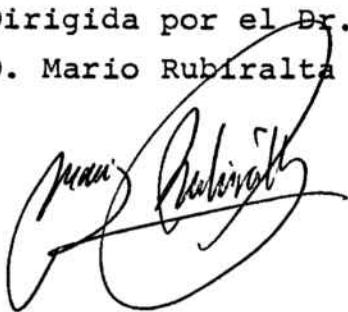


CATEDRA DE QUIMICA ORGANICA. FACULTAD DE FARMACIA.
UNIVERSIDAD DE BARCELONA

"ESTUDIO DE VIAS SINTETICAS CONDUCTENTES
A 7,8-BENZOMORFANOS"

Dirigida por el Dr.
D. Mario Rubiralta



Tesina presentada por
D. Joaquín Ariño Carmona
para optar al grado de
Licenciado en Farmacia
Barcelona, Junio 1981.



INDICE

I.- <u>INTRODUCCION Y OBJETO DEL TRABAJO</u>	1
INTRODUCCION	
* 7,8-Benzomorfanos: Precedentes.....	3
* Vias sintéticas conducentes a 7,8-aril-	
morfanos.....	7
OBJETIVO DEL PRESENTE TRABAJO.....	12
II.- <u>PARTE TEORICA</u>	17
2.- SINTESIS DE 2-ARIL-1,3-DIMETIL-4-PIPERIDONAS.....	18
2.1. Síntesis de 2-aril-4-piperidonas por	
reacción de Mannich.....	20
2.2. Síntesis de 2-aril-4-piperidonas por	
reacción de Mannich a través de la	
posición α de un acetal.....	26
* Síntesis del etilenacetal de la 1-amino	
-3-pentanona (<u>33</u>).....	29
* Síntesis de la 3,3-etilendioxi-N-(2,3,4-	
trimetoxibenciliden)pentilamina (<u>34</u>) y de	
la 3,3-etilendioxi-N-(3-metoxibenciliden)	
pentilamina (<u>47</u>).....	30
* Síntesis de las 2-aril-4-piperidonas	
<u>25</u> y <u>37</u>	32
* Síntesis de la 3-metil-2-(3-metoxifenil)	
-4-piperidona (<u>48</u>).....	36
3.- SINTESIS DEL ACIDO 1,3-DIMETIL-2-(2,3,4-TRIMETOXI-	
FENIL)PIPERIDINA-4-CARBOXILICO (<u>30</u>) Y DEL ACIDO	
1,3-DIMETIL-2-(3-METOXIFENIL)PIPERIDINA-4-CARBO-	
XILICO (<u>39</u>).....	40
* Precedentes bibliográficos.....	41
* Reacción de cetonas con isocianuro de	
tosilmetilo.....	45
* Mecanismo de la reacción.....	48
3.1. Síntesis de la 1,3-dimetil-2-(2,3,4-tri-	
metoxifenil)piperidina-4-carbonitrilo (<u>29</u>).....	49
* Síntesis del isocianuro de tosilmetilo.....	52
* Asignación estereoquímica de las piperi-	
dinas-4-carbonitrilos <u>29</u>	53

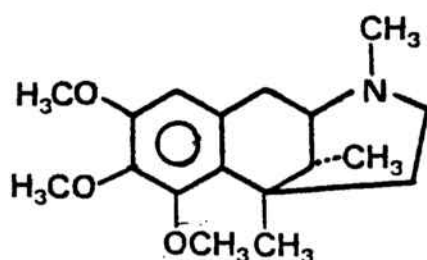
3.2. Síntesis del ácido 1,3-dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)piperidina-4-carboxílico (30).....	63
3.3. Síntesis del ácido 1,3-dimetil-2-(3-metoxi-fenil)piperidina-4-carboxílico (39).....	65
3.4. Transformación directa de 2-aril-4-piperidonas en ácidos 2-aril-piperidina-4-carboxílicos.....	69
4.- ENSAYOS DE OBTENCION DE LOS 6-OXO-7,8-BENZOMORFANOS 31 y 40.....	71
4.1. A partir de las piperidinas-4-carbonitrilo 29 y 38.....	72
* Antecedentes bibliográficos.....	72
* Resultados propios.....	75
4.2. A partir del ácido 1,3-dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)piperidina-4-carboxílico (30).....	78
* Antecedentes bibliográficos.....	78
* Resultados propios.....	84
III.- <u>PARTE EXPERIMENTAL</u>	89
* 1-Cloro-3-pentanona (95).....	91
* 1-Bencilamino-3-pentanona (96).....	91
* Hidrocloruro de la 1-Metilamino-3-pentanona (28).....	92
* <u>trans</u> -1,3-Dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)-4-piperidona (25).....	92
* 1-Ftalimido-3-pentanona (45).....	93
* Etilenacetal de la 1-ftalimido-3-pentanona (46).....	94
* Etilenacetal de la 1-amino-3-pentanona (33).....	94
* 3,3-Etilendioxi-N-(2,3,4-trimetoxi-benciliden)pentilamina (34).....	95
* 3,3-Etilendioxi-N-(3-metoxibenciliden)pentilamina (47).....	95
* 1,3-Dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)-4-piperidona (25).....	95
* <u>trans</u> -1,3-Dimetil-2-(3-metoxifenil)-4-piperidona (37).....	97

* N-(<u>p</u> -tolilsulfonilmetil)formamida (75).....	98
* Isocianuro de <u>p</u> -tolilsulfonilmetilo (69).....	99
* 1,3-Dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil) piperidina-4-carbonitrilo (<u>29</u>).....	99
* 1,3-Dimetil-2-(3-metoxifenil)piperi- dina-4-carbonitrilo (<u>38</u>).....	101
* Ensayos de epimerización del <u>trans</u> -1,3- dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)piperidi- na-4-carbonitrilo (<u>29</u>)- <u>trans</u>	101
* Hidrólisis del <u>cis</u> -1,3-dimetil-2-(2,3,4- trimetoxifenil)piperidina-4-carbonitrilo (<u>29</u>)- <u>cis</u>	103
* Hidrólisis del 1,3-dimetil-2-(3-metoxi- fenil)piperidina-4-carbonitrilo (<u>38</u>).....	103
* Hidrólisis de la <u>cis</u> -1,3-dimetil-2-(2,3,4- trimetoxifenil)piperidina-4-carboxamida (76).....	104
* Acido 1,3-dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil) piperidina-4-carboxílico (<u>30</u>).....	105
* Acido 1,3-dimetil-2-(3-metoxifenil)piperi- dina-4-carboxílico (<u>39</u>).....	105
* Ensayos de ciclación del <u>cis</u> -1,3-dimetil- -2-(2,3,4-trimetoxifenil)piperidina-4- carbonitrilo (<u>29</u>).....	106
* Ensayos de ciclación del ácido 1,3-dimetil- -2-(2,3,4-trimetoxifenil)piperidina-4- carboxílico (<u>30</u>).....	107
* Ensayos de ciclación del <u>cis</u> -1,3-dimetil -2-(3-metoxifenil)piperidina-4-carboni- trilo (<u>38</u>).....	107
IV.- <u>ESPECTROS</u>	109
V.- <u>CONCLUSIONES</u>	145
VI.- <u>BIBLIOGRAFIA</u>	148

I. INTRODUCCION Y OBJETO DEL TRABAJO

terapéutico como analgésicos.¹

En este contexto, se han realizado en nuestro departamento durante los últimos años estudios sintéticos encaminados hacia la preparación del 2,5,9-trimetil-1',2',3'-trimetoxi-6,7-benzomorfanó (1), cuya denominación sistemática es la de 3,6,11-trimetil-7,8,9-trimetoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocina².



1

Figura 1

El motivo fundamental que indujo a la síntesis de dicho compuesto, fue el de presentar, junto con el esqueleto básico de benzomorfanó, el sistema de 3,4,5-trimetoxifeniletamina existente en la mescalina, de conocida acción alucinógena.

Durante el transcurso de estos estudios han aparecido algunos trabajos encaminados a demostrar que la variación posicional del átomo de nitrógeno en la estructura de morfano (2-azabíciclo[3.3.1]nonano) (2), conduce a sistemas que presentan propiedades farmacológicas análogas. Entre los sistemas análogos de los 6,7-benzomorfanos se encuentra aquel en el que el núcleo aromático se halla condensado sobre las posiciones 7,8 del sistema bíciclico de morfano. Estos sistemas, cuya estructura corresponde a una 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-2-benzazocina son denominados, por analogía, como 7,8-benzomorfanos.

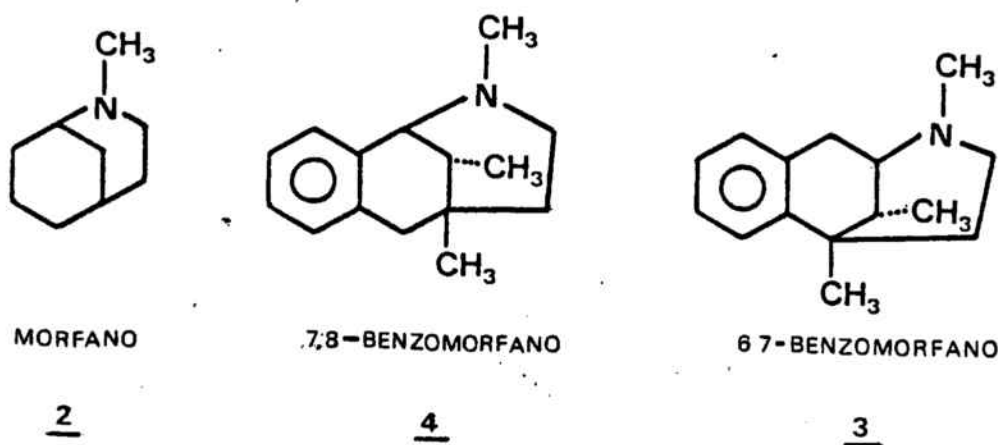
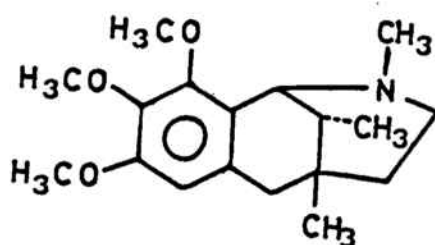


Figura 2

Actualmente, uno de los trabajos de investigación que se vienen realizando en nuestro Departamento consiste en el estudio de vías sintéticas conducentes a sistemas de 7,8-benzomorfanos. Este estudio se concreta, como objetivo último, en la preparación de la 2,5,11-trimetil-8,9,10-trimetoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-2-benzazocina (5), sistema relacionado estrechamente con el trimetoxi-6,7-benzomorfano 1.



(5)

Figura 3

7,8-Benzomorfanos: Precedentes

A pesar de los esfuerzos realizados para preparar isómeros de los 6,7-benzomorfanos, como potenciales agentes analgésicos, solo se han descrito 3 compuestos con estructura básica de 7,8-benzomorfano $3a-3c$.

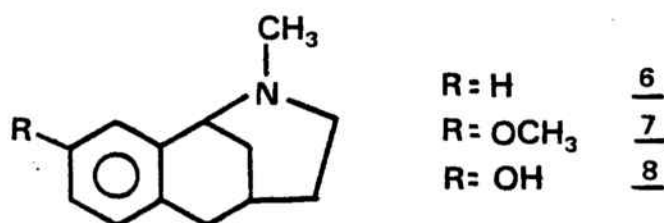


Figura 4

La estrategia sintética utilizada para la formación de los compuestos 6, 7 y 8, se basa en la elaboración, en la última etapa de síntesis, del anillo C del sistema tricíclico por formación del enlace entre los carbonos 2 y 3.

La primera síntesis descrita para tales sistemas fue realizada por K. Mitsuhashi en 1969 ^{3b}, y parte del ester etílico del ácido 4-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-acético (9). La transformación del correspondiente hidroximinoderivado 10 en la lactama 11 se realizó por hidrogenación catalítica sobre catalizador de Adams seguida de ciclación por calentamiento a 170°C. La lactama 11 así formada se redujo con hidruro de aluminio y litio proporcionando el sistema básico de 7,8-benzomorfono que se transformó en 6 por metilación con ioduro de metilo.

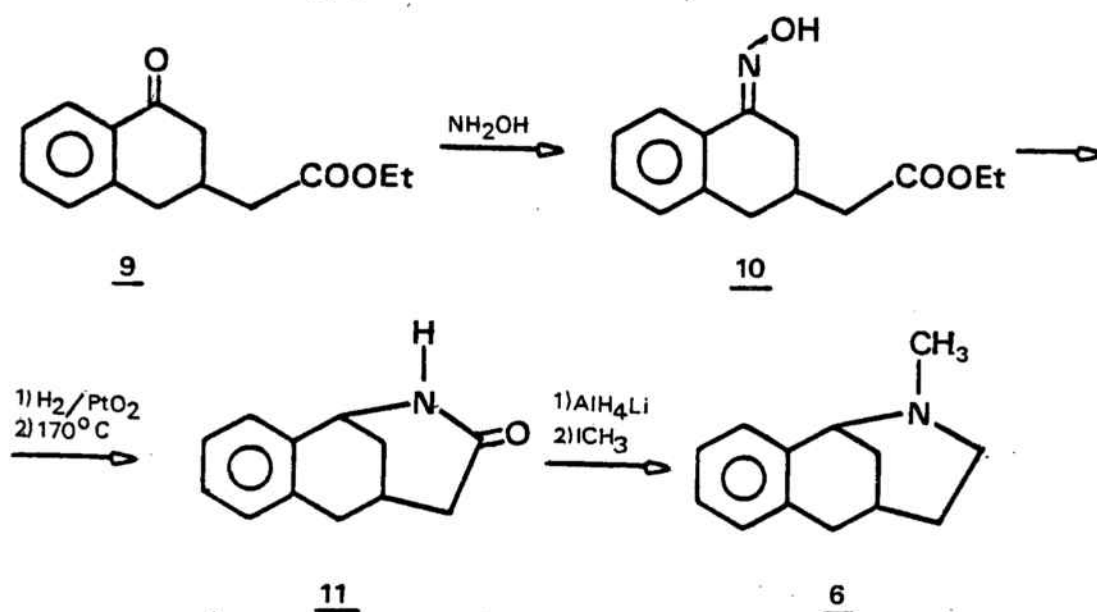


Figura 5

Más recientemente, T. Kametani (1978)^{3c} describió una nueva síntesis de los compuestos 7 y 8 en base a una estrategia sintética análoga, consistente, como en el caso anterior, en la elaboración del anillo C por formación del enlace entre los carbonos 2 y 3. La secuencia de reacciones utilizadas se encuentra resumida en la figura 6 y parte de la oxima de la 7-metoxi- α -tetralona 12, la cual por hidrogenación sobre platino seguida de acetilación condujo a la 1-acetamidotetralina 13. La oxidación posterior de 13 utilizando dicromato sódico proporcionó la cetona 14, cuya condensación con ácido glioxílico, posterior hidrogenación catalítica de 15, hidrólisis del N -acetilderivado y ciclación condujo a la cetolactama 16. Sucesivas reducciones con borohidruro sódico e hidrogenolisis posterior del hidroxiderivado 17 con hidruro de aluminio y litio dieron lugar al núcleo de metoxibenzomorfanano 18 que por metilación con yoduro de metilo proporcionó 7.

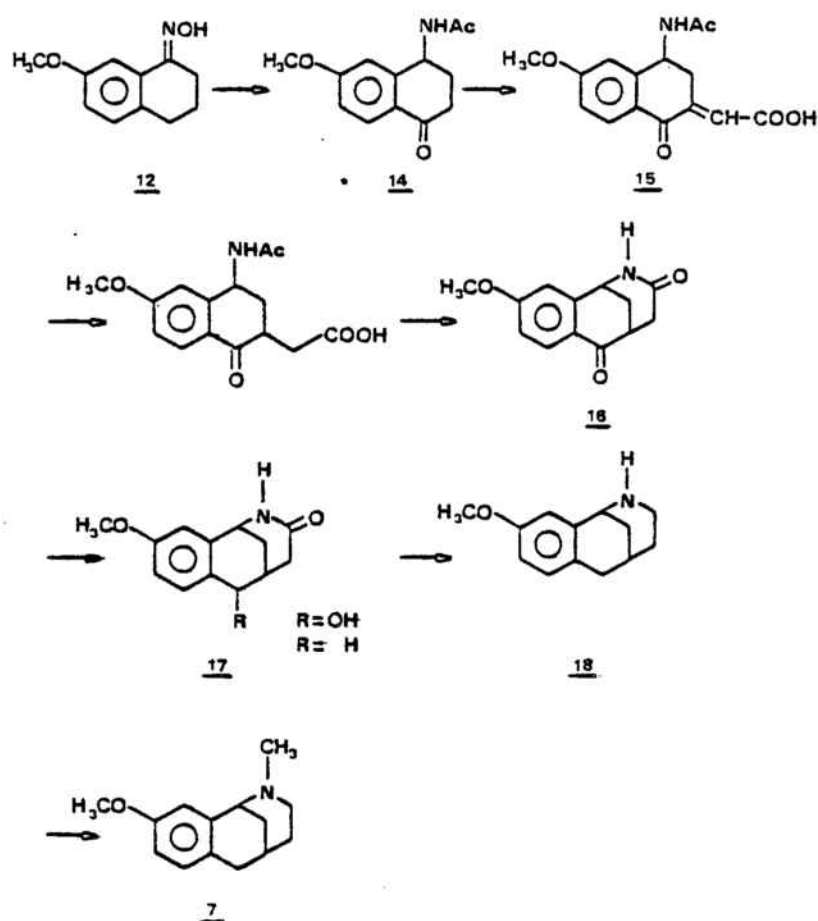
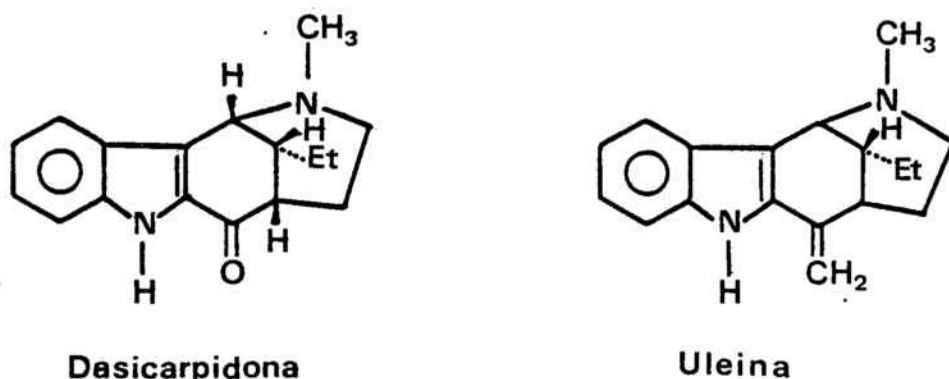


Figura 6

En contraposición con los pocos ejemplos existentes de compuestos con estructura de 7,8-benzomorfano, se hallan en la bibliografía numerosas síntesis encaminadas a la preparación de compuestos isósteros con los indicados, en los que se ha sustituido el grupo fenilo por un núcleo heteroaromático. El gran número de heteromorfanos de este tipo descritos se basa en la relación estructural existente con un elevado número de alcaloides, generalmente indólicos, que poseen la agrupación de morfano (biciclo [3.3.1] nonano) condensado por las posiciones 7,8 a un núcleo aromático heterocíclico.

En este sentido cabe mencionar al alcaloide dasicarpidona ⁴, aislado de la corteza de la apocinácea Aspidosperma dasicarpon que es el representante más sencillo de este tipo de alcaloides en el que el núcleo indólico se condensa por las posiciones 7,8 del sistema bicíclico de morfano. Directamente relacionado se encuentra también el alcaloide uleina ⁵.



19

Figura 7

En el campo de los heteromorfanos de síntesis podemos citar, entre otros, al furomorfano ⁶ 20, los pirrolomorfanos ⁷ 21 y 22, cuya única diferencia se basa en la orientación de la condensación del pirrol sobre la posición 7,8 del 2-azabíciclo [3.3.1] nonano, los indolomorfanos desetildasicarpidona ⁸ 23 y hexahidro-1,5-metanobenzazocino [3,4-b] indol ⁹ 24, los piridomorfanos ¹⁰ 25 y 26 y el pirimidinomorfano ¹¹ 27. Todos ellos presentan el núcleo aromático condensado por las posiciones 7 y 8

del sistema morfánico, lo que los relaciona estructuralmente con los sistemas estudiados de 7,8-benzomorfanos.

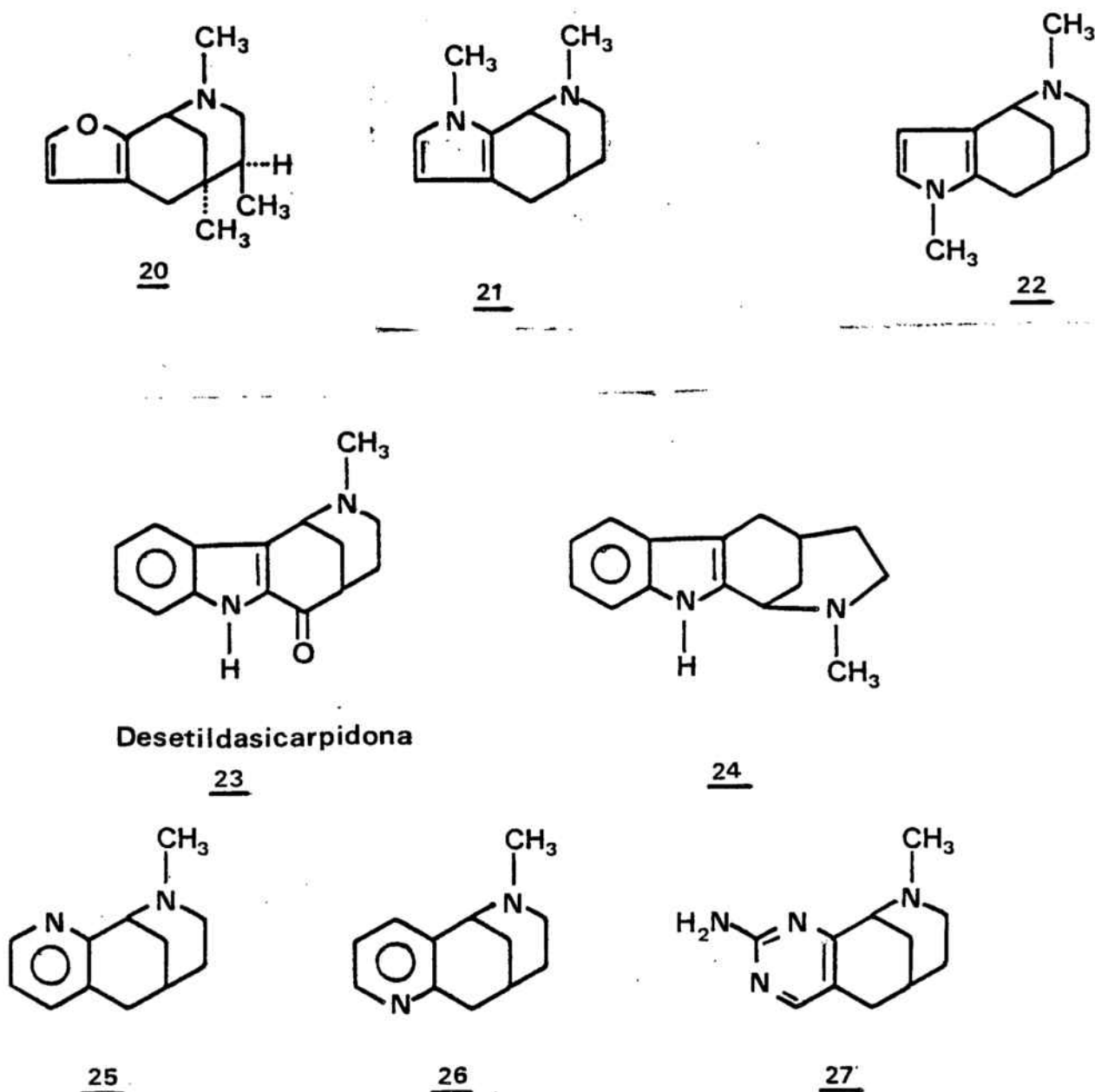


Figura 8

VIAS SINTETICAS CONDUCENTES A 7,8-ARILMORFANOS

Con objeto de evaluar las mejores aproximaciones sintéticas para la preparación del trimetoxi-7,8-benzomorfano 5, objetivo básico de esta línea de investigación, hemos realizado un breve repaso a los caminos sintéticos descritos para este

grupo de compuestos, tanto benzo- como heteromorfanos.

La descripción de las principales rutas retrosintéticas se hallan resumidas en la figura 9. Dichas rutas, posteriormente, han sido agrupadas según el anillo formado en la etapa clave de la síntesis.

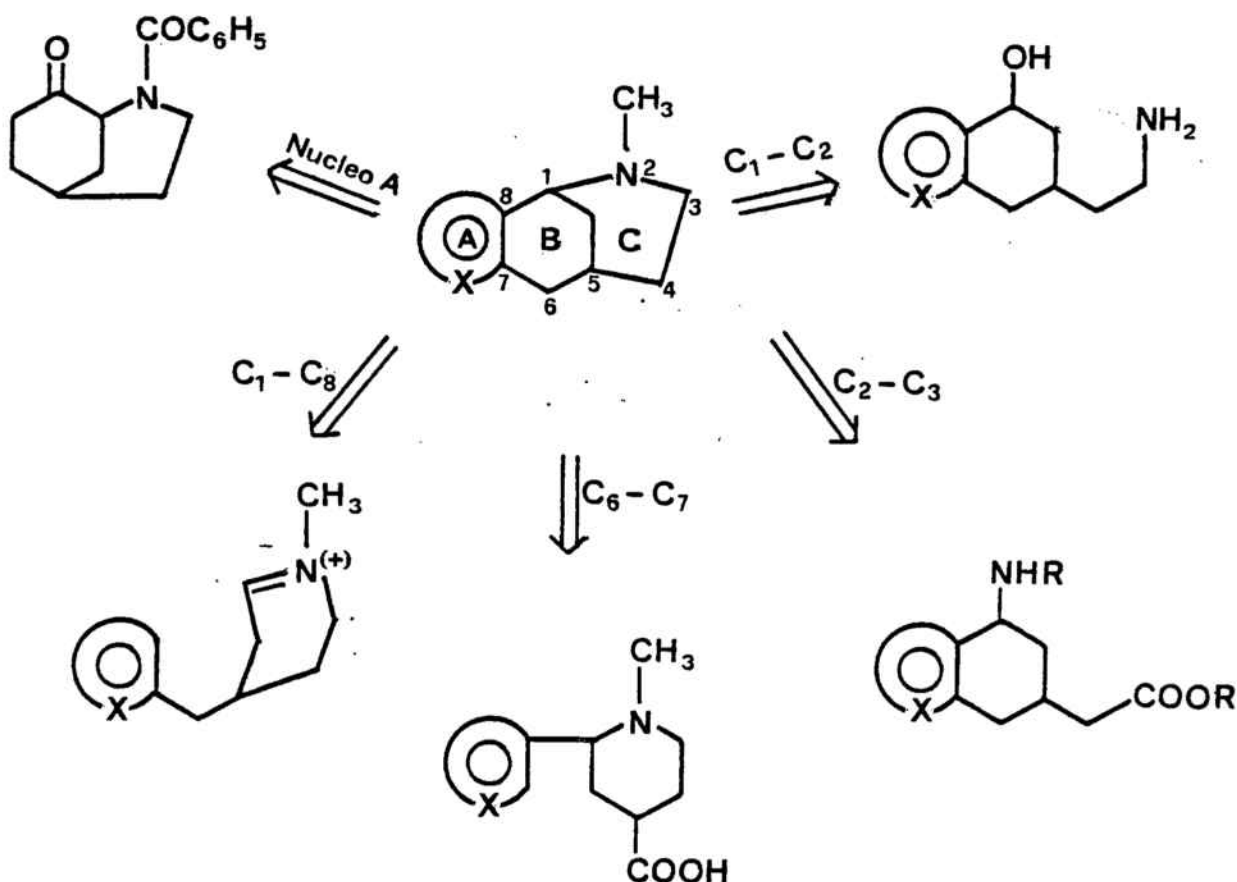


Figura 9

Formación del anillo A

La utilización de la vía sintética basada en la formación del anillo aromático en la etapa clave se limita exclusivamente al campo de los heteromorfanos. Así, se han formado algunos indolo [3,2-g] ⁹, pirido [3,2-g] ^{10a}, pirido [2,3-g] ^{10b} y pirimidino [5,4-g] morfanos ¹¹ a partir de diversos morfanos funcionalizados ¹².

Formación del anillo B

Se han descrito dos aproximaciones a la formación del anillo B, que consisten en la formación del enlace C_1-C_8 ¹³ o bien del C_6-C_7 ¹⁴.

a) Formación del enlace entre los carbonos 1 y 8 por reacción de Mannich

La formación del anillo B en la etapa clave de la síntesis de este tipo de sistemas es el método más utilizado para aquellos compuestos relacionados estructuralmente con los alcaloides uleína y dasicarpidona.

La formación del enlace C_1-C_8 se lleva a cabo por reacción de Mannich entre una sal de iminio y el grupo aromático. Se aprovecha, pues, el carácter electrófilo de las sales de 2,3,4,5-tetrahidropiridinio frente a núcleos aromáticos activados.

Esta estrategia tiene la ventaja de poder ser utilizada en aquellos casos en que el núcleo aromático se encuentre activado por grupos metoxilo. A pesar de ello no se hallan en la literatura aplicaciones de este tipo de reacciones en la síntesis de benzomorfanos.

b) Formación del enlace entre los carbonos 6 y 7 mediante acilación intramolecular

La elaboración del anillo B del sistema tricíclico puede abordarse también por formación del enlace entre los carbonos 6 y 7 mediante una reacción de acilación intramolecular de un ácido piperidina-4-carboxílico adecuado, catalizada generalmente por el ácido polifosfórico. Dicha reacción constituye uno de los procedimientos más generalmente empleados para la preparación de sistemas policíclicos condensados a un núcleo aromático.¹⁴

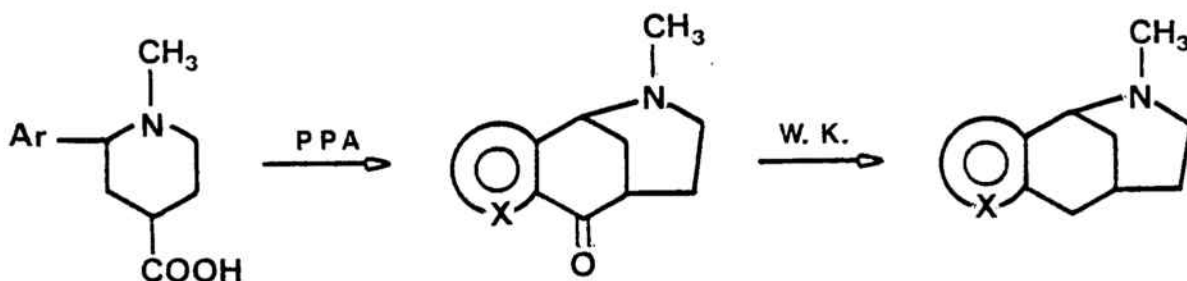


Figura 10

Formación del anillo C

a) Formación del enlace entre los carbonos 1 y 2 por ciclodeshidratación pirolítica.

La utilización de la reacción de ciclodeshidratación pirolítica de un aminoalcohol adecuado es un método poco aplicado, aunque ha proporcionado aceptables rendimientos en la síntesis del indolomorfanó 24. En este caso la ciclación pirolítica del 3-(2-aminoetil)-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol se realizó por reacción a reflujo de o-diclorobenceno ¹⁵.

b) Formación del enlace entre los carbonos 2 y 3 por lactamización.

Como se ha indicado anteriormente, la utilización de una reacción de lactamización, para formar el enlace entre los carbonos 2 y 3, sobre tetralinas funcionalizadas es el único procedimiento que se ha descrito para la formación de 7,8-benzomorfanos. Sin embargo, la aplicación de este método a sistemas con el núcleo aromático polisustituido presenta el inconveniente de la dificultosa preparación de la tetralina de partida ^{3b,3c}.

En función del análisis retrosintético realizado, y en base a los precedentes bibliográficos existentes, se ha abordado el estudio sintético del trimetoxi-7,8-benzomorfanó 5, considerando como etapa clave la elaboración del anillo carbocíclico B por formación del enlace entre los carbonos 6 y 7. Este planteamiento requiere la presencia sobre la posición 4 del núcleo de piperidina de un sustituyente adecuado, tal como un grupo nitrilo, o bien carboxilo, que permita la ciclación sobre el núcleo aromático.

Por todo ello, se ha escogido la secuencia sintética indicada en la figura 11, cuya etapa básica consiste en la preparación del ácido 1,3,4-trimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)-piperidina-4-carboxílico por transformación funcional de la 2-aril-4-piperidona 25.

La utilización de un sistema de 4-piperidona como producto básico para la síntesis propuesta se debe, fundamentalmente, a que se han preparado recientemente en nuestro laboratorio diversas 2-aril-4-piperidonas gem-dimetilsustituídas por reacción de Mannich entre un aldehído aromático y una β -aminocetona ¹⁶.

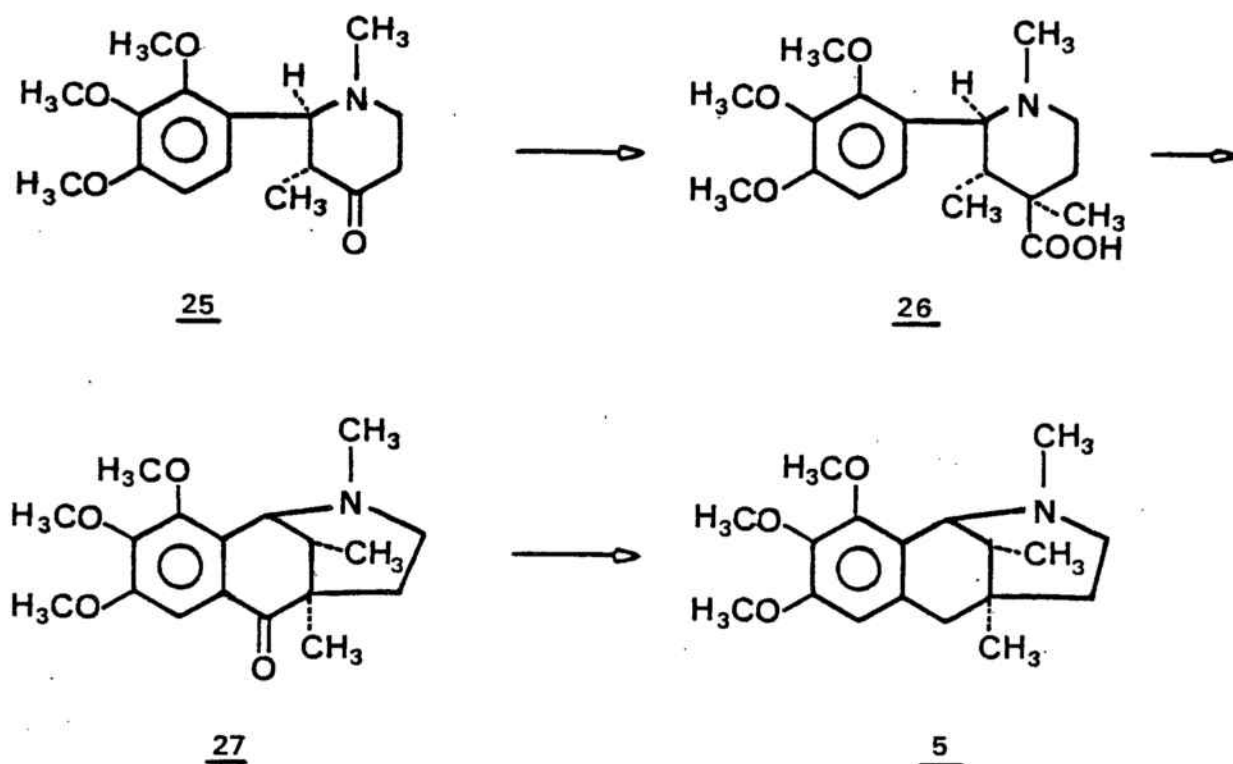


Figura 11

No obstante, la etapa determinante del esquema indicado consiste en la ciclación del ácido 26, tanto por los requerimientos estereoquímicos precisos para la reacción de acilación, como por el posible inconveniente que pudiera constituir la existencia de los tres grupos metoxilo sobre la activación del núcleo aromático. Finalmente, la eliminación por reacción de Wolff-Kishner del carbonilo formado en dicha etapa conduciría al compuesto 5, objetivo de la línea de investigación indicada.

OBJETIVO DEL PRESENTE TRABAJO

La complejidad sintética del sistema de 2-aril-1,3,4-trimetilpiperidina 26 funcionalizado en la posición 4, ha hecho aconsejable realizar aproximaciones sintéticas sobre estructuras modelo con el fin de poner a punto el método indicado. Por dicho motivo, en este trabajo nos propusimos la síntesis de un modelo simplificado que careciera del grupo metilo de la posición 4 de la piperidina 26.

La preparación del ácido piperidina-4-carboxílico 30 necesario para realizar estudios de ciclación encaminados hacia la formación del sistema tricíclico, se proyectó según la secuencia indicada en la figura 12.

En base a todo lo dicho anteriormente se ha propuesto como objetivo de esta Memoria el estudio del esquema sintético indicado en la citada figura, que se ha centrado en los siguientes puntos:

a) Síntesis de la trans-1,3-dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)-4-piperidona (25).

La formación del sistema de 4-piperidona se ha abordado por dos vías diferentes, consistentes en la elaboración del sistema heterocíclico de piperidina por medio de una reacción de Mannich.

La primera de ellas es una aplicación del método sintético puesto a punto en nuestro laboratorio para la preparación de diversas 4-piperidonas y que utiliza una reacción de ciclación entre una β -aminocetona enolizable 28 y el correspondiente aldehído aromático.

La preparación de la piperidona 25 se ha realizado también por una nueva vía, no descrita anteriormente en la bibliografía, basada en el procedimiento utilizado en nuestro laboratorio para la síntesis de sistemas de 3-acil-2-arilpirrolidina y que consiste en una condensación intramolecular de tipo Mannich entre un átomo de carbono activado por la presencia en α de un acetal y una sal de iminio adecuada ¹⁷.

En la figura 13 se indica la secuencia de reacciones utilizada para la preparación de la 2-aril-4-piperidona 25.

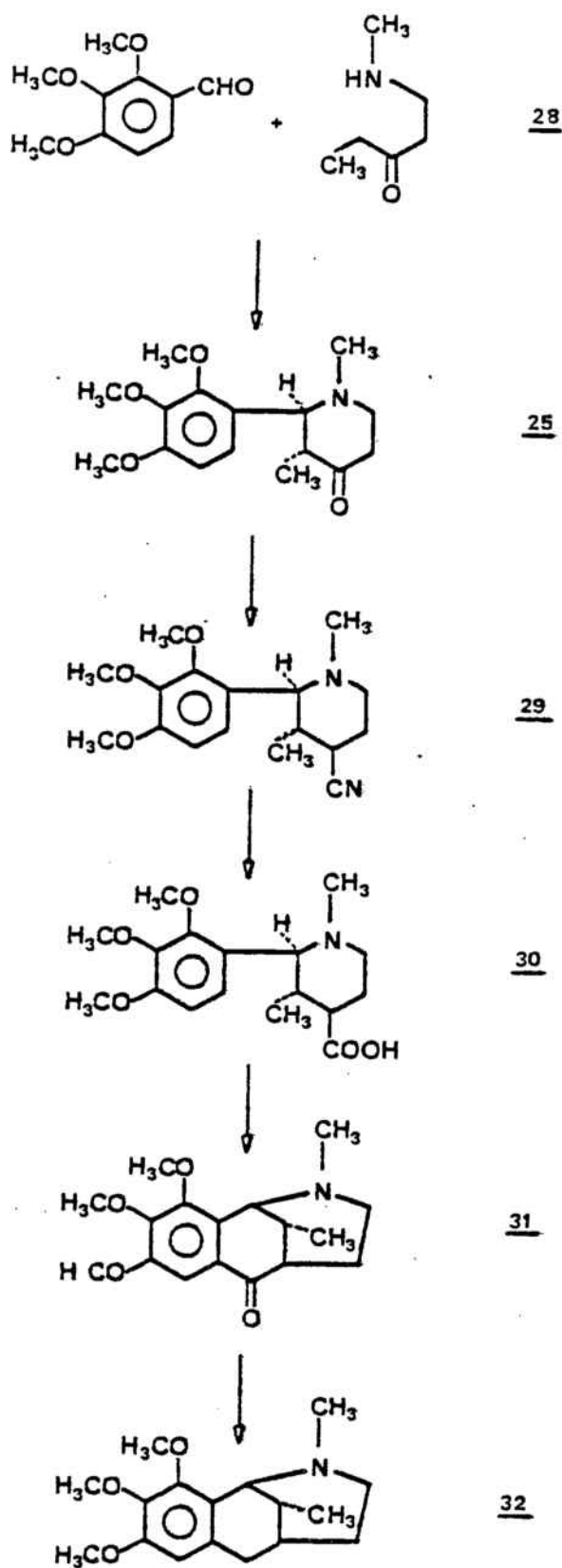


Figura 12

La formación del núcleo heterocíclico se realiza por alquilación de la imina 34 con fluorosulfonato de metilo seguida de ciclación con cloruro de hidrógeno anhidro. La imina 34 se ha obtenido, según el procedimiento habitual, por condensación entre el aldehído aromático y el etilenacetal de la 1-amino-3-pentanona (33)

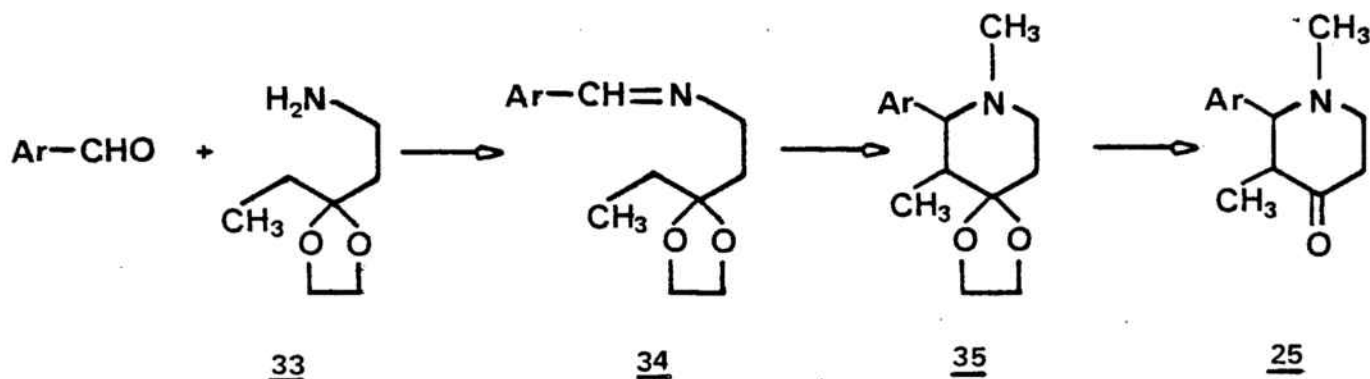


Figura 13

b) Funcionalización de la posición 4 del anillo de piperidina en forma de ácido carboxílico o bien como grupo nitrilo.

La preparación del aminoácido 30 se ha realizado por dos vías sintéticas diferentes que aprovechan la versatilidad de las 2-aril-4-piperidonas como intermedios de síntesis.

La funcionalización de la posición 4 del anillo de piperidina se ha realizado utilizando una reacción introducida recientemente en síntesis orgánica, pero que se encuentra aún en fase de estudio¹⁸. Así, el tratamiento de la piperidona 25 con el isocianuro de tosilmétilo (tosMIC) puede conducir, en una sola etapa, y en función de las condiciones experimentales, a las dos piperidinas 29 y 30, con una funcionalización de nitrilo o ácido carboxílico respectivamente.

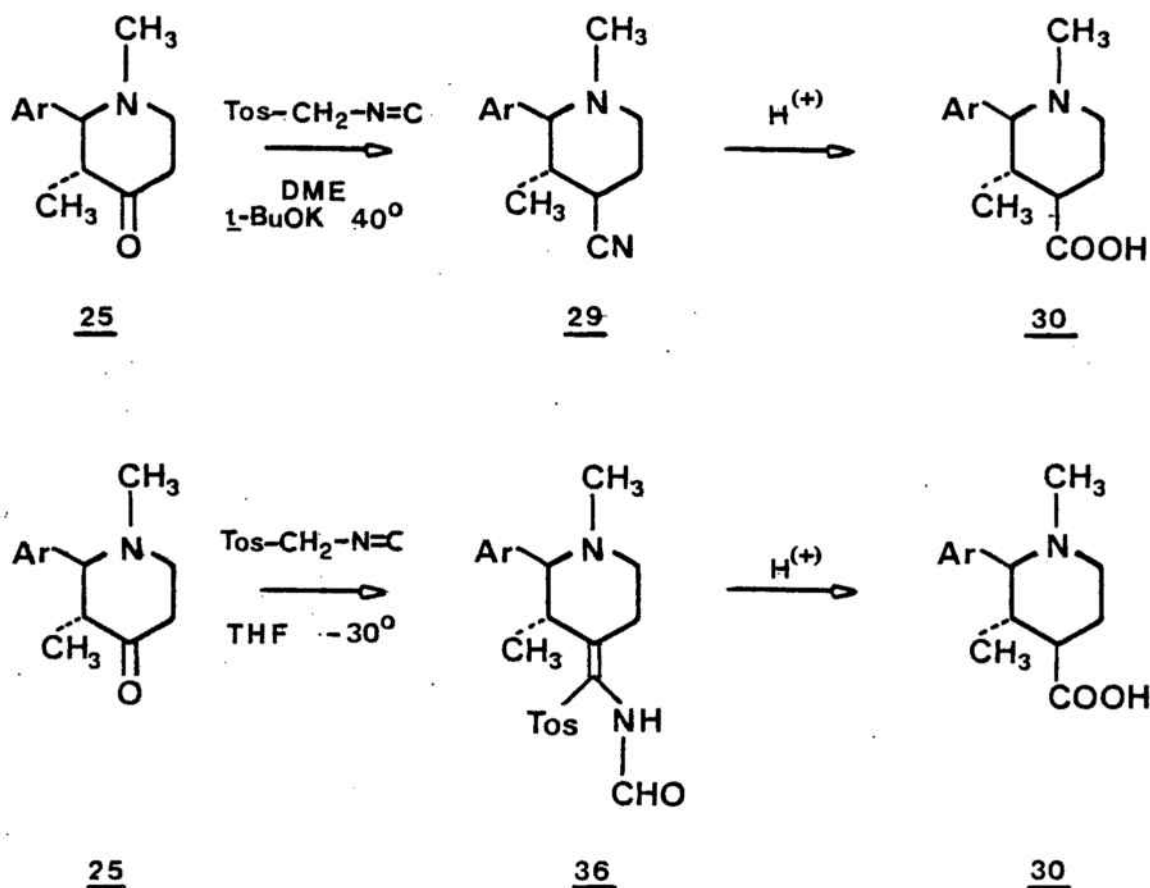


Figura 14

c) Estudio de la ciclación de los sistemas funcionalizados en la posición 4 para obtener el sistema de 6-oxo-7,8-benzomorfano **31**.

Hemos realizado el estudio de la ciclación de las piperidinas funcionalizadas en la posición 4 tanto directamente a partir del nitrilo correspondiente, como a través del aminoácido **30**, utilizando diversos métodos experimentales descritos para casos análogos. Sin embargo, en ningún caso se aisló el producto de ciclación. Por dicho motivo y dentro del estudio inicialmente indicado, se procedió como último objetivo de este trabajo a la síntesis de un nuevo modelo que se describe a continuación.

d) Síntesis del 1,3-dimetil-2-(3-metoxifenil)piperidina-4-carbonitrilo.

La razón del fallo observado en la etapa de ciclación

tanto del aminoácido 30 como del nitrilo 29 se interpreta, o bien por la dificultad de aproximación del grupo carboxilo (o nitrilo) y arilo en la conformación diaxial necesaria para la ciclación, provocada por la presencia del metilo de la posición 3 del anillo de piperidina, o bien, por la labilidad de los grupos metoxilo en el medio ácido utilizado en este tipo de reacciones, que provocaría la ruptura de los mismos, con formación de sistemas polifenólicos no aislables.

Con objeto de estudiar hasta que punto las causas anteriormente propuestas justifican el fallo observado, se ha realizado la síntesis del 1,3-dimetil-2-(3-metoxifenil)piperidina-4-carbonitrilo (38) por una secuencia sintética análoga a la indicada en la figura 12.

El compuesto escogido presenta un solo grupo metoxilo con el fin de activar al nucleo aromático en la posición requerida para la ciclación. Asimismo, la existencia de un solo grupo metoxilo facilitará el aislamiento del producto de ciclación, aún en el caso de ruptura del grupo metoxilo con formación del monofenol.

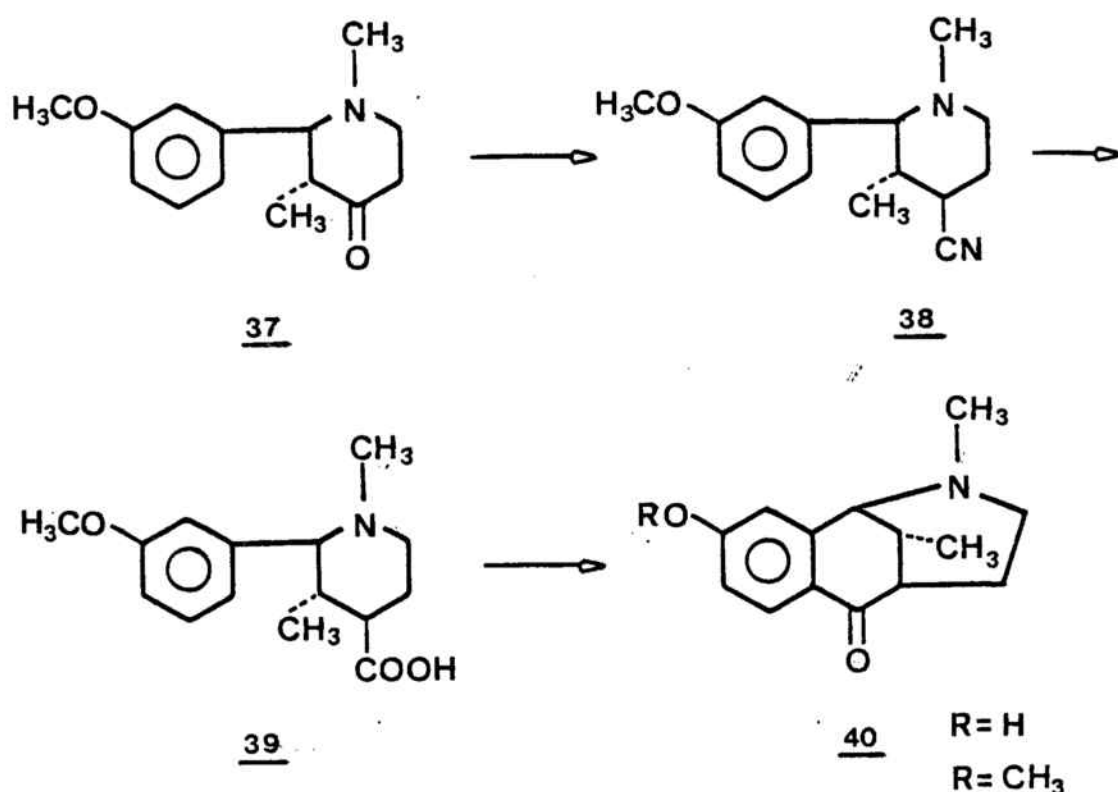


Figura 15

II. PARTE TEORICA

2. SINTESIS DE 2-ARIL-1,3-DIMETIL-4-PIPERIDONAS

De acuerdo con el planteamiento indicado en el capítulo anterior, el primer objetivo que nos propusimos en el presente trabajo fue la obtención, con buenos rendimientos, de la 1,3-dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)-4-piperidona (25) y de la 1,3-dimetil-2-(3-metoxifenil)-4-piperidona (37).

La preparación de la piperidona 25 se ha realizado, en primer lugar, por reacción de Mannich entre el 2,3,4-trimetoxibenzaldehído y la 1-metilamino-3-pentanona (28) aplicando las condiciones experimentales desarrolladas en nuestro laboratorio para otras 2-aril-4-piperidonas sustituidas ¹⁶.

Sin embargo, se ha puesto a punto en este trabajo una nueva síntesis para estos sistemas consistente en la ciclación de una sal de iminio sobre la posición α de un acetal.

Dicho método es una aplicación al campo de las 4-piperidonas de la síntesis de 2-arilpirrolidinas descrito recientemente ¹⁷.

El interés de este procedimiento se centra en su sencillez y versatilidad, así como en la mayor estabilidad que presenta la β -aminocetona de partida, en forma de acetal.

Por este último procedimiento se han preparado con buenos rendimientos las dos piperidonas 25 y 37, objetivo del presente trabajo.

2.1. Síntesis de 2-aril-4-piperidonas por reacción de Mannich.

La ciclación de Mannich entre un aldehído aromático y una β -aminocetona es uno de los métodos más utilizados para la elaboración de 4-piperidonas ¹⁹.

Esta reacción ha sido estudiada extensamente en nuestro laboratorio y se ha aplicado en la síntesis de numerosas 2-aril-4-piperidonas gem-dimetilsustituidas ¹⁶.

En este trabajo hemos utilizado esta reacción en la síntesis de la 1,3-dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)-4-piperidona (25).

Las condiciones utilizadas para la preparación de la piperidona 25 se basan en la condensación del 2,3,4-trimetoxibenzaldehído con el hidrocloreuro de la 1-metilamino-3-pentanona (28), en presencia de cantidades equimoleculares de ácido p-toluensulfónico, utilizando como disolventes una mezcla 1:1 de benceno y tolueno anhidros y eliminando el agua formada por destilación azeotrópica en un Dean-Stark.

La 1-metilamino-3-pentanona (28) se ha preparado por condensación de la 1-cloro-3-pentanona ²⁰ y la N-metilbencilamina, seguido de hidrogenólisis del hidrocloreuro de la 1-metilbencilamino-3-pentanona.

La formación de la piperidona 25 se interpreta como una reacción de Mannich intramoleculár de la sal de iminio 42, inicialmente formada por condensación entre el aldehído aromático y la aminocetona 28, sobre la forma enólica de la cetona, como se representa en la figura 16.

La asignación estructural de la piperidona 25 se ha realizado en base a su espectro de resonancia magnética nuclear observándose la formación de dos compuestos isómeros que se diferencian en la configuración del carbono de la posición 3 del anillo de piperidona. La separación de ambos compuestos se ha

realizado por cromatografía en columna sobre gel de sílice, presentando una proporción relativa de 4:1 entre ambos isómeros con el metilo en C₃ ecuatorial y axial respectivamente.

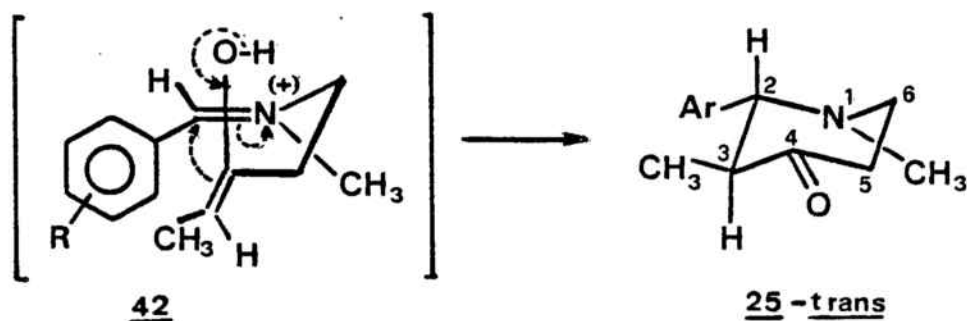


Figura 16

La formación mayoritaria del isómero trans-25 (C₃-metilo y fenilo en trans) está de acuerdo con el hecho de que la reacción de ciclación tiene lugar en el sentido de proporcionar el isómero más estable. La aparición de la piperidona con los sustituyentes en los carbonos 2 y 3 en posición ecuatorial se interpreta considerando que el proceso de ciclación transcurre según un intermedio 42 en el que los grupos voluminosos de los dos dobles enlaces presentan una orientación trans.

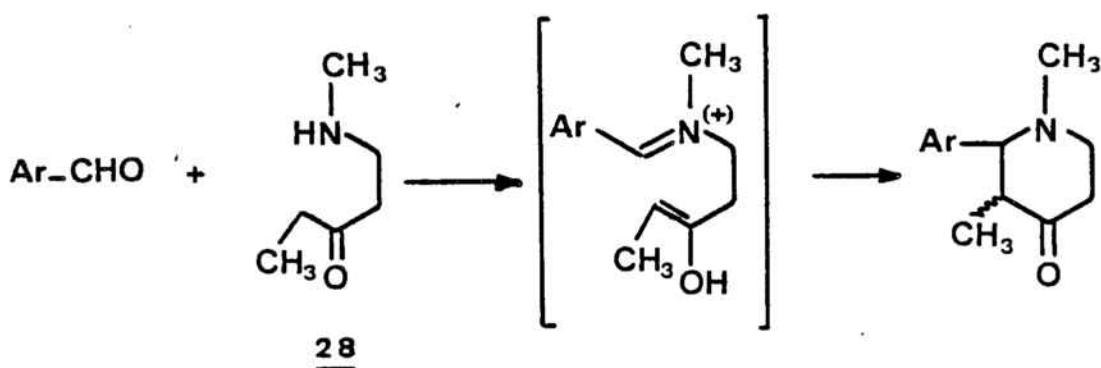


Figura 17

La identificación de cada uno de los diastereómeros se ha realizado a partir de los datos observados en los espectros de RMN e IR de cada uno de los compuestos aislados.

La asignación de la estereoquímica relativa de los grupos metilo de la posición 3 de los compuestos cis-25 y trans-25 se ha realizado a partir de los valores de los desplazamientos químicos que presentan los metilos axial y ecuatorial en la posición 3 de 2-aril-4-piperidonas. Así, un metilo en posición ecuatorial aparece a campos más altos que el metilo axial debido al efecto desapantallante que el par de electrones del nitrógeno ejerce sobre éste²¹.

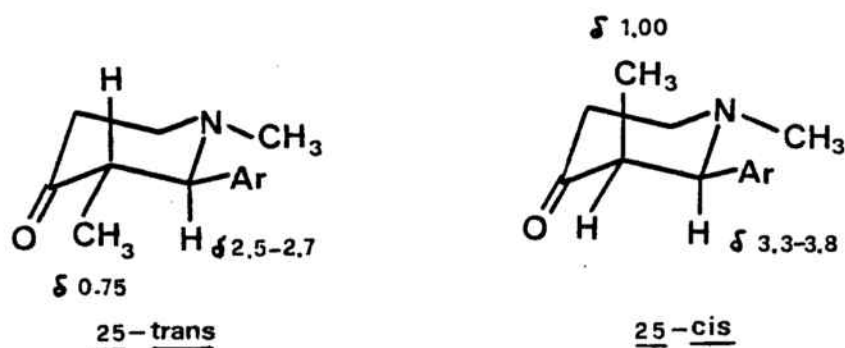


Figura 18

En el espectro de RMN de la cis-1,3-dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)-4-piperidona (cis-25) se observan, como señales más características, singuletes a δ 2,03 para los protones del grupo N-metilo y a δ 3,77 y δ 3,80 para los grupos metoxilo (integración relativa 3:6). Se observan, además, dobletes a δ 1,00, δ 6,56 y δ 7,05 para los protones del grupo metilo de la posición 3 y para los protones aromáticos de las posiciones meta y orto, respectivamente.

La baja resolución de los espectros de RMN (60 MHz) no permite una asignación de todos los protones del anillo de piperidina. Sin embargo, del espectro realizado pueden deducirse de forma aproximada los protones más característicos.

1) Presencia de un múltiplete (δ 3-3,8) correspondiente al protón axial de la posición 2 y al ecuatorial de la posición 6.

2) Se asigna al protón ecuatorial de la posición 3 un desplazamiento químico inferior a 3.

En el espectro de RMN de la trans-1,3-dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)-4-piperidona (trans-25) se observan, como señales más características, singuletes a δ 2,00, δ 3,80 para los protones de los grupos N-metilo y metoxilo, respectivamente. Se observan también dobletes a δ 0,75, δ 6,65 y δ 7,07 para el grupo metilo ecuatorial de la posición 3 y para los dos protones aromáticos de las posiciones meta y orto, respectivamente.

Asimismo, se observa:

1) Un multiplete a δ 3-3,5 para el protón ecuatorial de la posición 6 y el axial de la posición 3.

2) El protón axial de la posición 2 se desplaza en este caso a campos más altos (δ 2,5-2,7) tal como corresponde al efecto que sobre el desplazamiento químico del mismo ejerce el grupo metilo ecuatorial en lugar del axial ²².

	C_2-H_{ax}	C_3-H	C_6-H_{ec}
<u>cis</u> -25	3,3-3,8	2,5-2,9	3,3-3,8
<u>cis</u> -25 HCl	4,5-5,0	3,0-3,4	3,8-4,0
<u>trans</u> -25	2,5-2,7	3-3,5	3-3,5
<u>trans</u> -25 HCl	4,2-4,6	3,3-4	3,3-4

Tabla I

La asignación de los desplazamientos químicos de los protones de los carbonos 2, 3 y 6 del anillo de piperidina para ambos isómeros se ha realizado en base al desplazamiento químico observado para dichos protones en 4-piperidonas patrón y realizando cálculos correctores debido a los grupos metilo ecuatorial o axial de la posición 3 ²².

En el isómero cis-25 (metilo axial) se observa para el grupo metilo de la posición 3 una variación de desplazamiento químico respecto a la base de $\Delta\delta=0,16$. Para el isómero trans esta variación es sólo de 0,10 (δ 0,75 en la base, δ 0,85 en el hidrocioruro) como corresponde al menor efecto ejercido por el

N^+-CH_3 sobre el metilo ecuatorial más alejado. El desplazamiento observado para los grupos N-metilo es de δ 2,58 para el isómero trans y de δ 2,60 para el cis, presentando ambos la misma variación de desplazamiento químico, $\Delta\delta=0,6$ ppm.

La asignación de los desplazamientos químicos para los protones aromáticos orto y meta, respectivamente, se ha realizado teniendo en cuenta las variaciones observadas al pasar de la base al hidrocioruro, ya que la mayor variación observada para el protón aromático asignado como orto está de acuerdo con la mayor influencia que sobre el mismo debe ejercer el par de electrones del grupo amino.

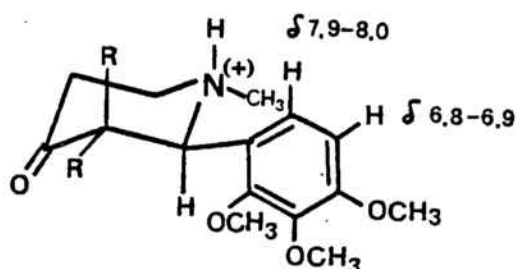


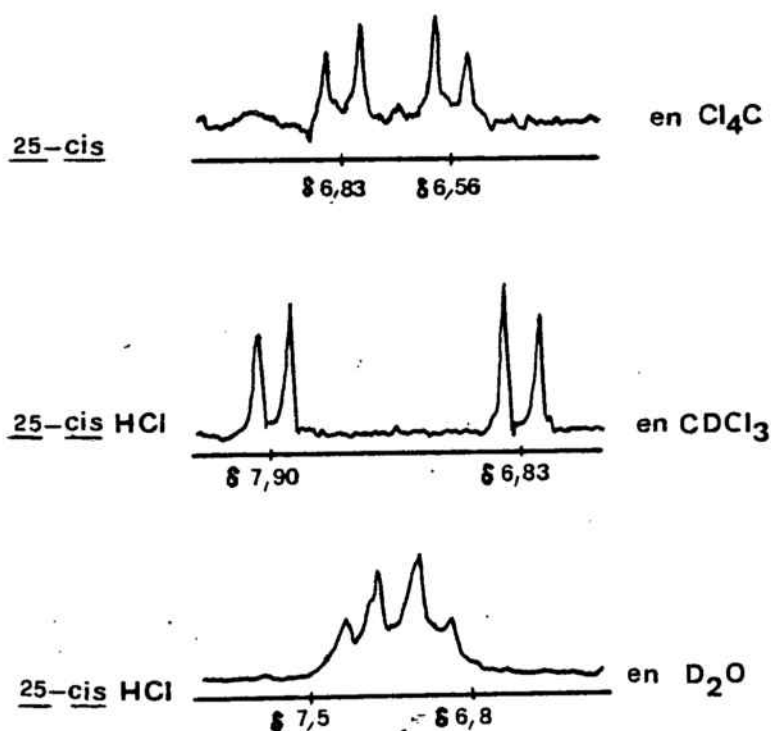
Figura 19

	<u>meta</u>	<u>orto</u>
<u>cis-25</u>	δ 6,56 d J=10 Hz	7,05 d J=10 Hz
<u>cis-25</u> HCl	δ 6,83 d J=9 Hz	7,90 d J= 9 Hz
$\Delta\delta$ (base:HCl)	0.27 ppm	0,85 ppm
<u>trans-25</u>	δ 6,65 d J= 9 Hz	7,07 d J= 9 Hz
<u>trans-25</u> HCl	δ 6,92 d J= 9 Hz	7,95 d J= 9 Hz
$\Delta\delta$ (base:HCl)	0,27 ppm	0,88 ppm

Desplazamientos químicos correspondientes a los protones aromáticos de los isómeros cis-25 y trans-25

Tabla II

En el espectro de RMN del hidrocloreuro de cis-25 en disolución de deuterio cloroformo, los protones aromáticos dan lugar a dos dobletes a δ 7,05 y δ 7,90, con una constante de acoplamiento de 10 Hz. Estas señales experimentan notables variaciones de desplazamiento químico con el cambio de disolvente.



Zona aromática de los espectros de RMN de cis-25 en diferentes disolventes.

Figura 20

Así, la utilización de óxido de deuterio como disolvente produce un acercamiento de ambos dobletes que llegan a colapsar en dos dobletes aparentes entre δ 6,8 y δ 7,5. Este fenómeno demuestra que, en el hidrocloreuro, la rotación alrededor del enlace $\text{C}_2\text{-Ar}$ a la temperatura de registro del espectro (35°C) es lo suficientemente lenta como para que en la escala de tiempo de RMN los citados protones se encuentren afectados por entornos distintos. En efecto, el protón orto es el que se halla

más afectado por el nitrógeno en la conformación favorecida, es decir, aquella en que el grupo arilo se halla situado en un plano perpendicular al de la piperidina. En las condiciones de intercambio protónico rápido sobre el nitrógeno (en D_2O), se disminuye la rigidez del sistema y se facilita la rotación a través del enlace C_2 -Ar. Estos resultados son análogos a los observados para otras 2-aril-4-piperidonas ^{16b}.

2.2. Síntesis de 2-aril-4-piperidonas por reacción de Mannich a través de la posición α de un acetal.

El método más utilizado para la preparación de 4-piperidonas por reacción de Mannich consiste en la condensación entre un aldehído aromático y una β -aminocetona enolizable ^{16a}.

Cuando se utiliza un compuesto carbonílico en una reacción de Mannich, la catálisis ácida transforma a éste en su forma enólica, que evoluciona por ataque nucleófilo sobre la sal de iminio inicialmente formada ²³.

No obstante, se han utilizado recientemente, en este tipo de reacciones, otras formas enólicas equivalentes, tales como silil éteres de enol ²⁴ y éteres de enol ²⁵ formados a partir de acetales.

La utilización de acetales en la reacción de Mannich se ha aplicado sólo en limitadas ocasiones en síntesis orgánica y no ha sido aún generalizada. Utilizando esta modificación se obtienen como productos de la reacción sistemas con la unidad de β -aminoacetal.

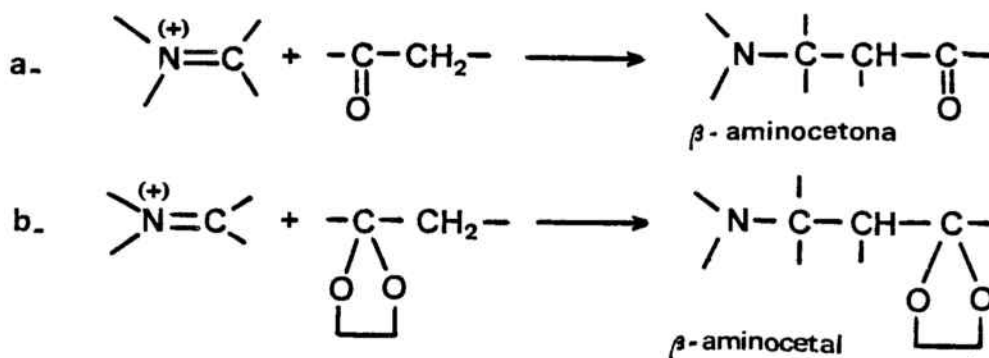


Figura 21

El mecanismo de la reacción se interpreta considerando que en medio ácido anhidro los acetales sufren apertura con formación de un éter de enol, el cual actúa como nucleófilo sobre la sal de iminio generada con anterioridad.

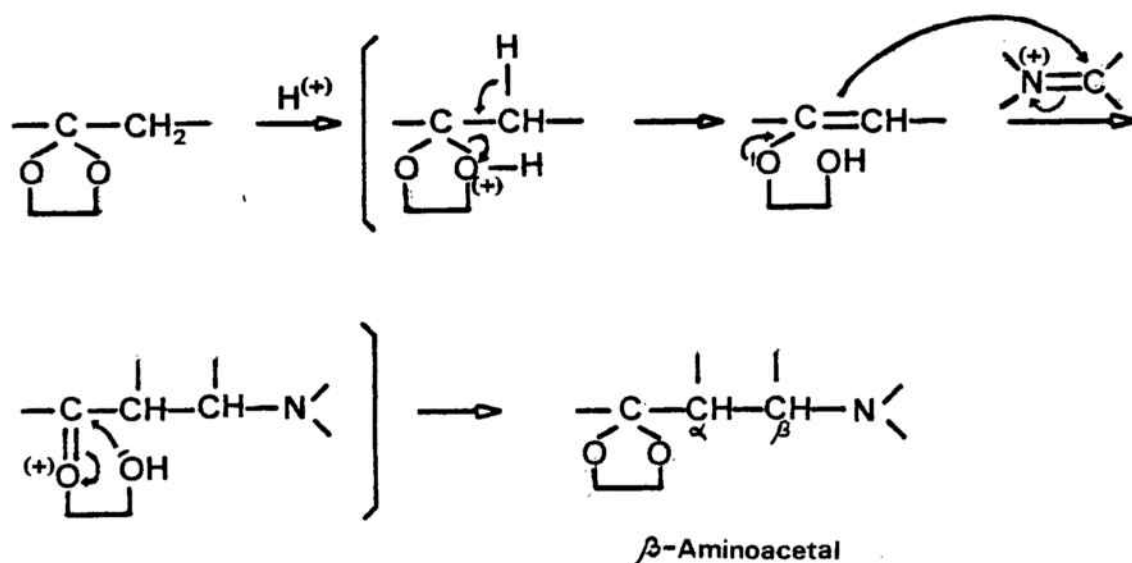


Figura 22

Los buenos resultados obtenidos en nuestro laboratorio al aplicar esta reacción en la preparación de 3-acil-2-arilpiperolidinas nos alentaron a extender dicha estrategia a la preparación de 2-aril-4-piperidonas.

El método consiste en la condensación de un aldehído aromático con un β -aminoacetal, metilación posterior de la imina formada y ciclación en medio ácido anhidro de la sal de iminio así producida. Finalmente, el tratamiento de la 4,4-etilendioxipiperidina con una disolución de ácido clorhídrico al 20% proporciona la 2-aril-4-piperidona deseada.

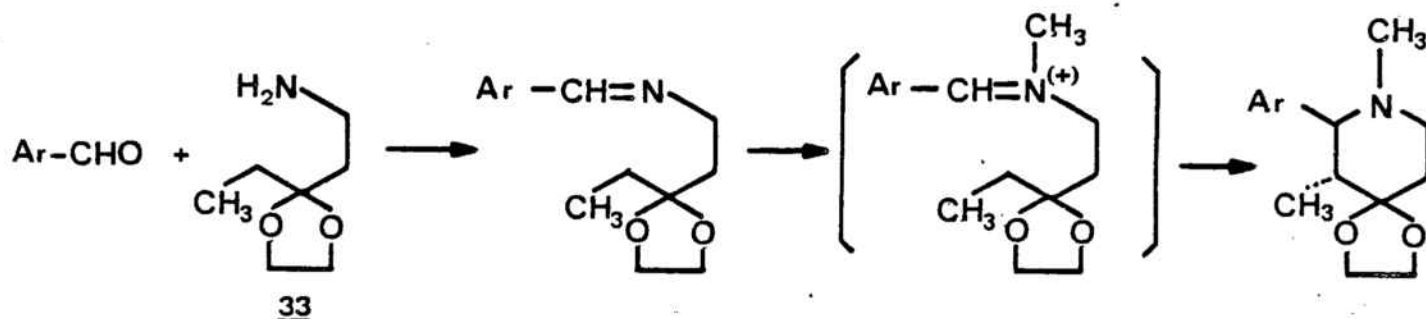


Figura 23

Por este procedimiento hemos preparado la 1,3-dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)-4-piperidona (25) y la 1,3-dimetil-2-(3-metoxifenil)-4-piperidona (37).

Síntesis del etilenacetal de la 1-amino-3-pentanona (33)

La síntesis del etilenacetal de la 1-amino-3-pentanona (33), producto de partida de la síntesis propuesta, no se halla descrita en la bibliografía y se ha llevado a cabo según la siguiente secuencia de reacciones.

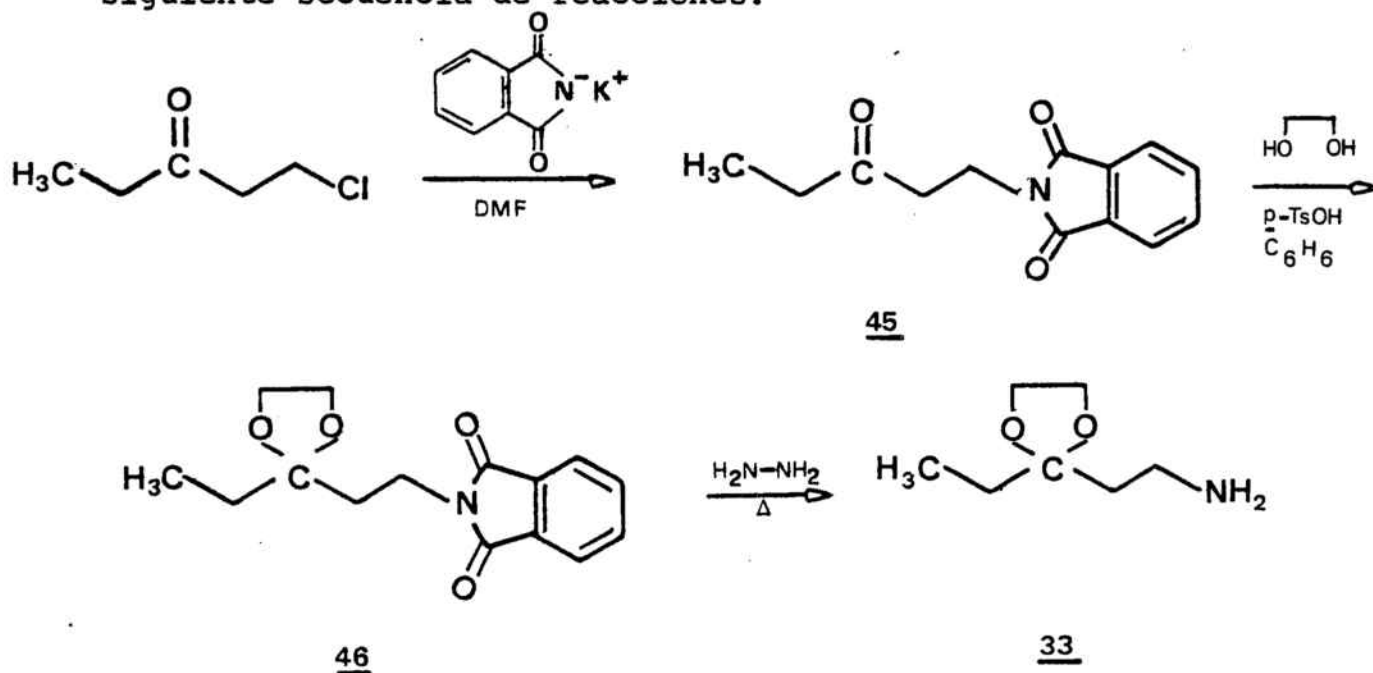


Figura 24

La reacción de la 1-cloro-3-pentanona con ftalimida potásica en dimetilformamida a 100°C proporciona la 1-ftalimido-3-pentanona (45). La cetalización de la ftalimida 45 con etilenglicol en presencia de ácido p-toluensulfónico y eliminación simultánea del agua formada con un separador Dean-Stark conduce al etilenacetal de la ftalimida 46. El tratamiento de 46 con hidrato de hidracina al 80% en metanol a reflujo proporciona el etilenacetal de la aminocetona 33.

Los compuestos 33, 45 y 46 se han caracterizado por vez primera por análisis elemental y por sus datos espectroscó-

picos, los cuales quedan reflejados en la tabla III.

Compuesto	IR (a) (cm ⁻¹)	RMN (c) (valores en δ)				
		CH ₃ -C	CH ₂ C=	N-CH ₂	O-CH ₂	Ar-H
<u>45</u>	1710 1775	1,05 t J=7 Hz 3 H	2,0-3,0 m 4 H	3,80 t J=7 Hz 2 H	—	7,70 m 4 H
<u>46</u>	1710 1770	0,85 t J=7 Hz 3 H	1,3-2,2 m 4 H	3,65 t J=7 Hz 2 H	3,85 s 4 H	7,70 m 4 H
<u>33</u>	3380 (b) (N-H)	0,83 t J=7 Hz 3 H	1,2-1,9 m 4 H	2,65 t J=7 Hz 2 H	3,82 s 4 H	—

(a) Espectro de IR realizado en disolución de cloroformo.

(b) Espectro de IR realizado en cloruro de sodio.

(c) Espectro de RMN realizado en disolución de tetracloruro de carbono.

Tabla III

No ha sido posible la preparación de un derivado sólido (hidrocloruro) del aminoacetal 33, ya que experimenta con facilidad la desprotección del grupo carbonilo. Por este motivo, su asignación estructural se ha realizado por análisis elemental y por los datos espectroscópicos de una muestra obtenida por microdestilación a 120°C y 0,5 mm de Hg.

Síntesis de la 3,3-etilendioxi-N-(2,3,4-trimetoxibenciliden)pentilamina (34) y de la 3,3-etilendioxi-N-(3-metoxibenciliden)pentilamina (47).

La preparación de la 3,3-etilendioxi-N-(2,3,4-trimetoxibenciliden)pentilamina (34) se ha efectuado por condensación

entre el 2,3,4-trimetoxibenzaldehído y el aminoacetal 33 en benceno anhidro, iniciando la reacción a temperatura ambiente, calentando posteriormente a reflujo y, por fin, adaptando un separador Dean-Stark para eliminar el agua formada. La imina resultante se obtiene, de esta forma, libre de aldehído sin reaccionar. La asignación estructural de la imina 34 se ha realizado por análisis elemental y por datos espectroscópicos de una muestra obtenida por microdestilación a 250°C bajo una presión de 0,5 mm de mercurio.

El espectro de la imina 34 muestra una banda de absorción a 1640 cm^{-1} correspondiente al enlace $\text{C}=\text{N}$. Su espectro de RMN muestra como señales más características triplete a $\delta\ 0,90$ y $\delta\ 3,55$, correspondientes a los protones del grupo metilo y a los del grupo metileno unido al nitrógeno, respectivamente. Se observan, también, dobletes a $\delta\ 6,55$ y $\delta\ 7,52$, correspondientes a ambos protones aromáticos, que manifiestan una constante de acoplamiento de 9 Hz. Finalmente se observa un singulete a $\delta\ 8,40$ característico del protón imínico.

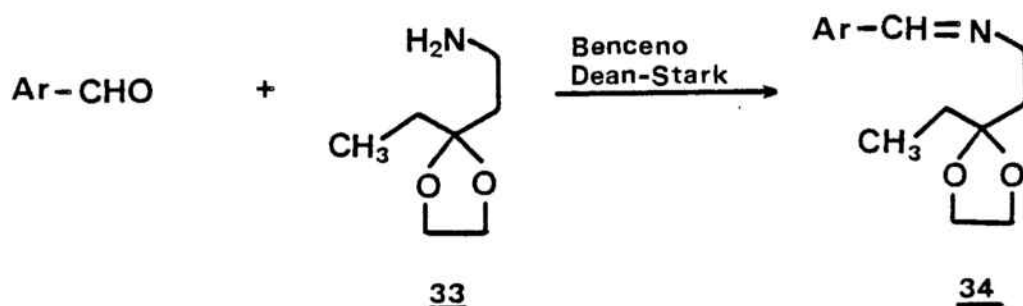


Figura 25

Analogamente hemos obtenido la 3,3-etilendioxi-N-(3-metoxibenciliden)pentilamina (47) por condensación del aminoacetal 33 con el 3-metoxibenzaldehído.

El espectro de IR de 47 presenta una banda de absorción a 1645 cm^{-1} correspondiente al enlace $\text{C}=\text{N}$, que en el hidrócloruro se desplaza a 1680 cm^{-1} . El espectro de RMN de 47 presenta, como señales más características, triplete a $\delta\ 0,90$ y $\delta\ 3,55$ para los grupos metilo y metileno unido al nitrógeno, respectivamente. Se observan, además, singuletes a $\delta\ 3,75$, $\delta\ 3,83$ y $\delta\ 8,12$ para los grupos metoxilo, metilenos cetálicos y para el pro-

tón imínico, respectivamente. El protón imínico se desplaza, en el hidrocioruro, a δ 8,40, en forma de singulete ancho. Asimismo se observa el desplazamiento de uno de los protones aromáticos a campos más bajos (δ 7,9) en forma de un doblete aparente, mientras que el resto de los protones aromáticos permanecen en forma de sistema complejo entre δ 6,8 y δ 7,5.

Cuando se intentó cristalizar el hidrocioruro de la imina 47 en acetona anhidra a reflujo, se obtuvo un nuevo compuesto, en forma de hidrocioruro, cuyo espectro de IR reflejó la presencia de un grupo carbonilo (1730 cm^{-1}), así como la desaparición de la banda de absorción correspondiente al grupo $\text{C}=\text{N}^+$ (1680 cm^{-1}). En el espectro de RMN se observaron, como señales más características, un doblete a δ 0,85 (3 protones), un singulete a δ 3,80 (3 protones), correspondiente al grupo metoxilo, y una señal compleja entre 6,6 y 7,6 ppm, asignable a los protones aromáticos.

Dicho compuesto se identificó como el hidrocioruro de la 3-metil-2-(3-metoxifenil)-4-piperidona (48). Su formación se interpreta considerando una ciclación intramolecular entre la sal de iminio y la forma enólica creada por desprotección inicial al calentar, para cristalizar la sal, en el medio ácido-acetona.

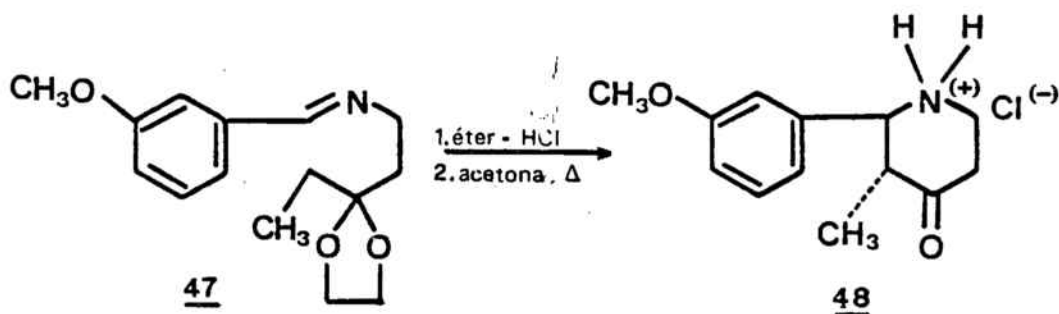


Figura 26

Síntesis de las 2-aril-4-piperidonas 25 y 37

La conversión de las iminas 34 y 47 en las correspondientes sales de iminio 49 y 50, se ha realizado por alquilación con fluorosulfonato de metilo en cloruro de metileno anhidro. Sin embargo, las sales de iminio así formadas no han podido ser aisladas, debido a su gran facilidad para hidrolizarse. Por ello

se ensayó la reacción de ciclación de Mannich, directamente en la mezcla de reacción. Así, el tratamiento de dichas sales con una corriente de cloruro de hidrógeno seco condujo a la formación de los correspondientes hidroccloruros de las trans-2-aryl-1,3-dimetil-4,4-etilendioxipiperidinas 51 y 52.

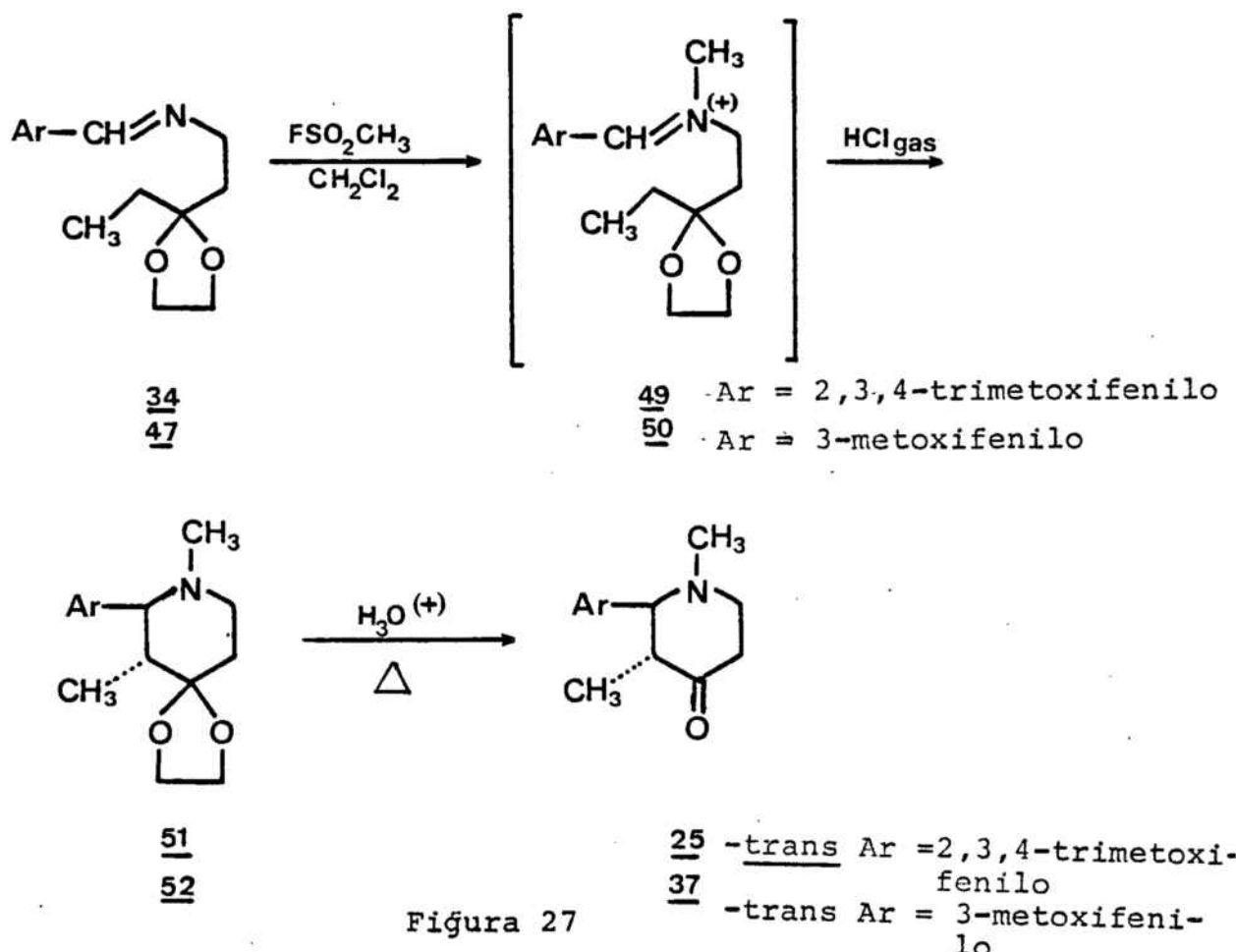


Figura 27

La asignación estructural de las trans-4,4-etilendioxipiperidinas 51 y 52 se ha realizado por análisis elemental y por sus datos espectroscópicos.

Así, en el espectro de IR de la 1,3-dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)-4,4-etilendioxipiperidina (51) se observa la desaparición de la banda de absorción a 1680 cm^{-1} , correspondiente al enlace $\text{C}=\text{N}^+$ de la sal de iminio, y no se observa ninguna banda de absorción sobre 1700 cm^{-1} , indicando con ello que en el proceso de ciclación no se ha hidrolizado la función acetal.

En su espectro de RMN se observan, como señales más destacables, singuletes a $\delta\ 1,90$, $\delta\ 3,85$ y $\delta\ 3,89$, correspondien-

tes a los grupos N-metilo, metoxilo y los metilenos cetálicos, respectivamente. Asimismo, se observa un doblete a δ 0,5, que se asigna al metilo de la posición 3 del anillo de piperidina. Su acoplamiento como doblete demuestra claramente que la ciclación ha tenido lugar.

En el espectro de RMN de su hidrocioruro se observan desplazamientos a campos más bajos del grupo metilo de la posición 3 (δ 0,63) y del N-Metilo, que ahora aparece como doblete a δ 2,4. Se observa, además, el desdoblamiento de la señal correspondiente a los grupos metoxilo en tres singuletes a δ 3,75, δ 3,80 y δ 3,83, que, junto con el gran desplazamiento de uno de los dos protones aromáticos ($\Delta\delta=0,73$ ppm), indica que la molécula se encuentra en una conformación privilegiada, debido a la existencia de rotación restringida alrededor del enlace C_2 -Ar.

Los datos espectroscópicos más sobresalientes de la trans-4,4-etilendioxiopiperidina 52 se encuentran descritos en la tabla IV.

Tabla IV

Compuesto	IR (a) (cm^{-1})	RMN (b) (valores en δ)				
		C-CH ₃	N-CH ₃	O-CH ₃	O-CH ₂	Ar-H
<u>51</u>	—	0,5 d J=6 Hz	1,90 s	3,85 s	3,89 s	6,55 d J=9 Hz 7,00 d J=9 Hz
<u>51</u> HCl	—	0,63 d J=6 Hz	2,40 d J=4 Hz	3,75 s 3,80 s 3,83 s	3,95 s	6,75 d J=9 H 7,73 d J=9 Hz
<u>52</u> (c)	—	0,45 d J=6 Hz	1,85 s	3,75 s	3,85 s	6,4-7,2 m
<u>52</u> picrato	—	0,70 d J=6 Hz	2,68 s	4,02 s	3,72 sa	6,6-7,6 m
<u>37</u> (c)	1710 (C=O)	0,65 d J=6 Hz	1,95 s	3,70 s	—	6,5-7,3 m
<u>37</u> HCl	1725 (C=O)	0,85 d J=6 Hz	2,57 d J=4 Hz	3,87 s	—	6,7-7,9 m

(a) Espectro de IR realizado en bromuro potásico.

(b) Espectro de RMN realizado en disolución de deuterocloroformo.

(c) Espectro de RMN realizado en disolución de tetracloruro de carbono.

La hidrólisis del etilenacetal 51 con ácido clorhídrico al 20% a temperatura ambiente durante una hora condujo a la 2-aril-4-piperidona 25. Sus datos espectroscópicos fueron concordantes con los de la trans-1,3-dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)-4-piperidona (25) obtenida por reacción de Mannich entre el 2,3,4-trimetoxibenzaldehído y la aminocetona 28 (ver apartado 2.1.).

Por otro lado, la hidrólisis de la 2-(3-metoxifenil)-4,4-etilendioxipiperidina 52 con ácido clorhídrico al 20% conduce a la trans-2-(3-metoxifenil)-4-piperidona 37. En su espectro de IR se observa una banda de absorción a 1710 cm^{-1} , característica del grupo carbonilo formado. Dicha señal se desplaza a 1725 cm^{-1} en el correspondiente hidrocloreuro, hecho habitual en las 2-aril-4-piperidonas. En el espectro de RMN se observan, como señales más características, sendos singuletes a $\delta\ 1,95$ y $\delta\ 3,70$ para el grupo N-metilo y el metoxilo, respectivamente, y un doblete a $\delta\ 0,65$ para el metilo de la posición 3, desplazamiento que indica la disposición ecuatorial del mismo. Sin embargo, al realizar el espectro en deuteriocloroformo se aprecia el desplazamiento de las señales de los grupo C-metilo ($\delta\ 0,72$), N-metilo ($\delta\ 2,01$) y metoxilo ($\delta\ 3,77$). Finalmente, estas señales se desplazan, en el hidrocloreuro, a $\delta\ 0,85$ para el C-metilo, a $\delta\ 2,57$ para el N-metilo y a $\delta\ 3,87$ para el grupo metoxilo, respectivamente.

Ciclación intramolecular de la imina **47** con cloruro de hidrógeno: Síntesis de la 3-metil-2-(3-metoxifenil)-4-piperidona.

Paralelamente a la preparación de las N-metil-4-piperidonas por ciclación en medio ácido anhidro de sales de iminio, se han realizado en este trabajo ciclaciones directas de la imina **47** con cloruro de hidrógeno seco.

Cuando la reacción se lleva a cabo a reflujo de cloruro de metileno en condiciones estrictamente anhidras, y utilizando tiempos de reacción largos, se obtiene el hidrocloreto de la trans-3-metil-2-(3-metoxifenil)-4,4-etilendioxipiperidina (**53**) como único producto. Sin embargo, en los ensayos realizados con tiempos de reacción cortos y utilizando cantidades de imina del orden de 25-30 g., se obtiene una mezcla 3:2 de los hidrocloreto de la trans- y cis-piperidina **53** y **54**.

El tratamiento de los hidrocloreto obtenidos con una solución acuosa de carbonato potásico proporcionó los etilenacetales **53** y **54**, los cuales fueron alquilados sin previa separación, con yoduro de metilo, carbonato potásico anhidro y acetona anhidra manteniendo la temperatura a 0°C.

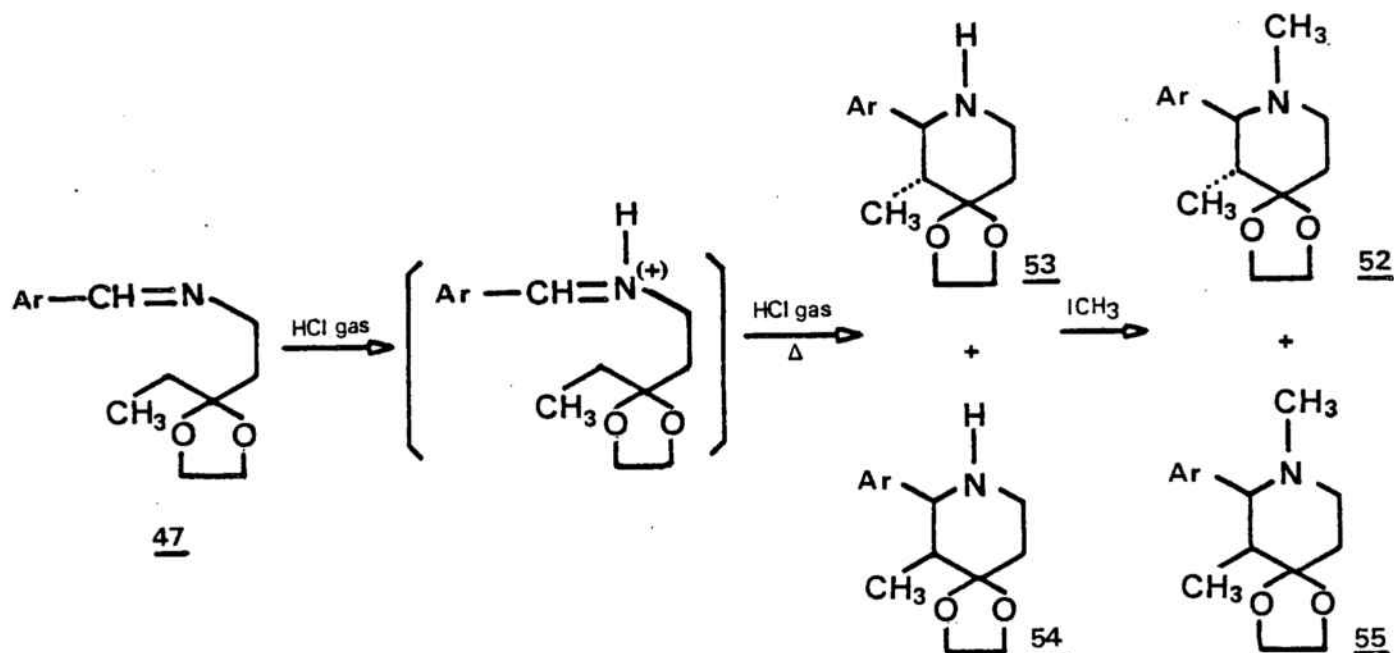


Figura 28

En estas condiciones, habituales para la alquilación de 2-arilpiperidinas, se obtiene en la reacción junto con los productos metilados 52 y 55 una pequeña proporción de la 4,4-etilendioxi-piperidina 54 sin metilar. La separación de dichos compuestos se ha realizado por cromatografía en columna de gel de sílice, o bien, por cristalización del compuesto 54 con acetona-metanol.

La asignación estereoquímica de las piperidinas obtenidas se ha realizado en base a los desplazamientos químicos observados para el metilo de la posición 3 en sus correspondientes espectros de resonancia magnética nuclear.

Así, en la serie de 2-arilpiperidinas el metilo axial de la posición 3 aparece a campos más bajos que el ecuatorial debido al efecto desapantallante que ejerce el par de electrones del nitrógeno.

Compuesto	RMN (valores en δ)					
	C_3 -CH ₃	N-CH ₃	O-CH ₃	O-CH ₂	C ₂ -H	Ar-H
<u>53</u> HCl (a)	0,60 d J=6 Hz	—	3,72 s	3,92 s	—	6,5-7,5 m 4 H
<u>54</u> (b)	0,65 d J=6 Hz	—	3,78 s	4,00 s	4,45 dd J=3 Hz, J=10 Hz	6,8-7,5 m 4 H
<u>55</u> (c)	0,80 d J=6 Hz	2,00 s	3,70 s	3,85 sa	3,25 d J=3Hz	6,5-7,3 m 4 H
<u>55</u> HCl (a)	1,27 d J=6 Hz	2,60 d J=5 Hz	3,80 s	3,95 s	4,35 m	6,6-7,5 m 4 H

- (a) Espectro de RMN realizado en disolución de deuteriocloroformo.
 (b) Espectro de RMN realizado en disolución de deuteriocloroformo con unas gotas de dimetilsulfóxido.
 (c) Espectro de RMN realizado en disolución de tetracloruro de carbono.

Tabla V

La conversión del etilenacetal 53 en la 2-aril-1,3-dimetilpiperidona 37 se ha realizado por alquilación inicial con ioduro de metilo, seguida de hidrólisis del acetal con ácido clorhídrico al 20% en metanol.

Alternativamente, la hidrólisis inicial del acetal 53 proporciona la trans-3-metil-2-(3-metoxifenil)-4-piperidona (48) que se ha identificado por análisis elemental y por sus datos espectroscópicos.

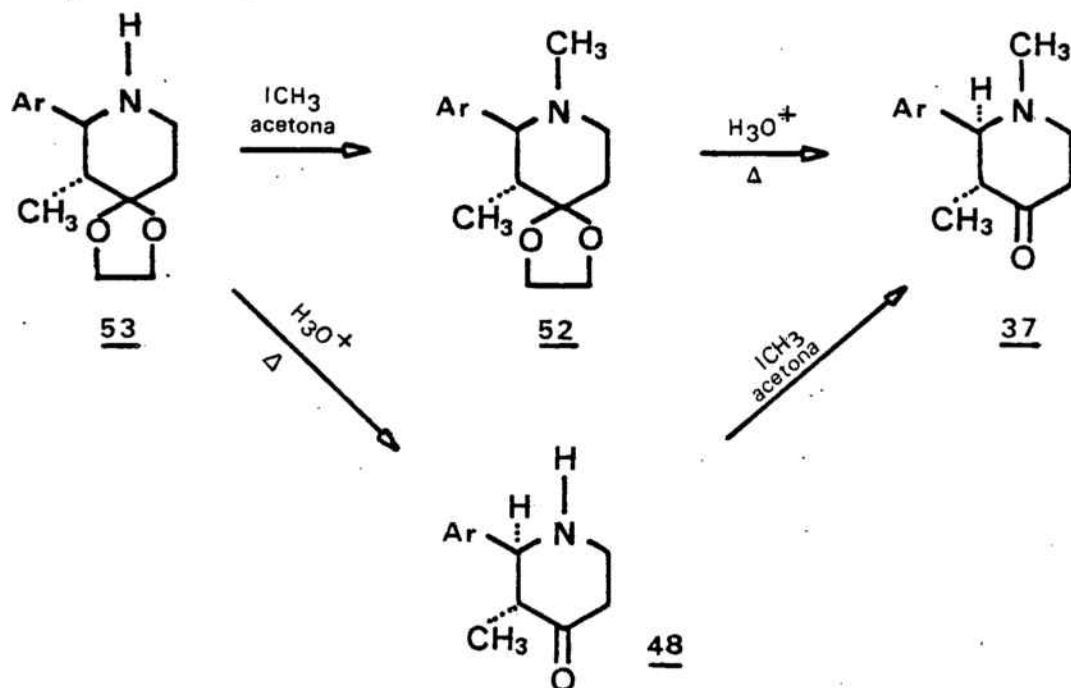
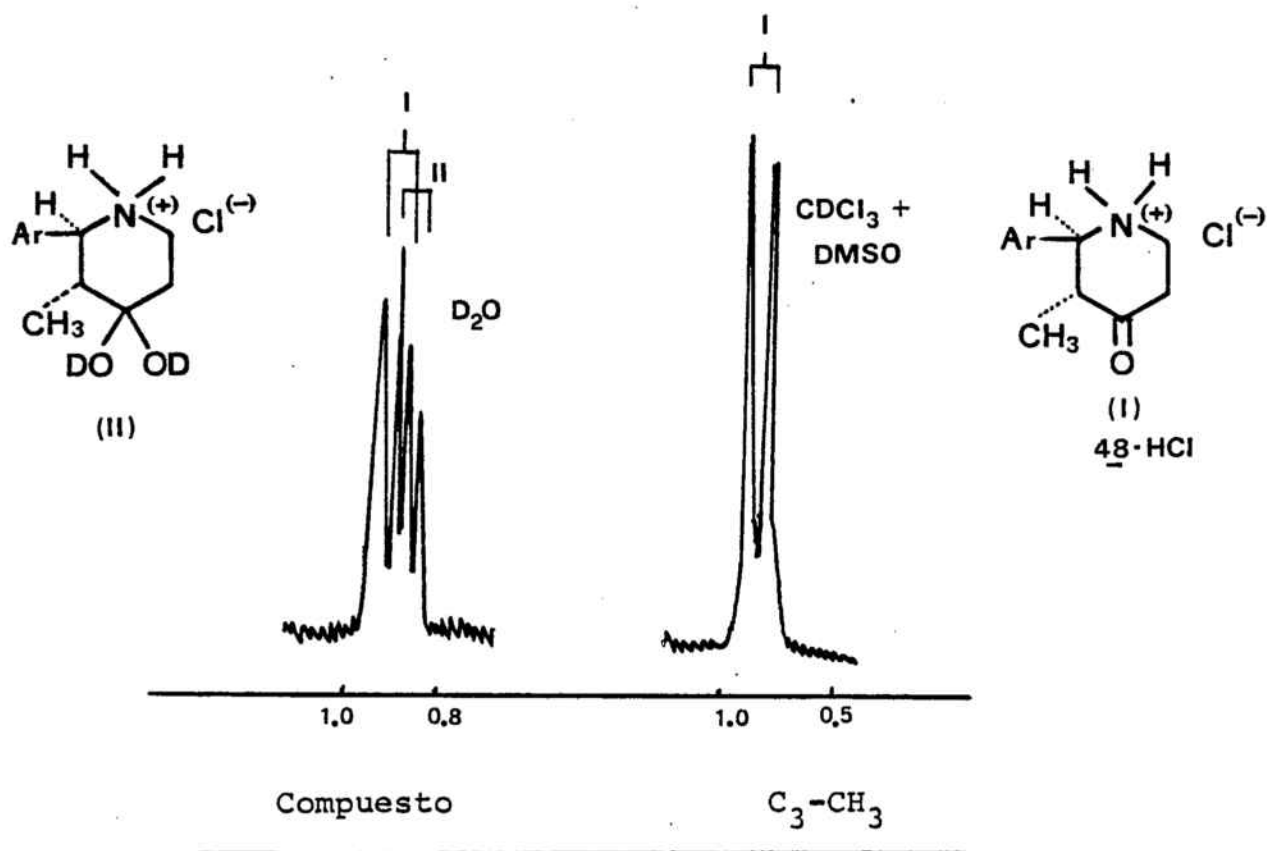


Figura 29

En su espectro de IR se observan absorciones a 3320 cm^{-1} y 1710 cm^{-1} , correspondientes al enlace N-H y al C=O, respectivamente. En su espectro de RMN, en solución de tetracloruro de carbono, se observan como señales más destacables un doblete a $\delta\ 0,70$ para el metilo ecuatorial de la posición 3, un singulete a $\delta\ 3,70$ para el grupo metoxilo y una señal compleja a $\delta\ 6,5-7,3$, para los protones aromáticos.

En el hidroccloruro, el metilo ecuatorial de la posición 3, se desplaza a $\delta\ 0,82$ cuando el espectro se realiza en disolución de deuteriocloroformo con unas gotas de dimetilsulfóxido.

Sin embargo, cuando se realiza en óxido de deuterio, se observa la aparición de dos dobletes a δ 0,82 y δ 0,72, correspondientes a los grupos metilos en C₃ de la piperidona 48 y del dideuteróóxido-derivado obtenido en las condiciones de registro del espectro, tal como es habitual en los hidroccloruros de las 4-piperidonas ²⁶ (figura 30).



<u>53</u>			
<u>53</u>	HCl (CDCl ₃)	0,60 d, J=6 Hz	
<u>48</u>	(Cl ₄ C)	0,70 d, J=6 Hz	
<u>48</u>	HCl (CDCl ₃ + DMSO)	0,82 d, J=6 Hz	
<u>48</u>	HCl (D ₂ O)	0,82 d, J=6 Hz	relación 1:1
		0,72 d, J=6 Hz	

Tabla VI

- 3 . SINTESIS DEL ACIDO 1,3-DIMETIL-2-(2,3,4-
TRIMETOXIFENIL)PIPERIDINA-4-CARBOXILICO (30)
Y DEL ACIDO 1,3-DIMETIL-2-(3-METOXIFENIL)
PIPERIDINA-4-CARBOXILICO (39).

La preparación de los sistemas tricíclicos 31 y 40, precursores de los 7,8-trimetoxibenzomorfanos 32 y 41, objeto del presente trabajo, requiere la síntesis de sistemas de 2-aril-piperidina con la posición 4 funcionalizada. Con este objetivo, nos propusimos la obtención, de forma paralela, del 1,3-dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)piperidina-4-carbonitrilo (29), del 1,3-dimetil-2-(3-metoxifenil)piperidina-4-carbonitrilo (38) y de sus derivados carboxílicos respectivos 30 y 39 a partir de las piperidonas 25 y 37, correspondientes.

Para realizar dichas transformaciones se requiere la integración de un átomo de carbono funcionalizado, sobre el carbono carbonílico de la posición 4 de las piperidonas 25 y 37.

Con el fin de elegir el método sintético más adecuado en cada caso, realizamos un estudio bibliográfico de los métodos existentes utilizados para la conversión de cetonas en nitrilos

y ácidos carboxílicos con integración de un átomo de carbono ²⁷.

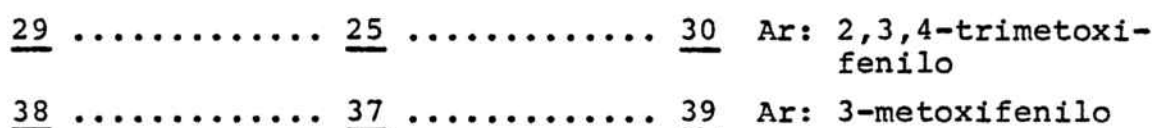
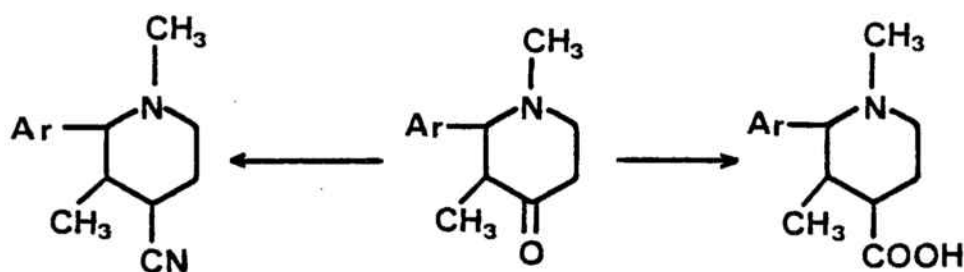


Figura 31

La integración de un átomo de carbono carboxílico sobre un grupo carbonilo puede hacerse de forma directa o bien a través de un grupo nitrilo.

Un método clásico empleado para llevar a cabo dicha transformación, consiste en la adición de cianuro de hidrógeno sobre el compuesto carbonílico, generándose, de esta manera, la correspondiente cianhidrina (α -hidroxinitrilo), la cual, por posterior deshidratación, reducción del doble enlace formado e hidrólisis final, conduce al ácido carboxílico correspondiente ²⁸.

Esta secuencia sintética se ha aplicado en la preparación del ácido 1-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-4-carboxílico a partir de la 4-piperidona 57, aunque el rendimiento de la reacción es poco satisfactorio ²⁹.

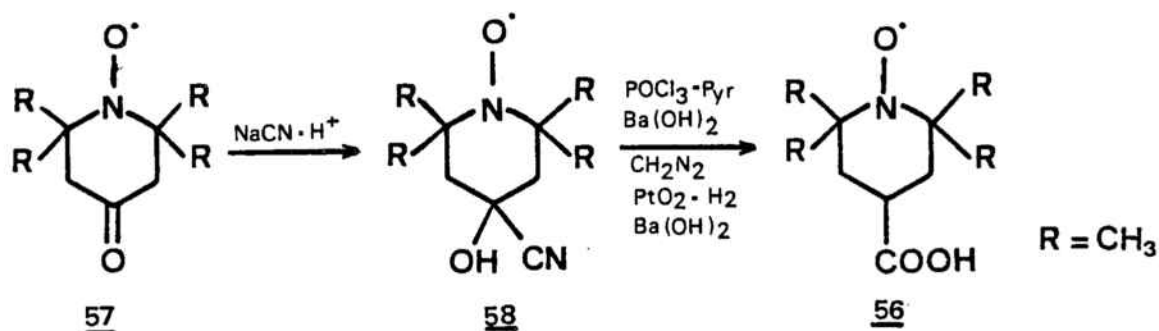


Figura 32

El número de etapas requeridas para la transformación funcional que deseamos hace que el método indicado no sea adecuado. Tampoco lo son aquellos métodos que utilizan otros sintones equivalentes de aniones carboxilatos ³⁰.

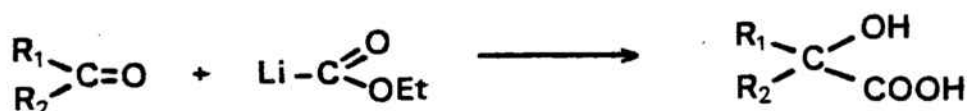


Figura 33

Alternativamente a los dos métodos citados, en los que se obtiene α -hidroxiácidos, se han desarrollado otros que permiten dicha transformación de forma más directa.

Así, la reacción de la cetona 59 con cloroacetonitrilo en medio básico, transcurre con formación inicial de un glicidonitrilo intermedio 60, que con perclorato de litio, seguido de un tratamiento básico, conduce al ácido 61. Sin embargo, esta última etapa transcurre con bajos rendimientos ³¹.

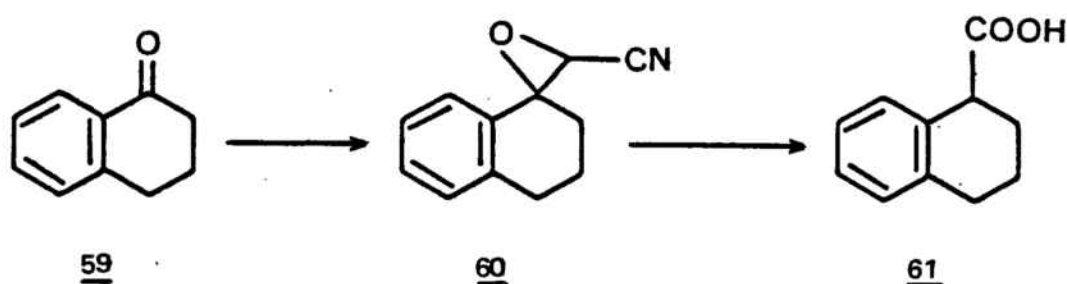


Figura 34

Analogamente, algunos fosfonatos han sido utilizados también como equivalentes a aniones carboxilo ³². La reacción transcurre a través del α -acetoxiacrilonitrilo intermedio 62, cuya hidrólisis en condiciones adecuadas permite la obtención del compuesto carboxílico.

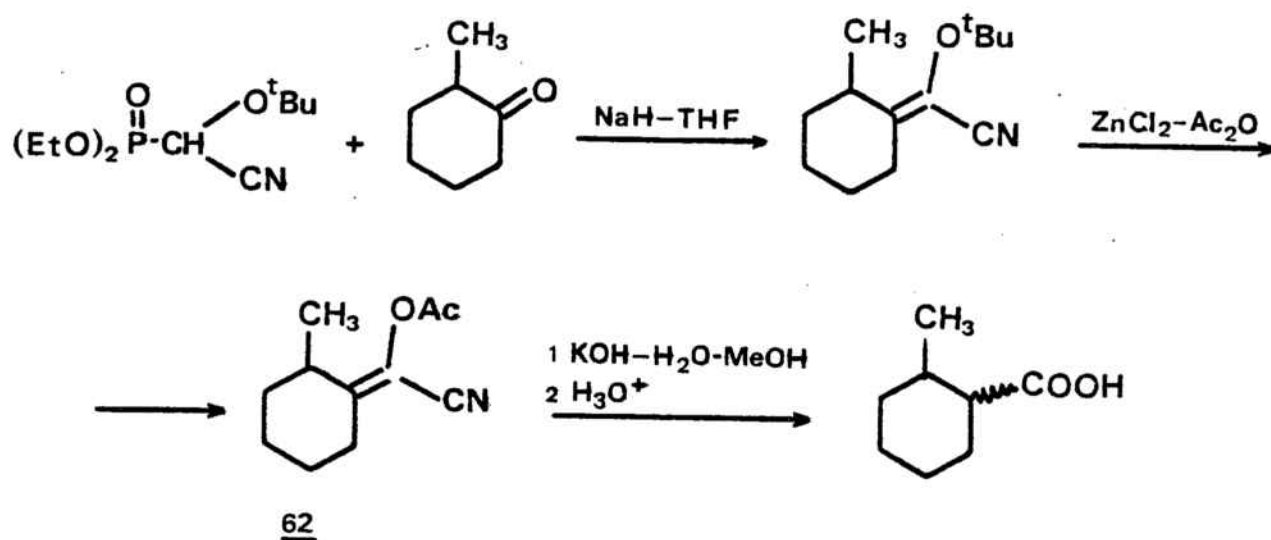


Figura 35

Para la obtención de carbonitrilos a partir de cetonas existen dos métodos generales. Uno de ellos transcurre a través de hidrazonas. Las hidracinas empleadas pueden ser tosilhidracinas³³ o metoxycarbonilhidracinas³⁴.

Así, el tratamiento de cetonas con 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilhidracida en tetrahidrofurano conduce a la hidrazona, la cual por tratamiento con cianuro de potasio proporciona el nitrilo correspondiente con buenos rendimientos³³.

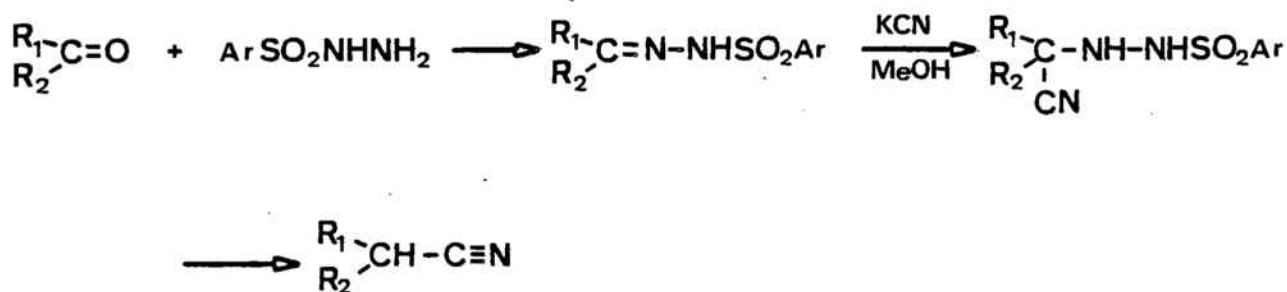


Figura 36

La utilización de metoxycarbonilhidrazonas ³⁴ presenta un interés adicional, consistente en permitir la obtención de nitrilos gem-metilados por alquilación, con ioduro de metilo, del anión del nitrilo formado como intermedio de la reacción. Los nitrilos gem-metilados se convierten en ácidos gem-metilados proporcionando, de esta forma, la conversión de una cetona en una agrupación funcional ampliamente presente en sistemas terpénicos, así como en esteroides.

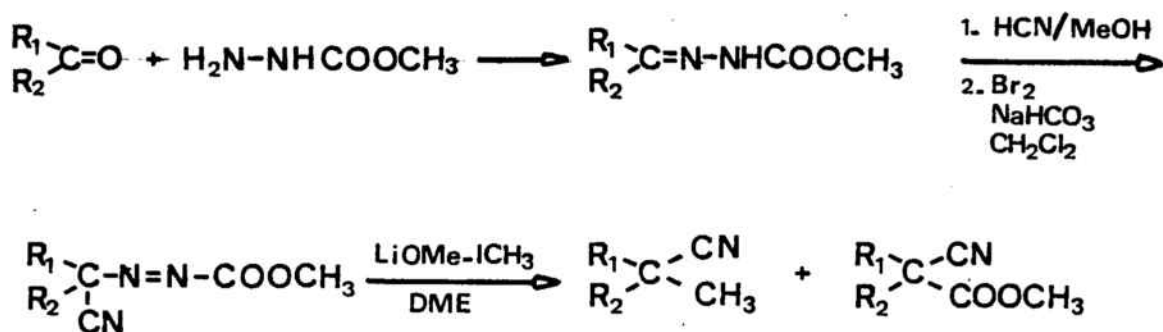


Figura 37

Reacción de cetonas con isocianuro de tosilmétilo (TosMIC)

Uno de los métodos sintéticos más atractivos para la transformación directa de un grupo carbonilo en el correspondiente nitrilo o ácido carboxílico, con integración de un átomo de carbono, lo constituye la utilización de un nuevo reactivo, el isocianuro de tosilmétilo (TosMIC) ³⁵. El tratamiento del reactivo con bases tipo alcóxido, en disolventes apróticos, produce una rápida metalación del mismo. Dependiendo de las condiciones experimentales de la reacción, se obtienen diversos productos, resultantes del ataque del carbanión así generado sobre la cetona de partida.

La introducción del isocianuro de tosilmétilo en síntesis orgánica se centró, inicialmente, en la preparación de heterociclos ³⁶. Sin embargo, en la obtención de oxazolinas 63 se

puso de manifiesto la formación simultánea de una olefina 64 que puede evolucionar al ácido carboxílico correspondiente ³⁷.

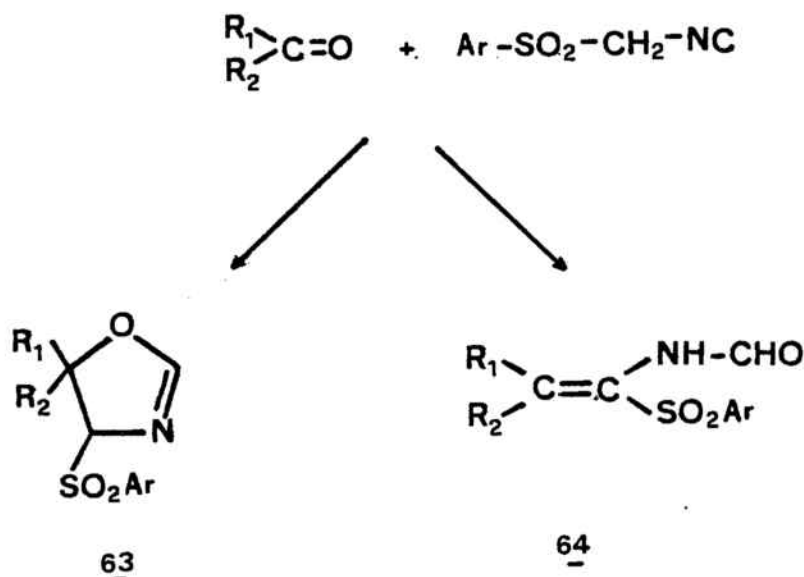


Figura 38

Aunque esta reacción puede ser aplicada en la transformación funcional de cetonas en ácidos carboxílicos en una sola etapa, no se encuentran en la bibliografía aplicaciones de la misma en cetonas complejas, habiéndose utilizado, únicamente, en sistemas sencillos de metilcetonas ³⁷.

Más recientemente, Oldenzien y Van Leusen ³⁸ introdujeron la utilización del TosMIC en la conversión directa de la adamantanona en 2-cianoadamantano, así como de otras cetonas, variando las condiciones experimentales.

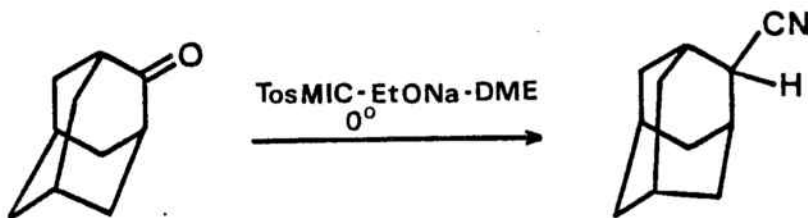


Figura 39

Estos primeros ensayos mostraron la versatilidad del reactivo frente a cetonas, ya que, tal como se ha indicado, pueden transformarse en nitrilos o ácidos directamente, integrando un átomo de carbono en dicho proceso. Así, la hidrólisis ácida del intermedio 64 proporciona el correspondiente ácido carboxílico 65, mientras que el tratamiento con metóxido sódico en metanol conduce al nitrilo 66. Se halla descrita, también, la preparación del nitrilo 66 por reacción con *t*-BuOK a temperatura ambiente en 1,2-dimetoxietano ³⁹.

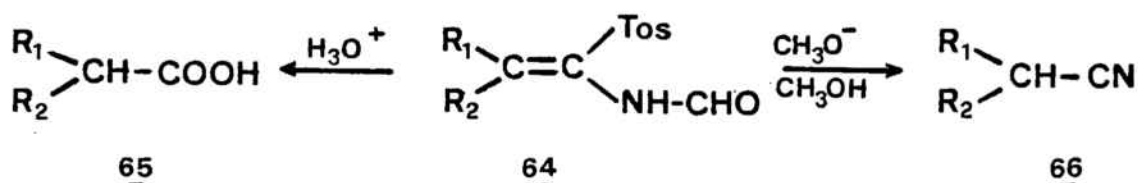


Figura 40

El desarrollo del isocianuro de tosilmétilo como reactivo sintético en la conversión de cetonas a nitrilos, así como el planteamiento y discusión de un posible mecanismo que explicara la reacción, fue descrito en 1977 por los mismos autores que habían introducido el método unos años antes ⁴⁰. En dicho trabajo se pone de manifiesto que la reacción transcurre con rendimientos del orden del 80% para cetonas de normal reactividad, indicando asimismo que la misma está controlada por factores estéricos. Así, para cetonas impedidas estéricamente, los rendimientos descritos son inferiores (30-40%) utilizando el proceso general indicado.

La importancia de los efectos estéricos, en esta reacción, se pone de manifiesto en la transformación funcional del sistema esteroídico dicetónico 67 (figura 41). En este caso, sólo la cetona situada sobre el carbono 17 sufre el ataque del reactivo, mientras que la cetona en 11, menos accesible, se muestra inalterada ⁴¹.

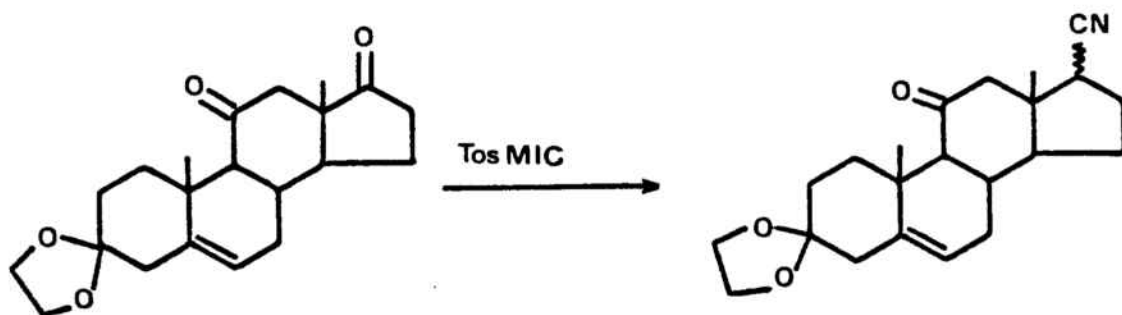


Figura 41

Sólo se hallan descritas en la bibliografía dos aplicaciones de la utilización del isocianuro de tosilmétilo en la síntesis de sistemas complejos ⁴².

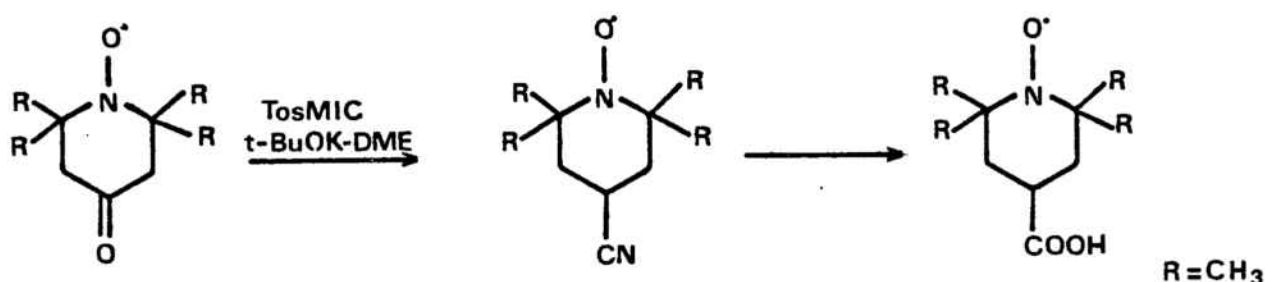


Figura 42

Mecanismo de la reacción⁴⁰

El tratamiento del isocianuro de tosilmétilo con t-butoxido de potasio conduce al anión del TosMIC 70 que, por ataque sobre el grupo carbonilo, se transforma en el anión de la 4-tosil-2-oxazolina 72. Cuando la reacción se realiza en disolventes protónicos, en presencia de bases débiles, se forma la tosiloxazolina 63, mientras que en un medio aprótico (t-BuOK en tetrahidrofurano) a -10°C, la reacción evoluciona hacia 64. Elevando la temperatura a 20-45°C la reacción progresa hacia el nitrilo 66. La hidrólisis en medio ácido de 64 proporciona el ácido 65.

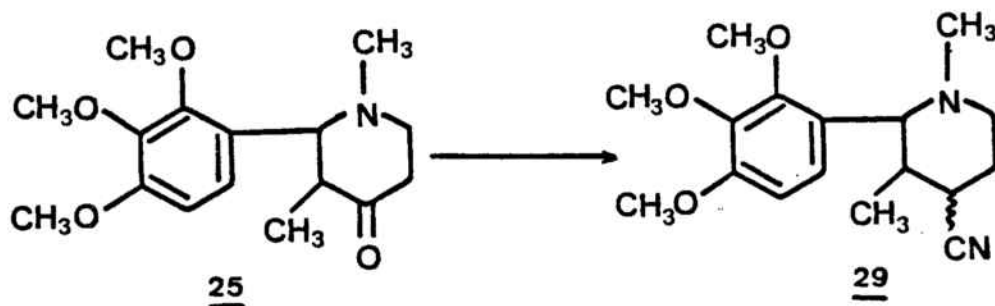


Figura 44

Los bajos rendimientos obtenidos en la reacción se interpretan en el sentido de que, en cetonas poco reactivas, como el caso que nos ocupa, existe la posibilidad de competencia con la reacción de autocondensación del TosMIC en el medio básico de reacción. La ciclodimerización del reactivo en este medio es bien conocida, describiéndose dicha reacción como competitiva ante cetonas estericamente impedidas⁴⁰.

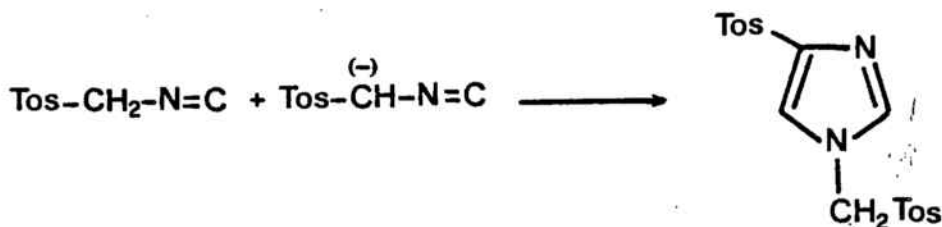


Figura 45

De los numerosos ensayos realizados con el fin de mejorar los rendimientos de la reacción (Tabla VII), se deduce que la preparación del correspondiente nitrilo puede realizarse con rendimientos de 90-95% modificando las condiciones experimentales descritas. Así, cuando a una disolución de la 2-aryl-4-piperidona 25 y 10 equivalentes de *t*-BuOK en *t*-BuOH y DME, a temperatura ambiente, se le adicionan lentamente 2 equivalentes de TosMIC en DME, manteniendo la agitación durante dos horas a 40°C, se obtiene una mezcla de nitrilos epímeros

Ensayo	moles TosMIC	moles cetona	moles <u>t</u> -BuOK	Disolvente	Método	Temp.	Tiempo	Rend.
1	0,004	0,003	0,007	30 ml DME	A	0°C 30°C	35 min. 60 min.	30%
2	0,018	0,014	0,028	60 ml DME 2 ml EtOH	A	0°C 20°C 35°C	10 min. 40 min. 30 min.	50%
3	0,031	0,010	0,075	30 ml DMSO	B	0°C 20°C 45°C	10 min. 60 min. 70 h.	44%
4	0,076	0,025	0,028	60 ml HMPT 2 ml MeOH	B	0°C 20°C 45°C	60 min. 60 min. 70 h.	26%
5	0,0136	0,0068	0,074	50 ml DME	C	20°C 40°C	75 min. 60 min.	96%

DME: Dimetoxietano; EtOH: Etanol; DMSO: Dimetilsulfóxido; HMPT: Hexametilfosforotriamida; MeOH: Metanol.

Método A: A una disolución de cetona y TosMIC se le añade gota a gota el t-BuOK.

Método B: A una disolución de TosMIC y t-BuOK se le añade gota a gota la cetona.

Método C: A una disolución de cetona y t-BuOK se le añade gota a gota el TosMIC.

Tabla VII

con excelente rendimiento. La proporción de ambos epímeros axial:ecuatorial es de 1:2 tal como se pone de manifiesto por la integración del espectro de RMN de la mezcla, así como por cromatografía de gases. La preferencia del grupo ciano para adoptar una disposición ecuatorial está de acuerdo con el control que ejercen los factores estéricos en la reacción.

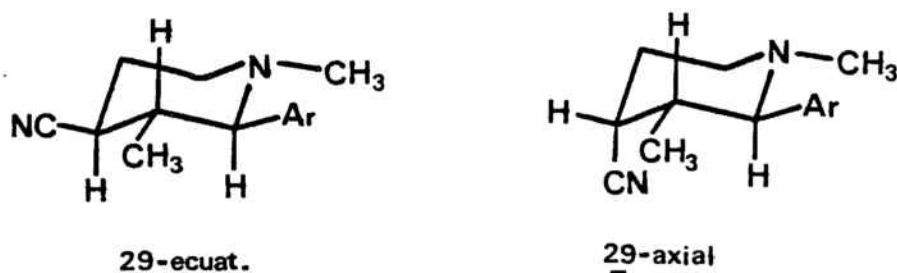


Figura 46

Síntesis del isocianuro de tosilmetilo ³⁵

La preparación del isocianuro de tosilmetilo, reactivo escogido en nuestro trabajo para la transformación funcional de la 2-aril-4-piperidona 25, se ha realizado a través de una secuencia de dos etapas ³⁵.

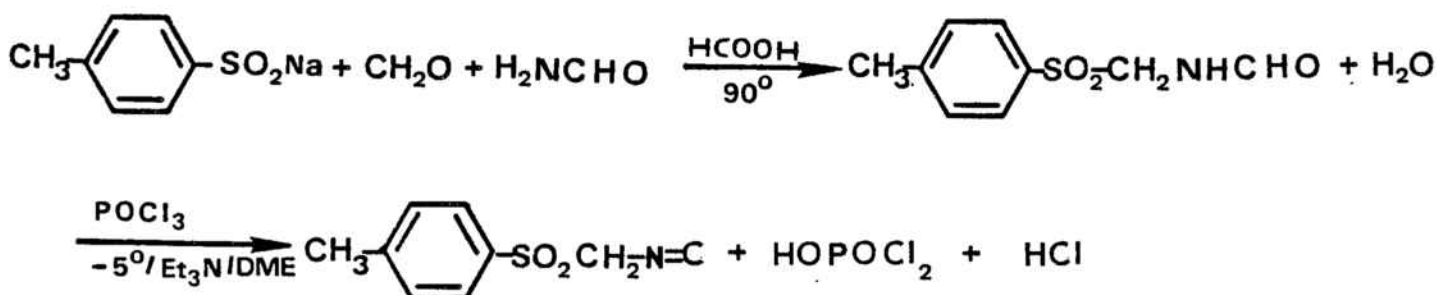


Figura 47

La reacción entre el p-toluensulfonato sódico, formaldehído y formamida conduce con rendimientos de 40% a la N-(p-tolilsulfonilmetil)formamida (75). La identificación de 75 se ha realizado en base a sus datos espectroscópicos, así como por comparación del punto de fusión encontrado con el descrito en la bibliografía. En el espectro de IR se observan señales a 1670 cm^{-1} y 3250 cm^{-1} correspondientes a los grupos carbonilo y N-H, respectivamente. En el espectro de RMN se observan singuletes a δ 2,40 y 8,0 para el metilo y protón aldehídico y entre δ 6,9-7,4 para el grupo N-H, así como un doblete a δ 4,65 para los dos protones metilénicos, con una constante de acoplamiento de 6 Hz y dos dobletes a δ 7,29 y δ 7,75 para los dos protones aromáticos con una constante de acoplamiento de 8 Hz, característica del acoplamiento orto entre ellos.

La deshidratación de 75 con oxiclórico de fósforo proporciona el isocianuro de p-tolilsulfonilmetilo con un rendimiento del 70%, la asignación del cual se ha realizado por sus datos espectroscópicos, así como por comparación de su punto de fusión con el descrito en la literatura. En el espectro de IR se observa una absorción a 2170 cm^{-1} , característica del enlace N=C. En el espectro de RMN se observan singuletes a δ 2,46 y δ 4,52 para el grupo metilo y metileno, respectivamente, así como dobletes a δ 7,35 y δ 7,81 para ambos protones aromáticos, los cuales presentan una constante de acoplamiento de 8 Hz característica del acoplamiento orto entre ellos.

Asignación estereoquímica de las cianopiperidinas 29

La asignación de los dos nitrilos isómeros 29 ecuatorial y 29 axial se ha realizado en base a estudios de epimerización de los mismos así como por los datos de análisis elemental y espectroscópico de los dos isómeros puros, una vez separados por cromatografía en columna de gel de sílice.

Dichos compuestos presentan en su espectro de IR una banda de absorción a 2250 cm^{-1} , que se atribuye a la vibración de tensión del grupo ciano. Las señales más características de

sus espectros de RMN se encuentran resumidas en la tabla VIII.

Compuesto	RMN (a) (valores en δ)			
	$\text{CH}_3\text{-C}$	N-CH_3	$\text{C}_2\text{-H}$	Ar-H
<u>29</u> axial	0,80 d 3 H, J=6 Hz	1,96 s 3 H	3,35 d J=10 Hz	6,60 d, J=10 Hz 6,97 d, J=10 Hz
<u>29</u> axial HCl p.f. 200-5°C	1,00 d 3 H J=6 Hz	2,50 d 3 H J=6 Hz	4,1-4,6 m	6,85 d, J=9 Hz 7,80 d, J=9 Hz
<u>29</u> ecuatorial	0,80 d 3 H J=6 Hz	2,00 s 3 H	3,1-3,5 m	6,60 d, J=9 Hz 6,98 d, J=9 Hz
<u>29</u> ecuatorial (HCl) p.f. 182-7°C	0,90 d 3 H J=6 Hz	2,45 d 3 H J=6 Hz	4,0-4,3 m	6,80 d, J=9 Hz 7,80 d, J=9 Hz

(a) Espectros de RMN realizados en disolución de deuteriocloroformo.

Tabla VIII

La asignación de los dos isómeros cis y trans se realiza tomando como base los desplazamientos de los hidrógenos axiales en C_2 , los cuales, según cabe esperar, deben sufrir un desplazamiento desigual provocado por el grupo ciano de la posición 4. Así, en el isómero con el grupo -CN axial, éste influirá, por efecto de la anisotropía del triple enlace, sobre dicho protón y por ello el doblete correspondiente al mismo aparecerá a campos más bajos que en el isómero cis, con el grupo ciano ecuatorial.

En realidad, el desplazamiento que se observa para este protón en el isómero trans es de δ 3,35 (d) con una constante de acoplamiento $J = 12$ Hz, característica del acoplamiento trans-diaxial, mientras que para el isómero cis aparece bajo el aspecto de multiplete a δ 3,00, solapado con la señal correspondiente al protón ecuatorial de la posición 6, desapantallado por el par de electrones libre del nitrógeno, por lo que dichos va-

lores se hallan lo suficientemente diferenciados como para permitir la asignación de los dos isómeros.

Otro hecho que permite la asignación estereoquímica de ambos isómeros es el del distinto desplazamiento químico que sufre en cada caso el grupo metilo ecuatorial en C_3 . Puede comprobarse que, en el caso del nitrilo axial, el citado metilo aparece a δ 0,82 (d) $J=6$ Hz, mientras que en el caso del isómero con el nitrilo ecuatorial aparece a δ 0,87 como doblete deformado ($J=6$ Hz), indicando con ello la existencia de acoplamiento virtual, pudiéndose atribuir la diferencia en el desplazamiento químico a la influencia del grupo ciano adyacente.

La previsión de los desplazamientos del C_2 -H se ha confirmado por estudios cuantitativos realizados aplicando la ecuación de Mc Connell ⁴³ para determinar la influencia sobre el desplazamiento químico del C_2 -H del efecto anisotrópico del grupo ciano axial o ecuatorial. Se han utilizado argumentos similares en nuestro laboratorio para la asignación de los dos isómeros de la 4-ciano-2-(3-indolil)-1-metilpiperidina⁸.

La magnitud y el signo de la variación del desplazamiento químico provocado por la anisotropía del grupo ciano puede calcularse mediante la ecuación de Mc Connell ⁴³, cuya expresión⁴⁴ para un grupo de simetría axial como el que consideramos, es:

$$\Delta \sigma = \frac{1}{3} \frac{\Delta \chi}{R^3} (1 - 3 \cos^2 \theta)$$

Donde R es la distancia en centímetros entre el centro del enlace C≡N y el hidrógeno que se considera, θ es el ángulo que forman el radiovector R y el eje del enlace C≡N, $\Delta \sigma$ es el apantallamiento originado por la presencia del grupo ciano y $\Delta \chi$ es la susceptibilidad magnética del mismo, medida en $\text{cm}^3/\text{molécula}$.

La determinación de la distancia R y del ángulo θ la llevamos a cabo sobre tres estereomodelos Dreiding, efectuando las medidas por duplicado sobre cada uno de ellos.

Para las mediciones se supuso que la conformación más estable del isómero cis era la que mantenía los sustituyentes 2-(2,3,4-trimetoxifenil) y ciano dispuestos ecuatorialmente, mientras que en el isómero trans, el mayor volumen del radical arilo en comparación con el del grupo ciano obligaba a aquel a adoptar una disposición ecuatorial.

Los valores promedio que hallamos fueron:

	<u>θ</u>	<u>R</u>
isómero <u>cis</u>	12°	4,65 Å
isómero <u>trans</u>	67°	2,80 Å

Para la susceptibilidad magnética Δx del grupo ciano se hallaron en la bibliografía tres valores distintos, de -32×10^{-30} ⁴⁵, -34×10^{-30} ⁴⁶ y -27×10^{-30} ⁴⁷ cm³/molécula. El cálculo de la diferencia de desplazamiento químico del protón de la posición 2 en ambos isómeros lo realizamos para cada uno de los tres valores y obtuvimos los resultados que se resumen en la siguiente tabla.

Δx (cm ³ /molécula)	<u>cis</u> $\Delta \sigma$	<u>trans</u> $\Delta \sigma$	σ <u>cis</u> - σ <u>trans</u>
- 32 x 10 ⁻³⁰	0,198x10 ⁻⁶	-0,220x10 ⁻⁶	-0,42
- 34 x 10 ⁻³⁰	0,221x10 ⁻⁶	-0,306x10 ⁻⁶	-0,52
- 27 x 10 ⁻³⁰	0,151x10 ⁻⁶	-0,216x10 ⁻⁶	-0,37

Tabla IX

La diferencia de desplazamiento químico σ cis- σ trans se ha calculado teniendo en cuenta:

$$\sigma \text{ cis}-\sigma \text{ trans} = -10^6 (\Delta \sigma \text{ cis}-\Delta \sigma \text{ trans})$$

Como puede observarse, el efecto anisotrópico del grupo ciano sobre el protón axial de la posición 2 del anillo de piperidina es desapantallante (aproximadamente 0,25 ppm) en el

isómero trans y apantallante (aproximadamente 0,18 ppm) en el isómero cis, lo que conduce a una diferencia de desplazamiento químico de unos 0,4 ppm para dicho protón entre ambos isómeros. Esto concuerda con los datos observados experimentalmente y confirma la asignación estereoquímica del isómero mayoritario (C_2-H δ 3,00) como el cis y del minoritario (C_2-H δ 3,35) como el trans.

Un resultado análogo se obtuvo al considerar el efecto de la anisotropía del grupo ciano sobre el grupo N-metilo de la piperidina.

Sobre estereomodelos Dreiding puede determinarse que en el isómero trans la distancia entre ambos grupos es de 5,5 Å siendo el ángulo θ de 60° , mientras que en el isómero cis los grupos ciano y N-metilo se hallan muy alejados, con lo que puede considerarse nula la influencia del primero sobre el segundo. En este caso, para la medición de la distancia entre el grupo ciano y la posición promedio de los protones del grupo N-metilo se eligió el centro del círculo descrito por dichos protones en su libre giro⁴⁸.

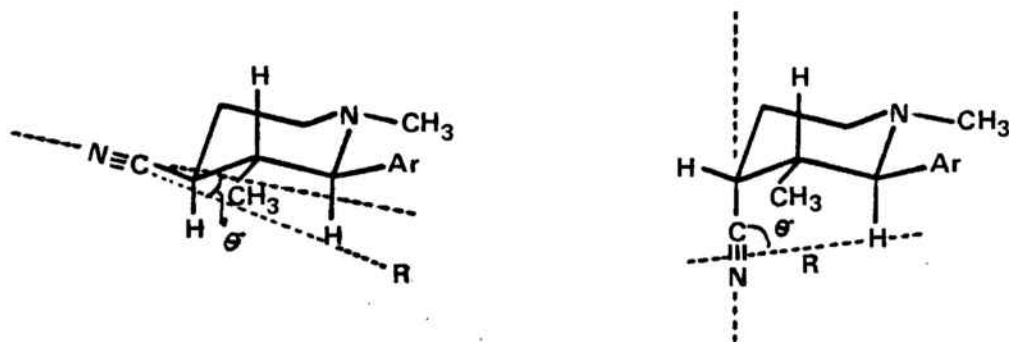


Figura 48

La aplicación de la ecuación de Mc Connell en el caso del isómero trans permite calcular un desapantallamiento de aproximadamente 0,05 ppm para el grupo N-metilo, similar al valor hallado experimentalmente (δ 2,0 frente a δ 1,9 en el isómero cis).

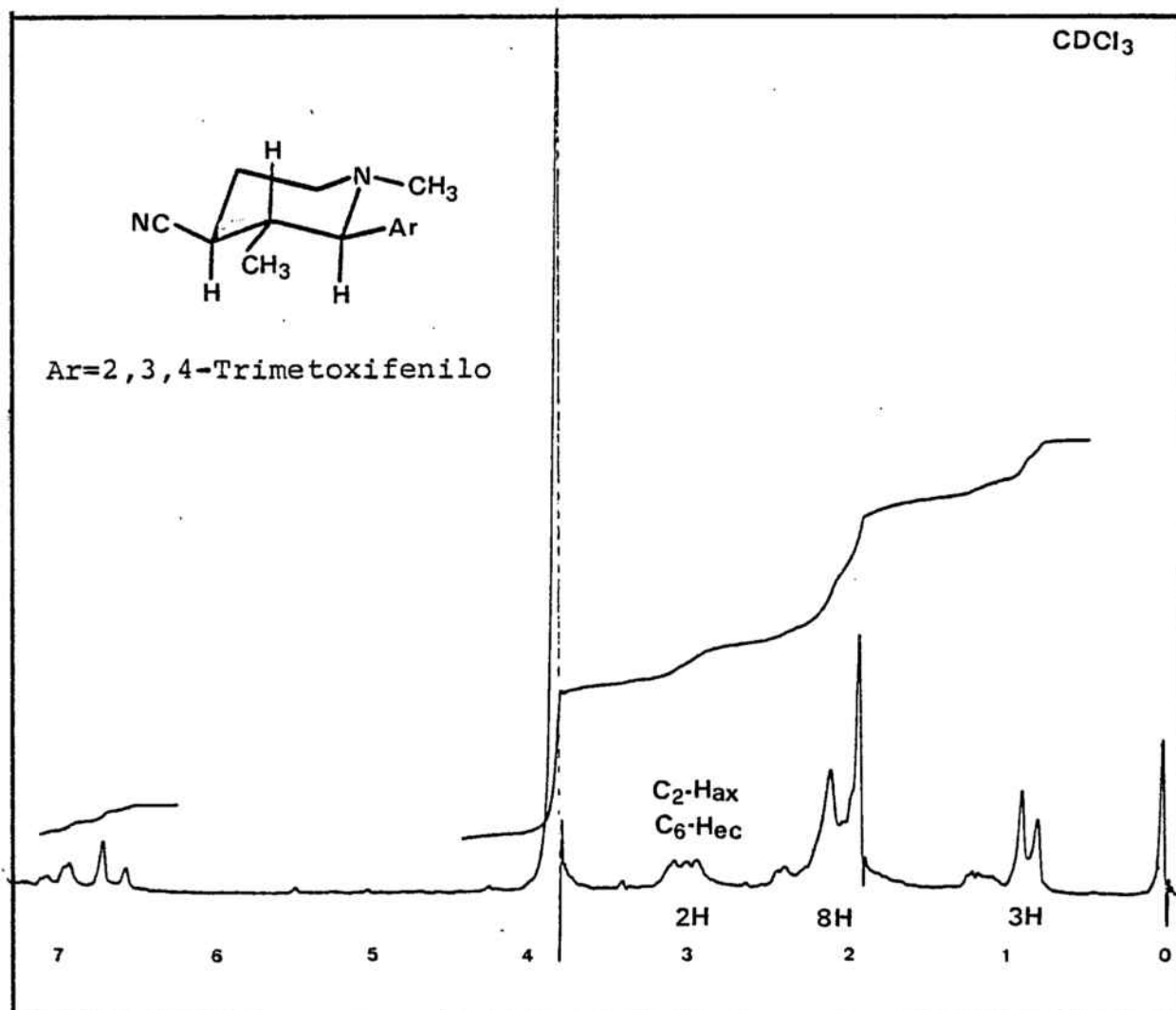
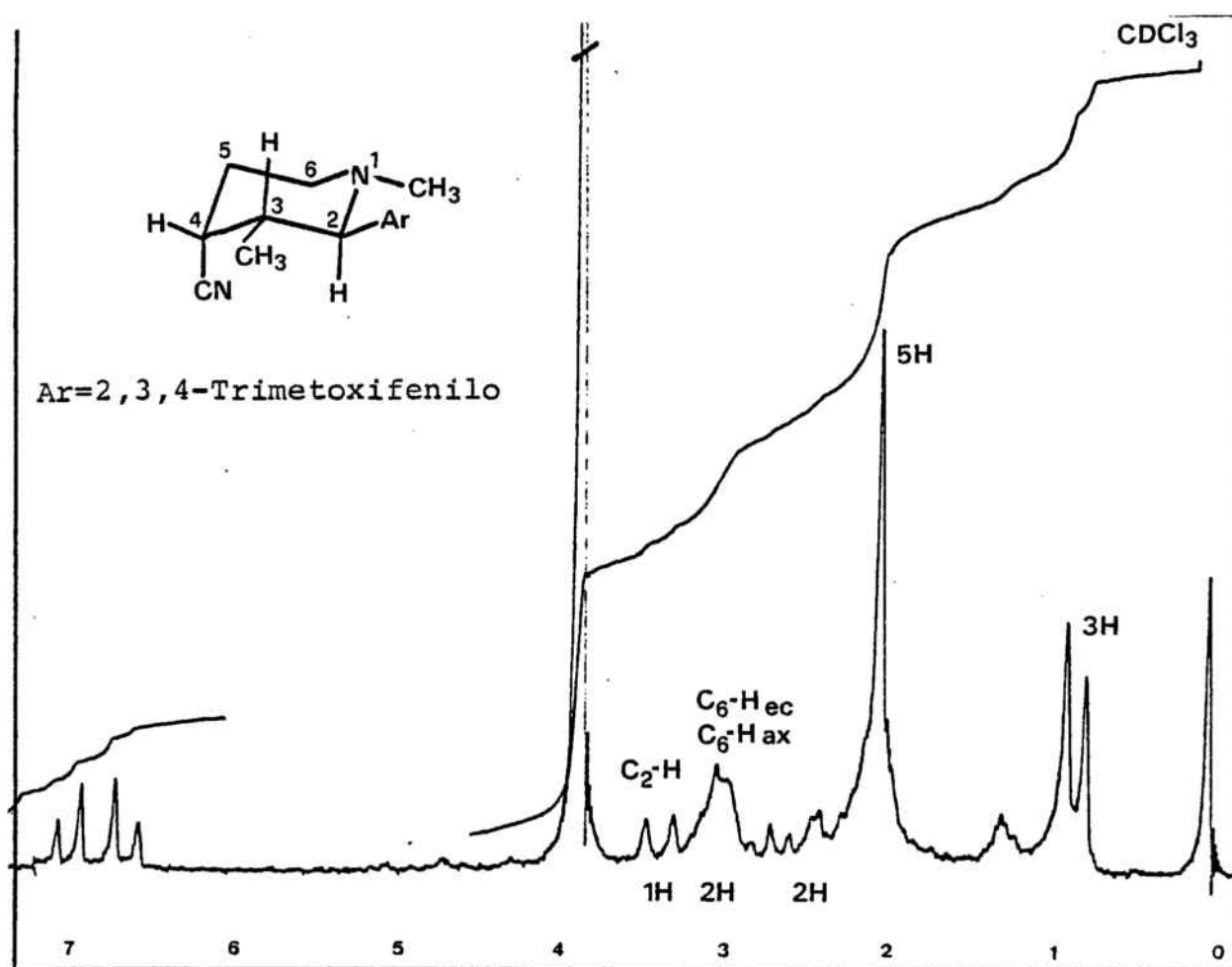


Figura 49

Espectro de RMN de los 2-(3-Indolil)-1-metilpiperidina-4-carbonitrilos cis y trans (cita 8).

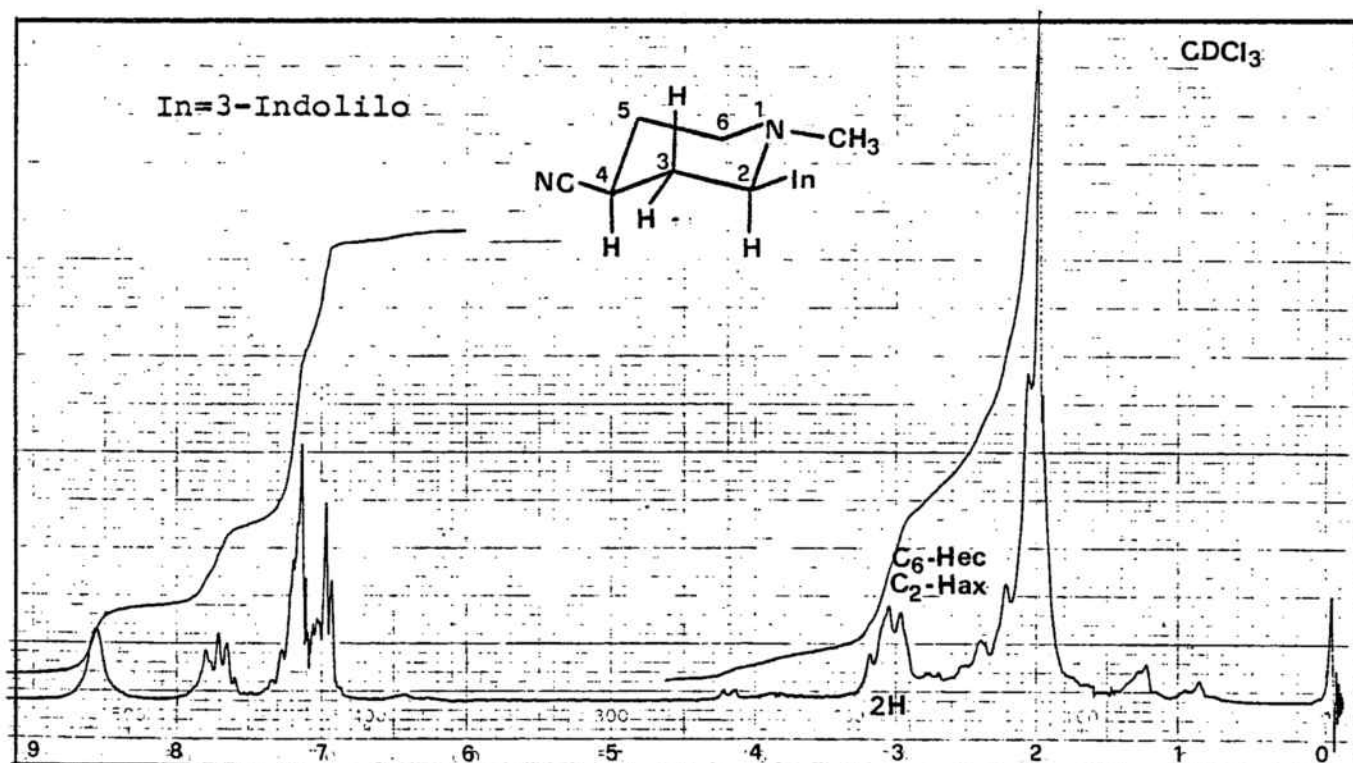
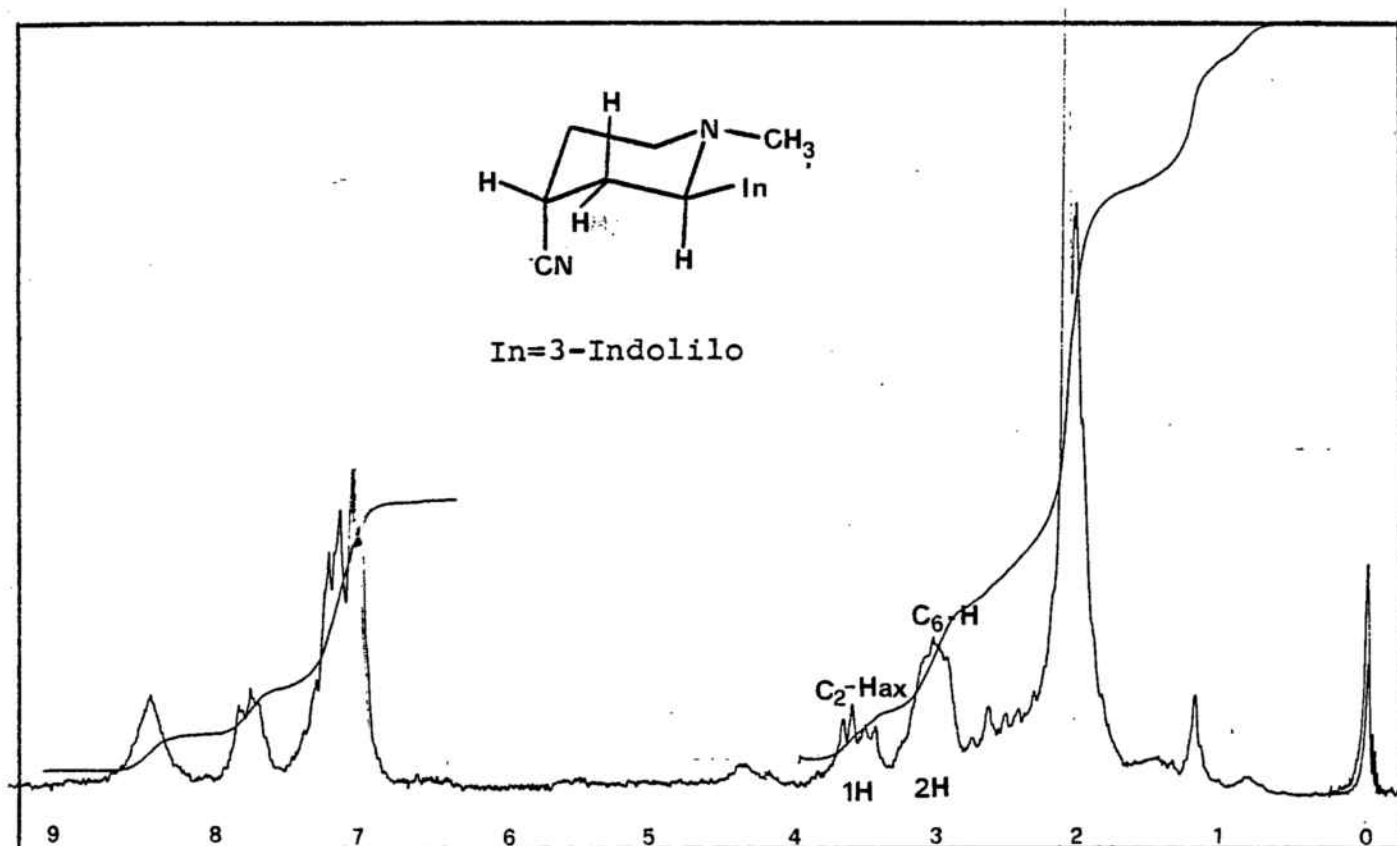


Figura 49 bis

La asignación estructural de ambos isómeros se ha podido comprobar también a partir de las pruebas de isomerización de la piperidina-4-carbonitrilo en la que el grupo ciano se encuentra en una disposición axial. Así, el tratamiento de 29-trans con una disolución de hidróxido de potasio en etanol y agua a reflujo durante unos minutos conduce a una mezcla de los epímeros 29-trans y 29-cis en proporción 1:1, tal como se deduce de la integración del espectro de RMN de la mezcla, así como por cromatografía de gases. De acuerdo con casos análogos ⁴⁹, la epimerización no se observa cuando se trata el isómero trans a reflujo con una disolución al 30% de carbonato de potasio.

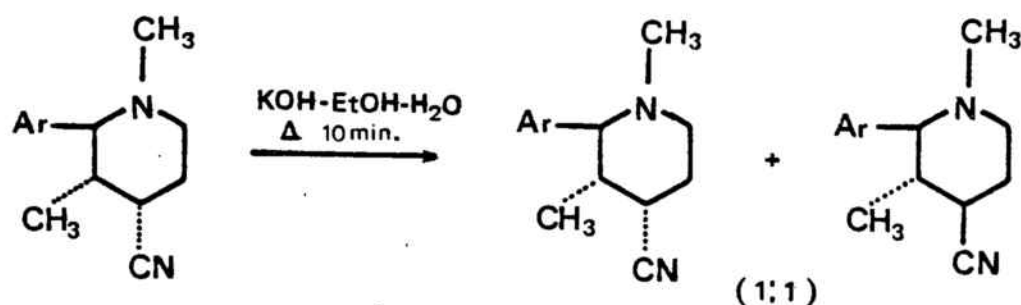


Figura 50

Los ensayos realizados con t-BuOK en t-BuOH a reflujo durante 13 horas, a partir del nitrilo 29-trans, condujeron a la obtención de un compuesto que se identificó por sus datos de de RMN y de IR como la cis-1,3-dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil) piperidina-4-carboxamida (76).

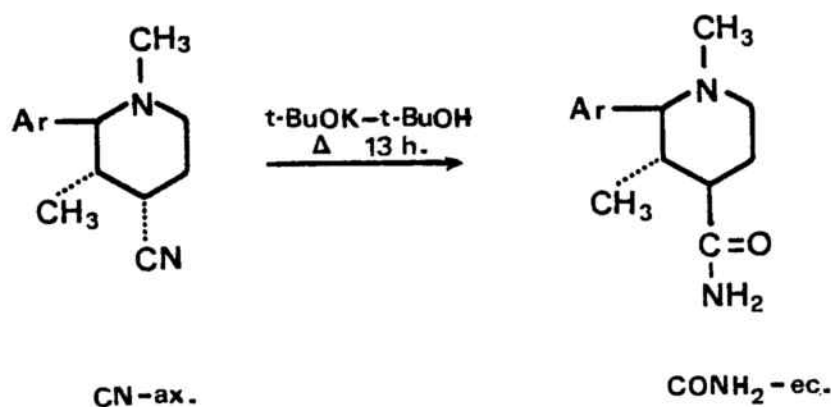
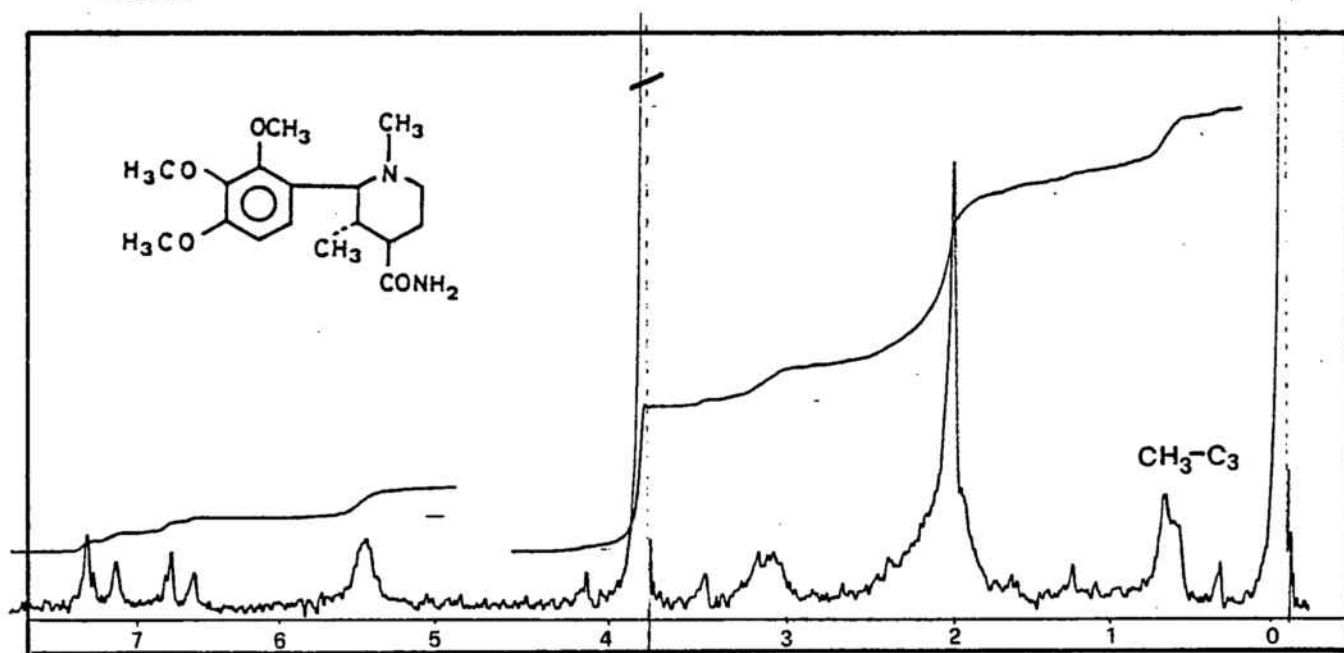


Figura 51

Así, en su espectro de IR se observan bandas de absorción a 3525, 3410 y 1680 cm^{-1} , las dos primeras correspondientes a la agrupación N-H y la última al carbonilo de amida.

La asignación cis (grupo carboxamida y fenilo en cis) se ha realizado por comparación de las señales observadas entre δ 2,0 y δ 4,0 en su espectro de RMN en comparación de dicha zona en los correspondientes nitrilos isómeros. Así, la presencia de 8 protones entre δ 1,9 y δ 2,2 ppm y de un multiplete característico entre δ 3,0 y δ 3,3 correspondiente a dos protones, concuerda con lo observado en el espectro de RMN del nitrilo 29-cis. En concordancia con esta observación, el metilo de la posición 3 aparece como doblete deformado a δ 0,6, característico del acoplamiento virtual entre los protones C_2 , C_3 y CH_3 hecho que está de acuerdo con una asignación ecuatorial para dicha función.



Espectro de RMN de la piperidina-4-carboxamida 76

Figura 52

Análogamente sucede en la epimerización de la 6-endo-(metiltio)biciclo [2.2.1] heptano-2-endo-carboxamida, en idénticas condiciones experimentales a las utilizadas en nuestro caso ⁵⁰.

En la reacción entre la 4-piperidona 25 y el TosMIC, además de los dos isómeros citados se consiguió aislar e identificar el oxazol 77, cuya presencia puede ser interpretada según un ataque nucleófilo del anión del TosMIC sobre el intermedio 74.

Los datos espectroscópicos y de punto de fusión del 4-tosiloxazol (77) concuerdan con los de la bibliografía ⁴¹.

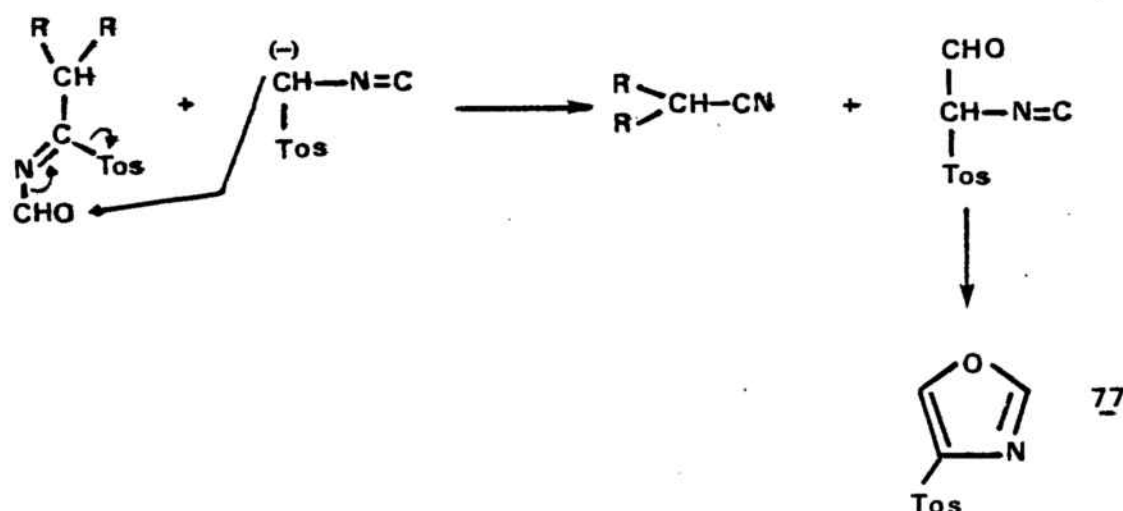


Figura 53

El oxazol 77 se separó de la mezcla de los dos nitrilos por cromatografía en columna de gel de sílice, en muy pequeña proporción, eluyendo con benceno-cloroformo en proporción 7:3. Sus datos espectrocópicos se reflejan en la tabla X.

Compuesto	IR (cm ⁻¹)	RMN (en valores δ)				
		1°-CH ₃	3' y 5°-H	2' y 6°-H	H ₂ -Het	H ₅ -Het
<u>77</u>	3175	2,40 s	7,30 d	7,90 d	7,85 s	8,25 s
	1596	3 H	2 H	2 H	1 H	1 H
	1325		J=8 Hz	J=8 Hz		
	1150					

Tabla X

3.2. Síntesis del ácido 1,3-dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)piperidina-4-carboxílico (30)

La transformación de un nitrilo en un ácido carboxílico se realiza, generalmente, por hidrólisis tanto en medio ácido diluido ⁵¹, como en medio básico ⁵², utilizandose condiciones experimentales energéticas tanto de tiempo como de temperatura.

En el caso de nitrilos impedidos estéricamente, se obtienen de la reacción mezclas del ácido y de la amida correspondiente ⁵³.

Las condiciones más utilizadas son la calefacción a reflujo del nitrilo en una disolución de hidróxido de potasio, utilizando un disolvente de alto punto de ebullición como el etilenglicol o el dietilenglicol ⁵⁴.

No obstante, se halla descrita la preparación del ácido 1-metil-2-(3-indolil)piperidina-4-carboxílico por calentamiento a reflujo en una disolución de hidróxido de potasio al 20% en agua y metanol, durante dos horas ⁸.

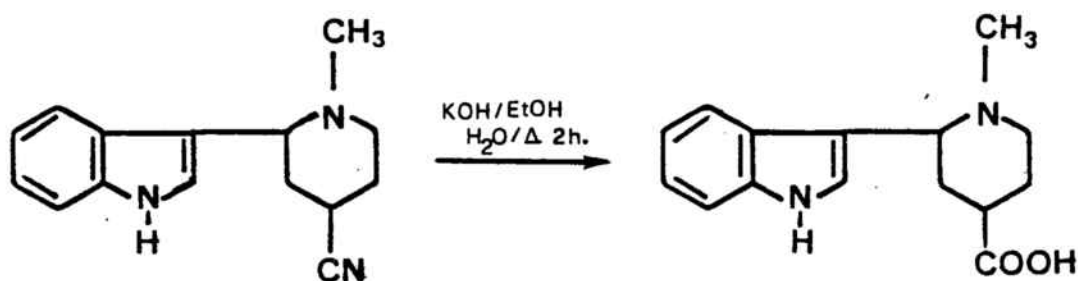


Figura 54

En nuestro caso, la hidrólisis del 1,3-dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)piperidina-4-carbonitrilo (29), utilizando condiciones experimentales análogas (hidróxido de potasio al 20% en agua y etanol, a reflujo durante 48 horas) proporcionó la piperidina-4-carboxamida 76 correspondiente, como producto mayoritario y el aminoácido 30.

La utilización de etilenglicol como disolvente y tiempos de reacción mayores no proporcionaron mejores rendimientos del aminoácido correspondiente, obteniéndose por el contrario, la amida más impurificada.

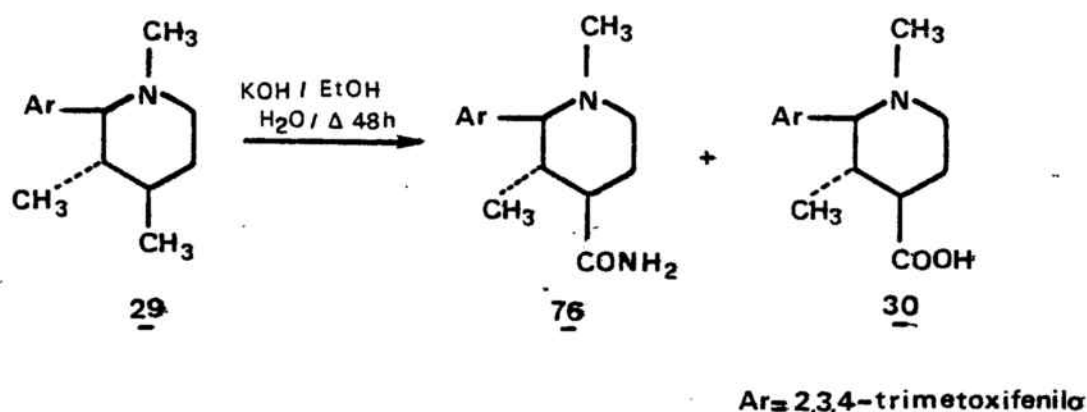


Figura 55

Con objeto de evitar las dificultades encontradas en la preparación del aminoácido 30 por hidrólisis en medio básico de la piperidina-4-carbonitrilo 29, se ha procedido a la utilización de una vía alternativa consistente en la transformación de 29 en la amida 76, y posterior conversión de ésta en el aminoácido 30 por tratamiento con nitrito de isoamilo, en presencia de cloruro de hidrógeno seco.⁵⁵

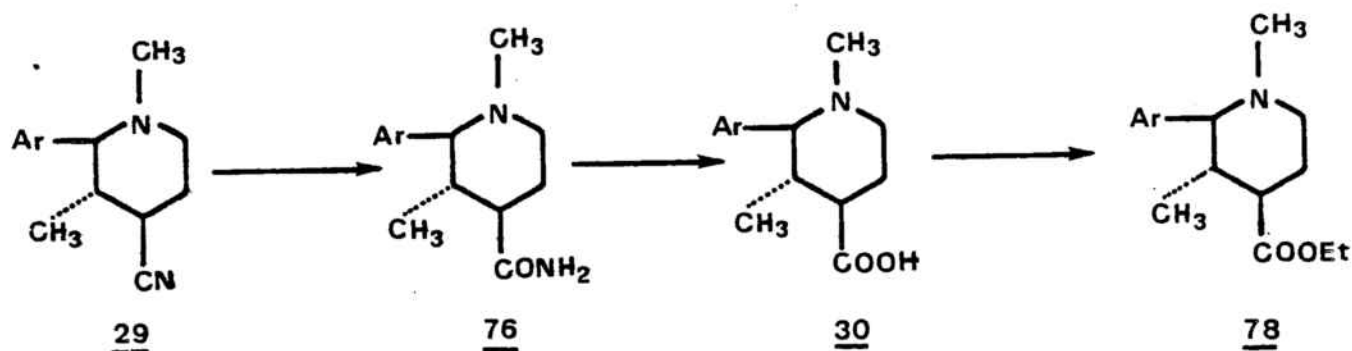


Figura 56

El aminoácido 30 se ha aislado de la reacción por digestión etanólica del residuo obtenido al eliminar el agua de la fracción acuosa de la reacción. Su utilización en una posterior etapa se ha realizado sin purificación adicional.

La asignación estructural de 30 se ha llevado a cabo por transformación en su ester derivado 78. Así, el calentamiento de 30 con cloruro de hidrógeno seco en disolución de etanol,

proporcionó el 1,3-dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)piperidina-4-carboxilato de etilo (78).

En su espectro de IR se observa una banda de absorción a 1725 cm^{-1} , característica del grupo carbonilo de la función ester. Su espectro de RMN muestra, como señales más destacables, singuletes a δ 1,95 y δ 3,82, correspondientes a los grupos N-metilo y metoxilo, respectivamente; dobletes a δ 0,61, δ 6,65 y δ 7,12, correspondientes al grupo metilo de la posición 3 del anillo de piperidina y a los dos protones aromáticos meta y orto, respectivamente, y , además , señales a δ 1,22 en forma de triplete y a δ 4,13 en forma de cuadruplete, para los grupos metilo y metileno de la función ester, que confirman la asignación realizada.

3.3 Síntesis del ácido 1,3-dimetil-2-(3-metoxifenil)piperidina-4-carboxílico (39)

La preparación del ácido 1,3-dimetil-2-(3-metoxifenil)piperidina-4-carboxílico (39) se ha realizado en base a los resultados obtenidos en la preparación de su análogo 30.

La primera etapa consiste en la transformación de la 2-aril-4-piperidona 37 en la correspondiente piperidina-4-carbonitrilo 38 por tratamiento con isocianuro de tosilmetilo y *t*-BuOK.

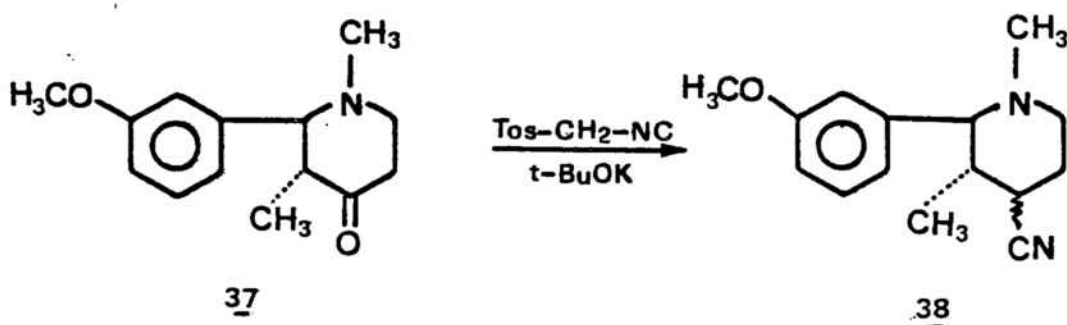


Figura 57

Analogamente a lo observado en el caso precedente (ver 3.1.), se obtiene de la reacción dos nitrilos isómeros que logran separarse por cromatografía en columna de gel de sílice. El com-

puesto mayoritario 38-cis (fenilo y nitrilo en cis) ha sido identificado por análisis elemental y datos espectroscópicos.

Así, su espectro de IR muestra una banda de absorción a 2240 cm^{-1} , correspondiente a la vibración de tensión del enlace $\text{C}\equiv\text{N}$. Por otro lado, su espectro de RMN muestra como señales más características, un doblete a $\delta\ 0,77$ para el metilo ecuatorial de la posición 3 del anillo de piperidina y singuletes a $\delta\ 1,85$ y $\delta\ 3,70$ para los grupos N-metilo y metoxilo, respectivamente. Además la presencia de una señal compleja entre $\delta\ 2,7-3,1$ para el protón axial de la posición 2 y para el ecuatorial de la posición 6 del anillo de piperidina, junto con el hecho de que no existe un doblete característico a $\delta\ 3,5$ (ver figura 49), demuestra concluyentemente la disposición ecuatorial para el nitrilo de la posición 4.

En el espectro de RMN de su picrato se observan singules a $\delta\ 2,55$ y $\delta\ 3,75$, asignables a los grupos N-metilo y metoxilo, respectivamente, un doblete a $\delta\ 0,90$ para el metilo en C_3 y finalmente, un multiplete entre 4,0 y 4,3 que se asigna al protón axial de la posición 2. Esta asignación viene apoyada por el hecho de que, al pasar de la base al picrato, el protón en C_2 es uno de los más afectados de los pertenecientes al anillo de piperidina.

El tratamiento de la piperidina-4-carbonitrilo 38 con hidróxido de potasio en disolución de metanol y agua conduce a una piperidina-4-carboxamida 79, que una vez purificada por cristalización con acetona, se identificó por análisis elemental y datos espectroscópicos como la 1,3t-dimetil-2c-(3-metoxifenil)piperidina-4r-carboxamida (79).

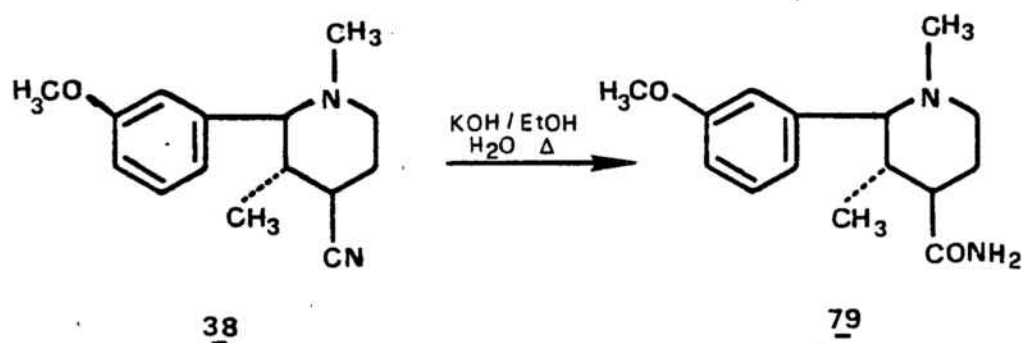


Figura 58

Así, en su espectro de IR se observan absorciones a 1620 y 1670 cm^{-1} , características del grupo amídico y debidas a la vibración de tensión del C=O de la amida y a la deformación N-H. Además, se observa la absorción a 3340 cm^{-1} debida a la tensión N-H.

Su espectro de RMN presenta, entre las señales más importantes, un singlete ancho a δ 0,62 para el metilo de la posición 3 del anillo de piperidina. Esta forma de la señal es característica del acoplamiento virtual que presenta dicho metilo con los hidrógenos axiales H_A .

El fenómeno del acoplamiento virtual ⁴⁸ se observa en sistemas del tipo $-\overset{|}{\text{CH}}_A-\overset{|}{\text{CH}}_B-\text{CH}_3$ cuando la constante de acoplamiento J_{AB} entre los protones H_A y H_B es del mismo orden de magnitud que la diferencia de desplazamiento químico entre los mismos, en cuyo caso la señal del protón H_X es más compleja de lo que se podría deducir a partir de una aproximación de primer orden.

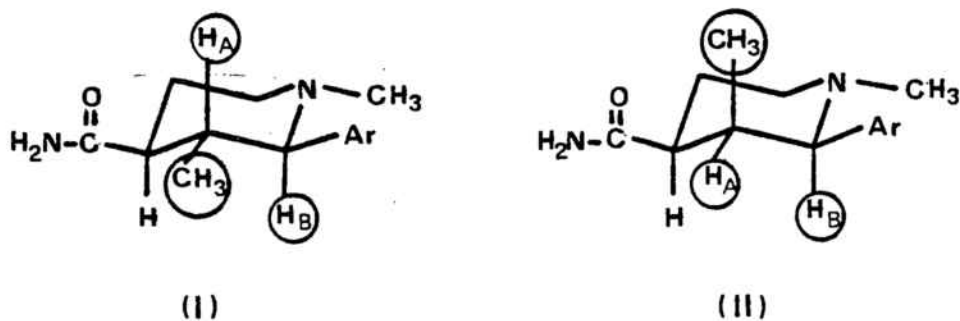
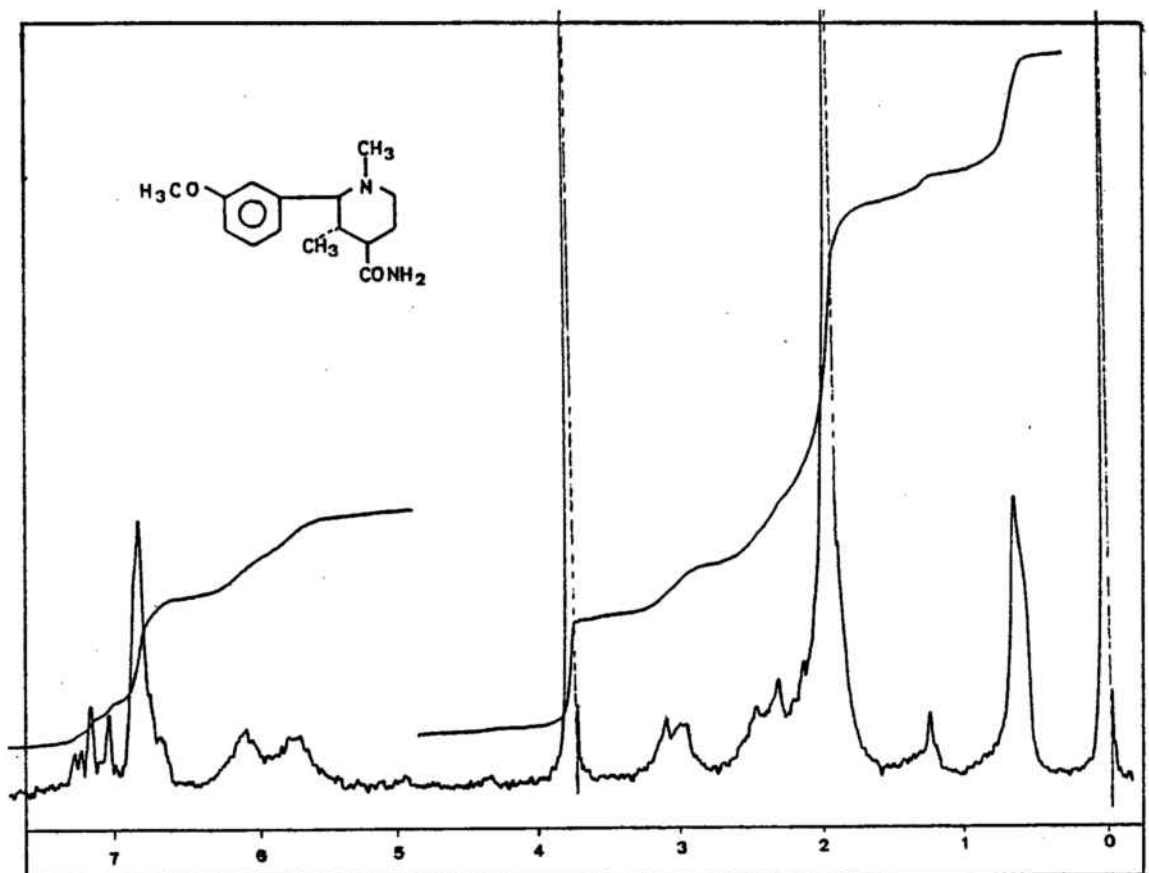


Figura 59

La existencia de acoplamiento virtual permite la asignación estereoquímica del metilo en C₃. Así, de los dos compuestos I y II, epímeros en C₃, sólo puede esperarse este fenómeno en I, debido a que, en este caso, la constante de acoplamiento es suficientemente grande (trans-diaxial) en comparación con II, donde J_{AB} sería menor (acoplamiento ecuatorial-axial).



Espectro de RMN de la piperidina-4-carboxamida 79,
realizado en disolución de deuteriocloroformo.

Figura 60

3.4. Transformación directa de 2-aril-4-piperidonas en ácidos piperidina-4-carboxílicos.

Hemos ensayado en este trabajo la conversión directa de 2-aril-4-piperidonas en los correspondientes ácidos carboxílicos por formilaminometilenación inicial con isocianuro de tosilmetilo y posterior hidrólisis ácida del producto intermedio resultante.

Esta reacción esquematizada en la figura 61, constituye una de las vías más directas para realizar dicha transformación funcional.

Sin embargo, la reacción sólo se ha aplicado a cetonas y aldehídos sencillos³⁷ lo que ha motivado nuestra atención para su utilización en la transformación indicada.

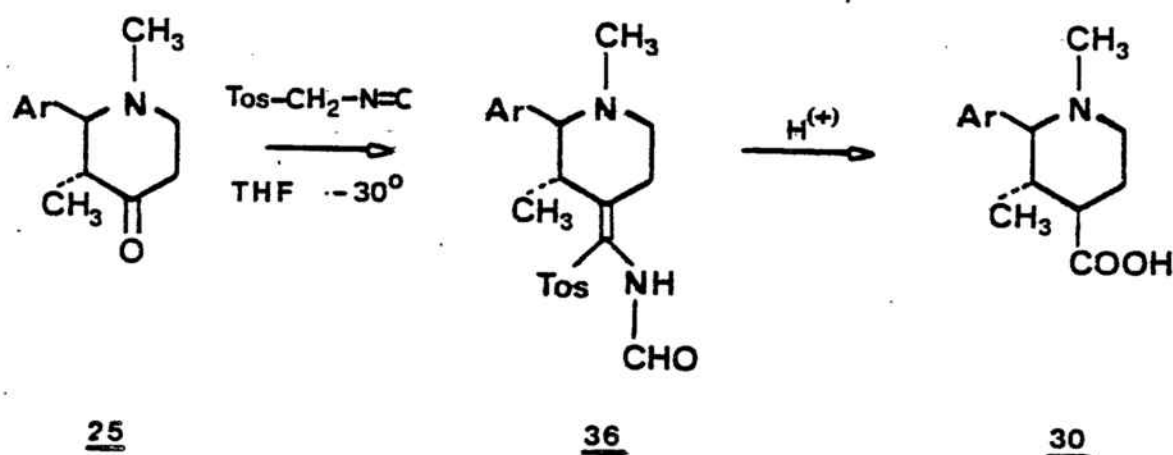


FIGURA 61

La primera etapa de la reacción consiste en el tratamiento de la cetona o aldehído con el isocianuro de tosilmetilo en tetrahydrofurano o dimetoxietano a temperaturas inferiores de -10°C y utilizando terc-butóxido potásico como base. La adición posterior de ácido acético glacial a la mezcla de reacción conduce a la formación del correspondiente 1-formilamino-1-tosilsulfonilalqueno, que se obtiene generalmente en forma sólida por cristalización.

Los rendimientos descritos para esta etapa son del 40-80%, correspondiendo los valores más bajos a aquellos casos en que exista mayor impedimento estéreo.

Finalmente, la hidrólisis del alqueno formado con ácido clorhídrico 2N conduce al ácido carboxílico esperado.

En nuestro caso, la aplicación de esta reacción a la 4-piperidona 25 no proporcionó los resultados esperados. De los diversos ensayos realizados, en ningún caso se obtuvo la alquenilformamida esperada en forma pura. La reacción proporciona una mezcla del producto de partida inalterado (minoritario) y de un compuesto que presenta en su espectro de IR una banda de absorción debida al doble enlace, pero su espectro de RMN no ha sido asignable al producto deseado.

Debido a la importancia de dicha reacción y a las complicaciones surgidas en la misma se ha procedido, posteriormente a la realización de este trabajo a un nuevo estudio más profundo del tema con una 4-piperidona patrón.

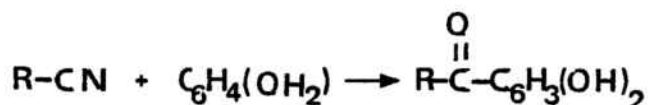
4. ENSAYOS DE OBTENCION DE LOS 6-OXO-
7,8-BENZOMORFANOS 31 Y 40.

Los ensayos de obtención de los sistemas tricíclicos 31 y 40, precursores de los 7,8-benzomorfanos 32 y 82, han sido afrontados en el presente trabajo en base a la utilización de reacciones de ciclación intramolecular de grupos nitrilo o ácido carboxílico sobre el núcleo bencénico. Este tipo de ciclaciones, de las cuales existen en la bibliografía variados ejemplos, han sido ensayadas en diferentes condiciones en el presente trabajo.

4.1. A partir de las piperidinas-4-carbonitrilo 29 y 38.

Antecedentes bibliográficos

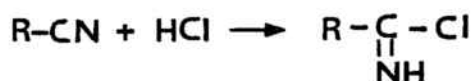
La condensación de un grupo nitrilo sobre un núcleo aromático o de un éter fenólico, denominada reacción de Hoebe-Hoesch, es un método que permite la obtención de hidroxiaril o alcoxiarilcetonas.



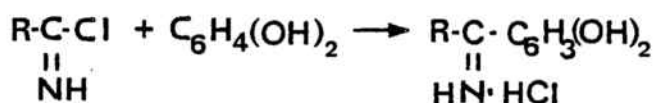
Esta reacción ha sido usada para preparar algunas polihidroxiacilofenonas y polihidroxibenzofenonas que, en ciertos casos, han demostrado poseer actividad antihelmíntica, antidiarreica y antiséptica.

El mecanismo de la reacción ⁵⁶, propuesto por Hoesch, postula la existencia de tres pasos independientes:

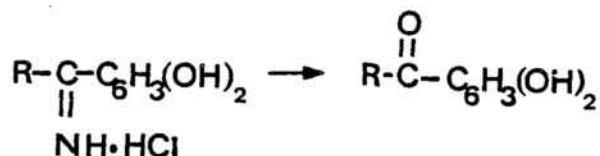
1º) Formación del iminocloruro.



2º) Interacción del iminocloruro con el núcleo aromático, para dar el hidrocloreuro de la imina.



3º) Hidrólisis del hidrocloreuro de la imina, para dar la cetona.



El citado mecanismo viene avalado por el hecho de haber sido aislado e identificado el hidrocloreuro de la imina intermedia, en reacciones de Hoebe-Hoesch sobre diferentes sustratos.

Frecuentemente, la reacción se lleva a cabo utilizando éter anhidro o ácido acético como disolventes y haciendo borbotear una corriente de cloruro de hidrógeno gaseoso en el seno

de la reacción. En algunas ocasiones es necesaria la presencia de un catalizador del tipo ácido de Lewis, como pueden ser los cloruros de zinc, aluminio o hierro.

La reacción de Hoeben-Hoesch ha sido utilizada también con el fin de lograr reacciones de ciclación intramolecular. Un ejemplo lo constituye la obtención del núcleo de 1-oxo-2,3-dihidro-2H-naftaleno 83, dentro del contexto de unos estudios sobre la síntesis de la olivina, aglicón del antibiótico antitumoral olivicina ⁵⁷.

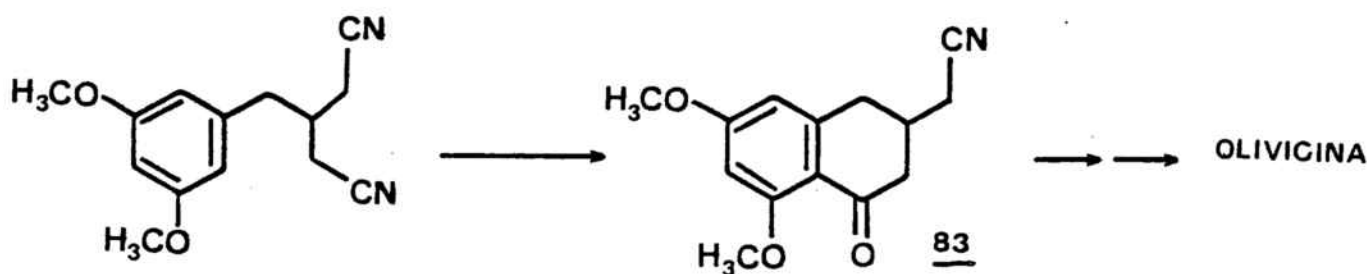


Figura 62

En este caso, la ciclación se consiguió tratando el dinitrilo disuelto en éter, con cloruro de zinc fundido y haciendo borbotear en la mezcla de reacción una corriente de cloruro de hidrógeno gaseoso.

Este tipo de ciclaciones ha sido, asimismo, utilizado en el campo de la síntesis de compuestos con potencial carácter anticonvulsivo derivados de las succinimidas ⁵⁸, a fin de obtener el intermedio tricíclico 85 a partir del ilidenmalononitrilo 84. Ello se consiguió por tratamiento de 84 con ácido sulfúrico concentrado a temperatura ambiente durante tiempo prolongado.

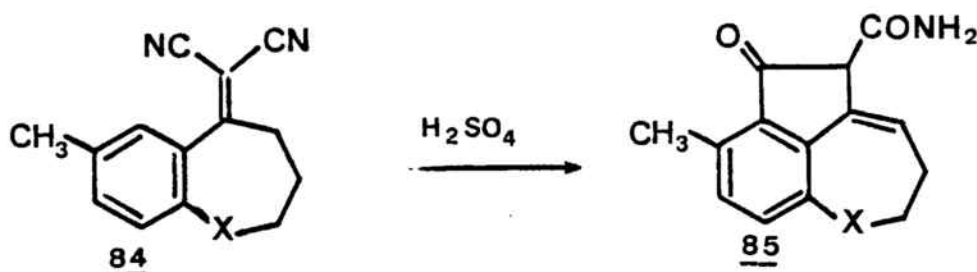


Figura 63

Otros agentes han demostrado su capacidad para promover este tipo de ciclaciones, como demuestra una de las síntesis de la hicantona, farmaco esquistosomicida derivado del tioxanteno, en la cual la etapa de formación del anillo intermedio se resuelve mediante la ciclación de un grupo nitrilo sobre un núcleo aromático, utilizando ácido polifosfórico ⁵⁹.

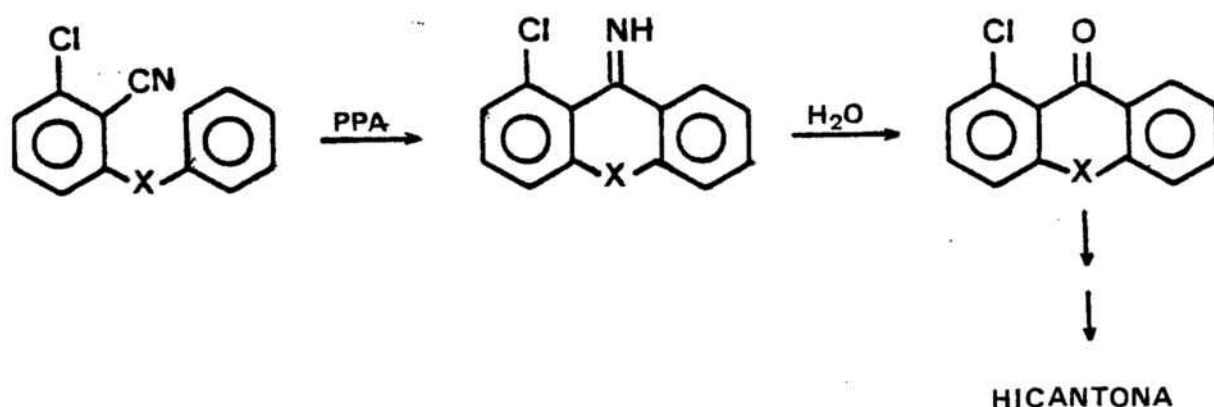


Figura 64

Las condiciones óptimas para esta reacción se consiguen utilizando un gran exceso de ácido polifosfórico y manteniendo la temperatura entre 150 y 170°C durante varias horas.

Resultados propios

Teniendo en cuenta los trabajos precedentes, hemos realizado en nuestro laboratorio diferentes ensayos de ciclación a partir del 1,3-dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)piperidina-4-carbonitrilo (29)-cis y del 1,3-dimetil-2-(3-metoxifenil)piperidina-4-carbonitrilo (38)-cis

a) Con cloruro de zinc y cloruro de hidrógeno gaseoso

El tratamiento de la piperidina-4-carbonitrilo 29-cis con cloruro de zinc anhidro y cloruro de hidrógeno gaseoso, utilizando diclorometano y éter etílico (2:1) como disolventes, a temperatura de reflujo durante 24 horas, proporciona una mezcla de reacción que, convenientemente extraída conduce a un producto que por sus datos espectroscópicos de IR y RMN muestra ser la piperidina-4-carbonitrilo de partida inalterada.

De manera análoga, el tratamiento del 1,3-dimetil-2-

-(3-metoxifenil)piperidina-4-carbonitrilo (38)-cis en condiciones idénticas a las empleadas para 29-cis, durante un periodo de dos horas, no proporcionó el producto de ciclación deseado 40, recuperándose el producto de partida inalterado.

En vista de ello se realizó un segundo ensayo de ciclación, utilizando como disolventes, en lugar de éter y cloruro de metileno anhidros, el trifluoruro de boro-eterato, de mayor punto de ebullición (126°C). Sin embargo, el citado tratamiento, aún prolongado durante 10 horas, dió lugar al producto de partida 38-cis inalterado, como en el caso anterior.

b) Con ácido sulfúrico concentrado

Cuando la piperidina-4-carbonitrilo 29-cis es sometida a la acción del ácido sulfúrico concentrado, a temperatura de reflujo durante cinco horas y el producto de la reacción se alcaliniza y se extrae con diclorometano, la evaporación de la capa orgánica proporciona, en muy pequeñas cantidades, un producto que no es identificable por sus datos espectroscópicos de IR y RMN, pero que, en cualquier caso, no muestra en su espectro de IR la absorción característica del grupo nitrilo.

Las capas acuosas de la reacción, llevadas a neutralidad, tras ser desecadas y tratadas con etanol en caliente, dan lugar a una mezcla de sales inorgánicas y de un producto, cuyos datos de espectroscopía infrarroja permiten suponer que se trata del aminoácido 30, resultante de la hidrólisis del grupo nitrilo del compuesto 29-cis.

c) Con ácido polifosfórico

El calentamiento a 150°C durante 4 horas de la piperidina-4-carbonitrilo 29-cis con un amplio exceso de ácido polifosfórico da lugar a un producto de reacción que, tras ser disuelto en una mezcla de agua y hielo y llevado a pH alcalino, se extrae con cloroformo. Las capas orgánicas evaporadas no proporcionan más que un muy escaso residuo, inidentificable por sus datos espectroscópicos y al que no le puede ser asignada la estructura de la piperidina-4-carbonitrilo de partida.

Los resultados precedentes conducen a la conclusión de que la reacción de Hoeber-Hoesch, cuanto menos en las condiciones ensayadas en el presente trabajo, no es el método adecuado para conseguir la ciclación intramolecular de la 1,3-dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)piperidina-4-carbonitrilo (29)-cis y de la 1,3-dimetil-2-(3-metoxifenil)piperidina-4-carbonitrilo (38)-cis.

Estos resultados pueden ser justificables bajo dos puntos de vista. Por una parte, si se tiene en cuenta la estructura de la piperidina-4-carbonitrilo 29-cis de partida. En primer lugar cabe considerar la sustitución del anillo aromático, apreciándose que sólo uno de los grupos metoxilo se encuentra en posición para respecto al lugar de ciclación, mientras que los dos grupos metoxilo restantes se encuentran en posición meta. Ello implica que, a pesar de que el anillo aromático está considerablemente activado, la posición de ciclación lo está en mucha menor extensión. Existen algunos precedentes que informan acerca de la importancia de la activación del anillo aromático (y, en particular, de la posición de condensación) en la reacción de Hoeber-Hoesch.

Así, mientras el floroglucinol (1,3,5-trihidroxibenceno) reacciona con el acetonitrilo proporcionando la 2,4,6-trihidroxiacetofenona con rendimientos que superan el 80% ⁶⁰, la reacción análoga con el 1,2,4-trihidroxibenceno no da lugar más que a escasos rendimientos de la 2,4,5-trihidroxiacetofenona.

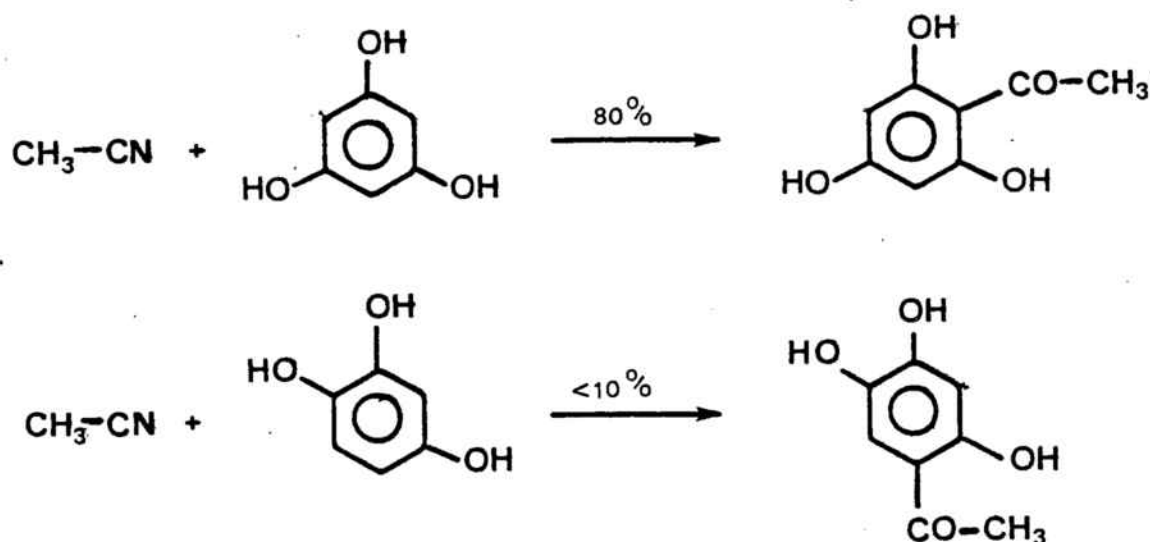


Figura 65

Por otra parte, en el nitrilo 38-cis, que presenta un anillo aromático que, teóricamente, es más favorable para la reacción de ciclación, cabe considerar la influencia del impedimento estérico que sufre el grupo nitrilo, en particular debido a la existencia de un grupo metilo en su posición α .

4.2. A partir del ácido 1,3-dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)piperidina-4-carboxílico (30)

La formación de cetonas cíclicas por reacciones de acilación intramolecular ha sido un método sintético utilizado ampliamente en las últimas décadas para obtener compuestos policíclicos⁶¹. El objetivo de estas reacciones es el conseguir la ciclación intramolecular a partir de un grupo ácido carboxílico (o del cloruro del ácido correspondiente) mediante una reacción de sustitución electrófila sobre un anillo aromático, lo cual permite la formación de sistemas anulares, preferentemente de seis miembros.

En la presente Tesina, se han ensayado este tipo de ciclaciones intramoleculares a partir del ácido 1,3-dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)piperidina-4-carboxílico (30), bajo diferentes condiciones.

Antecedentes bibliográficos

Las reacciones de acilación intramolecular, como se desprende de los variados ensayos descritos en la bibliografía, dependen fundamentalmente de dos factores: el tamaño del anillo formado y la reactividad del núcleo aromático, considerando el efecto de los grupos sustituyentes de éste.

Ha sido ampliamente demostrado que las reacciones de acilación intramolecular se dan con mayor facilidad cuando el anillo formado consta de seis miembros. Se acepta, en general, que la tendencia a la formación de anillos en este tipo de reacciones viene regida por la ordenación 6>5>7>otros.

La reactividad del núcleo aromático es otro importante factor a considerar en este tipo de acilaciones, en las que normalmente, pueden ser aplicados los criterios relativos a las

acilaciones intermoleculares. Así, la existencia sobre el anillo aromático de grupos orto-para dirigentes suele favorecer la reacción respecto al caso de núcleos aromáticos no sustituidos. Ello se puede deducir de la reacción de ciclación del ácido 2-bencil-3-m-tolilpropiónico, en la que el único producto de ciclación 86 es aquel en el que el nuevo anillo se forma por ataque del ácido sobre el núcleo de m-tolilo.

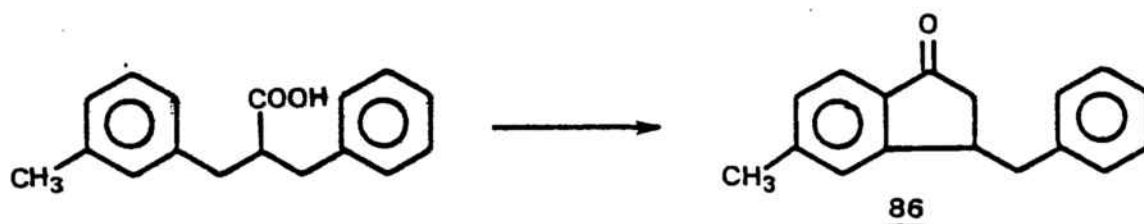


Figura 66

En estos casos, la ciclación se da preferentemente en la posición para respecto al grupo activante, siempre que ello sea posible. Se han descrito algunos casos en los que este efecto ha provocado la formación de anillos de siete miembros aún cuando la formación de anillos de seis miembros fuese posible. Un ejemplo ilustrativo lo constituye la ciclación del ácido 4-(5-metoxi-1-naftil)butírico, que en determinadas condiciones experimentales conduce al compuesto heptacíclico 87 y no al derivado fenantrénico.

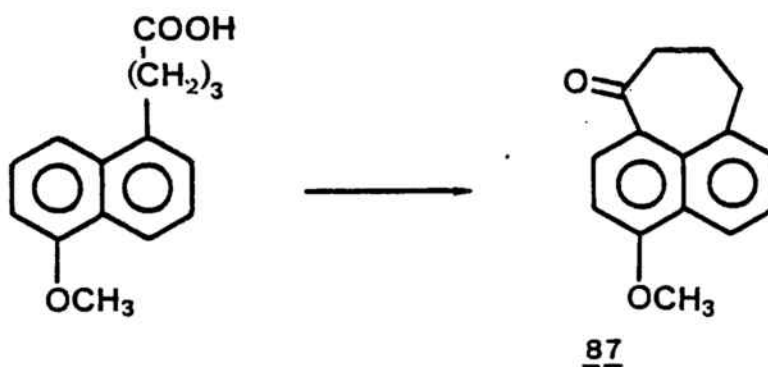


Figura 67 .

Este hecho puede ser justificado por la gran capacidad activante del grupo metoxilo, la cual favorece extraordinariamente aquellas ciclaciones que tienen lugar en posición orto o para respecto al citado grupo.

Las condiciones experimentales que dan lugar a este tipo de ciclaciones son muy variadas. Algunas de ellas se verifican con formación del cloruro de ácido correspondiente y tienen lugar en presencia de agentes condensantes como los cloruros de aluminio o estaño. En otros casos, partiendo del ácido se utilizan sustancias como el ácido sulfúrico concentrado, fluoruro de hidrógeno, cloruro de estaño, pentóxido de fósforo, oxiclорuro de fósforo, ácido y anhídrido trifluoroacético, ácido polifosfórico, etc.

En el presente trabajo hemos centrado nuestra atención en aquellos ejemplos que guardan relación con la estructura objeto de nuestro esquema sintético, bien por su similitud en cuanto a los grupos sustituyentes del anillo aromático, bien por la estructura general producto de la ciclación.

Una interesante muestra de la utilización del oxiclорuro de fósforo como agente de ciclación la constituyen la reacción del ácido 2-p-anisil-4-(3,4-dimetoxifenil)butírico para dar la correspondiente tetralona 88, con excelentes rendimientos ⁶².

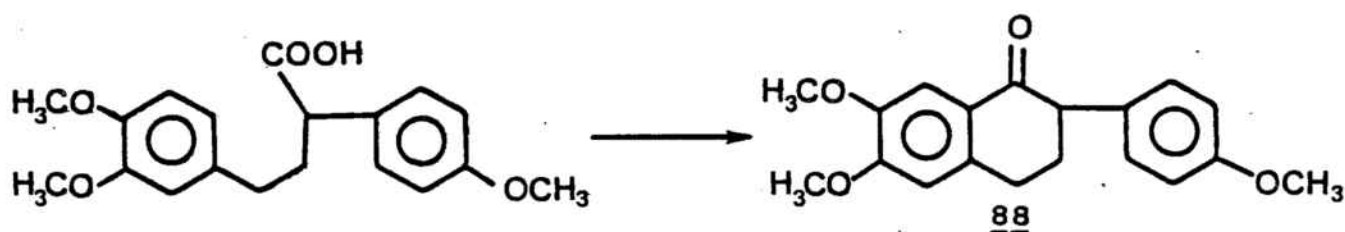


Figura 68

El ácido sulfúrico se ha mostrado, en algunos casos, como un eficaz agente de ciclación. Por ejemplo, la reacción del ácido 2-fenil-4-fluorbenzoico ⁶³, que por tratamiento con ácido sulfúrico concentrado a temperatura ambiente, conduce al sistema

tricíclico 89.

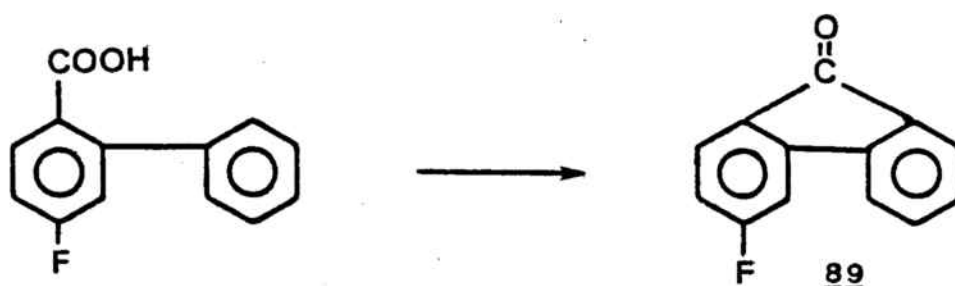


Figura 69

La combinación de ácido y anhídrido trifluoracético han sido, asimismo, empleadas con éxito en este tipo de ciclaciones. Una muestra de ello lo constituye la obtención de la estructura de octahidroantraceno 90, dentro de unos estudios de anelación regioespecífica en la síntesis de quinonas, como aproximación a estructuras de antraciclinas ⁶⁴.

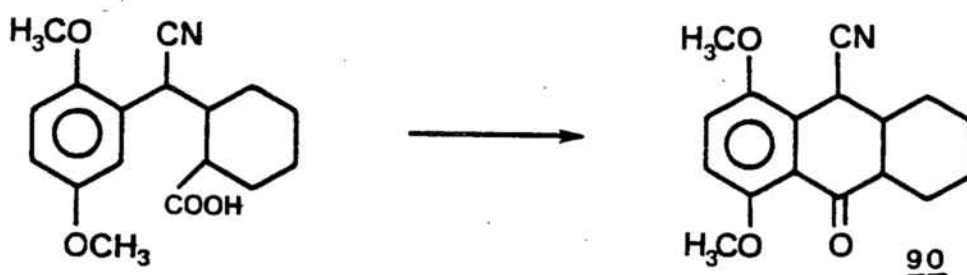


Figura 70

En este caso la ciclación se consiguió a partir del correspondiente ácido por tratamiento con volúmenes iguales de ácido y anhídrido trifluoracético durante tres horas a temperatura ambiente y 30 minutos a reflujo, transcurriendo la reacción con altos rendimientos.

No obstante, quizá sea el ácido polifosfórico el reactivo más empleado en la realización de síntesis relacionadas con las que aquí nos proponemos. En particular, ha sido utilizado con éxito en nuestro laboratorio para la obtención de heteromor-

fanos. Un ejemplo de ello lo constituye una síntesis de la des-etildasicarpidona ⁸, en la cual un paso clave lo constituye la ciclación intramolecular de un ácido sobre la posición 2 del anillo indólico.

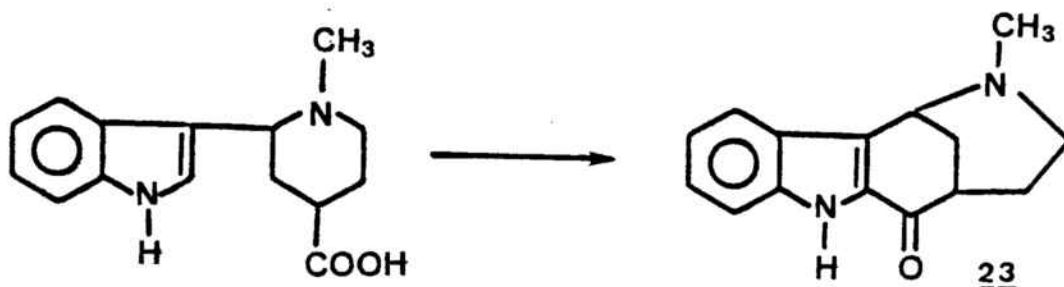


Figura 71

Existen, asimismo, ejemplos ⁶⁵ en los que la ciclación se consigue sobre anillos bencénicos con grupos sustituyentes del tipo metoxilo. Tal es el caso del ácido 3-(3,5-dimetoxiben-cil)glutárico, el cual, por calentamiento con un exceso de ácido polifosfórico proporciona el correspondiente cetoácido 91 ⁵⁷.

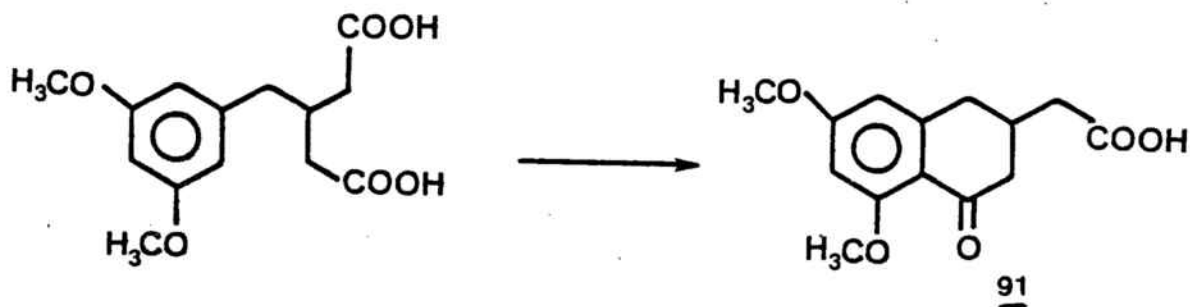


Figura 72

Particularmente interesante, debido a la sustitución del anillo aromático, resulta el caso del ácido 4-(2,3,4-trimetoxifenil)pentanoico, cuyo tratamiento a 70-80°C con ácido polifosfórico conduce al 4-metil-5,6,7-trimetoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (92), si bien con bajos rendimientos ⁶⁶. En este caso, los autores informan de la desmetilación parcial del producto de ciclación.

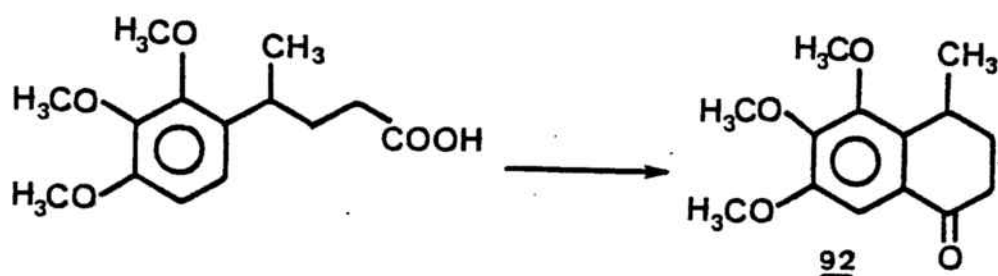


Figura 73

El ácido polifosfórico ha sido utilizado también en la síntesis de 6,7-benzomorfanos ⁶⁷, tal como 93.

La temperatura a la cual se realiza la reacción resulta ser un factor importante. Así, el rendimiento es de 3-5%, recuperándose gran cantidad de producto de partida, cuando la temperatura oscila entre 100-120°C. Si se eleva a 150-180°C, el rendimiento aumenta hasta un 25%, pero lleva consigo la formación de productos de descomposición.

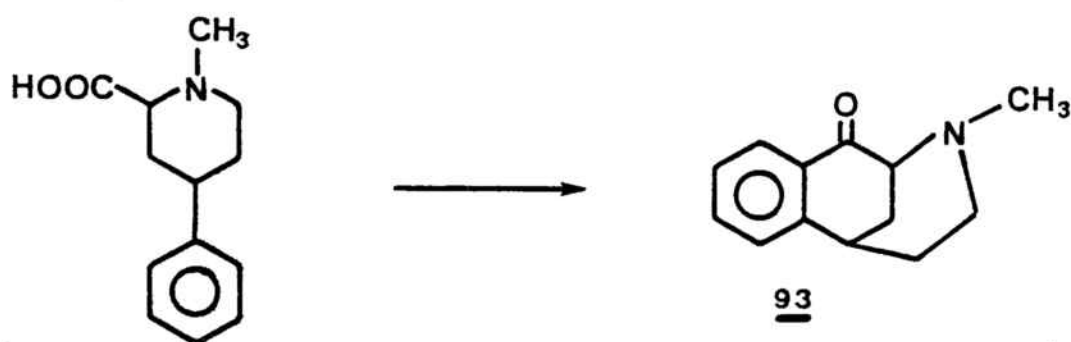


Figura 74

Circunstancias parecidas se dan en los ensayos llevados a cabo por los mismos autores cuando realizan la ciclación de la 2-(p-metoxibencil)-1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridina. Temperaturas de 140-150°C proporcionan muy bajos rendimientos (8%) del producto de ciclación desmetilado, recuperándose producto de partida también desmetilado. El rendimiento del producto de ciclación fenólico aumenta al 40% al elevar la tempera-

tura a 205-210°C.

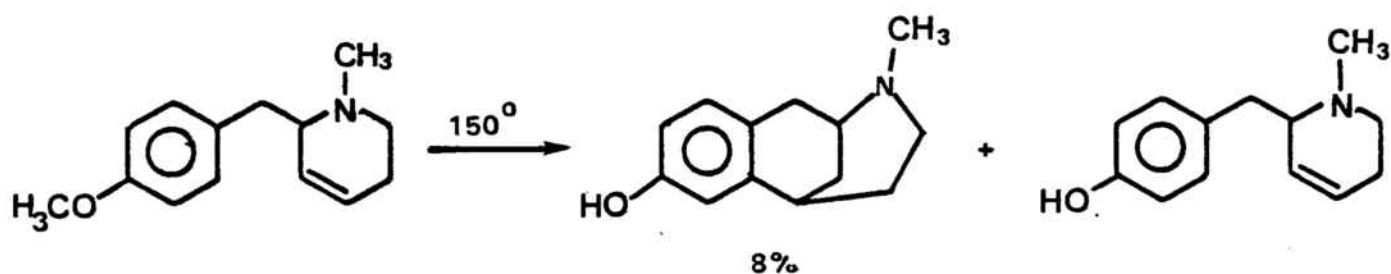


Figura 75

La preparación de aza-análogos a sistemas de 7,8-benzomorfanos ha sido conseguida mediante la utilización del ácido polifosfórico ⁶⁸. En particular se ha obtenido la 1,5-metano-3-metil-6-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-3-benzazocina (94) con buenos rendimientos a partir del ácido 5-fenil-1-metilnipecótico, por calefacción de éste con un fuerte exceso de ácido polifosfórico a 145-155°C durante cuatro horas.



Figura 76

Resultados propios

Teniendo en cuenta los ensayos precedentes hemos llevado a cabo en nuestro laboratorio numerosas pruebas de ciclación a partir del ácido 1,3-dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)piperidina-4-carboxílico (30). Los agentes de ciclación empleados han sido el ácido polifosfórico y la asociación de ácido y anhídrido trifluoroacético.

a) Con ácido y anhídrido trifluoracético

El tratamiento del ácido 30 con volúmenes iguales de ácido y anhídrido trifluoracético, manteniendo la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante una hora y de 15 a 30 minutos a temperatura de reflujo, conduce, en todos los casos, tras alcalinizar el producto de la reacción y evaporar el disolvente utilizado en la extracción, a cantidades mínimas de un residuo que no pudo ser identificado, pero que, por sus datos espectroscópicos, no corresponde al producto de ciclación esperado.

b) Con ácido polifosfórico

Cuando el ácido 1,3-dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)-piperidina-4-carboxílico (30) es tratado con ácido polifosfórico durante 1 hora a 100°C, sólo es posible, tras alcalinizar el producto de la reacción y extraer con éter, recuperar un exiguo residuo inidentificable por sus datos espectroscópicos y al que no se le puede asignar la estructura del producto de ciclación.

El incremento del tiempo de reacción hasta las cinco horas, así como el aumento de la temperatura a la que transcurre la reacción, hasta alcanzar los 150°C, no eleva el rendimiento del residuo de la fase orgánica. Los productos obtenidos en todos los casos no han podido ser identificados como el compuesto deseado.

Discusión de los resultados

Como se desprende de los resultados de los ensayos efectuados, la reacción de ciclación intramolecular del ácido 1,3-dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)piperidina-4-carboxílico (30) con ácido polifosfórico o ácido trifluoracético-anhídrido trifluoracético, bajo las condiciones experimentales descritas, no constituyen el método adecuado para la formación del esqueleto de 7,8-benzomorfanos.

Los factores que pueden influir en que la reacción de ciclación no transcurra según la forma prevista son, a nuestro juicio, de dos tipos: Por una parte, la posición de los sustituyentes sobre el anillo aromático; por la otra, la adecuada con-

formación que debe adoptar el anillo de piperidina a fin de que la ciclación sea estéricamente posible.

La localización de los grupos metoxilo sobre el grupo aromático parece tener especial importancia a la hora de asegurar el éxito de la reacción y puede, en ciertos casos, comprometer el resultado de la misma.

Dos de los ejemplos citados anteriormente permiten comprobarlo. Así, mientras el ácido 3-(3,5-dimetoxibencil)glutárico, que posee un grupo metoxilo en posición para y otro en posición orto respecto al punto de ciclación, proporciona la tetralona 91 correspondiente con rendimientos del 72%, al ser tratado con ácido polifosfórico, el ácido 4-(2,3,4-trimetoxifenil)pentanoico, en el cual un solo grupo metoxilo está en posición para y los dos restantes se localizan en posición meta respecto al lugar de ciclación, únicamente proporciona con un 20% de rendimiento el producto de acilación intramolecular 92, cuando es sometido al mismo tratamiento.

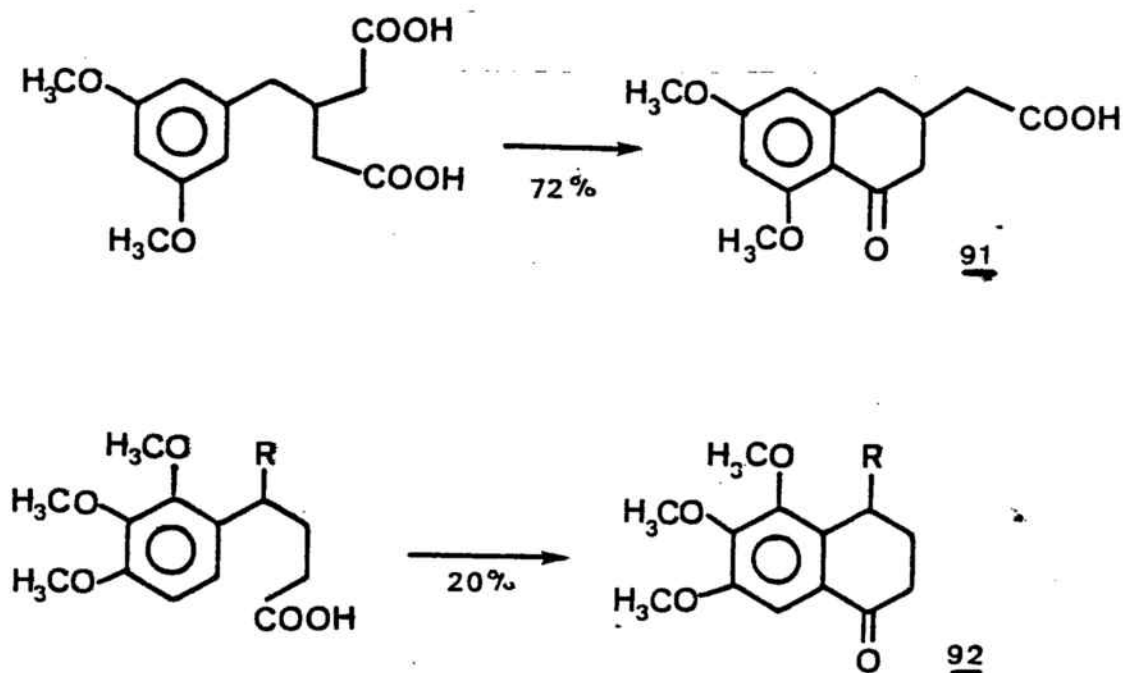


Figura 77

Consecuencias semejantes se extraen del hecho de que el ácido 2-(α -ciano-2,5-dimetoxibencil)ciclohexanocarboxílico sea susceptible de ciclación con un rendimiento del 87% por tra-

tamiento con una mezcla de ácido y anhídrido trifluoracético 1:1, mientras que el ácido 4-ciano-4-(2-metoxifenil)butírico no experimenta ciclación cuando es tratado con ácido trifluoracético-anhídrido trifluoracético, fluoruro de hidrógeno, ácido sulfúrico o cloruro de tionilo-cloruro de aluminio. Ello parece ser un reflejo de la activación del anillo aromático frente al ataque electrófilo, por el segundo grupo metoxilo ⁶⁴.

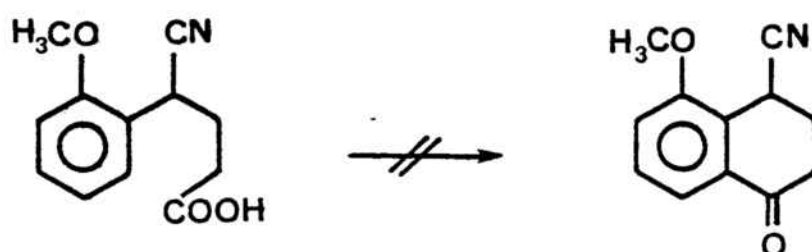


figura 78

El segundo factor a considerar es de tipo estereoquímico. La conformación más estable del anillo de piperidina es aquella en que el grupo aromático se encuentra en posición ecuatorial, así como los grupos metilo y ácido carboxílico. Sin embargo, la conformación a través de la cual la ciclación puede realizarse es aquella en la que los grupos arilo y ácido carboxílico se hallan en la posición axial ⁶⁷, correspondiendo esta situación a una conformación tipo bote para el anillo de piperidina. Esta estructura supone una situación de fuertes interacciones estéricas, aumentadas por la presencia del grupo metilo, el cual, obligatoriamente, adoptará una conformación axial.

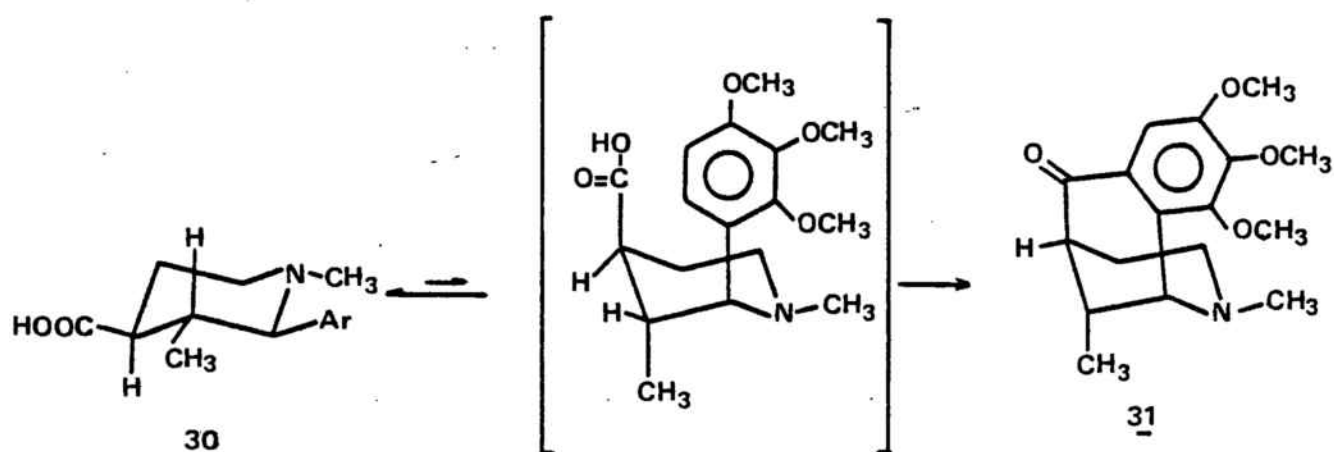


Figura 79

Puede especularse con la posibilidad de que la barrera energética necesaria para alcanzar esta conformación es lo suficientemente alta como para que, en las condiciones de reacción necesarias para su establecimiento, la formación de productos de descomposición entre en fuerte competencia con el proceso de inversión-ciclación, de forma que éste no pueda llegar a término.

III. PARTE EXPERIMENTAL

Síntesis de las 2-aril-4-piperidonas 25 y 37

Método A

* 1-Cloro-3-pentanona (95)

A una solución de 90 g (0,68 moles) de tricloruro de aluminio en 400 ml de cloroformo anhidro mantenido a 0°C se añaden, lentamente, 60 g (0,64 moles) de cloruro de propionilo. Finalizada la adición se hace burbujear una corriente de etileno durante cuatro horas, manteniendo la temperatura entre 0 y 5°C y se agita posteriormente a temperatura ambiente durante doce horas. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo y ácido clorhídrico al 10% y se extrae con cloroformo.

Los extractos orgánicos, una vez desecados, proporcionan 54 g (rendimiento 66%) de la 1-cloro-3-pentanona (punto de ebullición 73°C/30 mm Hg). IR (NaCl): 1715 cm^{-1} (C=O). RMN (CDCl_3): 1,05 (t, 3, C- CH_3); 2,50 (c, 2, CH_2 - CH_3); 2,90 (t, 2, CO- CH_2); 3,75 (t, 2, CH_2 -Cl).

* 1-Bencilmetilamino-3-pentanona (96)

a) A una disolución de 54 g (0,45 moles) de 1-cloro-3-pentanona (95) en 200 ml de éter anhidro se adicionan lentamente 103 g (0,85 moles) de N-metilbencilamina disueltos en 200 ml de éter anhidro. La mezcla de reacción se mantiene a 30°C durante siete horas, al cabo de las cuales se filtra y se lava con éter. La disolución etérea se lava abundantemente con hidróxido de sodio 2 N, se seca y se elimina el disolvente, proporcionando 77 g (rendimiento 83%) de 1-bencilmetilamino-3-pentanona (96). IR (CHCl_3): 1705 cm^{-1} (C=O). RMN (CDCl_3): 1,00 (t, 3, C- CH_3); 2,13 (s, 3, N- CH_3); 3,43 (s, 2, Ar- CH_2); 7,26 (s, 5, Ar-H).

De una muestra así obtenida se precipita el hidrocloreuro que recrystalizado en acetona presenta un punto de fusión de 122-3°C. Análisis calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NOCl}$: C, 64,59; H, 8,29; N, 5,79; Cl, 14,69. Hallado: C, 64,26; H, 8,16; N, 5,67; Cl, 14,58. IR (KBr): 1710 cm^{-1} (C=O). RMN (CDCl_3): 1,02 (t, 3, C- CH_3)

2,50 (c,2,CH₂-CH₃); 2,68 (s,3,N-CH₃); 4,25 (s,2,Ar-CH₂); 7,60 (m,5,Ar-H).

b) En un matraz con 43,5 g (0,31 moles) de carbonato de potasio anhidro y 38,2 g (0,31 moles) de bencilmetilamina, se añaden lentamente 38 g (0,31 moles) de 1-cloro-3-pentanona (95). La mezcla resultante se calienta a 100°C durante 17 horas, se enfría y se adiciona sobre una solución de ácido clorhídrico al 10% y hielo. Las capas acuosas ácidas se lavan repetidamente con éter, se alcalinizan y se extraen con éter. Los extractos etéreos una vez desecados proporcionaron 32,1 g (rendimiento 50%) de la 1-bencilmetilamino-3-pentanona (96).

* 1-Metilamino-3-pentanona, hidrocloreuro (28)

Una suspensión del hidrocloreuro de 96 (34,4 g, 0,14 moles) en 150 ml de etanol absoluto se hidrogena catalíticamente a temperatura ambiente y presión atmosférica en presencia de paladio sobre carbón al 10% (3,4 g). Una vez absorbido el volumen teórico de hidrógeno, se filtra y se elimina el disolvente, proporcionando 17,9 g (rendimiento 83%) del hidrocloreuro 28, en forma de un sólido higroscópico. IR (NaCl): 1710 cm⁻¹ (C=O). RMN (CDCl₃): 1,10 (t,3,C-CH₃); 2,55 (c,2,CH₂-CH₃); 2,70 (s,3,N-CH₃); 3,20 (m,4,-CH₂-).

* trans-1,3-Dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)-4-piperidona (25)

A una disolución de 23,1 g (0,12 moles) de 2,3,4-trimetoxibenzaldehído y 22,6 g (0,12 moles) de ácido p-toluensulfónico en 200 ml de una mezcla de benceno y tolueno anhidros (1:1), se añaden lentamente 17,9 g (0,12 moles) del hidrocloreuro 28 disueltos en 75 ml de tolueno y 25 ml de cloroformo anhidro, manteniendo la solución a reflujo, el cual se prolonga durante quince horas eliminándose el agua formada mediante un separador Dean-Stark. El producto de reacción, una vez eliminado el disolvente se trata con una solución etanólica de hidróxido de potasio a 40-45°C. Después de separar por filtración las sales formadas, se elimina el disolvente, se trata el residuo formado con 100 ml de ácido clorhídrico al 10% y

se lava varias veces con benceno. Las capas acuosas resultantes se alcalinizan y se extraen con éter. Los extractos etéreos, una vez desecados, proporcionaron 18 g (rendimiento 52%) de una mezcla de cis y trans-1,3-dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)-4-piperidona (25), en proporción 1:4. La separación de ambos isómeros se realizó por cromatografía en columna de gel de sílice. Así, al eluir con benceno-cloroformo (9:1) se obtuvo el isómero cis. IR (CHCl_3): 1710 cm^{-1} (C=O). RMN (CDCl_3): 1,00 (d, 3, $J=6\text{ Hz}$, C- CH_3); 2,03 (s, 3, N- CH_3); 3,77 (s, 3, O- CH_3); 3,0-3,6 (m, 1, C_2 -H); 6,56 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1, Ar-H); 7,05 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1, Ar-H).

De una muestra así obtenida, disuelta en éter anhidro, se precipitó el hidrocloreto correspondiente, el cual, recristalizado en acetona-éter presenta un punto de fusión de $172-4^\circ$. Análisis calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{Cl}$: C, 58,27; H, 7,33; N, 4,24; Cl, 10,75. Hallado: C, 57,92; H, 7,40; N, 4,16; Cl, 11,10. IR (KBr): 1725 cm^{-1} (C=O). RMN: 1,16 (d, $J=6\text{ Hz}$, 3, C- CH_3); 2,60 (d, $J=4\text{ Hz}$, 3, N- CH_3); 3,80 (s, 3, O- CH_3); 3,85 (s, 3, O- CH_3); 3,90 (s, 3, O- CH_3); 4,5-5,1 (m, 1, C_2 -H); 6,83 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1, Ar-H); 7,90 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1, Ar-H).

El isómero trans (metilo ecuatorial) se obtiene al eluir con benceno-cloroformo (4:6). IR (CHCl_3): 1713 cm^{-1} (C=O). RMN (CCl_4): 0,75 (d, $J=6\text{ Hz}$, 3, C- CH_3); 2,00 (s, 3, N- CH_3); 3,1-3,5 (m, 1, C_2 -H); 3,80 (s, 9, O- CH_3); 6,65 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1, Ar-H); 7,07 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1, Ar-H). De una muestra así obtenida se precipitó el correspondiente hidrocloreto, cuyo punto de fusión resultó ser $192-194^\circ\text{ C}$ (acetona-éter). Análisis calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{Cl}$: C, 58,27; H, 7,33; N, 4,24; Cl, 10,75. Hallado: C, 58,29; H, 7,45; N, 4,24; Cl, 10,88. IR (KBr): 1720 cm^{-1} (C=O). RMN (CDCl_3): 0,85 (d, $J=6\text{ Hz}$, 3, C- CH_3); 2,58 (d, $J=4\text{ Hz}$, 3, N- CH_3); 3,85 (s, 3, O- CH_3); 3,88 (s, 3, O- CH_3); 4,00 (s, 3, O- CH_3); 4,46 (c, 1, C_2 -H); 6,92 (d, $J=10\text{ Hz}$, 1, Ar-H); 7,95 (d, $J=10\text{ Hz}$, 1, Ar-H).

Método B

* 1-Ftalimido-3-pentanona (45)

Una solución de 50 g (0,41 moles) de la 1-cloro-3-pentanona (95) y 76,8 g (0,41 moles) de ftalimida potásica en 350 ml de N,N-dimetilformamida, se calentó a 100°C durante veinte

horas. La mezcla de reacción, una vez fría, se añadió sobre agua y se extrajo con cloroformo. Los extractos orgánicos se lavaron varias veces con hidróxido de sodio al 10% y una vez desecados se eliminó el disolvente proporcionando 61 g (rendimiento 65%) de la ftalimida 45. Una muestra así obtenida, cristalizada en acetona proporcionó un sólido de punto de fusión 86-88°C. IR (CHCl₃): 1710, 1775 cm⁻¹ (C=O). RMN (CCl₄): 1,05 (t,3,C-CH₃); 2,2-2,9 (m,4,CH₂-CO); 3,90 (t,2,N-CH₂); 7,70 (m,4,Ar-H). Análisis calculado para C₁₃H₁₃NO₃: C, 67,53; H, 5,66; N, 6,05. Hallado: C, 67,47; H,5,69; N, 6,25.

* 1-ftalimido-3-pentanona etilenacetal (46)

A una disolución de 59 g (0,25 moles) de la ftalimida 45 y 21,8 g (0,11 moles) de ácido p-toluensulfónico en 500 ml de benceno anhidro se añadieron 42,5 ml (0,75 moles) de etilenglicol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 40 horas, eliminándose el agua formada por destilación azeotrópica mediante un separador Dean-Stark. A continuación, la mezcla de reacción se vierte sobre hielo-agua y se extrae con benceno. Los extractos bencénicos se lavan varias veces con una solución de bicarbonato de sodio al 20%. Se secan y una vez eliminado el disolvente proporcionaron 68,2 g (rendimiento 97%) del etilenacetal 46. Una muestra cristalizada en acetona presentó un punto de fusión de 114-115°C. IR (CHCl₃): 1710, 1770 cm⁻¹ (C=O). RMN (CCl₄): 0,95 (t,3,C-CH₃); 1,3-2,2 (m,4,CH₂-C-O); 3,65 (t,2,N-CH₂); 3,90 (s,4,O-CH₂); 7,70 (m,4,Ar-H). Análisis calculado para C₁₅H₁₇NO₄: C, 65,45; H, 6,22; N, 5,08. Hallado: C, 65,34; H, 6,44; N, 5,17.

* 1-Amino-3-pentanona etilenacetal (33)

A una disolución de 15 g (0,54 m moles) de 46 en 150 ml de metanol se añadieron 9 ml (0,18 moles) de hidrato de hidracina. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante tres horas. A continuación se eliminó el disolvente (sin calentamiento) a vacío, y el residuo resultante se disolvió en 100 ml de una solución acuosa de hidróxido de potasio 2 M y se extrajo con cloroformo. Los extractos clorofórmicos, una vez desecados proporcionaron 6,0 g (rendimiento 87%) de la

amina 33. IR (NaCl): 3380 cm^{-1} (N-H). RMN (CCl_4): 0,83 (t,3, C- CH_3); 1,2-1,9 (m,4, C- CH_2); 2,65 (t,2,N- CH_2); 3,85 (s,4, O- CH_2).

* 3,3-Etilendioxi-N-(2,3,4-trimetoxibenziliden)pentilamina (34)

Una disolución de 5,9 g (0,04 moles) de 2,3,4-trimetoxibenzaldehído y 6,86 g (0,035 moles) de la amina 33 en 150 ml de benceno anhidro se agita a 0°C durante 30 minutos, a temperatura ambiente durante 60 minutos y finalmente 4 horas a reflujo. A continuación se adapta un separador Dean-Stark y se calienta a reflujo durante dieciseis horas, separándose el agua formada por destilación azeotrópica. La eliminación del disolvente proporcionó 11 g (rendimiento 85%) de la imina 34, que se purificó por microdestilación a $250^\circ\text{C}/0,5\text{ mm Hg}$. Análisis calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 52,82; H, 7,91; N, 4,10. Hallado: C, 59,58; H, 7,67; N, 4,10. IR (NaCl): 1640 cm^{-1} (C=N) y 1100 cm^{-1} (C-O). RMN (CCl_4): 0,90 (t,3,C- CH_3); 1,4-2,1 (m,4,C- CH_2); 3,55 (t_a,2,N- CH_2); 3,75 (s,3,O- CH_3); 3,80 (s,3,O- CH_3); 3,85 (s,7,O- CH_3 y O- CH_2); 6,55 (d,J=9 Hz,1,Ar-H); 7,52 (d,J=9 Hz,1,Ar-H); 8,40 (s_a,1,N=CH).

* 3,3-etilendioxi-N-(3-metoxibenziliden)pentilamina (47)

Operando como en el caso anterior, a partir de 2 g (15 mmoles) de 3-metoxibenzaldehído y 2,6 g (17 mmoles) de la amina 33 en 50 ml de benceno anhidro, se obtuvieron 3,7 g (rendimiento 78%) de la imina 47, que se purificó por microdestilación a $250^\circ\text{C}/0,5\text{ mm Hg}$. IR (NaCl): 1645 cm^{-1} (C=N). RMN (CCl_4): 0,90 (t,3,C- CH_3); 1,4-2,1 (m,4,O- CH_2); 3,55 (t,2,N- CH_2); 3,75 (s,3,O- CH_3); 3,83 (s,4,O- CH_2); 6,6-7,4 (m,4,Ar-H); 8,12 (s,1,N=CH). Análisis calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: C, 68,44; H, 7,98; N, 5,32. Hallado: C, 68,11; H, 8,10; N, 5,27.

* 1,3-Dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)-4-piperidona (25)

A una solución de 11 g (34 mmoles) de 34 en 50 ml de cloruro de metileno anhidro, con agitación y atmósfera de nitrógeno, se adicionan lentamente 2,7 ml (34 mmoles) de fluo-

rosulfonato de metilo. La mezcla de reacción se agita durante dos horas a -30°C y posteriormente se mantiene durante 16 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se hace burbujear una corriente de cloruro de hidrógeno seco a través de la mezcla de reacción durante treinta minutos. Se mantiene con agitación otros treinta minutos a temperatura ambiente, y finalmente se calienta a reflujo durante tres horas.

El residuo aceitoso obtenido al eliminar el disolvente se disuelve en 100 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico al 10% y se extrae con benceno. Las capas acuosas se basifican con carbonato de potasio y se extraen con éter, proporcionando el etilenacetal de la trans-1,3-dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)-4-piperidona (35), junto con un 20% de la piperidona 25.

Una muestra así obtenida se disolvió en éter anhidro y de ella se precipitó el correspondiente hidrocloreuro que, tras sucesivas cristalizaciones en acetona, proporcionó el etilenacetal de la 4-piperidona 35, cuyo punto de fusión resultó ser $192-194^{\circ}\text{C}$. IR (KBr): 1095 cm^{-1} (C-O). RMN (CDCl_3): 0,63 (d, $J=6\text{ Hz}$, 3, C- CH_3); 2,4 (d, $J=4\text{ Hz}$, 3, N- CH_3); 3,75 (s, 3, O- CH_3); 3,80 (s, 3, O- CH_3); 3,83 (s, 3, O- CH_3); 3,95 (s, 4, O- CH_2); 6,75 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1, Ar-H); 7,73 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1, Ar-H). Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{Cl}$: C, 57,83; H, 7,55; N, 3,74; Cl, 9,48. Hallado: C, 57,89; H, 7,66; N, 4,05; Cl, 9,87. EM (m/e, %): 338(M^+ , 17), 337(86), 322(41), 306(25), 294(98), 293(86), 292(60), 276(30), 262(24), 236(75), 222(40), 208(54), 195(36), 194(28), 179(100), 170(28), 101(54), 96(21), 84(55).

La mezcla de la 4-piperidona 25 y de su etilenacetal obtenida de la reacción se trató con 75 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico al 20% y se calentó a 60°C durante una hora. Una vez fría, la mezcla de reacción se basificó con carbonato de potasio y se extrajo con éter proporcionando 4,6 g (rendimiento 47%) de la trans-1,3-dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)-4-piperidona (25), cuyos datos espectroscópicos son idénticos a los mencionados para dicho compuesto según el esquema A.

* trans-1,3-Dimetil-2-(3-metoxifenil)-4-piperidona (37)

a) Por reacción con fluorosulfonato de metilo

Operando como en el caso anterior, a partir de 3,69 g (14 mmoles) de 47 en 50 ml de cloruro de metileno anhidro y 1,2 ml (15 mmoles) de fluorosulfonato de metilo, seguido de tratamiento con una corriente de ácido clorhídrico seco, se obtuvieron 1,57 g (rendimiento 50%) de la etilenacetilpiperidona 52. RMN(CCl₄): 0,45 (d, J=6 Hz, 3, C-CH₃); 1,85 (s, 3, N-CH₃); 2,5-2,9 (m, C₂-H); 3,75 (s, 3, O-CH₃); 3,85 (s, 4, O-CH₂); 6,4-7,2 (m, 4, Ar-H). De una muestra así obtenida, disuelta en etanol, se precipitó su correspondiente pirato, que presentó un punto de fusión de 78-80°C. RMN(CDCl₃): 0,7 (d, J=6 Hz, 3, C-CH₃); 2,7 (sa, 3, N-CH₃); 4,02 (s, 4, O-CH₂); 6,7-7,6 (m, 4, Ar-H). Análisis calculado para C₂₂H₂₆N₄O₁₀: C, 52,18; H, 5,17; N, 11,06. Hallado: C, 52,26; H, 5,25; N, 10,88.

El tratamiento del etilenacetal 52 con 75 ml de una disolución de ácido clorhídrico a 20% a 60°C durante 45 minutos, proporcionó la 1,3-dimetil-2-(3-metoxifenil)-4-piperidona (37). IR(CHCl₃): 1710 cm⁻¹ (C=O). RMN(CCl₄): 0,65 (d, J=6 Hz, 3, C-CH₃); 1,95 (s, 3, N-CH₃); 3,0-3,3 (m, C₂-H); 3,70 (s, 3, O-CH₃); 6,5-7,2 (m, 4, Ar-H). De una muestra de la piperidona 37 se precipitó el correspondiente hidrocloreuro que presentó un punto de fusión de 164-165°C. IR(KBr): 1725 cm⁻¹ (C=O); RMN(CDCl₃): 0,85 (d, J=6 Hz, 3, C-CH₃); 2,57 (d, J=4 Hz, 3, N-CH₃); 3,87 (s, 3, O-CH₃); 6,7-7,9 (m, 4, Ar-H). Análisis calculado para C₁₄H₂₀O₂NCl: C, 62,36; H, 7,42; N, 5,19; Cl, 3,71. Encontrado: C, 62,46; H, 7,50; N, 5,45; Cl, —. EM(m/e, %): M⁺ 234(11); 233(65); 232(30); 204(9); 176(44); 162(29); 161(22); 148(100); 126(45); 118(28); 105(22); 91(30); 84(69); 77(33); 65(11); 55(15); 42(35).

b) Ciclación de la imina 47 con cloruro de hidrógeno gaseoso

A una solución de 8,8 g (33 mmoles) de la imina 47 disueltos en 60 ml de cloruro de metileno anhidro, en atmósfera de nitrógeno, se hace burbujear una corriente de cloruro de hidrógeno gaseoso durante noventa minutos. Posteriormente, se calienta a reflujo durante 21 horas, se deja enfriar y se elimina el disolvente. El aceite así obtenido se disuelve en una disolución de ácido clorhídrico al

20%, se calienta a 60°C durante 45 minutos y, una vez frío, se lava varias veces con benceno. La capa acuosa ácida se basifica con carbonato de sodio y se extrae con cloroformo, proporcionando 2,9 g (rendimiento 41%) de la trans-3-metil-2-(3-metoxifenil)-4-piperidona (48). IR(NaCl): 3320 cm^{-1} (N-H), 1710 cm^{-1} (C=O). RMN(CCl_4): 0,70 (d, J=6 Hz, 3, C- CH_3); 3,1-3,4 (m, 1, C_2 -H); 3,70 (s, 3, O- CH_3); 6,5-7,3 (m, 4, Ar-H). De una muestra de piperidona así obtenida se precipita el correspondiente hidrocloreuro que presenta un punto de fusión de 200-201°C. IR(KBr): 1725 cm^{-1} (C=O). RMN(CDCl_3): 0,82 (d, J=6 Hz, 3, C- CH_3); 3,72 (s, 3, O- CH_3); 6,6-7,6 (m, 4, Ar-H). Análisis calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{Cl} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$: C, 58,97; H, 7,18; N, 5,29; Cl, —. Hallado: C, 59,45; H, 6,96; N, 5,47; Cl, 11,74. EM(m/e, %): 220(15); M^+ 219(80); 204(6); 190(7); 176(16); 163(33); 162(100); 148(71); 134(80); 117(26); 105(50); 91(30); 77(30); 65(13); 55(8).

A una suspensión de 2,7 g (12 mmoles) de la piperidona 48 y 5,5 g (40 mmoles) de carbonato de potasio anhidro en 50 ml de acetona anhidra se adicionan lentamente y en frío 2,5 ml (40 mmoles) de yoduro de metilo recientemente destilado. La mezcla resultante se agita a 0°C durante una hora, se filtra y se elimina el disolvente, proporcionando 2,6 g (rendimiento 91%) de la trans-1,3-dimetil-2-(3-metoxifenil)-4-piperidona (37).

Síntesis de los 2-aril-1,3-dimetil-piperidina-4-carbonitrilos

29. y 38

* N-(p-tolilsulfonilmetil)formamida (75)

En un reactor provisto de agitación mecánica, termómetro y refrigerante de reflujo, se colocan 130 g (0,73 moles) de p-toluen-sulfinato sódico y, a continuación, con agitación constante, se adicionan 375 ml de agua, 189 g (175 ml de una disolución al 35-40%, 2,2 moles) de formaldehído, 340 g (7 moles) de formamida y 122 g (2,70 moles) de ácido fórmico al 99%.

Tras calentar hasta 90-95°C durante una hora, se enfría a temperatura ambiente y posteriormente se deposita en congelador a -20°C durante 24 horas, lo que rinde un precipitado blanco que, una vez filtrado, lavado con agua helada y convenientemente desecado, proporciona 62,5 g (rendimiento 40,2%) de unos cristales blancos, de punto de fusión 106-109°C correspondiente a la N-(p-

tolilsulfonilmetil)formamida (75). IR(KBr): 1670 cm^{-1} (C=O) y 3250 cm^{-1} (n-H). RMN(CDCl₃): 2,40 (s,3,C-CH₃); 4,65 (d, J=6 Hz,2,-CH₂-); 7,29 (d,J=8 Hz,2,Ar-H); 7,75 (d,J=8 Hz,2,Ar-H); 8,0 (s,1,-CHO).

* Isocianuro de p-tolilsulfonilmetilo (69)

En un reactor provisto de agitación mecánica, termómetro y embudo de presión constante, se colocan 58,3 g (0,27 moles) de N-p-tolilsulfonilmetil)formamida, 136 g (1,35 moles) de trietilamina, 150 ml. de 1,2-dimetoxietano y 100 ml. de éter anhidro, con agitación constante a temperatura de -5°C. Se adiciona lentamente, desde el embudo de presión constante 26,7 g (0,27 moles) de oxocloruro de fósforo disuelto en 50 ml. de 1,2-dimetoxietano, manteniendo la temperatura entre -5-0°C. Se mantiene la agitación durante 30 minutos a 0°C añadiendo a continuación un litro de agua helada, produciéndose la aparición de un precipitado pardo, tras lo cual se prolonga la agitación durante 30 minutos a 0°C.

El precipitado pardo se filtra y lava con agua fría y el producto húmedo se disuelve en unos 300 ml. de benceno caliente (40-60 °C) y se separa la solución bencénica mediante embudo de decantación. Una vez seca y filtrada, se añaden 2 g de carbón activo, se calienta a 60°C durante 5 minutos y se filtra nuevamente. La adición al filtrado de 750 ml. de éter de petróleo, agitando fuertemente, permite recoger a los 30 minutos un precipitado que, una vez seco, produce 33 g (rendimiento 63%) de un sólido cristalino, cuyo punto de fusión resulta ser de 110-112°C (Lit. 35 ; 111-114°C). IR (KBr): 2170 cm^{-1} (N=C). RMN (CDCl₃): 2,46 (s,3,C-CH₃); 4,52 (s,2,-CH₂-); 7,35 (d,2,J=8 Hz,Ar-H); 7,81 (d,2,J=8 Hz,Ar-H).

* 1,3-dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)piperidina-4-carbonitrilo (29)

A una solución de 8,3 g (74 mmoles) de t-butoxido de potasio recientemente sublimado en 70 ml. de t-butanol, con agitación y atmósfera de nitrógeno, se adicionan 2 g (68 mmoles) de la piperidona 25 disuelta en 15 ml. de dimetoxietano recientemente destilado. A continuación, y muy lentamente, se adiciona una disolución de 2,6 g (13 mmoles) de TosMIC en 30 ml. de dimetoxietano. La disolución resultante se mantiene a 40°C durante una hora. Trans-

currido este tiempo, la mezcla de reacción se adiciona sobre agua-hielo y se extrae con éter. Los extractos etéreos se lavan con agua saturada de cloruro sódico, se secan y , una vez eliminado el disolvente, proporcionan 2,88 g de una mezcla de nitrilos isómeros cis y trans (2:1), impurificados con una pequeña cantidad de TosMIC sin reaccionar. La purificación de ambos isómeros se realizó por cromatografía en columna de gel de sílice. Así, al eluir con cloroformo se obtiene el nitrilo cis (-CN ecuatorial). IR(NaCl) 2240 cm^{-1} (-CN). RMN(CDCl_3): 0,80 (d, J=6 Hz, 3, C- CH_3); 1,90 (s, 3, N- CH_3); 2,8-3,2 (m, 1, C_2 -H); 3,85 (s, 9, O- CH_3); 6,60 (d, J=10 Hz, 1, Ar-H); 6,95 (d, J=10 Hz, 1, Ar-H). De una muestra así obtenida se precipita el correspondiente hidrocloreuro, punto de fusión $182-187^\circ\text{C}$ (acetona-éter). Análisis calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$: C, 59,9; H, 7,3; N, 8,22; Cl, 10,14. Hallado: C, 60,65; H, 7,54; N, 8,10; Cl, 10,64. IR(KBr): 2240 cm^{-1} (-CN). RMN(CDCl_3): 1,00 (d, J=6 Hz, 3, C- CH_3); 2,50 (d, J=5 Hz, 3, N- CH_3); 3,85 (s, 3, O- CH_3); 3,90 (s, 3, O- CH_3); 3,97 (s, 3, O- CH_3); 4,4-4,6 (m, 1, C_2 -H); 6,85 (d, J=10 Hz, 1, Ar-H); 7,80 (d, J=10 Hz, 1, Ar-H):

Al eluir con una mezcla de cloroformo-metanol 98:2 se obtuvo el nitrilo trans (-CN axial). IR(NaCl): 2240 cm^{-1} (-CN). RMN(CDCl_3): 0,80 (d, J=6 Hz, 3, C- CH_3); 1,96 (s, 3, N- CH_3); 3,35 (d, J=10 Hz, 1, C_2 -H); 3,85 (s, 9, O- CH_3); 6,60 (d, J=10 Hz, 1, Ar-H); 6,97 (d, J=10 Hz, 1, Ar-H). De una muestra así obtenida se precipita el correspondiente hidrocloreuro, punto de fusión $200-205^\circ\text{C}$. Análisis calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$: C, 59,9; H, 7,3; N, 8,22; Cl, 10,14. Hallado: C, 60,65; H, 7,57; N, 8,10; Cl, 10,64. IR(KBr): 2240 cm^{-1} (-CN). RMN (CDCl_3): 0,92 (d, J=6 Hz, 3, C- CH_3); 1,98 (d, J=4 Hz, 3, N- CH_3); 3,85 (s, 6, O- CH_3); 3,95 (s, 3, O- CH_3); 6,85 (d, J=10 Hz, 1, Ar-H); 7,85 (d, J=10 Hz, 1, Ar-H).

Asimismo, al eluir con benceno, se obtuvo como subproducto de la reacción el 4-tosiloxazol (77). Punto de fusión: $166-167^\circ\text{C}$. Análisis calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}$: C, 53,7; H, 4,1; N, 6,4. Hallado: C, 53,68; H, 4,03; N, 6,40. IR(KBr): 1596 cm^{-1} (C=N), 1325 y 1150 cm^{-1} (SO_2). RMN(CDCl_3): 2,40 (s, 3, 1' Ar- CH_3); 7,30 (d, J=8 Hz, 2, 3' y 5' Ar-H); 7,90 (d, J=8 Hz, 2, 2' y 6' Ar-H); 7,85 (s, 1, Het- H_2); 8,25 (s, 1, Het- H_5). EM (m/e, %): M^+ 223(15); 159(60); 139(25); 131(59); 130(45); 106(25); 103(15); 92(66); 91(100); 77(49); 65(95); 39(66).

* 1,3-dimetil-2-(3-metoxifenil)piperidina-4-carbonitrilo (38)

A una disolución de 13,6 g (120 mmoles) de t-butóxido de potasio en 80 ml de t-butanol, bajo atmósfera de nitrógeno, se le adicionan 2,62 g (11,2 mmoles) de la piperidona 37, disueltos en 20 ml de 1,2-dimetoxietano. La mezcla de reacción se agita durante diez minutos y posteriormente se le adiciona, muy lentamente, 4,34 gramos (22,3 milimoles) de TosMIC, disueltos en 35 ml de 1,2-dimetoxietano. La mezcla se agita a 50°C durante una hora y, posteriormente se adiciona sobre agua-hielo y se extrae con éter.

La capa etérea, una vez desecada, se evapora proporcionando 2 g de producto bruto, mezcla de los dos isómeros, que se purifica por columna de gel de sílice. El isómero cis se eluyó con la mezcla benceno-cloroformo en proporción 30:70. IR(NaCl): 2220 cm^{-1} (-CN). RMN (CDCl_3): 0,75 (d, J= 6 Hz, 3, C- CH_3); 1,82 (s, 3, N- CH_3); 3,60 (s, 3, O- CH_3); 6,5-7,3 (m, 4, Ar-H).

Una muestra así obtenida se disolvió en etanol y se precipitó su correspondiente picrato que, recristalizado en etanol, presentó un punto de fusión de 219-220°C. Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_8$: C, 53,28; H, 4,89; N, 14,79. Hallado: C, 52,97; H, 4,85; N, 14,43.

Ensayos de epimerización del trans-1,3-dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)piperidina-4-carbonitrilo (29)-trans

a) Con carbonato de potasio a temperatura ambiente

A 360 mg (1,2 mmoles) de piperidina-4-carbonitrilo 29-trans, disueltos en 5 ml de etanol, se adicionó lentamente una solución acuosa de carbonato de potasio al 20% y se mantuvo la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Transcurrido este tiempo, se extrajo con cloroformo y las capas orgánicas, desecadas y evaporadas, proporcionaron el producto de partida.

b) Con carbonato de potasio a temperatura de reflujo

A una disolución de 360 mg (1,2 mmoles) de la piperidina-4-carbonitrilo 29-trans, en 5 ml de etanol, se adiciona lentamente una solución acuosa de carbonato de potasio al 20% y se calienta a temperatura de reflujo durante 5 horas. Finalizado este tiempo se extrae la solución acuosa con cloroformo y las capas orgánicas reunidas se secan con sulfato de magnesio anhidro. Una vez filtra-

do y evaporado el disolvente, se obtiene un residuo cuyos datos cromatográficos y espectroscópicos son análogos a los del isómero de partida inalterado.

c) Con hidróxido de potasio a temperatura de reflujo

A una solución de 320 mg (1,0 mmoles) de la piperidina-4-carbonitrilo 29-trans, disueltos en 5 ml de etanol, se adiciona una solución acuosa de hidróxido de potasio al 20%, calentando a temperatura de reflujo durante una hora. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se extrae con cloroformo. Una vez eliminado el disolvente, se evapora a sequedad obteniéndose un residuo que está constituido por la mezcla equimolecular de los dos isómeros cis y trans de la piperidina-4-carbonitrilo 29, como se deduce por el espectro de RMN de la mezcla.

d) Con t-butóxido de potasio a temperatura de reflujo

Sobre 100 mg (0,33 mmoles) de la piperidina-4-carbonitrilo 29-trans se adicionan 150 mg (1,3 mmoles) de t-butóxido de potasio disueltos en 10 ml de t-butanol, calentando a temperatura de reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se vierte sobre agua saturada de cloruro de sodio y se extrae con éter. Las capas acuosas resultantes se extraen con cloroformo y las capas orgánicas reunidas se secan. Una vez filtradas y evaporado el disolvente, se obtiene la piperidina-4-carboxamida 76, resultante de la hidrólisis parcial del grupo nitrilo. IR(CHCl_3): 1680 cm^{-1} (C=O); 3410 y 3530 cm^{-1} (NH_2). RMN(CDCl_3): 0,7 (da, 3, C- CH_3); 1,99 (s, 3, N- CH_3); 2,9-3,3 (m, 1, C_2 -H); 3,82 (s, 9, O- CH_3); 5,55 (ba, 2, - NH_2); 6,68 (d, J=9 Hz, 1, Ar-H); 7,15 (d, J=9 Hz, 1, Ar-H). Análisis calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 60,0; H, 8,23; N, 8,23. Hallado: C, 59,74; H, 8,14; N, 7,92.

De una muestra así obtenida se precipitó el correspondiente hidroccloruro, que, recristalizado en acetona-éter, presentó un punto de fusión de $115-120^\circ\text{C}$.

* Hidrólisis del *cis*-1,3-Dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)piperidina-4-carbonitrilo (29)-*cis*

En un matraz con 0,5 g (1,64 mmoles) de la piperidina-4-carbonitrilo 29-*cis*, disueltos en 5 ml de etanol, se adicionan 40 ml de una disolución acuosa de hidróxido de potasio al 20% y se calienta durante cinco horas a temperatura de reflujo. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se extrae con cloroformo. Las capas orgánicas se secan y se evaporan, proporcionando un residuo (370 mg, rendimiento 70%) de la *cis*-1,3-dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)piperidina-4-carboxamida (76), cuyos datos espectroscópicos se hallan reseñados en el apartado anterior.

* Hidrólisis del 1,3-Dimetil-2-(3-metoxifenil)piperidina-4-carbonitrilo (38)

A una disolución de 0,62 g (4 mmoles) de una mezcla de los isómeros *cis* y *trans* de la piperidina-4-carbonitrilo 38 en 20 ml de etanol, se le añadieron 10 ml de una disolución acuosa de hidróxido de potasio al 30% y se calentó la mezcla resultante durante tres horas a temperatura de reflujo. El residuo obtenido tras la evaporación del disolvente se diluyó en agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica desecada proporcionó 0,53 g (rendimiento 81%) de la carboxamida 79 deseada. IR(KBr): 3320 cm^{-1} (N-H), 1675 cm^{-1} (C=O). RMN (CDCl_3): 0,65 (ba, 3, C-CH₃); 1,90 (sa, 3, N-CH₃); 3,75 (s, 3, O-CH₃), 5,6-6,3 (ba, 2, -NH₂); 6,6-7,4 (m, 4, Ar-H):

Una muestra así obtenida se cristalizó en éter y acetona, presentando un punto de fusión de 166-170°C. Análisis calculado para C₁₅H₂₂N₂O₂: C, 68,68; H, 8,45; N, 10,64. Hallado: C, 68,69; H, 8,53; N, 10,51. EM (m/e, %): M⁺ 262(38); 247(19); 244(16); 218(54); 190(22); 176(57); 175(35); 162(40); 148(100); 137(27); 118(24); 114(76); 97(40); 91(30); 84(13); 77(22); 55(8).

Síntesis de los ácidos 2-aril-1,3-dimetil-piperidina-4-carboxílicos 30 y 39.

* Hidrólisis de la 1,t-3-dimetil-c-2-(2,3,4-trimetoxifenil) piperidina-r-4-carboxamida (76)

a) Con hidróxido potásico

En un matraz se colocan 370 mg (1,14 mmoles) de la piperidina-4-carboxamida 76 disueltos en 5 ml de etanol. Se adicionan 30 ml de una disolución acuosa de hidróxido de potasio al 20% y se mantiene a reflujo con agitación durante 24 horas. La mezcla de reacción se extrae con cloroformo y las capas orgánicas evaporadas proporcionan 120 mg de un residuo cuyos datos espectroscópicos coinciden con los del producto de partida.

Las capas acuosas se llevan a pH neutro con una solución diluida de ácido clorhídrico y a continuación se evaporan a sequedad. El residuo sólido obtenido se somete a digestión con etanol. Trás filtrar y evaporar el disolvente se obtienen 700 mg del aminoácido 30 impurificado con sales inorgánicas.

b) Con nitrito de isoamilo y clorhídrico gaseoso

En un matraz de tres bocas se colocan 2,0 g (6,5 mmoles) de la piperidina-4-carboxamida 76 disuelta en 15 ml de ácido acético glacial. A continuación se hace borboteear suavemente en el seno de la disolución una corriente de cloruro de hidrógeno gaseoso durante 15 minutos, transcurridos los cuales se procede a la adición, gota a gota, de 1 ml de nitrito de isoamilo recientemente destilado. Una vez completada la adición se mantiene la disolución en constante agitación y a temperatura ambiente durante 30 minutos, para alcanzar después, durante 15 minutos la temperatura de reflujo. Finalizada la reacción se procede a evaporar el disolvente, lavando varias veces con éter el residuo obtenido, para, finalmente, disolverlo en agua. La capa acuosa se basifica con carbonato de potasio, se lava con cloroformo y se evapora a sequedad. La digestión del sólido resultante con etanol conduce a 1,6 g del aminoácido 30, levemente impurificado con sales inorgánicas.

* Acido 1,3-dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)piperidina-4-carboxílico (30)

A una disolución de 0,95 g (8,5 mmoles) de t-butóxido de potasio en 20 ml de tetrahidrofurano, agitada bajo atmósfera de nitrógeno y mantenida entre 0 y 10°C, se le añadió lentamente 1,65 g (8,5 mmoles) de TosMIC disuelto en 10 ml de tetrahidrofurano. Acabada dicha adición, se procedió a enfriar la mezcla de reacción hasta -10°C, para luego añadir 2,5 g (8,5 mmoles) de la piperidona 25, continuándose la agitación durante 30 minutos a la misma temperatura. Transcurrido este periodo de tiempo, se adicionaron 0,5 g (8,5 mmoles) de ácido acético glacial y se continuó la agitación durante 5 minutos. El residuo obtenido una vez eliminado el disolvente se disolvió en agua y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos secos y exentos de disolvente proporcionaron un residuo aceitoso que se sometió a hidrólisis con 25 ml de una disolución acuosa de ácido clorhídrico 2 N, a temperatura de reflujo, durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua-hielo y se trató con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N, hasta alcanzar un pH de 9, extrayéndose a continuación con éter.

La capa acuosa se neutralizó con una disolución acuosa de ácido sulfúrico al 10% y se evaporó hasta total sequedad. Las sales orgánicas resultantes se trataron con etanol a temperatura de reflujo durante una hora, se filtró la solución etanólica y se evaporó el disolvente obteniéndose 1,41 g del aminoácido 30, impurificado con producto sin hidrolizar.

* Acido 1,3-dimetil-2-(3-metoxifenil)piperidina-4-carboxílico (39)

Operando como en el caso anterior, a partir de 0,6 g (2,5 mmoles) de la piperidona 37, 0,28 g (2,5 mmoles) de t-butóxido de potasio, 0,48 g (2,5 mmoles) de TosMIC y 0,15 g (2,5 mmoles) de ácido acético glacial, se obtuvieron 270 mg (rendimiento 42% del aminoácido 39).

Ensayos de ciclación de los 2-aril-1,3-dimetil-piperidina-4-carbonitrilos 29 y 38 y del ácido 1,3-dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)piperidina-4-carboxílico (30)

* Ensayos de ciclación del 1,t-3-dimetil-c-2-(2,3,4-trimetoxifenil)piperidina-r-4-carbonitrilo (29)

a) Con cloruro de zinc

En un matraz se colocan 0,5 g (1,6 mmoles) del nitrilo 29 disueltos en 50 ml de éter anhidro. Se añaden 100 ml de cloruro de metileno anhidro y a continuación, bajo atmósfera de nitrógeno, 0,6 g de cloruro de zinc anhidro recientemente preparado, procediéndose de inmediato a generar una corriente de cloruro de hidrógeno gaseoso anhidro, la cual se hace borbotear en el seno de la mezcla de reacción por espacio de 90 minutos.

Transcurrido este tiempo se calienta la mezcla de reacción a temperatura de reflujo durante 18 horas, para después verter el producto de la reacción sobre una disolución acuosa de carbonato de potasio, de manera que la mezcla resultante posea reacción alcalina, extrayendo finalmente con cloroformo. Las capas orgánicas desecadas, filtradas y evaporadas, producen 300 mg de un aceite que por sus datos espectroscópicos muestra ser el producto de partida inalterado.

b) Con ácido sulfúrico concentrado

Se agitaron a temperatura ambiente durante 5 horas, 200 mg (0,65 mmoles) de la piperidina-4-carbonitrilo 29, en presencia de 10 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla de reacción se hidrolizó con agua-hielo, se basificó con carbonato de potasio y se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas desecadas y evaporadas proporcionaron 50 mg de un residuo que no pudo identificarse por sus datos espectroscópicos.

c) Con ácido polifosfórico

Una mezcla de 0,5 g (1,6 mmoles) del nitrilo 29 y 20 g de ácido polifosfórico se calentó durante 4 horas a 150°C. Transcurrido este periodo de tiempo se adicionó la mezcla sobre agua-hielo, basificándose con hidróxido amónico y extrayéndose con

cloroformo. Las capas orgánicas evaporadas proporcionaron 40 mg de un producto que no pudo ser identificado.

* Ensayos de ciclación del ácido 1,3-dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)piperidina-4-carboxílico (30)

a) Con ácido polifosfórico

Se calentó durante 6 horas a 120°C una mezcla de 70 g de ácido polifosfórico y una cantidad no precisada del ácido piperidina-4-carboxílico 30, impurificado con sales inorgánicas.

Transcurrido este tiempo se adicionó la mezcla de reacción sobre agua-hielo, se basificó con hidróxido amónico y se extrajo con cloroformo. Las capas clorofórmicas desecadas y evaporadas proporcionaron 160 mg de un aceite que no pudo ser identificado.

b) Con ácido y anhídrido trifluoracético

Se agitó durante una hora a temperatura ambiente una mezcla de 220 mg del ácido piperidina-4-carboxílico 30, impurificado con sales inorgánicas y 10 ml de una solución 1:1 de ácido y anhídrido trifluoracético. Posteriormente se procedió a calentar la mezcla de reacción a temperatura de reflujo durante 30 minutos. El producto de la reacción se vertió a continuación sobre agua-hielo, se basificó con carbonato de potasio y se extrajo con cloruro de metileno.

Las capas orgánicas desecadas y evaporadas proporcionaron 20 mg de un aceite que no pudo ser identificado.

* Ensayos de ciclación del 1,t-3-dimetil-c-2-(3-metoxifenil)piperidina-r-4-carbonitrilo (38)

a) Con cloruro de zinc

Se adicionó 1 g de cloruro de zinc recientemente fundido y pulverizado a 370 mg (1,5 mmoles) de la piperidina-4-carbonitrilo 38 disueltos en 20 ml de cloruro de metileno anhidro, bajo atmósfera de nitrógeno. A la suspensión así obtenida se le hizo pasar una corriente de cloruro de hidrógeno gaseoso y anhidro

durante una hora. La mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente y posteriormente dos horas a temperatura de reflujo. El residuo resultante una vez eliminado el disolvente se hidrolizó con agua, calentándose posteriormente la disolución acuosa resultante, tras lo cual se basificó con carbonato de potasio y se extrajo con cloroformo. Las capas clorofórmicas desecadas y exentas de disolvente proporcionaron 240 mg del nitrilo de partida.

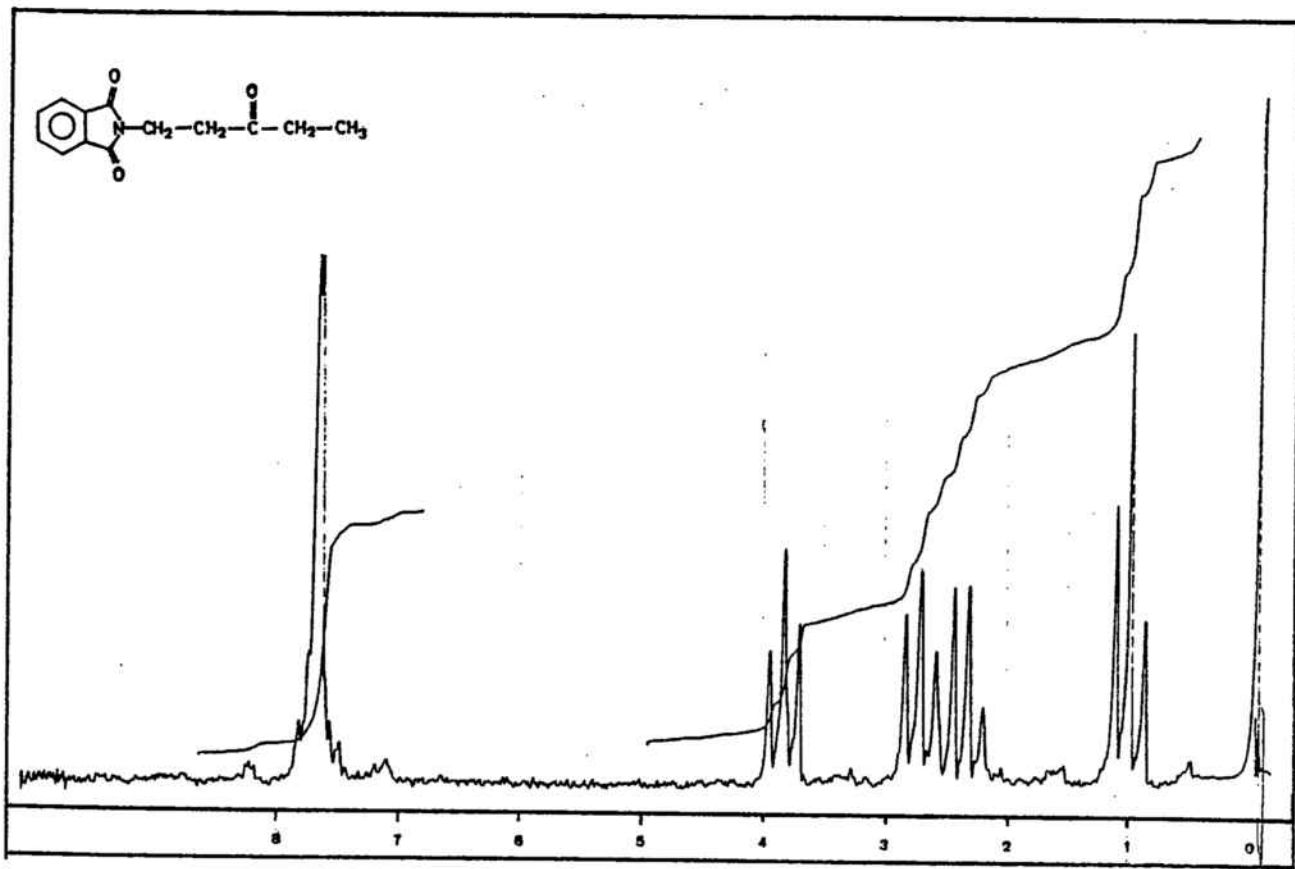
b) Con trifluoruro de boro-eterato

A través de una suspensión de 210 mg (0,8 mmoles) de la piperidina-4-carbonitrilo 38 y 600 mg de cloruro de zinc recientemente fundido y pulverizado, en 30 ml de trifluoruro de boro-eterato, se hizo pasar una corriente de cloruro de hidrógeno gaseoso anhidro durante 30 minutos. La mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 10 horas y transcurrido este tiempo se vertió el producto obtenido sobre una mezcla de agua y hielo, se basificó y se extrajo con éter. Los extractos etéreos, una vez evaporado el disolvente, proporcionaron 50 mg de la piperidina-4-carboxilato de partida.

IV. ESPECTROS

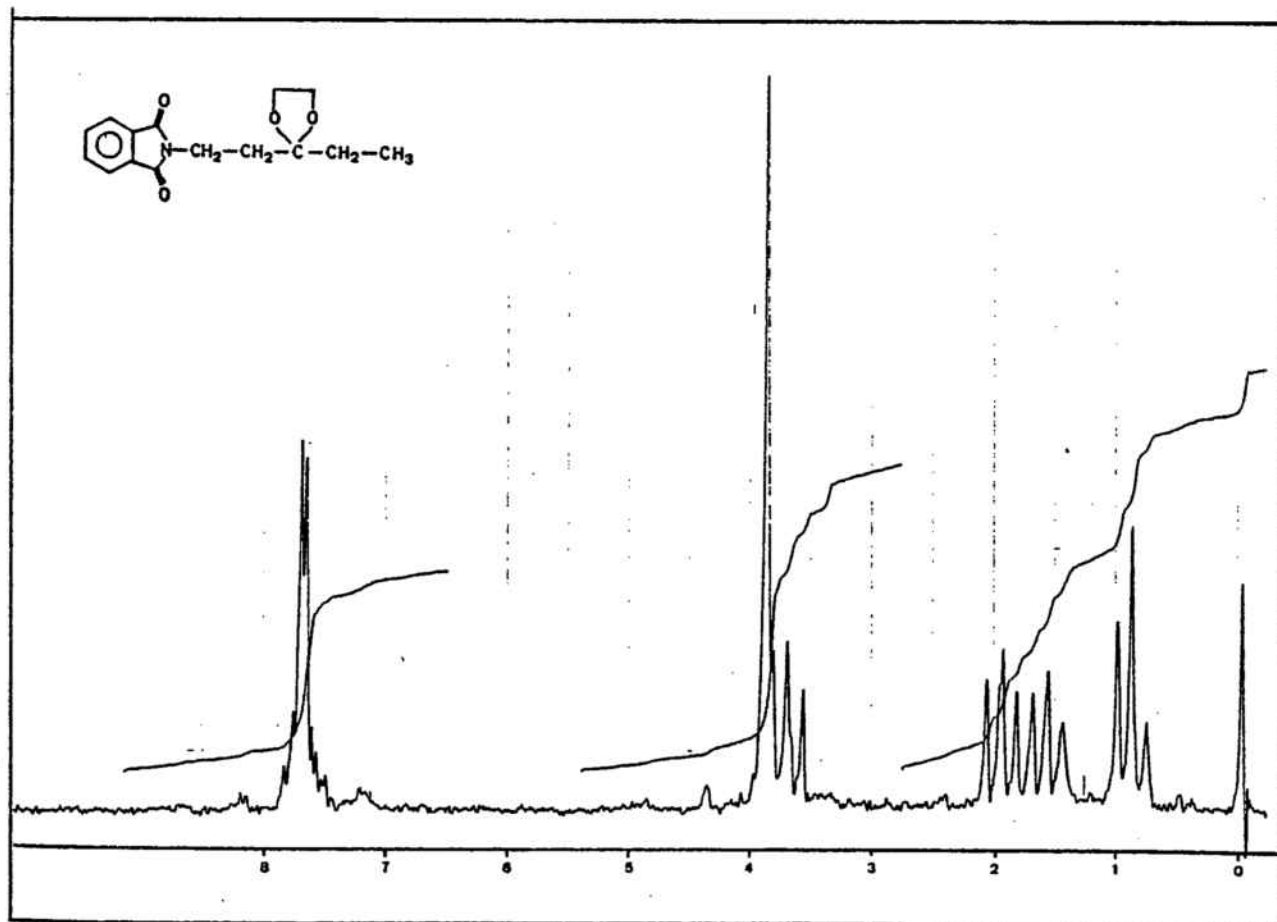
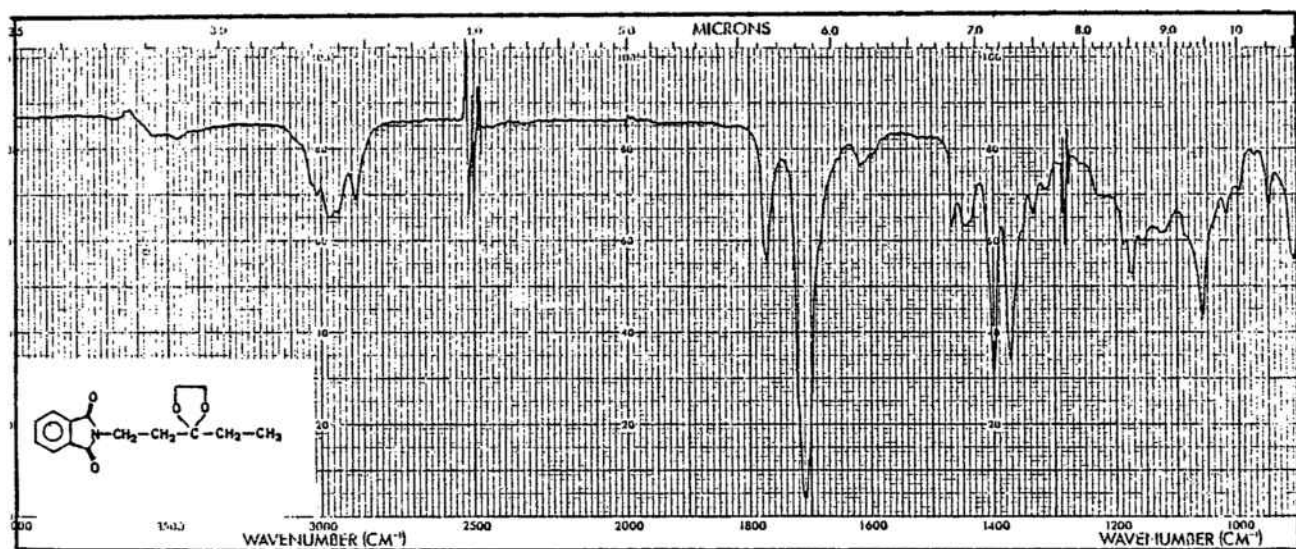
Espectros 1 y 2

* 1-Ftalimido-3-pentanona (45)



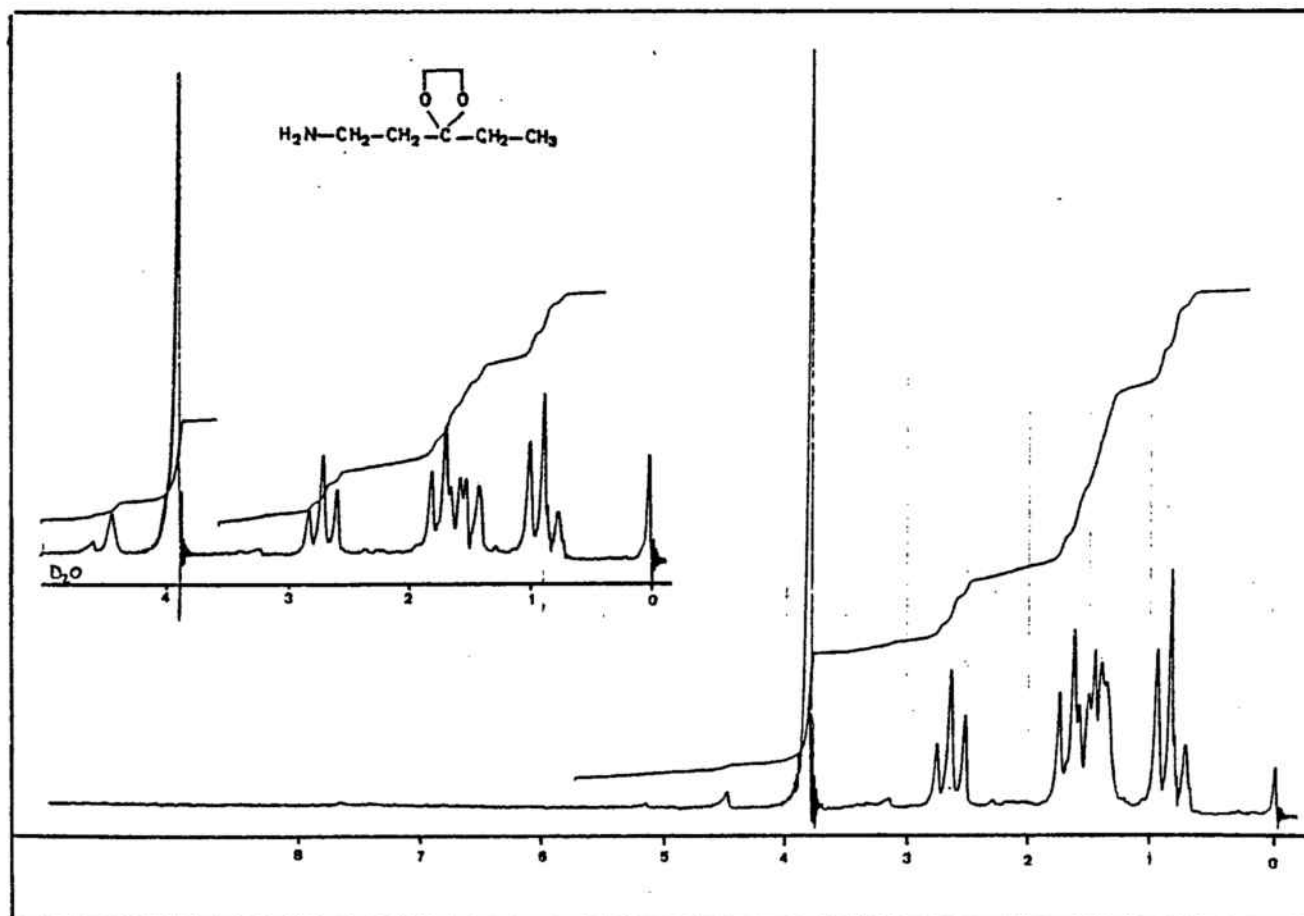
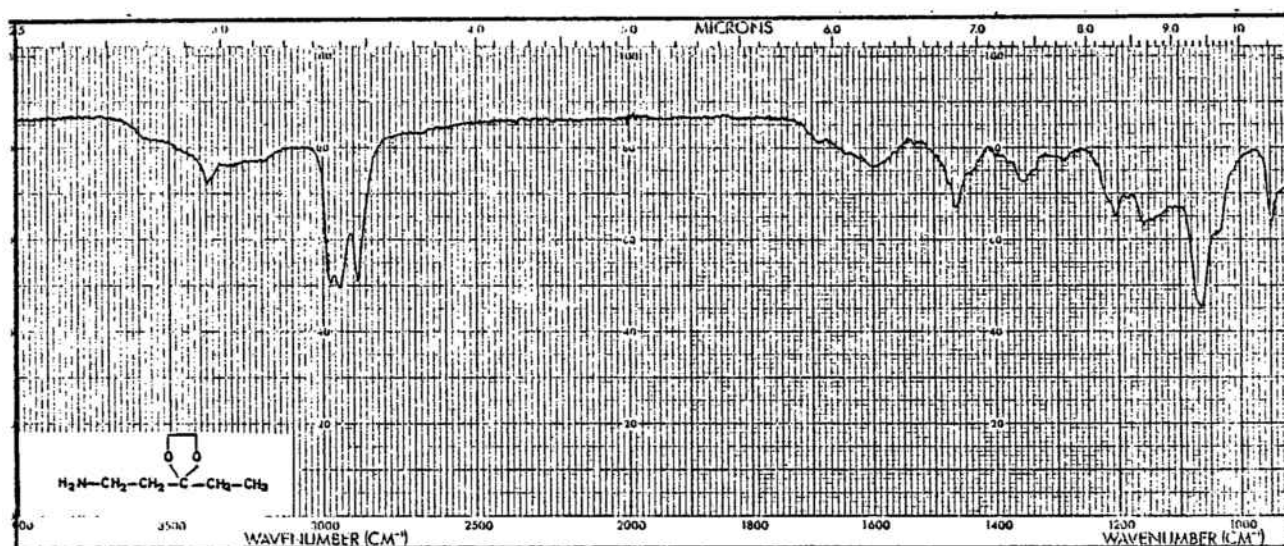
Espectros 3 y 4

* 1- Ftalimido-3-pentanona etilen-
acetal (46)



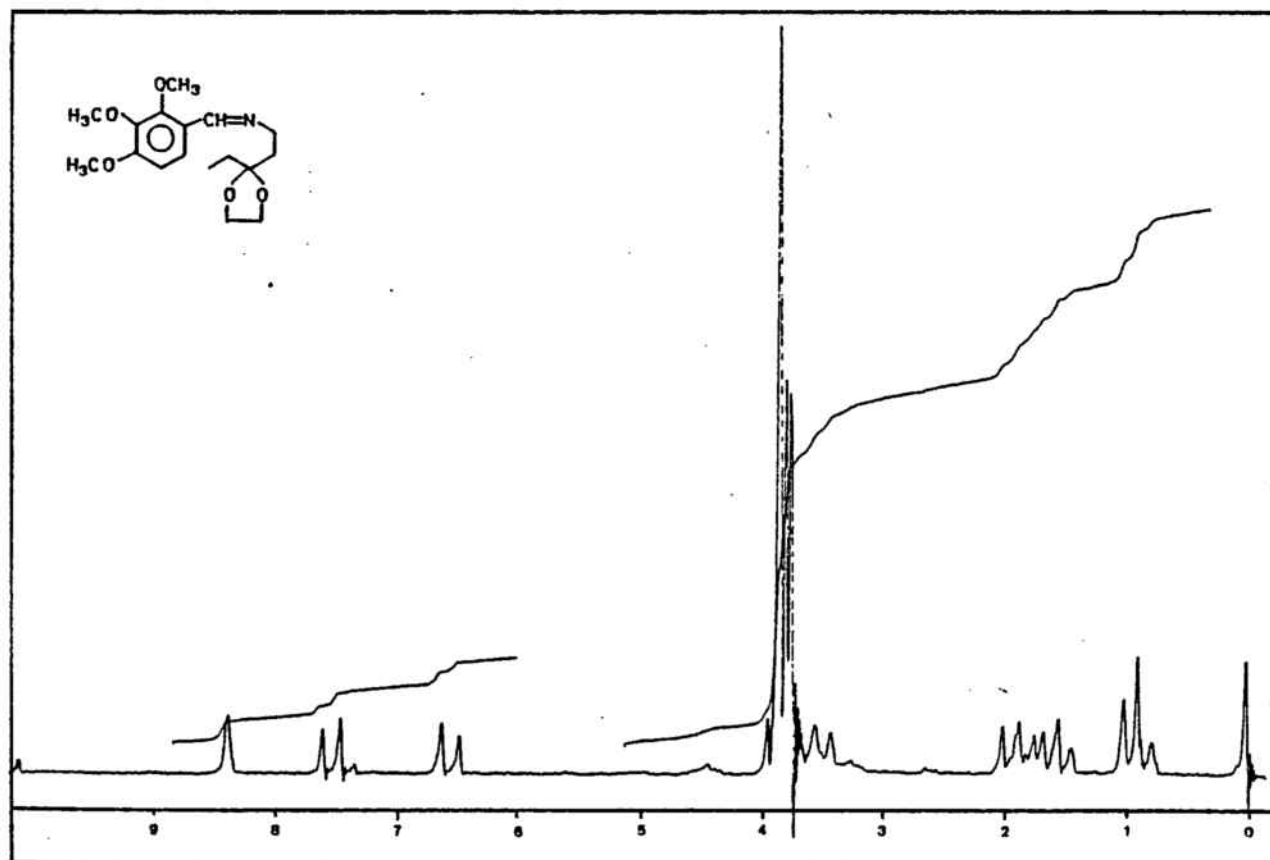
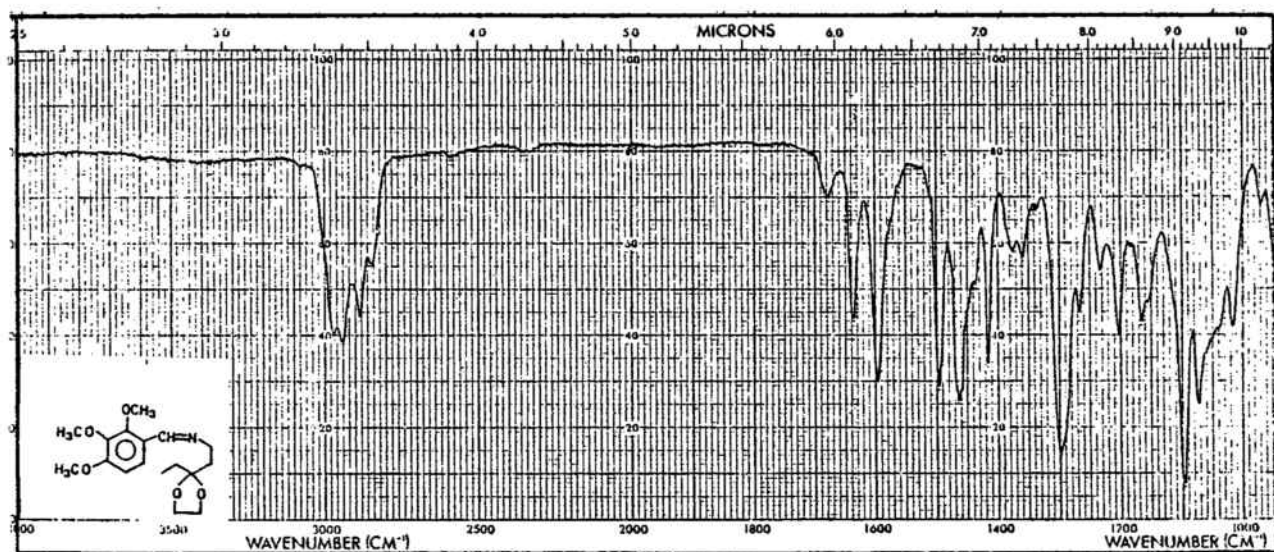
Espectros 5 y 6

* 1-Amino-3-pentanona etilenacetal
(33)



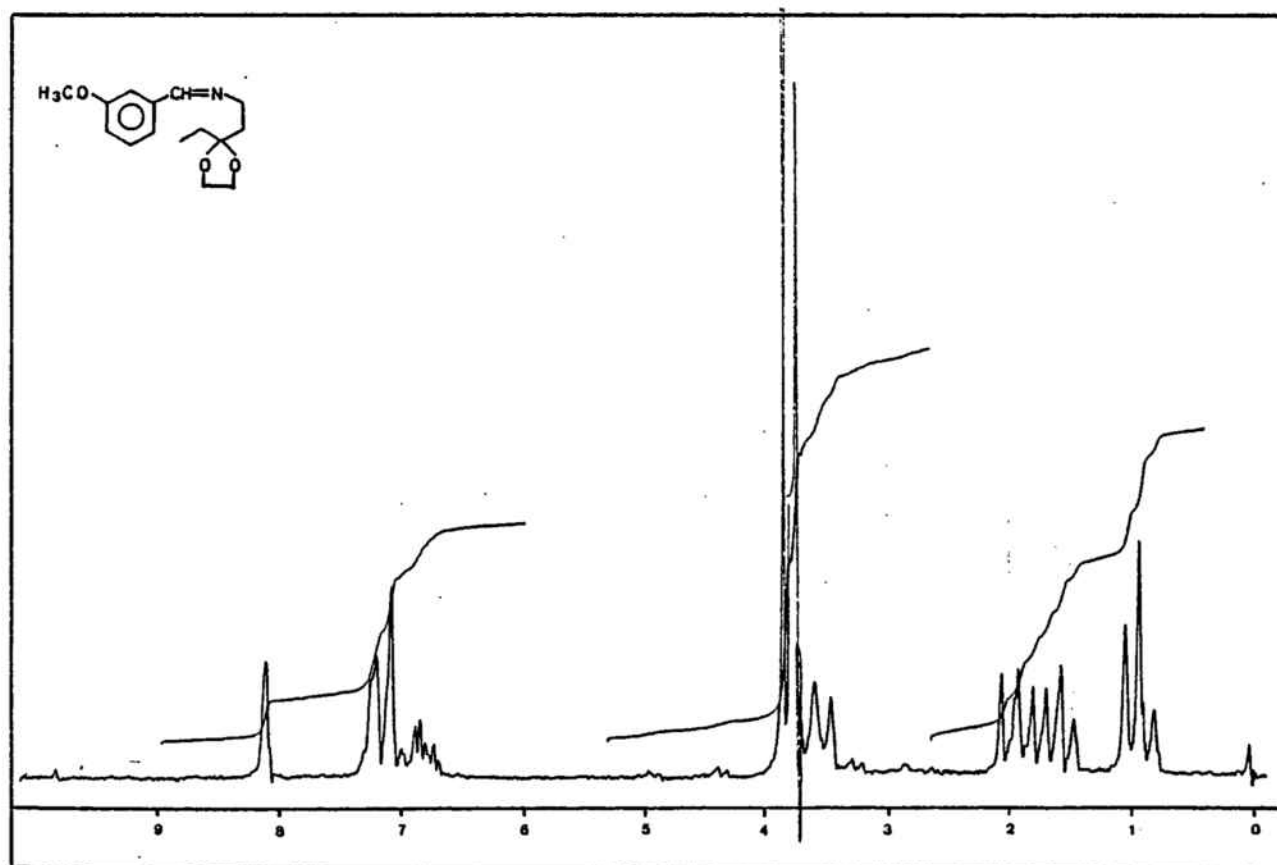
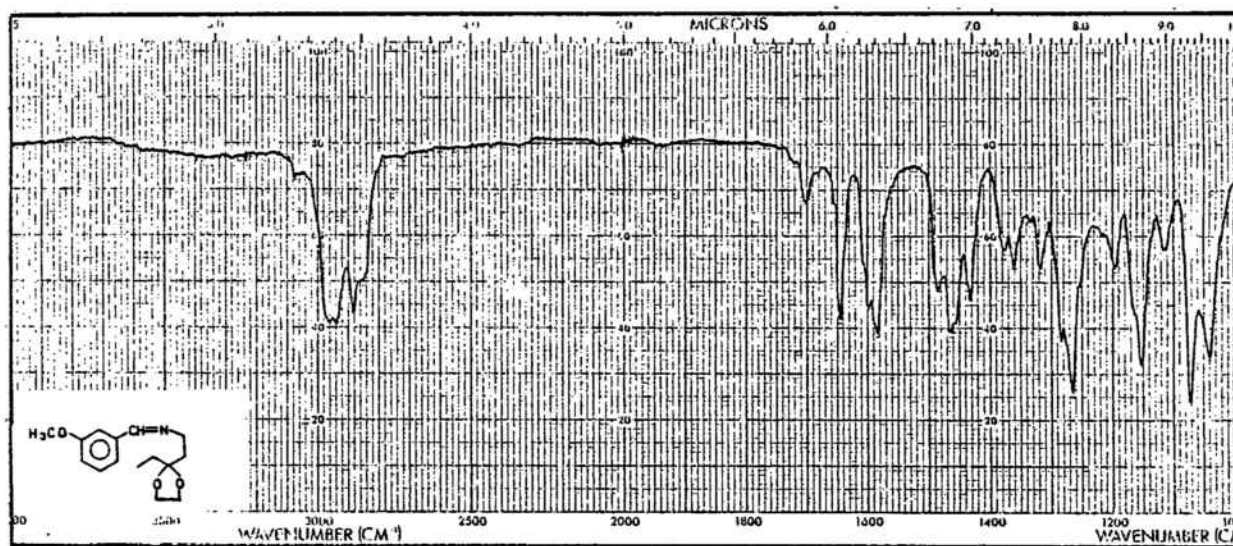
Espectros 7 y 8

* 3,3-Etilendioxi-N-(2,3,4-trimetoxibenciliden)pentilamina (34)



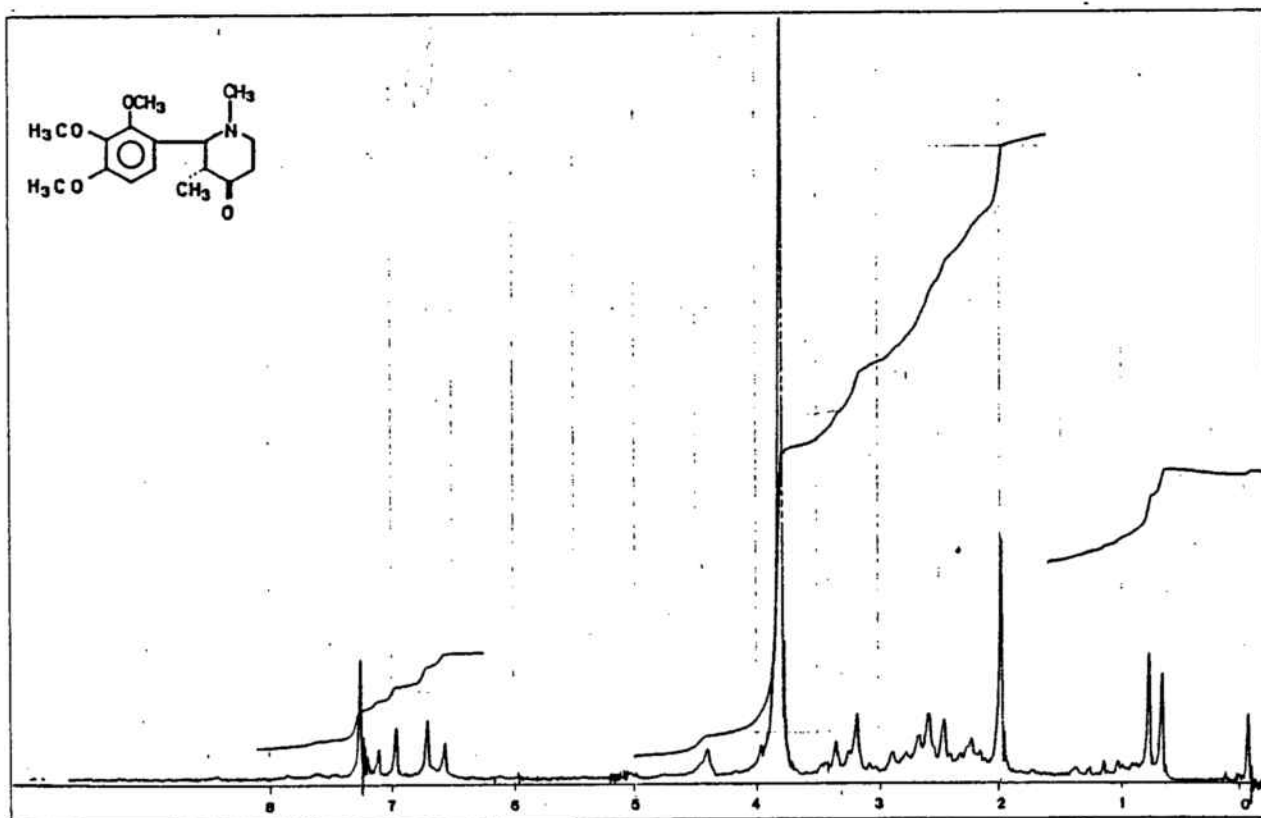
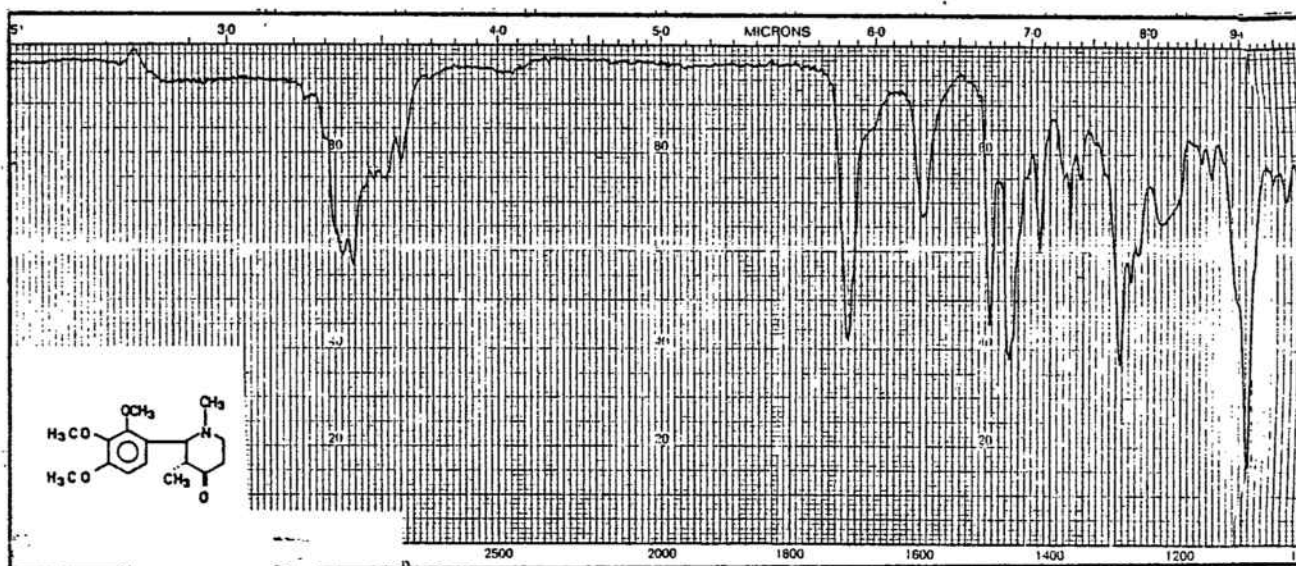
Espectros 9 y 10

* 3,3-Etilendioxi-N-(3-metoxiben-
ciliden)pentilamina (47)



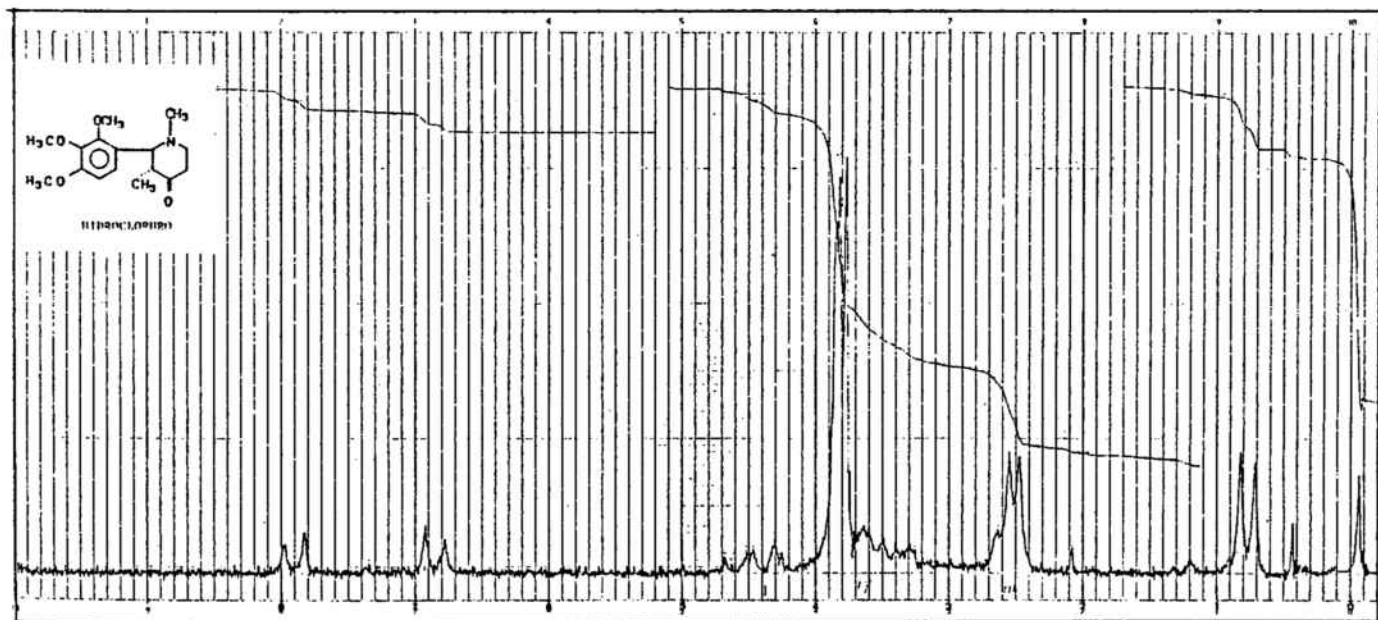
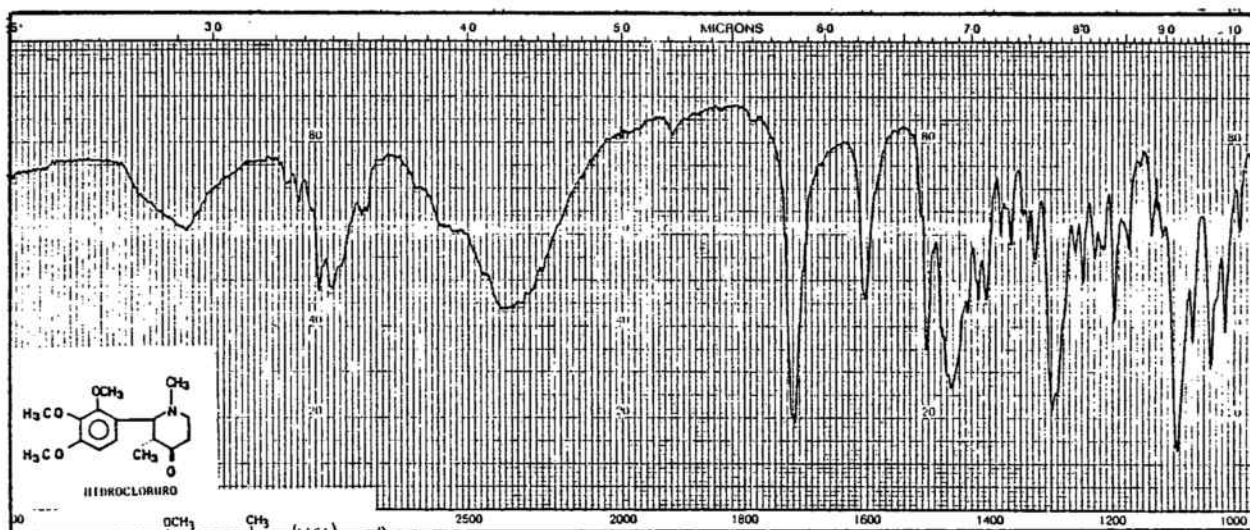
Espectros 11 y 12

* trans-1,3-Dimetil-2-(2,3,4-tri-metoxifenil)-4-piperidona (25)



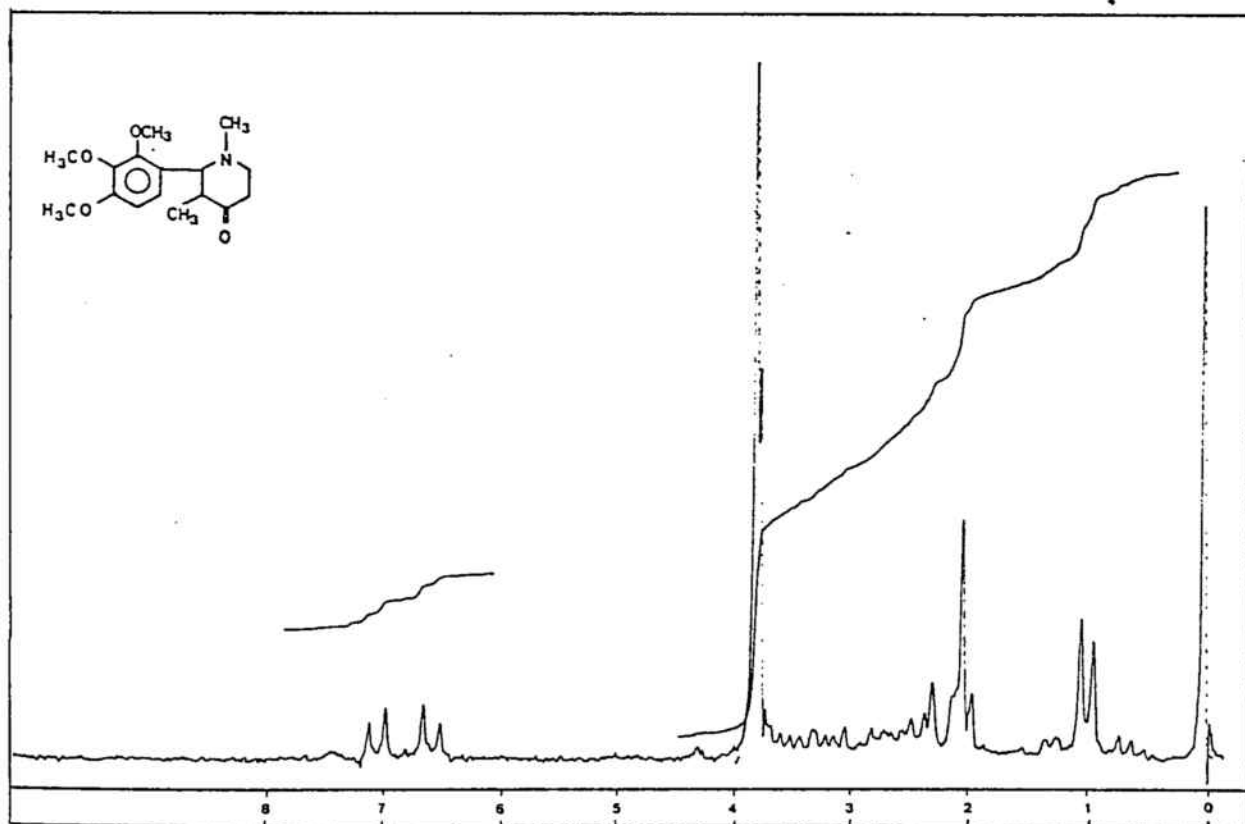
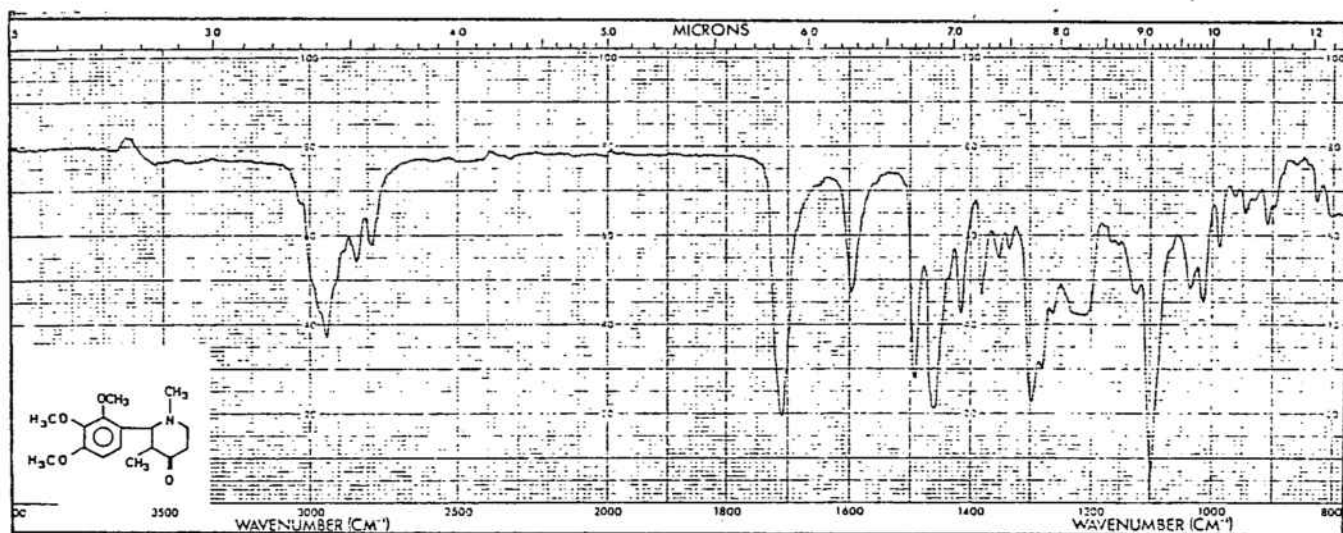
Espectros 13 y 14

* Hidrocloruro de la trans-1,3-dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)-4-piperidona (25)



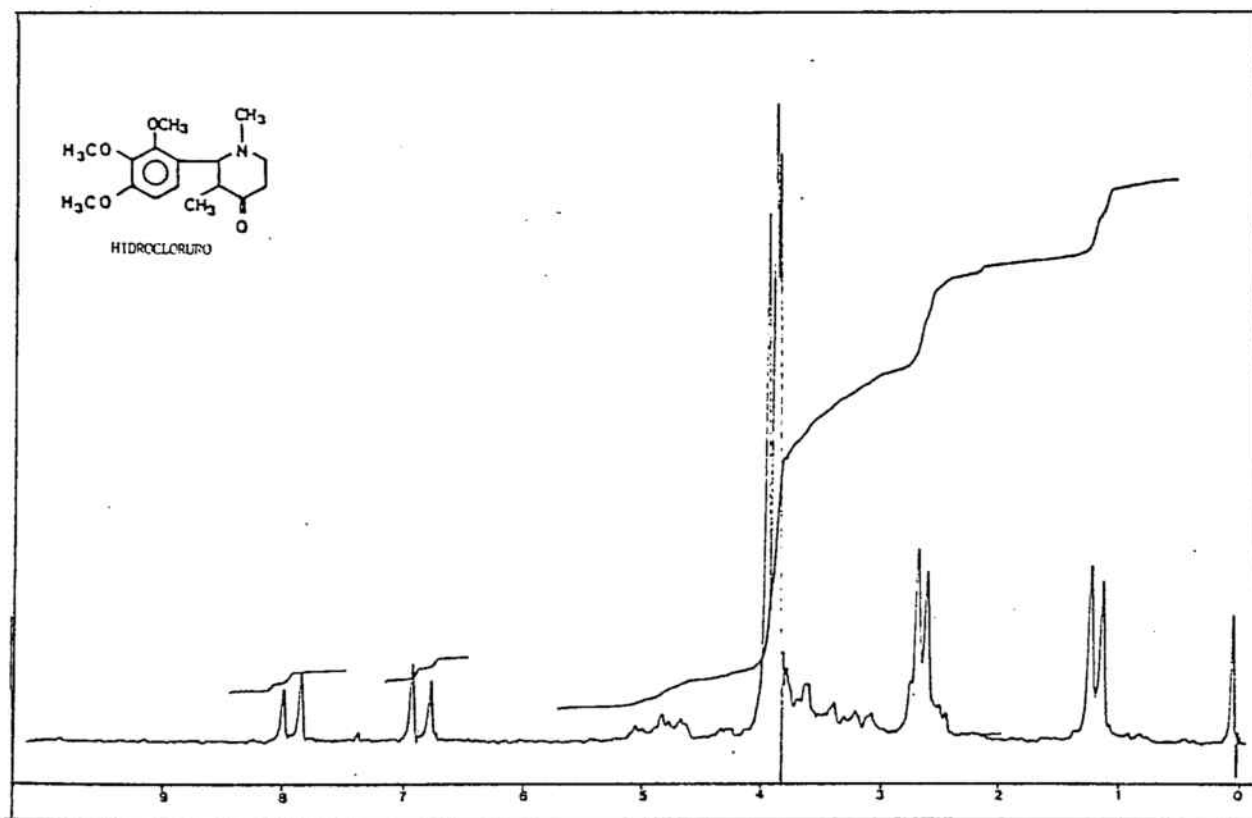
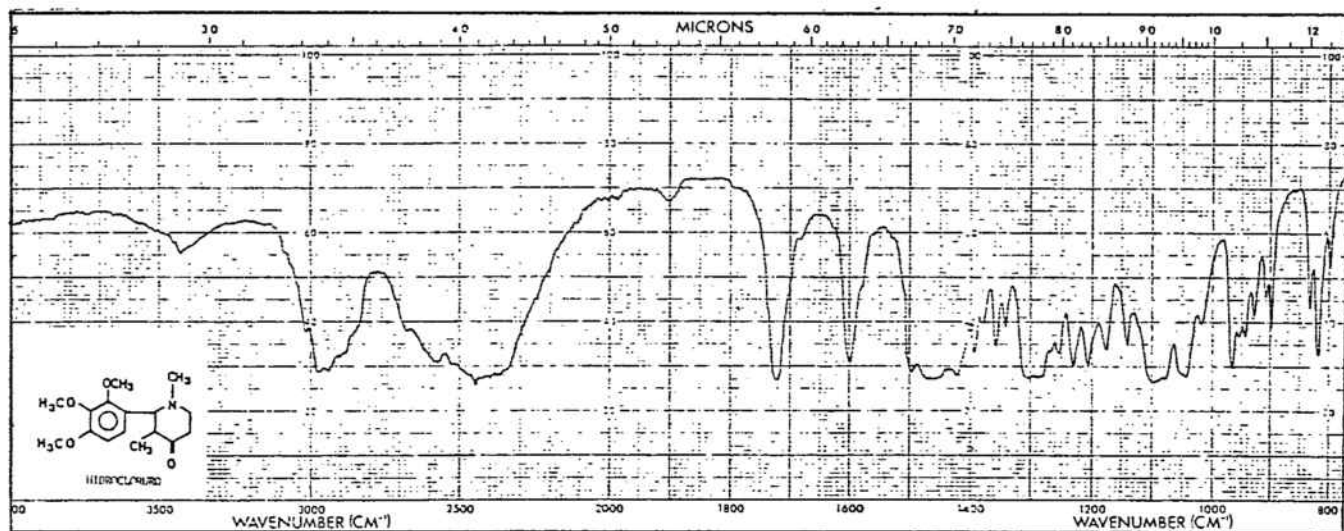
Espectros 15 y 16

* cis-1,3-Dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)-4-piperidona (25)



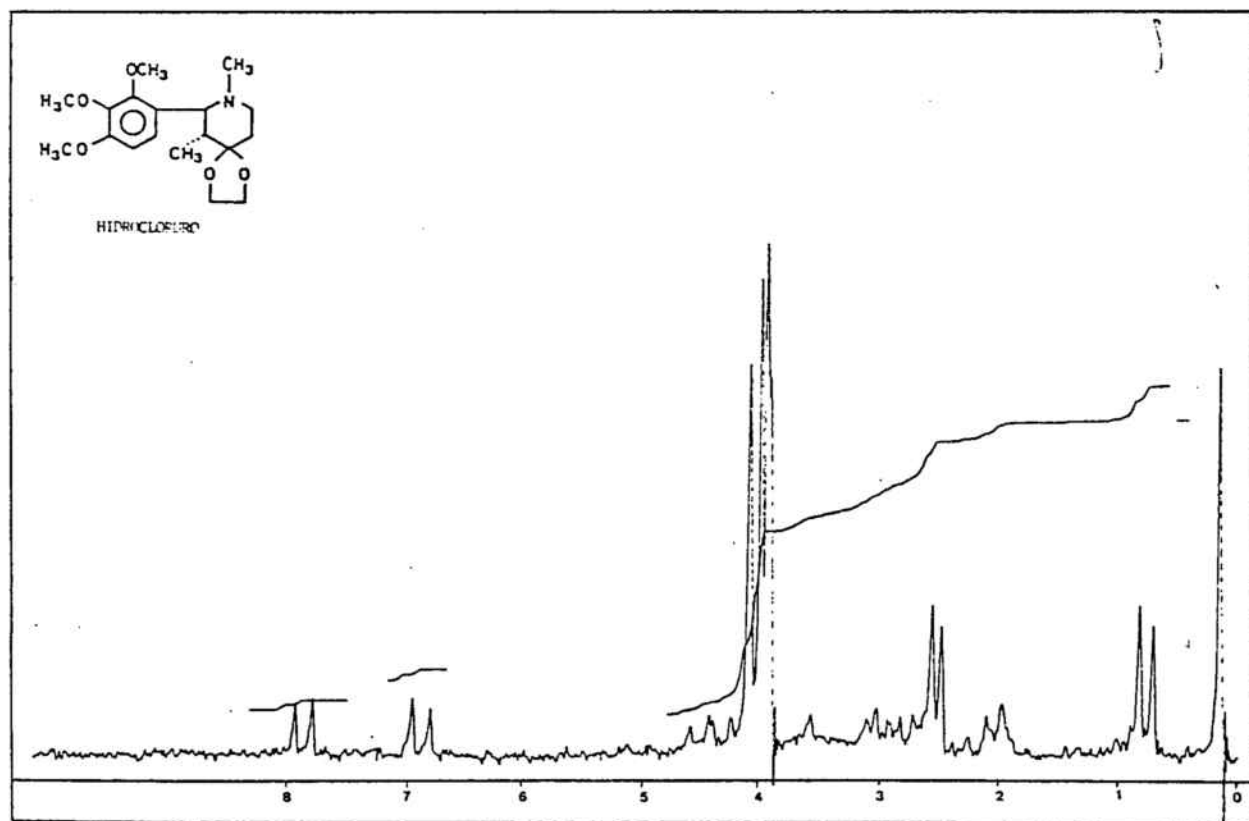
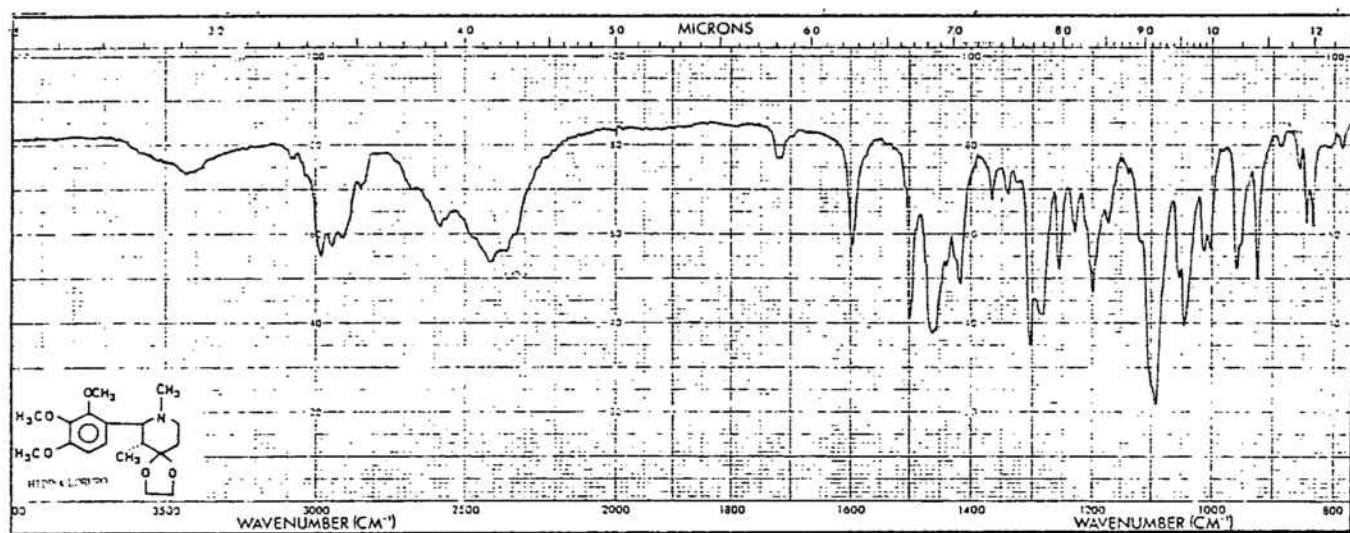
Espectros 17 y 18

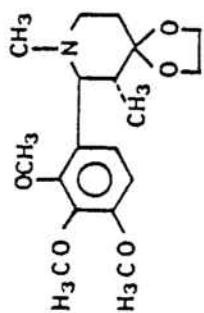
* Hidrocloruro de la cis-1,3-dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)-4-piperidona (25)



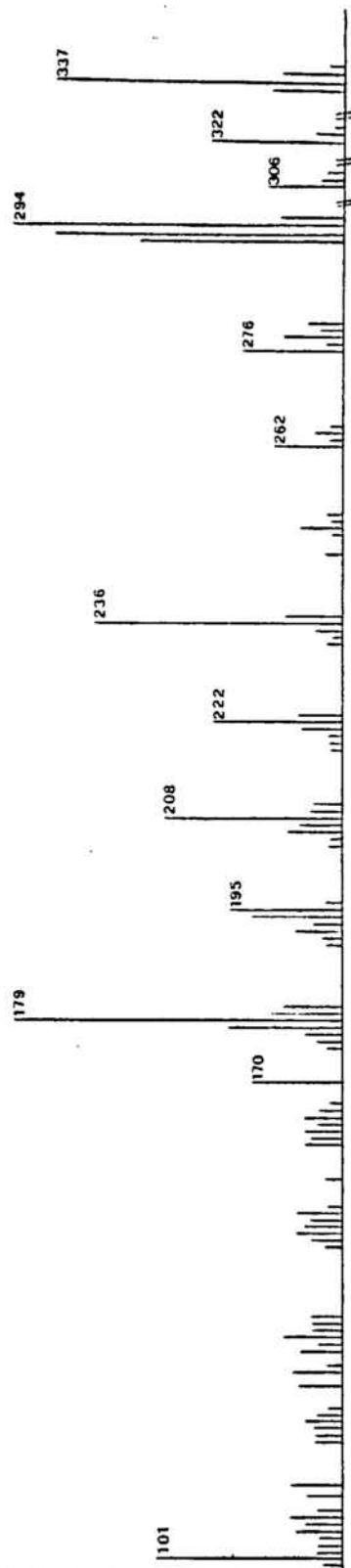
Espectros 19, 20 y 21

* Hidrocloruro de la trans-1,3-dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)-4-piperidona etilenacetal(51)



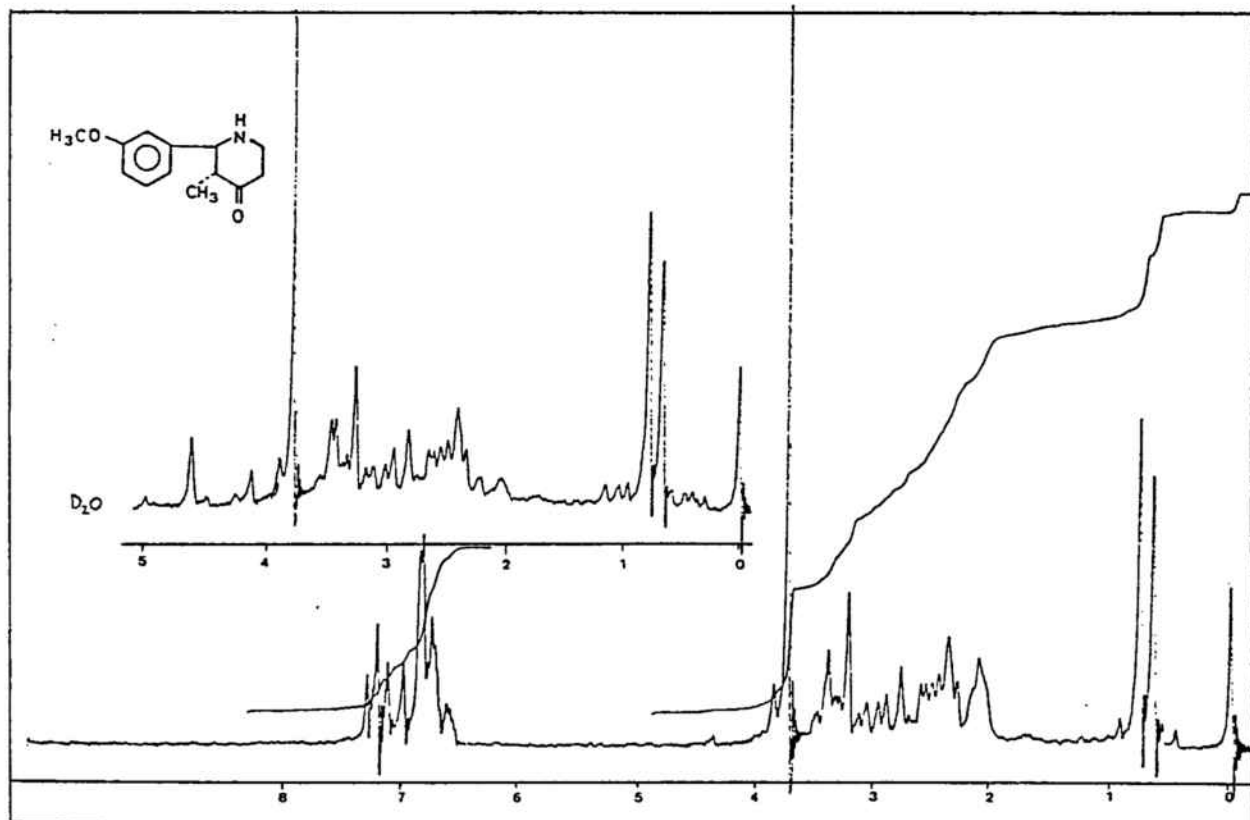
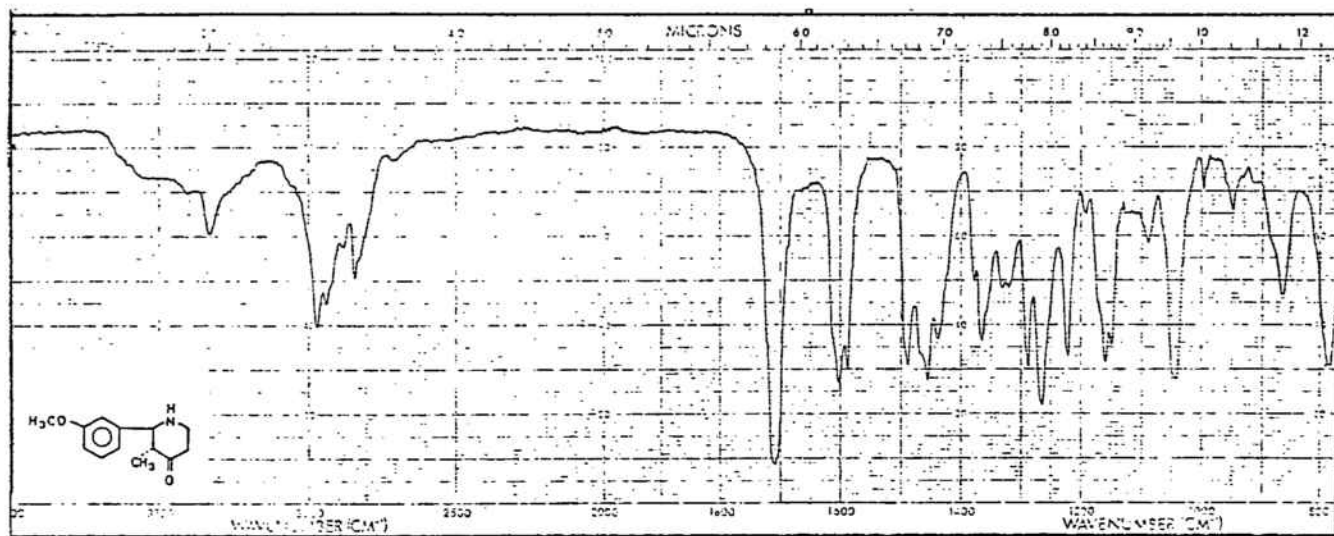


HIDROCLÓRIDO



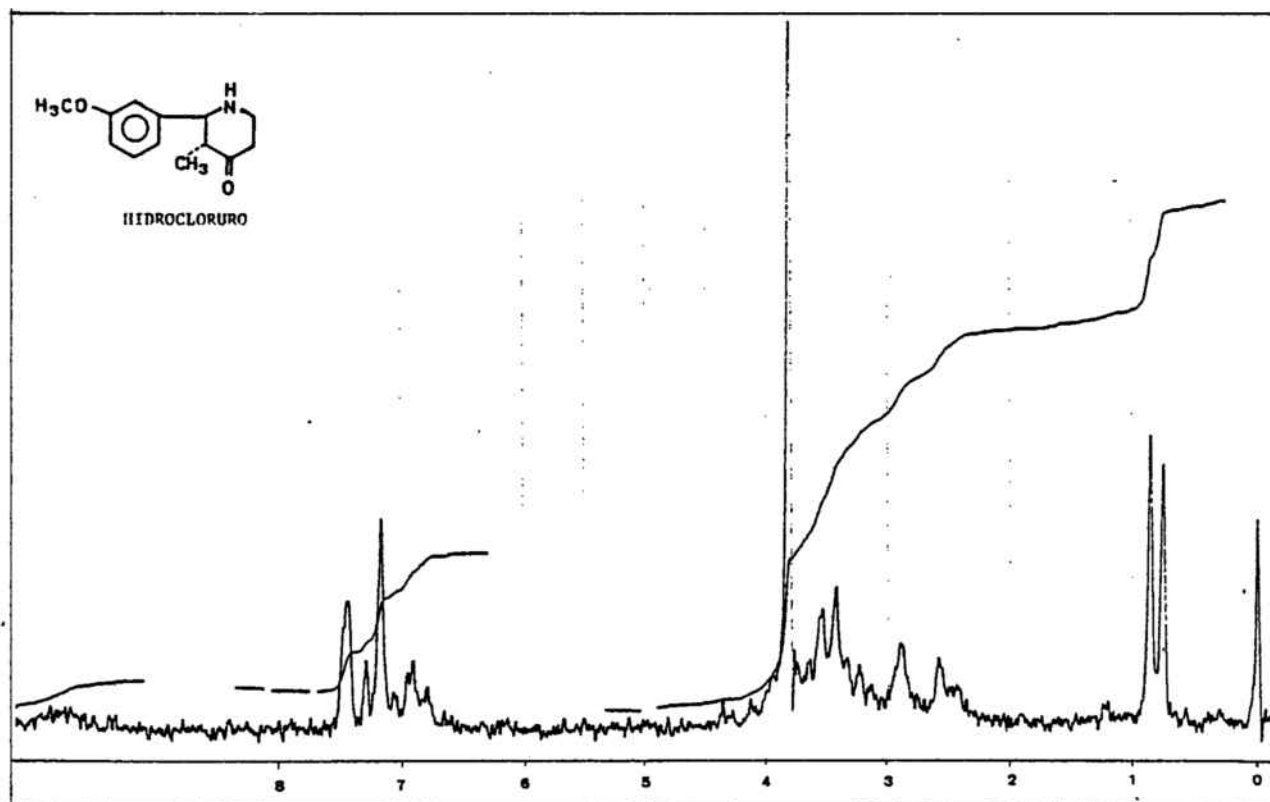
Espectros 22 y 23

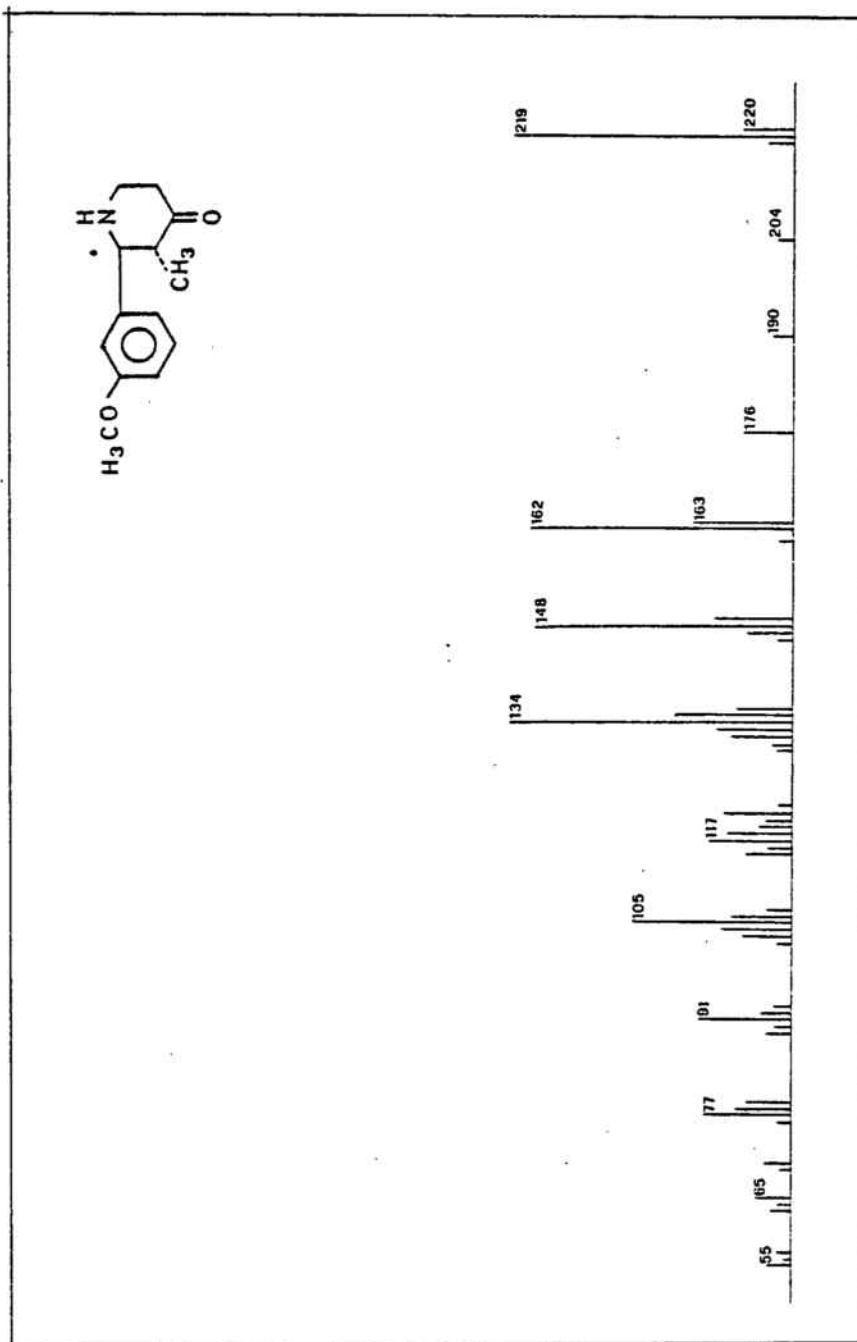
* trans-3-Metil--2-(3-metoxifenil)
-4-piperidona (**48**)



Espectros 24, 25 y 26

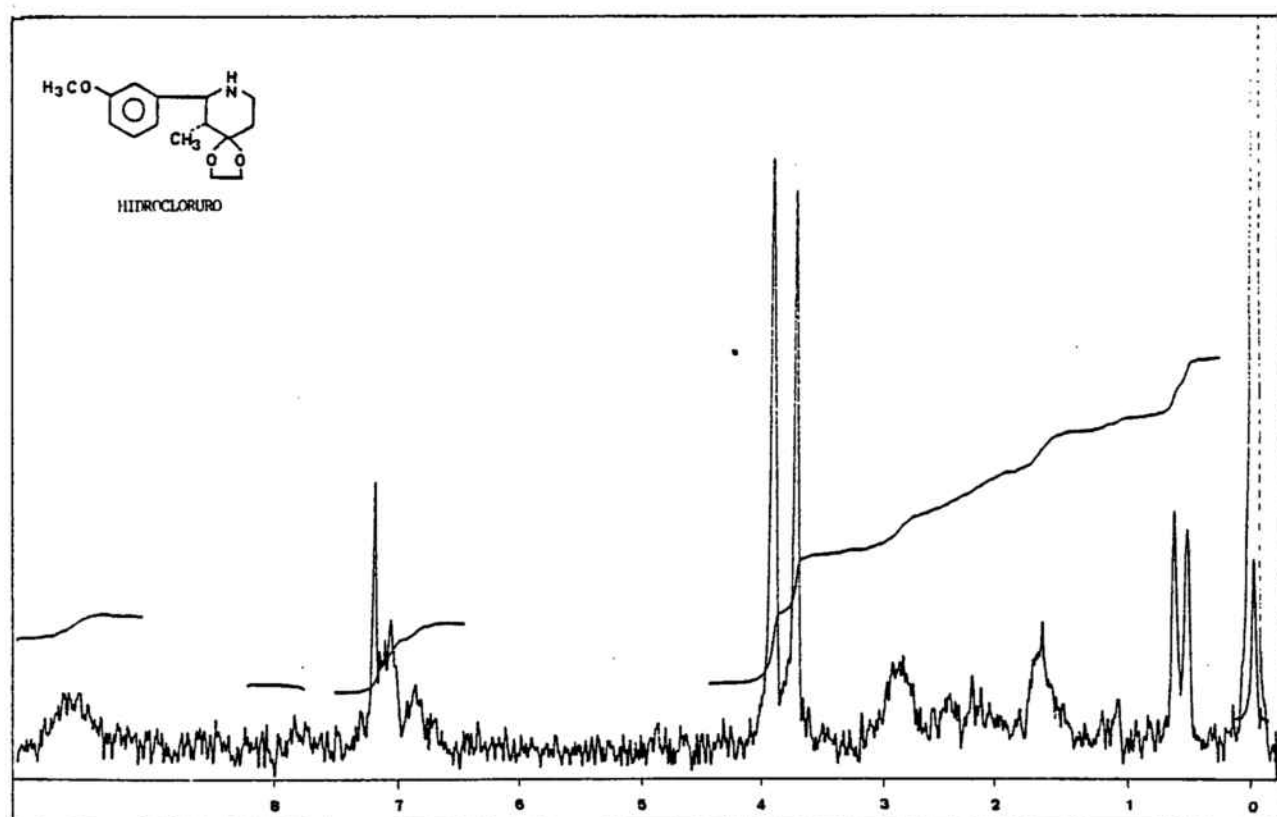
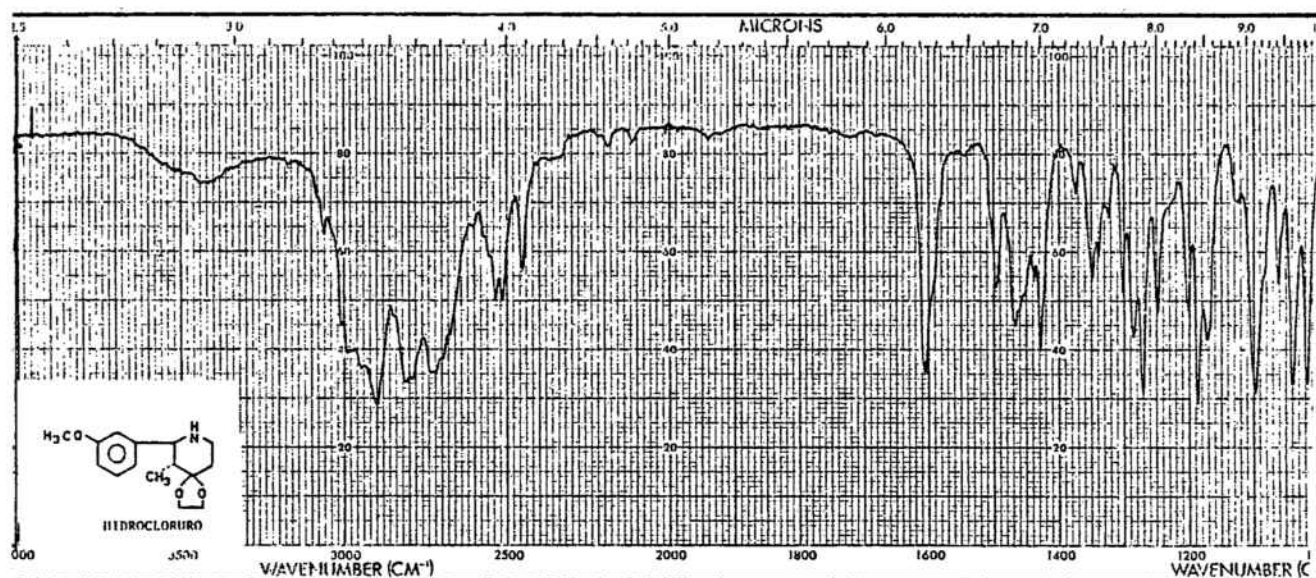
* Hidrocloruro de la trans-3-metil
-2-(3-metoxifenil)-4-piperidona
(48)





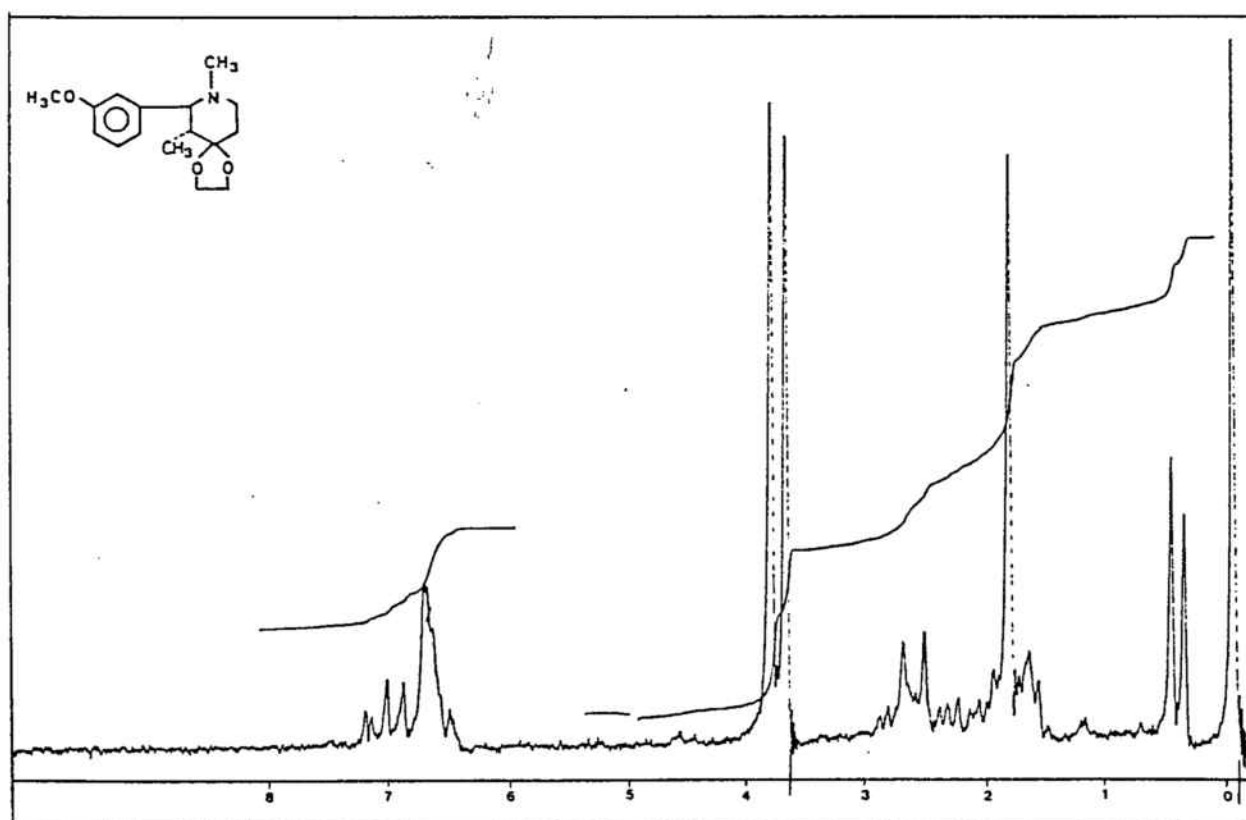
Espectro 27 y 28

* Hidrocloruro de la trans-3-metil
-2-(3-metoxifenil)-4-piperidona
etilenacetal (53)



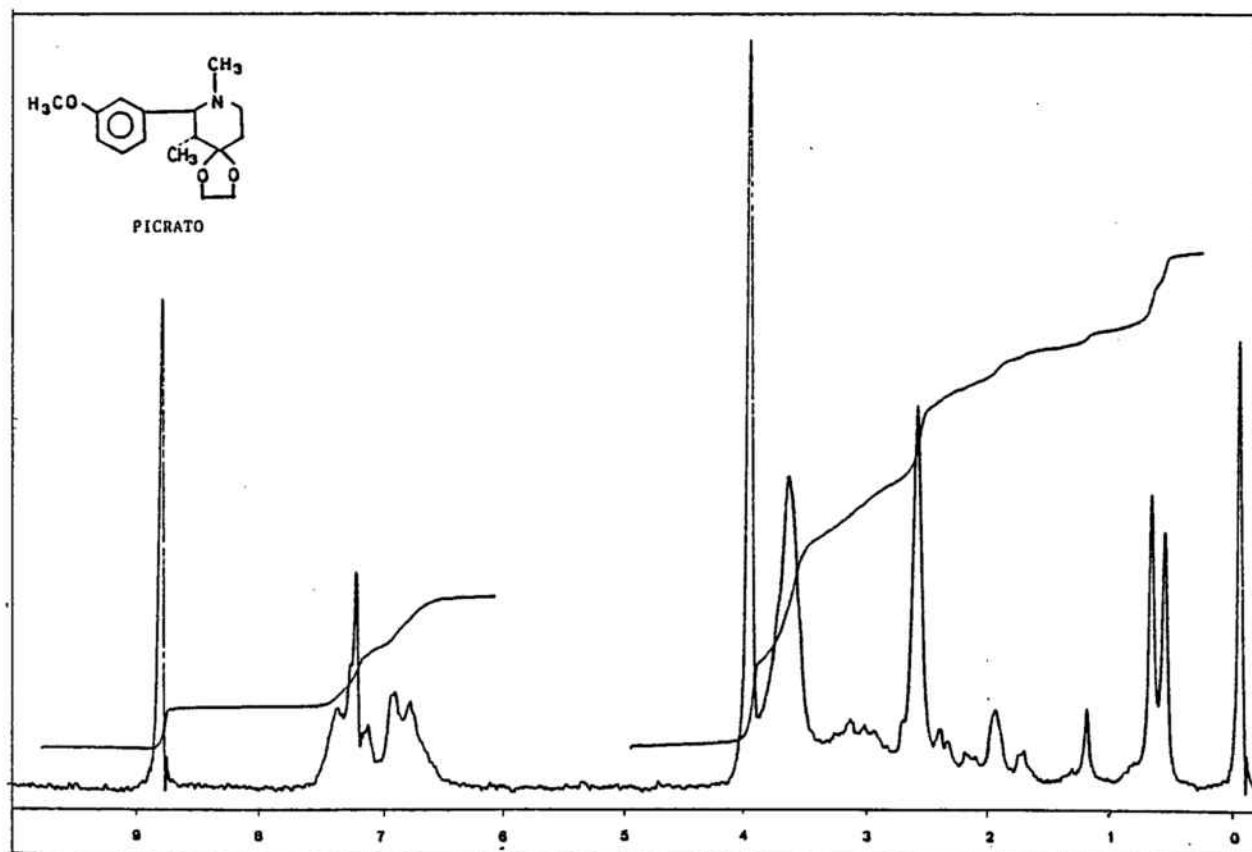
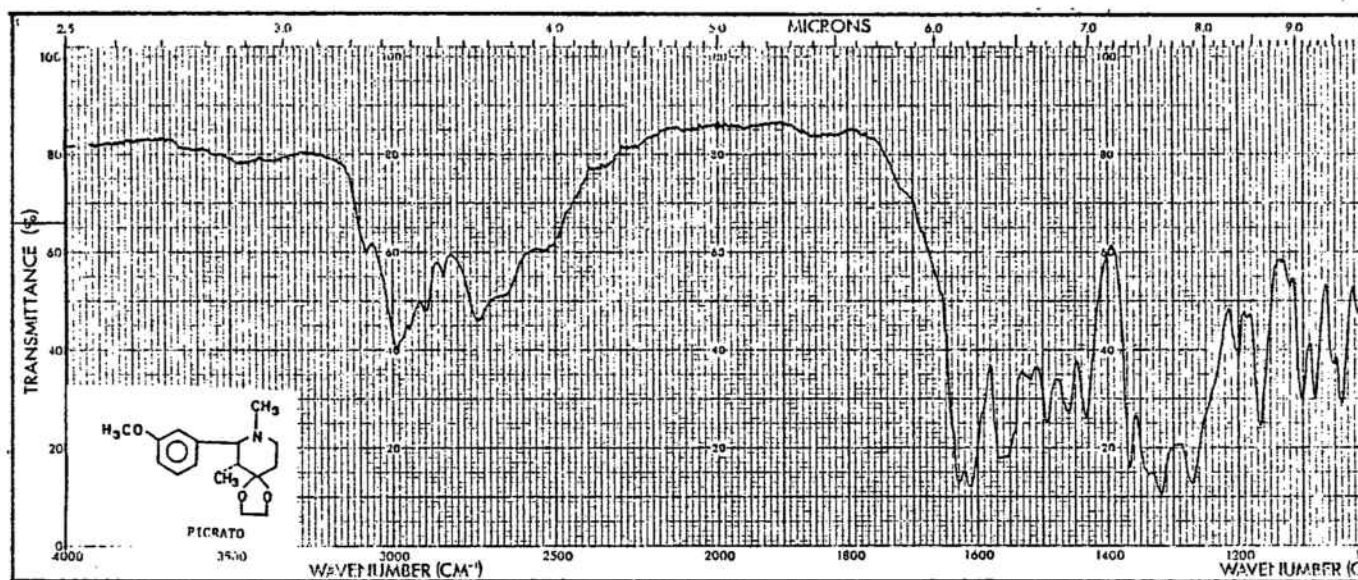
Espectros 29 y 30

* trans-1,3-Dimetil-2-(3-metoxifenil)-4-piperidona etilenacetal
(52)



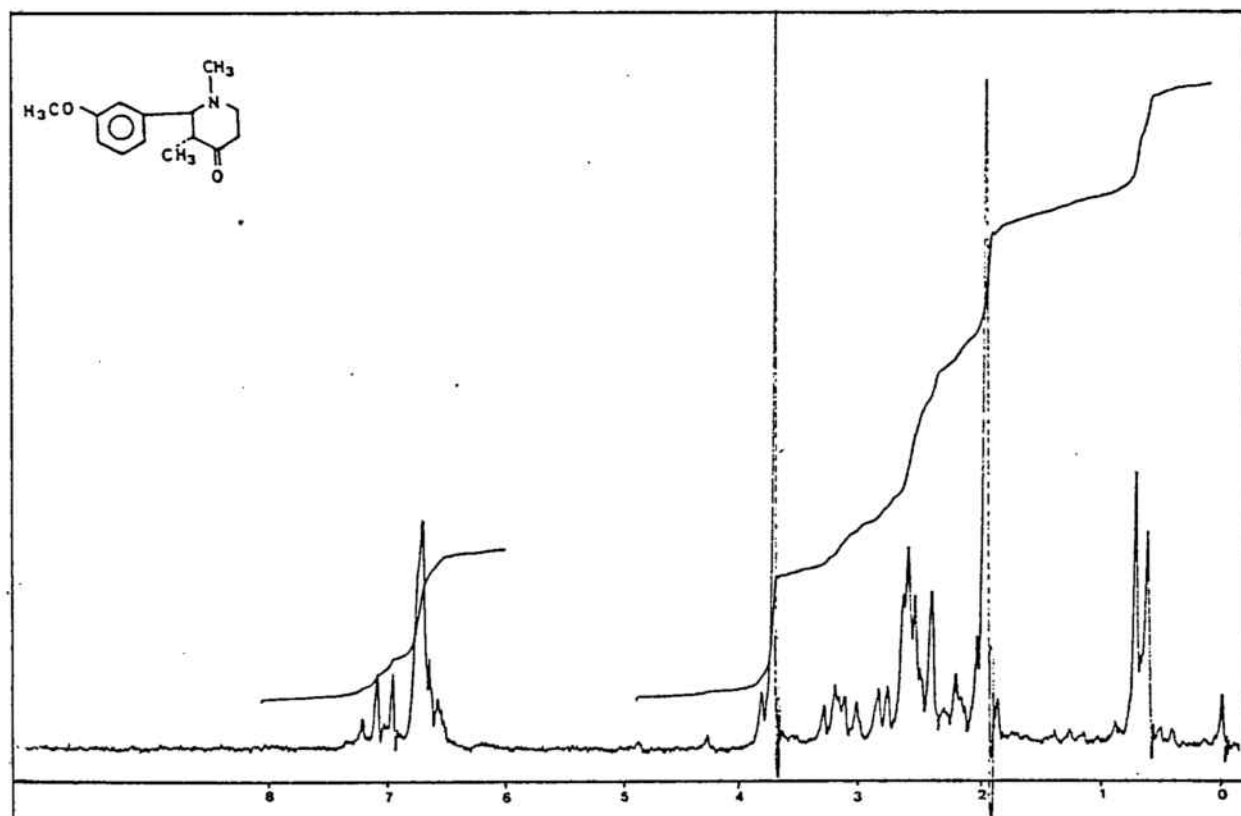
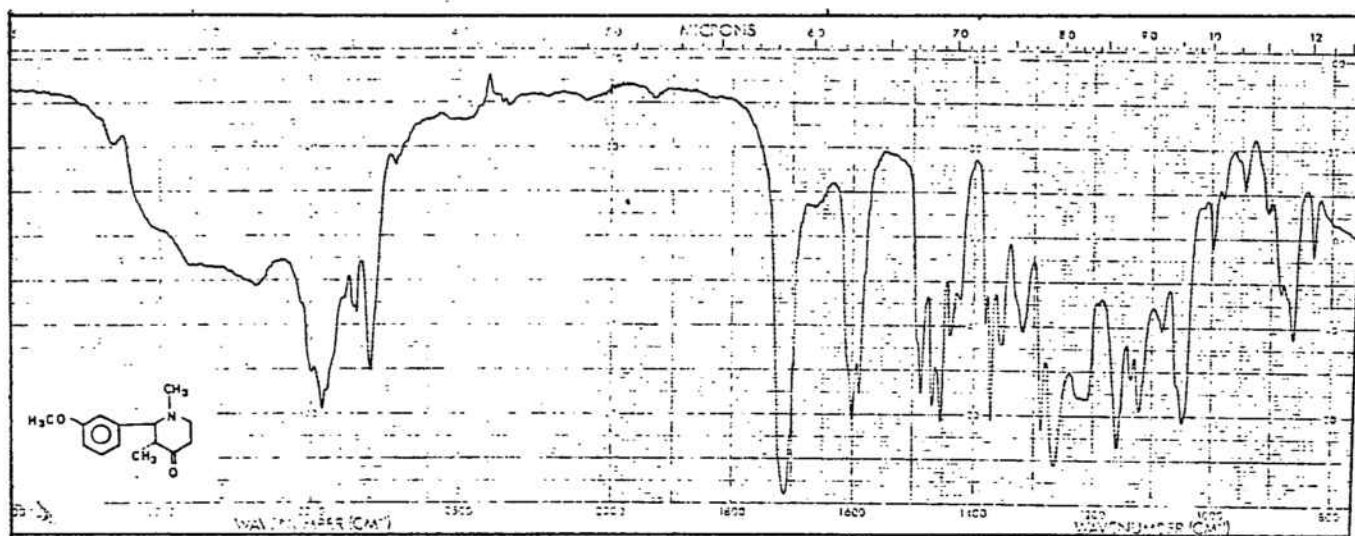
Espectros 31 y 32

* Picrato de la trans-1,3-dimetil
-2-(3-metoxifenil)-4-piperidona
etilenácetal(52)



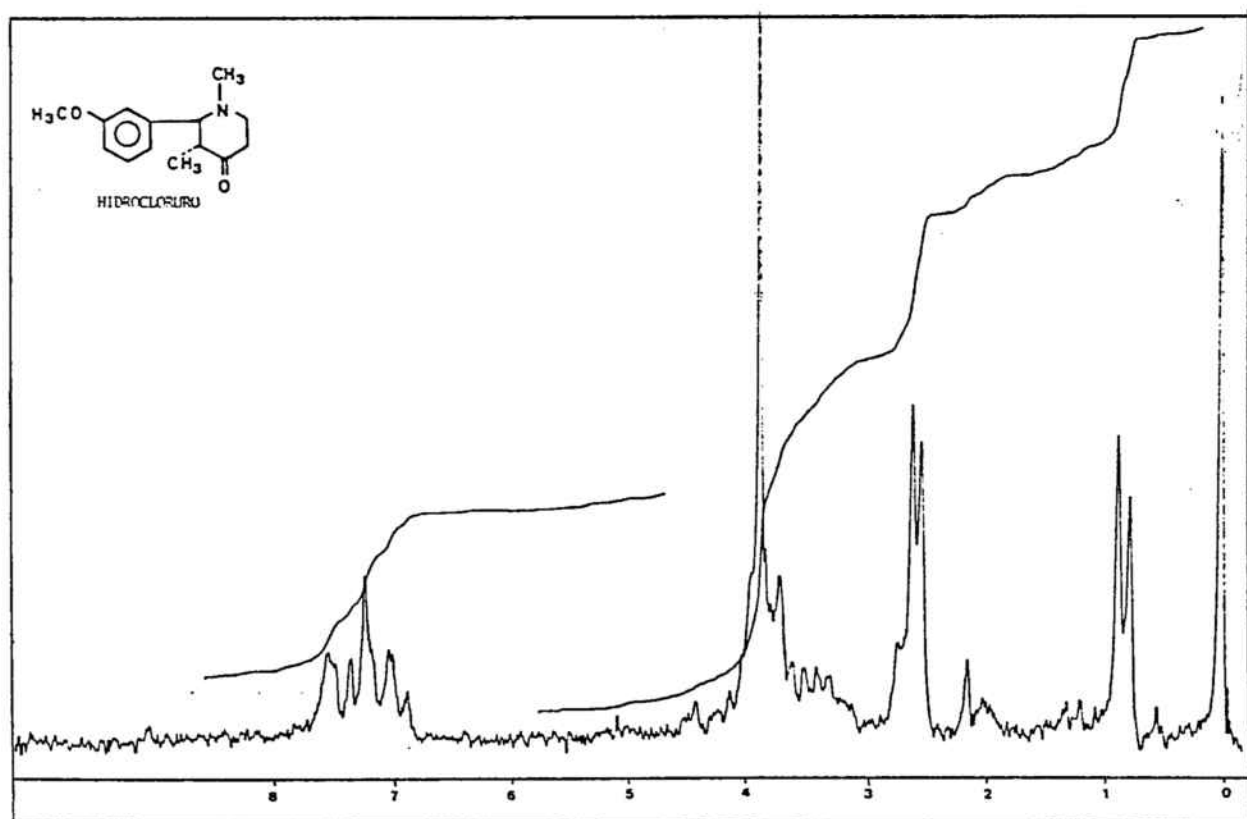
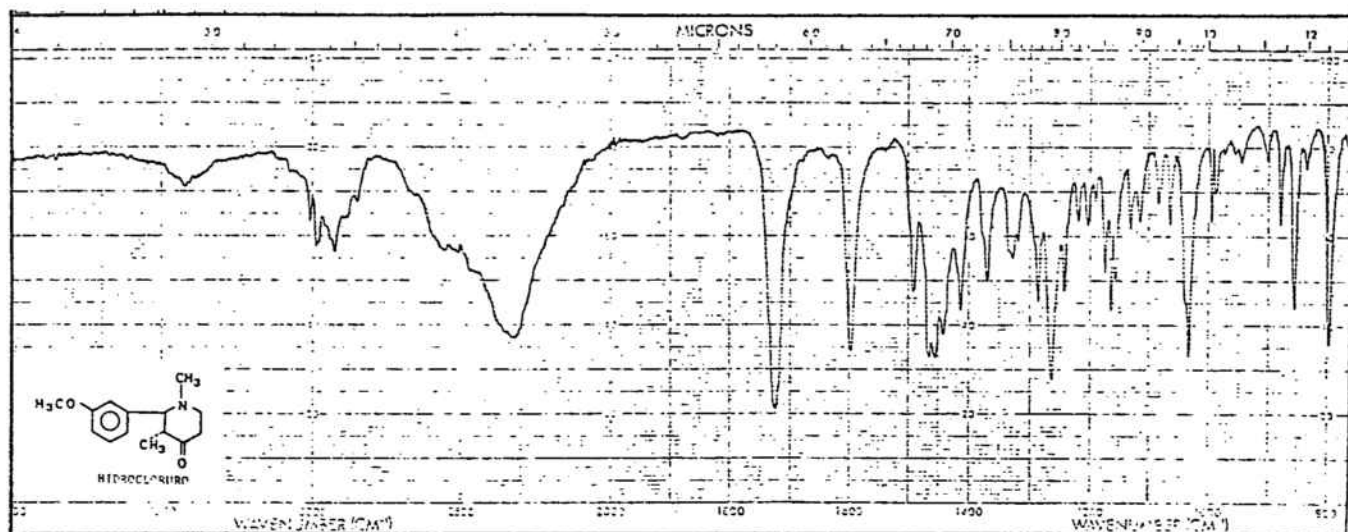
Espectros 33 y 34

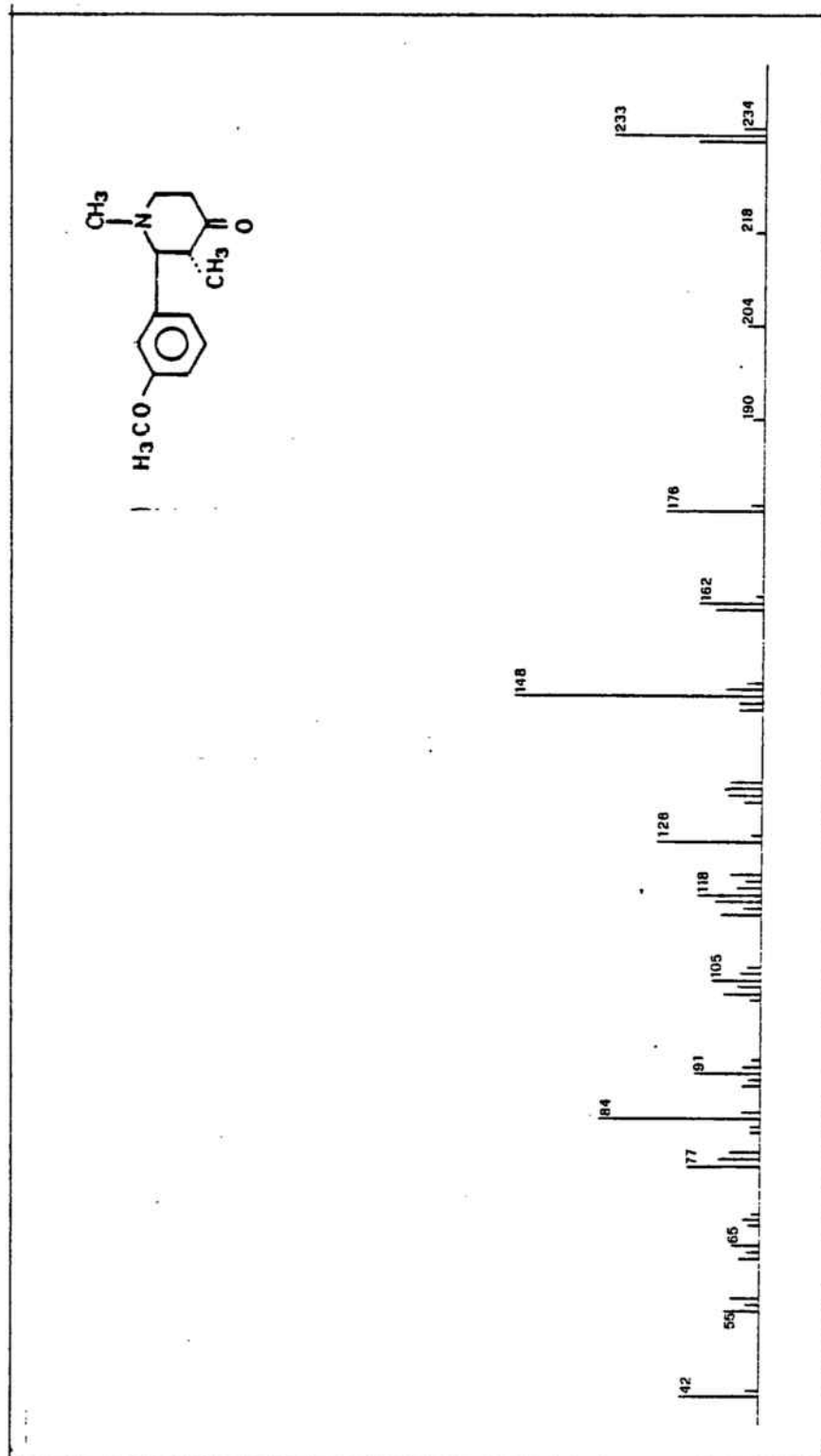
* trans-1,3-Dimetil-2-(3-metoxifenil)-4-piperidona (37)



Espectros 35, 36 y 37

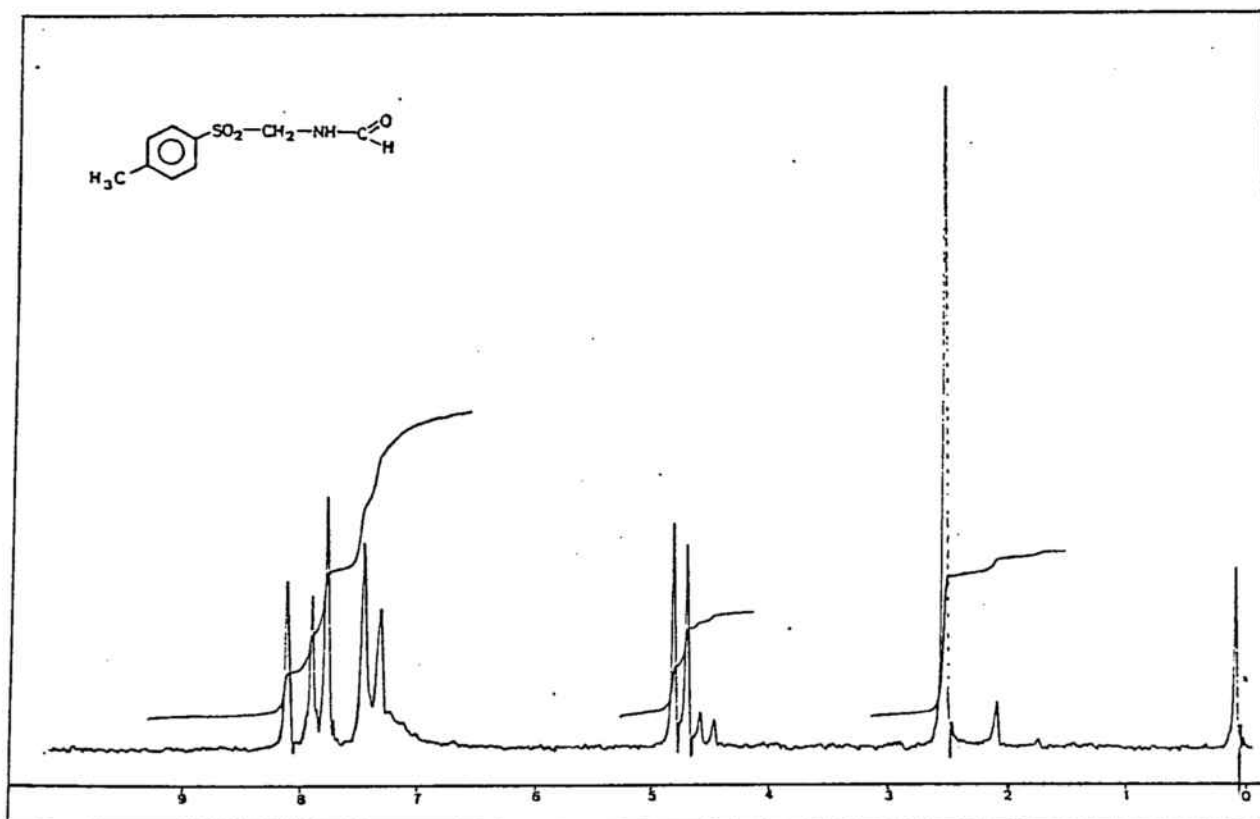
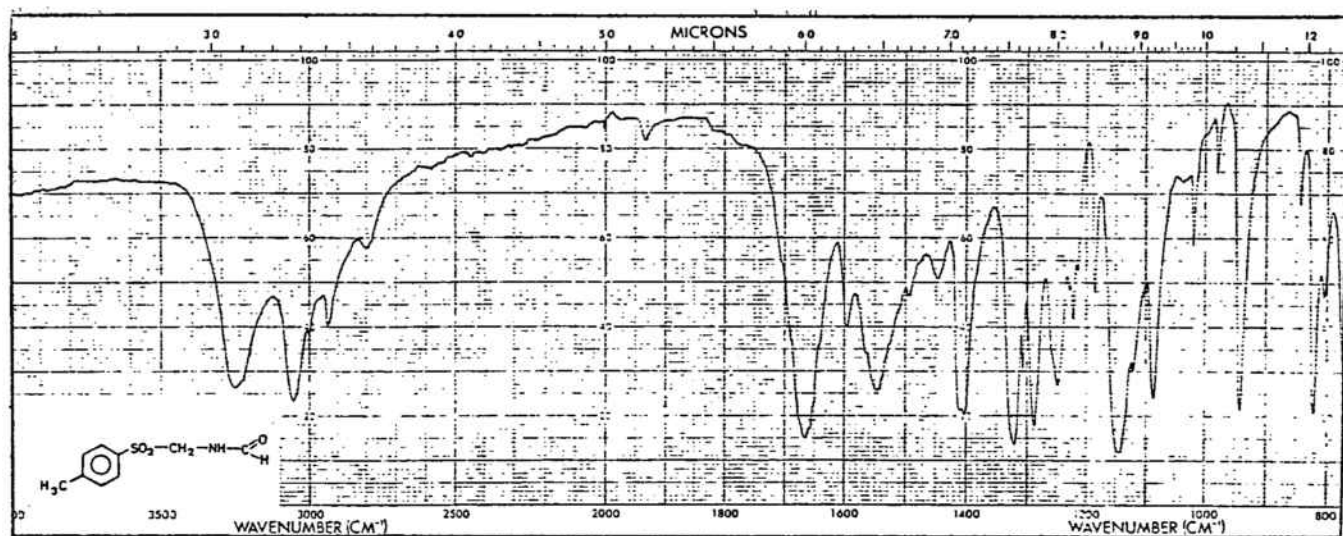
* Hidrocloruro de la trans-1,3-dimetil-2-(3-metoxifenil)-4-piperidona (37)





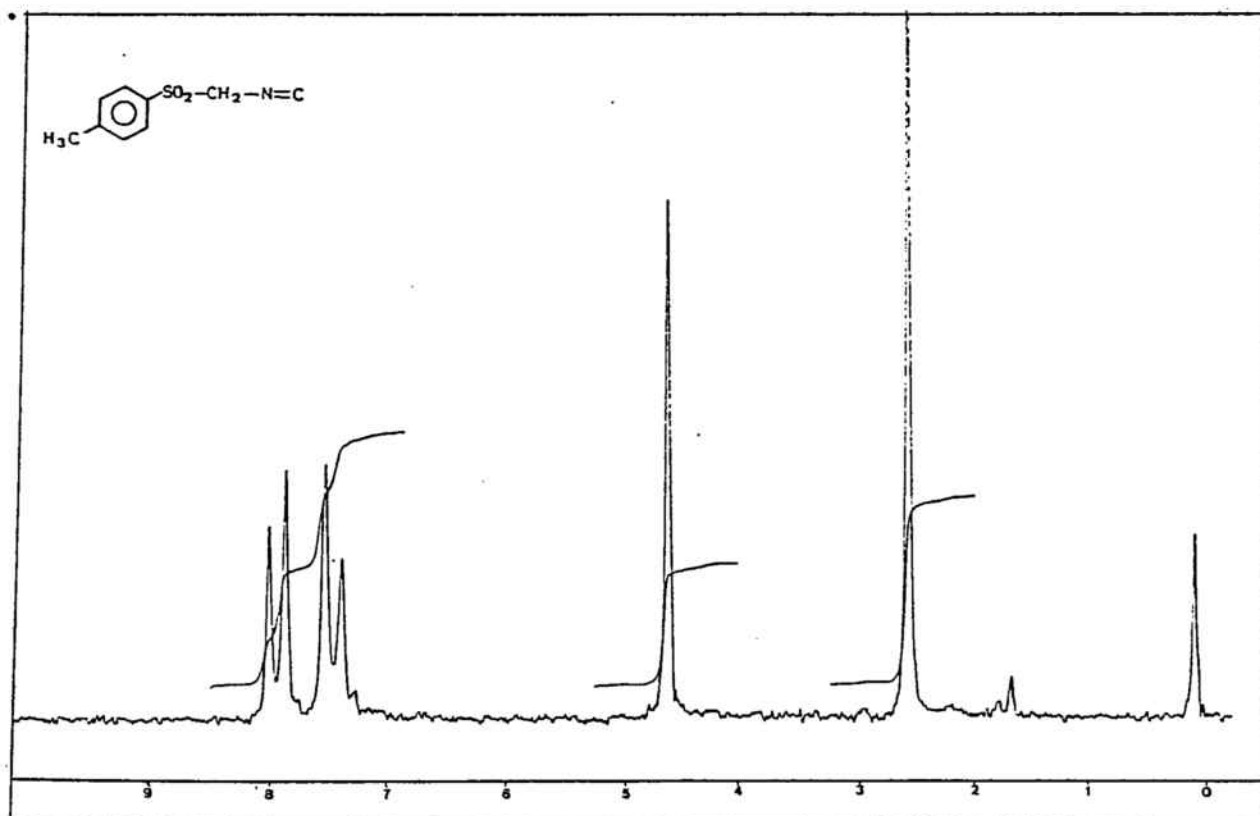
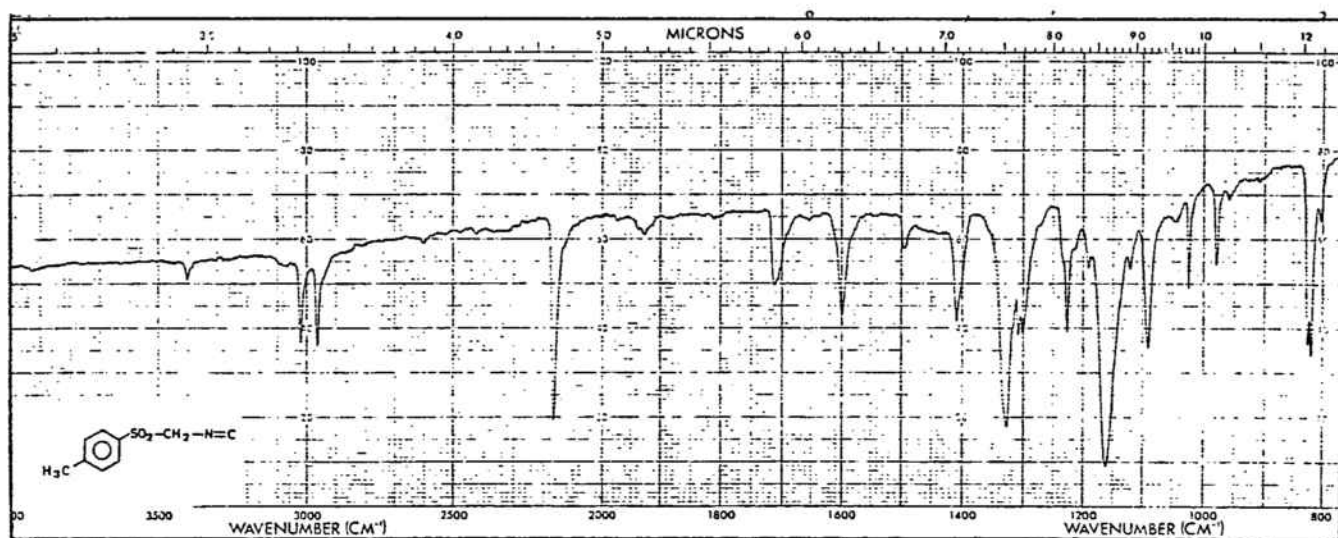
Espectros 38 y 39

* N-(p-tolilsulfonilmetil)formida (75)



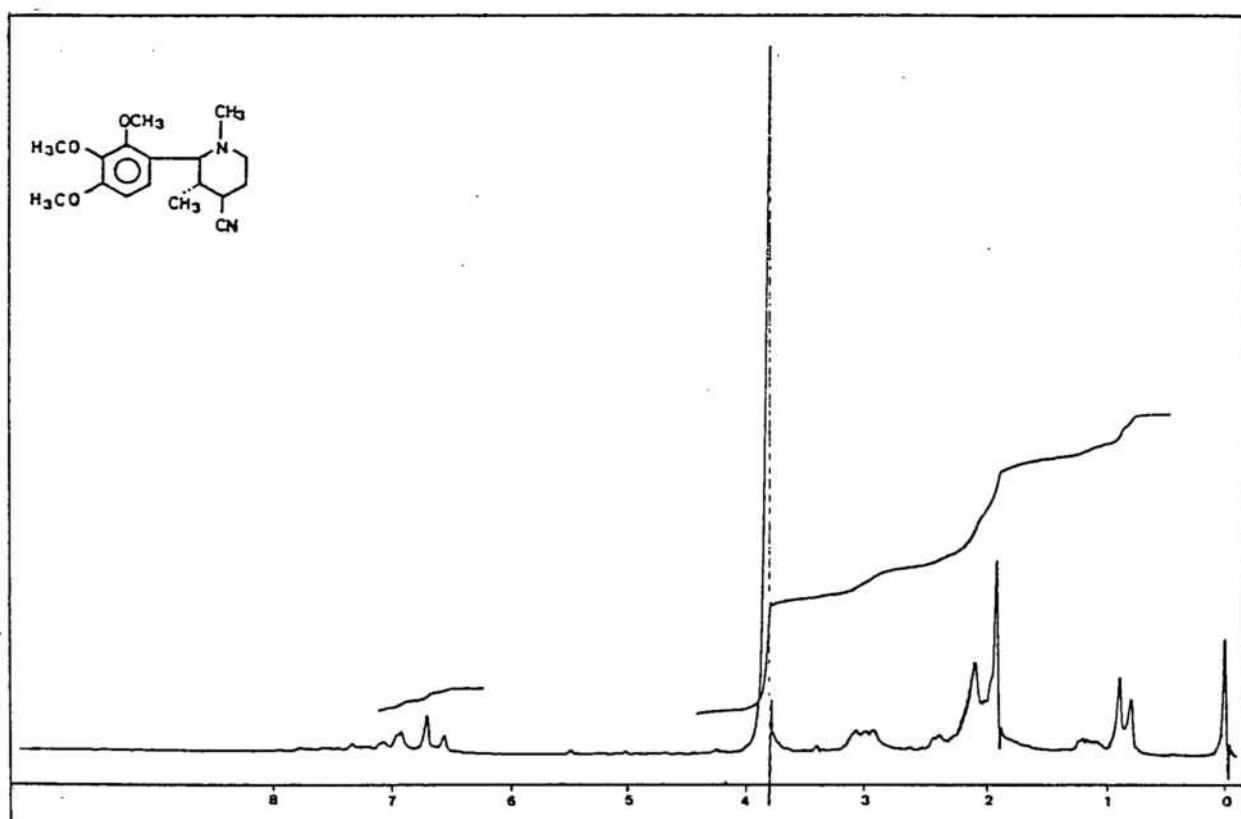
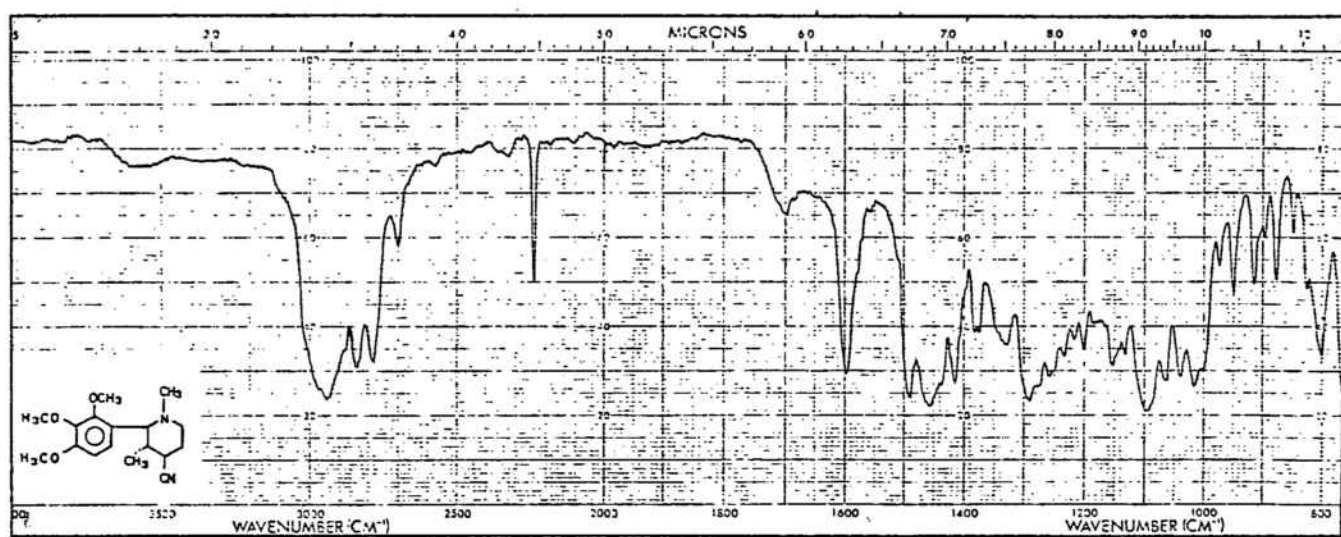
Espectros 40 y 41

* Isocianuro de p-tolilsulfonil-
metilo (69)



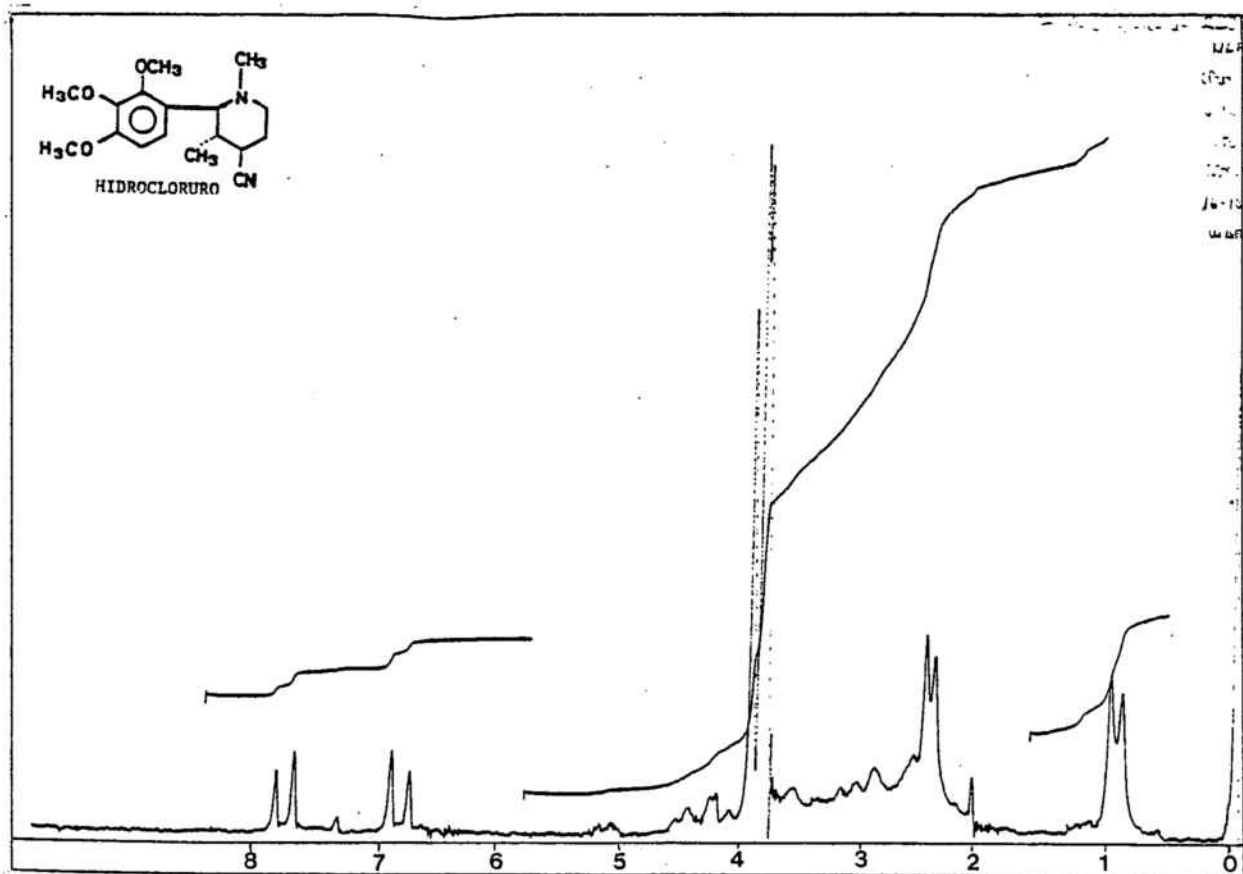
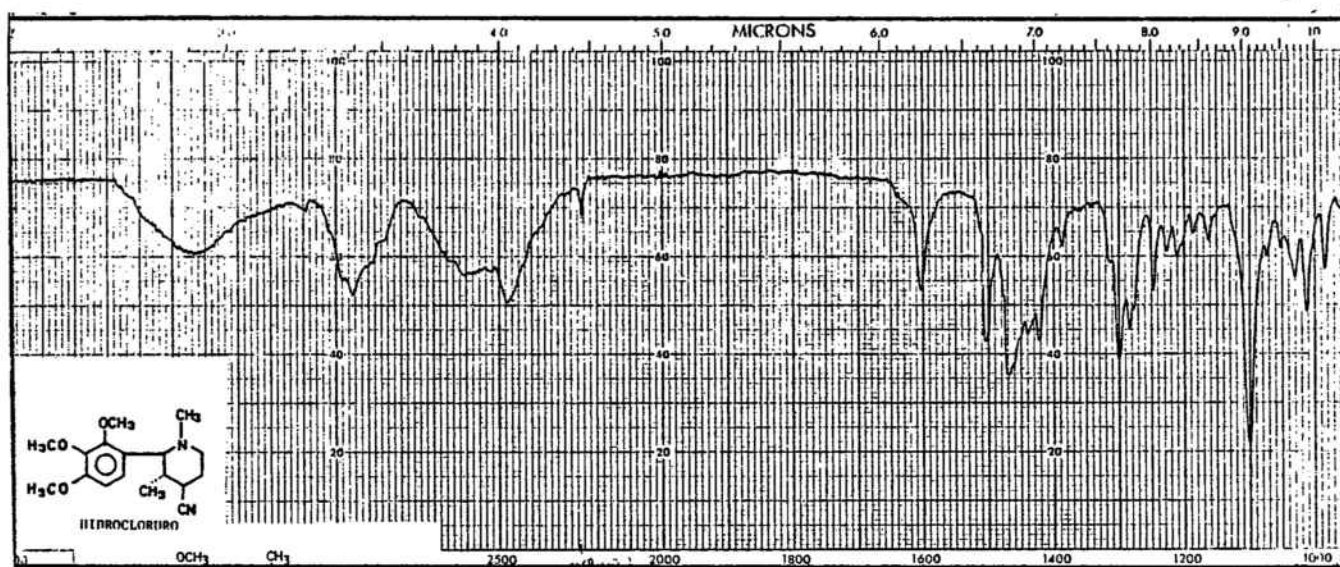
Espectros 42 y 43

- * 1,t-3-Dimetil-c-2-(2,3,4-trimetoxifenil)piperidin-r-4-carbonitrilo (29)



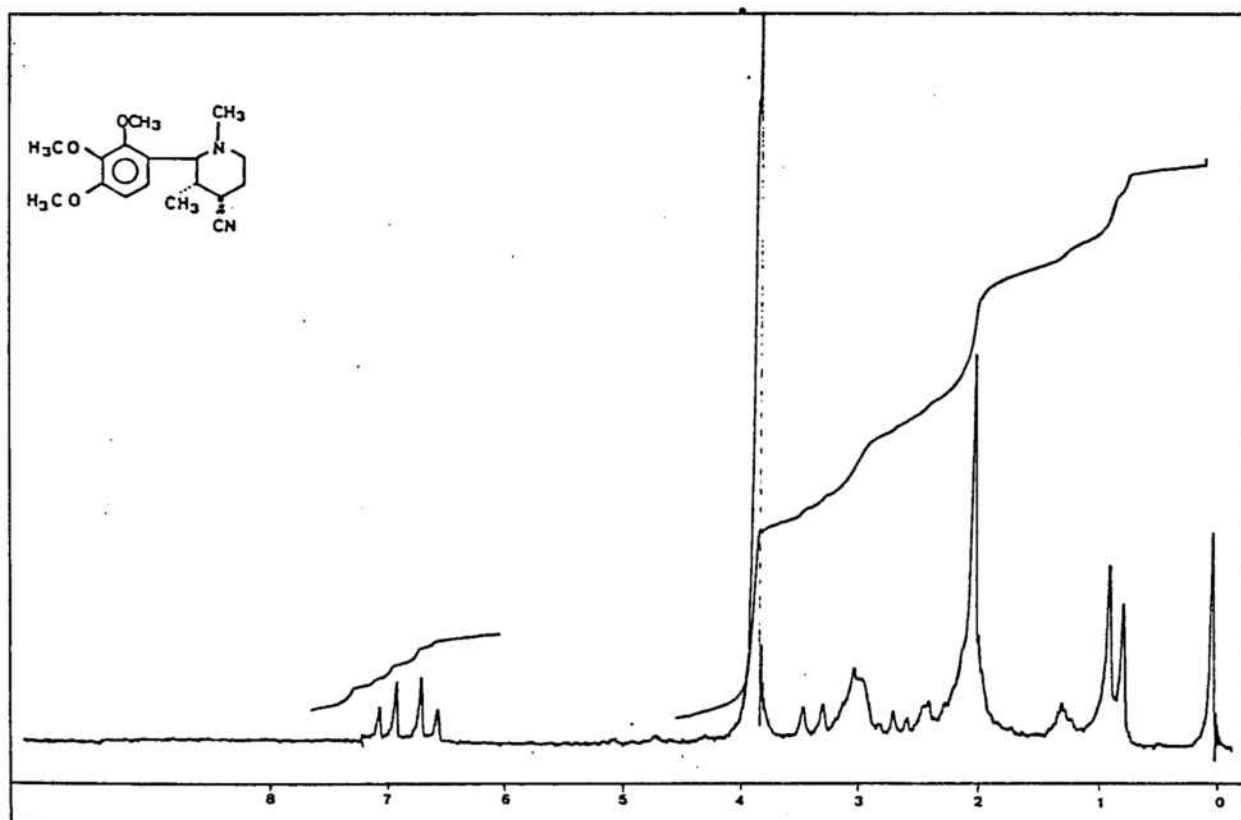
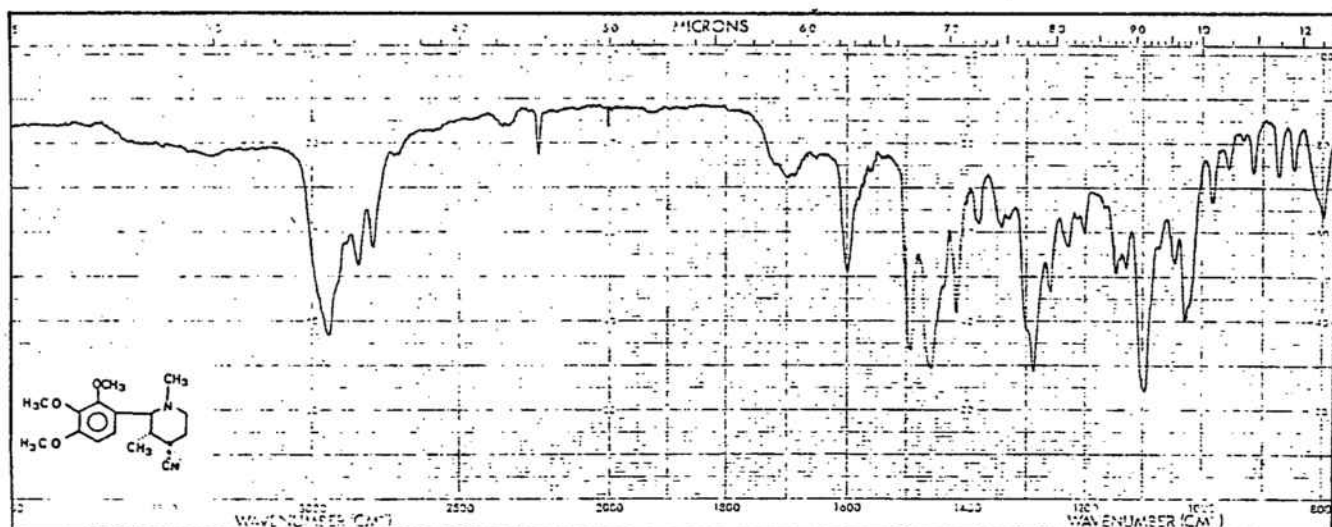
Espectros 44 y 45

* Hidrocloruro del 1,t-3-dimetil-
c-2-(2,3,4-trimetoxifenil)pipe-
ridin-r-4-carbonitrilo (29)



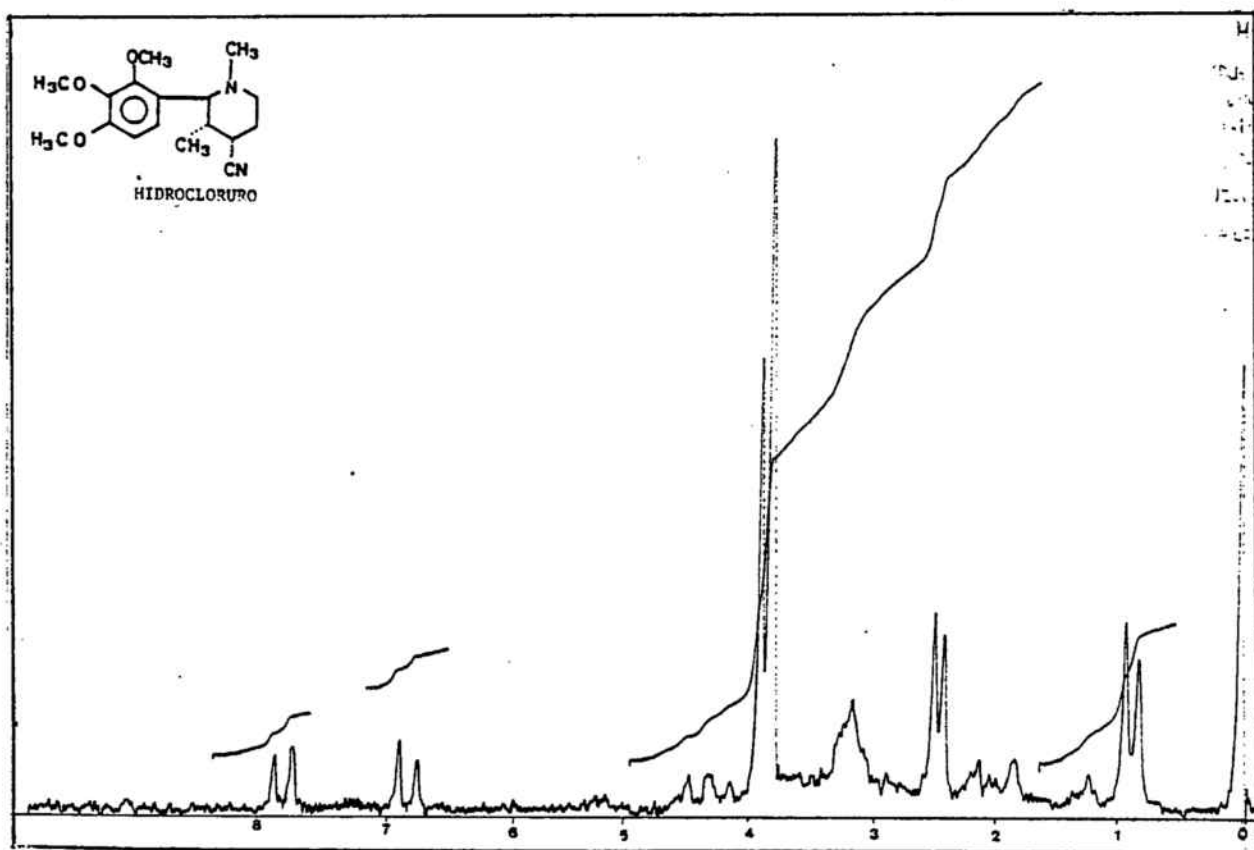
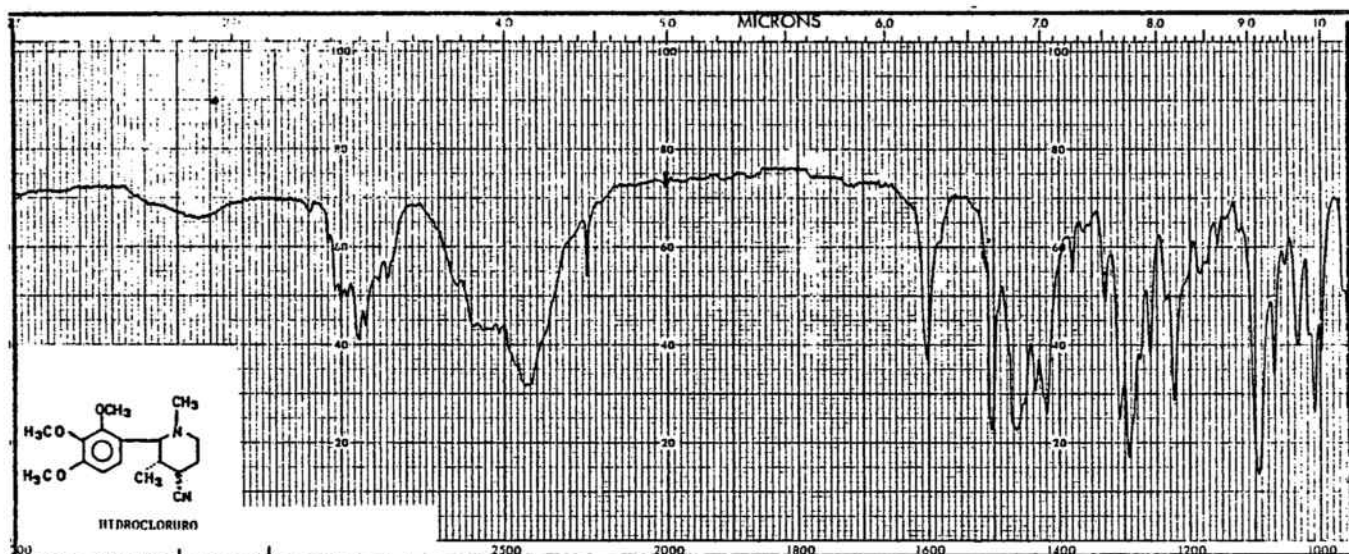
Espectros 46 y 47

* 1,c-3-Dimetil-t-2-(2,3,4-trime-
toxifenil)piperidin-r-4-carboni-
trilo (29)

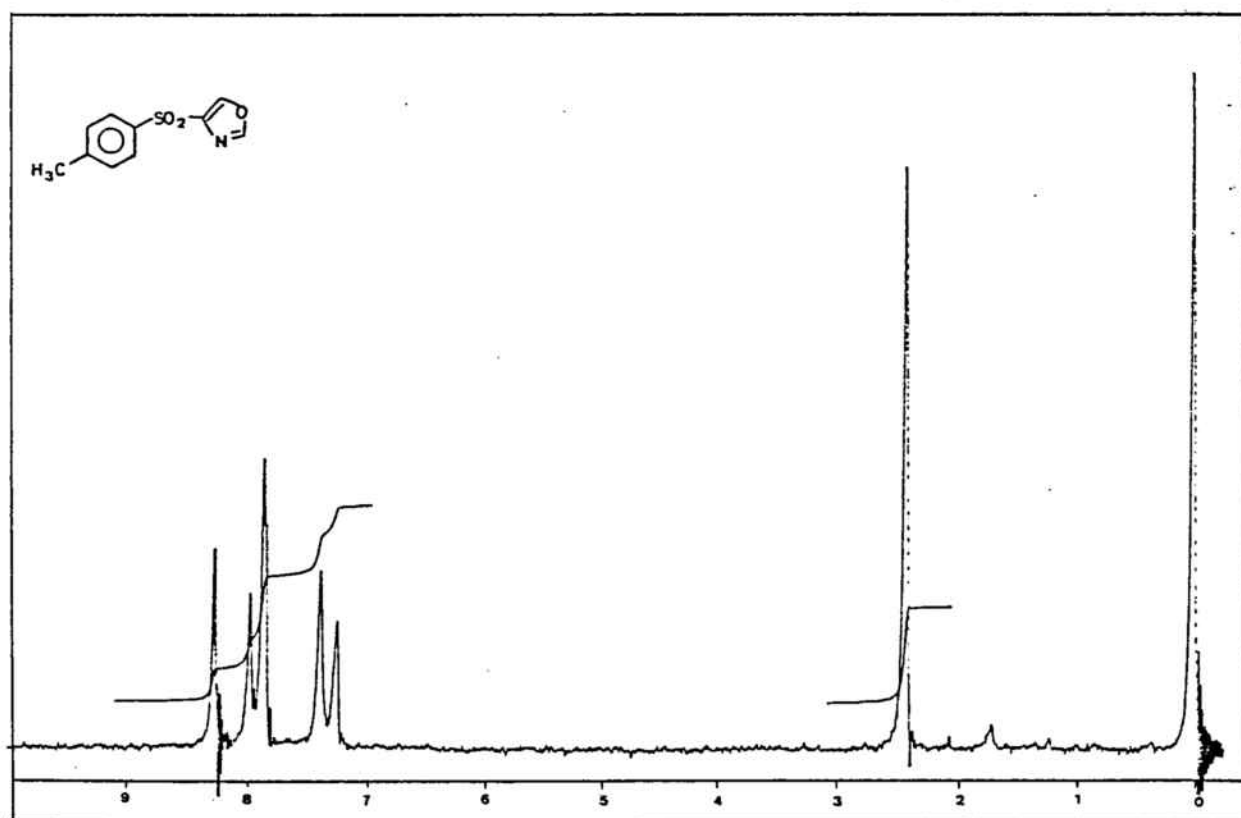
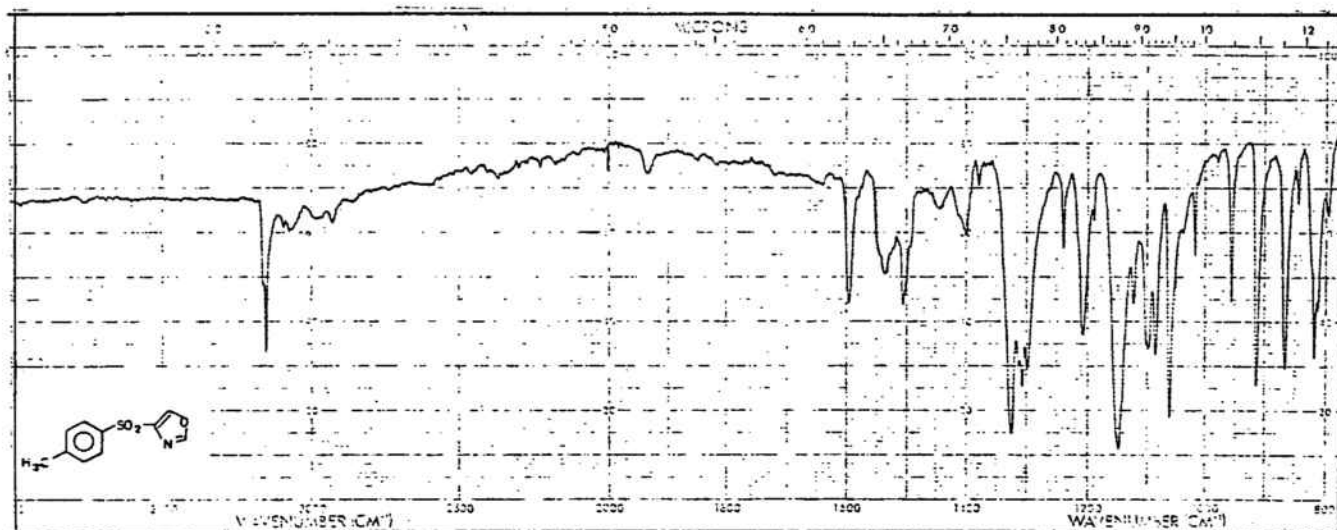


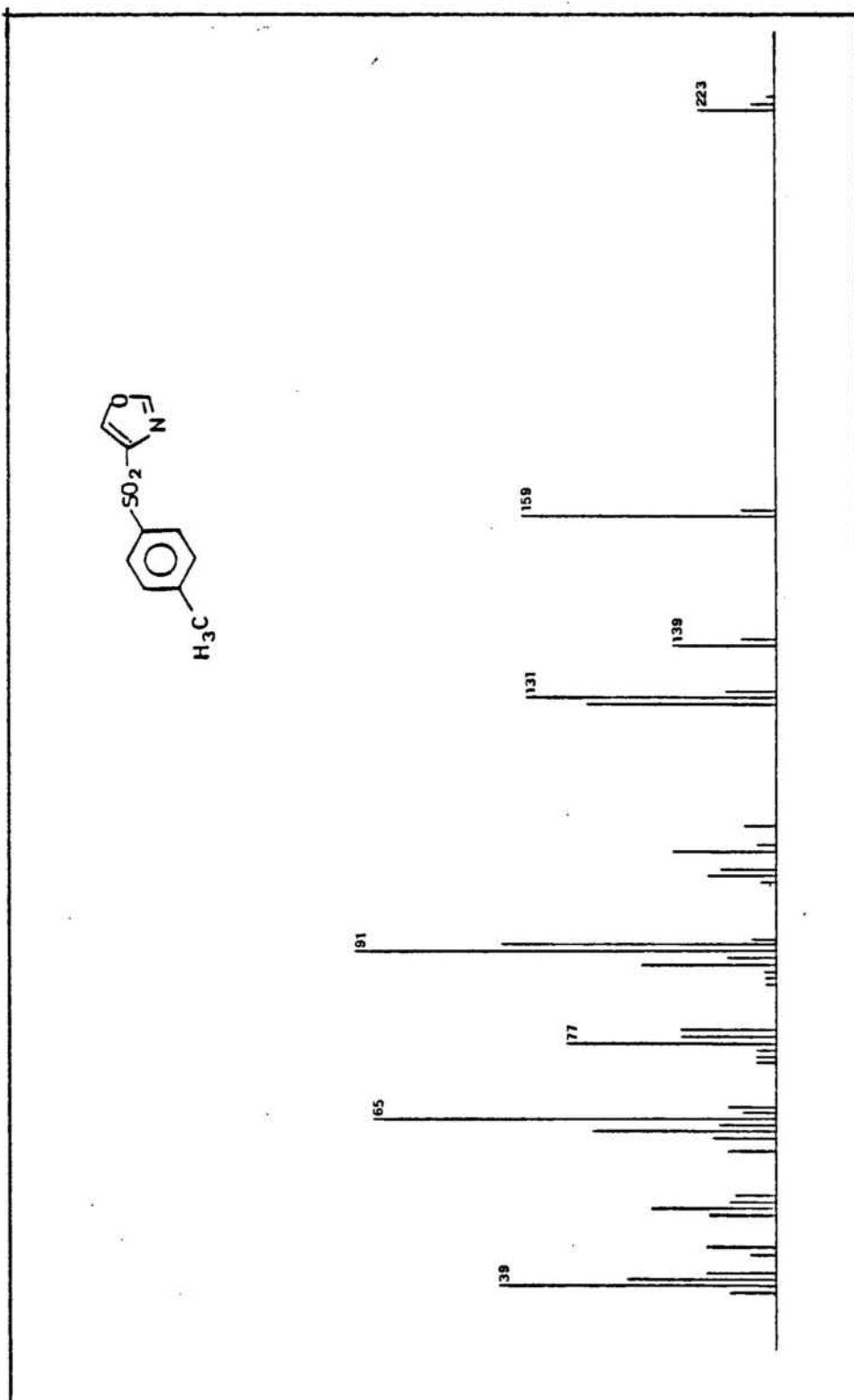
Espectros 48 y 49

* Hidrocloruro del 1,c-3-dimetil-t-
2-(2,3,4-trimetoxifenil)piperidin
-r-4-carbonitrilo (29)



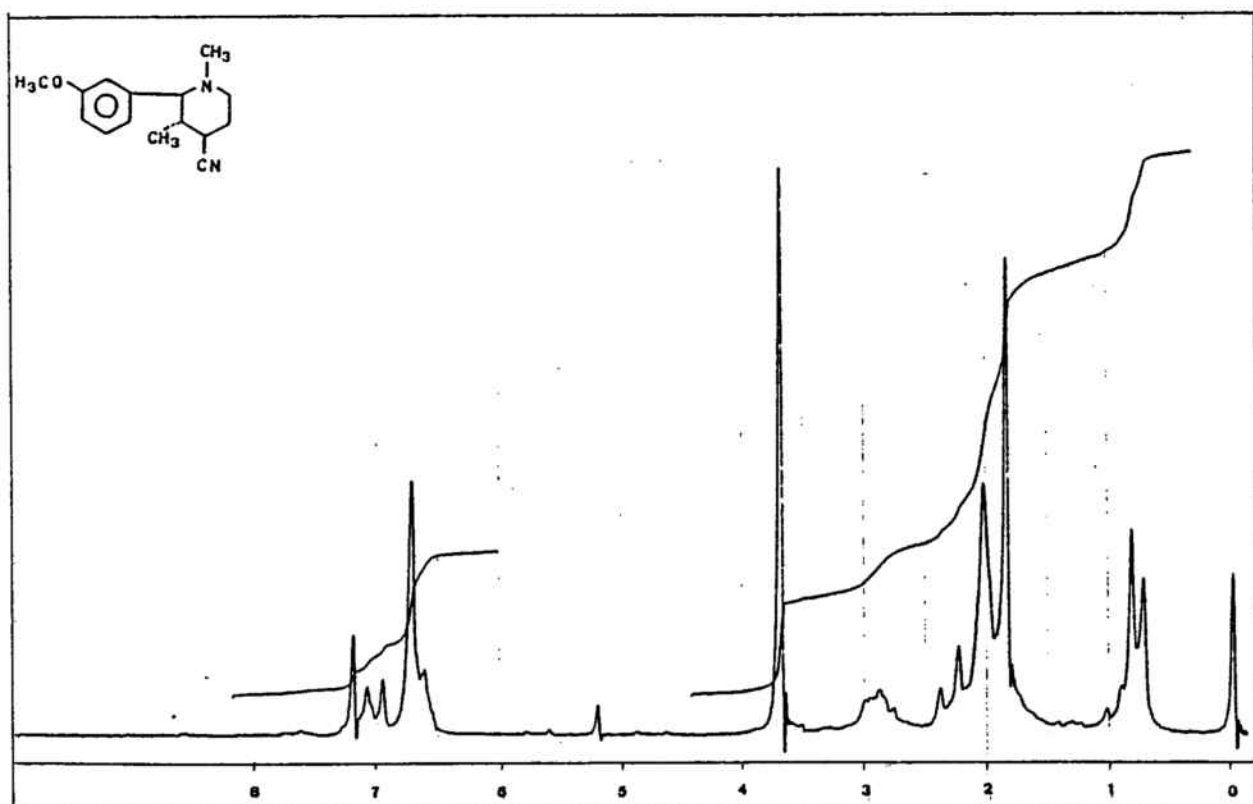
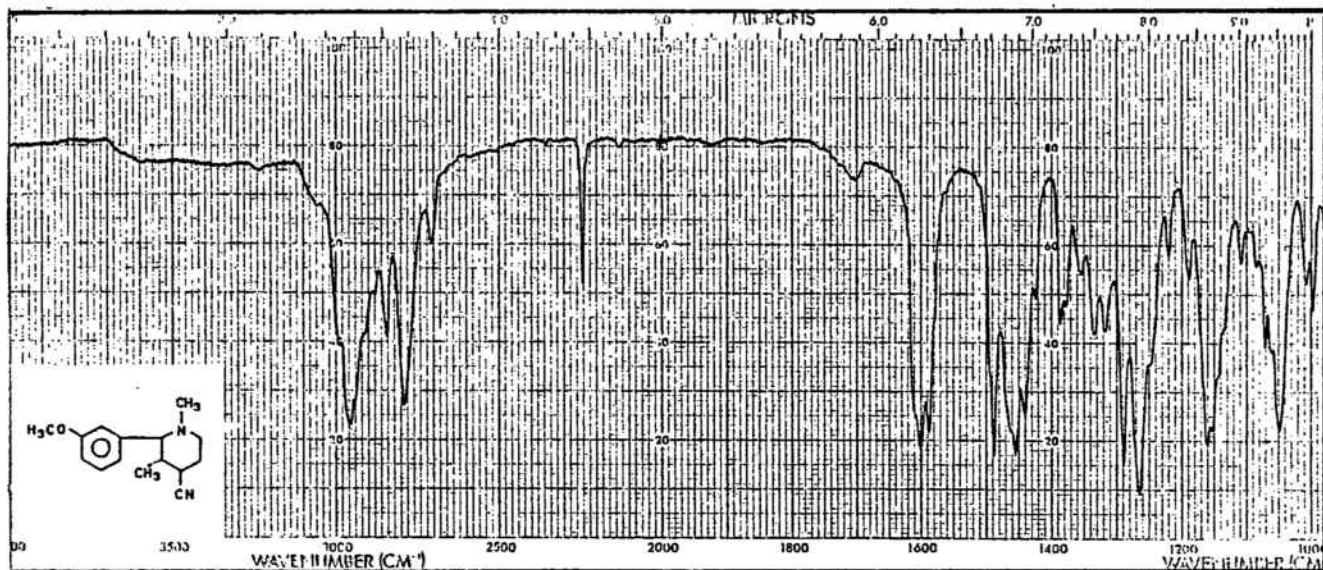
Espectros 50, 51 y 52

* 4-Tosiloxazol (77)



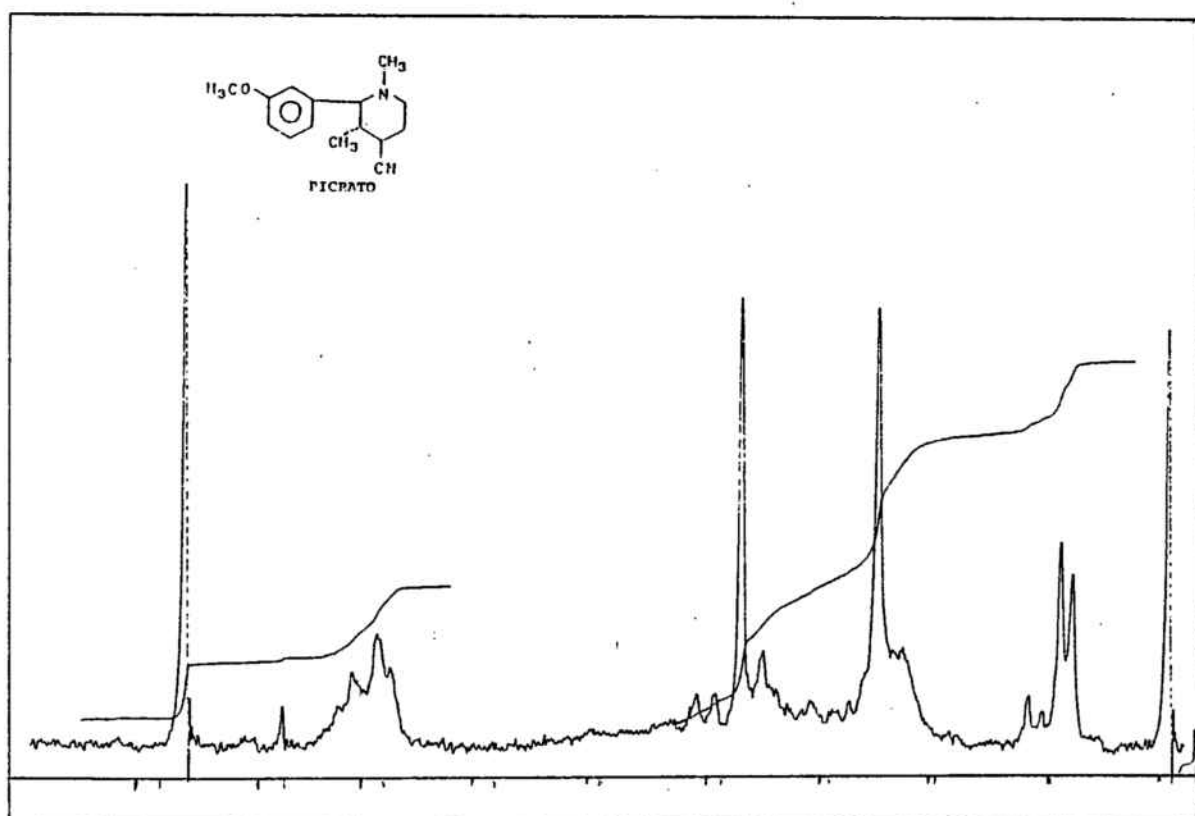
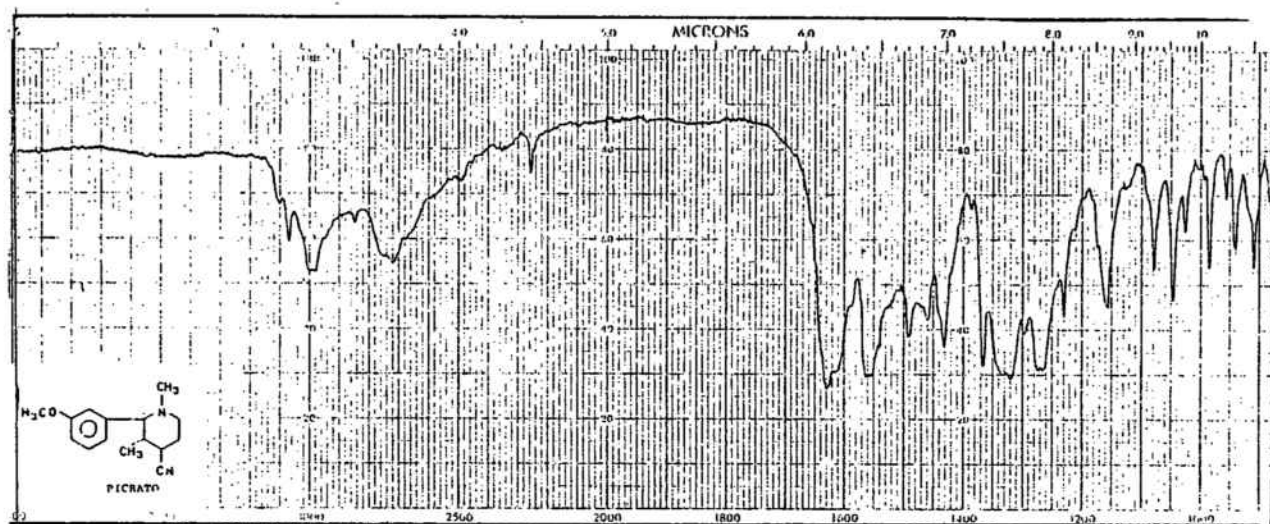
Espectros 53 y 54

* 1,t-3-Dimetil-c-2-(3-metoxifenil)piperidin-r-4-carbonitrilo
(38)



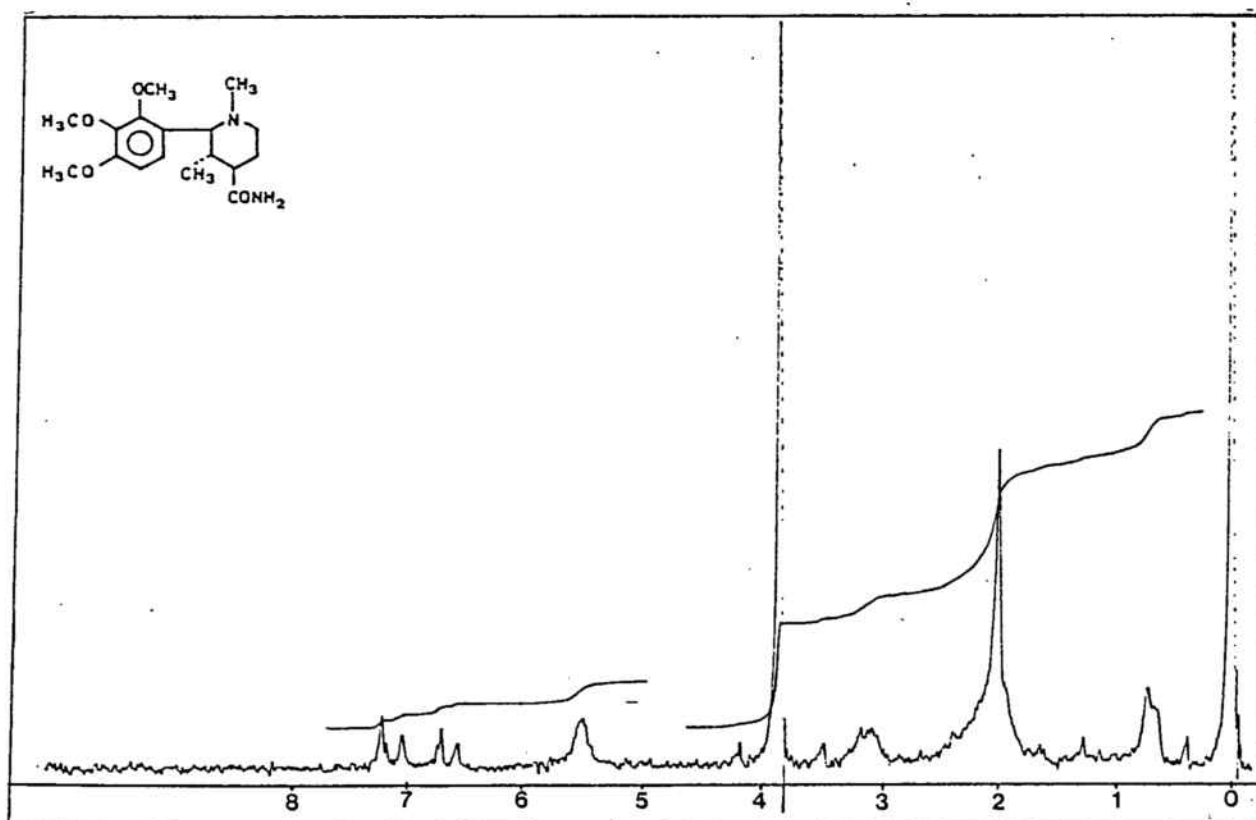
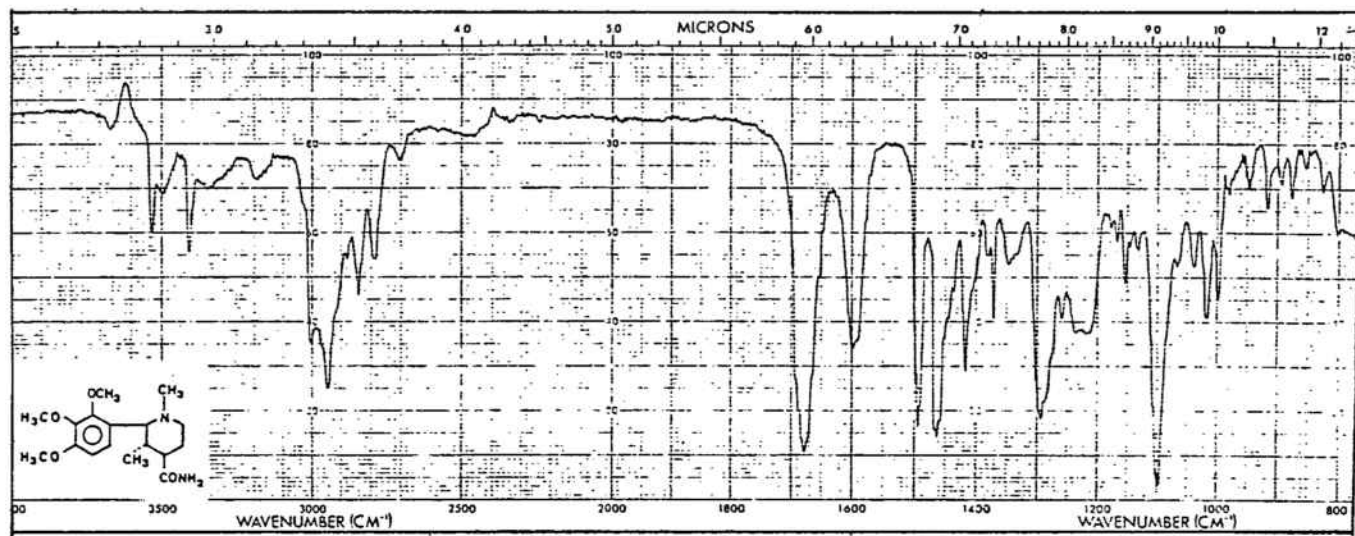
Espectros 55 y 56

* Pícrato del 1,t-3-dimetil-c-2-(3-metoxifenil)piperidin-r-4-carbonitrilo (38)



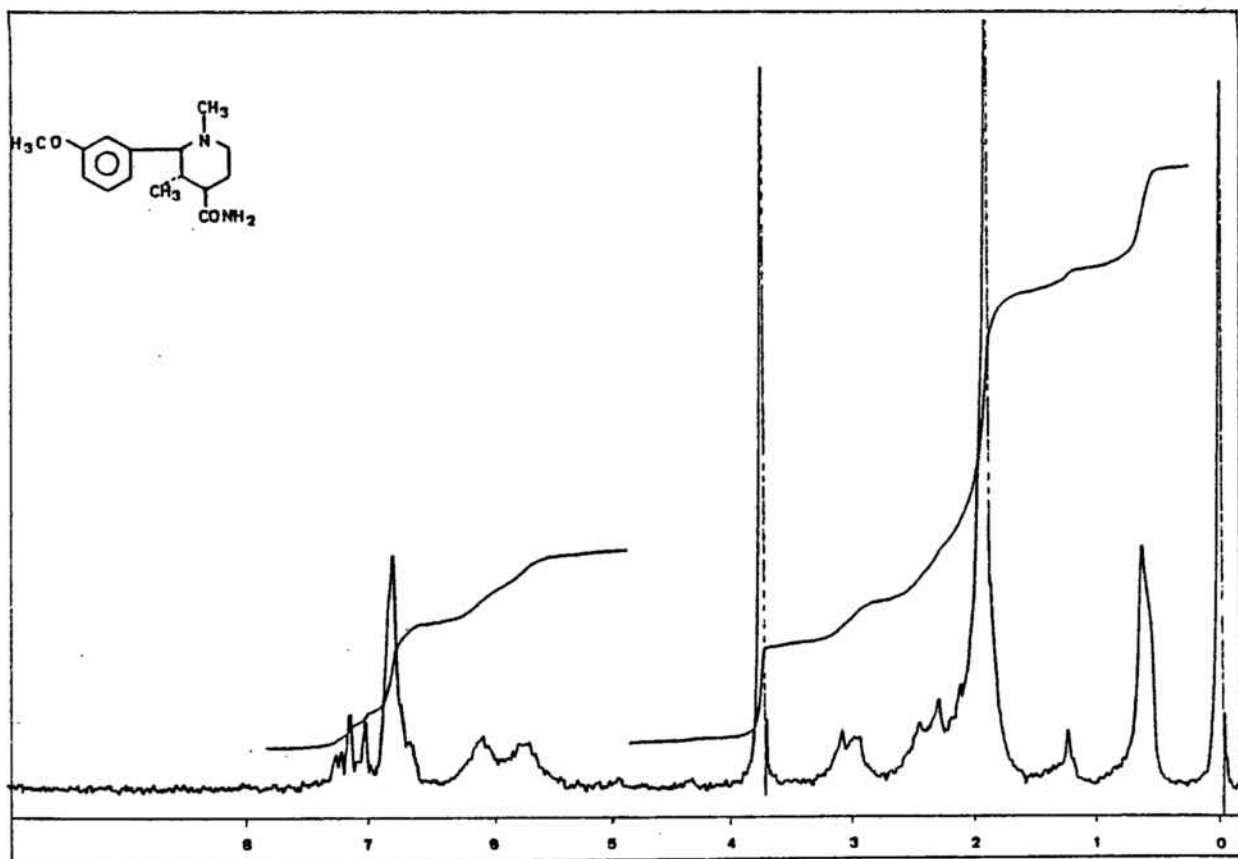
Espectros 57 y 58

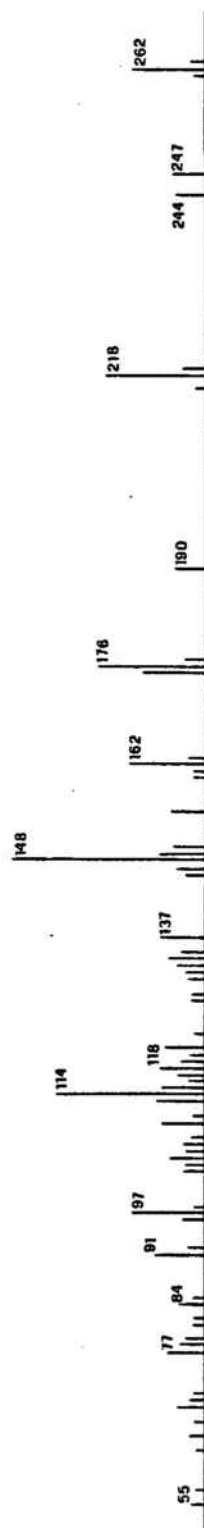
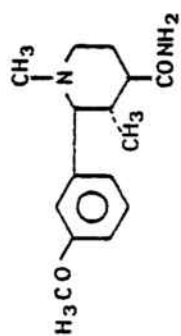
* 1,t-3-Dimetil-c-2-(2,3,4-trime-
toxifenil)piperidín-r-4-carboxa-
mida (76)



Espectros 59, 60 y 61

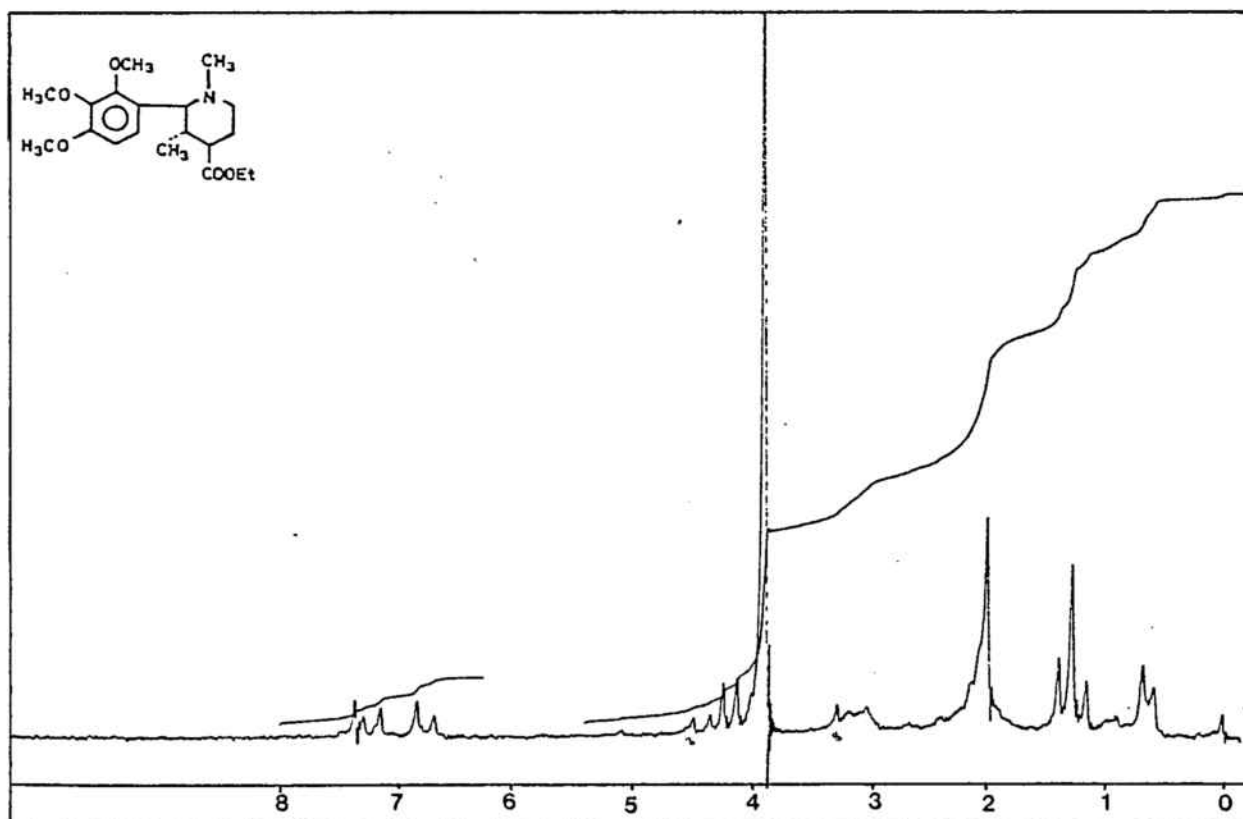
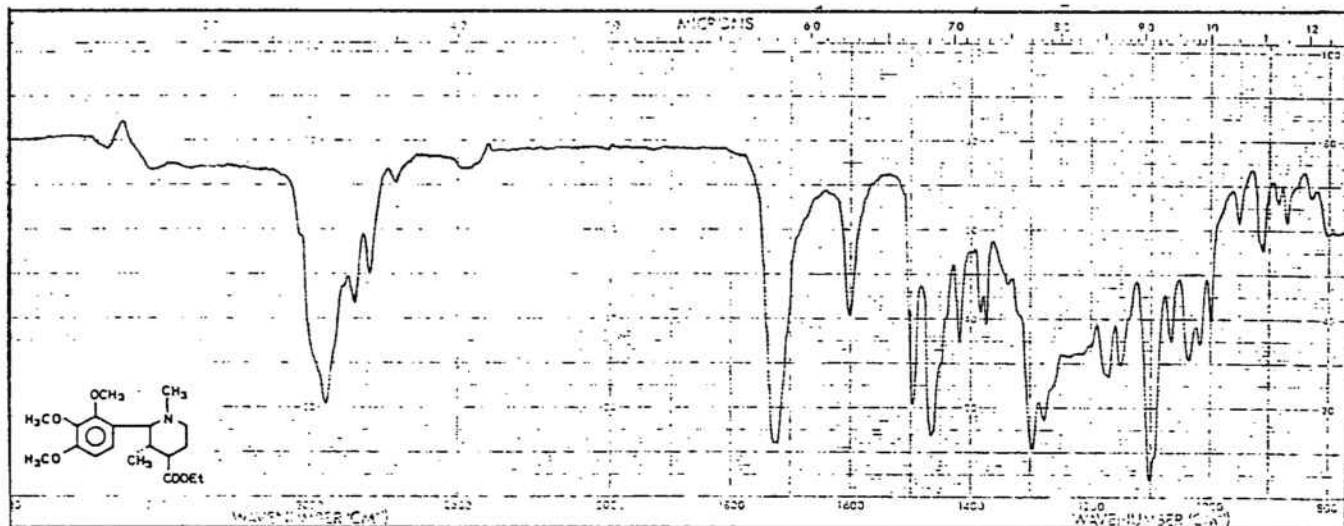
* 1,t-3-Dimetil-c-2-(3-metoxifenil)
piperidin-r-4-carboxamida (79)





Espectros 62 y 63

* 1,t-3-Dimetil-c-2-(2,3,4-trime-
toxifenil)piperidin-r-4-carboxi-
lato de etilo (**78**)



V. CONCLUSIONES

1.- Hemos comprobado que la ciclación de Mannich entre un aldehído aromático y una β -aminocetona constituye un buen método para la formación de 2-aril-4-piperidonas.

2.- Hemos puesto de manifiesto , por primera vez, que la formación de 2-aril-4-piperidonas puede realizarse con buenos rendimientos por reacción de Mannich entre una sal de iminio y la posición α de un acetal.

*La preparación de las 3,3-etilendioxi-N-benciliden-pentilaminas 34 y 47 se ha realizado satisfactoriamente por condensación entre el aldehído aromático correspondiente y el etilenacetal de la 1-amino-3-pentanona.

*La formación de las sales de iminio 49 y 50 se ha llevado a cabo por alquilación de las iminas 34 y 47 con fluorosulfonato de metilo.

*La ciclación de las sales de iminio 49 y 50 con cloruro de hidrógeno en condiciones estrictamente anhidras conduce a las 2-aril-4,4-etilendioxipiperidinas 51 y 52, respectivamente, cuya hidrólisis posterior proporciona los sistemas de 2-aril-4-piperidona 25 y 37.

*La formación de la 3-metil-2-(3-metoxifenil)-4-piperidona (48) se ha realizado por ciclación directa de la imina 47 con cloruro de hidrógeno seco y posterior tratamiento con ácido clorhídrico 20%.

3.- La transformación funcional de las 2-aril-4-piperidonas 25 y 37 en los correspondientes 2-arilpiperidinas-4-carbonitrilos 29 y 38, se ha realizado por reacción con isocianuro de tosilmétilo en dimetoxietano. Las condiciones experimentales de la reacción se han optimizado , elevandose considerablemente el rendimiento de la reacción en comparación con los valores descritos.

4.- La hidrólisis de las cianopiperidinas 29 y 38, en diversas condiciones experimentales, proporcionaron las correspondientes piperidinas-4-carboxamida 76 y 79.

La formación de los ácidos piperidina-4-carboxílicos 30 y 39 se ha realizado por tratamiento de las carboxamidas 76 y 79 con nitrito de isoamilo y cloruro de hidrógeno gas.

5.- La ciclación de los nitrilos 29 y 38 por reacción de Hoeber-Hoesch en diversas condiciones experimentales no conduce en ningún caso a los sistemas tricíclicos esperados 31 y 40. Tampoco ha podido realizarse la ciclación del ácido 1,3-dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)piperidina-4-carboxílico (30) con ácido trifluoracético-anhidrido trifluoracético y con ácido polifosfórico en las condiciones descritas para casos análogos.

6.- De acuerdo con el objetivo inicial de este trabajo, se han preparado e identificado por análisis elemental y datos espectroscópicos los siguientes compuestos:

- * trans-1,3-dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)-4-piperidona (25).
- * trans-1,3-dimetil-2-(3-metoxifenil)-4-piperidona (37).
- * 1,3-dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)piperidina-4-carbonitrilo (29).
- * 1,3-dimetil-2-(3-metoxifenil)piperidina-4-carbonitrilo (38).
- * 1,3-dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)piperidina-4-carboxamida (76).
- * 1,3-dimetil-2-(3-metoxifenil)piperidina-4-carboxamida (79).
- * 1,3-dimetil-2-(2,3,4-trimetoxifenil)piperidina-4-carboxilato de etilo (78).

Como productos intermedios de las síntesis desarrolladas se han descrito por primera vez e identificado por análisis elemental y datos espectroscópicos los siguientes compuestos:

- * 1-ftalimido-3-pentanona (45).
- * Etilenacetal de la 1-ftalimido-3-pentanona (46).
- * Etilenacetal de la 1-amino-3-pentanona (33).
- * 3,3-Etilendioxi-N-(2,3,4-trimetoxibenciliden)pentilamina (34).
- * 3,3-Etilendioxi-N-(3-metoxibenciliden)pentilamina (47).
- * trans-1,3-dimetil-4,4-etilendioxi-2-(2,3,4-trimetoxifenil)piperidina (35).
- * trans-1,3-dimetil-4,4-etilendioxi-2-(3-metoxifenil)piperidina (52).
- * trans-4,4-etilendioxi-3-metil-2-(3-metoxifenil)piperidina (53).
- * trans-3-metil-2-(3-metoxifenil)-4-piperidona (48).

VI. BIBLIOGRAFIA

1. N. B. Eddy y E. L. May, " Synthetics Analgesics, part II B, 6,7-Benzomorphans", Pergamon Press, London (1966).
2. J. Bosch, J. Canals y R. Granados, An. Quím., 74, 985 (1978).
3. (a) D.C. Palmer y M. J. Strauss, Chem. Rev., 77, 1 (1977).
(b) K. Mitsunashi, S. Shiotani, R. Oh-Uchi y K. Shiraki, Chem. Pharm. Bull., 17, 434 (1969).
(c) T. Kametani y S. Shiotani, J. Med. Chem., 21, 1105 (1969).
4. J. A. Joule, M. Ohashi, B. Gillert y D. Jerassi, Tetrahedron, 21, 1717 (1965).
5. G. Büchi y E. W. Warnhoff, J. Am. Chem. Soc., 81, 4433 (1959).
6. J. Bosch, R. Granados y R. Llobera, An. Quím., 75, 360 (1979).
7. D. Mauleón, Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona, 1981.
8. M. Feliz, Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona, 1981.
9. L. J. Dolby y S. J. Nelson, J. Org. Chem., 38, 2882 (1973).
10. (a) J. Adachi, K. Nomura y K. Mitsunashi, Chem. Pharm. Bull., 22, 658 (1974).
(b) J. Adachi, K. Nomura y K. Mitsunashi, Chem. Pharm. Bull., 24, 85 (1976).
11. V. I. Stenberg, S. P. Singh y N. K. Narain, J. Org. Chem., 42, 2244 (1977).
12. J. Bosch y J. Bonjoch, Heterocycles, 14, 505 (1980).
13. (a) A. Jackson, N. D. V. Wilson, A. J. Gaskell y J. A. Joule, J. Chem. Soc., (c), 2738 (1969).
(b) R. J. Sundberg, H. F. Russell, W. V. Ligon jr. y L. Lin, J. Org. Chem., 37, 719 (1972).
14. (a) L. J. Dolby y H. Biere, J. Am. Chem. Soc., 90, 2599 (1968).
(b) L. J. Dolby y H. Biere, J. Org. Chem., 35, 3843 (1970).
(c) T. Kametani y T. Suzuki, J. Org. Chem., 36, 1291 (1971).
(d) T. Kametani y T. Suzuki, Chem. Pharm. Bull., 19, 1424 (1971).
15. (a) G. Büchi, R. E. Manning y S. A. Monti, J. Am. Chem. Soc., 86, 4631 (1964).

16. (a) J. Bosch, M. Rubiralta, A. Domingo y J. Sistaré, J. Heterocyclic Chem., 18, 47 (1981).
(b) J. Bosch y M. Rubiralta, An. Quím., en prensa.
17. J. Bosch y M. Rubiralta, J. Heterocyclic Chem., 18, 000 (1981).
18. A. M. Van Leusen, J. Wildeman y O. H. Oldenziel, J. Org. Chem., 42, 1153 (1977).
19. (a) C. R. Ganellin y R. G. W. Spickett, J. Med. Chem., 8, 619 (1965).
(b) M. Balasubramanian y N. Padma, Tetrahedron, 19, 2135 (1963).
(c) J. T. Wrobel y W. M. Golebiewski, Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. Sci. Chim., 593 (1975).
(d) G. Buchi, S. T. Gould y F. Naf, J. Am. Chem. Soc., 93, 2492 (1971).
20. F. F. Blicke y F. J. McCarty, J. Org. Chem., 24, 1376 (1959).
21. P. J. Brignell, A.R. Katritzky y P.L. Russell, J. Chem. Soc., (B), 1459 (1968).
22. (a) M.J. Aroney, C.Y. Chen, R.J.W. Le Fevre y A.N. Singh, J. Chem. Soc., 98 (1966).
(b) P. Geneste, J. M. Kamenka, I. Hugon y P. Graffin, J. Org. Chem., 41, 3637 (1976).
(c) H. Booth, Tetrahedron, 22, 2711 (1966).
(d) M. Rubiralta, Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona (1979).
23. M. Tramontini, Synthesis, 12, 703 (1973).
24. (a) W. Oppolzer, H. Hanth, P. Pfaffli y R. Wenger, Helv. Chim. Acta, 60, 1801 (1977).
(b) S. Danishefsky, T. Kitahara, R. McKee y P. F. Schuda, J. Am. Chem. Soc., 98, 6715 (1976).
25. E. Wenkert, K. G. Dave y R. V. Stevens, J. Am. Chem. Soc., 90, 6177 (1968).
26. (a) M.M.A. Hassan y A. F. Casy, Org. Magn. Reson., 2, 197 (1970).
(b) M.M.A. Hassan y A.F. Casy, Tetrahedron, 26, 4517 (1970).

27. S.F. Martin, Synthesis, 633 (1979).
28. (a) D.T. Mowry, Chem. Rev., 42, 189 (1948).
(b) J.E. Baldwin, D.H.R. Barton, I. Dainis y J.L.C. Pereira, J. Chem. Soc., (C) 2283 (1968).
29. E.J. Rauckman, G.M. Rosen y M.B. Abon-Donia, J. Org. Chem., 41, 564 (1976).
30. G. K. Koch y J. M. M. Kop, Tetrahedron Letters, 603 (1974).
31. D. R. White y D. K. Wu, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 988 (1974).
32. (a) S. E. Dinizio, R. W. Freerksen, W. E. Pabsty y D. S. Watt, J. Org. Chem., 41, 2846 (1976).
(b) S.E. Dinizio, R. W. Freerksen, W. E. Pabsty y D. S. Watt, J. Am. Chem. Soc., 99, 182 (1977).
33. D. M. Orere y C.B. Reese, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 280 (1977).
34. (a) F. E. Ziegler, P. A. Wender, J. Am. Chem. Soc., 93, 4318 (1971).
(b) F. E. Ziegler y P. A. Wender, J. Org. Chem., 42, 2001 (1977).
35. B. E. Hoogenboom, O. H. Oldenzien y A. M. van Leusen, Org. Synth. 57, 102 (1977).
36. (a) A.M. van Leusen, M. Siderius, B.E. Hoogenboom y D. van Leusen, Tetrahedron Letters, 5337 (1972).
(b) U. Schollkopf, Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 16, 339 (1977).
(c) A. I. Meyers, "Heterocycles in Organic Synthesis", Wiley-Interscience, New York, 1976.
(d) A. M. van Leusen, J. Wildeman, Synthesis, 501 (1977).
37. U. Schollkopf y R. Schroder, Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 11, 311 (1972).
(b) U. Schollkopf y R. Schroder, Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 12, 407 (1973).
(c) A. M. van Leusen, F. J. Schaart y D. van Leusen, J. Chem. Soc., Royal Netherlands, 98, 259 (1979).
38. O. H. Oldenzien y A. M. van Leusen, Tetrahedron Letters, 1357 (1973).

39. (a) O. H. Oldenziel y A. M. van Leusen, Synth. Comm., 281 (1972).
(b) O.H. Oldenziel y A.M. van Leusen, Tetrahedron Letters, 163 (1974).
40. O.H. Oldenziel, D. van Leusen y A. M. van Leusen, J. Org. Chem., 42, 3114 (1977).
41. J. R. Bull y A. Tuinman, Tetrahedron, 31, 2151 (1975).
42. (a) E. J. Rauckman, G. M. Rosen y M. B. Abon-Donia, J. Org. Chem., 41, 564 (1976).
(b) M. F. Semmelhack, J. J. Harrison y Y. Thebtaranonth, J. Org. Chem., 44, 3275 (1979).
43. H. M. McConnell, J. Chem. Phys., 27, 226 (1957).
44. E. Giralt, F. López y M. Alvarez, Organic Magnetic Resonance, 7, 585 (1975).
45. J. A. Pople, J. Chem. Phys., 37, 53 (1962).
46. N. Zeil y H. Buchert, Z. Phys. Chem., 38, 47 (1963).
47. G. S. Reddy y J. H. Goldstein, J. Chem. Phys., 39, 3509 (1963).
48. A. D. Cross y I. T. Harrison, J. Am. Chem. Soc., 85, 3223 (1963).
49. (a) N. Allinger y W. Szkrybalo, J. Org. Chem., 27, 4601 (1962).
(b) B. Rickborn y F. R. Jensen, J. Org. Chem., 27, 4606 (1962).
50. R. S. Glass, J. R. Duchon, V. A. G. Preabhu, W. N. Setzer y G. Wilson, J. Org. Chem., 45, 3640 (1980).
51. F. C. Schaefer, in "The Chemistry of the Cyano Group" ed., Z. Rappoport, Interscience, New York, 1970, cap 6, pag. 239-305.
52. E. W. Colvin, in "Comprehensive Organic Chemistry" ed. D. Barton y W. D. Ollis, Pergamon Press, 1979, cap 2, pag. 604.
53. L. Tsai, T. Miwa y M. S. Newman, J. Am. Chem. Soc., 79, 2530 (1957).
54. (a) M. Takeda, I. Hirozumi, N. Katsuyuki, H. Yasushi, K. Matsatoshi, T. Goro, S. Seiichi, Chem. Pharm. Bull., 24, 1002 (1976).

- (b) L. Friedman, H. Shechter, J. Org. Chem., 25, 877 (1960).
- (c) M. Takeda, I. Hirozumi, N. Katsuyuki, H. Yasushi, K. Matsatoshi, T. Goro, Y. Yamawaki y S. Seiichi, Chem. Pharm. Bull., 24, 1514 (1976).
55. (a) J. H. Hall y M. Gisler, J. Org. Chem., 41, 3769 (1976).
- (b) N. Sperber, D. Papa y E. Schwenk, J. Am. Chem. Soc., 70, 3091 (1948).
- (c) H. L. Vaughn y M. D. Robbins; J. Org. Chem., 40, 1187 (1975).
56. P. E. Spoerri y A.S. DuBois, Organic Reactions, 5, 387 (1960).
57. R. P. Hatch, J. Shringarpure y S. M. Weinreb, J. Org. Chem., 43, 4172 (1978).
58. E. Campaigne y R. Yodice, J. Heterocyclic Chem., 17, 661 (1980).
59. G. M. Laidlaw, J. C. Collins, S. Archer, D. Rosi, J. W. Schulenberg, J. Org. Chem., 38, 1743 (1973).
60. K. C. Gulati, S. R. Sethy y K. Venkataraman, Org. Synthesis, coll. vol. II, 522 (1947).
61. W. S. Johnson, Organic Reactions, 2, 114 (1960).
62. Goldberg y Robinson, J. Chem. Soc., 575 (1941).
63. M. B. S. Dewar, P. J. Grisdale, J. Org. Chem., 28, 1759 (1963).
64. K. A. Parker y J. Kallmerten, J. Org. Chem., 45, 2621 (1980).
65. J. G. Cannon y A. N. Brubaker, J. Med. Chem., 24, 149 (1981).
66. T. J. Perun, L. Zeffel, R. G. Nelb, D. S. Tarbell, J. Org. Chem., 28, 2937 (1963).
67. C. T. Bahner, D. Brotherton y M. K. Brotherton, J. Med. Chem., 12, 405 (1969).
68. L. A. Walter y W. K. Chang, J. Med. Chem., 14, 1011 (1971).