

ACILACIONES INTRAMOLECULARES DE
 δ -CETOACIDOS Y δ -CETOESTERES :
SINTESIS DE HEXAHIDRO-2-OXO-PIRANO [3,2-b] PIRIDINAS

Tesina presentada por Dña. M^aRosa
Carrillo Ruiz, para optar al grado
de Licenciado en Farmacia.

Dirigida por el Dr.

Don Josep Bonjoch Sesé



Cátedra de Química Orgánica
Facultad de Farmacia
Universidad de Barcelona
Junio, 1980.



A mis padres .

Mi más sincero agradecimiento al Dr. D. Josep Bonjoch, director de esta Memoria por su ayuda decisiva en todos los aspectos de su realización.

Agradezco al Dr. D. Joan Bosch, profesor agregado de Química Orgánica por sus sugerencias, críticas y atención prestada, durante la elaboración de este trabajo. Así como al Dr. D. Ricardo Granados, Catedrático del departamento de Química Orgánica, por haber posibilitado llevar a cabo estas investigaciones.

Quiero agradecer también a Dña. Isabel Serret su colaboración y estímulo en todo momento, así como al resto de compañeros del departamento.

Un último e importante agradecimiento dedicado a todos aquéllos, que de una manera u otra han formado parte de este año de trabajo.

INDICE

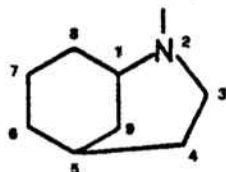
1.	INTRODUCCION	1
2.	SISTEMAS DERIVADOS DEL ACIDO-3-OXO-2-PIPERIDINAPROPIO-	
	NICO	10
2.1	Acido 1-benzoil-4-etoxycarbonil-3-oxo-2-pipe-	
	ridinapropiónico (<u>2</u>)	13
2.2	Acido 1-benzoil-3-oxo-2-piperidinapropiónico	
	(<u>3</u>)	15
2.3	Acido 1-benzoil-4-metil-3-oxo-2-piperidina-	
	propiónico (<u>4</u>)	18
2.4	1-Benzoil-3-oxo-2-piperidinapropionato de	
	etilo (<u>5</u>)	21
2.5	1-Benzoil-4-metil-3-oxo-2-piperidinapropio-	
	nato de etilo (<u>6</u>)	23
3.	ACILACIONES INTRAMOLECULARES	28
3.1	C-acilación frente a O-acilación en procesos	
	intramoleculares	29
3.2	Acilación de δ -cetoácidos con ácido p-toluen-	
	sulfónico como catalizador	31
3.3	Acilación de δ -cetoácidos mediante la forma-	
	ción previa de un anhídrido mixto	38
3.4	Acilación de δ -cetoesteres	46

4. EXPERIMENTAL	49
4.0 Datos generales	50
4.1 1-Benzoil-4-etoxycarbonil-3-oxo-2-piperidinapropionato de etilo (<u>1</u>)	51
4.2 Acido 1-benzoil-4-etoxycarbonil-3-oxo-2-piperidinapropiónico (<u>2</u>)	52
4.3 Acido 1-benzoil-3-oxo-2-piperidinapropiónico (<u>3</u>)	53
4.4 1-Benzoil-4-etoxycarbonil-4-metil-3-oxo-2-piperidinapropionato de etilo (<u>7</u>)	54
4.5 Acido 1-benzoil-4-metil-3-oxo-2-piperidinapropiónico (<u>4</u>)	55
4.6 1-Benzoil-3-oxo-2-piperidinapropionato de etilo (<u>5</u>)	56
4.7 1-Benzoil-4-metil-3-oxo-2-piperidinapropionato de etilo (<u>6</u>)	57
4.8 5-Benzoil-8-etoxycarbonil-2-oxo-3,4,4a,5,6,7-hexahidropirano [3,2-b] piridina (<u>8</u>)	59
4.9 5-Benzoil-2-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirano [3,2-b] piridina (<u>9</u>)	60
4.10 5-Benzoil-8-metil-2-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirano [3,2-b] piridina (<u>10</u>)	62
4.11 5-Benzoil-8-metil-2-oxo-3,4,4a,5,6,7-hexahidropirano [3,2-b] piridina (<u>11</u>)	63

4.12	Acilación del S-cetoácido 4 con trifluoruro de boro	64
4.13	Intento de acilación del 1-benzoil-3-oxo-2-piperidinapropionato de etilo (<u>5</u>)	65
4.14	Intentos de acilación del 1-benzoil-3-oxo-2-piperidinapropionato de etilo (<u>6</u>).	66
5.	CONCLUSIONES	68
6.	BIBLIOGRAFIA	72

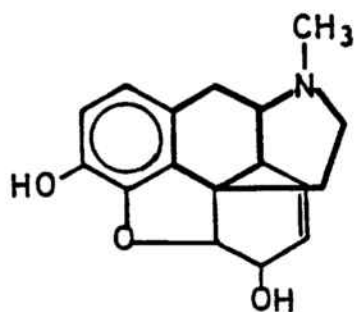
1. INTRODUCCION

Entre los numerosos sistemas relacionados estructuralmente con la morfina, el morfano es uno de los más sencillos en cuanto a su tamaño molecular. No obstante, la existencia de una estructura bicíclica con puente en su esqueleto hidrocarbonado, implica un notable grado de dificultad en su síntesis.

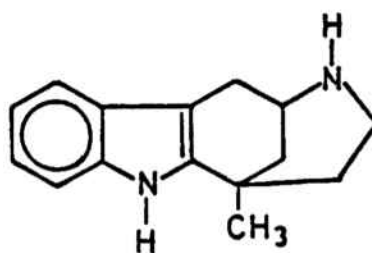


MORFANO

(2-AZABICICLO[3.3.1]NONANO)



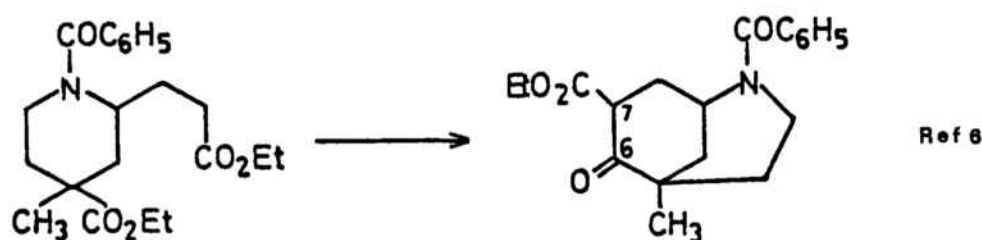
MORFINA



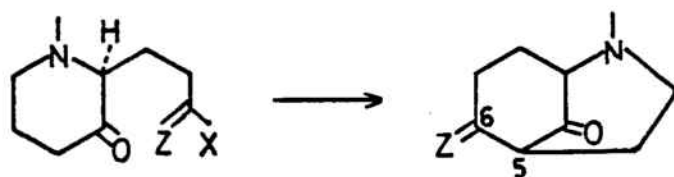
INDOLOMORFANO

El sistema morfánico es de interés desde el punto de vista farmacológico; así, los 5-fenilmorfanos son analgésicos de actividad comparable a la de la morfina¹. Por otro lado, el morfano, cuando está funcionalizado, se ha utilizado como intermedio sintético en la preparación de sistemas potencialmente activos en el campo de los analgésicos de síntesis como son los heteromorfanos^{2,3}.

La preparación de compuestos que poseen el núcleo del morfano como fragmento básico, se ha llevado a cabo por lo general, mediante la formación del anillo de piperidina en la última etapa del proceso de síntesis⁴. Solamente existen dos síntesis de sistemas de 2-azabicyclo[3.3.1]nonano, cuya etapa final consista en la formación de un enlace carbono-carbono del anillo ciclohexánico, lo que permite una mayor funcionalización de dicho anillo. Ambos procesos sintéticos se basan en una ciclación de Dieckmann a partir de piperidinas adecuadamente sustituidas, en un caso se obtiene el 2-benzoil-8-oxo-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-7-carboxilato de etilo⁵, con formación del enlace C₇-C₈ en la última etapa y en el otro se prepara el 2-benzoil-5-metil-6-oxo-2-azabicyclo[3.3.1]nonano-7-carboxilato de etilo⁶, formándose el enlace C₆-C₇ en última instancia.

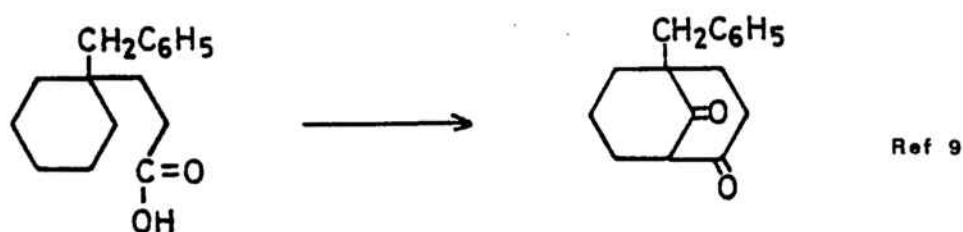


En este contexto, nos planteamos la posibilidad de un esquema de síntesis que implicara la formación del enlace C_5-C_6 en la última etapa, ya que la ciclación final, tiene lugar por interacción entre el carbono carbonílico de la cadena lateral y el de la posición 4 del anillo de piperidina, el cual a través de la forma enólica de la cetona adopta una hibridación planar sp^2 que facilita el proceso. En cambio, otros métodos de ciclación como los anteriormente descritos, requerían una estereoquímica definida entre los sustituyentes de la posición 2 y 4 de la piperidina, para que la interacción entre los mismos fuera posible.

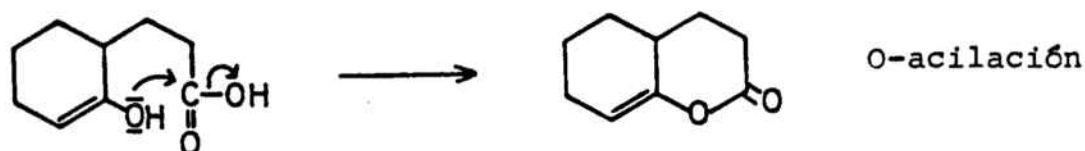
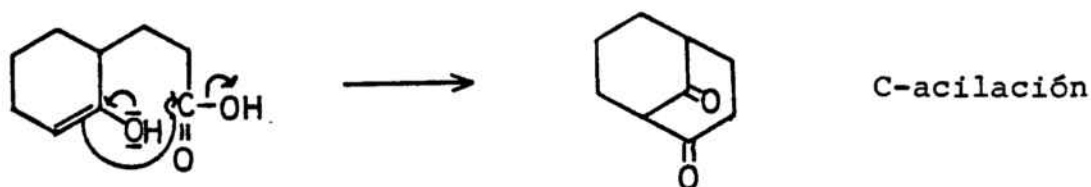


La formación del anillo carbocíclico, según este criterio, puede lograrse mediante una acilación intramolecular ($Z=O$, $X=H$ ó OR) o bien mediante una alquilación intramolecular ($Z=H,H$, $X=OTs$).

La acilación intramolecular es un método clásico para la formación de anillos⁷, que se efectúa, por lo general mediante la interacción, en medio básico o ácido, de un metileno activo con un agente acilante (por ejemplo, ester) o bien por ataque de dicho agente en medio ácido sobre un núcleo aromático o una olefina. Un caso particular de las acilaciones en medio ácido se presenta cuando el doble enlace es aportado por la forma enólica de una cetona.

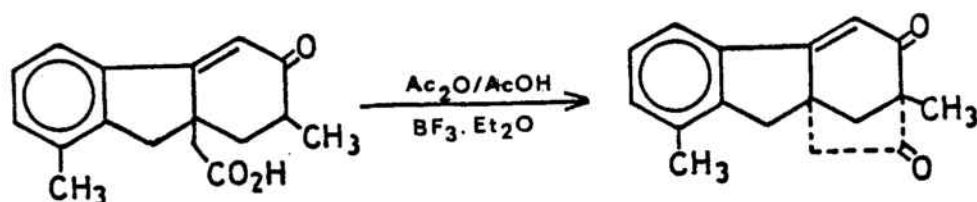


El estudio de la reactividad de sistemas de γ - o δ -cetoácido frente a la acilación intramolecular mediante catálisis ácida^{10,11} no se encuentra sistematizado y según los casos (estructura de los compuestos y condiciones de reacción) se observa una regioespecificidad* distinta. Así se describen tanto productos de C-acilación conducentes a sistemas 1,3 dicarbonílicos no enolizables como de O-acilación que proporcionan lactonas de enol.

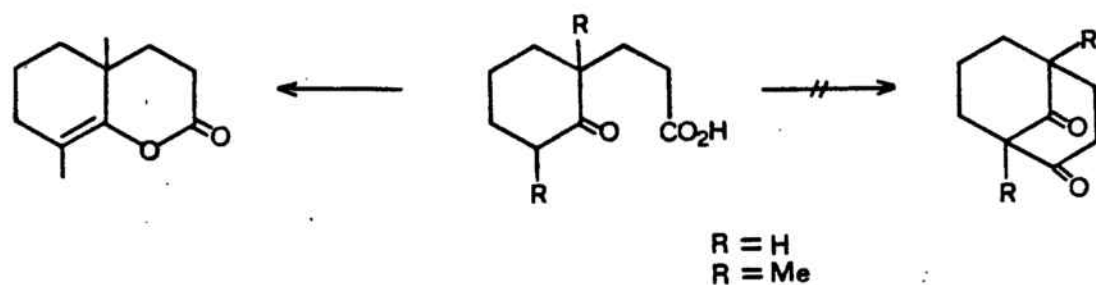
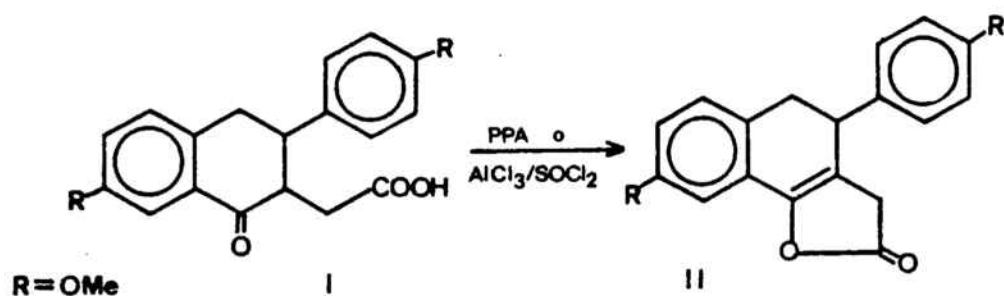


* Una reacción se denomina regioespecífica si puede potencialmente conducir a dos o más isómeros estructurales, pero sólo proporciona uno de ellos.

Por un lado, la acilación intramolecular de ceto-ácidos se ha aplicado con excelentes resultados y transcurre con una regioespecificidad del tipo C-acilación, en la síntesis de la giberona¹², del ácido gibérico¹³, de los alcaloides diterpénicos veatchina y atisina¹⁴, de una ciclopenta-1,3-diona intermedia en la preparación de la prostaglandina PGB_1 ¹⁵, de sistemas bicíclicos con puente espiránico¹⁶ y en la formación de una biciclo [3.3.1] nonan-2,9-diona.



Por contra, a partir de determinados δ -cetoácidos se sintetizan lactonas de enol por tratamiento con anhídrido acético y cloruro de acetilo o acetato sódico^{17,19} a la temperatura de reflujo. Así, en el γ -oxoácido I se observa la preferencia de una lactonización conducente a II frente a una acilación intramolecular, incluso pudiendo ésta tener lugar sobre un anillo aromático activado²⁰. Se ha observado un fenómeno análogo en el intento de acilación intramolecular de otros δ -oxoácidos: se aísla una lactona de enol, en lugar de la dicetona bicíclica deseada²¹. También en trabajos sintéticos conducentes a biciclo [3.3.1] nonan-6,9-dionas en los que falla la C-acilación de δ -cetoácidos, se aíslan las correspondientes lactonas de enol^{19,22}.

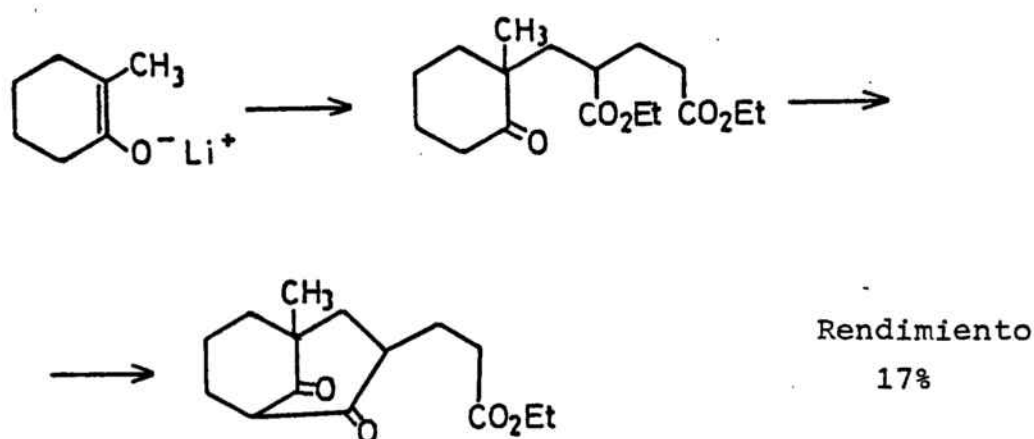


La problemática de las acilaciones en medio básico es diferente por cuanto ahora el factor que determina la viabilidad del proceso es la estabilidad del producto final, una dicetona no enolizable que en el medio de reacción puede experimentar reacciones de retrocondensación.

No conocemos precedentes de acilaciones intramoleculares de δ -cetoesteres conducentes a sistemas con puente, aunque sí a sistemas condensados como la decalín-1,3-diona²³ y la pentaleno-1,6-diona²⁴, entre otros^{25,28}.



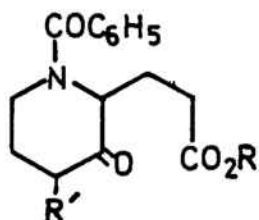
Sin embargo, se ha descrito como un proceso secundario, la acilación del δ -cetoester resultante de la alquilación del enolato de la 2-metil ciclohexanona con el acrilato de metilo, según el esquema adjunto²⁹.



Partiendo de los precedentes expuestos y en la búsqueda de rutas sintéticas conducentes a núcleos morfánicos, nos propusimos estudiar el comportamiento de una serie de derivados del ácido 2-piperidinapropiónico frente a la acilación intramolecular y consecuentemente evaluar la influencia de un heteroátomo unido al carbono contiguo al carbono cetónico sobre la reactividad del sistema de δ -cetoácido.

A dicho fin, en el apartado 2 describimos la preparación de seis sistemas derivados del ácido 2-piperidinapropiónico que contienen todos ellos la estructura de

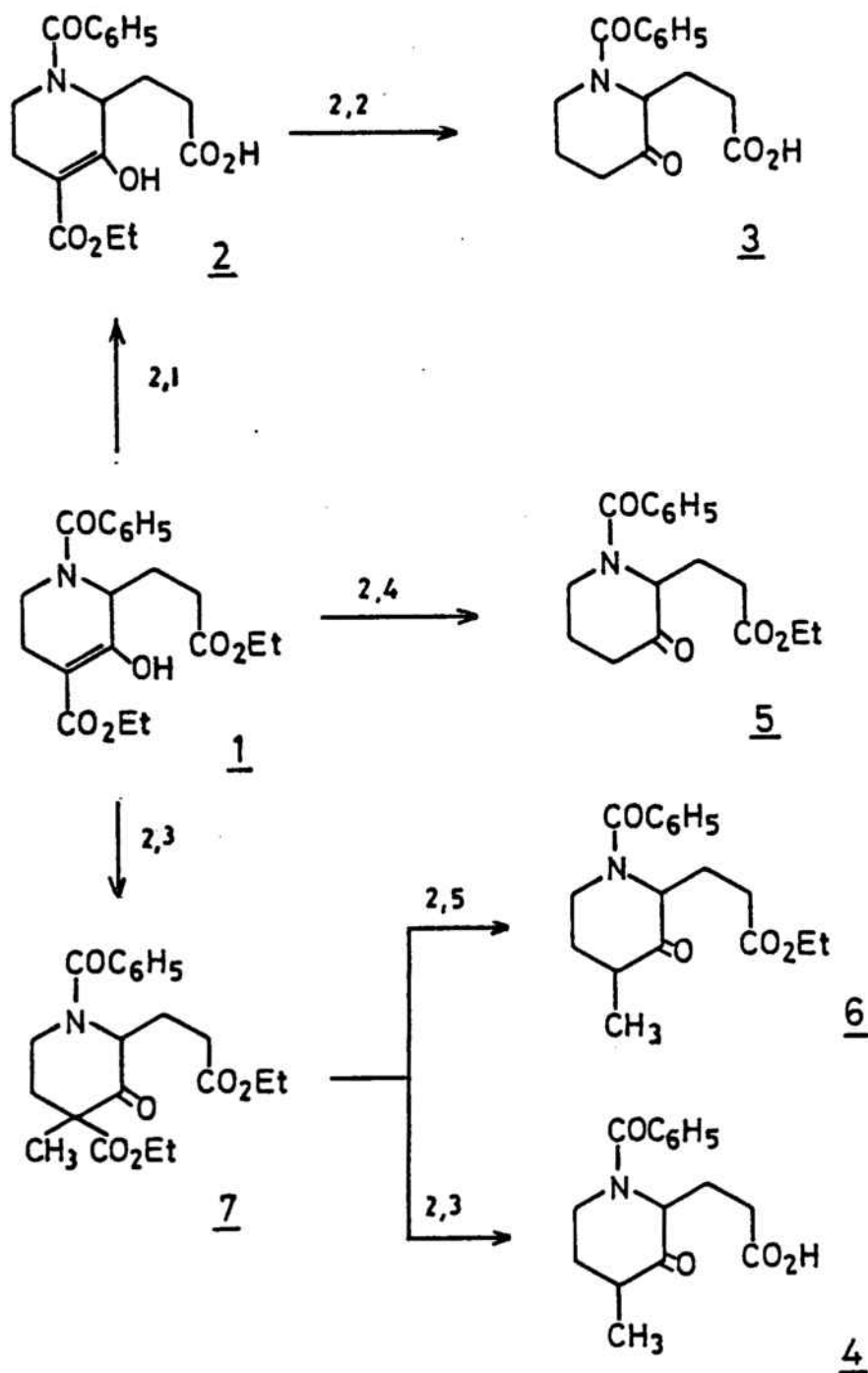
δ -cetoácido o de δ -cetoéster, en los que varía el sustituyente de la posición 4 del anillo de piperidina ($R' = H$, CH_3 ó CO_2Et)



En el apartado 3 se exponen los resultados obtenidos en los ensayos de acilación efectuados y se justifica la regioselectividad observada en los procesos conducidos en medio ácido y la situselectividad de las reacciones efectuadas en medio básico.

2. SISTEMAS DERIVADOS DEL ACIDO
3-OXO-2-PIPERIDINAPROPIONICO.

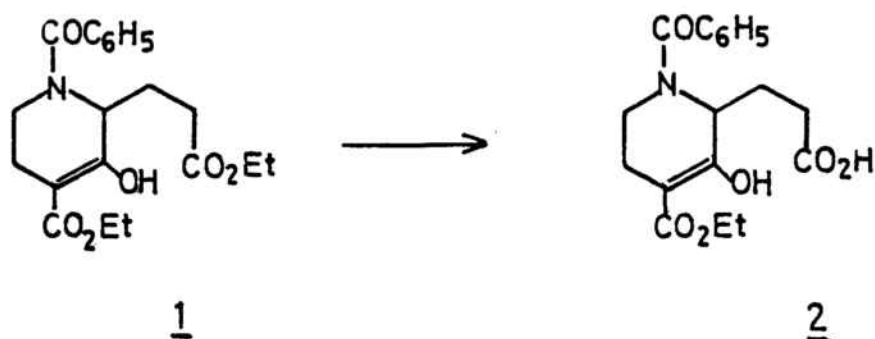
La primera fase de la parte experimental de la presente tesina ha consistido en la preparación de diversos sistemas que contienen en su estructura una agrupación de δ -cetoácido, así como la de sus correspondientes esteres.



A partir de la 1-benzoil-4-etoxycarbonil-3-oxo-2-piperidina de etilo 1 descrita en trabajos previos realizados en esta Cátedra^{30,31}, hemos obtenido los compuestos 2 a 6 que permitirán en una segunda fase (apartado 3) el estudio de acilaciones intramoleculares en δ -cetoácidos en los que existe un heteroátomo unido al carbono contiguo al grupo carbonílico cetónico.

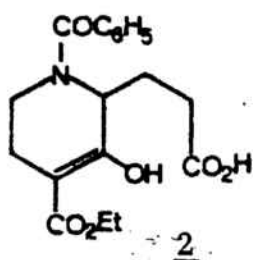
En el apartado 2 se refieren las condiciones estrictas que son necesarias para las diversas modificaciones funcionales que permiten la transformación del compuesto 1 en los nuevos productos 2-6. La dificultad de estas transformaciones estriba en la coexistencia de diversas funciones en la molécula de partida sensibles tanto al medio ácido como básico, tales como son el grupo benzoilo y la función ester de la cadena lateral que debe mantenerse en la síntesis de los δ -cetoesteres 5 y 6.

2.1 Acido 1-benzoil-4-etoxycarbonil-3-oxo-2-piperidina-
napropiónico (2).



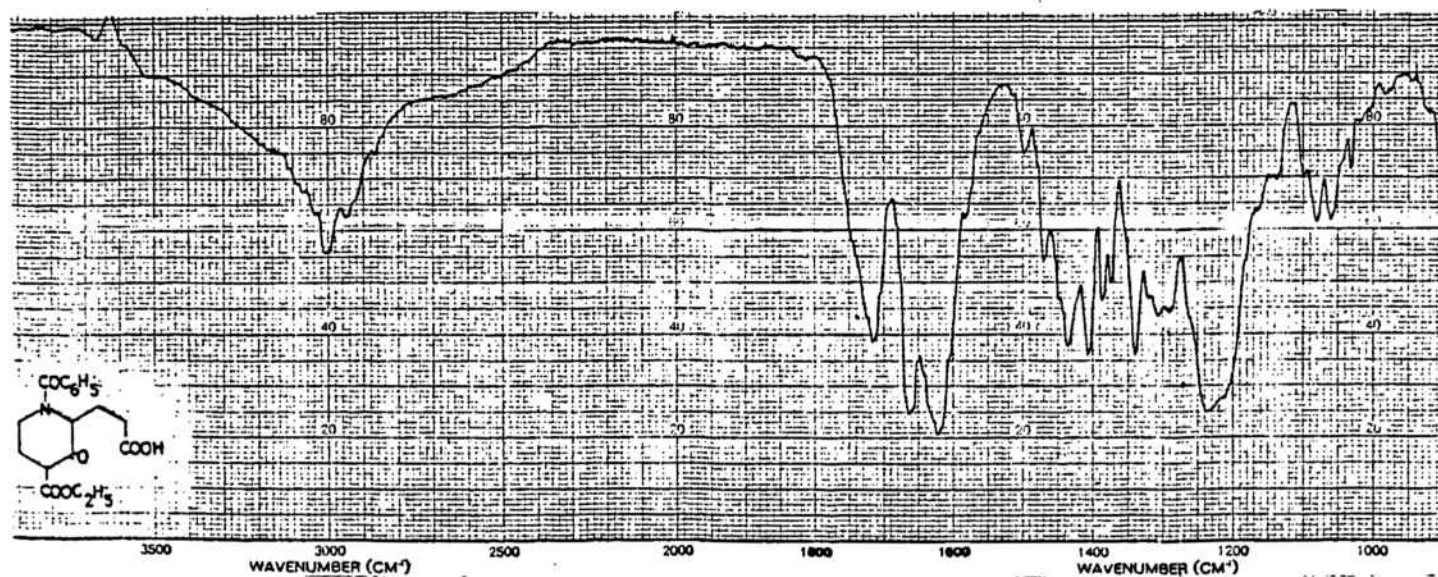
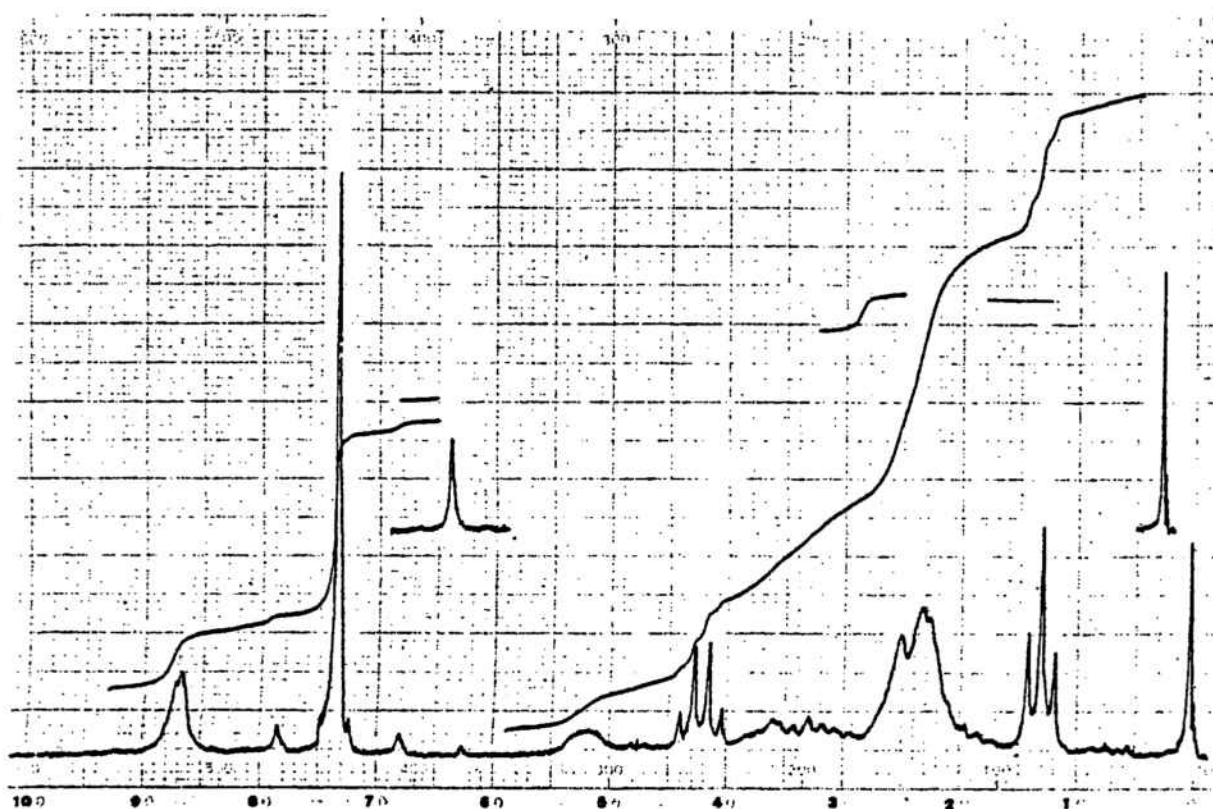
El ácido 2 se obtiene por saponificación selectiva del grupo ester de la cadena lateral de la piperidina 1, mediante tratamiento de ésta con hidróxido sódico 3N a temperatura ambiente durante una hora. El proceso es cuantitativo y la fácil formación del ácido 2 puede explicarse por la anormalmente baja energía de activación requerida para la saponificación de γ y δ -oxoesteres, que constituye un caso particular de la participación de un alcóxido como grupo vecino en la aceleración de la saponificación de un grupo ester^{31b}.

En el espectro IR del ácido 2 se observa una fuerte absorción entre $2.500\text{--}3.500\text{ cm}^{-1}$, mientras que en el de RMN aparece una absorción a $\delta\ 9,85$ para el protón ácido. Las señales del grupo $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ están centradas a $\delta\ 1,30$ y $\delta\ 4,24$ y por su desplazamiento químico cabe asignarlas como pertenecientes a una agrupación δ -cetoester en su forma enólica³². El test positivo del cloruro férrico³³ y el espectro IR aportan pruebas adicionales del carácter enólico de dicho compuesto.

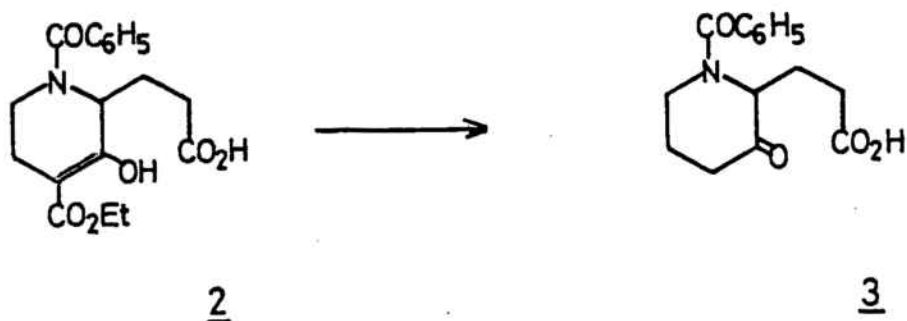


Espectros 1 y 2:

ácido 1-benzoil-4-carbetoxi-3-oxo-2-piperidinapropiónico (2)

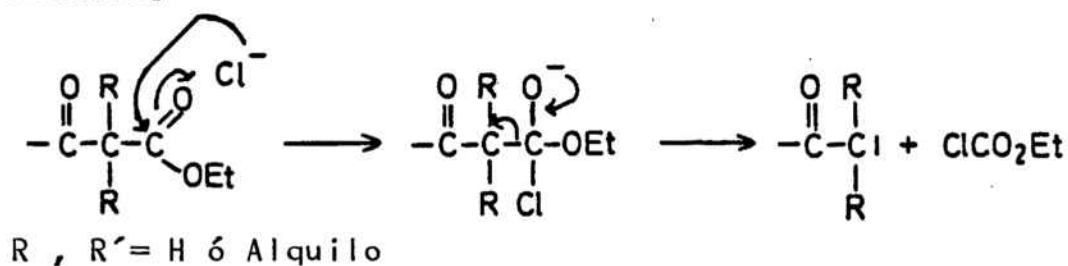


2.2 Acido 1-benzoil-3-oxo-2-piperidinapropiónico (3).



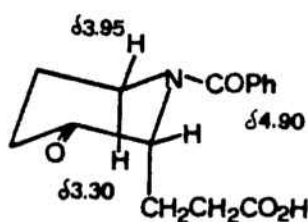
A fin de obtener el δ -cetoácido 3 se procedió a la descarboxilación del ácido 2 con dimetilsulfóxido húmedo en presencia de cloruro sódico a 150-155°C, obteniéndose con un rendimiento del 68% el ácido 1-benzoil-3-oxo-2-piperidinapropiónico 3 que se identificó por su análisis elemental y sus datos espectroscópicos.

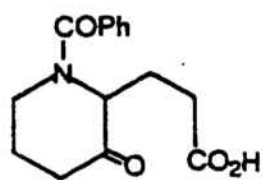
El proceso de descarboxilación transcurre mediante el ataque del ión cloruro, fuertemente nucleófilo en disolventes apróticos tales como el dimetilsulfóxido, al grupo carbonilo del ester seguido de eliminación del enolato de la cetona. La facilidad de la descarboxilación está en función de la estabilidad del carbanión resultante y de la aglomeración estérea sobre el carbono de la función alcóxi-carbonilo.



El espectro IR del compuesto 3 registrado en cloroformo muestra como bandas más características, las correspondientes al hidroxilo del ácido carboxílico a $2.500-3.500\text{ cm}^{-1}$, las de los grupos carbonilo de la cetona en C-3 y del ácido, que aparecen superpuestas a $1720-1730\text{ cm}^{-1}$, y la del grupo benzamida a 1630 cm^{-1} .

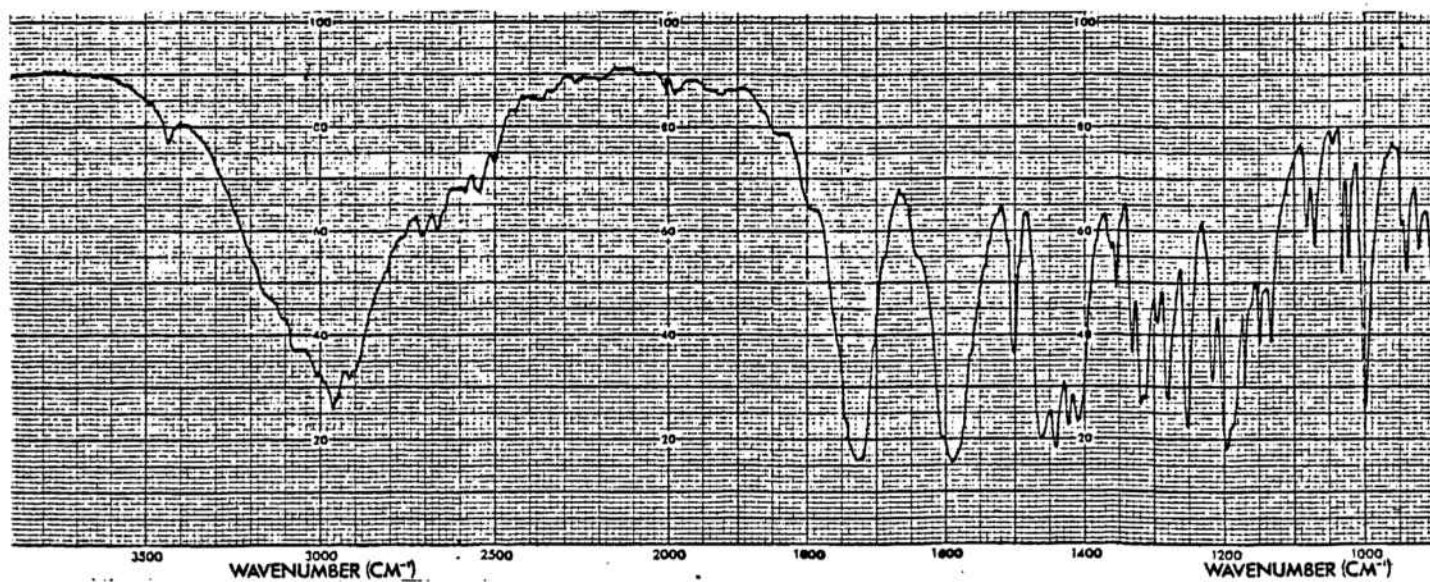
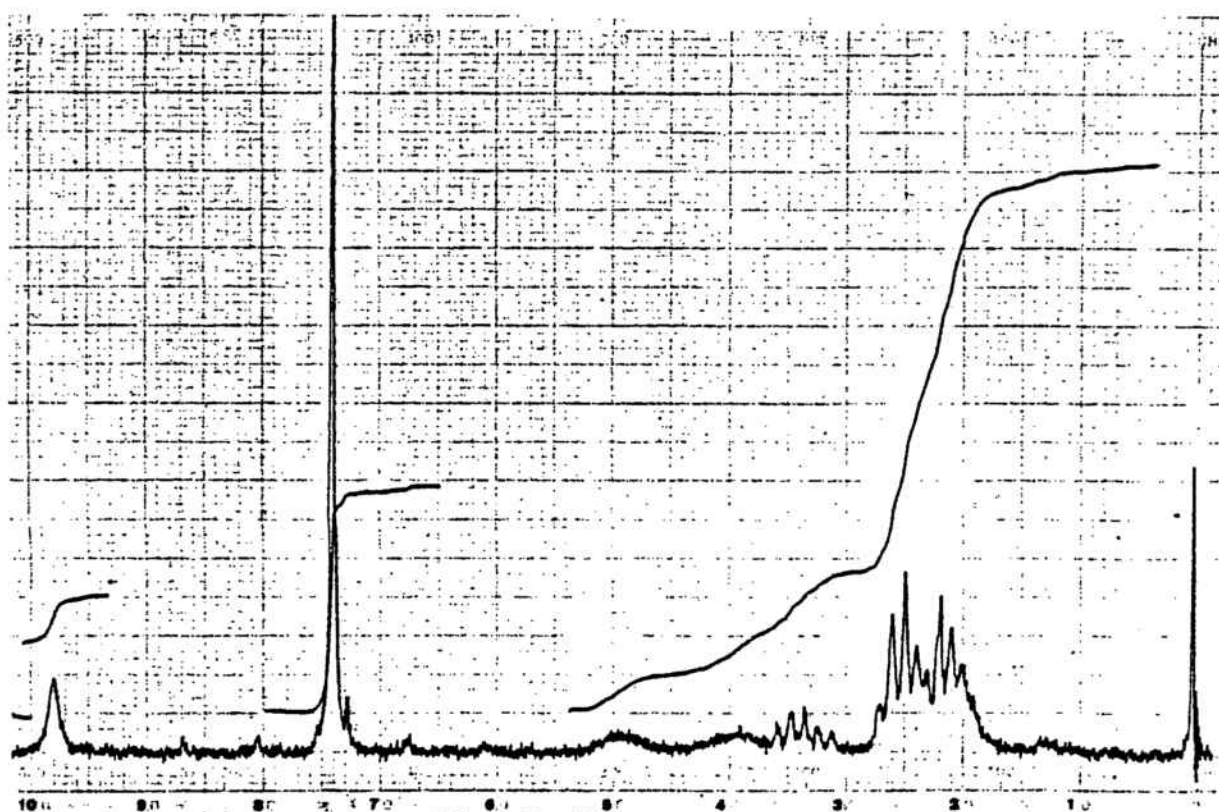
El espectro RMN presenta como aspectos más notables el singlete de los protones aromáticos³⁵ a $\delta 7,35$ y el desplazamiento químico de los protones situados en C-2 y C-6 del anillo de piperidina, que indican que el compuesto 3 adopta una conformación con el grupo 2-etoxicarboniletilo en disposición axial, como es típico de N-benzoilpiperidinas³⁶. El desplazamiento químico del metino a 4,9 es concordante con el descrito ($\delta 5,0$) para el correspondiente a una 1-acetil-2-alkuil-3-piperidona³⁷.



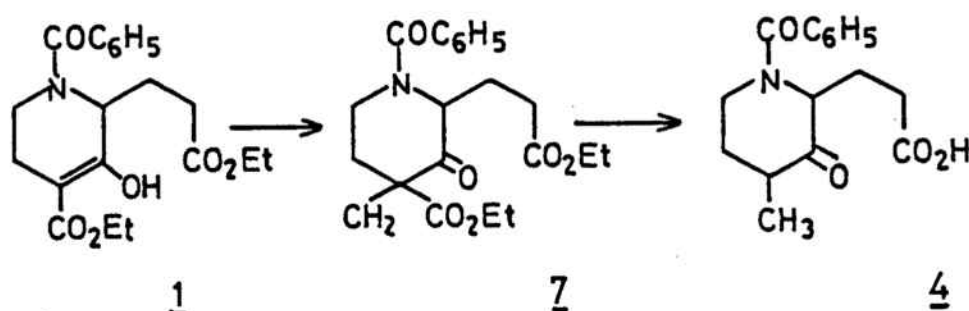


3

Espectros 3 y 4:
ácido 1-benzoil-3-oxo-2-piperidi
napropiónico (3) .



2.3 Acido 1-benzoil-4-metil-3-oxo-2-piperidinapro-
piónico (4).



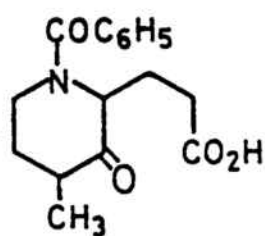
El proceso de alquilación del δ -cetoester 1 se ha llevado a cabo con ioduro de metilo y carbonato potásico en medio acetónico³⁸, obteniéndose una mezcla de los diastereómeros de 2 (cis/trans), aproximadamente en la relación 3:2, calculada por RMN a partir de la integración relativa de los singuletes (δ 1,30' y δ 1,39) correspondientes a los grupos metilo ecuatorial y axial respectivamente de la posición 4 de la piperidina.³⁰

La descarboxilación del grupo etoxicarbonilo en C-4 del anillo nitrogenado y la saponificación del grupo ester de la cadena lateral se ha llevado a cabo en un proceso simultáneo. En efecto, el tratamiento de 2 con ácido clorhídrico al 18% durante dos horas proporciona con rendimiento moderado el δ -cetoácido 4. Con tiempos de reacción superiores aumenta considerablemente el porcentaje de ácido benzoico que se aísla como consecuencia de la hidrólisis del grupo benzamido³⁹. Por otro lado, la hidrólisis en

medio básico, por tratamiento con una disolución de hidróxido bórico⁴⁰, no permitió detectar la formación del compuesto 4 observándose una abundante pérdida de material, lo que sugiere la formación de un aminoácido que en el proceso final de reacción permanece en la fase acuosa.

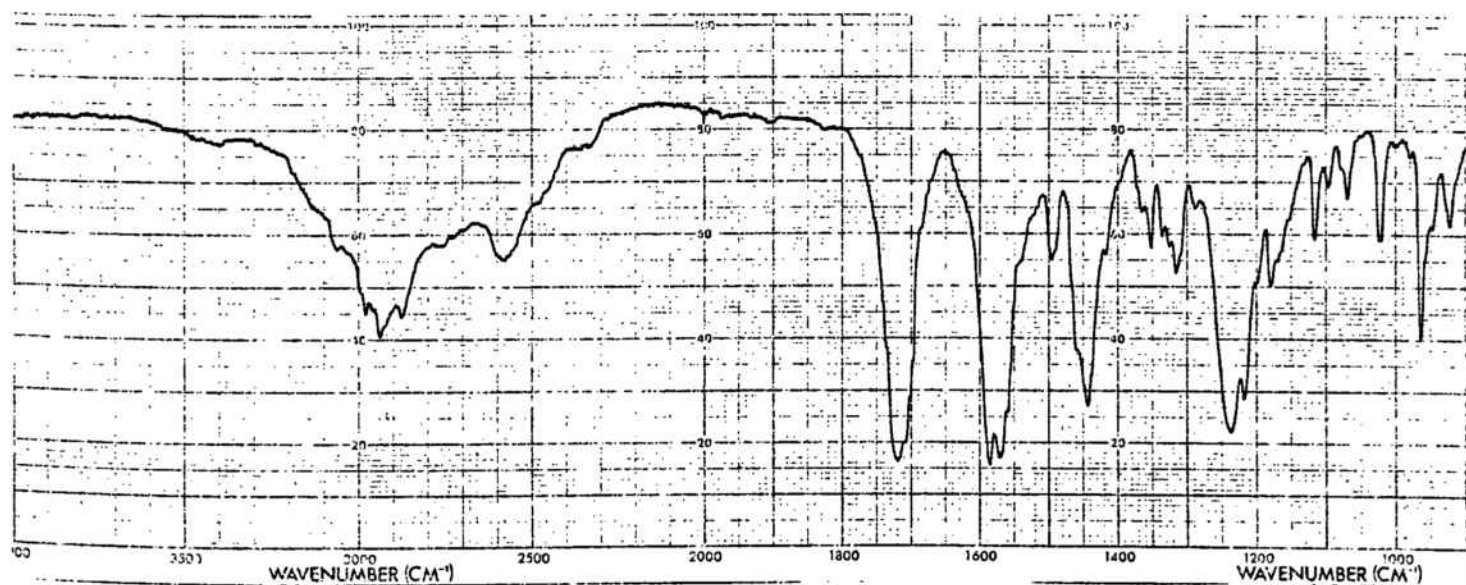
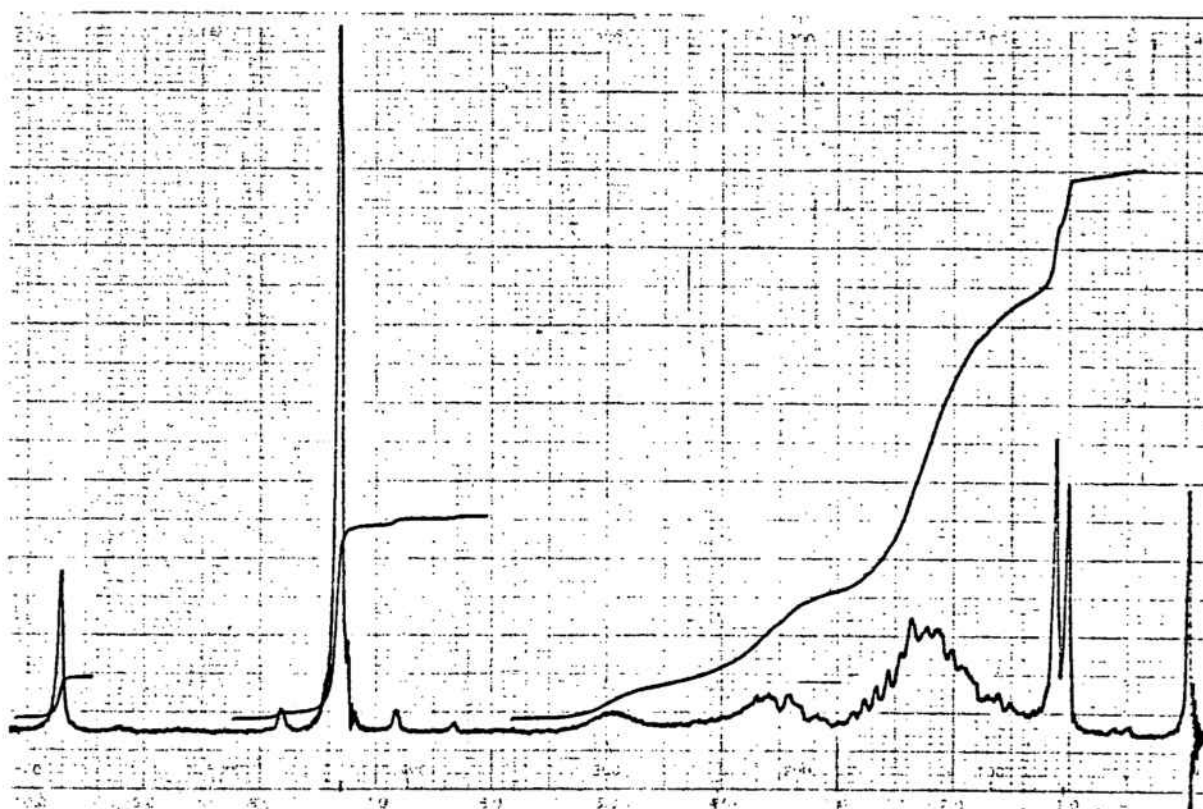
Finalmente, la hidrólisis con ácido sulfúrico al 10%⁴¹ solamente afecta al ester de la cadena lateral, según se observa en el espectro RMN del producto aislado al final de reacción.

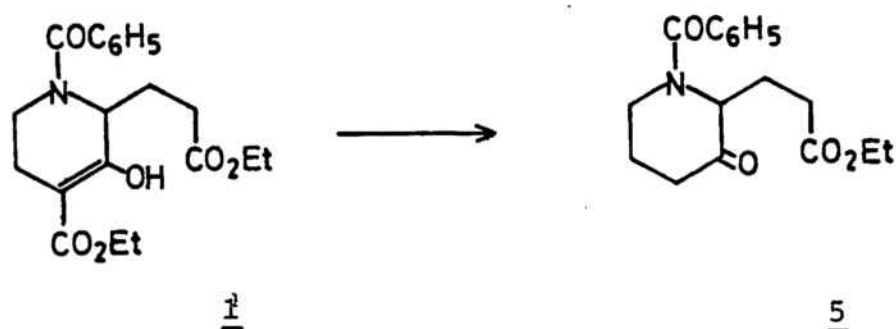
En el espectro RMN del compuesto 4 el dato más relevante es la aparición de un doblete a $\delta 1,07$ debido al metilo unido a un carbono terciario. Los demás aspectos del espectro, desplazamiento químico del metino y metileno que flanquean al nitrógeno amídico y multiplicidad de los protones aromáticos, son concordantes con los observados en el δ -cetoácido 3.

4

Espectros 5 y 6:

Acido 1-benzoil-4-metil-3-oxo-2-piperidinapropiónico (4).



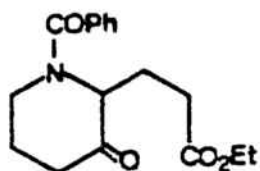
2.4 1-Benzoil-3-oxo-2-piperidinapropionato de etilo (5).

El β -cetoester 5 se ha preparado por descarbetoxilación de la piperidina 1 con dimetilsulfóxido húmedo en presencia de cloruro sódico²⁴.

Los datos espectroscópicos del compuesto 5 están en la misma línea que los de los restantes productos derivados de la piperidina 1, reflejando la disposición axial de la cadena lateral en C-2³⁶. Los protones aromáticos aparecen como equivalentes en forma de singulete a $\delta 7,35$, los protones en C-6 afectados por el grupo benzoilo, resuenan a $\delta 3,6-4,1$ (ba) el ecuatorial y a $\delta 3,05-3,55$ (m) el axial, mientras que el protón en C-2 aparece a $\delta 4,85$ (ba), indicando su disposición ecuatorial. El desplazamiento del grupo etoxycarbonilo es el típico de un grupo ester aislado, $\delta 1,21$ y $\delta 4,01$ para los grupos metilo y metileno, respectivamente.

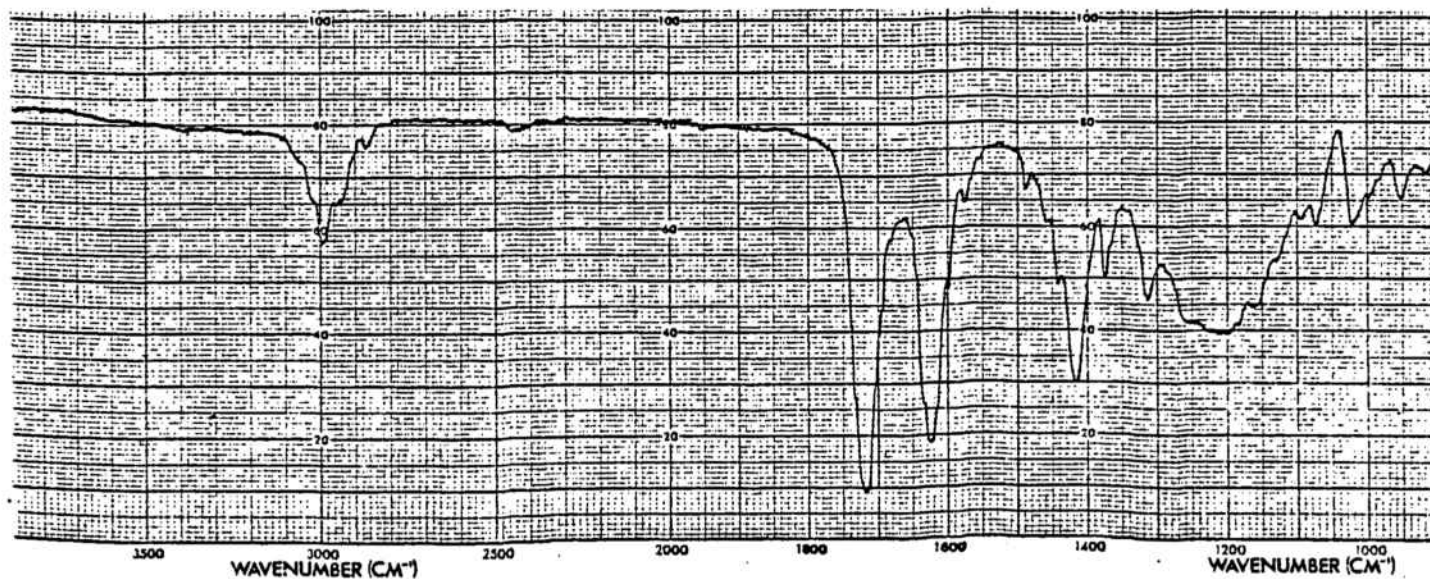
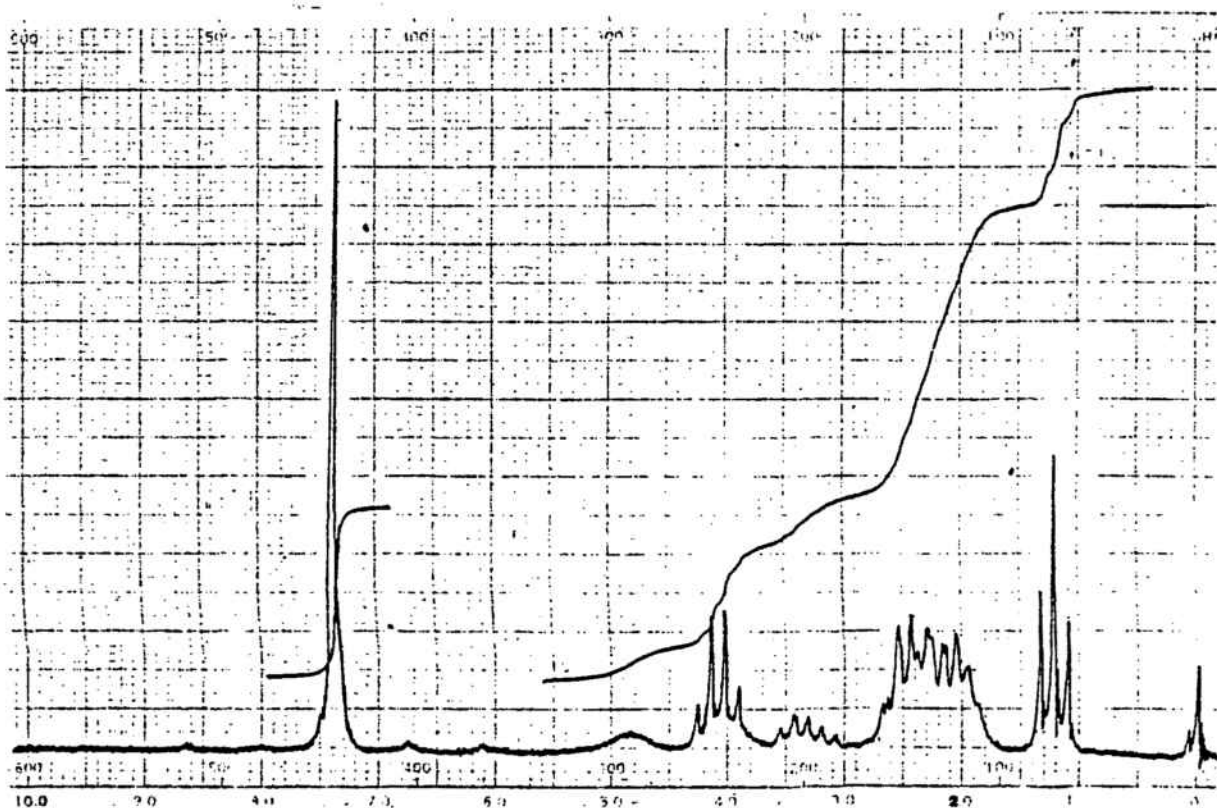
El correspondiente N-acetilderivado de la 3-piperidina 5 es el único ejemplo de derivados del ácido 3-oxo-2-piperidinapropiónico descrito^{42,43} con anterioridad a la presente tesina. No obstante, su síntesis por alquilación

de la enamina de la 1-acetil-3-piperidona con acrilato de etilo no ofrece ventajas respecto a las que hemos desarrollado en el presente trabajo.

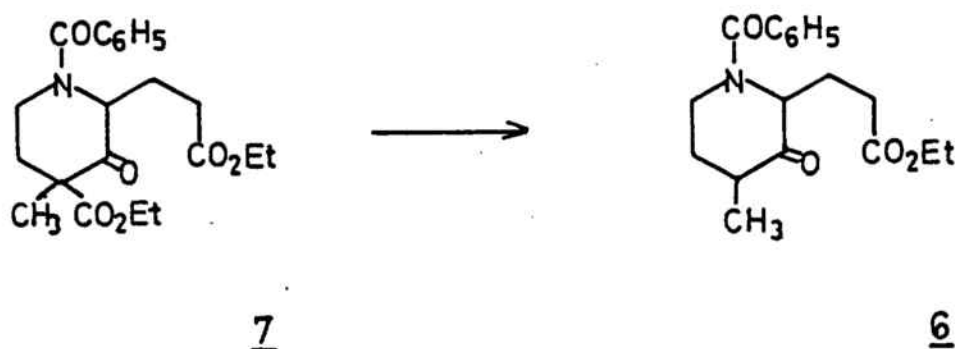


Espectros 5 y 6 :
1-benzoil-3-oxo-2-piperidinapropionato de etilo (5) .

5



2.5 1-Benzoil-4-metil-3-oxo-2-piperidinapropionato de etilo (6).



El proceso de descarboxilación con sales tales como el cianuro potásico, el cloruro sódico o el cloruro de litio, en el seno de dimetilsulfóxido húmedo es muy sensible al impedimento estérico del grupo alcóxicarbonilo con el que debe reaccionar el anión fuertemente nucleófilo, que existe en el medio polar⁴⁴.

Así, aplicando las mismas condiciones utilizadas satisfactoriamente para la transformación del δ -cetoéster 1 en la cetona 5, o sea, el tratamiento con cloruro sódico y dimetilsulfóxido húmedo a la temperatura de 150-155°C, durante dos horas, el δ -cetoéster 7 que posee un átomo de carbono cuaternario en la posición α respecto al grupo etoxycarbonilo, se mantiene inalterado.

Para conseguir la descarboxilación, hemos realizado tres modificaciones experimentales: a) Incremento de la

concentración del nucleófilo, utilizando cloruro de litio que es más soluble en dimetilsulfóxido húmedo; b) elevación de la temperatura a la cual se realiza la reacción (175-180°C) y c) prolongando el tiempo de reacción (12 h).

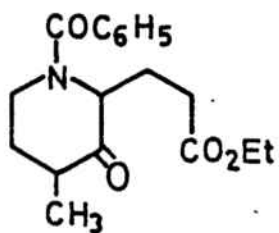
Si bien estas condiciones mostraron ser las más favorables para la preparación del δ -cetoéster 6, se recuperaba un pequeño porcentaje de producto de partida. Al ensayar la misma reacción prolongando más aún el tiempo de reacción (18-24 h), se observaba por cromatografía en capa fina que si bien desaparecía por completo el compuesto de partida 7, el producto deseado 6 evolucionaba hacia un nuevo compuesto (12) de Rf 0.20 (éter-acetona-dietilamina 95:3:2), que se aisló y purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

Se ha comprobado que el producto 12 proviene de la evolución del δ -cetoéster 6, por cuanto el tratamiento de éste en las anteriores condiciones de descarboxilación (LiCl, DMSO húmedo, 170°C, 12 h) proporcionó una mezcla de 6 y 12.

Su espectro de IR muestra como datos característicos, además de fuertes absorciones a 1730 y 1630 cm^{-1} coincidentes con las que aparecen en el compuesto 6, las bandas a 3.000-3.500 cm^{-1} y en la región de 1200 cm^{-1} atribuibles a un grupo hidroxilo. Por otro lado en el espectro

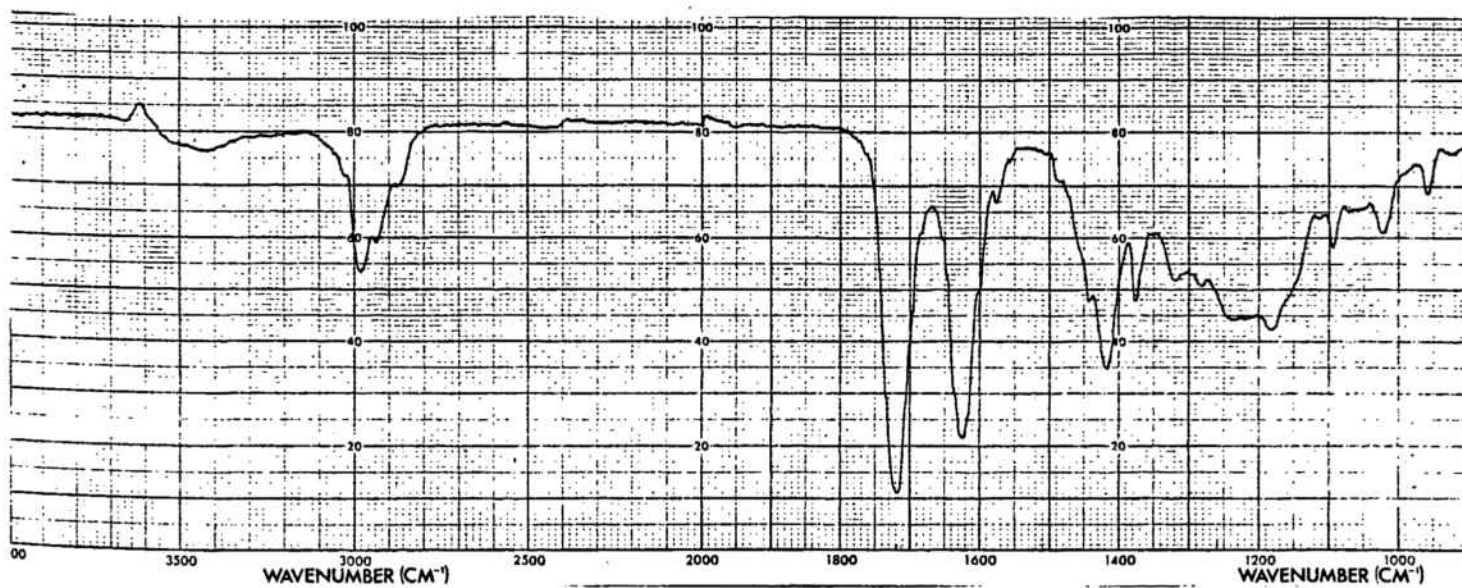
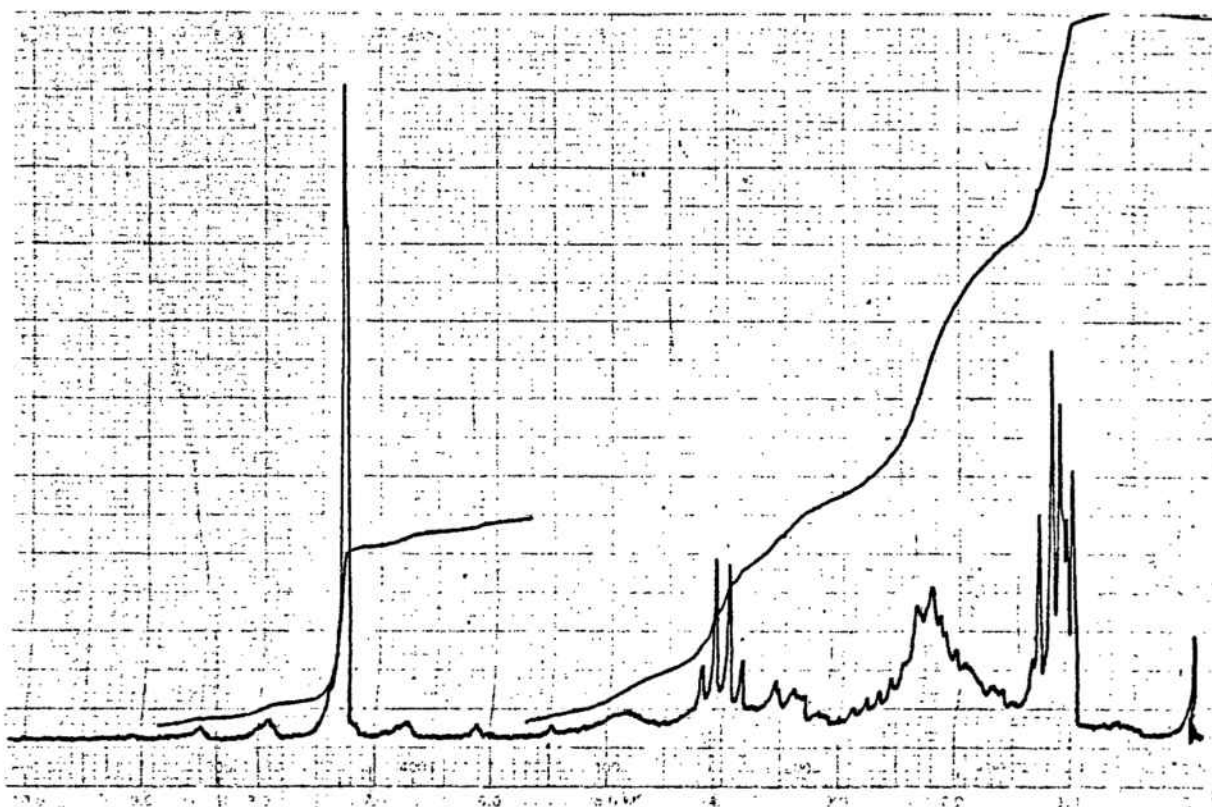
de RMN se observa una banda móvil en función de la concentración y tipo de disolvente en el que se realiza el registro. Si comparamos los espectros de RMN del δ -cetoester 6 y de su producto de evolución 12 observamos que las mayores diferencias estriban en la multiplicidad del grupo metilo alifático (doblete en 6, singulete en 12) y en la intensidad de la resonancia en la zona δ 3-4, mientras que la multiplicidad de los protones aromáticos, el desplazamiento químico del $H-C_2$ y de los protones metílicos y metilénicos de la agrupación ester y la zona comprendida entre δ 1,5-2,9 son coincidentes en ambos productos.

El peso molecular deducido a partir del espectro de masas de 12 indica que nos hallamos frente una estructura de tipo dímero, aunque por el momento no es posible postular una estructura que concuerde satisfactoriamente con todos los datos disponibles.

6

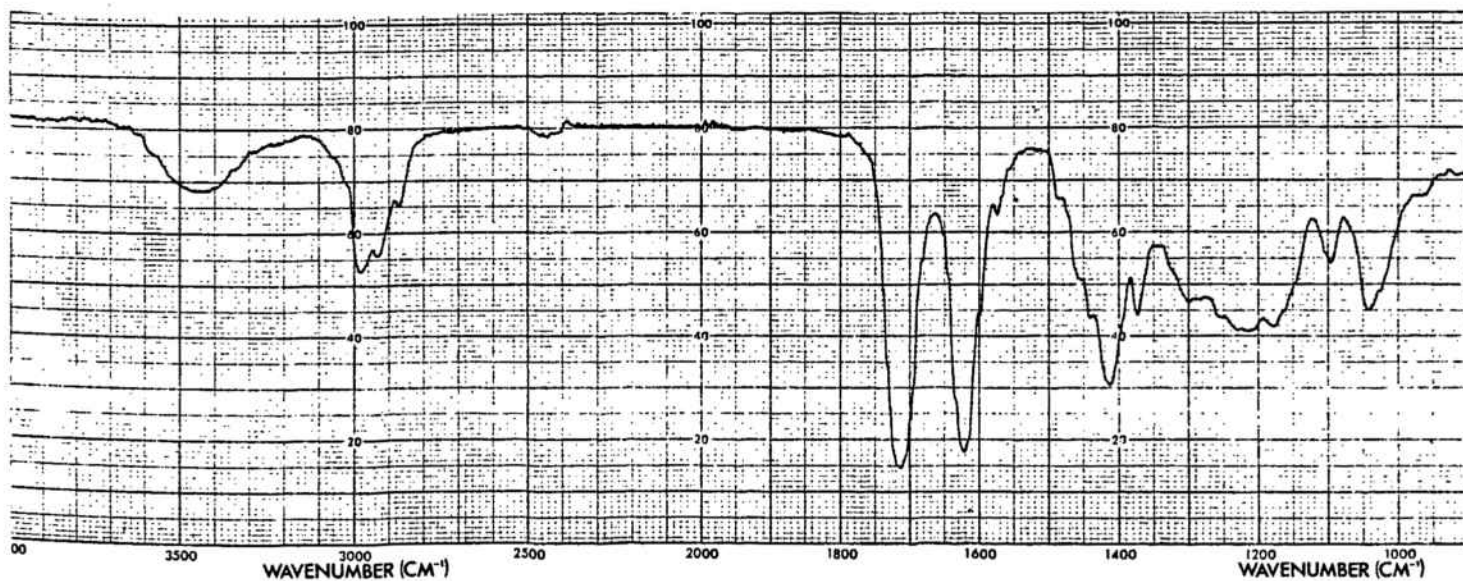
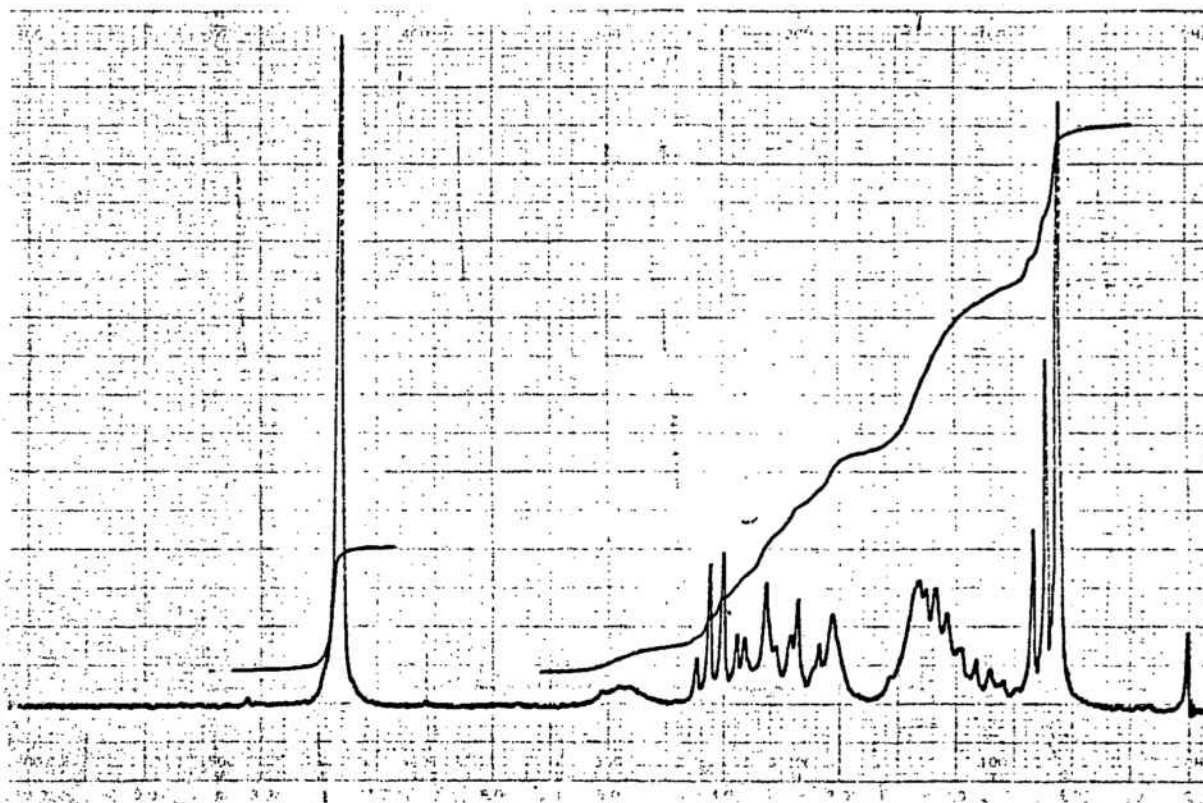
Espectros 7 y 8:

1-Benzoil-4-metil-3-oxo-2-piperidinapropionato de etilo (6).



Espectros 9 y 10:

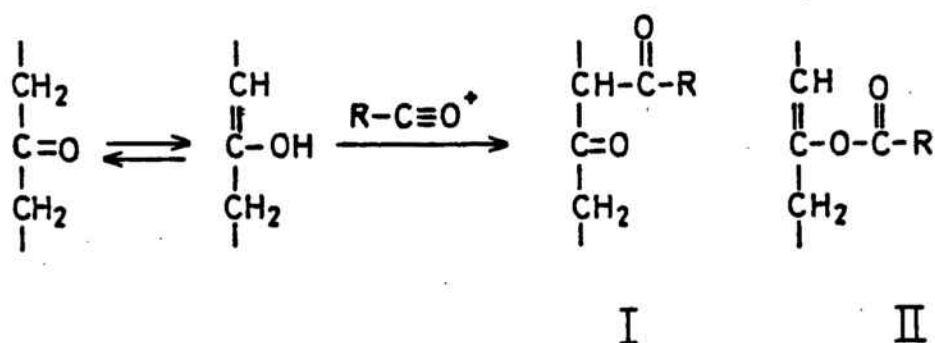
Producto anómalo, aislado en el proceso de descarboxilación del β -cetoester 7.



3. ACILACIONES INTRAMOLECULARES

3.1 C-acilación frente a O-acilación en procesos intramoleculares.

Los enoles poseen dos puntos susceptibles de acilación, es decir son nucleófilos ambidentados que pueden experimentar un ataque electrófilo tanto sobre el átomo de carbono como sobre el de oxígeno. En consecuencia, según sea la regioselectividad del proceso concreto, se obtendrán productos del tipo I o II.

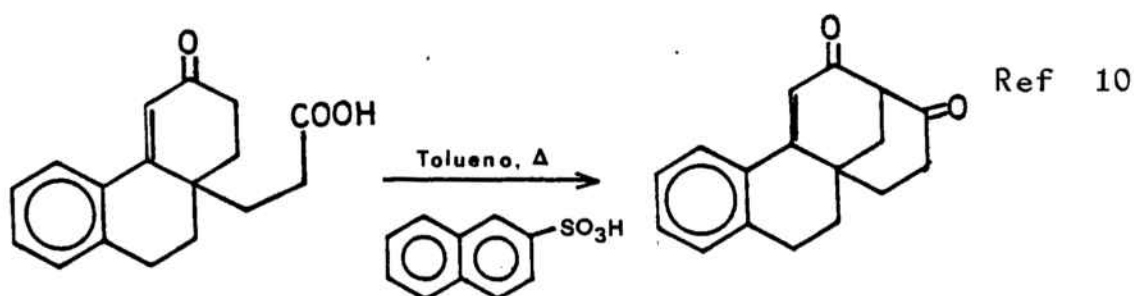
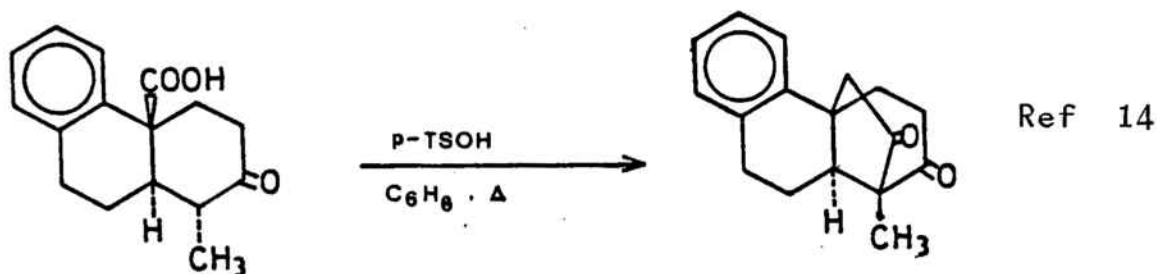


Además, si la molécula no es simétrica, el mismo tipo de proceso puede tener lugar interviniendo la forma enólica que implica al otro carbono contiguo al carbono cetónico; existirá pues un problema de situselectividad.

La comparación de las energías de los enlaces formados en el producto de O-acilación respecto al de C-acilación muestra que, debido a la fortaleza del enlace C=O, la dicetona es más estable que la lactona de enol procedente de la O-acilación intramolecular. No obstante, bajo las condiciones de la mayoría de reacciones de acilación, los productos de O- y C-acilación no son interconvertibles; por tanto, no es válido predecir la formación del producto de C-acilación en base a consideraciones termodinámicas. Pero si los estados de transición conducentes a los productos finales son parecidos a éstos, es de esperar que el estado de transición para la C-acilación sea también de menor energía, anticipando la mayor estabilidad del producto final. Ahora bien, si el agente acilante es muy reactivo el estado de transición se asemeja más al enol de partida que al producto final y la alta densidad de carga sobre el oxígeno favorece la O-acilación. Por otro lado los enoles en que el átomo de carbono está relativamente impedido también dan en extensión la O-acilación, especialmente en disolventes polares apróticos.

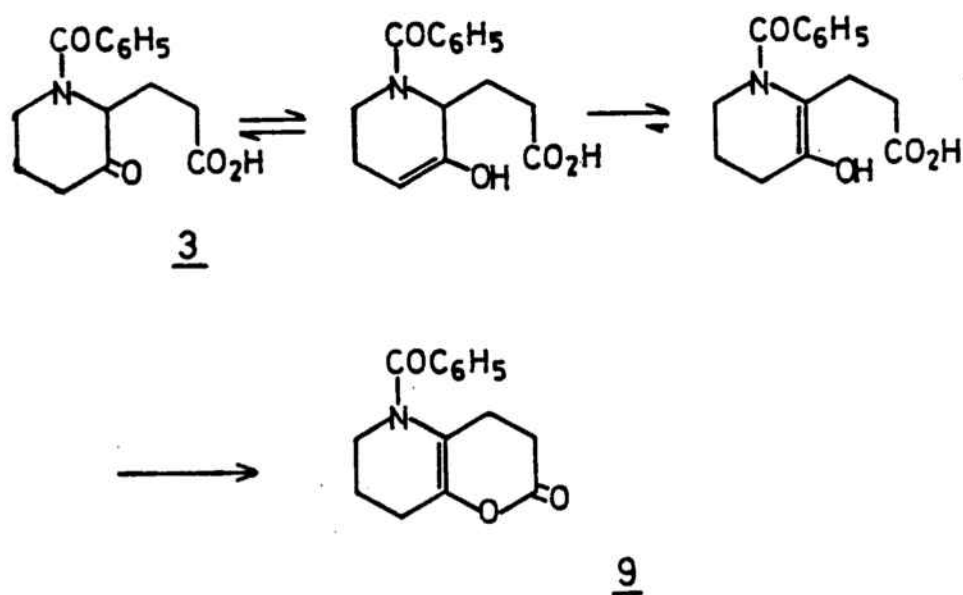
3.2 Acilación de δ -cetoácidos con ácido p-toluensulfónico como catalizador.

La C-acilación de δ -cetoácidos mediante catálisis con el ácido p-toluensulfónico se ha llevado a cabo con éxito en aquellos casos en que la formación del enol se ha establecido inequívocamente entre las posiciones δ y ϵ del grupo ácido carboxílico,⁹ o bien en compuestos^{10,14} en los que estructuralmente es inviable que la acilación derive hacia lactonas de enol, pues su formación implicaría la existencia de un carbono "cabeza de puente" formando parte en un enlace olefínico.



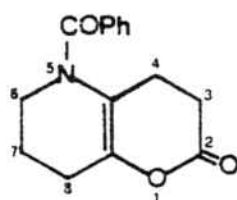
En nuestro caso el tratamiento del ácido 1-benzoil-3-oxo-2-piperidinapropiónico (3) con ácido p-toluensulfónico en medio bencénico a la temperatura de reflujo y utilizando un separador Dean-Starck, proporciona la 5-benzoil-2-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirano [3,2-b] piridina (9), caracterizada espectral y analíticamente.

Este resultado se interpreta si consideramos que el ácido carboxílico en medio ácido protónico es un agente acilante débil y por tanto reaccionará con el enol termodinámicamente más estable, ya que debido a la lentitud de la reacción, el enol que se haya formado cinéticamente se equilibrará hacia el tautómero más estable.



En nuestro caso parece claro que debido a la conjugación adicional que le ofrece el nitrógeno amídico, el enol termodinámicamente más estable es aquel cuyo doble enlace se halla situado entre C_2-C_3 del anillo de piperidina. Dicho enol, por motivos estéreos, no puede conducir a productos de C-acilación ya que el carbono nucleófilo se encuentra en la posición γ del grupo carboxilo y su interacción con el mismo conduciría a un sistema espiránico de cuatro eslabones, entálpicamente mucho menos favorable, que el que se origina mediante una O-acilación conducente a una lactona de enol de seis eslabones.

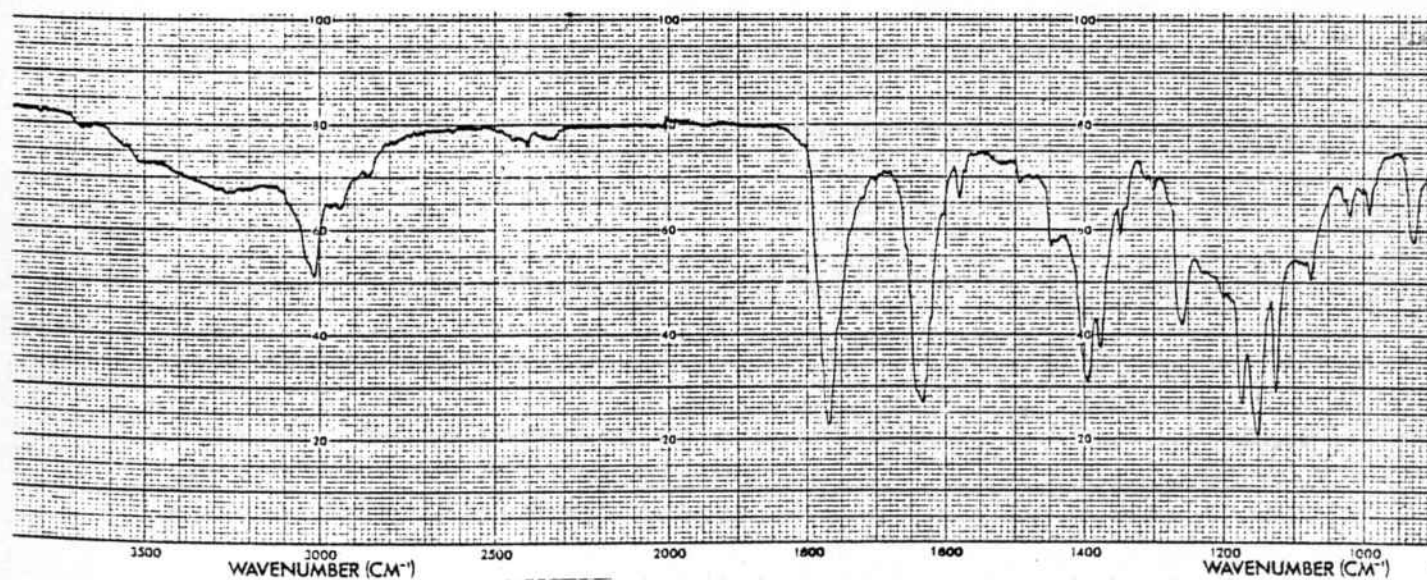
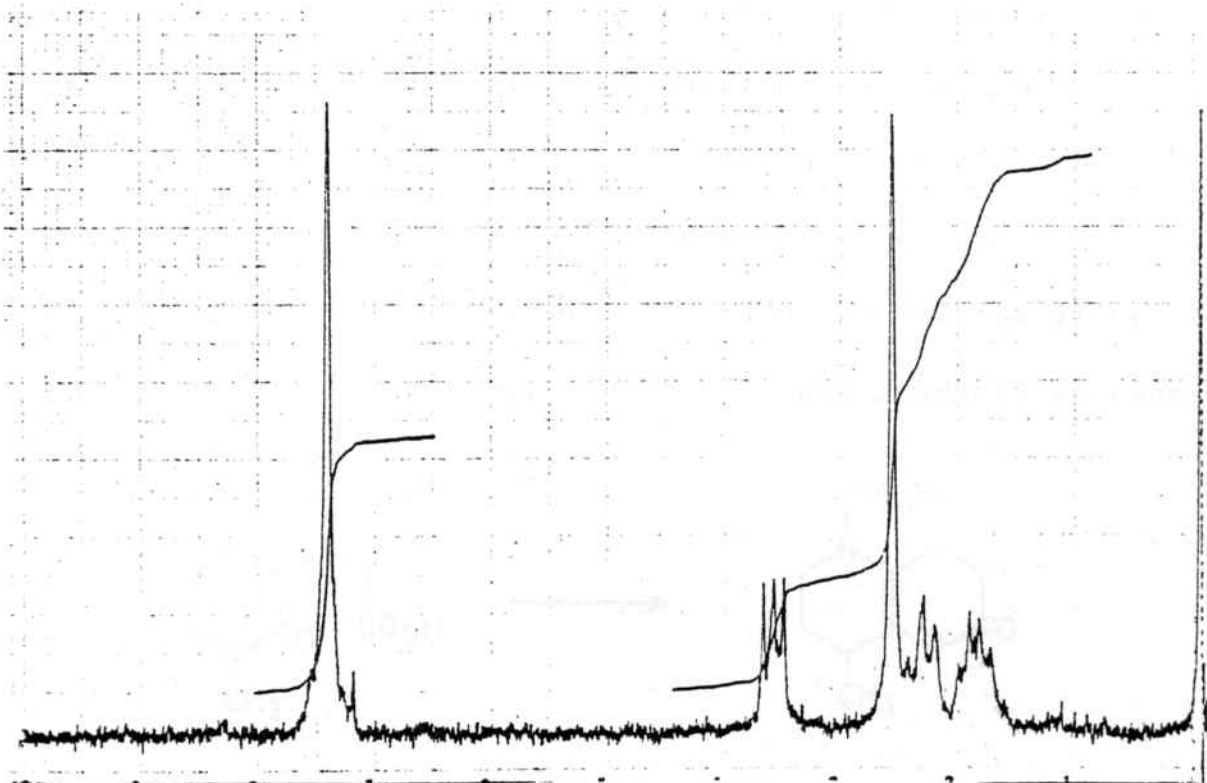
El espectro IR de la lactona de enol 2, muestra una fuerte absorción a 1770 cm^{-1} como cabe esperar del carbonilo lactónico y otra a 1635 cm^{-1} para el carbonilo de la función amida. El espectro RMN aparece bastante simplificado por cuanto los cuatro protones del anillo oxigenado situado en C-3 y C-4 muestran un mismo desplazamiento químico y aparecen en forma de singulete a $\delta 2,6$. Los protones alílicos del anillo de tetrahidropiridina resuenan $\delta 2,3$ en forma de multiplete, al igual que los protones del C-7 ($\delta 1,9$). El metileno vecino al nitrógeno amídico se observa como un triplete aparente a $\delta 3,65$.



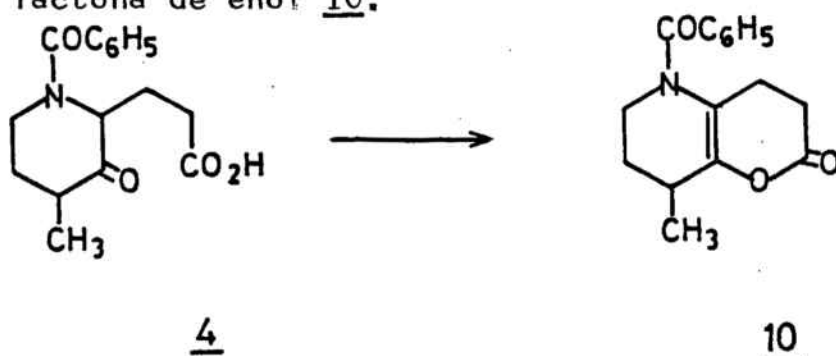
9

Espectros 11 y 12:

5-benzoil-2-oxo-3,4,5,6,7,8-hexa
hidropirano[3,2-b]piridina

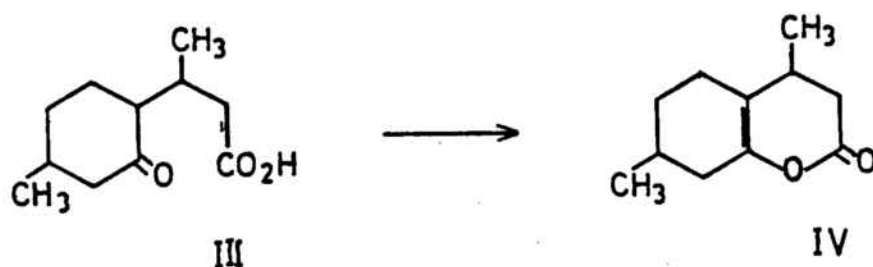


La introducción de un sustituyente metilo en C-4, a fin de que el enol, cinéticamente favorable quedara estabilizado al ser tetrasustituido, y el cambio de disolvente utilizando tolueno, a fin de acelerar la reacción por vía térmica, no comporta resultados distintos a los observados en la acilación del δ -cetoácido 3. Así, el comportamiento del compuesto 4 frente a la acilación intramolecular con ácido p-toluensulfónico como catalizador es análogo al referido anteriormente para 3, aislándose como producto de reacción la lactona de enol 10.

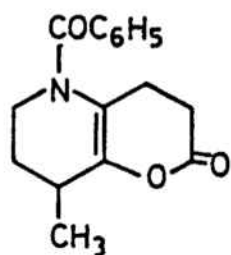


La 5-benzoyl-5-metil-5-oxo-3,4,5,6,7,-hexahidropirano [3,2-b]piridina (10) muestra unos datos espectroscópicos análogos a los de la lactona de enol 2, diferenciándose tan solo por la aparición en el espectro de RMN de un doblete a 1,15 debido al grupo metilo unido al carbono terciario.

Se ha descrito un comportamiento análogo al observado en nuestro trabajo cuando el δ -cetoácido III se trata con ácido p-toluensulfónico/tolueno, pues se aísla la lactona de enol IV con el doble enlace endocíclico respecto al anillo de la lactona⁴⁵.

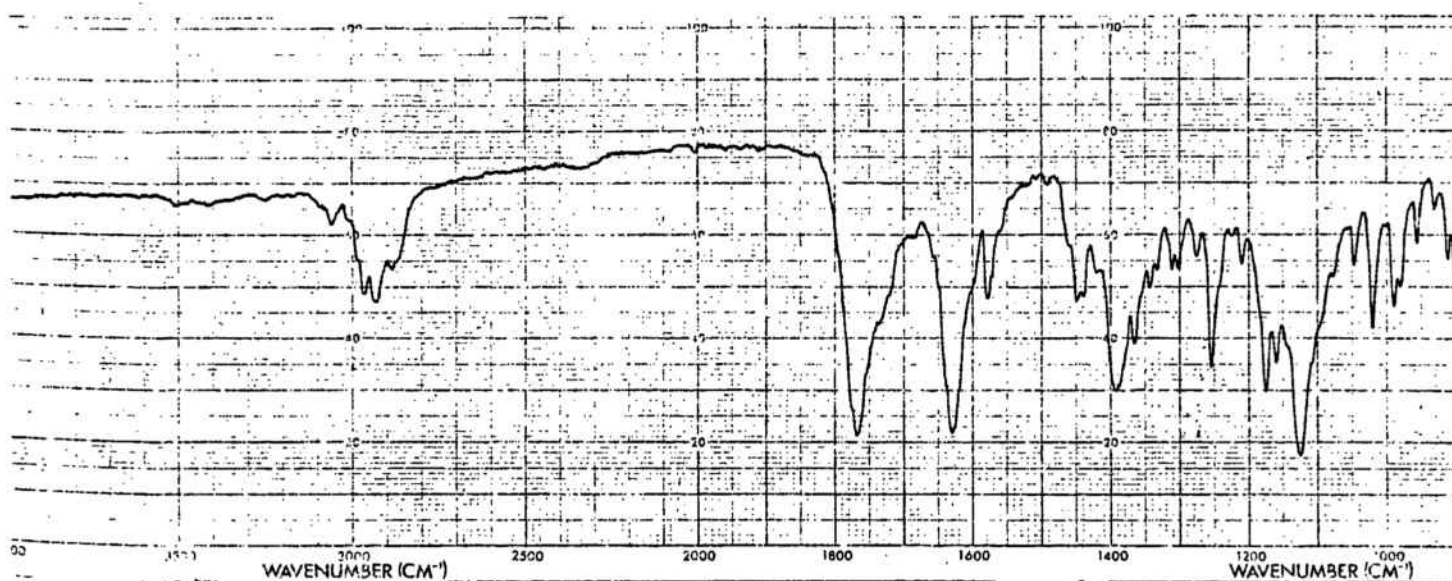
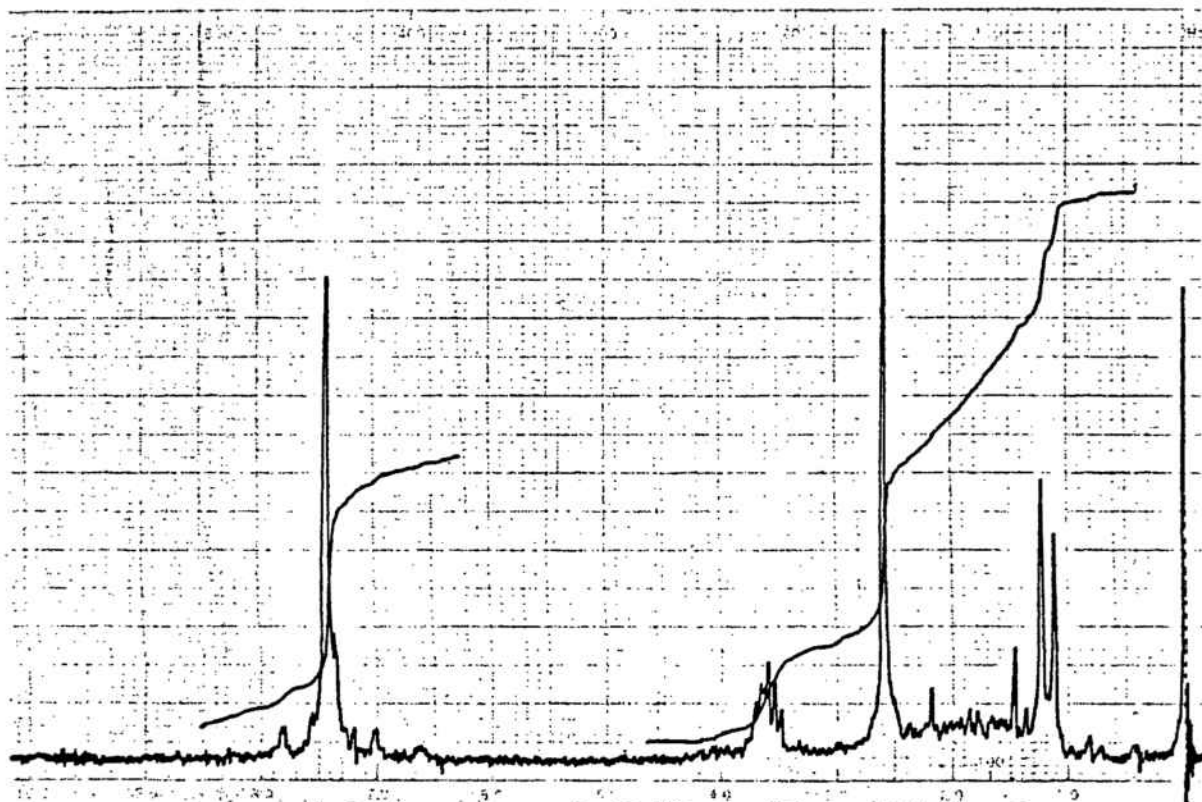


La acilación del δ -cetoácido 3 también se ensayó con ácido polifosfórico¹⁶, obteniéndose un resultado cualitativamente equivalente al referido anteriormente, aunque la lactona de enol 2 se aisló con un rendimiento menor.



Espectros 13 y 14:

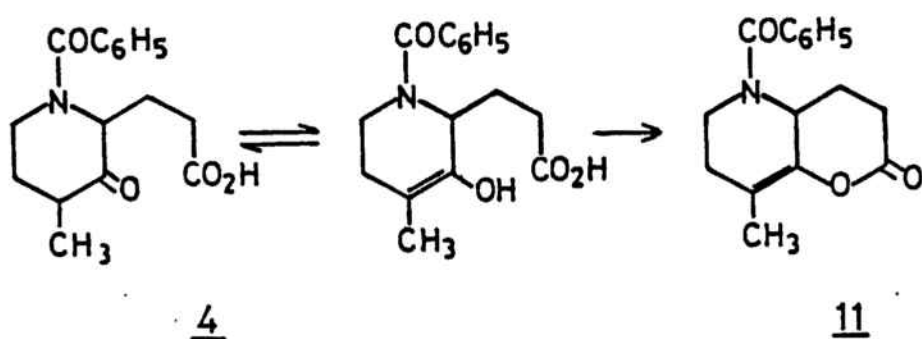
5-benzoil-8-metil-2-oxo-3,4,5,
6,7,8-hexahidropirano [3,2-b]
piridina (10).



3.3 Acilación de δ -cetoácidos mediante formación previa de un anhídrido mixto.

La acilación de un δ -cetoácido en presencia de cloruro de propionilo y catálisis de tricloruro de aluminio^{15,46} implica la formación en el medio de reacción de un anhídrido mixto que es un agente acilante más enérgico que un ácido carboxílico.

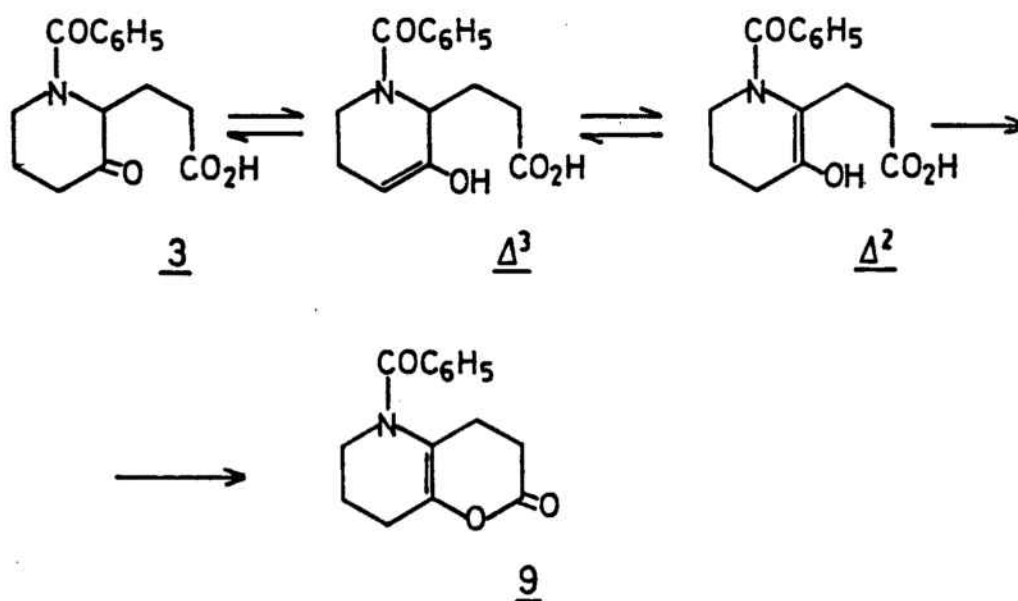
Consecuentemente, ahora la cadena lateral del ácido propiónico activado podrá interaccionar con el enol formado cinéticamente (una Δ^3 -piperideína), y ésto es lo que sucede realmente al tratar el δ -cetoácido 4 en estas condiciones. No obstante se aísla también un producto de O-acilación, el 5-benzoil-8-metil-2-oxo-3,4,4a,5,6,7-hexahidropirano [3,2-b] piridina (11).



Este resultado implica que el estado de transición conducente al producto 11 es más estable que el correspondiente a un proceso de C-acilación, lo que puede atribuirse a dos motivos : a) al impedimento estéreo existente sobre

el C-4 del anillo de piperidina por la presencia de un grupo metilo que dificulta la C-acilación y/ó b) al elevado carácter electrófilo del agente acilante que favorece la O-acilación.

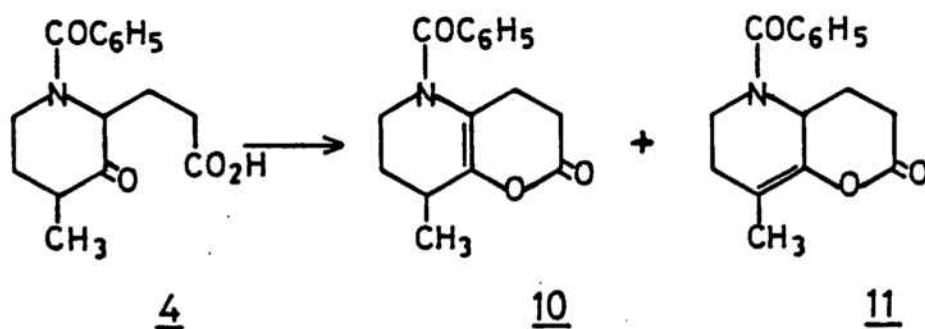
Para favorecer el proceso de C-acilación hemos modificado las dos variables. En primer lugar hemos realizado la reacción con las mismas condiciones pero sobre el δ -cetoácido 3 sin metilo en la posición 4. En segundo lugar hemos variado el tipo de electrófilo, al utilizar trifluoruro de boro eterato en el seno de una mezcla anhídrido acético y ácido acético como catalizador del proceso^{47,48}.



La acilación del δ -cetoácido 3 con tricloruro de aluminio y cloruro de propionilo en disolución de nitrobenzeno proporciona la lactona de enol 9, es decir el mismo resultado que en la acilación con ácido p-toluensulfónico.

Ello sugiere que el enol formado bajo control cinético (una Δ^3 -piperideína) evoluciona rapidamente hacia el sistema tetrasustituido de Δ^2 -piperideína antes de que ocurra el ataque del agente acilante sobre C-4, obteniéndose por tanto el producto de O-acilación. En resumen, la acilación del δ -cetoácido 3 conduce en todos los casos (p-TsOH/benceno, PPA/AcOH, $\text{AlCl}_3/\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCl}$ /nitrobenceno) a la 5-benzoil-2-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirano [3,2-b]piridina (9).

Por otro lado, el tratamiento del δ -cetoácido 4 con trifluoruro de boro eterato en una mezcla de anhídrido acético-ácido acético, proporcionó una mezcla de las lactonas de enol 10 y 11 (34% y 20% respectivamente).



Este método operativo se ha empleado con éxito en procesos de C-acilación conducentes a sistemas bicíclicos con puente 12,13, aunque en ocasiones, según la estructura del sustrato sobre el que se realiza la reacción, conduce a productos de O-acilación⁴⁹.

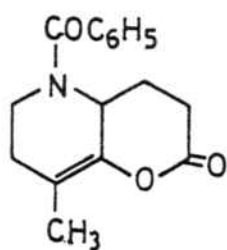
El resultado obtenido en este último ensayo pone de manifiesto que las condiciones de acilación son menos

enérgicas que las derivadas de la acción del tricloruro de aluminio y cloruro de propionilo antes reseñadas. Así, el enol cinético (Δ^3 -piperideína) se tautomeriza sólo parcialmente hacia el enol termodinámico (Δ^4 -piperideína). Este último evoluciona por motivos estructurales hacia el producto de O-acilación 10, mientras que la Δ^3 -piperideína formada como enol cinético proporciona también una lactona de enol 11, por cuanto el ataque electrófilo sobre el C-4 del anillo de piperidina se ve impedido estéricamente⁴⁷.

La 5-benzoil-8-metil-2-oxo-3,4,4a,5,6,7-hexahidropirano [3,2-b]piridina (11) se ha caracterizado por sus datos espectroscópicos y analíticamente.

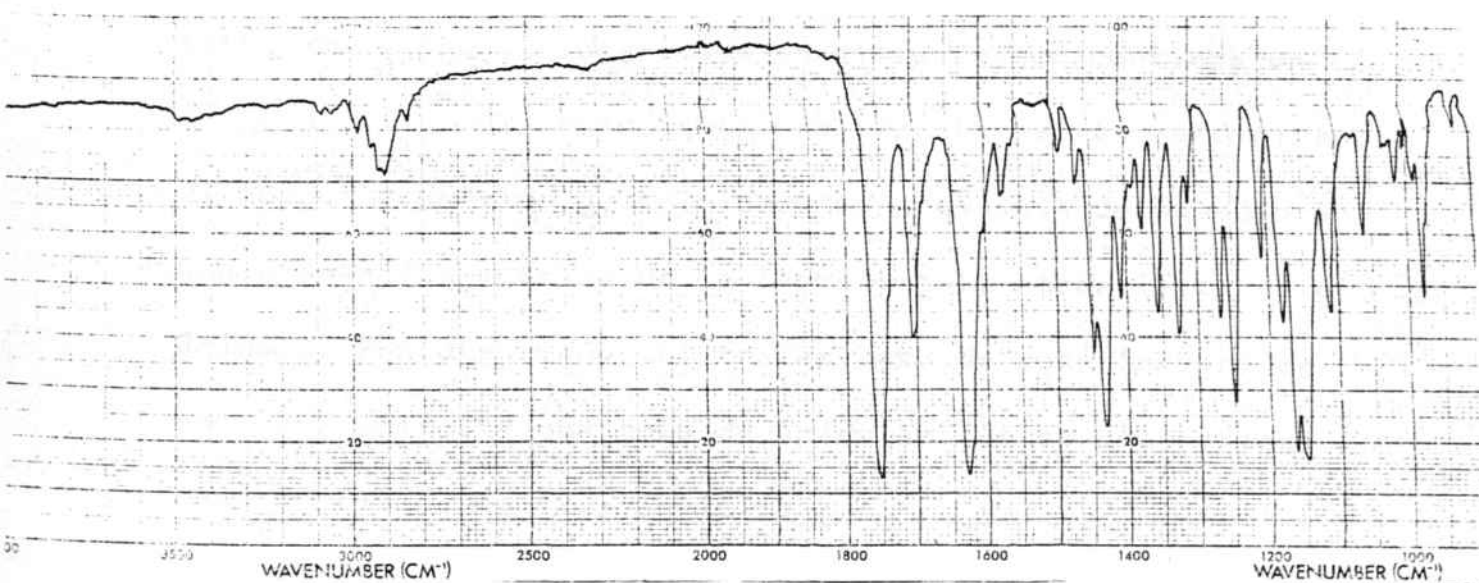
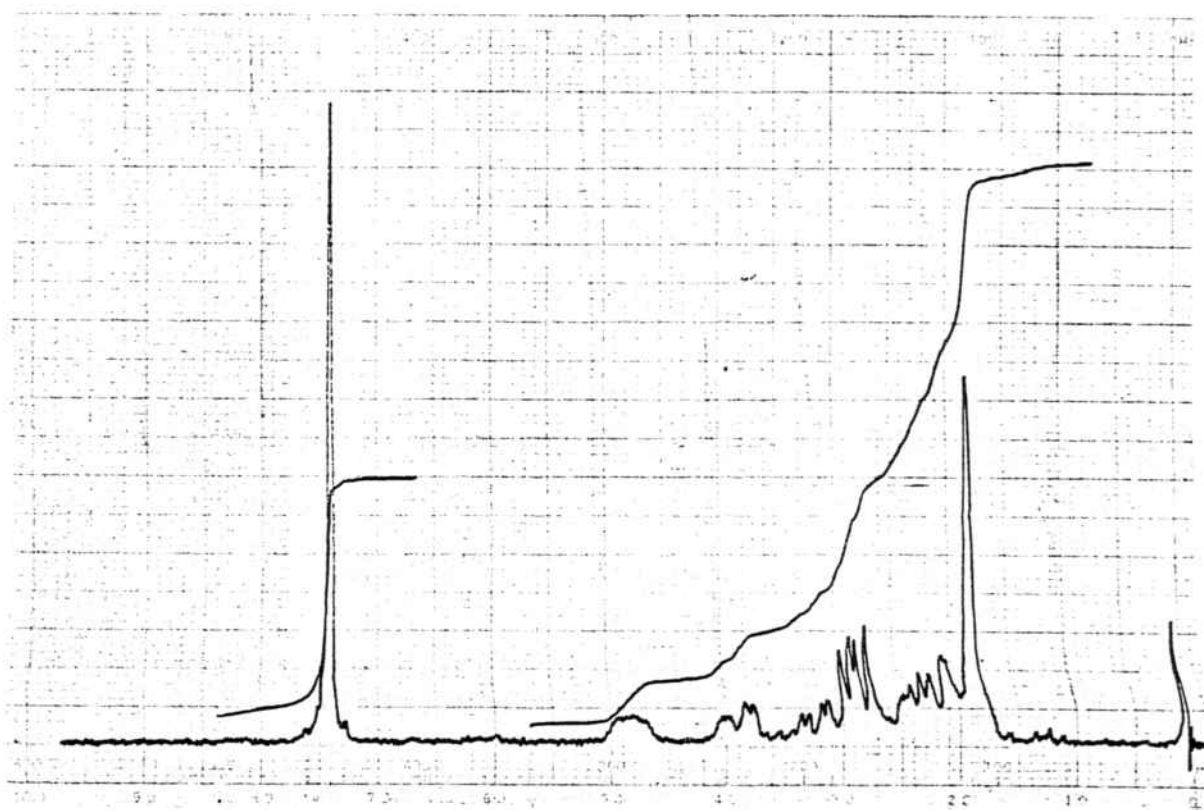
Su espectro IR muestra dos absorciones intensas a 1755 y 1630 cm^{-1} , correspondientes a los grupos carbonilo lactónico y de benzamida, respectivamente, y a una absorción de tipo medio a 1705 cm^{-1} atribuible al doble enlace carbono-carbono, tal como se observa en los éteres vinílicos^{50,51}.

En el espectro RMN de 11 son de destacar el desplazamiento químico del protón en C_{4a} a $\delta 4,90$ que indica su disposición ecuatorial respecto al anillo de piperidina⁵² y el singlete ancho para el metilo vinílico a $\delta 1,78$. Dicho singlete se agudiza por irradiación en la zona de $\delta 4,90$ ya que así se elimina el acoplamiento alílico que ensanchaba la banda de resonancia⁵³.

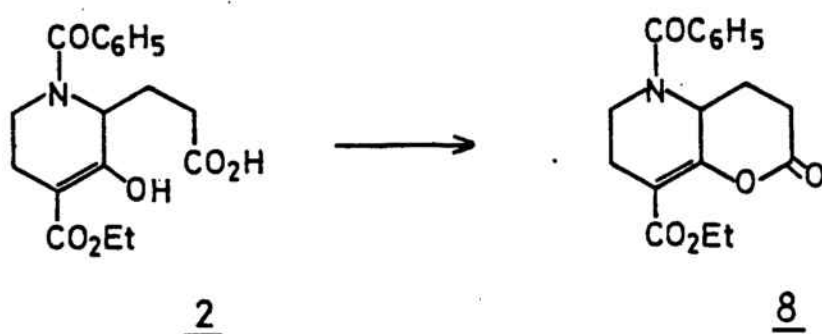


Espectros 15 y 16:

5-benzoil-8-metil-2-oxo-
3,4,4a,5,6,7-hexahidropirano
3,2-b piridina (11)

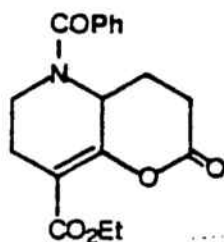


También hemos obtenido una lactona de enol con el doble enlace exocíclico al anillo lactónico, por tratamiento del δ -cetoácido 2 con anhídrido acético a la temperatura ambiente. Las condiciones suaves⁵⁴ con que se produce la reacción, en comparación a otros δ -cetoácidos¹⁸ refleja el carácter enólico del grupo carbonílico cetónico al formar parte de un sistema de δ -cetoester.



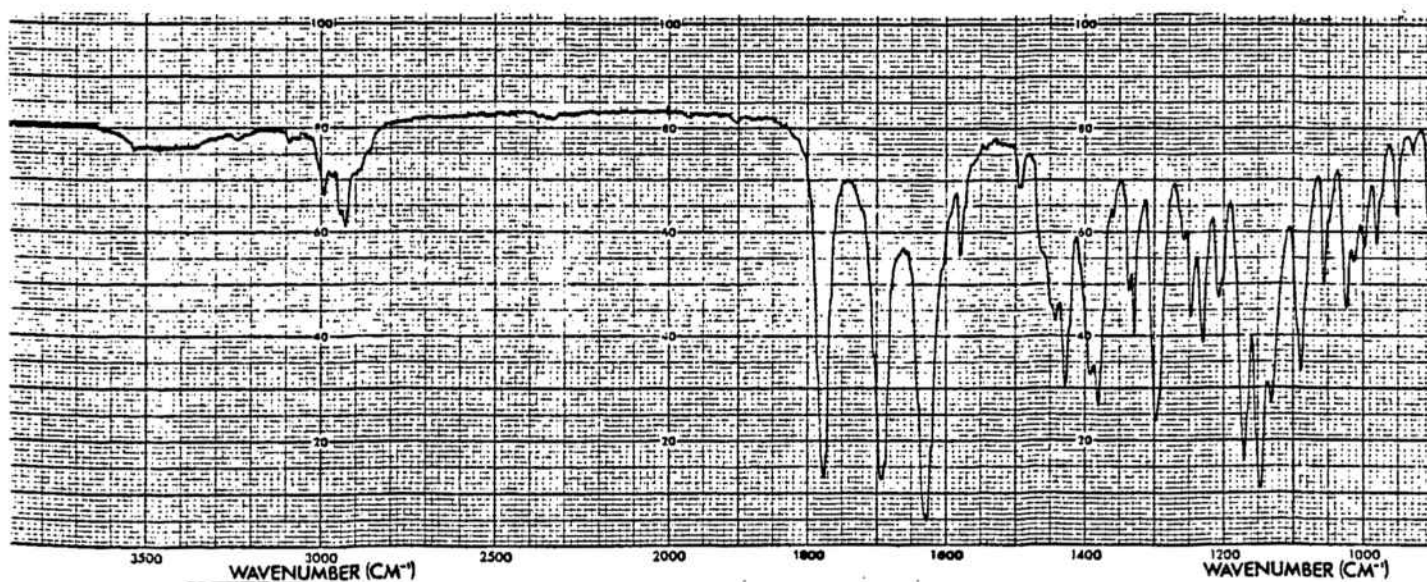
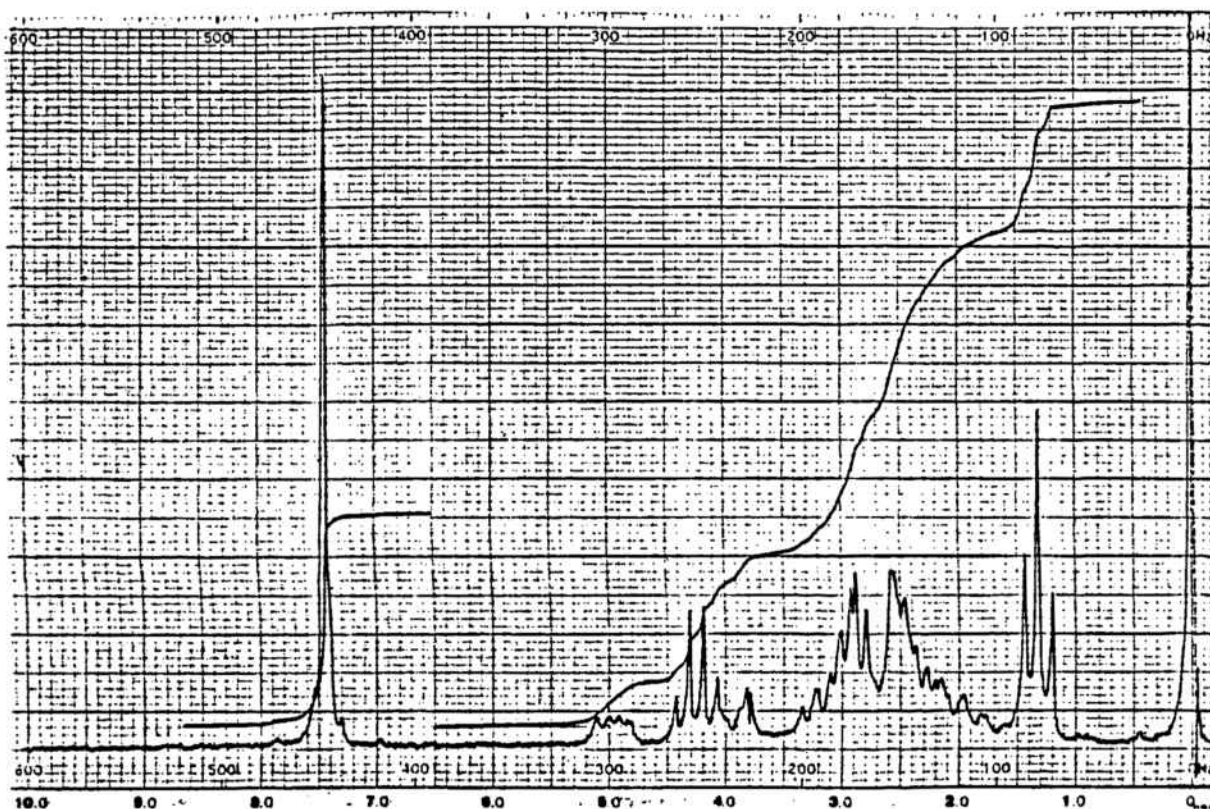
La 5-benzoil-8-etoxicarbonil-2-oxo-3,4,4a,5,6,7-hexahidropirano[3,2-b]piridina (8) es sumamente lábil, tanto en medio ácido como básico. Durante el desarrollo de un cromatograma sobre silicagel con un eluyente que contiene un 2% de dietilamina experimenta una transformación parcial en el ácido de partida 2. Asimismo, la presencia de humedad en una disolución acética de la lactona 8 la reconvierde en el ácido 2. Por otro lado, el tratamiento de esta lactona de enol con etanol y una gota de ácido sulfúrico proporciona cuantitativamente la piperidina 1.

En el espectro IR presenta tres absorciones intensas a 1775, 1695 y 1630 cm^{-1} correspondientes a los grupos carbonilo de las agrupaciones lactona, ester conjugado y amida respectivamente. En el espectro de RMN se observan señales a $\delta 1,30$ y $\delta 4,25$ para el metilo y metileno, respectivamente, del grupo etoxycarbonilo, valores característicos de un ester etílico conjugado con un doble enlace³². Los protones aromáticos continúan siendo equivalentes³⁵ ($\delta 7,40$ s) y el desplazamiento del metino en C-4a ($\delta 5,00$) indica una disposición ecuatorial para el hidrógeno correspondiente.



Espectros 17 y 18:

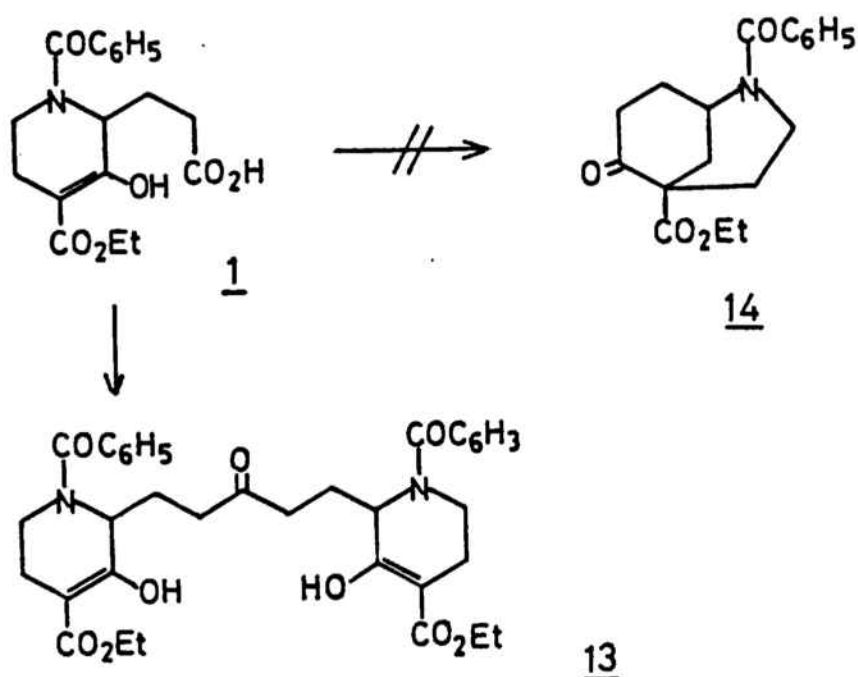
5-benzoil-8-carbetoxi-2-oxo-3,4,4a,5,6,7-hexahidropirano[3,2-b]piridina (8)



3.4 Acilación de δ -cetoesteres.

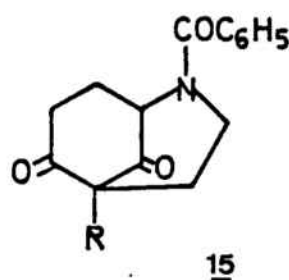
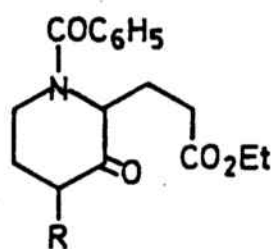
En un trabajo previo realizado en esta Cátedra³¹ se ensayó la acilación del δ -cetoester 1 obteniéndose como resultado el producto de condensación intermolecular.

Así, el tratamiento de la 1-benzoil-4-etoxycar-bonil-3-oxo-2-piperidinapropionato de etilo (1) en condi-ciones de ciclación de Diekmann, con exceso de base, con-dujo al producto de dimerización, 1,5-bis(1-benzoil-4-etoxi-carbonil-3-oxo-2-pentanocarboxilato de etilo (13) y no al de ciclación intramolecular, 2-benzoil-6,9-dioxo-2-azabicclo [3,3,1] nonano-7-carboxilato de etilo (14).



Este resultado se interpreta considerando que el ataque nucleófilo intramolecular del carbanión en α respecto a un grupo ester sobre el grupo etoxycarbonilo de una agrupación β -cetoester en forma de enolato se halla desfavorecido frente al mismo ataque sobre un ester aislado, incluso si éste es un proceso intermolecular, entrópicamente desfavorable, conducente a productos de condensación.

Con este precedente, en el presente trabajo hemos ensayado acilaciones en medio básico sobre δ -cetoesteres 5 y 6. En este caso el problema no sólo residía en la probable desactivación del sustrato, sino también en la posible inestabilidad de los productos resultantes, que son compuestos 1,3-dicarbonílicos no enolizables, del tipo 15



5, R = H

6, R = Me

En ningún momento se detectó la formación del producto resultante de la interacción del enolato en C-4 del anillo de piperidina y el ester de la cadena lateral. Tanto al utilizar condiciones de control termodinámico (NaEtO, NaH) como de control cinético (t-BuOK) en ningún caso hemos logrado la separación e identificación de ningún compuesto de las mezclas complejas de reacción indica la formación de productos de condensación intermolecular, ya sea en procesos de tipo aldólico o Claisen.

Los anteriores resultados, tanto los referidos a las acilaciones en medio ácido como los resultantes del tratamiento en medio básico de δ -cetoesteres, indican que la acilación intramolecular sobre la posición 4 de la 3-piperidina es invariable aún cuando el átomo de nitrógeno se halle en forma de amida, por lo que el procedimiento no puede aplicarse a la síntesis de 2-azabicyclo [3,3,1]nonan-6-onas.

4. EXPERIMENTAL

4.0 DATOS GENERALES

Los espectros de infrarrojo se han registrado en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 577. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón se han registrado en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo R-24B (60 MHz). Las muestras se han preparado en disolución de deuterocloroformo, si no se indica lo contrario, y se ha utilizado TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos se dan en valores δ en partes por millón (ppm). Las abreviaturas empleadas en la asignación de bandas son las siguientes : s, singulete; d, doblete; t, triplete; c, cuádruplete; dd, doble doblete; m, multiplete; ba, banda ancha; sc, señal compleja; se, señal enmascarada. Los espectros de masas se han registrado en un espectrofotómetro Hewlett-Packard 5930 A. Para la purificación de pequeñas cantidades de sustancia se empleó un horno de desyilación de bolas rotatorias Büchi, modelo GRK-50. Los puntos de fusión se han realizado en tubos capilares abiertos en un aparato Büchi y no se han corregido. Para la cromatografía en columna se ha utilizado gel de sílice Merck HF₂₅₄, localizándose las manchas por luz ultravioleta o mediante una disolución 1:1 de yoduro potásico.

sico al 10% y de ácido Hexacloroplatínico al 3%, en medio acuoso. El eluyente empleado ha sido éter: acetona:dietilamina en proporción 95:3:2 y para sustancias sensibles al medio básico: éter. Todas las concentraciones se realizan a presión reducida. Antes de la evaporación, las disoluciones orgánicas han sido desecadas sobre sulfato magnésico anhidro. Los análisis elementales se han efectuado en un analizador Perkin-Elmer, modelo 240, en el Instituto de Química Orgánica Aplicada de Cataluña.

4.1 1-Benzoil-4-etoxycarbonil-3-oxo-2-piperidinapropionato de etilo (1).

Se prepara según el método descrito previamente³⁰, a partir de ácido glutámico (147 g, 1 mol). Su esterificación con etanol absoluto saturado de cloruro de hidrógeno rinde el hidrocloreto del glutamato de dietilo. El tratamiento de la base con 4-bromobutirato de etilo en presencia de carbonato potásico proporciona el N-(3-etoxycarbonilpropil)glutamato de dietilo que inmediatamente se protege en forma de N-benzoil derivado (cloruro de benzoilo, piridina). La ciclación de Diekmann (etóxido sódico, benceno) del producto resultante rinde 90 g (0,24 moles) de la piperidina 1 cuyos

datos espectroscópicos son coincidentes con los referidos anteriormente³⁰.

4.2 Acido 1-benzoil-4-etoxycarbonil-3-oxo-2piperidina-propiónico (2).

A 50 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico 3N, se adicionan 100 mg (0,265 mmoles) de la piperidina 1. Se agita a temperatura ambiente durante una hora, se acidifica con una disolución de ácido clorhídrico al 3%, extrayéndose con cloroformo. Se obtienen 90 mg (0,257 mmoles, rendimiento 97%) del ácido 2, que rrcristalizado de cloroformo-éter tiene un punto de fusión de 135-136°C.

Análisis calculado para $C_{18}H_{21}NO_6$: C, 62.24; H, 6.05; N, 6.05; N, 4.03. Encontrado: C, 62.36; H, 6.13; N, 4.08.

RMN: 1,28 (t, 3H, $OCH_2\text{CH}_3$); 1,9-2,8 (sc, 6H, CH_2); 3,1 (m, 1H, C_6-H_{ax}); 3,6 (m, 1H, C_6-H_{ec}); 4,23 (c, 2H, OCH_2CH_3); 5,25 (ba, 1H, C_2-H_{ec}); 7,45 (s, 5H, ArH); 9,85 (ba, 1H, COOH); 12,25 (s, ancho, 1H, OH).

IR: ($CHCl_3$), 2500-3500 (COOH), 1720 (COOH), 1665 (ester conjugado), 1620 cm^{-1} (benzamida).

4.3 Acido 1-benzoil-3-oxo-2-piperidinapropiónico (3).

A una mezcla de ácido 1-benzoil-4-etoxicarbonil-3-oxo-2-piperidinapropiónico (2), (1,73 g, 5,64 mmoles), cloruro sódico (400 mg) y agua (0,35 ml) se le añaden 5 ml de dimetilsulfóxido y se calienta a la temperatura de 150-155°C durante tres horas. Finalizado este período, una vez enfriada la mezcla se añade agua ligeramente ácida y se extrae con cloroformo. La disolución orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro sódico, se deseca y evapora, proporcionando 1.05 g (3,83 mmoles, rendimiento 68%) del ácido 3 practicamente puro. Una muestra recristalizada de acetona tiene un punto de fusión de 138-140 °C.

Análisis calculado para $C_{15}H_{17}NO_4 \cdot 1/4 H_2O$: C, 64.39, H, 6.30; N, 5.00. Encontrado: C, 64.68; H, 6.31; N, 4.86.

RMN: 1,8-2,8 (sc, 8H, CH_2); 3,35 (m, 1H, C_6 -Hax); 3,7-4,2 (ba, 1H, C_6 -Hec); 4,9 (ba, 1H, C_2 -Hec); 7,35 (s, 5H, ArH); 9,85 (ba, 1H, COOH).

IR: (KBr), 2500-3500 (ácido), 1730 (cetona y ácido) 1600 cm^{-1} (benzamida).

4.4 1-benzoil-4-etoxicarbonil-4-metil-3-oxo-2-piperi-
dinapropionato de etilo (7).

En un matraz provisto de agitación magnética se disponen 12,43 g (0,033 moles) de 1-benzoil-4-etoxicarbonil-3-oxo-2-piperidinapropionato de etilo (1) disueltos en 200 ml de acetona anhidra. A continuación se añaden 9,15 g (0,006 moles) de yoduro de metilo y se calienta a la temperatura de reflujo durante nueve horas. La suspensión resultante se filtra y evapora, proporcionando un residuo aceitoso que se disuelve en benceno y se lava repetidamente con una disolución saturada de cloruro sódico (a fin de eliminar la diacetonalcohol formada en la reacción). La disolución bencénica se seca, se filtra y evapora, obteniéndose 10,64 g (0,027 moles rendimiento 81%) de una mezcla isomérica cis y trans-1-benzoil-4-etoxicarbonil-4-metil-3-oxo-2-piperidinapropionato de etilo (7) en la proporción relativa 3:2. Una muestra se purifica por microdestilación, punto de ebullición, 240 - 250 C/0,15mm Hg.

Análisis calculado para $C_{21}H_{27}NO_6$: C, 64.78; H, 6.94; N, 3.52. Encontrado: C, 64.80; H, 6.87; N, 3.52.

RMN: 1,23 y 1,26 (t, 3H cada uno, $OCH_2\text{CH}_3$); 1,30 (s, 1,75H, $CH_3\text{ec}$); 1,39 (s, 1,25, $CH_3\text{ax}$); 1,5-2,9 (sc, 6H, CH_2); 2,9-3,9 (m, 2H, NCH_2); 4,08 y 4,08 y 4,23 (c, 2H cada uno,

OCH_2CH_3); 4,8-5,6 (ba, 1H, CH); 7,40 (s, 5H, ArH).

IR: (NaCl), 1730 (ester, cetona), 1625 cm^{-1}

(benzamida).

4.5 Acido 1-benzoil-4-metil-3-oxo-2-piperidinapropiónico. (4)

Una disolución de 12,86 g (0,033 moles) de 1-benzoil-4-etoxicarbonil-4-metil-3-oxo-piperidinapropionato de etilo (7) en 210 ml de ácido clorhídrico 6N se calienta a la temperatura de reflujo durante dos horas. Transcurrido dicho tiempo se añade carbonato potásico y se extrae con éter. La capa acuosa se acidifica con ácido clorhídrico al 3% y se extrae con cloroformo. La disolución orgánica se deseca y se evapora, proporcionando 7,29 g de un aceite que se filtra con benceno a través de una columna de gel de sílice para eliminar el ácido benzoico formado. Al eluir con cloroformo/metanol 9:1 se obtienen 5,25 g (0,018 moles rendimiento 54%) del ácido 1-benzoil-4-metil-3-oxo-2-piperidinapropiónico (4). Una muestra recristalizada con acetona-éter tiene un punto de fusión de 126-127°C.

Análisis calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: C, 66.43; H, 6.57; N, 4.84. Encontrado: C, 66.65; H, 6.72; N, 4.85.

RMN: 1,07 (d, 2H, CH_3); 1,5-2,9 (sc, 7H, CH_2 y CHCH_3); 5,0 (ba, 1H, C_2 -Hec); 7,35 (s, 5H, ArH); 9,75 (s, 1H, COOH).

IR: (KBr), 2500-3500 (ácido), 1730 (cetona y ácido), 1590 cm^{-1} (benzamida)

4.6 1-benzoil-3-oxo-2-piperidinapropionato de etilo (5).

A una disolución de 12,05 g (32,13 mmoles) de la 1-benzoil-4-etoxicarbonil-3-oxo-2-piperidinapropionato de etilo (1), en 25 ml de dimetilsulfóxido, se adicionan 2,05 g de cloruro sódico y 2 ml de agua. La mezcla se agita durante tres horas y media, a una temperatura de 150-155°C. Transcurrido este tiempo se deja enfriar, se disuelve con éter y se lava exhaustivamente con agua. Se deseca la disolución eterea y se evapora, rindiendo 8,07 g (0,026 moles, rendimiento 67%) de la 1benzoil-3-oxo-2-piperidinapropionato de etilo. Se purifica una muestra por microdestilación, punto de ebullición 240-250°C/1 mm de Hg.

Anfisis calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: C, 67,31; H, 6,98; N, 4,61. Encontrado: C, 67,03; H, 7,19; N, 4,65.

RMN: 1,20 (t, 3H, OCH_2CH_3); 1,8-2,8 (sc, 8H, CH_2); 3,35 (m, 1H, C_6Hax); 3,7-4,2 (se, 1H, C_6Hec); 4,07 (c, 2H, OCH_2CH_3); 4,85 (ba, 1H, C_2 -H); 7,35 (s, 5H, ArH).

IR: (CHCl_3); 1,725 (ester); 1630 cm^{-1} (benzamida).

4.7 1-Benzoil-4-metil-3-oxo-2-piperidinapropionato de etilo (6).

En un matraz provisto de agitación magnética se disponen 5,10 g (0,013 moles) de 1-benzoil-4-etoxicarbonil-4-metil-3-oxo-2-piperidinapropionato de etilo (4) en 30 ml de dimetilsulfóxido anhidro y se añaden 1,11 g (0,026 moles) de cloruro de litio y 0,25 ml de agua. La suspensión se mantiene a 165°C durante doce horas. Transcurrido este período de tiempo, se añade benceno a la mezcla de reacción y se lava repetidamente con una disolución saturada de cloruro sódico. Una vaez desecada y evaporada se obtienen 3 g (9,1 mmoles, rendimiento 70%) de 1-benzoil-4-metil-3-oxo-2-piperidinapropionato de etilo (6), que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (benceno/cloroformo 9:1).

Análisis calculado para $C_{18}H_{23}NO_4$: C, 68.14; H, 7.88; N, 4.42; Encontrado : C, 68.11; H, 7.71; N, 4.70.

RMN: 1,07 (d, 3H, -CH₃); 1,20 (t, 3H, OCH₂CH₃); 1,6-3,0 (sc, 7H, CH₂CHCH₃); 3,1-3,9 (sc, 2H, NCH₂); 4,05 (c, 2H, OCH₂CH₃); 4,85 (ba, 1H, CH); 7,30 (s, 5H, Ar).

IR: (CHCl₃); 1720 (ester, cetona), 1625 cm⁻¹ (benzamida).

Al ensayar la misma reacción prolongado el tiempo de reacción, se observa por cromatografía que el producto deseado 6 evoluciona hacia un nuevo compuesto 12 de Rf 0.20 (éter-acetona-dietelamina 95:3:2) que se aisló y purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

RMN: 1,10 (1,3H); 1,20 (t,3H); 1,5-2,7 (sc,7H); 2,8-3,9 (sc,6H); 4,06 (c,2H); 4,85(ba,1H); 7,30 (s,5H).

IR: 3.100-3.600,1720 y 1625 cm^{-1} .

Se ha comprobado que el producto 12 procede de la evolución del δ -cetoester 6, por cuanto el tratamiento de éste en las anteriores condiciones de descarbetoxilación (LiCl, DMSO húmedo, 170°C, 12h) proporciona una mezcla de 6 y 12.

El producto 12 por calefacción (240°C/0.15 mm) durante dos horas revierte al producto 6

4.8 5-Benzoil-8-etoxycarbonil-2-oxo-3,4,4a,5,6,7-hexajidropirano [3,2-b] piridina (8).

Una disolución del ácido 1-benzoil-4-etoxycarbonil-3-oxo-2-piperidinapropiónico (1,23 g 3,5 mmoles) en anhídrido acético (35 ml) se mantiene a temperatura ambiente durante catorce horas. El sólido que se obtiene después de eliminar el anhídrido acético por evaporación a vacío representa un rendimiento cuantitativo de la lactona de enol 8. Una muestra recristalizada de benceno-éter de petróleo tiene un punto de fusión de 143-145°C.

Análisis calculado para $C_{18}H_{19}NO_5$: C, 65.65; H, 5.77; N, 4.25. Encontrado : C, 65.40; H, 5.86; N, 4.21.

RMN: 1,30 (t, 3H, OCH_2CH_3); 1,7-3,1 (sc, 6H, CH_2); 2,25 (m, 1H, C_6-H_{ax}); 4,0-4,3 (se, 1H, C_6-H_{ec}); 4,25 (c, 2H, OCH_2CH_3); 4,95 (m, 1H, $C_{4a}-H$); 7,40 (s, 5H, ArH).

IR: (KBr), 1775 (lactona de enol), 1695 (ester conjugado) 1630 cm^{-1} (benzamida).

Si la lactona de enol resultante se encuentra acompañada de producto de partida, éste se elimina por lavado de una disolución de la mezcla en cloruro de metileno con una solución acuosa al 5% de bicarbonato sódico.

4.9 5-Benzoil-2-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirano [3,2-b] piridina (9).

a) Una disolución del ácido 1-benzoil-3-oxo-2- piperidinapropiónico (3) (1,05 g, 3,83 mmoles) en benceno anhidro (15 ml) a la que se han añadido 150 mg de ácido p-toluensulfónico se calienta a reflujo durante ocho horas. Transcurrido este período de tiempo se añaden 25 ml de benceno y la disolución bencénica resultante se lava con agua, se deseca y evapora, proporcionando 650 mg de una mezcla de ácido de partida 3 y de lactona de enol 2. Por cristalización fraccionada de acetona-éter se obtienen 390 mg (1,52 mmoles, rendimiento 40%) de la 5-benzoil-2-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirano [3,2-b] piridina (9) de punto de fusión 135-137°C. De la fracción acuosa, por extracción con cloroformo, se recuperan 250 mg (0,9 mmoles) del ácido 3.

Análisis calculado para $C_{15}H_{15}NO_3$: C, 70.02; H, 5.87; N, 5.44. Encontrado: C, 69.91; H, 5.96; N, 5.33.

RMN : 1,90 (sc, 2H, 7-CH₂); 2,3 (m, 2H, 8-CH₂); 2,6 (s, 4H, 3- y 4-CH₂); 3,6 (dd, 2H, NCH₂); 7,45 (s, 5H, ArH).

IR: (CHCl₃) 1770 (lactona de enol), 1635 cm⁻¹ (benzamida).

b) En un matraz de corazón se introducen 5 g de ácido polifosfórico y 530 mg (1,92 mmoles) del ácido 3 disueltos en 9 g de ácido acético glacial. La mezcla se agita mecánicamente durante cinco horas a la temperatura de 100°C. El residuo resultante se vierte sobre agua/hielo y se extrae con benceno. La disolución bencénica se lava con una disolución de bicarbonato sódico y se deseca. Tras evaporar el disolvente se obtienen 150 mg de un aceite que por sus datos espectroscópicos se asigna como la lactona de enol impurificada.

c) A una disolución de 850 mg (3,1 mmoles) del ácido 3 en 12 ml de nitrobenceno anhidro se añaden lentamente 290 mg (3,1 mmoles) de cloruro de propionilo y 1,25g (9,4 moles) de tricloruro de aluminio recién sublimado. La mezcla se calienta a 80°C durante cuatro horas, se extrae con cloruro de metileno y se lava con una disolución al 5% de bicarbonato sódico. La disolución orgánica resultante se evapora exhasustivamente para eliminar el nitrobenceno, proporcionando 325 mg (1,26 mmoles, rendimiento 41%) de un sólido que por sus datos espectroscópicos se asigna a la lactona de enol 2, previamente descrita.

4.10 5-Benzoil-8-metil-2-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidro-
pirano [3,2-b]piridina(10).

En un matraz de 100ml provisto de agitación magnética se disponen 920 mg (3,1 mmoles) del ácido 1-benzoil-4-metil-3-oxo-2-piperidinapropiónico disueltos en 70 ml de tolueno anhidro. A esta disolución se le añade 300mg de ácido p-toluensulfónico. Al matraz se le incorpora un separador Dean-Stark (para eliminar el agua formada) y un refrigerante, iniciándose un reflujo que se mantiene durante veinticuatro horas. La mezcla resultante se disuelve en benceno y se lava con una disolución al 5% de bicarbonato sódico y seguidamente con agua saturada de cloruro sódico. La disolución orgánica se deseca y se evapora, obteniéndose 450 mg (1,66 mmoles, rendimiento 51%) de 5-benzoil-8-metil-2-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirano 3,2-b piridina. Una muestra recristalizada de éter tiene un punto de fusión de 122-123°C.

Análisis calculado para $C_{16}H_{17}NO_3$: C, 70.84; H, 6.27; N, 5.16. Encontrado: C, 70.74; H, 6.32; N, 5.02.

RMN: ($CDCl_3$) : 1,16 (d, 3H, CH_3); 1,5-2,5 (sc, 3H, CH_2 y $\underline{CHCH}_3$); 2,6 (s, 4H, 3- y 4- CH_2); 3,4-3,9 (m, 2H, NCH_2); 7,40 (s, 5H, ArH).

IR : (KBr), 1770 (lactona de enol), 1630 cm^{-1} (benzamida).

4.11 5-Benzoil-8-metil-2-oxo-3,4,4a,5,6,7-hexahidro-
pirano [3,2-b] piridina (11).

A una disolución de 2 g (6,92 mmoles) de ácido 1-benzoil-4-metil-3-oxo-2-piperidinapropiónico 5 en 30 ml de nitrobenceno anhidro. Se añaden lentamente 630 mg (6,92 mmoles) de cloruro de propionilo y 2,74 g (20,74 mmoles) de tricloruro de aluminio recién sublimado. La mezcla resultante se calienta a 80°C durante cuatro horas. A continuación, se extrae con cloruro de metileno y se lava con una disolución al 5% de bicarbonato sódico. La capa metilénica se evapora a sequedad proporcionando 1,1 g (4,06 mmoles, rendimiento 58%) de la 5-benzoil-8-metil-2-oxo-3,4,4a,5,6,7-hexahidropirano 3,2-b piridina (11). Una muestra recristalizada de éter tiene un punto de fusión de 127-127°C.

Análisis calculado para $C_{16}H_{17}NO_3$: C, 70.84; H, 6.27; N, 5.16. Encontrado: C, 70.75; H, 6.29; N, 5.07.

RMN: ($CDCl_3$) : 1,77 (s, 3H, CH_3); 1,90-2,95 (sc, 6H, CH_2); 3-3,5 (sc, 1H, C_6 -Hax); 3,65-4,15 (sc, 1H, C_6 -Hec); 4,75 (ba, 1H, NCH); 7,35 (s, 5H, ArH)

IR: 1775 (lactona), 1705 ($C=C$), 1630 cm^{-1} (benzamida)

4.12 Acilación del δ -cetoácido 4 con trifluoruro de boro.

En un matraz de 25 ml provisto de agitación magnética se disuelve en caliente 2,65 g (9,1 mmoles) de 1-benzoil-4-metil-3-oxo-2-piperidinapropiónico 4 en 2 ml de anhídrido acético y 12 ml de ácido acético glacial, a esta disolución se le añade 3,5 ml de trifluoruro de boro y se deja agitar durante veinticuatro horas.

Transcurrido este tiempo se disuelve en cloroformo y se lava con agua. Se seca y evapora proporcionando una mezcla de 750 mg (2,7 mmoles, rendimiento 34%) de 5-benzoil-8-metil-2-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirano [3,2-b] piridina 10 y 420 mg (1,5 mmoles, rendimiento 20%) de 5-benzoil-8-metil-2-oxo-3,4,4a,5,6,7,-hexahidropirano [3,2-b] piridina 11 , aislándose también 370 mg (1,2 mmoles, rendimiento 18%) de producto de partida. Identificadas comparativamente con las muestras previamente obtenidas, por cromatografía en capa fina y datos espectroscópicos de RMN e IR.

4.13 Intento de acilación del 1-benzoil-3-oxo-2-piperidinapropionato de etilo (5).

a) A una suspensión de 0,48 g (7,2 mmoles) de etóxido sódico recién preparado en 100 ml de éter anhidro, se añaden lentamente bajo atmósfera de nitrógeno 2,05 g (6,0 mmoles) de 1-benzoil-3-oxo-2-piperidinapropionato de etilo (5), disueltos en 15 ml de éter anhidro. La mezcla se agita y se mantiene durante cuatro horas a la temperatura de reflujo. Al finalizar este período se adiciona sobre una disolución acuosa saturada de fosfato diácido de potasio y se extrae con éter. La capa acuosa se lava con cloruro de metileno, ambas fracciones se desecan y evaporan, obteniéndose en los dos casos aceites que mostraban numerosas manchas en cromatografía en capa fina y de los que no se pudo aislar ningún producto.

b) A 70 ml de benceno anhidro se adicionan 10,23 ml de etóxido sódico de una disolución 1M de etóxido sódico en etanol, previamente preparada, bajo atmósfera de nitrógeno. El resultante de la mezcla es destilado hasta alcanzar la temperatura de 80°C. Se deja enfriar y a 40-50°C se añaden 3,10 g (10,23 mmoles) de 1-benzoil-3-oxo-2-piperidinapropionato de etilo (5) disueltos en 15 ml de benceno anhidro,

bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla que resulta se destila hasta 80°C durante cinco minutos. La disolución restante se vierte sobre una disolución saturada de fosfato diácido de potasio y se extrae con benceno. De dicha fracción bencénica, desecada y evaporada, se recupera 1 g del producto de partida. La capa orgánica se seca y evapora. El aceite resultante (1,1 g) se cromatografía en columna de gel de sílice, no lográndose la purificación de ningún producto.

4.14 Intentos de acilación del 1-benzoil-4-metil-3-oxo-2-piperidinapropionato de etilo (6).

a) A 70 ml de benceno anhidro se añaden 5,20 ml de una disolución de etóxido sódico 1M en etanol bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se destila hasta llegar a 75°C. Se deja enfriar y a la temperatura de 40-50°C se añaden 1,65 g (5,2 mmoles) de 1 benzoil-4-metil-3-oxo-2-piperidinapropionato de etilo (6) disuelto en 12 ml de benceno anhidro y el resultado de la mezcla se destila hasta 80°C, durante 5 minutos. El residuo obtenido se vierte sobre 200ml de una disolución fría saturada de fosfato diácido de potasio. Se extrae con benceno y la capa acuosa se extrae con cloroformo. Las soluciones bencénica y clorofórmica se desecan y

evaporan obteniéndose de ambas residuos aceitosos que no se consiguen identificar.

b) Una disolución de 3,05 g (9,6 mmoles) de 1-benzoil-4-metil-3-oxo-2-piperidinapropionato de etilo en 30ml de tolueno anhidro se adiciona lentamente, bajo atmósfera de nitrógeno sobre 1,58 g (14,1 mmoles) de t-butóxido potásico recién sublimado, suspendidos en 25 ml de tolueno anhidro, dispuestos en un matraz provisto de agitación magnética durante una hora y treinta minutos a 70°C. Transcurrido este tiempo, a la mezcla resultante se le añade 0,67 ml de ácido acético, se disuelve en cloroformo y se lava con una disolución de fosfato diácido de potasio al 10%. A continuación se vuelve a lavar con una disolución tampón pH 7 de fosfato diácido de potasio. Se deseca y evapora el disolvente obteniéndose un residuo aceitoso (2,59 g) que mostraba numerosas manchas en cromatografía en capa fina y del que no se pudo aislar ningún producto.

Cuando la reacción se lleva a cabo a 0°C o a temperatura ambiente se recupera inalterado el producto de partida.

5. CONCLUSIONES.

1. Se estudia la posible aplicación de las acilaciones intramoleculares de δ -cetoácidos y δ -cetoésteres como métodos para la síntesis de sistemas morfánicos funcionalizados en el anillo carbocíclico.

Los resultados experimentales obtenidos en esta tesina indican que la acilación intramolecular sobre la posición 4 en derivados del ácido 3-oxo-2-piperidinapropiónico es inviable aún cuando el átomo de nitrógeno se halle en forma de amida, por lo que el procedimiento no puede aplicarse a la síntesis de 2-azabicyclo[3,3,1]nonan-6-onas.

2. Se establece que el proceso de O-acilación intramolecular en δ -cetoácidos, conducente a sistemas condensados de lactonas de enol, está favorecido frente al de C-acilación que generaría un sistema bicíclico con puente.

3. La posición del doble enlace en las lactonas de enol obtenidas por acilación intramolecular de δ -cetoácidos depende tanto de los factores estructurales del δ -cetoácido de partida como del tipo de agente acilante.

Cuando la estabilidad de uno de los dos posibles enoles de la cetona de partida es claramente superior, el producto de O-acilación obtenido es el que deriva de este enol,

mientras que cuando la estabilidad de ambas enoles es similar la posición del doble enlace en la lactona de enol resultante depende fundamentalmente de la reactividad del agente acilante.

4. Se establece el primer método para la síntesis de hexahidropirano [3,2-b]piridinas. El procedimiento se basa en la lactonización de sistemas derivados del ácido 3-oxo-2-piperidinapropiónico y permite la incorporación de sustituyentes de diverso tipo sobre la posición 8 del sistema bicíclico.

5. Se pone de manifiesto y se interpreta como consecuencia del impedimento estéreo el diferente comportamiento de los β -cetoesteres, según sean α -sustituidos o α,α' -disustituidos, frente a la reacción de descarbetoxilación con halogenuros alcalinos en presencia de dimetilsulfóxido húmedo.

Así la descarbetoxilación del β -cetoester 1, α -sustituido, transcurre con buenos rendimientos en presencia de cloruro sódico a la temperatura de 155°C durante tres horas. Por contra, en el caso del β -cetoester 6, α,α' -disustituido, se requieren 175°C durante doce horas y la acción del cloruro de litio para llevar a cabo la transformación.

6. Se han preparado y caracterizado por métodos espectroscópicos y análisis elemental los siguientes compuestos no descritos en la bibliografía.

ácido 1-benzoil-3-oxo-2-piperidinapropiónico (3).

ácido 1-benzoil-4-metil-3-oxo-2-piperidinapropiónico (4).

1-benzoil-3-oxo-2-piperidinapropionato de etilo (5).

1-benzoil-4-metil-3-oxo-2-piperidinapropionato de etilo (6).

5-benzoil-2-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirano [3,2-b] piridina (9).

5-benzoil-8-metil-2-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirano [3,2-b] piridina (10).

5-benzoil-8-metil-2-oxo-3,4,4a,5,6,7-hexahidropirano [3,2-b] piridina (11).

6. BIBLIOGRAFIA.

1. M. E. Rogers y E. L. May, J. Med. Chem., 17, 1328 (1974).
2. J. Adachi, K. Nomura, S. Shiraki y K. Mitsunashi, Chem. Pharm. Bull., 24, 85 (1976).
3. J. Bosch, J. Bonjoch y I. Serret, VIth International Symposium on Medicinal Chemistry., Torremolinos (1980).
4. J. Bosch y J. Bonjoch, Heterocycles., 14, 509 (1980)
5. J. Adachi, K. Nomura, S. Shiraki y K. Mitsunashi, Chem. Pharm. Bull., 22, 658 (1974).
6. J. Bosch y J. Bonjoch, 1st European., Colonia (RFA), (1979).
7. H. O. House, Modern Synthetic Methods. Benjamín, 1972.
8. E. N. Marvell, R. S. Knutson, T. McEwen, D. Sturner, W. Fedenci y K. Salisbury, J. Org. Chem., 35, 391 (1970)
9. R. Fusco y F. Tenconi, Tetrahedron Letters., 1313 (1965)
10. D. Becker y H. J. E. Loewenthal, J. Chem. Soc., 1338 (1965)
11. H. J. E. Loewenthal y Z. Neuwirth, J. Org. Chem., 32, 517 (1967).
12. Y. Kos y H. J. E. Loewenthal, J. Chem. Soc., 605 (1963).
13. H. J. E. Loewenthal y S. R. Malhotra, J. Chem. Soc., 990 (1965).
14. J. A. Findlay, W. A. Henry, T. C. Jain, Z. Valenta, K. Wiesner y C. M. Wong, Tetrahedron Letters, 869 (1962)
15. Y. Yura y J. Ide, Chem. Pharm. Bull., 17, 408 (1969).

16. H. Gerlach y W. Muller, Angew Chem. Int. Ed., 11, 1030 (1972).
17. R. Richter, Helv. Chem. Acta., 32, 2318 (1949).
18. R. B. Turner, J. Am. Chem. Soc., 72, 579 (1950).
19. J. Martin, W. Parker, B. Shroot y T. Stewart, J. Chem. Soc. (C)
20. C. E. Moneal y V. Alks, J. Org. Chem., 40, 3411 (1975).
21. E. Wenkert, A. Afonso, P. Beak, R. W. Carney, P. W. Jeffs y J. B. McChesney, J. Org. Chem., 30, 713 (1965)
22. J. Martin, W. Parker y R. A. Raphael, J. Chem. Soc., 289 (1964).
23. E. J. Corey y D. L. Bogger, Tetrahedron Letters., 4597 (1978).
24. P. E. Eaton, R. H. Mueller, J. R. Carlson, D. A. Cullison, G. F. Cooper, T. C. Chou y E. P. Krebs, J. Am. Chem. Soc., 99, 2751 (1977).
25. E. Wenkert, K. G. Dave y R. V. Stevens, J. Am. Chem. Soc. 90, 6177 (1968).
26. M. L. Quesada, R. H. Schlessinger y W. H. Parsons, J. Org. Chem., 43, 3968 (1978).
27. R. P. Hatch, J. Shringarpue y S. M. Weinreb, J. Org. Chem., 43, 4172 (1978).
28. U. Hengartner y V. Chu, Org. Synth, 58, 83 (1978).

29. G. Dionne y C. R. Engel, Can. J. Chem., 56, 419 (1978)
30. J. Bonjoch, Tesis doctoral, Universidad de Barcelona (1979) .
31. J. Mis, Trabajo de Licenciatura, Universidad de Barcelona (1980).
- 31b. V. R. Ghatak, J. Chakravarty, R. Dasgupta y P. C. Chakraborti, J. Chem. Soc. Perkin I, 2438 (1975).
32. S. J. Rhoads, J. Org. Chem., 31, 171 (1966).
33. S. J. Rhoads, J. C. Gilbert, A. W. Decora, T. R. Garland, R. J. Spangler y M. J. Urbrkgit, Tetrahedron, 19, 1625 (1963).
34. A. P. Krapcho y A. J. Loney, Tetrahedron Letters, 957 (1973).
35. V. I. Stenberg, S. P. Singh y N. K. Narain, J. Org. Chem., 42, 2244 (1977)
36. R. A. Johnson, J. Org. Chem., 33, 3627 (1968).
37. H. Suginome, N. Sato y T. Masmune, Tetrahedron, 27, 4863 (1971).
38. A. Barco, S. Beneth y G. P. Pollini, Synthesis, 316 (1973).
39. H. C. Beyerman y P. Buekee, Rec. trav. Chem., 78, 648 (1959).
40. P. A. Gneco, J. A. Noguez y Y. Masaki, J. Org. Chem., 42, 495 (1977).

52. R. A. Johnson , J. Org. Chem., 33, 3627 (1968)
53. L. M. Jackman y S. Sternhell "A pplication of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry"
2ª ed, p 316-328, Pergamon Press, Oxford (1969).
54. F. Ramírez y J. W. Sargent., J. Am. Chem. Soc., 77,
6297 (1955).