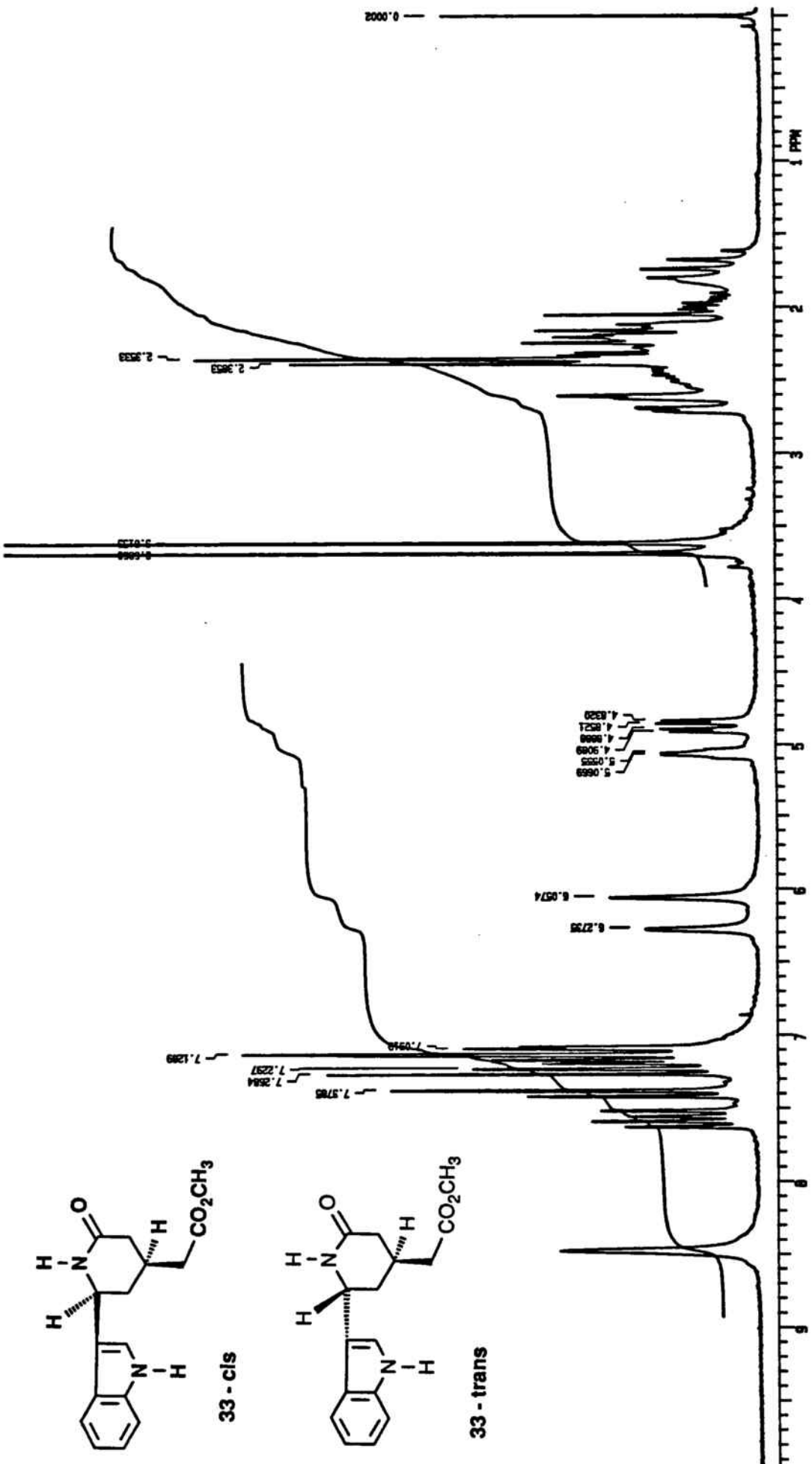
3-(2-indolinyl) indol (31).



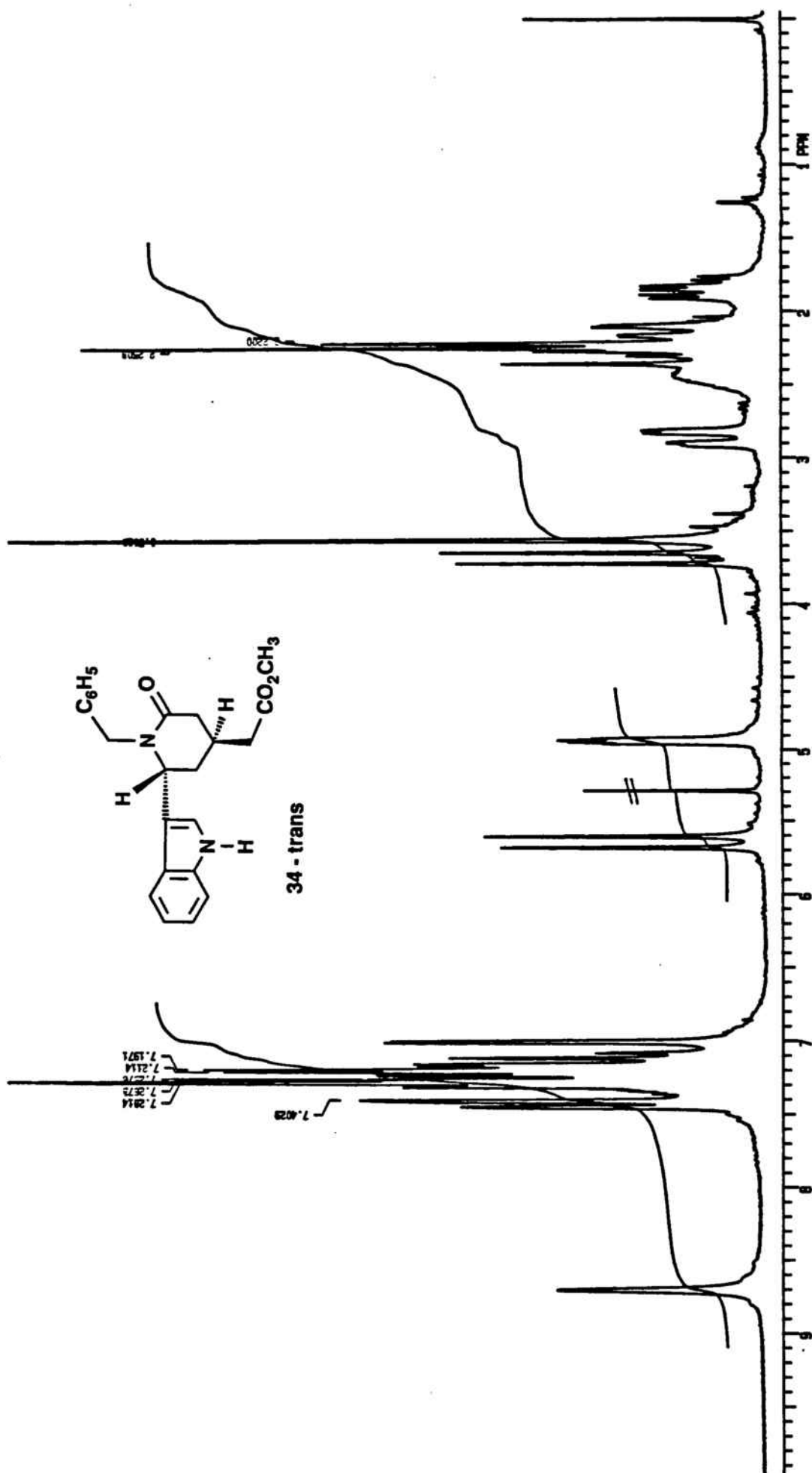
1-Bencil-6-indolil-2-piperidona (32).

1-Benzil-6-indolil-2-piperidona (32).

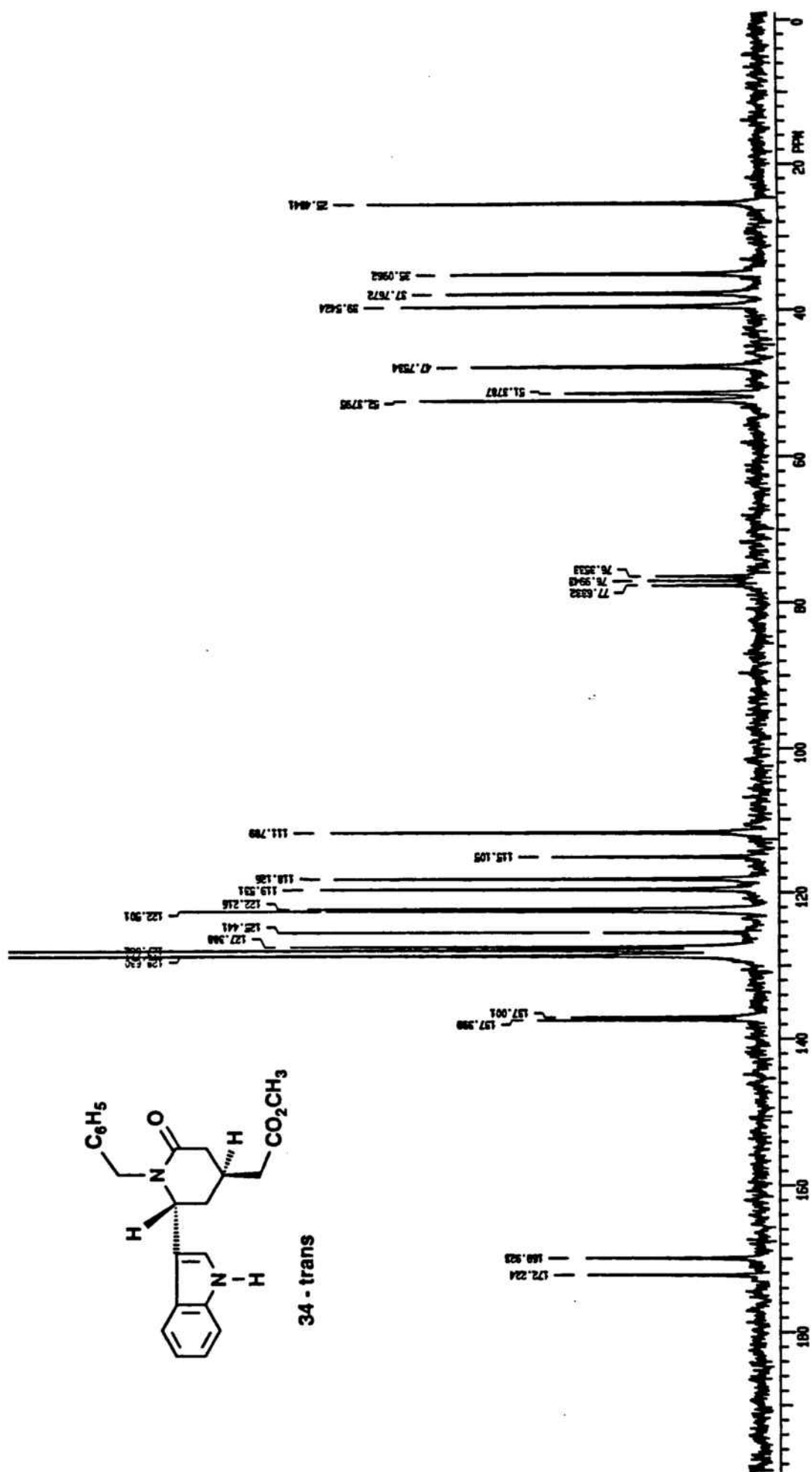


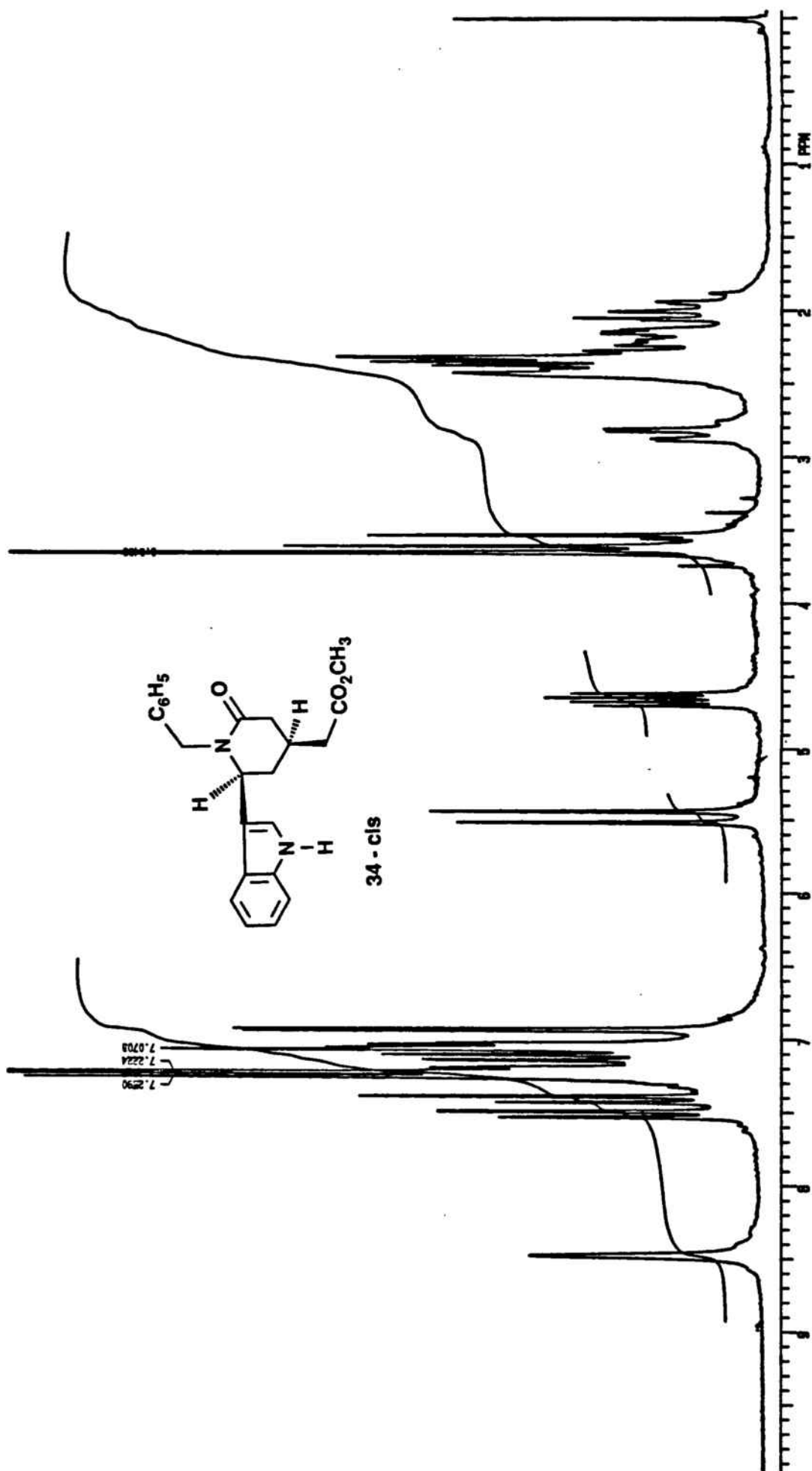


6-Indolil-2-piperidona-4-acetato de metilo (33).

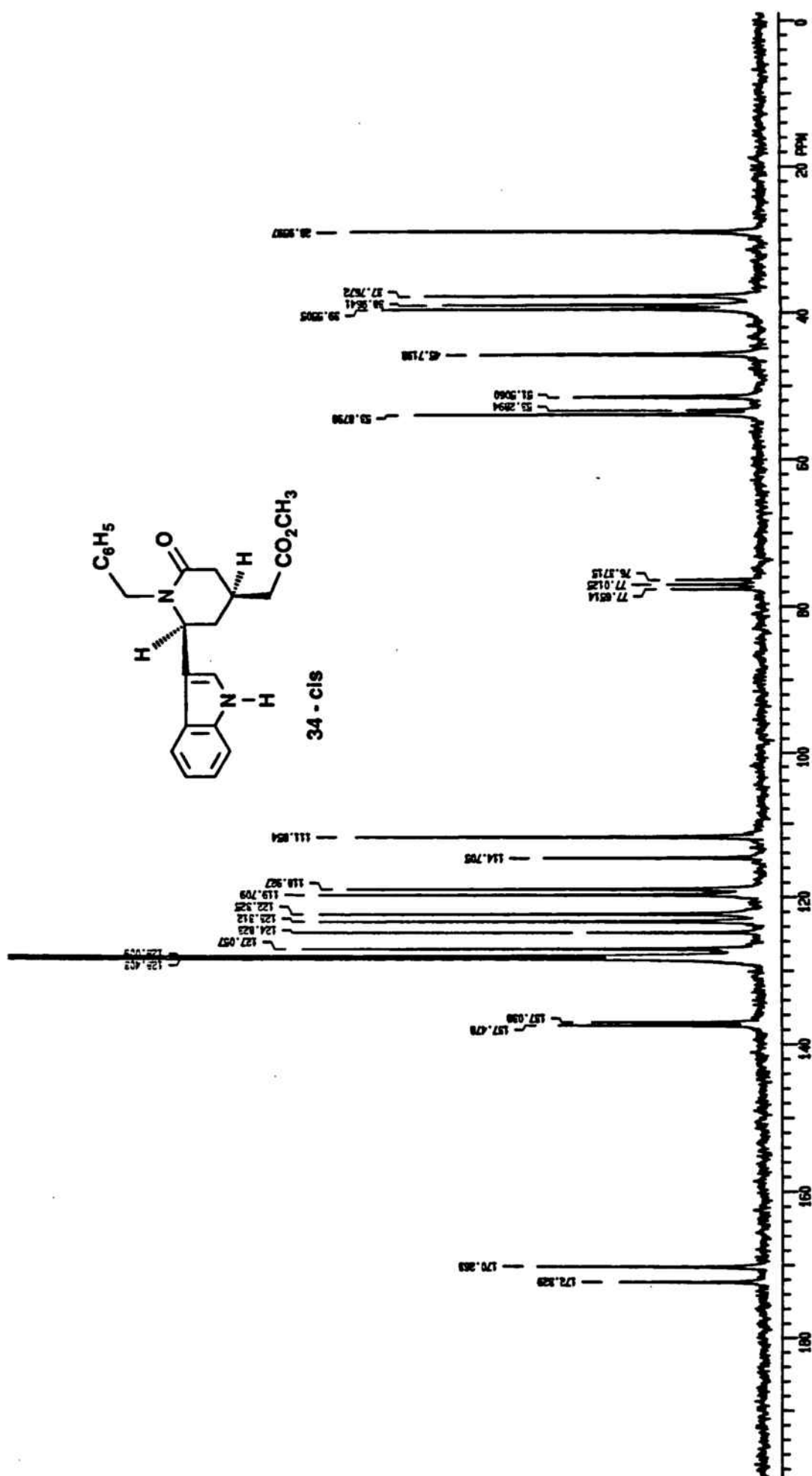


1-Bencil-6-indolil-2-piperidona-4-acetato de metilo (34).

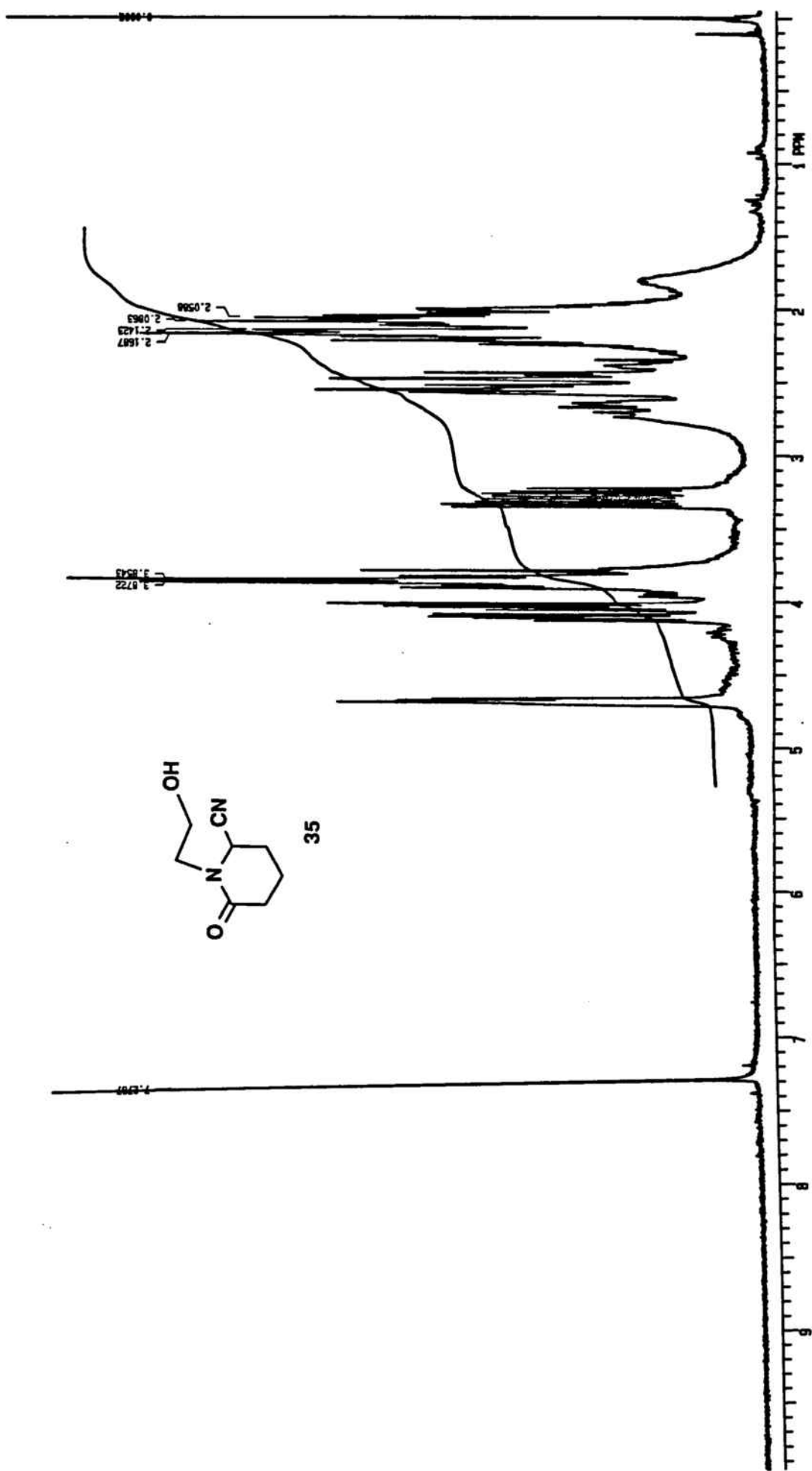




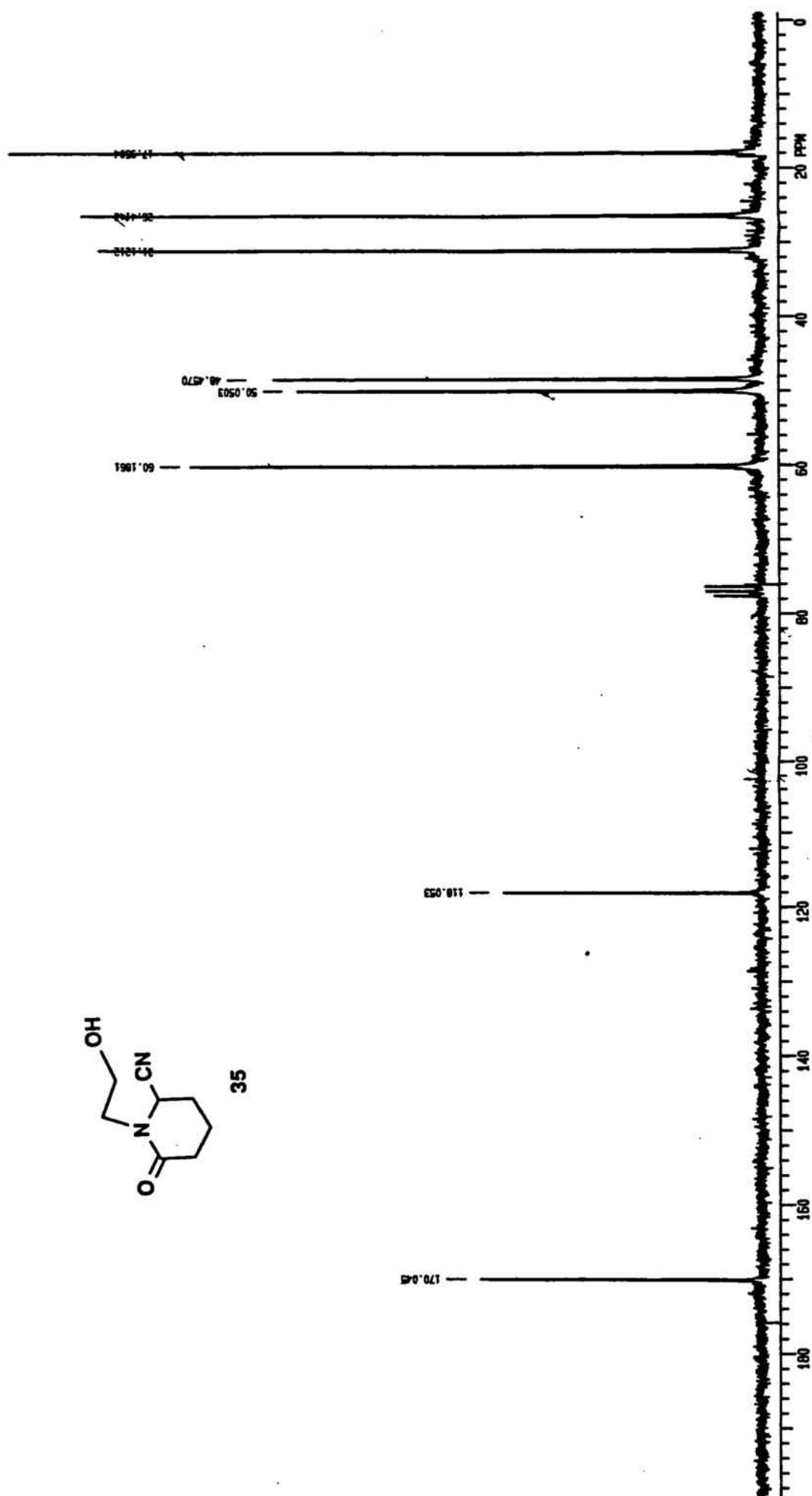
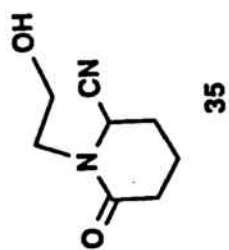
1-Bencil-6-indolil-2-piperidona-4-acetato de metilo (34).



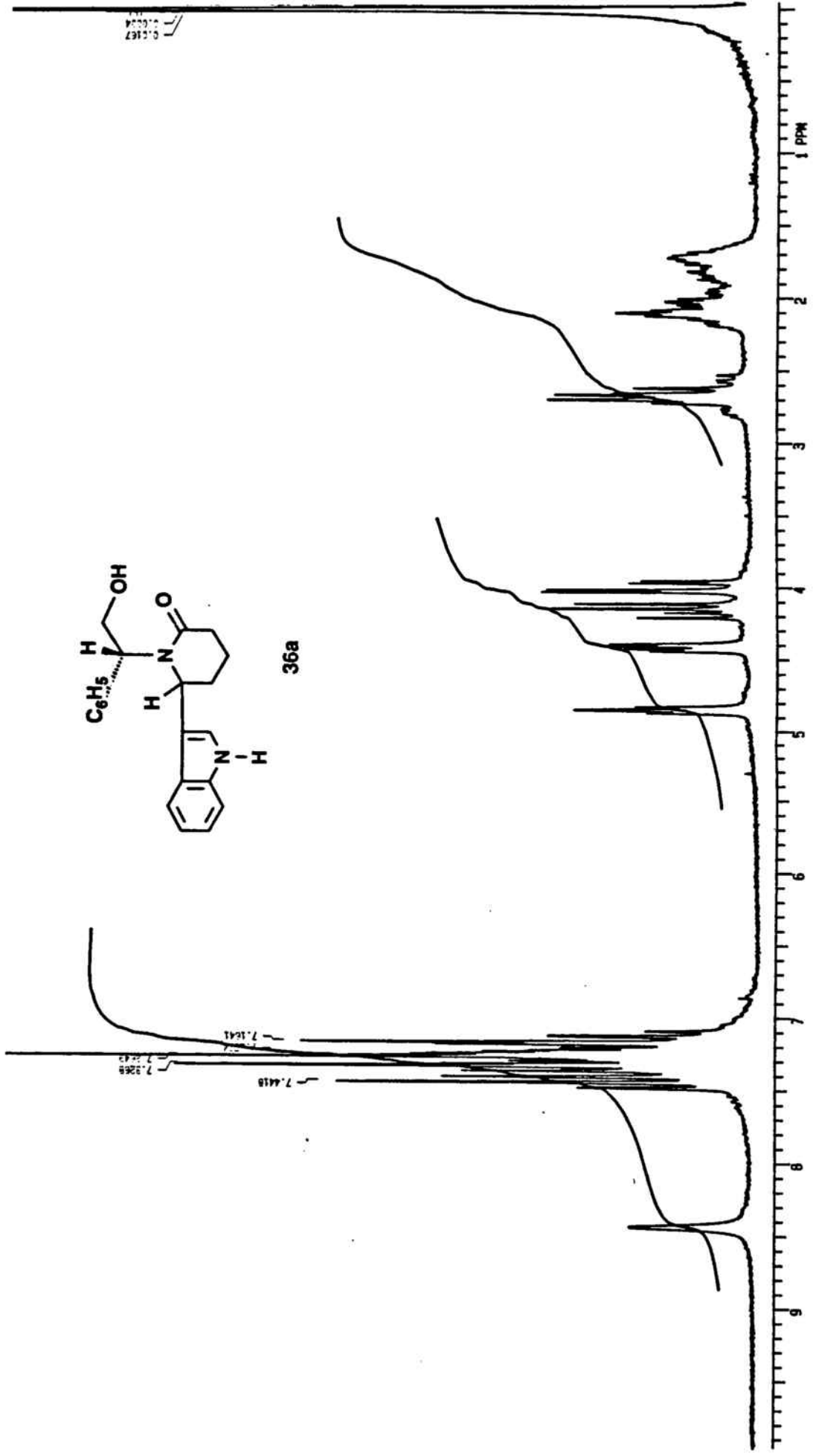
1-Benzyl-6-indolyl-2-piperidone-4-acetate methyl ester (34).



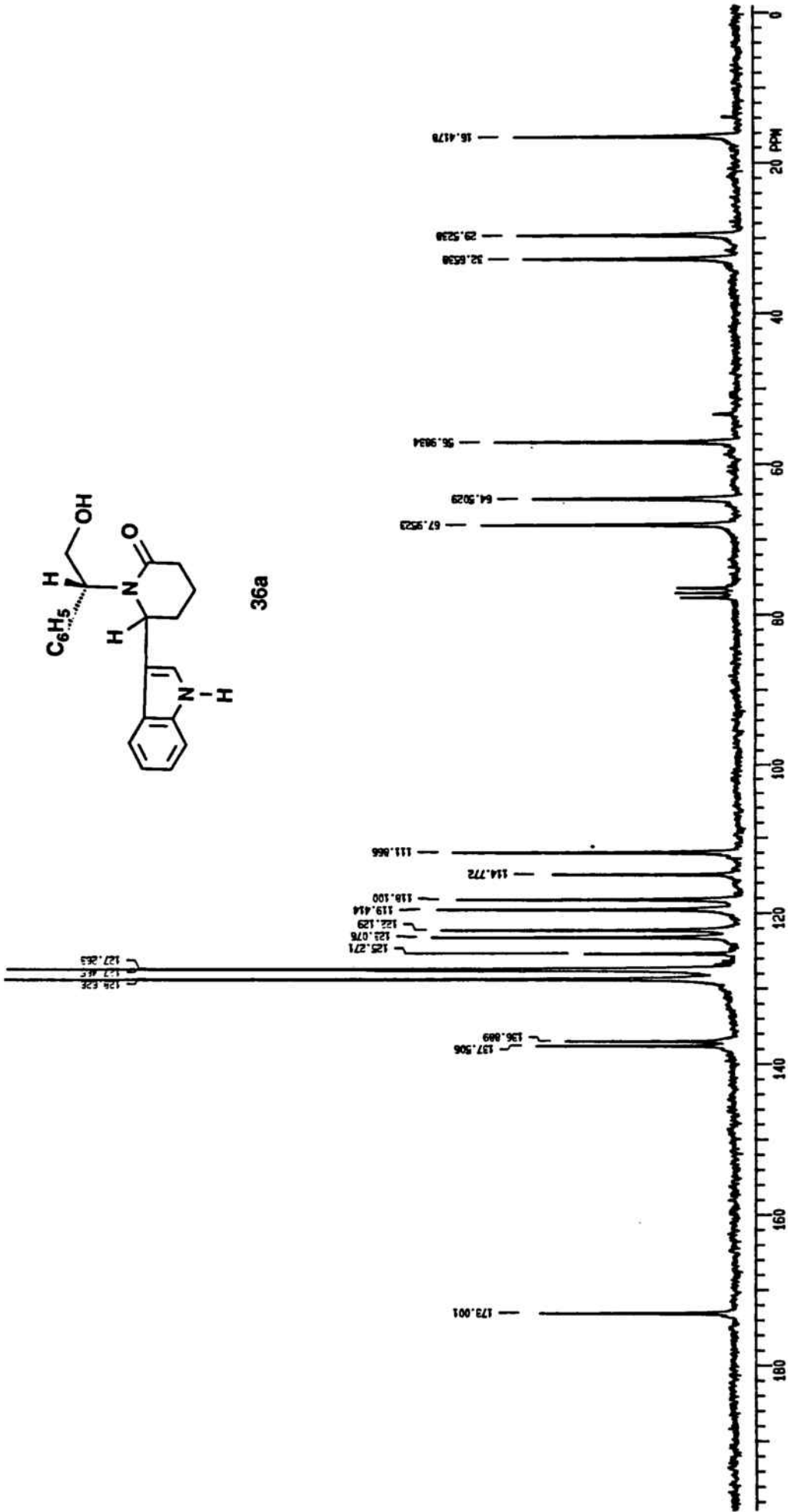
6-Ciano-1-(2-hidroxietil)-2-piperidona (35).

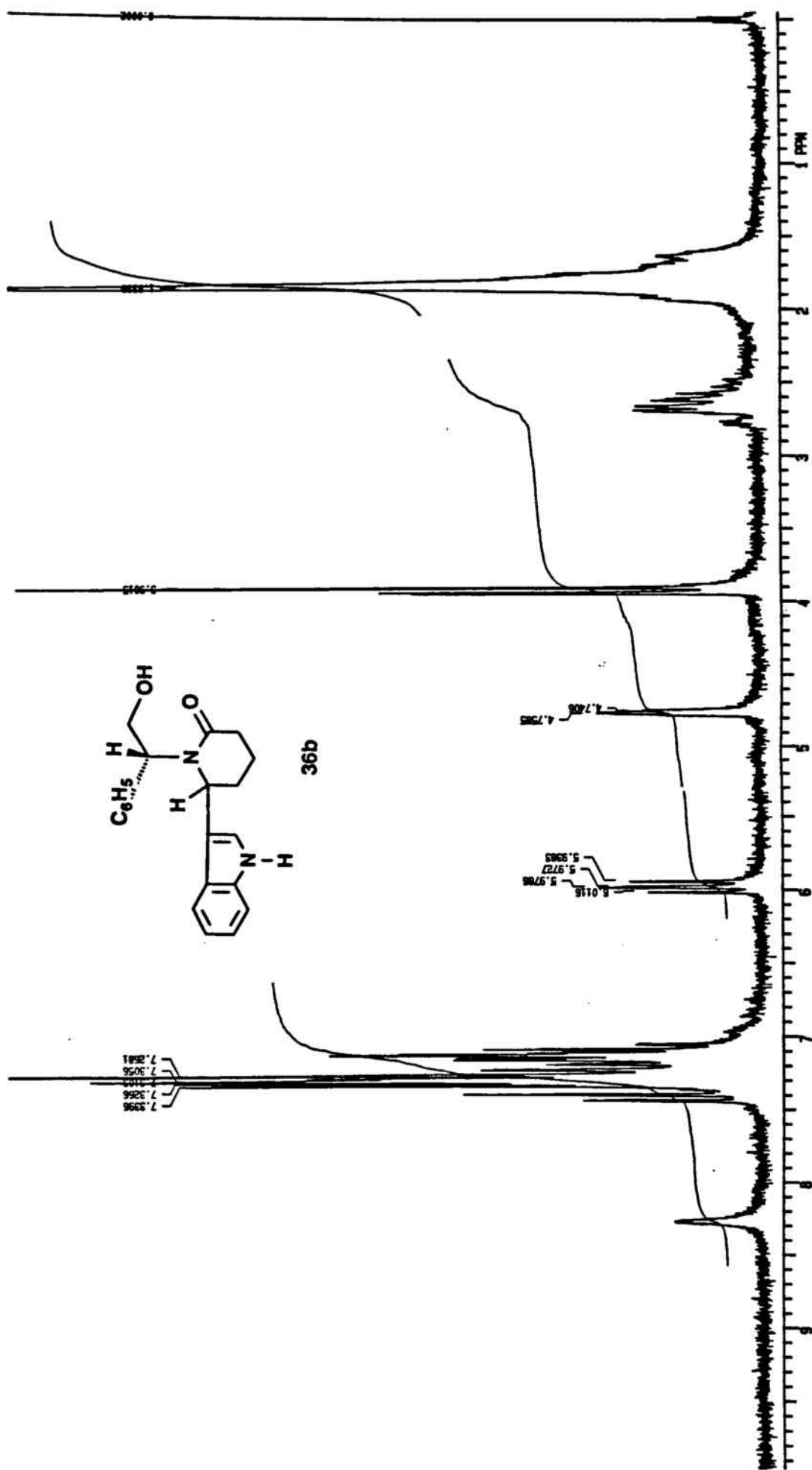


6-Ciano-1-(2-hidroxietyl)-2-piperidona (35).

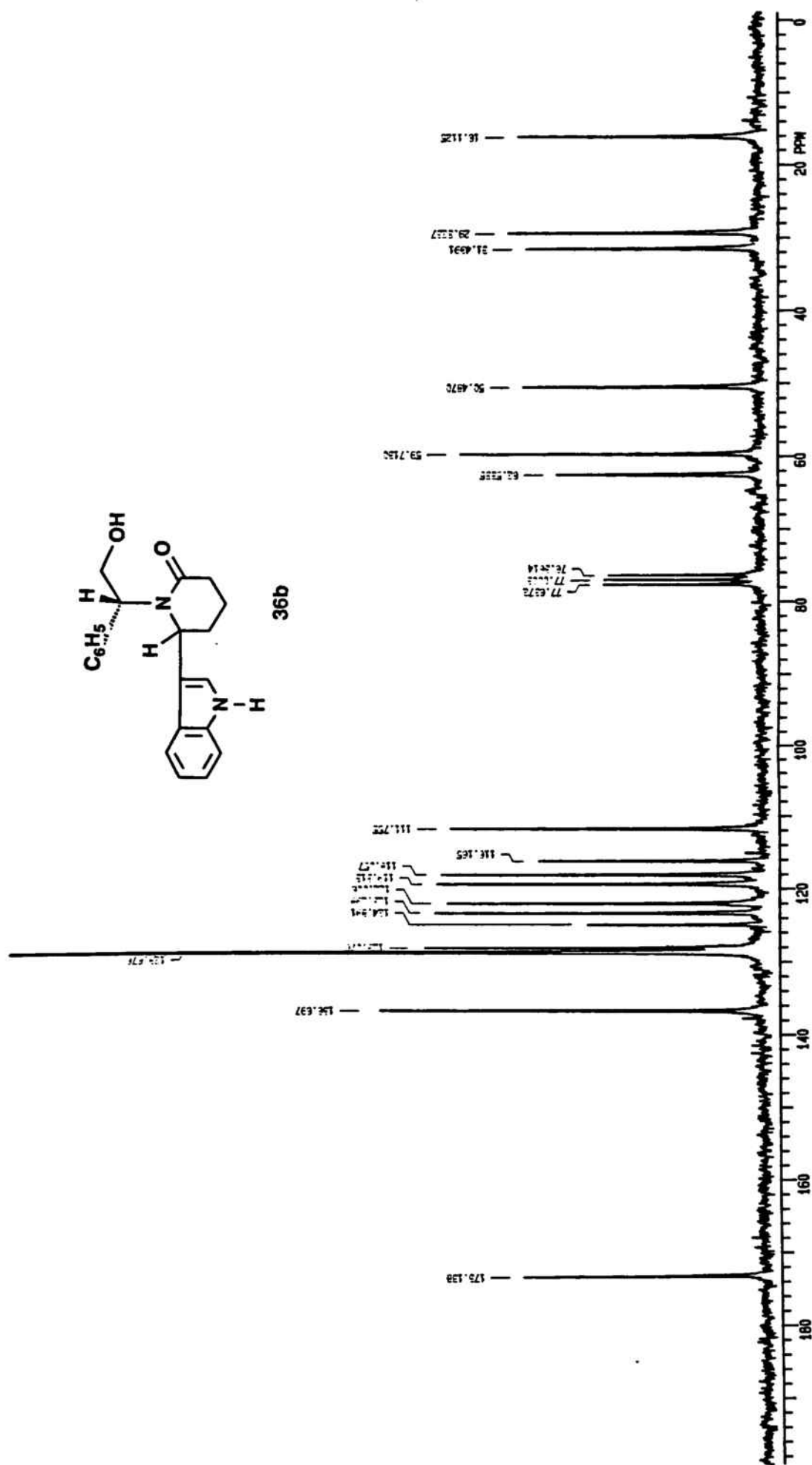


1-[(1R)-1-Fenil-2-hidroxietil]-6-indoil-2-piperidona (36a).

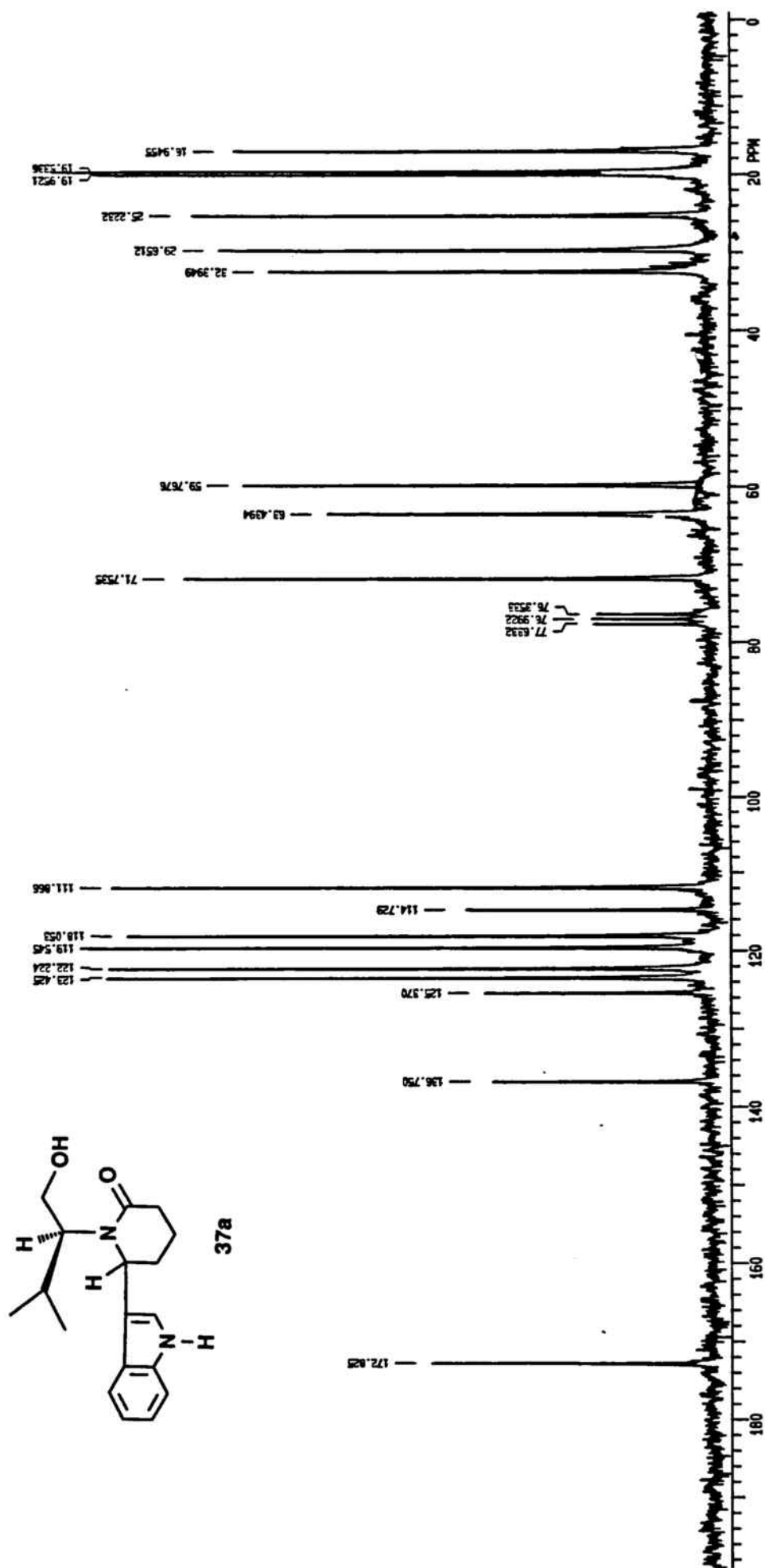
1-[(1*R*)-1-Fenil-2-hidroxietil]-6-indolil-2-piperidona (36a).

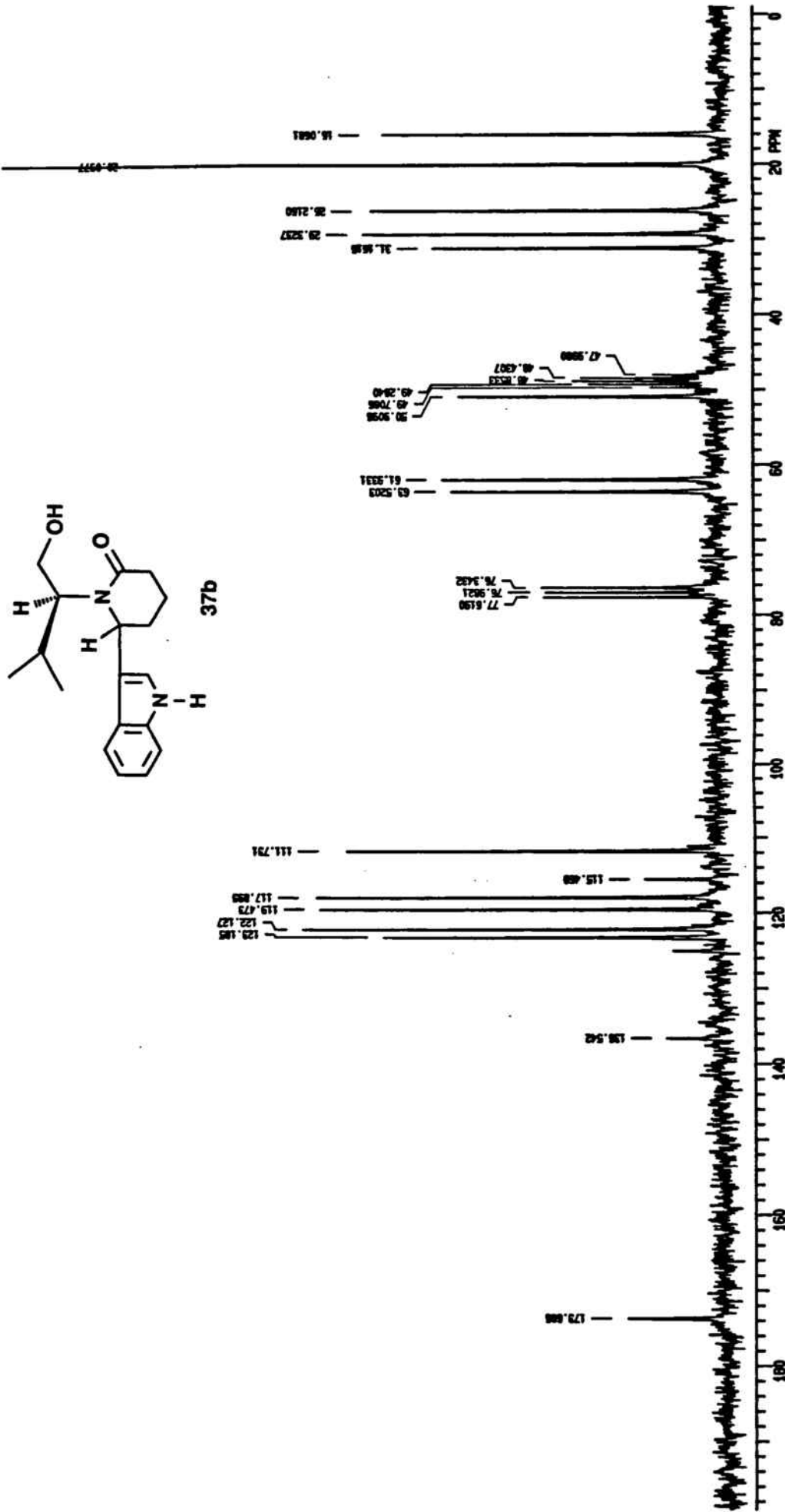


1-[(1R)-1-Phenyl-2-hydroxyethyl]-6-indolyl-2-piperidone (36b).



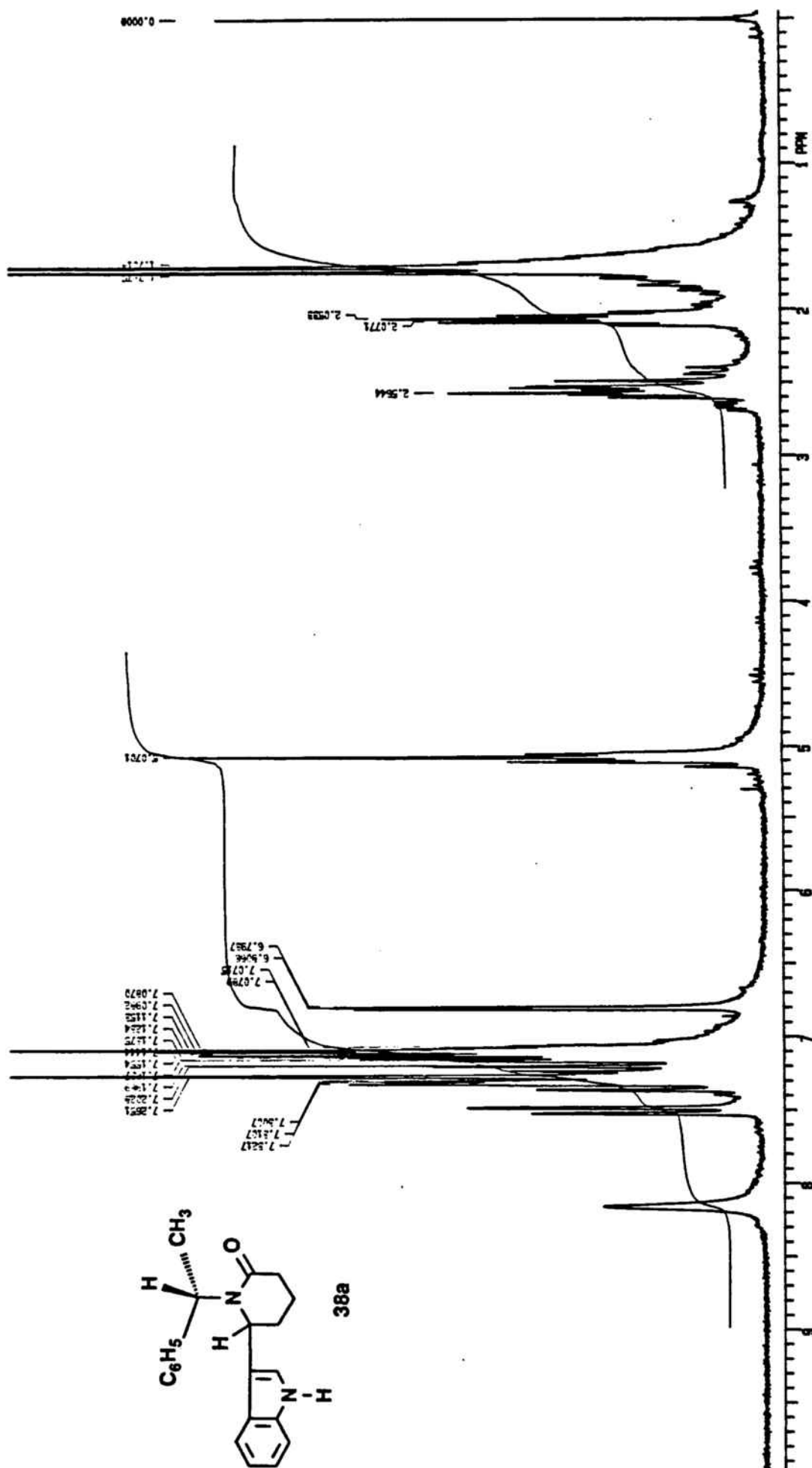
1-[(1R)-1-Fenil-2-hidroxietil]-6-indolil-2-piperidona (36b).

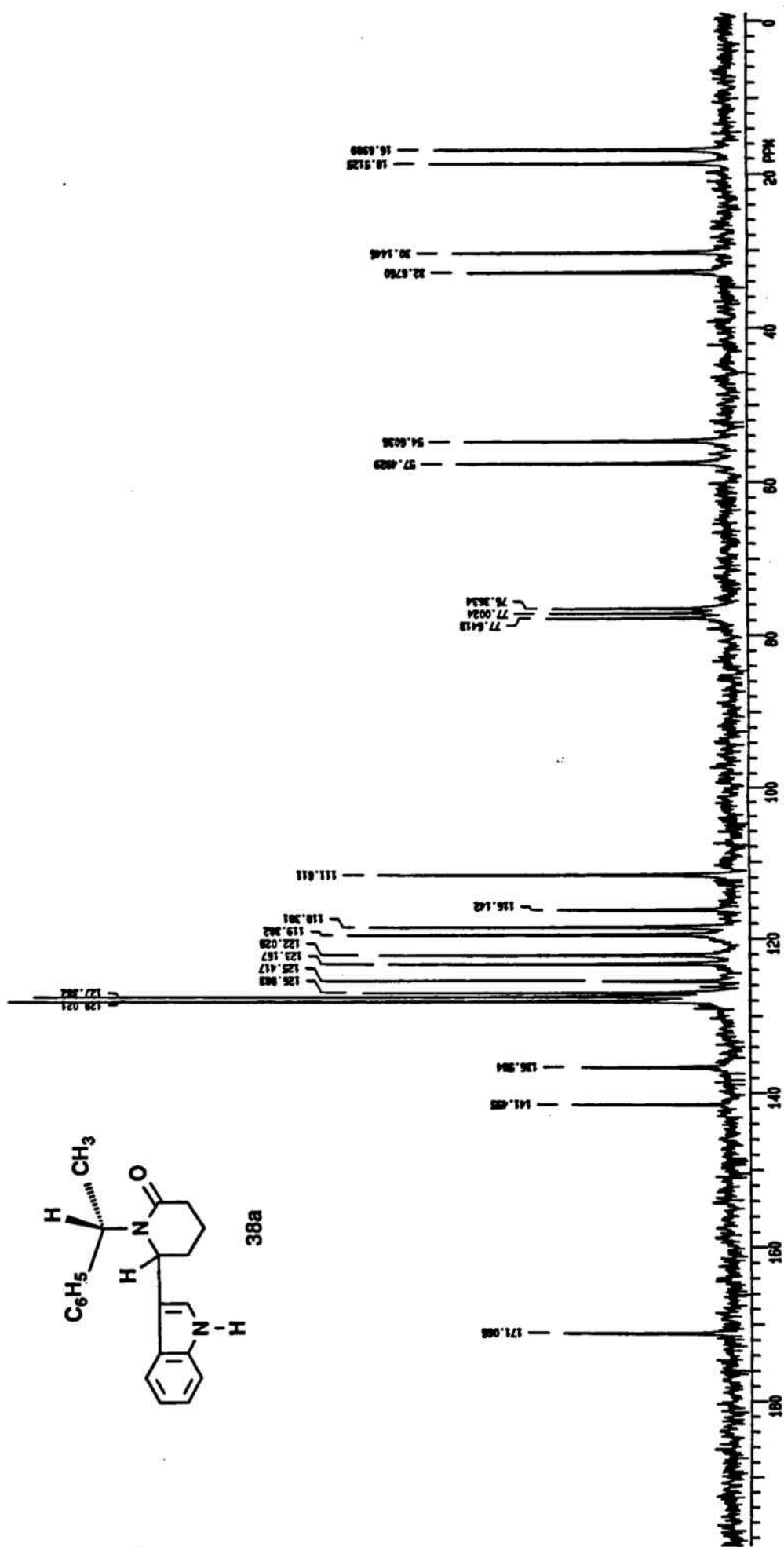




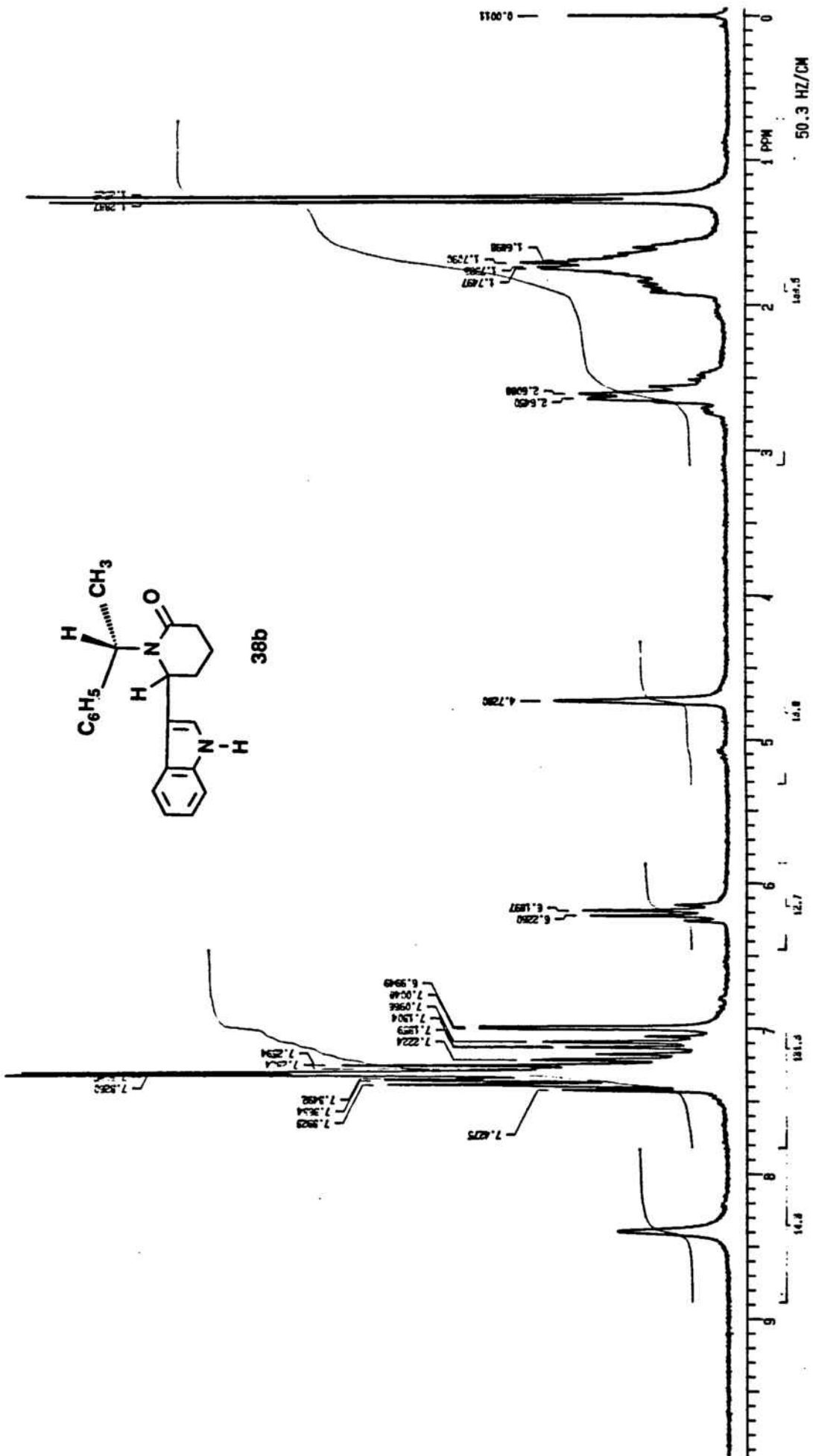
1-[(1S)-2-hidroxi-1-isopropiletil]-6-indolil-2-piperidona (37b).

1-[(1S)-1-Feniletil]-6-indolil-2-piperidona (38a).

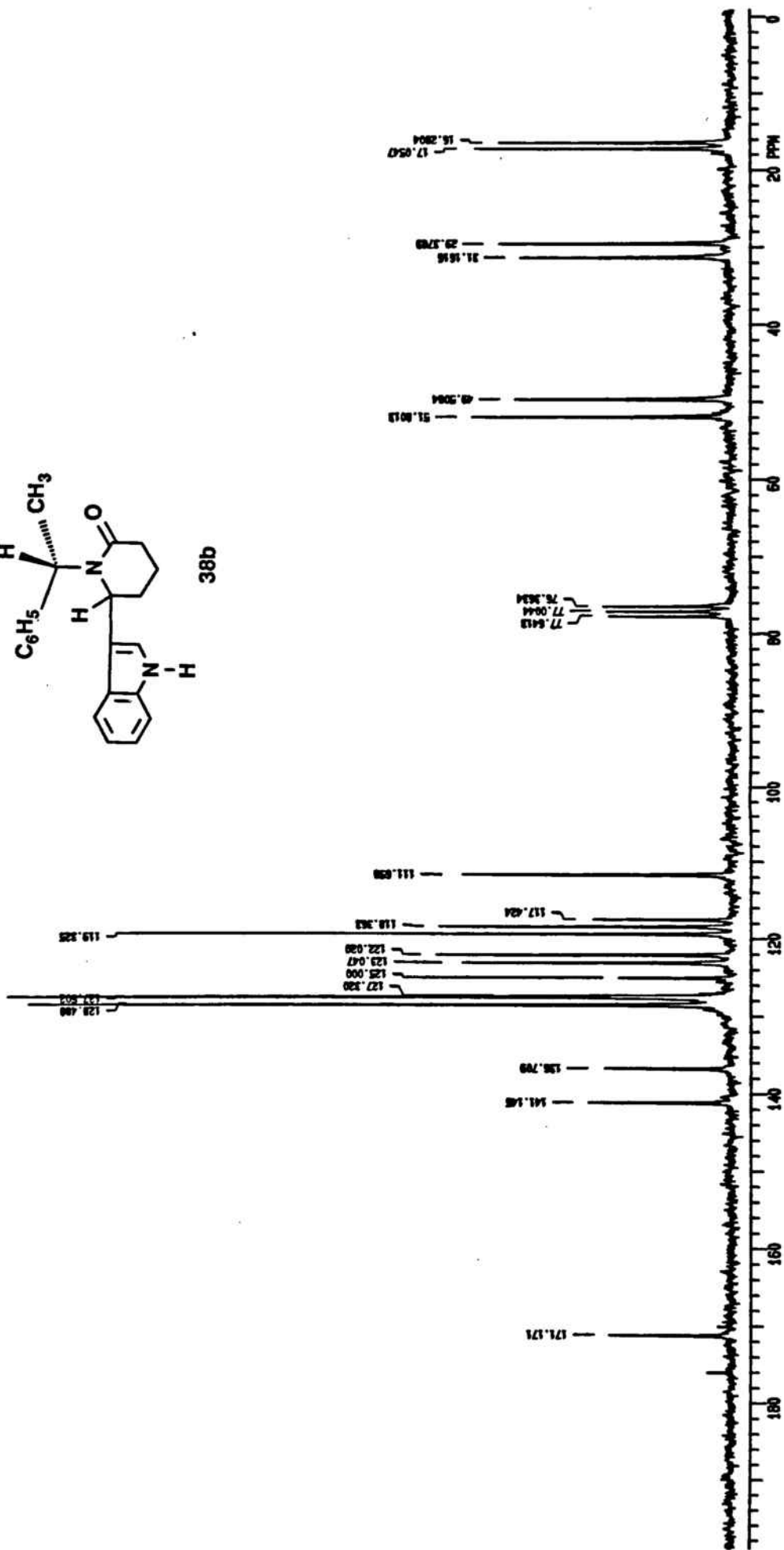
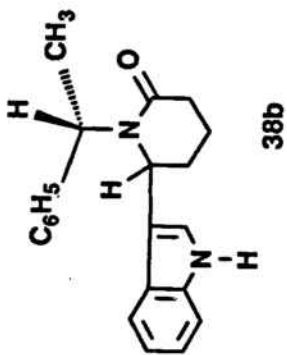




1-[(1S)-1-Fenilettil]-6-indolil-2-piperidona (38a).



1-[(1S)-1-Phenylethyl]-6-indolil-2-piperidona (38b).



1-[(1S)-1-Phenylethyl]-6-indolyl-2-piperidone (38b).

5. CONCLUSIONES.

1. La reducción con NaBH_4/H^+ seguido de tratamiento en medio ácido de las 2,6-piperidinadionas **10** y **14**, preparadas a partir de anhídrido glutárico y los aminoetanolés ópticamente activos fenilglicinol (**8**) y valinol (**9**), constituye un buen procedimiento para la preparación de las 5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridinas quirales **27** y **28**, respectivamente. Sin embargo, dicho procedimiento no es adecuado para la elaboración del mencionado tipo de oxazolo[3,2-*a*]piperidonas a partir de aminoalcoholes más complejos tales como el (+)-(1*S*,2*S*)-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol o el (+)-(1*S*,2*S*)-2-amino-1-fenil-3-metoxi-1-propanol (**18**).
2. La reducción de la 2,6-piperidinadiona **10** seguido de hidrólisis del acetato y ciclación en medio ácido proporciona una mezcla de la (3*R*,8a*S*)-3-fenil-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridina (**27a**) y la (3*R*,8a*R*)-3-fenil-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridina (**27b**) en una proporción aproximada 7:3, respectivamente. Asimismo, un tratamiento análogo de la 2,6-piperidinadiona **14** proporciona de forma mayoritaria el isómero *trans*, es decir la (3*S*,8a*R*)-3-isopropil-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]piridina (**28**), no detectándose en este caso por espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón la presencia del isómero *cis*.

3. La reacción de α -amidoalquilación entre el indol y diversas 5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahidro-5H-oxazolo[3,2-a]piridinas efectuada en presencia de ácido de Lewis (TiCl_4 , SnCl_4) proporciona excelentes rendimientos en la preparación de 6-(3-indolil)-2-piperidonas. La utilización de ácidos próticos tales como ácido trifluoroacético o ácido fórmico resulta menos eficaz en dicho tipo de reacciones.

4. En los ensayos efectuados hasta el presente de α -amidoalquilación asimétrica se han utilizado las oxazolopiperidonas **27a** y **28** y la 6-etoxi-2-piperidona **24** quirales. De todas ellas la que ha proporcionado mejores resultados en la preparación estereoselectiva de 6-(3-indolil)-2-piperidonas es **27a** en la que el inductor quiral procede del fenilglicinol.

5. En las reacciones de α -amidoalquilación asimétrica efectuadas a partir de **27a** se observa que al descender la temperatura aumenta la estereoselectividad pero disminuye el rendimiento químico del proceso a expensas de un incremento en la proporción de **31**, compuesto resultante de la dimerización del indol en medio ácido.

6. BIBLIOGRAFIA.

1. J. D. Morrison, Ed "Asymmetric Synthesis"; Academic Press, New York 1984, Vol. 1-5.
2. M. Amat, A. Linares y J. Bosch, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 6299.
3. J. Gràcia, J. Bonjoch, N. Casamitjana, M. Amat y J. Bosch, *J. Chem. Soc., Chem. Commun*, 1991, 614.
4. J. C. Hubert, J. B. P. A. Winjberg y W. Nico Speckamp, *Tetrahedron*, 1975, **31**, 1437.
5. **4**: Punto de fusión: 171-175°C, (Lit⁶: 172-174°C). IR (KBr): 3240, 1720, 1680 cm⁻¹. ¹H-RMN (D₂O): 2,33-2,39 (m, 4H, H-3, H-5 y CH₂CO₂H); 2,50 (m, 1H, H-4); 2,59 (m, 2H, H-3 y H-5). ¹³C-RMN (CDCl₃- CD₃OD): 28,4 (C-4); 37,9 (C-3 y C-5); 39,3 (CH₂CO); 175,1 (CO₂H); 175,4 (2 C=O).
6. F. Johnson, *J. Org. Chem.*, 1962, **27**, 3658.
7. C. Stetin, B. De Jeso, J-C Pommier, *J. Org. Chem.*, 1985, **50**, 3863.
8. **12**: Una muestra analítica de **12** se cristalizó de acetona mostrando un punto de fusión de 88°C-9°C. [α]²²_D -68,1° (c 1,0, EtOH). IR (KBr): 3295, 1731, 1653 cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃): 2,00 y 2,04 (2s, 6H, 2CH₃CO); 4,25 (dd, J=11,4 y 4,8 Hz, 1H, OCH₂); 4,40 (dd, J=11,4 y 7,2 Hz, 1H, OCH₂); 5,28 (m, 1H, NCH); 6,30 (m, 1H,

NH señal móvil); 7,30 (m, 5H, ArH). ^{13}C -RMN (CDCl_3): 20,5 y 22,8 (CH_3CO_2 y CH_3CON); 52,2 (NCH); 65,9 (OCH_2); 126,7 (C-*o*.Ar); 127,9 (C-*p*.Ar); 128,7 (C-*m*.Ar); 138,5 (C-*ipso*.Ar); 170,1 y 171,3 (2 C=O).

9. 13: IR (NaCl): 3304, 1736, 1651 cm^{-1} . ^1H -RMN (CDCl_3): 1,25 (t, $J=7,0$ Hz, 3H, CH_3CH_2); 1,95 (m, 2H, H-3); 2,05 (s, 3H, CH_3CO); 2,20-2,40 (m, 4H, H-2 y H-4); 4,12 (c, $J=7,0$ Hz, 2H, CH_2CH_3); 4,26 (dd, $J=11,5$ y 4,8 Hz, 1H, OCH_2); 4,38 (dd, $J=11,5$ y 7,3 Hz, 1H, OCH_2); 5,30 (m, 1H, NCH); 6,38 (d, $J=8,0$ Hz, 1H, N-H, señal móvil); 7,32 (m, 5H, ArH). ^{13}C -RMN (CDCl_3): 13,8 (CH_3CH_2); 20,4 (CH_3CO); 20,5 (C-3); 33,0 (C-2); 35,0 (C-4); 52,0 (NCH); 60,2 (OCH_2CH); 65,9 (OCH_2CH_3); 126,7 (C-*o*.Ar); 127,8 (C-*p*.Ar); 128,7 (C-*m*.Ar); 138,4 (C-*ipso*.Ar); 171,3 y 172,3 (2 CO_2); 173,4 (CONH).
10. A. I. Meyers, B. A. Lefker, T. J. Sowin y L. J. Westrum, *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 4243.
11. A. I. Meyers, G. Knaus, K. Kamata y M. E. Ford, *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, **98**, 567.
12. T. Wakabayashi, K. Watanabe, Y. Kato y M. Saito, *Chemistry Letters*, 1977, 223.
13. H. Hiemstra, W. J. Klaver y W. Nico Speckamp, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1986, **105**, 299.
14. T. Kiguchi, Y. Nakazono, S. Kotera, I. Ninomiya y T. Naito, *Heterocycles*, 1990, **31**, 1525.
15. E. Sanfeliu, Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona, 1990.

16. a) M. Utaka, M. Nakatani y A. Takeda, *Tetrahedron*, 1985, **41**, 2163.
b) L. H. Zhang, Y. Z. Bi, F. X. Yu, G. Menzia y J. M. Cook, *Heterocycles*, 1992, **34**, 517.
17. S. Arsényiadis, P. Q. Huang, N. Morellet, J.-C. Beloeil y H.-P. Husson, *Heterocycles*, 1990, **31**, 1789.
18. H. E. Zaugg, *Synthesis*, 1984, 85 (Parte I) y 181 (Parte II).
19. H. F. Hodson y G. F. Smith, *J. Chem. Soc.*, 1957, 3544.
20. K. Irie, K. Aoe, T. Tanaka y S. Saito, *J. Chem. Soc., Commun*, 1985, 633.
21. K. T. Wanner y A. Kärtner, *Heterocycles*, 1987, **26**, 921.
22. K. T. Wanner, E. Wadenstorfer y A. Kärtner, *Synlett*, 1991, 797 y referencias que allí se indican.
23. a) R. P. Polniaszek, S. E. Belmont y R. Alvarez, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 215.
b) R. P. Polniaszek y S. E. Belmont, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 4688.
24. A. I. Meyers y L. E. Burgess, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 2294.