



UNIVERSITAT^{DE}
BARCELONA

Estructuras relacionadas con los benzomorfanos: síntesis de tienomorfanos

Francisco López Calahorra



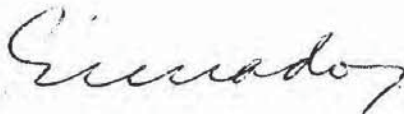
Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 4.0. Spain License.**

MEMORIA PRESENTADA POR
D. FRANCISCO LOPEZ CALAHORRA
PARA ASPIRAR AL TITULO DE
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS.

REVISADA



DR. D. RICARDO GRANADOS JARQUE

BARCELONA, FEBRERO DE 1976.

DATOS FARMACOLOGICOS.

=====
=====

A continuación se indican los resultados obtenidos de las pruebas de toxicidad aguda y actividad analgésica llevadas a cabo con varios de los compuestos obtenidos en el presente trabajo. Se trata de aquellos a los que hemos dado números comprendidos entre V y IX. Los que no se encuentran en las tablas que siguen carecen de interés. Los comprendidos entre los números X y XIV se encuentran en período de experimentación, salvo excepciones como XIIIb y XIVb.

1.- TOXICIDAD AGUDA. Se ha ensayado la toxicidad aguda en ratones albinos I.C.R. Swiss de 23 ± 1 gr de peso. Los productos se han administrado por vía intraperitoneal. Los cálculos de la toxicidad aguda se han hecho por el método de Litchfield-Wilcoxon y están expresados en forma de DL_{50} , es decir, dosis letal para la mitad de los casos ensayados.

2.- ACTIVIDAD ANALGESICA. Se ha estudiado mediante dos tipos de ensayo, ya sea ambos, o sólo uno de ellos según el producto.

a/ Analgesia térmica: ensayo de la placa caliente.
Para su realización se ha administrado el producto a 20 ratones machos a la dosis de 1 mg por ratón en suspensión de goma arábica al 1% en caso de bases insolubles en medio acuoso o disueltos en agua destilada cuando se trataba de hidroclo-
ruros solubles en dicho medio, por vía intraperitoneal, observándose el tiempo de lamido y saltos a los 30, 60, 120 y 180 minutos de la administración del producto. Como testigo

se ha utilizado un lote de 20 ratones machos, a los que se ha administrado, también por vía intraperitoneal, 0,5 ml de goma arábiga al 1% o de agua destilada según los casos.

b/ Analgesia química: ensayo de los retorcimientos.

A un lote de 10 ratones se administra una dosis de 1 mg por ratón en las mismas condiciones que en el caso anterior y también por vía intraperitoneal y a los 30 minutos se administra por la misma vía una dosis de 0,25 ml de ácido acético al 1%. Como testigo se emplea un lote de 10 ratones a los que sólo se les ha administrado por vía intraperitoneal la misma dosis de ácido acético (0,25 ml) al 1%, siendo la magnitud medida el nº de retorcimientos.

Las dosis se expresan en todos los casos en mg sustancia/Kg peso del animal. Los resultados obtenidos están indicados en forma de valores medios con el error típico de la media (E.S.M.) y el grado de significación (P).

Para cada producto se dan tres valores por ensayo, que son, por el orden en que aparecen:

-Valor obtenido en el Lote testigo.

-Valor obtenido con el lote al que se ha administrado la sustancia en experimentación.

-Valor obtenido con un tercer lote similar a los anteriores al que se ha inyectado, en lugar de la sustancia problema, el patrón empleado, es decir, dextro-propoxifeno.

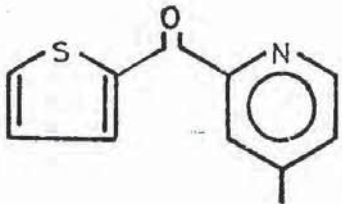
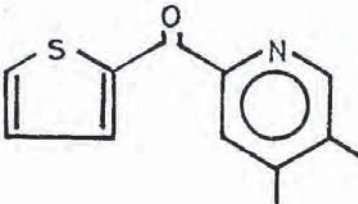
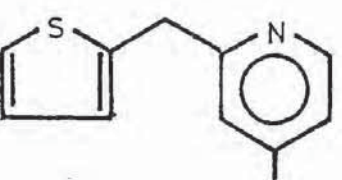
Las sustancias ensayadas hasta la fecha, de las que disponemos datos y que presentan un cierto interés, son las indicadas en las tablas siguientes:

TABLA A
=====

TOXICIDAD AGUDA (DL ₅₀).					
Va	57,1	VIIIId	90,22	IXc	61,25
Vc	1192,3	VIIIb	91	XIIIb	50
VIa	449,08	VIIIc	75,4	XIVb	76
VIc	501,5	IXa	83,05	d-propoxifeno	140
VIIIa	110,44	IXb	83,3		

TABLA B
=====

ANALGESIA QUIMICA.

		Dosis	Nº retorc. ± ESM	P	Observ.
	Va	25	75,2 ± 8,54	0,001	Menor
			36,8 ± 7,59		
			12,2 ± 5,06		
	Vc	30	73,2 ± 9,14	0,002	Igual
			24,7 ± 5,34		
			35,1 ± 6,34		
	VIa	30	85,22 ± 6,94	0,0005	Menor
			34,85 ± 8,29		
			6,0 ± 1,13		

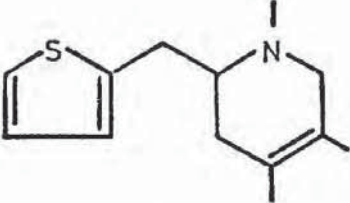
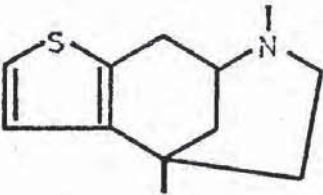
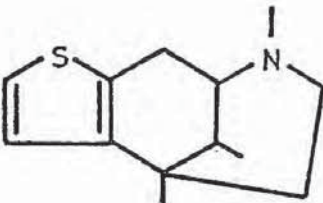
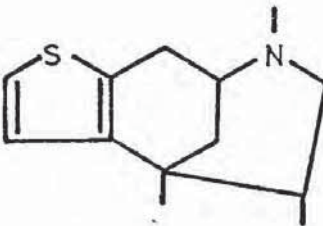
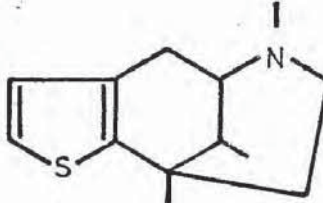
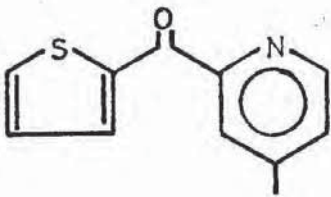
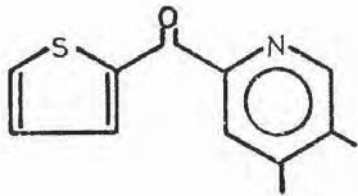
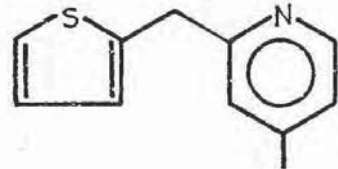
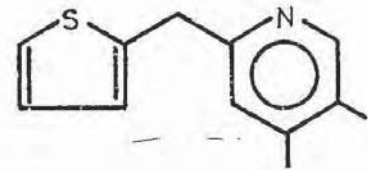
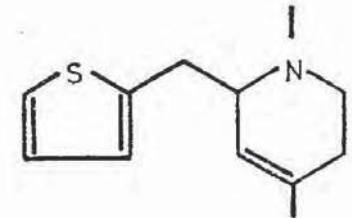
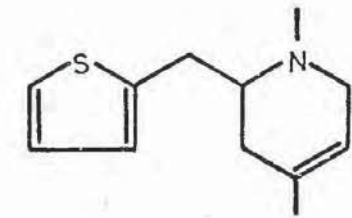
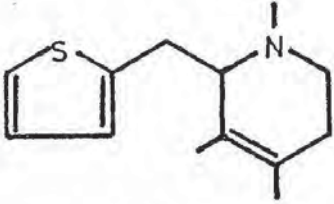
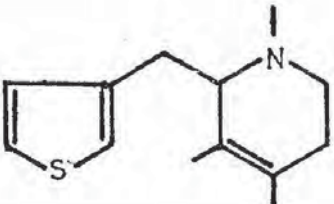
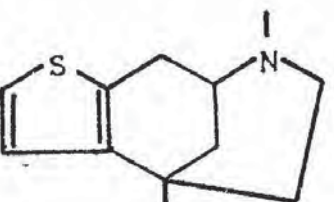
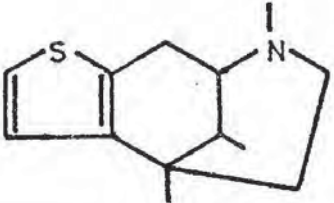
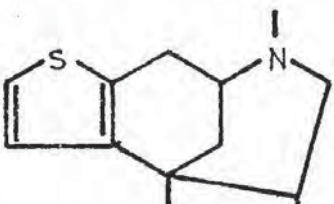
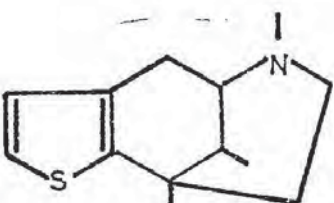
	VIIIc	30	82,7 ± 5,69 63,7 ± 5,23 50,2 ± 6,33	0,05 NS	Igual
	IXa	30	56,10 ± 6,10 32,1 ± 7,22 28,30 ± 4,74	0,05 NS	Igual
	IXb	20	99,1 ± 2,2 44,4 ± 7,3 -----	0,0005	
	IXc	30	56,1 ± 0,09 14,1 ± 0,04 28,3 ± 4,72	0,00005 0,05	Mayor
	XIVb	25	77,9 ± 4,08 9,7 ± 5,35 22,6 ± 6,90	0,001 NS	Igual

TABLA C

=====

ANALGESIA TERMICA.

	Dosis	Tiempo salto \pm ESM	P	Observ.
	Va 25	48,1 \pm 5,63	0,001	Menor
		94,1 \pm 12,60		
		173,5 \pm 26,27	0,01	
	Vc 50	32,0 \pm 2,59	0,002	Menor
		49,8 \pm 5,00		
		94,2 \pm 16,46	0,005	
	VIa 50	43,0 \pm 6,01	0,001	Igual
		70,7 \pm 7,59		
		85,1 \pm 13,61	NS	
	VIc 50	48,6 \pm 5,63	0,005	Igual
		89,0 \pm 8,54		
		72,5 \pm 10,80	NS	
	VIIIa 33	30,0 \pm 6,11	0,01	Menor
		56,0 \pm 5,39		
		144,9 \pm 21,45	0,001	
	VIIIId 30	28,5 \pm 4,71	0,001	Igual
		156,0 \pm 23,22		
		120,45 \pm 18,95	NS	

	VIIIb	30	24,8 ± 4,30 43,3 ± 4,39 53,3 ± 8,02	0,01 NS	Igual
	XIIIb	16	48,1 ± 5,63 116,4 ± 16,14 173,5 ± 26,29	0,001 NS	Igual
	IXa	30	28,7 ± 3,75 102,9 ± 15,30 60,9 ± 7,78	0,01 0,05	Mayor
	IXb	20	47,7 ± 4,6 120,1 ± 11,5 -----	0,01	
	IXc	30	28,7 ± 3,78 57,8 ± 11,09 60,9 ± 7,78	0,05 NS	Igual
	XIVb	25	48,1 ± 5,63 110,2 ± 9,18 173,5 ± 26,27	0,001 0,02	Menor

ESPECTROS
=====

SPECTRUM No	1177
DATE	20/9/76
SOLVENT	CDCl ₃
CONC	
REF STD	DMF
SUBMITTED BY	R.
COMPOUND	



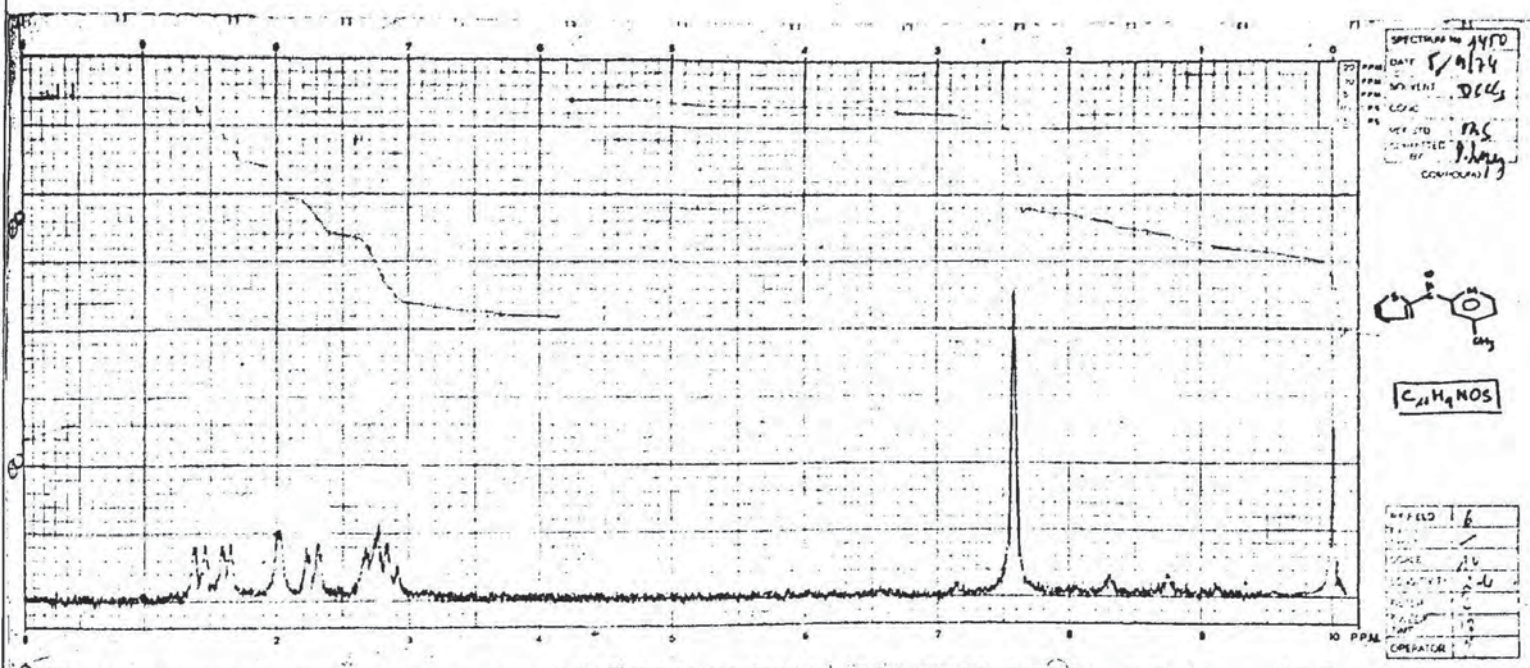
RFIELD	5
FLUD	
SCALE	10
SOLVENT	CDCl ₃
SENSITIVITY	8-2
PLTFR	2
REFR	18
OPERATOR	R.

No 1.4.2 : 2-Ciano-3,4-dimetilpiridina (IVb).

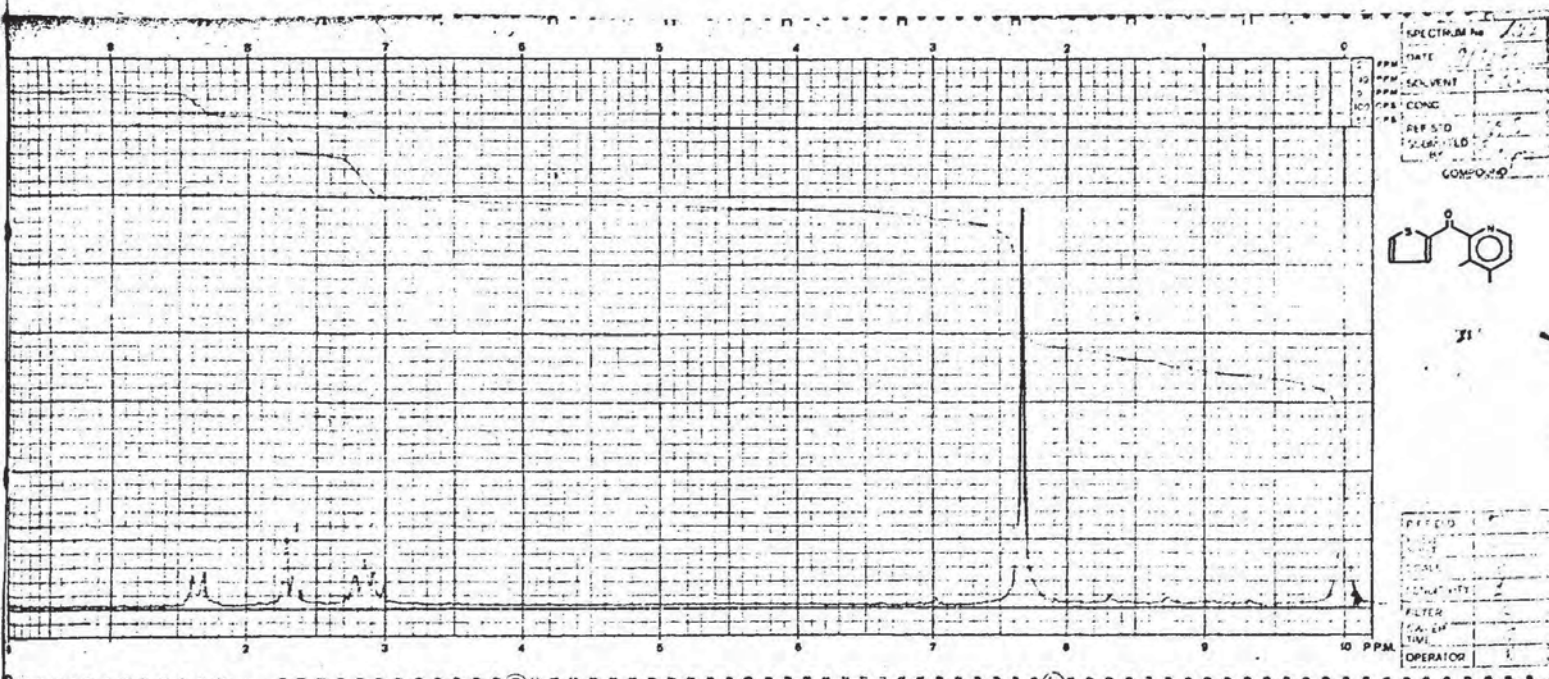
SPECTRUM No	1177
DATE	20/9/76
SOLVENT	CDCl ₃
CONC	
REF STD	DMF
SUBMITTED BY	R.
COMPOUND	



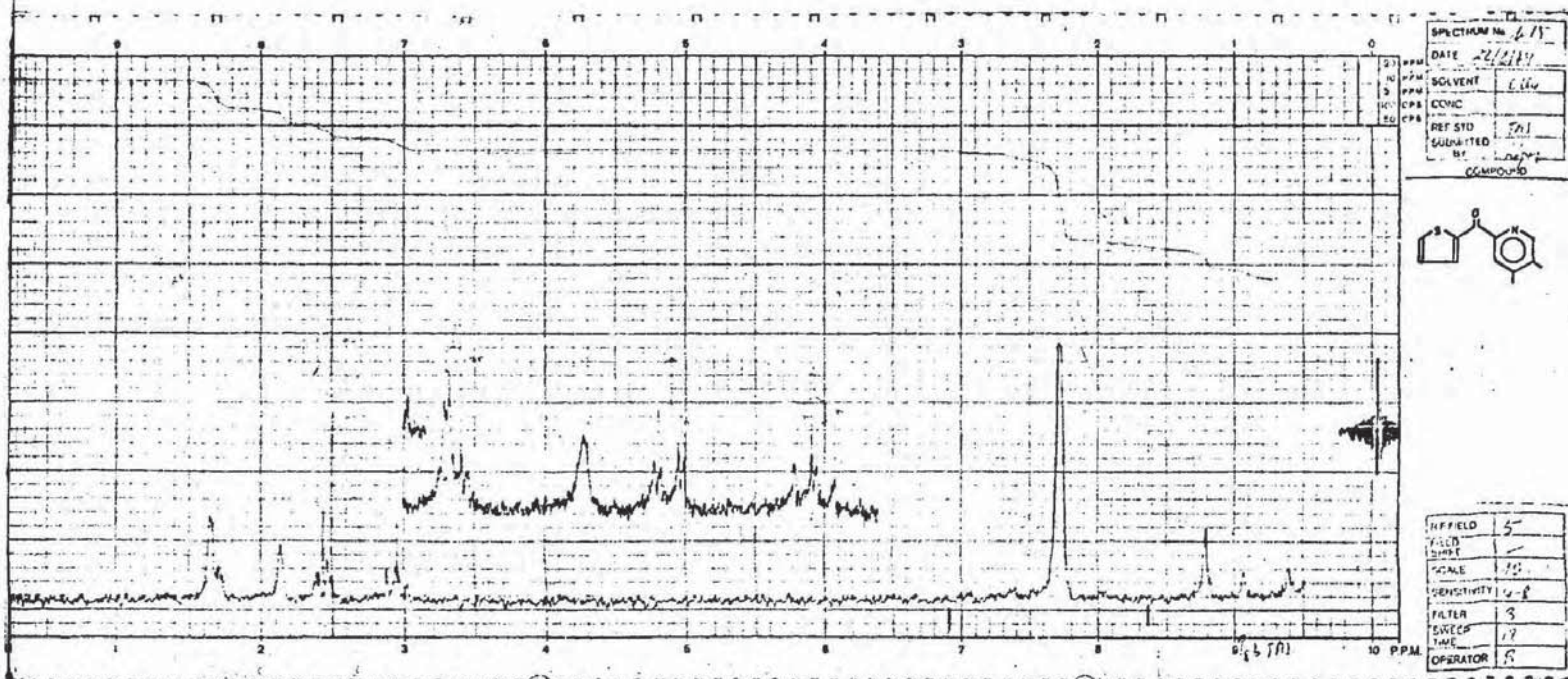
No 1.4.3 : 2-Ciano-4,5-dimetilpiridina (IVc).



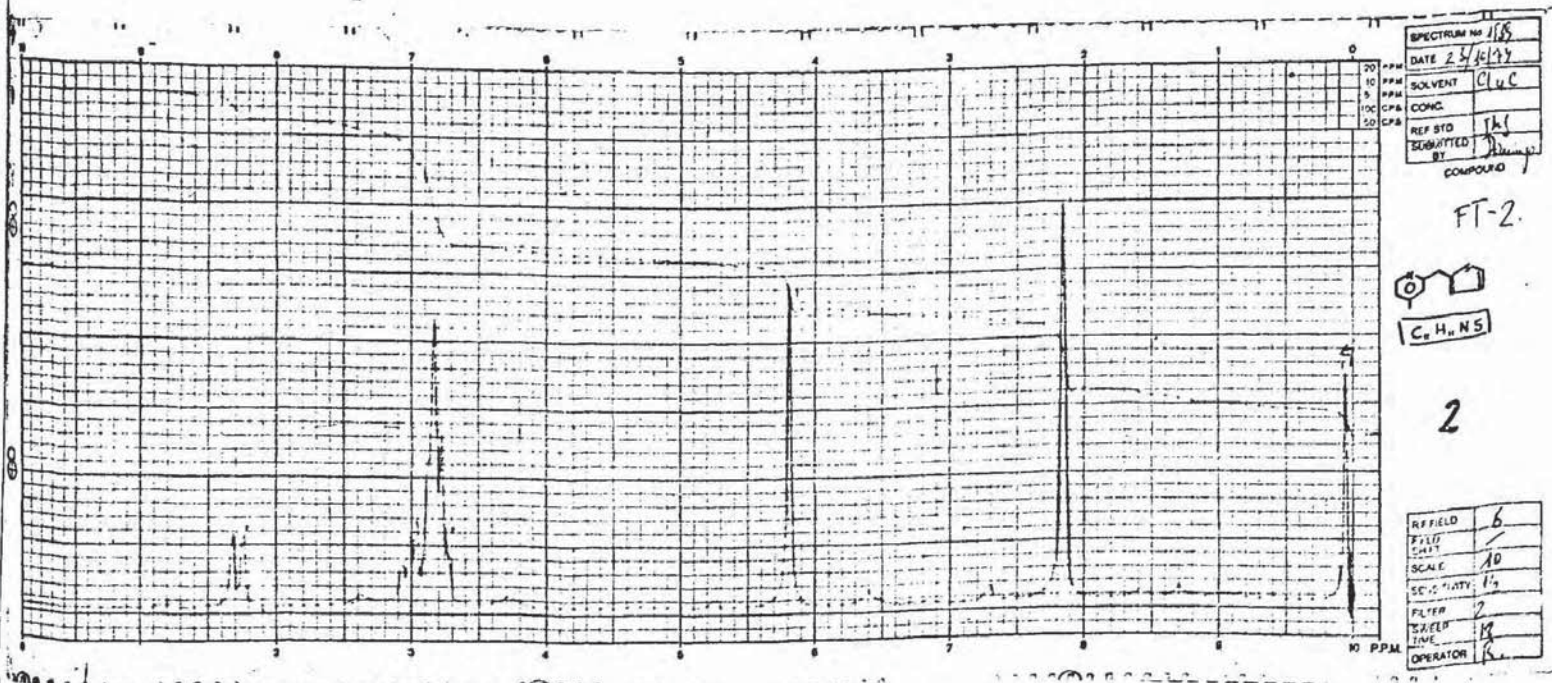
№ 1.5.1 : 2-Tienil 4-metil-2-piridil cetona (Va).



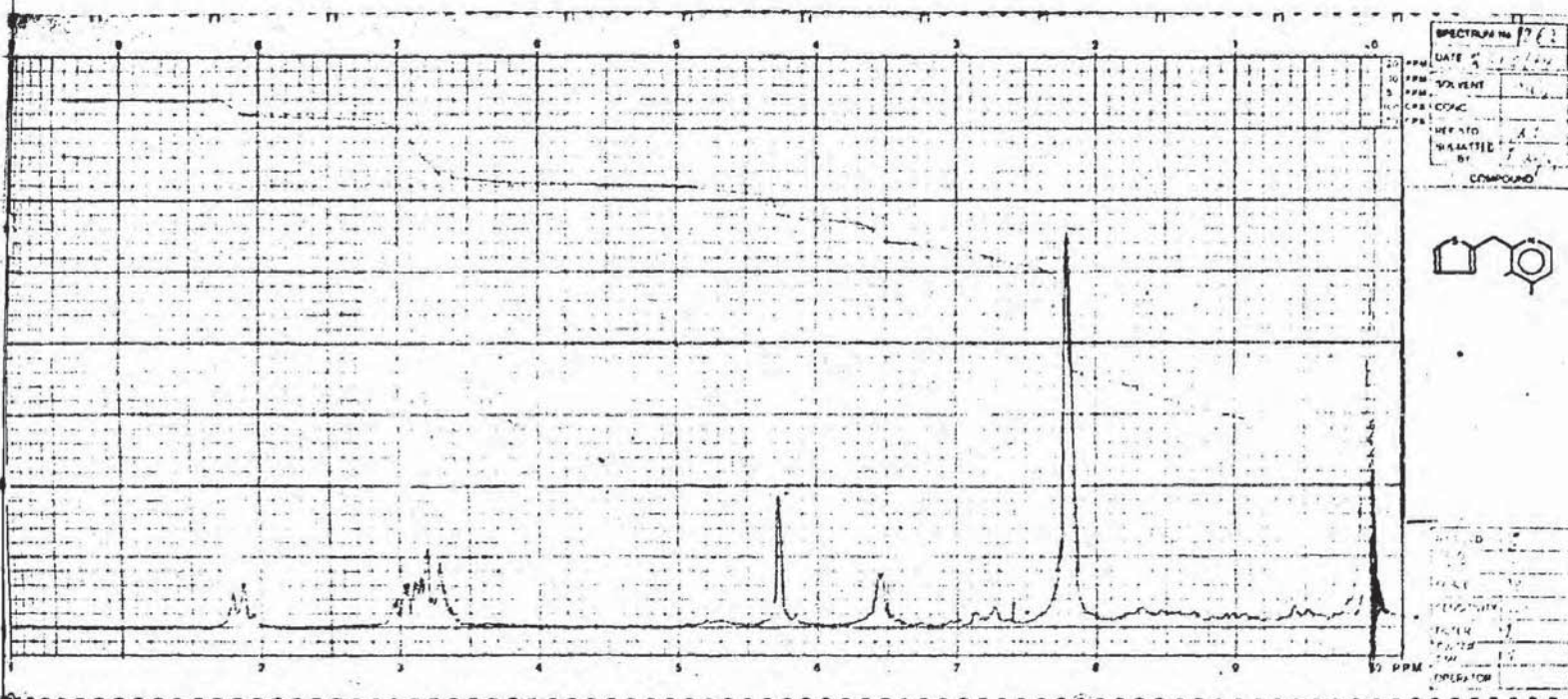
№ 1.5.2 : 2-Tienil 3,4-dimetil-2-piridil cetona (Vb).



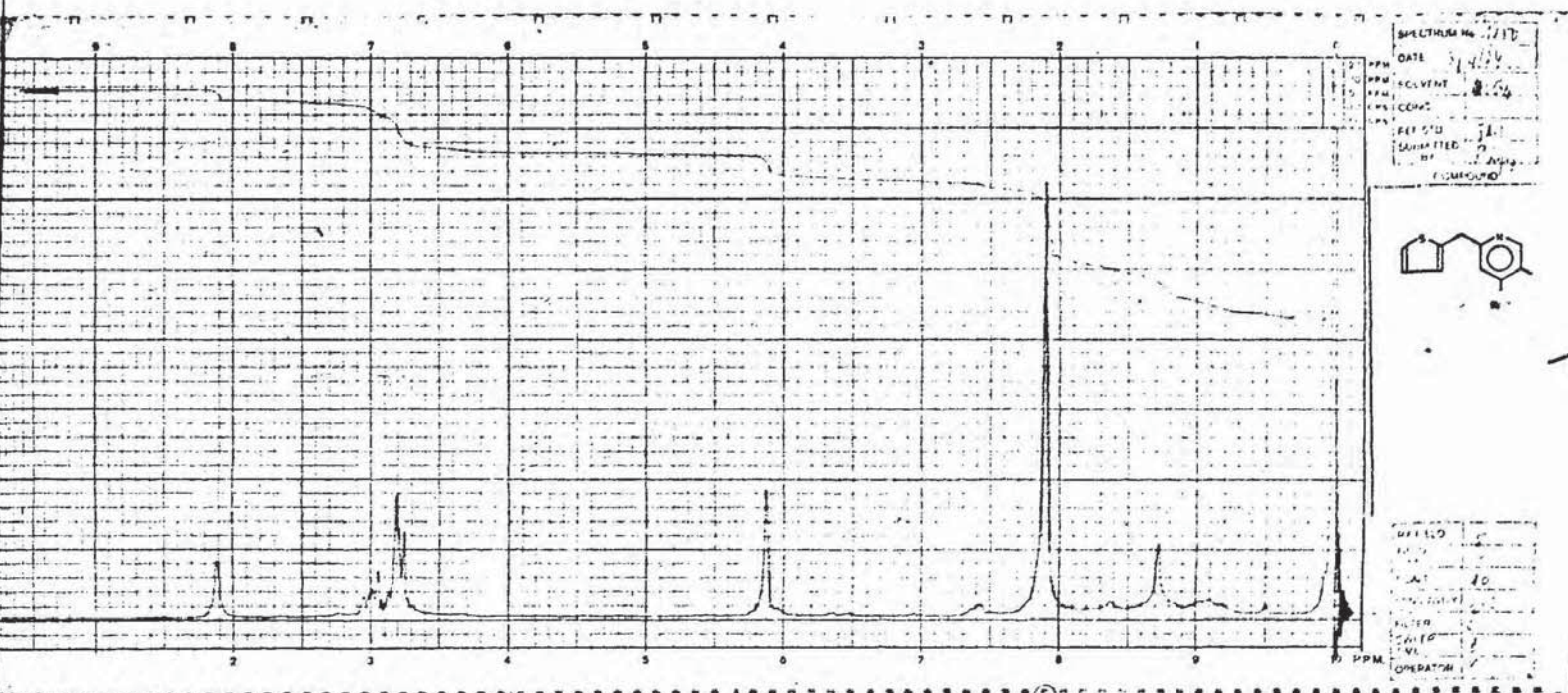
No 1.5.3 : 2-Tienil 4,5-dimetil-2-piridil cetona (Vc).



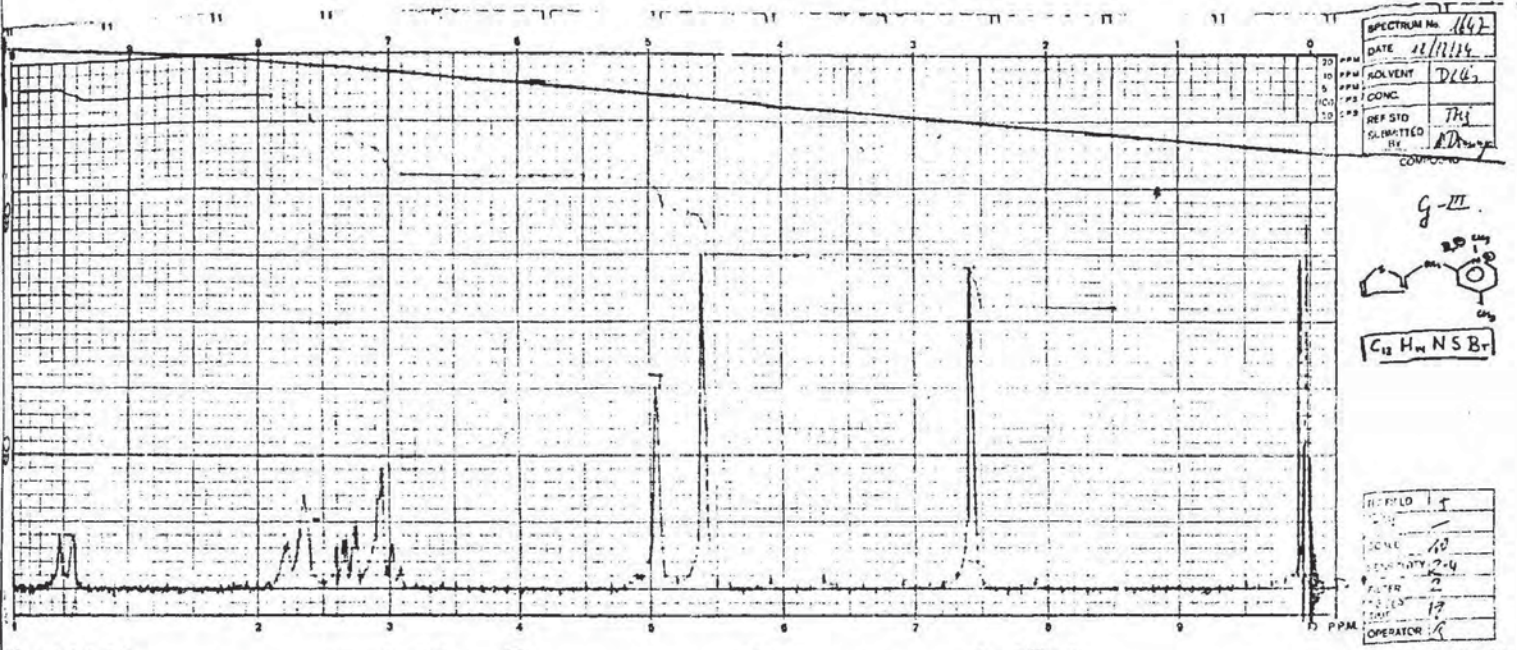
No 1.6.1 : 2-(2-Tenil)-4-metilpiridina (VIa).



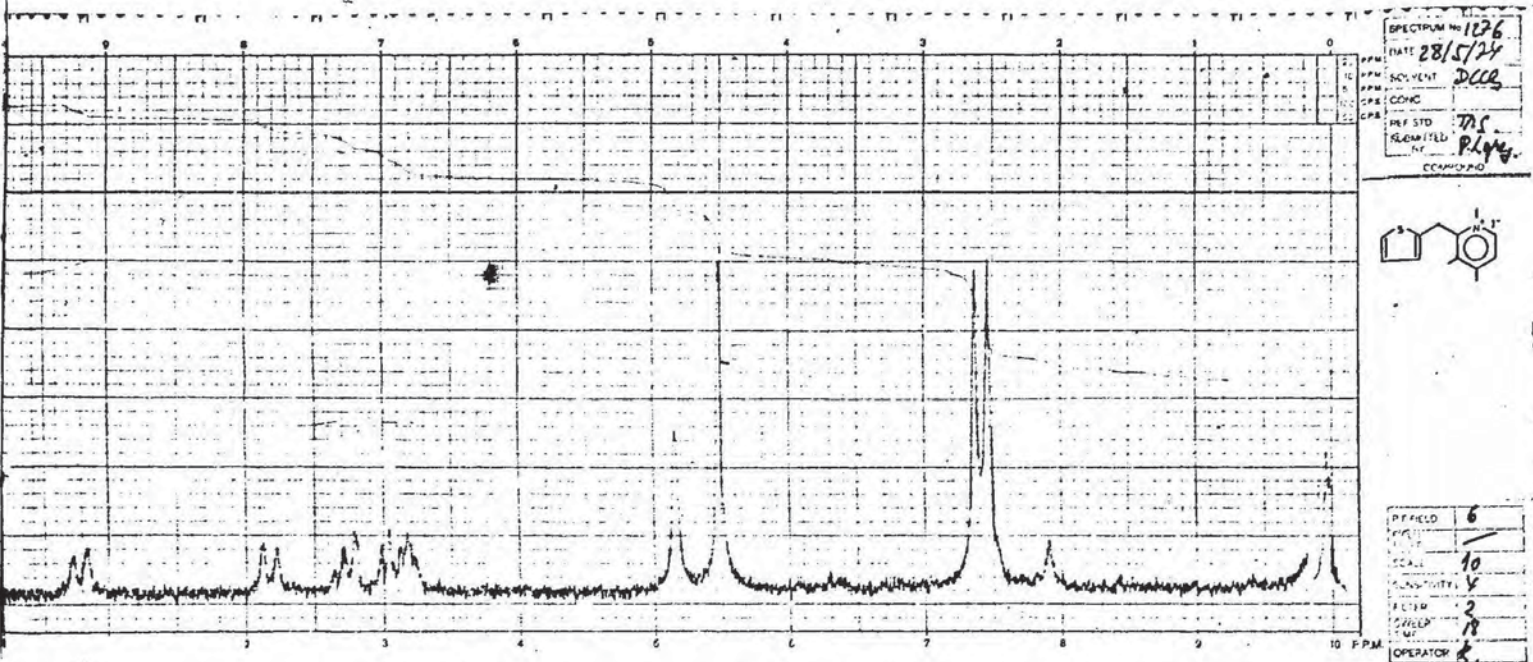
No 1.6.2 : 2-(2-Tenil)-3,4-dimethylpyridina (VIb).



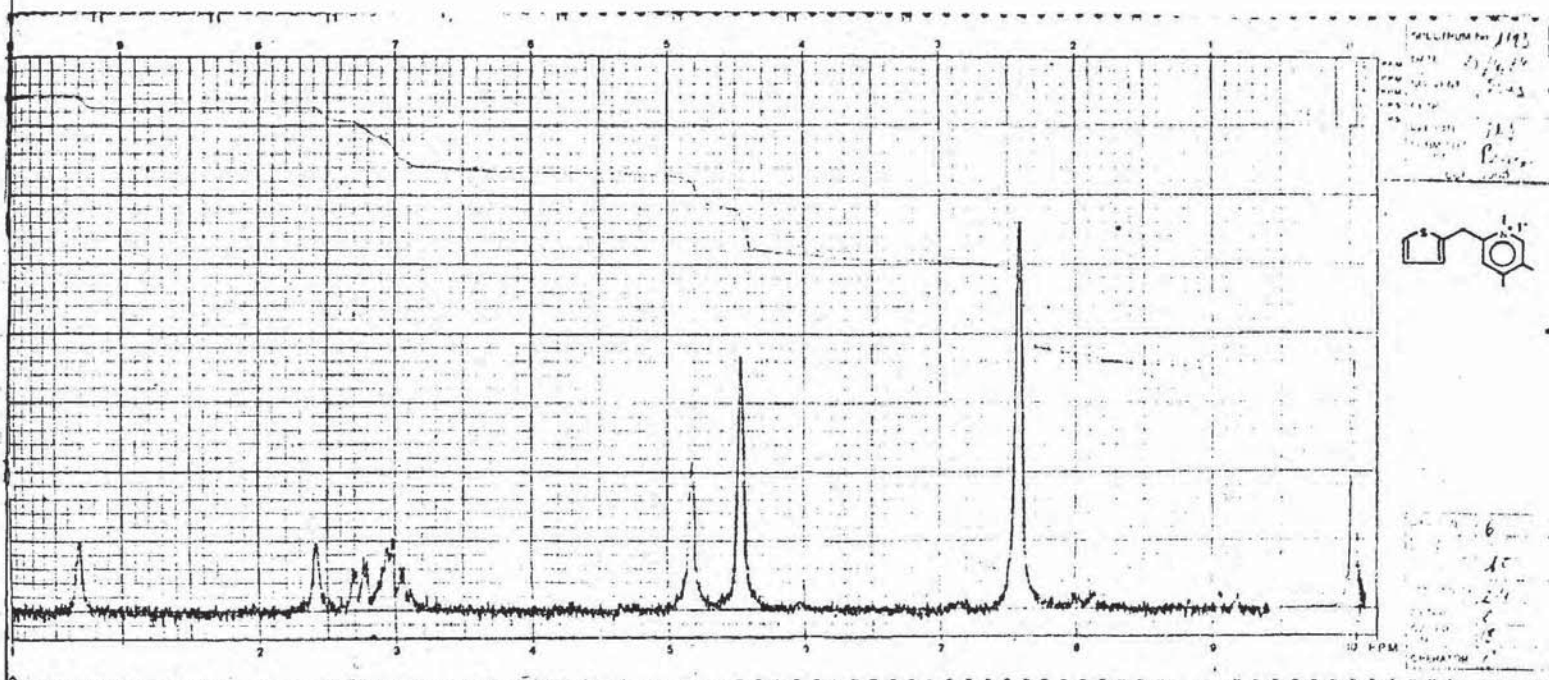
No 1.6.3 : 2-(2-Tenil)-4,5-dimethylpyridina (VIc).



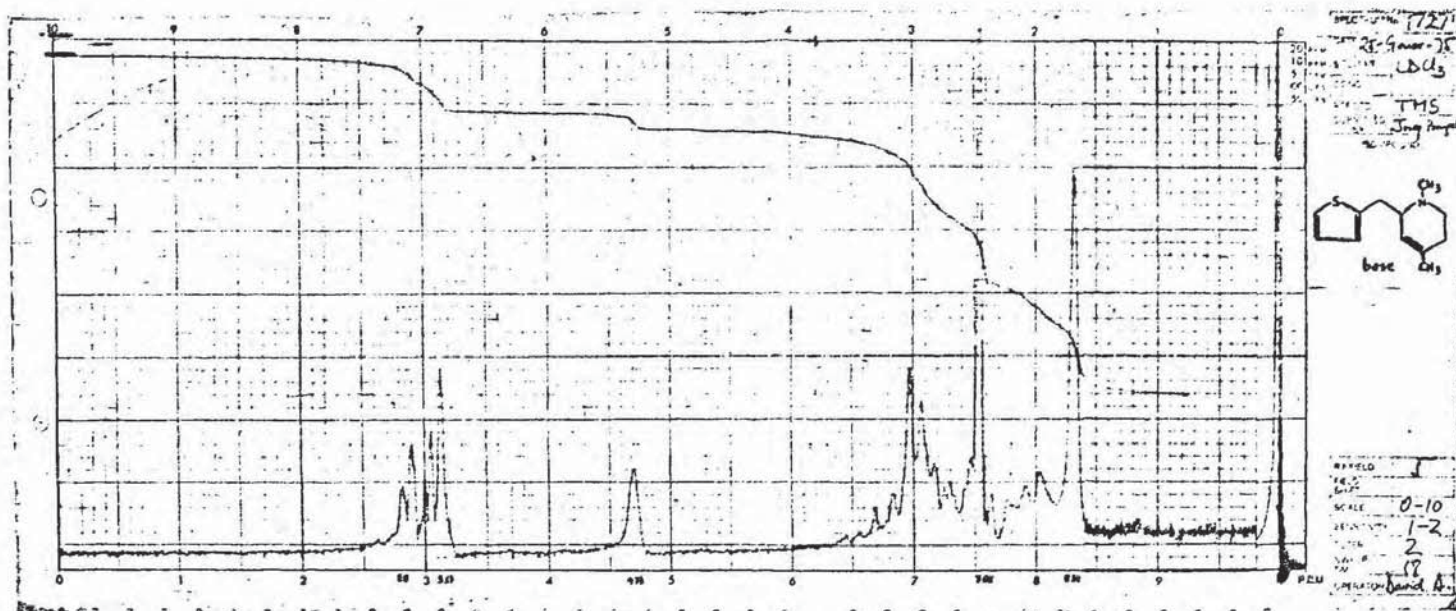
No 1.7.1 : Bromuro de 2-(2-tenil)-1,4-dimetilpiridinio (VIIa).



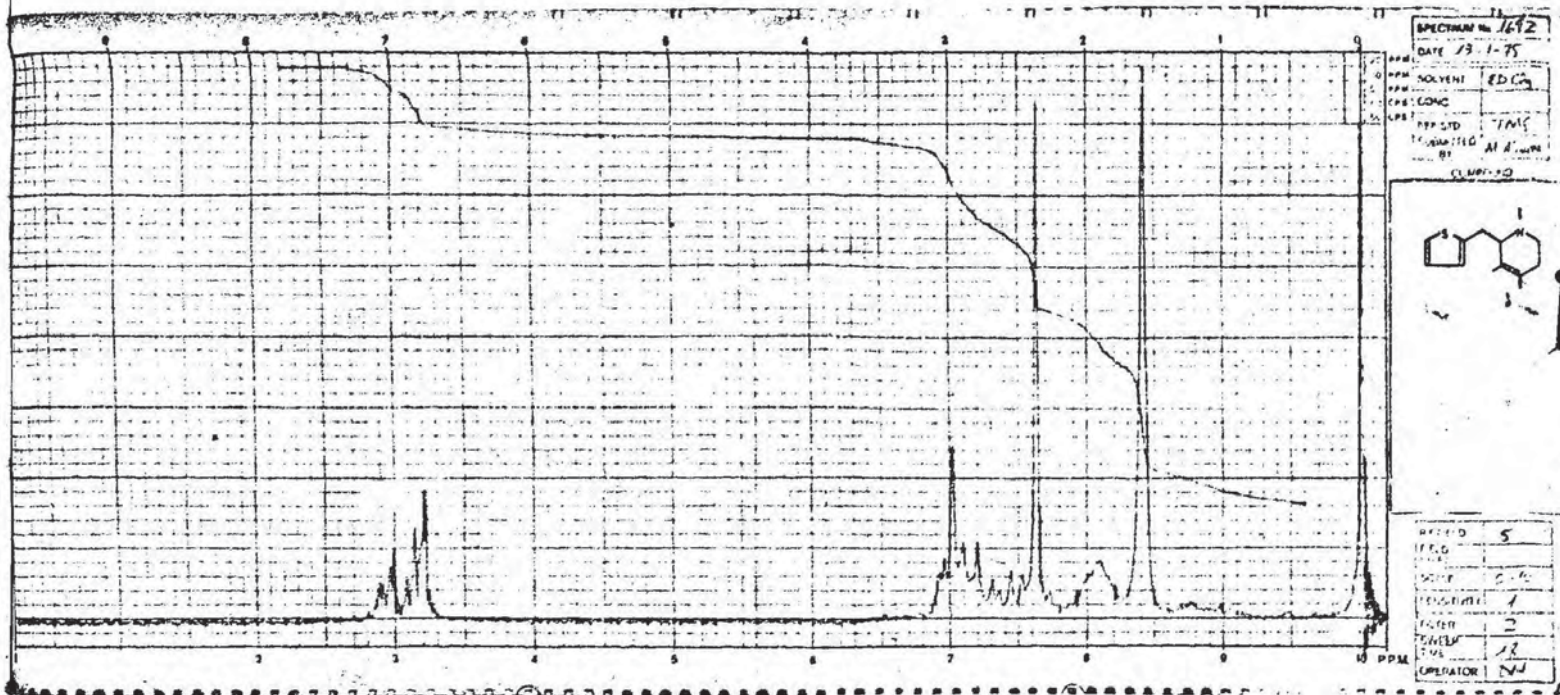
No 1.7.2 : Yoduro de 2-(2-tenil)-1,3,4-trimetilpiridinio (VIIb).



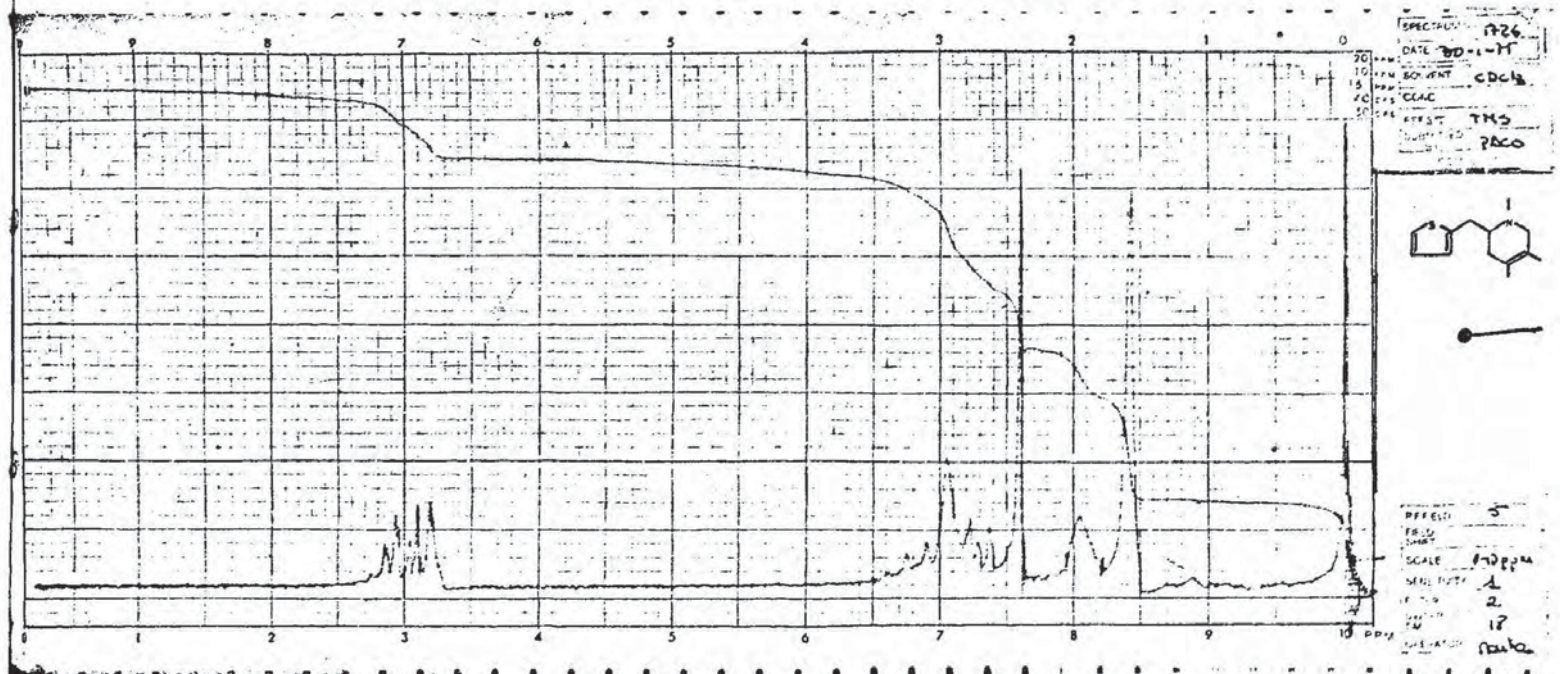
Nº 1.7.3 : Yoduro de 2-(2-tenil)-1,4,5-trimetilpiridinio (VIIc).



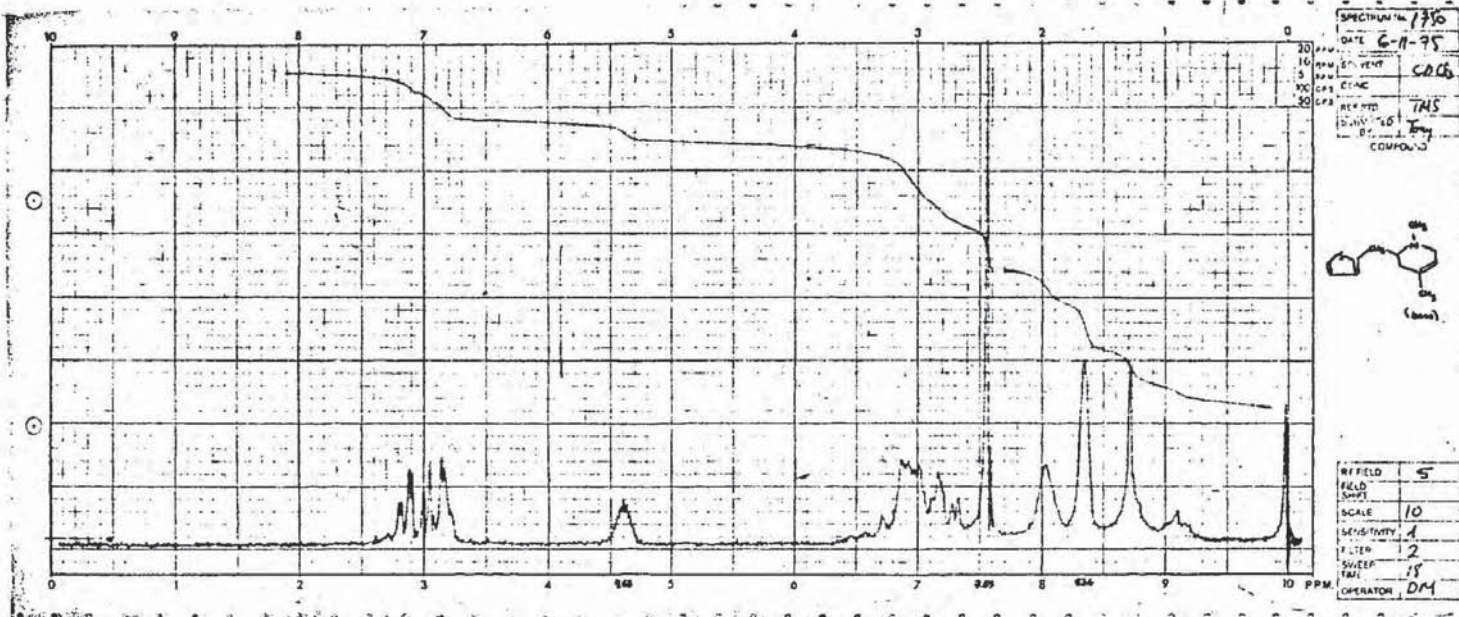
Nº 1.8.1 : 2-(2-Tenil)-1,4-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina (VIIIa)



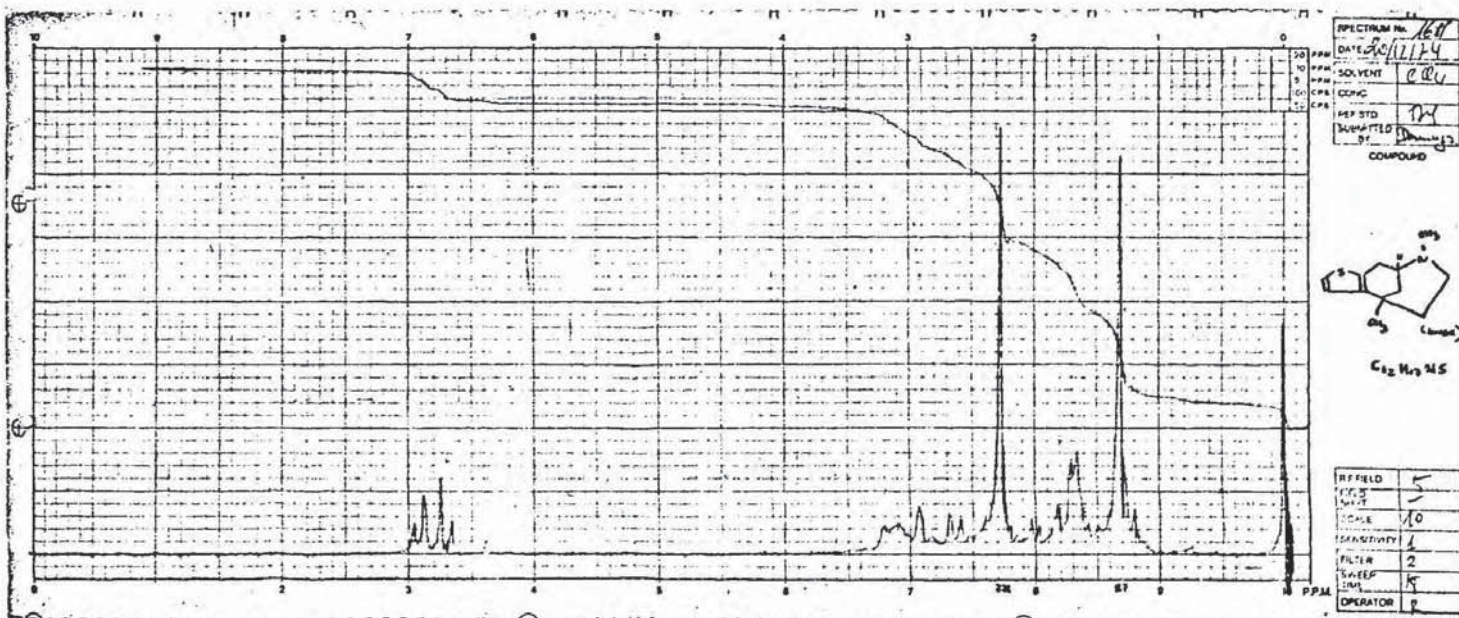
No 1.8.2 : 2-(2-Tenil)-1,3,4-trimethyl-1,2,5,6-tetrahydropiridina (VIIIb).



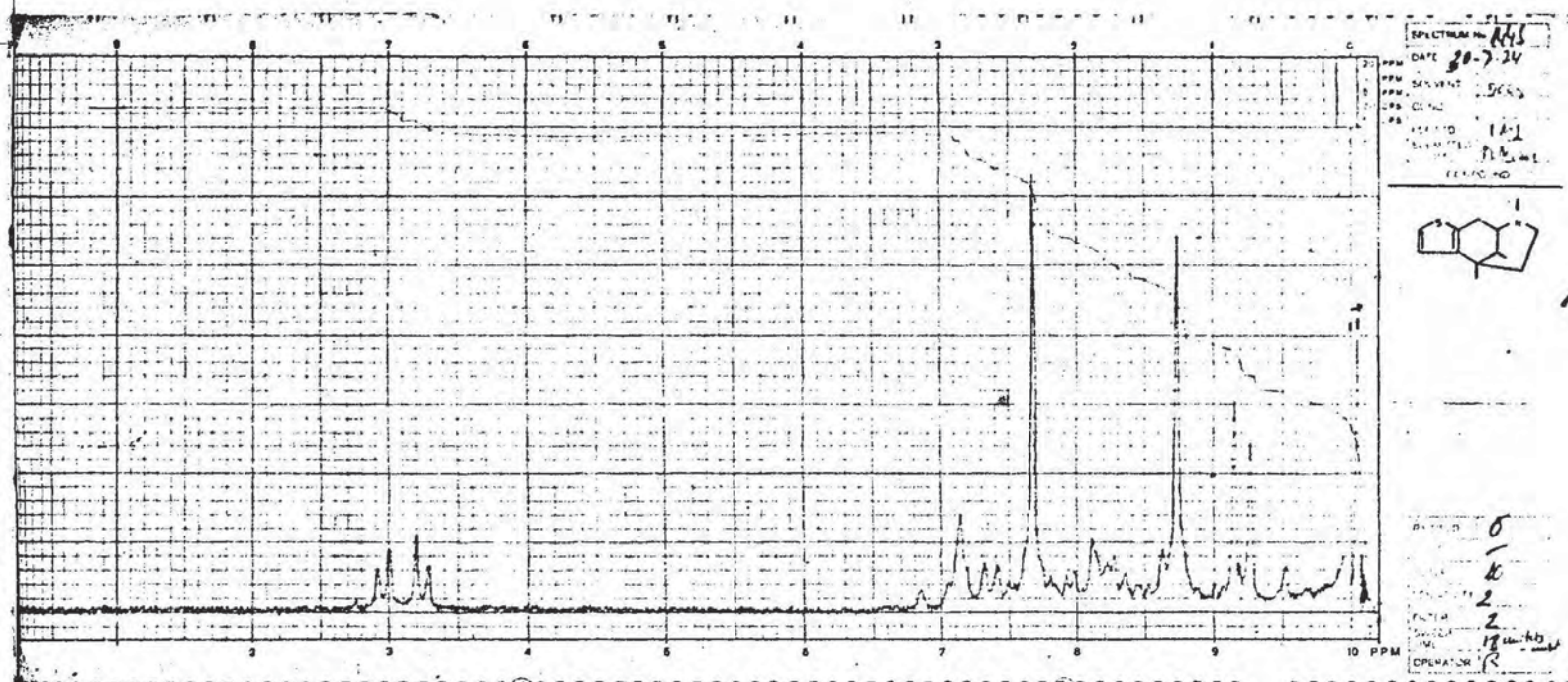
No 1.8.3 : 2-(2-Tenil)-1,4,5-trimethyl-1,2,3,6-tetrahydropiridina (VIIIc).



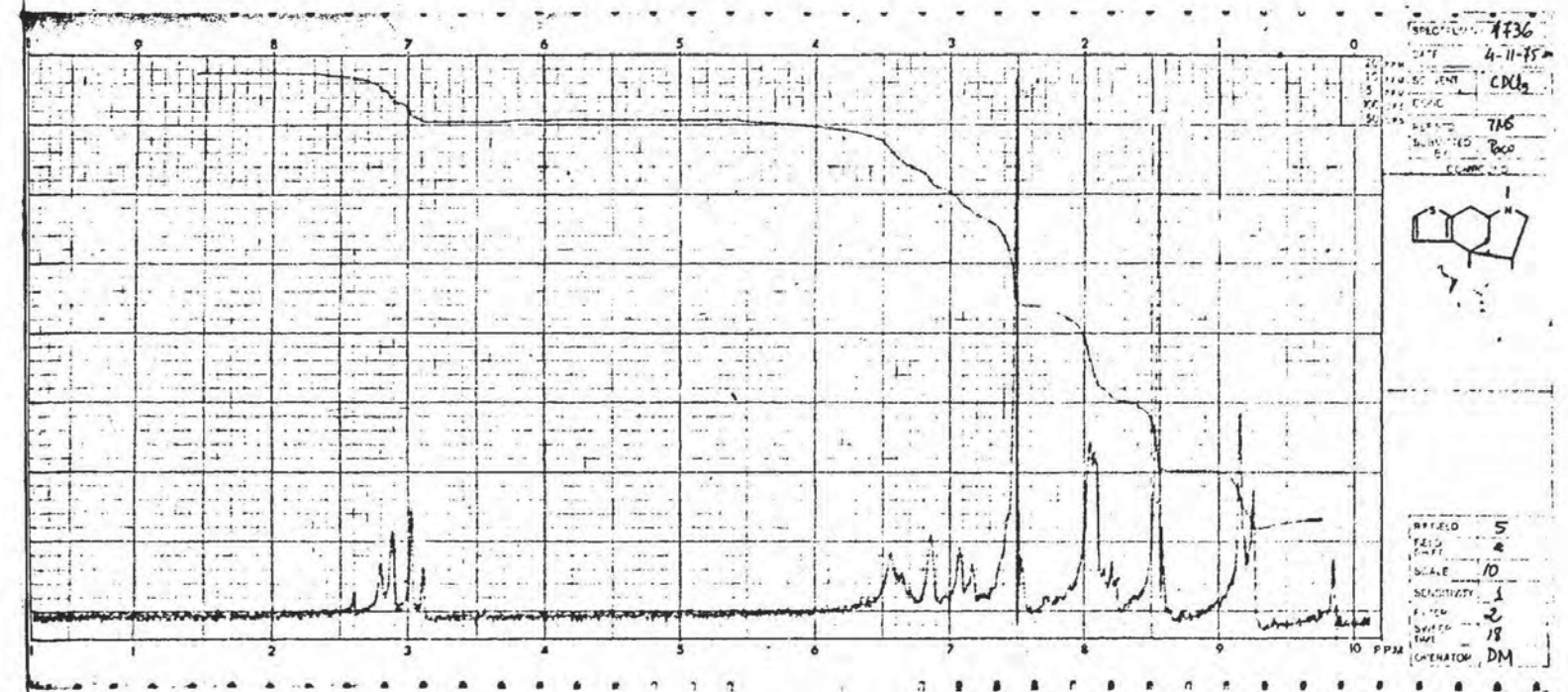
No 1.8.4 : 2-(2-Tenil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (VIIIId).



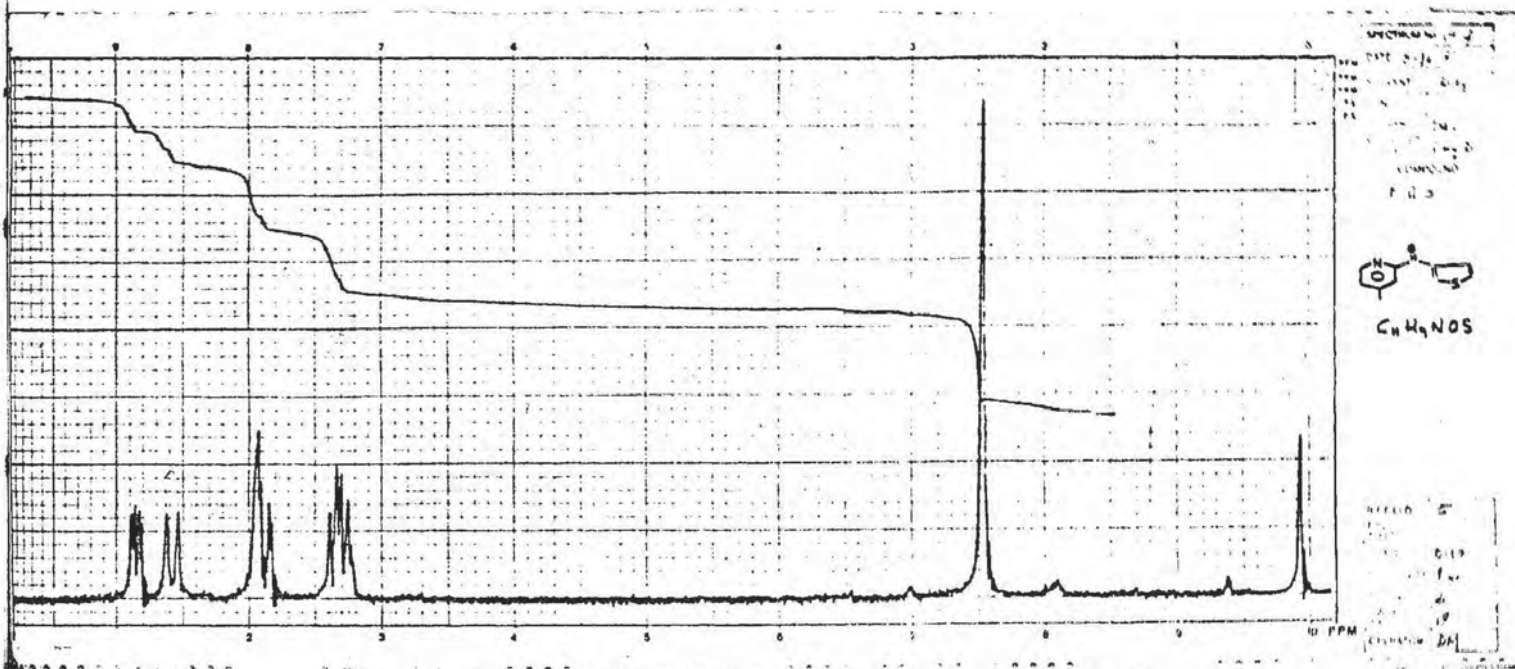
No 1.9.1 : 2,5-Dimetiltieno[3,2-f]morfano (IXa).



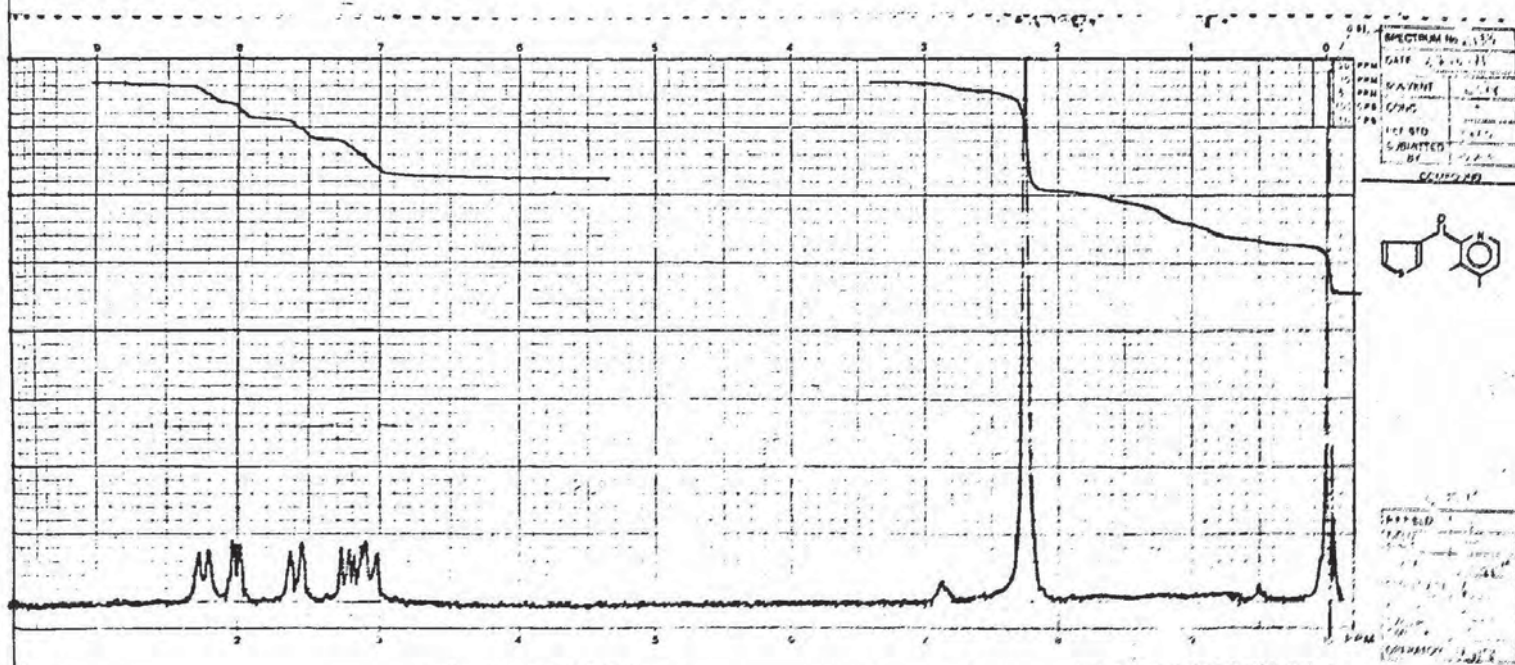
№ 1.9.2 : α -2,5,9-Trimethyltieno[3,2-f]morphano (IXb).



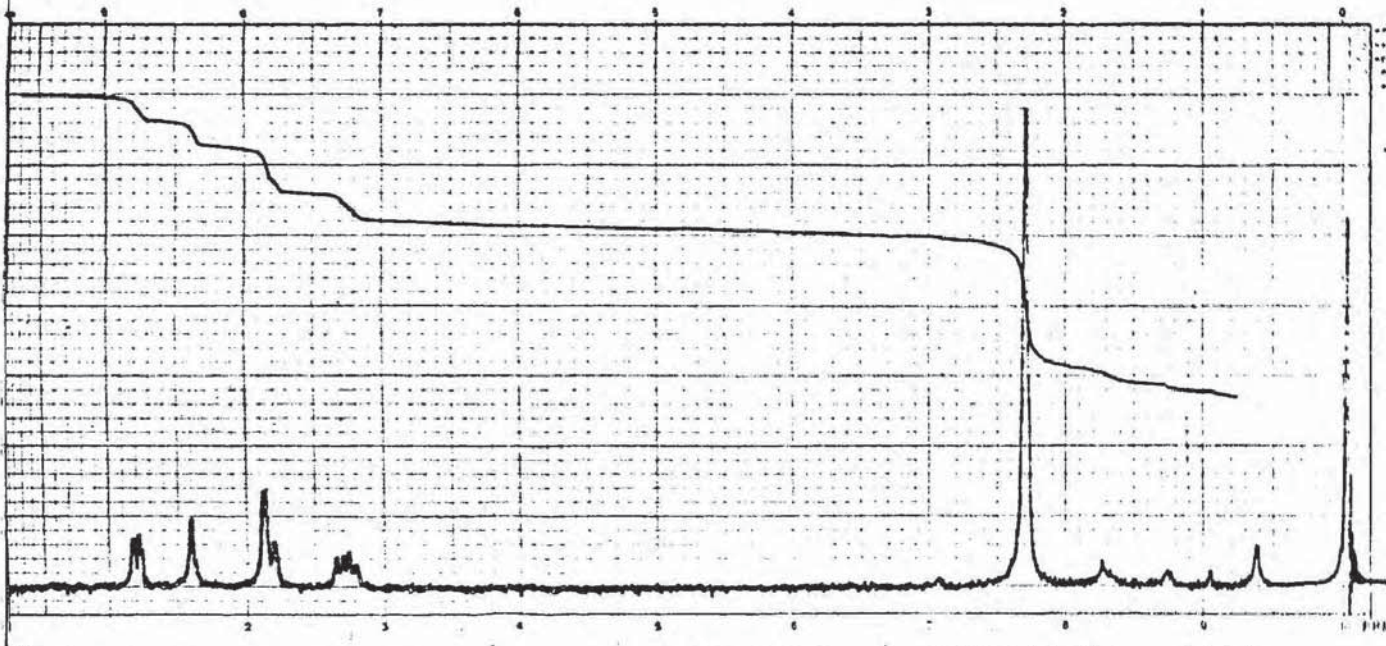
№ 1.9.3 : 2,4,5-Trimethyltieno[3,2-f]morphano (IXc).



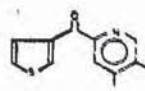
No 1.10.1 : 3-Tienil 4-metil-2-piridil cetona (Xa).



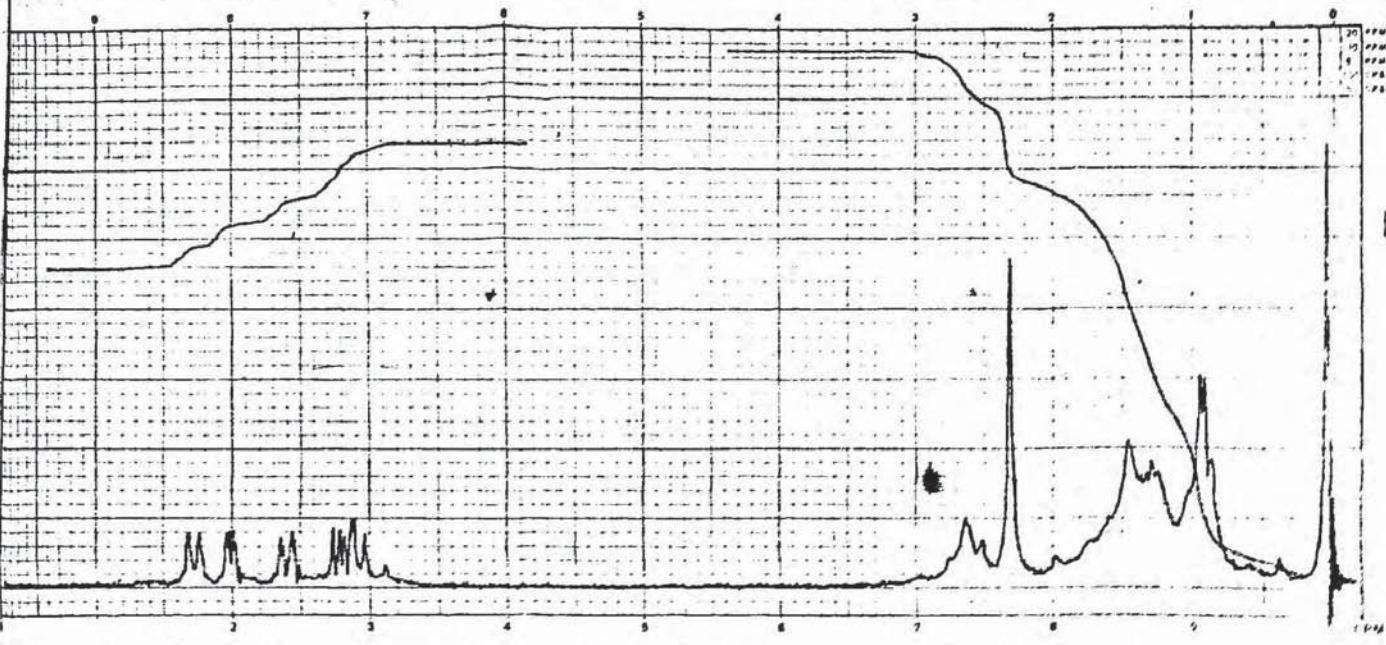
No 1.10.2 : 3-Tienil 3,4-dimetil-2-piridil cetona (Xb).



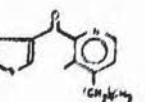
SPECTRUM No. 1358
 DATE 16. 11. 58
 OPERATOR J. S. G.
 THIS P. 10
 OPERATOR J. S. G.
 6
 0 10
 3
 2
 18
 OPERATOR J. S. G.



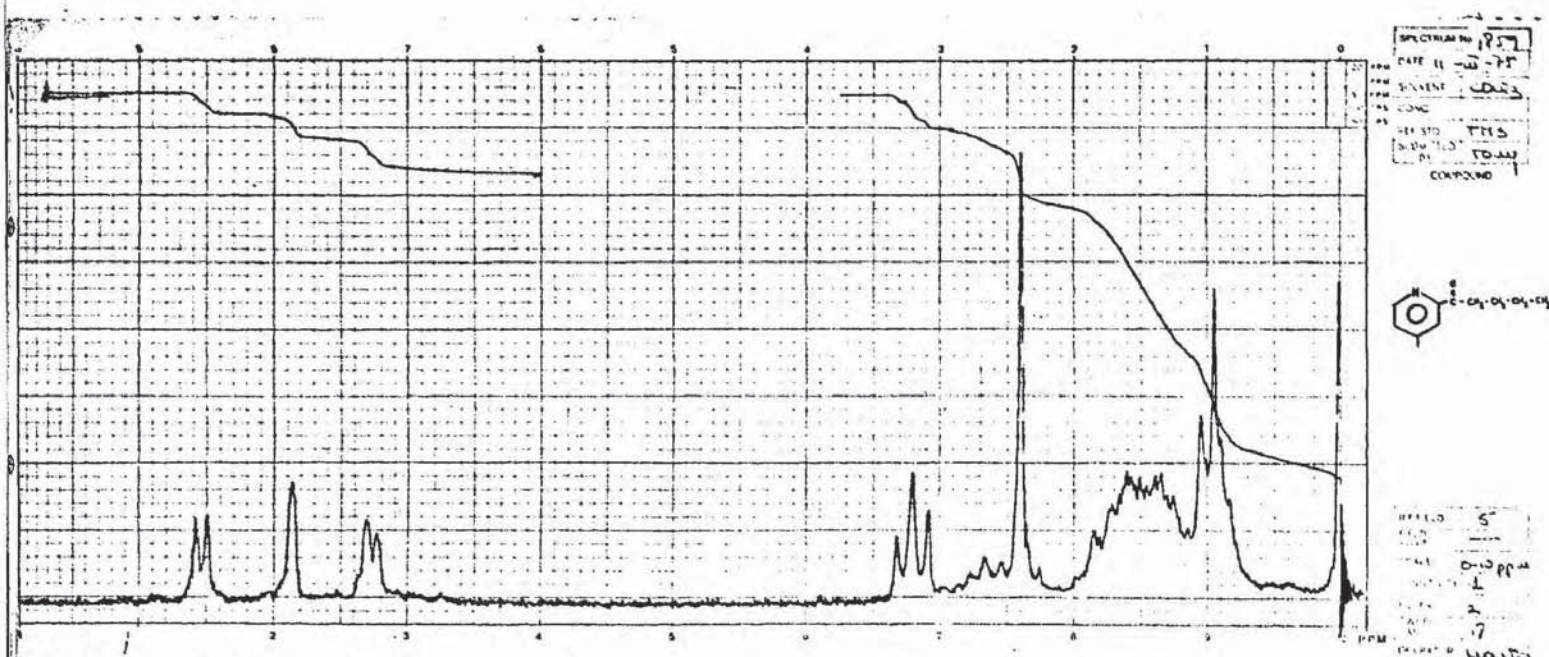
No 1.10.3 : 3-Tienil 4,5-dimetil-2-piridil cetona (Xc).



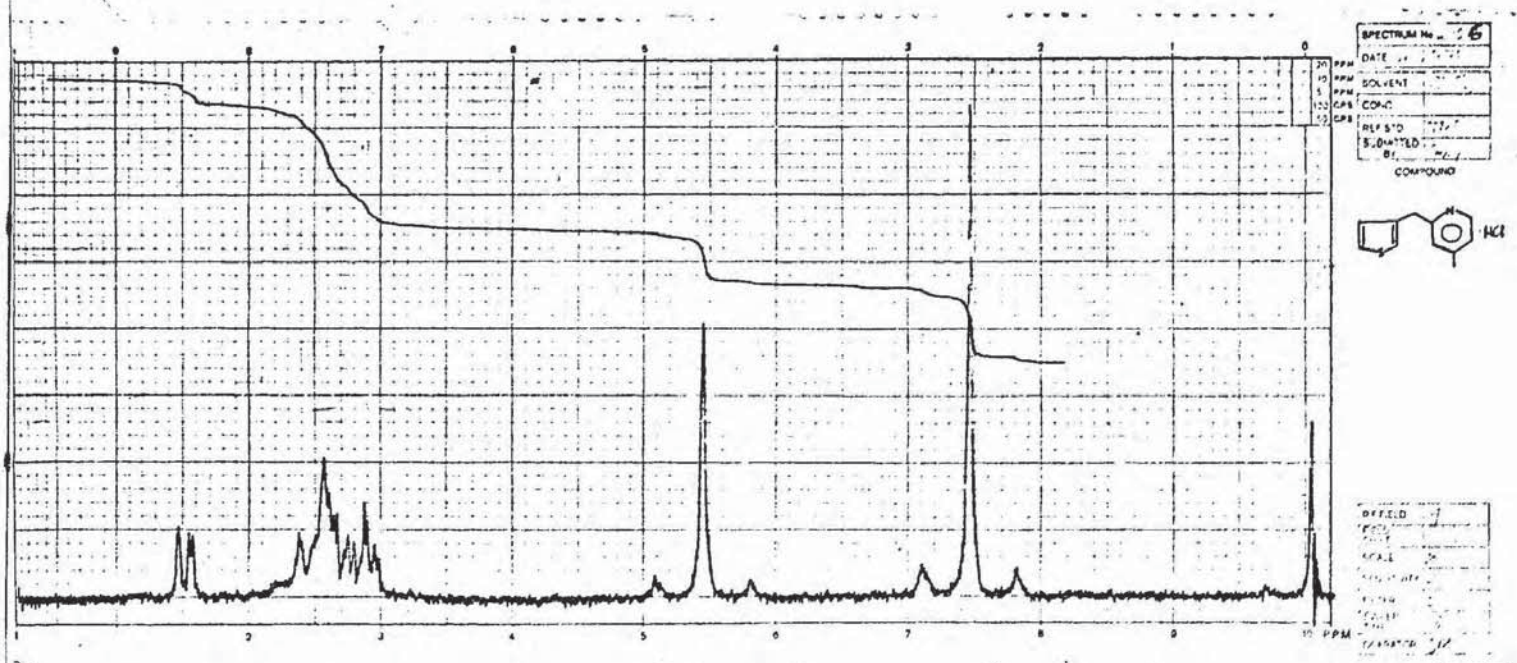
SPECTRUM No. 1359
 DATE 25. 11. 58
 OPERATOR J. S. G.
 THIS P. 10
 OPERATOR J. S. G.
 6
 0 10
 3
 2
 18
 OPERATOR J. S. G.



No 1.10.4 : 3-Tienil 3-metil-4-pentil-2-piridil cetona (XXIIIb).



№ 1.10.5 : n-Butil 4-metil-2-piridil cetona (XXIVa).

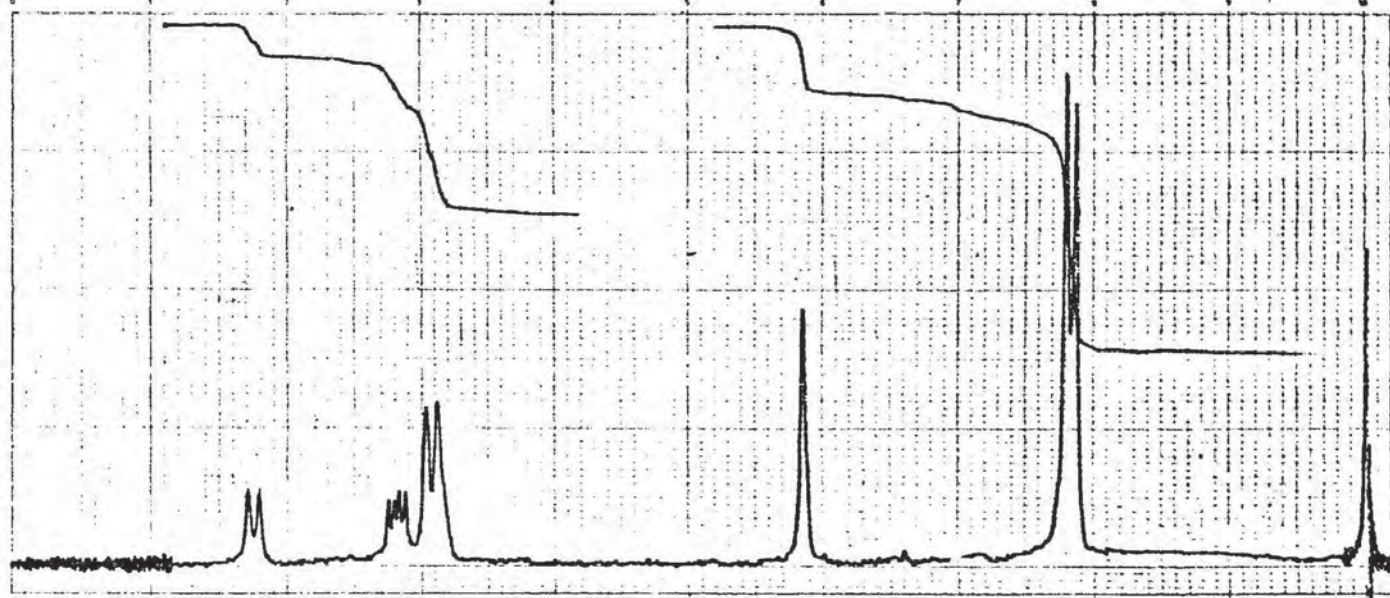


№ 1.11.1 : 2-(3-Tenil)-4-metilpiridina (XIa).

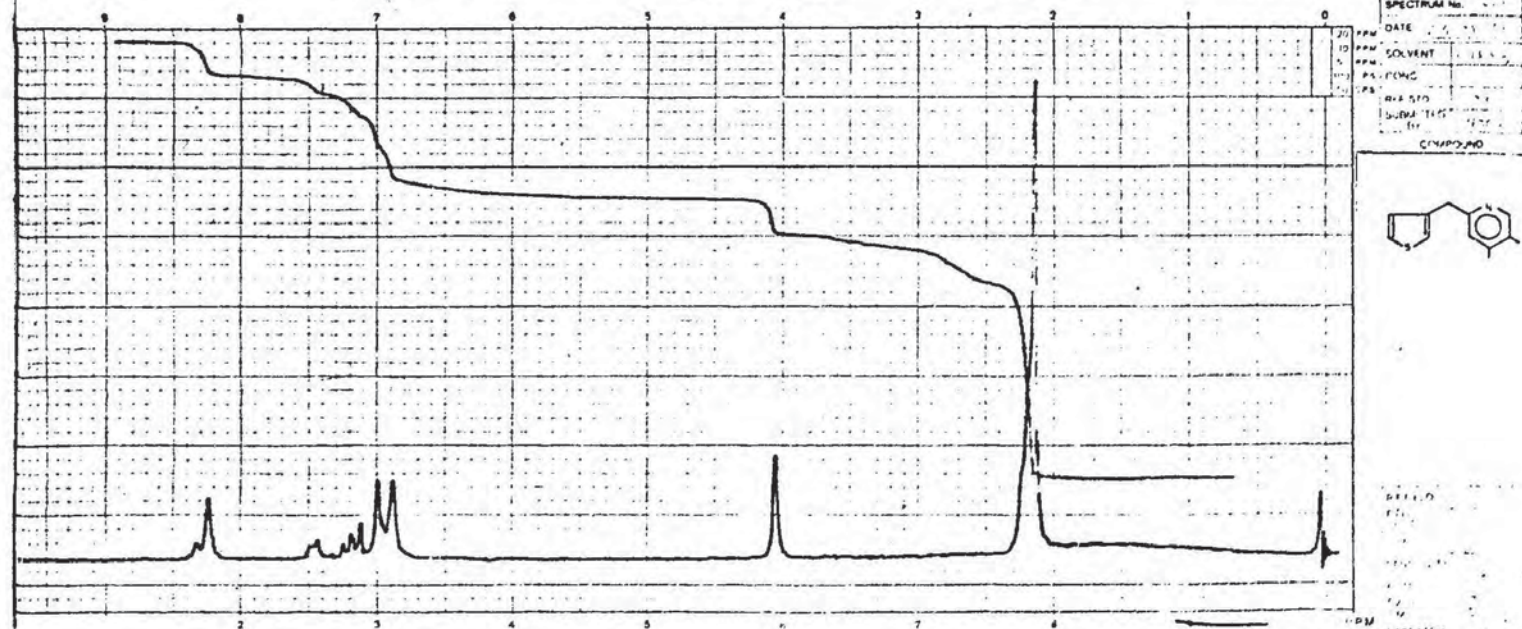
1.11.2
 1.11.25
 1.11.26
 1.11.27



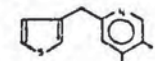
CDCl₃
 TMS



No 1.11.2 : 2-(3-Tenil)-3,4-dimetilpiridina (XIb).

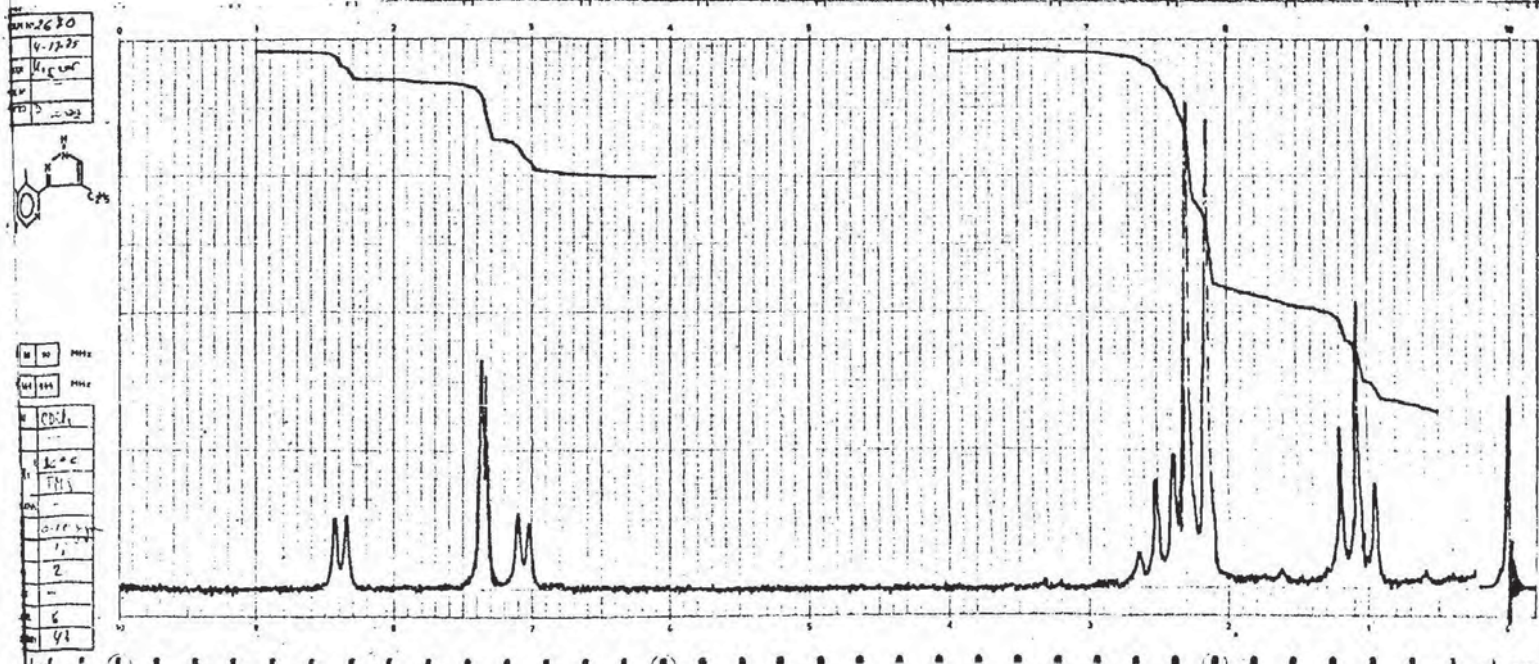


SPECTRUM NO.
 DATE
 SOLVENT
 PS. CONC.
 PS.
 DIS. STD.
 INSTR. TYPE
 OPER.

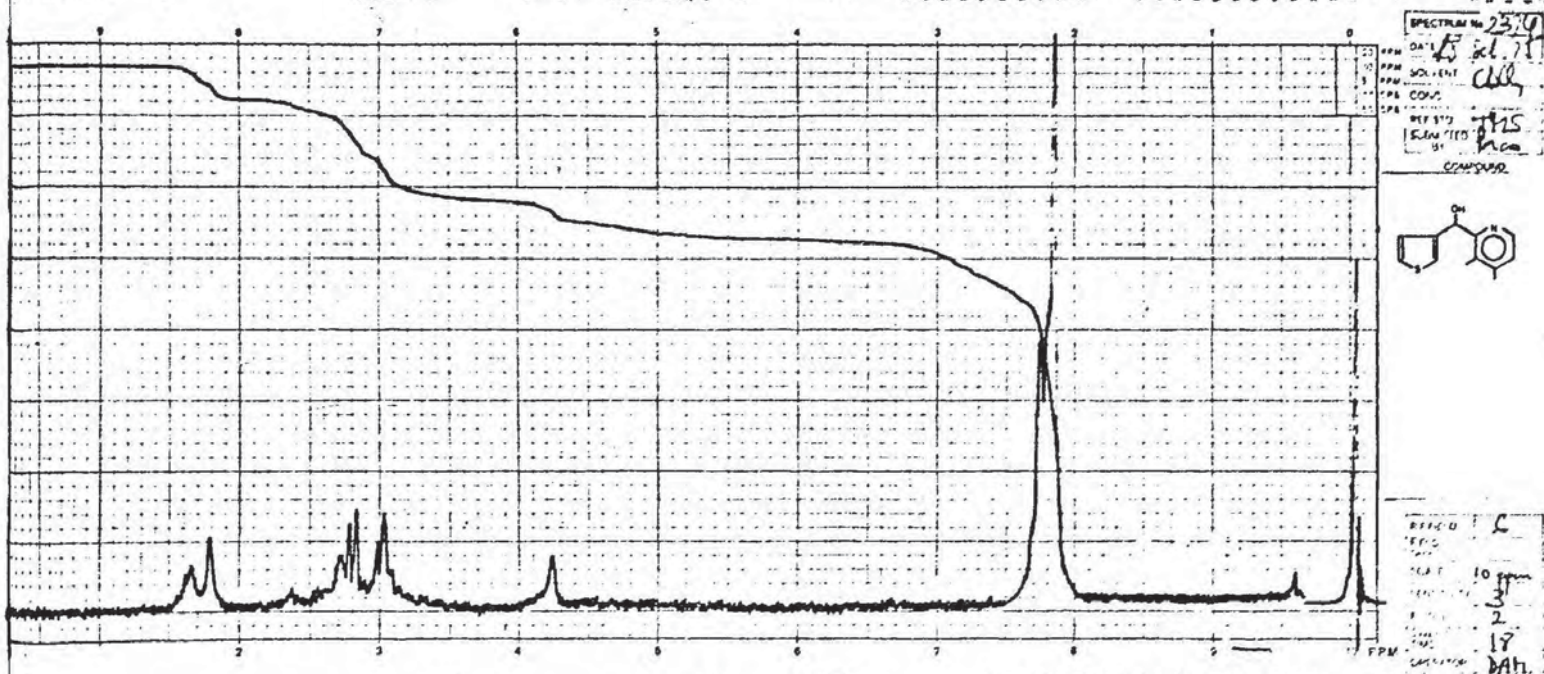


SERIAL
 FILE
 NAME
 DATE
 OPER.

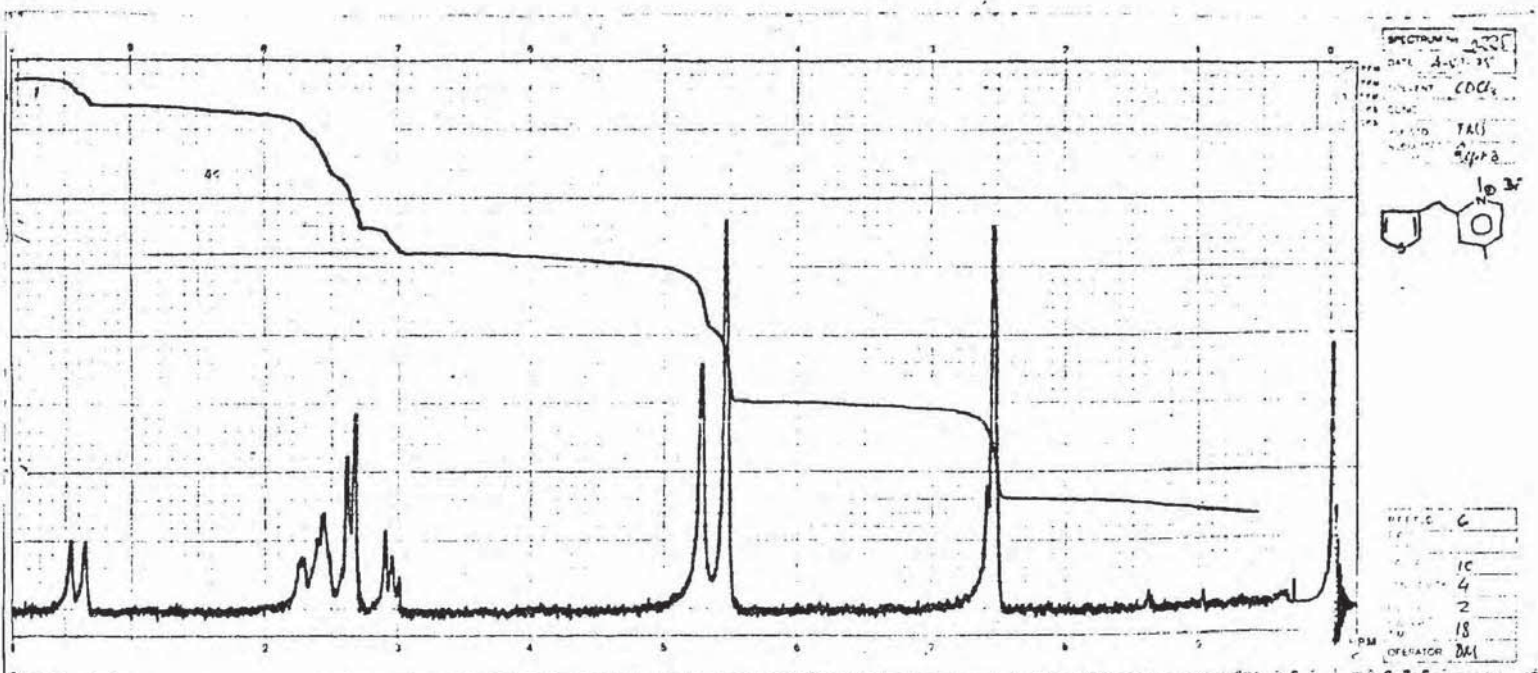
No 1.11.3 : 2-(3-Tenil)-4,5-dimetilpiridina (XIc).



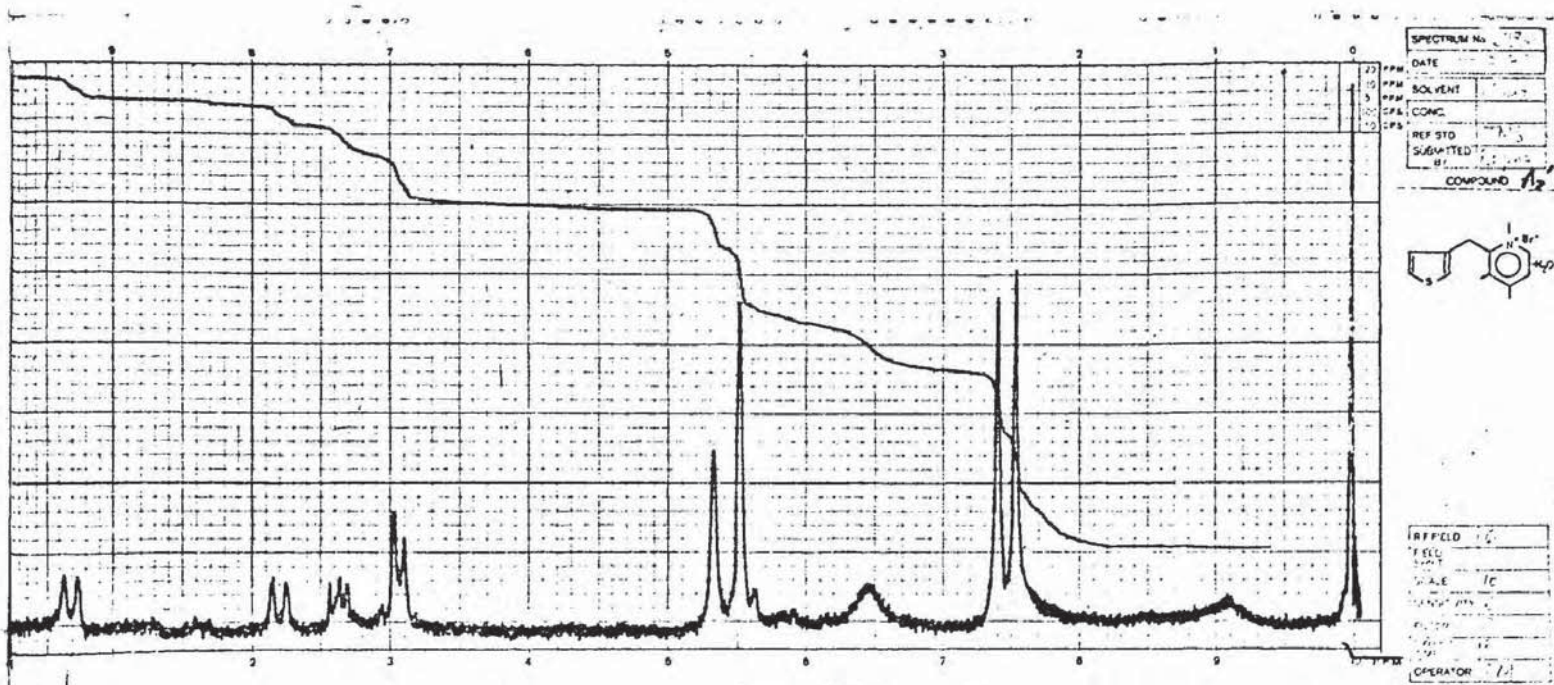
№ 1.11.4 : 4-Etil-3(5)-(3,4-dimetil-2-piridil)-pirazol (XXV).



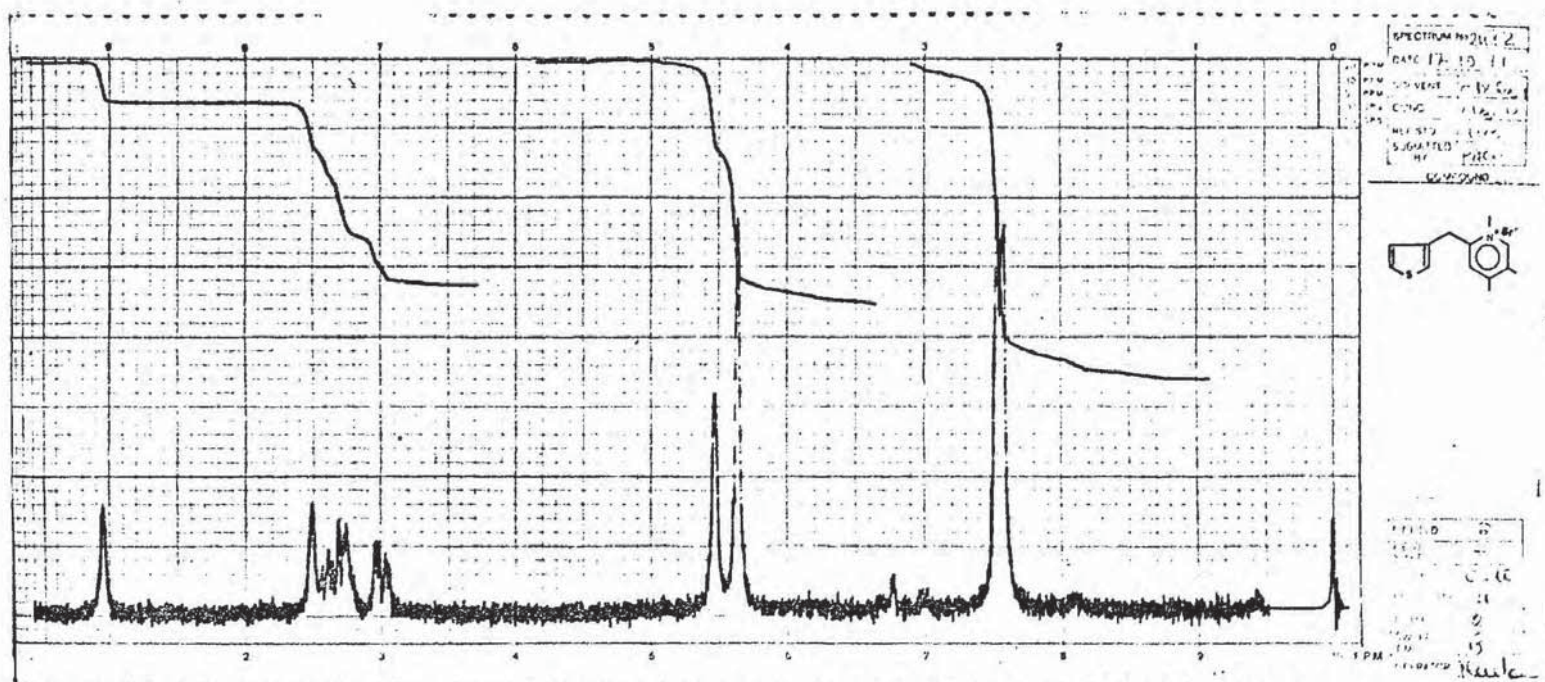
№ 1.11.5 : 3-Tenil 3,4-dimetil-2-piridil carbinol (XXVII).



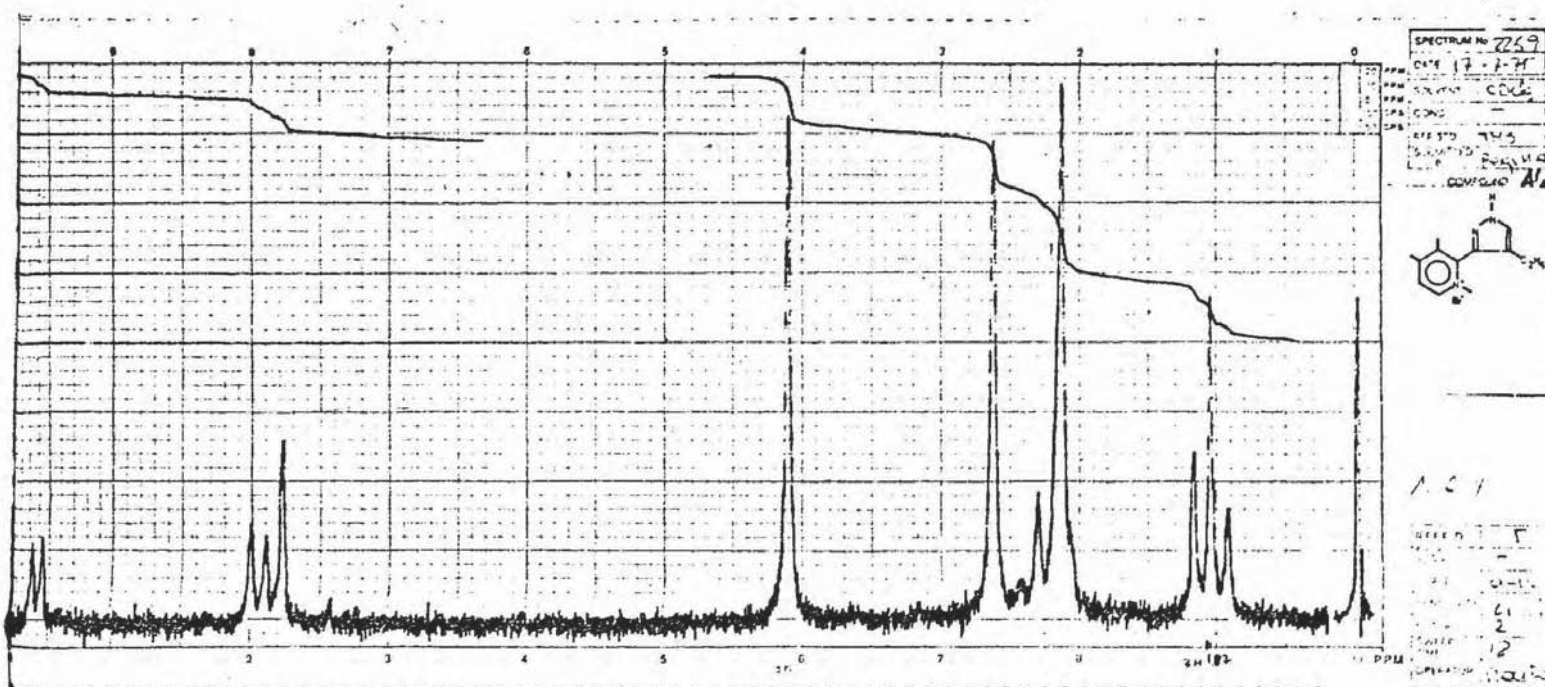
No 1.12.1 : Bromuro de 2-(3-tenil)-1,4-dimetilpiridinio (XIIa).



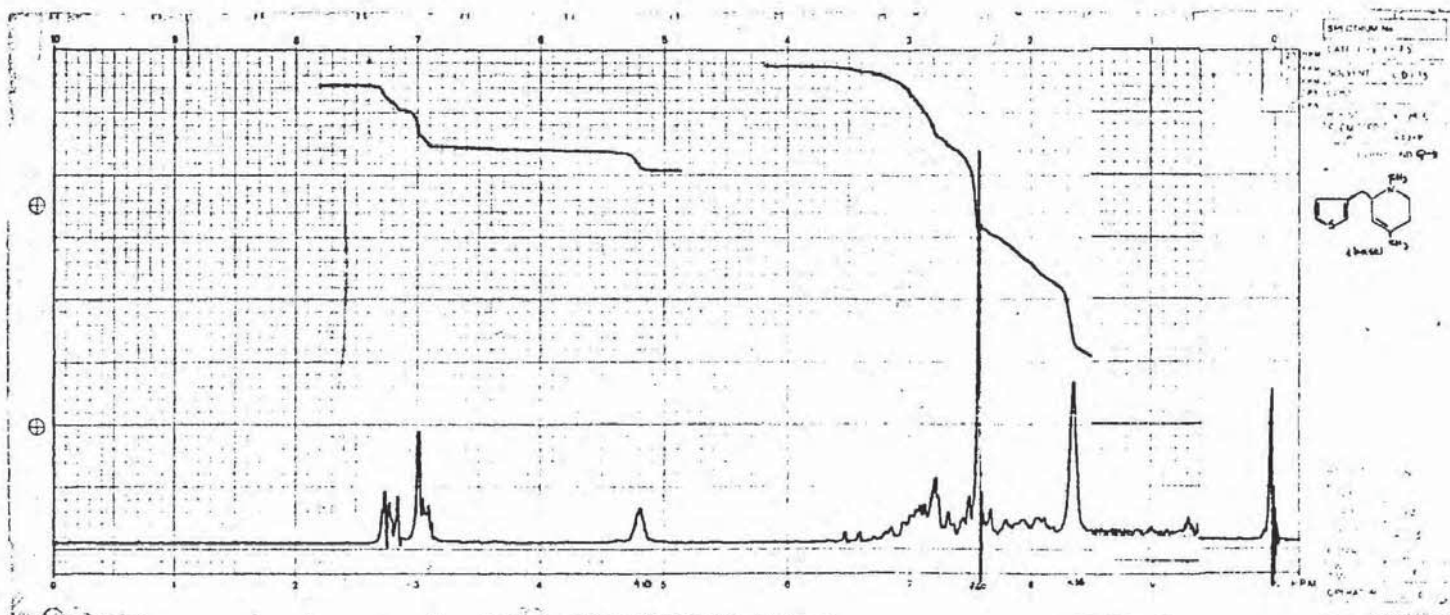
No 1.12.2 : Bromuro de 2-(3-tenil)-1,3,4-trimetilpiridinio (XIIb).



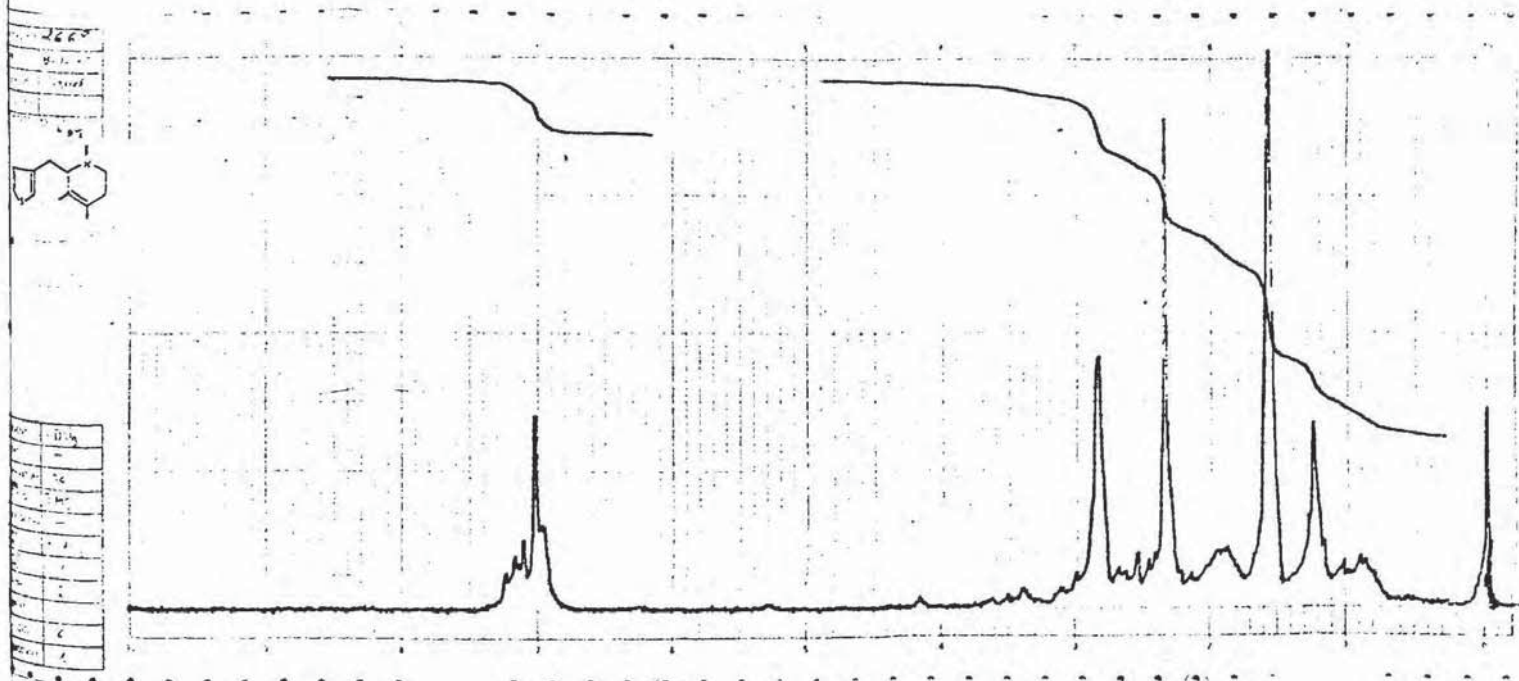
No 1.12.3 : Bromuro de 2-(3-tenil)-1,4,5-trimetilpiridinio (XIIc).



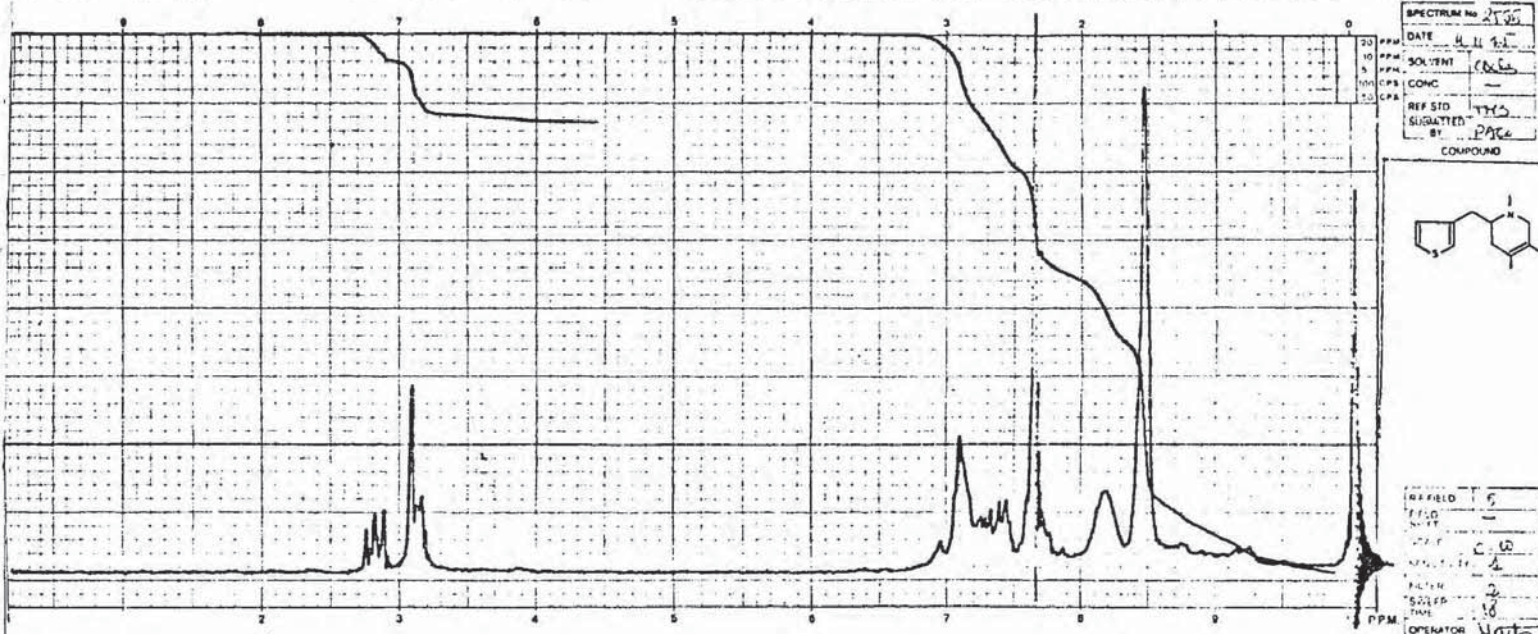
No 1.12.4 : Bromuro de 2-(4-etil-3(5)-pirazolil)-1,3,4-trimetilpiridinio (XXVI).



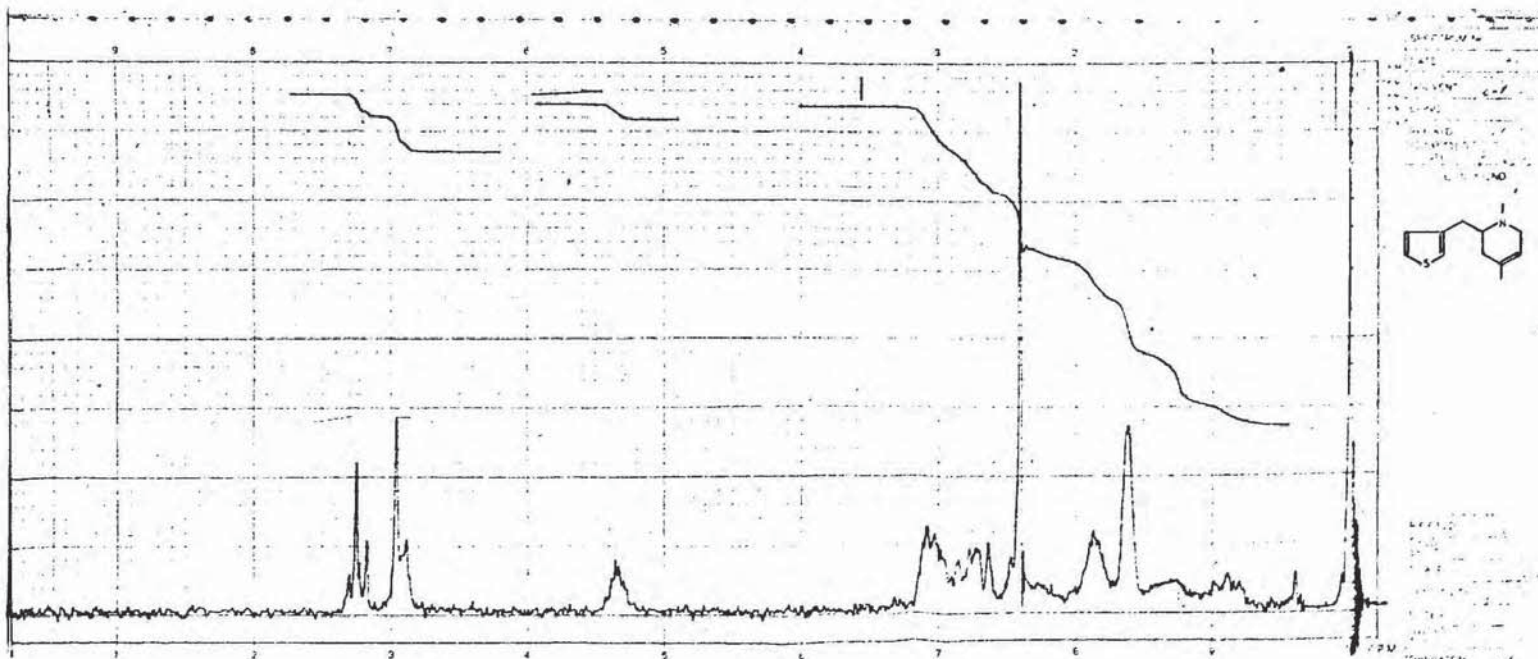
No 1.13.1 : 2-(3-Tenil)-1,4-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina (XIIIa).



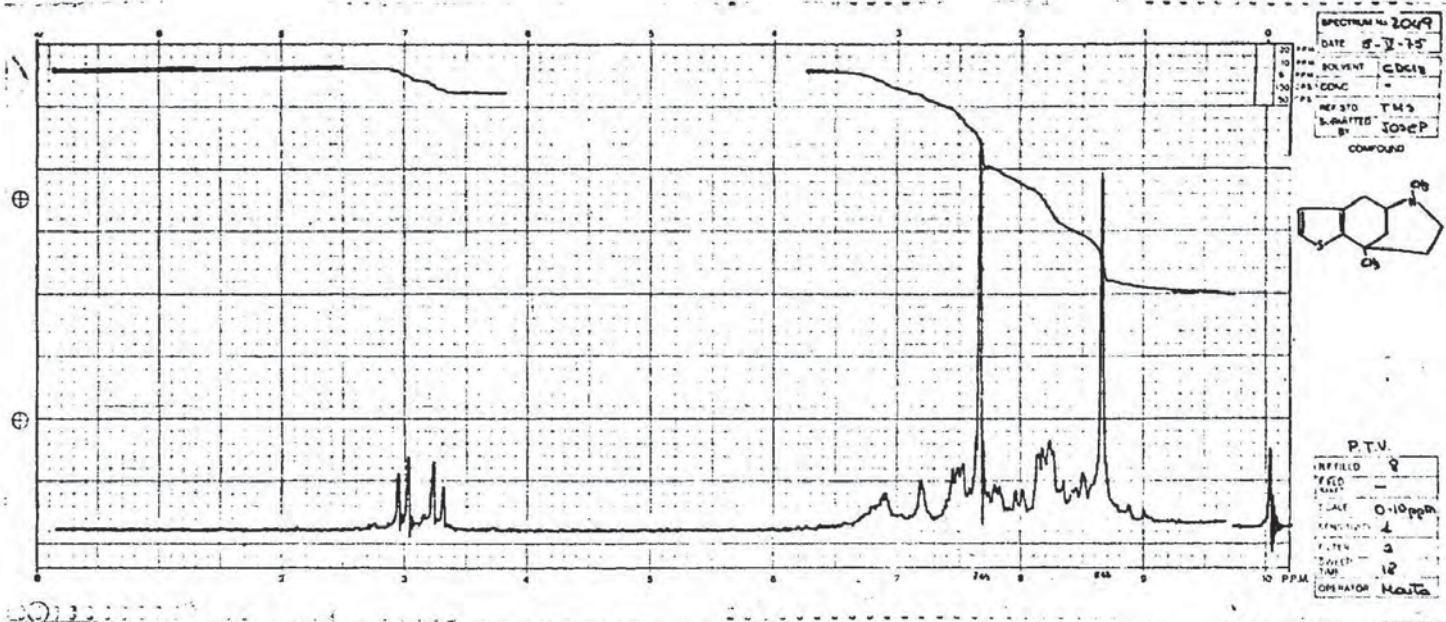
No 1.13.2 : 2-(3-Tenil)-1,3,4-trimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina (XIIIb).



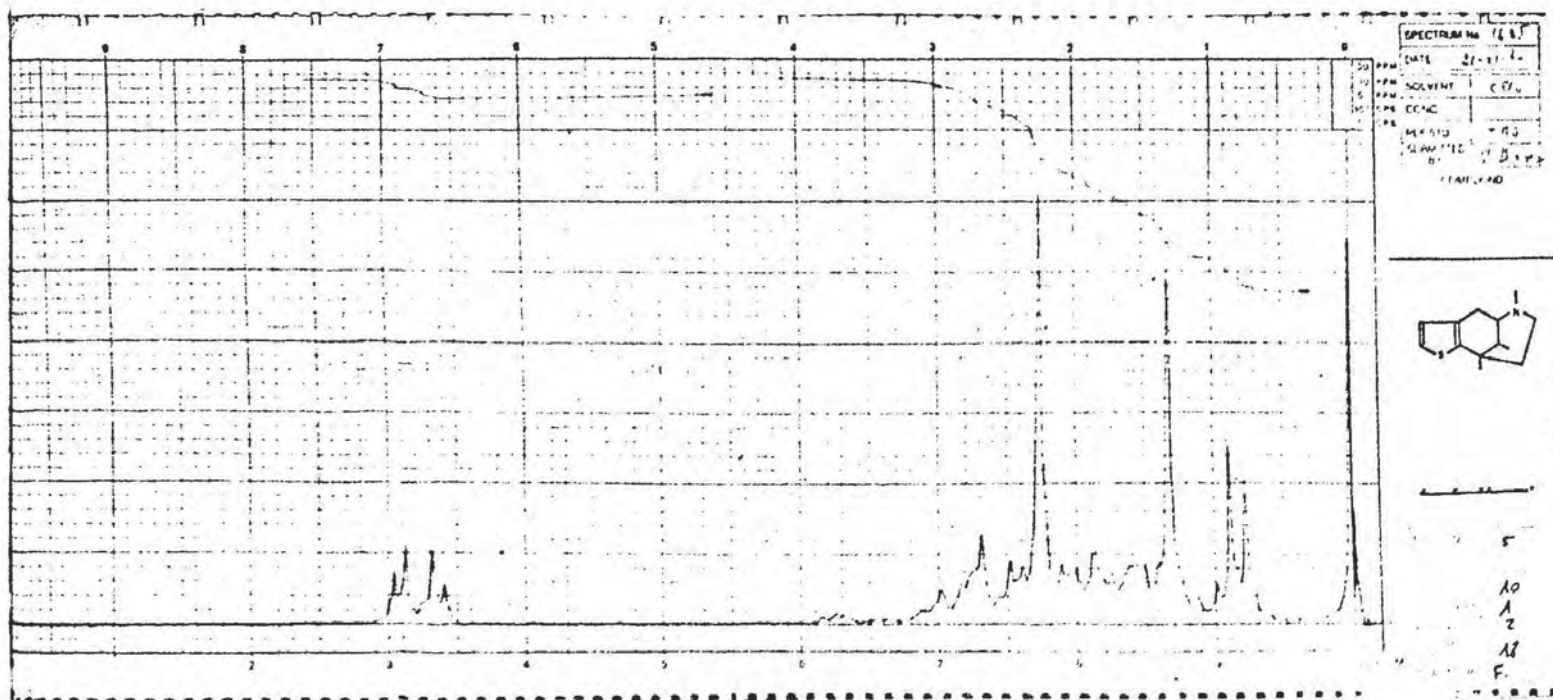
№ 1.13.3 : 2-(3-Tenil)-1,4,5-trimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (XIIIc).



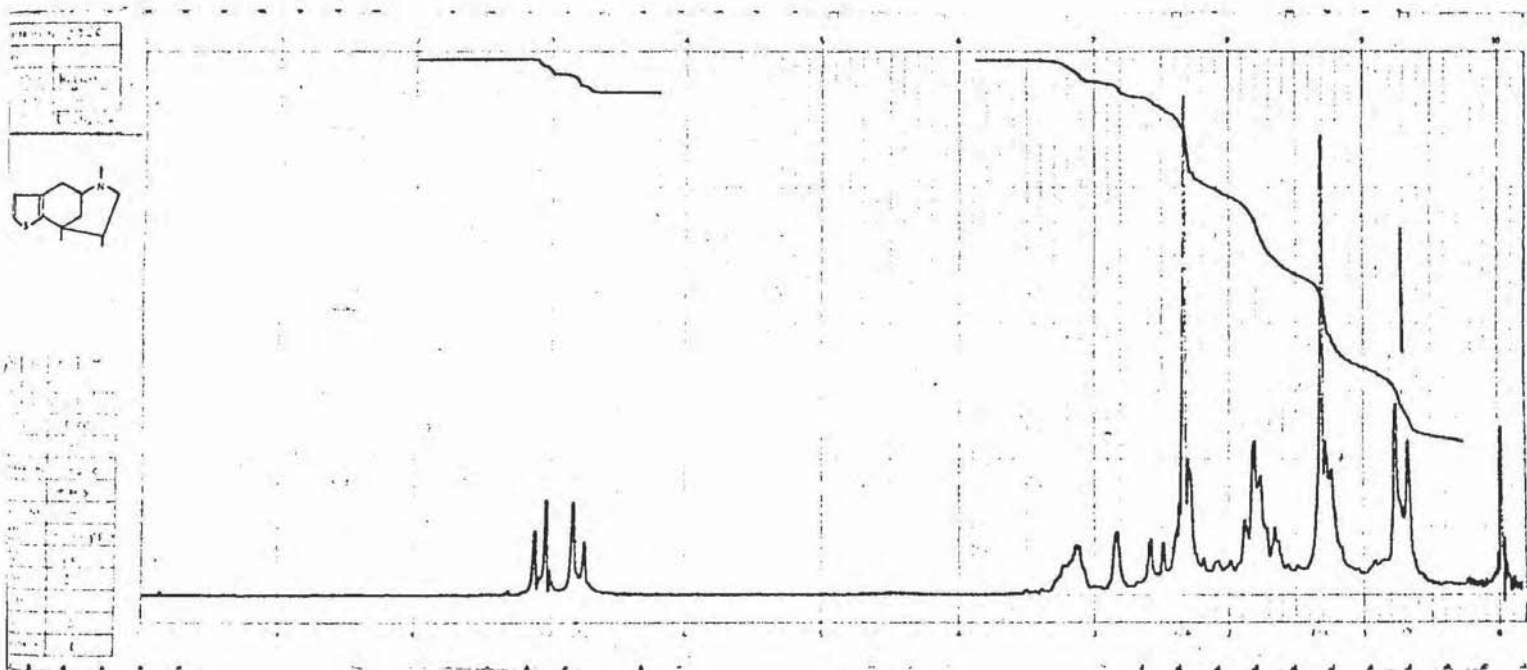
№ 1.13.4 : 2-(3-Tenil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (XIIIId).



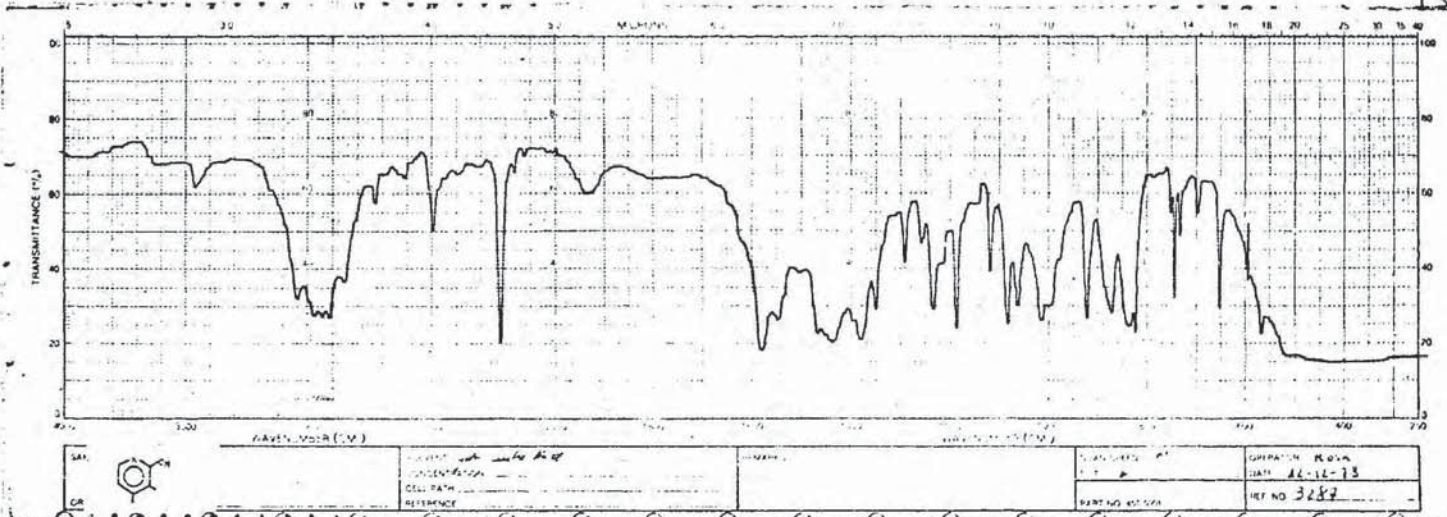
№ 1.14.1 : 2,5-Dimetiltieno[2,3-f]morfano (XIVa).



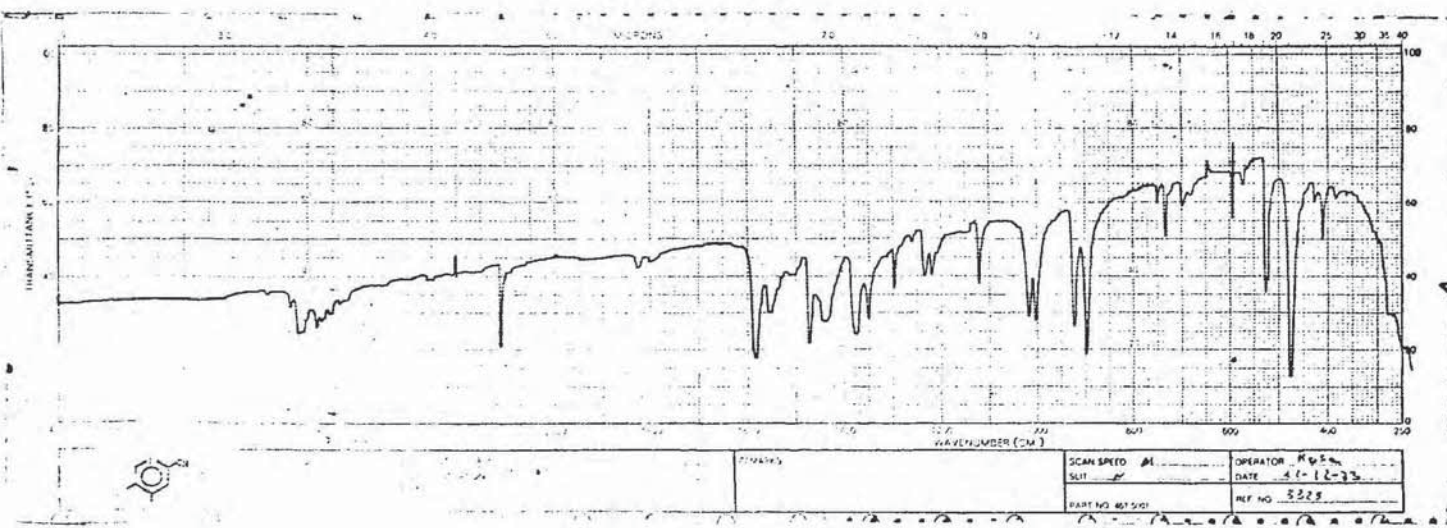
№ 1.14.2 : α -2,5,9-Trimetiltieno[2,3-f]morfano (XIVb).



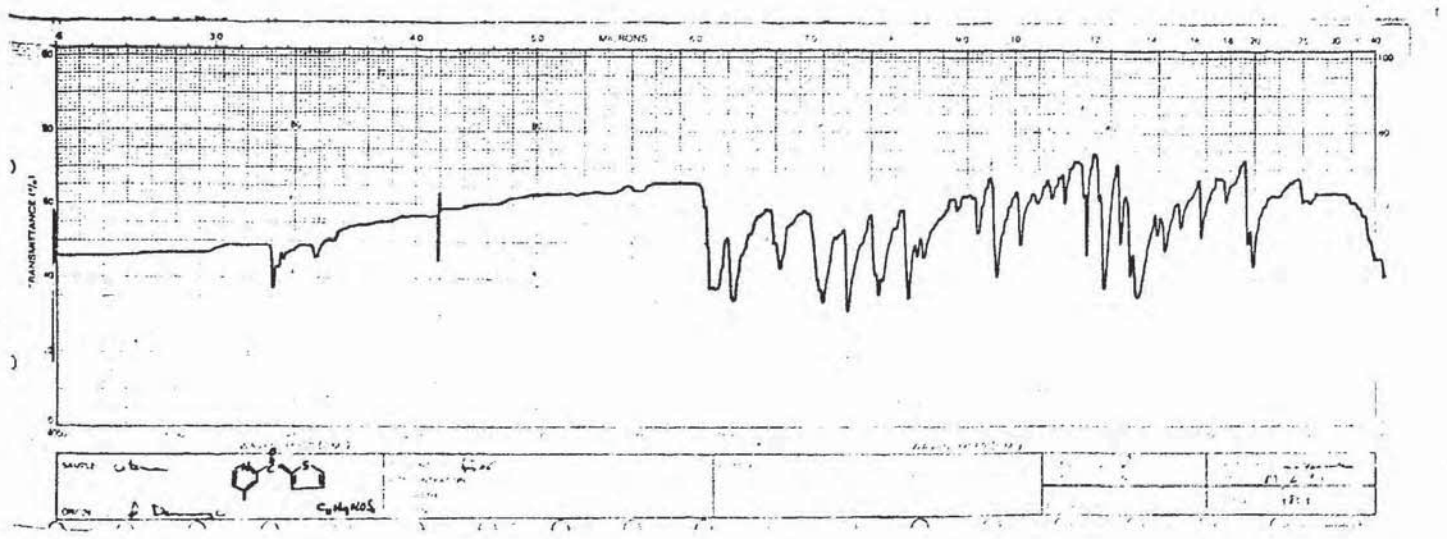
№ 1.14.3 : 2,4,5-Trimetiltieno[2,3-f]morfano (XIVc).



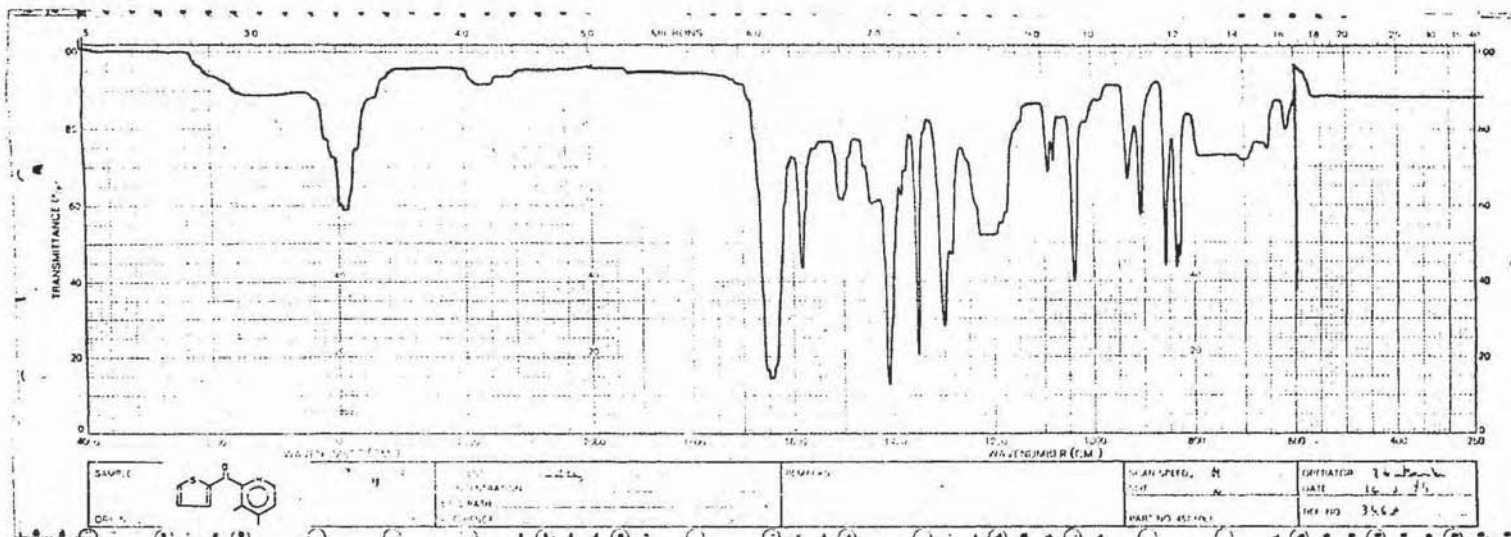
No 2.4.2 : 2-Ciano-3,4-dimetilpiridina (IVb).



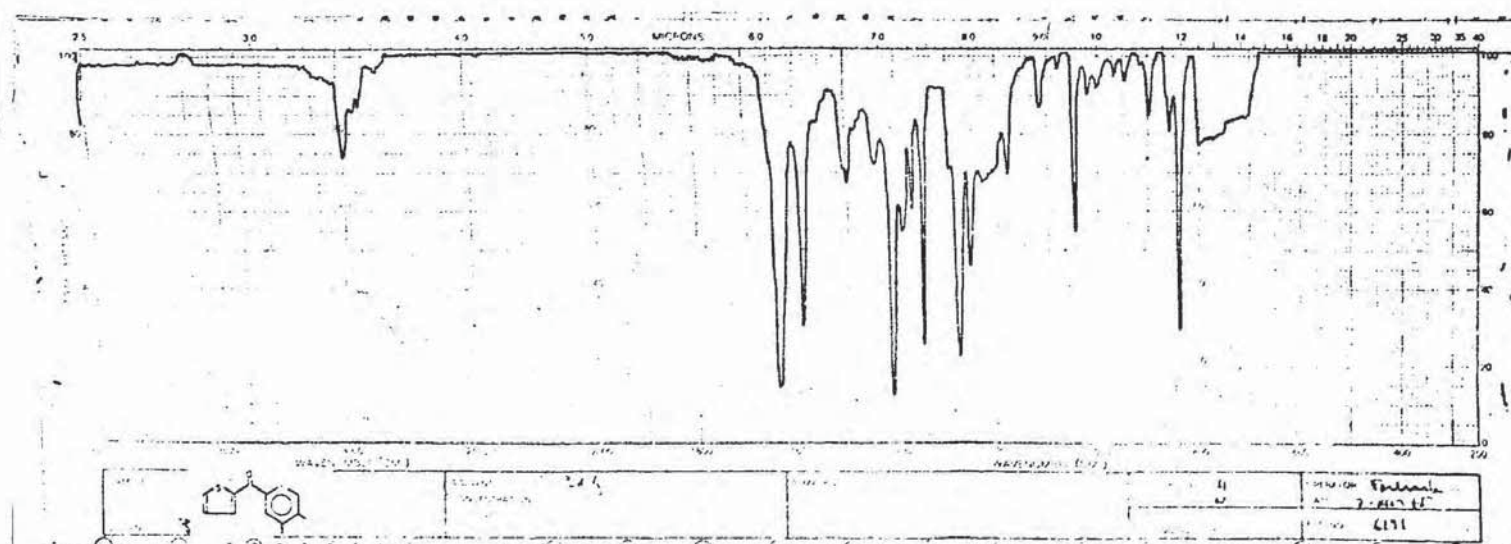
No 2.4.3 : 2-Ciano-4,5-dimetilpiridina (IVc).



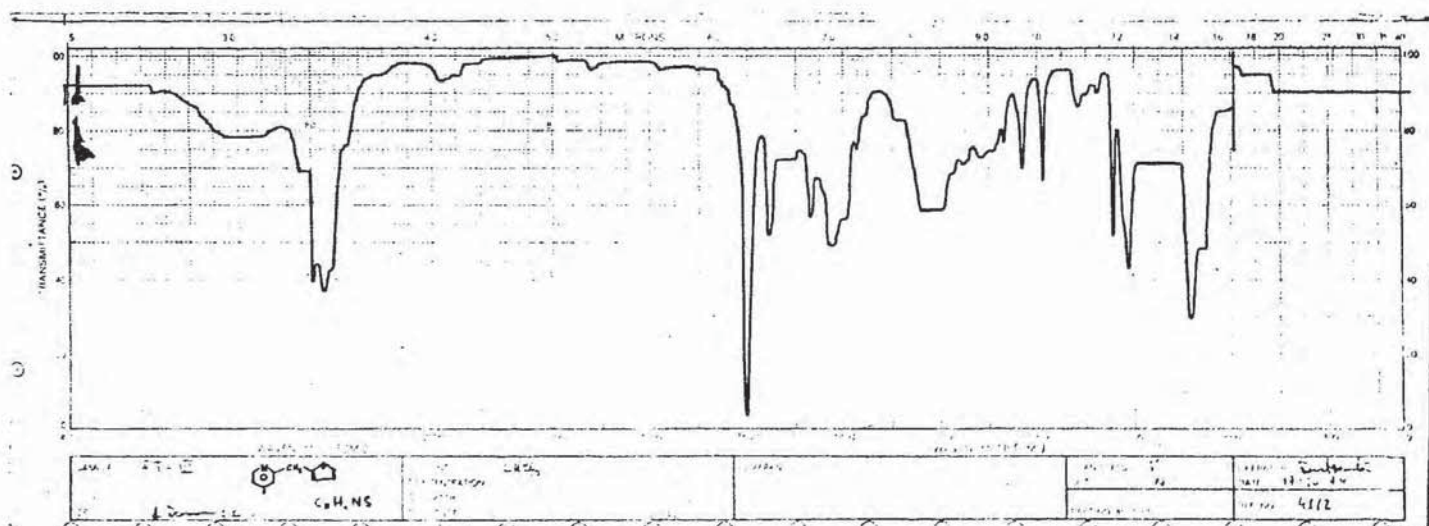
No 2.5.1 : 2-Tienil 4-metil-2-piridil cetona (Va).



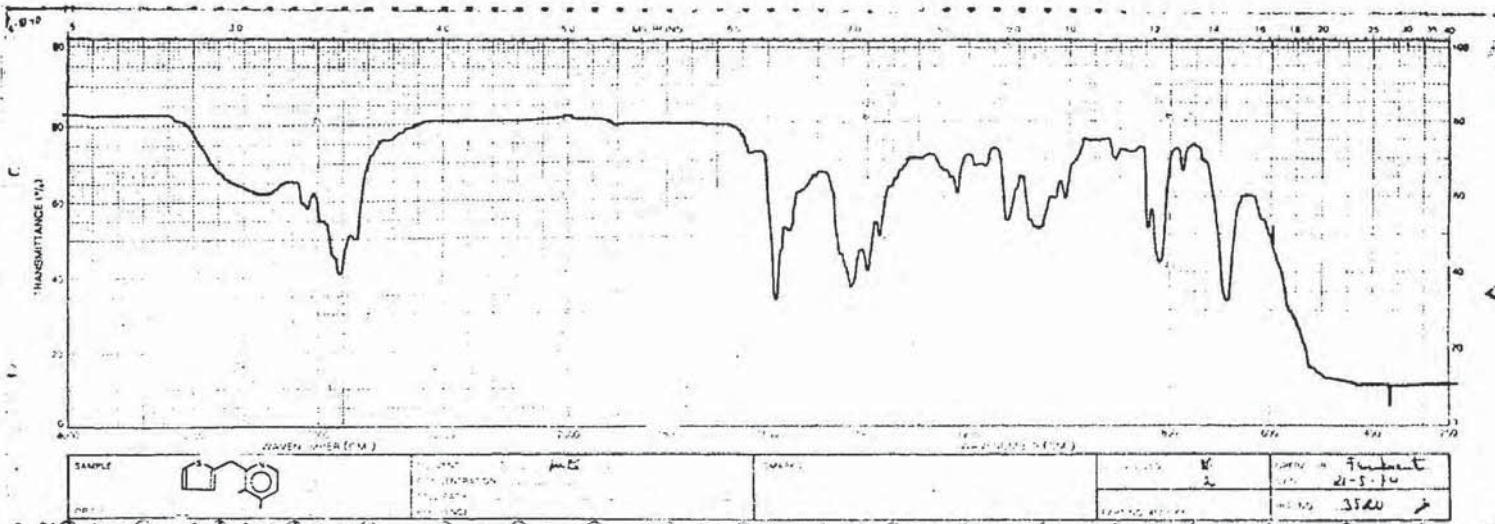
№ 2.5.2 : 2-Tienil 3,4-dimetil-2-piridil cetona (Vb).



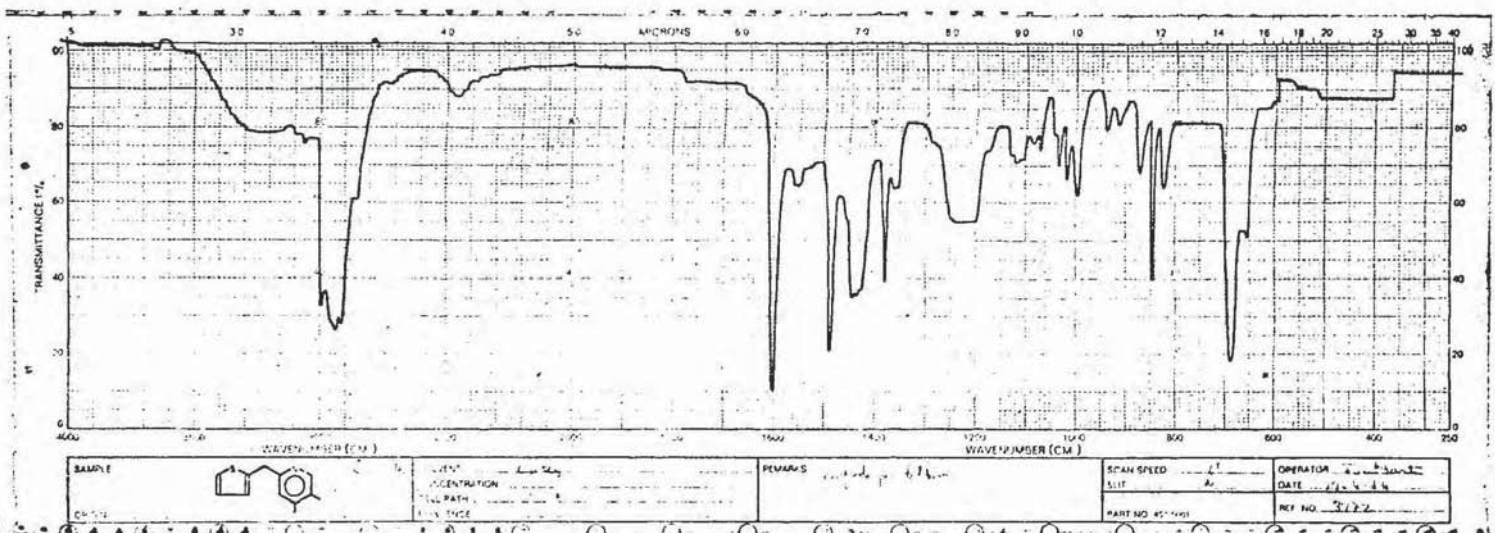
№ 2.5.3 : 2-Tienil 4,5-dimetil-2-piridil cetona (Vc).



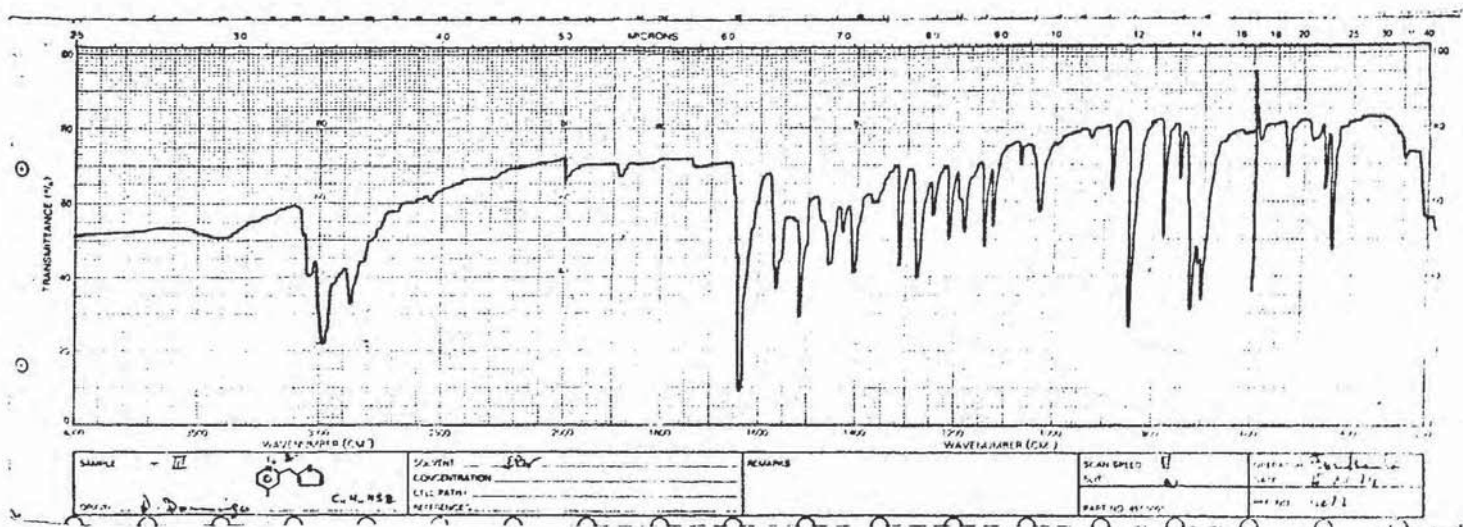
№ 2.6.1 : 2-(2-Tenil)-4-metilpiridina (VIa).



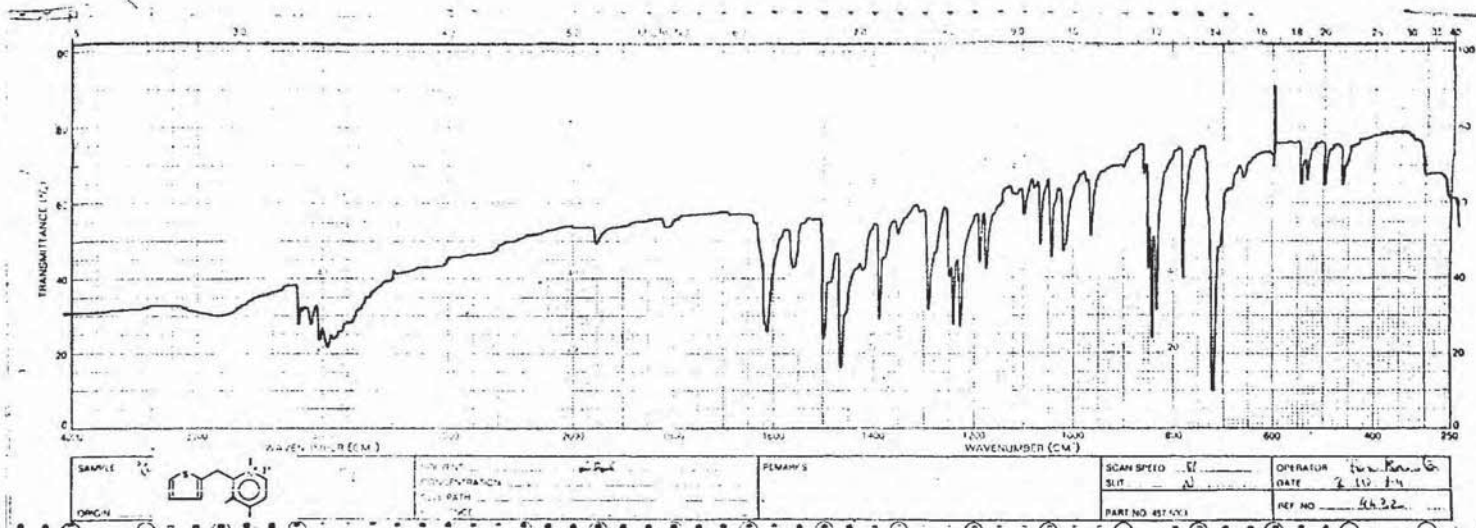
No 2.6.2 : 2-(2-Tenil)-3,4-dimetilpiridina (VIb).



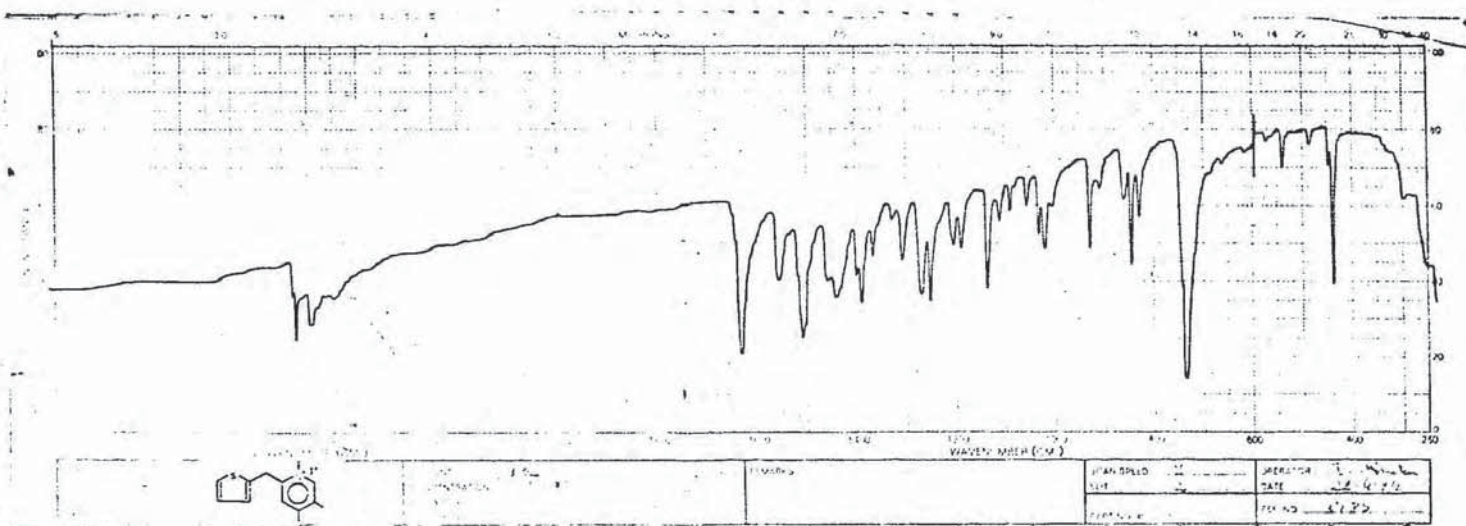
No 2.6.3 : 2-(2-Tenil)-4,5-dimetilpiridina (VIc).



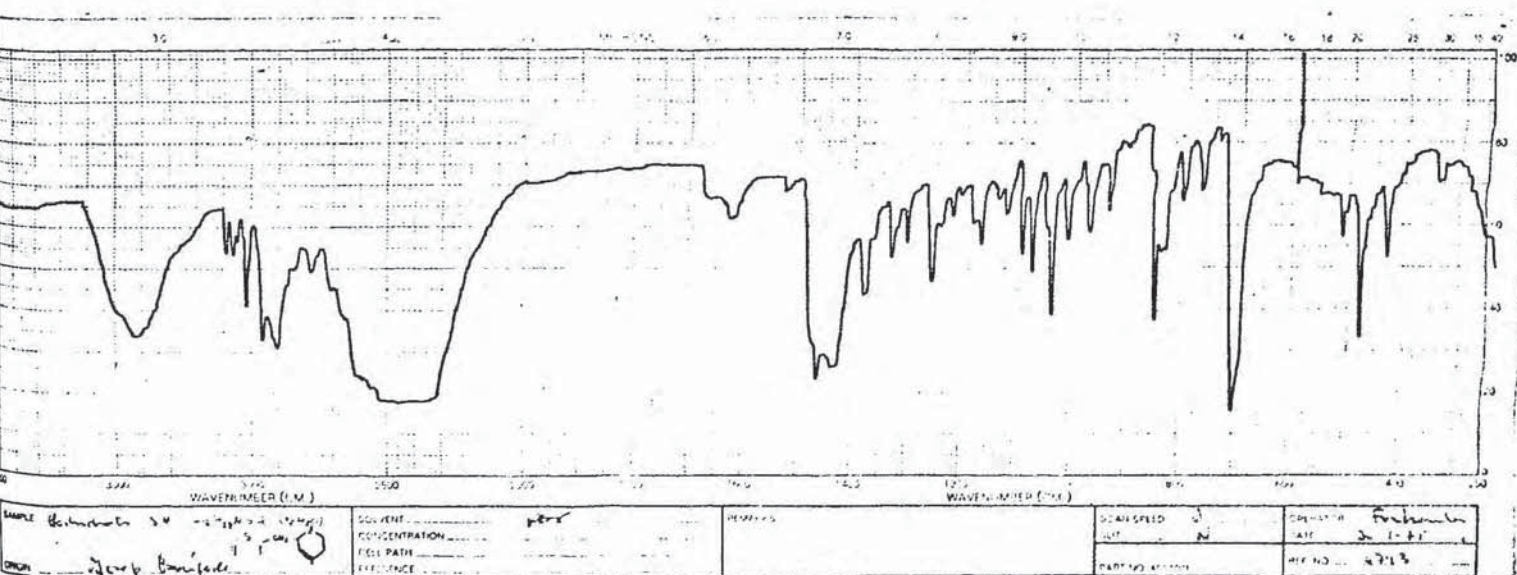
No 2.7.1 : Bromuro de 2-(2-tenil)-1,4-dimetilpiridinio (VIIa).



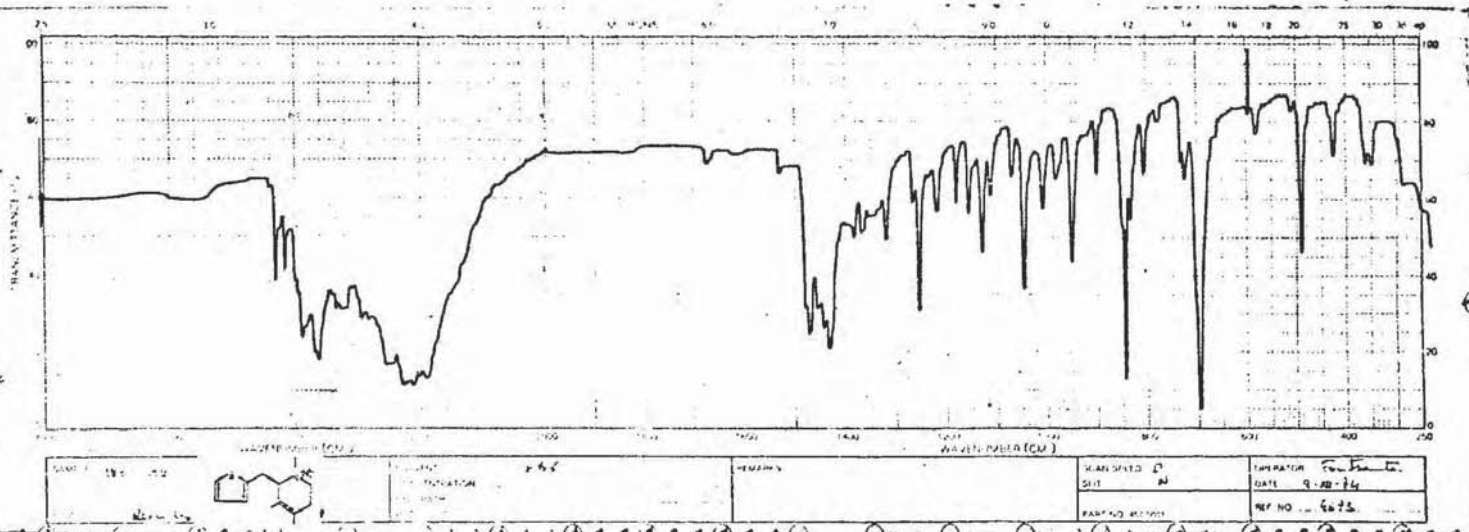
No 2.7.2 : Yoduro de 2-(2-tenil)-1,3,4-trimetilpiridinio (VIIb).



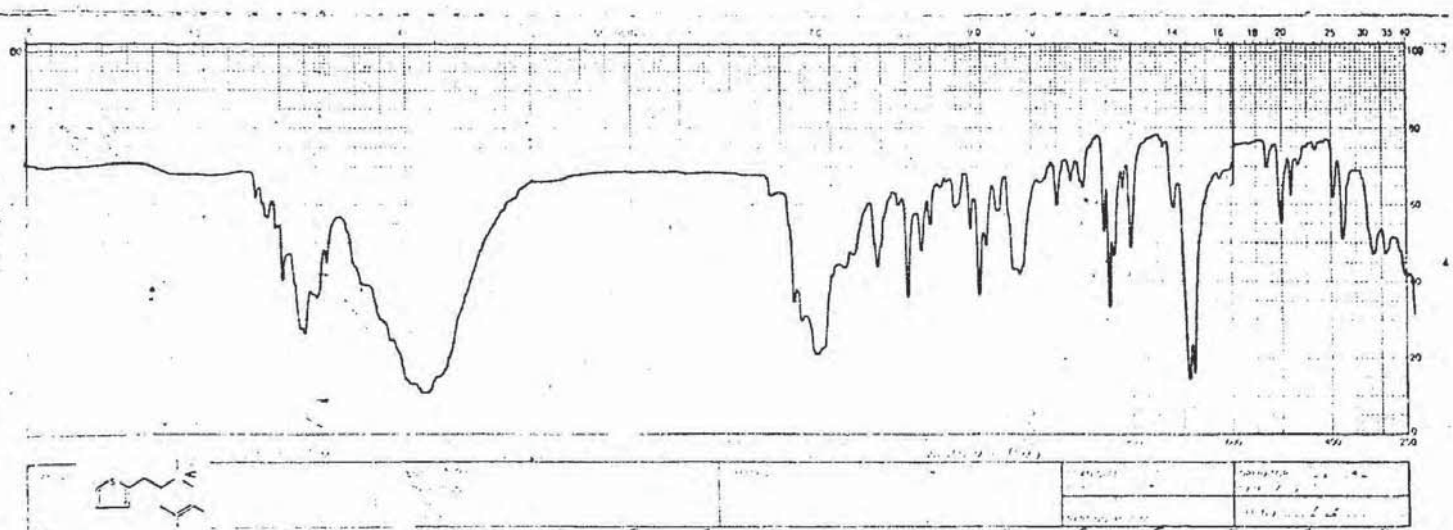
No 2.7.3 : Yoduro de 2-(2-tenil)-1,4,5-trimetilpiridinio (VIIc).



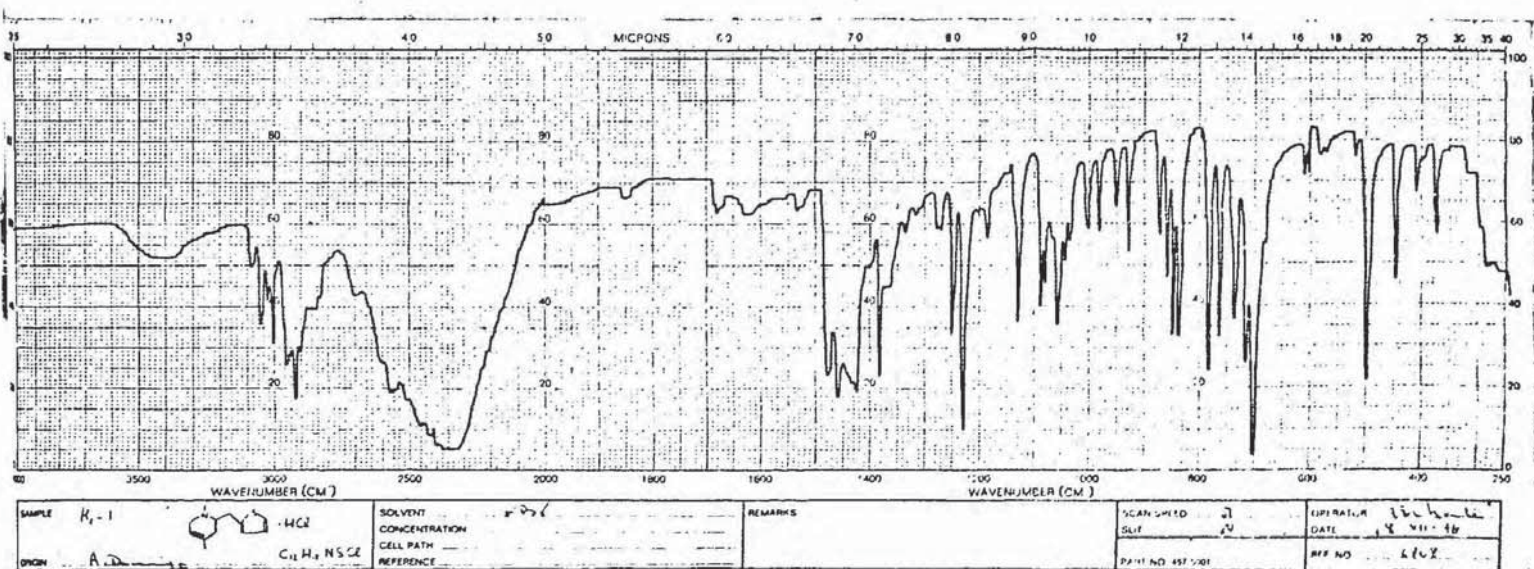
No 2.8.1 : HCl. 2-(2-tenil)-1,4-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina (VIIIa).



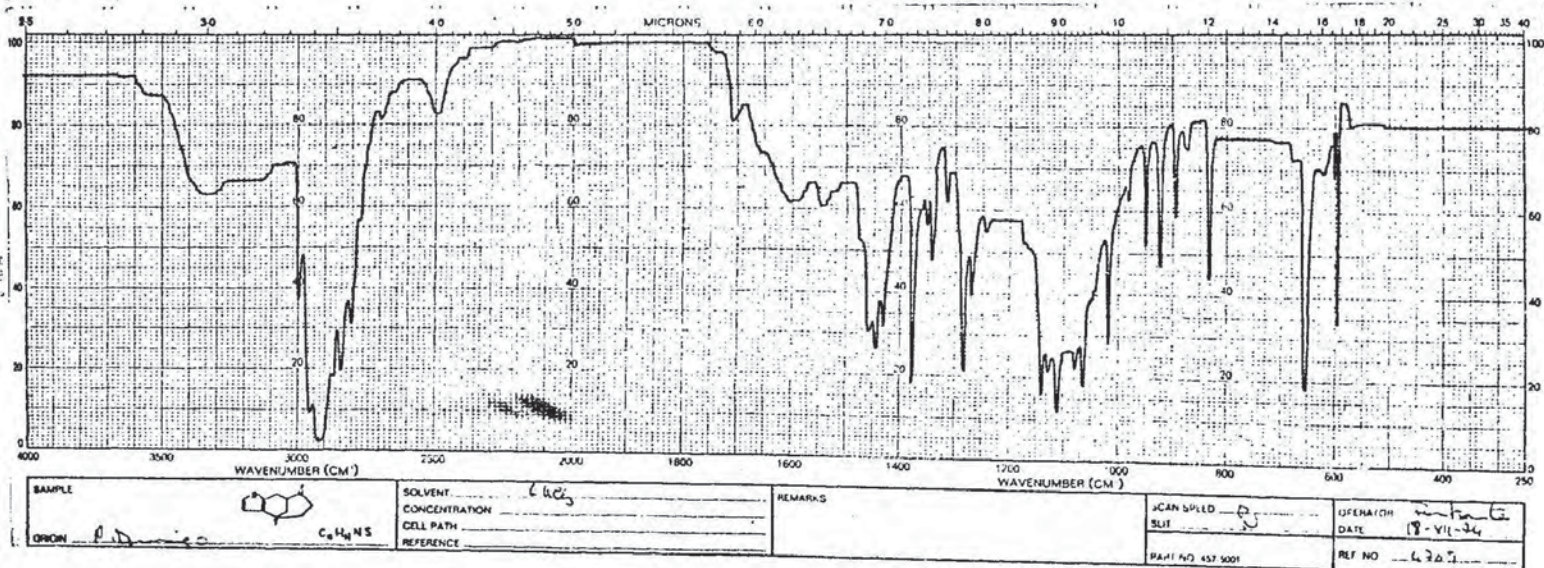
No 2.8.2 : HCl. 2-(2-tenil)-1,3,4-trimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina (VIIIb)



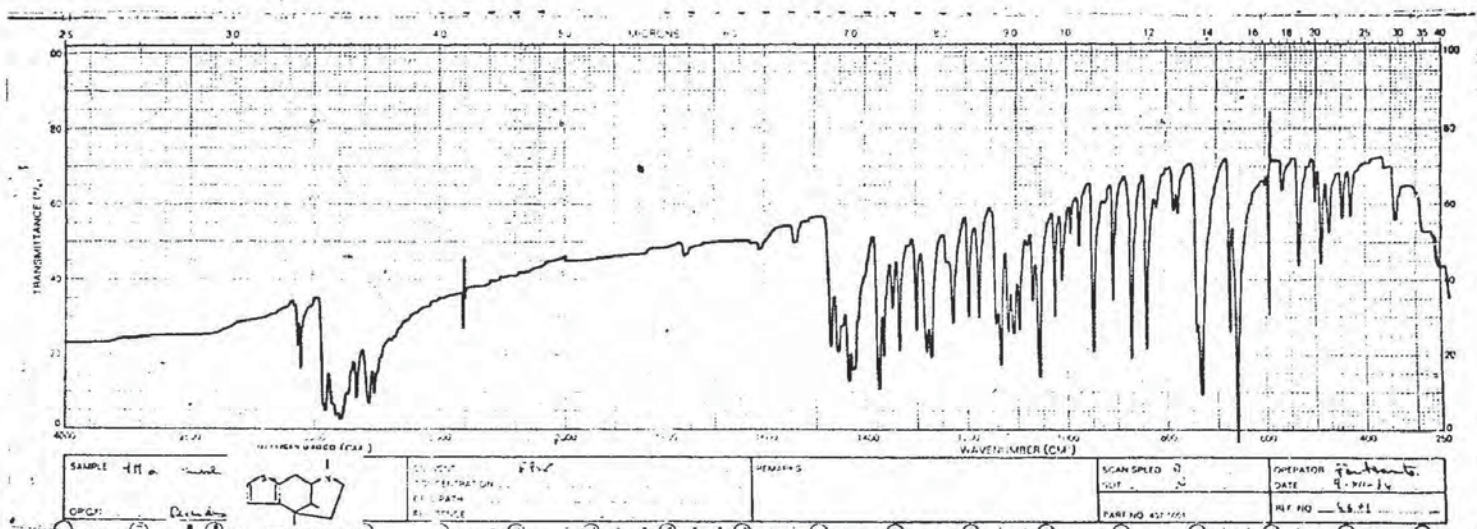
No 2.8.3 : HCl. 2-(2-tenil)-1,4,5-trimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (VIIId)



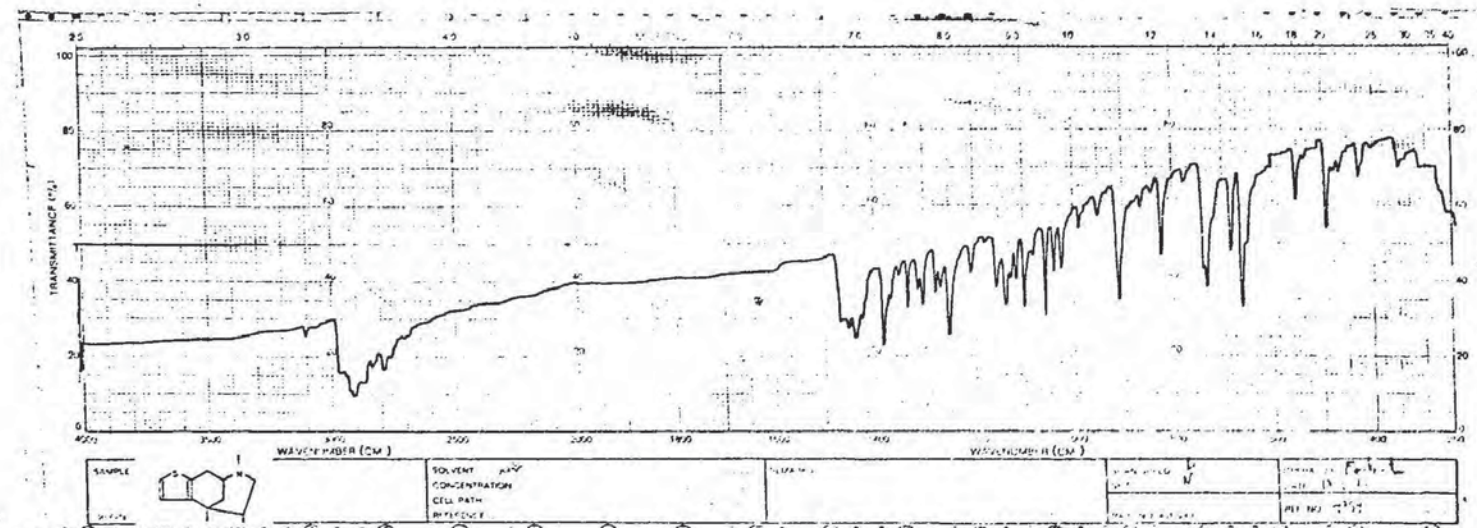
No 2.8.4 : HCl. 2-(2-tenil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (VIIIId)



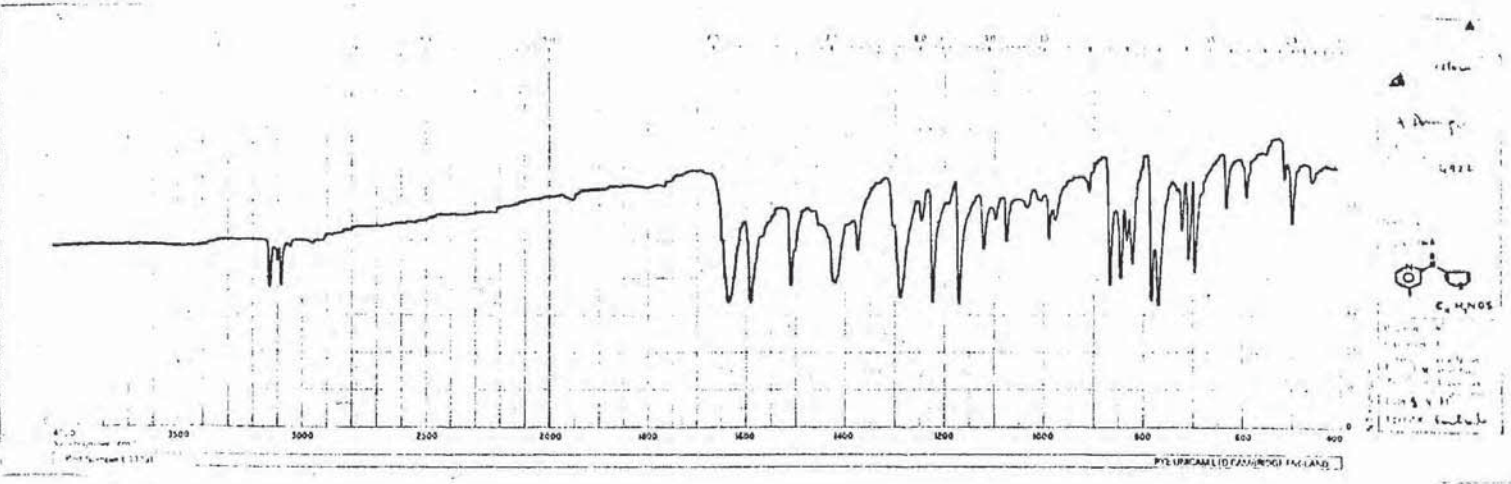
№ 2.9.1 : 2,5-Dimetiltieno[3,2-f]morfano (IXa).



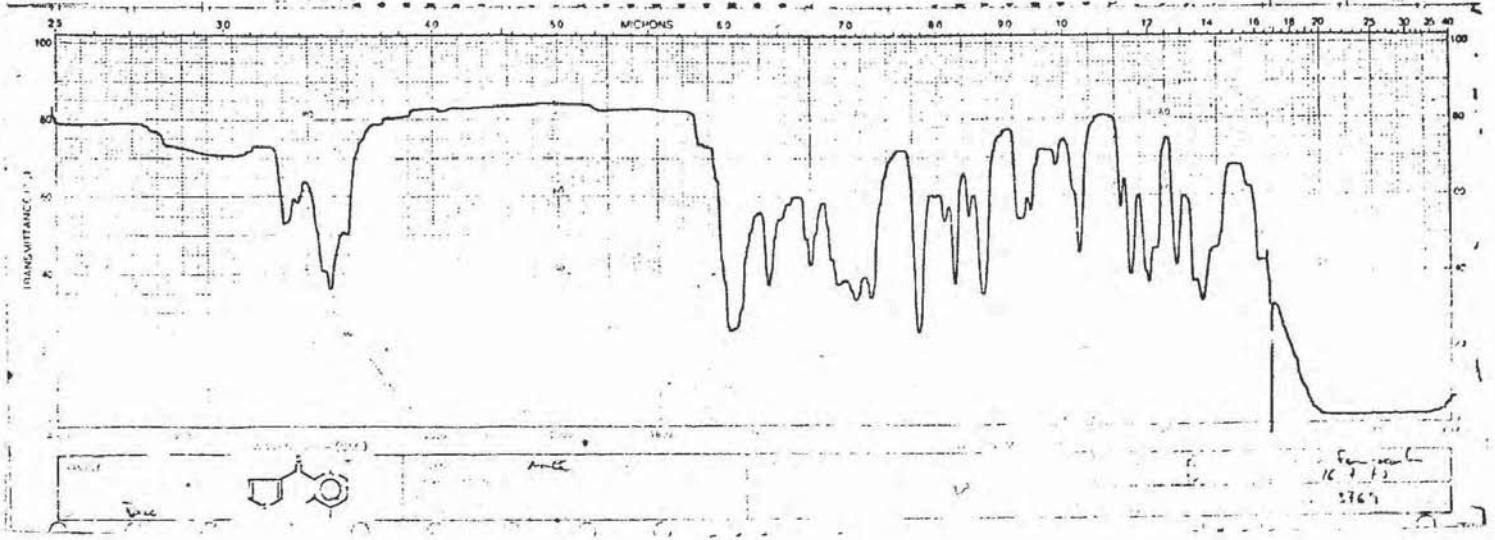
№ 2.9.2 : α -2,5,9-Trimethyltieno[3,2-f]morfano (IXb).



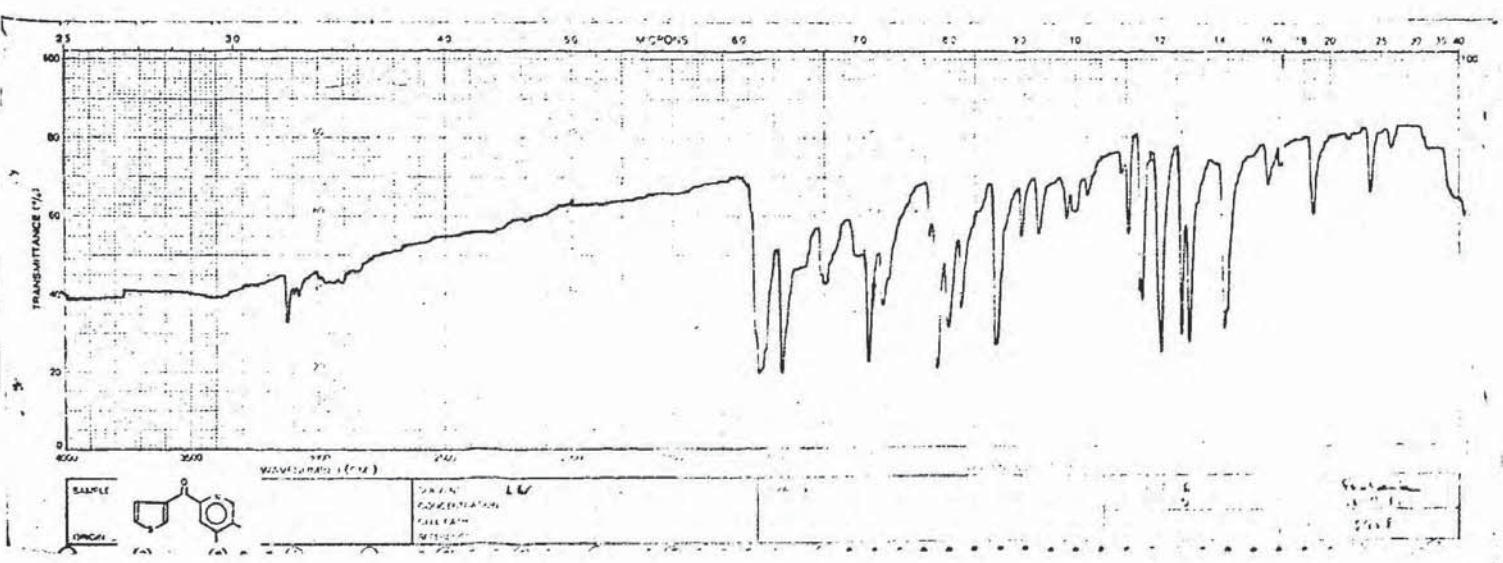
№ 2.9.3 : 2,4,5-Trimethyltieno[3,2-f]morfano (IXc).



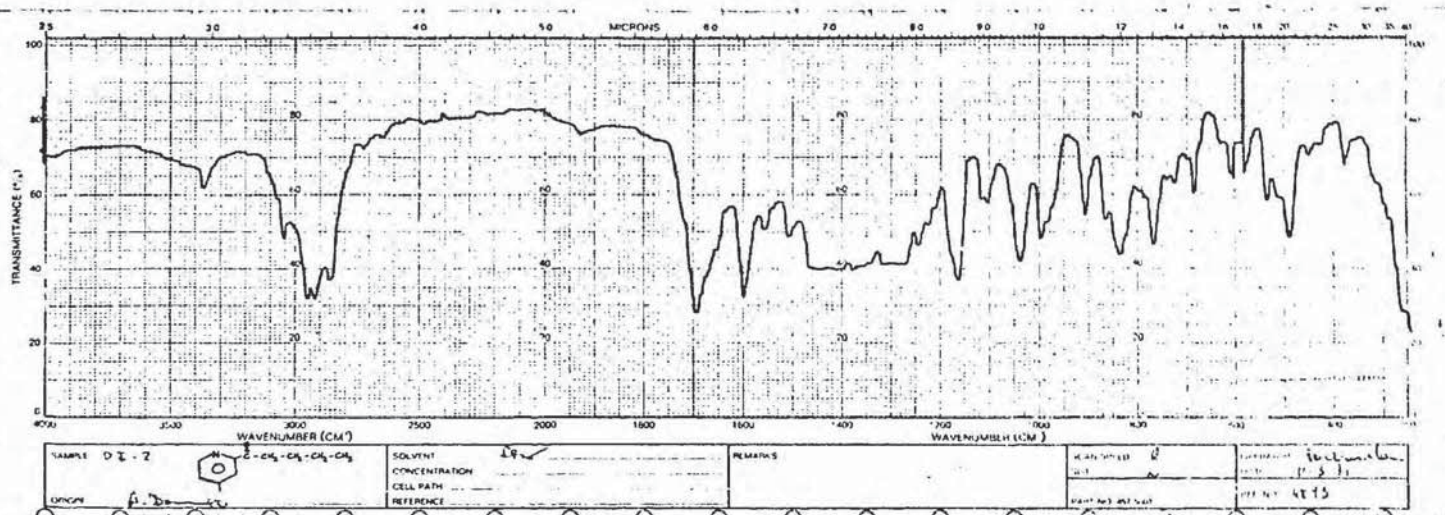
No 2.10.1 : 3-Tienil 4-metil-2-piridil cetona (Xa).



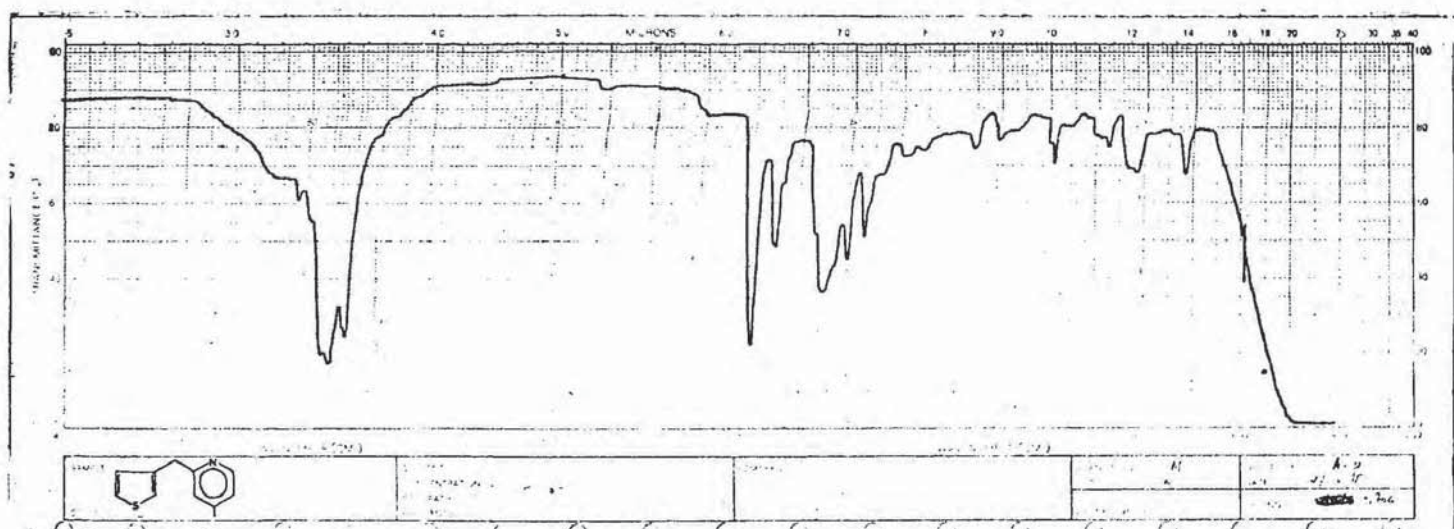
No 2.10.2 : 3-Tienil 3,4-dimetil-2-piridil cetona (Xb).



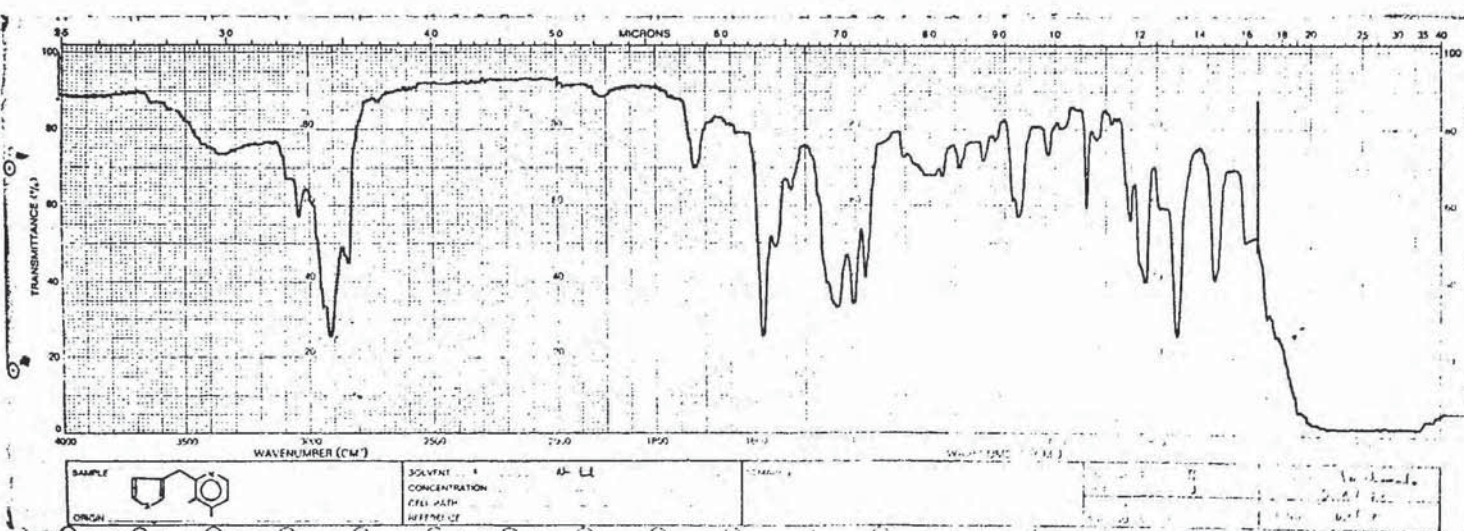
No 2.10.3 : 3-Tienil 4,5-dimetil-2-piridil cetona (Xc).



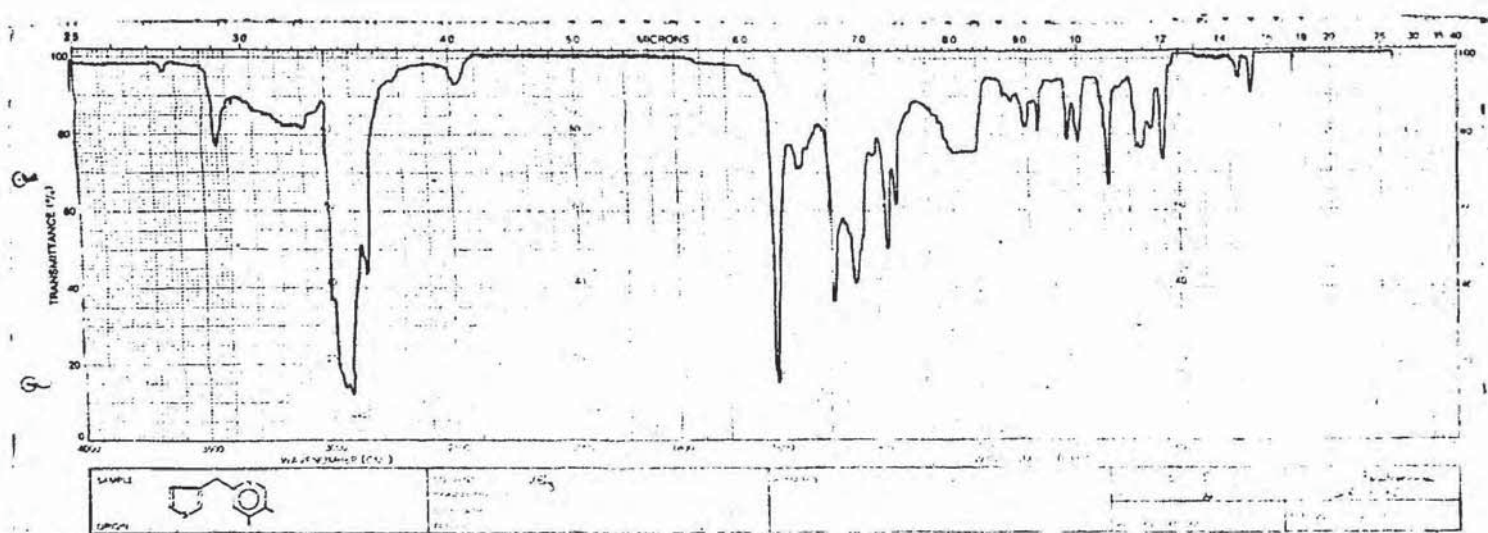
№ 2.10.5 : n-Butil 4-metil-2-piridil cetona (XXIVa).



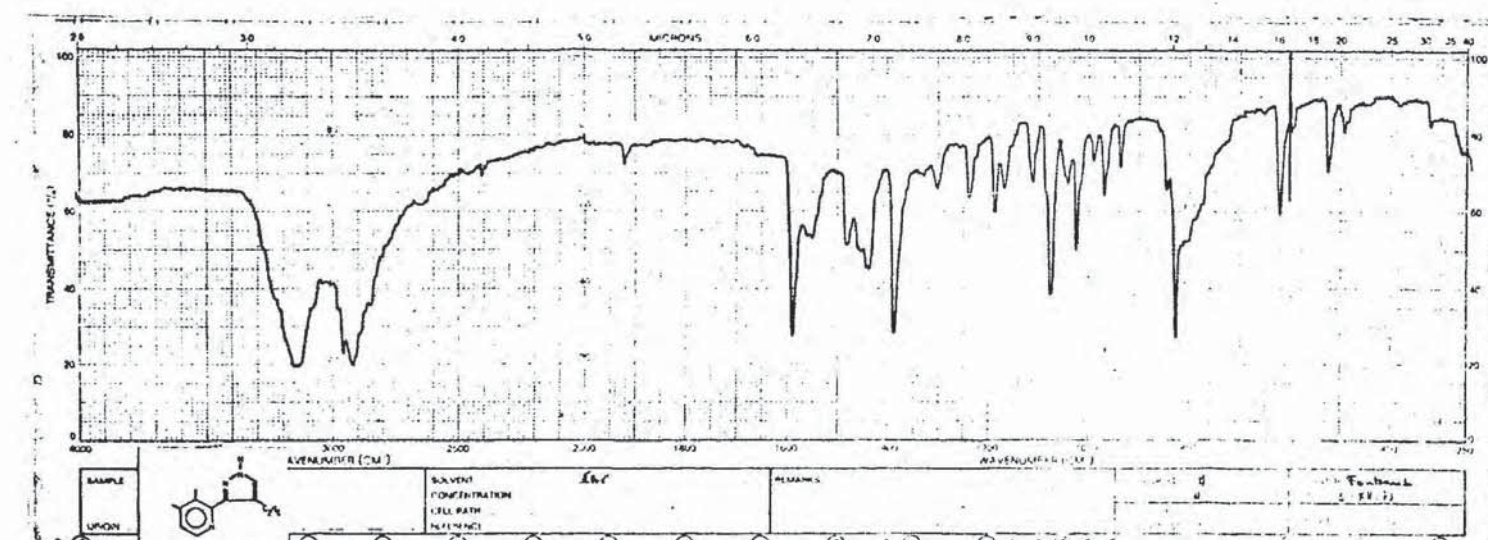
№ 2.11.1 : 2-(3-Tenil)-4-metilpiridina (XIa).



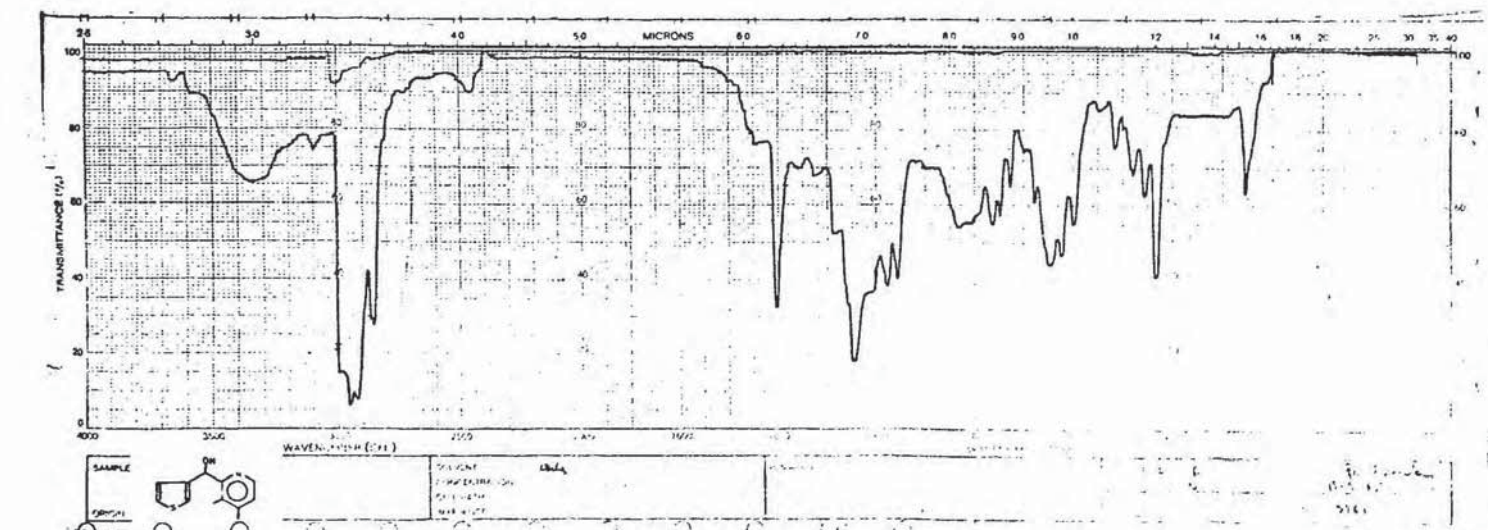
№ 2.11.2 : 2-(3-Tenil)-3,4-dimetilpiridina (XIb).



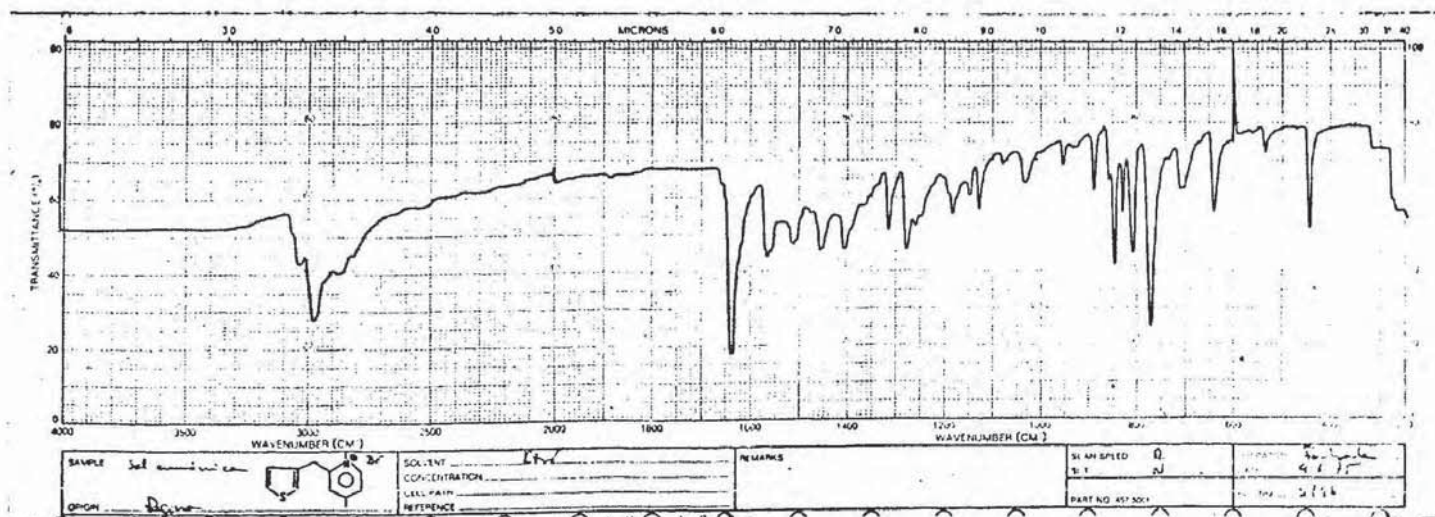
№ 2.11.3 : 2-(3-Tenil)-4,5-dimetilpiridina (XIc).



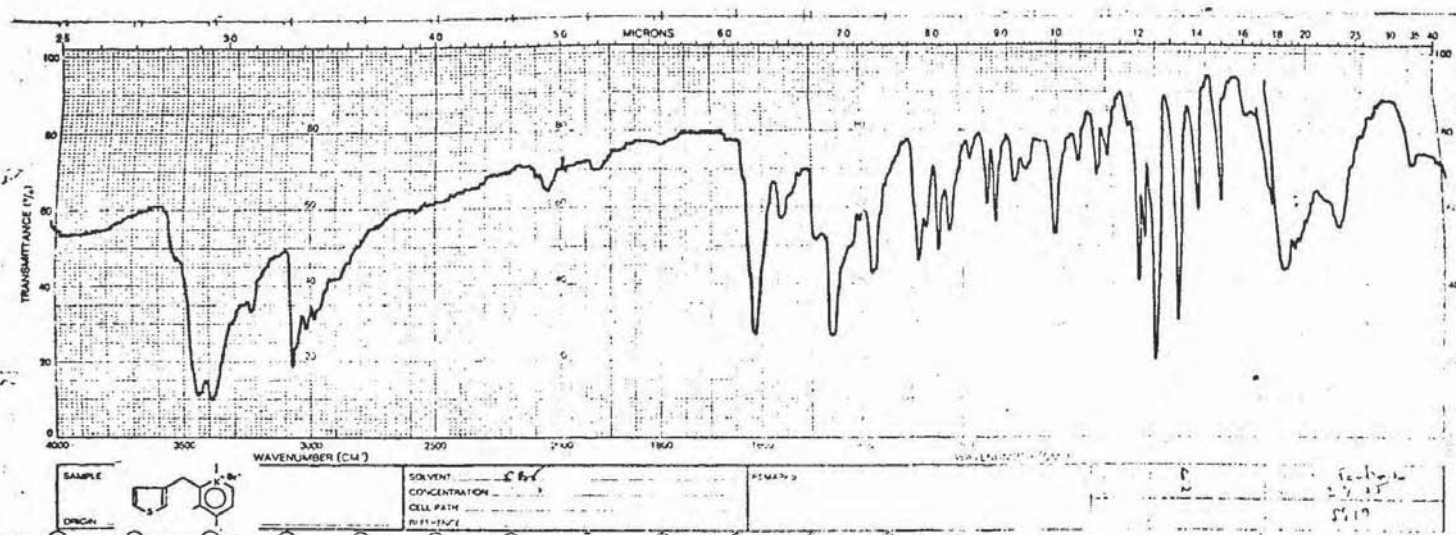
№ 2.11.4 : 4-Etil-3(5)-(3,4-dimetil-2-piridil)-pirazol (XXV).



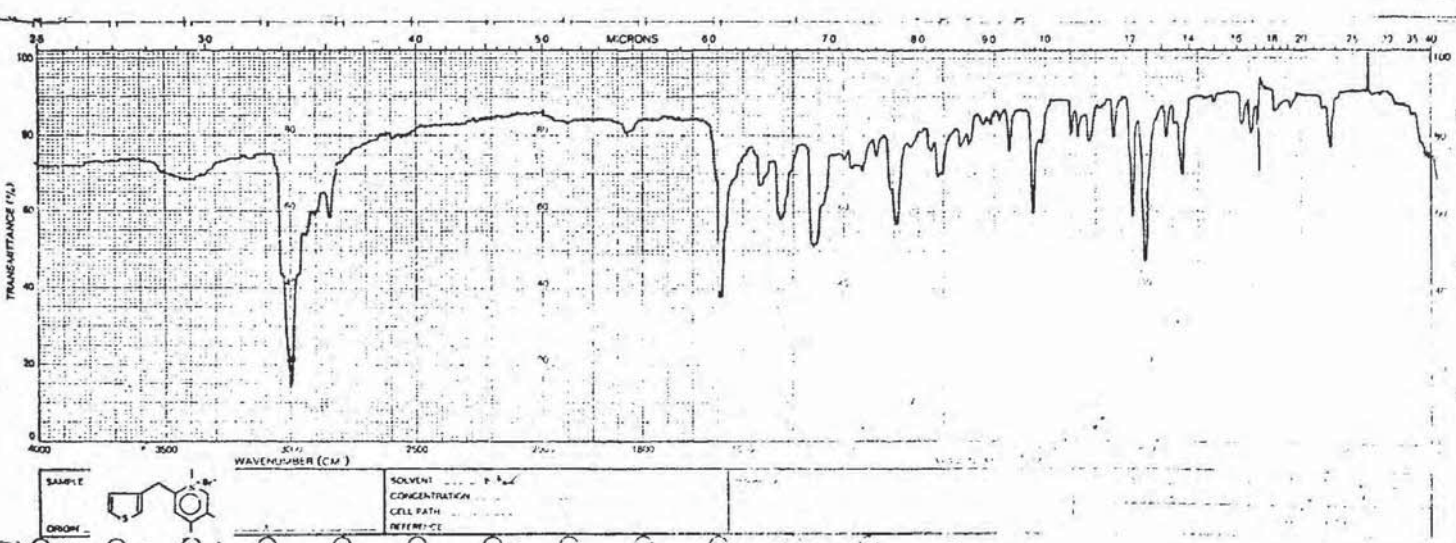
№ 2.11.5 : 3-Tenil 3,4-dimetil-2-piridil carbinol (XXVII).



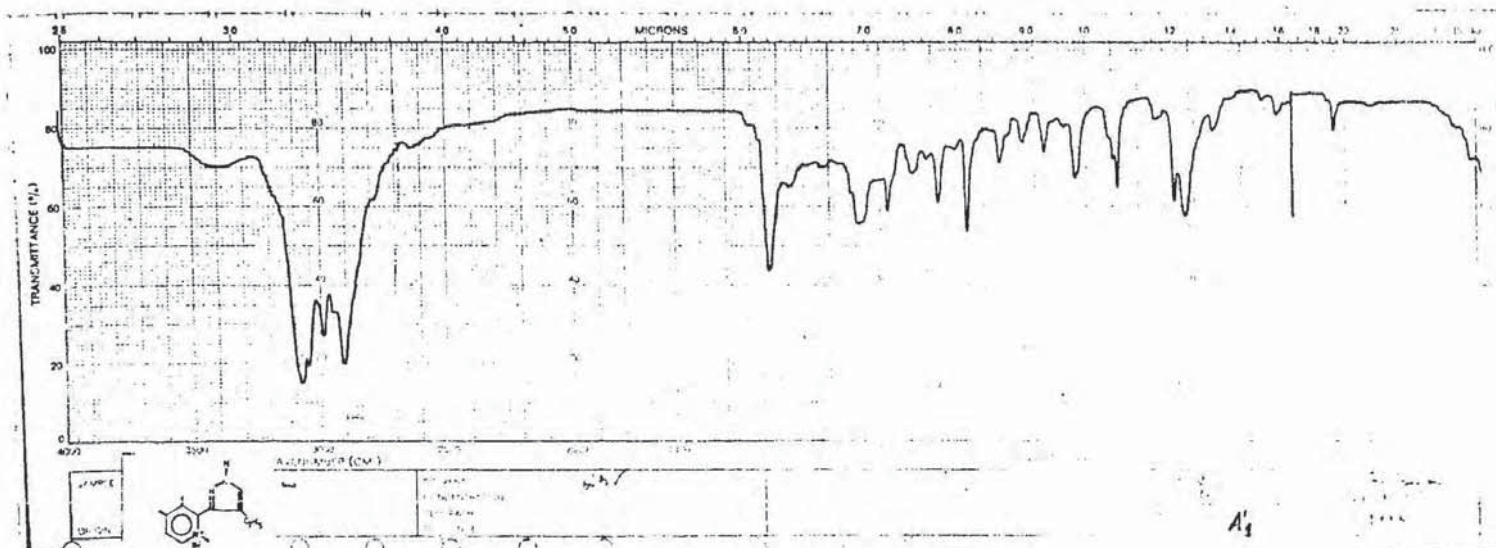
No 2.12.1 : Bromuro de 2-(3-tenil)-1,4-dimetilpiridinio (XIIa).



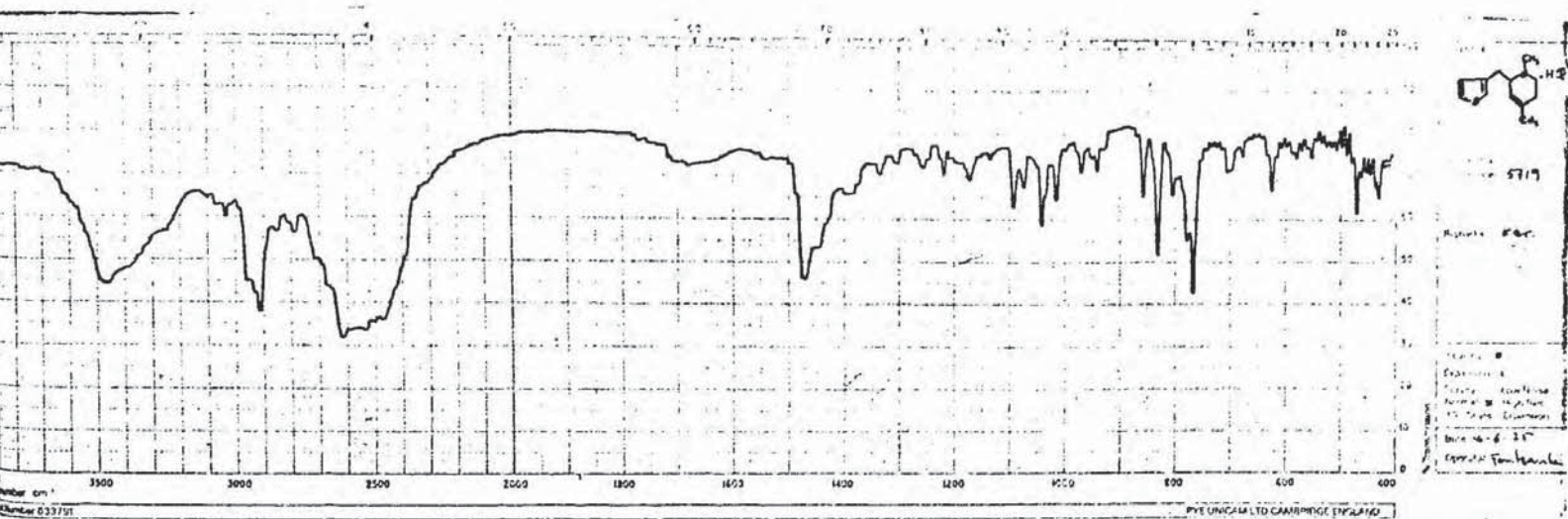
No 2.12.2 : Bromuro de 2-(3-tenil)-1,3,4-trimetilpiridinio (XIIb).



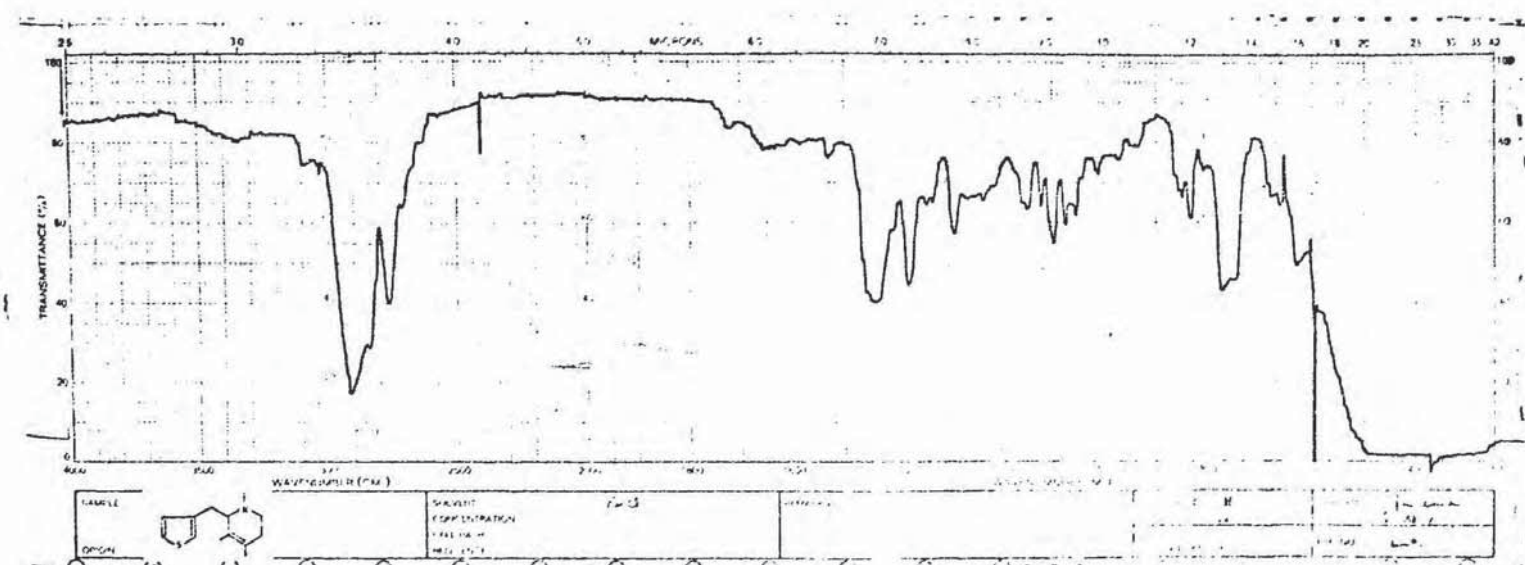
No 2.12.3 : Bromuro de 2-(3-tenil)-1,4,5-trimetilpiridinio (XIIc).



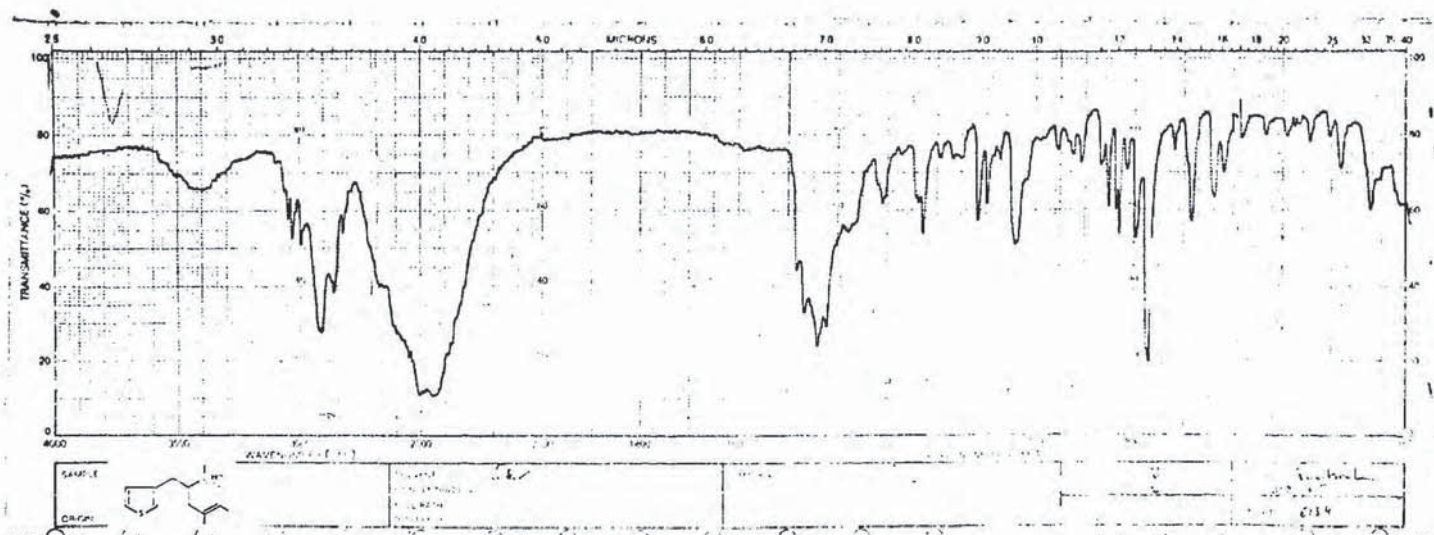
№ 2.12.4 : Bromuro de 2-(4-etil-3(5)pirazolil)-1,3,4-trimetilpiridinio (XXVI).



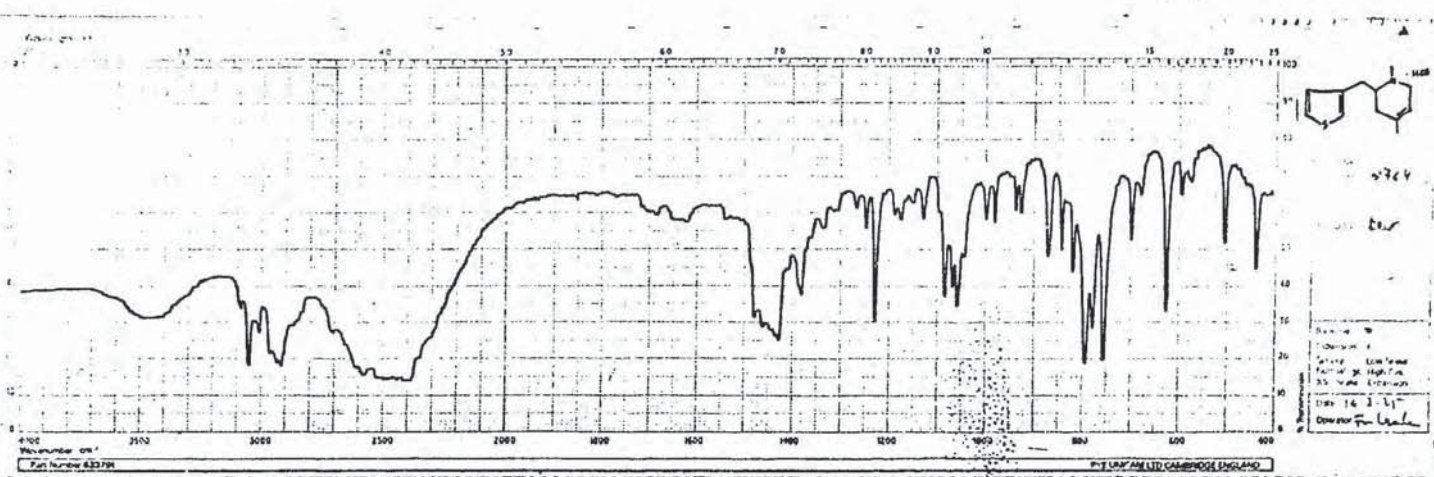
№ 2.13.1 : HCl. 2-(3-tenil)-1,4-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridina (XIIIa)



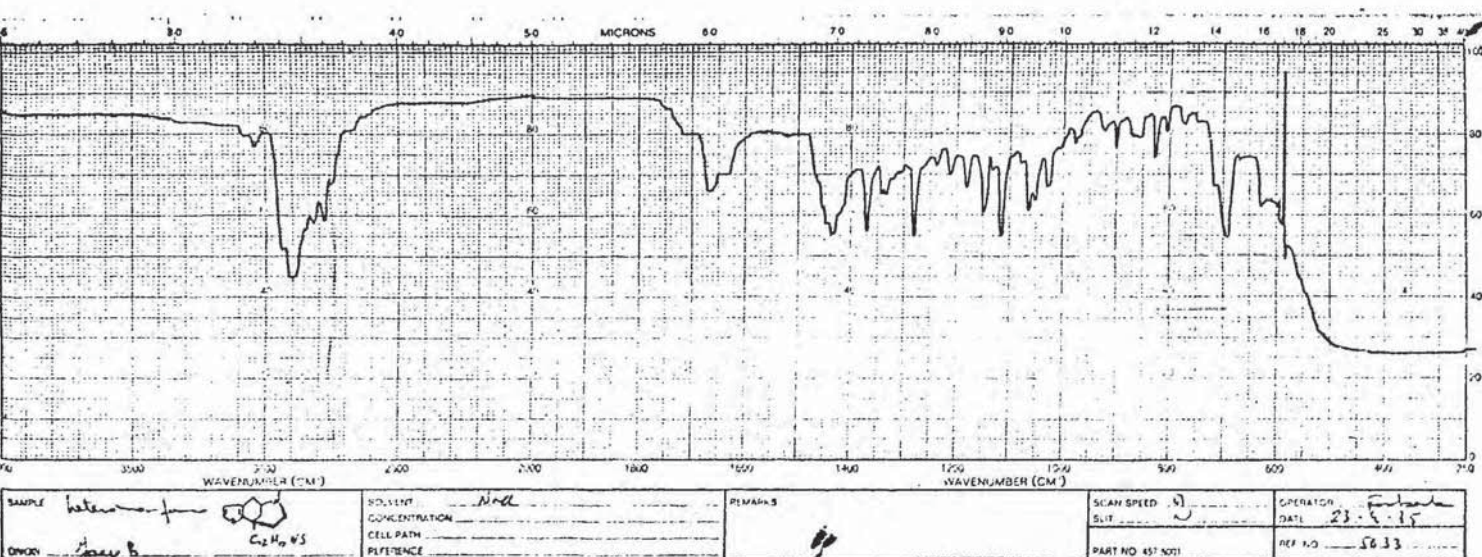
№ 2.13.2 : 2-(3-Tenil)-1,3,4-trimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridinina (XIIIb)



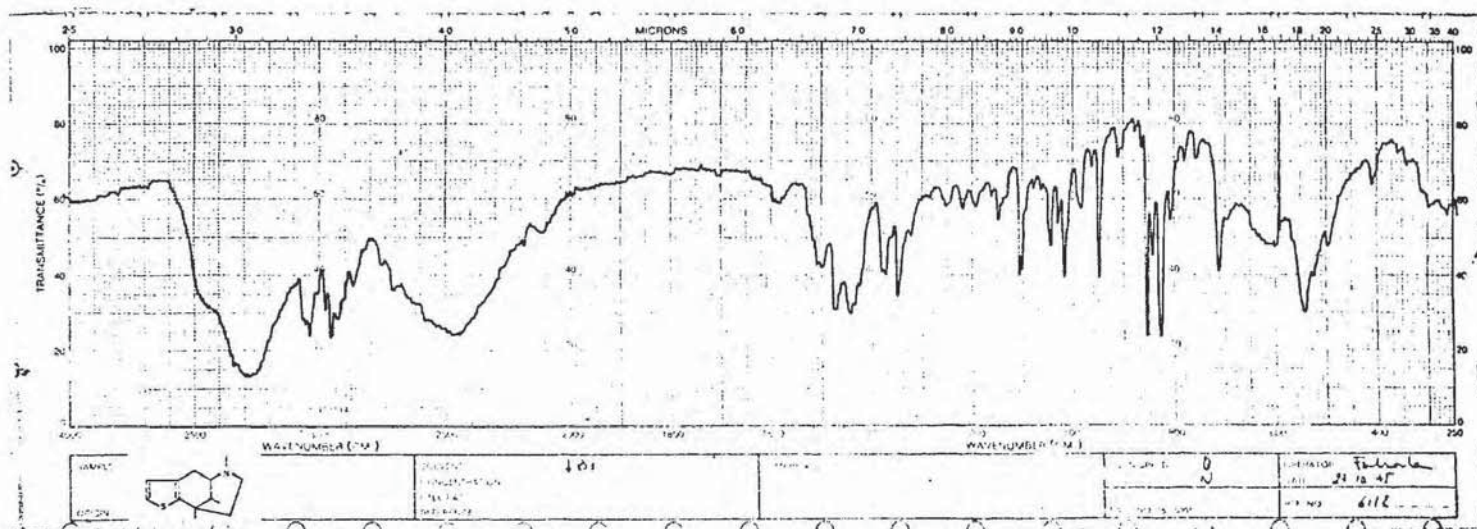
№ 2.13.3 : HCl. 2-(3-Tenil)-1,4,5-trimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (XIII)



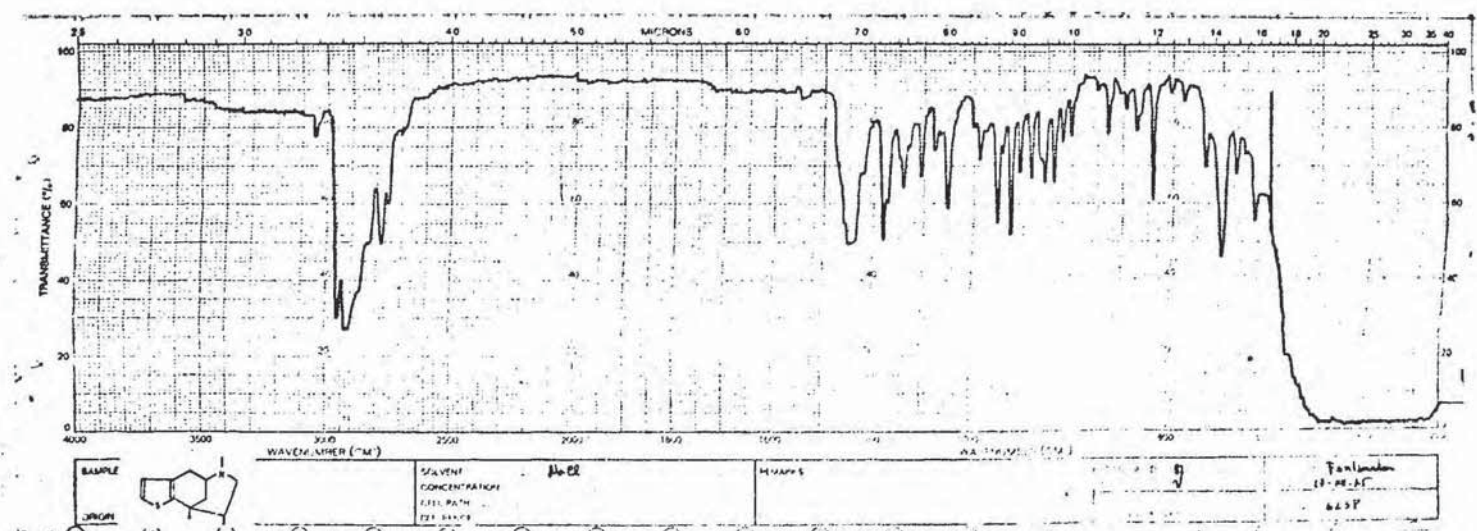
№ 2.13.4 : HCl. 2-(3-Tenil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (XIIIId)



№ 2.14.1 : 2,5-Dimetiltieno[2,3-f]morfano (XIVa).



№ 2.14.2 : α -2,5,9-Trimethyltieno[2,3-f]morphano (XIVb).



№ 2.14.3 : 2,4,5-Trimethyltieno[2,3-f]morphano (XIVc).

CONCLUSIONES.

=====
=====
=====

1^a.- Se propone un nuevo esquema general de síntesis de heteromorfanos y se realiza con éxito para tieno[3,2-f] y [2,3-f]morfanos diversamente sustituidos.

2^a.- Se aplica el método de Feely y Beavers para la síntesis de cianopiridinas reproduciéndose para el caso de la 2-ciano-4-metilpiridina (IVa) y llevándose a cabo por primera vez para el par de isómeros 2-ciano-4,5-dimetilpiridina (IVc) y 2-ciano-3,4-dimetilpiridina (IVb), describiéndose un método adecuado para su separación.

3^a.- Se realiza con buenos rendimientos la condensación entre las anteriores 2-cianopiridinas IV separadamente y los posibles derivados líticos del tiofeno, preparados "in situ" mediante butil-litio, obteniéndose las correspondientes tienil 2-piridil cetonas (V y X).

4^a.- Se estudian los compuestos colaterales resultantes de las reacciones de la conclusión 3^a. Son especialmente significativos en el caso del 3-tienil-litio, donde, junto a la expresada butil 2-piridil cetona, se identifica por sus datos espectroscópicos y análisis elemental la 3-tienil 3-metil-4-pentil-2-piridil cetona (XXIII), cuyo porcentaje en el producto bruto de 1^a reacción disminuye sensiblemente por prolongada permanencia de la mezcla reaccionante a -70°C.

5a.- La reducción de las cetonas V y X ya citadas por la modificación de Huang-Minlon del procedimiento de Wolff-Kishner rinde las correspondientes tenilpiridinas VI y XI.

6a.- Al aplicar el anterior proceso al caso de la 3-tienil 3,4-dimetil-2-piridil cetona (Xb) se obtiene, junto al producto esperado, el 4-etil-3(5)-(3,4-dimetil-2-piridil)-pirazol (XXV), fenómeno relativamente frecuente en heterociclos pentagonales con grupos carbonilo en posición β respecto al heteroátomo al ser sometidos a dicha reducción de Wolff-Kishner.

7a.- Los intentos de reducción de la mencionada cetona Xb a su correspondiente tenilpiridina utilizando tosilhidracina y borohidruro sódico han resultado infructuosos. El producto obtenido, 3-tenil 3,4-dimetil-2-piridil carbinol, indica la no formación de la tosilhidrazona intermedia.

8a.- Las tenilpiridinas VI y XI se transforman en teniltetrahidropiridinas, precursoras de los tienomorfanos, por cuaternización seguida de reducción con borohidruro sódico de manera análoga al método descrito por Thyagarajan y May para la preparación de 2-bencil-tetrahidropiridinas.

9a.- La determinación de la posición del doble enlace en las 2-(tenil)-4-metiltetrahidropiridinas VIIIa, VIIIId, XIIIa y XIIIId, se ha realizado aplicando el criterio previamente propuesto por miembros de nuestro Departamento, confirmándose así su validez general.

10a.- La ciclación de las teniltetrahidropiridinas VIII y XIIIa tienomorfanos tiene lugar del modo esperado por tratamiento en medio ácido, análogamente a lo que ocurre en la preparación de los benzomorfanos, incluso desde el punto de vista estereoquímico.

11a.- Se ha ensayado la toxicidad aguda y poder analgésico de gran parte de los compuestos sintetizados, encontrándose que son numerosos los que poseen un buen índice terapéutico, tal como pretendíamos en el planteamiento del presente trabajo.

12a.- Se han sintetizado por primera vez, habiéndose identificado por su análisis elemental y datos espectroscópicos los siguientes compuestos:

2-Ciano-3,4-dimetilpiridina (IVb), p.f. 46-47°C.

2-Tienil-4-metil-2-piridil cetona (Va), p.f. 61-61,5°C.

Hidrocloruro de 2-tienil 3,4-dimetil-2-piridil cetona (Vb), p.f. 162-164°C.

2-Tienil 4,5-dimetil-2-piridil cetona (Vc), p.f. 101-103°C.

Hidrocloruro de 2-(2-tenil)-4-metilpiridina (VIa), p.f. 140-141°C.

Hidrocloruro de 2-(2-tenil)-3,4-dimetilpiridina (VIb), p.f. 181-183°C.

Hidrocloruro de 2-(2-tenil)-4,5-dimetilpiridina (VIc), p.f. 142-144°C.

Bromuro de 2-(2-tenil)-1,4-dimetilpiridinio (VIIa), p.f. 214-215°C.

- Yoduro de 2-(2-tenil)-1,3,4-trimetilpiridinio (VIIb),
p.f. 149-150°C.
- Yoduro de 2-(2-tenil)-1,4,5-trimetilpiridinio (VIIc),
p.f. 159-161°C.
- Hidrocloruro de 2-(2-tenil)-1,4-dimetil-1,2,5,6-tetra-
hidropiridina (VIIIa), p.f. 108-109°C.
- Hidrocloruro de 2-(2-tenil)-1,3,4-trimetil-1,2,5,6-
tetrahidropiridina (VIIIb), p.f. 120-122°C.
- Hidrocloruro de 2-(2-tenil)-1,4,5-trimetil-1,2,3,6-
tetrahidropiridina (VIIIc), p.f. 134-135°C.
- Hidrocloruro de 2-(2-tenil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetra-
hidropiridina (VIIId), p.f. 137-139°C.
- Hidrocloruro de 2,5-dimetiltieno[3,2-f]morfano (IXa),
p.f. 203-204°C.
- α -2,5,9-Trimetiltieno[3,2-f]morfano (IXb), p.f. 78-79°C.
- Hidrocloruro de 2,4,5-trimetiltieno[3,2-f]morfano (IXc),
p.f. 192-194°C.
- 3-Tienil 4-metil-2-piridil cetona (Xa), p.f. 94-95°C.
- Hidrocloruro de 3-tienil 3,4-dimetil-2-piridil cetona
(Xb), p.f. 198-200°C.
- 3-Tienil 4,5-dimetil-2-piridil cetona (Xc), p.f. 69-70°C.
- Hidrocloruro de 3-tienil 3-metil-4-pentil-2-piridil cetona
(XXIIIb), p.f. 145-148°C.
- Hidrocloruro de 2-(3-tenil)-4-metilpiridina (XIa), p.f.
185-187°C.
- Hidrocloruro de 2-(3-tenil)-3,4-dimetilpiridina (XIb),
p.f. 158-159°C.

- Hidrocloruro de 2-(3-tenil)-4,5-dimetilpiridina (XIc),
p.f. 186-187°C.
- 4-Etil-3(5)-(3,4-dimetil-2-piridil)-pirazol (XXV),
p.f. 124-126°C.
- Bromuro de 2-(3-tenil)-1,4-dimetilpiridinio (XIIa),
p.f. 202-204°C.
- Bromuro de 2-(3-tenil)-1,3,4-trimetilpiridinio (XIIb),
p.f. 200-201°C.
- Bromuro de 2-(3-tenil)-1,4,5-trimetilpiridinio (XIIc),
p.f. 205-206°C.
- Bromuro de 2-(4-etil-3(5)-pirazolil)-1,3,4-trimetilpi-
ridinio (XXVI), p.f. 220-222°C.
- Hidrocloruro de 2-(3-tenil)-1,4-dimetil-1,2,5,6-tetra-
hidropiridina (XIIIa), p.f. 124-126°C.
- Hidrocloruro de 2-(3-tenil)-1,3,4-trimetil-1,2,5,6-te-
trahidropiridina (XIIIb), p.f. 117-122°C.
- Hidrocloruro de 2-(3-tenil)-1,4,5-trimetil-1,2,3,6-te-
trahidropiridina (XIIIc), p.f. 153-155°C.
- Hidrocloruro de 2-(3-tenil)-1,4-dimetil-1,2,3,6-tetra-
hidropiridina (XIIIId), p.f. 144-145°C.
- Hidrocloruro de 2,5-dimetiltieno[2,3-f]morfano (XIVa),
p.f. con desc. 259-262°C.
- Hidrocloruro de α -2,5,9-trimetiltieno[2,3-f]morfano
(XIVb), p.f. 198-200°C.
- Hidrocloruro de 2,4,5-trimetiltieno[2,3-f]morfano (XIVc),
p.f. 189-191°C.

BIBLIOGRAFIA
=====

- 1.- I. Langmuir. J. Am. Chem. Soc. 41, 868, 1543 (1919).
- 2.- J. Moir. Chem. News, 124, 105, 118, 133 (1922).
- 3.- O. Hinsberg. J. prakt. Chem., 93, 302 (1916).
- 4.- W. Hückel, Z. Elektrochem. 27, 305 (1921).
- 5.- H.G. Grimm, Z. Electrochem. 31, 474 (1925); 34, 430 (1928);
Angew. Chem. 42, 367 (1929); 47, 53, 554 (1934).
- 6.- H. Erlenmeyer y M. Leo. Helv. Chim. Acta, 16, 897, 1381
(1933).
- 7.- H.L. Friedman. Influence of isosteric replacement upon
Biological Activity, National Academy of Sciences, National
Research Council Publication, No. 206, Washington, D.C.,
1951 (pág. 295).
- 8.- H.C. Longuet-Higgins, Trans. Faraday Soc., 45, 173 (1949).
- 9.- J. Metzger y F. Ruffler. J. Chim. Phys. 51, 52 (1954).
- 10.- J. Barltrop J.Chem. Soc. 399 (1947).
- 11.- M. Alvarez, J. Bosch y J. Canals. Ann. Quim., 71, 807
(1975).
- 12.- J.A. Barltrop, J. Chem. Soc., 399 (1947).
- 13.- E.L. May y J.G. Murphy, J. Org. Chem. 20, 257 (1955).
- 14.- R. Grewe, A. Mondon. Chem. Ber., 51, 279 (1948).
- 15.- E.L. May y E.M. Fry. J. Org. Chem. 22, 1366 (1957).
- 16.- E.M. Fry y E.L. May. J. Org. Chem. 26, 2592 (1961).
- 17.- S.E. Fullerton, J.H. Ager y E.L. May. J. Org. Chem.,
27, 2554 (1962)

- 18.- A.E. Jacobson, R. Parfitt. *J. Org. Chem.*, 32, 1854 (1967).
- 19.- G. Thyagarajan y E.L. May. *J. Heteroc. Chim.*, 8, 465 (1971).
- 20.- J. Canals. Tesis Doctoral. Dpto. Química Orgánica. Facultad de Química. Universidad de Barcelona (1975)
- 21.- W.E. Feely y E.M. Beavers. *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 4004, (1959).
- 22.- O.S. V, 273.
- 23.- Kaerber. *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 162, 480 (1931).
- 24.- 24a.- G. Woolfe y A.D. MacDonald, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 80, 309 (1944).
24b.- N.B. Eddy y D. Leimbach. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 107, 385 (1953).
- 25.- Witkin y col. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 133, 400 (1961).
- 26.- G.J. Janz y A.G. Keenan. *Can J. Research* 25(B), 283 (1946).
- 27.- O. Seide, *Ber.* 57, 791 (1924).
- 28.- J.P. Wibant y col. *Rec. Trav. Chim.* 70, 1054 (1951).
- 29.- E.M. Fry y E.L. May. *J. Org. Chem.* 26, 2592 (1961).
- 30.- Craig, *J. Am. Chem. Soc.* 56, 232 (1934).
- 31.- *Heterocyclic Compounds*, 1, pág. 555, Ed. J. Wiley and Sons, New York, 1950.
- 32.- Mc. Elvain y Goese. *J. Am. Chem. Soc.* 65, 2233 (1943).
- 33.- Well y Corwin. *J. Am. Chem. Soc.*, 66, 1456 (1944).
- 34.- H.C. Longuet-Higgins y C.A. Coulson, *Trans. Faraday Soc.* 43, 87 (1947).

- 35.- M. Marti, M. Viscontini y P. Karner. *Helv. Chim. Acta* 39, 1451 (1956)
- 36.- A.G. Anderson y G. Berkelhammer, *J. Org. Chem.* 23, 1109 (1958).
- 37.- A. Reissert, *Ber.* 38, 1603, 3415 (1905).
- 38.- *Org. Reactions*, 8, 218-257 (1954).
- 39.- A. Kaufmann y col., *Ber.* 42, 3776 (1910); *Ber.* 44, 2058 (1911).
- 40.- E. Ochiai, *J. Org. Chem.* 18, 534 (1953).
- 41.- B.J. Wakedield, *The Chemistry of organolithium compounds*, (1974), Pergamon Press, Oxford.
- 42.- E.G. Rochow, D.T. Hurd y R.N. Lewis, *The Chemistry of Organometallic compounds*, pag. 18 (1957) Ed. Wiley and Sons, New York.
- 43.- H. Gilman y D.A. Shirley. *J. Am. Chem. Soc.* 71, 1870 (1949).
- 44.- S. Gronowitz, *Arkiv Kemi*, 7, 361 (1954).
- 45.- V. Ramanathan y R. Levine, *J. Org. Chem.* 27, 1216 (1962).
- 46.- S. Gronowitz y G. Sörlin, *Arkiv. Kemi*, 19, 515 (1962).
- 47.- S. Gronowitz y N. Gjös. *Acta Chem. Scand*, 25, 2596 (1971).
- 48.- B. Iddon y R.M. Scrowston *Adv. Heterocyclic Chem.* 11, 178 (1970).
- 49.- B.A. Tertov, U.V. Burykin y I.D. Sadekov, *Khim, Geterotsiki Soedinenii*, 560 (1969).
- 50.- M.P.L. Caton, D.H Jones, R. Slack y K.R.H. Woodridge, *J. Chem. Soc*, 446 (1964).

- 51.- D.A. Shirley y P.A. Roussel, J. Am. Chem. Soc., 75, 375 (1953).
- 52.- H. Gilman y J.W. Morton, Org. Reactions, 8, 258 (1954).
- 53.- R.P. Dickinson y B. Iddon. J. Chem. Soc. (C) 2733 (1968).
- 54.- C. Troyanowsky, Bull. Soc. Chim. France, 1424 (1955).
- 55.- S. Gronowitz, Arkiv. Kemi, 12, 533 (1958).
- 56.- F.J. Mc.Carty, C.H. Tilford y M.G. Van Campen, J. Org. Chem., 26, 4084 (1961).
- 57.- Huang-Minlon, J. Am. Chem. Soc. 68, 2487 (1946).
- 58.- L. Caglioti O.S. 52, 122 (1972).
- 59.- E.L. May y E.M.Fry, J. Org. Chem. 22, 1366 (1957).
- 60.- M. Takeda, A.E. Jacobson y E.L. May, J. Org. Chem. 34, 4161 (1969).
- 61.- M. Takeda, A.E. Jacobson y E.L. May. J. Org. Chem. 34, 4158 (1969).
- 62.- J. Bosch, J. Canals y E. Giralt, J. Heterocyclic Chem., en prensa.
- 63.- J.H. Ager y E.L. May, J. Org. Chem. 25, 984 (1960).
- 64.- S.E. Fullerton, E.L. May y E.D. Becker, J. Heterocyclic Chem. 27, 2144 (1962).
- 65.- R.T. Parfitt y S.M. Walters, J. Med. Chem. 14, 565 (1971).
- 66.- T.A. Montzka y J.D. Matiskella, J. Heterocyclic Chem. 11, 853 (1974).
- 67.- J. Bosch, J. Canals y R. Granados, Ann. Quím., en prensa.
- 68.- J. Bosch y R. Llobera. Datos no publicados.

- 69.- P.S. Bailey y col, J. Org. Chem., 21, 297 (1956).
- 70.- C. Alberti, C.A., 50, 9389; Gazz. Chim. Ital., 85,
245, (1956).
- 71.- C. Alberti, Farmaco (Pavia), Ed. Sci., 12, 606 (1957).
- 72.- C. Alberti, C.A., 42, 2963; Gazz. Chim. Ital., 77, 398,
(1947).
- 73.- C. Alberti, C.A., 52, 15532; Gazz. Chim. Ital., 87, 720,
(1957).
- 74.- J.P. Fleury, J.M. Biehler y M. Desbois, C.A., 72, 12519a;
Tet . Letters, 4091, 1969.