

CÀTEDRA DE QUÍMICA ORGÀNICA
FACULTAT DE FARMÀCIA
UNIVERSITAT DE BARCELONA

"NOVES SÍNTESIS DE 7,3-BENZOMORFANS"

Dirigida per el
Dr. Màrius Rubiralta



Tesina presentada per
Anna Diez i Pascual
per a optar al Grau
de Llicenciada en Farmàcia.
Barcelona, Juny de 1984.

BIBLIOTECA DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA



0701738883

La realització d'aquest treball ha estat possible gràcies a l'esforç del Dr. Màrius Rubiralta, a qui agraeixo l'interès que s'ha prè i la confiança que n'he rebut, a la Montserrat Moral que "va ensenyar a volar a un ocellet petit", així com al Dr. Joan Bosch i a tots els demés que m'heu ajudat.

Per altre banda dono gràcies al Jaume, a la J6se i en especial als meus pares, per l'ajut i el suport moral que m'han brindat en tot moment.

-ÍNDICE GENERAL-

	Pàg.
1.-INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS DEL TREBALL.	1
2.-SÍNTESI I ESTUDIS ESTRUCTURALS DEL 8,9-DIMETIL-4-(3,4,5-TRIMETOXIFENIL) I DEL 8-METIL-4-FENIL-2,3,8-TRIAZA_ BICICLO [3.3.1] NON-3-È (12) i (14) .	
2.1. Introducció	12
2.2. Assignació estructural del triaza_ biciclo [3.3.1] non-3-è (12)	13
2.3. Síntesi del 4-fenil-2,3,8-triaza_ biciclo [3.3.1] non-3-è 14	15
2.3.1.- Preparació de la 4-benzoil- 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro_ piridina (13)	15
2.3.1.- Obtenció i assignació estruc_ tural del 4-fenil-2,3,8-tri_ azabiciclo [3.3.1] non-3-è 14	18
3.- SÍNTESI DE 7,8-BENZOMORFANS VIA CI_ CLACIÓ OXIDATIVA AMB ACETAT MERCÚRIC	24
3.1. Preparació de les 4-benzil-1-metil_ piperidines 15, 16 i 17	27
3.2. Ciclació oxidativa amb acetat mer_ cúric	33
3.2.1.- Oxidació amb acetat mercúric de la 4-benzilpiperidina 15	38
3.2.2.- Oxidació amb acetat mercúric de la 4-benzilpiperidina 16	40
3.2.3.- Oxidació amb acetat mercúric de la 4-benzilpiperidina 17	46
4.- SÍNTESI DE 7,8-BENZOMORFANS VIA 2- CIANOPIPERIDINES	50
4.1. Síntesi de la 2-cianopiperidina	

	Pàg.
<u>53</u> a partir de la 2-ciano-1,2,3,6-tetrahidropiridina <u>50</u>	53
4.2. Síntesi de la 2-metil-3-metoxi-2,5-metano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2-benzazocina (<u>19a</u>)	60
5.- PART EXPERIMENTAL	
5.1. Dades generals	62
5.2. Part experimental corresponent al capítol II	
- 4-Benzoilpiridina (<u>26</u>)	63
- Etilenacetal de la 4-benzoilpiridina (<u>27</u>)	64
- Iodur de 4-(<u>4,4</u> -etilendioxibenzil)-1-metilpiridini (<u>28</u>)	64
- 4-(<u>4,4</u> -Etilendioxibenzil)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (<u>29</u>)	65
- 4-Fenil-2,3,6-triazabicclo[3.3.1]non-3-è <u>14</u>	65
5.3. Part experimental corresponent al capítol III	
- 4-(3-Metoxibenzoil)piridina (<u>42</u>)	67
- 4-Bromopiridina	68
- 4-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)piridina (<u>43</u>)	68
- 4-(3-Metoxibenzil)piridina (<u>37</u>)	69
- 4-(3,4,5-Trimetoxibenzil)piridina (<u>38</u>)	70
- Iodur de 4-benzil-1-metilpiridini (<u>39</u>)	71
- Iodur de 1-metil-4-(3-metoxibenzil)piridini (<u>40</u>)	71

- Iodur de 1-metil-4-(3,4,5-tri_ metoxibenzil)piridini (<u>41</u>)	71
- 4-Benzil-1-metilpiperidina (<u>15</u>)	72
- 1-Metil-4-(3-metoxibenzil)pipe_ ridina (<u>16</u>)	73
- 1-Metil-4-(3,4,5-trimetoxiben_ zil)piperidina (<u>17</u>)	73
- 4-Benzil-3-(4-benzil-1-metil- 2-piperidil)-1-metil-1,2,3,4- tetrahidropiridina (<u>47</u>)	74
- 1-Metil-3-[1-metil-4-(3-metoxi_ benzil)-2-piridil]-4-(3-metoxi_ benzil)-1,2,3,4-tetrahidropiri_ dina (<u>49</u>)	75
- 2-Metil-8-metoxi-1,5-metano-1, 2,3,4,5,6-hexahidro-2-benzazo_ cina (<u>19a</u>)	75
- 2-Metil-10-metoxi-1,5-metano- 1,2,3,4,5,6-hexahidro-2-benza_ zocina (<u>19b</u>)	76
- 2-Metil-8,9,10-trimetoxi-1,5- metano-1,2,3,4,5,6-hexahidro- 2-benzazocina (<u>20</u>)	76
5.4. Part experimental corresponent al capítol IV	
- 2-Ciano-1-metil-4-(3-metoxiben_ zil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (<u>50</u>)	77
- 1-Metil-4-(3-metoxibenzil)-1,2, 3,6-tetrahidropiridina (<u>52</u>)	78
- 2-Ciano-1-metil-4-(3-metoxiben_ zil)piperidina (<u>53</u>).	78

- 2-Metil-8-metoxi-1,5-metano-1, 2,3,4,5,6-hexahidro-2-benzazo_ cina (<u>20</u>)	79
--	----

6.- ESPECTRES

6.1. Espectres corresponents al capítol II

- 4-Benzoilpiridina (<u>26</u>)	81
- 4-(α -Hidroxibenzil)-1-metil-1, 2,3,6-tetrahidropiridina (<u>34</u>)	82
- Etilenacetal de la 4-benzoil_ piridina (<u>27</u>)	83
- Iodur de 4-(α,α -etilendioxiben_ zil)-1-metilpiridini (<u>23</u>)	84
- 4-(α,α -Etilendioxibenzil)-1-me_ til-1,2,3,6-tetrahidropiridina (<u>29</u>)	85
- 4-Benzoil-1,2,3,6-tetrahidropi_ ridina (<u>30</u>)	86
- 4-Fenil-2,3,3-triazabicciclo [3.3.1]non-3-è <u>14</u>	87
- 4-(3,4,5-Trimetoxifenil)-2,3,8- triazabicciclo [3.3.1]non-3-è (<u>12</u>).	90

6.2. Espectres corresponents al capítol III

- 4-(3-Metoxibenzoil)piridina (<u>42</u>)	92
- 4-Bromopiridina	93
- 4-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)piri_ dina (<u>43</u>)	94
- 4-(3-Metoxibenzil)piridina (<u>37</u>)	95
- 4-(3,4,5-Trimetoxibenzil)piri_ dina (<u>38</u>)	96
- Iodur de 4-benzil-1-metilpiri_ dini (<u>39</u>)	97
- Iodur de 1-metil-4-(3-metoxiben_ zil)piridini (<u>40</u>)	98

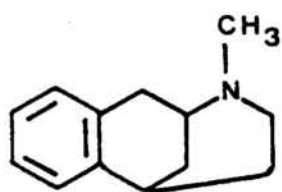
- Iodur de 1-metil-4-(3,4,5-tri_ metoxibenzil)piridini (<u>41</u>)	99
- 4-Benzil-1-metilpiperidina (<u>15</u>)	100
- 1-Metil-4-(3-metoxibenzil)pipe_ ridina (<u>16</u>)	103
- 1-Metil-4-(3,4,5-trimetoxibenzil)_ piperidina (<u>17</u>)	107
- 4-Benzil-3-(4-benzil-1-metil- 2-piperidil)-1-metil-1,2,3,4- tetrahidropiridina (<u>47</u>)	110
- 1-Metil-3-[1-metil-4-(3-metoxi_ benzil)-2-piperidil]-4-(3-meto_ xibenzil)-1,2,3,4-tetrahidropi_ ridina (<u>49</u>)	112
- 2-Metil-3-metoxi-1,5-metano-1, 2,3,4,5,6-hexahidro-2-benzazo_ cina (<u>19a</u>)	114
- 2-Metil-10-metoxi-1,5-metano- 2-benzazocina (<u>19b</u>)	117
- 2-Metil-3,9,10-trimetoxi-1,5- metano-1,2,3,4,5,6-hexahidro- 2-benzazocina (<u>20</u>)	119
6.3. Espectres corresponents al capítol IV	
- 2-Ciano-1-metil-4-(3-metoxibenzil)- 1,2,3,6-tetrahidropiridina (<u>50</u>)	122
- 1-Metil-4-(3-metoxibenzil)-1,2, 3,6-tetrahidropiridina-borà (<u>51</u>)	125
- 1-Metil-4-(3-metoxibenzil)-1,2, 3,6-tetrahidropiridina (<u>52</u>)	126
- 2-Ciano-1-metil-4-(3-metoxiben_ zil)piperidina (<u>53</u>)	128

	Pàg.
7.- CONCLUSIONS	131
8.- BIBLIOGRAFIA I COMENTARIS	135

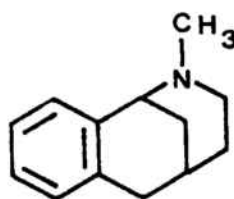
1.- INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS
DEL TREBALL.

El present treball s'inclou dins la línia d'investigació desenvolupada en el Departament de Química Orgànica durant els darrers anys sobre la síntesi i l'estudi de 7,8-benzomorfans¹ com a analgèsics potencials.

Els 7,8-benzomorfans són anàlegs estructurals dels 6,7-benzomorfans,² compostos de probada activitat analgèsica,³ dels quals es diferencien per la posició de condensació de l'anell benzènic sobre el nucli de morfà.



6,7 - Benzomorfa



7,8 - Benzomorfa

Figura 1.1

L'anàlisi retrosintètica dels 7,8-benzomorfans permet deduir quatre estratègies per preparar-los, tal com s'il·lustra a la figura 1.2.

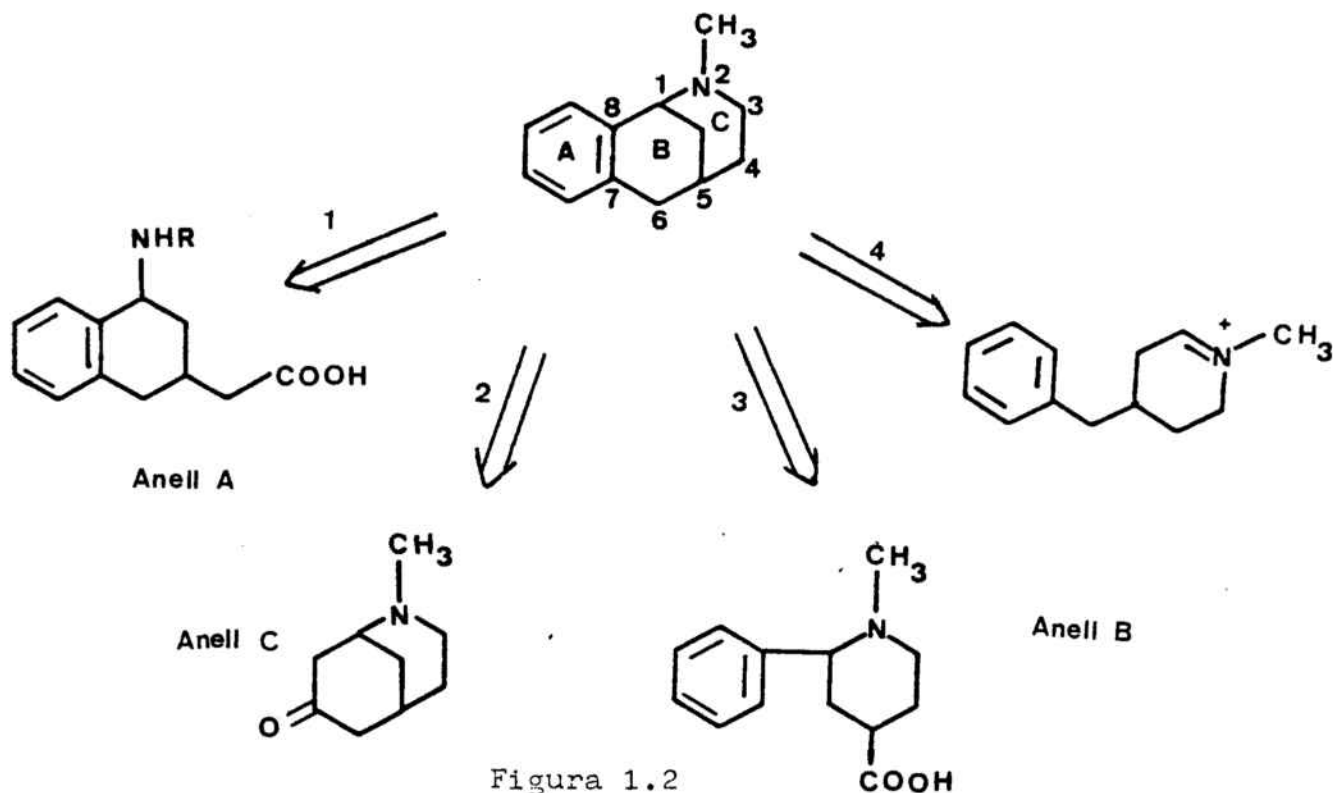


Figura 1.2

La primera d'elles, basada en la formació de l'anell C per lactamització d'un àcid 1-aminotetrahidronaftaleno-3-acètic, la va introduir Mitsuhashi⁴ l'any 1969, constituint la primera síntesi d'un compost amb l'estructura de 7,8-benzomorfa. Posteriorment, Kometani⁵ va aplicar aquesta estratègia a la síntesi de la 9-metoxi-2-metil-1,5-metano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2-benzazocina.

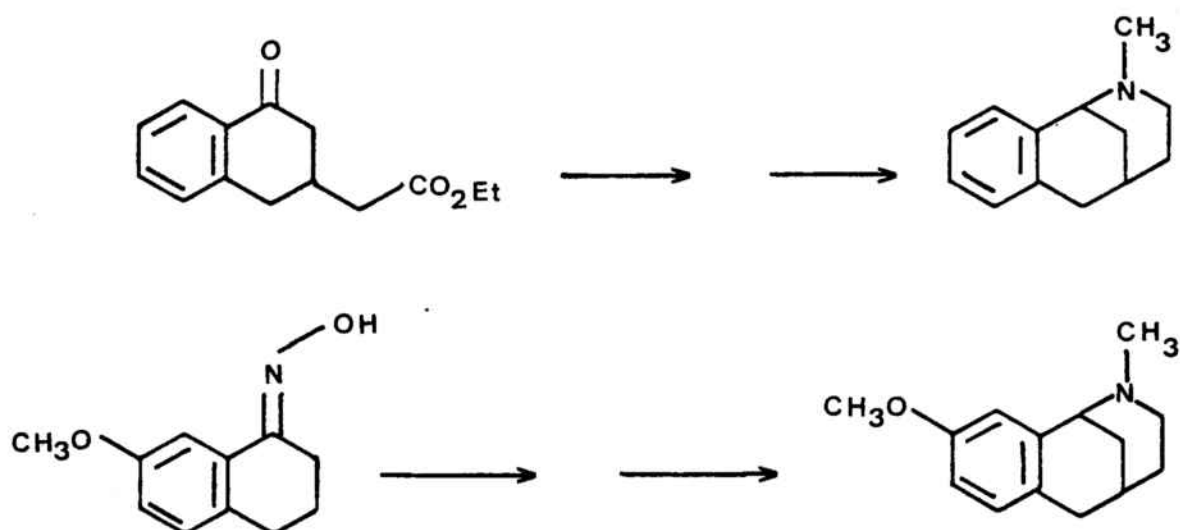


Figura 1.3

La segona opció, àmpliament emprada per a la síntesi de heteromorfans,⁶ consisteix en crear l'anell heteroaromàtic sobre el nucli de morfà, aprofitant la versatilitat sintètica de la funció carbonílica. Tanmateix l'estratègia s'ha aplicat en sistemes de 6,7-benzomorfa⁷ amb bons resultats. No obstant això, no hi ha cap precedent de la seva utilització per a l'obtenció de sistemes de 7,8-benzomorfa.

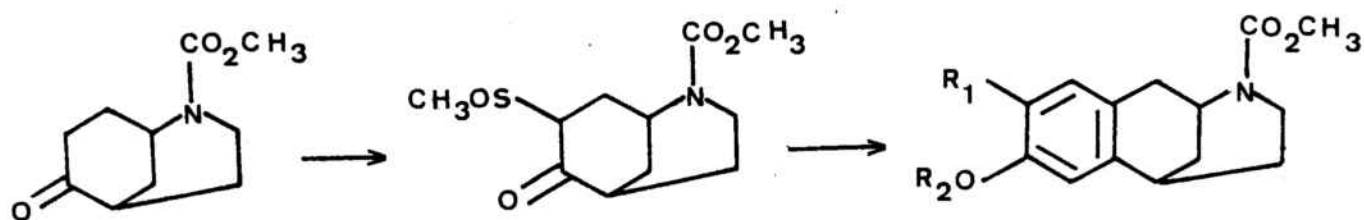


Figura 1.4

La via que elabora l'anell carbocíclic B en l'etapa clau de la síntesi, per formació de l'enllaç entre els carbonis 6 i 7, s'ha dut a terme en el nostre Departament per ciclació d'un àcid 2-aryl-4-piperidinacarboxílic amb PPA, conduint al sistema de 7,8-benzomorfa desitjat, encara que amb baixos rendiments.⁸ Els àcids esmentats s'obtenien per hidròlisi de les corresponents 2-aryl-4-cianopiperidines preparades a partir d'una 2-aryl-4-piperidona adient, per tractament amb isocianur de tosilmetil (TosMIC),⁹ reactiu que permet transformar directament un grup carbonil a un grup nitril integrant un àtom de carboni funcionalitzat a la molècula.

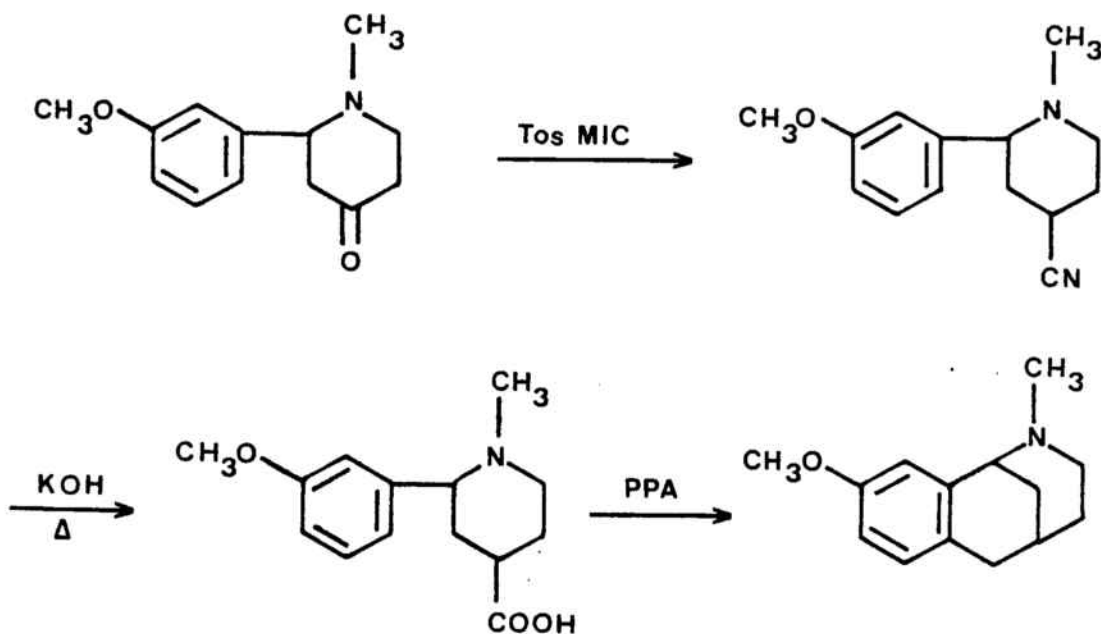


Figura 1.5

Finalment, el tancament de l'anell B per atac del nucli aromàtic sobre la sal de tetrahidropiridini intramolecular constitueix un altre camí viable per a la síntesi de 7,8-benzomorfans.

En aquest sentit es va assajar la isomerització en medi bàsic d'una 4-benzil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (al.lilamina) a la corresponent 1,2,3,4-tetrahidropiridina (enamina), la qual en medi àcid aquós estaria en equilibri amb la sal d'imini susceptible de ciclar.¹⁰ De fet, no es va obtenir l'enamina desitjada degut a que l'acidesa dels protons benzílics és més gran que la dels protons veïns al nitrògen, amb la qual cosa s'arranquen més fàcilment i la isomerització té lloc en sentit contrari a l'esperat en un principi.

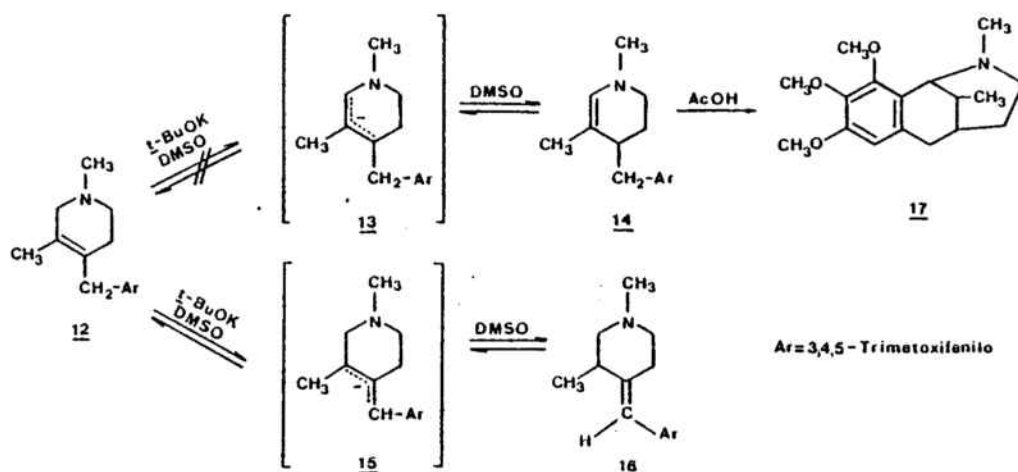


Figura 1.6

A la vista d'aquest resultat, es va assajar la isome_rització del doble enllaç en presència d'un grup carbonil a la posició benzílica de la molècula i en medi àcid a_quós. La desconjugació va rendir l'enamina desitjada que, tractada posteriorment en condicions més enèrgiques amb àcid acètic del 50%, va donar lloc a un 6-oxo-7,8-benzo_morfà.¹⁰ Els baixos rendiments de la ciclació es varen explicar per l'efecte desactivador del grup carbonil so_bre l'anell aromàtic.

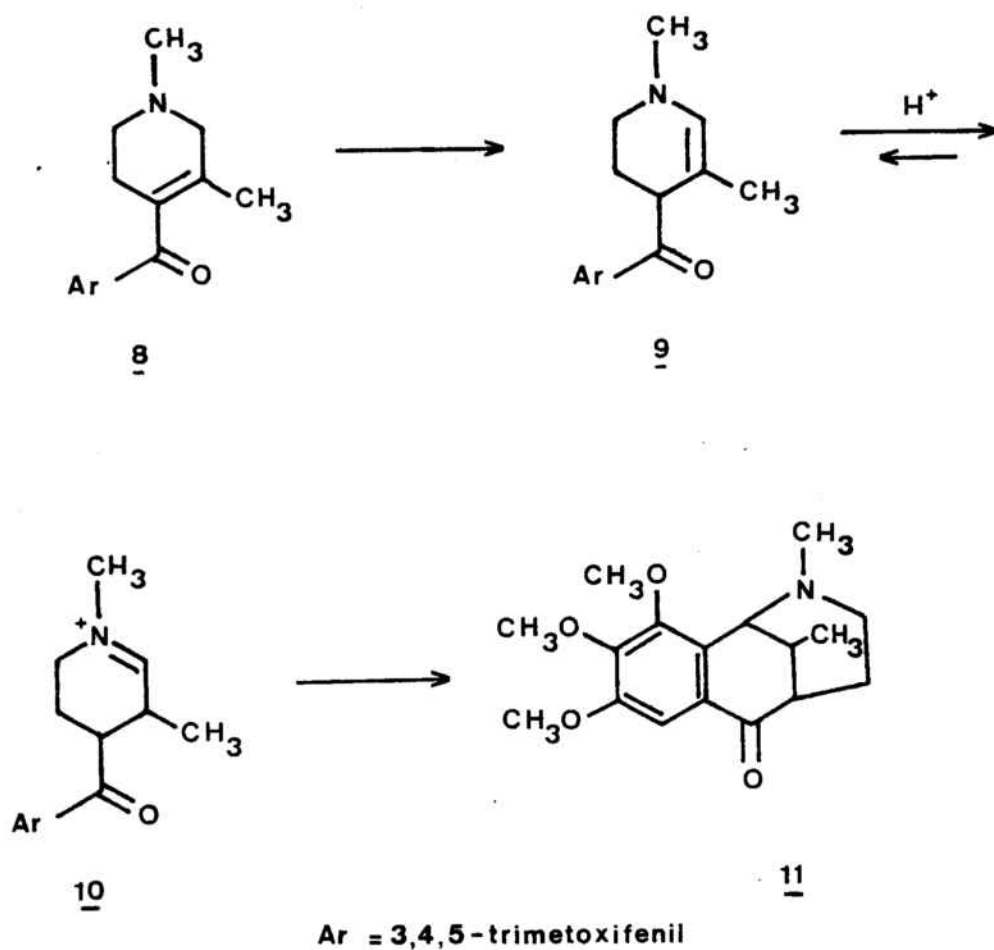


Figura 1.7

Per obviar a aquest inconvenient, es va estudiar la possibilitat de reduir el carbonil de la 1,2,3,4-tetrahidropiridina 9 un cop isomeritzat el doble enllaç, abans de passar a la fase de ciclació. Així, l'enamina 9 es va tractar amb les condicions de reducció de Wolff-Kishner, obtenint-se però, un producte inesperat (12). L'estudi de les seves dades espectroscòpiques de IR, ^1H -RMN (60MHz) i de masses va permetre postular que es tractava d'una estructura de 2,3,8-triazabiciclo [3.3.1] non-3-è.¹¹ La poca quantitat de producte aïllada no va permetre concloure el seu estudi estructural.

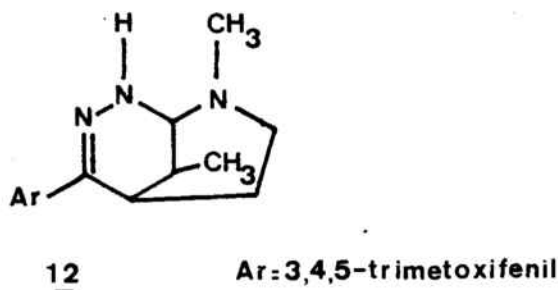


Figura 1.8

FINALITAT I OBJECTIUS DEL TREBALL

L'objectiu del present treball consisteix en la preparació de sistemes de 7,8-benzomorfa seguint una estratègia que impliqui el tancament de l'anell B per atac del nucli benzènic sobre la sal de tetrahidropiridini intramolecular i que reporti avantatges sobre les vies prèviament descrites per aquests sistemes.

En relació amb el que ha estat exposat anteriorment, ens proposarem primerament l'estudi detallat del produc

te obtingut en reduir la 4-benzoil-1,2,3,4-tetrahidropiridina 9, per a confirmar l'estructura de 2,3,8-triaza_biciclo[3.3.1]non-3-è amb l'ajut de les dades suplemen_tàries que podien aportar l'anàlisi elemental i l'espec_tre de RMP de 200MHz.

El fet de no trobar cap precedent bibliogràfic sobre la síntesi de la citada estructura ens va impulsar a re_petir una ciclació similar amb un model simplificat com és la 4-benzoil-1-metil-1,2,3,4-tetrahidropiridina (13). D'aquesta manera podríem avaluar la reacció com a via sintètica general per a aquest nou sistema heterocíclic.

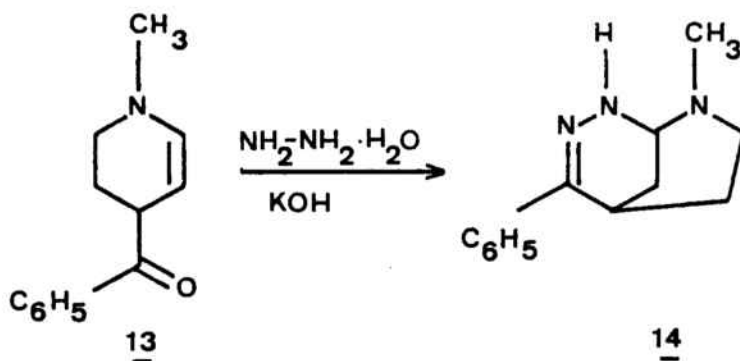


Figura 1.9

La preparació de sistemes de 7,8-benzomorfa, princi_pal finalitat del treball, requeria trobar un camí alter_natiu per a la preparació de les sals de tetrahidropiri_dini necessàries segons l'estratègia escollida. L'obten_ció d'aquestes sals d'imni es va abordar per dues vies

generals consistents en l'oxidació amb acetat mercuric d'una piperidina adient,¹² o bé aprofitant la reactivitat de les 2-cianopiperidines com a formes latents de sals de tetrahidropiridini.¹³

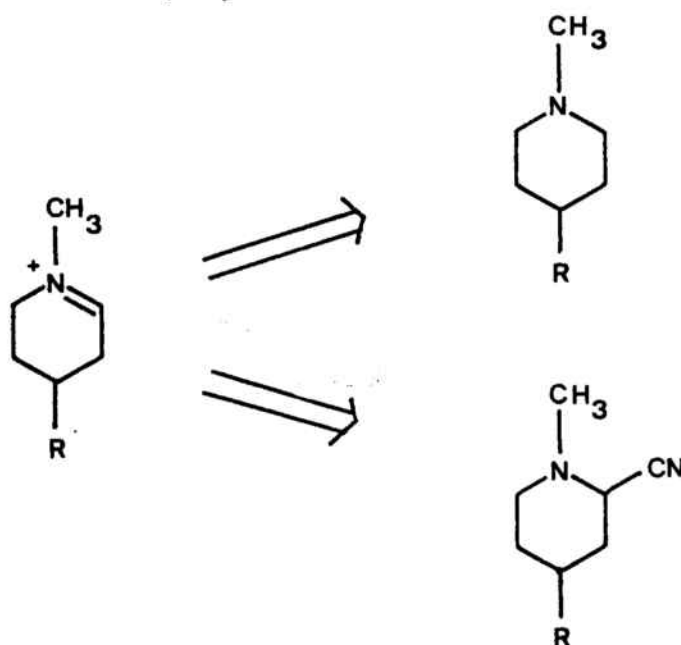


Figura 1.10

Per a la realització del primer mètode proposat calia en primer lloc sintetitzar les 4-benzilpiperidines 15, 16 i 17, precursors per oxidació amb acetat mercuric de les sals d'imini. Posteriorment, aquestes sals de tetrahidropiridini, sense aïllar, es tractarien amb àcid acètic aquós per tal d'obtenir els 7,8-benzomorfans 13, 19 i 20.

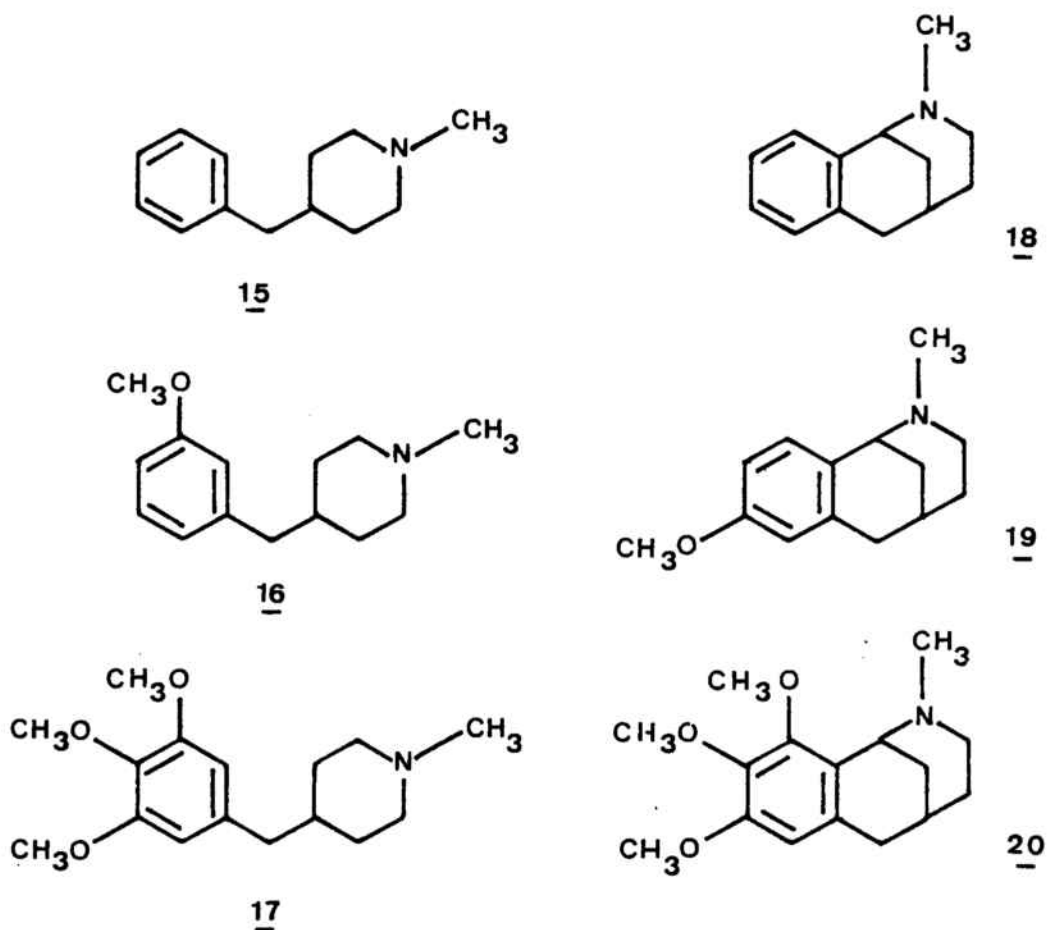


Figura 1.11

Per a seguir el segon mètode citat per a l'obtenció de sals de tetrahidropiridini varem decidir sintetitzar la 2-ciano-4-(3-metoxibenzil)-1-metilpiperidina (23) per cianació reductiva i posterior hidrogenació de la sal d'imini 21. La 2-cianopiperidina 23 tractada amb àcid acètic conduiria al 7,8-benzomorfa 19. Aquesta estratègia ampliava el camp d'aplicació de les 2-cianopiperidines a la formació de 7,8-benzomorfans, ja que fins ara la seva reactivitat com a electròfils tant sols s'havia

emprat en front de nuclis heteroaromàtics.

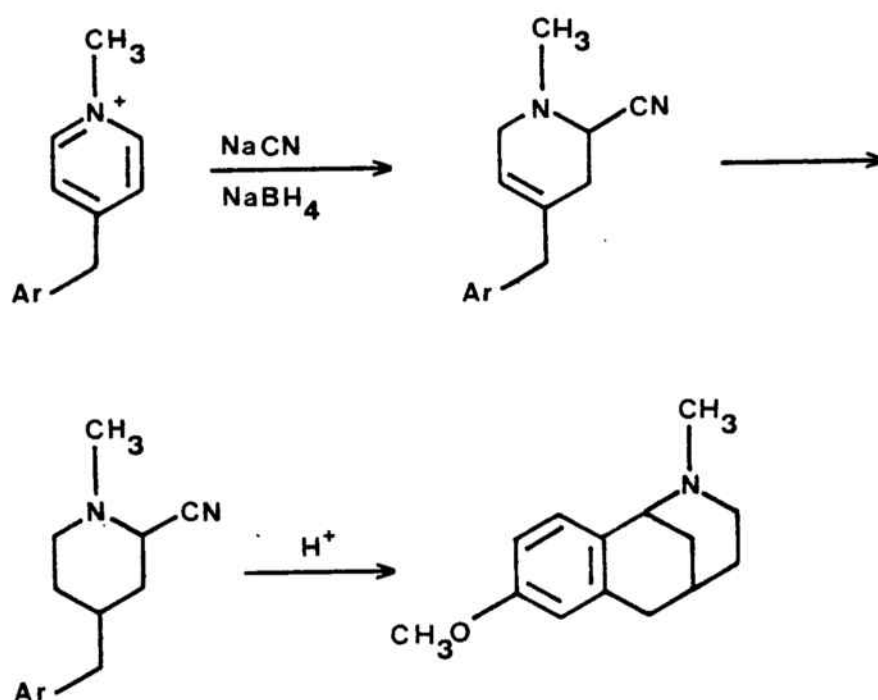


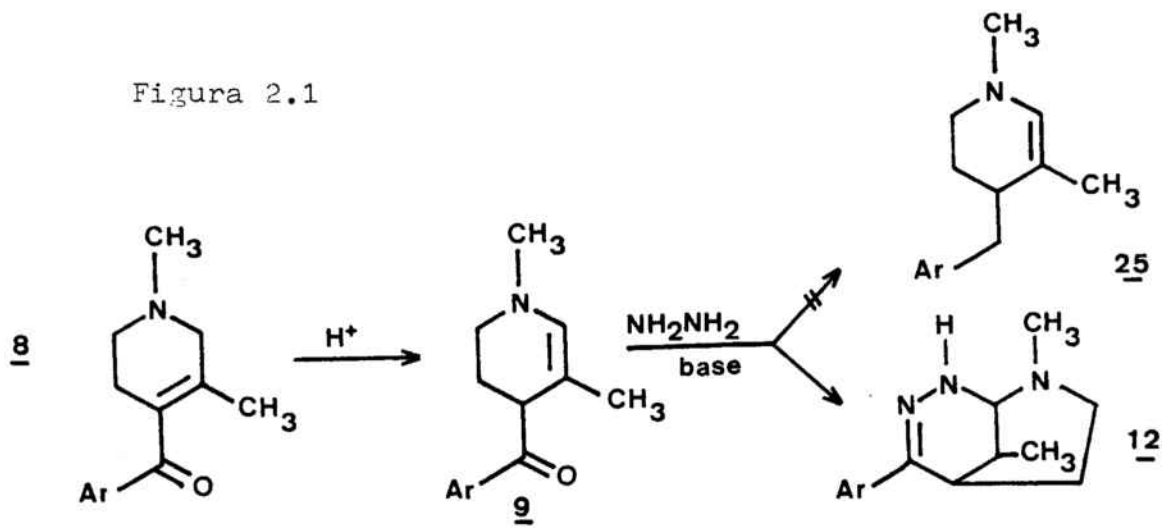
Figura 1.12

2.- SÍNTESI I ESTUDIS ESTRUCTURALS DEL
8,9-DIMETIL-4-(3,4,5-TRIMETOXIFENIL)
I DEL 8-METIL-4-FENIL-2,3,6-TRIAZABI-
CICLO [3.3.1] NON-3-È (12) i (14).

2.1. INTRODUCCIÓ:

En el context dels estudis sobre la síntesi de 7,8-benzomorfans per isomerització de 4-benzil i 4-benzoil 1,2,3,4-tetrahidropiridines (3-piperideïnes),¹⁰ s'havia assajat la reducció de Wolff-Kishner de l'enamina 9, tal com hem indicat en la introducció. El tractament de 9 amb les condicions de Wolff-Kishner no va conduir a l'enamina esperada 25, no obstant això, de la reacció es va obtenir un sòlid cristal·lí, l'anàlisi elemental del qual corresponia amb una fórmula empírica de $C_{17}H_{25}N_3O_3$.¹¹

Figura 2.1



L'espectre de IR del compost 12 presentava absorcions a 3450 i 1585 cm^{-1} , indicatives d'un enllaç N-H i d'un doble enllaç C=N respectivament. Els senyals més destacables de l'espectre de ^1H -RMN (60MHz) eren un singlet a δ 2.4 assignable al NCH_3 i tres singlets amples a 6.4, 3.7 i 2.9 ppm, assignables al protó amínic mòbil i als protons de 1C i 5C respectivament. Amb aquestes dades es va postular una estructura de triazabiciclo[3.3.1]non-3-è (12). L'espectre de masses de 12 presentava el pic molecular a m/e 319 concordant amb l'estructura proposada.

2.2. ASSIGNACIÓ ESTRUCTURAL DEL TRIAZABICICLO [3.3.1]NON-3-È (12):

El fet de no trobar cap precedent bibliogràfic sobre el sistema heterocíclic de 2,3,8-triazabiciclo [3.3.1] non-3-è¹⁵ ens va impulsar a aprofundir els estudis sobre la seva estructura mitjançant l'espectroscopia de RMN tant de protó com de carboni 13.

En l'espectre de RMN (200MHz) s'observen els senyals característics del grup NCH_3 (singlet a δ 2.42), del grup metoxil de la posició para a δ 3.85, del grup metoxil de les posicions meta a δ 3.90 i finalment els dos protons aromàtics apareixen a δ 6.91. També s'aprecien els tres singlets amples atribuïbles al protó amínic (δ 6.36), i als protons cap de pont en 1C (δ 3.76) i 5C (δ 2.92), respectivament.

El doblet centrat a δ 0.89 s'assigna als protons del metil en 9C i el seu apantallament n'implica una disposició equatorial respecte a l'anell de piperidina.¹⁶

L'espectre de 200MHz clarifica els senyals de la resta de protons piperidínics, mostrant clarament un doblet

de triplets de constants d'acoblament 8Hz i 3Hz, a δ 2.68, assignable al protó equatorial de la posició 7.

Igualment, apareix un doblet centrat a δ 2.12 ppm ($J=4\text{Hz}$) atribuïble al protó axial de la posició 7, ja que el protó 9Ha està més apantallat degut a l'efecte del metil equatorial de la posició 9.

Els senyals corresponents als protons del carboni 6 i el protó axial de 9C queden sobreposats entre δ 1.3 i 1.9 ppm.

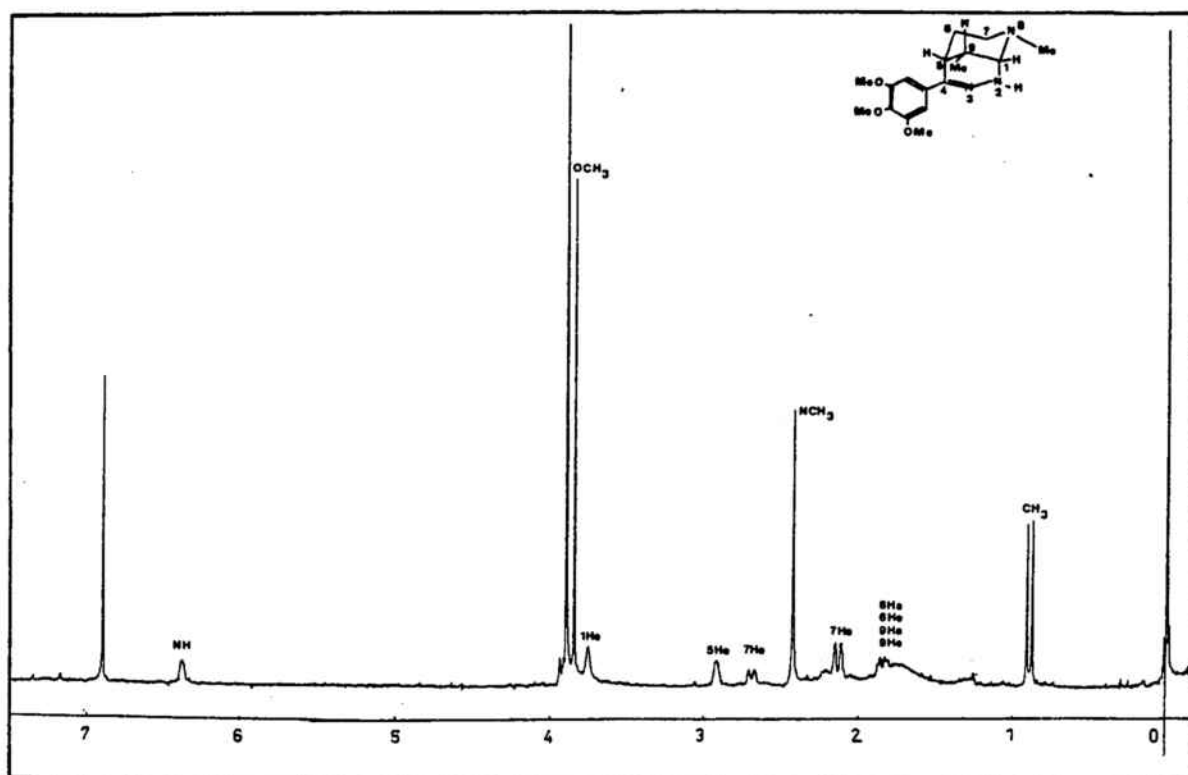


Figura 2.2

En fer l'hidroclorur del triazabiciclo[3.3.1]non-3-è 12 s'observa l'aparició del protó a δ 8.8 ppm en forma de singlet ample, així com el desapantallament del senyal corresponent al NCH₃ que apareix a δ 2.7 ppm ($\Delta\delta=0.3$ ppm). El protó angular de la posició 1 es desapantalla fins

δ4.65 (singlet ample).

Els senyals que resten inalterats són els corresponents a la zona aromàtica, és a dir el singlet dels dos protons benzènics a δ6.96 i els singlets dels grups metoxil (δ3.68 i 3.9), així com el doblet a δ0.39 que havíem assignat als protons metílics de la posició 9.

2.3. SÍNTESI DEL 4-FENIL-2,3,8-TRIAZABICICLO [3.3.1]NON-3-È (14):

Degut a la dificultat de preparació de l'enamina 9, precursora del triazabiciclo derivat 12, la continuació dels estudis sobre el producte de la reducció de Wolff-Kishner d'aquests sistemes enamínics es varen dur a terme amb un model simplificat com és la 4-benzoil-1-metil-1,2,3,4-tetrahidropiridina (13). Tal com s'havia comentat, ens proposavem comprovar que la reacció era reproducible i optimitzar-ne les condicions, així com fer nous estudis estructurals per comparació de les dades espectroscòpiques. Amb això podríem avaluar aquesta via com a estratègia sintètica general per a la preparació de sistemes de 2,3,8-triazabiciclo [3.3.1]non-3-è.

2.3.1. Preparació de la 4-benzoil-1-metil-1,2,3,4-tetrahidropiridina (13):

La reducció amb borhidrur sòdic de les sals de piridini és un bon mètode per a l'obtenció de 1,2,3,6-tetrahidropiridines.¹⁷ En el nostre cas però, si la reducció es duia a terme directament sobre el iodur de 4-benzoil-1-metilpiridini (26) s'observava la reducció del carbonil de la posició benzílica de la molècula (34).

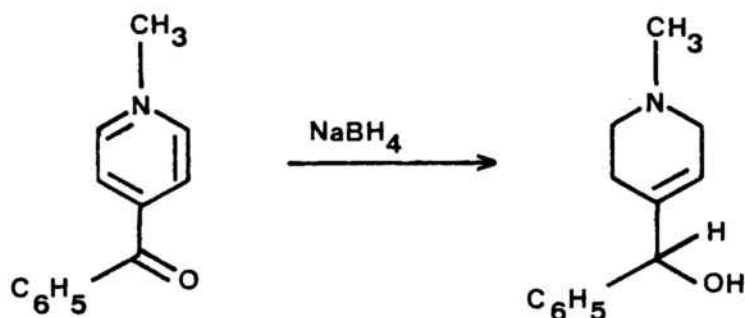


Figura 2.3

L'espectre de IR del producte obtingut perd l'absorció corresponent al carbonil (1650 cm^{-1}) i mostra una banda ample de funció alcohol ($3100\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$). En l'espectre de RMN (60MHz) s'observa un senyal a $\delta 4.8$ característic del protó benzílic. A la figura 2.4 es representa l'assignació dels senyals de RMN dels compostos 34 i 35.

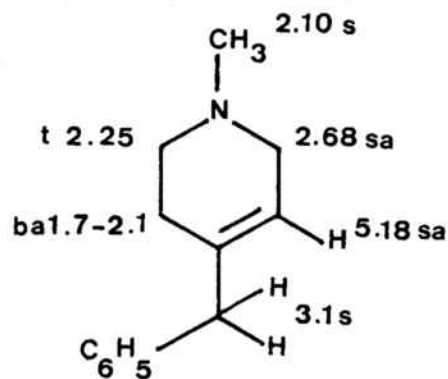
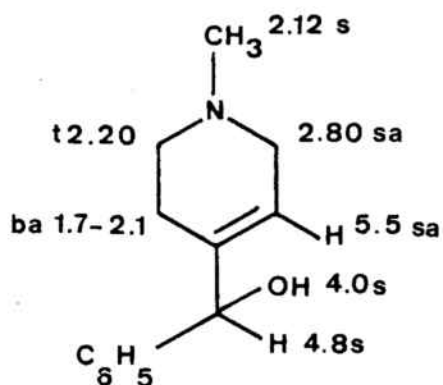
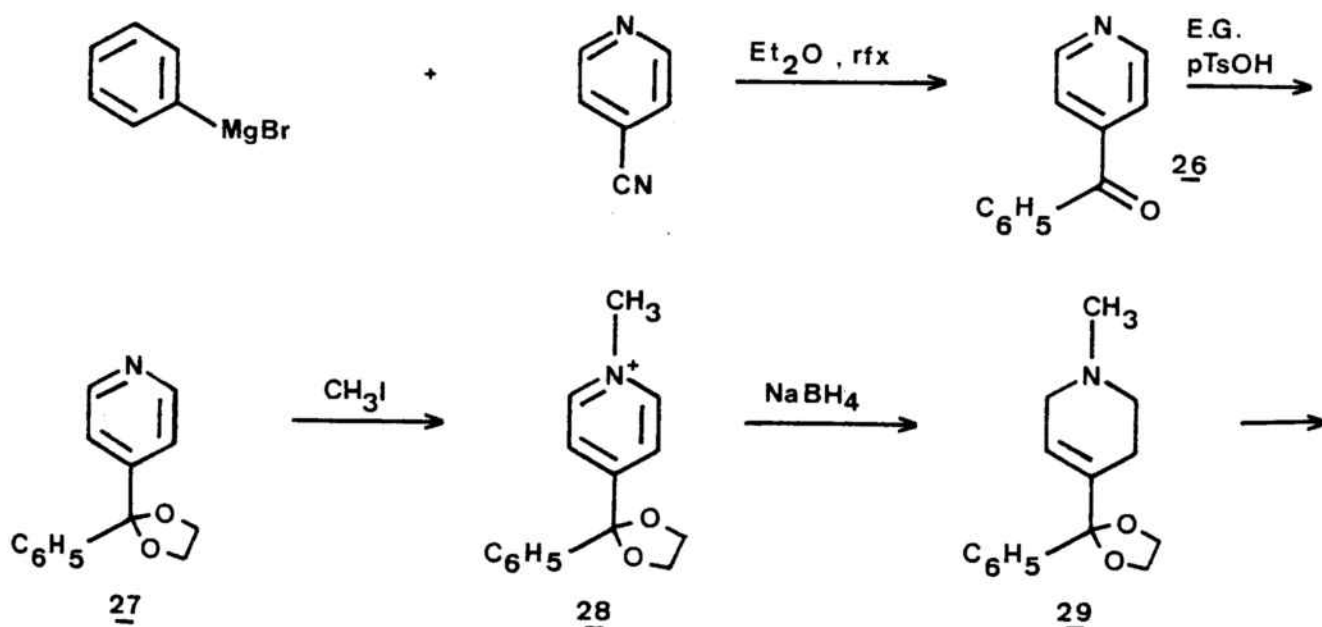


Figura 2.4

En exemples anteriors, en què hi havia un metil a la posició 3 de la piperidina això no succeia,¹⁸ fet explicable per l'efecte estèric protector que exerceix el grup metil sobre la posició benzílica. La protecció de la funció carbonílica en forma d'etilenacetal, realitzada amb etilenglicol i pTSH (26) permet obviar a aquest inconvenient. Així, la metilació de l'acetal 27 i la reducció de la sal de piridini 28 amb borhidrur sòdic rendeixen el 1,2,3,6-tetrahidropiridina acetal 29.

El compost 29 desprotegit amb àcid clorhídric va donar l'al.lilamina 30 que es va identificar per les seves dades espectroscòpiques de RMN, encara que per purificació cromatogràfica en columna de Silicagel es va descomposar parcialment. Degut al caràcter làbil de l'al.lilamina 30 es va assajar la desprotecció i la isomerització del doble enllaç de 29 en una sola etapa amb àcid acètic del 50%.



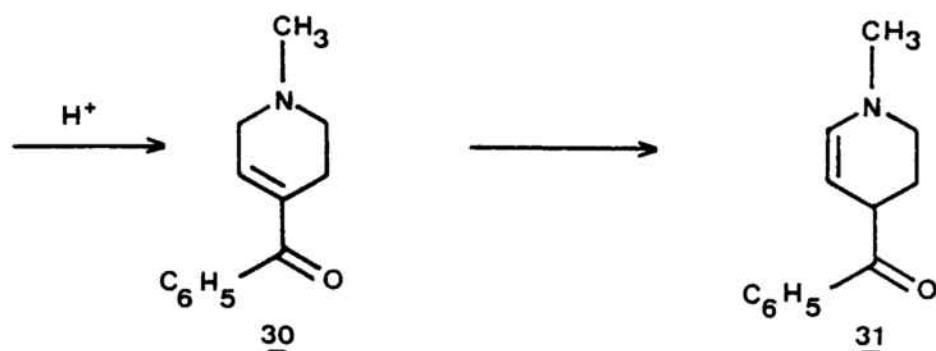


Figura 2.5

2.3.2. Obtenció i assignació estructural del 4-fenil-2,3,8-triazabibiciclo [3.3.1]non-3-è 14:

En desprotegir i isomeritzar el doble enllaç de 30 amb àcid acètic del 50% es va obtenir l'enamina 31, la qual, tal com s'esperava, tractada amb hidrat d'hidrazina i hidròxid potàssic a altes temperatures, va rendir el sistema de triazabibiciclo [3.3.1]non-3-è 14, però amb molt baix rendiment (<10%), probablement degut al caràcter sensible de l'enamina 31.¹⁹

Per a evitar la manipulació de l'enamina 31 varem decidir dur a terme la isomerització immediata de la tetrahidropiridina 30 en condicions alcalines (NaMe, MeOH) com describia Joule,²⁰ prèvia desprotecció de 29 amb àcid clorhídric. Sense aïllar-la, l'enamina 31 es faria reaccionar amb hidrat d'hidrazina. Operant d'aquesta manera, vàrem obtenir el triazabibiciclo 14 en forma pura amb un 67% de rendiment. La formació de 14 es pot explicar considerant que la hidrazona intermitja cicla per atac nucleòfil de l'àtom de nitrògen terminal sobre la sal d'iminí generada per protonació de la funció enamínica. Recentment,

hem descrit²¹ la síntesi de 2-azabiciclo[3.3.1]nonan-7-ones per un procés mecanístic similar, o sigui per atac d'un carboni α respecte a un grup carbonil sobre una sal d'imini.

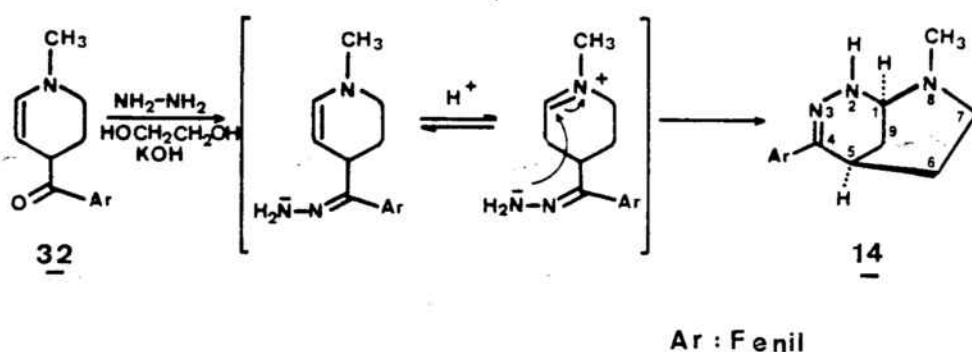
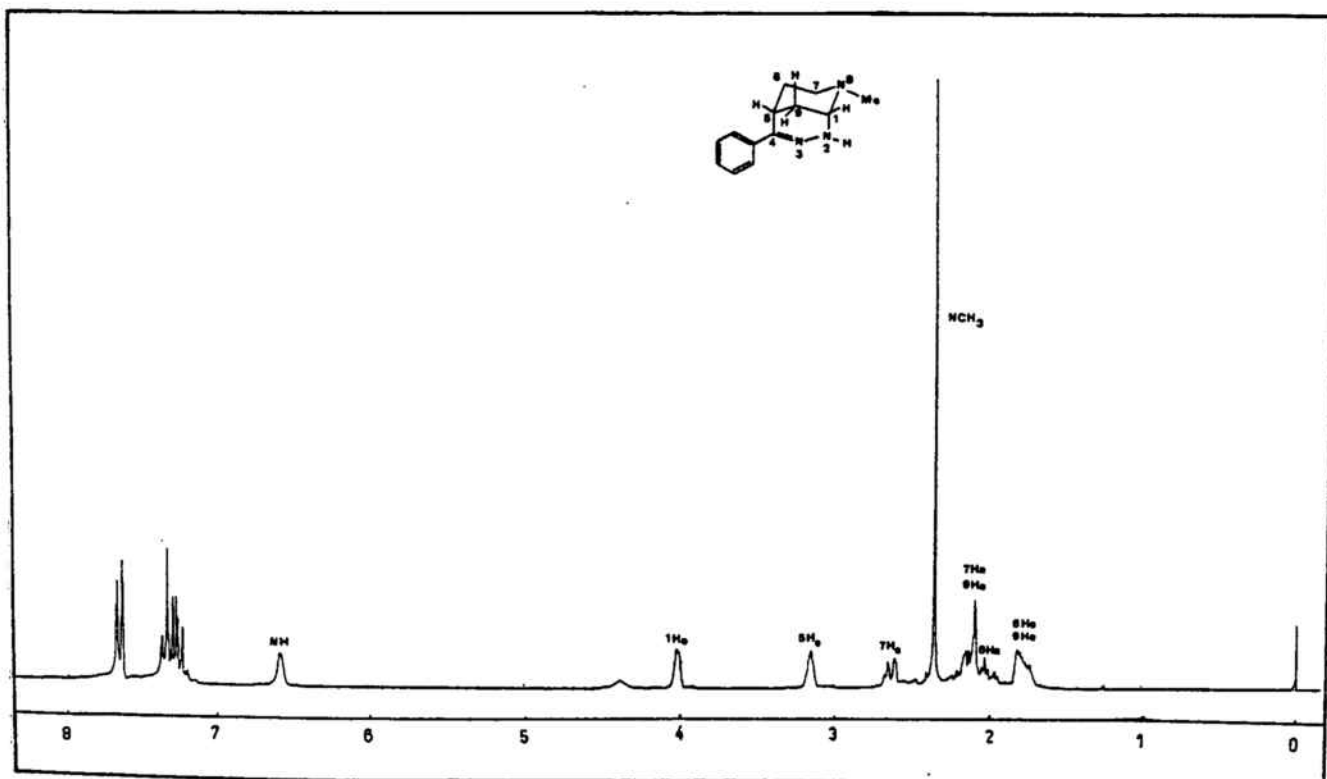


Figura 2.6

L'espectre de IR presenta bandes d'absorció a 3100-3500 cm^{-1} i 1590 cm^{-1} característiques de NH i de doble enllaç C=N respectivament. En l'espectre de ^1H -RMN (200 MHz) apareixen, com per al compost 12, tres singlets amples a δ 6.60 (variable, NH), δ 3.15 (5He) i δ 4.02 (1He).



L'assignació dels senyals corresponents als protons piperidí_ nics es va realitzar mitjançant les proves de desacoblament (do_ ble ressonància) de l'espectre de ^1H -RMN (200MHz).²²

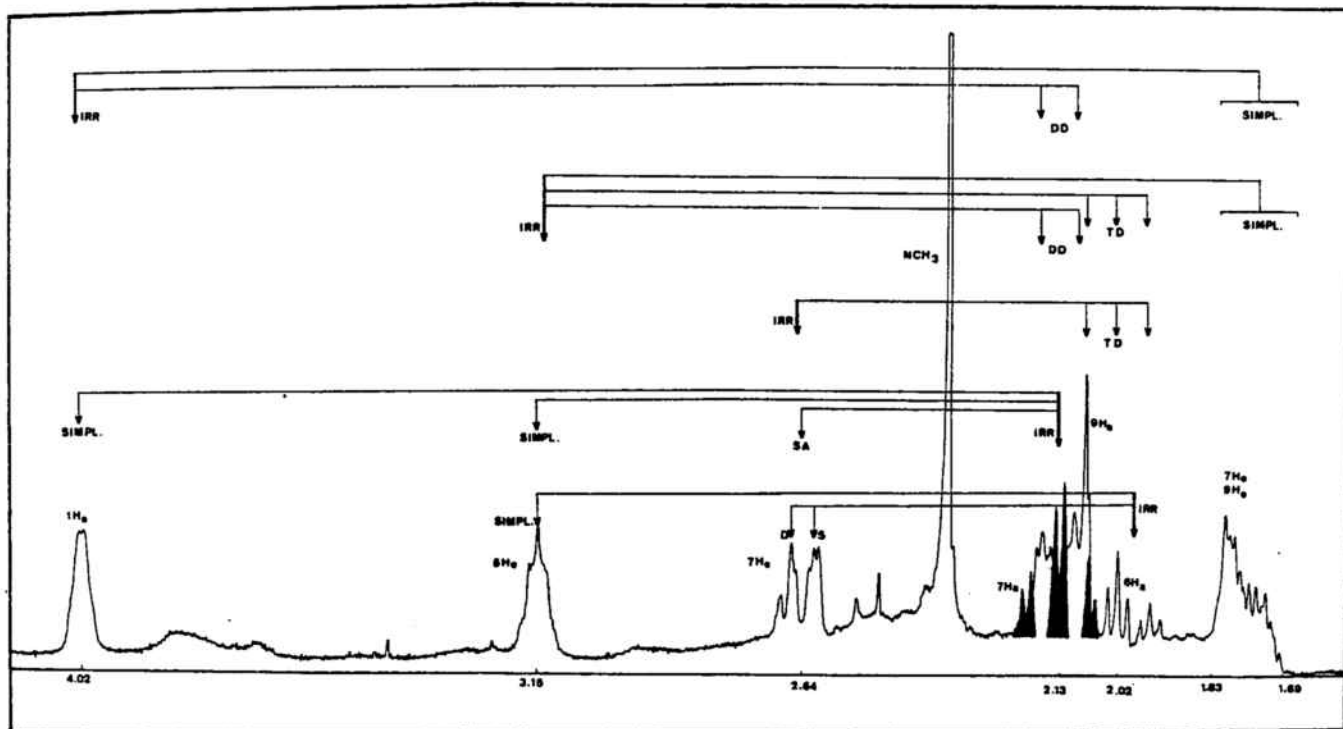


Figura 2.8

En irradiar a δ 1.976, senyal assignat al protó axial de la posició 6, es simplifiquen el triplet a δ 3.15 i el multiplet a δ 2.66 característics dels protons equatorials de C5 i C7 res_ pectivament.

La irradiació a δ 2.12, zona corresponent als protons axials de C7 i C9, promou la simplificació dels senyals corresponents als protons equatorials de C1 i C6. A més, el doble triplet de 7He es transforma en un singlet ample.

La irradiació del senyal a δ 2.66 assignat al protó 7He promou la simplificació del triple triplet de 6Ha (δ 2.02).

En irradiar a δ 3.13, zona assignada al protó equatorial de C5, s'aprecia un doble doblet ($J=1.8\text{Hz}$, $J=12\text{Hz}$) per al protó axial de C9, el qual sortia normalment com a doble triplet. Igualment, el triple triplet de 6Ha es transforma en un triple doblet ($J=4.2\text{Hz}$, $J=13\text{Hz}$) i el multiplet dels protons equatorials

de C6 i C9 també es veu simplificat.

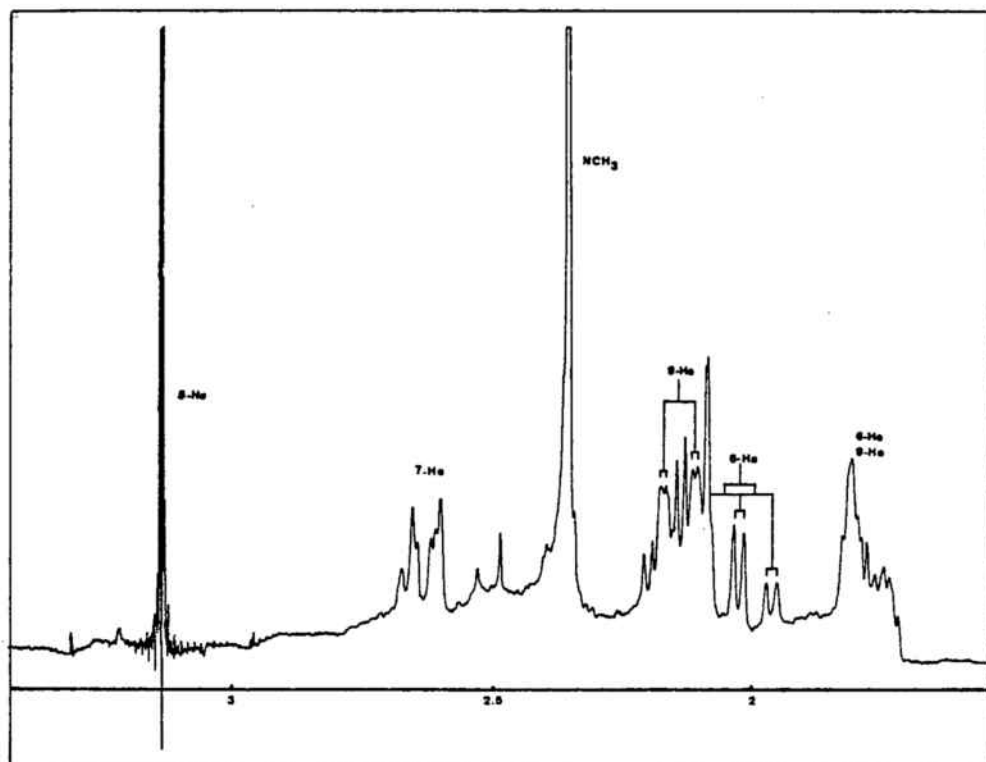


Figura 2.9

Finalment, i confirmant l'assignació dels protons de la posició 9, la irradiació a $\delta 4.04$ (1He) simplifica el doble triplet del protó 9He i 9Ha apareix com a doble doblet ($J=1.8\text{Hz}$, $J=12\text{Hz}$).

-- Taula 2.3.1: "DECOUPLING" --

IRRADIADA (ppm)	ASSIGNACIÓ DE LA ZONA IRRADIADA	OBSERVACIONS
1.98	6Ha	- Simplificació dels senyals assignats a 5He ($\delta 3.15$) i 6He ($\delta 1.69-1.83$). - El doble triplet de 7He ($\delta 2.64$) es transforma en un doblet ($J=3\text{Hz}$) i un singlet.
2.13	9Ha 7Ha	- Simplificació dels senyals assignats a 1He ($\delta 4.02$), 5He ($\delta 3.15$), 6He i 9He ($\delta 1.69-1.83$). - El doble triplet assignat a 7He ($\delta 2.64$, $J=9\text{Hz}$, $J=1.8\text{Hz}$) es transforma en un singlet ample.
2.66	7He	- Simplificació de la zona assignada a 6He ($\delta 1.69-1.83$). - El triple triplet assignat a 6Ha ($\delta 2.02$, $J=4.2\text{Hz}$, $J=13\text{Hz}$) passa a triple doblet ($J=3\text{Hz}$, $J=13\text{Hz}$).
3.13	5He	- Simplificació del senyal assignat 6He i 9He ($\delta 1.69-1.83$). - El triple triplet de 6Ha passa a triple doblet ($J=4.2\text{Hz}$, $J=13\text{Hz}$). - El doble triplet de 9Ha passa a doble doblet ($J=1.8\text{Hz}$, $J=12\text{Hz}$).
4.04	1He	- Simplificació del senyal de 9 He (6He) - El doble triplet de 9Ha ($\delta 2.13$) es transforma en un doble doblet ($J=1.8\text{Hz}$, $J=12\text{Hz}$).

El patró de fragmentació de la molècula segons l'espectre de masses encaixa perfectament amb el del triazabicclo derivat 12 i s'esquematitzen en la figura 2.10.

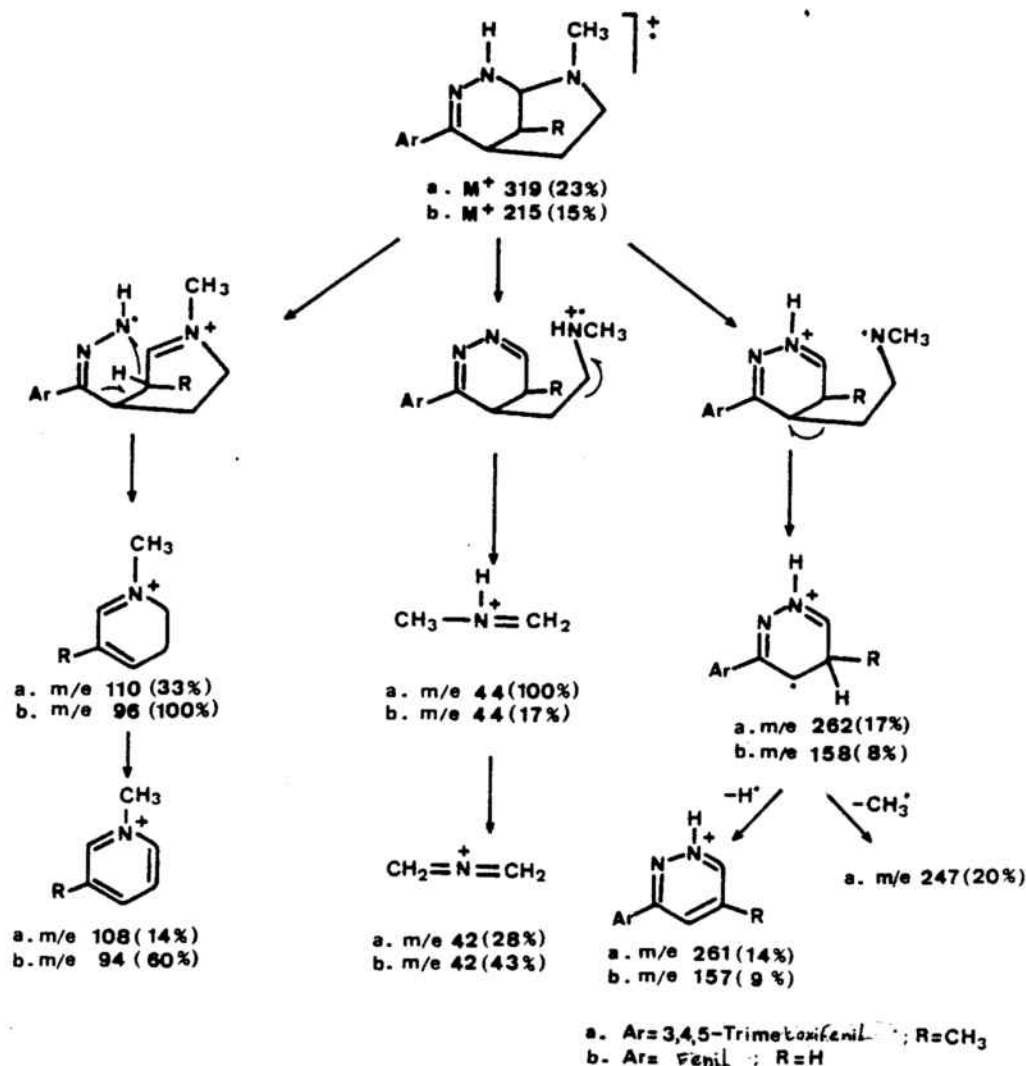


Figura 2.10

Finalment, la ^{13}C -RMN mostra el senyal assignat al C1 com un doblet a δ 65.57, la qual cosa indica una estructura ciclada; per altre banda, l'apantallament del senyal assignable al C7 és típic de l'efecte γ -gauche que exerceixen els substituents axials en els carbonis C1 i C5.²³

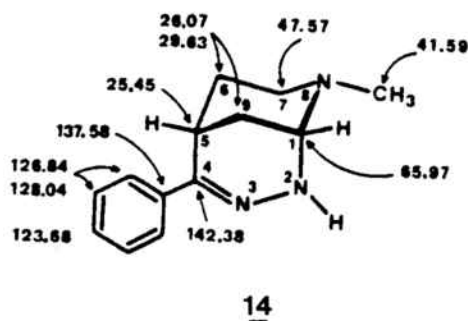


Figura 2.11

Les dades espectroscòpiques dels productes 12 i 14 tant de ^1H - i ^{13}C -RMN com de IR i de EM, confirmen efectivament l'estructura proposada de 2,3,8-triazabicyclo[3.3.1] non-3-è dels compostos resultants del tractament amb hidrat de hidrazina i una base a altes temperatures de 4-benzoil-1,2,3,4-tetrahidropiridines.

El bon rendiment obtingut en seguir la via de isomerització en medi bàsic posa de manifest la utilitat de l'estratègia per a la síntesi de sistemes de 2,3,8-triazabicyclo[3.3.1] non-3-è.

De la mateixa manera, queda evidenciat que el mètode no és escaient per a la preparació de sistemes de 7,8-benzomorfa.

3. SÍNTESI DE 7,8-BENZOMORFANS VIA
CICLACIÓ OXIDATIVA DE 4-BENZIL_
PIPERIDINES AMB ACETAT MERCÚRIC.

L'objectiu fonamental del present treball, tal com hem vist a la introducció, era la preparació de sistemes de 7,8-benzomorfa a partir de les sals de tetrahidropi-
ridini adients, assolides per oxidació de 4-benzil-1-me-
tilpiperidines amb acetat mercúric.²⁴

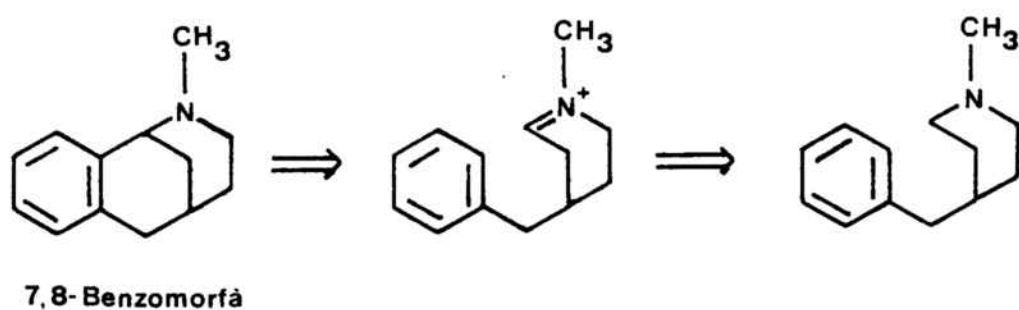


Figura 3.1

Existeixen nombrosos precedents de la utilització de l'acetat mercuric com a reactiu oxidant d'amines terciàries i posterior atac nucleòfil d'un nucli aromàtic sobre la sal d'imini generada. La ciclació oxidativa intramolecular s'ha emprat per a la síntesi d'alcaloides indòlics, trobant-se'n molts exemples en la bibliografia, en els quals s'arriba al sistema d'octahidroindolo[2,3-a]quinolizina per atac del indole sobre la sal d'imini formada per oxidació amb acetat mercuric de 3-(2-piperidinoetil)indoles.

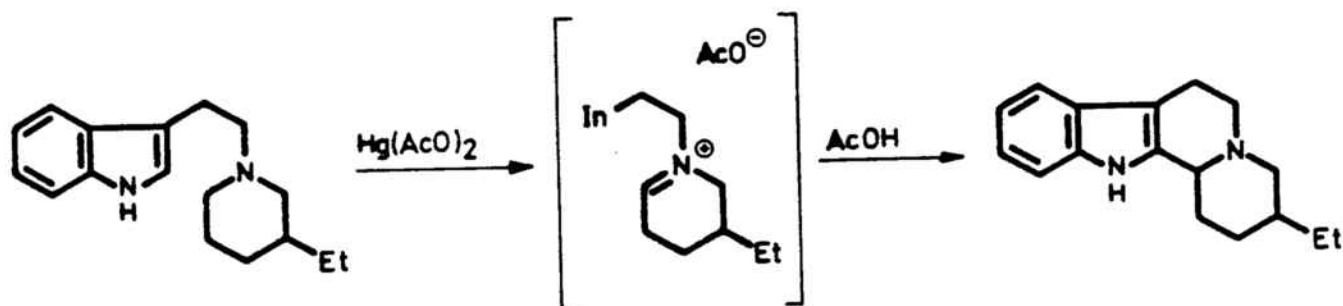


Figura 3.2

Per aquest procediment s'han obtingut els alcaloides flavopereirina,²⁵ akuamigina,^{26,27} ajmalicina,²⁶ hirsutina,²⁷ deserpidina,²⁸ yohimbina,^{27,29} reserpina³⁰ i estructures relacionades.^{31,32}

Anàlogament, els 3-(2-pirrolidinoetil)indoles proporcionen indolícino [3,7-b] indoles, intermedis en la síntesi dels alcaloides quebrachamina,³³ vincadina^{33,34} i dihidroclevamina.³⁵ També en la síntesi d'alcaloides Iboga (coronaridina, dihidrocatarantina, catarantina)³⁶ i Aspidosperma (aspidospermidina³⁶ i estructures relacionades)^{34,36,37} s'ha aplicat el mètode de ciclació oxida-

tiva, així com per a la preparació de sistemes heteromor_ fànics de tipus indolomorfà^{38,39} i pirrolomorfà,³⁹ i d'un híbrid molecular entre els 6,7-benzomorfans i les benzo [a]quinololidines.³²

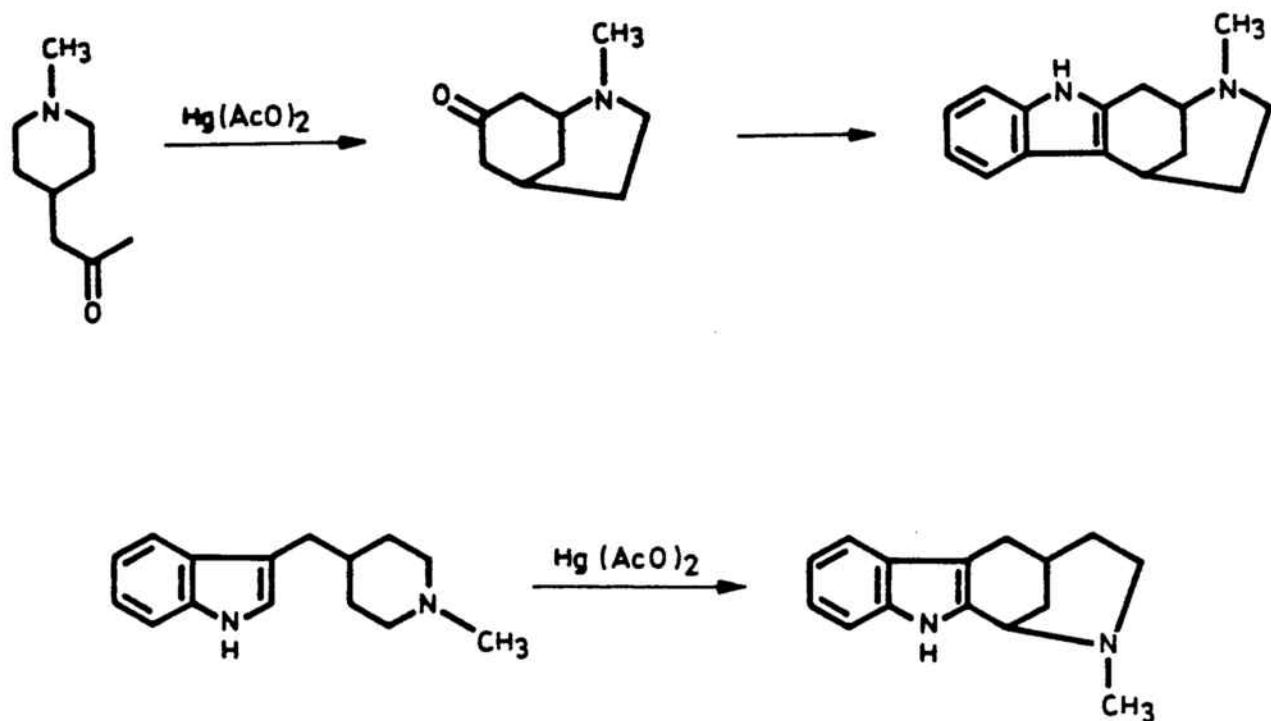


Figura 3.3

Els estudis de Leonard⁴⁰ sobre l'oxidació de piperi_ dines N-substituides permeten postular un mecanisme de reacció que implica la formació d'un complex entre el parell d'electrons del nitrògen de la piperidina i el mercuri, alliberant-se un anió acetat. Seguidament, per un procés concertat d'eliminació entre el grup Hg-OAc i el protó en disposició transdiaxial, es forma l'acetat de tetrahidropiridini i una molècula d'àcid acètic, que_ dant un àtom de mercuri metàl·lic el qual en presència de

l'acetat mercúric del medi, es dismuta per a donar lloc a dues molècules d'acetat mercuriós que apareix en forma d'escates blanc brillant. El mercuri en excés es retira del medi per què no interfereixi l'atac posterior d'un nucleòfil sobre la sal d'imini formada.

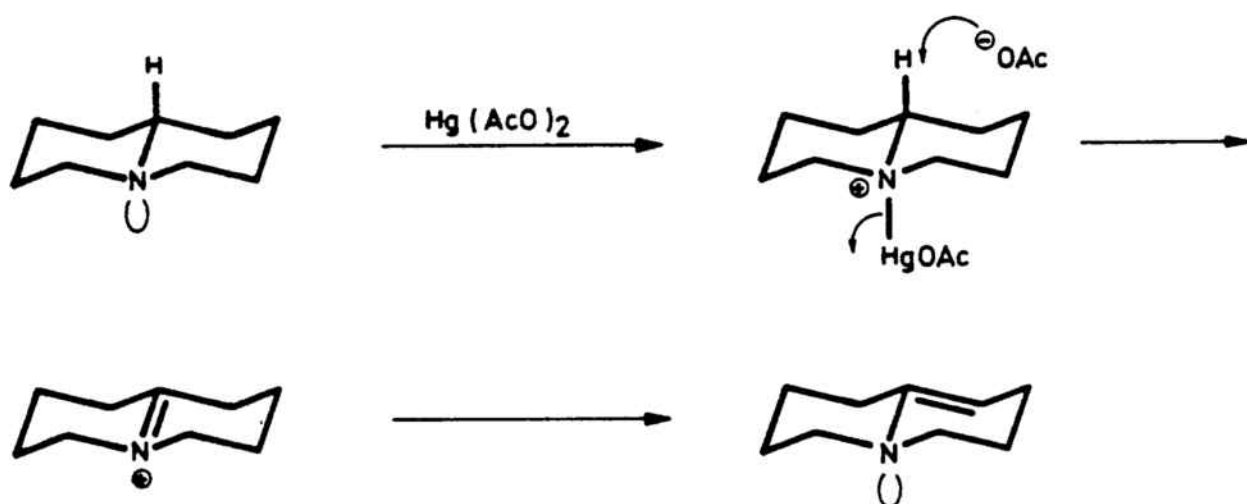


Figura 3.4

En el nostre cas, ens proposavem aplicar l'oxidació amb acetat mercúric sobre les 4-benzilpiperidines 15, 16 i 17 per a l'estudi de l'atac del nucli benzènic sobre les respectives sals d'imini intramoleculares. D'aquesta manera sintetitzariem els 7,8-benzomorfans 18, 19 i 20, en què el nucli aromàtic es troba substituït en diferents graus amb grups metoxil.

3.1. Preparació de les 4-benzil-1-metilpiperidines 15,16 i 17:

La preparació de les 4-benzil-1-metilpiperidines 15, 16 i 17 es va plantejar per un procediment que consistia en la metilació de les 4-benzilpiridines 36, 37 i 38 i la posterior hidrogenació catalítica de les sals d'imini resultants.

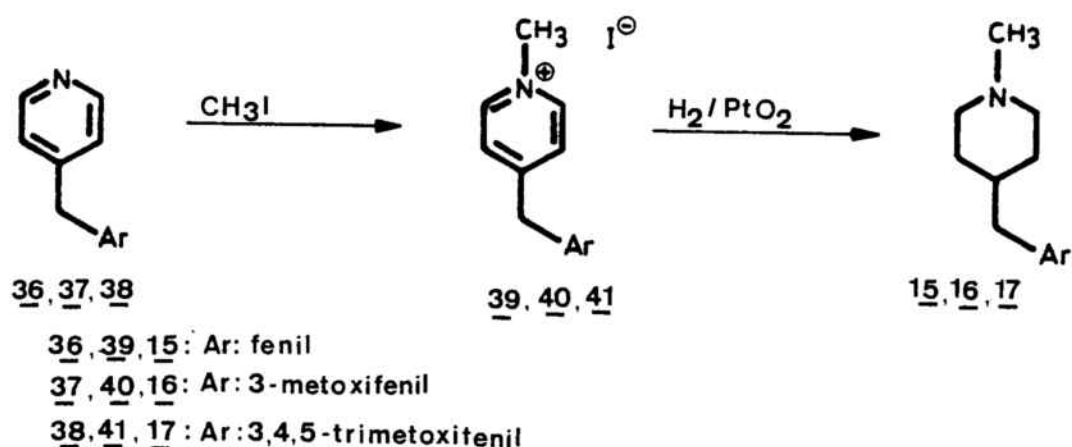


Figura 3.5

La condensació del bromur de 3-metoxifenilmagnesi sobre la 4-cianopiridina a la temperatura de reflux d'èter-tetrahidrofuran (1:1) i en atmòsfera inerta⁴¹ va proporcionar la 4-(3-metoxibenzoil)piridina (42) amb un 87% de rendiment.

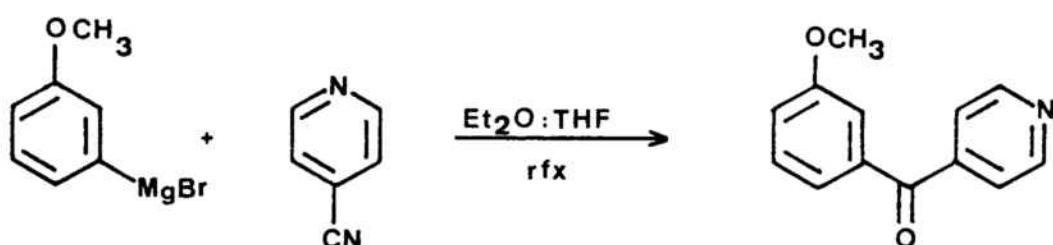


Figura 3.6

Degut a la poca estabilitat del derivat organometàl·lic equivalent del 3,4,5-trimetoxifenil, l'obtenció de la 4-(3,4,5-trimetoxibenzoil)piridina (43) es va portar a terme per condensació de la 4-litipiridina sobre el 3,4,5-trimetoxibenzonitril (44).⁴²

La 4-litipiridina es preparava in situ a partir del

bromoderivat respectiu. Malgrat que la 4-bromopiridina és inestable i tant sols es troba en el comerç en forma d'hidroclorur, la varem preparar en el laboratori amb un 90% de rendiment a partir de 4-aminopiridina.⁴³

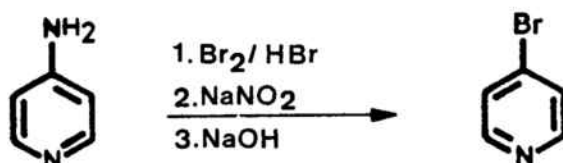


Figura 3.7

El tractament posterior de la 4-litipiridina amb el nitril 44 rendia la 1-benzoilpiridina 43 amb un 27% de rendiment. Aquesta condensació ja s'havia descrit⁴⁴ amb rendiments moderats i requereix un treball experimental molt acurat.

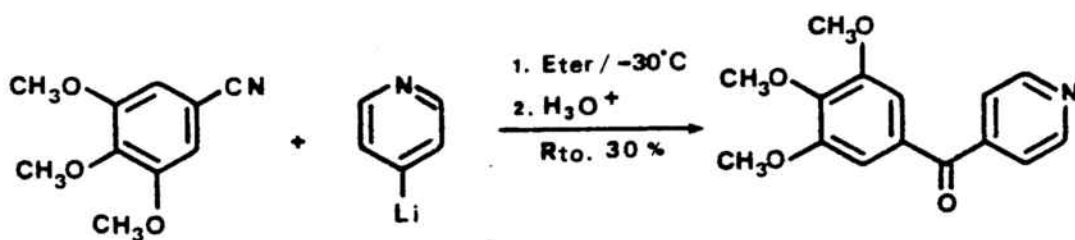


Figura 3.3

Amb aquesta etapa complida, disposavem dels 4-benzoil derivats 42 i 43, els quals per tractament posterior amb les condicions de reducció de Wolff-Kishner varen propor_

cionar les 4-benzilpiridines 37 i 38. La total desaparició de la banda d'absorció a 1650 cm^{-1} en l'espectre de IR dels productes confirmava la reducció del carbonil, així com l'aparició en l'espectre de RMN (60MHz) d'un singlet a 4.0 ppm assignable als protons benzílics.

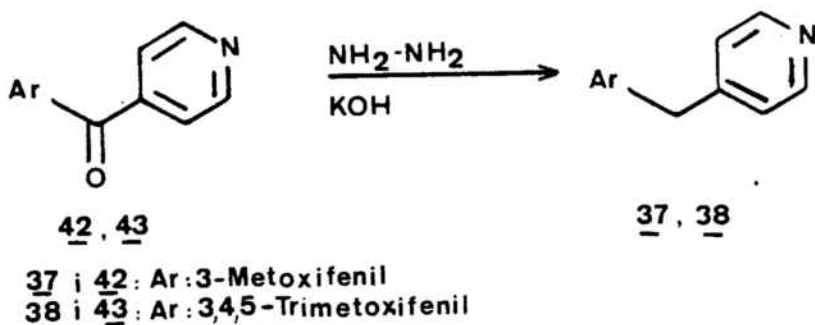


Figura 3.9

La metilació de la 4-benzilpiridina comercial (36) i dels productes 37 i 38 amb iodur de metil en el sí d'acetona anhidra i atmosfera de nitrògen va proporcionar els corresponents iodurs de 4-benzilpiridini desitjats 39, 40 i 41 en forma de sòlids blanquinosos que en contacte amb l'aire i amb el pas del temps s'enfosquien, donant lloc a les sals oxidades en la posició benzílica.⁴⁵ Per espectroscopia de RMN s'apreciava primer l'aparició del senyal corresponent al NCH_3 a $\delta 4.3$ ppm de la sal de piridini; amb l'oxidació, el senyal assignat als protons benzílics disminuïa en proporció a la resta de senyals i l'espectre de IR presentava una banda a 1650 cm^{-1} , característica de grups carbonílics.

El mètode més emprat per a la conversió de sals de tetrahidropiridini a les corresponents piperidines és la hidrogenació a pressió atmosfèrica amb diòxid de platí com a catalitzador.⁴⁶ Per aquest procediment vàrem

preparar les 4-benzilpiperidines 15, 16 i 17 amb rendiments de l'ordre del 85%.

Les dades dels espectres de RMN de les piperidines 15, 16 i 17 es resumeixen en la taula 3.1.1.

TAULA 3.1.1:

	NCH_3	R-CH_2	2Ha	2He	3Ha	3He	4Ha
4-Dimetilpiperidina			1.91	2.42	1.3	1.63	1.36
<u>15</u>	2.23 (s)	2.53 (d) J=6.5 Hz	1.85 (td) J=12, 12 i 2.5 Hz	2.31 (dt) J=12 Hz	1.37 (qd) J=12, 12, 12 i 3.7 Hz	1.63 (da) J=12.5 Hz	1.4-1.5 (m)
<u>16</u>	2.23 (s)	2.51 (d) J=6.5 Hz	1.86 (td) J=12,12 i 2.5 Hz	2.32 (dt) J=12 Hz	1.34 (qd) J=12,12,12 i 3.6 Hz,	1.64 (da) J=12.5 Hz	1.3-1.5 (m)
<u>17</u>	2.21 (s)	2.41 (d) J=6 Hz	1.84 (td) J=12,12 i 2.5 Hz	2.79 (da) J=12 Hz	1.33 (qd) J=12,12,12 i 3.6 Hz	1.59 (da) J=12 Hz	1.3-1.5 (m)

Els espectres citats mostren un singlet característic de NCH_3 a δ 2.2 i un doblet centrat a δ 2.5 assignable als protons benzílics. Igualment s'observen un doble triplet desapantallat a δ 2.8, assignable als protons equatorials de les posicions 2 i 6 de l'anell piperidínic i un triple doblet a δ 1.8 ppm corresponent als protons axials de les mateixes posicions. Els protons de les posicions 3 i 5 de l'anell apareixen en forma de triple doblet (Ha) a δ 1.3 ppm i de doble triplet (He) a δ 1.6 ppm. El multiplet entre 1.3 i 1.5 ppm correspon al 4Ha.

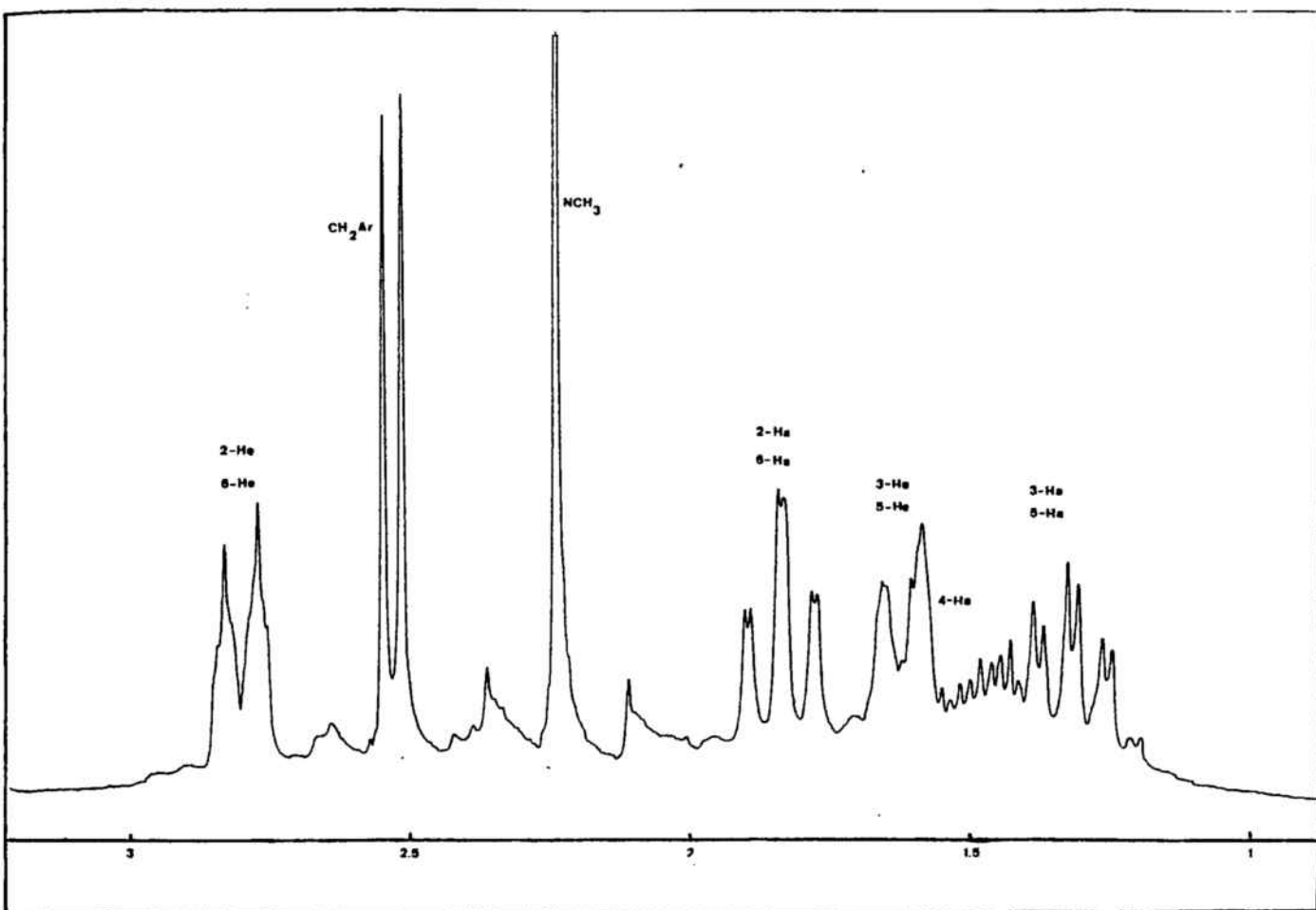


Figura 3.10

Les diferències entre els tres productes estriben en la diferent proporció de protons aromàtics i grups metoxil. Així, la piperidina 15 presenta els cinc protons aromàtics en forma de multiplet a δ 7.0-7.3 ppm, mentre que 16 mostra els tres protons del grup metoxil a δ 3.7 com a singlet i els quatre protons aromàtics diferenciats a la zona de 6.6 a 7.3 ppm. La piperidina 17 presenta dos protons aromàtics a δ 6.4 i dos singlets a δ 3.78 i 3.72 ppm assignables als metoxils meta i para respectivament.

Per a l'assignació dels senyals dels espectres de ¹³C-RMN corresponents a l'anell de piperidina varem prendre com a patró la 1,4-dimetilpiperidina. A la figura 3.11

s'indiquen les assignacions i podem remarcar l'estreta correlació de les dades, tabulades a 3.1.2.

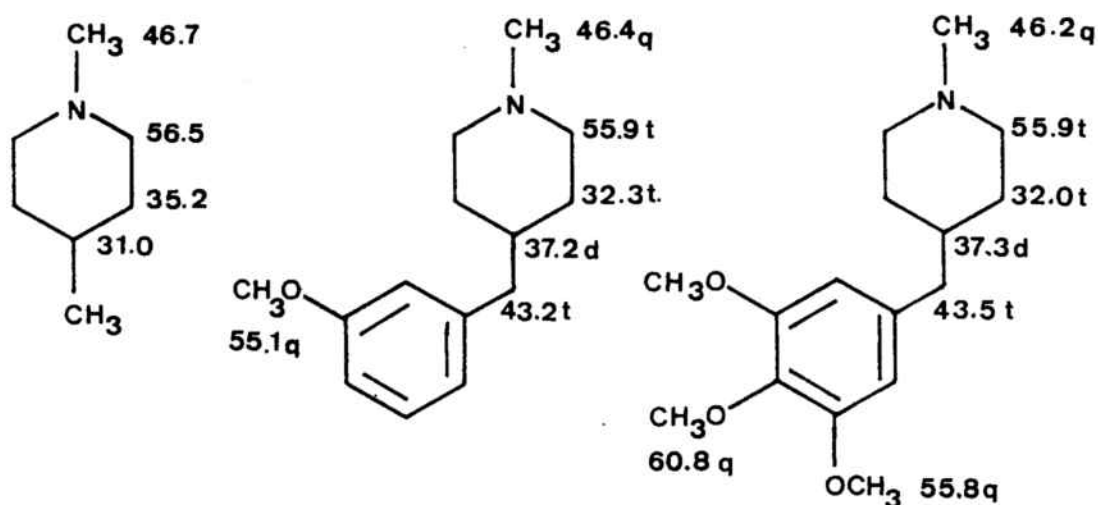


Figura 3.11

Taula 3.1.2:

	1,4-dimetil_ piperidina	<u>16</u>	<u>17</u>
NCH ₃	46.7 (q)	46.43 (q)	46.24 (q)
Ar-CH ₂	—	43.22 (t)	43.53 (t)
C ₂	56.5 (t)	55.92 (t)	55.99 (t)
C ₃	35.2 (t)	32.29 (t)	32.05 (t)
C ₄	31.0 (d)	37.23 (d)	37.28 (d)

Els senyals aromàtics del compost 16 es varen assignar per comparació amb les dades calculades aplicant la regla d'additivitat a la molècula d'etilbenzè. A la taula 3.2.3 s'indiquen els valors calculats i els trobats, així com la multiplicitat dels senyals segons l'espectre de "off resonance".

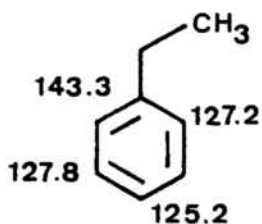


Figura 3.12

Taula 3.2.3:

	Valors calculats per al 3-etilanisole	Valors observats per <u>16</u>
1C	143.3+0.9 = 144.2	142.34 (s)
2C	127.2-14.7 = 112.5	114.94 (d)
3C	127.3+30.2 = 158.0	159.50 (s)
4C	125.2-14.7 = 110.5	110.91 (d)
5C	127.8+0.9 = 128.7	129.05 (d)
6C	127.2-8.1 = 119.1	121.57 (d)

Per a assignar els senyals aromàtics de la 4-benzil_piperidina 17, es va prendre com a model l'alcaloide tetrahidroisoquinolínic Laudanosina que presenta els desplaçaments químics indicats a la figura 3.13.⁴⁷

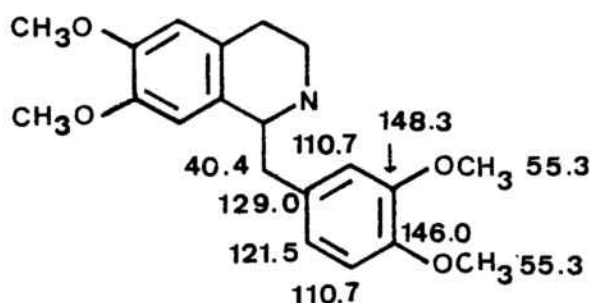


Figura 3.13

Els valors calculats aplicant la regla d'additivitat es varen comparar amb els valors observats per a l'assignació dels carbonis benzènics, i venen tabulats a 3.1.4.

Taula 3.1.4:

	Valors calculats		Valors observats per	
			<u>17</u>	
1C	129.0+1.0 = 130.0		136.34	(s)
2C	110.7-7.7 = 103.0		105.98	(d)
3C	148.3+1.0 = 149.3		152.95	(s)
4C	146.0-14.0 = 132.0		136.34	(s)
5C	110.7+31.4 = 142.1		152.95	(s)
6C	121.5-14.4 = 107.1		105.98	(d)

En ambdós compostos els carbonis metoxílics de les posicions meta apareixen com a quadruplet sobre δ 5.5 ppm. La piperidina 17 mostra un desplaçament químic de δ 60.84 ppm per al grup metoxil orto-disubstituit. És conegut⁴³ que els substituents orto respecte a un grup metoxil en sistemes d'anisole o de naftalè creen interaccions estèriques que provoquen la seva variació conformacional. Així, el grup metoxil orto-disubstituit es veu obligat a orientar-se fora del pla de l'anell benzènic i l'apantallament del senyal del carboni metoxílic a δ 60 ($\Delta\delta$ = 5 ppm) és degut a la no coplanarietat del grup.

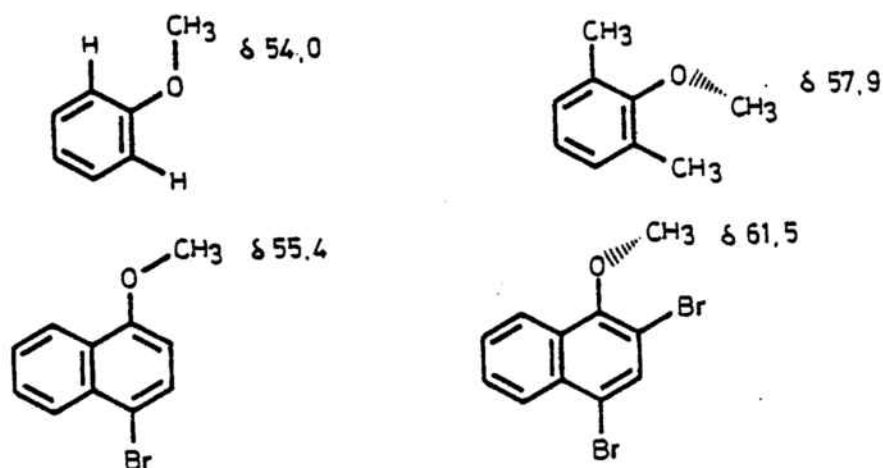


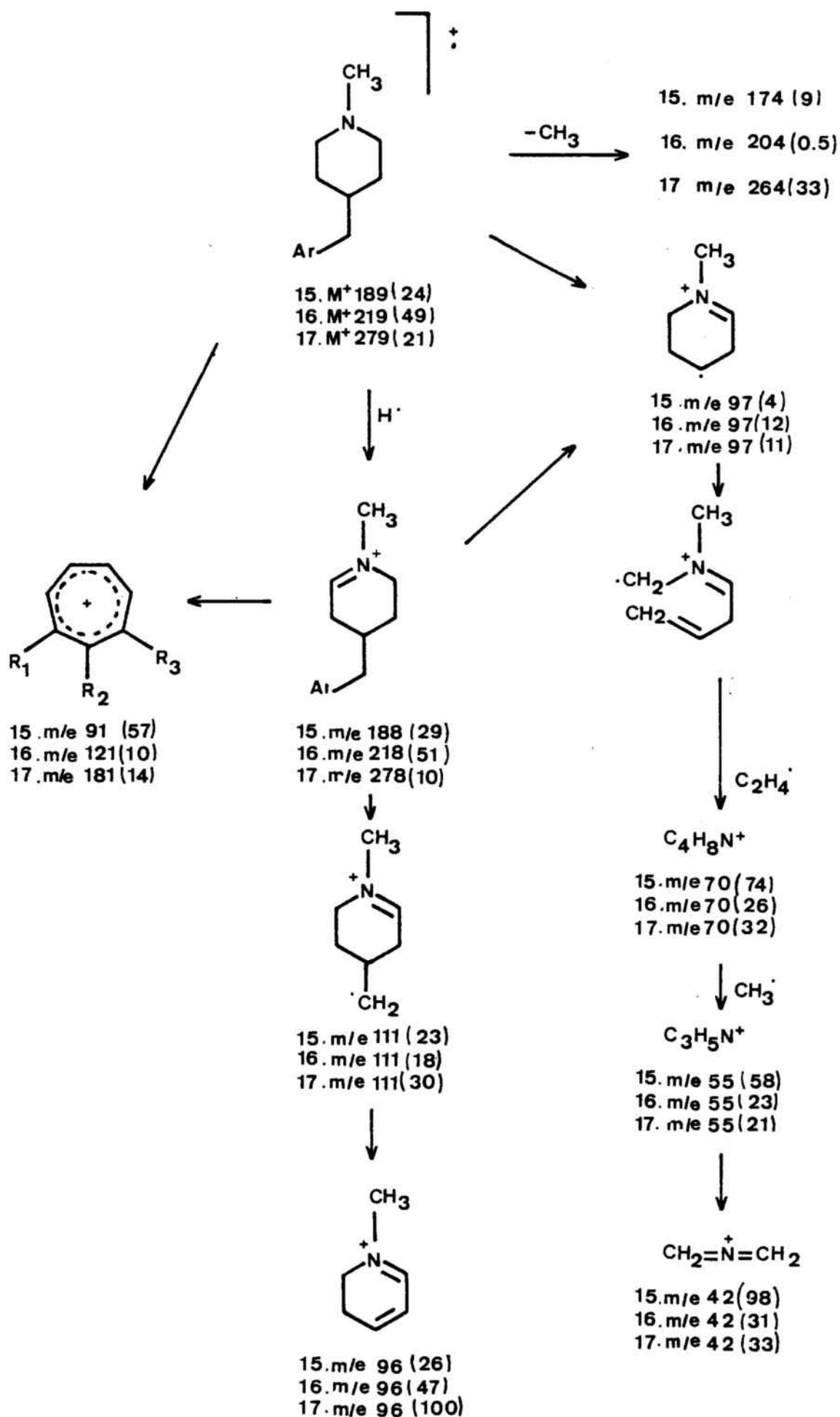
Figura 3.14

Finalment, els principals pics observats en l'espectre de masses⁴⁹ de les 4-benzilpiperidines 15, 16 i 17 s'indiquen a la taula 3.1.5.

Taula 3.1.5: Principals pics observats en l'espectre de masses de les 4-benzilpiperidines 15, 16 i 17.

m/e	<u>15</u>	m/e	<u>16</u>	m/e	<u>17</u>	
	%		%		%	
190	5	220	9	280	5	M ⁺ +1
189	24	219	46	279	21	M ⁺
188	29	218	51	278	10	M ⁺ -1
174	0.5	204	9	264	33	
121	10	121	8	248	34	
111	23	111	18	181	14	
98	36	98	22	111	30	
97	4	97	12	98	24	
96	26	96	47	97	11	
91	57	91	17	96	100	
83	65	83	39	83	67	
71	13	71	9	82	10	
70	74	70	26	70	32	
65	39	65	7	55	21	
55	58	55	23	44	30	
44	100	44	39	43	16	
43	57	43	100	42	33	
42	98	42	31			

El patró de fragmentació de les 4-benzilpiperidines 15, 16 i 17 s'esquematitza a continuació. S'observa la fragmentació benzílica que dona lloc als cations tro_pili corresponents a cada compost (m/e 91, m/e 121, m/e 181), així com el fragment C₇H₁₃N, m/e 111, resultant de la pèrdua del radical aril. També cal destacar l'intensitat del pic base M-1, característica de sistemes de piperidina 4-alquil substituïdes.



3.2. Ciclació oxidativa amb acetat mercúric:

3.2.1. Oxidació amb acetat mercúric de la 4-benzilpiperidina (15):

La ciclació oxidativa de la piperidina 15 es va assajar seguint les condicions emprades per a la síntesi de sistemes relacionats,⁵⁰ amb un excés d'acetat mercúric en medi àcid acètic aquós del 10% i atmòsfera de nitrogen. En cap cas però, vàrem obtenir el 2-metil-7,8-benzomorfa desitjat (18).

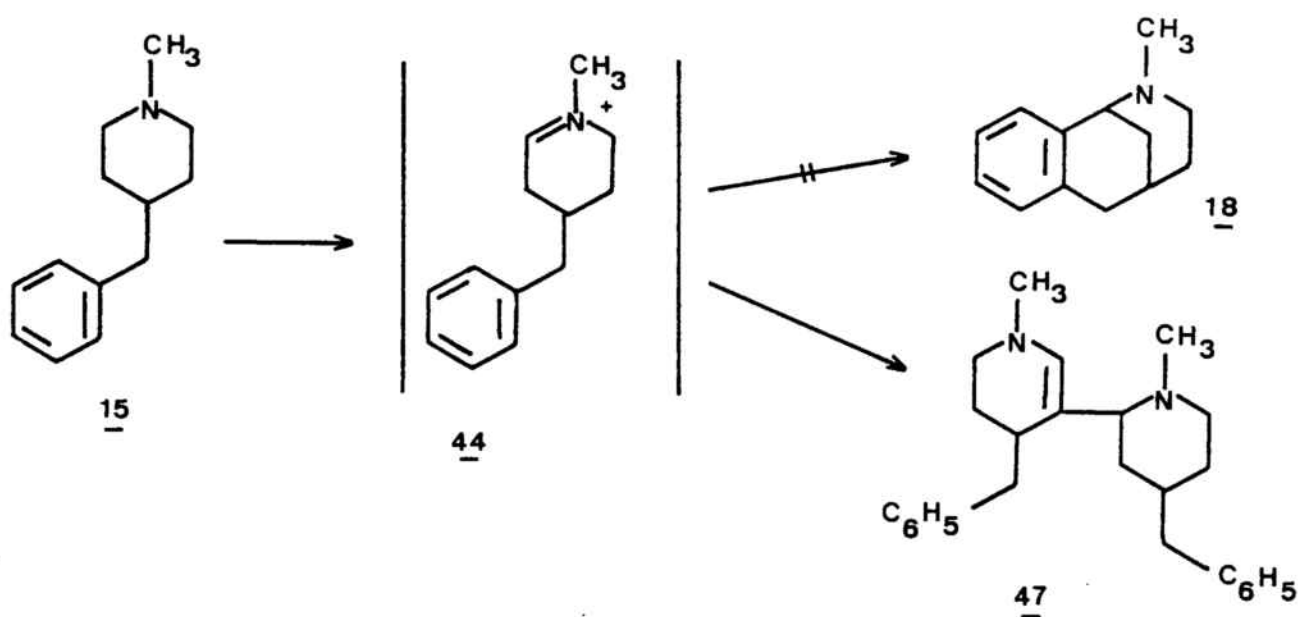


Figura 3.15

Els productes resultants de la reacció es varen separar per cromatografia en columna de Silicagel, identificant-se per les seves dades espectroscòpiques. Per elució amb $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (99:1) es va aïllar la 4-benzil-1-metilpiperidina de partida (15) i per elució amb CHCl_3 es va obtenir la 4-benzil-3-(4-benzil-1-metil-2-piperidil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidropiridina (47), resultat de la dimerització de la sal d'imini 44.

L'espectre de ^1H -RMN de 47 mostra dos singlets a δ 2.23 i 2.64 ppm, assignables a metils d'amina terciària i d'enamina respectivament, i un singlet ample desapantallat a δ 5.9, característic d'un protó olefínic. L'aparició de bandes d'absorció a l'IR a 2930 i 1650 cm^{-1} confirma la presència del doble enllaç enamínic. El pic molecular en l'espectre de masses s'observa a m/e 374, la qual cosa també coincideix amb l'estructura del dímer 47. Igualment, apareixen pics a m/e 187 i m/e 188, corresponents a la fragmentació per l'enllaç 3-2'.

La formació de la tetrahidropiridina 47 s'explica considerant la possibilitat de condensació entre la sal de tetrahidropiridini 44 i l'enamina corresponent, en equilibri en el medi de reacció.

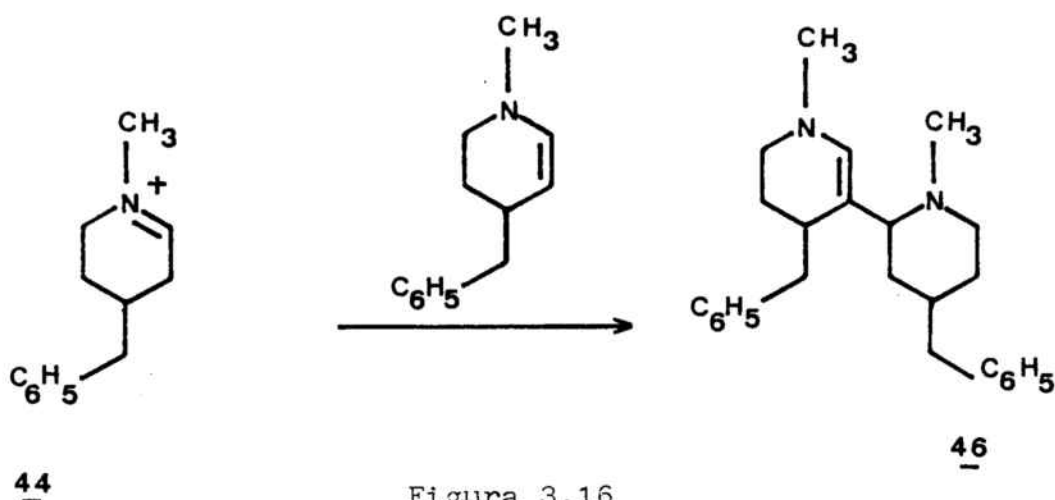


Figura 3.16

En el context d'estudis sobre l'oxidació amb acetat mercúric de pirrolidines i de piperidines diversament substituïdes ja s'havia observat un comportament similar per a les N-metilpirrolidines i N-metilpiperidines.⁵¹

La necessitat d'activar el nucli aromàtic queda evidenciada en obtenir el dímer 47 i no el 7,8-benzomorfa 18, la qual cosa demostra la rapidesa de l'atac de la forma enamínica en front de l'atac intramolecular de l'anell benzènic sobre la sal d'imini.

3.2.2. Oxidació amb acetat mercúric de la 4-benzilpiperidina 16:

L'oxidació de la benzilpiperidina 16 i la seva ciclació posterior amb àcid acètic aquós del 40% seguint les condicions experimentals desenvolupades en l'apartat anterior va conduir a una mescla de tres productes que es varen separar per cromatografia en columna de Silicagel i purificar per cromatografia en capa fina preparativa.

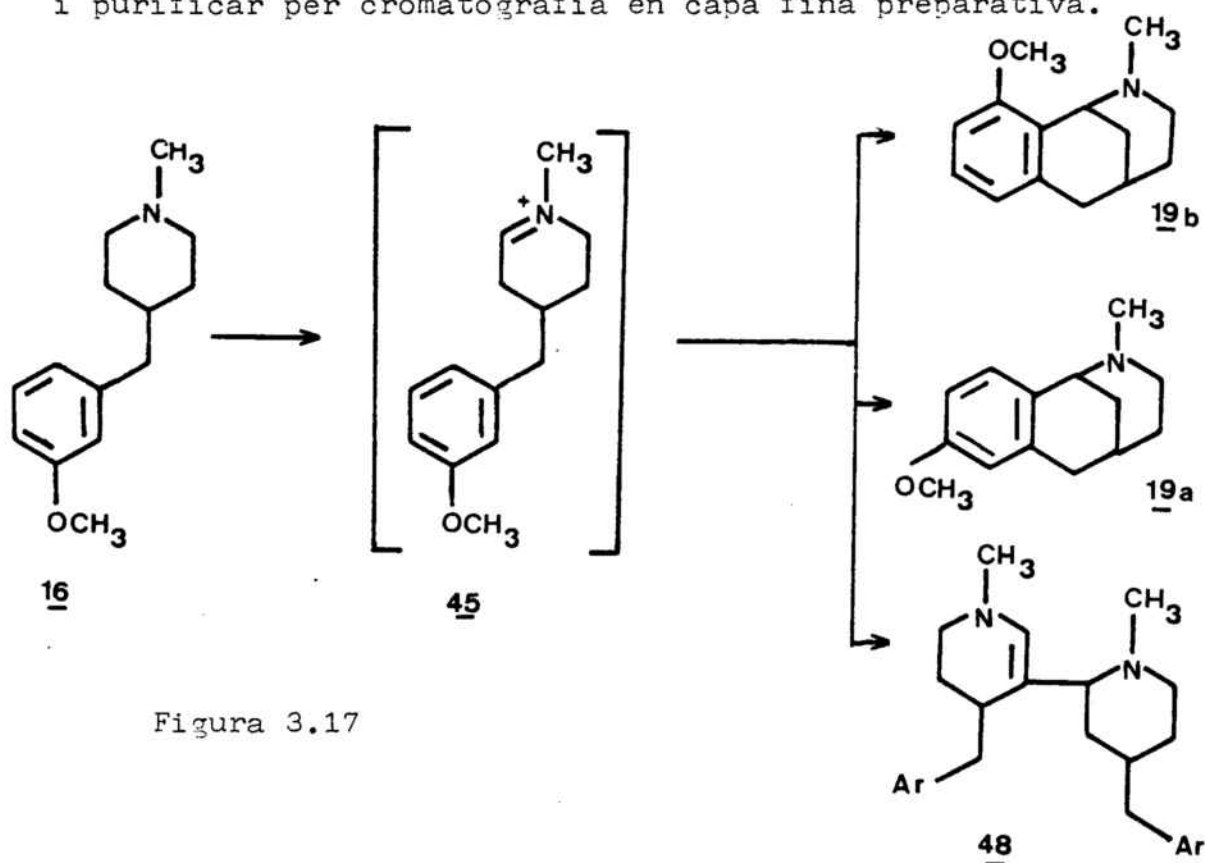


Figura 3.17

Ar : 3-Metoxifenil

El producte majoritari, obtingut en eluir amb CHCl_3 , es va identificar com a 1-metil-3-[1-metil-4-(3-metoxibenzil)-2-piridil]-4-(3-metoxibenzil)-1,2,3,4-tetrahidropiridina (48), dímer format per condensació entre la sal d'imini 45 i la 1,2,3,4-tetrahidropiridina corresponent, anàlogament al cas anterior (47).

Les bandes d'absorció a l'IR a 2900 i 1635 cm^{-1} són característiques del doble enllaç enamínic. L'espectre de ^1H -RMN (60MHz) presenta, al igual que el dímer 47, dos singlets a δ 2.23 i 2.63 ppm atribuïbles al NCH_3 d'amina terciària i d'enamina respectivament, i un singlet ample a δ 6.0 ppm del protó olefínic, a més del singlet del grup metoxil que ressona a δ 3.75 ppm. L'espectre de RMN de 200MHz corrobora les dades anteriors, encara que el protó olefínic es presenta com un multiplet posant de manifest l'existència de diversos diastereòmers degut als tres centres quirals del compost.

En eluir amb $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (97:3) s'obtenen dos productes identificats com als 7,8-benzomorfans 19a i 19b en proporció 1:1, impurificats per la 4-benzilpiperidina de partida (16). La separació de 19a, 19b i 16 es va realitzar per cromatografia en capa fina preparativa i es varen identificar per les dades espectroscòpiques.

Els isòmers 19a i 19b es diferencien en la posició del grup metoxil en el nucli aromàtic, segons el punt on ha tingut lloc la ciclació (en para per 19a i en orto per 19b). Així, el triplet corresponent al protó angular de la posició 1 està més desapantallat quan el grup metoxil es troba en posició 10 (isòmer 19b), tal com es veu clarament en l'espectre de la figura següent.

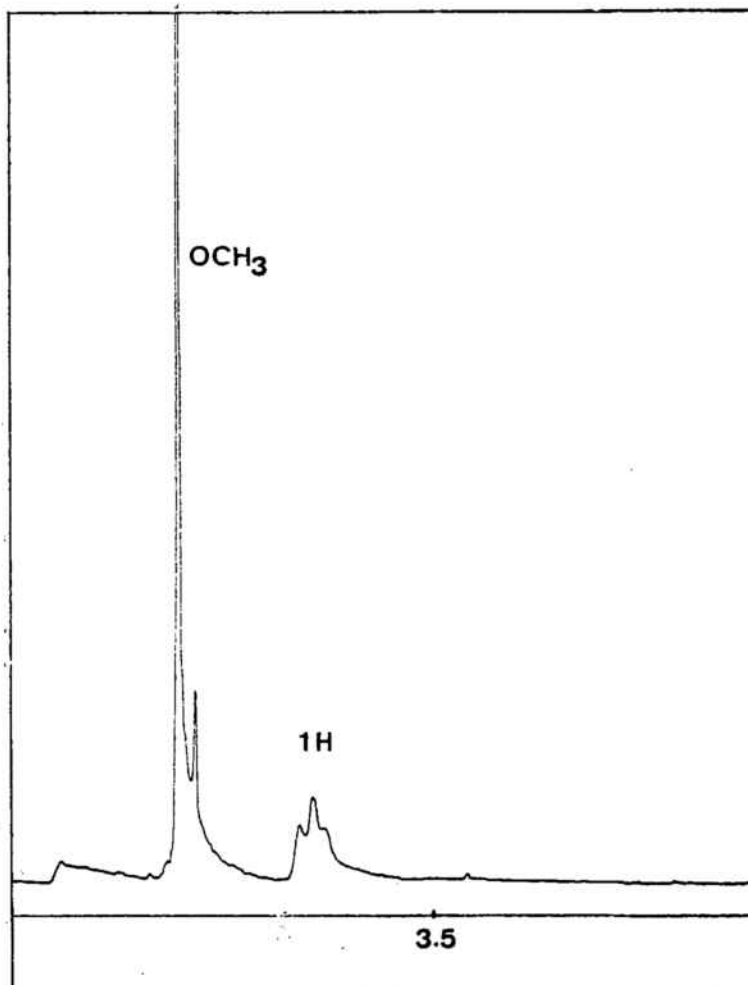
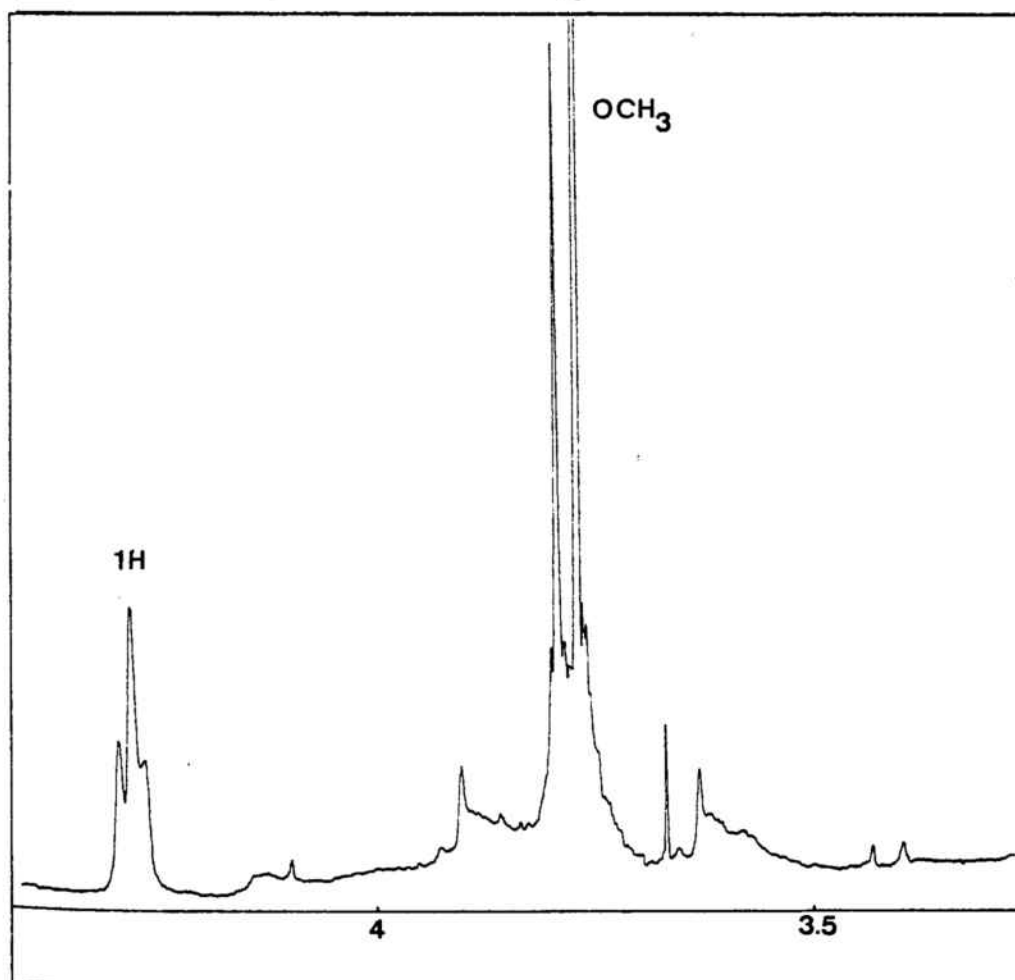
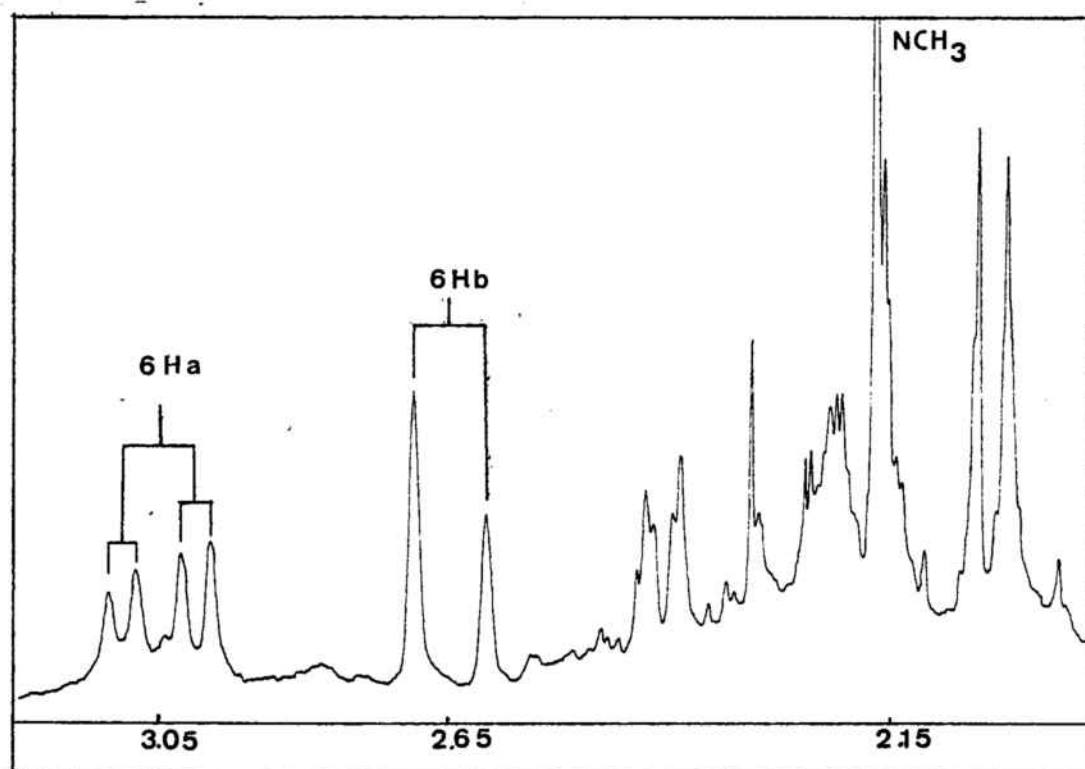


Figura 3.13: A dalt: compost 19a; a baix: compost 19b.



La segona dada més significativa de l'espectre de RMN de 200MHz de les estructures 19a i 19b és l'aparició de dos senyals diferenciats per als protons de la posició 6, prova del seu comportament diastereotòpic que implica una estructura rígida, per tant ciclada. Així, un dels protons de la posició 6, que anomenarem 6Ha, ressona a δ 3.05 en forma de doble doblet amb una constant d'acobla-
ment geminal $J=18\text{Hz}$ i una constant d'acoblament amb el protó de la posició 5 (5H) de 6.6Hz. El segon protó de la posició 6 (6Hb), apareix com un doblet centrat a δ 2.65 ppm, amb una sola constant d'acoblament $J_{\text{Ha-Hb}}=18\text{Hz}$. El fet de que no es manifesti l'acoblament entre 6Ha i 5H ($J=0\text{Hz}$) implica un angle de l'ordre de 80° , la qual cosa s'ha comprovat sobre els models Dreiding. Així, queda clar que els protons 6Hb-5H es troben en una disposició trans, mentre que 6Ha-5H es troben en una disposició cis respecte a l'anell B.



Els altres senyals remarcables dels espectres de RMN dels 7,8-benzomorfans 19a i 19b són dos singlets a δ 2.15 i 3.79 ppm, assignables al NCH_3 i al OCH_3 respectivament.

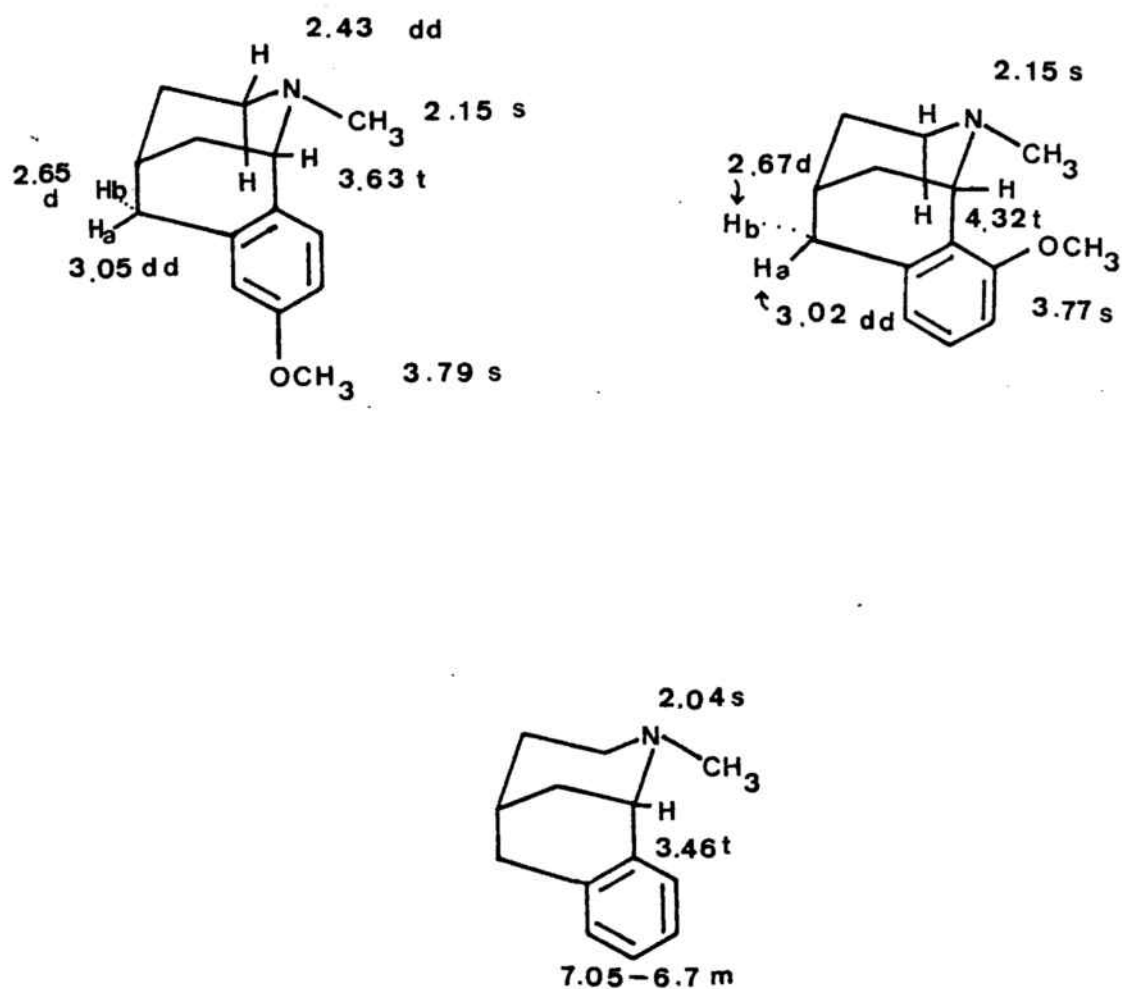


Figura 3.20

L'espectroscopia de ^{13}C -RMN es va dur a terme per al 7,8-benzomorfa 19a, en què el grup metoxil de l'anell aromàtic es troba en la posició 8. Es destacable que els carbonis caps de pont 1C i 5C, així com el carboni de la posició 3 ressonen a camps més alts que els carbonis corresponents de la 4-benzilpiperidina de partida (16). Aquest apantallament és degut a l'efecte " γ -gauche" dels substituents 1,3-diaxials en les posicions 1 i 5. La presència d'aquests dos substituents axials implica una estructura ciclada. Els sis carbonis de l'anell benzènic apareixen separatament, en forma de tres singlets i tres doblets segons l'espectre de "off resonance". El fet d'haver-hi tres carbonis quaternaris també coincideix amb una estructura ciclada com és 19a. A la figura següent s'indiquen els valors assignats per cada carboni del 7,8-benzomorfa 19a.

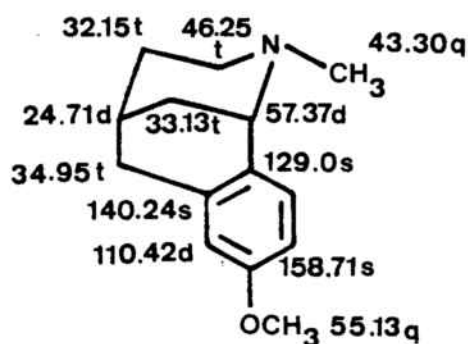


Figura 3.21

3.2.3. Oxidació amb acetat mercuric de la 4-benzilpiperidina 17:

L'oxidació de la 4-benzilpiperidina 17, on l'anell benzènic està activat per tres grups metoxil, seguida de reflux amb àcid acètic del 50% durant cinc dies en atmòsfera de nitrògen, va proporcionar el 7,8-benzomorfa 20 amb un 90% de rendiment.

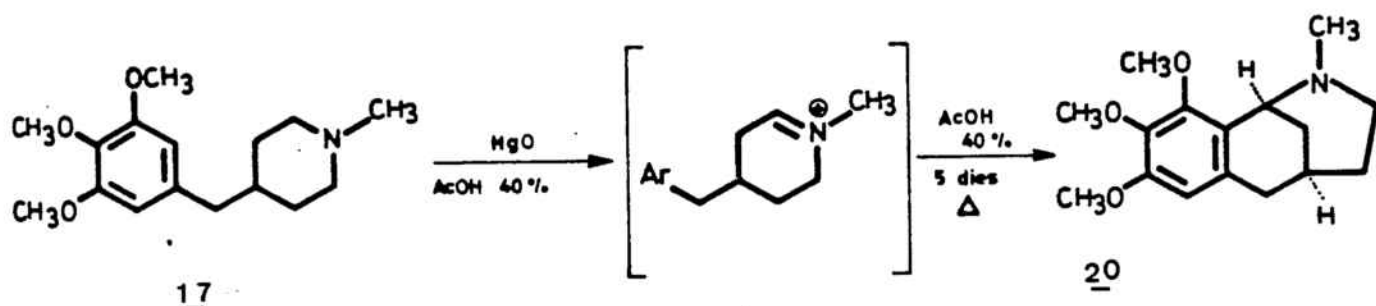


Figura 3.22

L'espectre de RMN (200MHz) del 7,8-benzomorfa 20, perfectament comparable als corresponents als exemples 19a i 19b, mostra el protó angular de la posició 1 com un triplet desapantallat a 4.2 ppm, i els dos protons diastereotòpics de la posició 6 com a doblet doblet ($J=18\text{Hz}$, $J=6.6\text{Hz}$) a $\delta 3.0$ ppm (6Ha) i com a doblet ($J=18\text{Hz}$) a $\delta 2.6$ (6Hb). Igualment, s'observen els singlets a 2.2 i 3.84 ppm assignables a NCH_3 i OCH_3 respectivament.

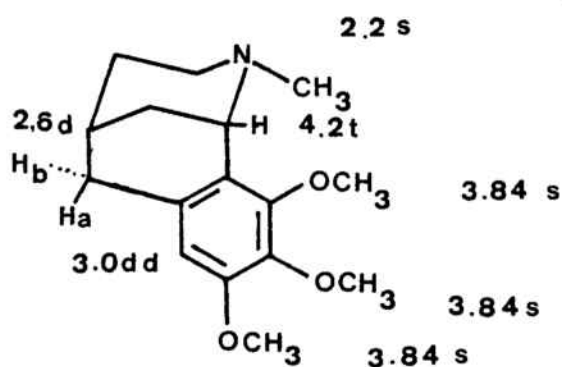


Figura 3.23

A continuació, es tabulen les dades de ¹H-RMN dels 7,8-benzomorfans sintetitzats i les del nucli bàsic (18) sintetitzat l'any 1969.⁴

	<u>18</u>	<u>19a</u>	<u>19b</u>	<u>20</u>
NCH ₃	2.04 (s)	2.15 (s)	2.15 (s)	2.20 (s)
OCH ₃	-	3.79 (s)	3.77 (s)	3.84 (s)
1H	3.46 (t) J=4Hz	3.63 (t) J=3Hz	4.32 (t) J=3Hz	4.20 (t) J=3Hz
6Ha	s.p.	3.05 (dd) J=18Hz J=6.6Hz	3.02 (dd) J=18Hz J=6.6Hz	3.03 (dd) J=18Hz J=6.6Hz
6Hb	s.p.	2.65 (d) J=18Hz	2.67 (d) J=18Hz	2.60 (d) J=18Hz

Per espectroscopia de ^{13}C -RMN s'observen separatament els sis carbonis aromàtics dels quals un sol apareix com a doblet en l'espectre de "off resonance". Igualment, els carbonis 1,3 i 5 ressonen a camps més alts que els carbonis corresponents de la benzilpiperidina de partida 17 degut a l'efecte " γ -gauche" dels substituents 1,3-diaxials en les posicions 1 i 5. Les dues observacions concorden amb l'estructura ciclada del 7,8-benzomorfa 20. En passar de la 4-benzilpiperidina 17 al 7,8-benzomorfa 20 el grup metoxil de la posició 10 també es troba orto-disubstituit, de tal manera que perd la coplanarietat amb l'anell aromàtic i el senyal d'aquest carboni metoxílic apareix desapantallat a $\delta 60.42$ ($\Delta\delta 5$ ppm).

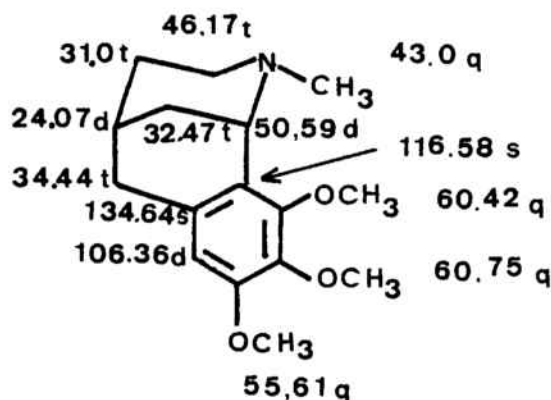


Figura 3.24

A continuació s'esquematitza el patró de fragmentació del 7,8-benzomorfa 20 segons el seu espectre de masses. La fragmentació dels 7,8-benzomorfans 19a i 19b també correspon amb el patró indicat.

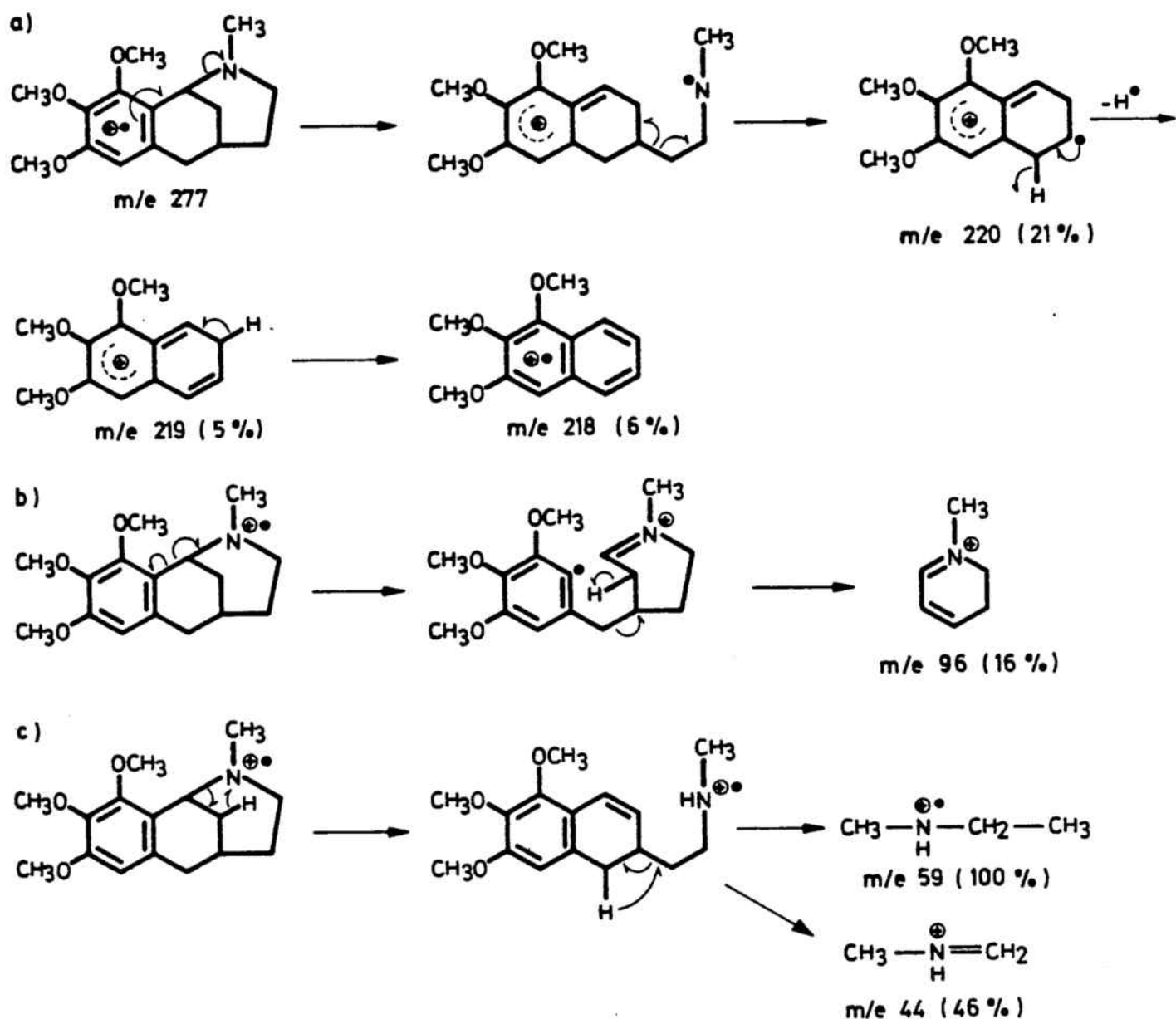


Figura 3.25

4.-SÍNTESI DE 7,8-BENZOMORFANS VIA
2-CIANOPIPERIDINES.

Les 2-cianotetrahidropiridines i les 2-cianotetrahidropiperidines es poden considerar com a formes latents de sals d'imini degut a la seva capacitat de perdre un ió cianur per tractament àcid.⁵²⁻⁵⁶ Per aquest motiu, aquests compostos han estat utilitzats amb freqüència com a intermedis en la síntesi d'alcaloides,⁵⁷ especialment en la d'alcaloides indòlics.⁵⁸⁻⁶¹

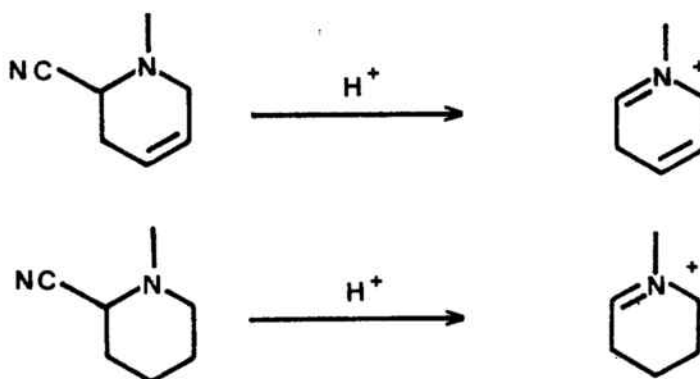


Figura 4.1

En aquest context, mereixen especial atenció les síntesis que impliquen una ciclació intramolecular sobre el nucli indòlic per atac electròfil d'una sal d'imini generada a partir d'una 2-cianotetrahidropiridina o d'una 2-cianopiperidina.⁶²⁻⁶⁵ L'aplicació d'aquest tipus de ciclacions ha estat limitada a l'obtenció de sistemes amb anells condensats, com el de hexahidroindolo [2,3-a] quinolimidina, present en la dihidrogambirtanina^{62b} o la deplancheïna,⁶⁴ existint escassos exemples en els que aquesta propietat s'haigui extès a la síntesi de sistemes policíclics amb pont condensats amb el nucli indòlic, com n'és un cas la síntesi de l'esquelet fonamental de l'ervitsina⁶⁶ per ciclació en medi àcid d'una 2-cianopiperidina adient.

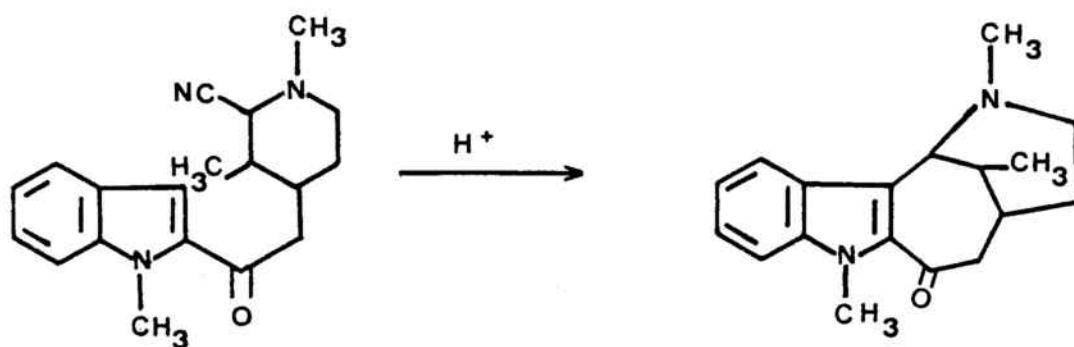


Figura 4.2

No coneixem però cap precedent de ciclació intramolecular anàloga per atac d'un anell de tipus benzènic sobre una sal de tetrahidropiridini generada a partir d'una 2-cianopiperidina. Així, tal com hem indicat en la introducció d'aquest treball, ens varem proposar sintetitzar el 7,8-benzomorfa 19 per tractament àcid de la 2-ciano-

piperidina corresponent 53

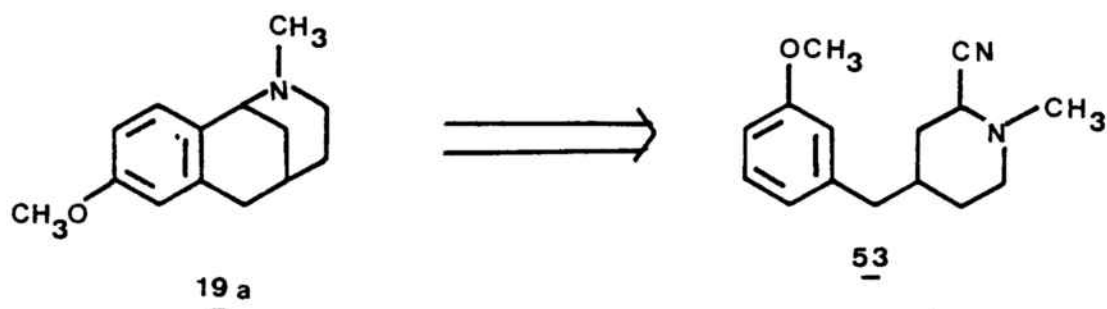


Figura 4.3

En el capítol 3.2.2 hem vist que l'anell benzènic, . activat per la presència d'un grup metoxil, competia amb la forma enamínica de la sal de tetrahidropiridini i en l'etapa de ciclació s'obtenia majoritàriament el dímer 48 i els 7,8-benzomorfans 19a i 19b en igual proporció. En intentar la ciclació a partir de la forma latent de la sal d'imini cabia esperar, en primer lloc, un augment del rendiment ja que en cap moment es manipula la sal d'imini com a tal, cosa que s'havia de fer en oxidar la piperidina 16 amb acetat mercuríic. Per altre banda podíen variar els resultats de la reacció en quan a les propor_ cions de dímer 48 i de 7,8-benzomorfans 19a i 19b, la qual cosa ens permetria comparar els mètodes i avaluar els avantatges de cadascun.

La preparació de la 2-ciano-1-metil-4-(3-metoxibenzil)_ piperidina 53 de partida es va realitzar per reducció del doble enllaç carboni carboni de la 2-cianotetrahidro_ piridina 50, ja que com sabem les 2-ciano-1,2,3,6-tetra_ hidropiridines s'assoleixen fàcilment per cianació reduc_

tora⁵² de les corresponents sals de piridini.

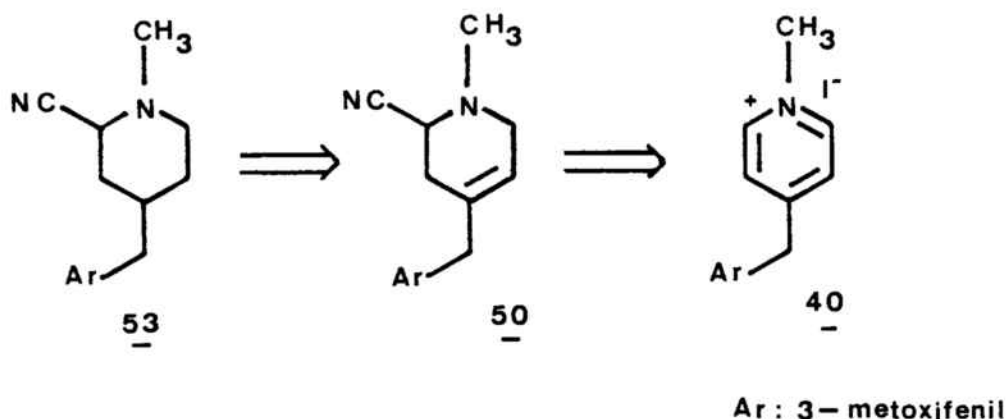


Figura 4.4

4.1. Síntesi de la 2-cianopiperidina 53 a partir de la 2-cianotetrahidropiridina 50:

Tal com hem comentat, el iodur de 1-metil-4-(3-metoxibenzil)piridini (40), preparat com anteriorment per a la síntesi dels 7,8-benzomorfans 19a i 19b via ciclació oxidativa amb acetat mercuric (capítol 3.2.1), és el precursor sintètic de la 2-cianotetrahidropiridina 50.

La cianació reductora⁵ de sals de 1-alkilpiridini constitueix un dels procediments més generals per assolir 2-ciano-1,2,3,6-tetrahidropiridines i consisteix en reduir les sals amb borhidrur sòdic en presència d'ions cianur. Aquesta reacció transcorre per un mecanisme anàleg al de la reducció de sals de piridini amb borhidrur sòdic per a donar tetrahidropiridines,¹⁷ en què els ions cianur competeixen eficaçment amb els ions hidrur en l'atac de la dihidropiridina protonada, obtenint-se una 2-ciano-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

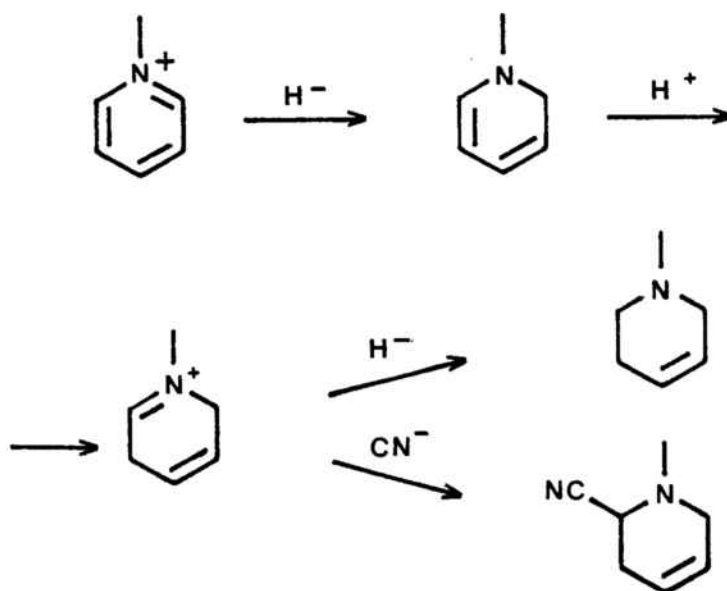


Figura 4.5

En el nostre cas, el tractament de la sal de piridini 40 amb borhidrur sòdic en presència d'un excés d'ions cianur en un sistema bifàsic d'aigua-èter, va rendir la 2-ciano-4-(3-metoxibenzil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (50) amb un 90% de rendiment.

L'espectre de IR presenta un senyal a 2220 cm^{-1} degut a la vibració de tensió del grup nitril. En l'espectre de RMN (60 MHz) s'aprecien dos singlets a $\delta 2.39$ i 3.77 ppm assignables al grup NCH_3 i al grup OCH_3 respectivament. El singlet ample característic del protó vinílic apareix a $\delta 5.51$ ppm, i els protons de la posició benzílica ressonen a $\delta 3.29$ en forma de singlet. La banda corresponent al protó metínic de la posició 2 de l'anell de piperidina s'observa juxtaposada al singlet de OCH_3 a

δ3.6-3.7. En l'espectre de 200MHz s'aprecia clarament un doblet centrat a δ3.75 ppm (J=5 Hz, J=1.6 Hz).

Les dades de l'espectre de ^{13}C -RMN s'indiquen en la figura 4.6.

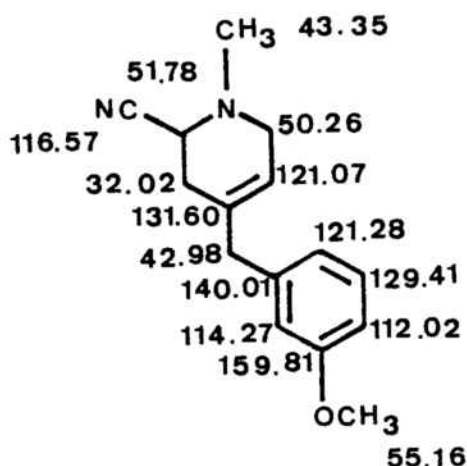
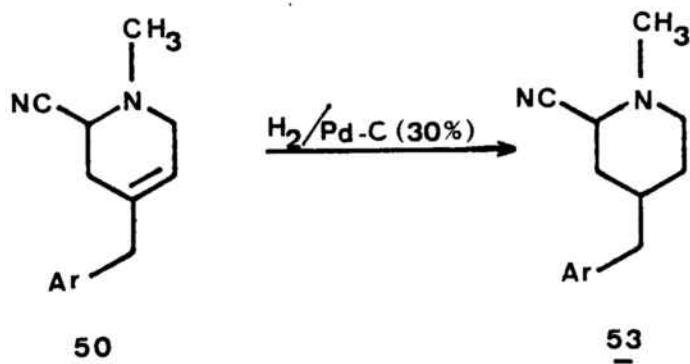


Figura 4.6

La reducció del doble enllaç de la 2-cianotetrahidropiridina 50 es va dur a terme per hidrogenació catalítica d'una solució metanòlica de 50 amb un 30% en pes de pal·ladi-carbó (10%, Merck). La tècnica experimental, optimitzada en assajos anteriors realitzats en el nostre Departament,⁶⁷ va resultar excel·lent donant un rendiment del 38%.



Ar: 3-metoxifenil

Figura 4.7

Degut a la presència de dos centres quirals en els carbonis 2 i 4 de l'anell piperidínic, eren possibles dos diastereòmers per a la 2-cianopiperidina 53. No obstant això, en estudiar les dades espectroscòpiques de ^1H i ^{13}C -RMN es va constatar la formació d'un sol diastereòmer.⁶⁹

En l'espectre de IR de la 2-cianopiperidina 53 s'observa una banda a 2220 cm^{-1} característica de l'agrupació ciano. L'espectre de ^1H -RMN (200MHz) mostra com a senyals més característics dos singlets a $\delta 2.36$ i 3.80 ppm, assignables als grups NCH_3 i OCH_3 respectivament. El protó metínic de la posició 2 apareix com un doblet a 3.63 ppm, amb unes constants d'acoblament $J=4.2$ i 1.2 Hz. Tant el desplaçament químic, molt desapantallat, com les dues constants d'acoblament de valor petit, impliquen una disposició equatorial per aquest protó, de la qual cosa es dedueix que el grup nitril ha d'estar en disposició axial. Per altre banda, el protó 6Ha apareix a $\delta 2.33$ ppm, desapantallat un 0.5 ppm respecte al valor teòric suposant que el grup nitril no tingués cap acció. Això posa de manifest l'efecte anisotròpic del grup nitril axial que desapantalla els protons en syn diaxial respecte a ell. Els protons de la posició benzílica formen part d'un sistema de tipus ABC, de multiplicitat complexa, ja que acoplen amb 4Ha que té un desplaçament químic semblant. A la figura 4.3 s'indiquen els valors de δ per a cada protó.

Els protons de l'anell piperidínic es varen assignar amb l'ajut de l'estudi de doble ressonància que es resumeix a la taula 4.1.1.

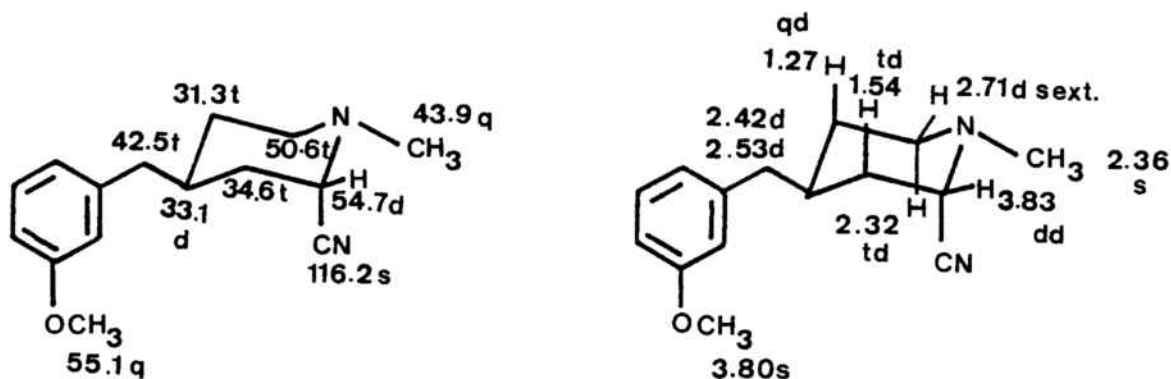


Figura 4.3

Taula 4.1.1:

δ IRRADIADA (ppm)	ASSIGNACIÓ DE LA ZONA IRRADIADA	OBSERVACIONS
1.27	5Ha	. Simplificació a δ 2.71 (6He) . Simplificació a δ 2.32 (6Ha)
1.66	5He	. Doble doblet a δ 2.71 ($J=12.6$ i 4.2 Hz); abans, d sextuplet, 6He.
1.91	3He	. Doble a δ 3.83 ($J=4.2$ Hz); abans, dd, 2He. . Senyal ample a δ 2.53; abans d, $J=7.6$ Hz, Ar-CH ₂ .
2.35-2.36	6Ha	. Senyal ample a δ 2.71 (6He) . Simplificació a δ 1.27 (5Ha)
3.83	2He	. Triplet a δ 1.54 ($J=14$ Hz); abans td, 3Ha.

Per espectroscopia de ^{13}C -RMN també queda clara la disposició axial del grup nitril, observant-se variacions en els desplaçaments químics dels carbonis de l'anell de piperidina. A la taula 4.1.2 comparem les dades de la 4-benzilpiperidina 16 amb les de la 2-cianopiperidina 53, indicant en cada cas l'efecte apantallant o desapantallant del grup nitril axial.⁶³

Taula 4.1.2:

	<u>16</u>	<u>53</u>		efecte
2C	55.92	54.71	-1.21	apantalla
3C	32.29	34.66	2.37	desapantalla
4C	37.23	33.10	-4.13	apantalla
5C	32.29	31.33	-0.96	apantalla
6C	55.92	50.63	-5.29	apantalla

En la figura 4.9 s'indiquen els valors dels desplaçaments químics de cada carboni de la 2-cianopiperidina 53.

El fet de que només es formi el diastereòmer de disposició relativa trans entre els hidrògens de les posicions 2 i 4 de l'anell s'explica per un efecte similar a l'efecte anomèric observat per dioxans.⁶⁹ Així, sembla ser que la reacció vé controlada pels efectes estereoelectrònics. De manera intuitiva, els efectes estereoelectrònics es poden comprendre considerant la interacció dipolar entre el grup electronegatiu CN i el parell d'electrons lliure del nitrògen, que tendeixen a situar-se en sentit oposat, quedant com a forma més estable aquella en què el grup nitril està axial.

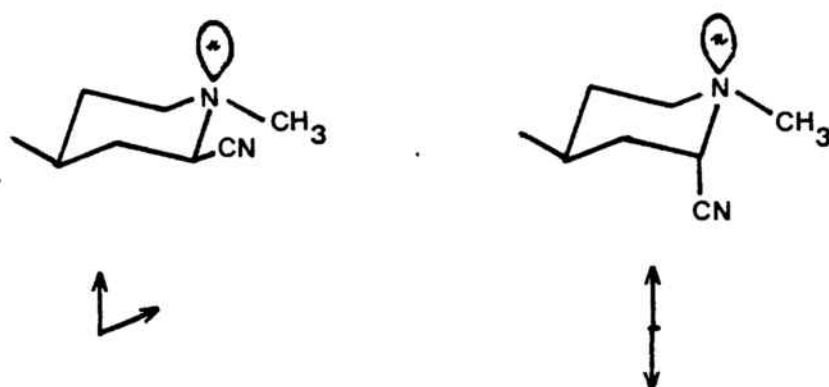


Figura 4.9

Els efectes stereoelectrònics també es poden il.lus_ trar amb el concepte de "doble enllaç-no enllaç" que es mostra a la figura 4.10 o amb la teoria més moderna de que la deslocalització electrònica sigui deguda al solapament de l'orbital del parell d'electrons lliure del nitrògen amb un orbital antienllaçant de l'enllaç sigma C-CN.⁶⁹

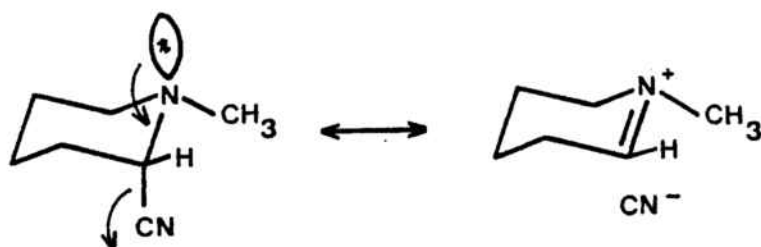


Figura 4.10

4.2. Síntesi de la 2-metil-3-metoxi-2,5-metano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2-benzazocina (19a):

El tractament amb àcid acètic del 30% de la 2-ciano-piperidina 53 a reflux en atmòsfera de nitrògen durant 45 h, va conduir a una mescla de productes que es van separar per cromatografia en columna de Silicagel.

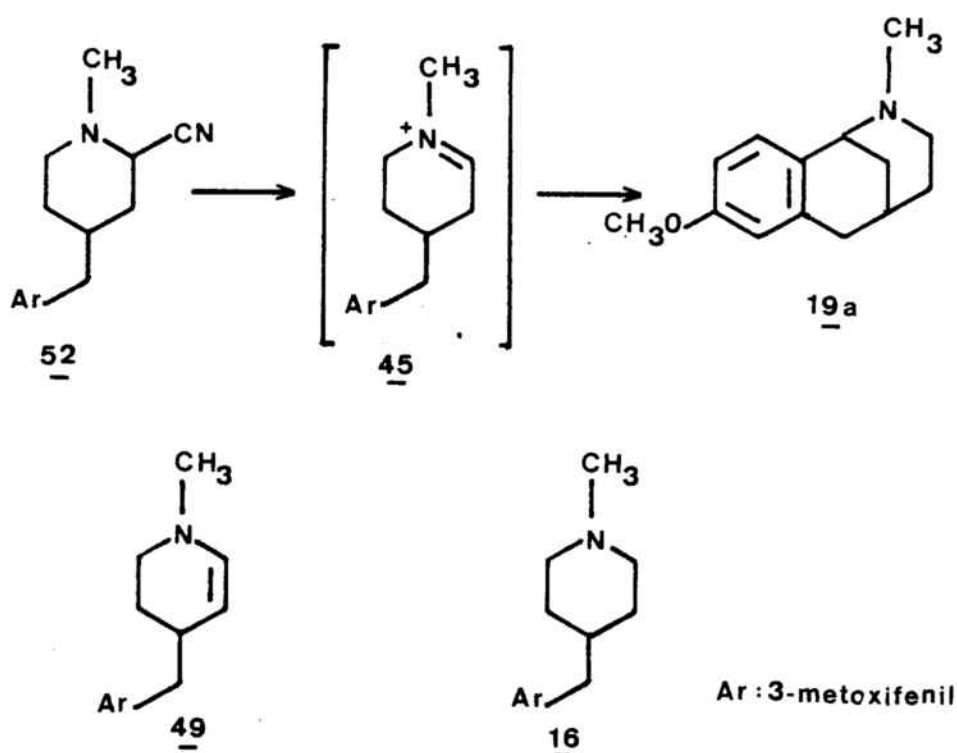


Figura 4.11

En eluir amb cloroform s'aïllen 260 mg (13%) de l'e-namina 49 que s'identifica per les seves dades espectros-còpiques. L'espectre de IR mostra una banda a 1650 cm^{-1} característica del doble enllaç C=C veí d'un nitrògen.

En l'espectre de RMN (60MHz) apareixen dos singlets a 2.26 i 3.67 ppm atribuïbles al NCH_3 i al OCH_3 respectivament. Els dos protons del doble enllaç ressonen com a singlets amples a δ 4.26 (5H) i 5.3 (6H). A δ 6.43-7.26 s'aprecia un multiplet corresponent als protons aromàtics.

En eluir amb $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (99:1), s'aïllen 130 mg (7%) de la 4-benzilpiperidina 16. Finalment, en eluir amb $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (97:3), s'aïllen 210 mg (11%) del 7,8-benzomorfà 19a. Tant la 4-benzilpiperidina 16 com el 7,8-benzomorfà 19a s'identifiquen per les seves dades espectroscòpiques de ^1H -RMN i de IR que es corresponen perfectament amb les descrites en el capítol 3. Així, 19a presenta els dos singlets a 2.15 i 3.79 ppm corresponents al NCH_3 i al OCH_3 respectivament i el protó angular de la posició 1 ressona com a triplet aparent a δ 3.63 ppm, característica inconfundible del 7,8-benzomorfà 19a.

5.- PART EXPERIMENTAL.

5.1. DADES GENERALS:

Els espectres d'infrarroig s'han registrat amb un espectrofotòmetre Perkin-Elmer, model 577. Els espectres de ressonància magnètica nuclear de protó s'han registrat amb un espectròmetre Perkin-Elmer, model R-24B (60MHz). Com a referència interna s'ha emprat el tetrametilsilà.

Els desplaçaments químics es donen en valors δ en parts per milió (ppm). Les abreviacions utilitzades per a l'assignació dels senyals són: s, singlet; d, doblet; t, triplet; q, quadruplet; m, multiplet; sa, singlet ample; dd, doblet de doblets; dt, doblet de triplets; ta, triplet aparent; td, triplet de doblets. Els espectres de ressonància magnètica nuclear de protó (200MHz) i de carboni 13 (50.6MHz) s'han registrat amb un espectròmetre model Varian XL-200. El dissolvent emprat en tots els

espectres és el cloroform deuterat. Els espectres de masses s'han realitzat amb un espectròmetre Hewlett-Packard 5930A. Els punts de fusió s'han mesurat en tubs capil·lars oberts amb un aparell Büchi i no s'han corregit. Per a la cromatografia en columna s'ha utilitzat Silicagel Merk 60 (0.063-0.200 mm) com a absorbent i per a les capes fines Silicagel Merck HF₂₅₄, localitzant les taques per llum ultravioleta o mitjançant una dissolució 1:1 de iodur potàssic al 10% i d'àcid hexacloroplatínic al 3% en medi aquós. L'eluent emprat per les capes fines analítiques ha estat èter-acetona-dietilamina en proporció 70:30:5. Les anàlisis elementals s'han dut a terme amb un analitzador Perkin-Elmer, model 240, a l'Institut de Química Bioorgànica de Catalunya.

5.2. PART EXPERIMENTAL CORRESPONENT A CAPÍTOL II:

4-Benzoilpiridina (26):

Sobre una dispersió de magnesi (4.8 g, 0.2 àtomg) en 60 ml d'èter anhidre, sotmesa a agitació mecànica i atmòsfera inerta, s'addiciona gota a gota brombenzè (31.4 g, 0.2 mol) prèviament diluït amb 50 ml d'èter anhidre. S'escalfa paulatinament fins que s'observa reflux i es manté així 45 minuts a partir de l'inici de la reacció. Seguidament es refreda a 15°C amb un bany d'aigua-gel per afagir, gota a gota, una dissolució de 4-cianopiridina (10.4 g, 0.1 mol) en èter-tetrahidrofuran (90:10) anhidres (100 ml). La mescla es fa refluir durant 6 hores, al cap de les quals s'evapora a sequetat. El residu es tracta amb 50 ml d'àcid sulfúric aquós (1:1). Es renta amb èter,

la capa aquosa es basifica amb hidròxid sòdic del 50% (pH=8-9) i s'extrau amb èter. La fase orgànica s'eixuga (NaSO_4 anh.) i s'evapora proporcionant 16.5 g (rendiment 90%) d'un sòlid groc que s'identifica com a 4-benzoilpiridina (26): pf: 130-131°C (acetona). IR (KBr): 1650 (C=O). RMN (60MHz): 7.25-7.55 (m, 5H, Ar-H), 7.55-7.80 (m, 2H, Pir-H_B), 8.5-8.7 (m, 2H, Pir-H_A).

Etilenacetal de la 4-benzoilpiridina (27):

Una dissolució de 4-benzoilpiridina (9.15 g, 50 mmol), etilenglicol (25 ml, 0.45 mol) i àcid p-toluensulfònic (9.9 g, 52 mmol) en benzè anhidre (100 ml) es fa refluir 36 h, eliminant-ne l'aigua formada mitjançant un Dean-Stark. La solució resultant s'aboca sobre carbonat sòdic aquós del 10% i s'extrau amb benzè. La capa orgànica s'eixuga i s'evapora proporcionant 27 (9.1 g, rendiment 80%). Pf: 65-67°C (acetona). RMN (60MHz): 3.90 (s, 4H, OCH_2), 7.0-7.5 (m, 7H, Ar-H i Pir-H_B), 8.40 (d, J=6 Hz, 2H, Pir-H_A). EM, m/e (intensitat relativa): 227 (M^+ , 1), 183 (53), 150 (22), 149 (93), 106 (21), 105 (100), 78 (13), 77 (38), 51 (29), 50 (13). Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: C, 73.99; H, 5.76; N, 6.16. Trobada: C, 73.76; H, 5.73; N, 6.11.

Iodur de 4-(4,4-etilendioxibenzil)-1-metilpiridini (23):

A una solució de la piridina 27 (12.3 g, 54 mmol) en acetona anhidra (150 ml) s'addiciona iodur de metil (10 ml, 0.16 mol) gota agota. La mescla s'agita 36 h a temperatura ambient i en atmòsfera de nitrògen. Per filtració s'obté un sòlid (17.5 g, rendiment 88%) que s'identifica com a 28. Pf: 137-190°C (acetona). RMN (60MHz): 3.95

(s, 4H, OCH₂), 4.50 (s, 3H, NCH₃), 7.0-7.4 (m, 5H, Ar-H), 7.90 (d, J=6 Hz, 2H, Pir-H_β), 9.2 (d, J=6 Hz, 2H, pir-H_α). Anàlisi elemental calculada per C₁₅H₁₆INO₂: C, 48.79; H, 4.37; N, 3.79. Trobada: C, 48.41; H, 4.29; N, 3.75.

4-(4,4-Etilendioxibenzil)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (29):

Sobre una solució de 28 (8.5 g, 23 mmol) en metanol absolut (150 ml) refredada exteriorment amb gel, s'addiciona lentament borhidrur sòdic (1.39 g, 50 mmol) i s'agita a temperatura ambient durant 4 h. La mescla s'aboca sobre carbonat potàssic aquós i s'extrau amb cloroform. Les capes orgàniques s'eixuguen i evaporen per a donar 29 (5.5 g, rendiment 90%). Es purifica per microdestil·lació (150-180°C, 0.1 mmHg) i posterior recristal·lització. Pf: 36-38°C (èter-acetona). RMN (60MHz): 2.15 (s, 3H, NCH₃), 1.9-2.5 (m, 4H, 5H i 6H), 2.65-2.90 (q, 2H, 2H), 3.70 (sa, 4H, OCH₂), 5.60 (sa, 1H, 3H), 6.9-7.4 (m, 5H, Ar-H). EM, m/e (intensitat relativa): 245 (M⁺, 4), 200 (3), 172 (11), 149 (100), 105 (47), 96 (98), 77 (26), 51 (9), 42 (15). Anàlisi elemental calculada per C₁₅H₁₉NO₂: C, 73.44; H, 7.81; N, 5.71. Trobada: C, 73.14; H, 7.33; N, 5.68.

4-Fenil-2,3,8-triazabicciclo[3.3.1]non-3-è (14):

Mètode A: Una solució de l'acetal 29 (2 g, 8.16 mmol) en àcid acètic del 50% desoxigenat es fa refluïr 2 h en atmosfera de nitrògen. El brut de reacció s'aboca sobre aigua-gel, es basifica amb carbonat potàssic i s'extrau amb èter. La fase orgànica s'eixuga i s'evapora donant un oli (1.5 g) que es dissol en 40 ml d'etilenglicol

junt amb hidrat d' hidrazina (2 g, 32 mmol) i hidròxid potàssic (2 g). La barreja resultant s'escalfa en atmòsfera inerta i s'en destil·len els productes de p.e. inferior a 140°C, temperatura que es manté durant 1 h més. La mescla s'aboca sobre aigua-gel i s'extrau amb èter. Les capes etèries s'eixuguen i s'evaporen per donar una barreja de producte de partida (29) i de triazabíciclo 14. Per cromatografia en capa fina preparativa s'aïllen 100mg de 14 (valor de Rf inferior).

Mètode B: Una solució d'acetal 29 (1 g, 4.1 mmol) en àcid clorhídric aquós del 20% (20 ml) i metanol (10 ml) s'agita 20 minuts a 60°C en atmòsfera de nitrògen. La barreja resultant es basifica amb carbonat potàssic i s'extrau amb èter. La fase orgànica s'eixuga i s'evapora rendint 4-benzoil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (30) (0.7 g, rendiment 85%). IR (NaCl): 1650 (C=O). RMN (60MHz): 2.30 (s, 3H, NCH₃), 2.55 (sa, 4H, 5H i 6H), 2.8-3.3 (m, 2H, 2H), 6.30 (sa, 1H, 3H), 7.0-7.6 (m, 5H, Ar-H). Es prepara una dissolució de sodi metall finament tallat (0.7 g, 30 mmol) en metanol desoxigenat i anhidre, sobre la qual s'addiciona gota a gota a gota una solució de cetona 30 (1.5 g, 7.5 mmol) en metanol desoxigenat (10 ml). La mescla es fa refluir 3 h. Després de refredar, s'afageixen 30 ml d'etilenglicol i hidrat d' hidrazina del 80% (2 g, 32 mmol). La mescla s'escalfa i s'en destil·len l'aigua, el metanol i l'excés d'hidrat d' hidrazina en corrent de nitrògen, deixant que la temperatura arribi a 140°C (3 h). La solució resultant s'agita 15 h a 140°C en atmòsfera inerta. El brut de reacció s'aboca sobre aigua i s'extrau amb èter. Els extractes etèris es renten amb aigua, s'eixuguen i s'evaporen rendint 14 (1.1 g, 67%) que es puri-

fica per cromatografia en columna de Silicagel (CHCl_3). IR (NaCl): 3100-3500 (NH), 1590 (C=N). RMN (200MHz): 2.35 (s, 3H, NCH_3), 2.63 (m, 1H, 7He), 3.15 (sa, 1H, 5H), 4.02 (sa, 1H, 1H), 6.60 (sa, 1H, variable, NH), 7.3-7.4 (m, 3H, Ar-H), 7.6-7.7 (m, 2H, Ar-H). ^{13}C -RMN: 25.45 (d, 5C), 26.07 i 29.07 (2t, 6C i 9C), 41.59 (q, NCH_3), 47.57 (t, 7C), 65.97 (d, 1C), 123.68 (d, Cpara), 126.84 i 128.04 (2d, Corto i Cmeta), 137.58 (s, Cipso), 142.38 (s, C4). EM, m/e (intensitat relativa): 215 (M^+ , 15), 158 (8), 157 (9), 115 (23), 96 (100), 95 (37), 94 (60), 91 (23), 77 (22), 70 (31), 51 (13), 44 (17), 42 (43). El hidrocloreur de 31 es recristal·litza d'acetona: pf: 188-189°C. IR (KBr): 3250 (NH), 1590 (C=N). RMN (200MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$): 2.70 (s, 3H, NCH_3), 3.0-3.4 (m, 2H, 5H i 7He), 4.70 (sa, 1H, 1H), 7.0-7.7 (m, 5H, Ar-H). Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClN}_3$: C, 62.02; H, 7.21; N, 16.69; Cl, 14.08. Trobada: C, 62.48; H, 7.39; N, 17.06; Cl, 14.20.

5.3. PART EXPERIMENTAL CORRESPONENT AL CAPÍTOL III:

4-(3-Metoxibenzoil)piridina (42):

Procedint segons el mètode d'obtenció de la 4-benzoilpiridina (26), a partir de 3-bromoanísol (10.1 ml, 80 mmol) i de 4-cianopiridina (6 g, 57 mmol) dissolta en tetrahidrofuran (50 ml), s'obté 7.42 g (37%) de 42 en forma de sòlid groc-marronós que es recristal·litza d'èter-acetona: pf: 75°C. IR (KBr): 1660 (C=O). RMN (60MHz): 3.78 (s, 3H, OCH_3), 7.0-7.4 (m, 4H, Ar-H), 7.50 (d, J=6 Hz, 2H, Pir-H), 8.70 (d, J=6 Hz, 2H, Pir-H).

4-Bromopiridina:

En un matràs de tres boques provist de camisa refri_ gerant i agitació forta, es prepara a 0°C, una dissolu_ ció de 4-aminopiridina (8 g, 85 mmol) en 48 ml d'àcid bromhídric -recentment destil.lat sobre NaHSO₃-. Mante_ nint aquesta temperatura, s'addiciona brom (40.8 g, 0.246 mol) gota a gota, durant 10 minuts. Quan el perbromur està ben dissolt, es rebaixa la temperatura a -10°C per afagir molt lentament (30 min) una solució de nitrit sòdic (15.14 g, 0.214 mol) en 22 ml d'aigua. L'agitació es manté 10 minuts a -10°C i després es deixa arribar a la temperatura ambient, recollint els vapors de brom so_ bre permanganat potàssic aquós. Quan ja no apareixen més vapors, el brut de reacció es basifica amb hidròxid sòdic del 68%, evitant que s'elevi la temperatura refredant exteriorment a 0°C. S'extrau amb èter, la capa orgànica s'eixuga, es filtra, i per tractament amb èter-clorhídric s'aïlla el hidrocloreur de la 4-bromopiridina (14.9 g, 90%) en forma sòlida. Si convé es pot conservar 24 h a la nevera abans de filtrar, sense que el producte s'al_ teri. Pf: 263°C. RMN (60MHz, DMSO-d₆/D₂O): 8.5 (m, 2H, Pir-H), 8.8 (m, 2H, Pir-H).

4-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)piridina (43):

A una dissolució preparada a -70°C d'hidrocloreur de 4-bromopiridina (6.7 g, 34.6 mmol) en èter anhidre (60 ml) s'addiciona gota a gota n-butil.liti (43.3 ml, 69.28 mmol) prèviament diluit amb 30 ml d'èter anhidre i refre_ dat a -70°C. S'agita mantenint aquesta temperatura du_ rant 1 h, i a -30°C durant 30 min més. Seguidament s'a_ fageix gota a gota una solució de 3,4,5-trimetoxibenzo_

nitril (6.69 g, 34.63 mmol) en benzè anhidre (40 ml) refredada a 0°C, mantenint la mescla de reacció a -30°C (1 h 30 min) i s'agita a aquesta temperatura 30 min després d'acabada l'addició. El brut de reacció s'aboca sobre aigua-gel i s'acidifica amb àcid clorhídric del 20%. Les capes aquoses es renten amb benzè i les orgàniques amb aigua. Les aigües àcides reunides es fan refluir 2 h 30 min, s'alcalinitzen (NaCO_3), s'extrauen amb clorofom, s'eixuguen (Na_2SO_4 anh.) i s'evaporen per a obtenir un residu que cristal·litza d'etanol proporciona 2.5 g (27%) de 43. Pf: 103-105°C. IR (CHCl_3): 1655 (C=O). RMN (60MHz): 3.80 (s, 6H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 6.97 (s, 2H, Ar-H), 7.46 (d, J=6 Hz, 2H, Pir-H_a), 8.70 (d, J=6 Hz, 2H, Pir-H_b). EM, m/e (intensitat relativa): 273 (M^+ , 67), 264 (12), 259 (4), 253 (21), 243 (2), 230 (4), 202 (22), 196 (12), 195 (100), 187 (13), 172 (14), 170 (7), 167 (9), 159 (7), 152 (11), 137 (12), 122 (9), 116 (15), 109 (16), 107 (12), 106 (62), 81 (18), 79 (14), 78 (67), 77 (16), 66 (23), 63 (9), 53 (12), 51 (26). Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4$: C, 65.93; H, 5.53; N, 5.12. Trobada: C, 65.96; H, 5.57; N, 4.96.

4-(3-Metoxibenzil)piridina (37):

Una dissolució de 4-(3-metoxibenzoil)piridina (42) (20 g, 93.3 mmol) i hidrat d'hidrazina del 80% (23 ml, 0.435 mol) en etilenglicol (400 ml), es fa refluir a 170°C durant 2 h 30 min en atmòsfera de nitrògen. Seguidament es destil·len tots els productes de p.e. inferior a 196°C (aigua i hidrazina). Quan la temperatura s'ha estabilitzat, es refreda, s'addicionen lentament 22.7 g (0.40 mol) d'hidròxid potàssic i es fa refluir la mescla resultant durant 3 h 30 min, en atmòsfera inerta (180°C).

El brut de reacció, refredat a temperatura ambient, s'aboca sobre aigua-gel i s'extrau amb cloroform. La capa orgànica es renta molts cops amb petites porcions d'aigua per a eliminar l'etilenglicol, s'eixuga, es filtra i s'en evapora el dissolvent. Així, s'obtenen 15.11 g (81%) d'un oli groc pàl·lid que es purifica posteriorment per microdestil·lació (135°C, 0.06 mmHg) i s'identifica com a 37. RMN (60MHz): 3.55 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (s, 2H, Ar-CH₂), 6.4-7.2 (m, 4H, Ar-H), 6.85 (d, J=6 Hz, 2H, Pir-H_β), 3.22 (d, J=6 Hz, 2H, Pir-H_α).

4-(3,4,5-Trimetoxibenzil)piridina (38):

Procedint com per a l'obtenció de 37, a partir de 2.42 g (8.35 mmol) de 43, s'aïllen 1.1 g (49%) de 4-(3,4,5-trimetoxibenzil)piridina. RMN (60MHz): 3.66 (s, 2H, Ar-CH₂), 3.71 (s, 9H, OCH₃), 6.19 (s, 2H, Ar-H), 6.91 (d, J=6 Hz, 2H, Pir-H_β), 8.30 (d, J=6 Hz, 2H, Pir-H_α). EM, m/e (intensitat relativa): 260 (13), 259 (M⁺, 100), 245 (19), 244 (37), 238 (23), 216 (32), 201 (29), 185 (29), 182 (47), 181 (43), 167 (35), 156 (68), 155 (35), 139 (23), 130 (26), 129 (41), 93 (32), 79 (23), 78 (26), 77 (27), 65 (22), 51 (20), 43 (19). D'una alíquota de 38 s'en precipita el corresponent picrat, que es recristal·litza d'etanol absolut: pf: 165-167°C. RMN (60MHz): 3.83 (s, 9H, OCH₃), 4.16 (s, 2H, Ar-CH₂), 6.33 (s, 2H, Ar-H), 7.67 (d, J=6 Hz, 2H, Pir-H_β), 8.73 (d, J=6 Hz, 2H, Pir-H_α), 8.86 (s, 2H, Ar-H picrat). Anàlisi elemental calculada per C₂₁H₂₀N₄O₁₀: C, 51.64; H, 4.12; N, 11.47. Trobada: C, 51.81; H, 4.04; N, 11.26.

Iodur de 4-benzil-1-metilpiridini (39):

A una dissolució de 4-benzilpiridina comercial^a (9 g, 53 mmol, 8.49 ml) en acetona anhidra (75 ml), s'afageix gota a gota iodur de metil (9 ml, 0.14 mol) prèviament diluït amb 25 ml d'acetona anhidra. La mescla resultant s'agita a temperatura ambient amb pala mecànica durant 15 h, sota atmòsfera de nitrògen. Per filtració sota campana de nitrògen, s'obté un sòlid groc pàl·lid (16.5 g, 81%), que s'identifica com a 39. Pf: 119-121°C (acetona-metanol). IR (KBr): 1645, 1600 i 1520. RMN (60MHz): 4.15 (s, 2H, Ar-CH₂), 4.50 (s, 3H, NCH₃), 7.10 (sa, 5H, Ar-H), 7.65 (d, J=6 Hz, 2H, Pir-H_β), 9.00 (d, J=6 Hz, 2H, Pir-H_α).

a. Merck, ref 801525.

Iodur de 1-metil-4-(3-metoxibenzil)piridini (40):

Es segueix el mateix procediment que per a l'obtenció del iodur 39. A partir de 13.34 g (67 mmol) de 37 s'aïllen 20.4 g (90%) de la sal amònica 40 en forma de sòlid blanc cristal·lí. Pf: 129-130°C (etanol). RMN (60MHz): 3.65 (s, 3H, OCH₃), 4.15 (s, 2H, Ar-CH₂), 4.45 (s, 3H, NCH₃), 6.5-6.9 (m, 4H, Ar-H), 7.75 (d, J=6 Hz, 2H, Pir-H_β), 8.95 (d, J=6 Hz, 2H, Pir-H_α).

Iodur de 1-metil-4-(3,4,5-trimetoxibenzil)piridini (41):

Seguint la tècnica descrita per 39 i 40, a partir de 0.97 g (3.74 mmol) de 4-(3,4,5-trimetoxibenzil)piridina (38) s'obté 0.98 g (65%) de 41. Pf: 260°C (etanol). RMN (60MHz, DMSO-d₆): 3.56 (s, 3H, OCH₃), 3.70 (s, 6H, OCH₃), 4.11 (s, 2H, Ar-H), 4.23 (s, 3H, NCH₃), 6.58 (s, 2H, Ar-H),

7.93 (d, J=6 Hz, 2H, Pir-H_B), 8.70 (d, J=6 Hz, 2H, Pir-H_A).
EM, m/e (intensitat relativa): 274 (M⁺, 1), 273 (5), 259 (20), 245 (34), 230 (6), 170 (12), 167 (16), 142 (100), 127 (41), 85 (12), 71 (15), 45 (13). Anàlisi elemental calculada per C₁₆H₂₀INO₃: C, 47.39; H, 5.02; N, 3.49; I, 31.63. Trobada: C, 47.82; H, 5.01; N, 3.94; I, 31.40.

4-Benzil-1-metilpiperidina (15):

En un matràs d'hidrogenació s'introdueixen, sota at-
mòsfera de nitrògen, una solució de 5.5 g (17.6 mmol) de
iodur de 4-benzil-1-metilpiridini (39) en metanol absolut
(200 ml) i 200 mg de diòxid de platí. El conjunt s'hidro-
gena fins que s'absorbeix el volum teòric calculat del
gas (1.19 l, 53 mmol, 48 h). El brut de reacció es filtra,
i s'evapora el metanol del líquid filtrat. El residu es
dissol en aigua, es basifica (K₂CO₃, pH=8) i s'extrau
amb cloroform. La fase orgànica s'eixuga i s'evapora que-
dant 3 g (15.8 mmol, 90%) d'un oli groc pàl·lid que s'i-
dentifica com a la piperidina 15. RMN (200MHz): 1.37 (qd,
J=12, 12, 12 3.7 Hz, 2H, 3Ha i 5Ha), 1.4-1.5 (m, 1H, 4Ha),
1.63 (da, J=12.5 Hz, 2H, 3He i 5He), 1.85 (td, J=2.5 Hz,
2H, 2Ha i 6Ha), 2.23 (s, 3H, NCH₃), 2.53 (d, J=6.5 Hz,
2H, Ar-CH₂), 2.81 (dt, J=12 Hz, 2H, 2He i 6He), 7.06-7.34
(m, 5H, Ar-H). EM, m/e (intensitat relativa): 190 (5),
189 (M⁺, 24), 188 (29), 174 (0.5), 121 (10), 111 (23),
98 (36), 97 (4), 96 (26), 91 (57), 83 (65), 71 (13), 70
(74), 65 (39), 55 (58), 44 (100), 43 (57), 42 (98). D'una
alíquota de 15 s'en precipita el hidrocloreur, molt higros-
còpic: RMN (60MHz): 1.5-2.0 (sa, 6H, 3 i 5H, 2 i 6Ha),
2.50 (sa, 2H, Ar-CH₂), 2.70 (s, 3H, NCH₃), 2.8-3.5 (m,
2H, 2 i 6He), 6.8-7.2 (sa, 5H, Ar-H).

1-Metil-4-(3-metoxibenzil)piperidina (16):

Seguint la tècnica descrita per la hidrogenació anterior (obtenció de 15), a partir de 5 g (14.6 mmol) de la sal de piridini 40 s'aïllen 3.05 g (95%) de la piperidina 16 en forma d'oli. RMN (200MHz): 1.34 (qd, J=12, 12, 12 i 3.7 Hz, 2H, 3 i 5Ha), 1.3-1.5 (m, 1H, 4Ha), 1.64 (da, J=12.5 Hz, 2H, 3 i 5 He), 1.86 (td, J=12, 12 i 2.5 Hz, 2H, 2 i 6Ha), 2.23 (s, 3H, NCH₃), 2.51 (d, J=6.5 Hz, 2H, Ar-CH₂), 2.82 (dt, J=12 Hz, 2H, 2 i 6 He), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 6.66-7.24 (2m, 4H, Ar-H). ¹³C-RMN: 32.29 (t, 2 i 6C), 37.23 (d, 4C), 43.22 (t, Ar-CH₂), 46.43 (d, NCH₃), 55.09 (d, OCH₃), 55.92 (t, 2 i 6C), 110.91 (d, Ar-4C), 114.34 (s, Ar-2C), 121.57 (d, Ar-6C), 129.05 (d, Ar-5C), 142.34 (s, Ar-1C), 159.50 (s, Ar-3C). EM, m/e (intensitat relativa): 220 (9), 219 (M⁺, 46), 218 (51), 204 (9), 121 (8), 111 (13), 98 (22), 97 (12), 96 (47), 91 (17), 83 (39), 71 (9), 70 (26), 65 (7), 55 (23), 44 (39), 43 (100), 42 (31). Una alíquota del iodur de 16 es recristalitza d'èter-acetona. Pf: 143-145°C. RMN (60MHz): 1.7-2.2 (m, 6H, 3 i 5H, 2 i 6Ha), 2.5 (sa, 2H, Ar-CH₂), 2.80 (s, 3H, NCH₃), 3.2-3.7 (m, 2H, 2 i 6 He), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 6.5-7.3 (m, 4H, Ar-H). Anàlisi elemental calculada per C₁₄H₂₁NO: C, 48.424; H, 6.386; N, 4.034. Trobada: C, 48.23; H, 6.31; N, 3.93.

1-Metil-4-(3,4,5-trimetoxibenzil)piperidina (17):

Procedint com anteriorment (obtenció de 15 i 16), 1.21 g (3.01 mmol) del iodur 41 rendeixen 0.71 g (84%) de 17. Pf: 105-107°C (acetona). RMN (200MHz): 1.34 (qd, J=12, 12, 12 i 3.7 Hz, 2H, 3 i 5 Ha), 1.3-1.5 (m, 1H, 4Ha), 1.59

(da, $J=12$ Hz, 2H, 3 i 5 He), 1.84 (td, $J=12,12$ i 2.5 Hz, 2H, 2 i 6Ha), 2.21 (s, 3H, NCH_3), 2.41 (d, $J=6$ Hz, 2H, Ar-CH_2), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.30 (s, 6H, OCH_3), 6.29 (s, 2H, Ar-H). $^{13}\text{C-RMN}$: 32.05 (t, 3 i 5C), 37.23 (d, 4C), 43.53 (t, Ar-CH_2), 46.24 (q, NCH_3), 55.35 (q, OCH_3), 55.99 (t, 2 i 6C), 60.34 (q, OCH_3), 105.93 (d, Ar-2 i 6C), 136.34 (s, Ar-1C), 152.95 (s, Ar-3 i 5C). EM, m/e (intensitat relativa): 280 (5), 279 (M^+ , 21), 278 (10), 264 (33), 243 (34), 181 (14), 111 (30), 93 (24), 97 (11), 96 (100), 83 (67), 82 (10), 70 (32), 55 (21), 44 (30), 43 (16), 42 (33). Anàlisi elemental calculada per $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_3$: C, 68.79; H, 9.02; N, 5.01. Trobada: C, 68.41; H, 9.03; N, 5.00.

4-Benzil-3-(4-benzil-1-metil-2-piperidil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidropiridina (47):

Una dissolució de 15 (1.5 g, 7.9 mmol) i d'acetat mercuric (25.3 g, 79 mmol) en àcid acètic aquós del 5% (100 ml) es fa refluïr a 103°C en atmosfera inerta, durant 7 h a partir de l'aparició d'un precipitat blanc d'acetat mercuriós. El brut de reacció es refreda fins a temperatura ambient per deixar que precipiti el màxim d'acetat mercuriós abans de filtrar-lo al buit. Es renta amb àcid acètic del 5% i el líquid filtrat es sotmet 30 minuts a un corrent d'àcid sulfhídric. Durant aquesta operació apareix un precipitat de sals de mercuri que posteriorment es filtra amb un embut de placa porosa ($n^\circ 4$), en el qual hem posat una capa de Hyflo Supercel (Fluka, ref. 56678), tornant a rentar amb àcid acètic del 5%. El líquid filtrat es basifica amb NaOH 1.5M ($\text{pH}=3-9$) i s'extrau amb èter. La capa etèria s'eixuga

(Na_2SO_4 anh.), es filtra i s'en evapora el dissolvent proporcionant una goma marró fosc que es purifica per cromatografia en columna. En eluir amb CHCl_3 s'aïllen 640 mg (44%) d'un oli que s'identifica com a 47. IR (NaCl): 1650 (C=C). RMN (60MHz): 2.15 (s, 3H, N^+CH_3), 2.60 (s, 3H, NCH_3), 2.64 (s, 4H, Ar-CH_2), 5.80 (m, 1H, 2H), 7.13 (sa, 10H, Ar-H). EM, m/e (intensitat relativa): 374 (M^+ , 0.1), 283 (1), 226 (1), 203 (1), 138 (2), 137 (5), 129 (2), 128 (2), 115 (4), 97 (12), 96 (100), 94 (16), 91 (17), 81 (9), 65 (9), 62 (16), 57 (3), 51 (10), 44 (11), 42 (33), 39 (13).

Oxidació de 16 amb acetat mercuric:

Una solució de 5 g (14.4 mmol) de la piperidina 16 i 38.83 g (0.179 mol) d'òxid de mercuri (II) en àcid acètic aquós del 40% es fa refluir en atmòsfera de nitrògen, durant 7 h a partir de l'aparició d'un precipitat blanc d'acetat mercuriós. Es continua seguint la tècnica descrita per a l'obtenció de 47, rendint 1.1 g (35%) d'un oli transparent marró pàl·lid. Per cromatografia en columna es separen 210 mg (41%) del dímer 48 en eluir amb CHCl_3 . En eluir amb CHCl_3 :MeOH (97:3) i cromatografiar posteriorment en capa fina preparativa, s'aïllen els 7,8-benzomorfans 19a i 19b a proporcions iguals.

1-Metil-3-[1-metil-4-(3-metoxibenzil)-2-piridil]-4-(3-metoxibenzil)-1,2,3,4-tetrahidropiridina (49): IR (NaCl): 1635 (C=C). RMN (60MHz): 2.23 (s, 3H, N^+CH_3), 2.63 (s, 3H, NCH_3), 3.7-3.8 (sa, 6H, OCH_3), 6.0 (m, 1H, 2H), 6.6-7.2 (m, 3H, Ar-H).

2-Metil-8-metoxi-1,5-metano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2-benzazocina (19a): RMN (200MHz): 2.15 (s, 3H, NCH_3), 2.43

(dd, $J=12.6\text{Hz}$, 3 Hz, 1H, 3He), 2.65 (d, $J=13\text{ Hz}$, 1H, 6Hb), 3.05 (dd, $J=13$, 6.6 Hz, 1H, 6Ha), 3.63 (t, $J=3\text{ Hz}$, 1H, 1He), 3.79 (s, 3H, OCH_3). ^{13}C -RMN: 24.71 (d, 5C), 32.15 (t, 4C), 33.13 (t, 11C), 34.95 (t, 6C), 43.30 (q, NCH_3), 46.25 (t, 3C), 55.13 (q, OCH_3), 57.37 (d, 1C), 110.42 (d, 7C), 112.32 (d, 9C), 123.77 (s, 6aC), 131.26 (d, 10C), 140.24 (s, 10aC), 158.71 (s, 8C). EM, m/e (intensitat relativa): 235 (1), 218 (3), 217 (M^+ , 10), 136 (3), 174 (4), 171 (5), 160 (8), 159 (17), 158 (9), 146 (7), 145 (4), 144 (12), 131 (4), 129 (5), 123 (8), 121 (2), 115 (16), 96 (20), 94 (5), 91 (10), 83 (4), 78 (6), 77 (11), 70 (9), 65 (8), 63 (10), 59 (100), 53 (17), 57 (12), 44 (60), 43 (18), 42 (56).

2-Metil-10-metoxi-1,5-metano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2-benzazocina (19b): ^1H -RMN (200MHz): 2.15 (s, 3H, NCH_3), 2.67 (d, $J=13\text{ Hz}$, 1H, 6Hb), 3.02 (dd, $J=13$, 6.6 Hz, 1H, 6Ha), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 4.32 (t, $J=3\text{ Hz}$, 1H, 1He).

Oxidació de 17 amb acetat mercuric:

Es procedeix segons la tècnica descrita per a l'oxidació amb acetat mercuric del compost 16, a partir de 0.53 g (1.89 mmol) de la 4-benzilpiperidina 17. Al líquid que s'obté després de la segona filtració (placa porosa n°4 amb Hyflo Supercel) s'addiciona àcid acètic glacial fins arribar-ne a una concentració del 50%. El conjunt es sotmet a ebullició en atmòsfera inerta durant cinc dies abans de procedir a l'alcalinització i extracció descrites. Així, s'aïllen 390 mg (91%) del 7,8-benzomorfa 20 en forma d'oli transparent marró. ^1H -RMN: 2.2 (s, 3H, NCH_3), 2.6 (d, $J=13\text{ Hz}$, 1H, 6Hb), 3.0 (dd, $J=13$, 6.6 Hz, 1H, 6Ha), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 4.2 (t, $J=3\text{ Hz}$, 1H, 1He). ^{13}C -RMN: 24.07 (d, 5C), 31.0 (t, 4C), 32.47 (t, 11C),

34.44 (t, 6C), 43.0 (q, NCH₃), 46.17 (t, 3C), 50.59 (d, 1C), 55.61 (q, 8OCH₃), 60.42 (q, 10-OCH₃), 60.75 (q, 9-OCH₃), 106.36 (d, 7C), 116.58 (s, 10aC), 134.64 (s, 6aC), 139.3 (s, 9C), 151.45 i 152.71 (s, 3C i 10C). EM, m/e (intensitat relativa): 277 (M⁺, 6), 220 (21), 115 (11), 96 (16), 91 (12), 77 (12), 59 (100), 44 (46). D'una alíquota de 20 s'en precipita el picrat que es recristalitza d'etanol absolut. Pf: 133-140°C. Anàlisi elemental calculada per C₂₂H₂₆N₄O₁₀: C, 52.17; H, 5.17; N, 11.06. Trobada: C, 52.06; H, 5.26; N, 11.14.

5.4. PART EXPERIMENTAL CORRESPONENT AL CAPITOL IV:

2-Ciano-1-metil-4-(3-metoxibenzil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (50):

Sobre una dissolució de cianur sòdic (2.45 g, 50 mmol) en aigua (36 ml) i 65 ml d'èter, s'afageix gota a gota àcid clorhídric 6N (3.4 ml), mantenint la temperatura per sota de 15°C. Seguidament s'addicionen mica en mica iodur de 1-metil-4-(3-metoxibenzil)piridini (40) (4 g, 11.73 mmol) i borhidrur sòdic (0.51 g, 13.53 mmol). La mescla s'agita a temperatura ambient durant 4 h, es decanta l'èter i la capa aquosa s'extrau amb èter. Les fases orgàniques reunides es renten amb àcid clorhídric del 5%, s'eixuguen i s'evaporen per a rendir 0.35 g de 1-metil-4-(3-metoxibenzil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-borà (51): IR (NaCl): 2330-2230 (borà). RMN (60MHz): 1.7-2.2 (m, 2H, 3H), 2.43 (s, 3H, NCH₃), 2.30 (t, J=6 Hz, 2H, 2H), 3.0-3.5 (m, 2H, 6H), 3.20 (sa, 2H, Ar-CH₂), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 5.23 (sa, 1H, 5H), 6.5-7.3 (m, 4H, Ar-H). Els extractes aquosos àcids es basifiquen amb Na₂CO₃ i

s'extrauen amb èter per a donar la cianotetrahidropiridina 51 (2.63 g, 90%). IR (NaCl): 2210 (CN), 1610 (C=C). RMN (200MHz): 2.10 (da, J=16Hz, 1H, 3H), 2.39 (s, 3H, NCH₃), 2.52 (da, J=16 Hz, 1H, 3H), 2.94 (da, J=16 Hz, 1H, 6H), 3.24 (da, J=16 Hz, 1H, 6H), 3.29 (s, 2H, Ar-CH₂), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 5.51 (sa, 1H, 5H), 6.67-6.77 i 9.01-9.11 (2 m, 4H, Ar-H). ¹³C-RMN: 32.02 (t, 3C), 42.98 (t, Ar-CH₂), 43.35 (q, NCH₃), 50.26 (t, 6C), 51.73 (d, 2C), 55.16 (q, OCH₃), 112.02 (d, Ar-4C), 114.27 (d, Ar-2C), 116.57 (s, CN), 121.07 (d, 5C), 121.28 (d, Ar-6C), 129.41 (d, Ar-5C), 131.60 (s, 4C), 140.01 (s, Ar-1C), 159.31 (s, Ar-3C).

1-Metil-4-(3-metoxibenzil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (52):

El complex amino-borà 51 (0.37 g, 1.17 mmol) es fa refluir en etanol absolut (56 ml) durant 24 h. S'evapora el dissolvent, el residu es dissol en aigua i s'extrau amb èter rendint la tetrahidropiridina 52 (250 mg, 93%). IR (NaCl): 1605 (C=C). RMN (60MHz): 1.3-2.1 (m, 2H, 5H), 2.23 (s, 3H, NCH₃), 2.41 (t, J=6 Hz, 2H, 2H), 2.33 (sa, 2H, 6H), 3.16 (s, 2H, Ar-CH₂), 3.63 (s, 3H, OCH₃), 5.25 (sa, 1H, 3H), 6.5-7.2 (m, 4H, Ar-H). El picrat de 52 recristal·litzat d'etanol, fon a 95-96°C. IR (KBr): 1615 (C=C). RMN (60MHz): 2.90 (s, 3H, NCH₃), 3.25 (s, 2H, Ar-CH₂), 3.4-4.2 (m, 2H, 6H), 5.38 (sa, 1H, 3H), 6.4-7.2 (m, 4H, Ar-H).

2-Ciano-1-metil-4-(3-metoxibenzil)piperidina (53):

Una dissolució de la cianotetrahidropiridina 50 (2.13 g, 9 mmol) en 70 ml de metanol absolut s'hidrogena a pressió atmosfèrica i temperatura ambient emprant Pd-C

10% (Merck, 654 mg, 30% en pes). Quan el volum teòric calculat corresponent a un equivalent d'hidrògen ha estat absorbit, es filtra el catalitzador i s'evapora el metanol obtenint-se 2.01 g (91%) d'un oli que s'identifica com a 53. Una alíquota de 300 mg purificada per cromatografia en capa fina preparativa rendeix 270 mg (90%) de 53 en forma pura. IR (NaCl): 2210 (CN). RMN (200MHz): 1.27 (od, J=12.6,12.6, 12.6 i 4.2 Hz, 1H, 5Ha), 1.54 (td, J=14, 14 i 4.2, 1H, 3Ha), 2.32 (td, J=12.6, 12.6 i 2.3 Hz, 1H, 6Ha), 2.36 (s, 3H, NCH₃), 2.42 i 2.53 (2d, J=7.6 i 4.2, 2H, Ar-CH₂), 2.71 (d sextuplet, J=12.6 Hz, 1H, 6He), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (dd, J=4.2 i 1.2 Hz, 1H, 2He), 6.70-6.35 i 7.17-7.32 (2m, 4H, Ar-H). ¹³C-RMN: 31.33 (t, 5C), 33.10 (d, 4C), 34.66 (t, 3C), 42.57 (t, Ar-CH₂), 43.91 (q, NCH₃), 50.63 (t, 6C), 54.71 (d, 2C), 55.15 (q, OCH₃), 111.40 (d, Ar-4C), 114.39 (d, Ar-2C), 116.27 (s, CN), 121.48 (d, Ar-6C), 129.31 (d, Ar-5C), 140.92 (s, Ar-1C), 159.66 (s, Ar-3C).

2-Metil-8-metoxi-1,5-metano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2-benzazocina (19b):

Una dissolució de la 2-cianopiperidina 53 (1.67 g, 6.84 mmol) en àcid acètic del 80% (135 ml) es fa refluir en atmòsfera inerta durant 43 h. La mescla de reacció es refreda, es basifica amb NH₄OH conc. (pH=8-9) i s'extrau amb cloroform. La fase orgànica eixugada i evaporada dona 1.12 g (76%) d'un oli que es purifica per cromatografia en columna. Per elució amb CHCl₃ s'obtenen 260 mg (13%) de 1-metil-4-(3-metoxibenzil)-1,2,3,4-tetrahidropiridina 49. IR (NaCl): 1650 (C=C). RMN (60MHz): 2.26 (s, 3H, NCH₃), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 4.26 (sa, 1H, 5H), 5.3

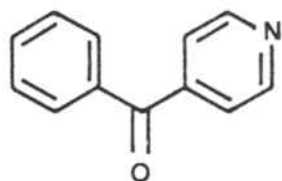
(sa, 1H, 6H), 6.43-7.26 (m, 4H, Ar-H). Per elució amb CHCl_3 :MeOH (99:1) s'aïllen 130 mg de la 4-benzilpiperi_dina 16. Per elució amb CHCl_3 :MeOH (97:3) s'aïllen 210 mg (11%) del 7,8-benzomorfa 19a, les dades del qual ja s'han indicat en l'apartat 5.3.

6.- ESPECTRES.

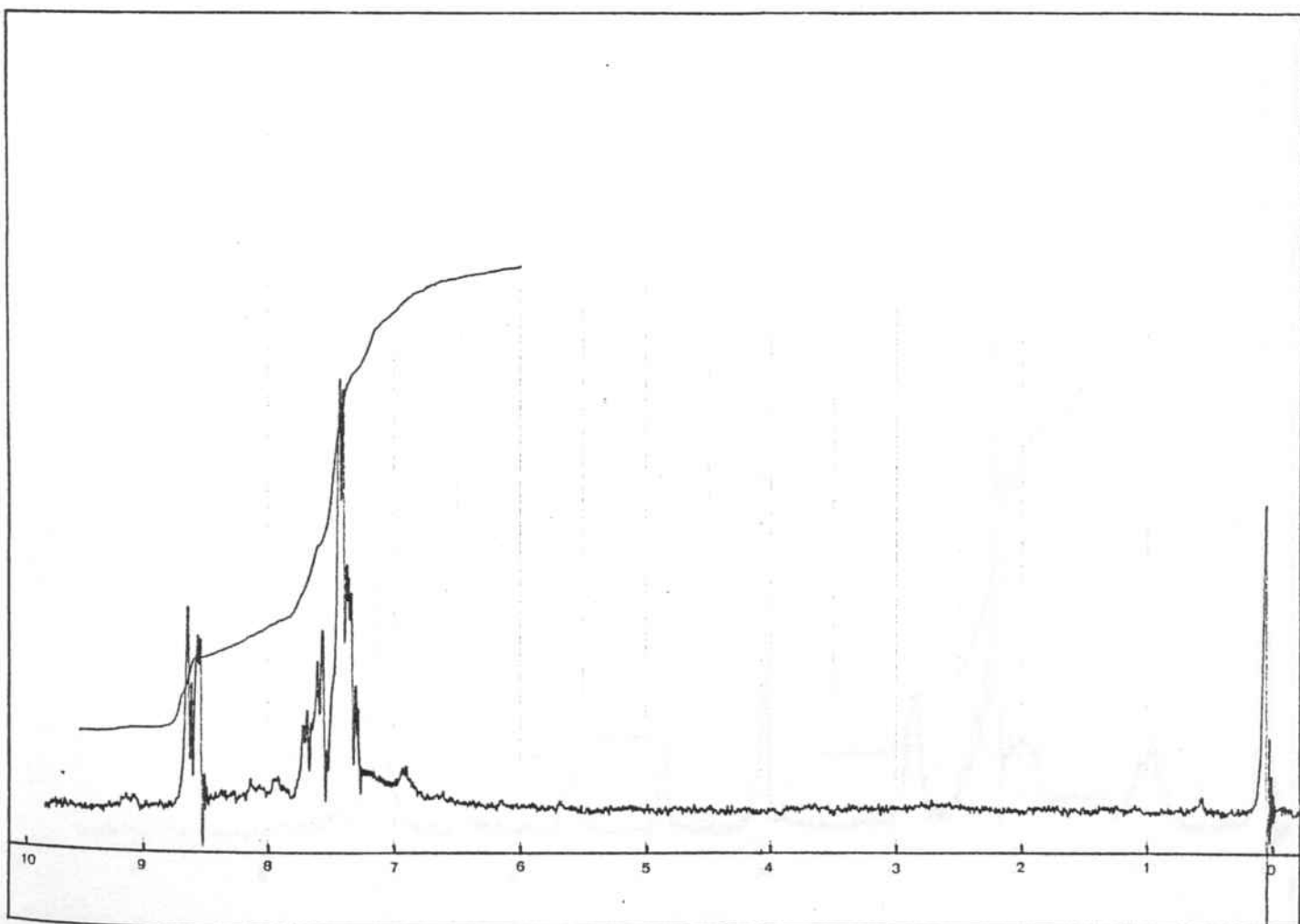
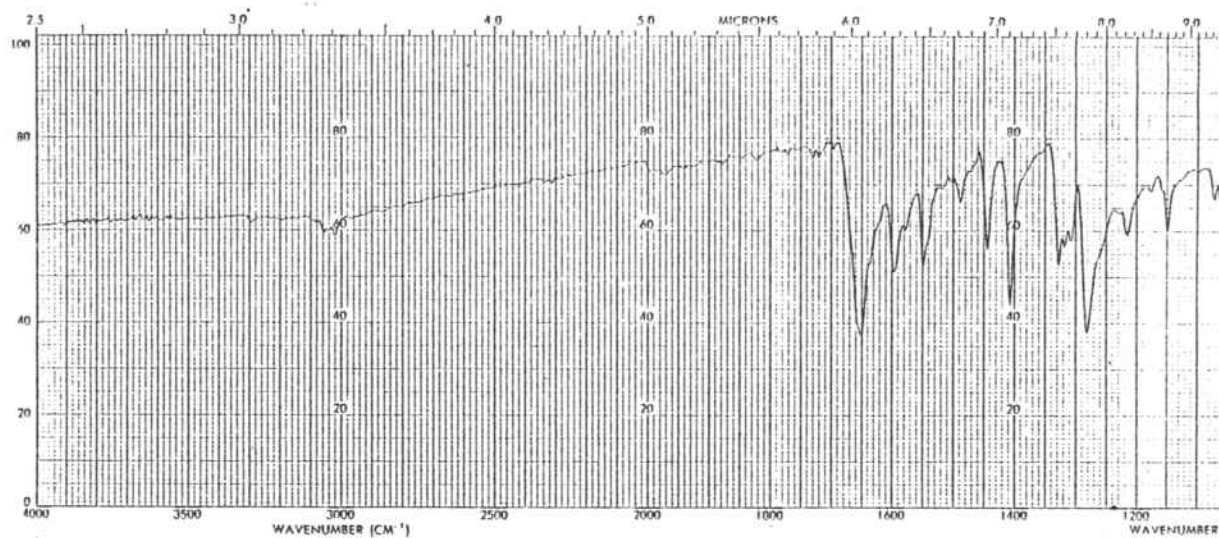
Els espectres dels compostos representats a les figures venen disposats amb el següent ordre:

- IR
- ^1H -RMN (60MHz)
- ^1H -RMN (200MHz)
- ^{13}C -RMN

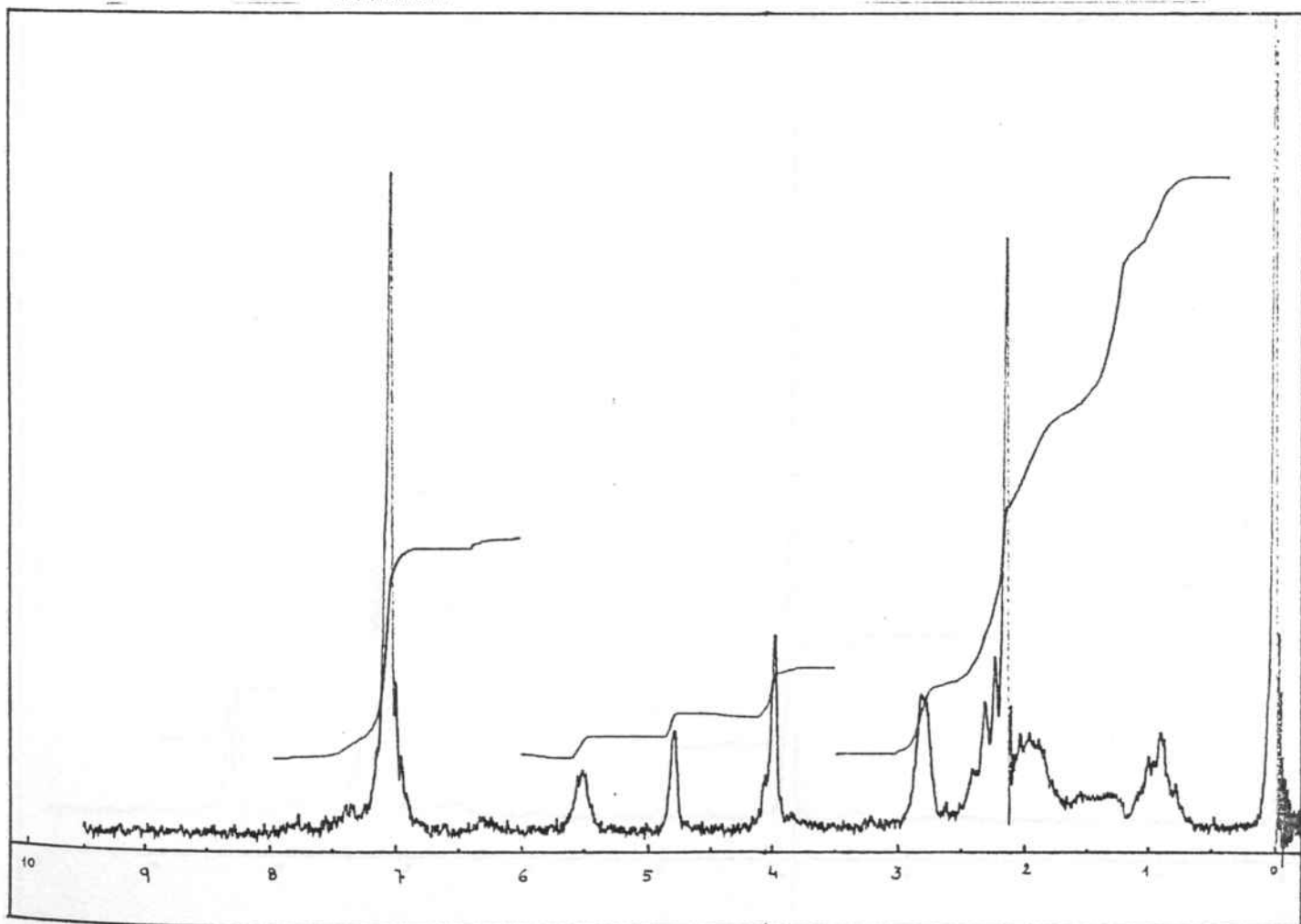
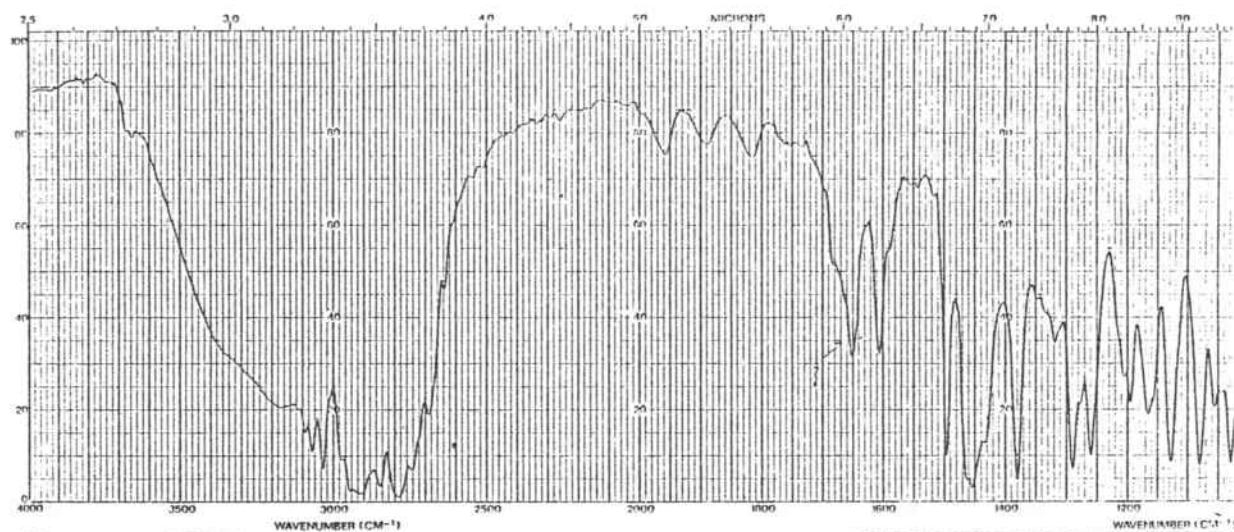
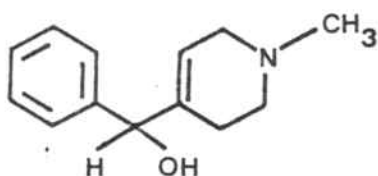
6.1. ESPECTRES CORRESPONENTS AL CAPÍTOL II.



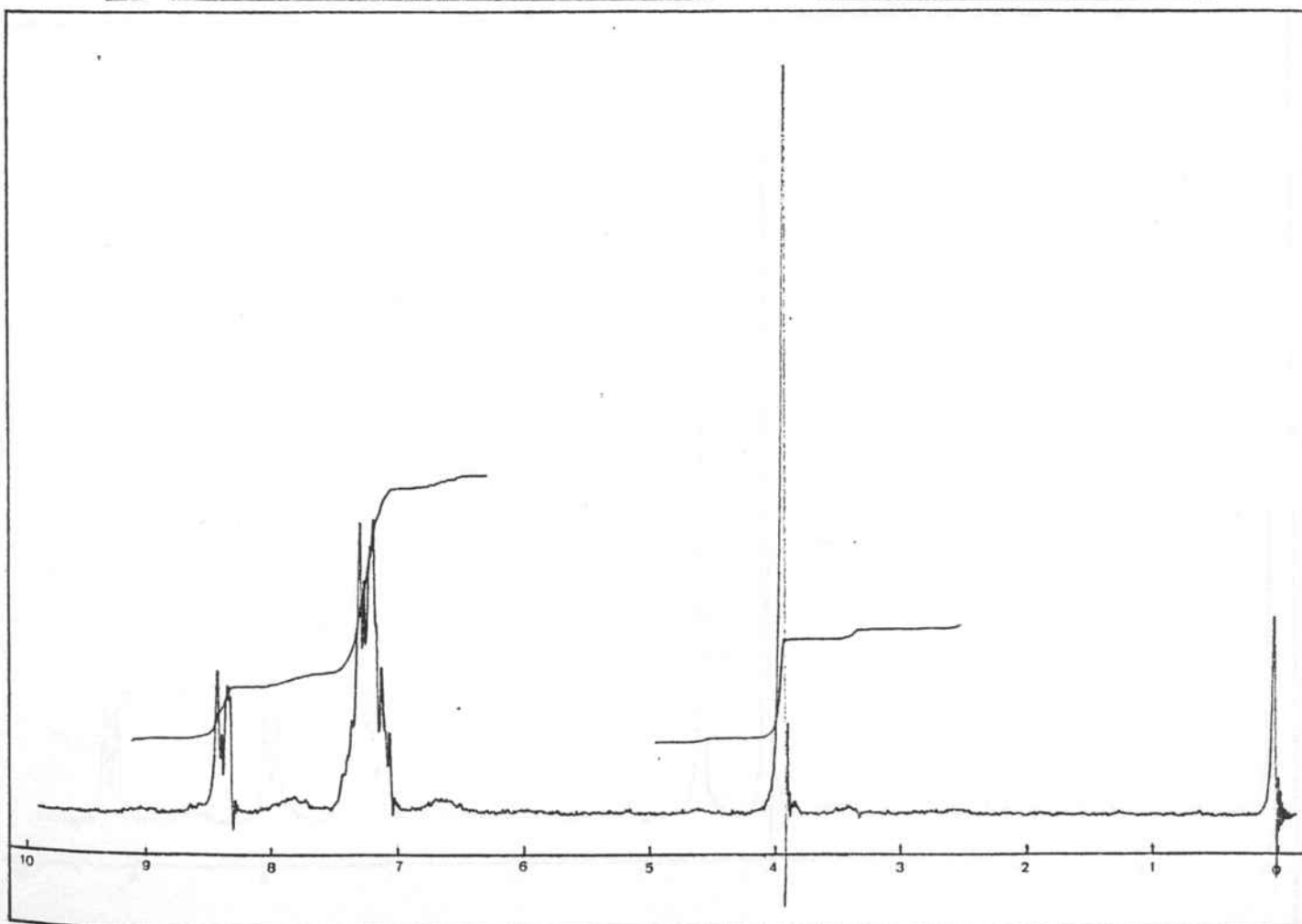
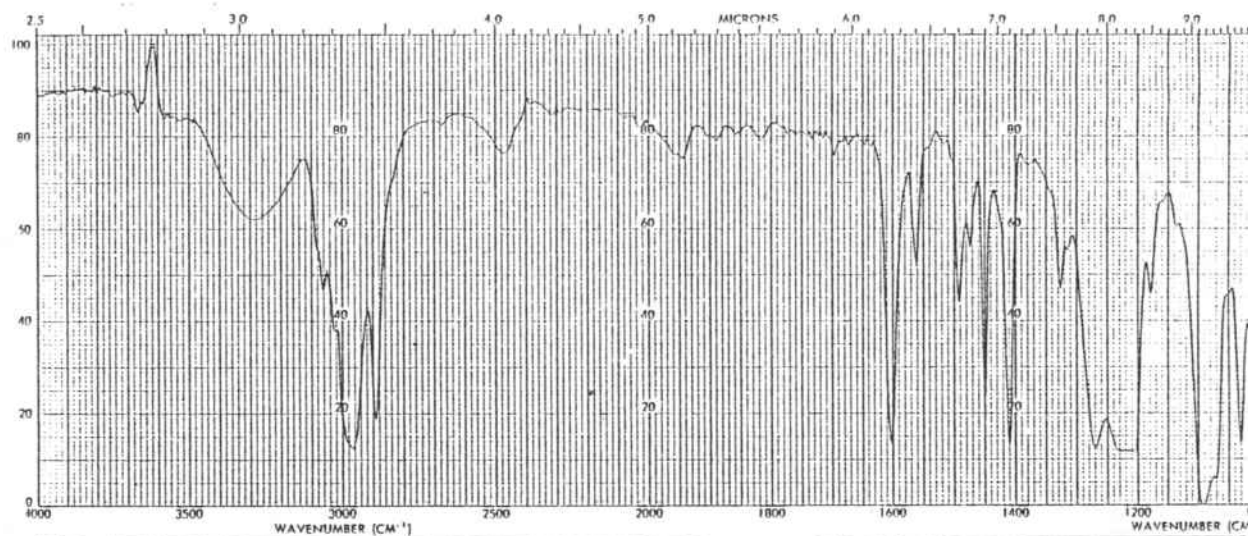
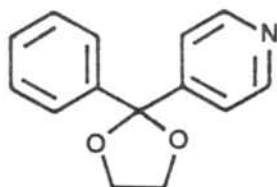
4-Benzoilpiridina (26)

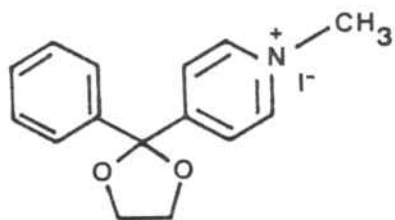


4-(4-Hidroxibenzil)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (34)

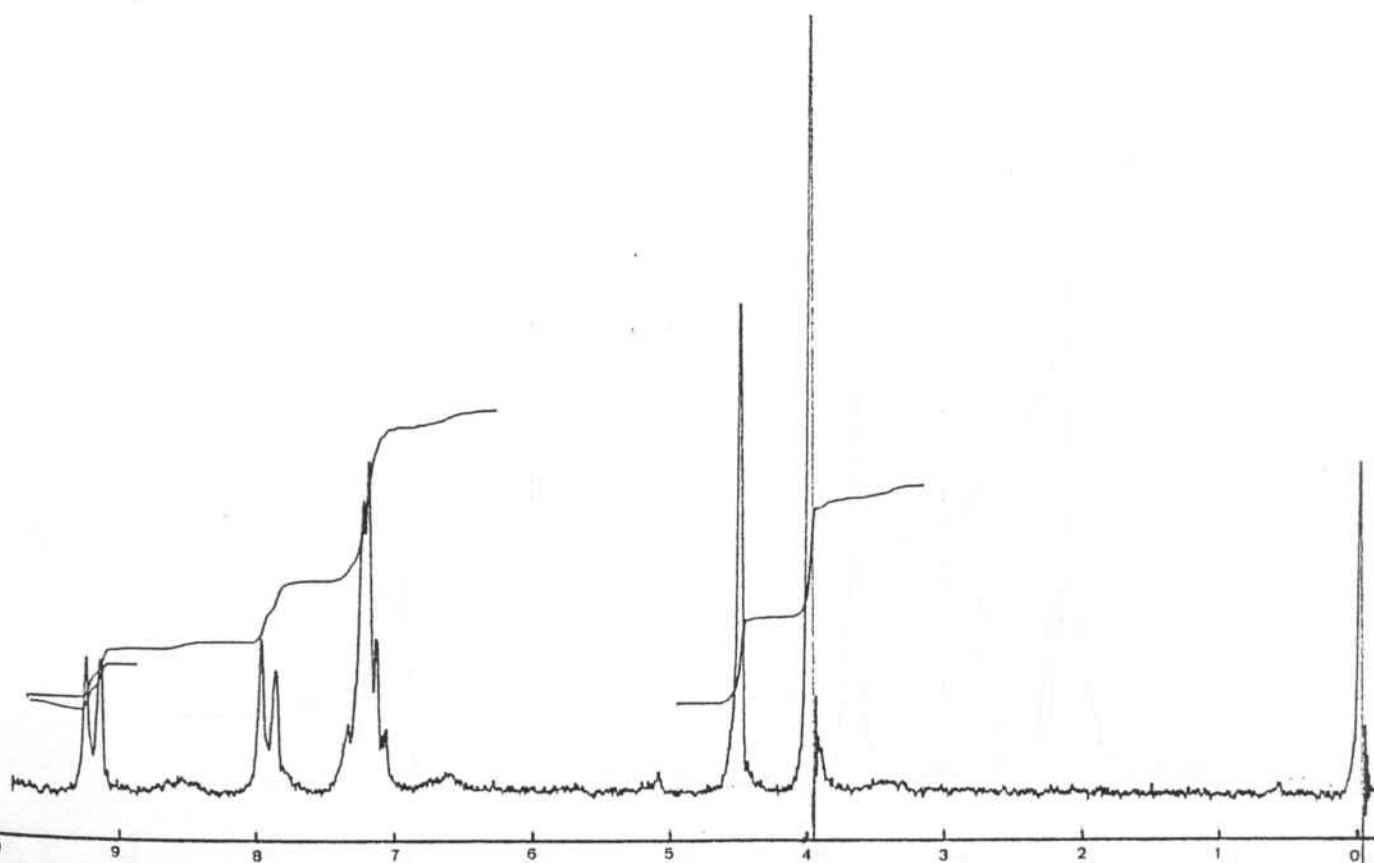
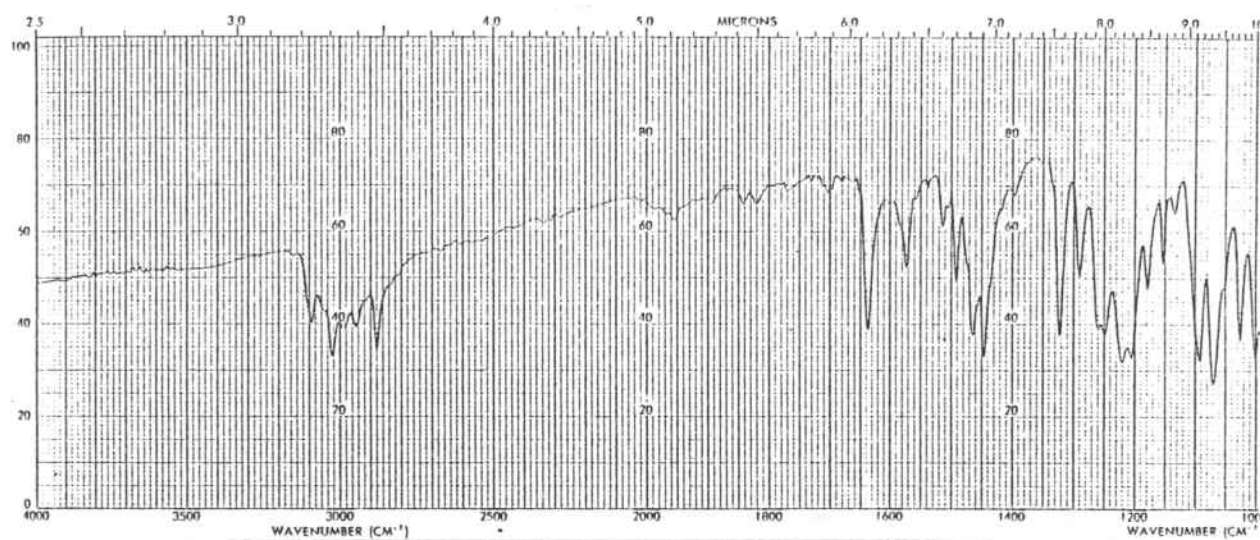


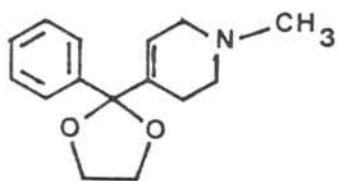
Etilenacetal de la 4-benzoilpiridina
(27)



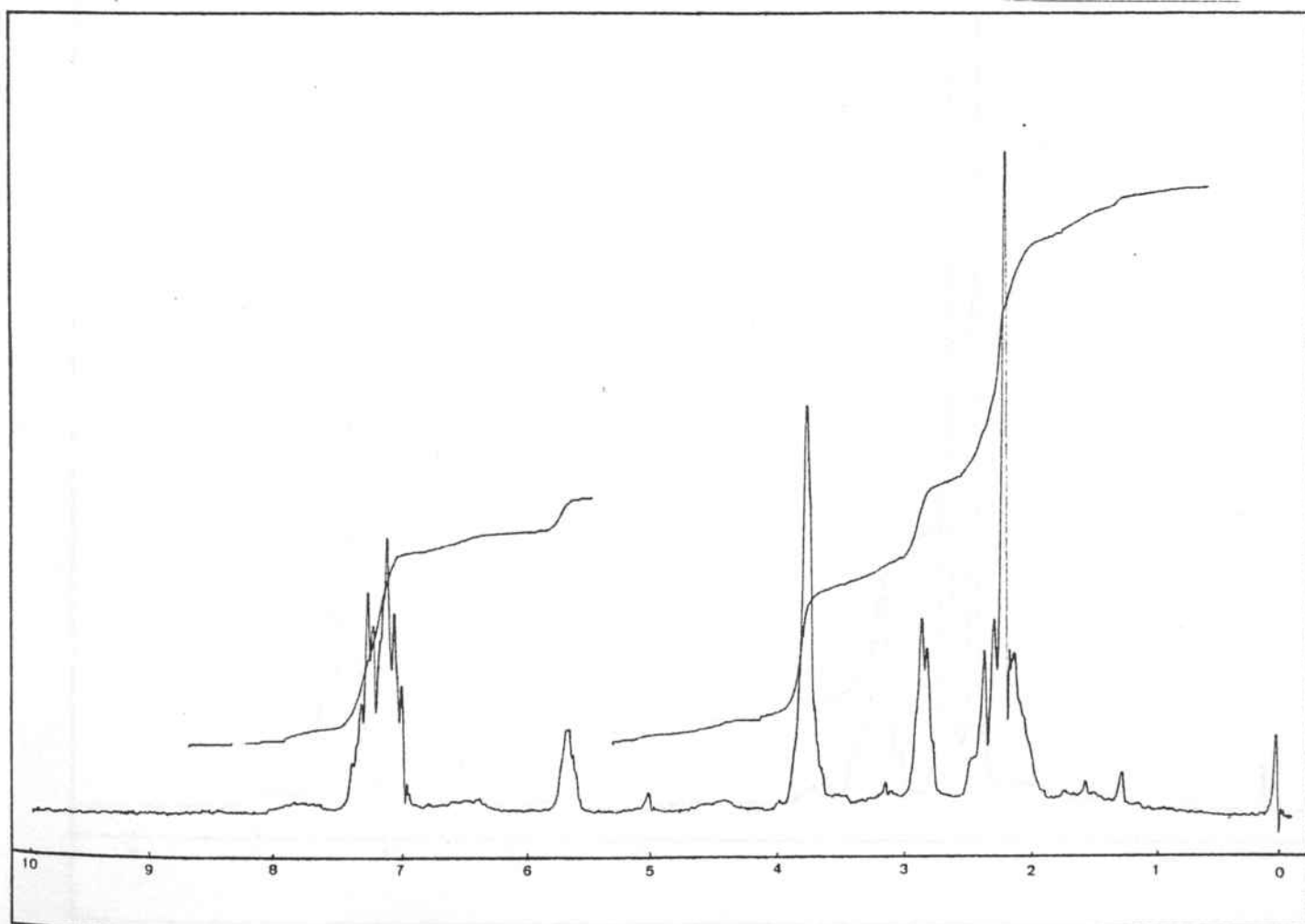
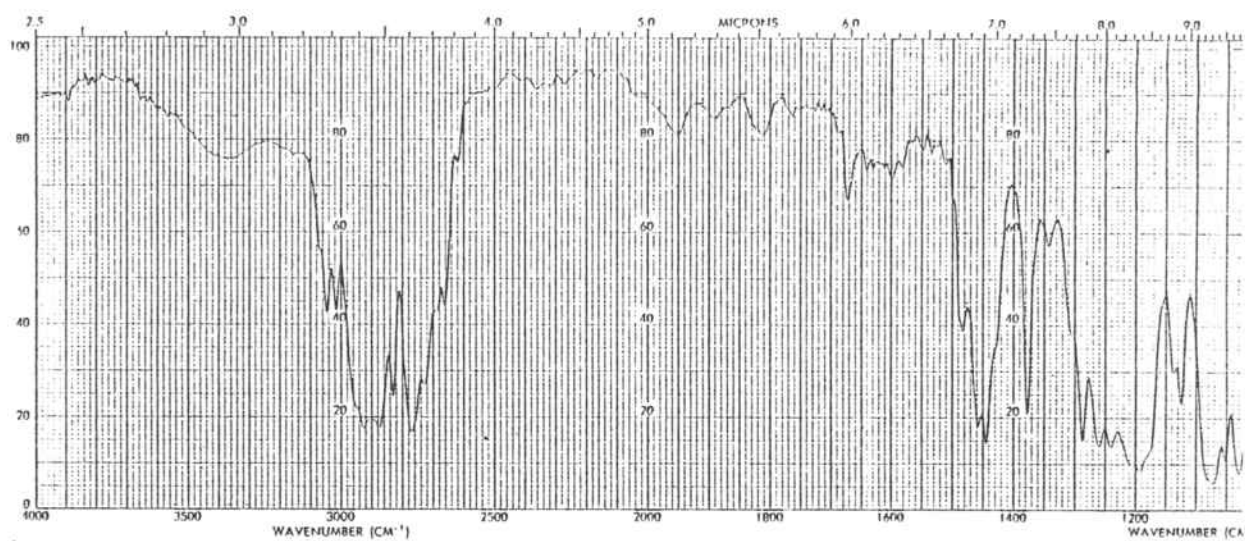


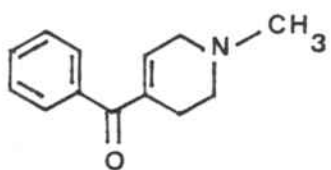
Iodur de 4-(α,α -etilendioxibenzil)-1-metilpiridini (23)



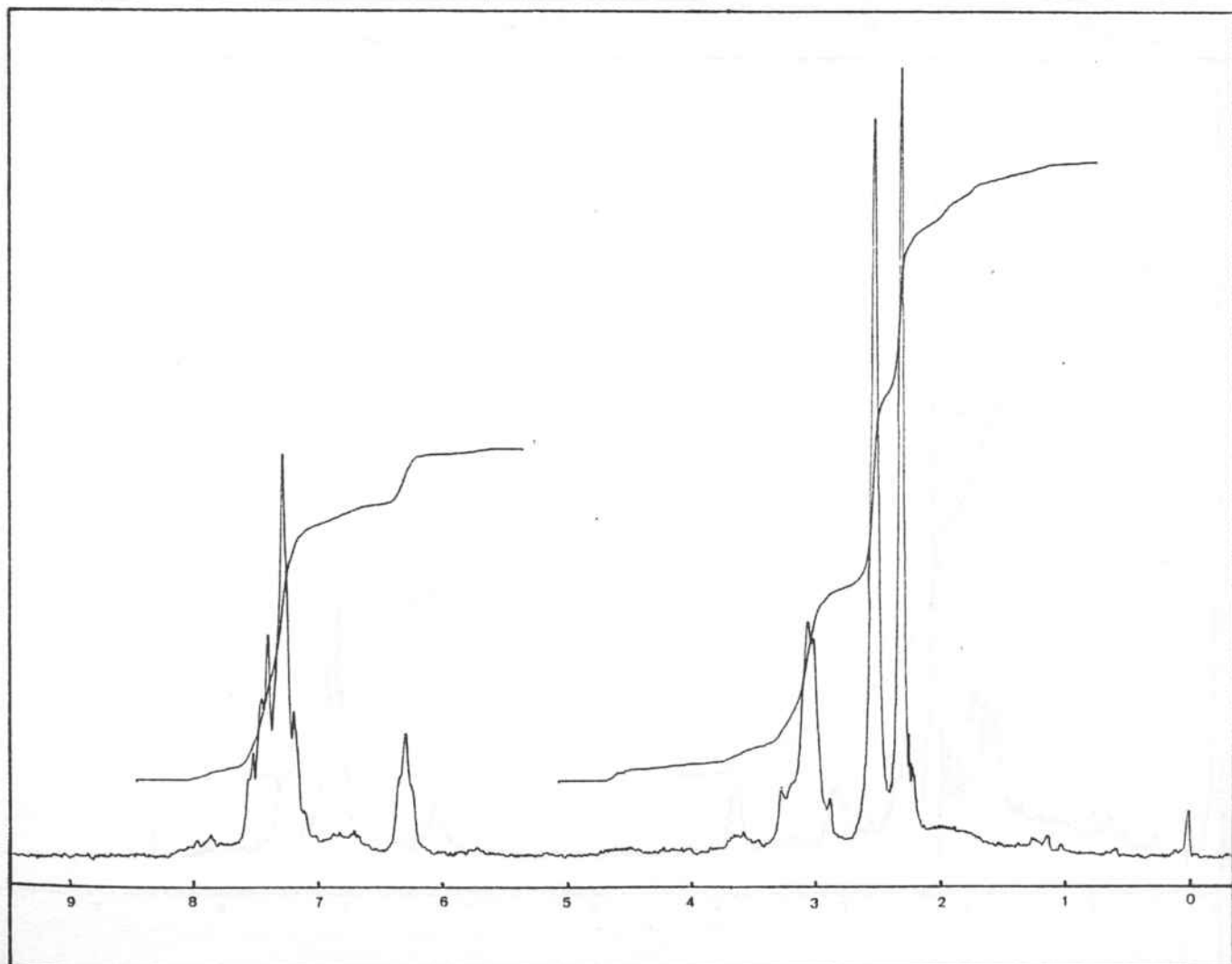
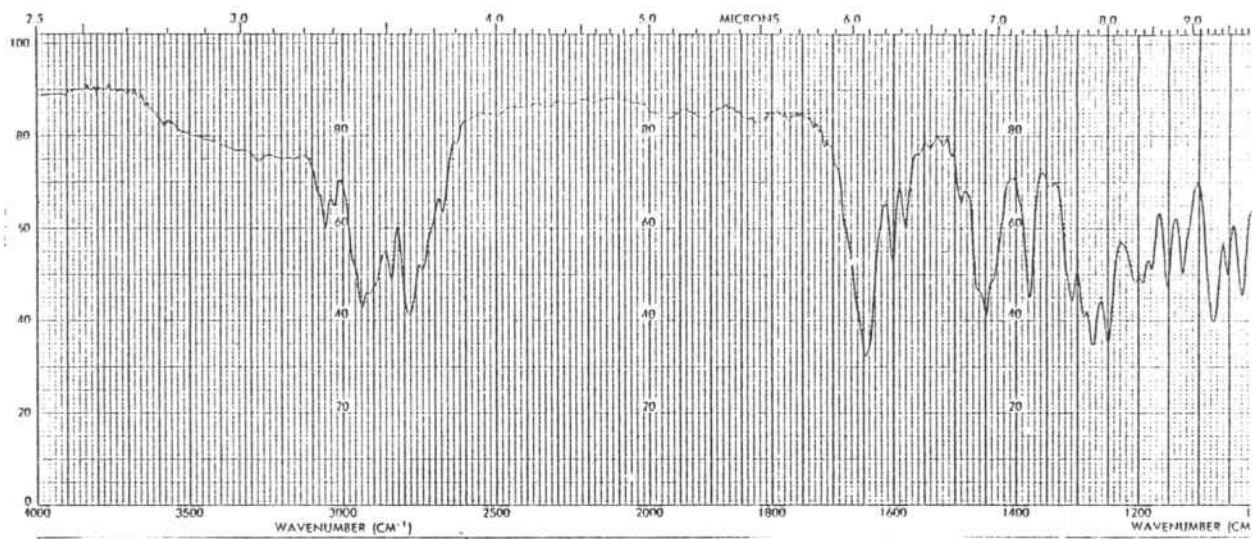


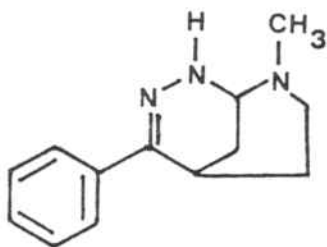
4-(α , β -Etilendioxibenzil)-1-metil-
1,2,3,6-tetrahidropiridina (29)





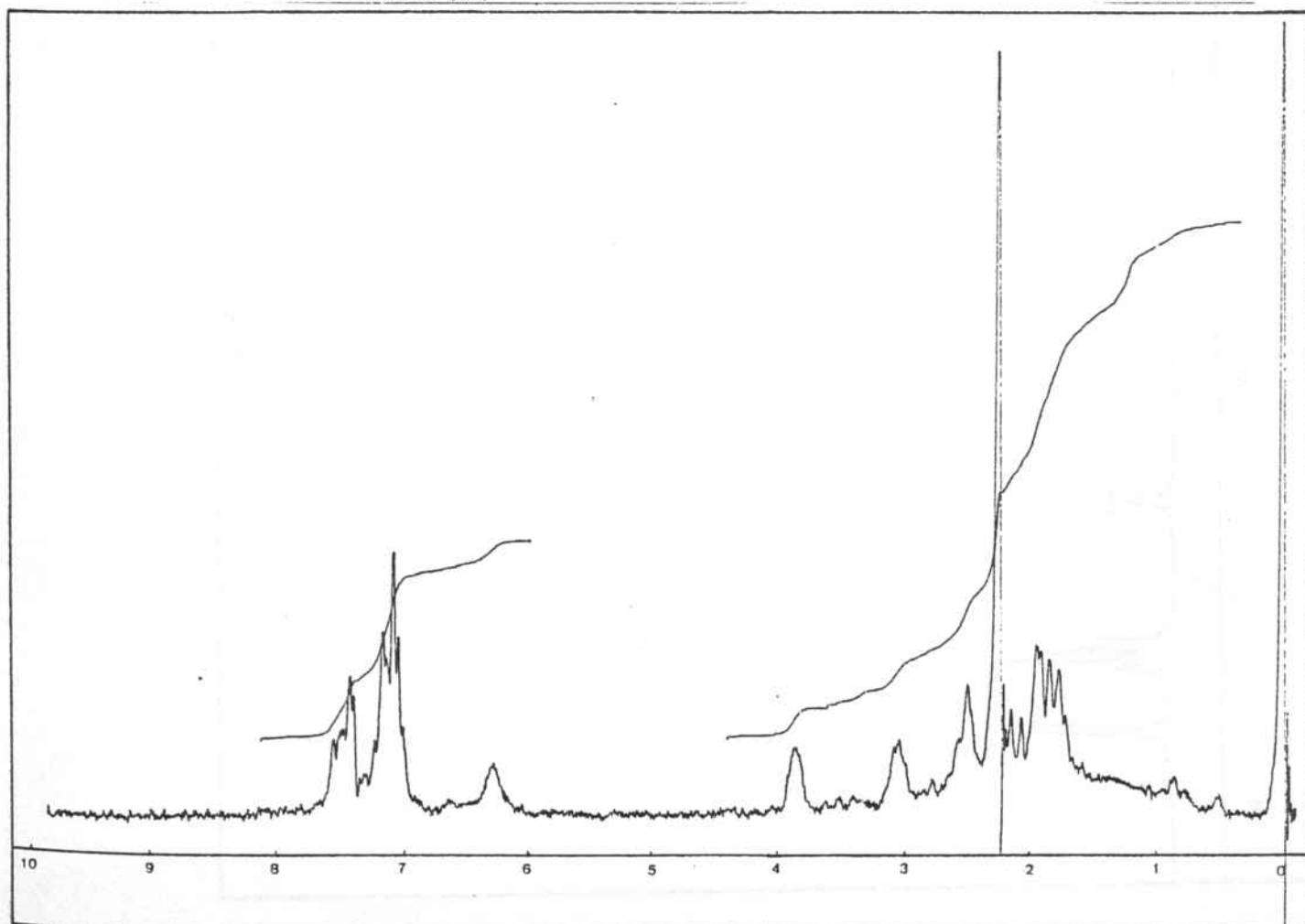
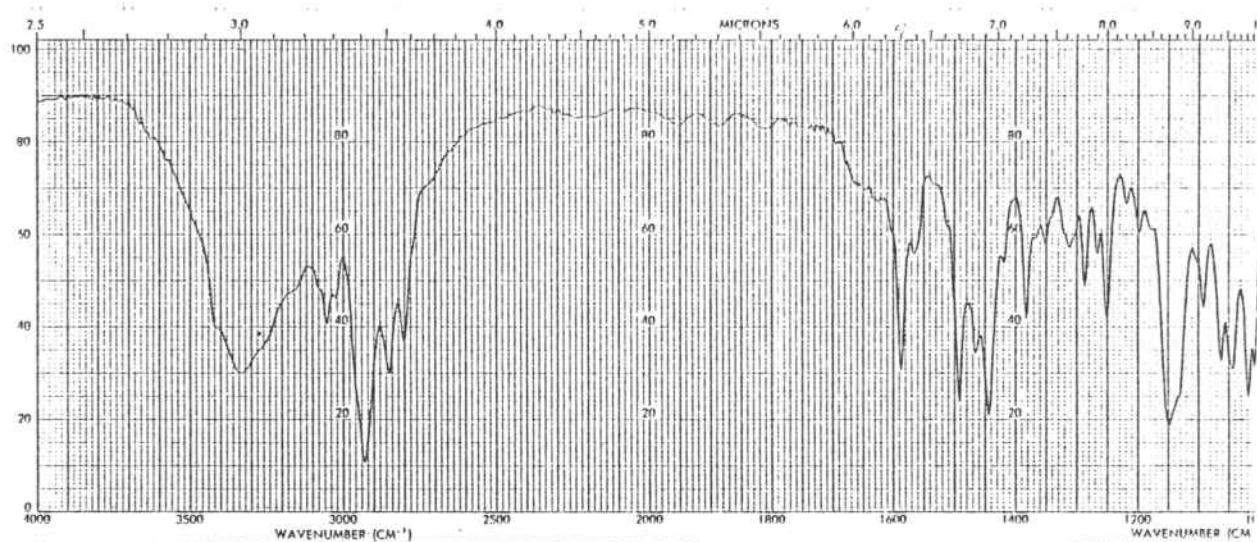
4-Benzoil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
(30)

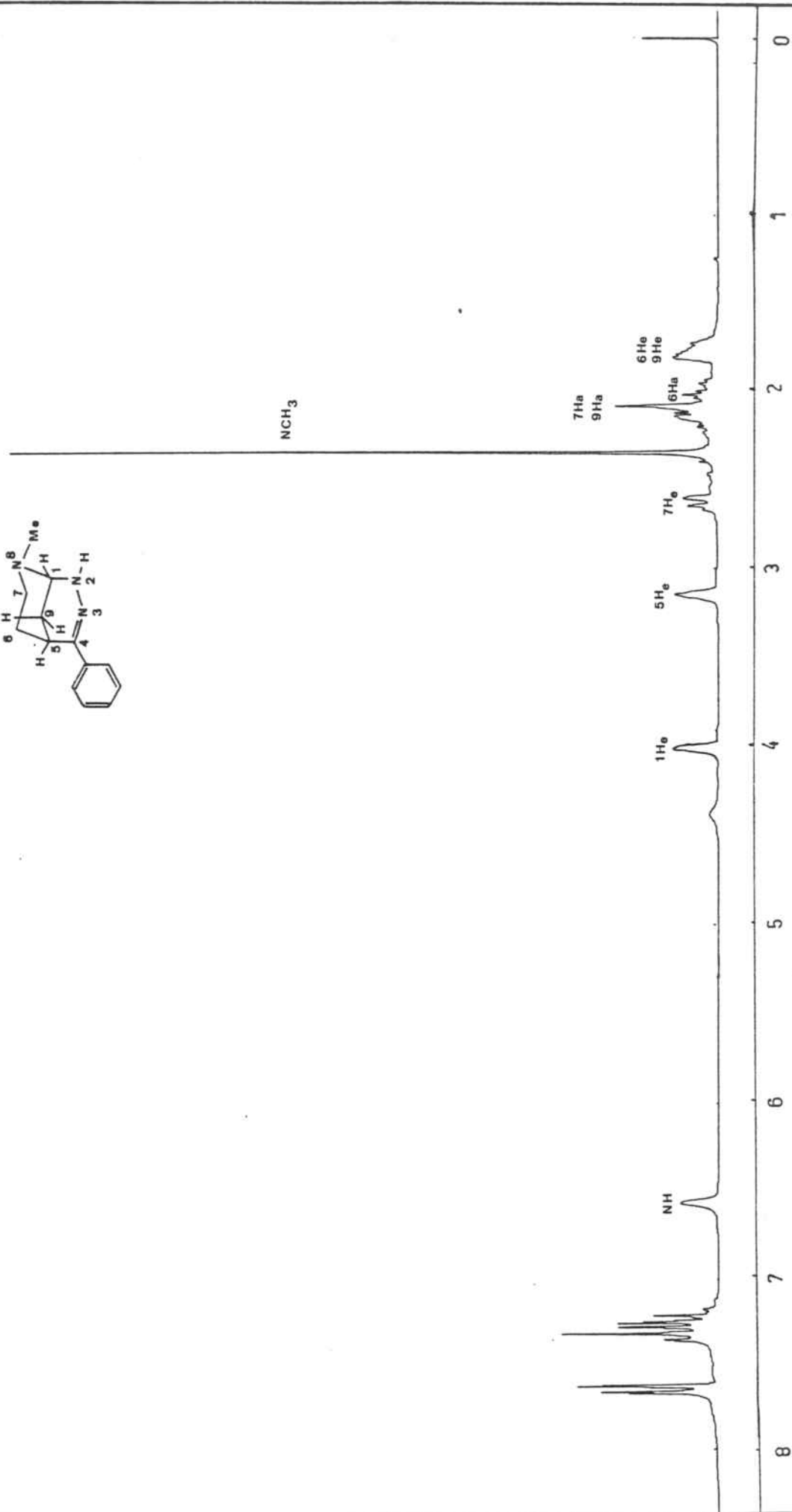
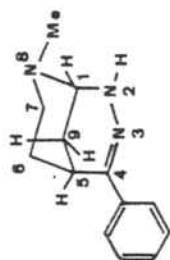


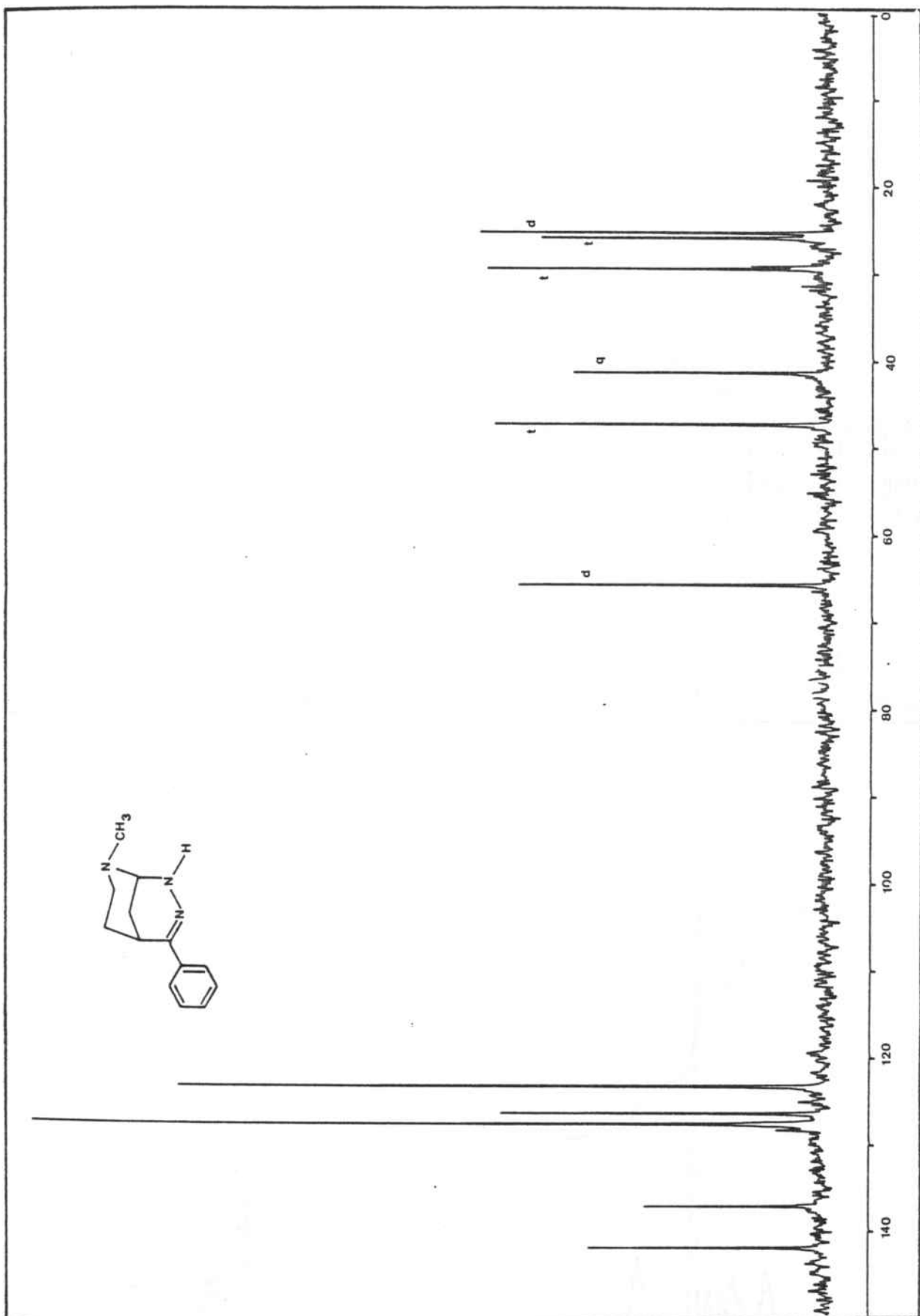
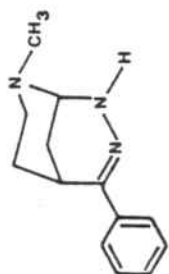


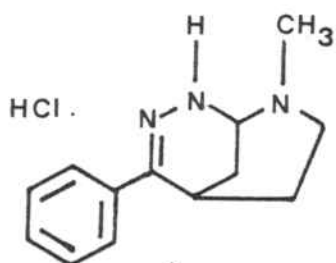
4-Fenil-2,3,3-triazabicyclo [3.3.1] non-3-è

(31)

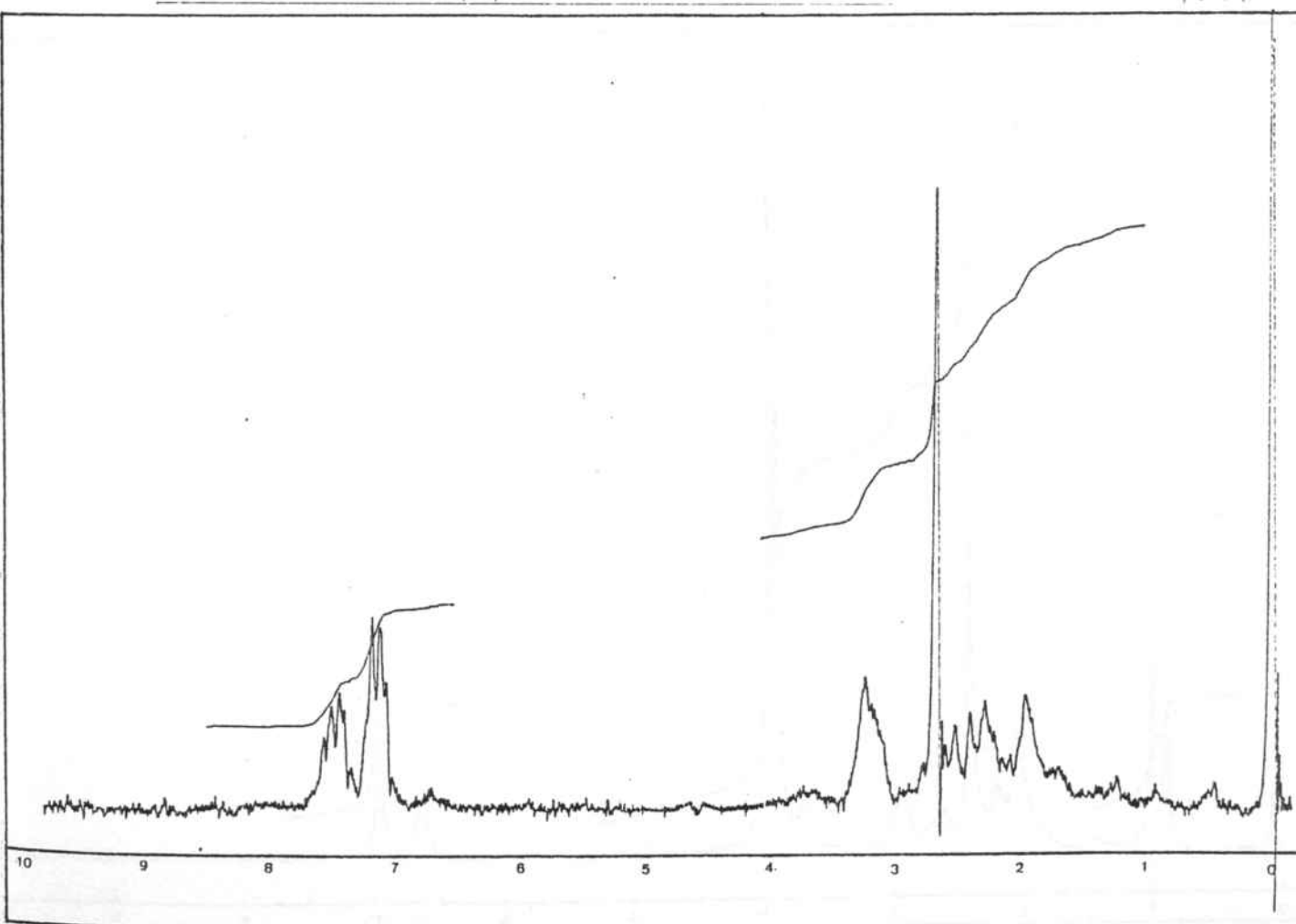
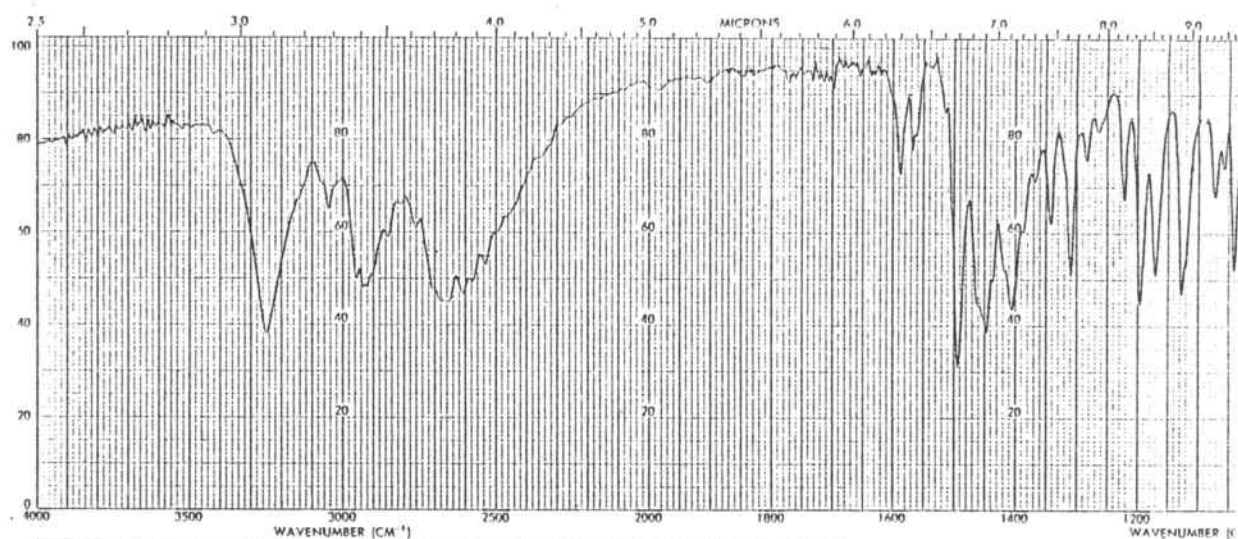


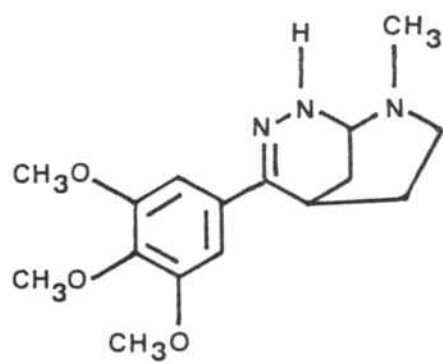




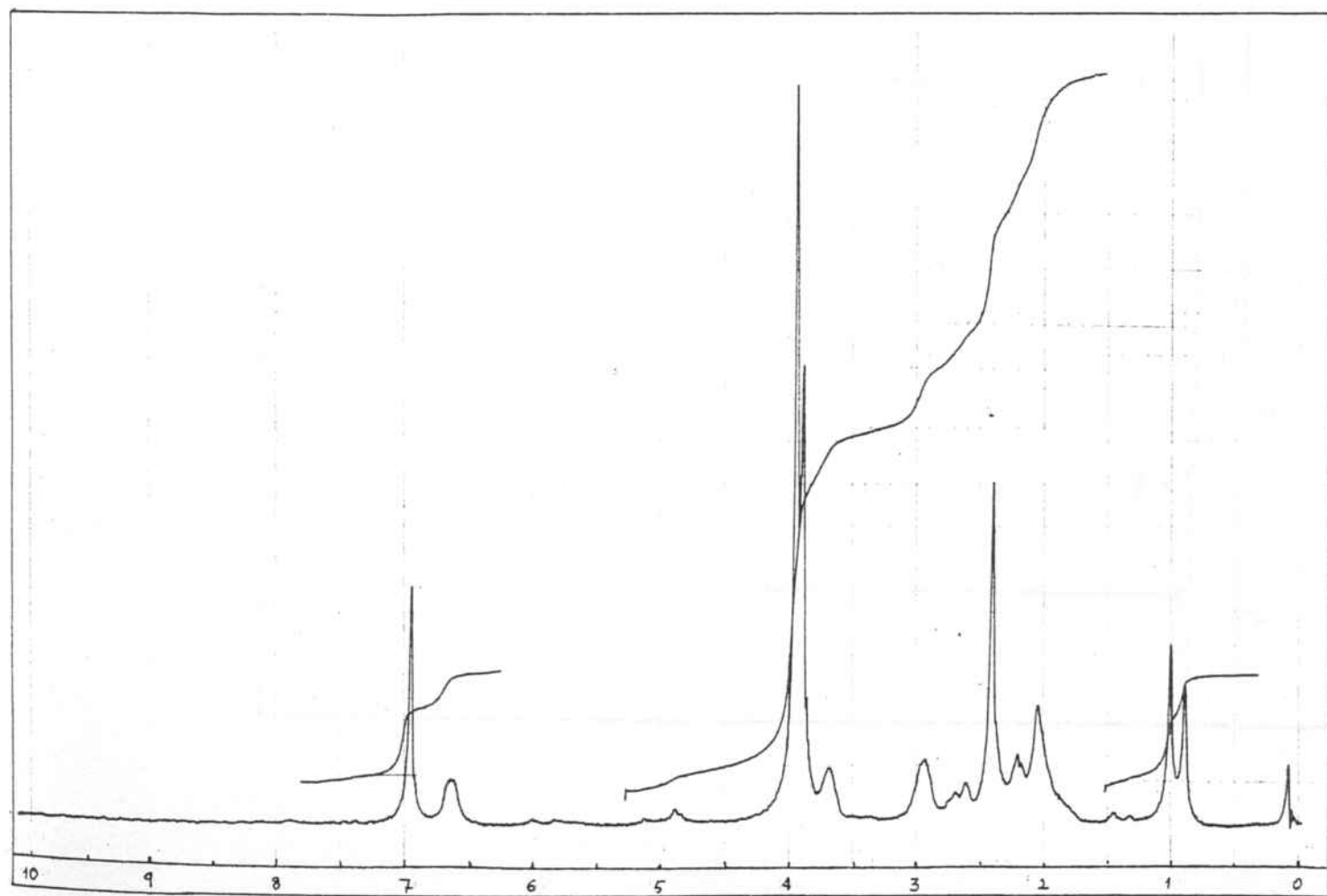
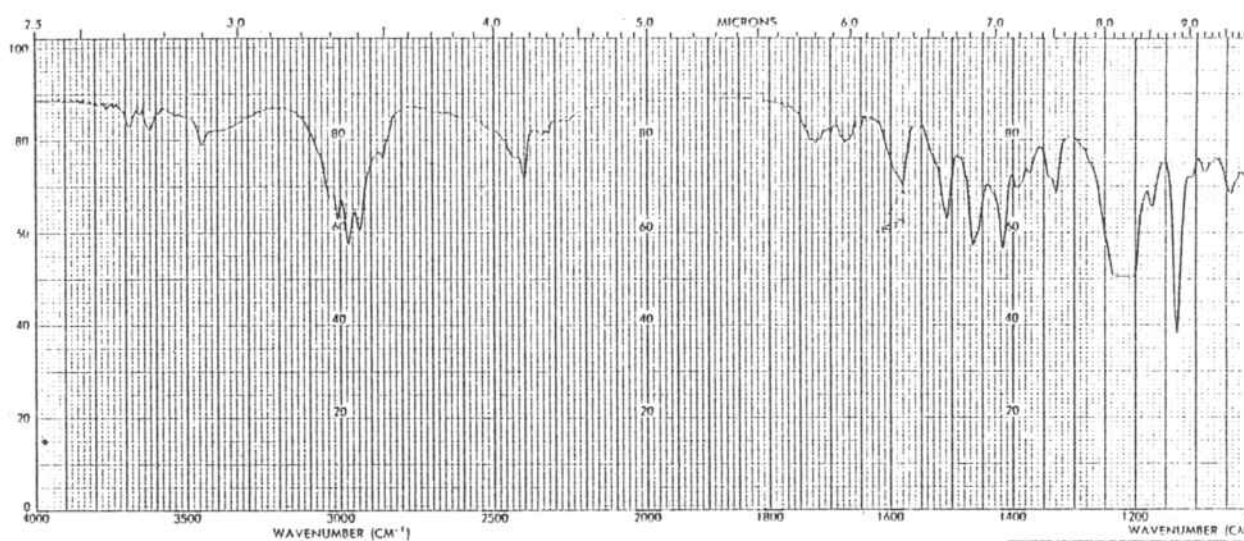


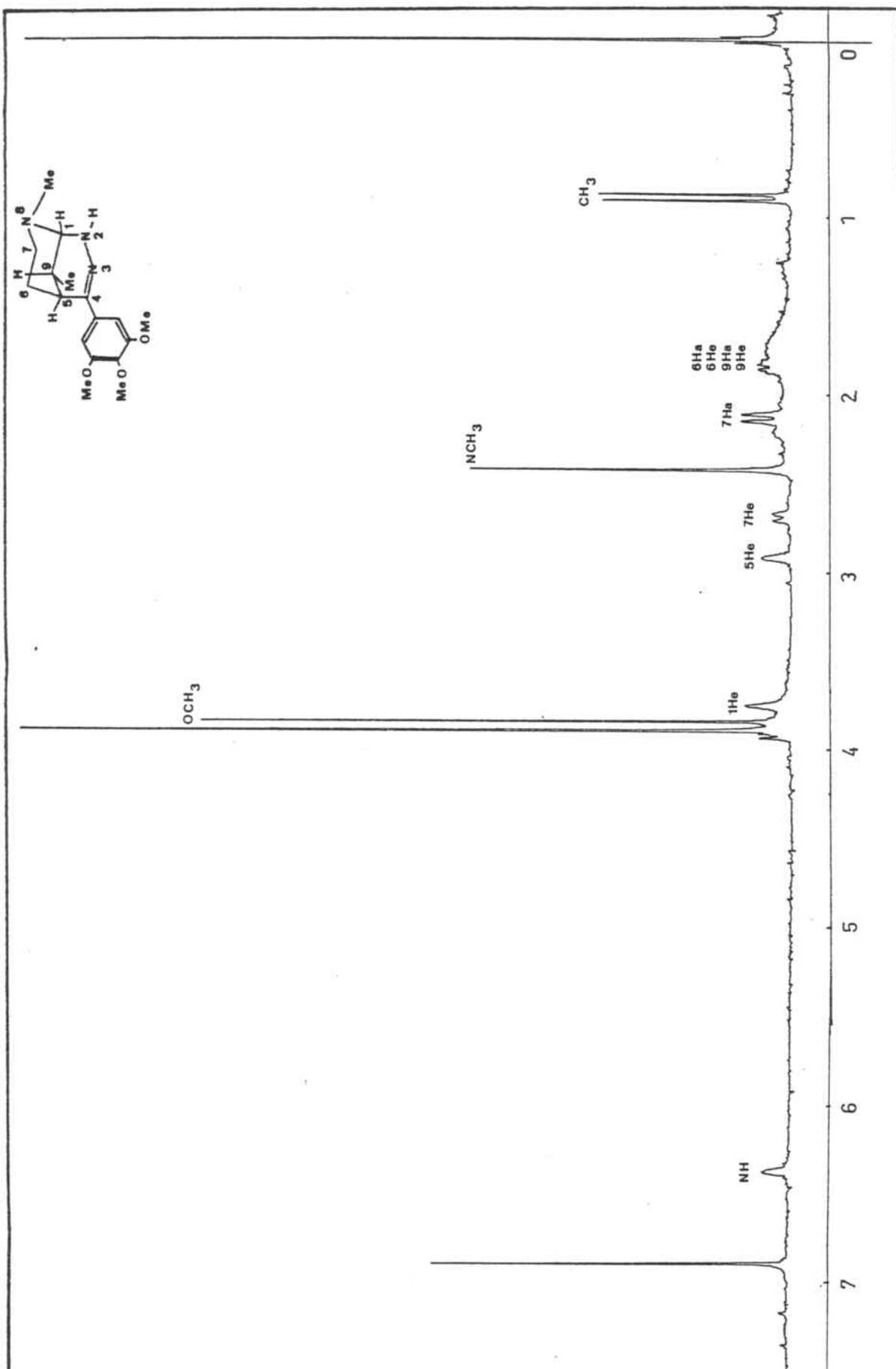
Hidroclorur de 4-fenil-2,3,8-triazabicyclo
[3.3.1]non-3-è



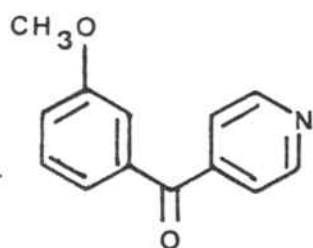


4-(3,4,5-Trimetoxifenil)-2,3,3-triazabi-
ciclo[3.3.1]non-3-è (12)

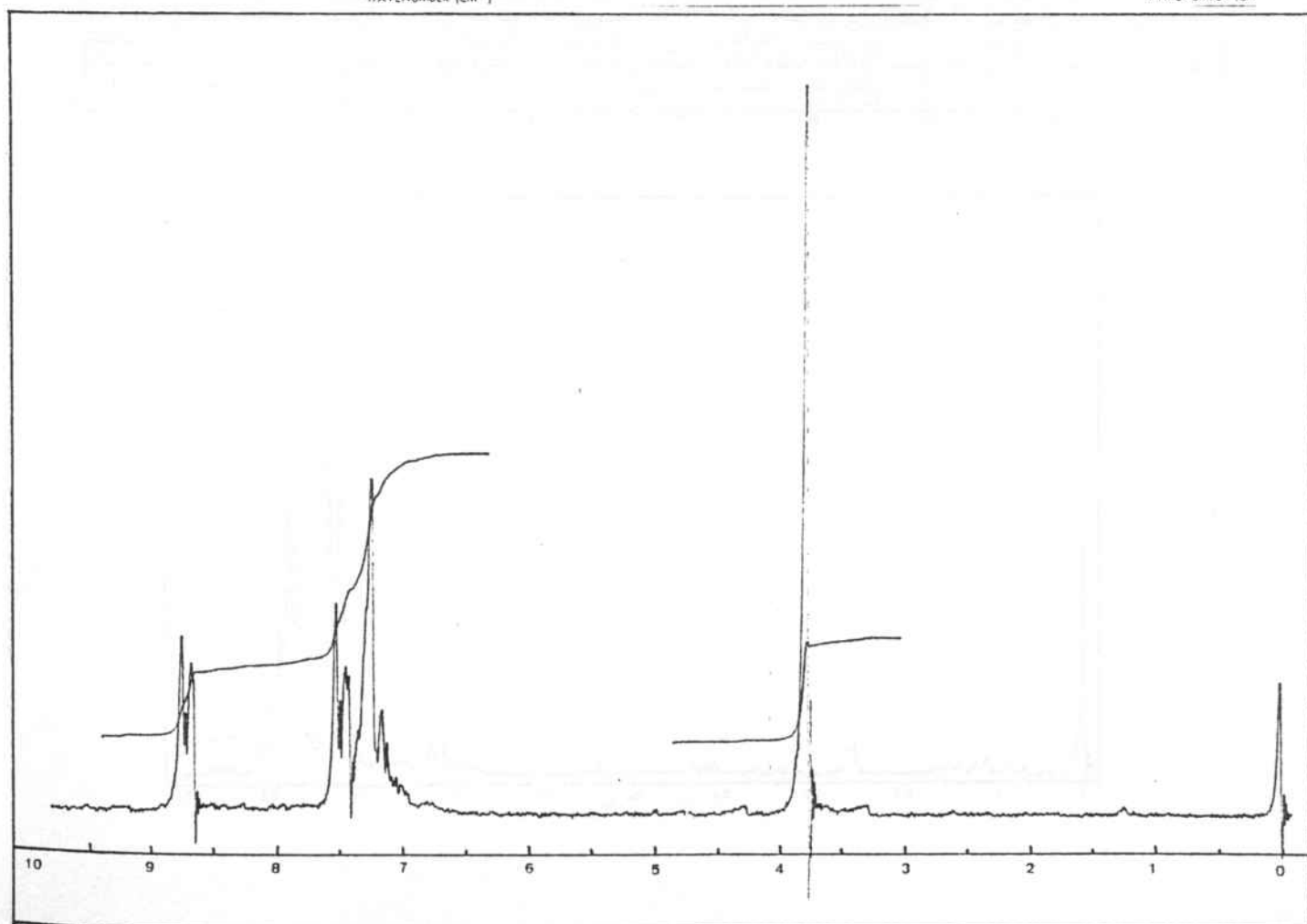
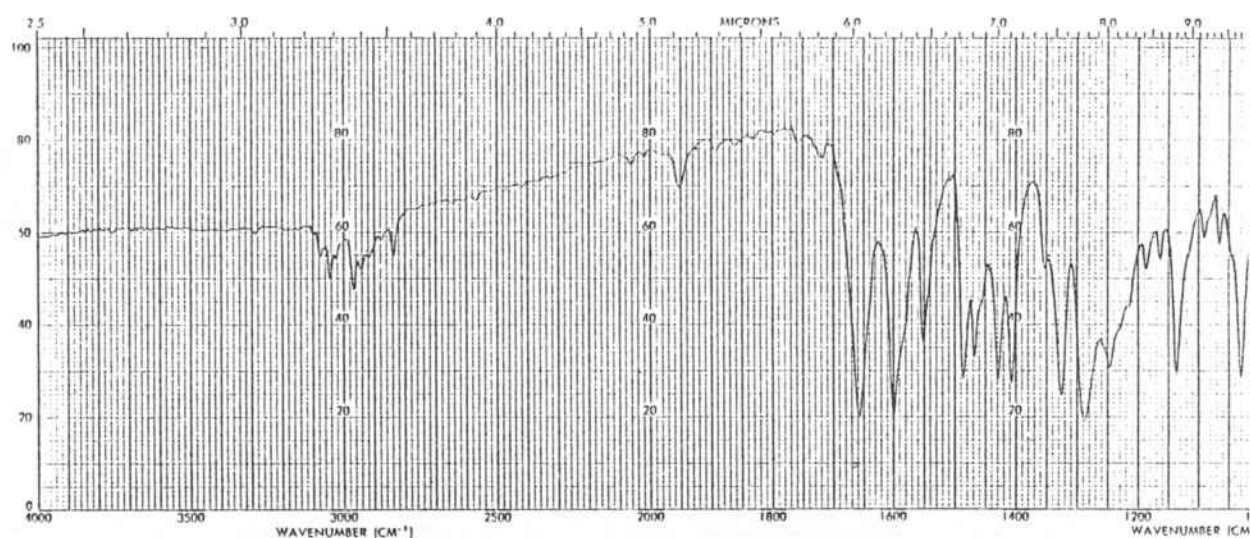


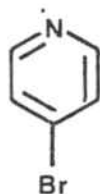


6.2. ESPECTRES CORRESPONENTS AL CAPÍTOL III.

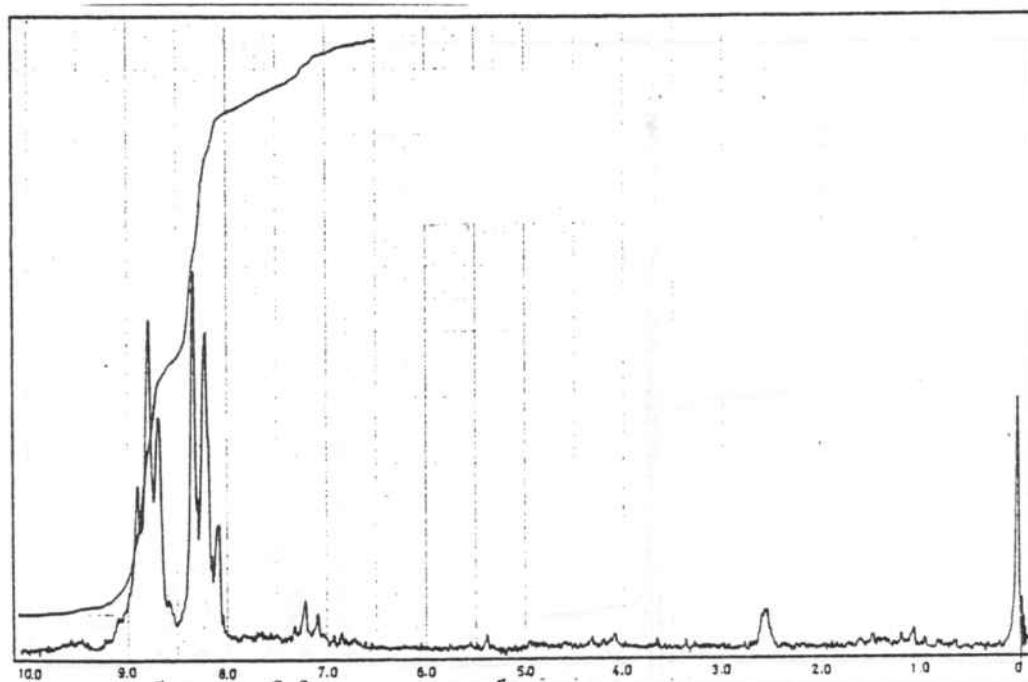
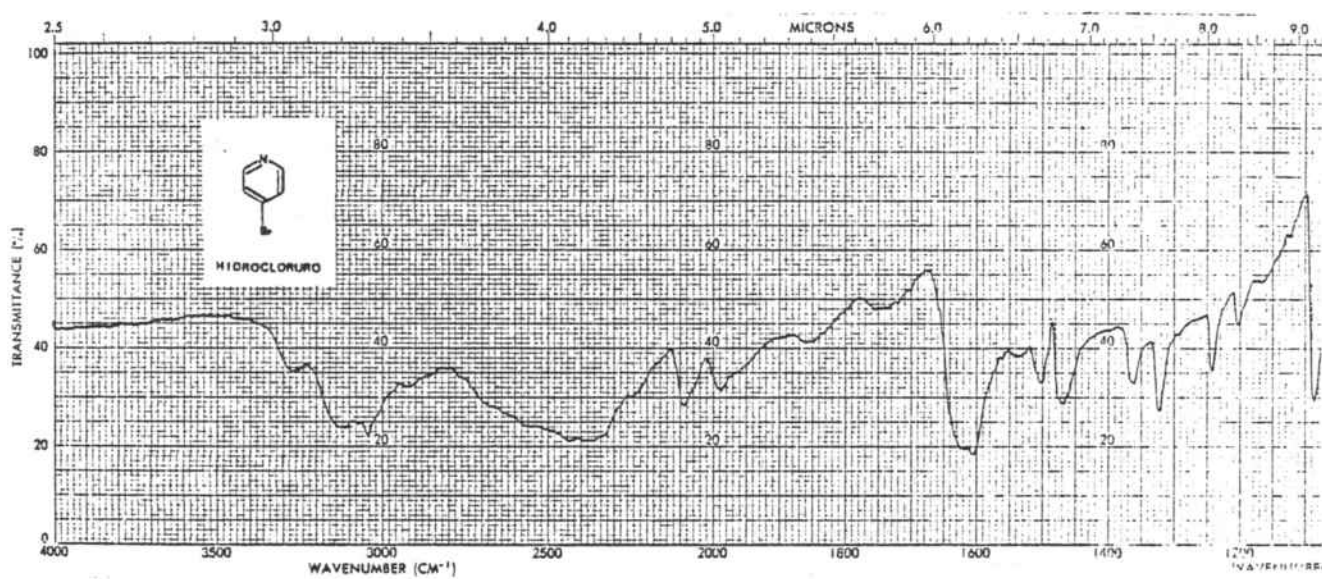


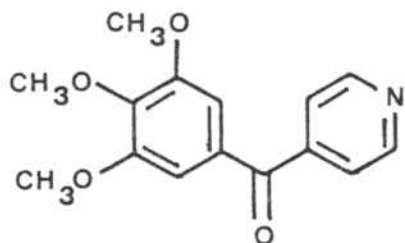
4-(3-Metoxibenzoil)piridina (42)





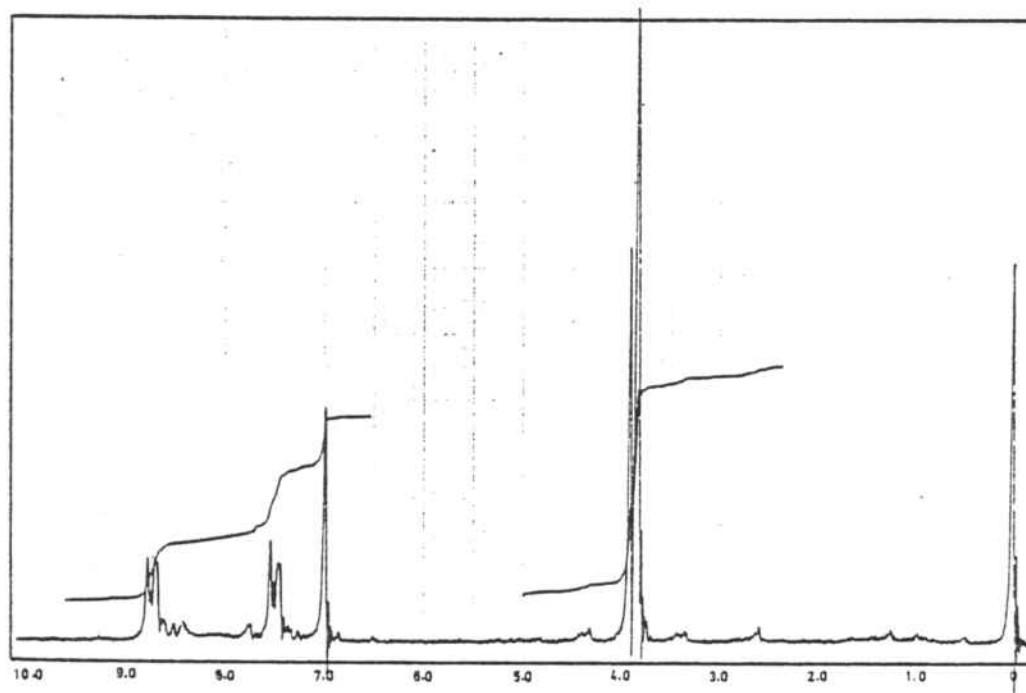
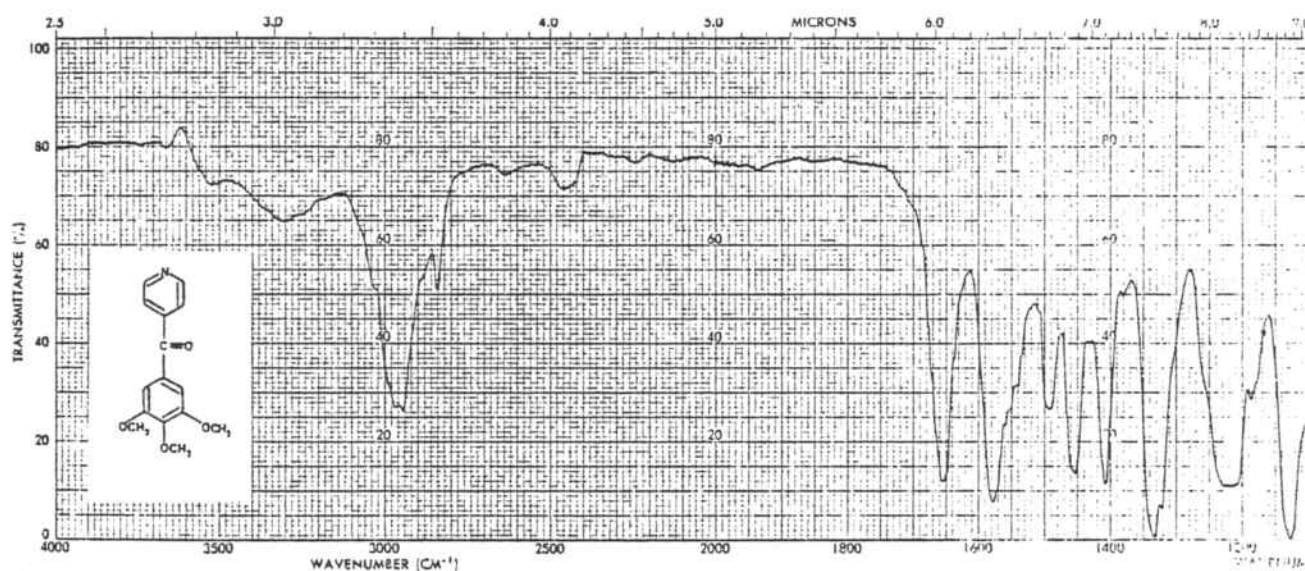
4-Bromopiridina

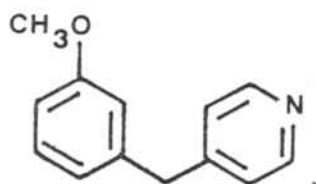




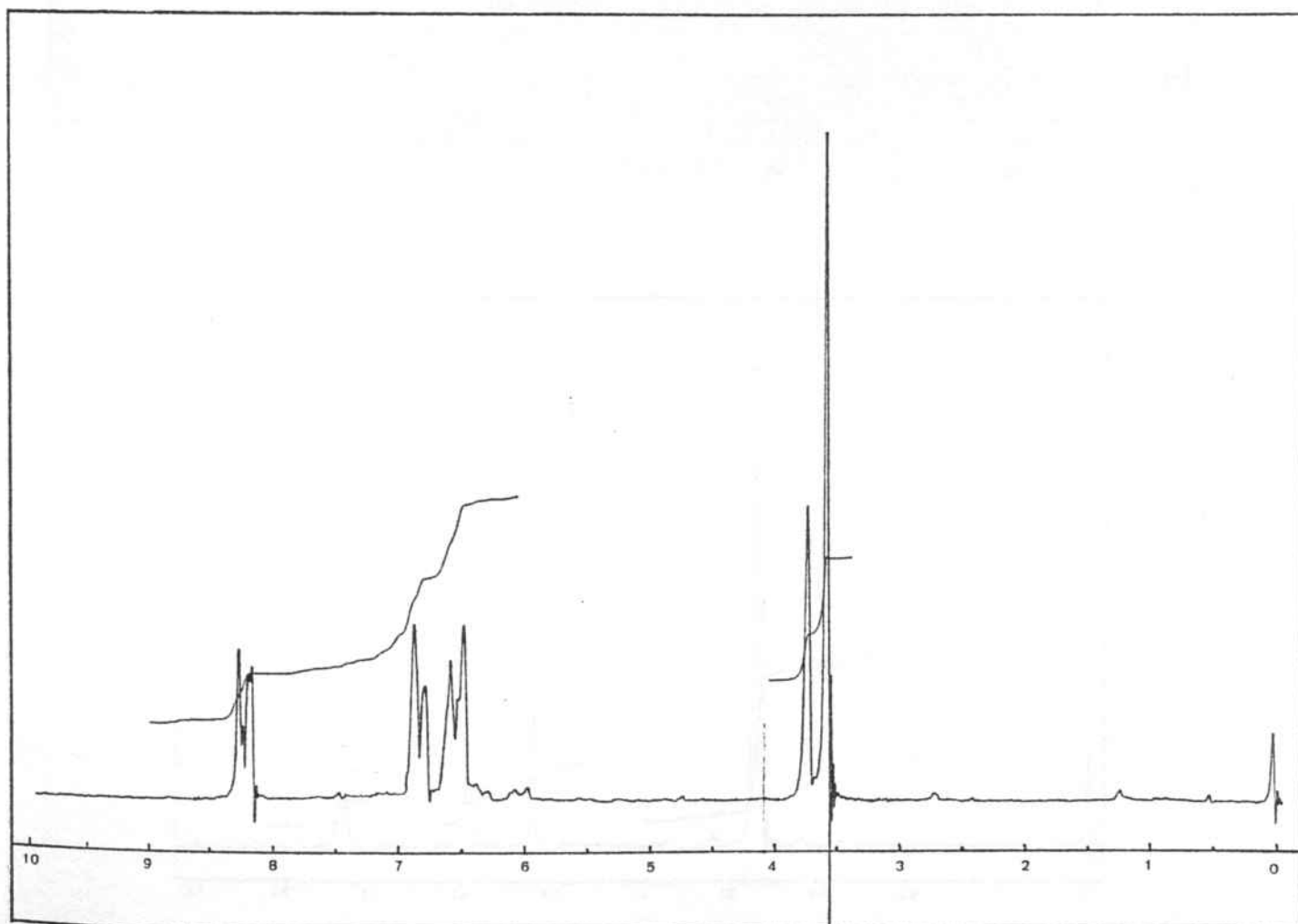
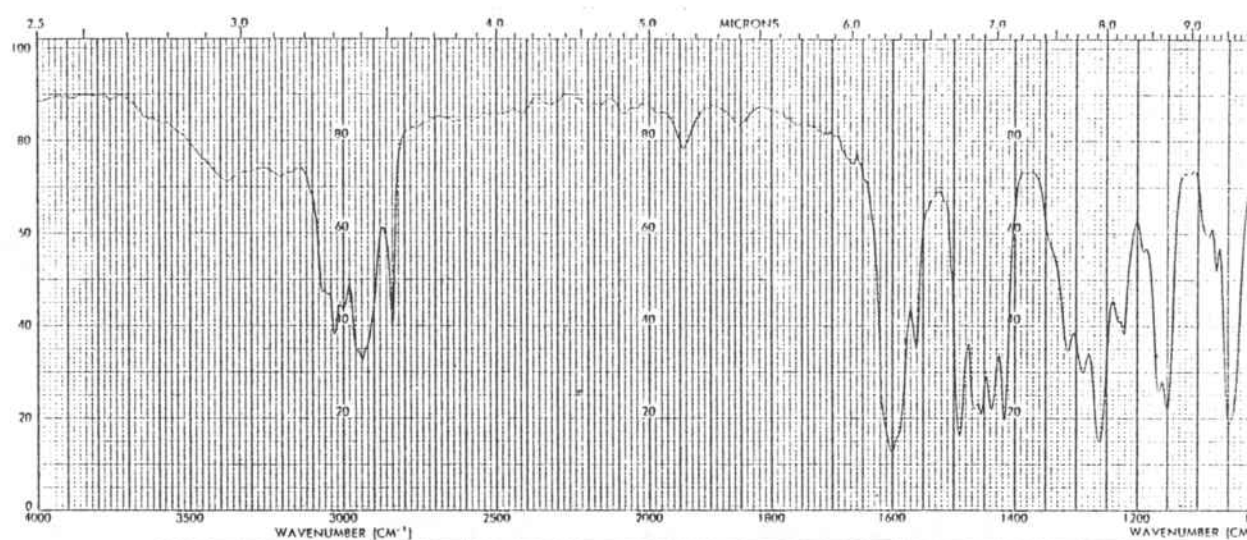
4-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)piridina

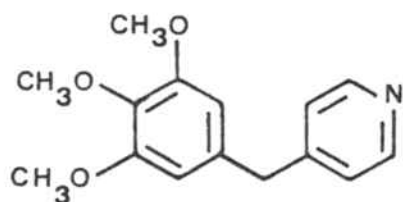
(43)





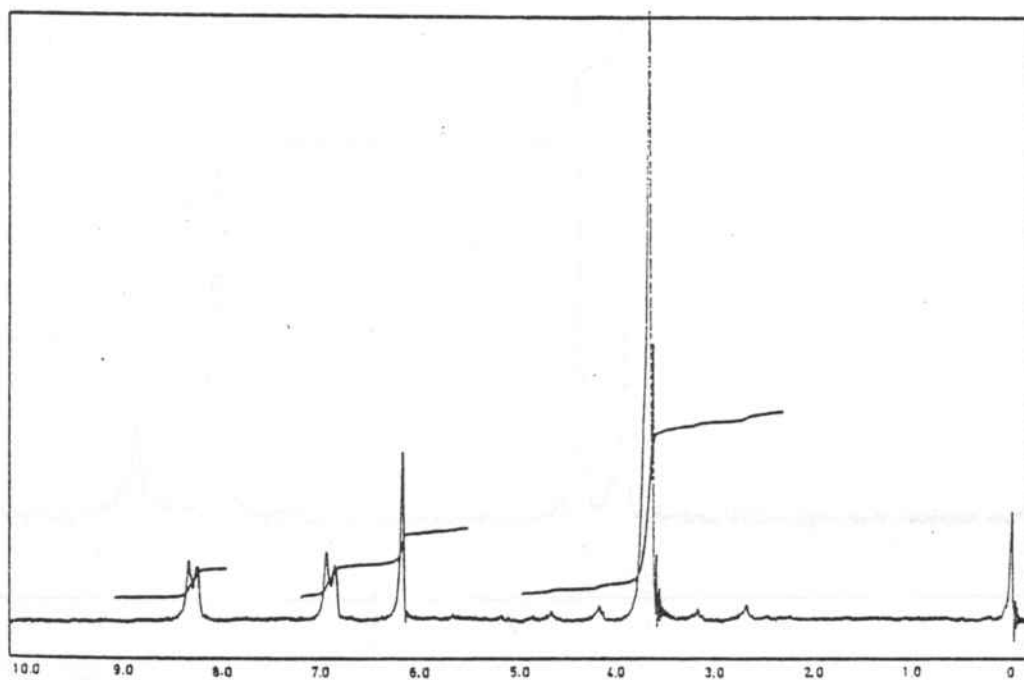
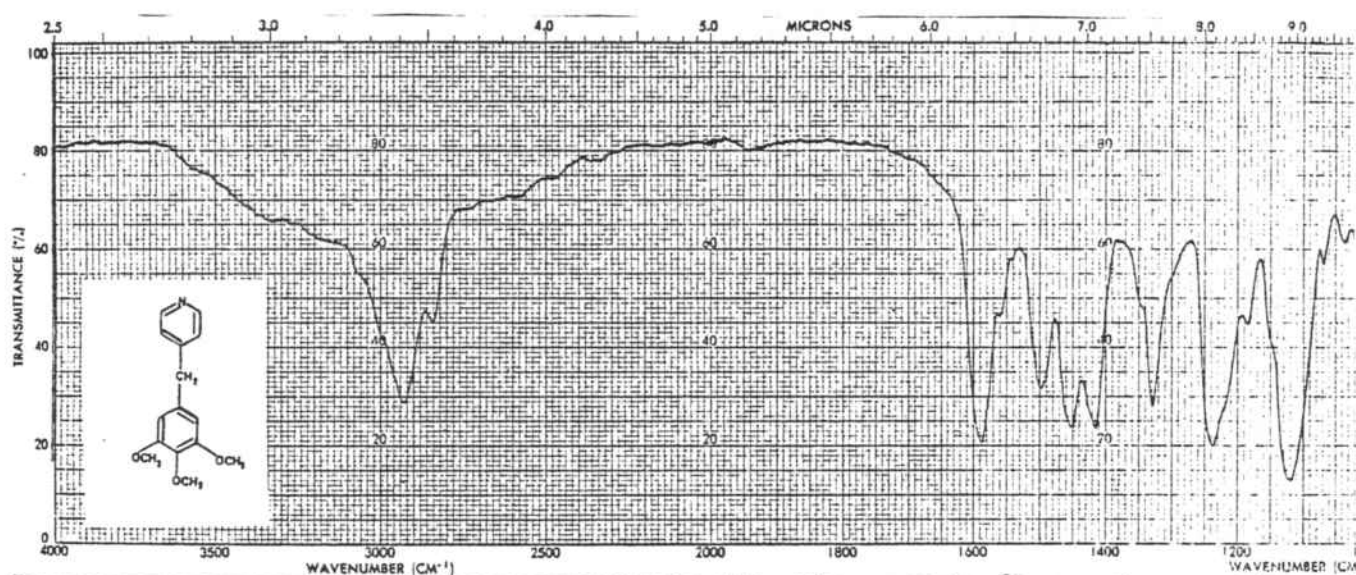
4-(3-Metoxibenzil)piridina (37)

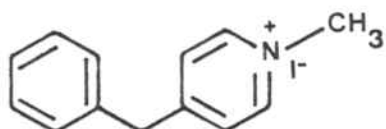




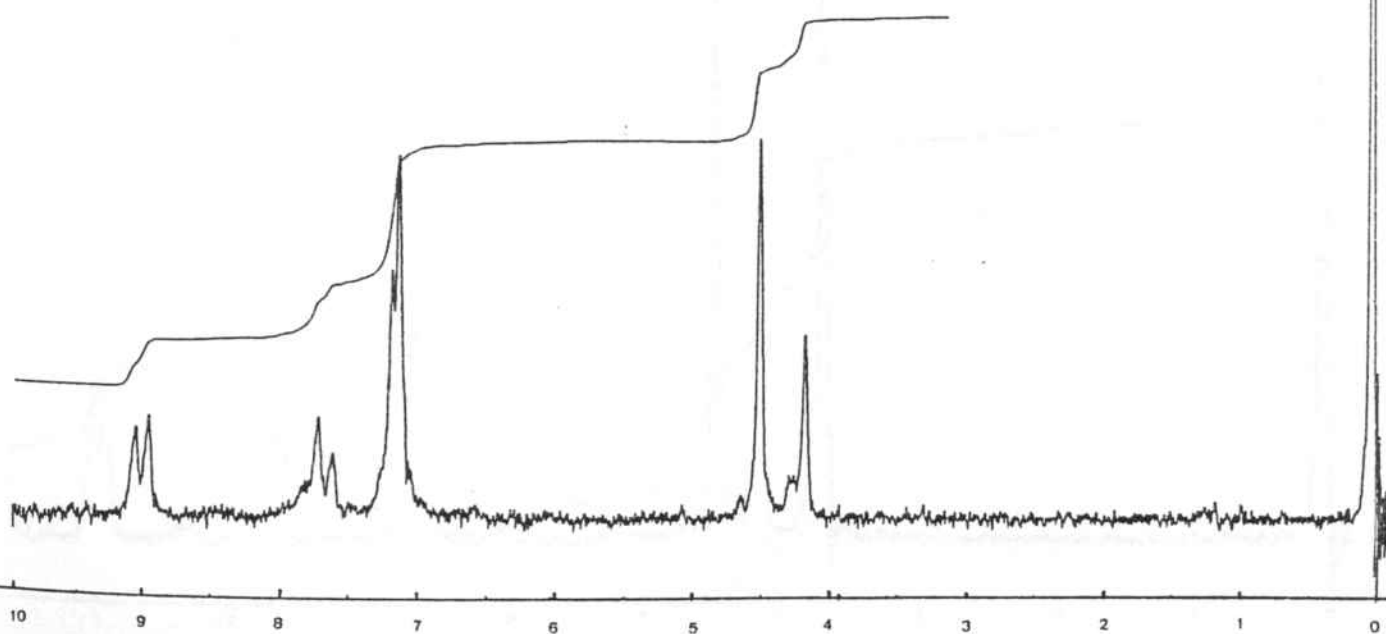
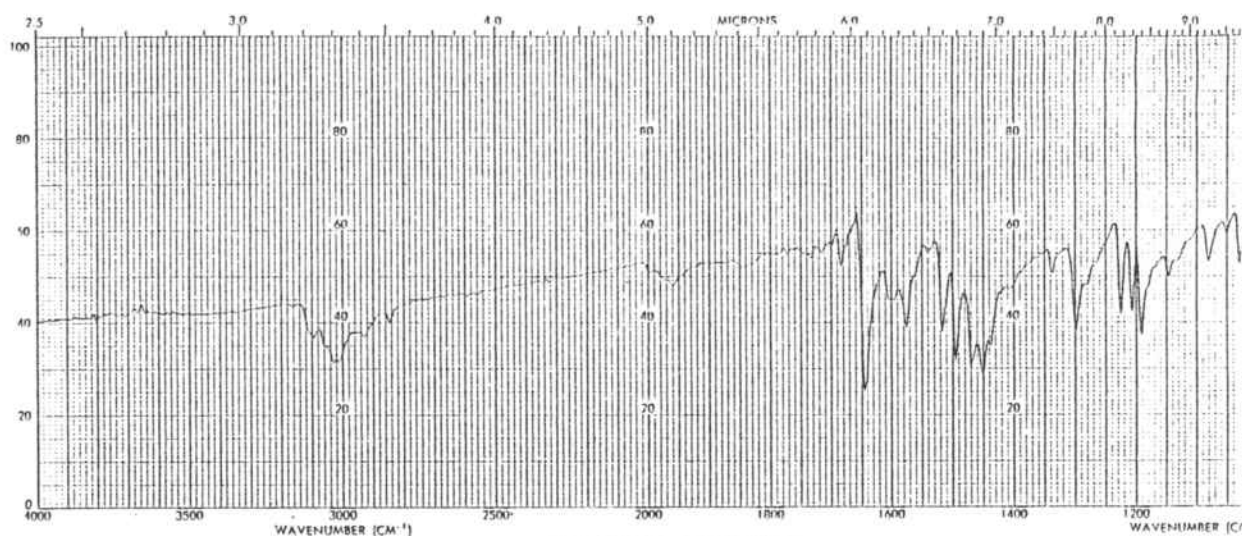
4-(3,4,5-Trimetoxibenzil)piridina

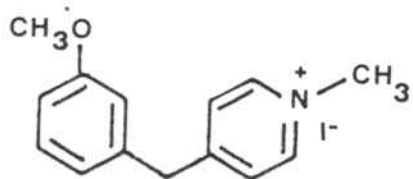
(38)



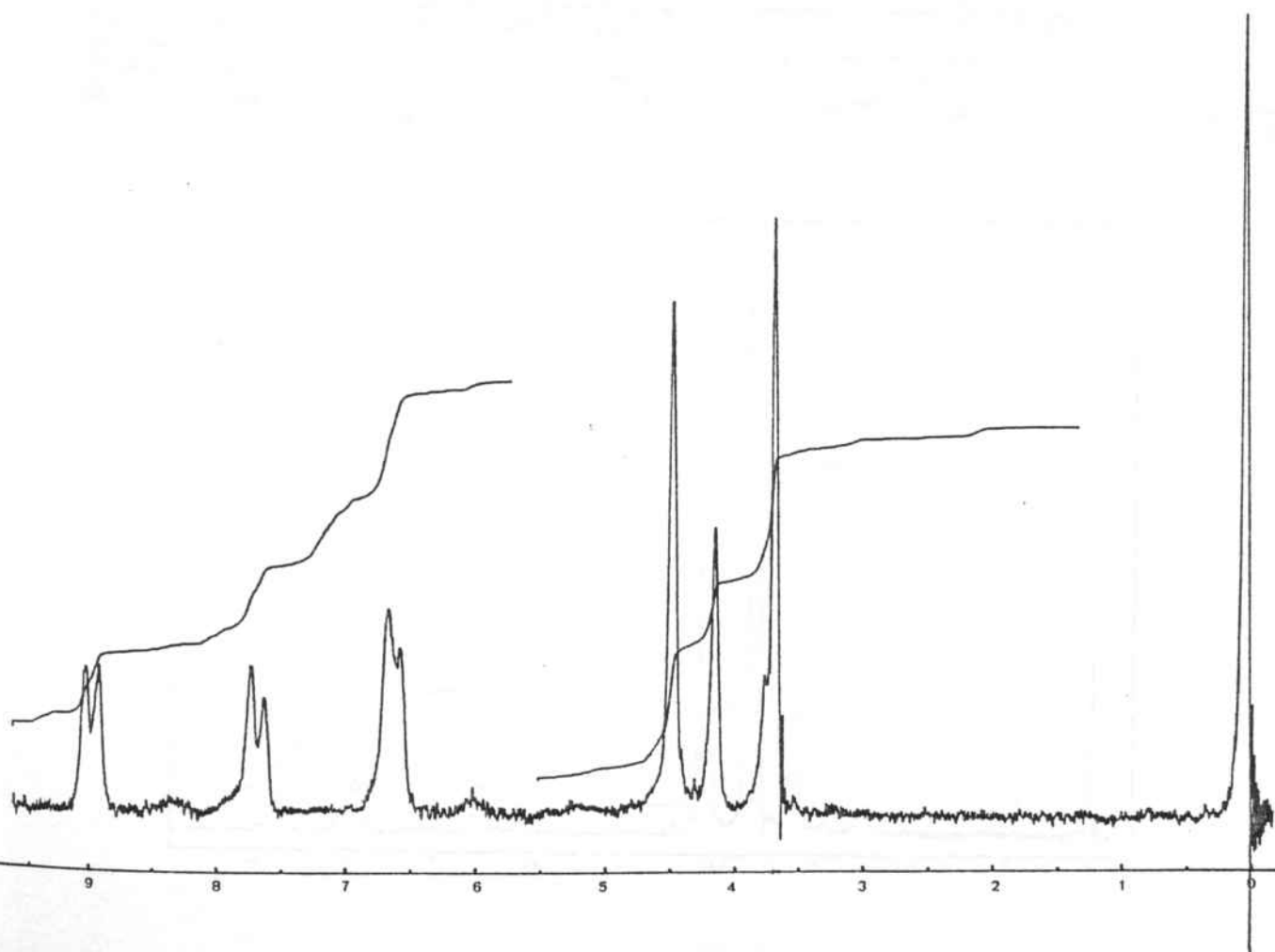


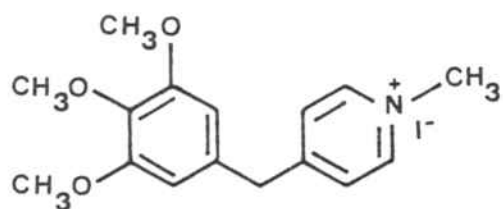
Iodur de 4-benzil-1-metilpiridini (39)



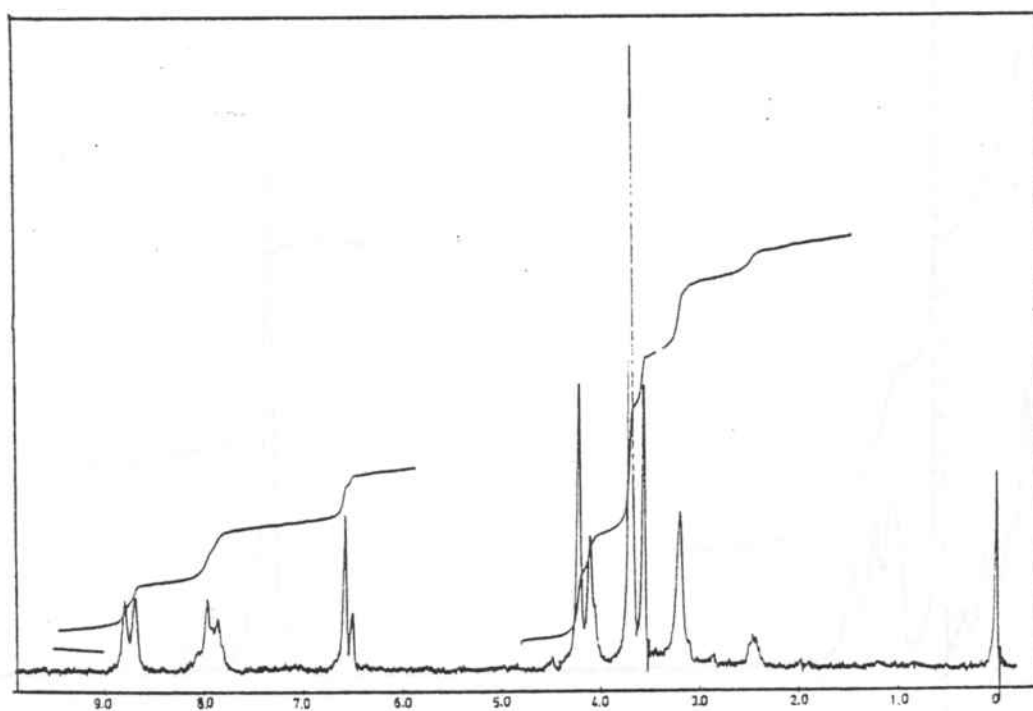
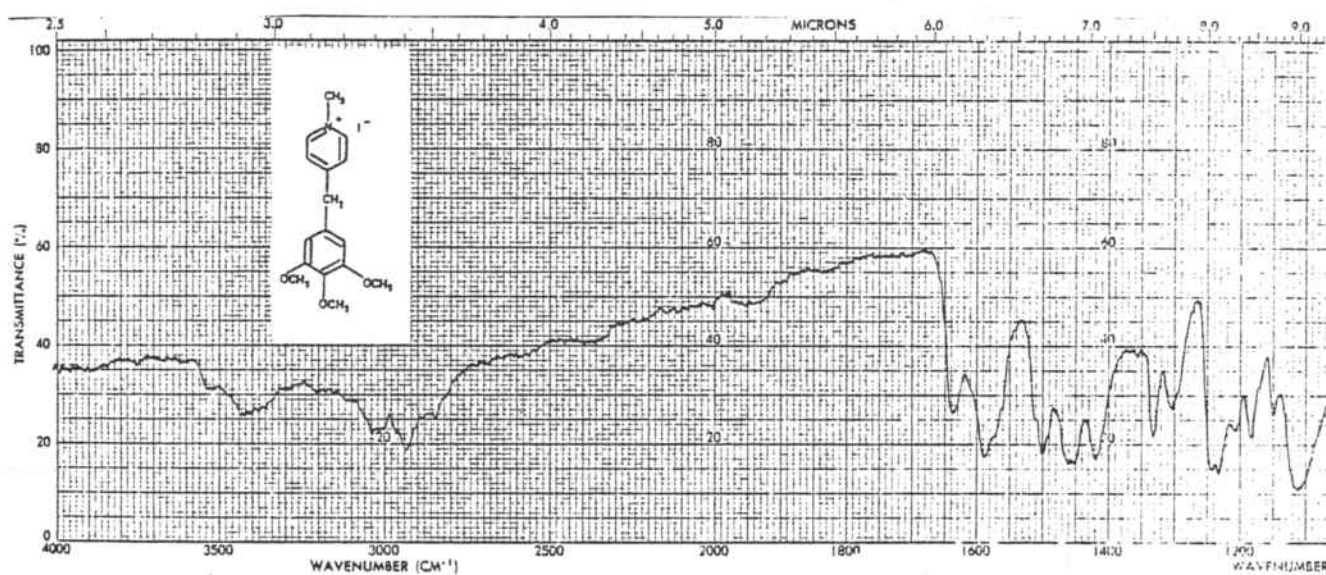


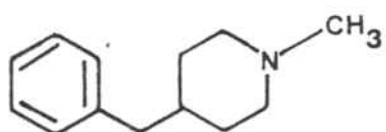
Iodur de 1-metil-4-(3-metoxibenzil)piridini
(40)



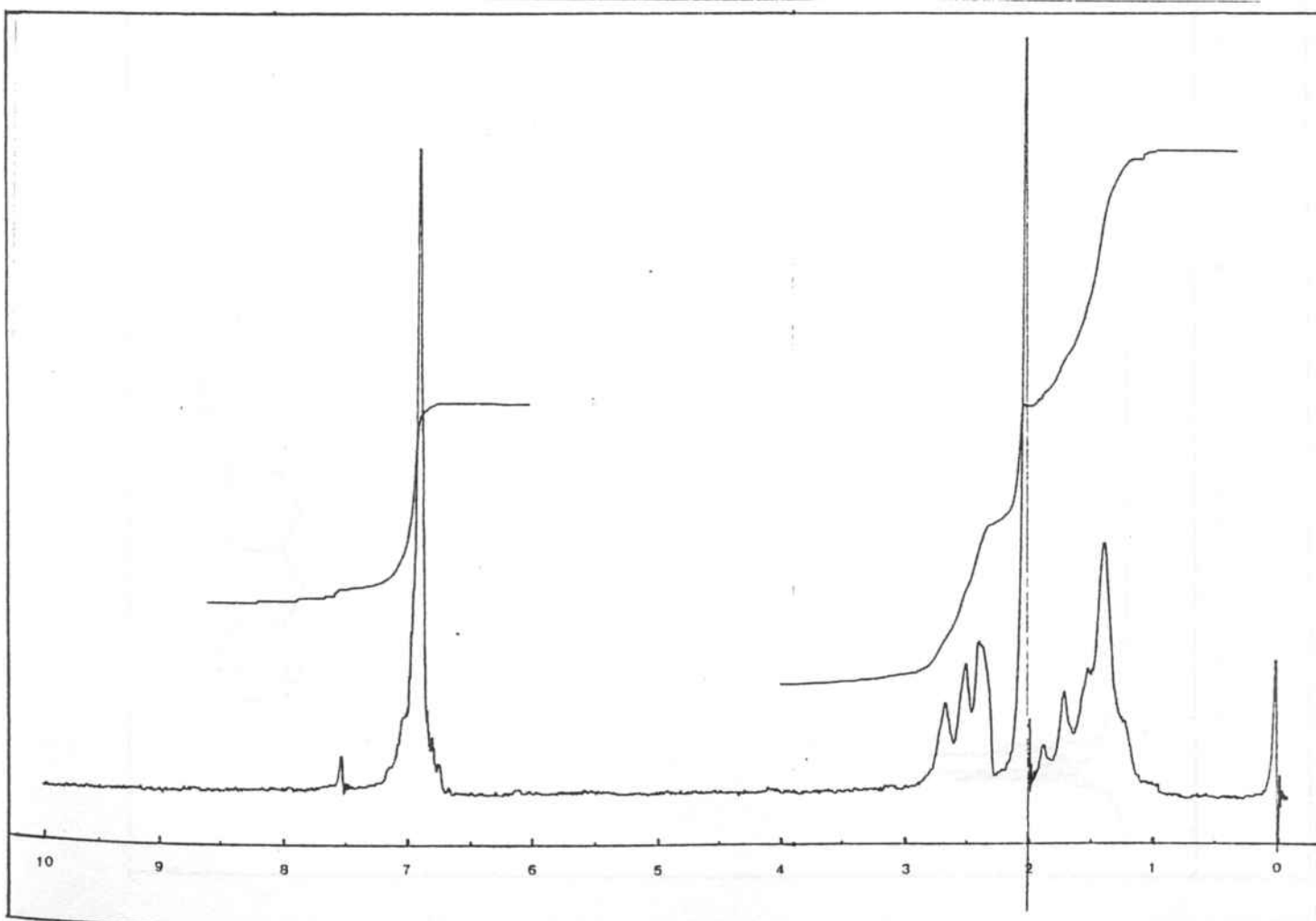
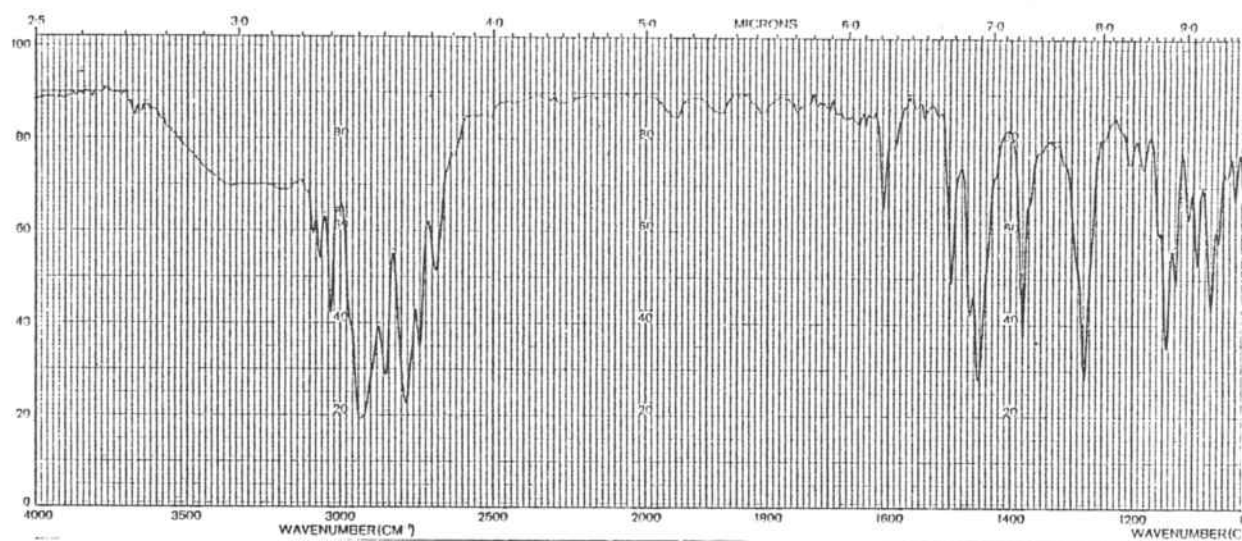


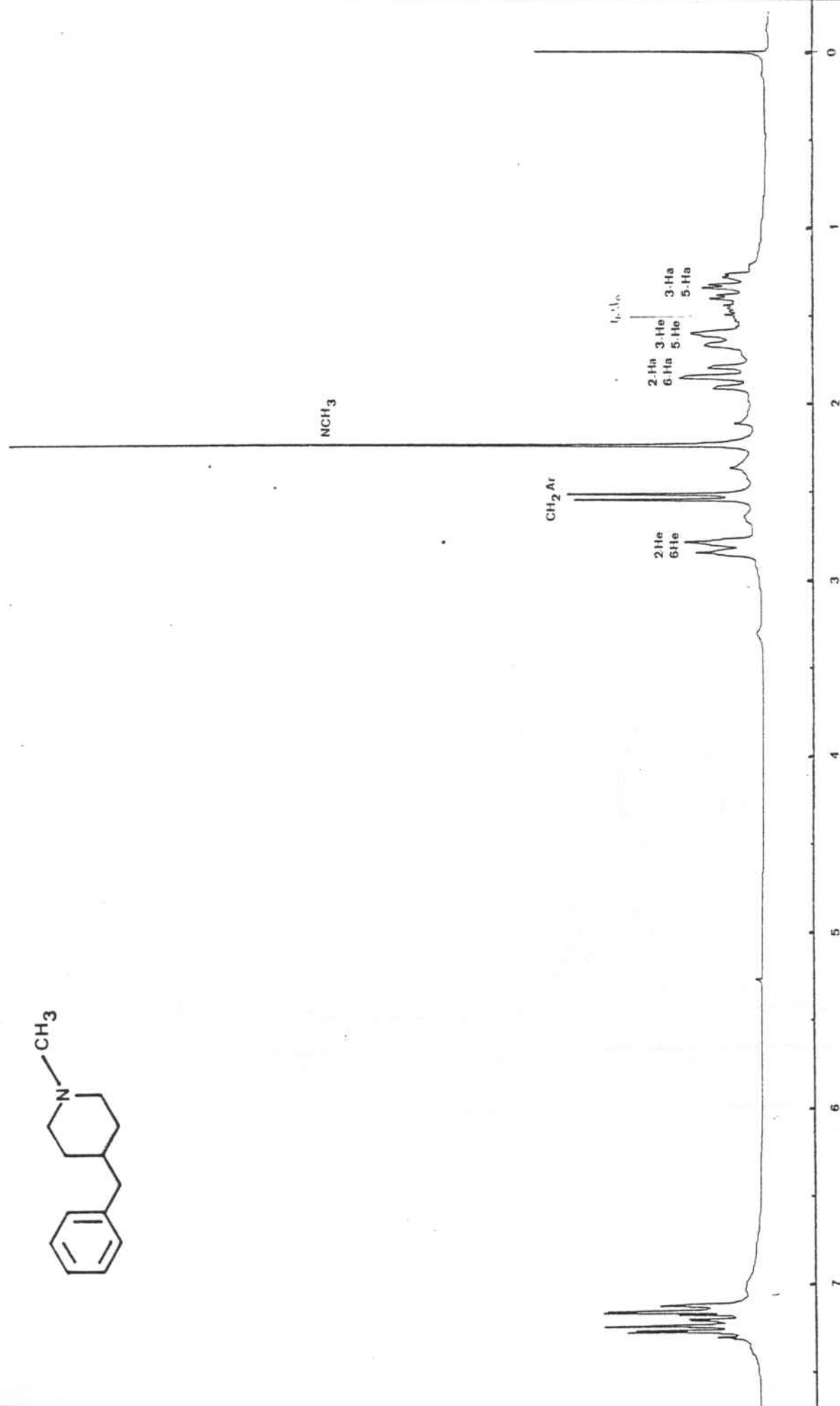
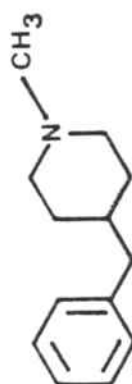
Iodur de 1-metil-4-(3,4,5-trimetoxibenzil)
piridini (41)

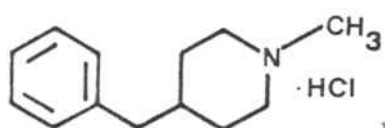




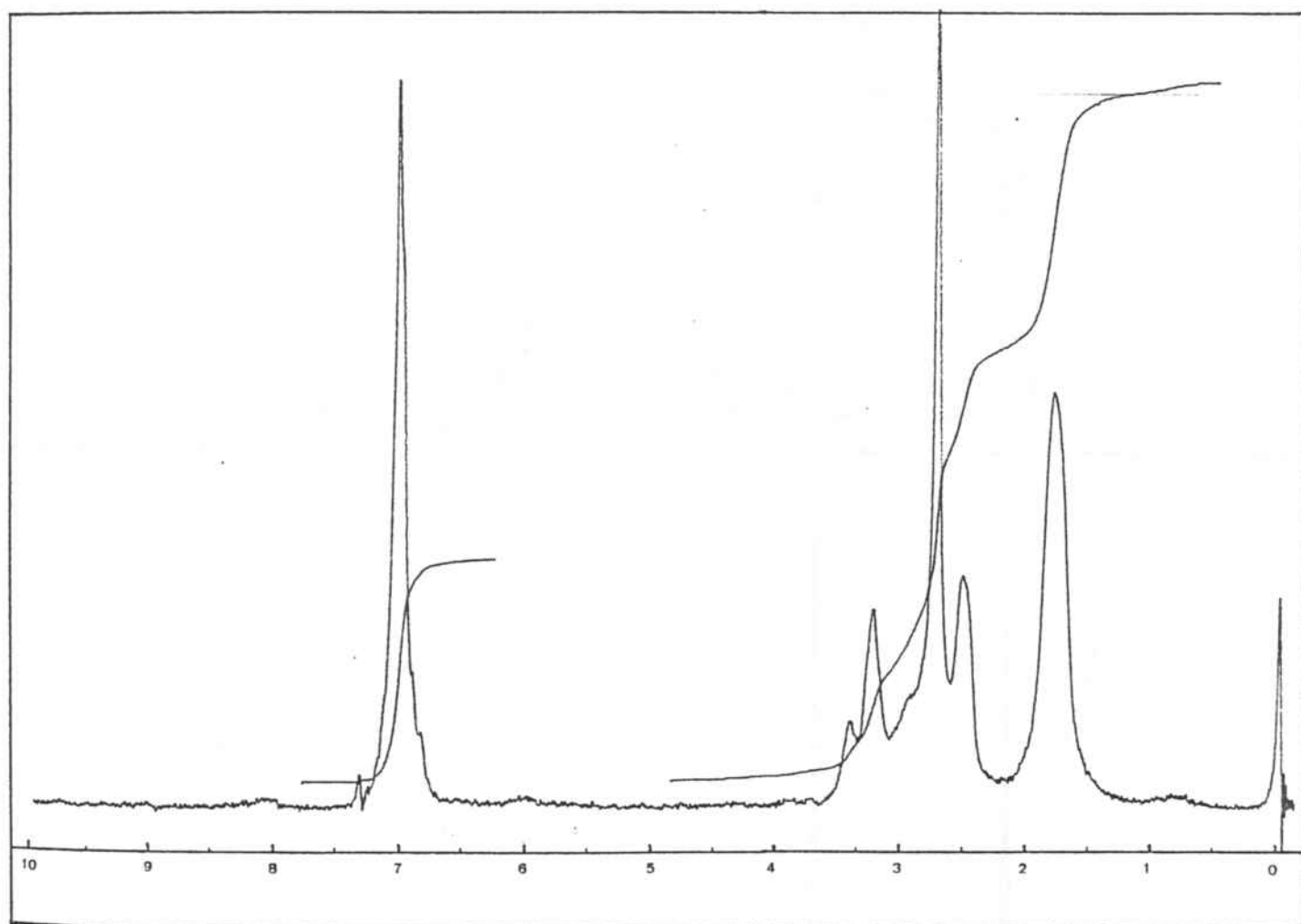
4-Benzil-1-metilpiperidina (15)

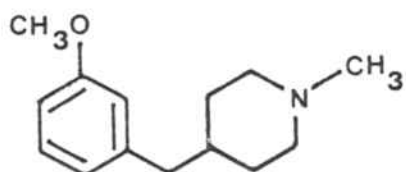






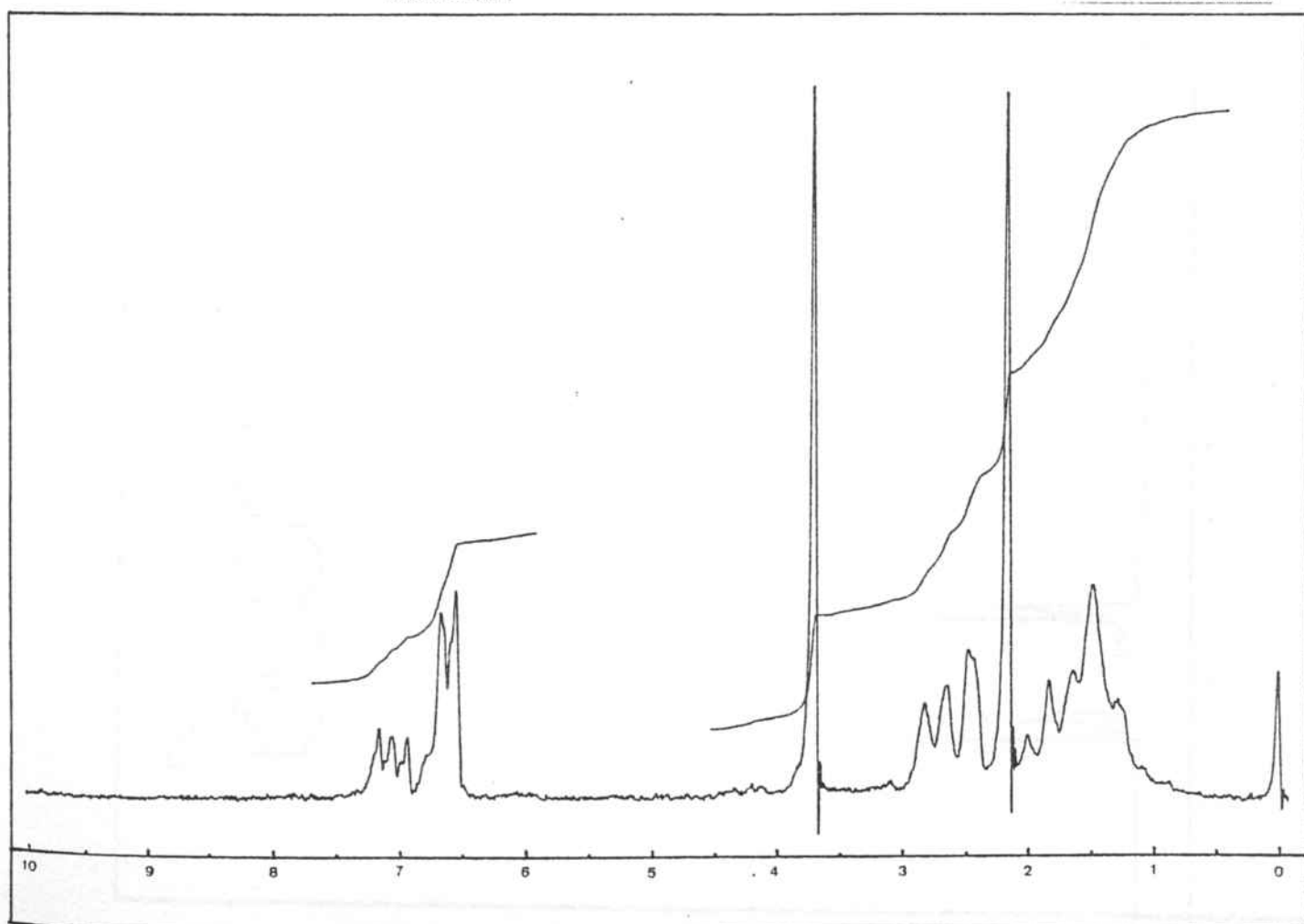
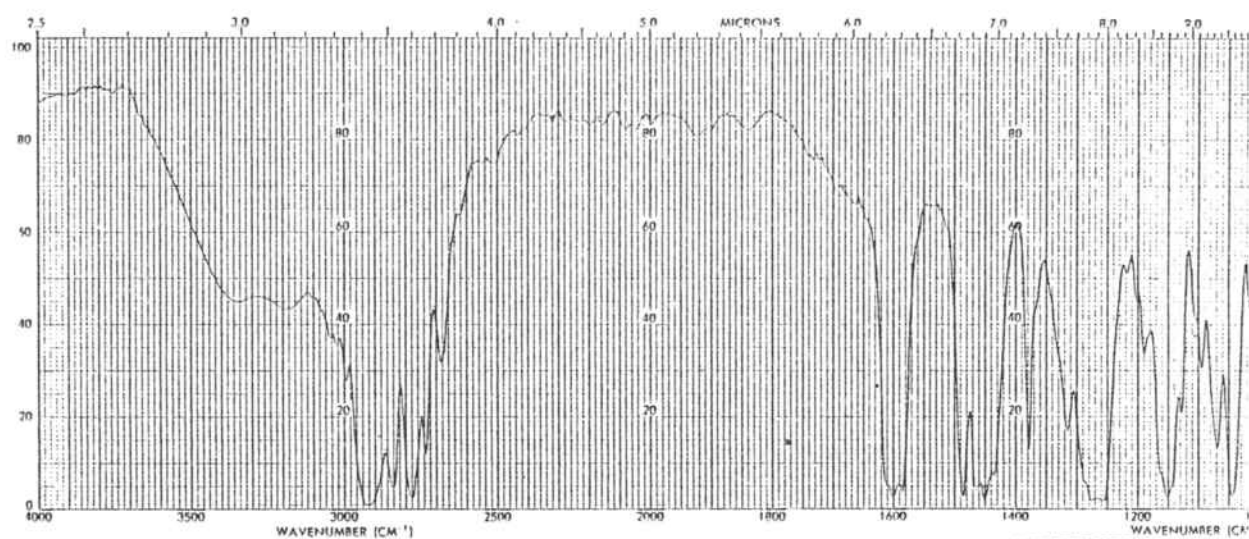
Hidroclorur de 4-benzil-1-metilpiperidină

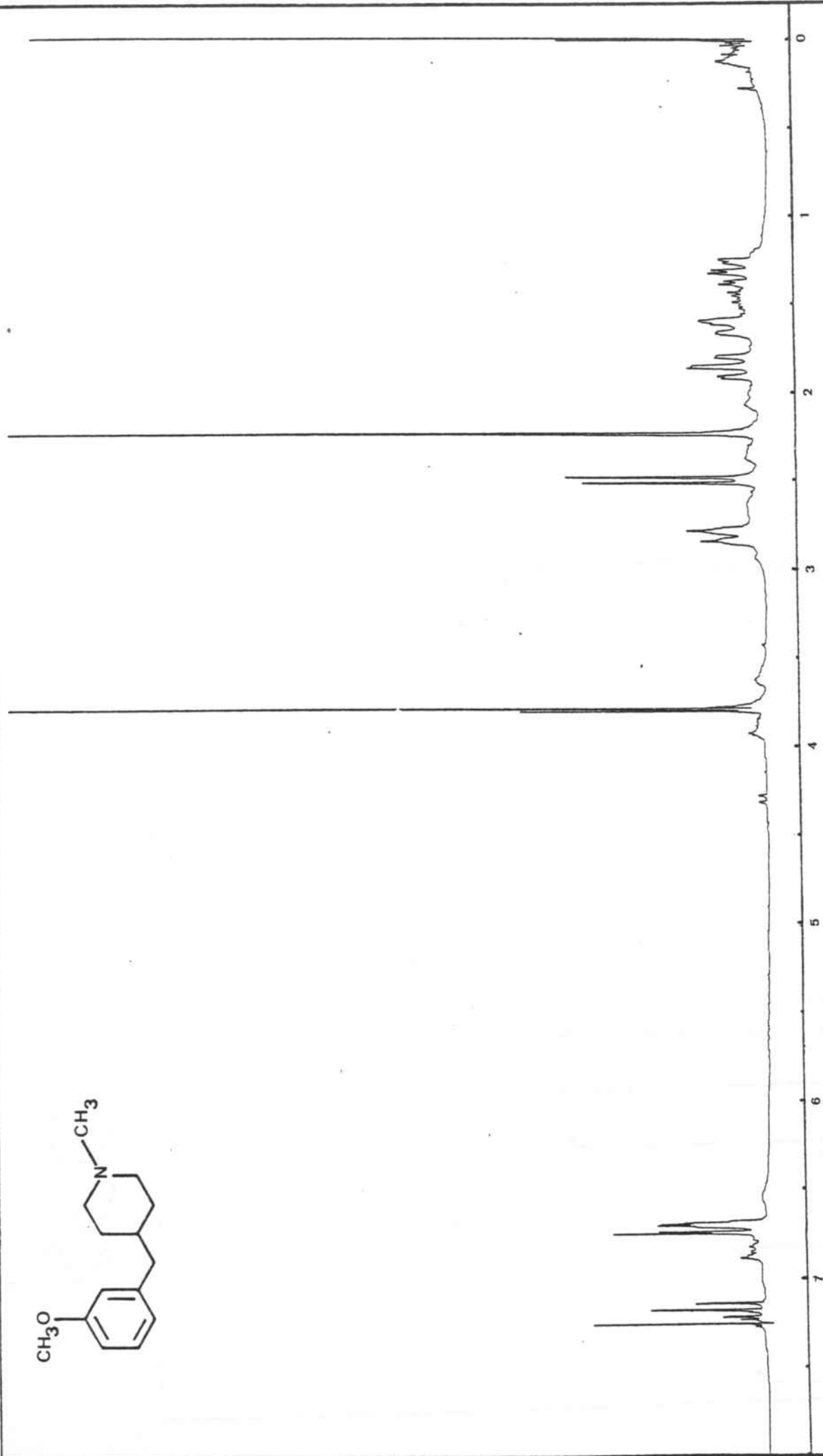
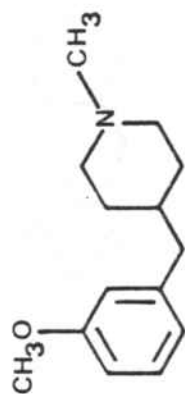


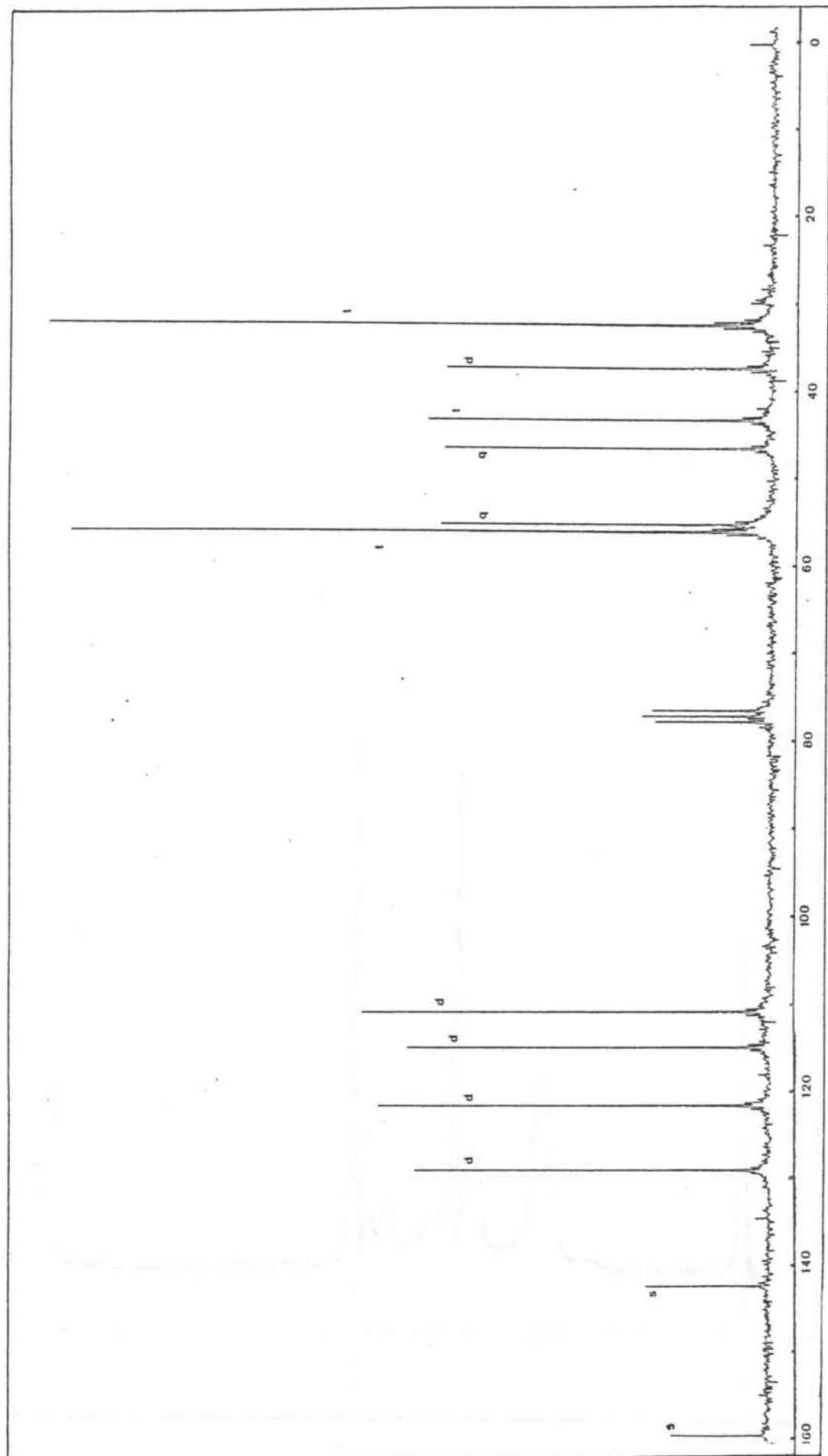
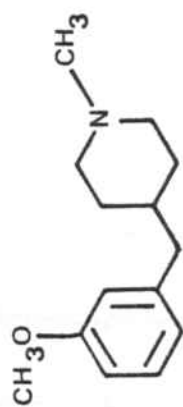


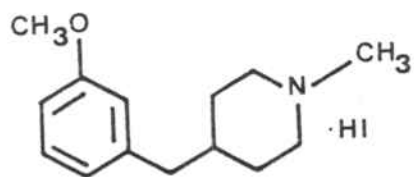
1-Metil-4-(3-metoxibenzil)piperidina

(16)

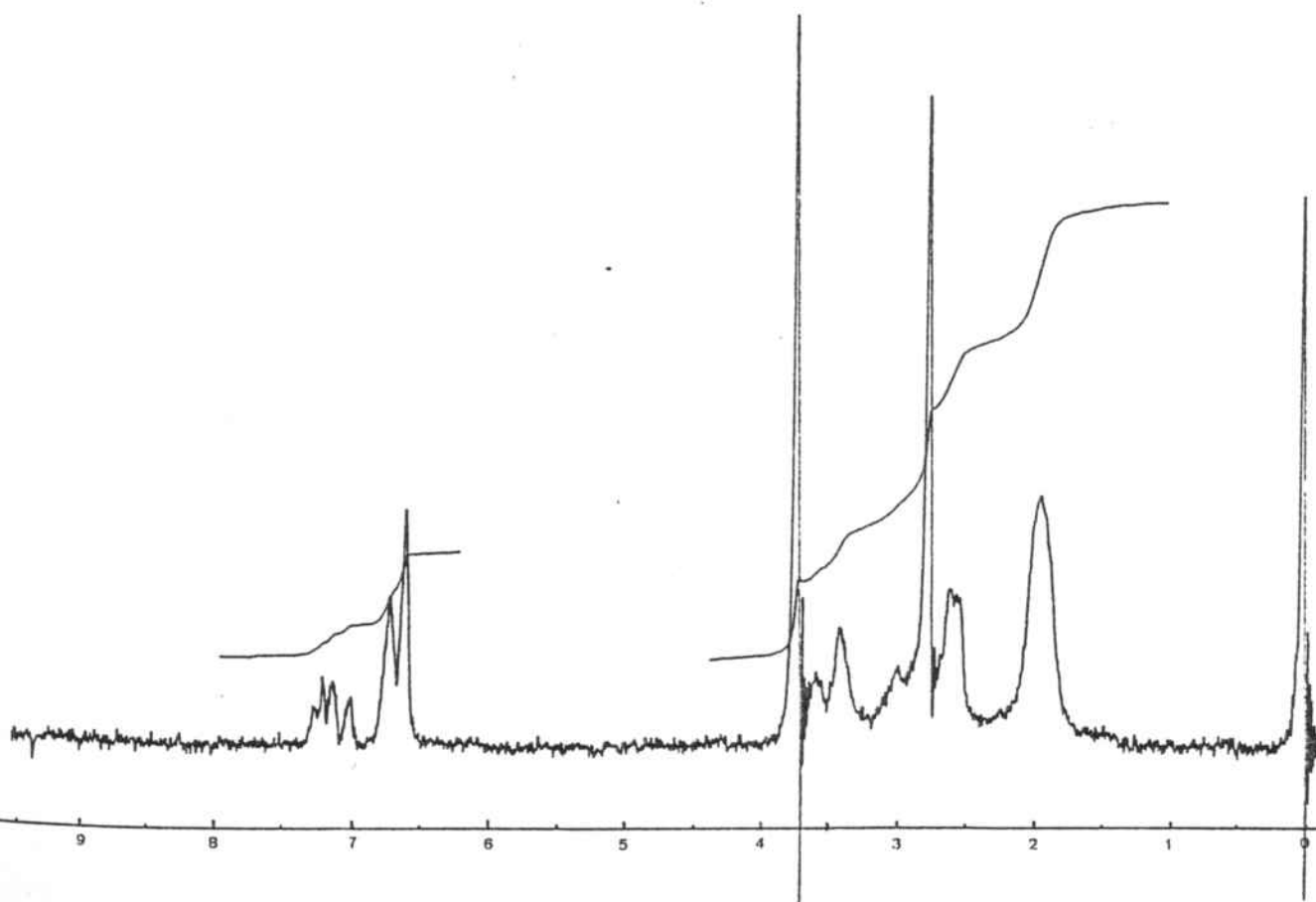


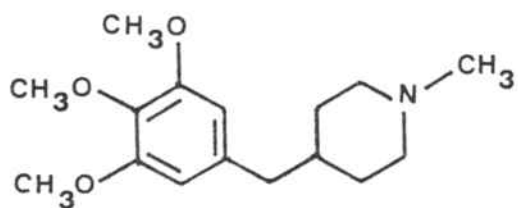




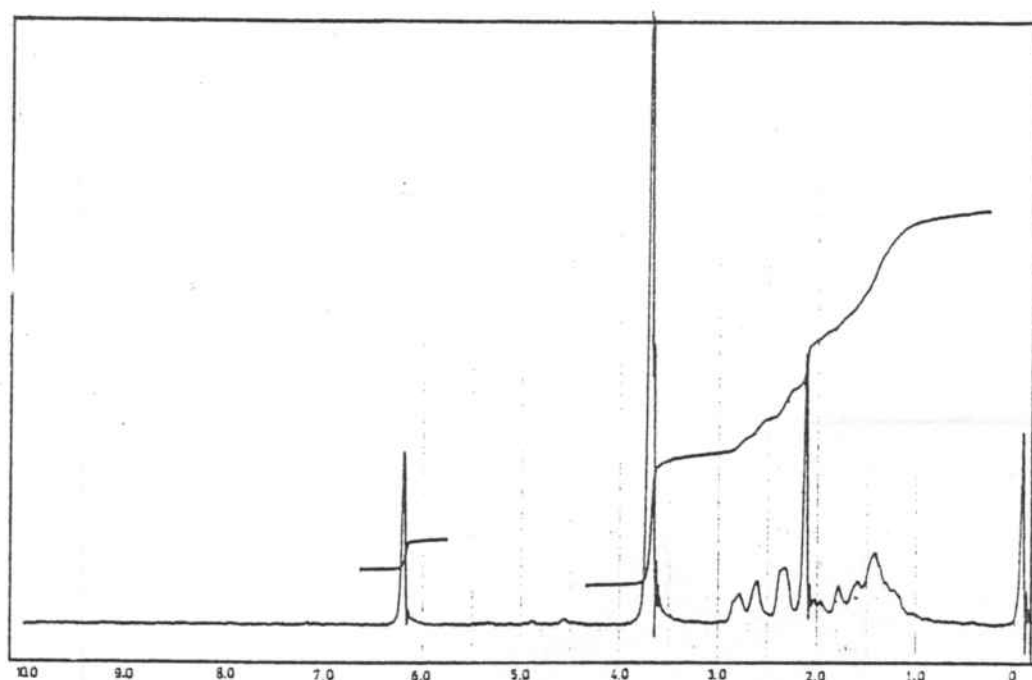
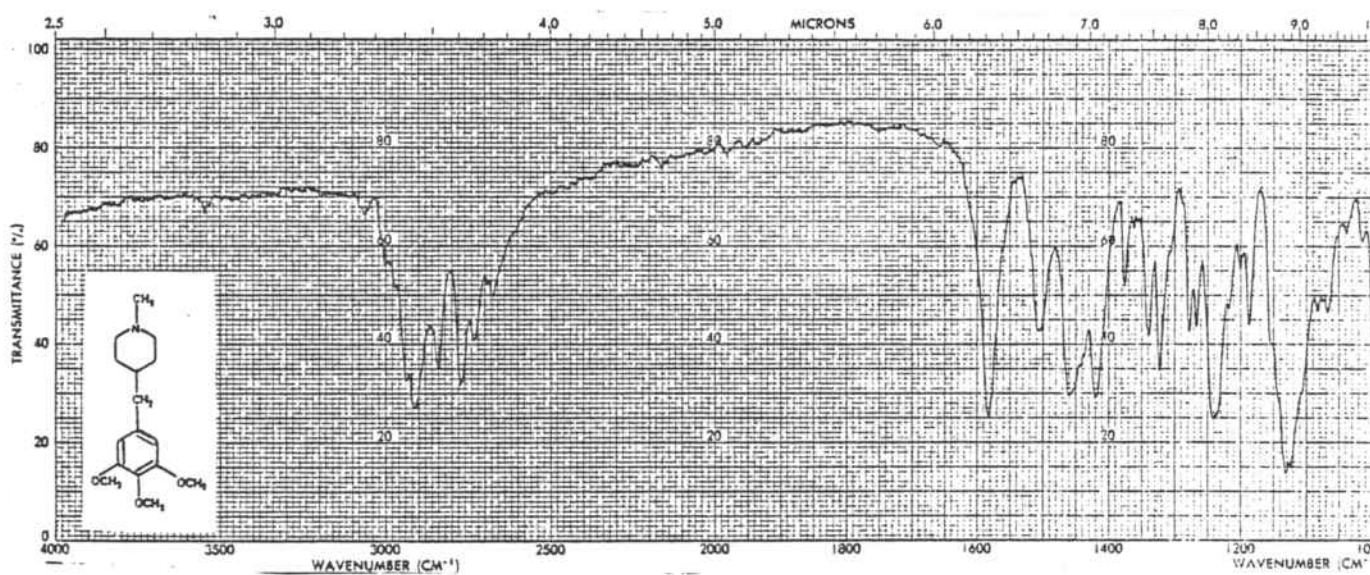


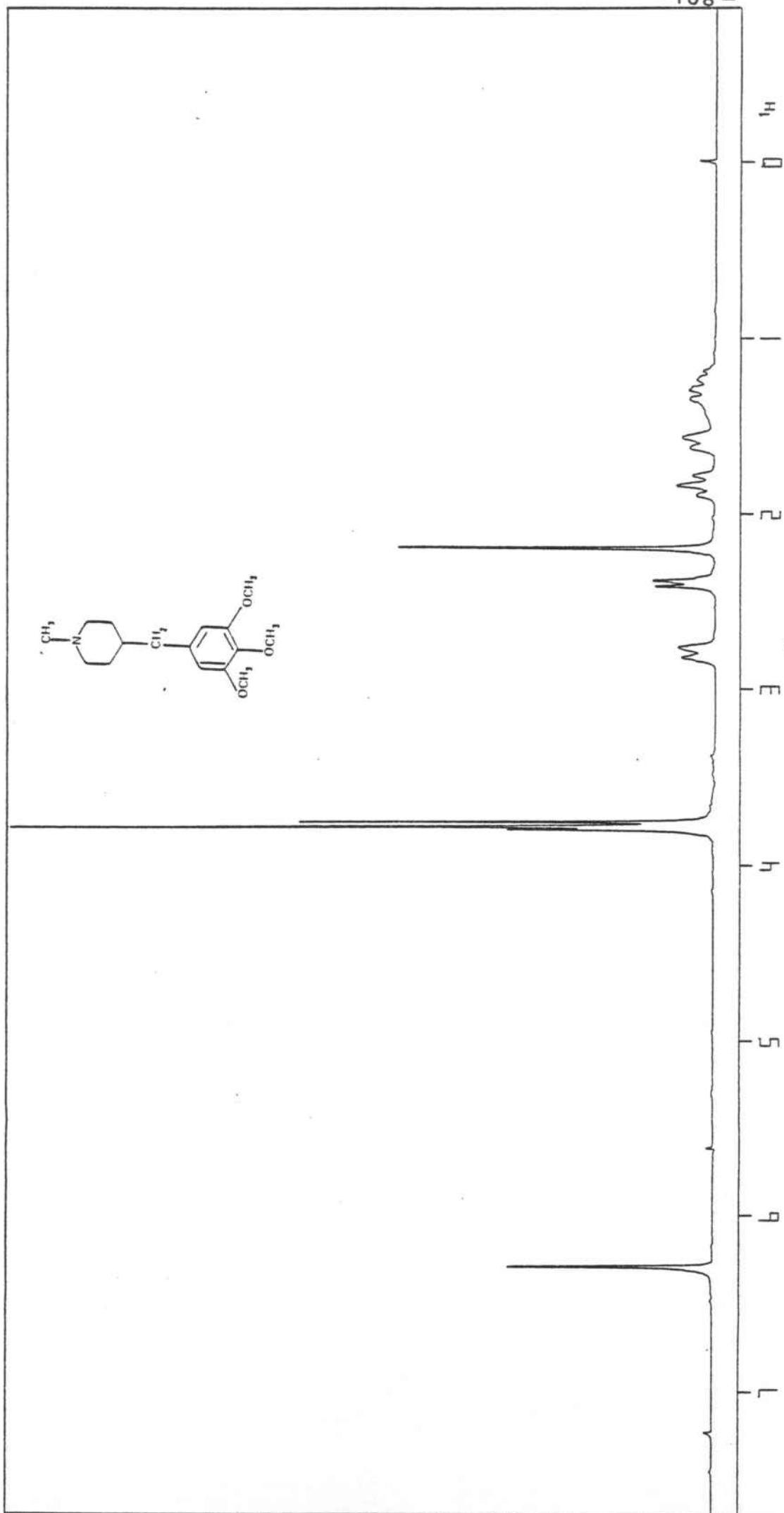
Hidroiiodur de 1-metil-4-(3-metoxibenzi)piperidina

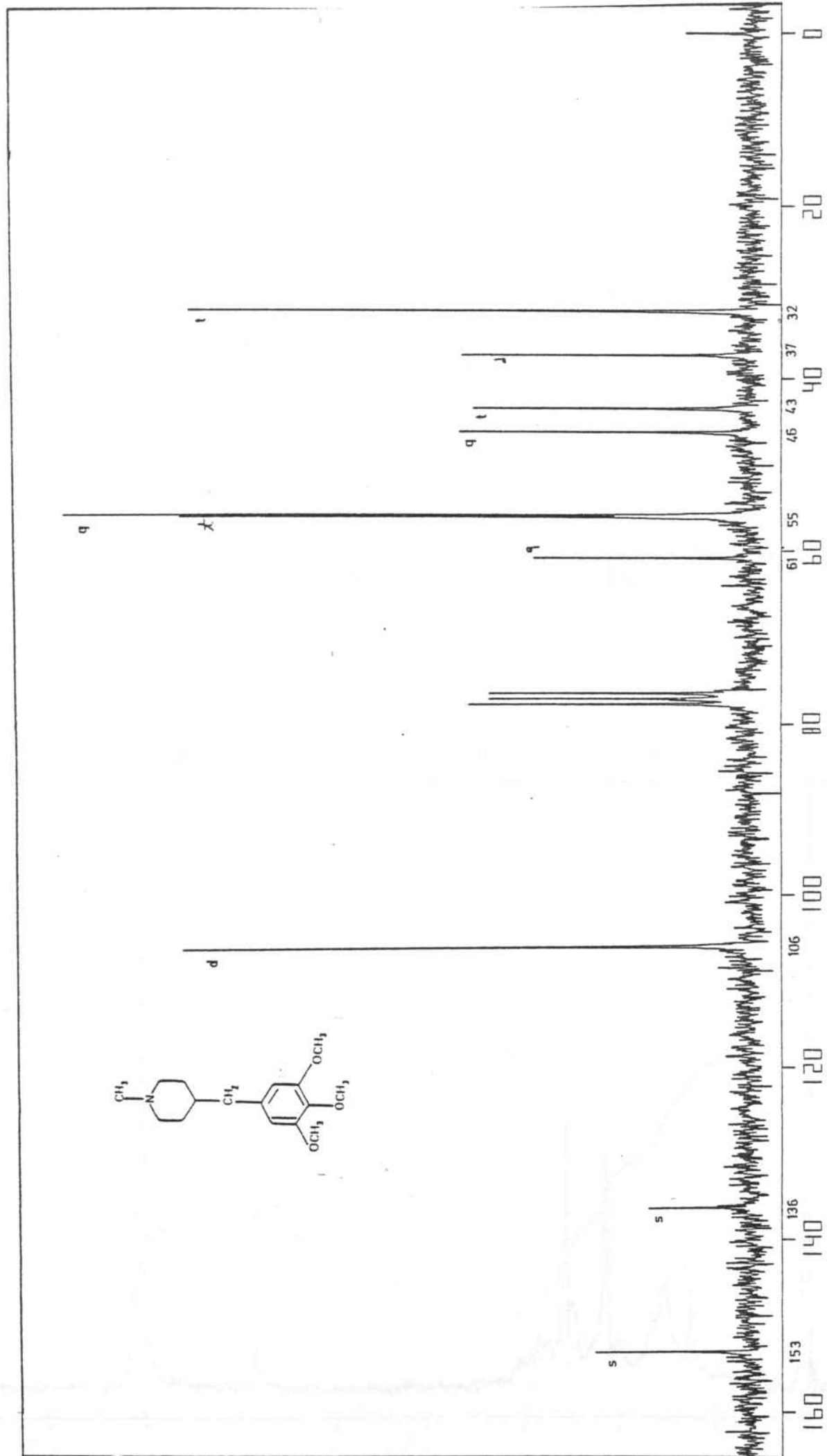


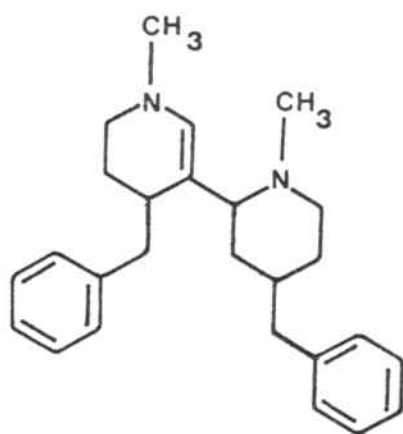


1-Metil-4-(3,4,5-trimetoxibenzil)piperidina
(17)

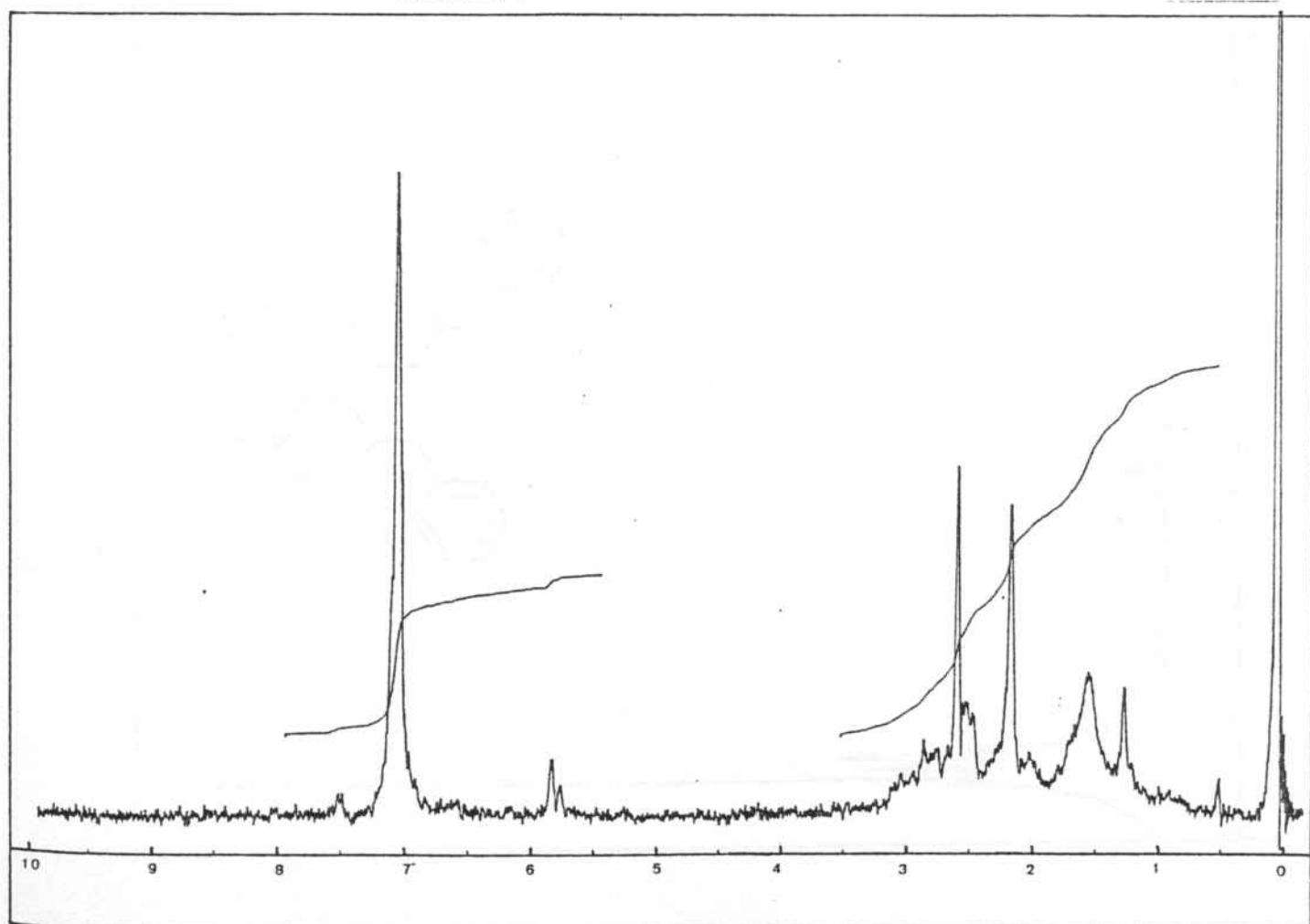
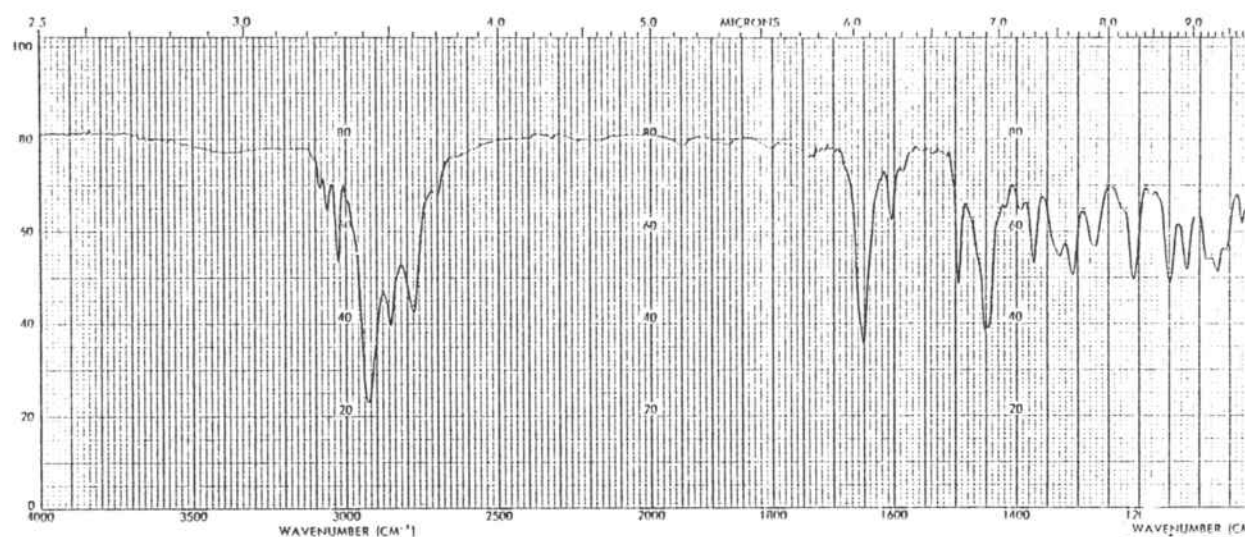


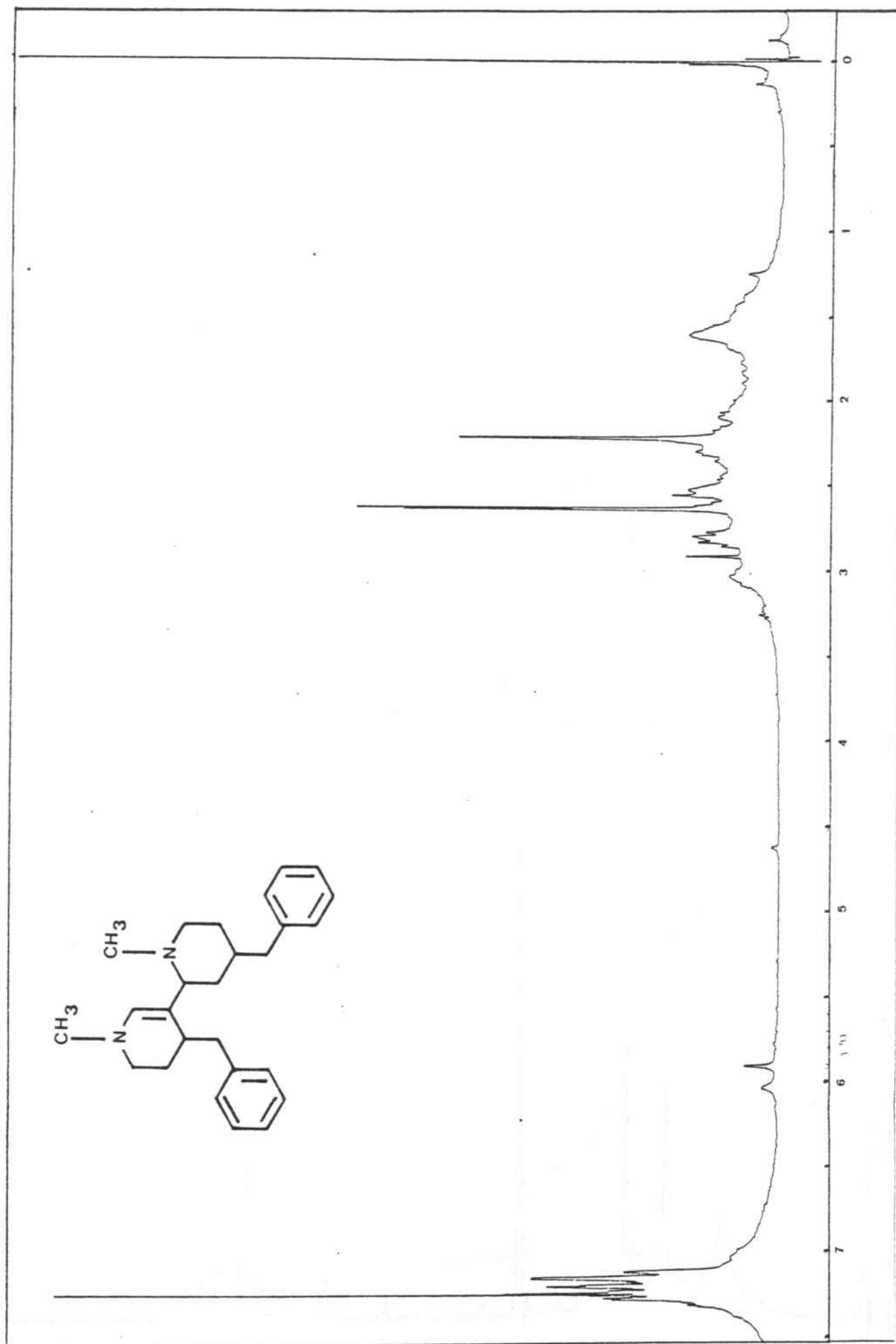


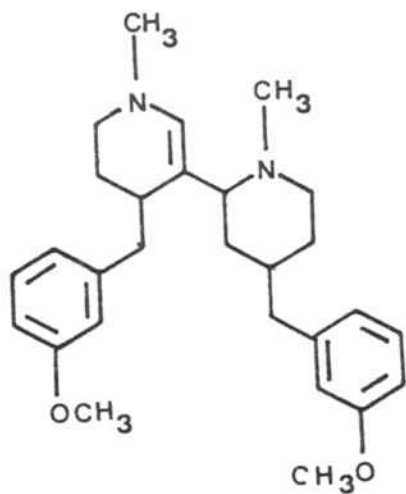




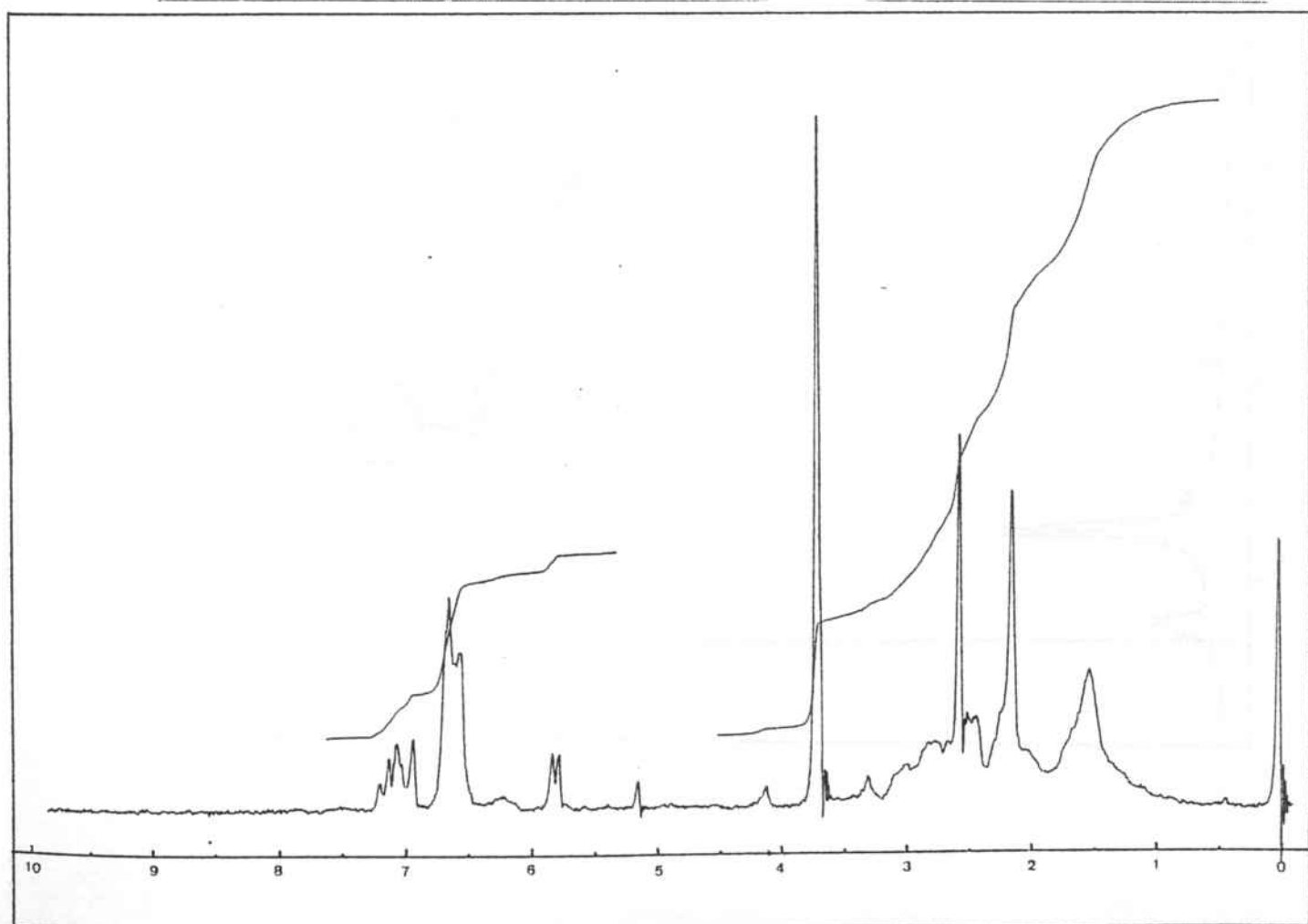
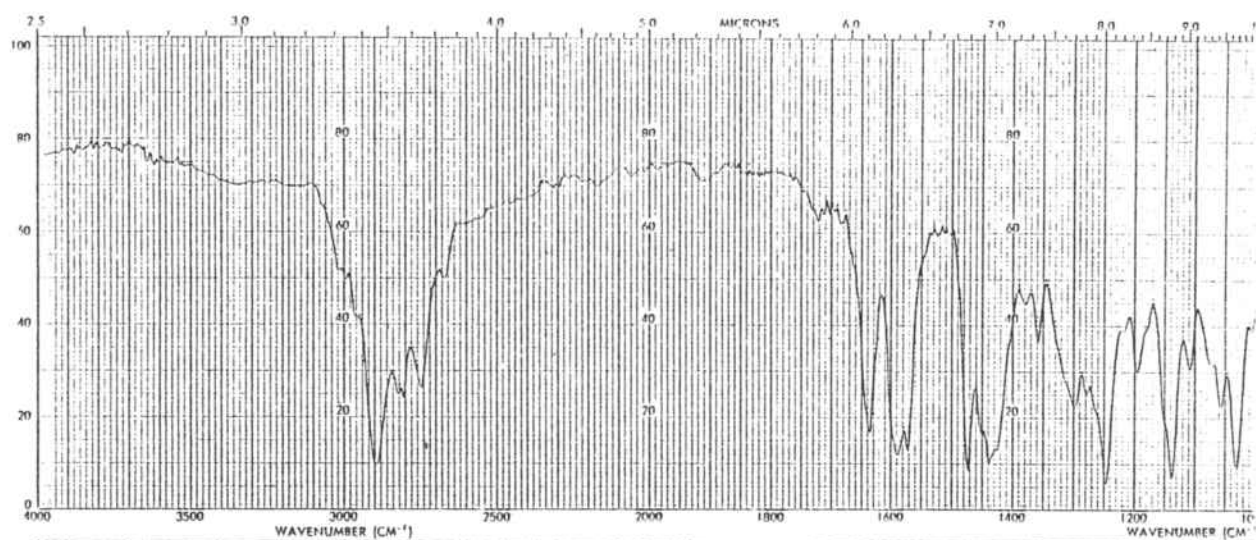
4-Benzil-3-(4-benzil-1-metil-2-piperidil)-
1-metil-1,2,3,4-tetrahidropiridina (47)

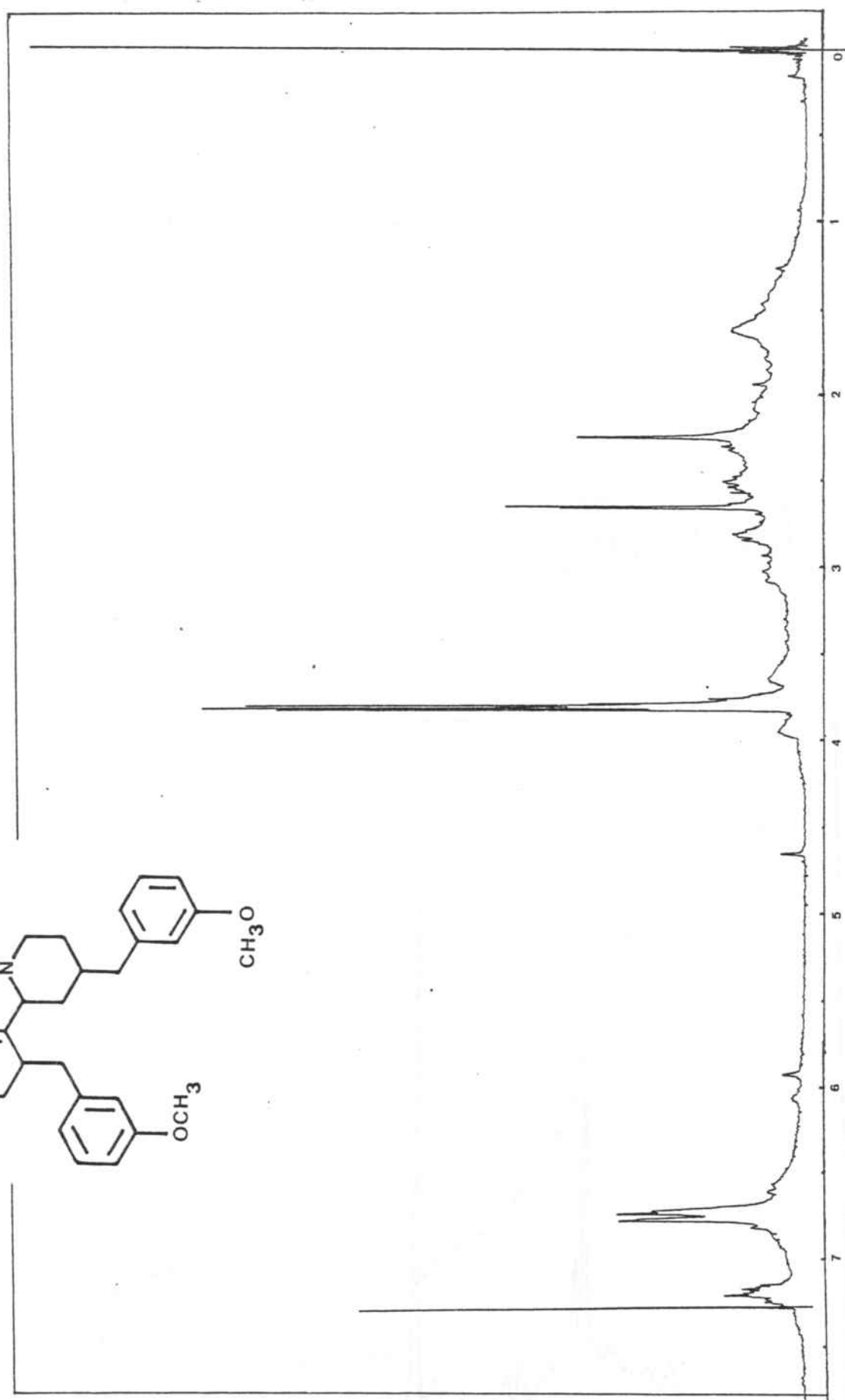
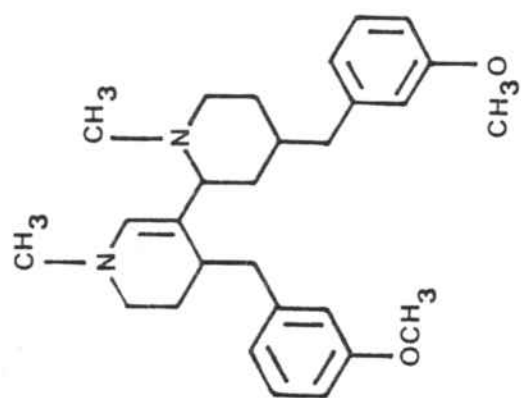


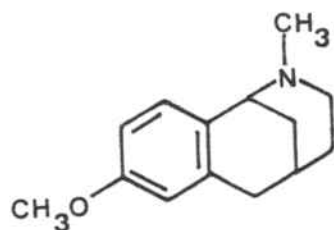




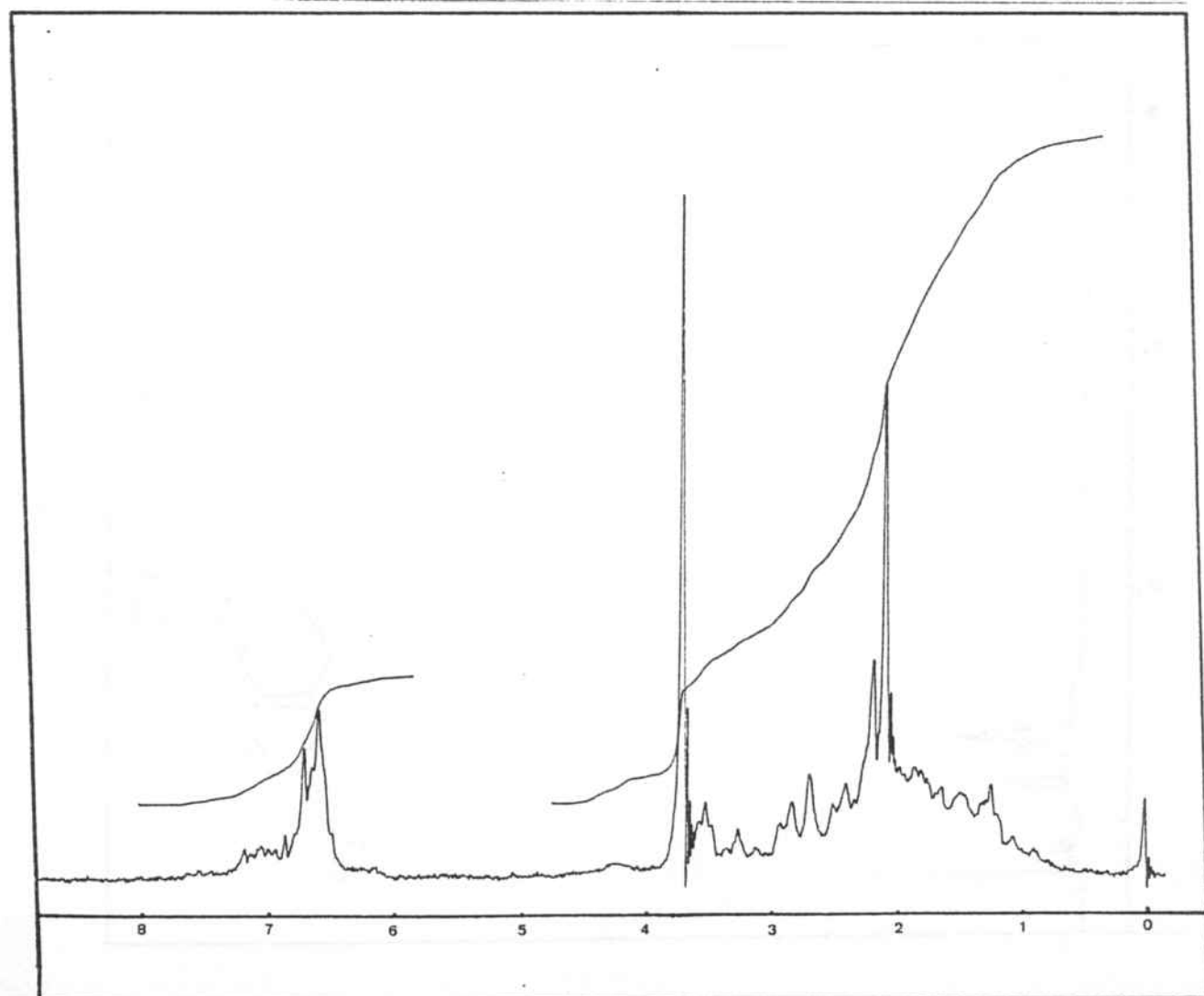
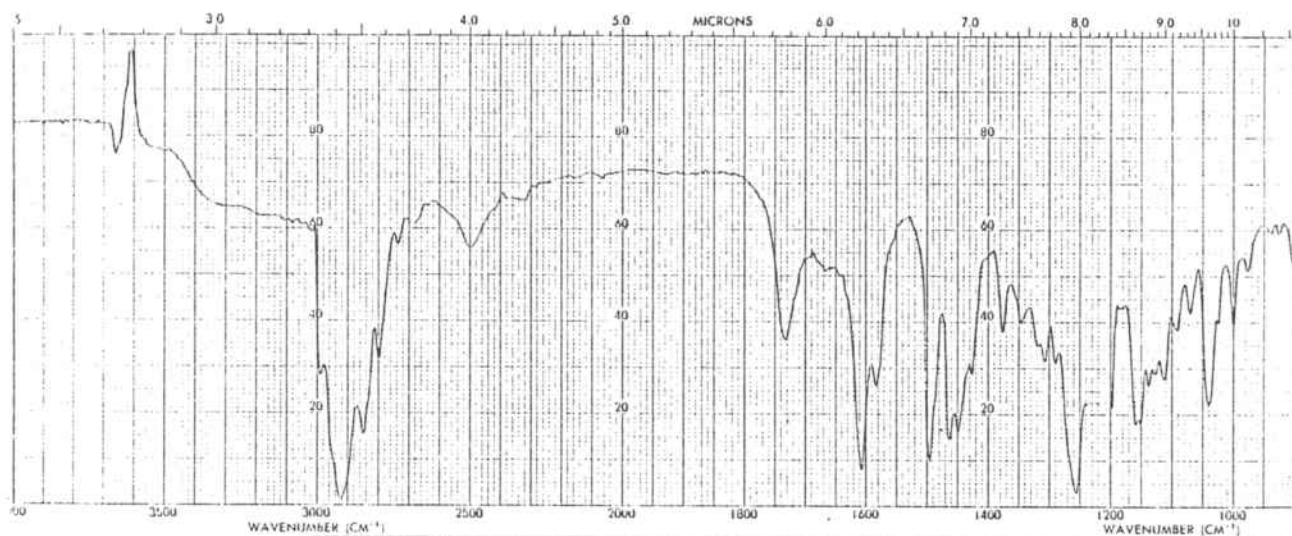
1-Metil-3-[1-metil-4-(3-metoxibenzil)-2-piridil]-4-(3-metoxibenzil)-1,2,3,4-tetrahidropiridina (49)

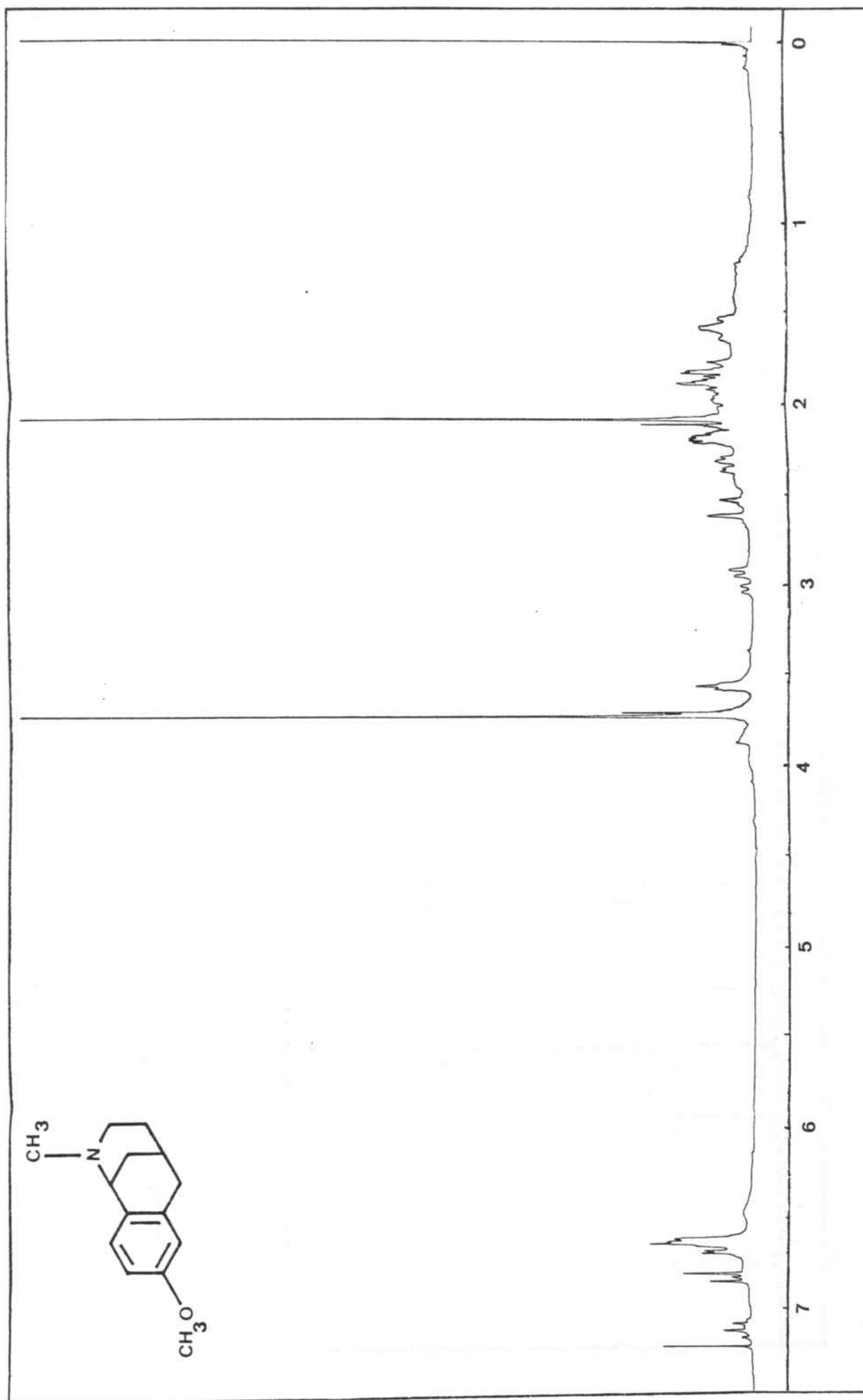


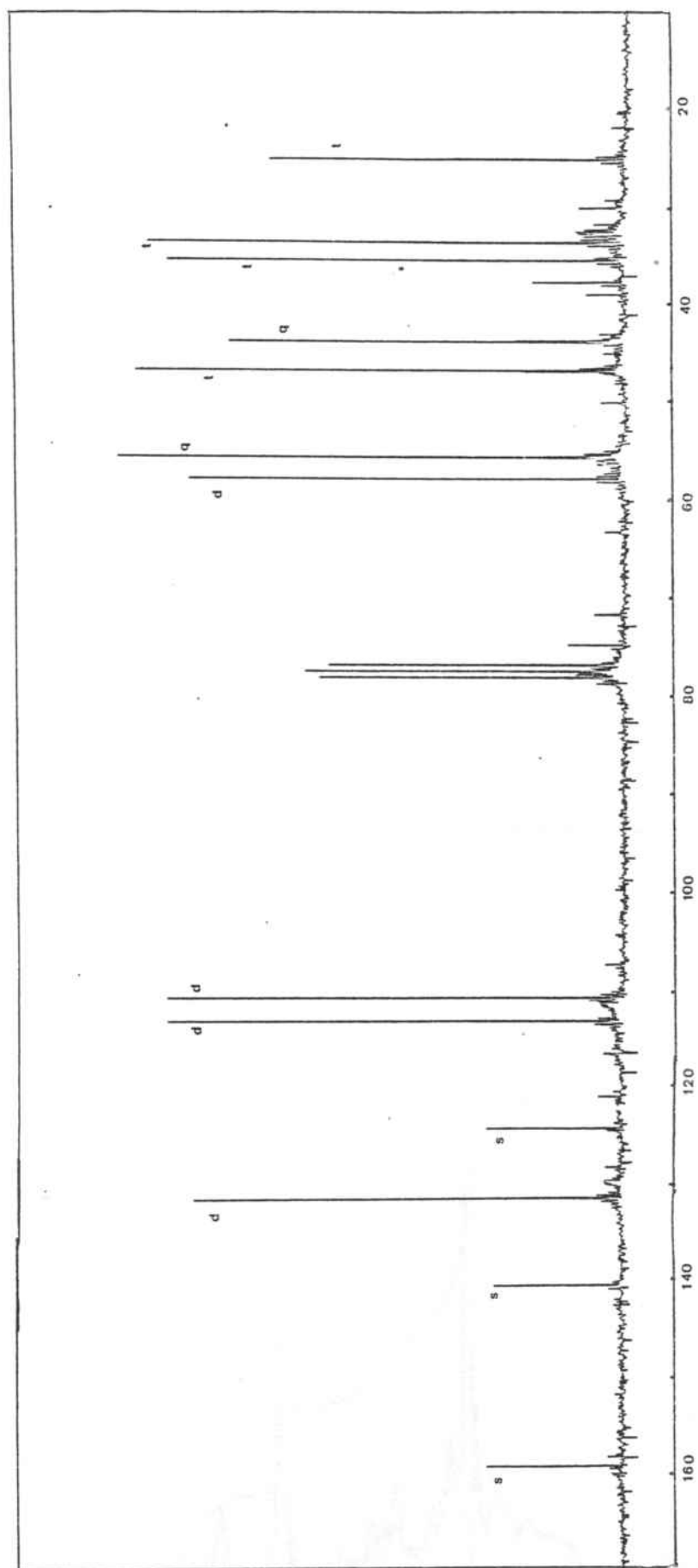
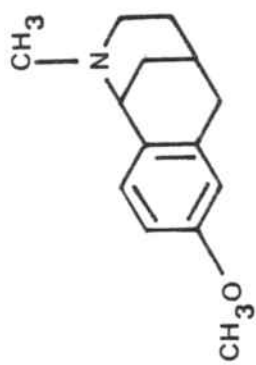


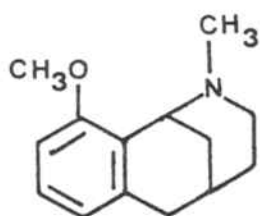


2-Metil-3-metoxi-1,5-metano-1,2,3,4,5,6-
hexahidro-2-benzazocina (19a)

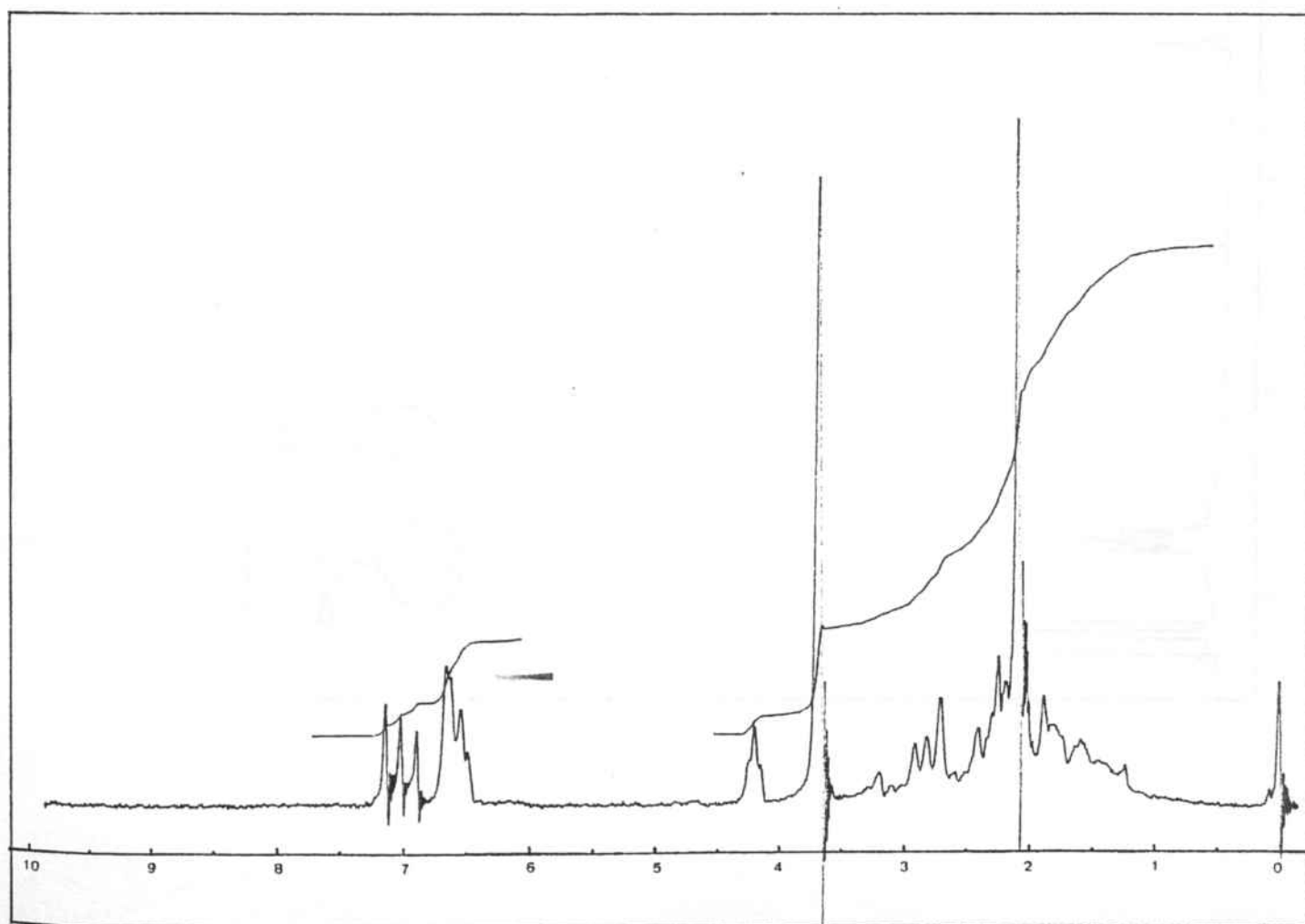


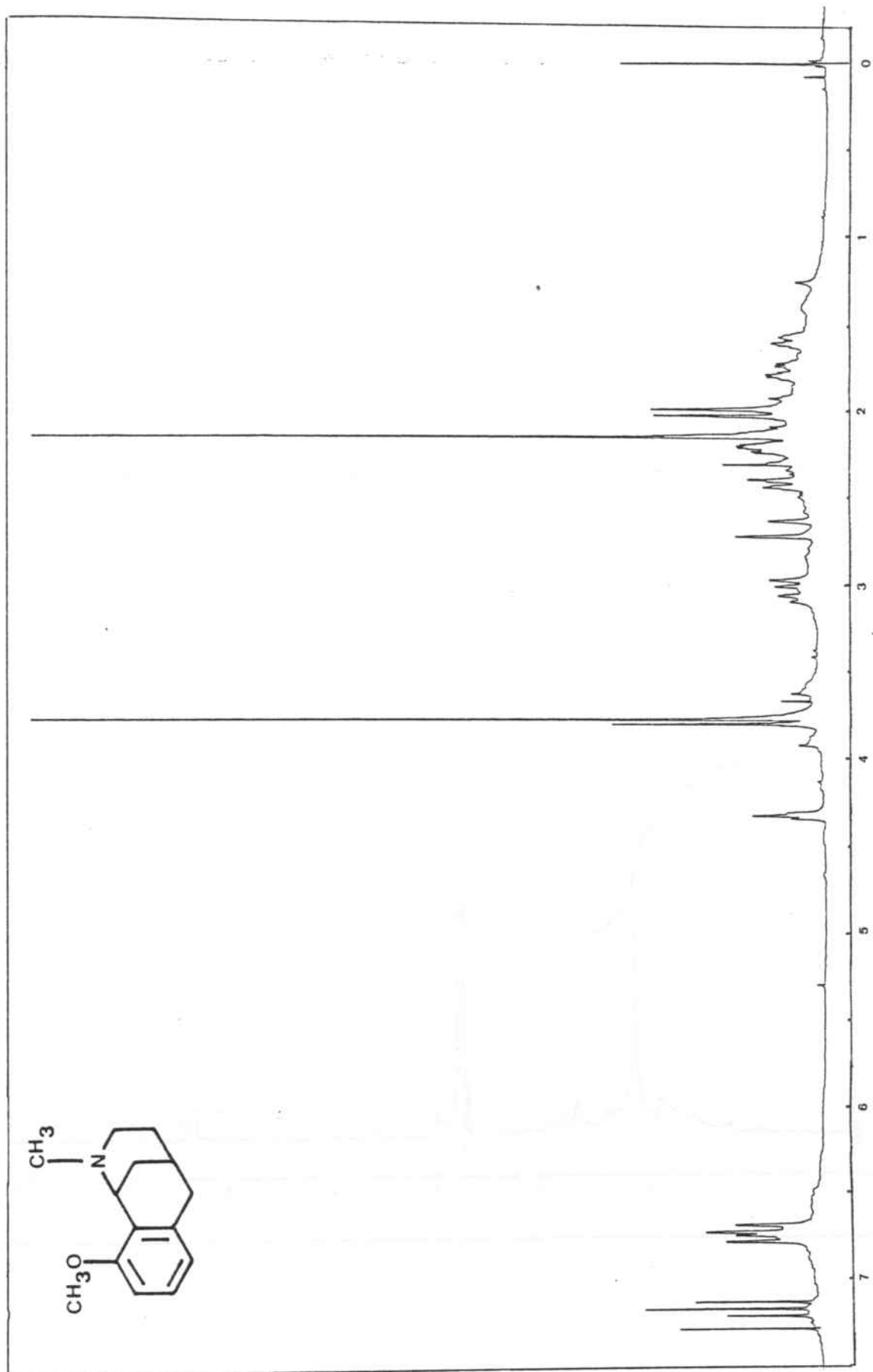


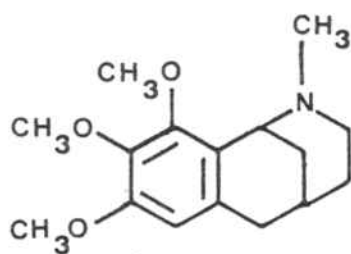




2-Metil-10-metoxi-1,5-metano-1,2,3,4,5,6-
hexahidro-2-benzazocina (19b)

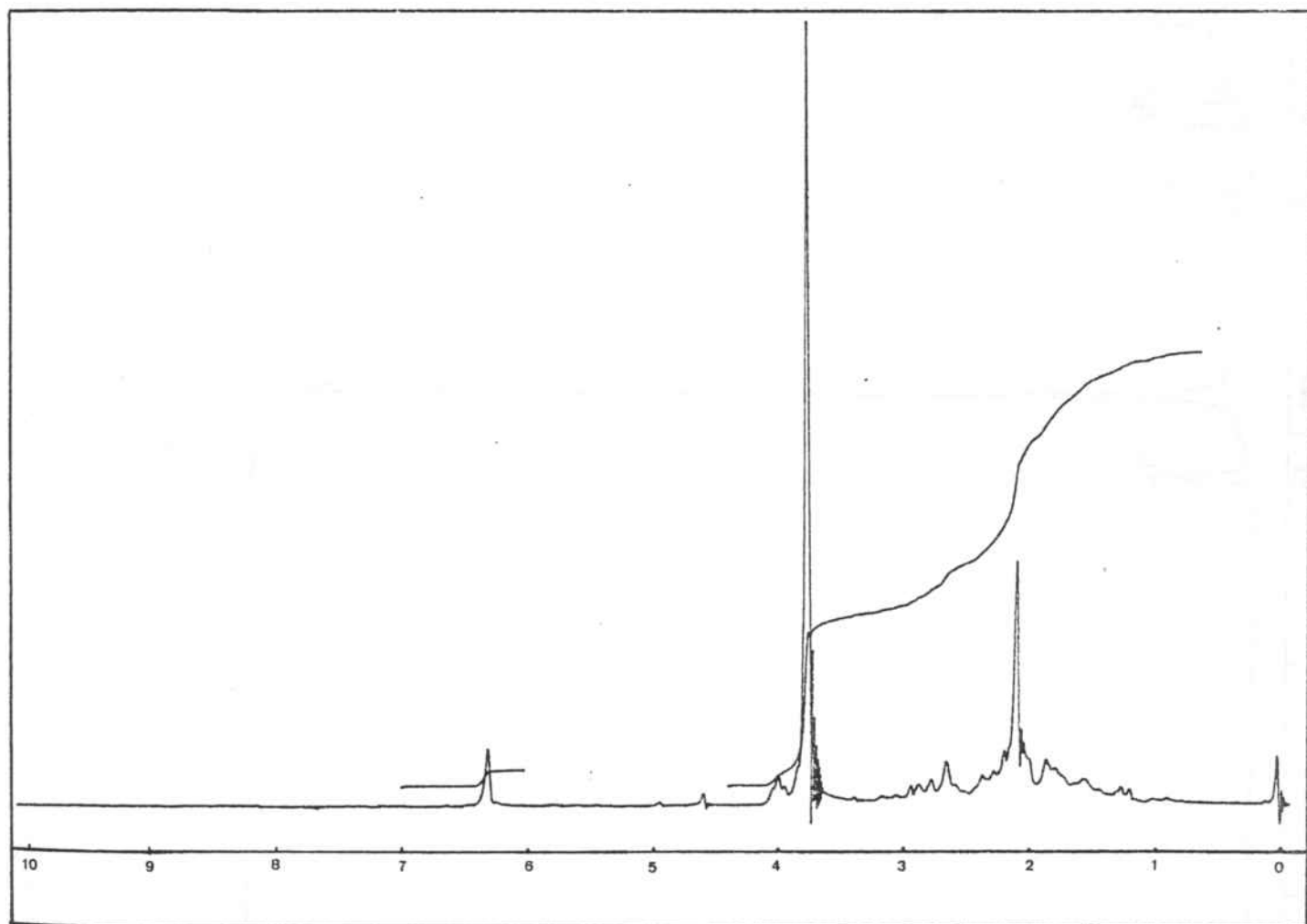


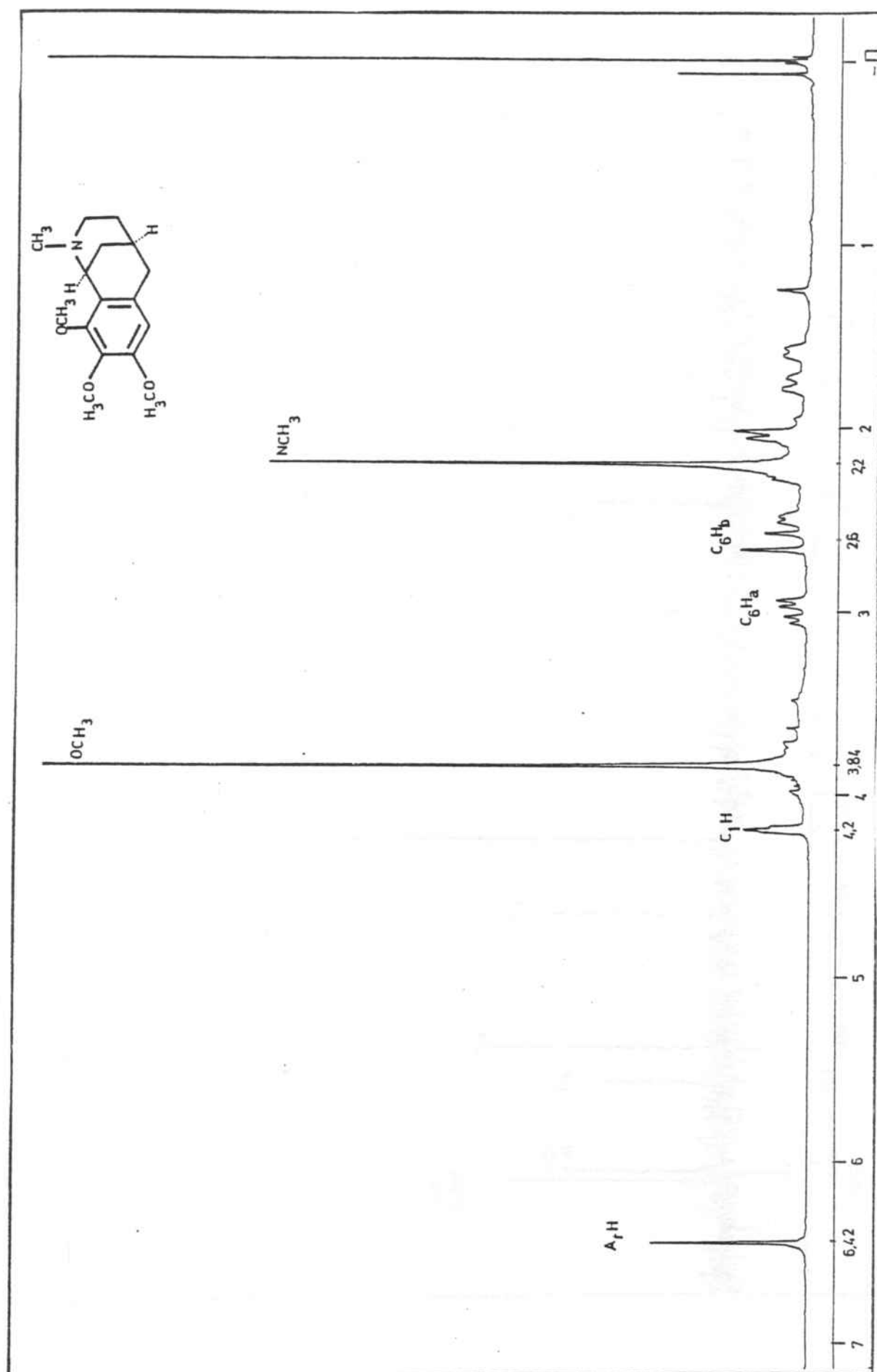


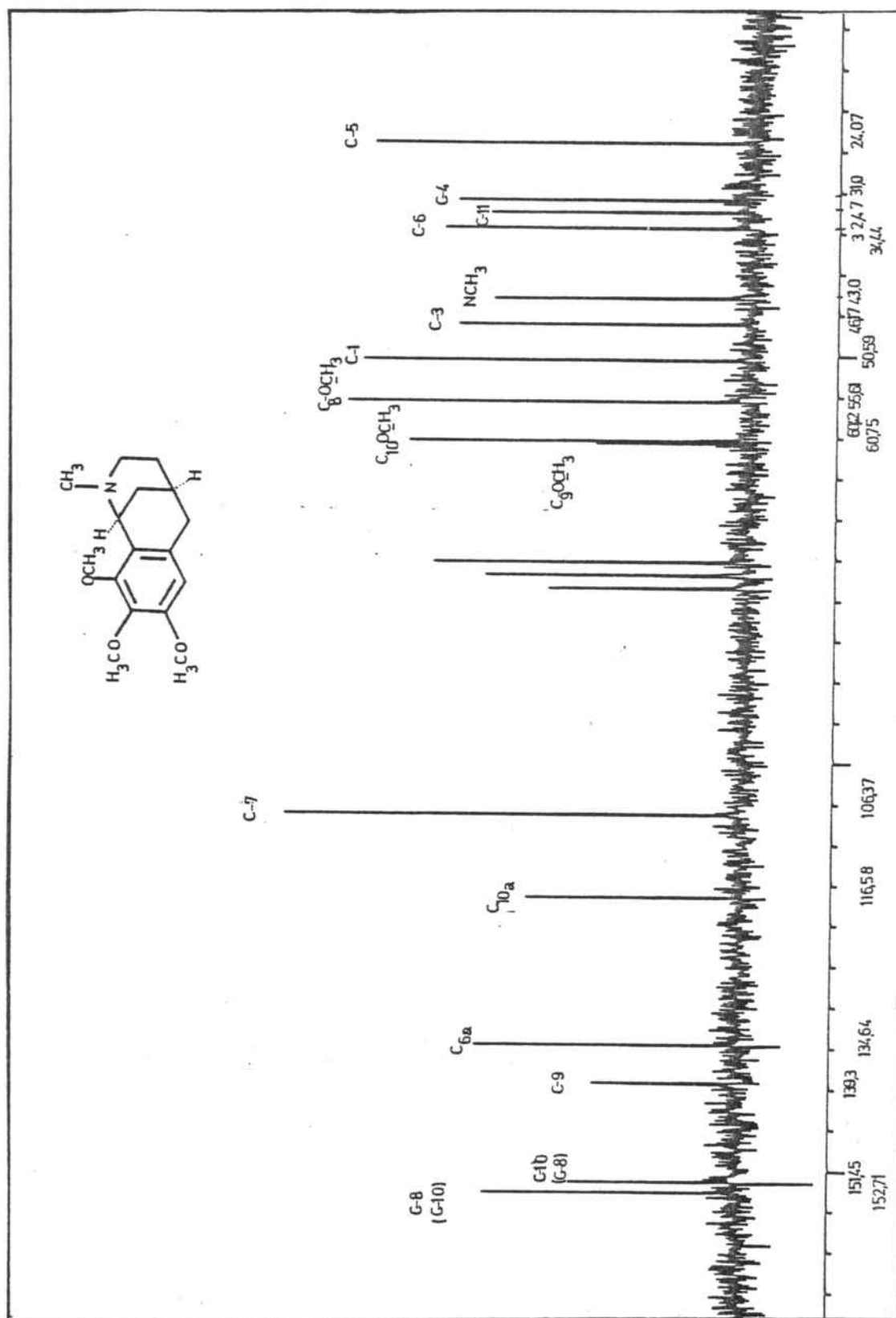


2-Metil-8,9,10-trimetoxi-1,5-metano-
1,2,3,4,5,6-hexahidro-2-benzazocina

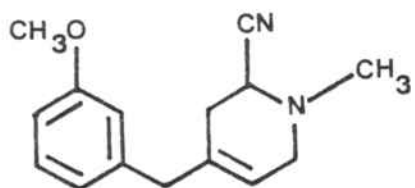
(20)



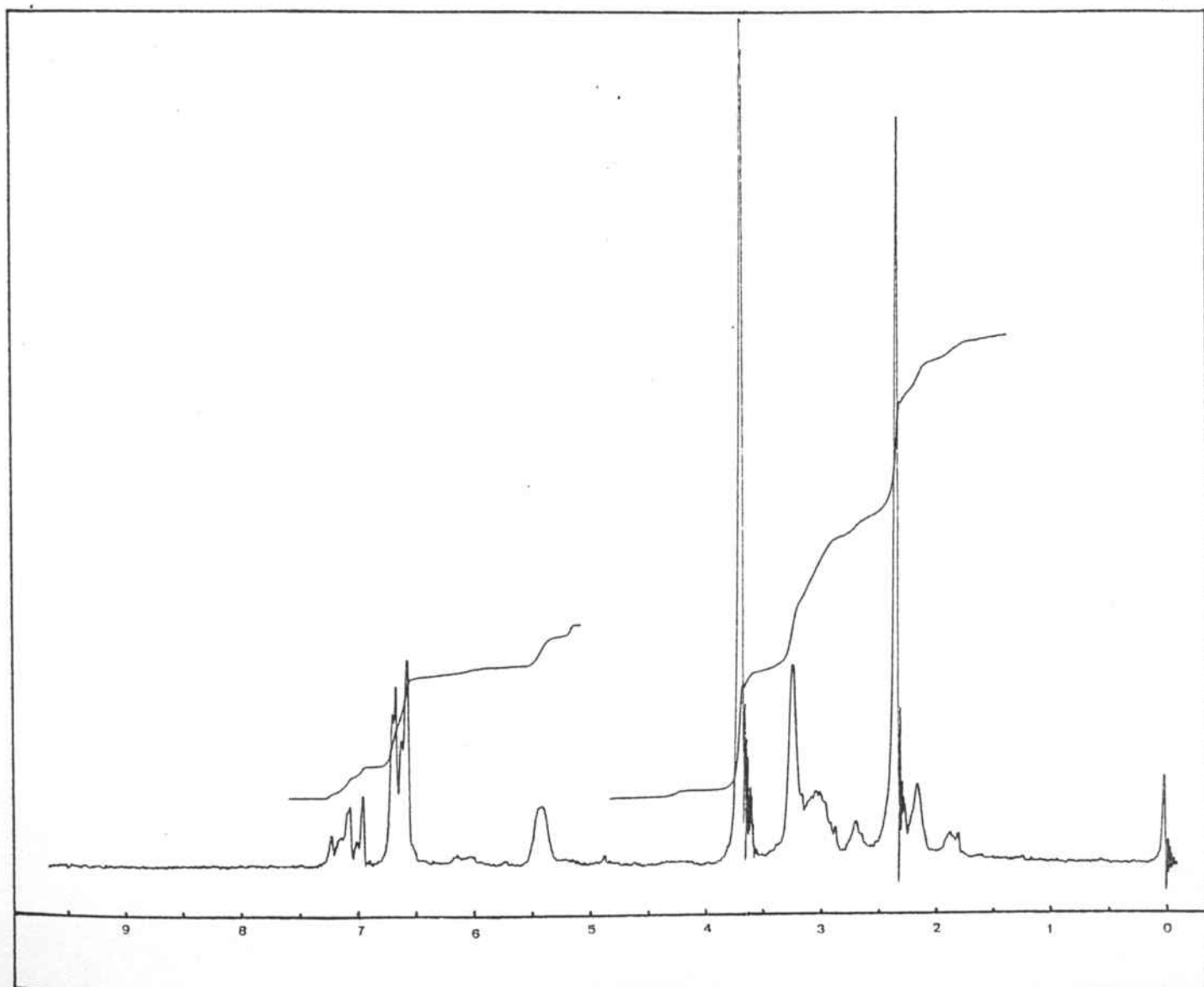
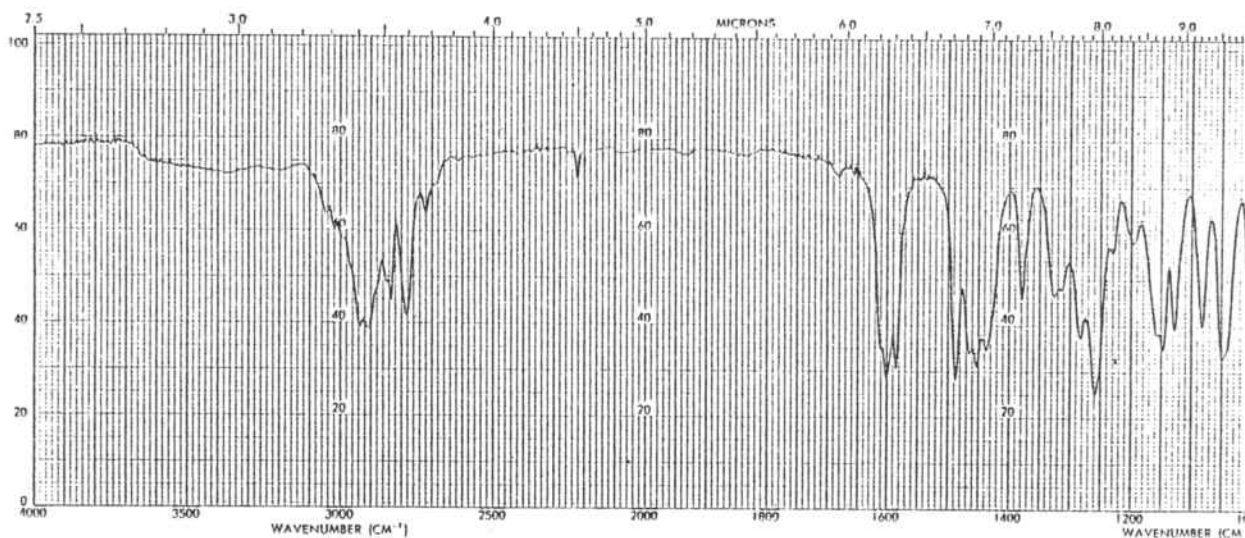


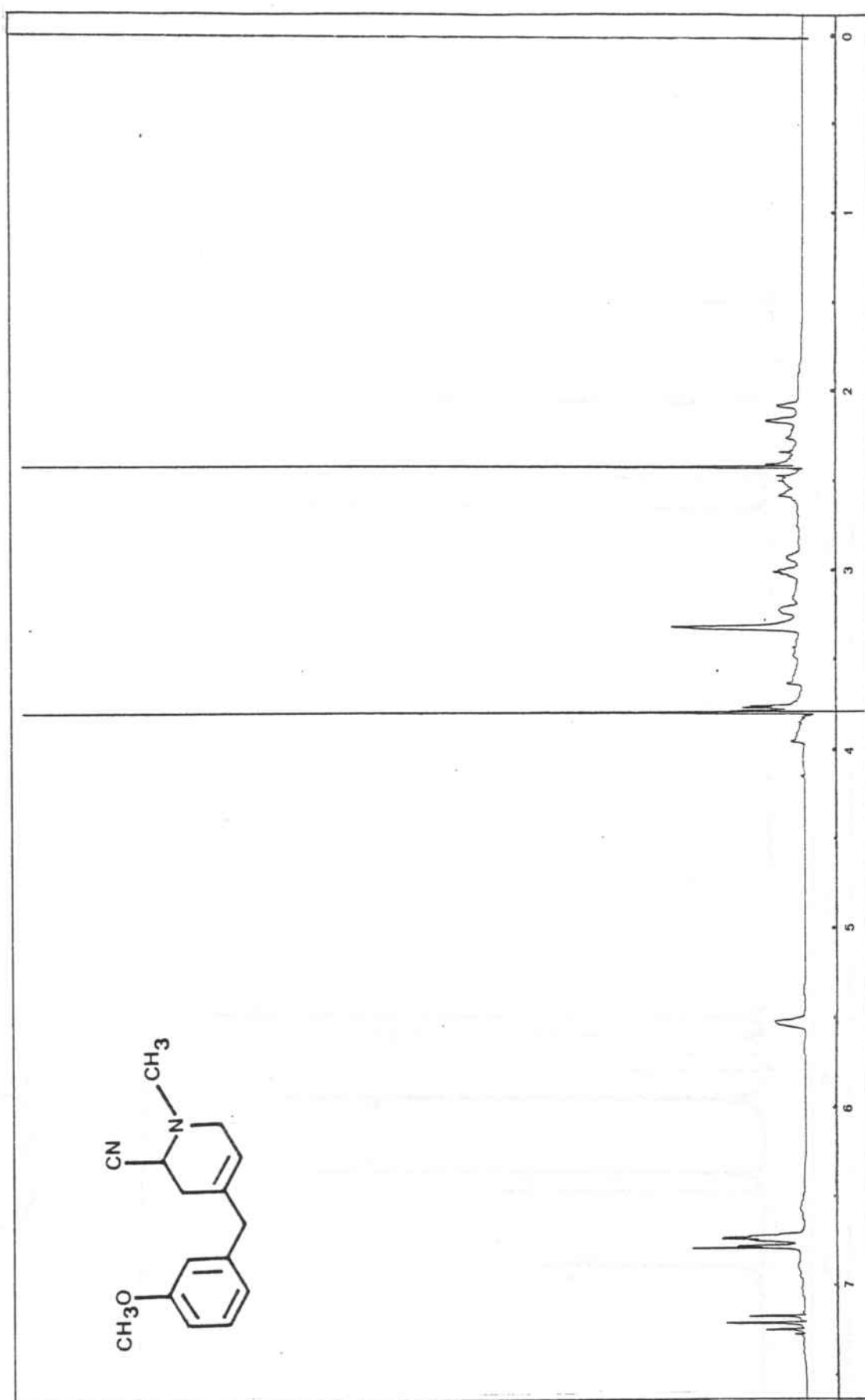


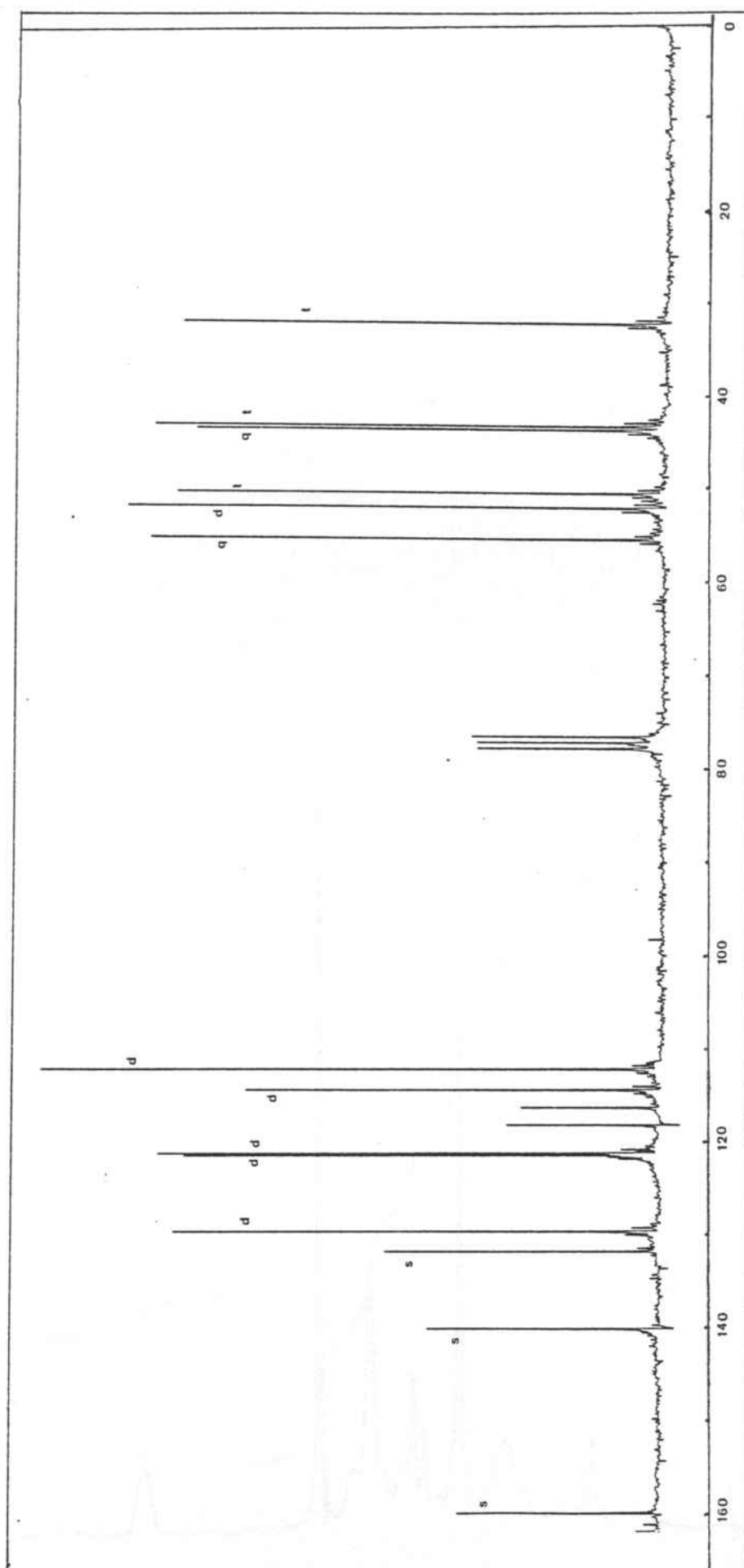
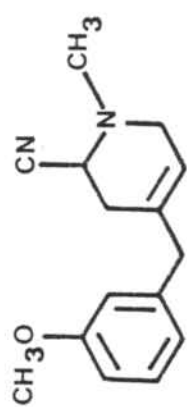
6.3. ESPECTRES CORRESPONENTS AL CAPÍTOL IV.

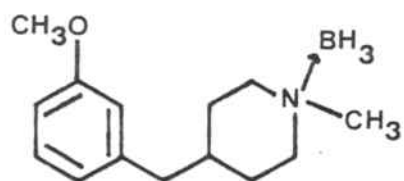


2-Ciano-1-metil-4-(3-metoxibenzil)-
1,2,3,6-tetrahidropiridina (50)

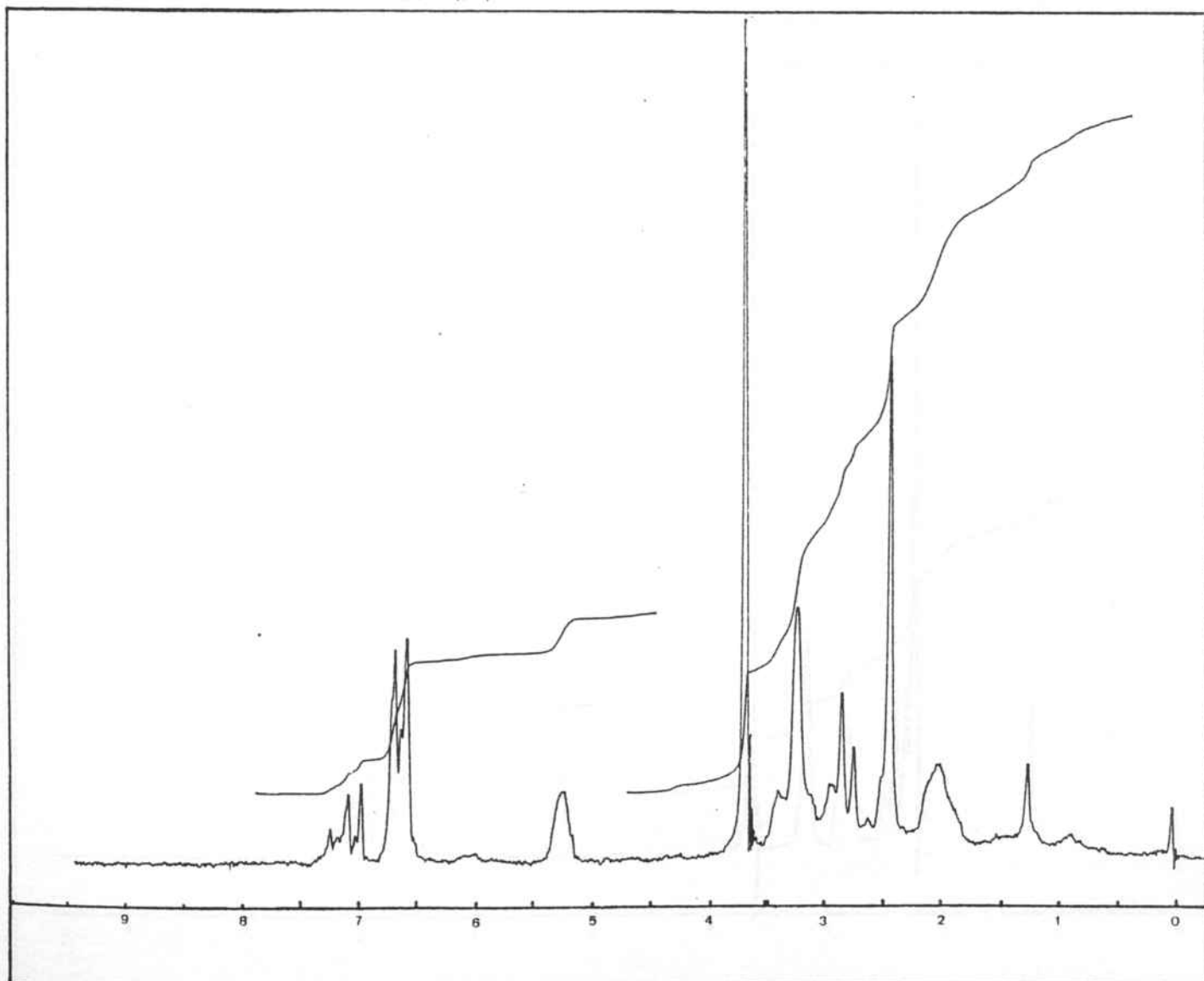
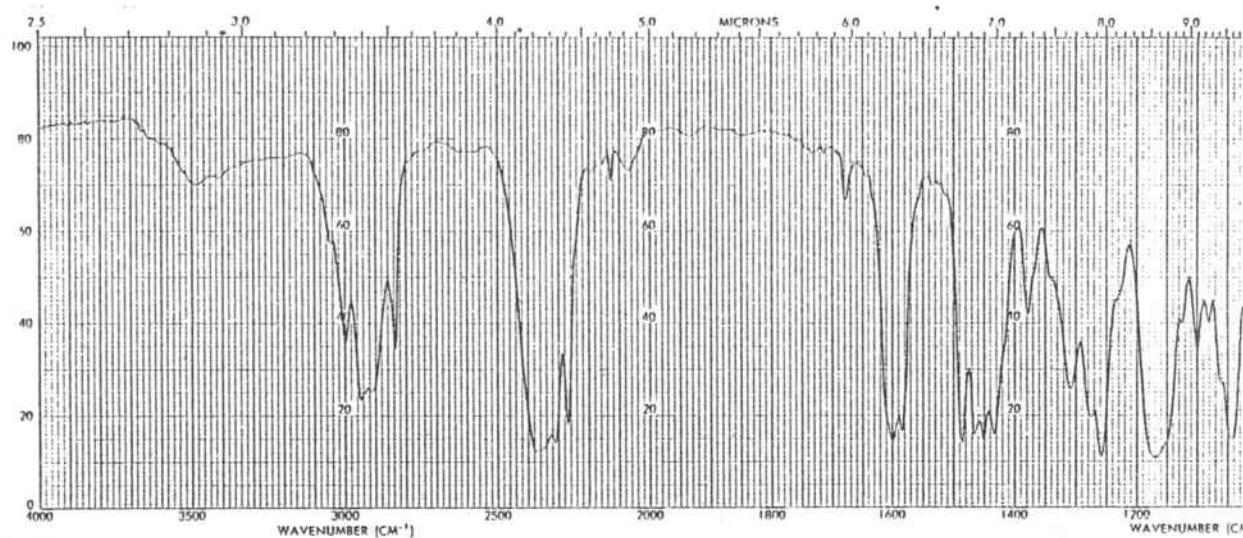


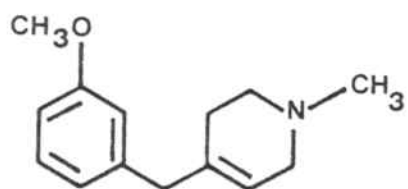




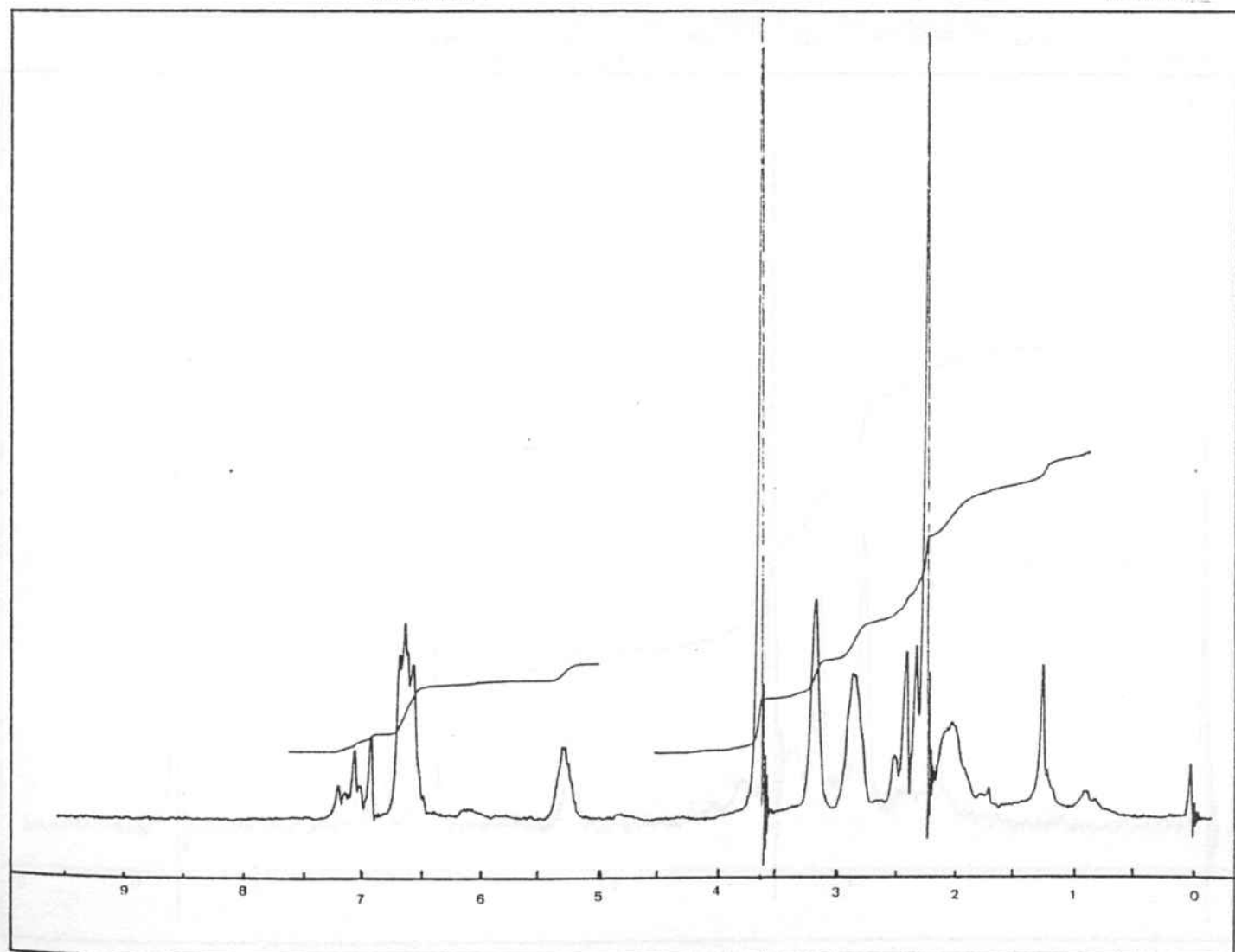
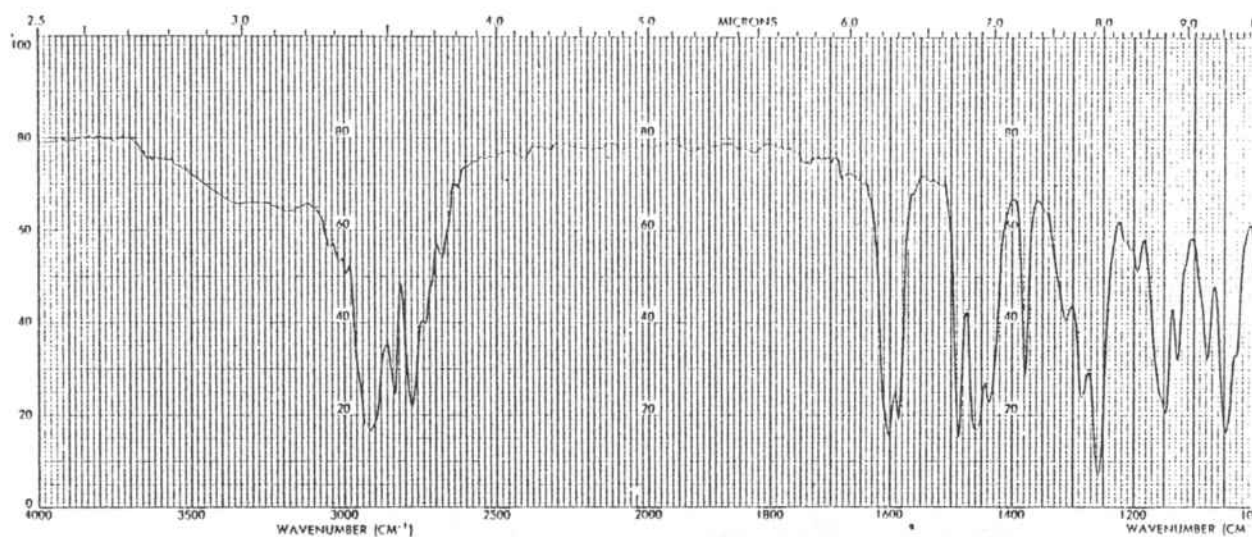


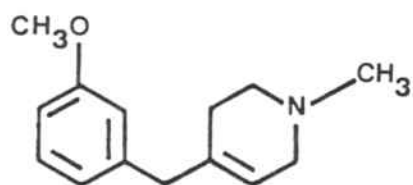
1-Metil-4-(3-metoxibenzil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-borà (51)





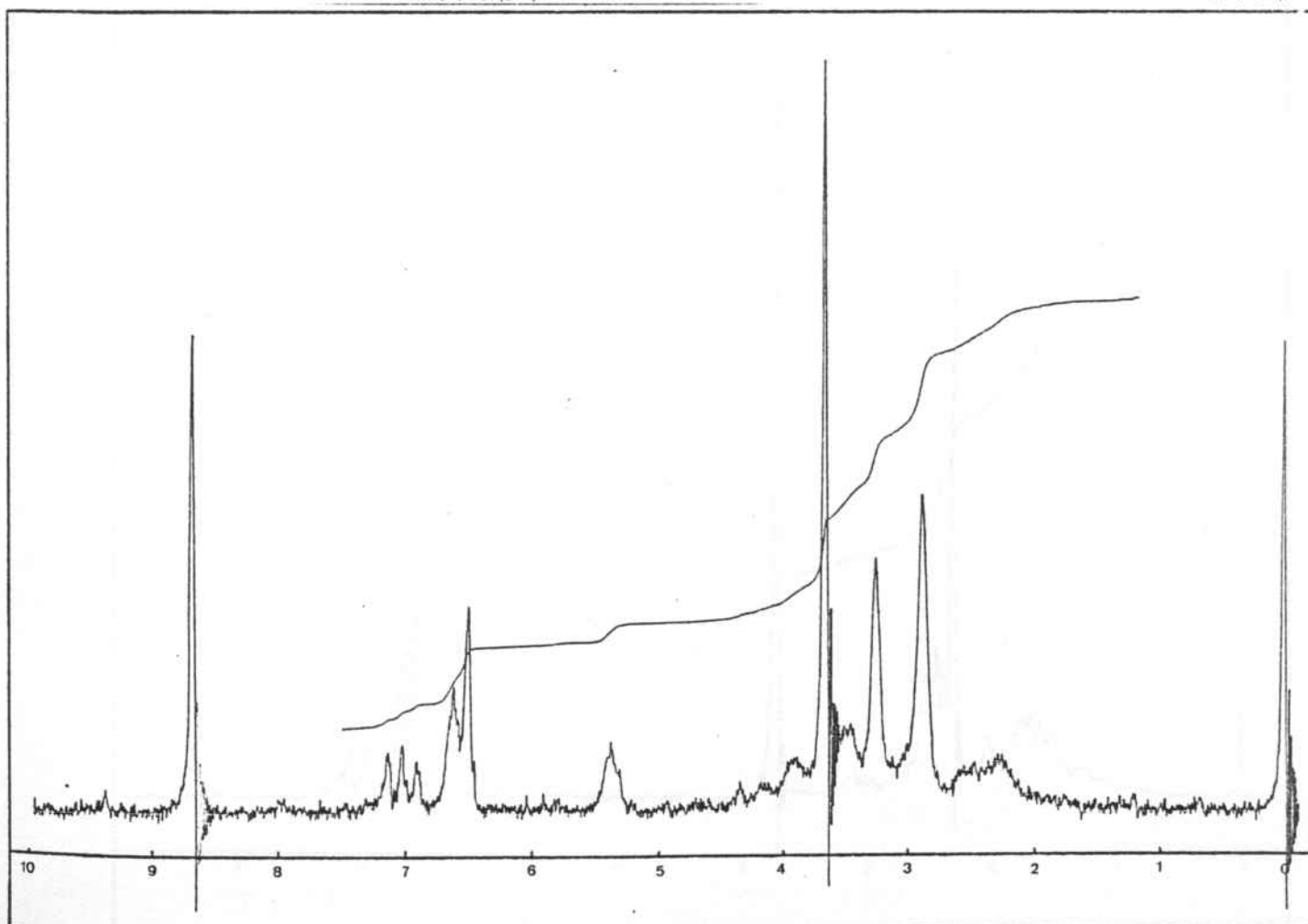
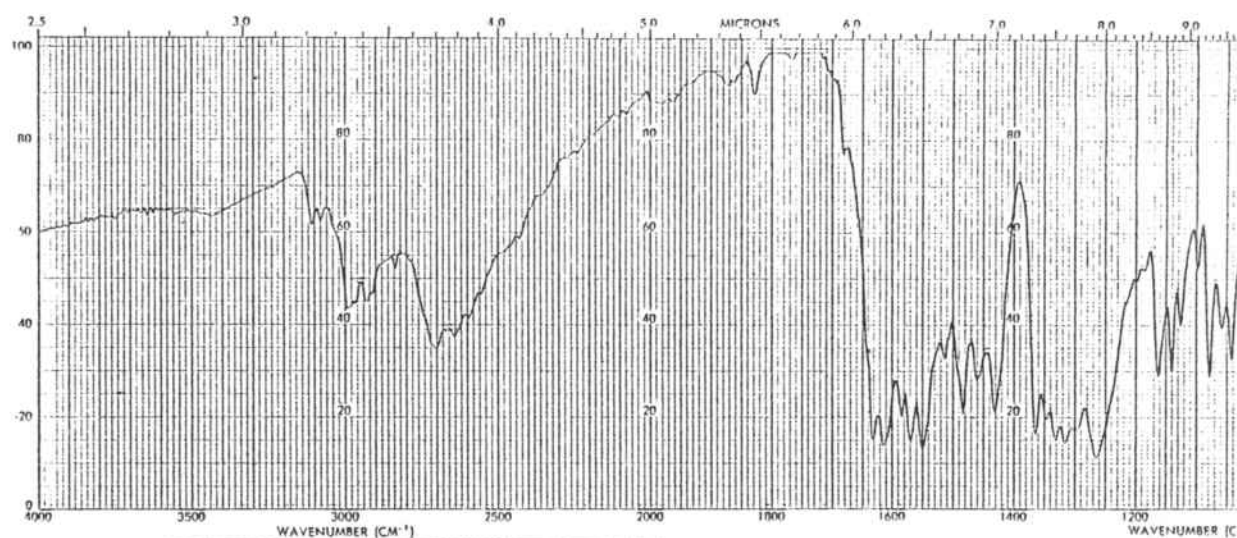
1-Metil-4-(3-metoxibenzil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (52)

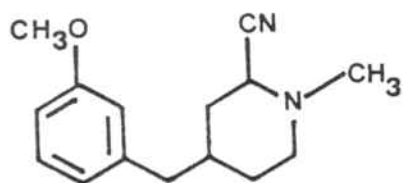




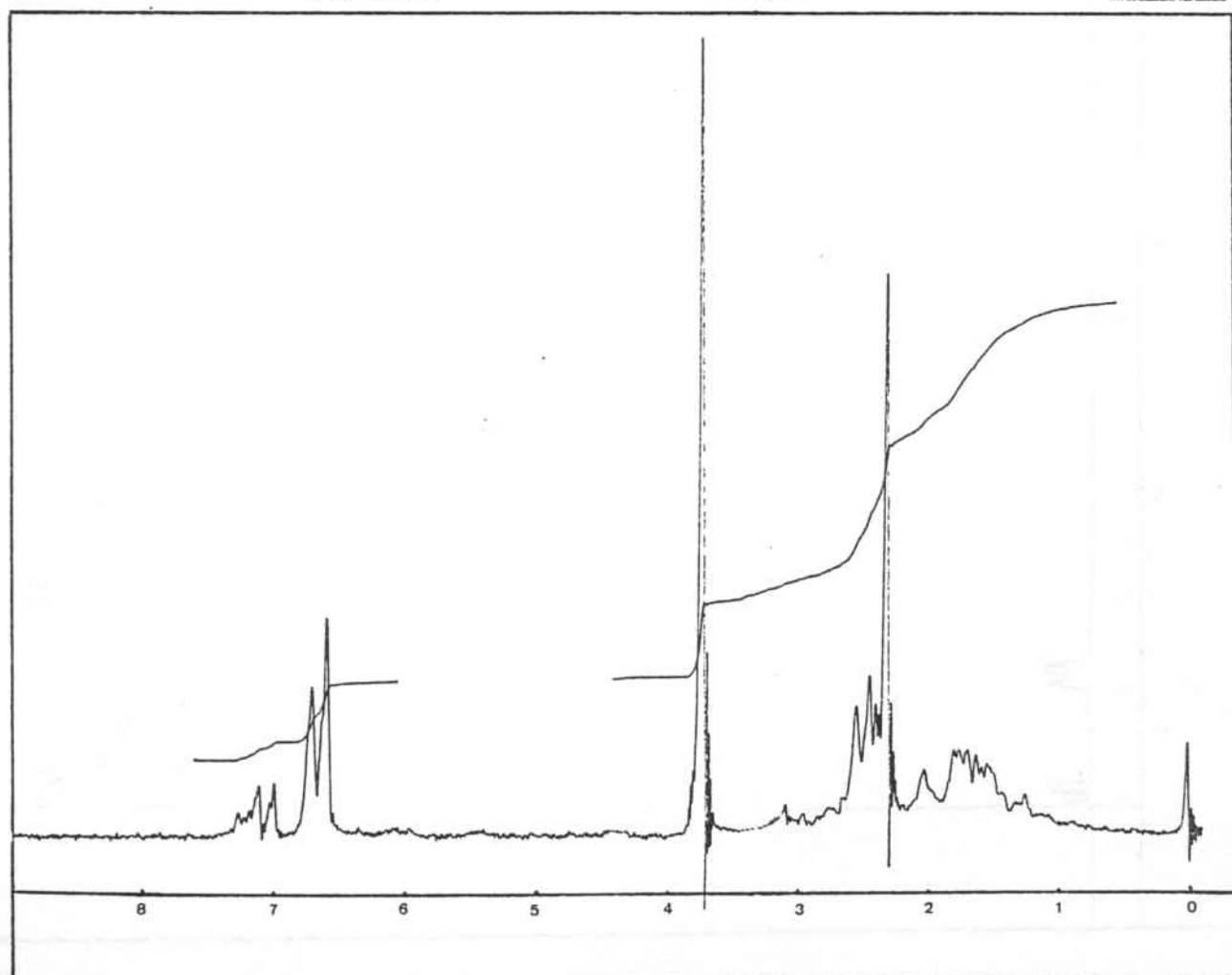
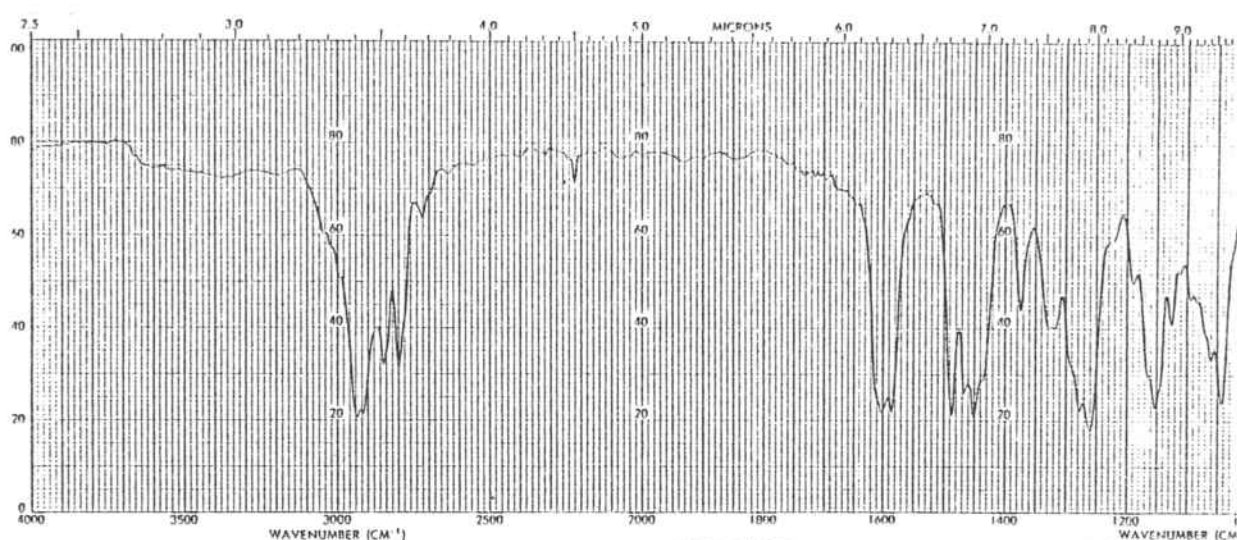
PICRAT

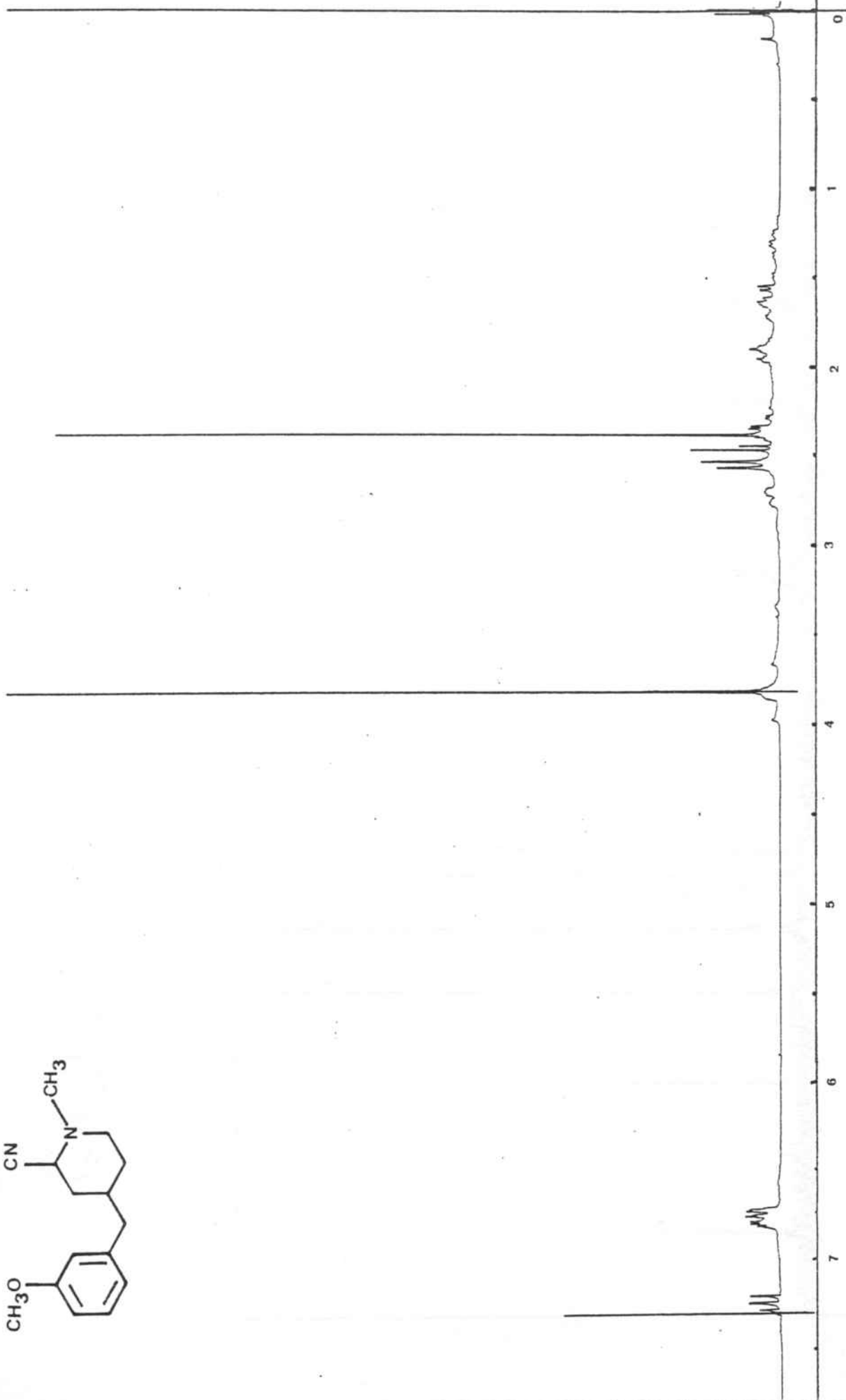
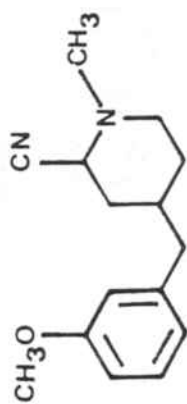
Picrat de 1-metil-4-(3-metoxibenzil)-
1,2,3,6-tetrahidropiridina

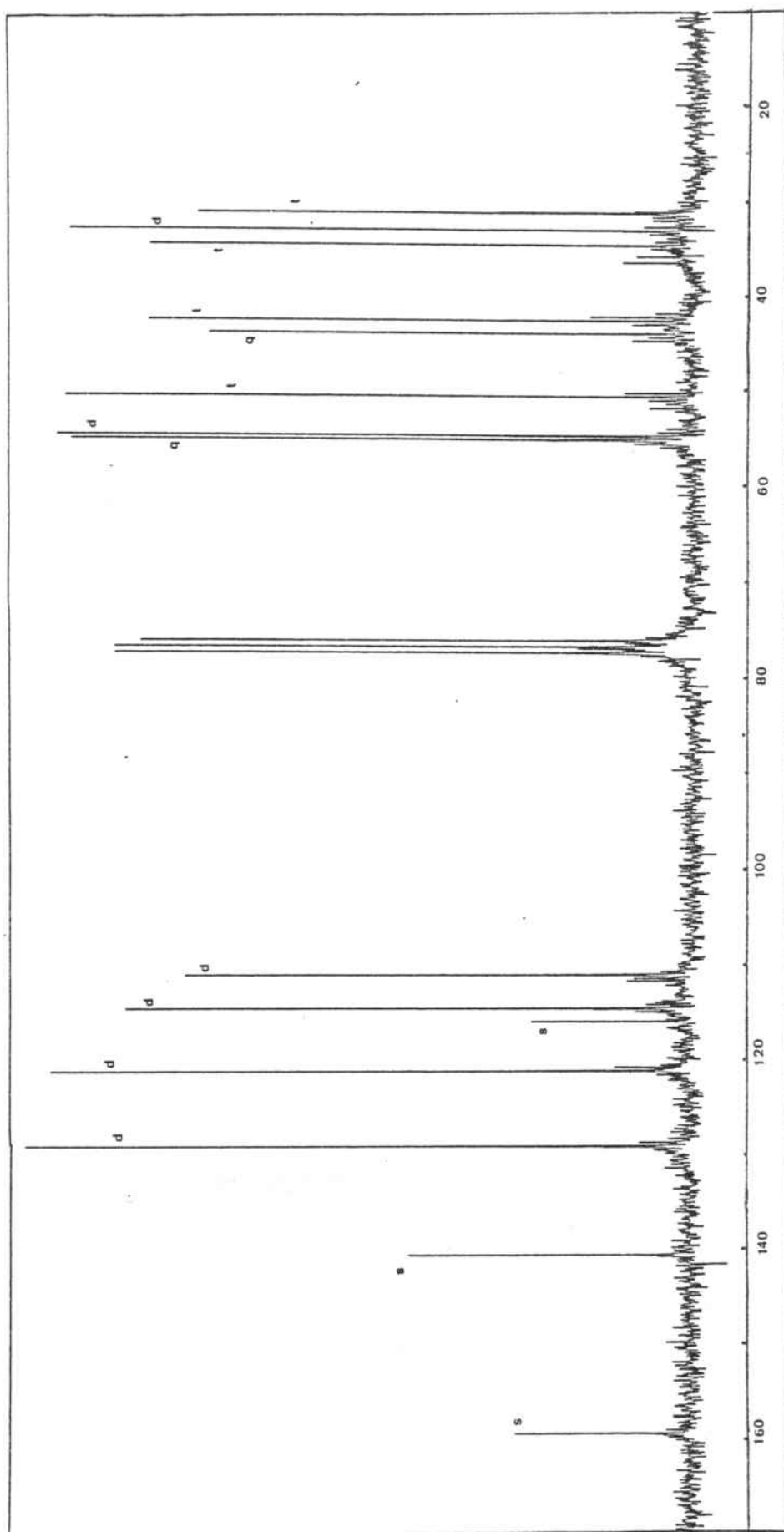
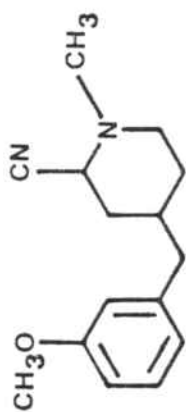




2-Ciano-1-metil-4-(3-metoxibenzil)piperidina
(53)







7.- CONCLUSIONS.

1. El tractament amb les condicions de Wolff-Kishner de la 1-metil-4-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-1,2,3,4-tetrahidropiridina (9) i de la 4-benzoil-1-metil-1,2,3,4-tetrahidropiridina (31) condueix al 8,9-dimetil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,3,8-triazabiciclo [3.3.1] non-3-è (12) i al 4-fenil-8-metil-2,3,8-triazabiciclo [3.3.1] non-3-è (14), en lloc de portar a la 1,3-dimetil-4-(3,4,5-trimetoxibenzil)-1,2,3,4-tetrahidropiridina (25) i a la 4-benzil-1-metil-1,2,3,4-tetrahidropiridina, necessàries per a la preparació dels corresponents 7,8-benzomorfans. L'interès d'aquesta estratègia és que constitueix una via d'accés general per als sistemes de 2,3,8-triazabiciclo [3.3.1] non-3-è, dels quals no hi ha cap precedent bibliogràfic.

2. La ciclació oxidativa amb acetat mercuríic de 4-benzil-1-metilpiperidines és un bon mètode per a la síntesi de sistemes de 7,8-benzomorfa, sempre que l'anell benzènic estigui activat. Així, l'oxidació de la 1-metil-4-(3,4,5-trimetoxibenzil)piperidina (17) rendeix la 2-metil-3,9,10-trimetoxi-1,5-metano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2-benzazocina (20) amb un 90% de rendiment. El tractament de la 1-metil-4-(3,4,5-trimetoxibenzil)piperidina (16) amb acetat mercuríic dona lloc a les 2-metil-8-metoxi i 2-metil-10-metoxi-1,5-metano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2-benzazocines (19a i 19b) en proporcions iguals i, majoritàriament, al producte de dimerització 1-metil-3-[1-metil-4-(3-metoxibenzil)-2-piridil]-4-(3-metoxibenzil-1,2,3,4-tetrahidropiridina (49). Finalment, l'oxidació de la 4-benzil-1-metilpiperidina (15) dona lloc exclusivament al dímer 4-benzil-3-(4-benzil-1-metil-2-piperidil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidropiridina (47).

3. Un nou procediment per a la síntesi de 7,8-benzomorfans és l'aplicació de les 2-cianopiperidines com a formes latents de sals d'imini. El tractament amb àcid acètic del 80% de la 2-ciano-1-metil-4-(3-metoxibenzil)piperidina (53) condueix a la 2-metil-3-metoxi-1,5-metano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2-benzazocina (19a).

4. S'han preparat, purificat i caracteritzat per les seves dades físiques i espectroscòpiques els següents compostos:

- 4-Benzoilpiridina (26)
- 4-Bromopiridina
- 4-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)piridina (43)
- 4-(3-Metoxibenzil)piridina (37)
- 4-(3,4,5-Trimetoxibenzil)piridina (33)

- Iodur de 4-benzil-1-metilpiridini (39)
- Iodur de 1-metil-4-(3-metoxibenzil)piridini (40)
- Iodur de 1-metil-4-(3,4,5-trimetoxibenzil)piridini (41)
- 1-Metil-4-(3,4,5-trimetoxibenzil)piperidina (17)

S'han preparat per primera vegada i caracteritzat per les seves dades físiques i espectroscòpiques els següents compostos:

- Etilenacetal de la 4-benzoilpiridina (27)
- Iodur de 4-(α,α -etilendioxibenzil)-1-metilpiridini (28)
- 4-(α,α -Etilendioxibenzil)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (29)
- 4-Fenil-8-metil-2,3,3-triazabicciclo [3.3.1] non-3-è (14)
- 4-(3-Metoxibenzoil)piridina (42)
- 4-Benzil-1-metilpiperidina (15)
- 1-Metil-4-(3-metoxibenzil)piperidina (16)
- 4-Benzil-3-(4-benzil-1-metil-2-piperidil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidropiridina (47)
- 1-Metil-3-[1-metil-4-(3-metoxibenzil)-2-piridil]-4-(3-metoxibenzil)-1,2,3,4-tetrahidropiridina (49)
- 2-Metil-8-metoxi-1,5-metano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2-benzazocina (19a)
- 2-Metil-10-metoxi-1,5-metano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2-benzazocina (19b)
- 2-Metil-3,9,10-trimetoxi-1,5-metano-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2-benzazocina (20)
- 2-Ciano-1-metil-4-(3-metoxibenzil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (50)
- 1-Metil-4-(3-metoxibenzil)-1,2,3,6-tetrahidropi_

ridina (52)

- 2-Ciano-1-metil-4-(3-metoxibenzil)piperidina (53).

8.- BIBLIOGRAFIA I COMENTARIS.

1. Nom sistemàtic del 7,3-benzomorfa: 2-metil-1,5-meta_
no-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2-benzazocina.
2. D. C. Palmer i M.J. Strauss, Chem. Rev., 1977, 77, 1.
3. W.B. Eddy i E.L. May, "Synthetic Analgesics", Part B,
6,7-Benzomorphans, Pergamon Press, London, 1966.
4. K. Mitsuhashi, S. Shiotani, Oh-Uchi i K. Shiraki, Chem.
Pharm. Bull., 1969, 17 434.
5. T. Kometani i S. Shiotani, J. Med. Chem., 1973, 21,
1105.
6. J. Bosch, J. Bonjoch i I. Serret, Heterocycles, 1980,
14, 1983.
7. a) D.L. Boger i M.D. Mullican, J. Org. Chem., 1980,
45, 5002; b) K. Takaki, M. Okada. M. Yamada i K. Ne_
goro, J. Org. Chem., 1982, 47, 1200; c) D.L. Boger,
M. Patel i M.D. Mullican, Tetrahedron Lett., 1982,
23, 4559.
8. J. Bosch, M. Rubiralta i M. Moral, comunicació presen_
tada a la XIX Reunió Bienal de la R.S.E.F.Q., Santan_
der, 1982.
9. a) O.H. Oldenziel i A.M. van Leusen, Tetrahedron Lett.,
1973, 16, 1357; b) O.H. Oldenziel, D. van Leusen i A.
M. van Leusen, J. Org. Chem., 1977, 42, 3114.
10. J. Bosch, M. Rubiralta, M. Valls, M. Moral i G. Cao,
An. Quím., 1984, 80C, 75.
11. M. Valls i J. Gracias, treballs no publicats.
12. a) J.P. Kutney, E. Piers i R.T. Brown, J. Am. Chem.
Soc., 1970, 92, 1700; b) J.P. Kutney, E. Piers i R.T.
Brown, J. Am. Chem. Soc., 1970, 92, 1703; c) J.P.
Kutney, E. Piers i R.T. Brown, J. Am. Chem. Soc.,
1970, 92, 1712; d) J. Bosch, D. Mauleón, M. Feliz
i R. Granados, J. Org. Chem., 1983, 48, 4336; e) J.

- Bocsh, A. Domingo i R. Granados, J. Heterocyclic Chem., 1983, 20, 337.
13. a) E.M. Fry, J. Org. Chem., 1963, 28, 1369; b) E.M. Fry, J. Org. Chem., 1964, 29, 1647; c) N. Bodor, J. Med. Chem., 1976, 19, 102; d) J. Bosch, M. Alvarez, R. Llobera i M. Feliz, An. Quím., 1979, 75, 712; e) D.S. Grierson, M. Harris i H.-P. Husson, J. Am. Chem. Soc., 1980, 102, 1064; f) F. Guibe, D. S. Grierson i H.-P. Husson, Tetrahedron Lett., 1982, 23, 5055; g) J. Bosch i M. Feliz, An. Quím., 1982, 78C, 240.
14. J. Bosch, M. Feliz i M.L. Bennasar, Tetrahedron, 1984, 40, 1419.
15. Per a la síntesi de sistemes de 1,3,7-triazabicciclo 3.3.1 nonà, veure: a) E.B. Hodge, J. Org. Chem., 1972, 37, 320; b) A. Edwards i G.A. Webb, J. Chem. Soc., Perkin I, 1977, 1939; c), Z. Kafka, V. Galík i L. Vodička, Coll. Czech. Chem. Commun., 1973, 43, 151; d) B.A.M. Oude-Alink, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 1979, 98, 232.
16. I. Morishima, K. Yoshikawa i K. Okada, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 3737.
17. a) R.E. Lyle i P.S. Anderson, Adv. Heterocyclic Chem., 1966, 6, 45; b) M. Ferles i J. Pliml, Adv. Heterocyclic Chem., 1970, 12, 43.
18. D. Fajula, Memòria de Llicenciatura, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona, 1981.
19. Es coneix que els substituents β -alquil estableixen les enamines cícliques (com en 9): D.S. Grierson, M. Vuilhorgne i H.-P. Husson, J. Org. Chem., 1982, 47, 4439.
20. S.J. Martínez i J. A. Joule, Tetrahedron, 1978, 34, 3027.

21. J. Bonjoch, N. Casamitjana i J. Bosch, Tetrahedron, 1982, 38, 2333.
22. L.M. Jackman i S. Sternhell, "Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry", 2nd Ed., Pergamon Press, Oxford, 1972.
23. S'observa un efecte similar en les sèries de 6,7-benzomorfa: A.F. Casy, A.O. Ogundaini i R.T. Parfitt, Org. Magnetic Resonance, 1982, 20, 254.
24. R.W. Butler, "Synthetic Reagents", J.S. Pizey Ed., Ellis Horwood Ltd, Chichester, 1981, vol. 4, pp 15-145.
25. E. Wenkert, B. Wickberg, J. Am. Chem. Soc., 1962, 84, 4914.
26. J. Gutzwiller, G. Pizzolato i M. Uskoković, J. Am. Chem. Soc., 1971, 93, 5907.
27. N. Aimi, E. Yamanaka, J. Endo, S. Sakai i J. Maginiwa, Tetrahedron, 1973, 29, 2015.
28. S. Sakai, M. Ogawa, Heterocycles, 1978, 10, 67.
29. G. Stork, R.N. Guthikonda, J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 5109.
30. P.A. Wender, J.M. Schaus i A.W. White, J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 5109.
31. a) T. Kimura i I. Ban, Chem. Pharm. Bull., 1969, 17, 296; b) G.C. Morrism, W. Cetenko i J. Shavel, Jr., J. Org. Chem., 1967, 32, 4039.
32. J. Bosch, A. Domingo i R. Granados, Heterocyclic Chem., 1983, 20, 887.
33. J.P. Kutney, N. Abdurahman, C. Gletsos, P. Le Quesne E. Piers i I. Vlattas, J. Am. Chem. Soc., 1970, 92, 1727.
34. J.P. Kutney, K. Kong-Chan, A. Failli, J.M. Fromson, C. Gletsos i V.R. Nelson, J. Am. Chem. Soc., 1968,

- 90, 3391.
35. J.P. Kutney, W. J. Cretney, P. Le Quesne, B. McKague i E. Piers, J. Am. Chem. Soc., 1970, 92, 1712.
36. J.P. Kutney, R.T. Brown, E. Piers i J.R. Hadfield, J. Am. Chem. Soc., 1970, 92, 1708.
37. J.P. Kutney, E. Piers, R.T. Brown, J. Am. Chem. Soc., 1970, 92, 1700.
38. A. Linares, Tesi Doctoral, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona, en preparació.
39. J. Bosch, D. Mauleón, M. Feliz i R. Granados, J. Org. Chem., 1983, 48, 4836.
40. a) N.J. Leonard, A.S. Hay, R.W. Fulmer i U.W. Gash, J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 439; b) N.J. Leonard i D.F. Morrow, J. Am. Chem. Soc., 1953, 80, 371 i treballs previs d'aquesta sèrie.
41. E. Frank, J. Gearien, M. Megahy i C. Pokorny, J. Med. Chem., 1971, 14, 551.
42. a) J.P. Wibant i L.G. Heeringa, Rec. Trav. Chem., 1955, 74, 1003; b) R.E. Lyle, J.A. Bristol, M.J. Kane i D.E. Portlock, J. Org. Chem., 1973, 38, 3268.
43. a) C.F.M. Allen i J.R. Thirtle, Org. Synth., 1946, 26, 16; b) A. Murray III i W.H. Langham, J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 6289.
44. G. Cao, Memòria de Llicenciatura, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona, 1982.
45. G.R. Proctor i F.J. Smith, J. Chem. Soc., Perkin I, 1981, 1754.
46. P.M. Rylander, "Catalytic Hydrogenation in Organic Syntheses", Academic Press, New York, 1979, p 271.
47. M. Shamma i D.M. Hindenlang, "Carbon-13 NMR Shift Assignments of Amines and Alkaloids", Plenum Press, New York, 1979.

48. a) J. Seita, J. Sandstörm i T.J. Drakenberg, Org. Magnetic Resonance, 1953, 11, 239; b) H. Booth i D. Vaughan Griffiths, J. Chem. Soc., Perkin II, 1973, 842; c) S.P. Singh, S.J. Pamer, U.I Stenberg i S.A. Fanum, J. Heterocyclic Chem., 1973, 15, 541; d) J.J. Knittel i A. Makriyannis, J. Med. Chem., 1931, 24, 906.
49. A.I. Ermakov i Y.N. Sheinker, Chem. Heterocyclic Comp., 1981, 17, 160; b) A.I. Ermakov i Y.N. Sheinker, Chem. Heterocyclic Comp., 1981, 17, 52; c) A.I. Ermakov i Y.N. Sheinker, Chem. Heterocyclic Comp., 1981, 17, 53; d) C.S. Barnes i J.L. Occolowitz, Aust. J. Chem., 1963, 16, 219.
50. A. Domingo, Tesi Doctoral, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona, 1930.
51. a) N.J. Leonard i A.G. Cook, J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 5627; b) N.J. Leonard i F.P. Hauck, J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 5279.
52. a) E.M. Fry, J. Org. Chem., 1963, 28, 1369; b) E.M. Fry, J. Org. Chem., 1964, 29, 1647.
53. N. Bodor, J. Med. Chem., 1976, 19, 102.
54. D.S. Grierson, M. Harris i H.-P. Husson, J. Am. Chem. Soc., 1980, 102, 1064.
55. F. Guibe, D.S. Grierson i H.-P. Husson, Tetrahedron Lett., 1982, 23, 5055.
56. a) J. Bosch, M. Alvarez, R. Llobera i M. Feliz, An. Quím., 1979, 75, 712; b) J. Bosch i M. Feliz, An. Quím., 1932, 78C, 240.
57. D.H. Gnecco Medina, D.S. Grierson i H.-P. Husson, Tetrahedron Lett., 1983, 24, 2099.
58. R. Besselièvre, C. Thal, H.-P. Husson i P. Potier,

- J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1975, 90.
59. M. Harris, R. Besselièvre, D.S. Grierson i H.-P. Husson, Tetrahedron Lett., 1981, 22, 331.
60. M. Feliz, J. Bosch, D. Mauleón, M. Amat i A. Domingo, J. Org. Chem., 1982, 47, 2435.
61. D. Herlem, A. Florès-Parra, F. Khuong-Hun, A. Chiaro_ ni i C. Riche, Tetrahedron, 1982, 38, 271.
62. a) E. M. Fry i J. A. Beisler, J. Org. Chem., 1970, 35, 2809; b) J.A. Beisler, Tetrahedron, 1970, 26, 1961.
63. C. Thal, T. Imbert, H.-P. Husson i P. Potier, Bull. Soc. Chim. France, 1973, 2010.
64. a) W.R. Ashcroft i J. A. Joule, Tetrahedron Lett., 1980, 21, 2341; b) W.R. Ashcroft i J.A. Joule, Hete_ rocycles, 1981, 16, 1833.
65. D.S. Grierson, M. Vuilhorgne i H.-P. Husson, J. Org. Chem., 1982, 47, 4439.
66. M. Harris, D.S. Grierson, C. Riche i H.-P. Husson, Tetrahedron Lett., 1980, 21, 1957.
67. a) N. San Juan, Memòria de Llicenciatura, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona, 1983; b) M.L. Bennasar, Tesi Doctoral, Facultat de Farmàcia, Uni_ versitat de Barcelona, 1984.
68. A. Koskinen i M. Lounasmaa, Heterocycles, 1983, 20, 563
69. P. Deslongchamps, "Stereo-electronic Effects in Orga_ nic Chemistry", Pergamon Press, London, 1983.