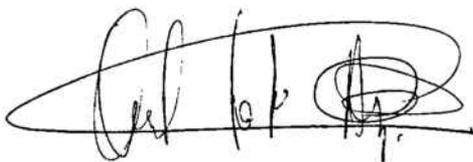
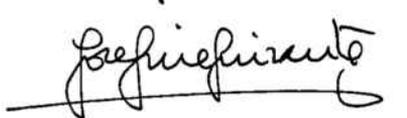


LABORATORIO DE QUIMICA ORGANICA. FACULTAD DE FARMACIA.  
UNIVERSIDAD DE BARCELONA.

INTERES SINTETICO, VIAS DE ACCESO  
Y PROPIEDADES DE  
8-ARIL-2-AZABICICLO [3.3.1] NONAN-7-ONAS

Trabajo presentado por  
Daniel Solé Arjó  
para optar al grado de  
Licenciado en Farmacia

Dirigido por el Dr.  
Josep Bonjoch i Sesé  
y la Dra.  
Josefina Quirante Serrano

Barcelona, Septiembre de 1989



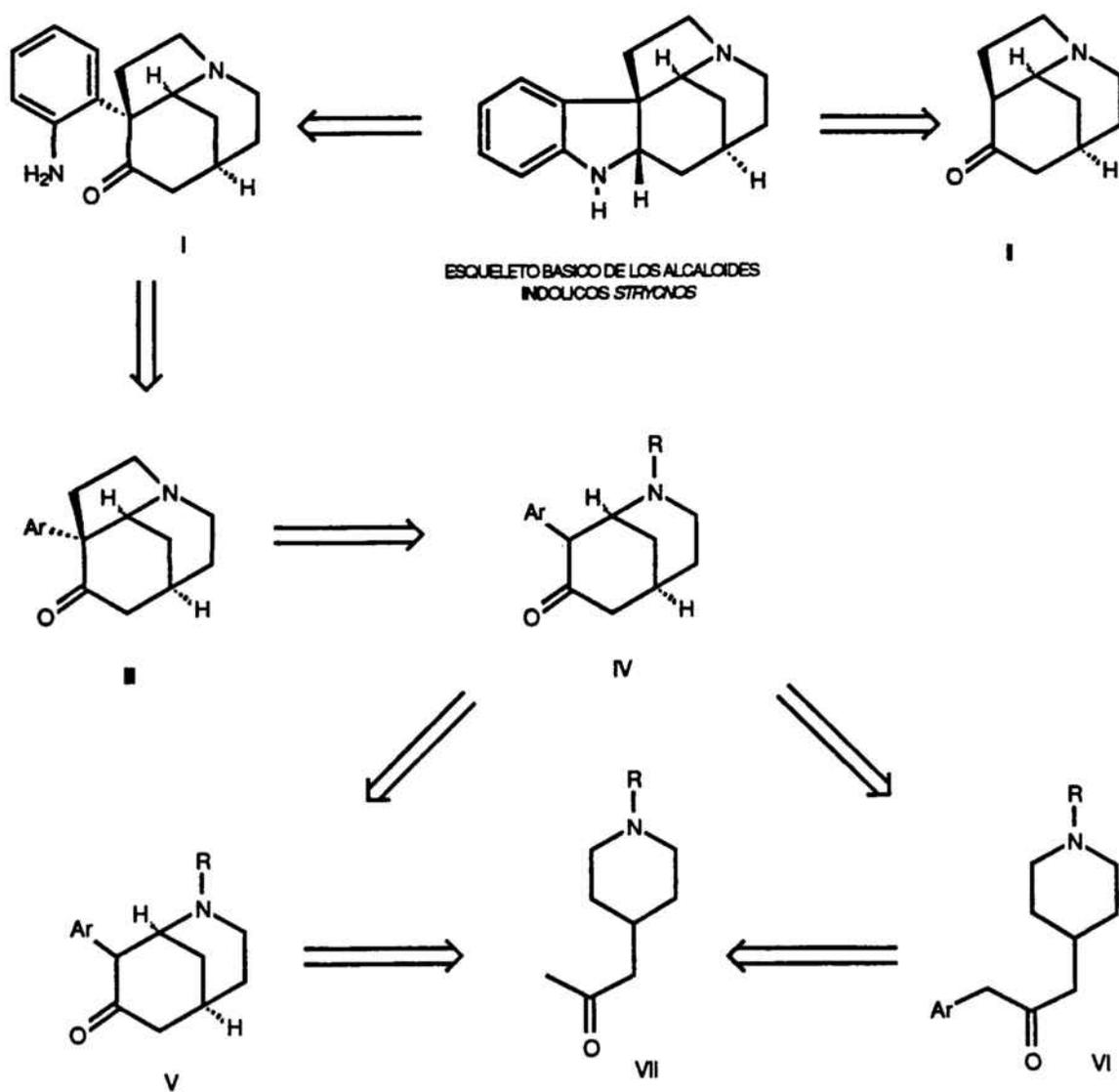
## INDICE

1. INTRODUCCION .....	1
2. RESULTADOS .....	7
2.1. La función acetal como grupo protector para la síntesis de 8-arilmorfanos .....	8
2.2. El grupo acetamido como protector de anilinas en la síntesis de 8-arilmorfanos .....	14
2.3. Anilinas disustituidas en la síntesis de 8-arilmorfanos .....	19
3. EXPERIMENTAL .....	26
Datos generales .....	27
1-Bencil-4-[3-( <u>o</u> -nitrofenil)acetoni] piperidina (4a) .....	29
1-(2-Benciloxi)etil-4-[3-( <u>o</u> -nitrofenil)acetoni] piperidina (4b) .....	30
Etilenacetal de la 1-bencil-4-[3-( <u>o</u> -nitrofenil) acetoni] piperidina (5a) .....	32
Etilenacetal de la 1-(2-benciloxi)etil-4-[3-( <u>o</u> - nitrofenil)acetoni] piperidina (5b) .....	33
Etilenacetal del trans-1-bencil-4-[3-( <u>o</u> -nitrofe- nil)acetoni]-2-piperidina carbonitrilo (6a) .....	34
Etilenacetal del trans-1-(2-benciloxi)etil-4-[3- ( <u>o</u> -nitrofenil)acetoni]-2-piperidinacarbonitrilo (6b) .....	35
Intentos de ciclación de los acetales etilénicos 6a y 6b .....	36
1-(2-Benciloxi)etil-4-[3-( <u>o</u> -acetamidofenil)ace- tonil] piperidina (12b) .....	37

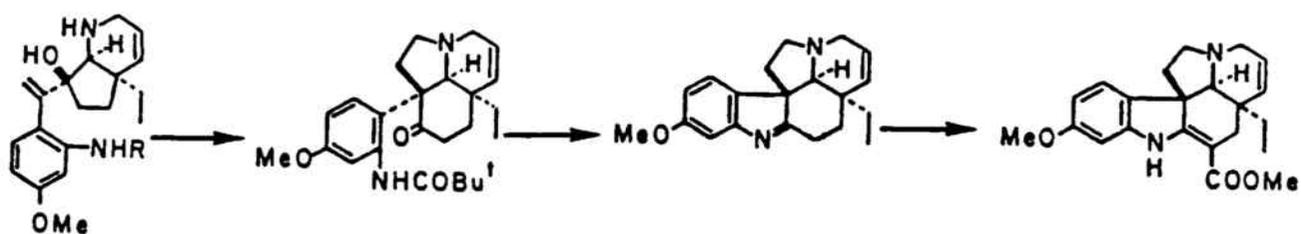
Trans-1-(2-benciloxi)etil-4-[3-( <u>o</u> -acetamidofenil)acetonil]-2-piperidinacarbonitrilo ( <u>14b</u> ) .....	39
Intentos de ciclación de la 2-cianopiperidina <u>14b</u> .....	40
Etilenacetal de la 1-(1-bencil-4-piperidil)-3-( <u>o</u> -aminofenil)-2-propanona ( <u>20</u> ) .....	42
Etilenacetal de la 1-(1-bencil-4-piperidil)-3-[ <u>o</u> -( <u>N</u> -bencil)aminofenil]-2-propanona ( <u>21</u> ) .....	42
<u>N</u> -Bencil- <u>o</u> ]-3-(1-bencil-4-piperidil)-2-oxopropil]acetanilida ( <u>22</u> ) .....	43
Trans-1-(bencil)-4-[3-[ <u>o</u> -( <u>N</u> -bencil)acetamidofenil]acetonil]-2-piperidina carbonitrilo ( <u>23</u> ) .....	44
Intentos de ciclación de la 2-cianopiperidina <u>23</u> .....	45
Etilenacetal de la 1-(1-bencil-4-piperidil)-3-( <u>o</u> -succinimidofenil)-2-propanona ( <u>26</u> ) .....	46
Etilenacetal de la 1-(1-bencil-4-piperidil)-3-( <u>o</u> -acetamidofenil)-2-propanona ( <u>18</u> ) .....	47
4. ESPECTROS .....	49
5. CONCLUSIONES .....	102
6. BIBLIOGRAFIA .....	105

## 1. INTRODUCCION

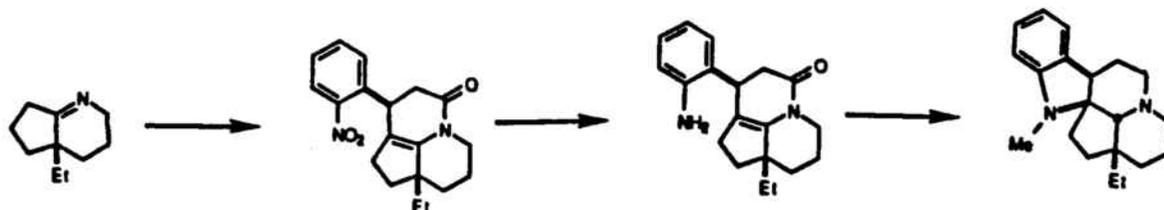
Desde hace varios años se impulsa en nuestro laboratorio una vía de acceso a los alcaloides del tipo Strychnos basada en la síntesis de 8-arilmorfanos (ej. IV) adecuadamente funcionalizados que permitan la formación del núcleo indólico presente en dichos alcaloides en la última etapa de la síntesis<sup>1</sup>.



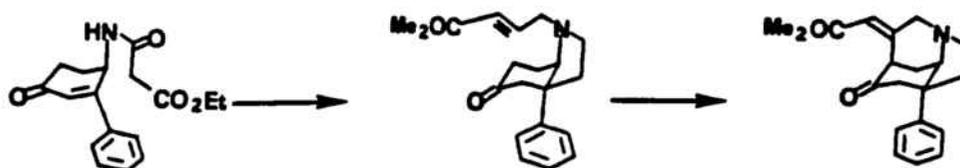
Mediante estrategias similares, consistentes en la incorporación de un sustituyente arilo *o*-funcionalizado en etapas iniciales de la síntesis y ulterior elaboración del núcleo indólico, otros autores han alcanzado la síntesis de alcaloides tales como la metoxitabersonina<sup>2</sup> y vallesamidina<sup>3</sup>. En una dirección similar, otro grupo de investigación trabaja actualmente con el objetivo último de sintetizar la estricnina<sup>4</sup>.



ref. 2



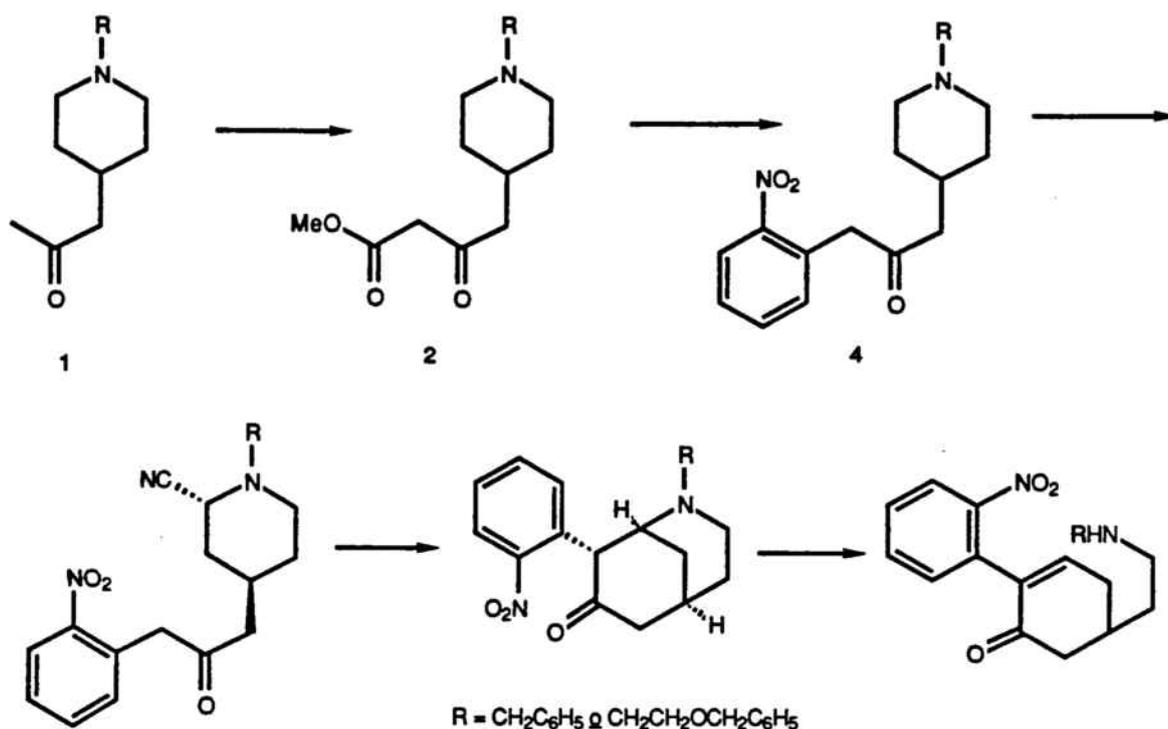
ref. 3



ref. 4

Los métodos más usuales para la introducción de grupos arilo o-funcionalizados (p. ej. nitro o amino) en la posición  $\alpha$  de una cetona requieren la previa activación de la misma en forma de  $\beta$ -cetoéster<sup>5</sup>,  $\alpha$ -sulfenilcetona<sup>6</sup>, acetato de enol<sup>7</sup>, o sililenoléter<sup>8</sup>. Dicha introducción no es posible efectuarla en un intermedio tricíclico tal como II (véase pág. 1) por cuestiones estructurales (para promover la formación del núcleo indólico en este intermedio cabe utilizar la indolización de Fischer, tal como se estudia en trabajos paralelos<sup>9</sup>). La arilación no parece adecuado efectuarla sobre el sistema bicíclico V, ya que la existencia de dos metilenos, a priori similares en cuanto a su facilidad de activación, inducirá una baja regioselectividad en el proceso de arilación. Así pues, el sustrato de elección para introducir el sustituyente arilo podría ser una 4-acetonilpiperidina (VII) en la que las posiciones  $\alpha$  del grupo carbonilo son distintas y puede activarse quimioselectivamente el grupo metilo terminal.

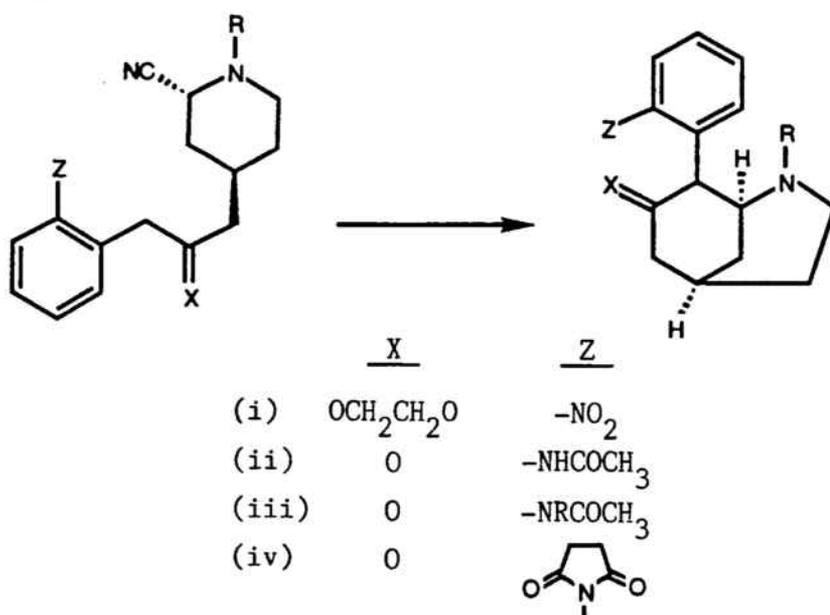
En base a estas consideraciones, los estudios encaminados a la síntesis de estructuras tales como IV (Ar= o-nitrofenilo) se plantearon inicialmente según un proceso de síntesis reflejado en el esquema adjunto. En el mismo se efectuaba la introducción del grupo o-nitrofenilo mediante alquilación del metileno activo del  $\beta$ -cetoéster 2 correspondiente a la cetona 1 por la acción del o-fluornitrobenceno. La síntesis de IV se completaba mediante fusión del núcleo morfínico por reacción entre el metileno flanqueado por los grupos arilo y cetónico y una sal de imino generada a partir del fragmento de 2-cianopiperidina.



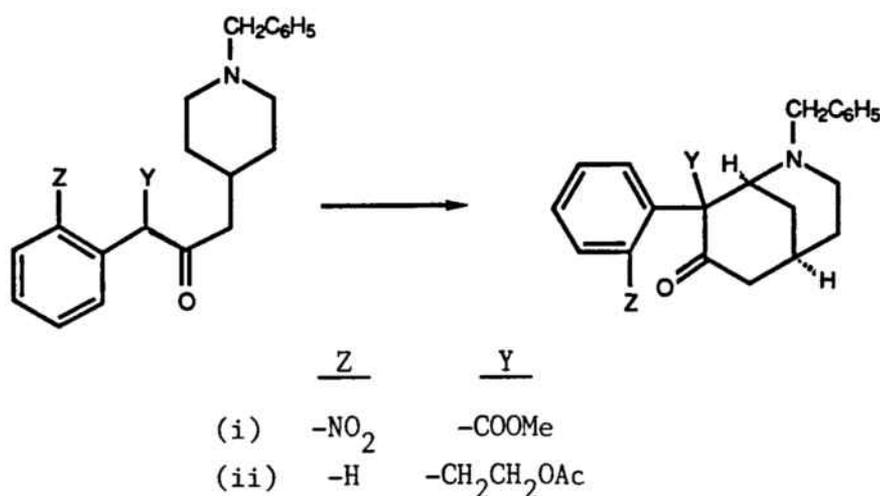
Los resultados obtenidos pusieron de manifiesto la extrema labilidad de compuestos con la estructura del tipo IV (Ar= o-nitrofenilo). Así en la serie N-bencilo, si bien se aisló el producto azabíciclico, estable en fase sólida<sup>10</sup>, éste experimenta en disolución un proceso de apertura de tipo retro-Michael generándose una ciclohexenona 2,5-disustituida. La fragmentación del sistema azabíciclico IV es debida probablemente a la conjunción de dos factores: a) la fuerte compresión estérica entre los sustituyentes arilo en C-8 y alquilo en el nitrógeno, y b) la elevada acidez del protón en C-8 flanqueado por dos grupos electrón-atrayentes. En la serie N-(2-benciloxietilo), el producto tipo ciclohexenona fue el único que se pudo caracterizar.

A la vista de estos precedentes, en el presente trabajo pretendemos estudiar la viabilidad sintética de productos del tipo 8-aryl-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona, (IV, Ar ≠ o-nitrofenilo). A dicho fin nos propusimos las siguientes variantes sobre el diseño original:

- a) disminución de la acidez del protón 8-H, efectuando la ciclación sobre sustratos menos activados: i) o-nitrobencilacetales; ii) o-acetamidobencilcetonas; iii) o-(N-alquil)acetamidobencilcetonas; iv) o-imidobencilcetonas.



- b) supresión del protón en 8-H, efectuando la ciclación sobre metilos activados: i)  $\beta$ -cetoésteres arilados; ii) bencilcetonas  $\alpha$ -sustituidas.

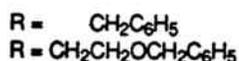
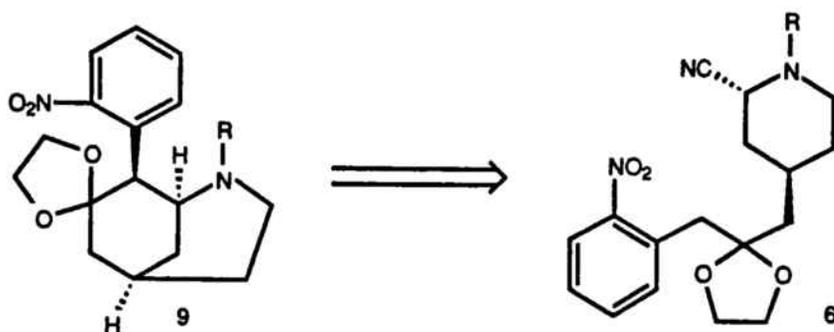


## 2. RESULTADOS

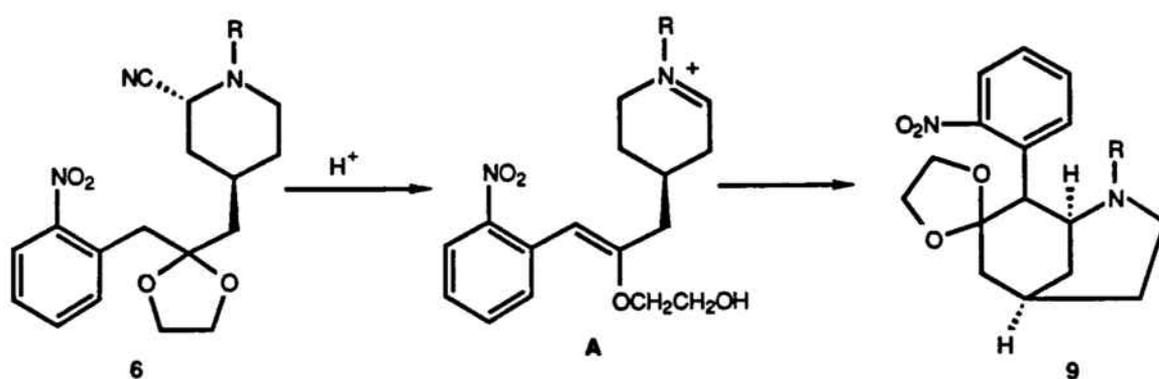
Los resultados previos en el intento de establecer una vía de síntesis para los alcaloides indólicos de tipo Strychnos, basada en la utilización de 8-arilmorfanos y que se han reflejado en la introducción, indujeron una serie de modificaciones sobre el diseño original encaminadas a disminuir la inestabilidad manifiesta de estos 8-arilmorfanos, y que se detallan a continuación:

### 2.1. La función acetal como grupo protector para la síntesis de 8-arilmorfanos.

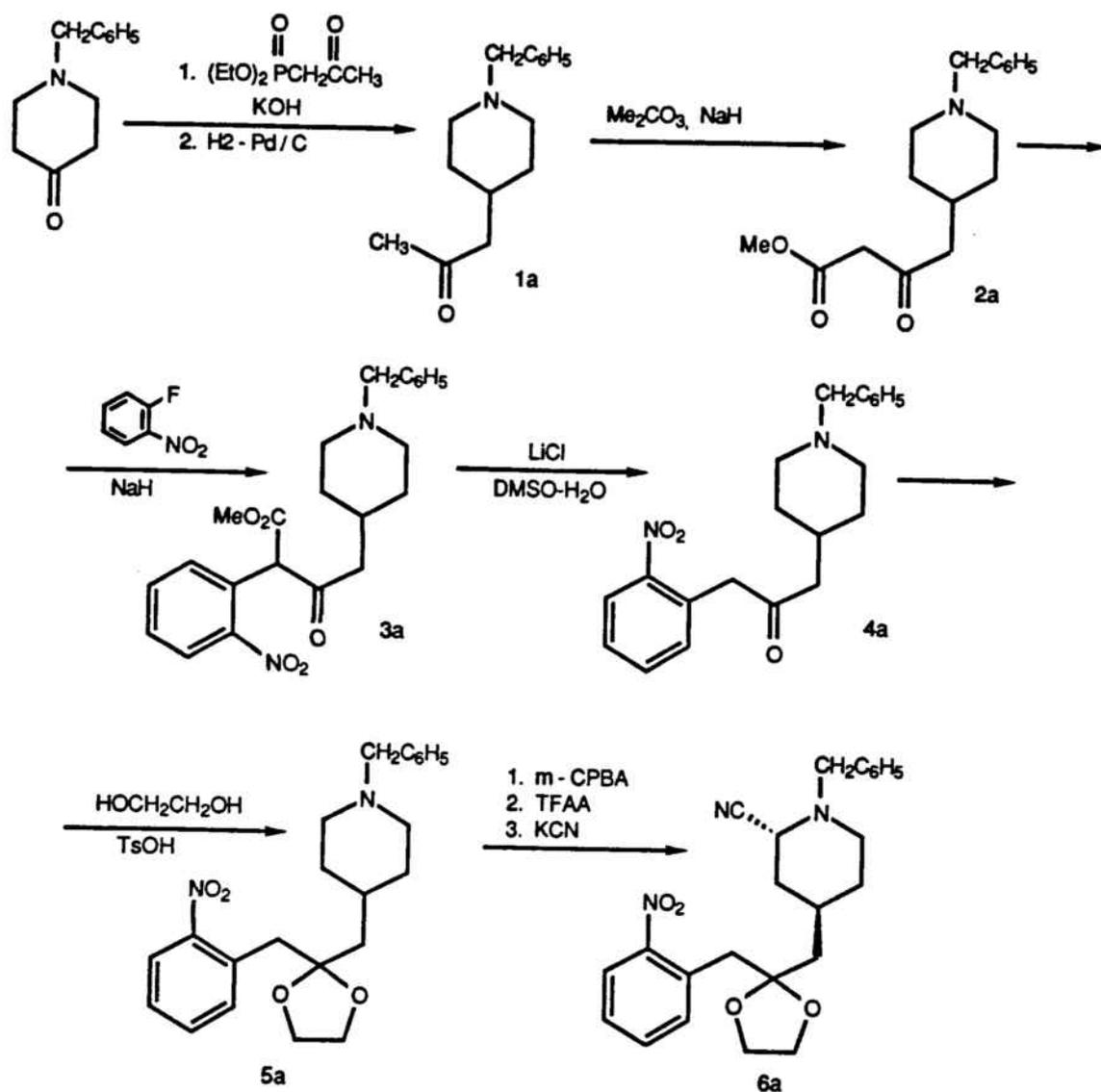
Dado que la acidez del protón en 8 de los 8-aril-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-onas parece ser responsable, al menos en parte, de la inestabilidad de estos sistemas bicíclicos, la primera variante que se propuso intentaba disminuir la acidez de dicho protón, en posición  $\alpha$  de una cetona, mediante la protección de la misma en forma de etilenacetal. En este sentido se preparó el  $\alpha$ -aminonitrilo 6a, con la cetona adecuadamente protegida, sobre el que se llevarían a cabo varios ensayos de ciclación en diferentes condiciones ácidas.



En medio ácido el metileno flanqueado por la agrupación acetálica y arílica presente en el compuesto 6a continuaría estando fuertemente activado al ataque de electrófilos ya que es bien conocido que en medio ácido anhidro los dioxolanos se hallan en equilibrio con las correspondientes formas abiertas ( $\omega$ -hidroxiéter de enol)<sup>11-13</sup>. El ataque electrofílico de la sal de iminio proveniente de la 2-cianopiperidina 6a sobre el doble enlace activado del éter de enol provocaría la ciclación del intermedio A y la sal de oxonio resultante regeneraría el grupo etilenacetal de partida.



La 2-cianopiperidina 6a ( $R = -CH_2C_6H_5$ ) se preparó a partir de la 1-bencil-4-piperidona en 7 etapas con un rendimiento global del 19%, según la secuencia de reacciones reflejada en el esquema de la siguiente página.



El intermedio clave de la síntesis, la  $\alpha$ -(*o*-nitrofenil) cetona **4a** se preparó según un procedimiento puesto a punto en nuestro laboratorio<sup>10</sup>. A partir de la *N*-bencil-4-piperidona, por reacción de Wadsworth-Emmons con el 2-oxopropilfosfonato de etilo se obtiene una mezcla de enonas que dan lugar a la acetilpiperidina **1a** por reducción catalítica. Previa activación del metileno en  $\alpha$  de la cetona **1a** en forma de  $\beta$ -cetoéster, se lleva a cabo la reacción de *o*-nitroarila-

ción por sustitución nucleófila del flúor del o-fluornitrobenzeno por el anión generado con hidruro sódico<sup>14</sup>, seguida de desmetoxi-carbonilación del  $\beta$ -cetoéster obtenido 3a por la acción del cloruro de litio en dimetilsulfóxido húmedo<sup>15</sup>.

La protección de la cetona en forma de acetal se llevó a cabo con etilenglicol en benceno a reflujo con catálisis ácida de p-toluen-sulfónico y un dispositivo de Dean-Stark, obteniéndose el etilena-cetal 5a con un rendimiento del 77%. El producto se identificó me-diante sus datos espectroscópicos, siendo los datos más caracterís-ticos del espectro de <sup>1</sup>H-RMN los dos singuletes a  $\delta$  3,38 y 3,46 co-rrespondientes a los metilenos vecinos a los grupos o-nitrofenilo y fenilo respectivamente; los dos multipletes característicos del sistema AA'BB' correspondientes a los protones del acetal. En el es-pectro de <sup>13</sup>C-RMN cabe destacar una señal a 111,2 correspondiente al carbono acetálico. La conversión del grupo cetónico en uno acetá-lico induce un fuerte apantallamiento en los metilenos contiguos (-CH<sub>2</sub>Ar y 4-CH<sub>2</sub>) observable tanto en el espectro de <sup>1</sup>H-RMN,  $\Delta\delta$  -0,7 y -1,0 ppm respectivamente; como en el espectro de <sup>13</sup>C-RMN,  $\Delta\delta$  -4,6 y -8,7 ppm respectivamente.

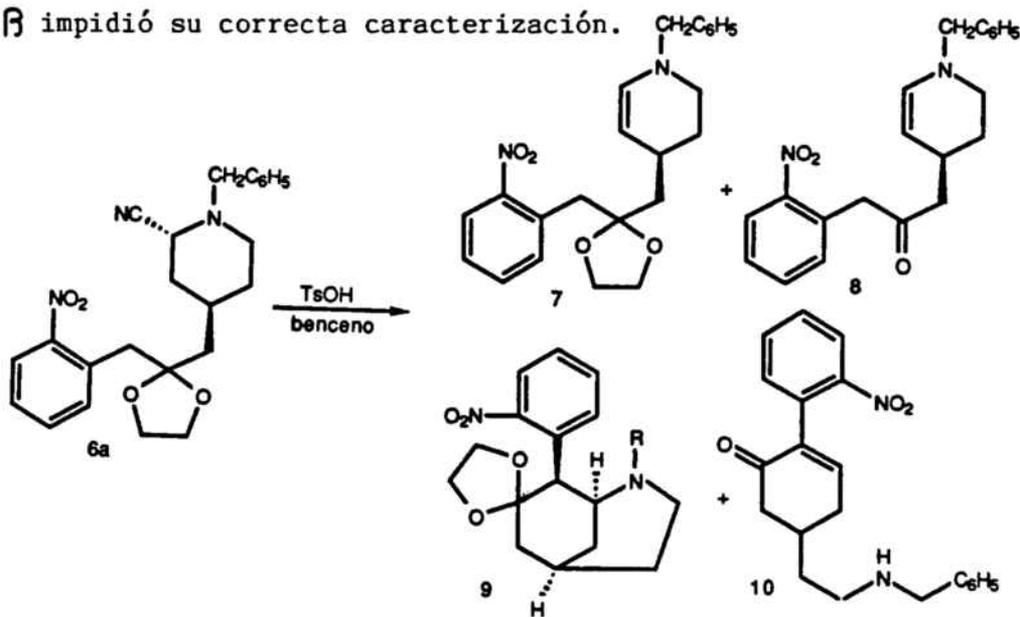
La última transformación a efectuar en la obtención de la 2-ciano-piperidina 6a requería la oxidación de la amina terciaria 5a a su correspondiente sal de iminio y captura de la misma con ión cianuro para estabilizarla. En base a la experiencia previa en nuestro laboratorio<sup>10,16</sup> se escogió la reacción de Polonovski-Potier<sup>17</sup>, que implica la oxidación con ácido m-cloroperbenzoico y el tratamiento del N-óxido obtenido con anhídrido trifluoroacético y posterior cap-tura de la sal de iminio con el ión cianuro<sup>18</sup>, para transformar la

piperidina 5a en la correspondiente 2-cianopiperidina 6a.

El  $\alpha$ -aminonitrilo 6a se aisló con un 61% de rendimiento y se le asignó la estereoquímica trans en base al análisis de sus datos espectroscópicos. Así, en el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  la multiplicidad del protón metínico en posición 2, que aparece a  $\delta$  3,7 como un triplete aparente con una constante de acoplamiento pequeña, indica su orientación ecuatorial y consecuentemente la disposición axial del grupo ciano. La preferencia axial del grupo ciano, así como la fácil epimerización ecuatorial-axial de este grupo en 2-cianopiperidinas ha estado previamente documentada<sup>19</sup>.

Los ensayos de ciclación sobre la 2-cianopiperidina 6a, con la función cetona protegida en forma de acetal, en diferentes condiciones ácidas no hidroxílicas, no dieron lugar a resultados satisfactorios.

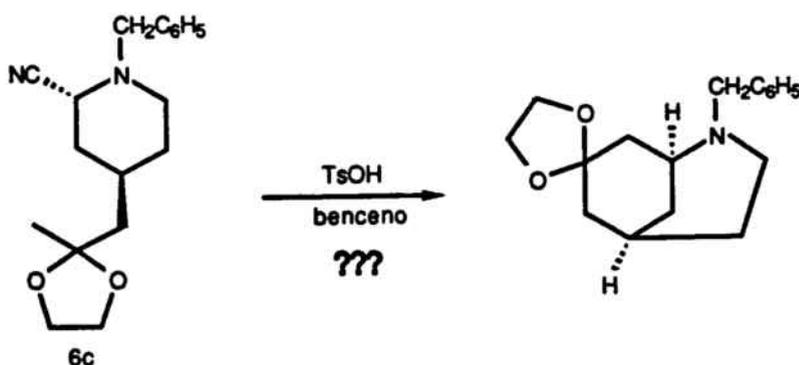
En todas las condiciones ensayadas se obtuvieron mezclas de productos sin que pudiera llegar a caracterizarse ninguno de ellos. En base a datos espectroscópicos pueden considerarse los cuatro compuestos reflejados en la figura adjunta como algunos de los productos formados. El producto mayoritario en cualquier caso fue la enamina 7, cuyo dato más característico se manifiesta en el espectro de IR con una absorción media a  $1650\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al doble enlace enamínico. La conocida inestabilidad de las enaminas no sustituidas en  $\beta$  impidió su correcta caracterización.



Ensayos paralelos, utilizando el acetal 6b, con un sustituyente benciloxietilo sobre el nitrógeno piperidínico, proporcionaron resultados similares (para la preparación de 6b, véase páginas 15-16).

La renuencia a experimentar la ciclación por parte de los acetales 6a y 6b puede ser debida a dos factores coadyuvantes: la disminución de carácter nucleófilo del metileno activo respecto a las correspondientes cetonas, que sí experimentan la ciclación, y la fuerte congestión estérea alrededor del centro nucleofílico que provoca una energía de activación demasiado elevada para el estado de transición conducente a los productos de ciclación.

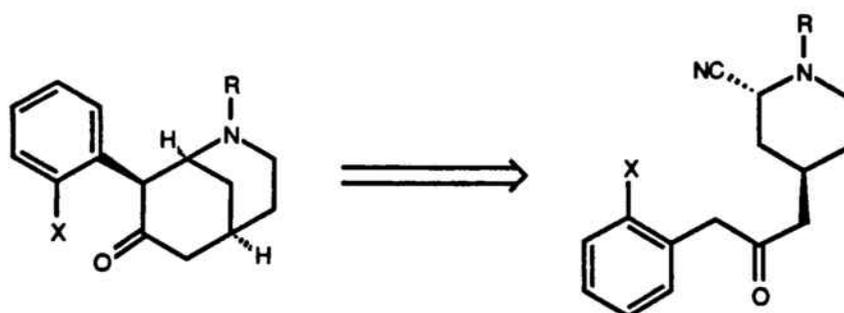
A fin de esclarecer el verdadero motivo de la inhabilidad de estos acetales al proceso de ciclación, se estudiará próximamente el comportamiento del acetal 6c en las mismas condiciones de reacción. Si el proceso es positivo, quedará establecido que la cuestión estérea es la fundamental para explicar el fallo en la ciclación de 6a y 6b. Por contra si el proceso es negativo quedará establecido que la cuestión de la activación era el origen del fallo en la ciclación de 6a y 6b.



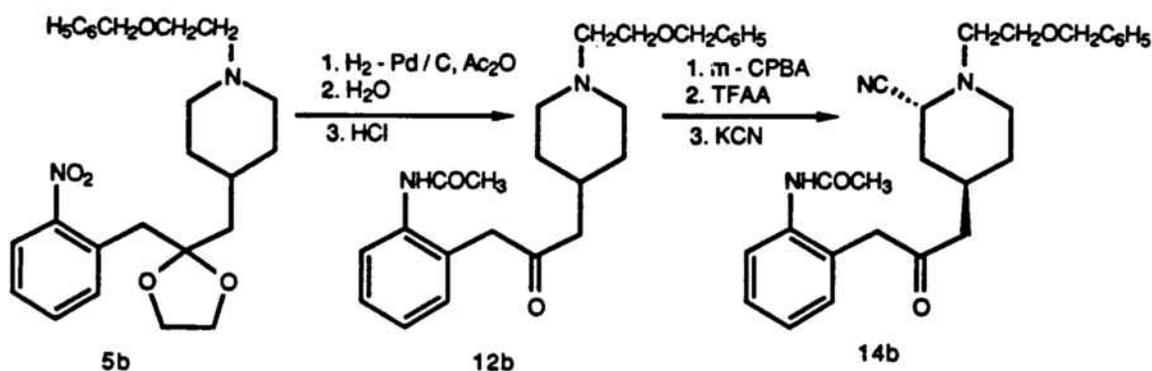
En cualquier caso era evidente que debía buscarse una vía alternativa para afrontar la síntesis de 8-arilmorfanos.

## 2.2. El grupo acetamido como protector de anilinas en la síntesis de 8-arilmorfanos.

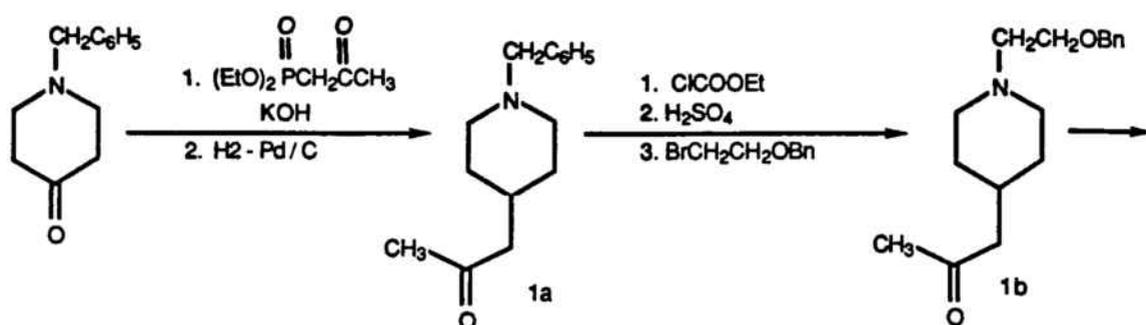
Estos resultados nos movieron a intervenir sobre el otro grupo electrón atrayente adyacente al protón ácido de la posición 8 del sistema azabicclico, preservando intacta la función cetona que se había manifestado indispensable en la obtención de estas estructuras bicíclicas.

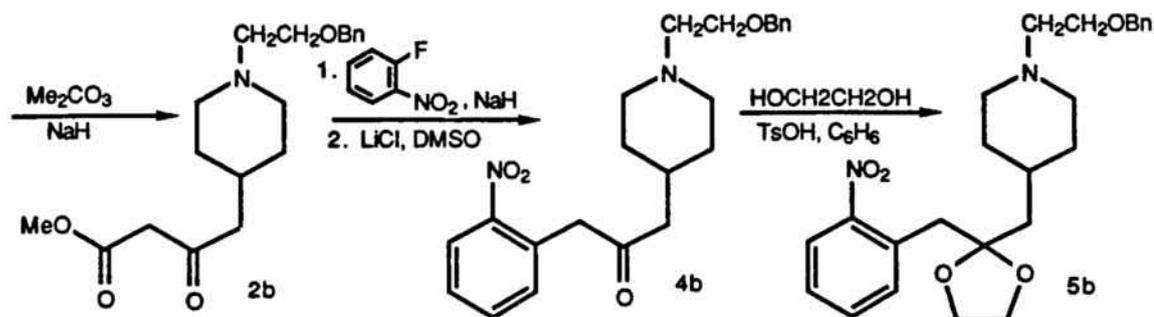


En primer lugar nos planteamos la sustitución del grupo nitro por un grupo acetamido, con lo cual se sintetizó la acetamida **14b** a partir del acetal **5b** mediante la secuencia de reacciones que se indican a continuación:



La preparación del derivado acetálico *o*-nitrofenilsustituído 5b se abordó con un esquema sintético análogo al utilizado para la síntesis del acetal etilénico de la 1-(1-bencil-4-piperidil)-3-(*o*-nitrofenil)propanona (5a), con excepción de las reacciones pertinentes para la sustitución del grupo bencilo sobre el nitrógeno piperidínico por la agrupación benciloxietilo, a partir de la 1-bencil-4-piperidona. Una condensación inicial de Wadsworth-Emmons seguida de hidrogenación catalítica de la cetona  $\alpha\beta$ -insaturada rinde la 4-acetonil-1-bencilpiperidina, sobre la que se procede al cambio de cadena mediante formación del correspondiente carbamato, hidrólisis del mismo y N-alquilación de la amina secundaria formada, obteniéndose la 4-acetonil-1-(2-benciloxietil)piperidina (1b). La metoxicarbonilación de la misma seguida de la reacción de *o*-nitroarilación y posterior desmetoxicarbonilación rinden la cetona *o*-nitrofenilarilada 4b. La última transformación a realizar para obtener el derivado acetálico 5b es la protección de la cetona en forma de acetal, que se llevó a cabo de forma totalmente análoga a la puesta a punto para el derivado N-bencilsustituído 5a. El rendimiento global de la síntesis desde la 1-bencil-4-piperidona es del 13% (9 etapas).





El acetal 5b presenta como datos espectroscópicos más característicos en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN la existencia de dos singuletes a  $\delta$  3,4 y 4,53 ppm, correspondientes a los metilenos vecinos a los grupos fenilo y *o*-nitrofenilo respectivamente, la existencia de dos multipletes correspondientes a un sistema AA'BB' característico de los acetales; y dos triplete, con una constante de acoplamiento  $J=7$  Hz a  $\delta$  2,6 y 3,6 ppm, correspondientes a los metilenos adyacentes de la agrupación N-benciloxietilo. En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN la existencia de una señal a 111,78 ppm correspondiente al carbono acetálico.

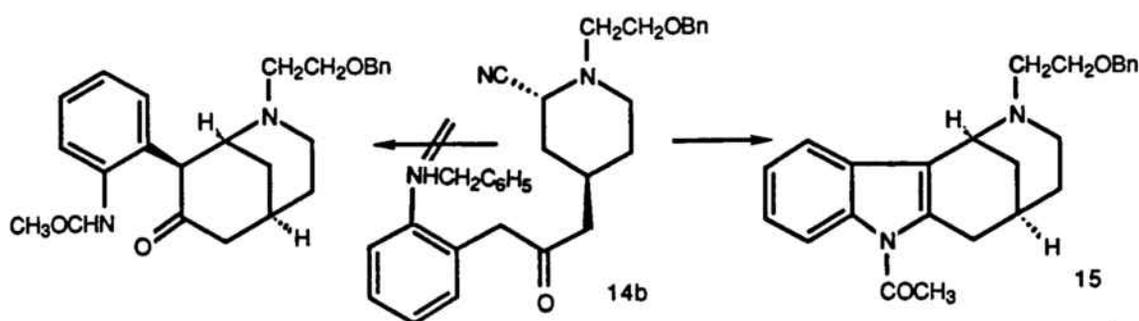
Para la reducción del nitroderivado 5b a la amina correspondiente se utilizó Pd-C al 10% como catalizador en el seno de  $\text{Ac}_2\text{O}$ , con lo cual la anilina obtenida reaccionaba in situ dando la correspondiente acetanilida<sup>20</sup>. La hidrólisis del acetal presentó algunos inconvenientes, debido a la labilidad de las amidas en medio ácido, siendo necesario un medio ácido perfectamente ajustado, puesto que condiciones ácidas ligeramente más suaves no producían hidrólisis, mientras que una mayor acidez del medio hidrolizaba simultáneamente el acetal y la acetamida rindiendo el indol 13. Finalmente la reducción e hidrólisis del nitroderivado 5b se realizaron en una única etapa obteniéndose la acetamida 12b con un rendimiento del 65%.

El espectro  $^1\text{H}$ -RMN de dicho compuesto presenta como señales más

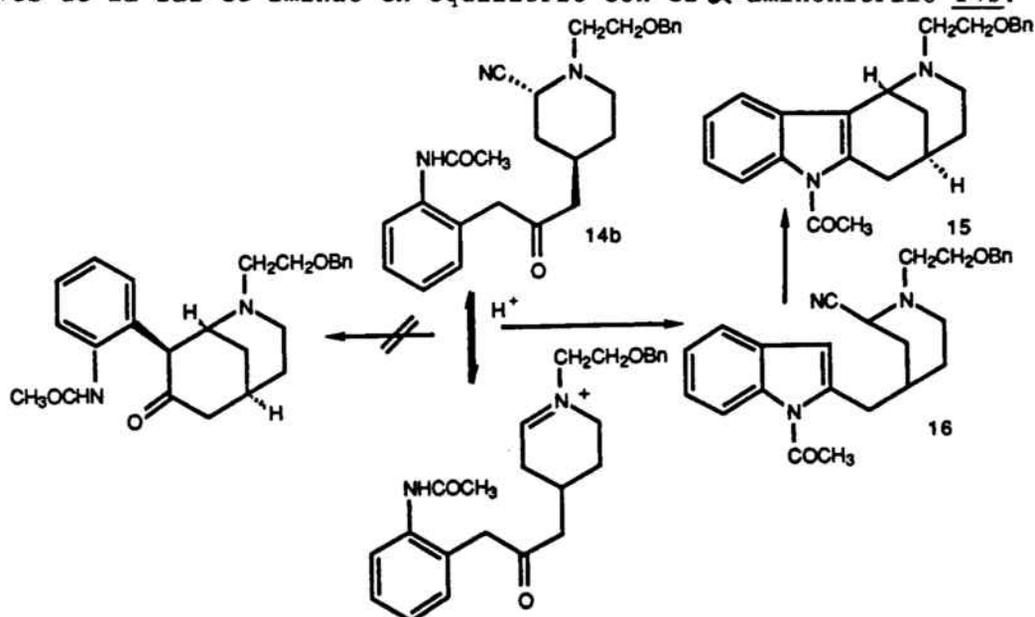
características un singulete a  $\delta$  2,21 ppm correspondiente al metilo de la acetamida, a  $\delta$  2,51 ppm un doblete con una constante de acoplamiento  $J=7$  Hz correspondiente al metileno vecino al carbonilo y al anillo de piperidina, dos triplete a  $\delta$  2,59 y 3,57 ppm correspondientes a los metilenos adyacentes de la agrupación N-benciloxietilo y dos singuletes a  $\delta$  3,68 y 4,52 ppm correspondientes a los metilenos vecinos a los dos grupos aromáticos. En el espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN cabe destacar las señales a 169,4 y 211,1 ppm correspondientes a los carbonilos de amida y de cetona respectivamente.

La 2-cianopiperidina 14b, necesaria para ensayar la reacción de ciclación, se obtuvo a partir de la *o*-acetamidobencilcetona 12b, mediante la reacción de Polonovski-Potier modificada. La existencia de un triplete aparente con una constante de acoplamiento pequeña a  $\delta$  4,2 ppm en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN indica la orientación ecuatorial para el protón de la posición 2, echo que está totalmente de acuerdo con nuestra experiencia previa y con lo descrito en la bibliografía.

Cuando la 2-cianopiperidina 14b fue sometida a condiciones de ciclación (*p*-toluensulfónico, benceno a reflujo, una noche) no se obtuvo el sistema bicíclico esperado, sino que se aisló únicamente la estructura tetracíclica 15 con un rendimiento del 40%. Los datos espectroscópicos más característicos de dicha estructura en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, son el singulete del acetilindol a  $\delta$  2,56 y el triplete fino a  $\delta$  4,19 correspondiente al metino en C-1.



Condiciones más suaves de ciclación (ácido fórmico, 50°C, 8h) o tiempos más cortos de reacción (TsOH, benceno a reflujo, 4h) permitieron aislar el  $\alpha$ -aminonitrilo 16, precursor de la estructura tetracíclica 15, indicando que la formación del anillo indólico ocurre más rápidamente que la formación del anillo carbocíclico, a través de la sal de iminio en equilibrio con el  $\alpha$ -aminonitrilo 14b.



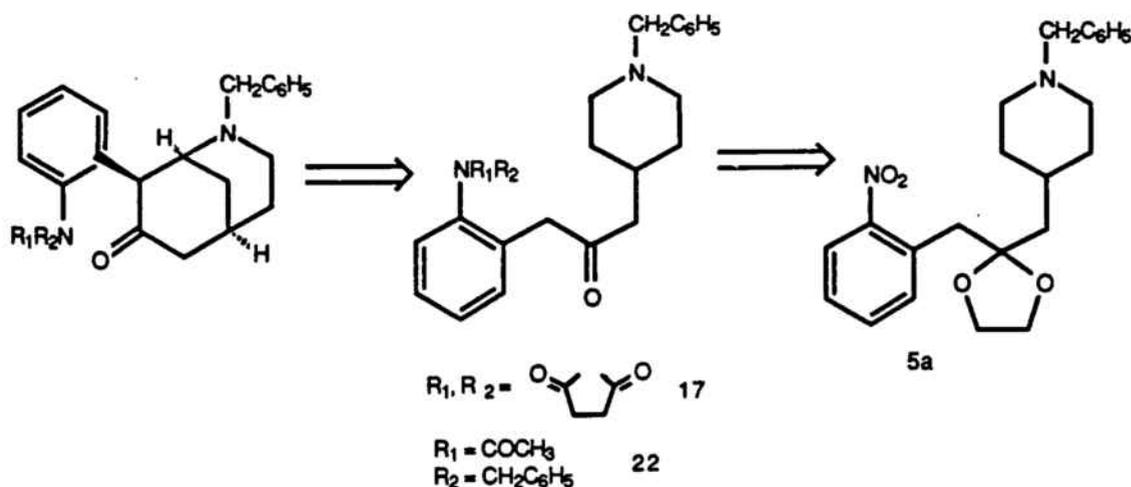
Este resultado pone de manifiesto nuevamente que la reacción de ciclación entre el metileno de una bencilcetona y una sal de iminio para generar 8-arilmorfanos es lenta por cuestiones estéricas, lo que permite a la reacción competitiva de indolización proceder con anterioridad. En la literatura se hallan referenciadas síntesis de núcleos indólicos a partir de  $o$ -(N-acilamino)arilcetonas, obtenidas vía transposición sigmatrópica<sup>21-23</sup>.

Si bien la obtención del compuesto tetracíclico 15 no es interesante sintéticamente en el marco de la investigación que se expone en esta Memoria, si que lo es desde el punto de vista del acceso a compuestos del tipo azocino[4,3-b]indol, cuyo esqueleto está presente en los alcaloides del tipo uleína y en los alcaloides Strychnos<sup>24</sup>. El método de cierre interanular para este tipo de derivados es equivalente al descrito recientemente<sup>16</sup> a partir de piperidilmetilindoles adecuadamente protegidos.

En resumen, dado que el grupo acetamido no permitiría llevar a cabo la síntesis del núcleo indólico en la última etapa, se buscaron otros grupos protectores de aminas carentes de protones ácidos, con lo cual se bloquearía la posibilidad de formación del núcleo indólico.

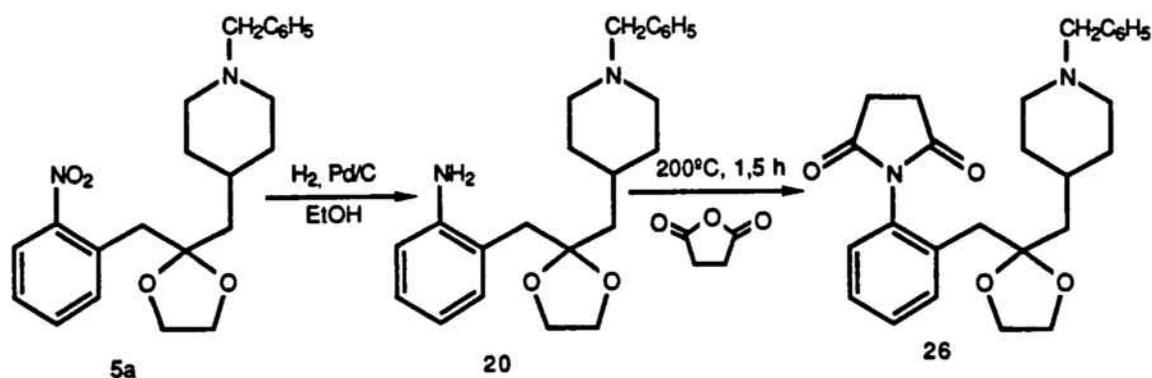
### 2.3. Anilinas disustituidas en la síntesis de 8-arilmorfanos.

Con el objetivo expuesto reiteradamente de alcanzar la síntesis de 8-arilmorfanos, el siguiente eslabón fue sintetizar las anilinas 17 y 22 a fin de evaluar posteriormente la factibilidad del cierre anular.



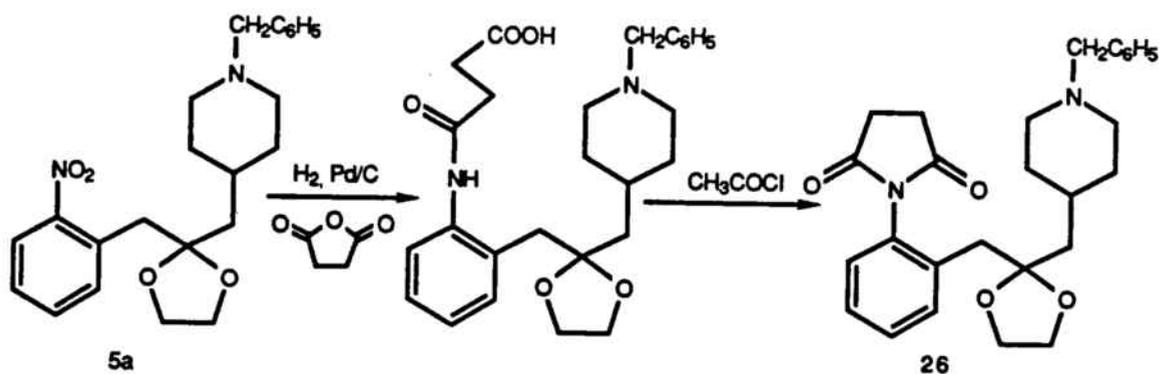
La síntesis de los compuestos 17 y 22 se planteó a partir del acetal 5a, previamente sintetizado. En el caso del derivado o-succinimido 17 no pudo ensayarse la ciclación, ya que, si bien se llegó a la estructura 26, todos los intentos de hidrólisis del acetal fueron infructuosos, ya que o se hidrolizaban simultáneamente el acetal y la succinimida o por el contrario cuando las condiciones utilizadas eran más suaves, no se producía hidrólisis.

El compuesto 26 se obtuvo a partir del o-nitrobencilacetal 5a en dos reacciones con un rendimiento global del 49%. (Esquema adjunto).



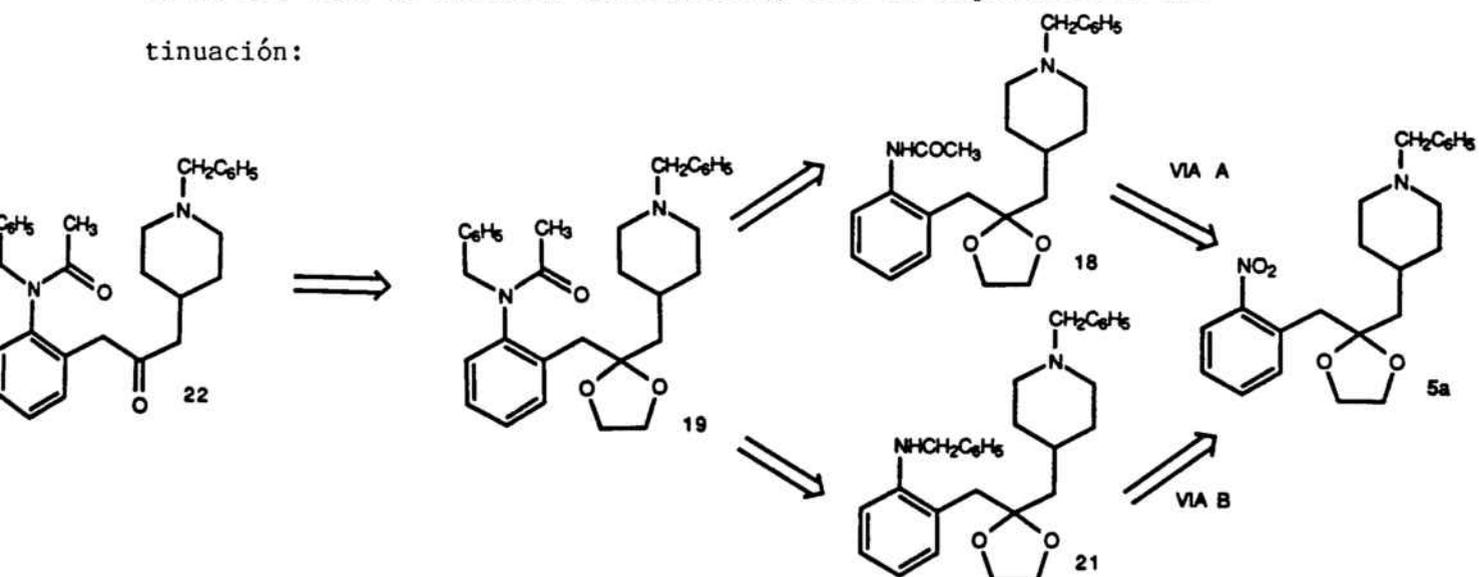
El nitroderivado 5a se hidrogenó en presencia de catalizador (Pd-C al 10%) aislándose la anilina 20 con un rendimiento prácticamente cuantitativo. La anilina se calentó a  $200^\circ C$ , a fusión con anhídrido succínico, obteniéndose la succinimida 26.

Previamente, se intentó otra vía de síntesis para la obtención de la succinimida 26, consistente en la formación de un amidoácido<sup>26</sup>, activación del mismo en forma de anhídrido mixto<sup>27</sup> y ataque del nitrógeno amídico al carbonilo del anhídrido con expulsión de acetato. El rendimiento de la reacción fue únicamente del 18% frente al 49% de la anterior estrategia. El procedimiento se esquematiza en el siguiente esquema:



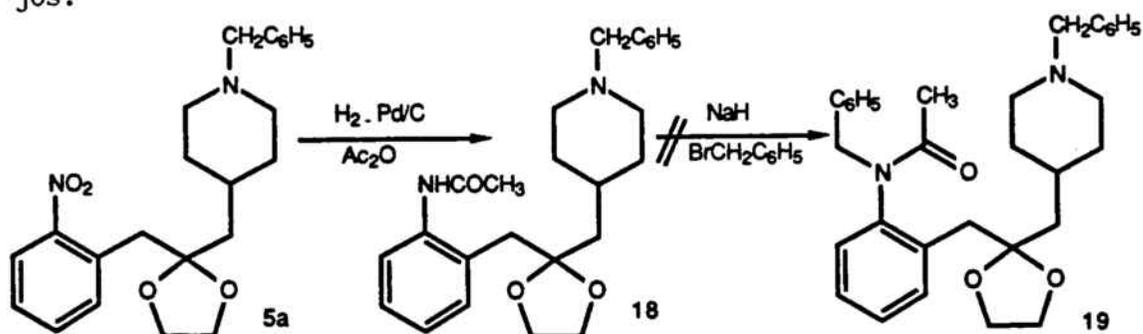
El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto 26 muestra como datos más significativos, el doblete a  $\delta$  1,43 ppm correspondiente al metileno contiguo a la agrupación acetálica, el singulete a  $\delta$  2,75 ppm de los metileno de la succinimida, el singulete a  $\delta$  2,76 ppm del metileno bencílico adyacente al acetal y las señales complejas de los protones etilénicos del acetal a  $\delta$  3,20 y 3,54.

Para la o-(N-bencil)acetamidobencilcetona 22 se plantearon inicialmente dos vías de síntesis alternativas, como se esquematiza a continuación:

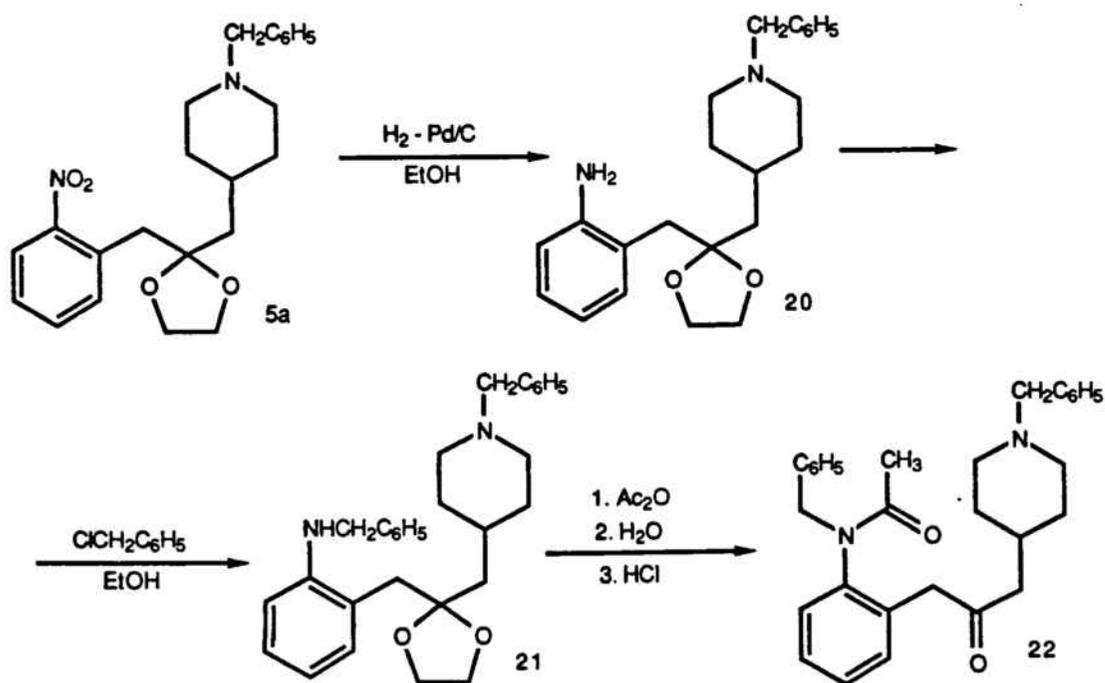


Vía A: La hidrogenación catalítica del o-nitrobencilacetal 5a en presencia de anhídrido acético condujo de forma prácticamente cuantitativa a la acetamida 18; no obstante todos los intentos para transformar esta última en el derivado o-(N-bencilacetamido) 19 por tratamiento con NaH en presencia de bromuro de bencilo fueron infructuo-

sos, puesto que se obtenían brutos de reacción extremadamente complejos.



La vía B condujo al producto deseado 22 con un rendimiento del 33% a partir del derivado o-nitrosustituido 5a, según se muestra en el siguiente esquema:



Los datos espectroscópicos más característicos para la cetoamida 22, son en el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  el par de dobletes a  $\delta$  4,35 y 5,15 correspondientes a los protones diastereotópicos de la bencilacetanilida y los singletes a  $\delta$  1,75 y 3,50 correspondientes al grupo

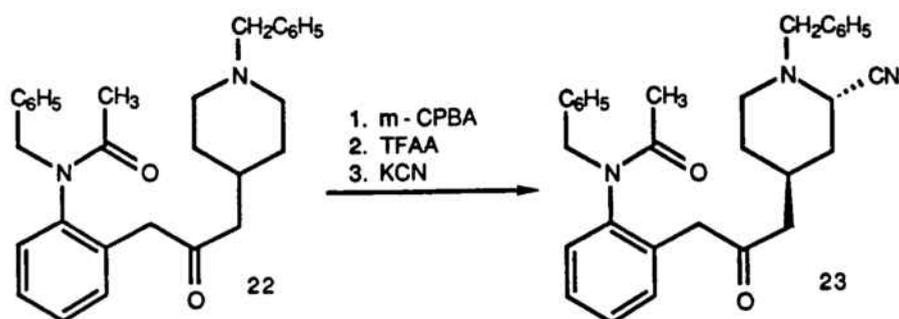
acetamido y a la agrupación bencilcetona.

El bajo rendimiento en la obtención de la *o*-(*N*-bencilacetamido)bencilcetona 22 fué debido fundamentalmente a los problemas que presenta la bencilación de la anilina 20. Cuando dicha reacción se realizaba en presencia de carbonato potásico para captar el ácido clorhídrico desprendido, el producto deseado 21 era francamente minoritario (39%), obteniéndose dos subproductos, todavía no identificados, que juntos representaban el 50% del crudo de reacción.

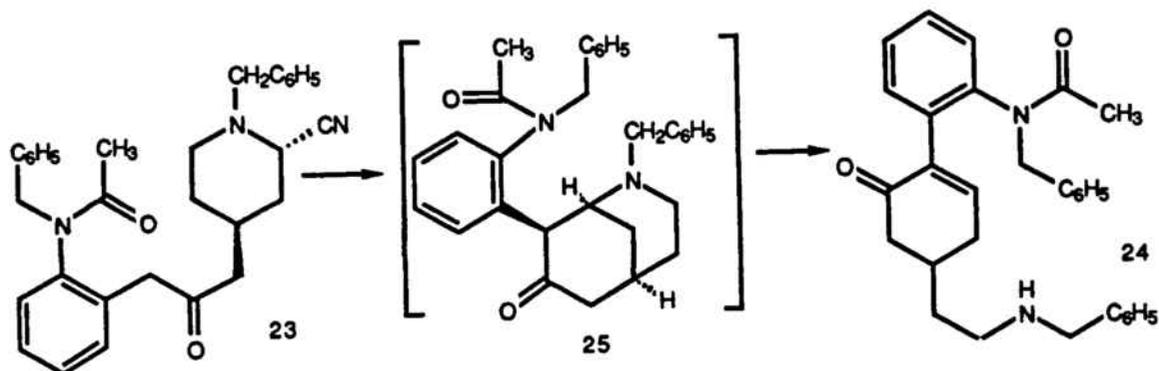
La utilización del bromuro de bencilo, en sustitución del cloruro de bencilo, no indujo ninguna mejora significativa en la reacción.

Por todo ello se optó por realizar la reacción en ausencia de base<sup>28</sup>, bajo estas condiciones de reacción, se alquilaría en el mejor de los casos el 50% de la anilina, ya que el otro 50% habría de consumirse para captar el ácido clorhídrico formado en la reacción. A continuación se neutralizaba el crudo de reacción, se evaporaba a sequedad y se sometía por dos veces consecutivas a idénticas condiciones de alquilación. Con lo cual se logró aumentar el rendimiento de la reacción hasta el 55%.

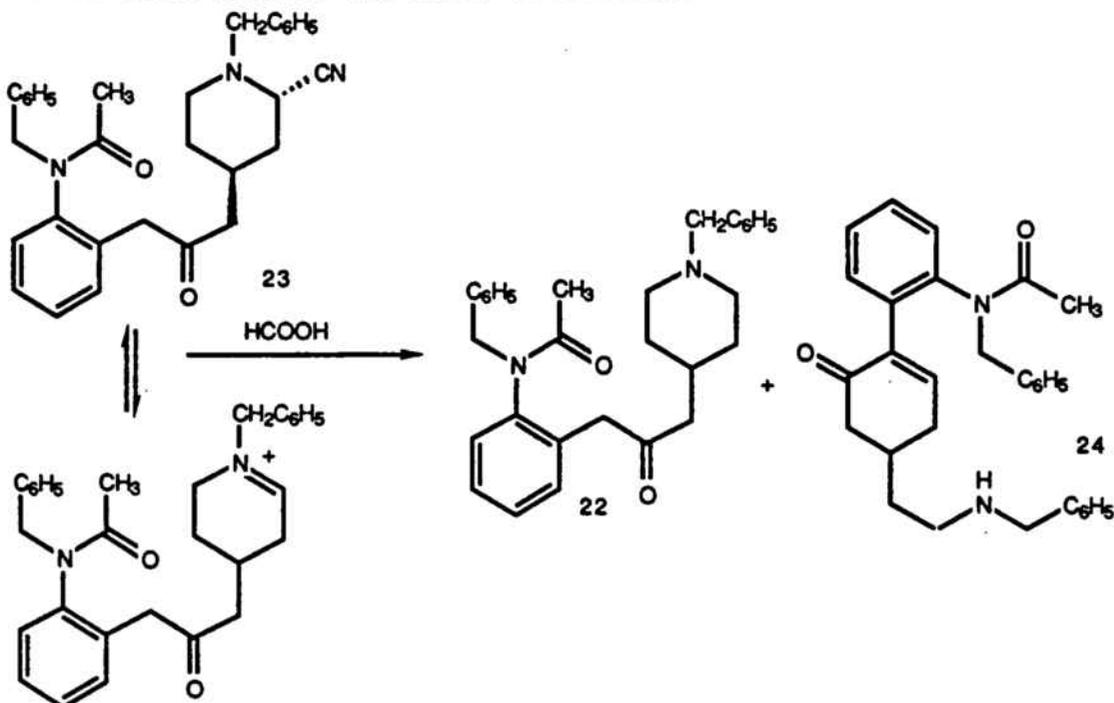
La última transformación a efectuar, para poder ensayar la ciclación, consistió en la formación de la 2-cianopiperidina correspondiente (23); transformación que análogamente a lo descrito para los otros sustratos del presente trabajo se realizó mediante la reacción de Polonovski-Potier modificada.



El tratamiento de la 2-cianopiperidina 23 con ácido *p*-toluensulfónico en benceno a reflujo condujo a un único producto, con un rendimiento del 45%, dicho producto se identificó como la ciclohexenona correspondiente 24 en base a los espectros de IR y  $^1\text{H}$ -RMN de 60 MHz. Utilizando ácido acético como catalizador ácido se obtuvo el mismo producto pero con menor rendimiento.



El tratamiento de la 2-cianopiperidina 23 con ácido fórmico permitió el aislamiento de dos productos, la ciclohexenona 24 que se aisló con un rendimiento del 29% y un producto (31%) que se identificó, en base a sus datos espectroscópicos y su  $R_f$  en cromatografía en capa fina, como la piperidina 22, resultante de la reducción de la sal de iminio, en equilibrio con la 2-cianopiperidina 23, con el ácido fórmico del medio de reacción.



La formación de la piperidina 22 en este proceso pone de manifiesto nuevamente que la reacción de ciclación entre un metileno activo en bencilcetonas y sales de iminio para generar núcleos morfánicos es una reacción lenta y que, consecuentemente, pueden tener lugar reacciones competitivas con la misma, tal como es la reducción de la sal de iminio por el ácido fórmico. Es de resaltar que dicho ácido ha sido utilizado extensamente para promover reacciones de ciclación no sólo sobre sales de  $\alpha$ -aciliminio<sup>29</sup> sino incluso sobre sales de iminio<sup>30</sup> sin que se observase esta reacción secundaria que a su vez no es más que un corolario de la reacción de Escheiwer-Clarke.

El aislamiento conjunto de la piperidina 22 y la ciclohexenona 24 indica que las condiciones de reacción son las mínimas para que se produzca la ciclación. Consecuentemente, el hecho de que no se aisle el azabicyclo 25, sugiere que incluso en las condiciones más suaves de reacción, éste ya experimenta el proceso de apertura retro-Michael y que no será factible la obtención del mismo mientras la agrupación de  $\beta$ -aminocetona subsista en la molécula.

### 3. EXPERIMENTAL

## DATOS GENERALES

Los espectros de infrarrojo han sido registrados en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 1430, los valores de absorción se indican en  $\text{cm}^{-1}$ .

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón se han realizado en un espectrómetro Varian XL-200 ó Géminis-200 (200 MHz) y en un espectrómetro Perkin-Elmer R-24B (60 MHz).

Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono 13 se han realizado en un espectrómetro Varian XL-200 ó Géminis-200 (50 MHz) ó en un espectrómetro Bruker-80 (20 MHz).

Los desplazamientos químicos se dan en partes por millón (ppm), empleando tetrametilsilano como referencia interna.

Las abreviaturas empleadas en la asignación de las señales son: s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuádruplete; qn, quintuplete; m, multiplete; br, señal ancha.

Los puntos de fusión se han determinado en tubos capilares abiertos en un aparato CTP MP300 y no están corregidos.

Para las purificaciones mediante cromatografía en columna Flash se ha utilizado como adsorbente gel de sílice 60 A CC (230-400 mesh ASTM, SDS, ref. 200).

Para la cromatografía en capa fina se han empleado cromatofolios de gel de sílice Alugram Sil G/UV<sub>254</sub> (Macherey-Nagel ref. 818133), localizando las manchas con luz ultravioleta o mediante una disolución 1:1 de ioduro potásico al 10% y ácido hexacloroplatínico al 3% en medio acuoso.

La purificación de los productos y disolventes utilizados en las reacciones se ha realizado según los métodos descritos en la literatura<sup>31</sup>.

Las disoluciones orgánicas han sido desecadas con sulfato sódico o magnésico anhidro.

Los análisis elementales han sido realizados en un analizador Carlo Erba 1106 en el Departamento de Química Orgánica Biológica (C.S.I.C.) de Barcelona.

1-Bencil-4-[3-(o-nitrofenil)acetoni]piperidina (4a)

Sobre una disolución de 51,7 g (0,27 mol) de 2-oxopropilfosfonato de dietilo<sup>32</sup> y 12,8 g (0,19 mol) de hidróxido potásico en 260 ml de etanol/agua (30:7), enfriada a 5°C se adicionaron lentamente 30 ml (0,17 mol) de 1-bencil-4-piperidona. Después de 4h 30m a temperatura ambiente se evaporó el etanol y el residuo se extrajo con éter. El extracto etéreo lavado con disolución acuosa de carbonato sódico al 5%, seco y evaporado proporcionó 39,3 g de 1-bencil-4-(2-acetoniliden)piperidina.

La piperidina obtenida se disolvió en 150 ml de etanol absoluto y se hidrogenó en condiciones normales de presión y temperatura, en presencia de catalizador (1,97 g de Pd-C al 10%) hasta la absorción de un volumen de hidrógeno ligeramente superior a la cantidad teórica calculada. Tras filtrar y evaporar el disolvente se obtuvieron 36,2 g (rend. bruto 90%) de 4-acetonil-1-bencilpiperidina (1a).

La acetonilpiperidina obtenida (18 g, 77,8 mmol) se adicionó lentamente y en atmósfera inerte a una suspensión de 9,34 g (233 mmol) de NaH (55% en aceite mineral) en 250 ml de tetrahidrofurano anhidro y 19,6 ml (233 mmol) de carbonato de dimetilo calentada a la temperatura de reflujo (67°C) y activada con unas gotas de metanol. Después de 8 horas a la temperatura de reflujo se adicionó cantidad suficiente de ácido acético para destruir el hidruro sobrante, se diluyó con agua fría y se llevó a pH 8-9 con hidróxido amónico concentrado. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con éter. Las fases orgánicas se reunieron, rindiendo tras desecar y evaporar el disolvente 19,7 g (rend. bruto 87%) de 1-bencil-4-piperidinaacetoacetato de metilo (2a).

El  $\beta$ -cetoéster obtenido 2a (7,5 g, 25,9 mmol) se adicionó lentamente y bajo atmósfera inerte a una suspensión de 2,27 g (52 mmol) de NaH (55-60% en aceite mineral), previamente lavado con hexano anhidro, en 60 ml de HMPA y se calentó a 60°C; a esta temperatura se adicionaron 3,3 ml (31,1 mmol) de o-fluornitrobenzeno. Después de 3 horas a dicha temperatura se vertió sobre una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se evaporó a sequedad; el residuo resultante se disolvió en éter y se lavó abundantemente con disolución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica seca y evaporada rindió 10 g de 1-bencil- $\alpha$ -(o-nitrofenil)-4-piperidinaacetato de metilo (3a).

El producto obtenido 3a (10 g, 24,4 mmol) se disolvió en 120 ml de dimetilsulfóxido húmedo, se adicionaron 1,24 g (29,3 mmol) de cloruro de litio y se calentó a 155-160°C durante 3 horas. Una vez frío se repartió entre agua y éter. La fase etérea se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico, y una vez seca y evaporada rindió 6,36 g de la cetona 4a (rend. bruto 70%). (Rendimiento global a partir de 1-bencil-4-piperidona: 5 etapas, 40%).

#### 1-(2-Benciloxi)etil-4-[3-(o-nitrofenil)acetonil]piperidina (4b)

A una disolución de 35,3 g (153 mmol) de 4-acetonil-1-bencilpiperidina (1a) en 240 ml de benceno anhidro se adicionaron bajo atmósfera inerte 18,1 ml (0,19 mol) de cloroformiato de etilo. Se calentó a la temperatura de reflujo durante 19 horas, después de enfriar, se acidificó con disolución acuosa de ácido clorhídrico 1,2 N y se extrajo con benceno. La fase orgánica seca y evaporada rindió 29,7 g de 4-acetonil-1-piperidina carboxilato de etilo.

El carbamato obtenido (29,7 g, 0,14 mol) se disolvió en 725 ml de ácido sulfúrico 5 N y se agitó a 90-100°C durante una noche. Una vez

frío se extrajo con éter. Los extractos etéreos fueron desechados. La fase acuosa se alcalinizó con hidróxido amónico y se extrajo con cloroformo. La fase clorofórmica seca y evaporada rindió 21,2 g de 4-acetonilpiperidina.

A una suspensión de 7,85 g (36 mmol) de 4-acetonilpiperidina y 5 g (36 mmol) de carbonato potásico en 75 ml de benceno anhidro, se adicionó lentamente bajo corriente de nitrógeno 7,85 g (36 mmol) de éter bencil 2-bromoetílico y se mantuvo con agitación a la temperatura de 90-100°C durante 14 horas, después de enfriar se acidificó con ácido clorhídrico 1,2 N. Se separó la fase acuosa de la bencénica. La fase acuosa se lavó con éter, se alcalinizó con hidróxido amónico y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica seca y evaporada rindió 6,5 g (rend. global 59%) de 4-acetonil-1-[2-benciloxietil]piperidina (1b).

El agente alquilante éter bencil 2-bromoetílico se obtuvo a partir de 69,6 ml (0,58 mol) de bromuro de bencilo y 2,7 g (8,4 mmol) de bromuro de tetrabutilamonio que se calentaron a 145-155°C y se adicionó lentamente 82,9 g (0,94 mol) de carbonato de etileno, manteniendo esta temperatura durante 48 horas. Una vez frío se partió entre agua y diclorometano, la fase orgánica seca y evaporada rindió un residuo aceitoso que se destiló fraccionadamente al vacío obteniéndose 76,75 g (rend. 61%) de agente alquilante.

A partir de la cetona 1b, de forma análoga a la seguida para la obtención de la cetona  $\alpha$ (arilada) 4a, se obtuvo la cetona 4b, con un rendimiento del 36% a partir de la acetonilpiperidina 1b. (Rendimiento global a partir de 1-bencil-4-piperidona: 8 etapas, 19%).

Etilenacetal de la 1-bencil-4-[3-(o-nitrofenil)acetoni]piperidina (5a)

Una disolución de 5,53 g (15,7 mmol) de la cetona 4a y 5 g (23,9 mmol) de ácido p-toluensulfónico.1H<sub>2</sub>O en 47 ml de etilenglicol y 300 ml de benceno anhidro se mantuvo a reflujo durante 24 horas con agitación en un matraz acoplado a un aparato Dean-Stark. La mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de carbonato sódico. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa fué extraída con éter. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados 3 veces con una disolución acuosa saturada de carbonato sódico, secados y evaporados a sequedad. El residuo resultante se sometió a purificación mediante cromatografía en columna Flash [gel de sílice, con un gradiente de polaridad Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>/MeOH (100:0 → 95:5)],obteniéndose 4,83 g (rend. 77,5%) del acetal 5a.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,26 (qd, J=12 y 2,5 Hz, 2H, 3-Ha y 5-Ha), 1,5 (m,1H, 4-Ha), 1,53 (d, J=4 Hz, 2H, 4-CH<sub>2</sub>), 1,73 (dm, J=12 Hz, 2H, 3-He y 5-He), 1,94 (td, J=12 y 2,5 Hz, 2H, 2-Ha y 6-Ha), 2,82 (dm, J=12 Hz, 2H, 2-He y 6-He), 3,26-3,42 y 3,62-3,78 (2m, sistema AA'BB', 4H, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-), 3,38 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>Ar ), 3,46 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ar), 7,25-7,45 (m, 8H, ArH), 7,75 (dd, J=8 y 1,5 Hz, 1H, 3'-H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 31,4 (4-C), 33,2 (3-C), 39,8 (4-C-CH<sub>2</sub>), 44,6 (CH<sub>2</sub>O-NO<sub>2</sub> Ar), 53,7 (2-C), 63,4 (CH<sub>2</sub>Ar), 64,9 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 111,2 (-OCO-), 124,3 (3'-C), 127,0 (p-C), 127,5 (4'-C), 128,2 (m-C), 129,4 (o-C), 130,8 (1'-C), 131,8 (6'-C), 134,2 (5'-C), 138,4 (ipso-C), 152,0 (2'-C).

Análisis elemental calculado para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 69,68; H, 7,12; N, 7,07. Encontrado: C, 69,81; H, 7,26; N, 7,23.

Etilenacetal de la 1-(2-benciloxi)etil-4-[3-(o-nitrofenil)acetonil] piperidina (5b)

Operando de forma análoga a la descrita para la formación del acetal 5a, a partir de 4,3 g (10,8 mmol) de la cetona 4b [ácido p-toluensulfónico (3,4 g, 16,4 mmol), etilenglicol (32 ml), benceno (300 ml)] se obtuvieron 3,25 g (rend. 69%) del acetal 5b [cromatografía en columna Flash, gradiente de polaridad CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10:0 → 8,5:1,5)]. Una muestra analítica del acetal 5b se obtuvo por recristalización en éter-acetona y mostró un punto de fusión 95-97°C.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,30 (qd, J=12 y 2,5 Hz, 2H, 3-Ha y 5-Ha), 1,45 (m, 1H, 4-Ha), 1,55 (d, J=4 Hz, 2H, 4-CH<sub>2</sub>), 1,75 (dm, J=12 Hz, 2H, 3-He y 5-He), 2,00 (td, J=12 y 2,5 Hz, 2H, 2-Ha y 6-Ha), 2,60 (t, J=7 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2,90 (dm, J=12 Hz, 2H, 2-He y 6-He), 3,30-3,40 y 3,70-3,80 (2m, sistema AA'BB', 4H, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-), 3,40 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>Ar), 3,60 (t, J=7 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,53 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ar), 7,2-7,4 (m, 8H, ArH), 7,78 (dd, J=8 y 1,5 Hz, 3'-H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 31,8 (4-C), 33,7 (3 y 5-C), 40,4 (4C-CH<sub>2</sub>), 45,1 (CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Ar), 54,8 (2 y 6-C), 58,7 (NCH<sub>2</sub>), 65,5 (-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-), 68,3 (OCH<sub>2</sub>), 73,5 (OCH<sub>2</sub>Ar), 111,8 (-OCO-), 124,9 (3'-C), 127,8 (p-C), 128,2 (4'-C), 128,3 (m-C), 129,0 (o-C), 131,3 (1'-C), 132,4 (6'-C), 134,7 (5'-C), 139,07 (ipso-C), 152,1 (2'-C).

Análisis elemental calculado para C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 68,18; H, 7,27; N, 6,36. Encontrado: C, 68,01; H, 7,29; N, 6,42.

Etilenacetal del trans-1-bencil-4-[3-(o-nitrofenil)acetoni]l-2-piperidinacarbonitrilo (6a)

A una disolución de 1,9 g (4,8 mmol) del acetal 5a en 25 ml de diclorometano anhidro, enfriada a 0°C, se adicionó gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno una disolución de 0,91 g (5,3 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico en 25 ml de diclorometano anhidro y se mantuvo a 0°C durante una hora. Se enfrió a la temperatura de -13°C y se adicionaron gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno 3,4 ml (23,9 mmol) de anhídrido trifluoroacético. Después de una hora a -13°C y 15 minutos a temperatura ambiente, se adicionaron 1,25 g (19,2 mmol) de cianuro potásico en 12 ml de agua y se ajustó a pH 5 por adición de acetato sódico, manteniéndose a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente se basificó con una disolución acuosa al 10% de carbonato sódico y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se desecaron y se evaporaron al vacío. El producto resultante se purificó mediante cromatografía en columna Flash [gel de sílice, gradiente de polaridad CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10:0 → 9,9:0,1)], obteniéndose 1,23 g (rend. 61%) de la correspondiente 2-cianopiperidina 6a.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,26 (m, 1H, 5-Ha), 1,42 (td, J=12 y 4,5 Hz, 1H, 3-Ha), 1,58 (señal compleja, 2H, 4-CH<sub>2</sub>), 1,75 (dm, 1H, 5-He), 1,84 (m, 1H, 4-Ha), 2,07 (dm, 1H, 3-He), 2,43 (td, J=12 y 2,5 Hz, 1H, 6-Ha), 2,82 (dm, J=12 Hz, 1H, 6-He), 3,39 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>Ar), 3,52 y 3,68 (2d, J=13 Hz, 1H cada uno, NCH<sub>2</sub>Ar), 3,38 y 3,76 (2m, sistema AA'BB', 4H, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-), 3,73 (br, 1H, 2-He), 7,25-7,50 (m, 8H, ArH), 7,8 (dd, J=8 y 1,5 Hz, 1H, 3'-H).

Análisis elemental calculado para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 68,39; H, 6,46; N, 9,97. Encontrado: C, 68,03; H, 6,72; N, 9,53.

Etilenacetal del trans-1-(2-benciloxi)etil-4-[3-(o-nitrofenil)acetoni]l-2-piperidinacarbonitrilo (6b)

El ácido *m*-cloroperbenzoico (90%, 340 mg, 1,87 mmol) en 20 ml de diclorometano anhidro se adicionó lentamente y bajo atmósfera inerte a una disolución de 750 mg (1,7 mmol) del acetal 5b en 20 ml de diclorometano anhidro a 0°C. Después de una hora a dicha temperatura se enfrió a -13°C y se adicionaron gota a gota bajo atmósfera inerte 0,96 ml (6,8 mmol) de anhídrido trifluoroacético. Manteniéndose una hora a -13°C y 15 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente se adicionaron 440 mg (6,8 mmol) de cianuro potásico en 4 ml de agua y se ajustó a pH 5 por adición de acetato sódico sólido. Después de 30 minutos a temperatura ambiente se alcalinizó con disolución acuosa de carbonato sódico al 10% y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se desecaron y evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna Flash (gel de sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), obteniéndose 520 mg (rend. 70%) de la cianopiperidina 6b.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,20 (qd, J=12 y 3 Hz, 1H, 5-Ha), 1,45 (td, J=12 y 3 Hz, 1H, 3-Ha), 1,50 (d, J=5 Hz, 2H, 4-CH<sub>2</sub>), 1,65 (dm, J=12 Hz, 1H, 5-He), 1,75 (m, 1H, 4-Ha), 2,02 (dq, J=12 y 2,5 Hz, 1H, 3-He), 2,32 (td, J=12 y 3 Hz, 1H, 6-Ha), 2,6 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2,75 (dm, J=12 Hz, 1H, 6-He), 3,31 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>Ar), 3,49 (m, 4H, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-), 3,71 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3,92 (t, J=3 Hz, 1H, 2-He), 4,45 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ar), 7,26-7,50 (m, 8H, ArH), 7,75 (d, J=8 Hz, 1H, 3'-H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 27,5 (4-C), 32,3 (5-C), 35,3 (3-C), 40,2 (4C-CH<sub>2</sub>),

44,0 ( $\text{CH}_2\text{ONO}_2\text{Ar}$ ), 49,6 (6-C), 52,9 (2-C), 55,3 ( $\text{NCH}_2$ ), 65,1 y 65,2 ( $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 67,4 ( $\text{OCH}_2$ ), 73,0 ( $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 111,0 ( $-\text{OCO}-$ ), 117,2 (CN), 124,5 (3'-C), 127,7 (p-C), 127,8 (m-C), 128,0 (4'-C), 128,5 (o-C), 130,2 (1'-C), 132,0 (6'C), 134,0 (5'-C), 139,1 (ipso-C), 151,8 (2'-C).

Análisis elemental calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$ : C, 67,07; H, 6,72; N, 9,03. Encontrado: C, 67,12; H, 6,71; N, 8,61.

#### Intentos de ciclación de los acetales etilénicos 6a y 6b

Una disolución de 270 mg (1,4 mmol) de ácido p-toluensulfónico en 25 ml de benceno anhidro se mantuvo a reflujo con agitación durante 2 horas en un matraz acoplado a un aparato Dean-Stark. Bajo atmósfera inerte se adicionaron 300 mg (0,7 mmol) de la 2-cianopiperidina 6a en 5 ml de benceno anhidro y se mantuvo a la temperatura de reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se partió entre diclorometano y una disolución acuosa de carbonato sódico al 10%. La fase orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro sódico y una vez seca y evaporada proporcionó un residuo que presentaba en el espectro de IR una señal a  $1650\text{ cm}^{-1}$  característica de la función enamina. El crudo obtenido se sometió de nuevo a idénticas condiciones de reacción, obteniéndose un residuo que se purificó por cromatografía en columna Flash [gel de sílice, gradiente de polaridad  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (100:0  $\longrightarrow$  88:12)]. Las fracciones que eluyeron con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (99:1) se reunieron y una vez evaporadas rindieron 100 mg de una mezcla de la enamina 8 y el azabicyclo 9.

Resultados similares se obtuvieron al intentar la ciclación con:

- a) ácido *p*-toluensulfónico, tolueno reflujo, una noche;  
 b) ácido *p*-toluensulfónico, etilenglicol, benceno reflujo, una noche.

Ensayos de ciclación análogos efectuados sobre el etilenacetal 6b condujeron asimismo a mezclas complejas de reacción.

1-(2-Benciloxi)etil-4-[3-(*o*-acetamidofenil)acetoni]piperidina (12b)

Una disolución de 3,07 g (6,97 mmol) del acetal 5b en 100 ml de anhídrido acético se hidrogenó en condiciones normales de presión y temperatura en presencia de catalizador (1,223 g de Pd/C al 10%) hasta la absorción de un volumen de hidrógeno ligeramente superior a la cantidad teórica calculada. La mezcla de hidrogenación se vertió sobre 190 ml de agua a 0°C\*, y se agitó hasta que desaparecieron las dos fases, formándose una única. En baño de hielo se adicionaron gota a gota 8,5 ml de ácido clorhídrico concentrado (37% de riqueza), manteniéndose la agitación durante 45 minutos adicionales. Tras filtrar, para eliminar el catalizador, y lavar con abun-

---

\*En otro ensayo realizado paralelamente la mezcla de hidrogenación se filtró, lavando el filtro con disolución acuosa de ácido clorhídrico 1,2 N. Después de vertir la mezcla sobre hielo y agitar durante 10 minutos, se alcalinizó con disolución acuosa de hidróxido sódico 2 N y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica seca y evaporada rindió la acetamida 12b (rend. 46%) y el indol 13 (rend. 27%) [cromatografía Flash, gel de sílice, éter/DEA (100:1 → 94:6)].  
 Compuesto 13: <sup>1</sup>H-RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz): 2,5 (s, -CH<sub>3</sub>), 3,4 (t, CH<sub>2</sub>O), 4,3 (s, OCH<sub>2</sub>Ar), 6,1 (3-H indol), 7,0 (s, ArH).

dante cantidad de agua, se llevó la mezcla a un baño de hielo y se alcalinizó con disolución acuosa de hidróxido sódico 2 N y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica seca y evaporada rindió un residuo que se sometió a purificación mediante cromatografía en columna Flash [gel de sílice, gradiente de polaridad  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (10:0  $\longrightarrow$  8,5:1,5)], obteniéndose 1,86 g (rend. 65%) de la acetamida 12b. Una muestra analítica de la acetamida 12b se obtuvo por recristalización en éter anhidro, siendo el punto de fusión del sólido obtenido de 65–67°C.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,25 (qd,  $J=12$  y 2,5 Hz, 2H, 3-Ha y 5-Ha), 1,57 (dm,  $J=12$  Hz, 2H, 3-He y 5-He), 1,8 (m, 1H, 4-Ha), 2,00 (td,  $J=12$  y 2,5 Hz, 2H, 2-Ha y 6-Ha), 2,21 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 2,51 (d,  $J=7$  Hz, 2H, 4- $\text{CH}_2$ ), 2,59 (t,  $J=6$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 2,90 (dm,  $J=12$  Hz, 2H, 2-He y 6-He), 3,57 (t,  $J=6$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3,68 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 7,10 (td,  $J=8$  y 1,5 Hz, 1H, 4'-H), 7,15 (dt,  $J=8$  y 1,5 Hz, 1H, 6'-H), 7,25–7,45 (m, 6H, ArH), 7,9 (d,  $J=8$  Hz, 1H, 3'-H), 8,6 (bs, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 24,6 ( $\text{CH}_3$ ), 31,5 (4-C), 31,9 (3 y 5-C), 47,8 (4C- $\text{CH}_2$ ), 49,6 ( $\text{CH}_2\text{O}\text{NO}_2\text{Ar}$ ), 54,1 (2 y 6-C), 58,3 ( $\text{NCH}_2$ ), 67,8 ( $\text{OCH}_2$ ), 73,4 ( $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 125,15 (5'-C), 125,8 ( $\underline{\text{p}}$ -C), 127,9 (3'-C), 128,13 ( $\underline{\text{m}}$ -C), 128,2 (4'-C), 128,8 ( $\underline{\text{o}}$ -C y 1'-C), 131,13 (6'-C), 137,4 (ipso-C), 138,8 (2'-C), 169,4 ( $\text{NHCO}$ ), 211,1 (CO).

Análisis elemental calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 73,59; H, 7,91; N, 6,87. Encontrado: C, 73,59; H, 7,98; N, 6,94.

Trans-1-(2-Benciloxi)etil-4-[3-(o-acetamidofenil)acetonil]-2-piperi-  
dinacarbonitrilo (14b)

A una disolución de 720 mg (1,9 mmol) de la acetamida 12b en 10 ml de diclorometano anhidro, enfriada a 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionaron gota a gota 380 mg (2,1 mmol) de ácido *m*-cloroperbenzoico en 10 ml de diclorometano anhidro y se mantuvo a dicha temperatura durante una hora. Se enfrió a la temperatura de -13°C y se adicionaron gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno 1,1 ml (7,6 mmol) de anhídrido trifluoroacético. Después de una hora a -13°C y 15 minutos a temperatura ambiente se adicionó una disolución de 490 mg (7,5 mmol) de cianuro potásico en 5 ml de agua y se ajustó a pH 5 por adición de acetato sódico sólido, manteniéndose a temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se basificó con una disolución acuosa de carbonato sódico al 10% y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos lavados con agua, secados y evaporados rindieron un producto que se sometió a purificación mediante cromatografía en columna Flash [gel de sílice, gradiente de polaridad CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10:0 → 7:3)], obteniéndose 370 mg (45%) de la 2-cianopiperidina 14b y 210 mg (26%) del N-óxido precursor.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,22 (qd, J=12 y 4,5 Hz, 1H, 5-Ha), 1,50 (td, J=12 y 4,5 Hz, 1H, 3-Ha), 1,65 (dm, J=12 Hz, 1H, 5-He), 1,85 (dm, J=12, 1H, 3-He), 2,12 (m, 1H 4-Ha), 2,24 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2,40 (td, J=12 y 2,5 Hz, 1H, 6-Ha), 2,50 (d, J=6,5 Hz, 2H, 4-CH<sub>2</sub>), 2,71 (sistema AA'XY, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2,8 (dm, J=12 Hz, 1H, 6-He), 3,56 (td, sistema AA'XY, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3,67 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 4,01 (t, 1H, 2-He), 4,55 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ar), 7,13 (td, J=8 y 1,5 Hz, 1H, 4'-H), 7,18 (td, J=8 y 1,5 Hz, 1H, 6'-H),

7,24-7,4 (m, 6H, ArH y 5'-H), 7,87 (d, J=8 Hz, 1H, 3'-H), 8,57 (bs, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 24,2 ( $\text{CH}_3$ ), 27,5 (4-C), 30,8 (5-C), 33,9 (3-C), 47,2 (4C- $\underline{\text{CH}_2}$ ), 48,3 ( $\text{CH}_2\underline{\text{O}}\text{Ar}$ ), 49,1 (6-C), 52,56 (2-C), 55,2 ( $\text{NCH}_2$ ), 67,4 ( $\text{OCH}_2$ ), 72,9 ( $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 116,6 (CN), 124,8 (5'-C), 125,5 (4'-C y p-C), 127,8 ( $\underline{\text{m}}$ -C), 128,5 ( $\underline{\text{o}}$ -C y 1'-C), 130,7 (6'-C), 137,5 (ipso-C), 169,2 ( $\text{NHCO}$ ), 209,4 (CO), 138,2 (2'-C).

Análisis elemental calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$ : C, 72,06; H, 7,16; N, 9,7. Encontrado: C, 71,86; H, 7,25; N, 9,59.

#### Intentos de ciclación de la 2-cianopiperidina 14b

A) Una disolución de 95 mg (0,5 mmol) de ácido p-toluensulfónico.  $1\text{H}_2\text{O}$  en 25 ml de benceno anhidro se mantuvo a reflujo durante 3 horas en un matraz acoplado a un aparato Dean-Stark. Bajo atmósfera de argón se adicionaron 110 mg (0,25 mmol) del  $\alpha$ -aminonitrilo 14b, la mezcla se mantuvo a reflujo durante 15 horas y una vez fría se repartió entre diclorometano y una disolución acuosa de carbonato sódico al 10%. La fase orgánica se lavó abundantemente con disolución acuosa saturada de cloruro sódico y una vez seca y evaporada rindió un aceite viscoso que se sometió a purificación mediante cromatografía en columna Flash [gel de sílice, gradiente de polaridad  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (10:0  $\longrightarrow$  8:2)], obteniéndose 39 mg del 7-acetil-2-(2-benciloxietil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino [4,3-b]indol (15).

Compuesto 15:  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,65 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 2,94 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ) 3,15 (dd, J=17 y 6 Hz, 1H, 6-H), 3,57 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4,19 (t, J=2 Hz,

1H, 1-H), 4,46 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ar), 7,13-7,50 (m, 8H, ArH), 7,90 (d, J=8 Hz, 1H, 8-H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 24,6 (5-C), 26,6 (CH<sub>3</sub>CO), 30,8, 31,8 y 32,2 (4-C, 6-C y 12-C), 44,0 (3-C), 50,2 (1-C), 55,5 (NCH<sub>2</sub>), 67,5 (CH<sub>2</sub>O), 72,4 (OCH<sub>2</sub>Ar), 114,4-138,1 (Ar-), 169,5 (CO).

B) Operando de forma análoga 160 mg (0,37 mmol) de 14b, 140 mg (0,74 mmol) de TsOH, benceno, pero manteniendo la mezcla de reacción solamente 4 horas a la temperatura de reflujo, se obtienen 54 mg (35%) del 1-acetil-2-[1-(2-benciloxietil)-2-ciano-4-piperidil]metilindol (16) y 34 mg (23%) del azocinoindol 15.

Compuesto 16: <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz): 2,6 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 3,8 (m, 1H, 2'-H), 4,3 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ar), 6,1 (s, 1H, 3-H indol).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): 27,7 (CH<sub>3</sub>CO), 27,7 (4-C), 31,5 (4-CH<sub>2</sub>), 32,5 (5-C), 36,6 (3-C), 49,7 (6-C), 53,0 (2-C), 55,4 (NCH<sub>2</sub>), 67,5 (CH<sub>2</sub>O), 73,0 (OCH<sub>2</sub>Ar), 114,3 (CN).

C) Una disolución de 140 mg (0,32 mmol) del α-aminonitrilo 14b en 13ml de ácido fórmico se agitó a 50°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua-hielo, se alcalinizó con disolución acuosa de hidróxido sódico 2 N y se extrajo con diclorometano. El residuo obtenido al secar y evaporar la fase orgánica se sometió a purificación mediante cromatografía en columna Flash [gel de sílice, gradiente de polaridad CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10:0 → 9:1)], rindiendo 41 mg (31%) de la 2-cianopiperidina 16 y 26 mg (21%) del tetraciclo 15.

Etilenacetal de la 1-(1-bencil-4-piperidil)-3-(o-aminofenil)-2-propanona (20)

El acetal 5a (2,77 g, 6,9 mmol) en 100 ml de etanol absoluto se hidrogenó en condiciones normales de presión y temperatura en presencia de catalizador (600 mg de Pd-C al 10%) hasta la absorción de un volumen de hidrógeno ligeramente superior a la cantidad teórica calculada. La mezcla de hidrogenación se filtró para eliminar el catalizador, lavando el filtro abundantemente con etanol absoluto. El disolvente se evaporó a sequedad, aislándose de manera prácticamente cuantitativa la anilina 20 (2,7 g) en forma de espuma.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz): 2,75 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 3,2-3,4 (m, 8H,  $\text{NH}_2$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $\text{NCH}_2\text{Ar}$ ), 6,2-7,1 (m, 9H, ArH).

Etilenacetal de la 1-(1-bencil-4-piperidil)-3-[o-(N-bencil)aminofenil]-2-propanona (21)

A) Una disolución de 960 mg (2,6 mmol) de la anilina 20 y 0,3 ml (2,6 mmol) de cloruro de bencilo en 50 ml de etanol absoluto se agitó a la temperatura de reflujo durante 7 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida, el residuo se redisolvió en diclorometano y se lavó con disolución acuosa de hidróxido sódico 2 N. La fase orgánica seca y evaporada rindió un producto aceitoso que se sometió por dos veces consecutivas a iguales condiciones de reacción (0,3 ml de cloruro de bencilo, 50 ml de etanol absoluto, 7 h a la temperatura de reflujo) e igual procedimiento de extracción (evaporación del etanol a presión reducida, redisolución en diclorometano y lavado con disolución acuosa de hidróxido sódico 2 N). Finalmente la fase orgánica

nica seca y evaporada proporcionó un residuo que se sometió a purificación mediante cromatografía en columna Flash [gel de sílice, gradiente de polaridad  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (10:0  $\longrightarrow$  9:1)], obteniéndose 650 mg (rend. 55%) de la bencilanilina 21.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz): 2,75 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 3,3-4,0 (m, 8H, 2 x  $\text{NCH}_2\text{Ar}$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 6,2-7,1 (m, 14H, ArH).

B) Una disolución de 200 mg (0,55 mmol) de la anilina 20, 0,1 ml (0,6 mmol) de cloruro de bencilo y 250 mg de carbonato potásico en 10 ml de etanol absoluto se mantuvo a la temperatura de reflujo durante 17 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se redisolvió en diclorometano y se lavó con agua. El residuo de la fase orgánica una vez seca y evaporada se sometió a purificación mediante cromatografía en columna Flash [gel de sílice, gradiente de polaridad  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (10:0  $\longrightarrow$  9:1)], obteniéndose 100 mg (rend. 40%) del producto bencilado 21.

#### N-Bencil-o-[3-(1-bencil-4-piperidil)-2-oxopropil]acetanilida (22)

Una disolución de 280 mg (0,6 mmol) de la amina 21 en 10 ml de anhídrido acético se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de añadir 20 ml de agua se agitó hasta que desaparecieron las dos fases formándose una única. A continuación se adicionaron gota a gota y en baño de hielo 3 ml de ácido clorhídrico concentrado (37% de riqueza), se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se alcalinizó con disolución acuosa de hidróxido sódico 2 N y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica seca y evaporada proporcionó un residuo que se sometió a purificación me-

diante cromatografía en columna Flash [gel de sílice, gradiente de polaridad  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (100:0  $\longrightarrow$  75:25)], obteniéndose 165 mg (rend. 60%) de la amidocetona 22.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,25 (qd,  $J=12$  y 2,5 Hz, 2H, 3-Ha y 5-Ha), 1,65 (dm,  $J=12$  Hz, 2H, 3-He y 5-He), 1,75 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 1,8 (m, 1H, 4-H), 2,00 (td,  $J=12$  y 2,5 Hz, 2H, 2-Ha y 6-Ha), 2,27 (d,  $J=6,5$  Hz, 2H, 4- $\text{CH}_2$ ), 2,90 (dm,  $J=12$  Hz, 2H, 2-He y 6-He), 3,48 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{Ar}$ ), 3,50 (s, 2H,  $\text{COCH}_2\text{Ar}$ ), 4,35 y 5,15 (2d,  $J=15$  Hz, 1H cada uno,  $\text{CONCH}_2\text{Ar}$ ), 6,5-7,7 (m, 14H, ArH).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 21,5 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 30,7 (4-C), 31,0 (3-C y 5-C), 44,0 ( $\text{ArCH}_2\text{CO}$ ), 48,6 (4C- $\text{CH}_2$ ), 51,5 ( $\text{CONCH}_2\text{Ar}$ ), 52,6 (2-C y 6-C), 62,4 ( $\text{NCH}_2\text{Ar}$ ), 126,5-140,7 (15 señales, Ar), 170,4 (NCO), 206,0 (CO).

Trans-1-(bencil)-4-[3-[o-(N-bencil)acetamidofenil]acetoni]l]-2-piperidinacarbonitrilo (23)

A una disolución de 220 mg (0,5 mmol) de la amidocetona 22 en 5 ml de diclorometano anhidro, enfriada a  $0^\circ\text{C}$ , se adicionó gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno una disolución de 100 mg (0,55 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico en 5 ml de diclorometano anhidro y se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante una hora. Después de enfriar la mezcla de reacción a  $-13^\circ\text{C}$  se adicionaron gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno 0,33 ml (2,4 mmol) de anhídrido trifluoroacético. Se mantuvo una hora a  $-13^\circ\text{C}$ , y 15 minutos a temperatura ambiente, tras lo cual se adicionó una disolución de 125 mg (1,9 mmol) de cianuro potásico en 2 ml de agua y se ajustó a pH 5 por adición de acetato sódico sólido, manteniéndose a temperatura ambiente durante 30 m adicionales. La mez-

cla de reacción se basificó con disolución acuosa de carbonato sódico al 10% y se extrajo con diclorometano; los extractos orgánicos lavados con agua, secados y evaporados rindieron 240 mg (rendimiento prácticamente cuantitativo) de la 2-cianopiperidina 23.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz): 1,60 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2,10 (d, 2H, 4- $\text{CH}_2$ ), 3,30 (s, 2H,  $\text{COCH}_2\text{Ar}$ ), 3,40 (s ancho, 2H,  $\text{NCH}_2\text{Ar}$ ), 3,60 (m, 1H, 2-He), 4,1 y 4,9 (2d,  $J=14$  Hz, 1H cada uno,  $\text{CONCH}_2\text{Ar}$ ), 6,3-7,1 (m, 14H, ArH).

#### Intentos de ciclación de la 2-cianopiperidina 23

A) Bajo atmósfera de argon se adicionaron 110 mg (0,23 mmol) de la 2-cianopiperidina 23 a una mezcla de 90 mg (0,5 mmol) de ácido *p*-toluensulfónico monohidrato en 25 ml de benceno anhidro, que previamente se había sometido a calefacción durante 3 horas en un matraz acoplado a un aparato Dean-Stark. Después de la adición se mantuvo a la temperatura de reflujo durante una noche. La mezcla de reacción, una vez enfriada, se repartió entre diclorometano y una disolución acuosa de carbonato sódico al 10%, la fase orgánica se lavó tres veces con disolución acuosa saturada de cloruro sódico y una vez seca y evaporada rindió 70 mg (rendimiento bruto 67%) de la correspondiente ciclohexenona 24.

B) Una disolución de 110 mg (0,23 mmol) de la 2-cianopiperidina 23 en 5 ml de ácido fórmico y 10 ml de dioxano se mantuvo a 75°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua fría, se alcalinizó con disolución acuosa de hidróxido sódico 2 N y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica seca y evaporada rindió un residuo que se sometió a purificación mediante cromatografía en columna Flash [gel de sílice, gradiente de polaridad  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (10:0

—→8:2)], al eluir con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (97:3) se obtuvieron 35 mg (33,5%) del producto reducido 22. Al eluir con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (90:10) se obtuvieron 30 mg (29%) de la ciclohexenona 24.

Etilenacetal de la 1-(1-bencil-4-piperidil)-3-(o-succinimidofenil)-2-propanona (26)

A) Una disolución de 730 mg (1,8 mmol) del o-nitrofenilacetal 5a en 45 ml de etanol absoluto se hidrogenó en condiciones normales de presión y temperatura en presencia de catalizador (245 mg de Pd-C al 10%) hasta la absorción de un volumen de hidrógeno ligeramente superior a la cantidad teórica calculada. La mezcla de hidrogenación se filtró para eliminar el catalizador, lavando el filtro con abundante cantidad de etanol. Seguidamente el disolvente se evaporó obteniendo una espuma que se disolvió junto con 200 mg (2mmol) de anhídrido succínico en etanol absoluto. El disolvente se evaporó a presión reducida obteniendo una espuma que se mantuvo con agitación a 200°C durante una hora y media. El crudo obtenido se disolvió en diclorometano, se lavó con disolución acuosa de hidróxido sódico 2 N, se secó y evaporó rindiendo un producto que se sometió a purificación mediante cromatografía en columna Flash [gel de sílice, gradiente de polaridad  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (100:0—→95:5)], obteniéndose 430 mg (49%) de la succinimida 26.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 1,20 (m, 2H, 3-Ha y 5-Ha), 1,43 (d, J=5 Hz, 2H, 4- $\text{CH}_2$ ), 1,65 (dm, J=12 Hz, 3-He y 5-He), 2,75 (s, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,76 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 3,39 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{Ar}$ ), 3,23 y 3,54 (2m, sistema AA'BB', 4H,  $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 7,0-7,5 (m, 9H, ArH).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 28,4 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 31,7 (4-C), 33,1 (3-C y 5-C), 40,3 (4C- $\text{CH}_2$ ), 45,1 ( $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 53,7 (2-C y 6-C), 63,3 ( $\text{NCH}_2\text{Ar}$ ), 64,9 (-O- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -O-), 110,9 (OCO), 127,0 ( $\text{p-C}$ ), 127,7 (3'-C), 128,2 ( $\text{m-C}$ ), 128,7 (4'-C), 128,9 (1'-C), 129,8 ( $\text{o-C}$ ), 133,76 (6'-C), 134,2 (5'-C), 138,5 (ipso-C), 176,7 (CO).

B) Una disolución de 300 mg (0,8 mmol) del  $\text{o}$ -nitrofenilacetal 5a y 85 mg (0,85 mmol) de anhídrido succínico en 40 ml de acetato de etilo destilado se hidrogenó en condiciones normales de presión y temperatura en presencia de catalizador (100 mg de Pd-C al 10%) hasta la absorción de un volumen de hidrógeno ligeramente superior a la cantidad teórica calculada. La mezcla de hidrogenación se filtró para eliminar el catalizador, lavando el filtro abundantemente con acetato de etilo; el disolvente se evaporó a presión reducida, obteniéndose un sólido amarillento que se disolvió en acetato de etilo destilado/diclorometano (1:1). Después de adicionarle 3 ml (35 mmol) de cloruro de acetilo, se mantuvo a reflujo durante 10 horas. La mezcla de reacción una vez fría se alcalinizó con disolución acuosa de carbonato sódico al 10% y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos secos y evaporados proporcionaron un residuo que se sometió a purificación mediante cromatografía en columna Flash [gel de sílice, gradiente de polaridad  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (10:0  $\longrightarrow$  9:1)], obteniéndose 60 mg (rend. 17%) de la succinimida 26.

Etilenacetal de la 1-(1-bencil-4-piperidil)-3-(o-acetamidofenil)-2-propanona (18)

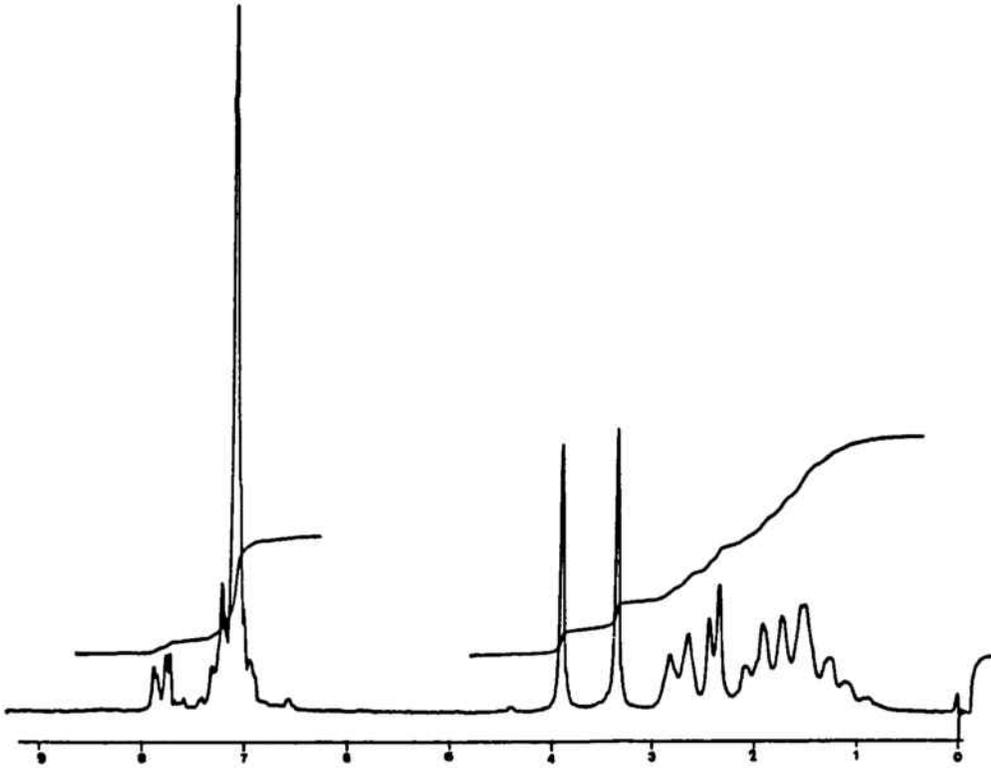
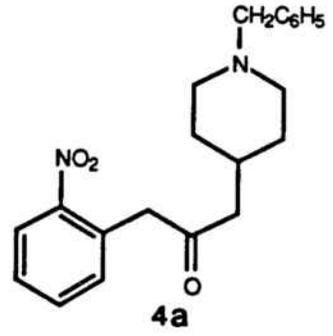
La anilina 20 (200 mg, 0,55 mmol) se sometió a agitación en 6 ml

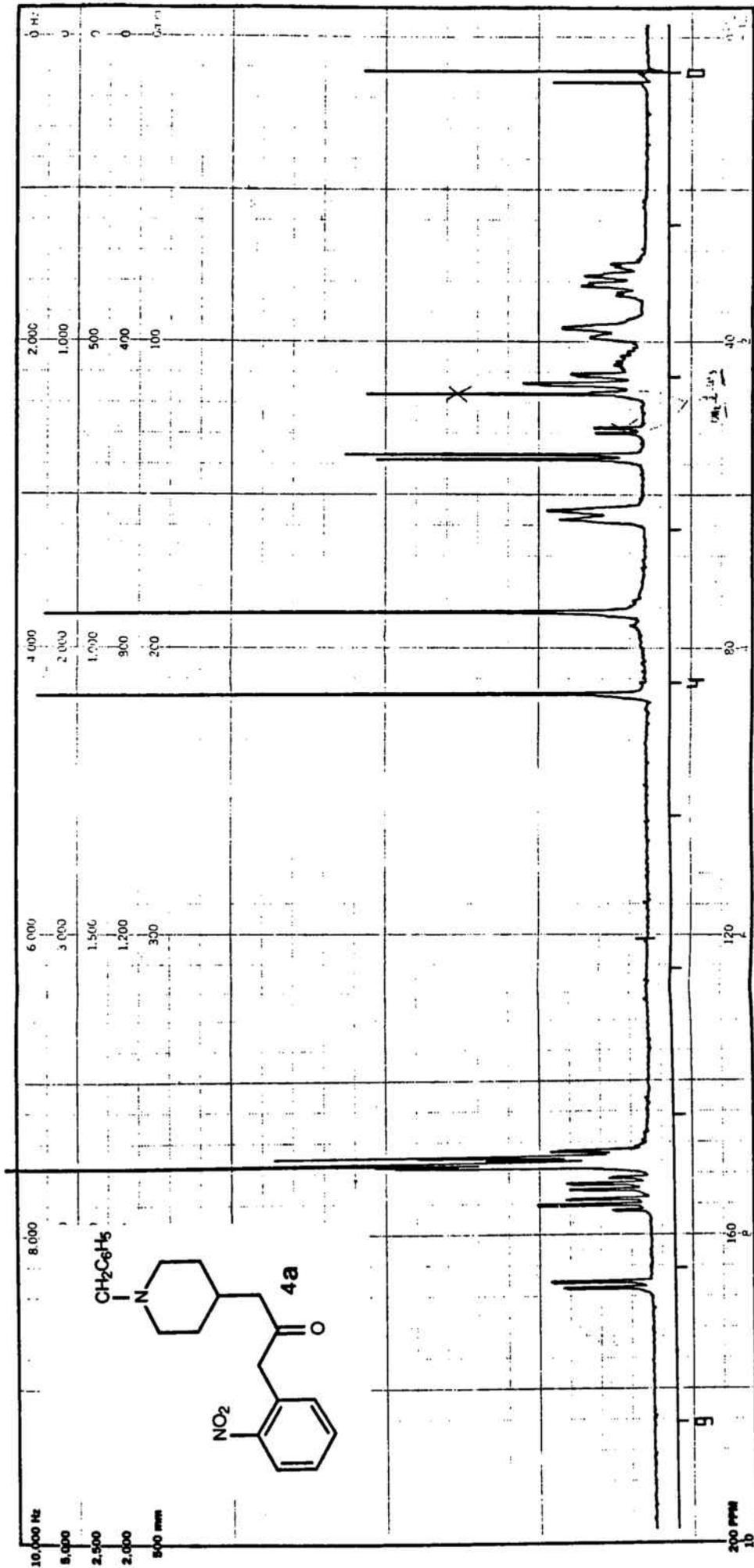
de anhídrido acético durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua fría y se mantuvo con agitación hasta que desaparecieron las dos fases formándose una única fase. Tras alcalinizar con disolución acuosa de hidróxido sódico 2 N se extrajo con diclorometano. La fase orgánica seca y evaporada proporcionó 220 mg (rendimiento prácticamente cuantitativo) de la acetanilida correspondiente 18.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz): 2,0 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2,8 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 3,35 (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{Ar}$ ), 3,5 (m, 4H,  $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 6,6-7,7 (m, 9H, ArH), 8,5 (s ancho, NH).

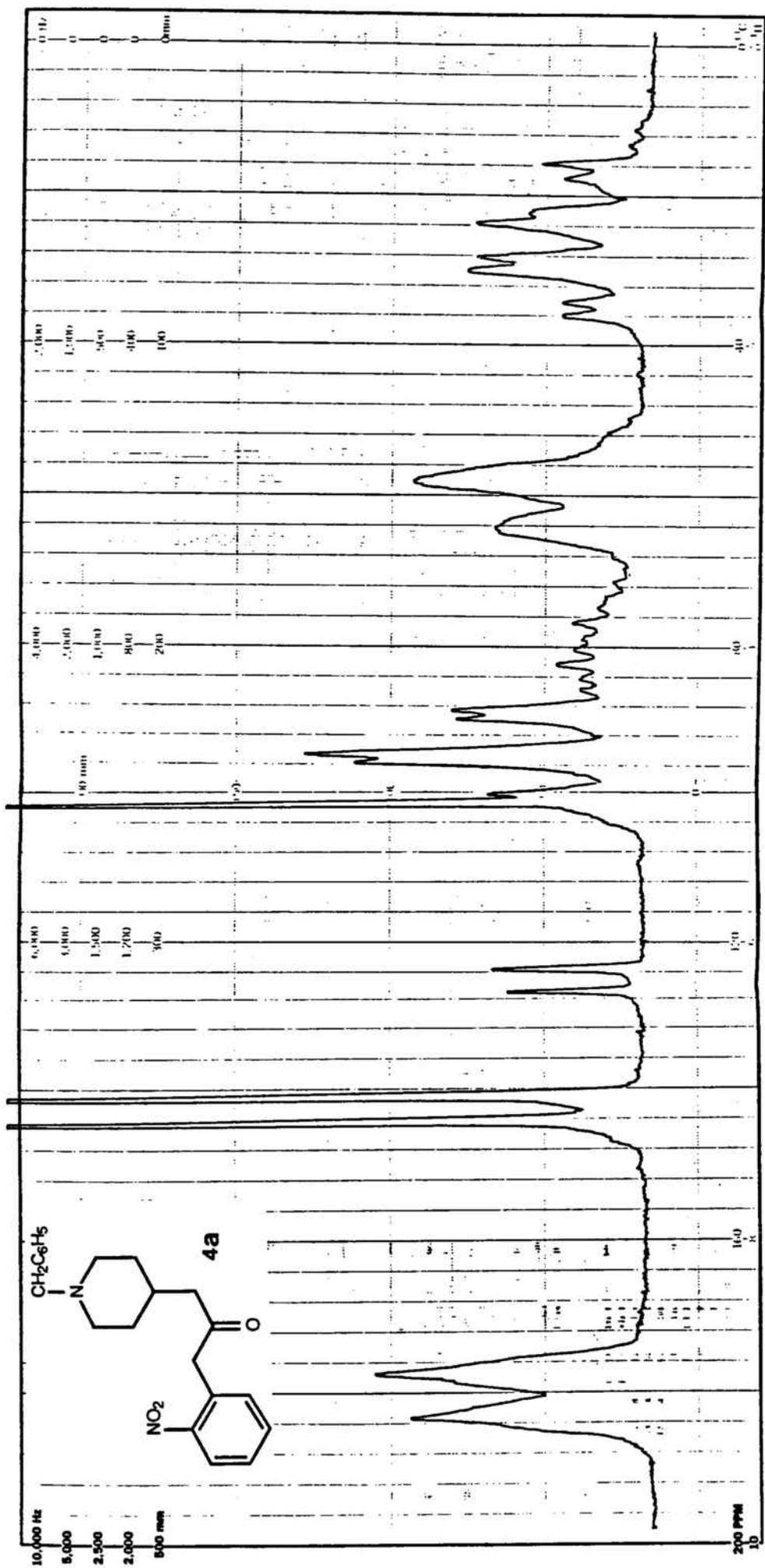
#### 4. ESPECTROS

1-Benzil-4-[3-(o-nitrofenil)acetonil]  
piperidina

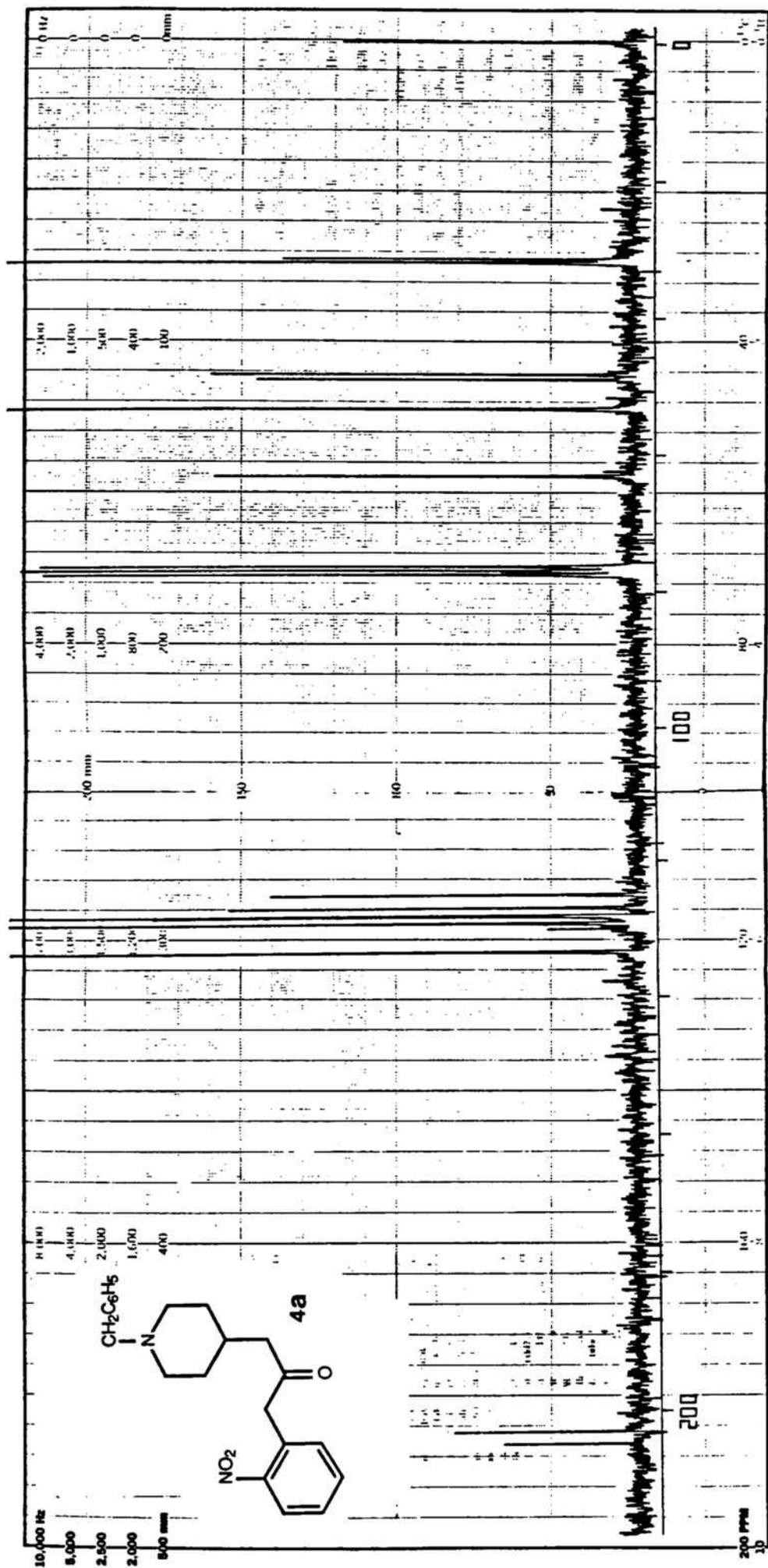




<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1-Bencil-4-[3-(o-nitrophenyl)acetonil]piperidina

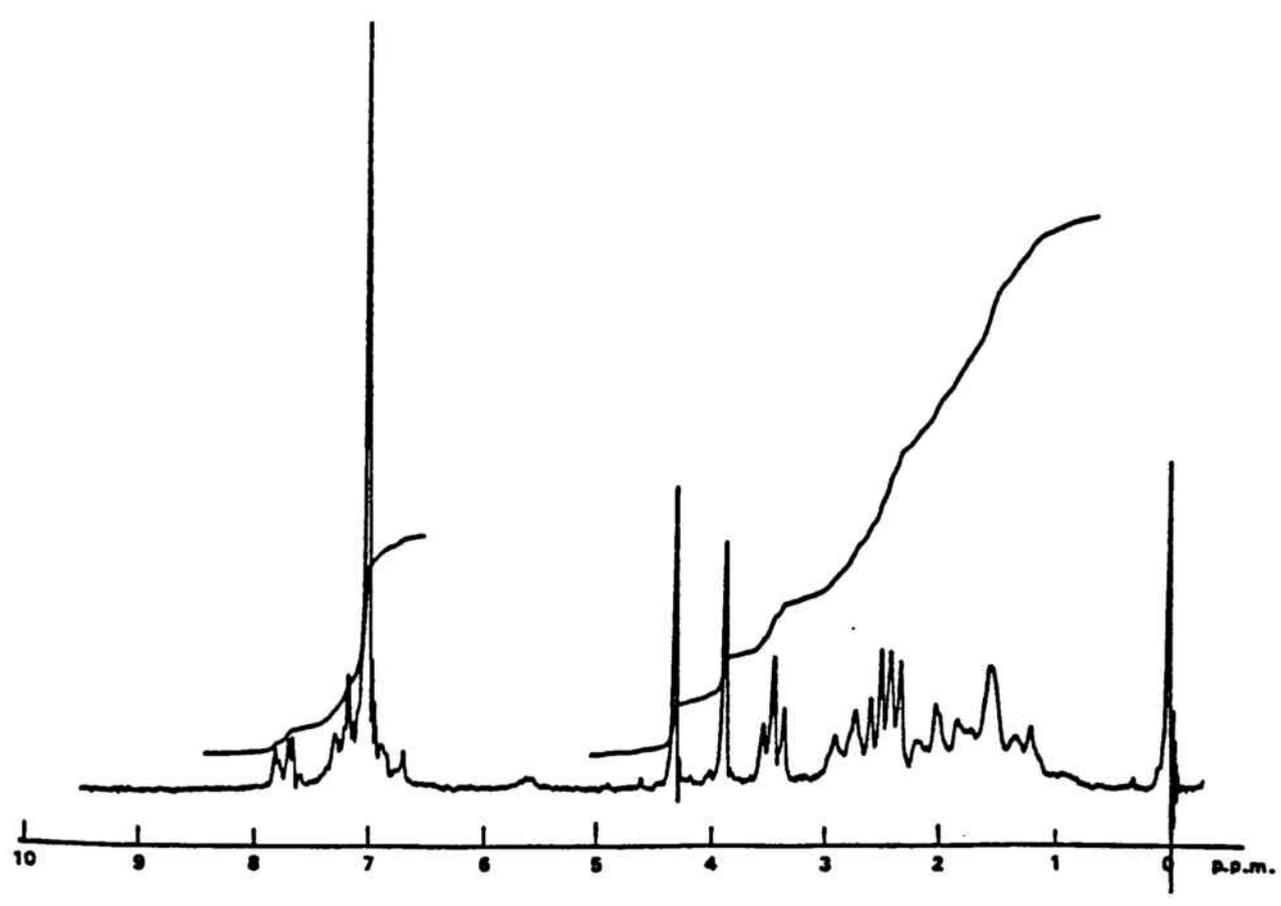
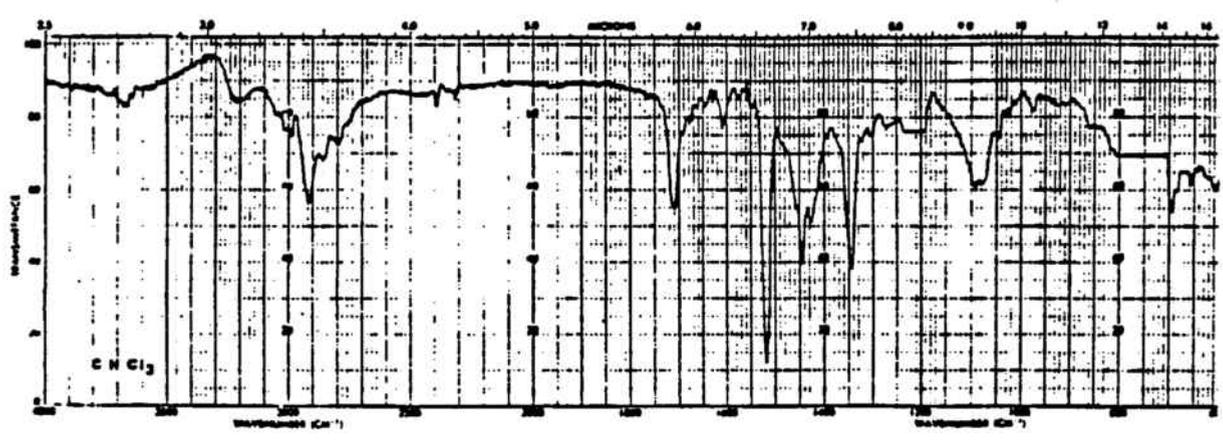
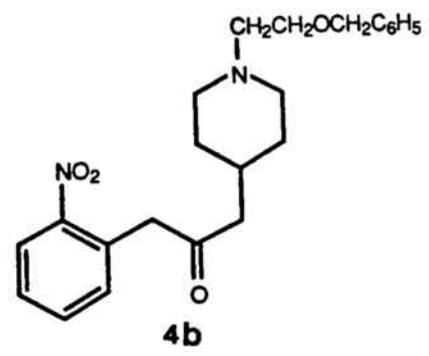


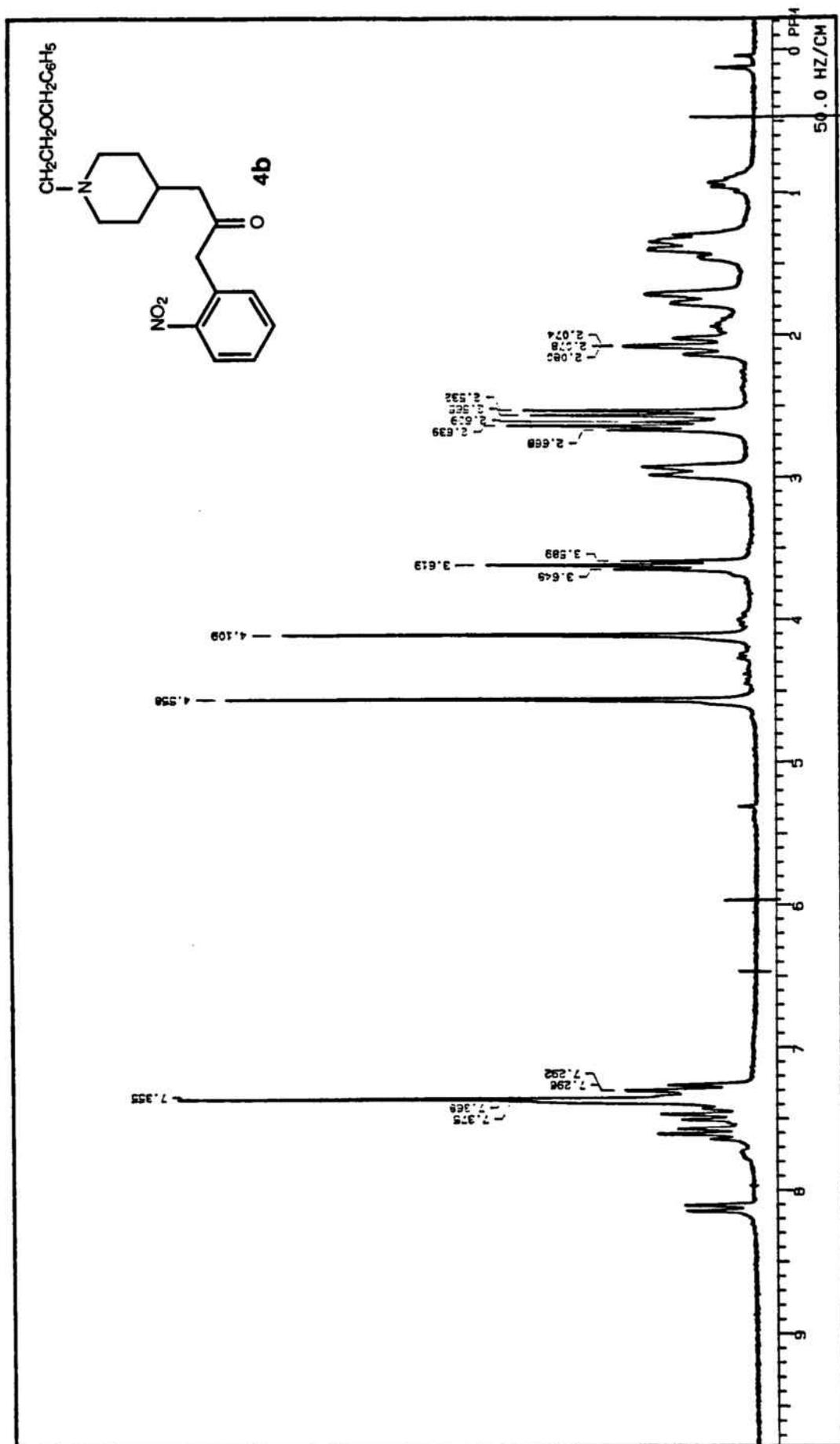
<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1-Bencil-4-[3-(o-nitrofenil)acetonil]piperidina



<sup>13</sup>C-RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1-Bencil-4-[3-(o-nitrophenil)acetoniil]piperidina

1-(2-Benciloxi)etil-4-[3-(o-nitrofenil)  
acetoni]piperidina

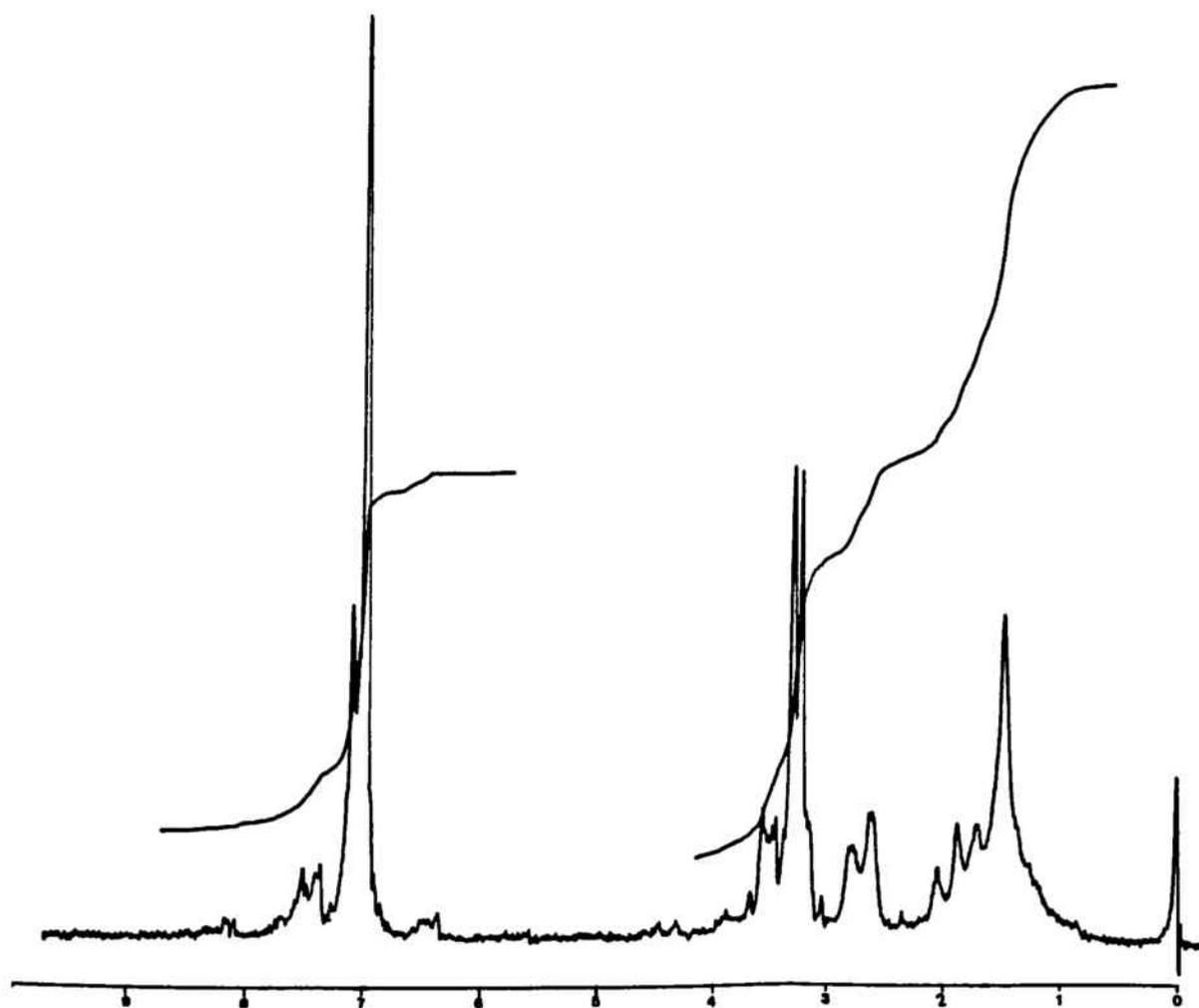
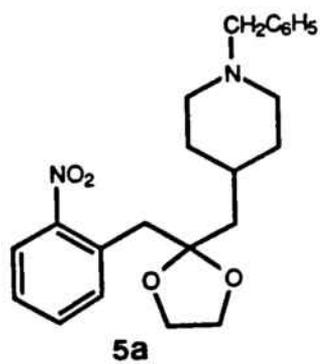




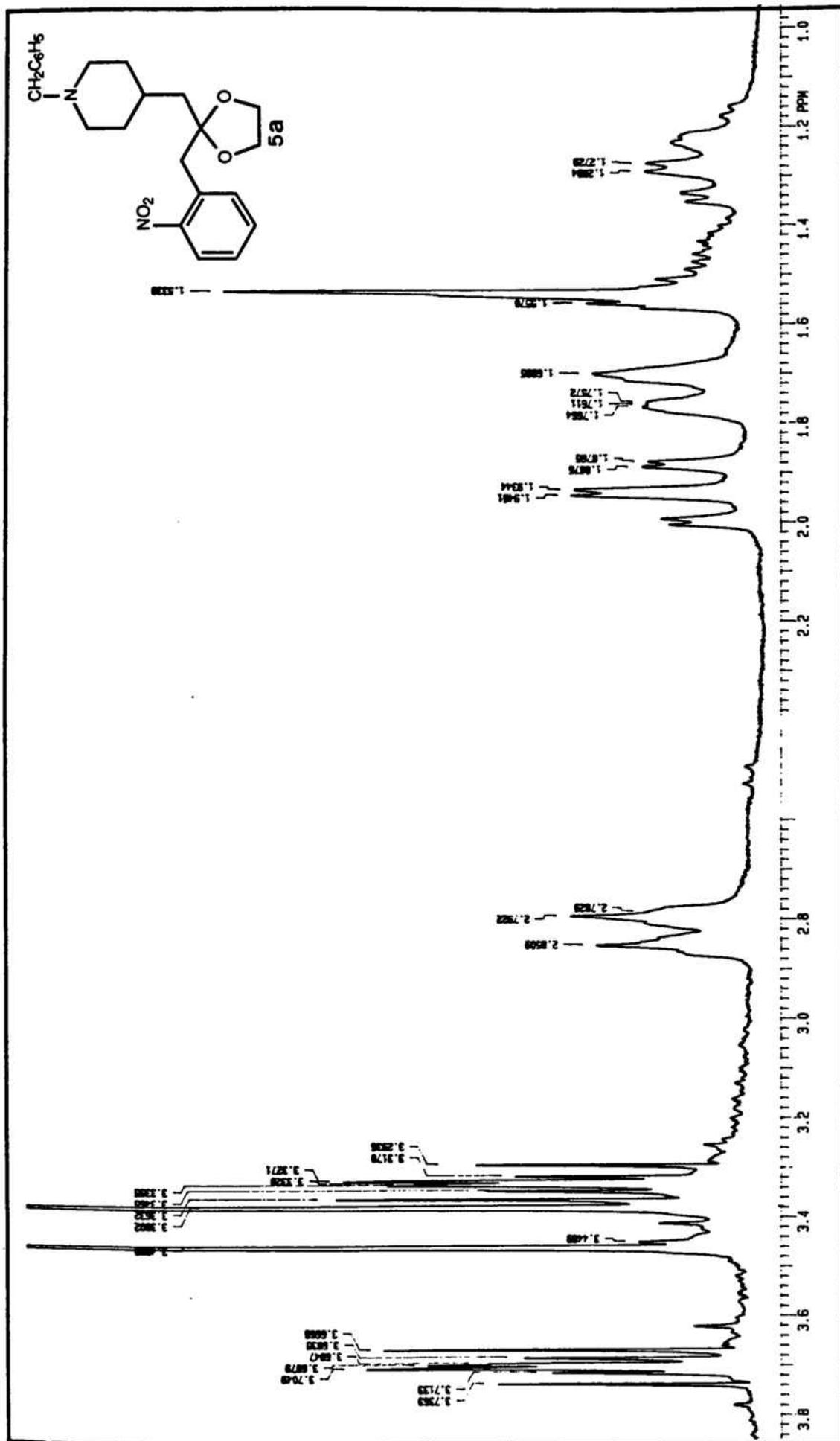
$^1\text{H-RMN}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1-(2-Benciloxi)etil-4-[3-(o-nitrofenil)acetoni]piperidina



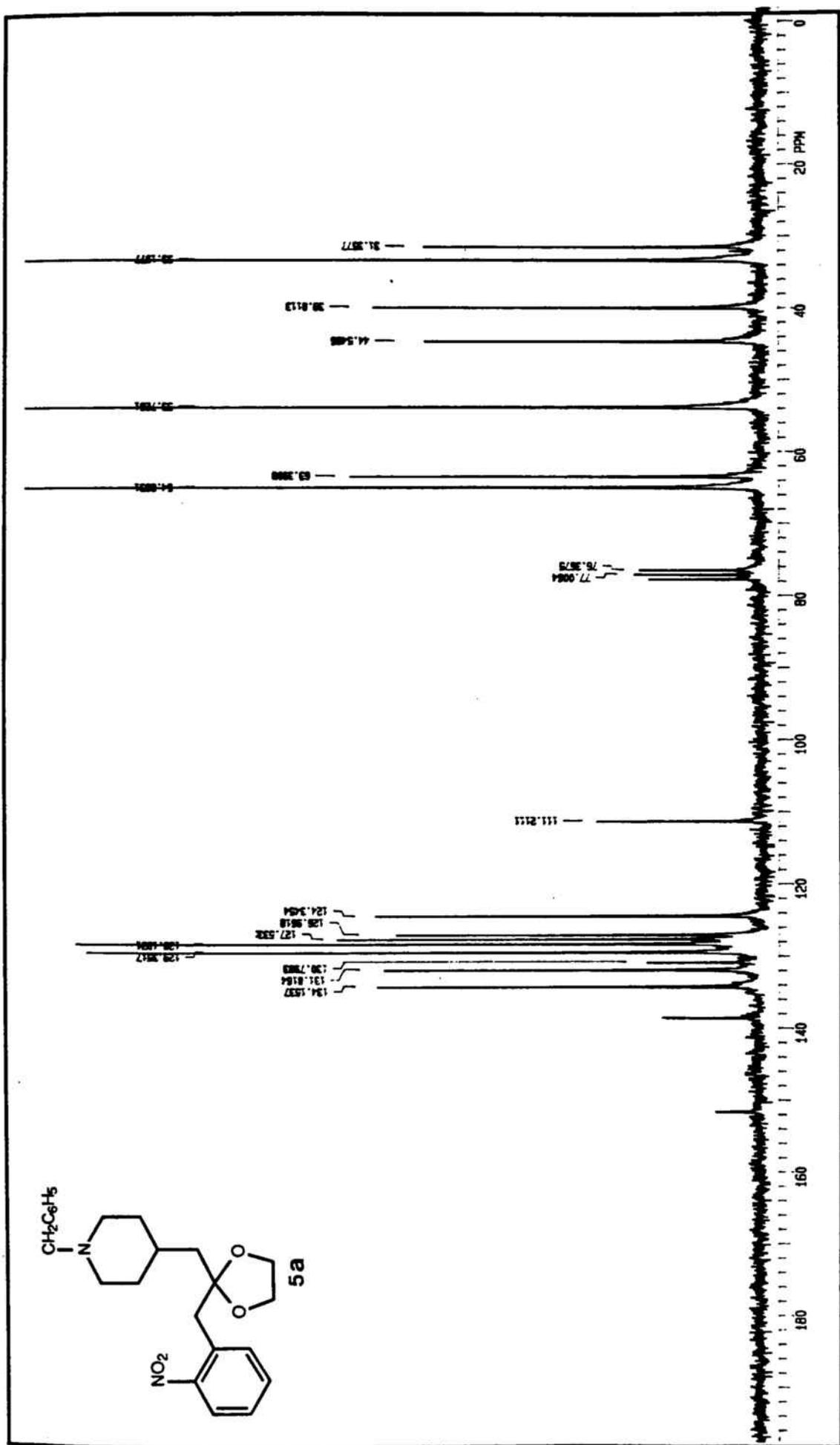
Etilenacetal de la 1-bencil-4-[3-(o-nitro-  
fenil)acetoni]piperidina





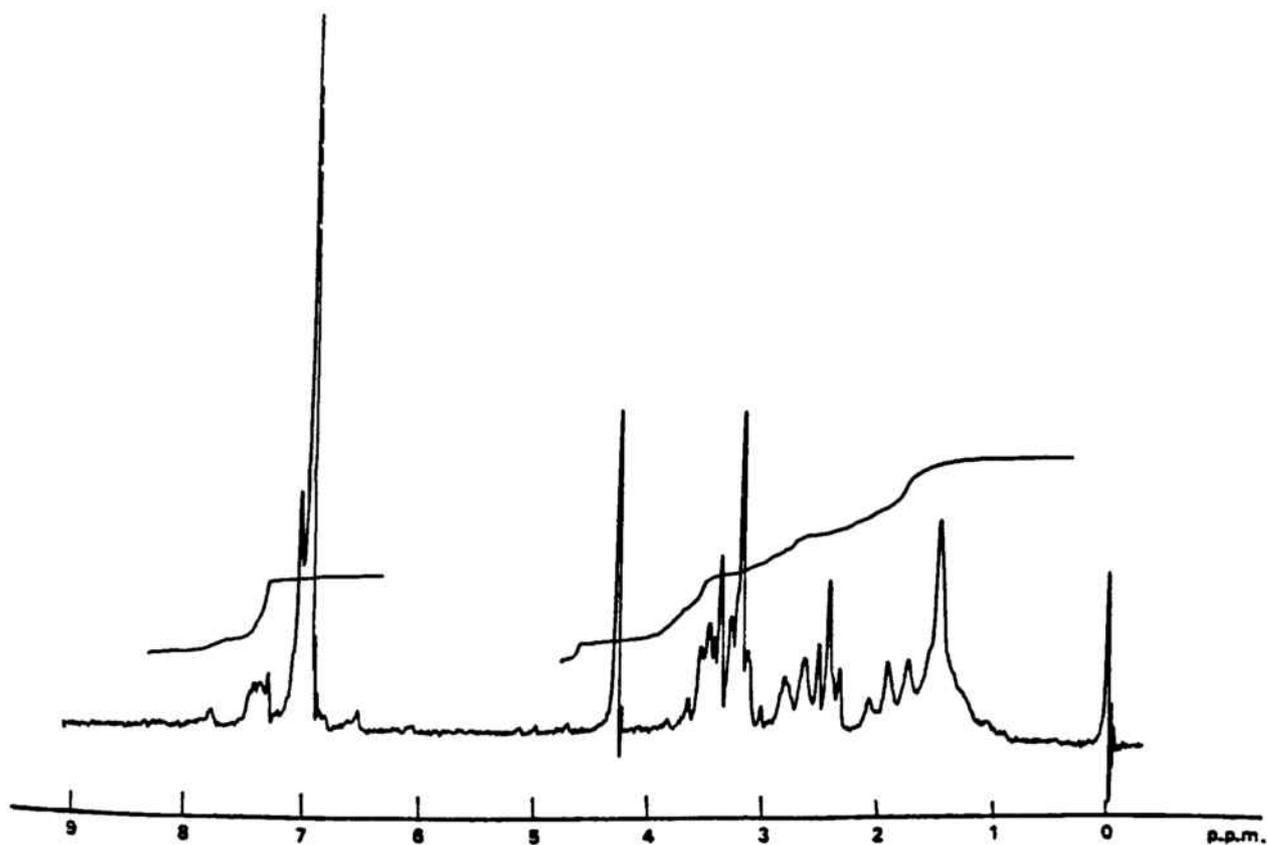
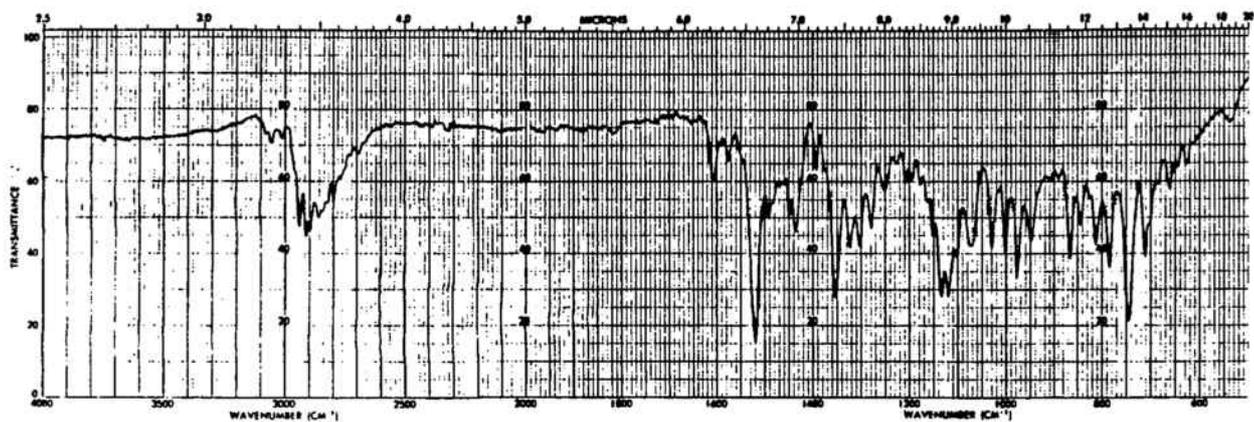
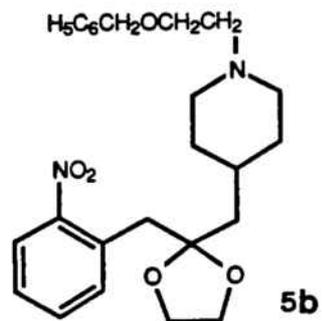


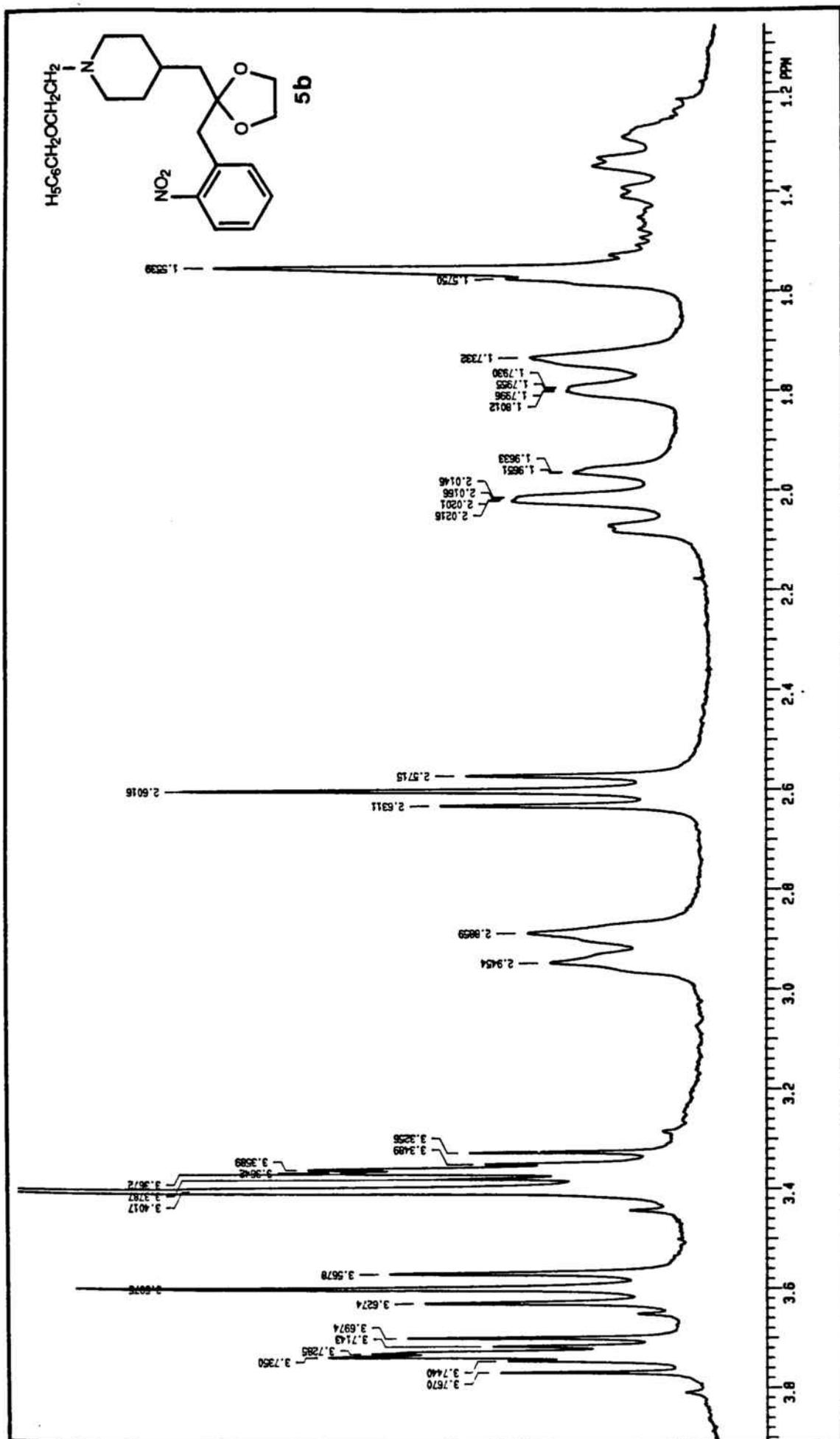
<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Etilenacetal de la 1-bencil-4-[3-(o-nitrofenil)acetonil]piperidina



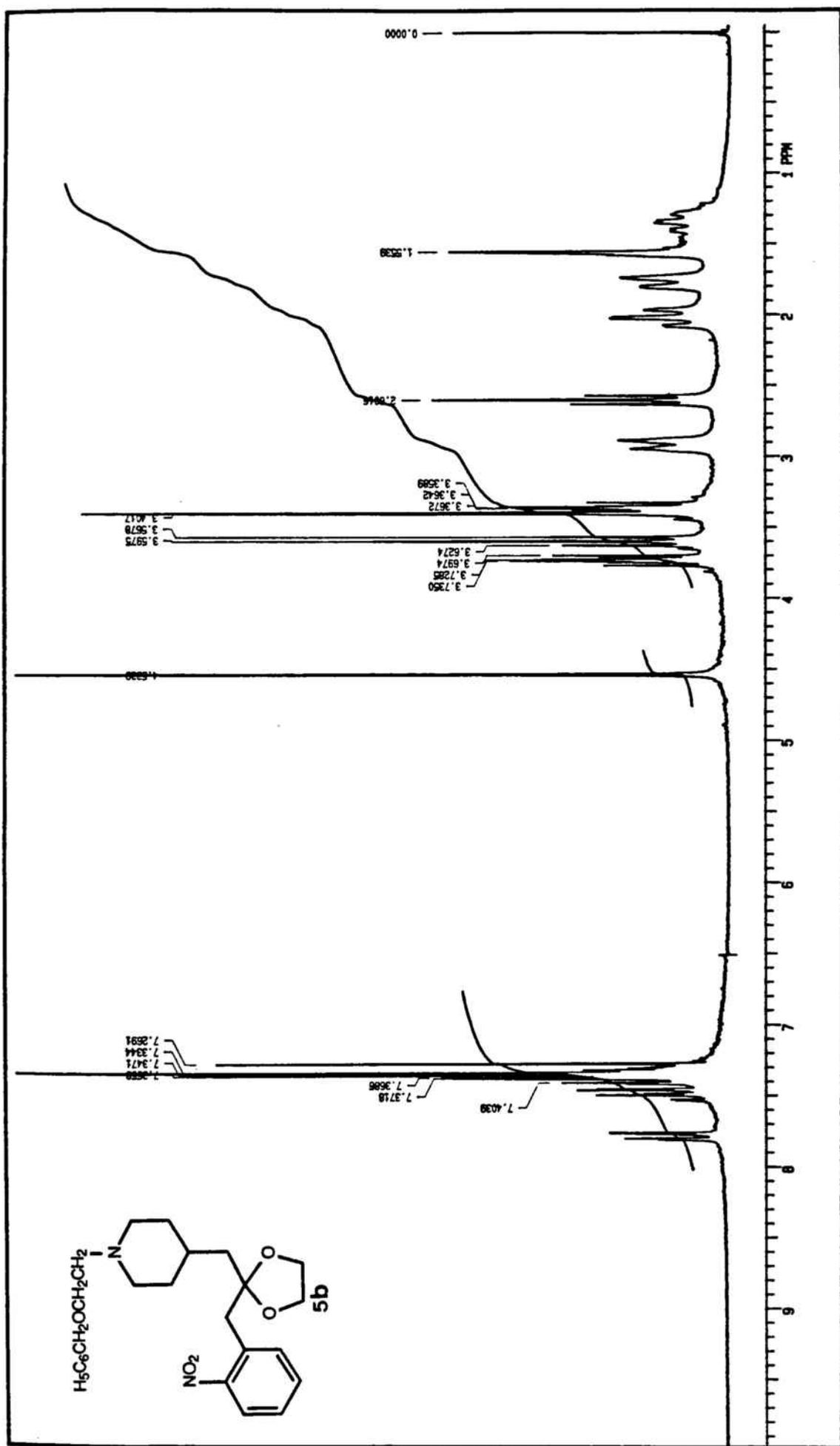
<sup>13</sup>C-RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Etilenacetal de la 1-bencil-4-[3-(*o*-nitrofenil)acetoni]piperidina

Etilenacetal de la 1-(2-benciloxi)etil-  
4-[3-(o-nitrofenil)acetonil]piperidina

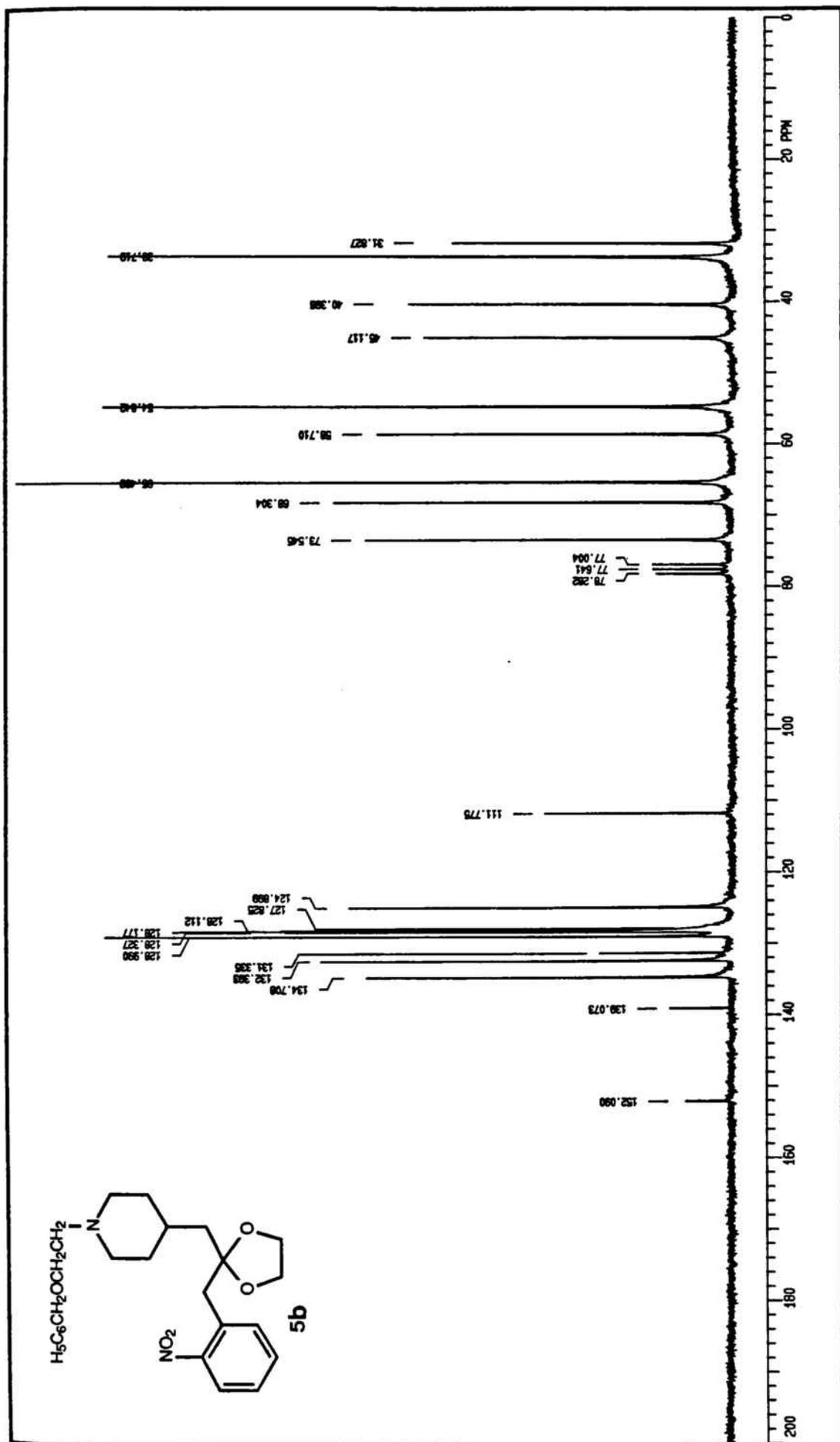




$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Etilenacetal de la 1-(2-benciloxi)etil-4-[3-(*o*-nitrofenil)acetoniil]piperidina

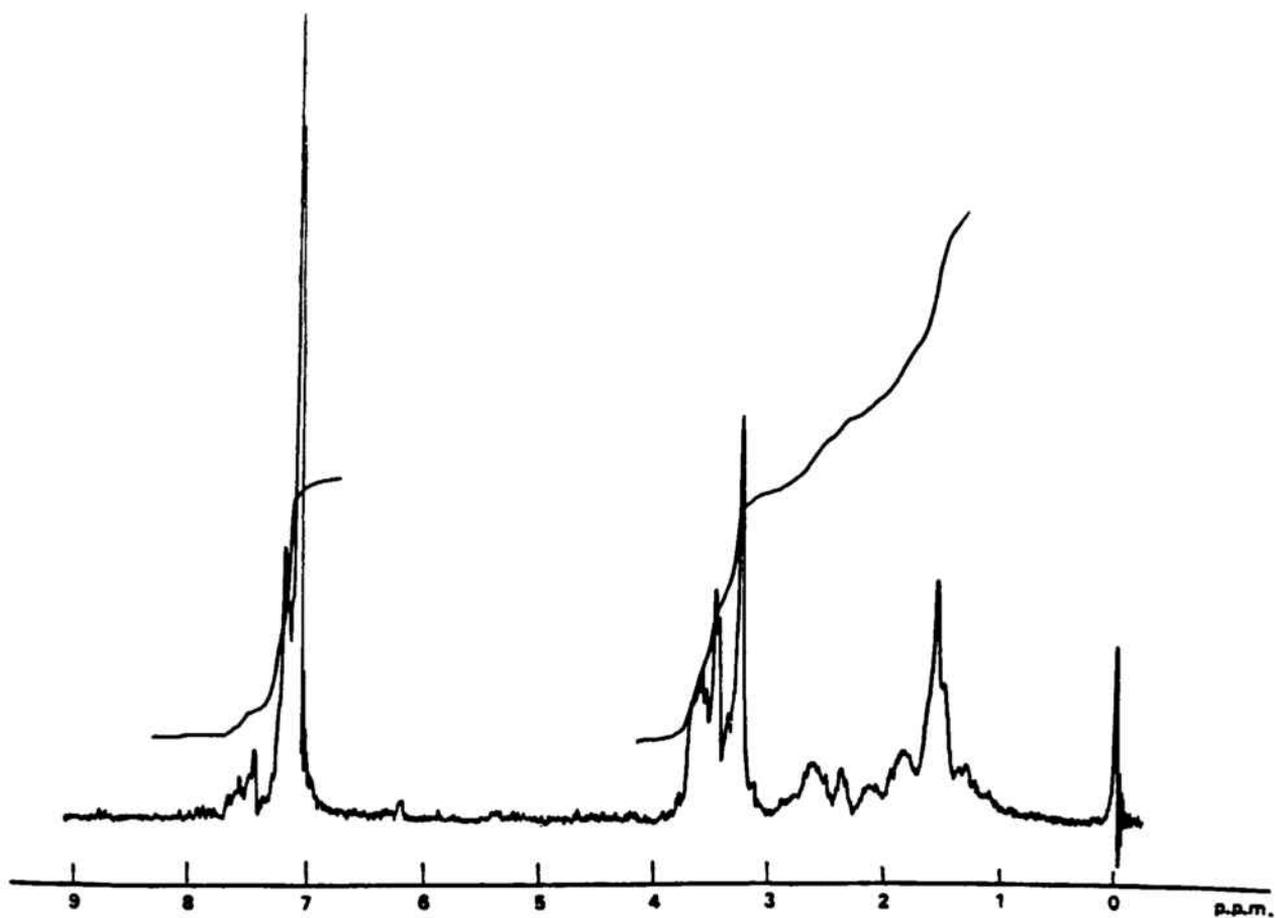
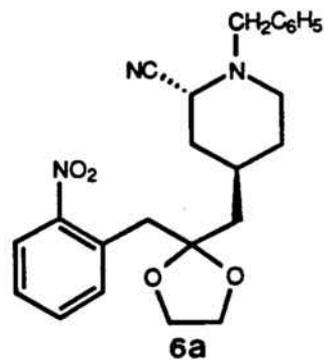


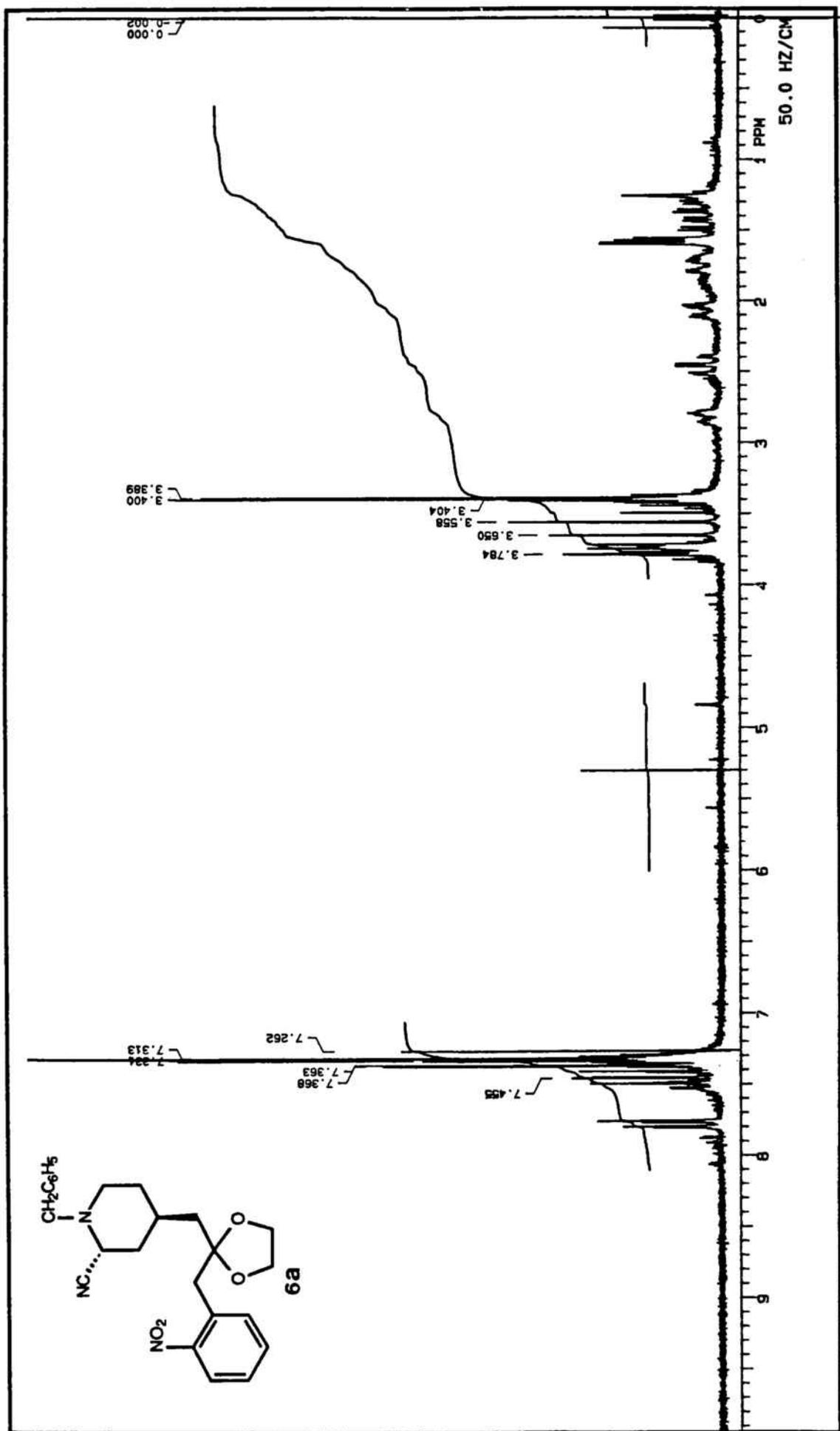
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Etilenacetal de la 1-(2-benciloxi)etil-4-[3-(o-nitrofenil)acetoniil]piperidina



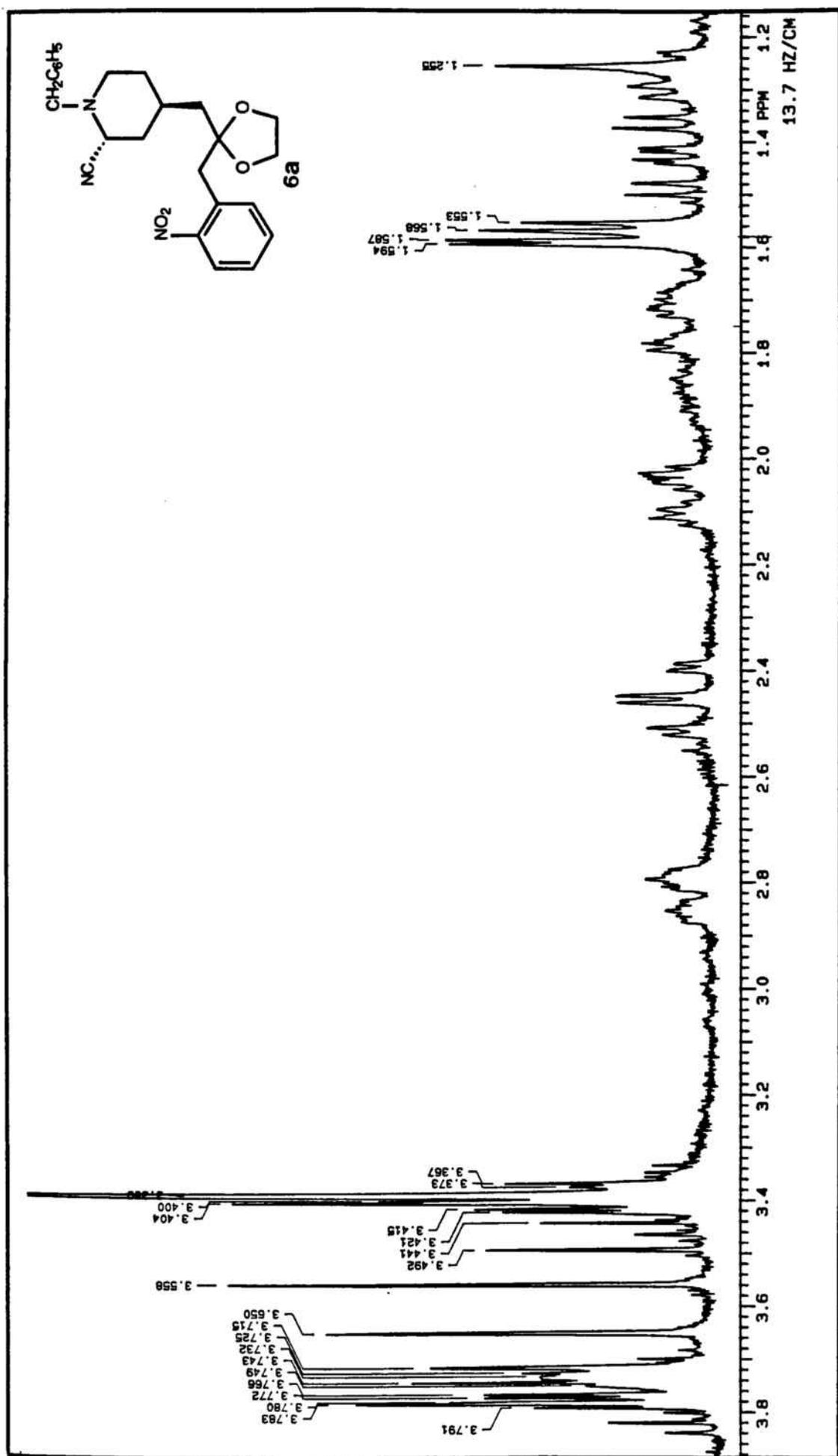
$^{13}\text{C}$ -RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Etilenacetal de la 1-(2-benciloxi)etil-4-[3-(*o*-nitrofenil)acetoniil]piperidina

Etilenacetal del trans-1-bencil-4-[3-(o-nitrofenil)  
acetoni]l-2-piperidinacarbonitrilo



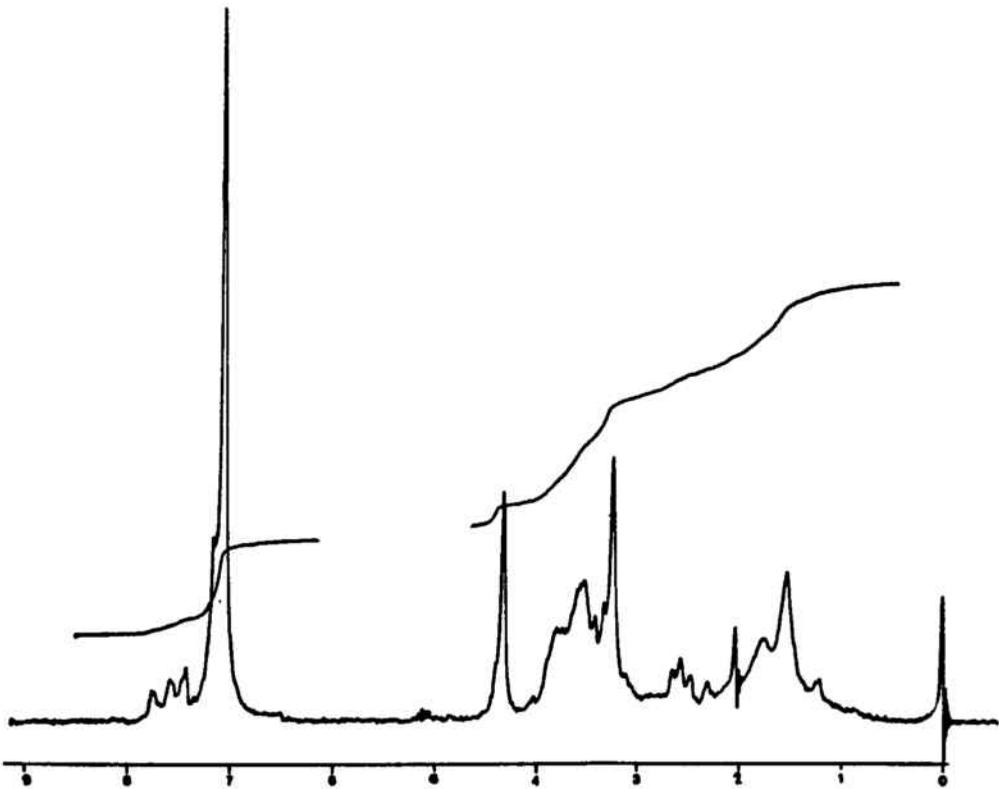
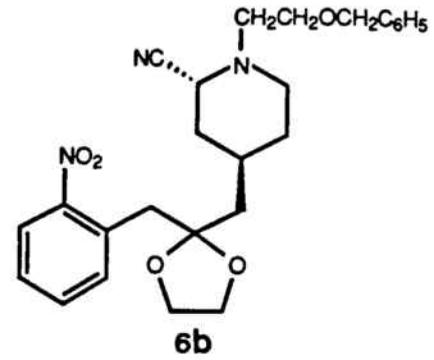


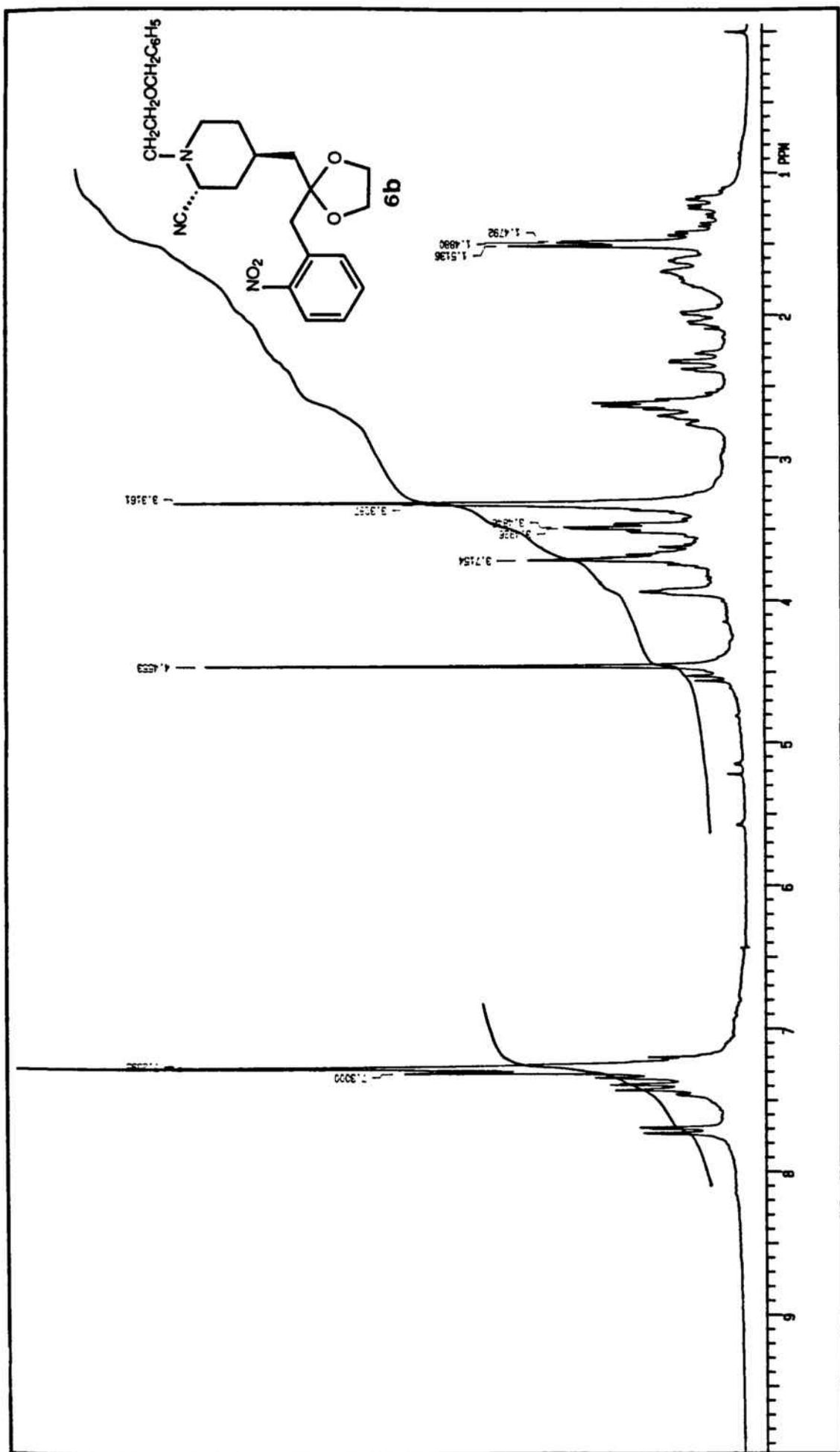
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Etilenacetal del trans-1-bencil-4-[3-(o-nitrofenil)acetoniil]-2-piperidinacarbonitrilo



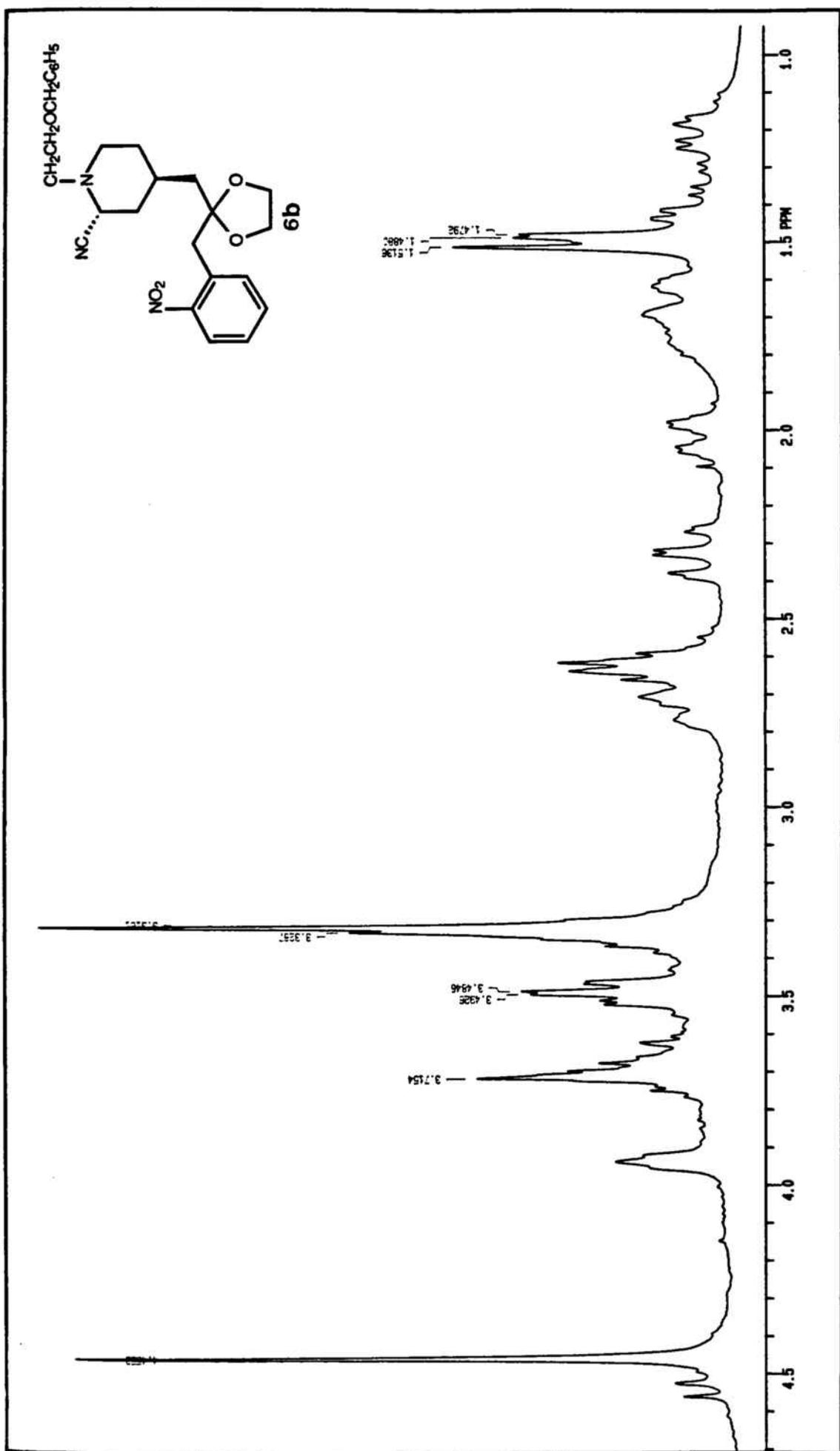
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Etilenacetal del trans-1-bencil-4-[3-(o-nitrofenil)acetoni]-2-piperidinacarbonitrilo

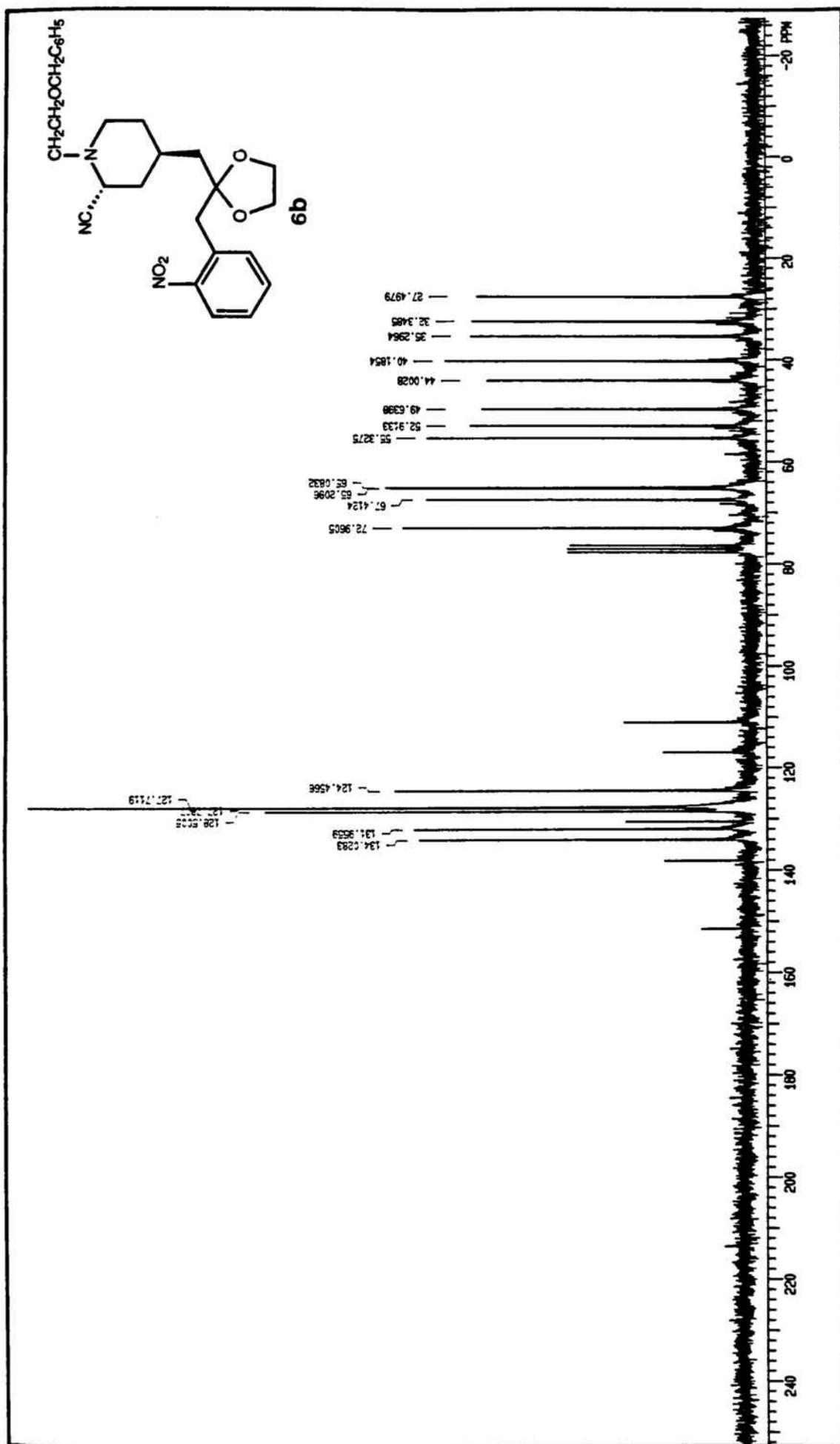
Etilenacetal del trans-1-(2-benciloxi)etil-4-[3-(o-nitro-  
fenil)acetoni]l-2-piperidinacarbonitrilo





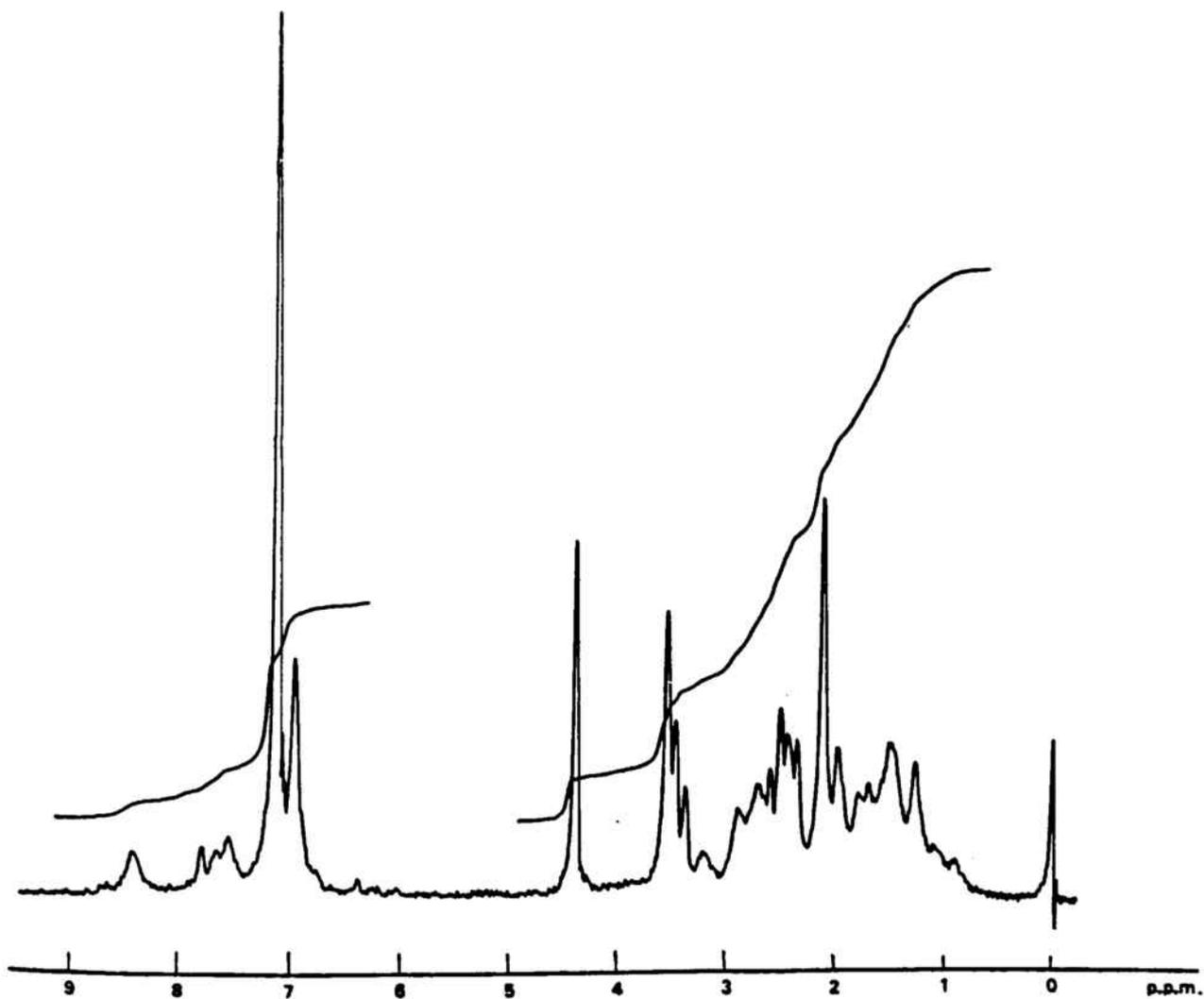
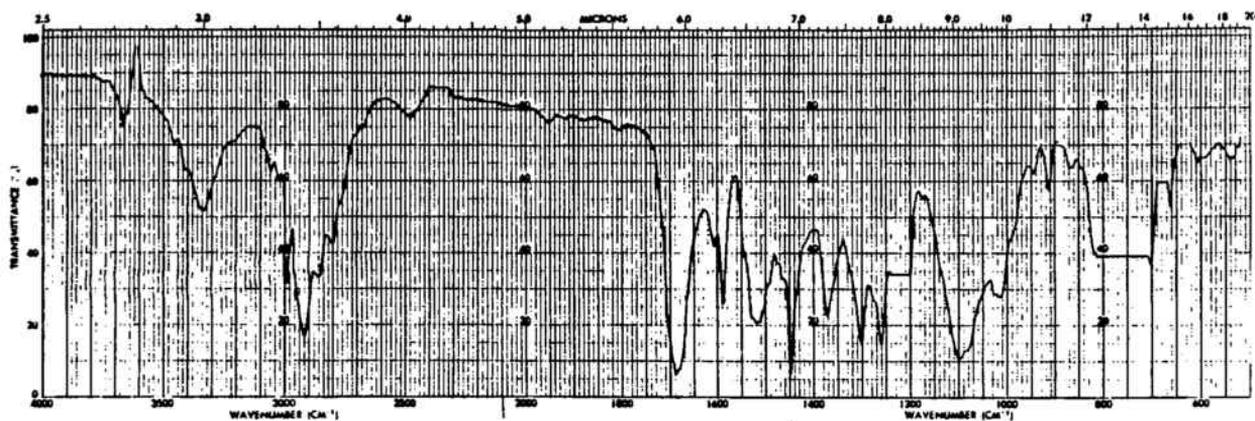
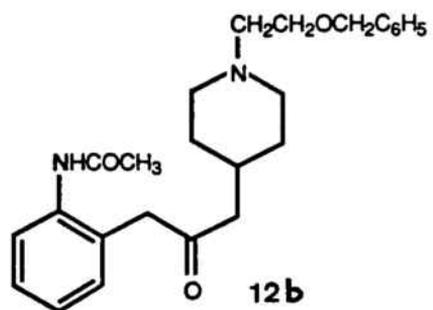
<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Etilenacetal del trans-1-(2-benciloxi)etil-4-[3-(o-nitrofenil)acetoni]-2-piperidinacarbonitrilo 6b

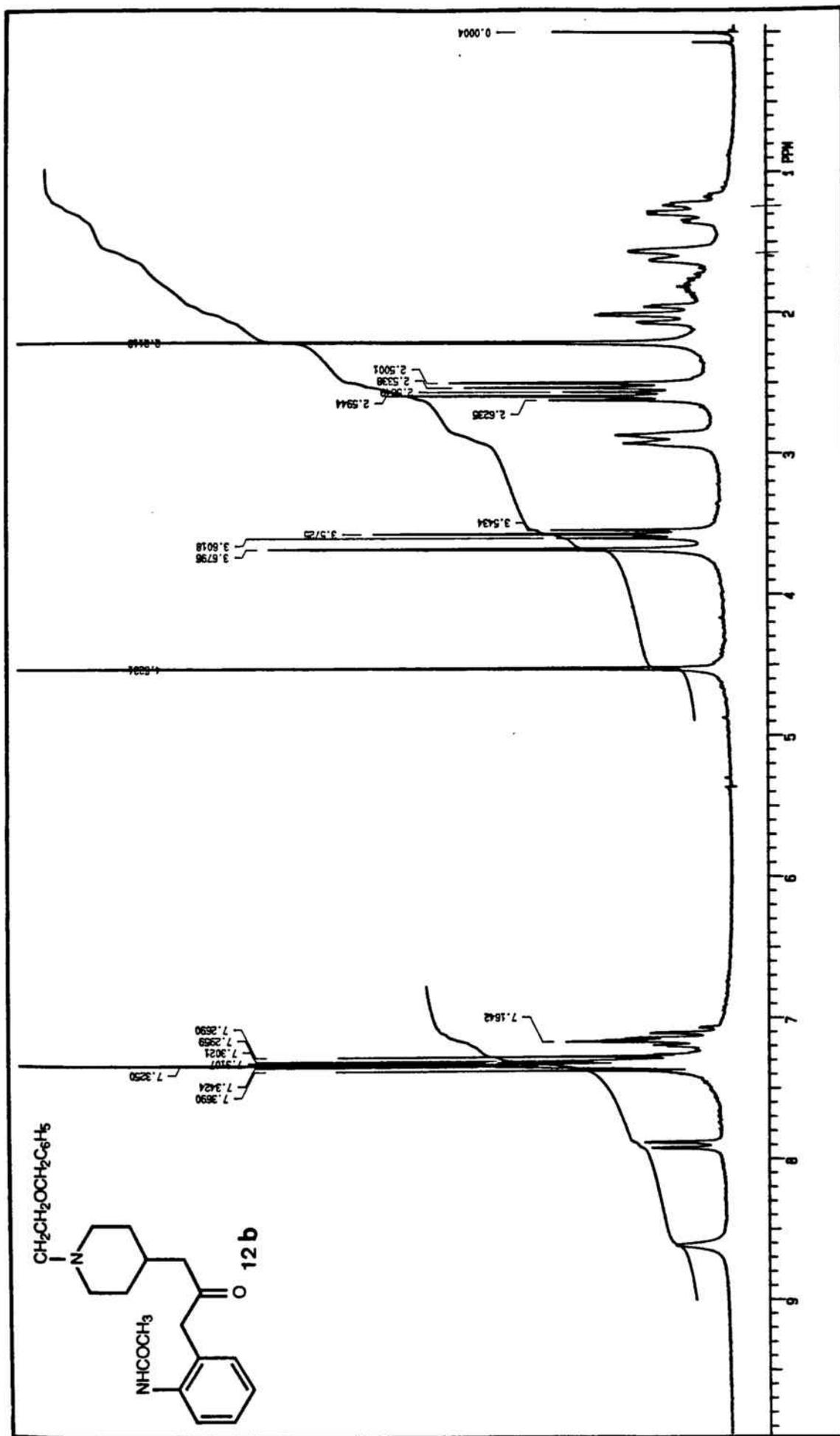




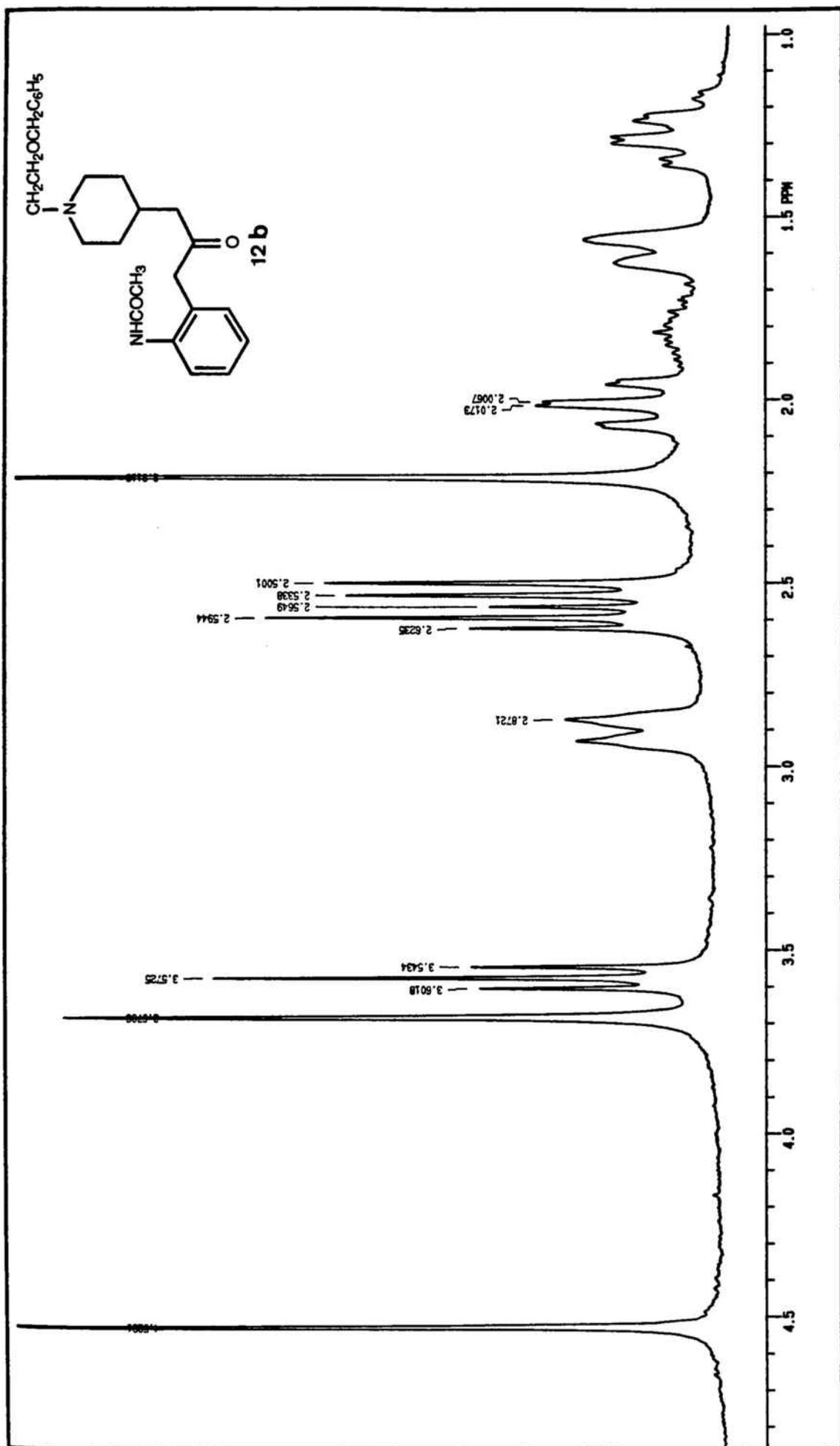
<sup>13</sup>C-RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Etilenacetal del trans-1-(2-benciloxi)etil-4-[3-(o-nitrofenil)acetoni]-2-piperidinacarbonitrilo

1-(2-Benziloxi)etil-4-[3-(o-acetamidofenil)  
acetonil]piperidina

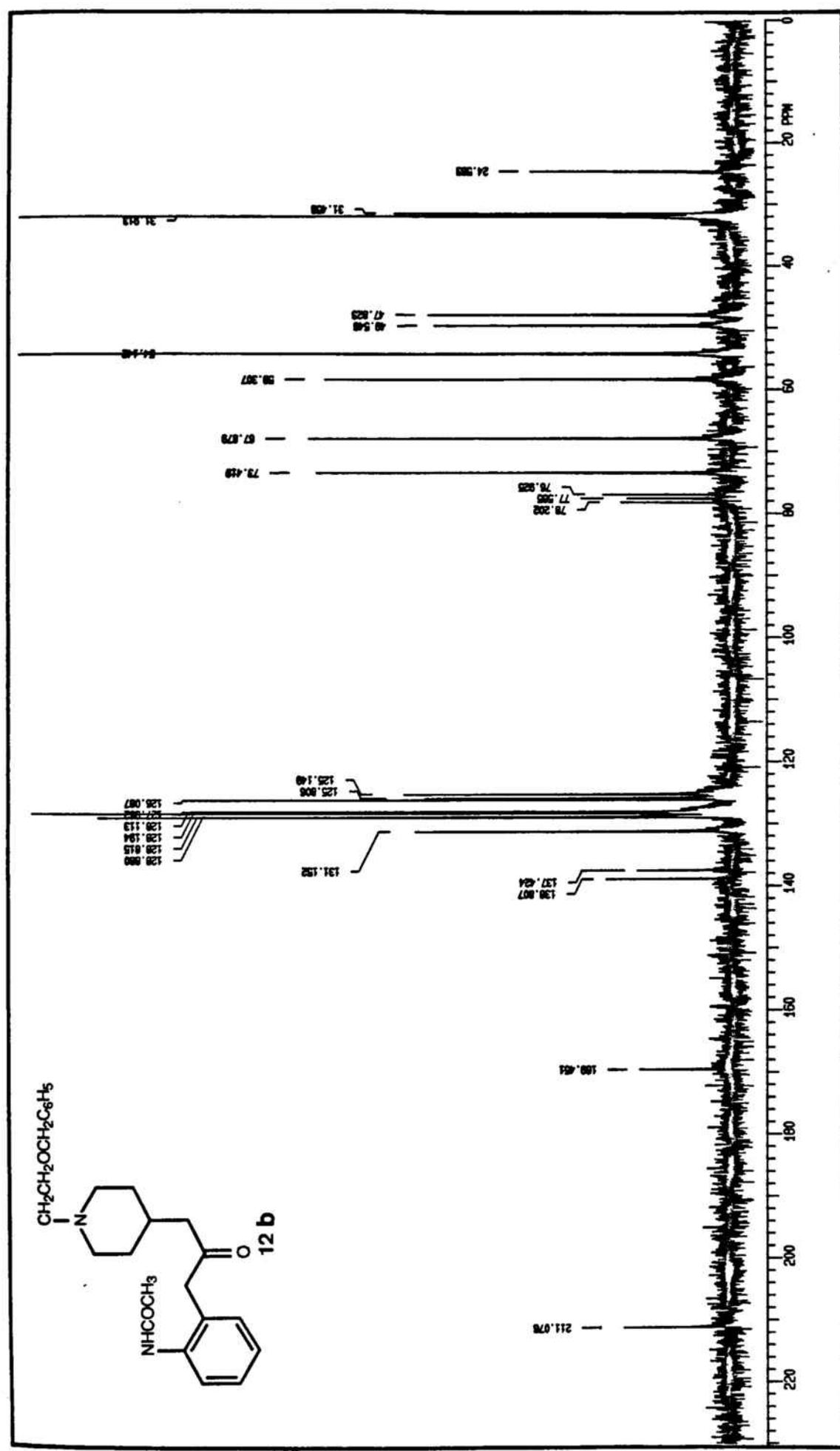




<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1-(2-Benciloxi)etil-4-[3-(o-acetamidofenil)acetoni]piperidina

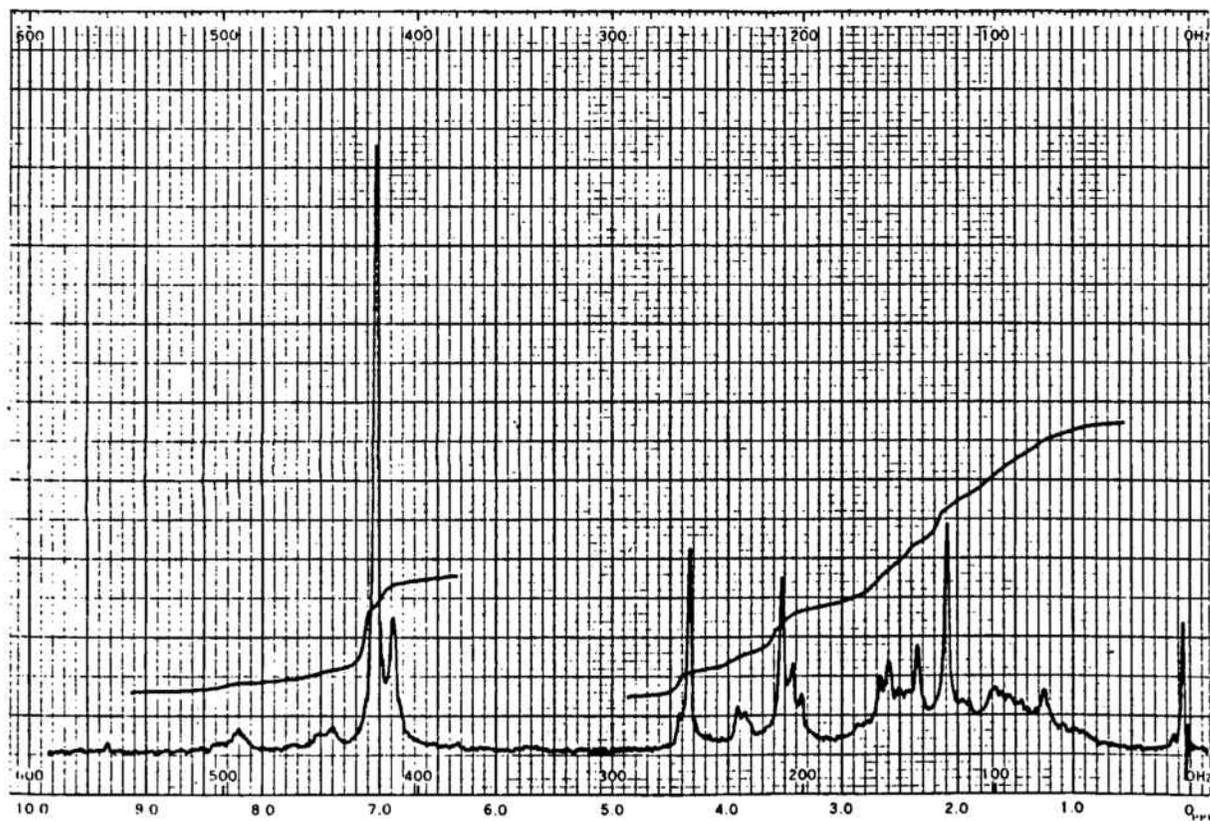
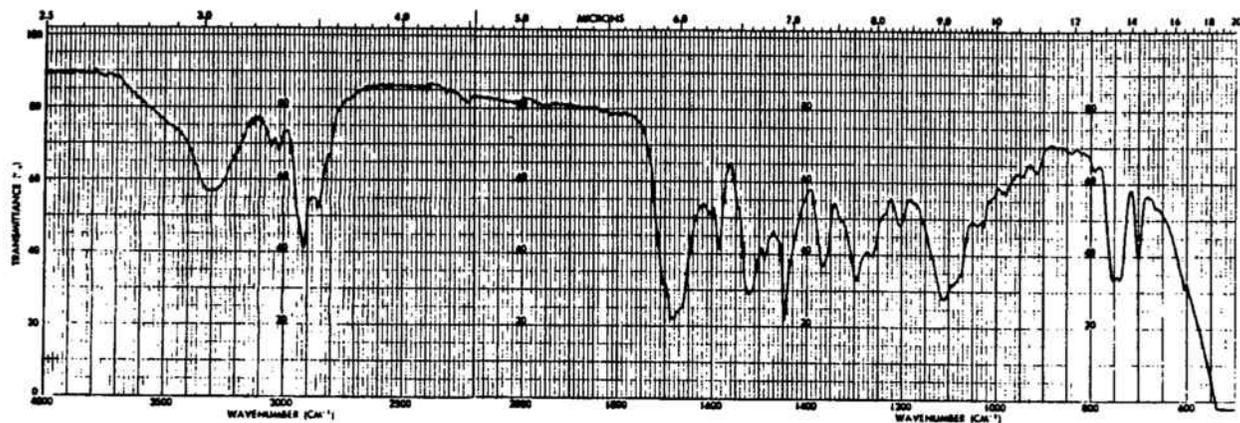
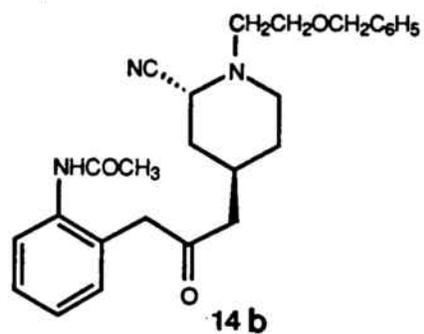


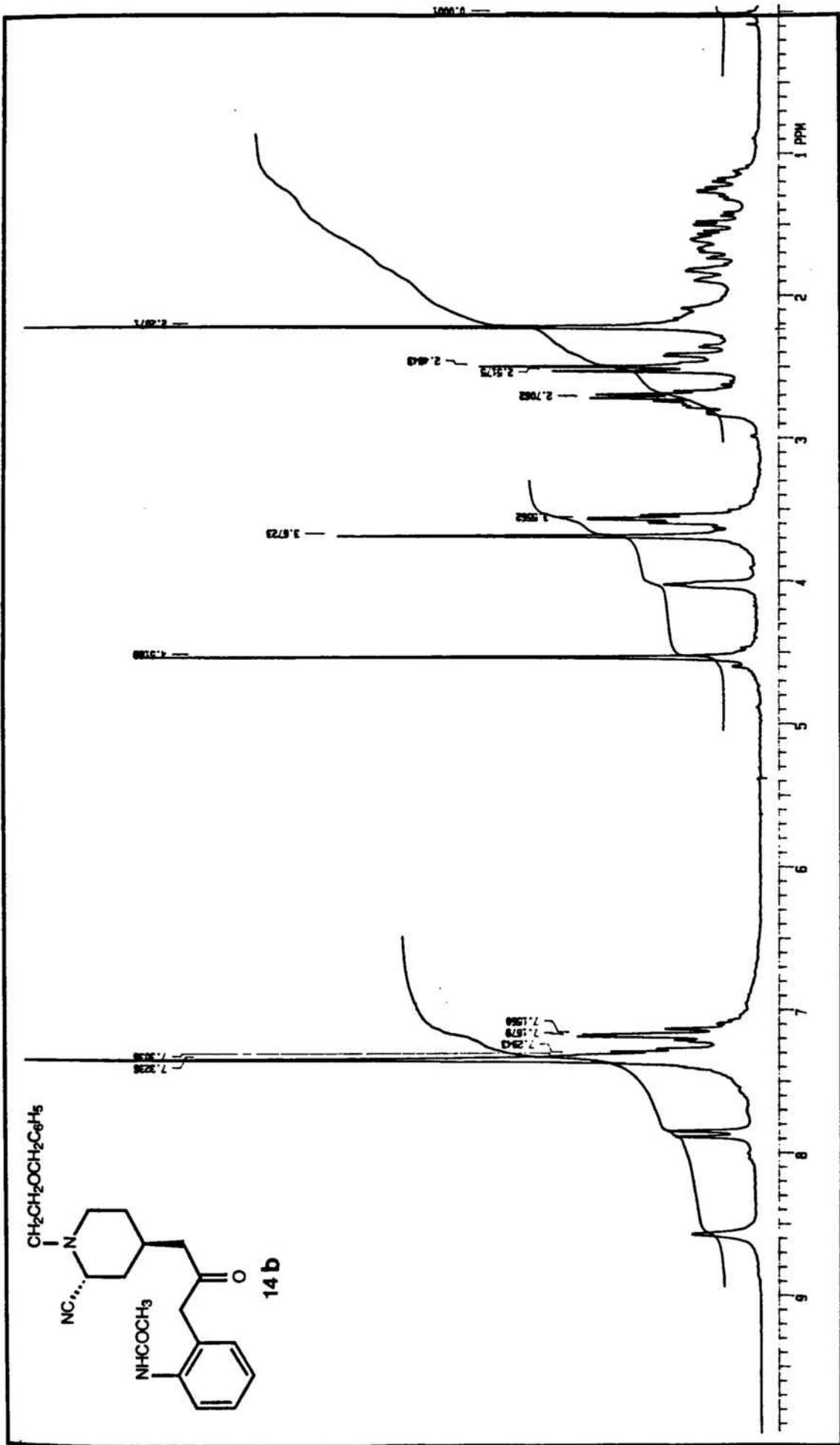
<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1-(2-Benciloxi)etil-4-[3-(o-acetamidofenil)acetoniil]piperidina

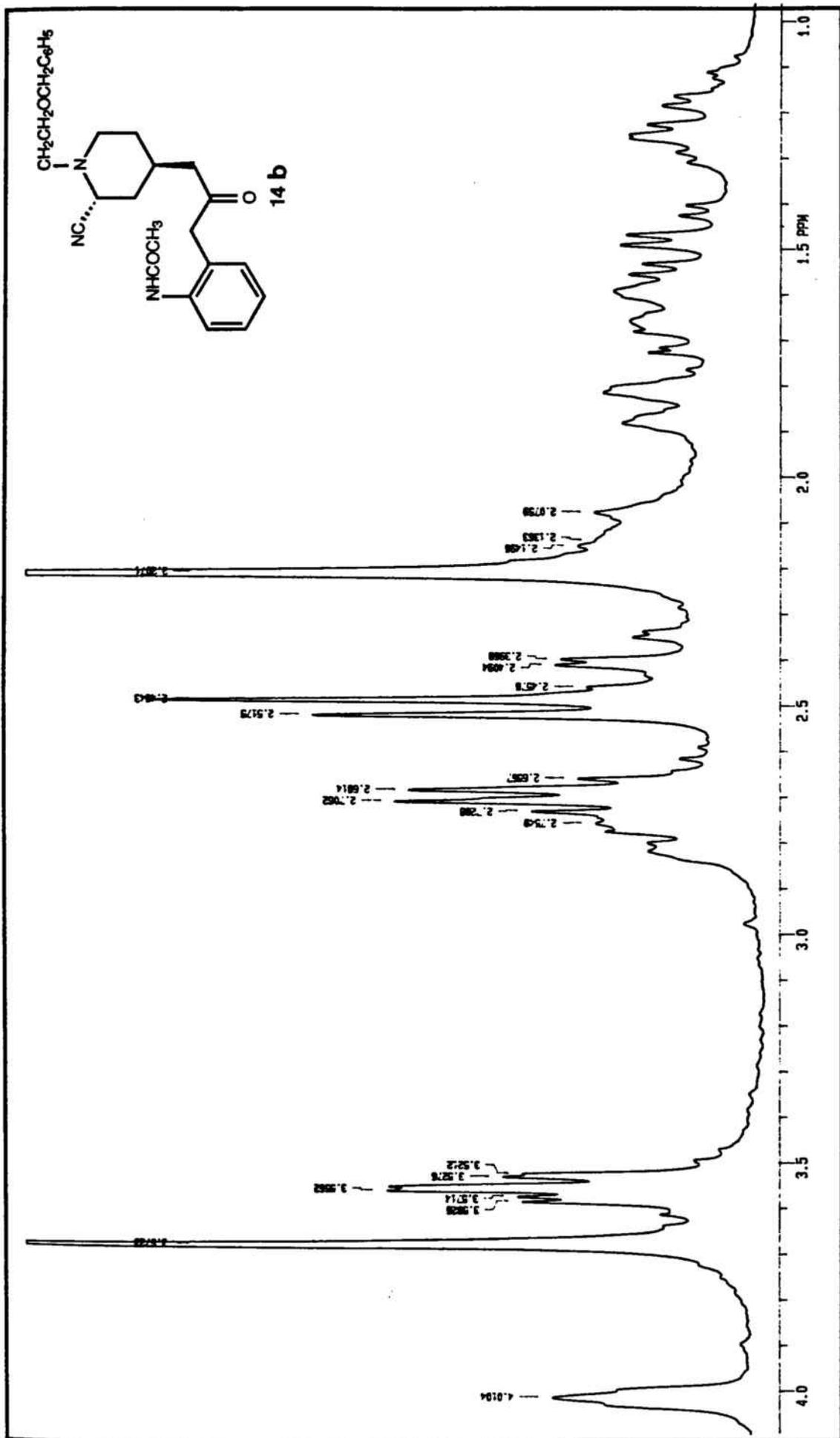


<sup>13</sup>C-RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1-(2-Benciloxi)etil-4-[3-(o-acetamidofenil)acetoni]piperidina

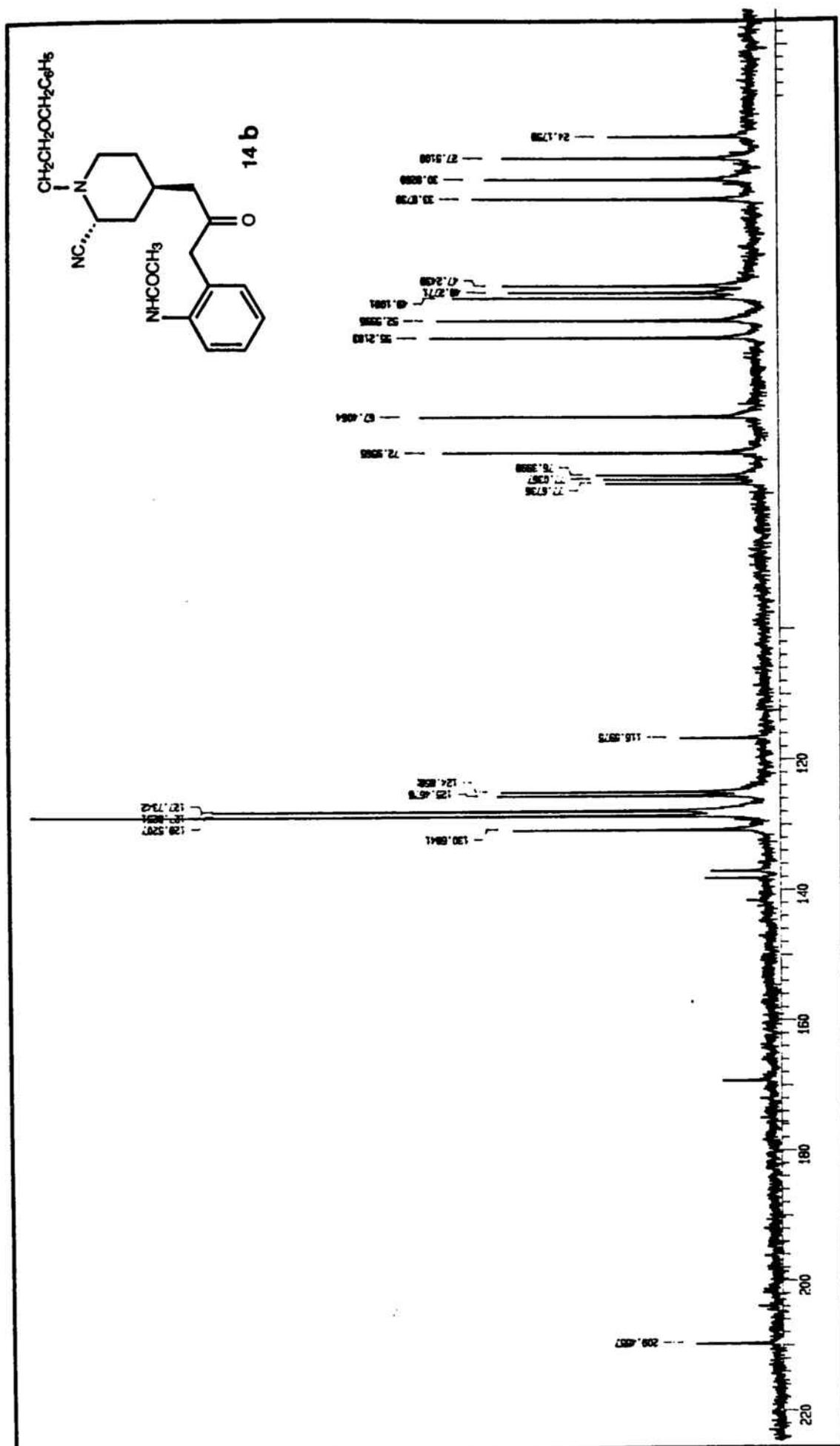
Trans-1-(2-Benciloxi)etil-4-[3-(o-acetamidofenil)  
 acetoni]l-2-piperidinacarbonitrilo





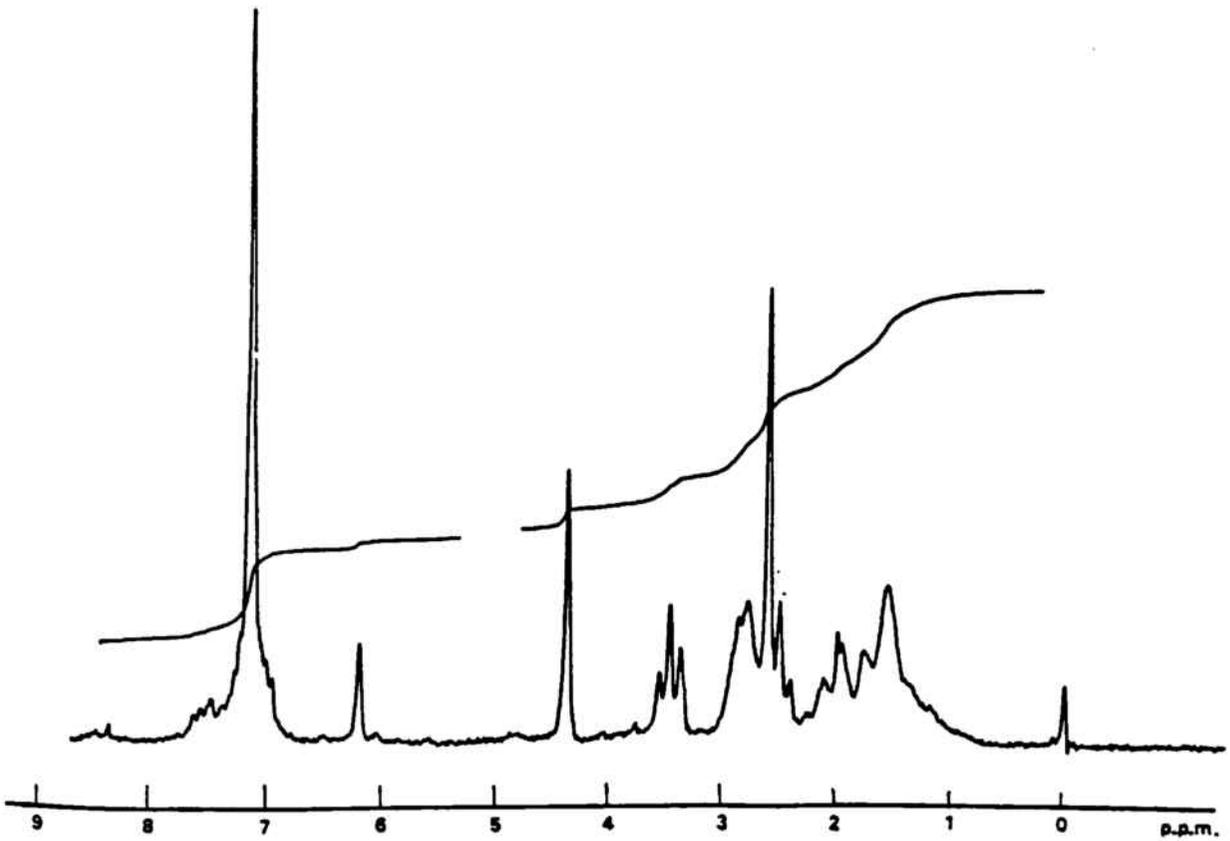
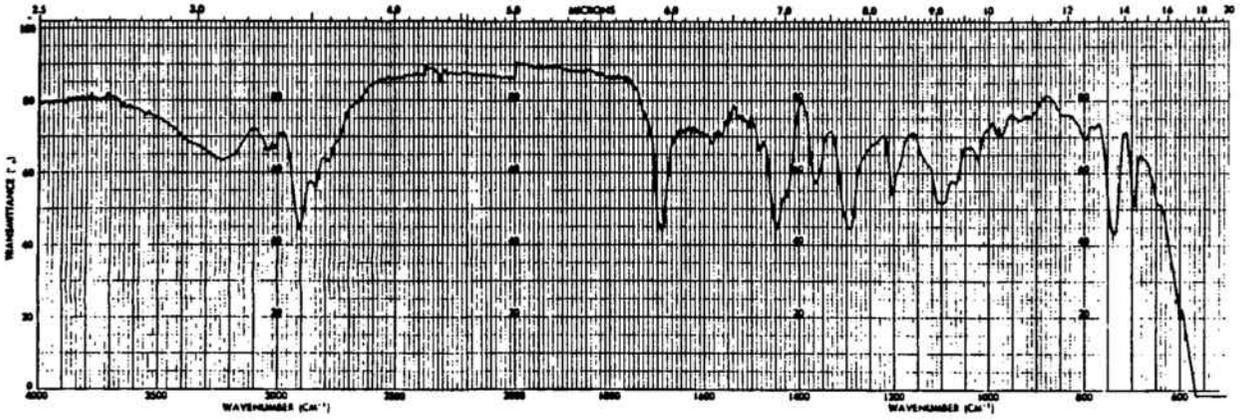
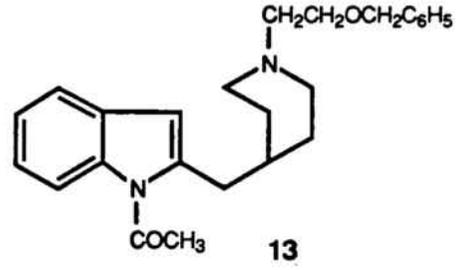


$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Trans-1-(2-Benciloxi)etil-4-[3-(o-acetamidofenil)acetoniil]-2-piperidinacarbonitrilo

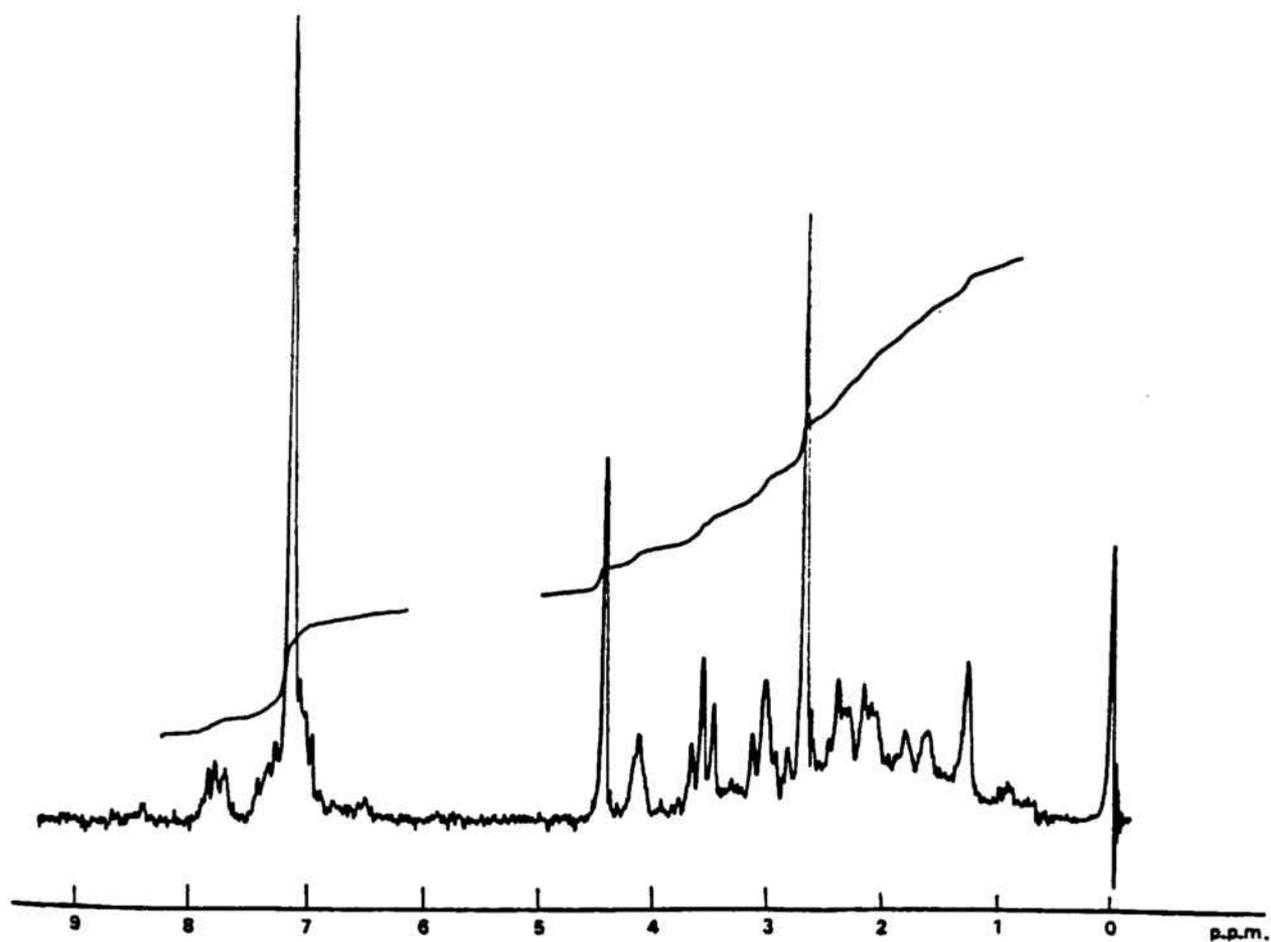
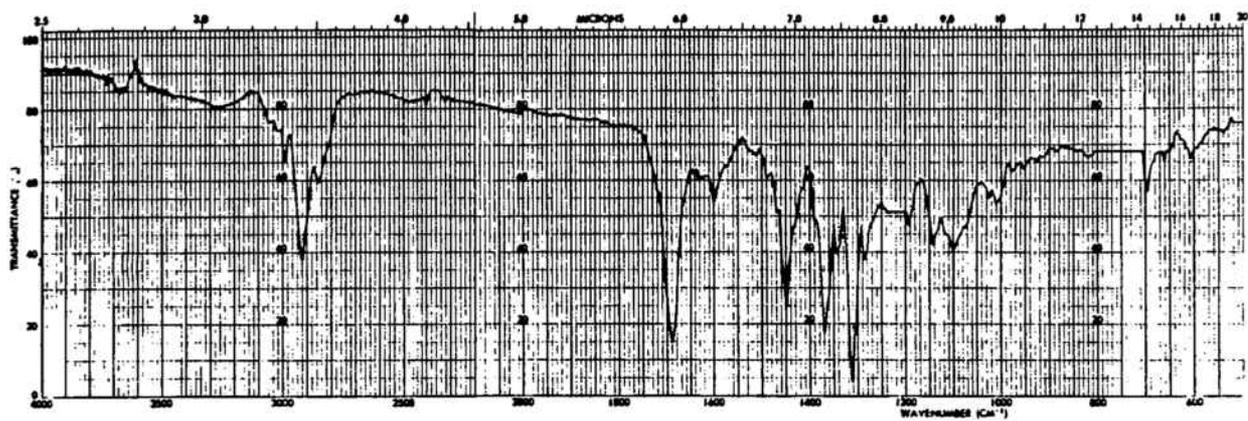
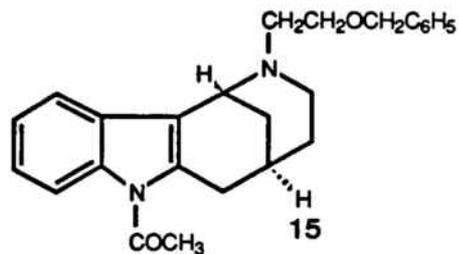


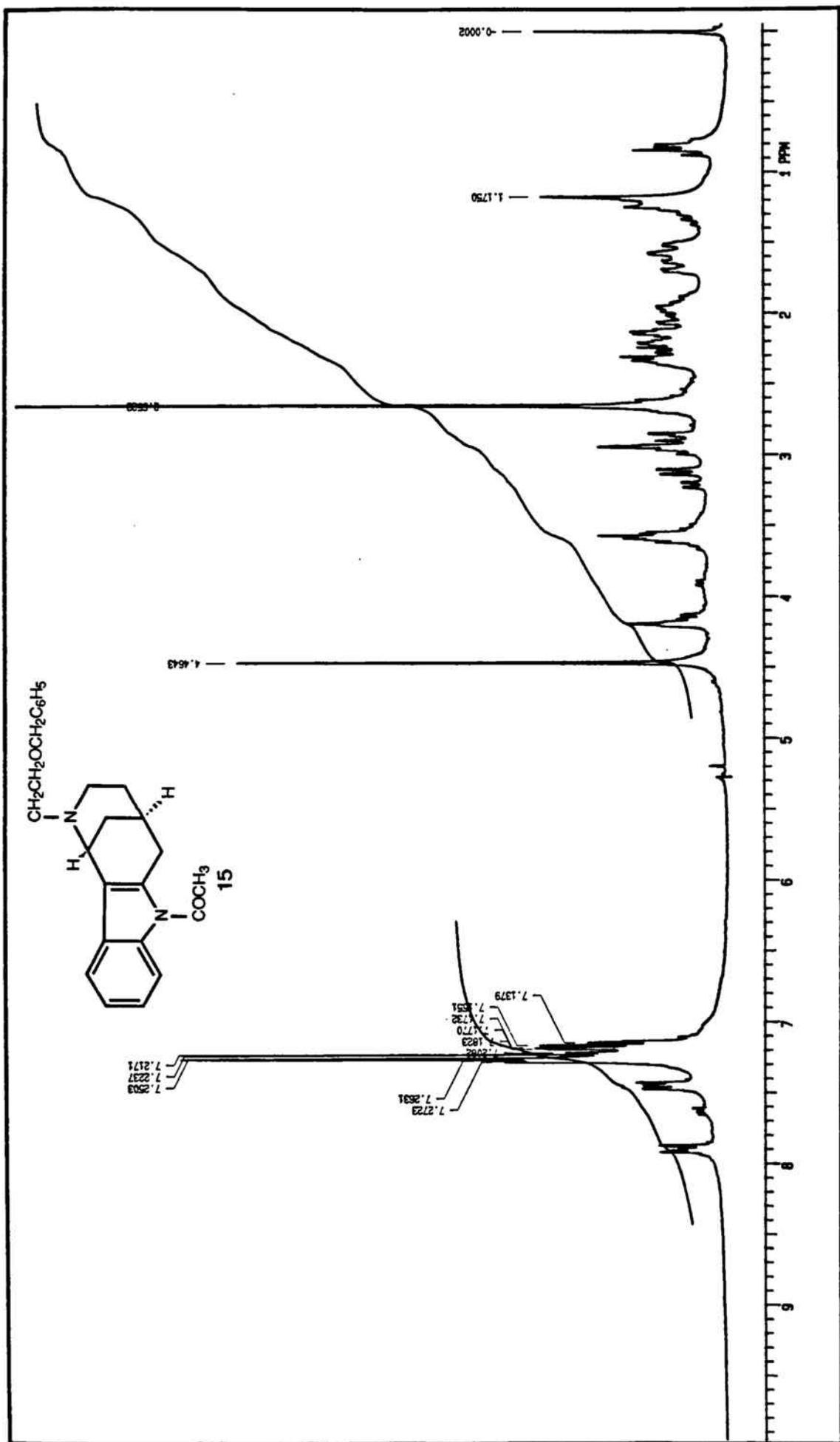
**13C-RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** Trans-1-(2-Benciloxi)etil-4-[3-(o-acetamidofenil)acetoni]l-2-piperidinacarbonitrilo

1-Acetil-2-[1-(2-benciloxietil)-4-piperidil]  
metilindol

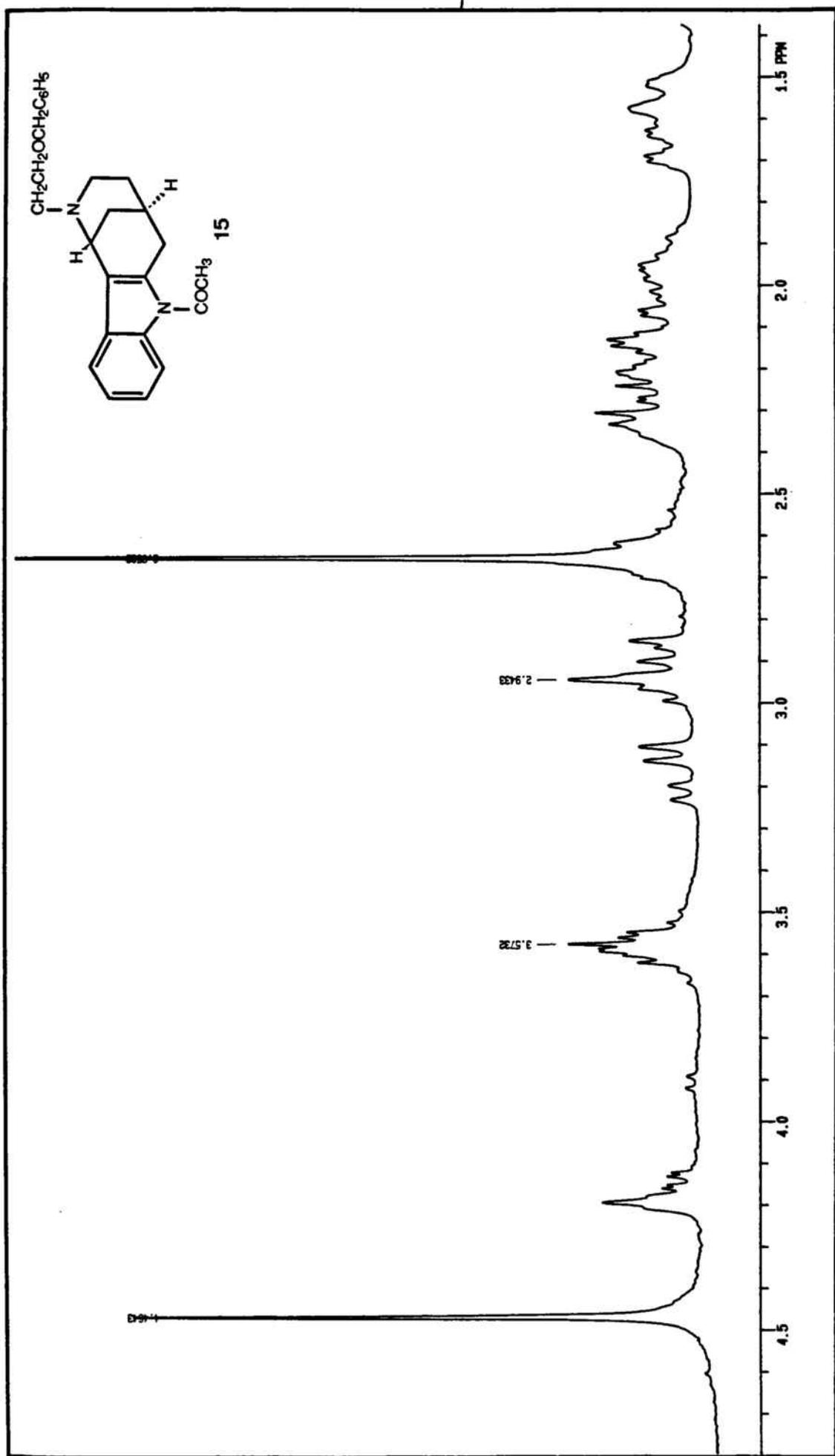


7-Acetyl-2-(2-benciloxietil)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-  
1,5-metanoazocino[4,3-b]indol

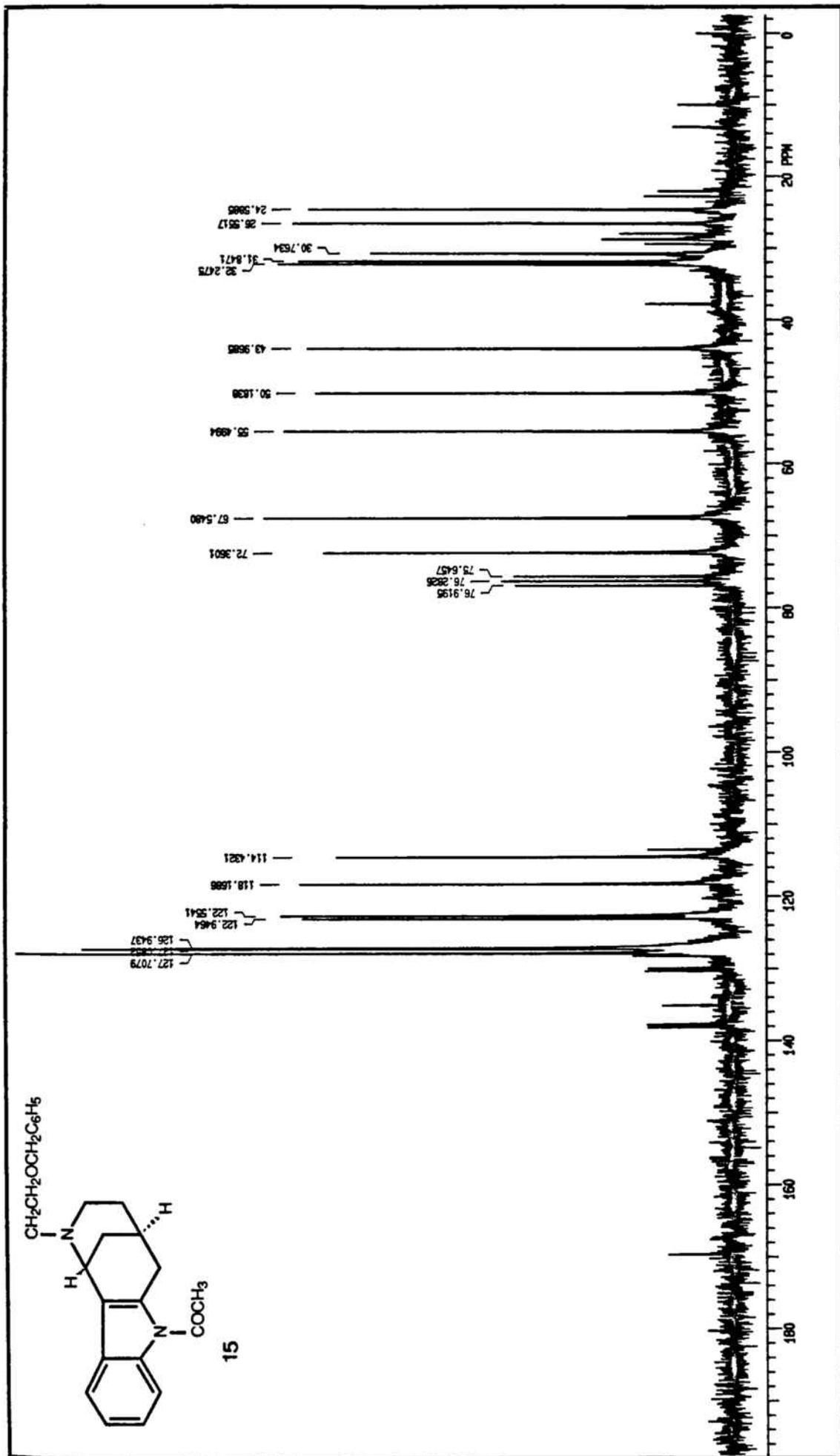




<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7-Acetyl-2-(2-benciloxietil)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol

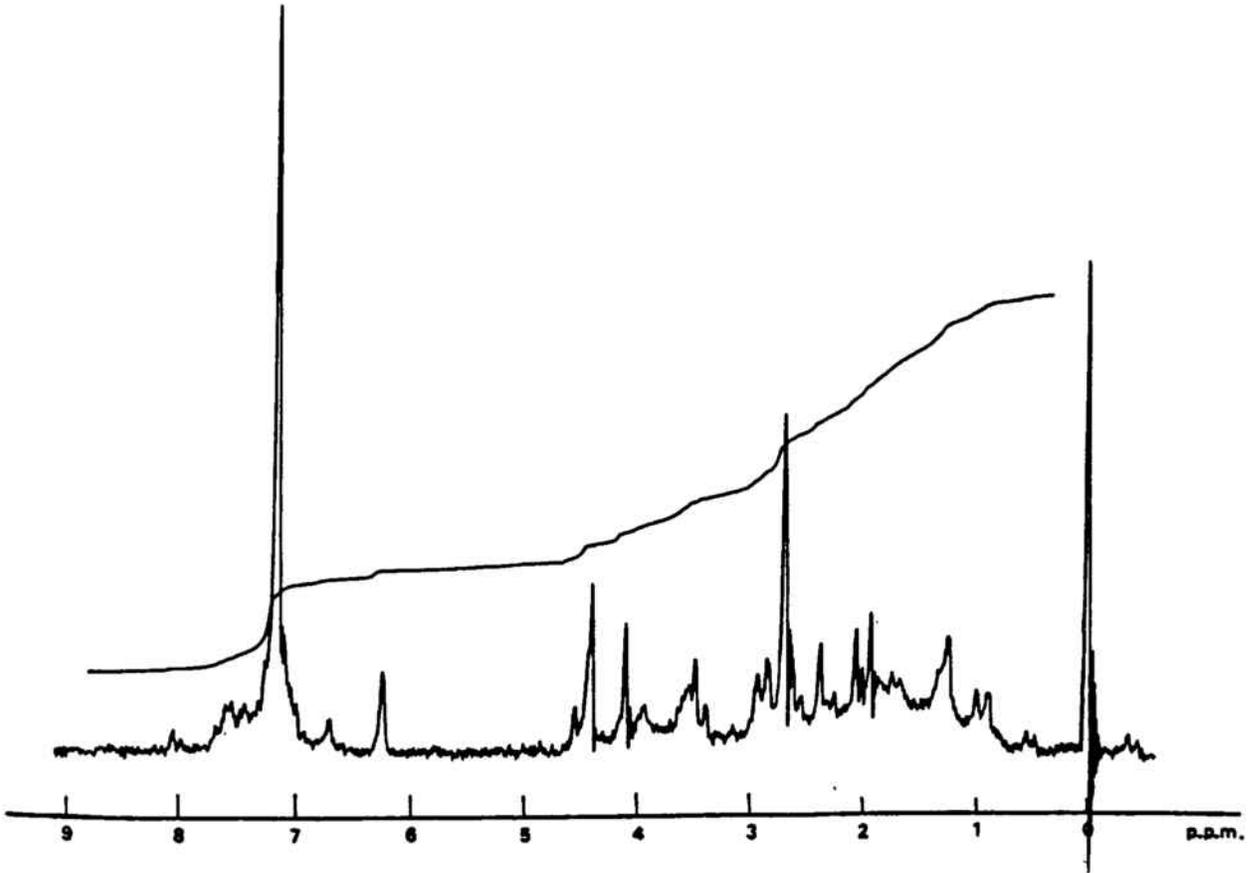
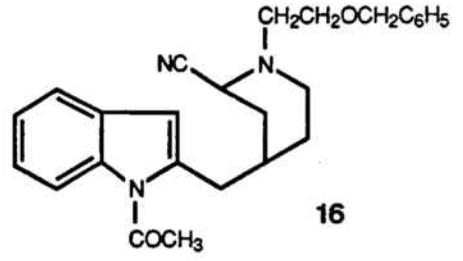


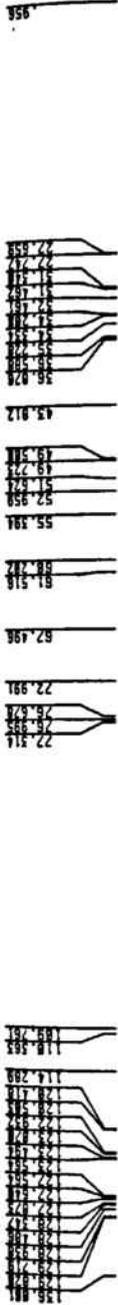
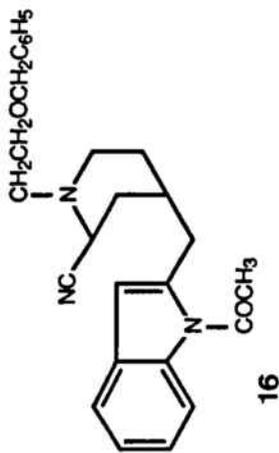
<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7-Acetil-2-(2-benciloxietil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol

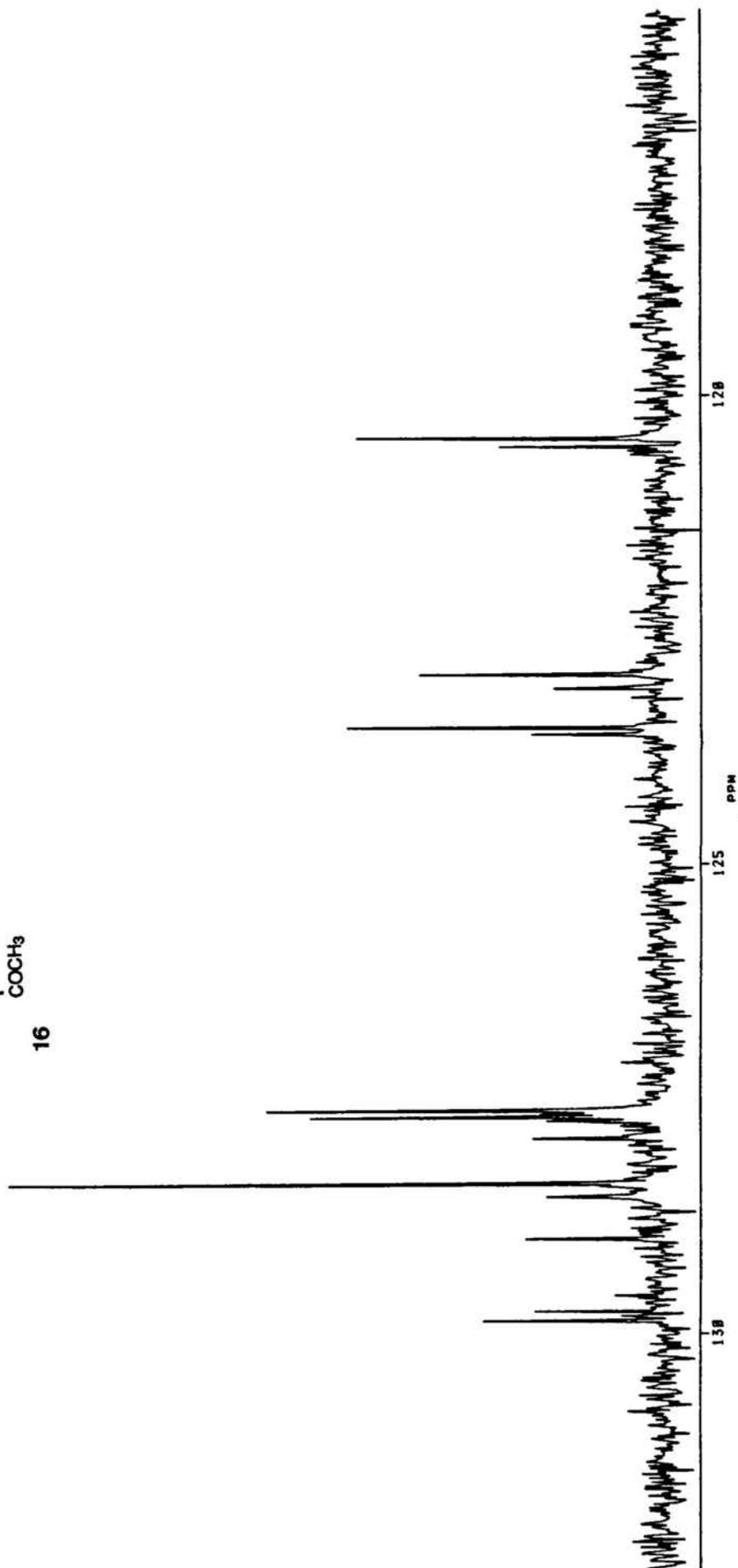
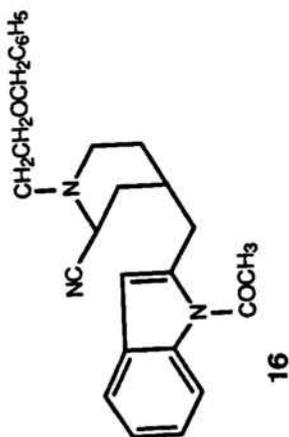


$^{13}\text{C}$ -RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7-Acetyl-2-(2-benciloxietil)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-metanoazocino[4,3-b]indol

1-Acetil-2-[1-(2-benciloxietil)-2-ciano-  
-4-piperidil]metilindol

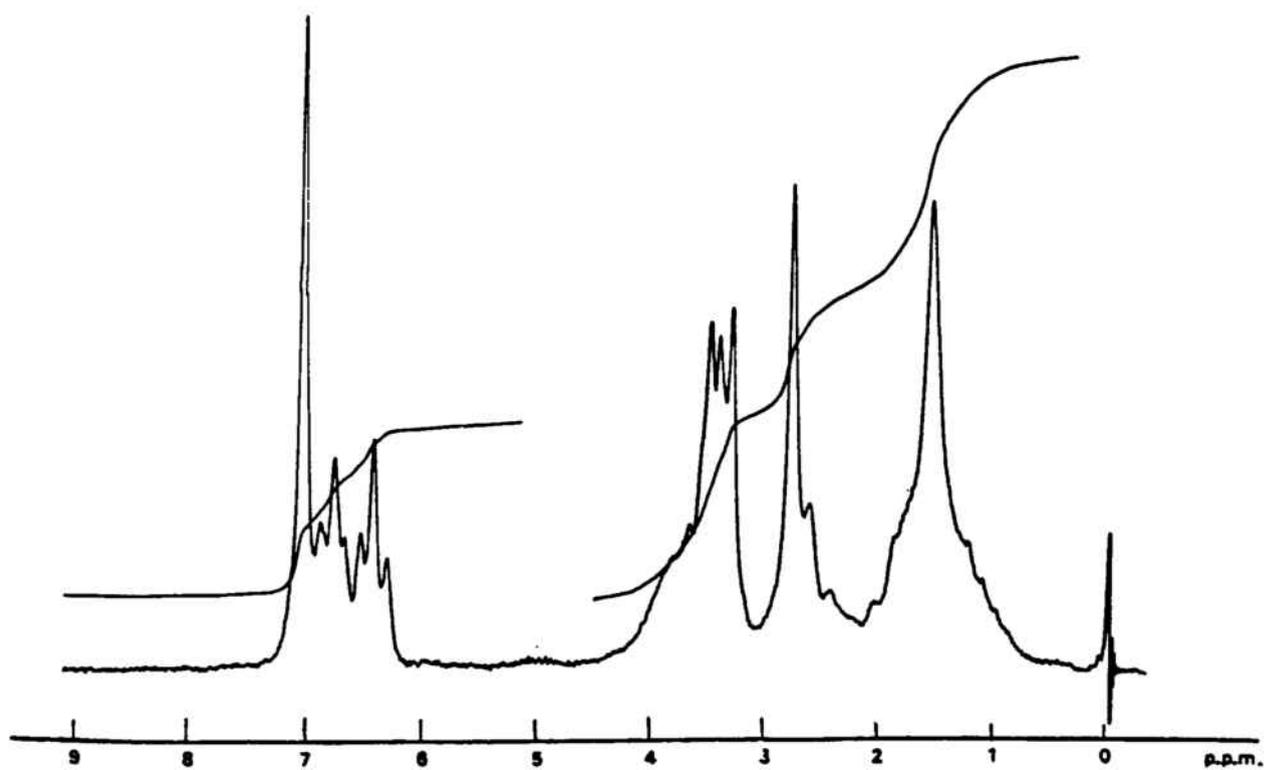
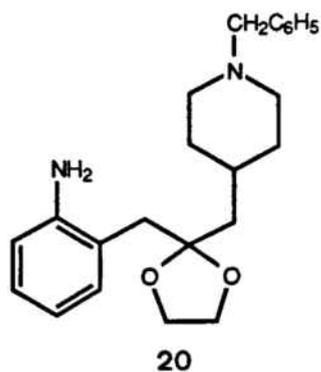




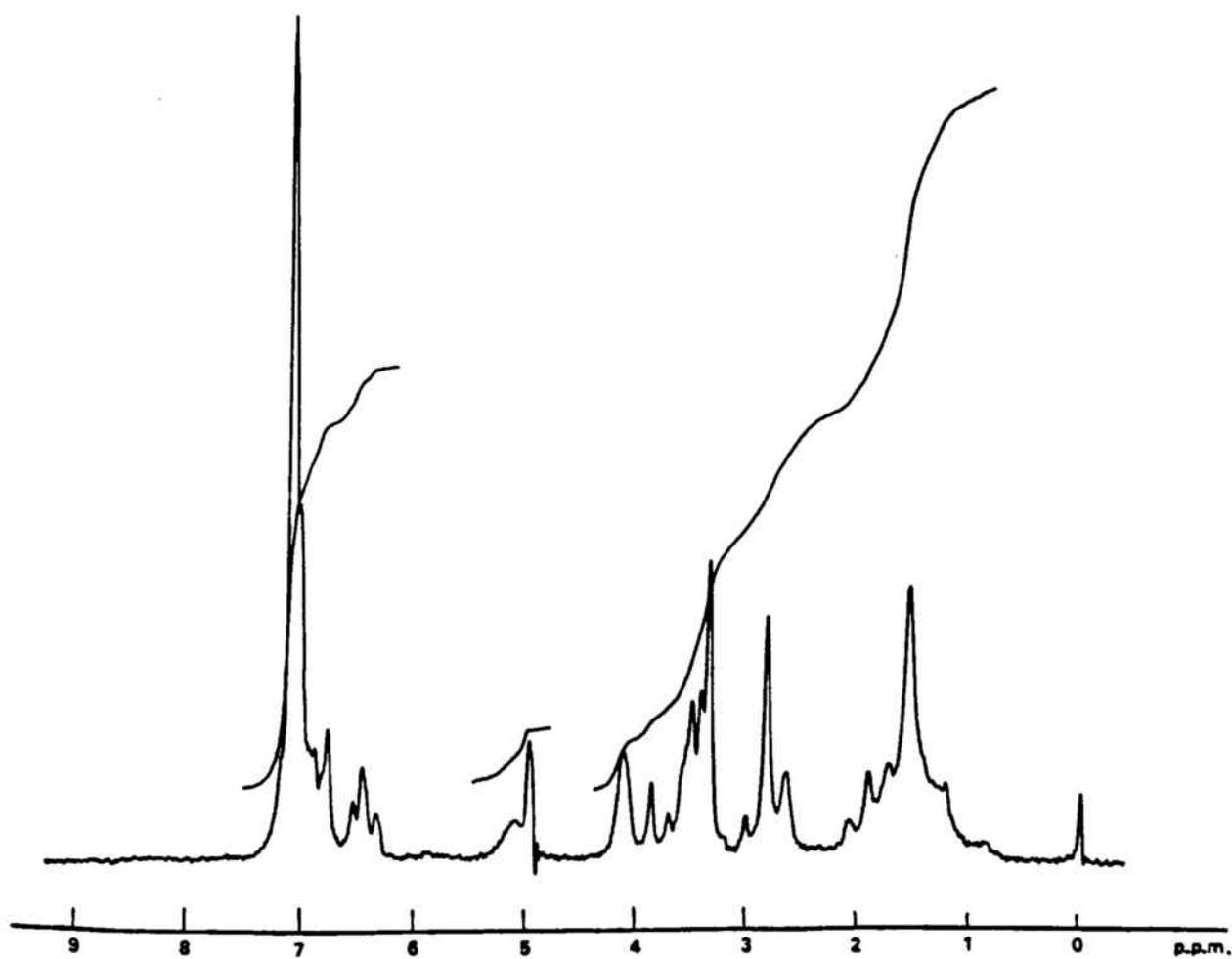
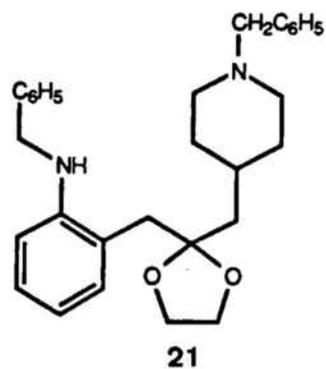
128.574  
127.574128.686  
127.514  
127.921128.912  
127.912  
127.612  
127.612128.992  
128.534  
128.398128.987  
128.787

$^{13}\text{C}$ -RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1-Acetil-2-[1-(2-benciloxietil)-2-ciano-4-piperidil]metilindol

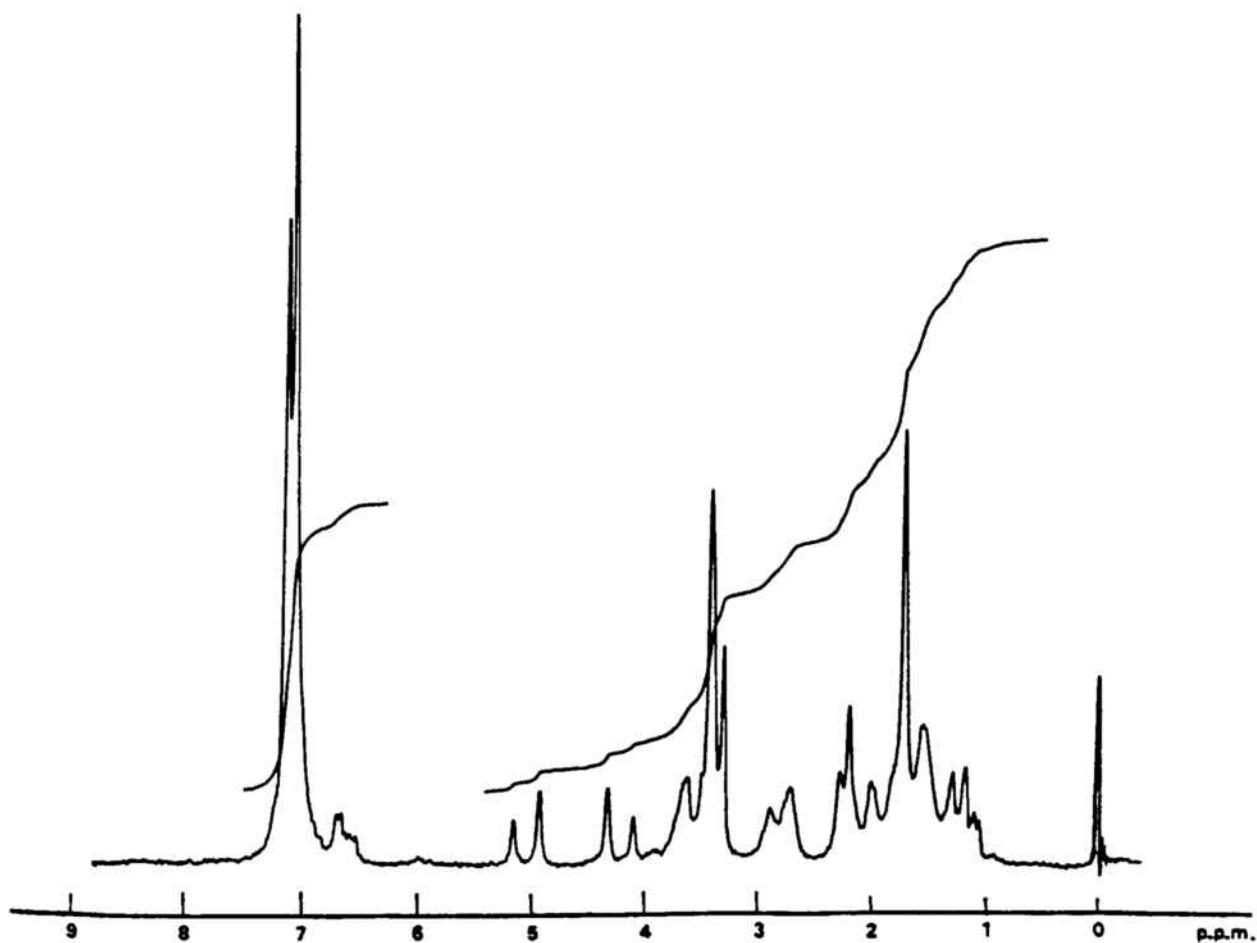
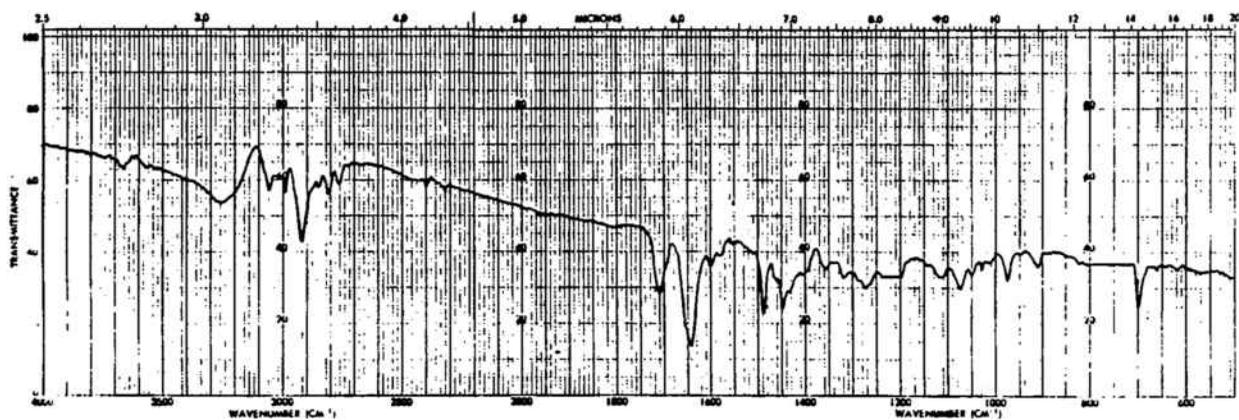
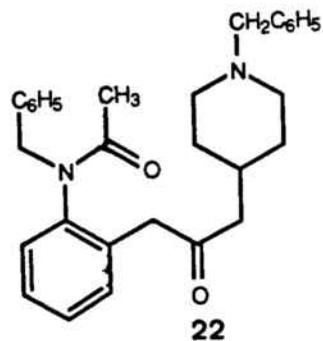
Etilenacetal de la 1-(1-bencil-4-piperidil)-  
-3-(o-aminofenil)-2-propanona

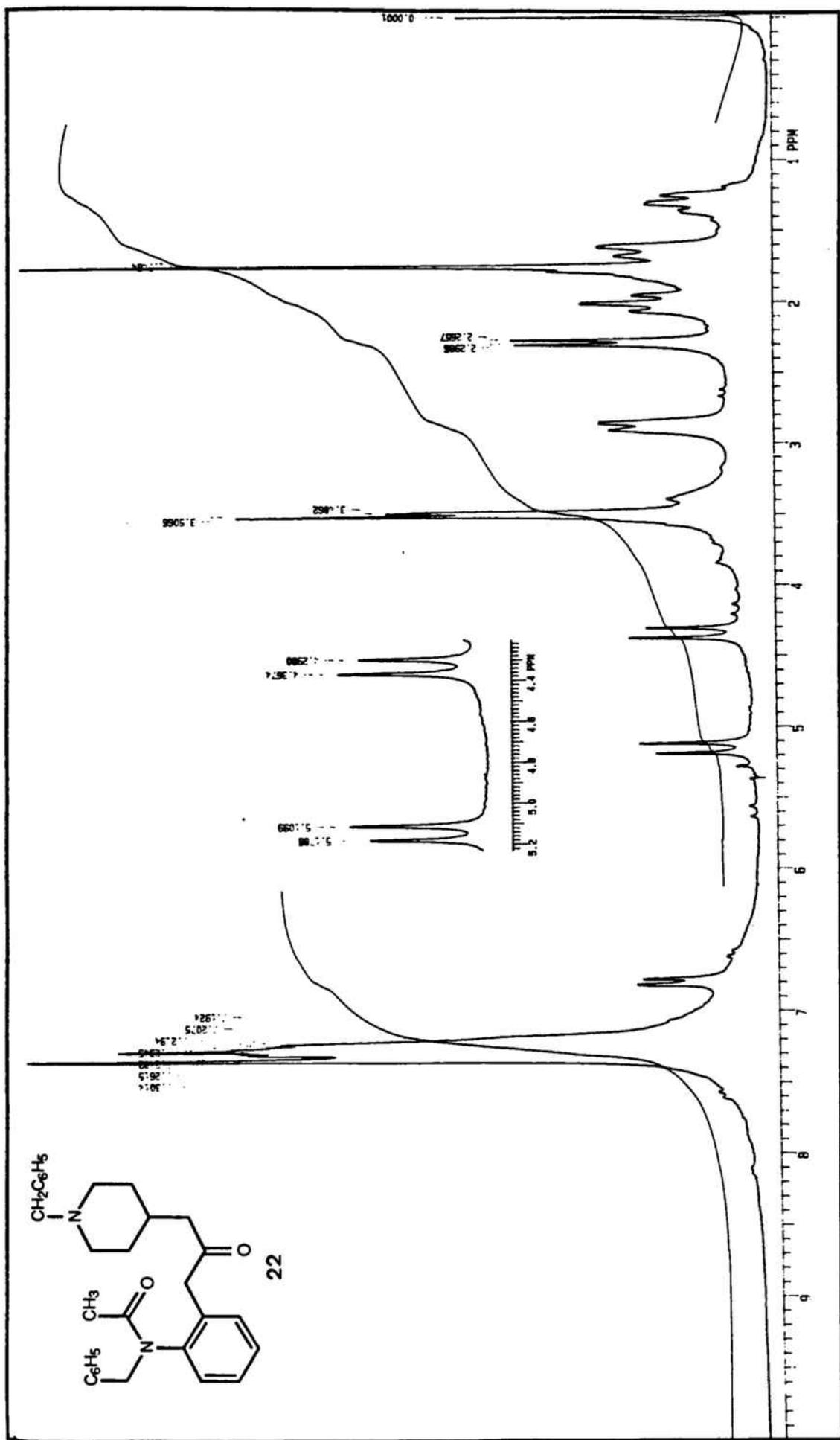


Etilenacetal de la 1-(1-bencil-4-piperidil)-3-  
-[o-(N-bencil)aminofenil]-2-propanona

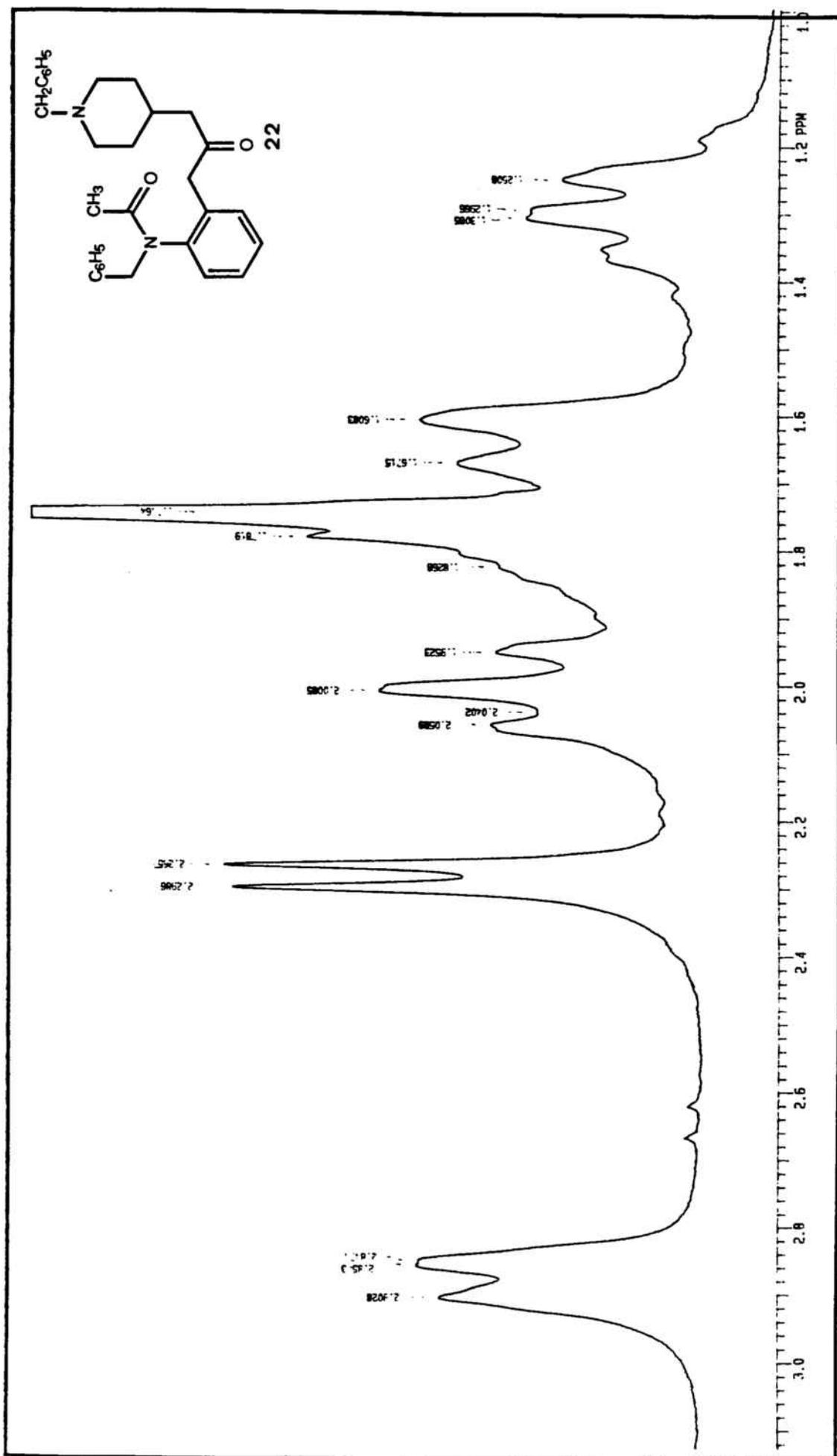


N-Bencil-o-[3-(1-bencil-4-piperidil)-  
-2-oxopropil]acetanilida





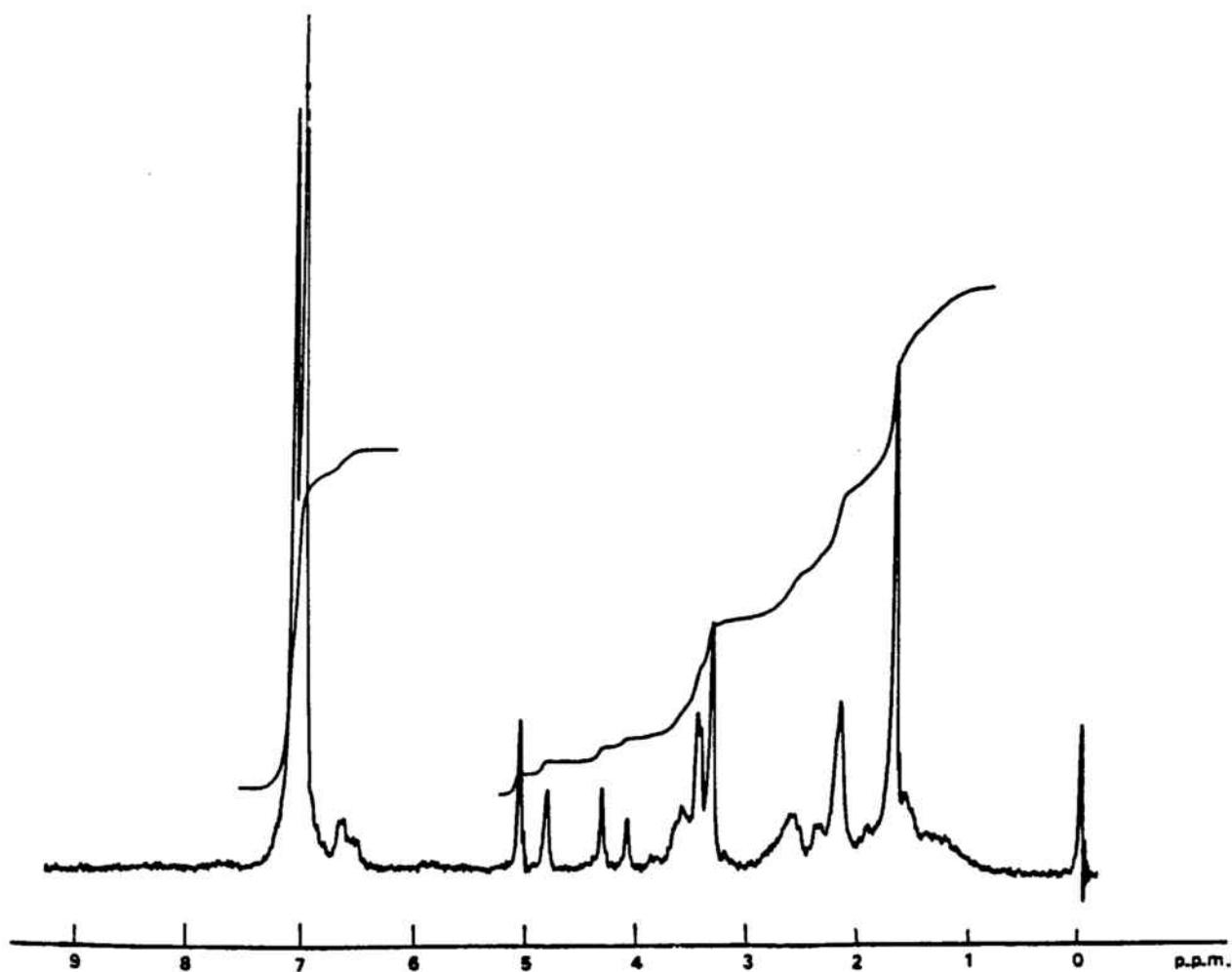
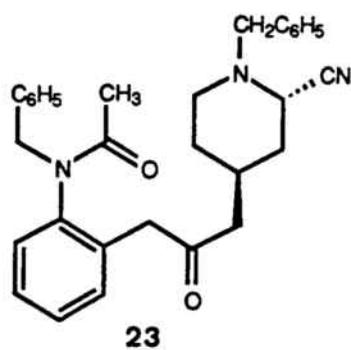
<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): N-Bencil-o-[3-(1-bencil-4-piperidil)-2-oxopropil]acetanilida



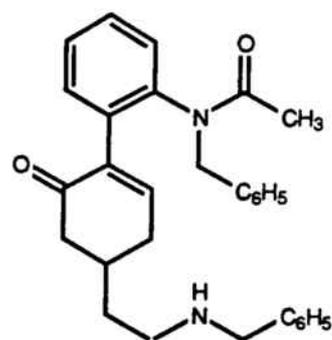
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): N-Bencil-o-[3-(1-bencil-4-piperidil)-2-oxopropil]acetanilida



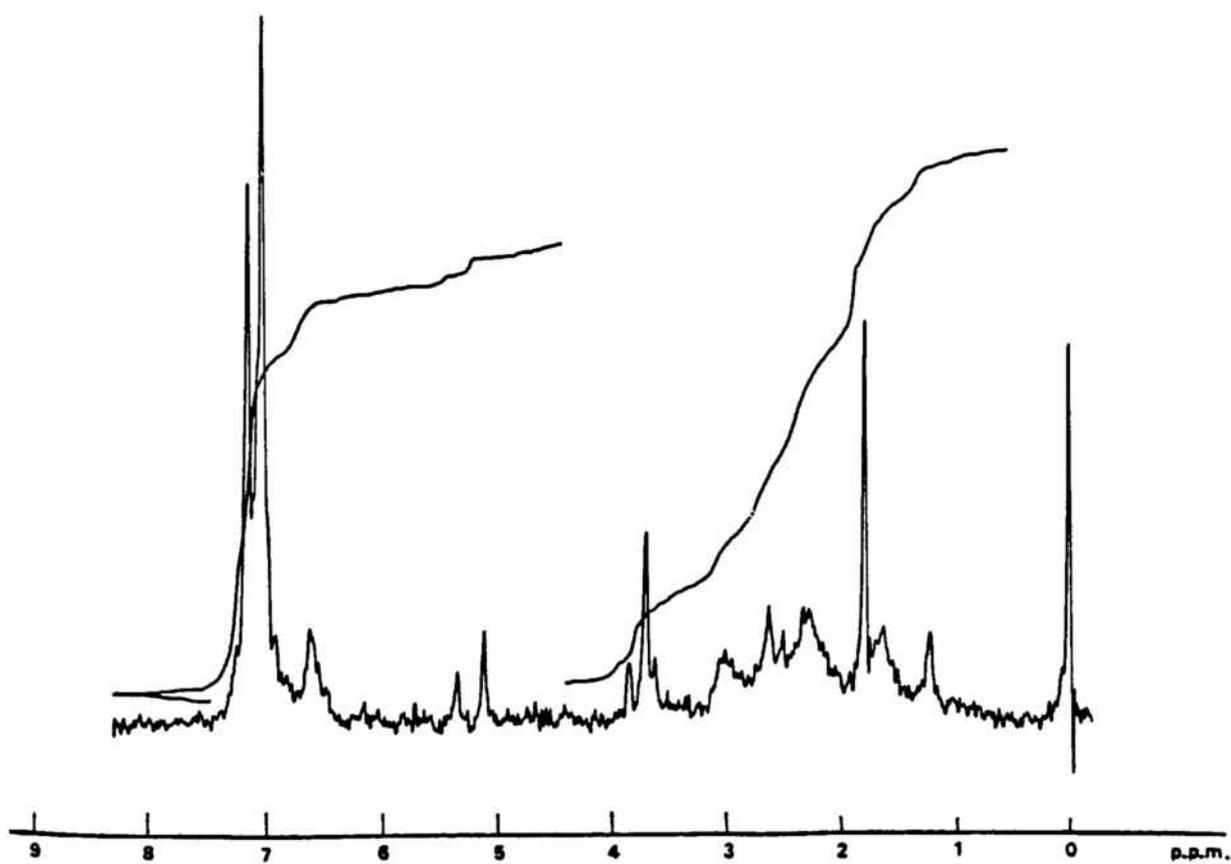
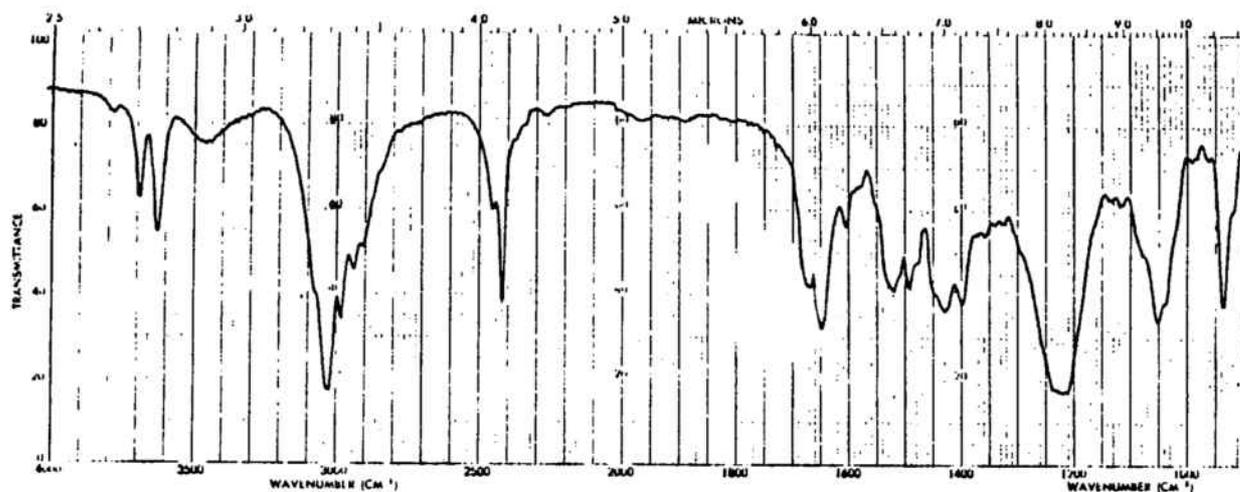
Trans-1-(bencil)-4-[3-[o-(N-bencil)acetamidofenil]  
 acetonil]-2-piperidinacarbonitrilo



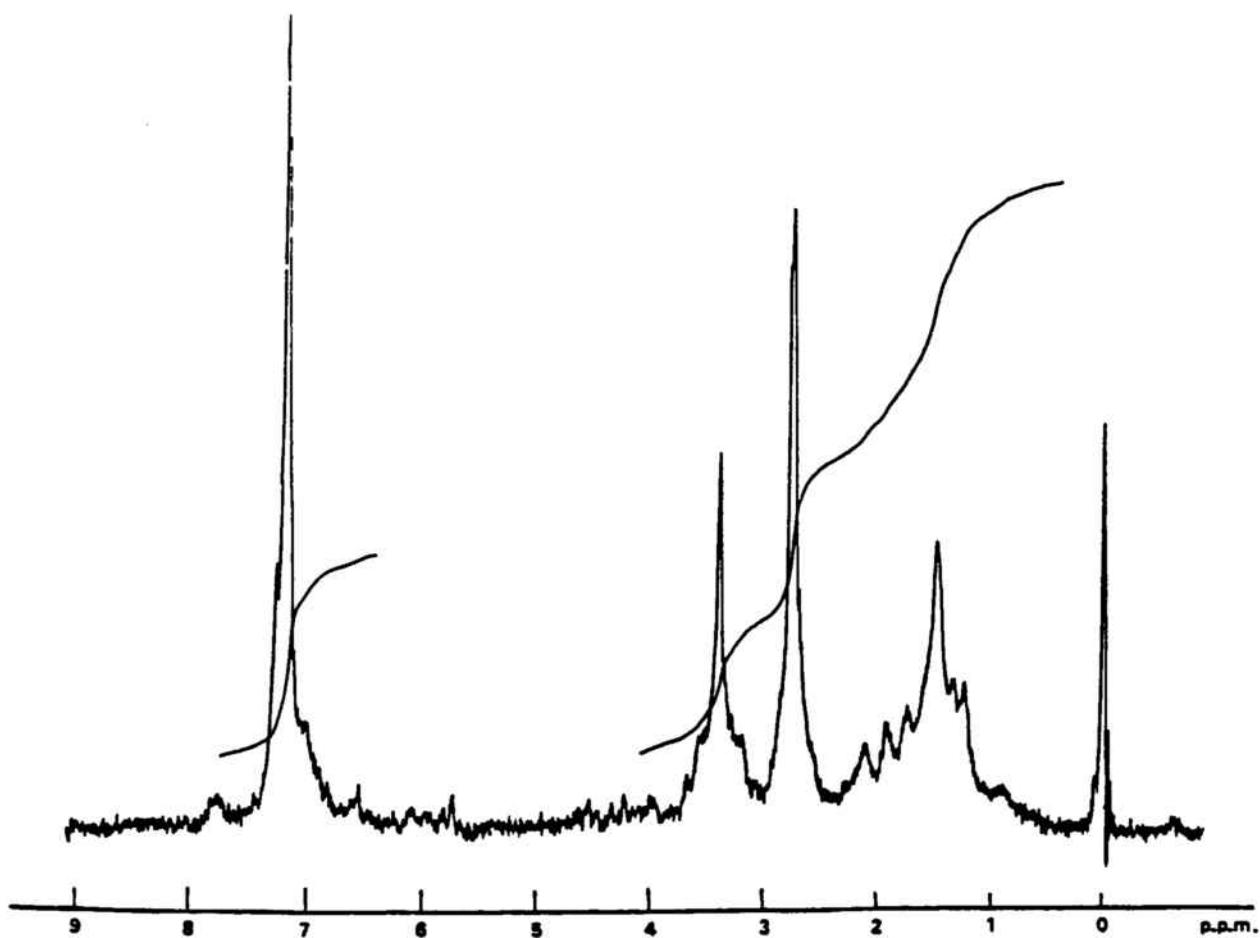
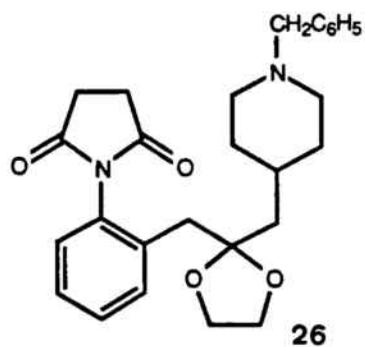
2-[o-(N-bencil)acetamidofenil]-5-[2-(bencilamino)etil]-2-ciclohexenona

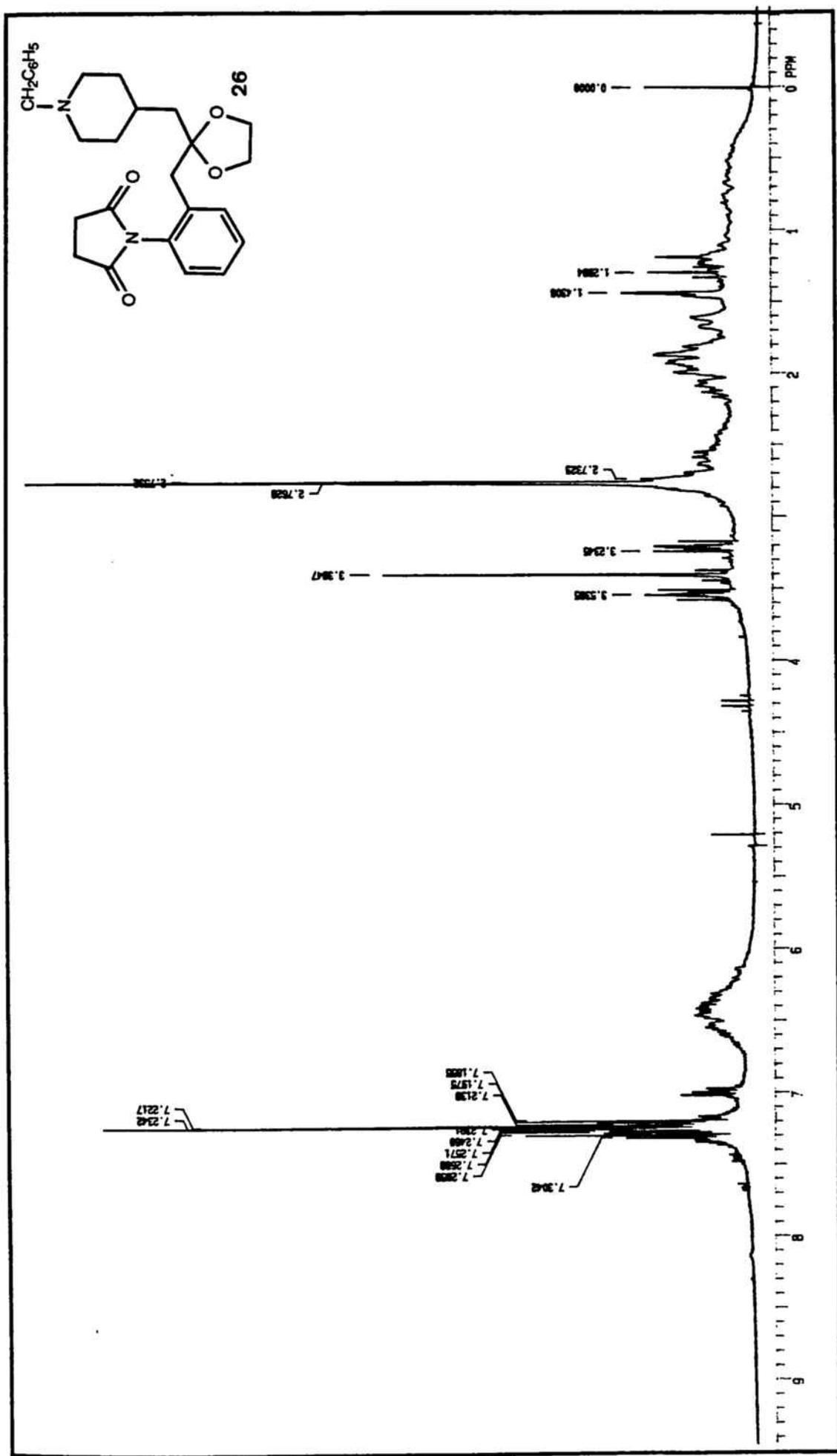


24

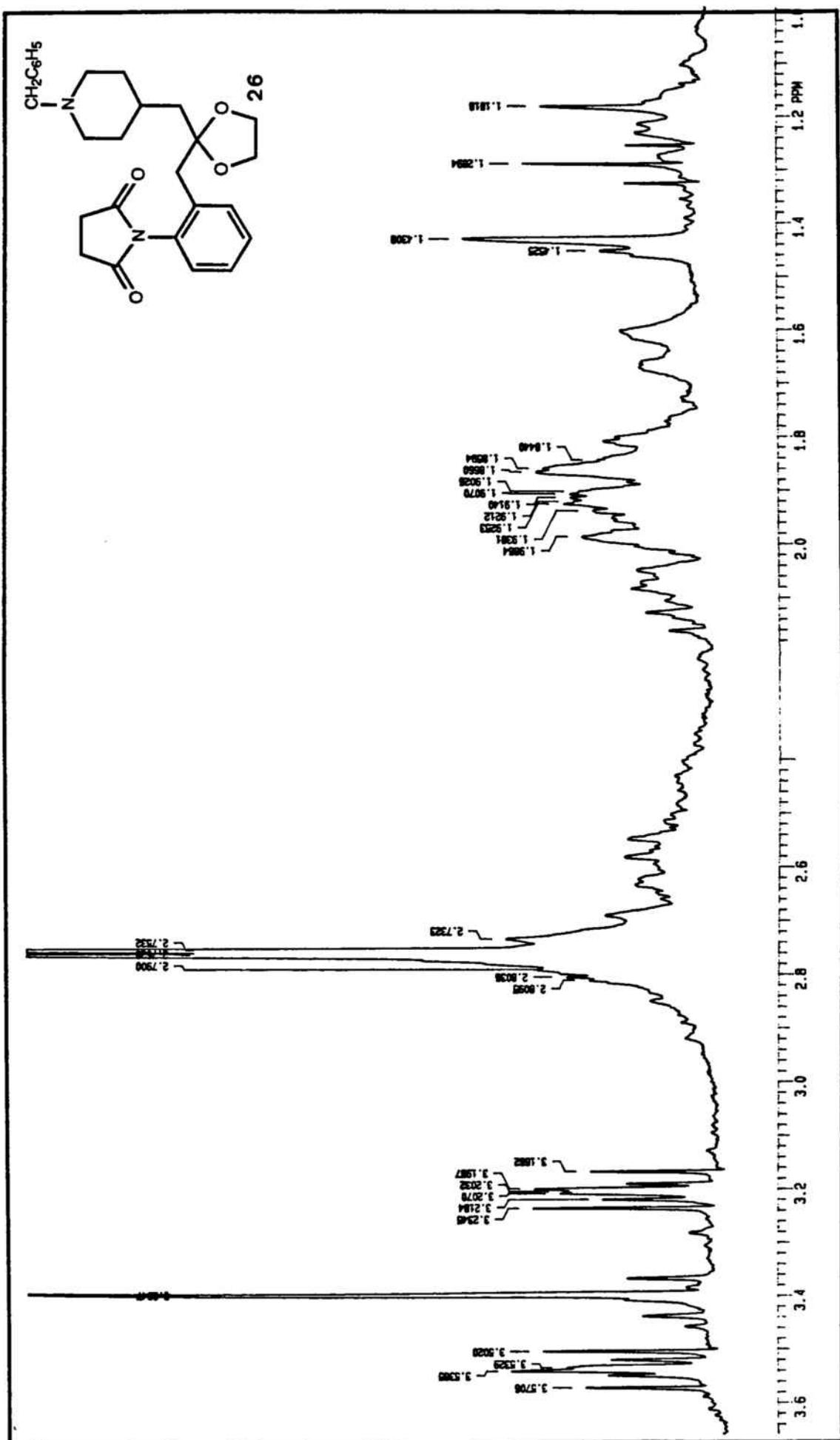


Etilenacetal de la 1-(1-bencil-4-piperidil)-  
-3-(o-succinimidofenil)-2-propanona

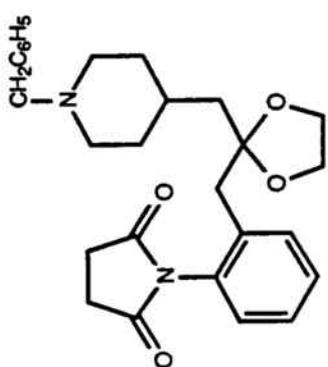




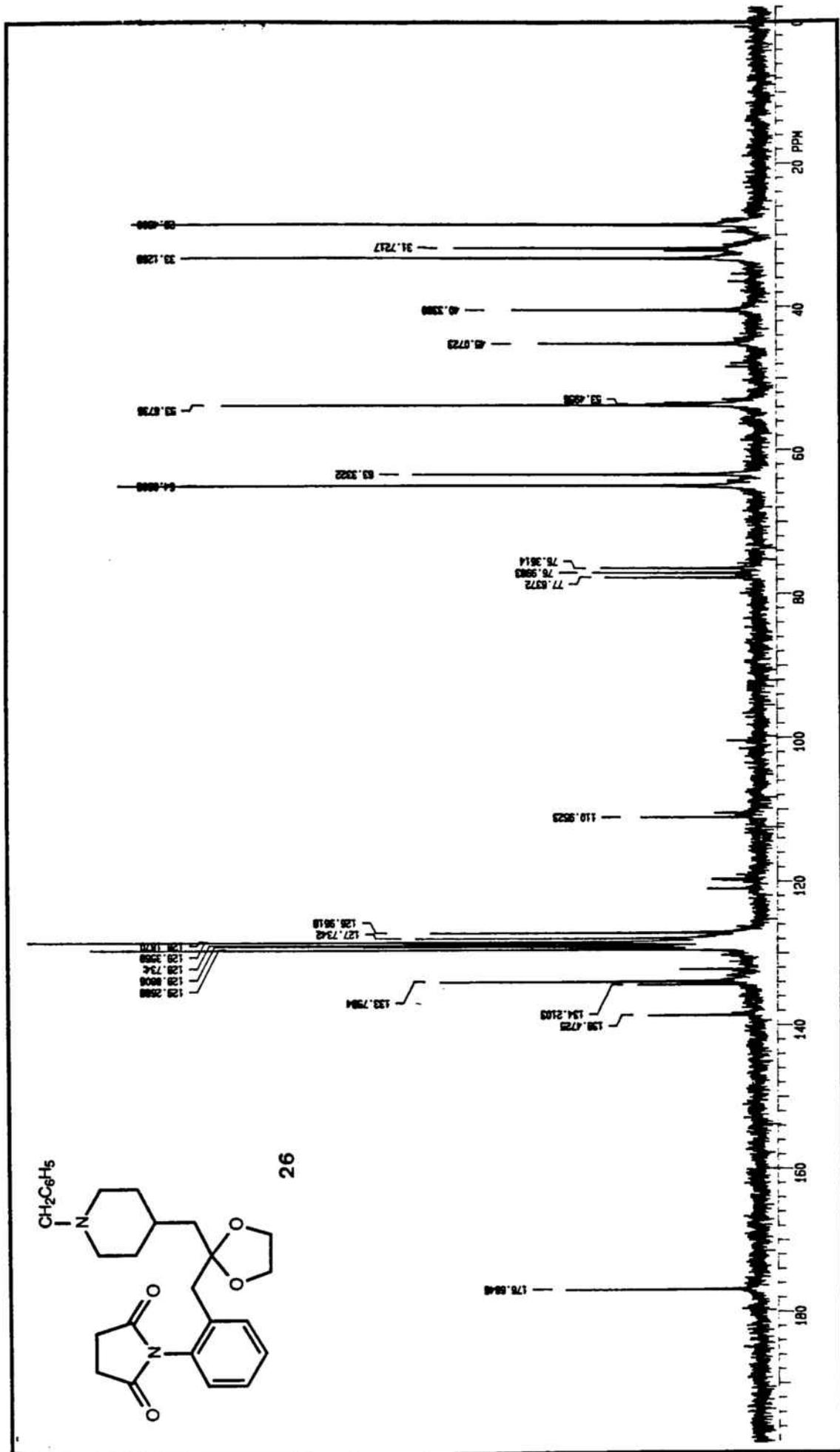
<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Etilenacetat de la 1-(1-bencil-4-piperidil)-3-(*o*-succinimidofenil)-2-propanona



<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Etilenacetal de la 1-(1-bencil-4-piperidil)-3-(o-succinimidofenil)-2-propanona

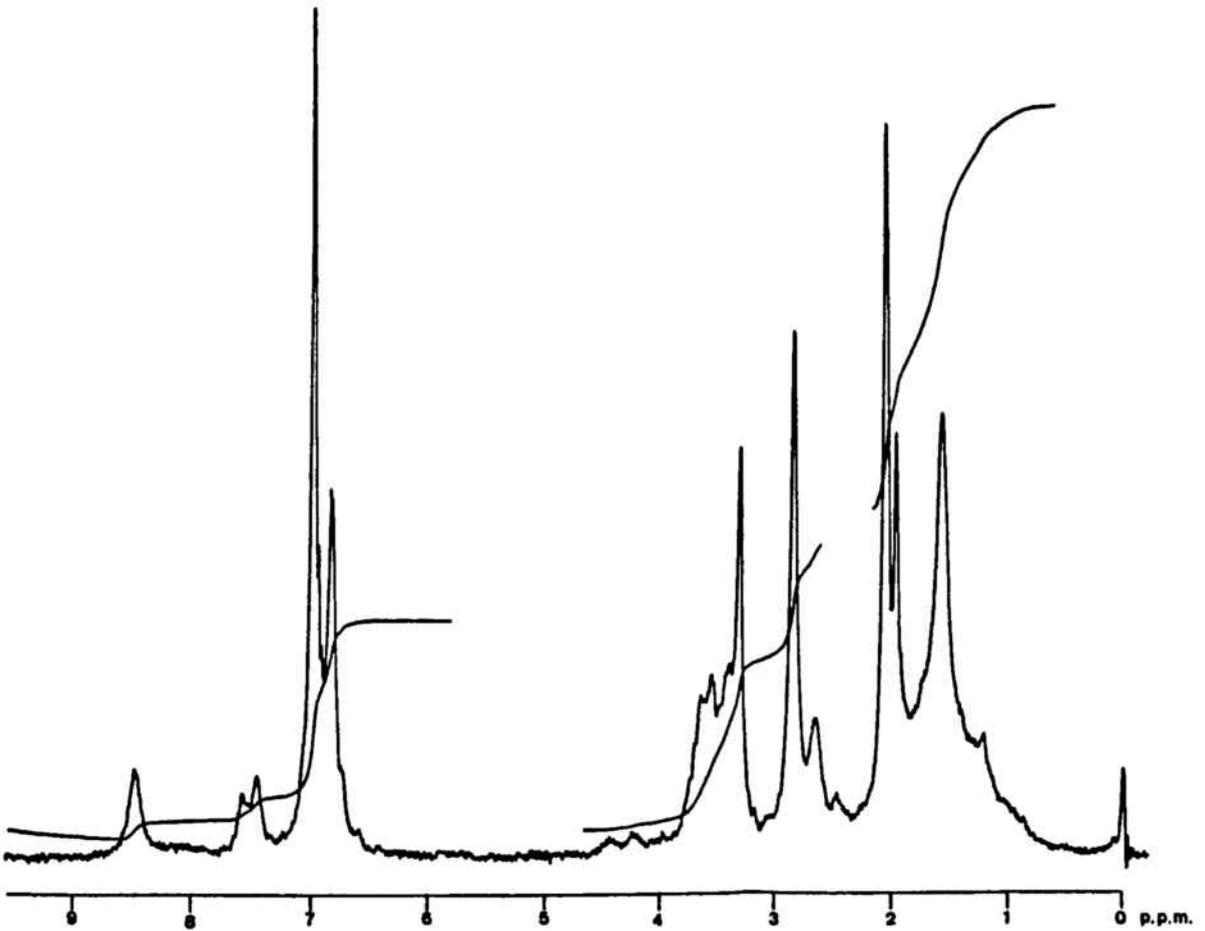
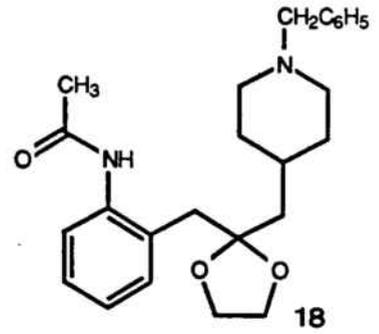


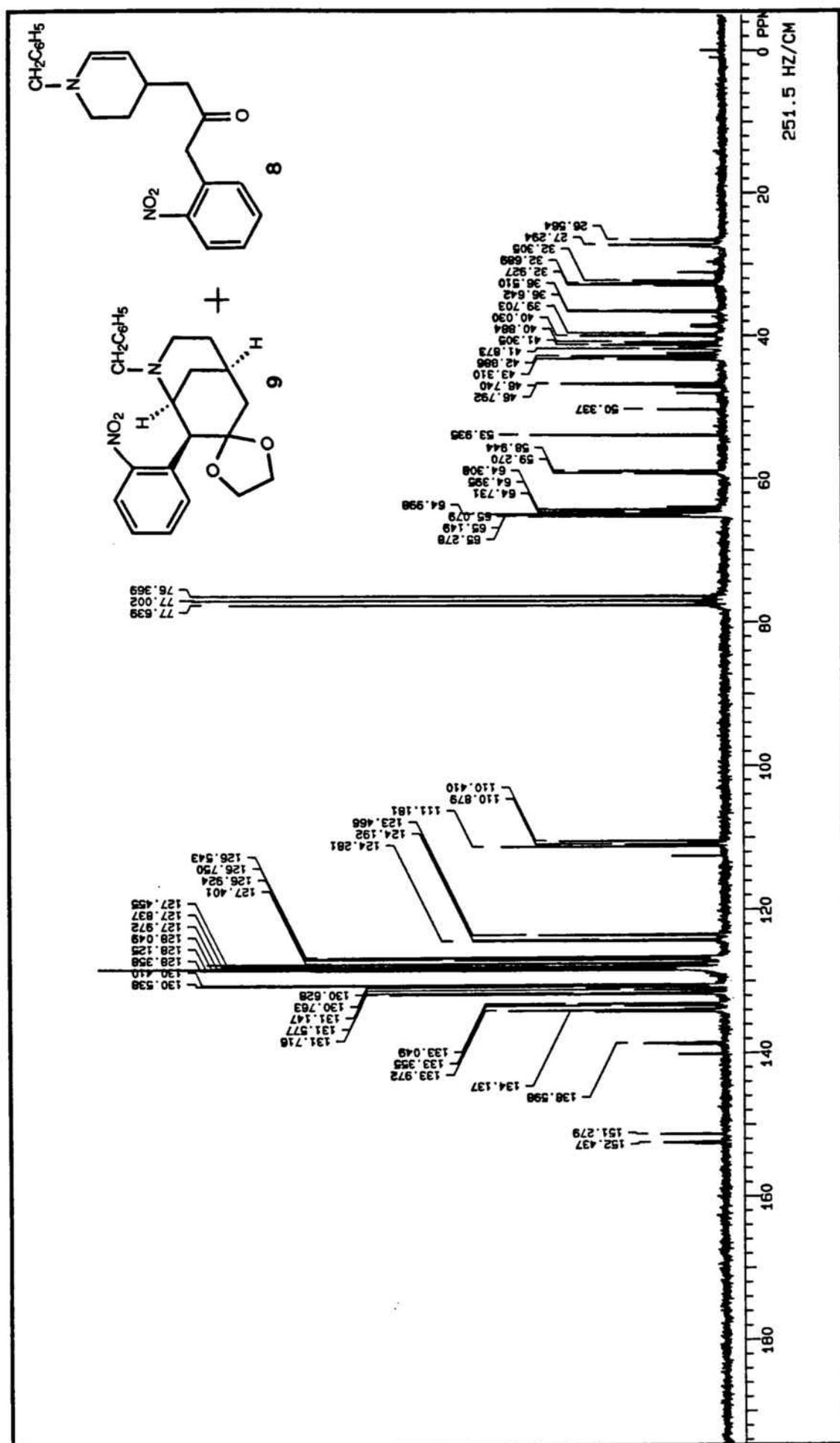
26



<sup>13</sup>C-RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Etilenacetal de la 1-(1-bencil-4-piperidil)-3-(o-succinimidofenil)-2-propanona

Etilenacetal de la 1-(1-bencil-4-piperidil)-  
-3-(o-acetamidofenil)-2-propanona





$^{13}\text{C}$ -RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Acetal etilénico de la 2-bencil-8-(*o*-nitrofenil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona y 1-bencil-4-[3-(*o*-nitrofenil)-2-oxopropil]-1,4,5,6-tetrahidropiridina

## 5. CONCLUSIONES

1. Los compuestos del tipo 8-(o-nitrofenil)-2-alkuil-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona muestran una elevada inestabilidad que se manifiesta en la fácil fragmentación de su agrupación de  $\beta$ -amino-cetona en un proceso de tipo retro-Michael. Esta labilidad tiene su origen en la conjunción de dos factores: la fuerte congestión estérea en el sistema bicíclico motivada por la presencia de sustituyentes voluminosos en C-8 y en el nitrógeno azabicyclico que guardan entre sí una relación 1,3 y la acidez del protón en C-8 flanqueado por dos grupos atrayentes de electrones.
2. Los intentos de obtención de los 8-nitrofenilazabicyclicos, referidos anteriormente, en su forma acetálica, a fin de estabilizar el sistema en base a la disminución de la acidez del protón 8-H, fueron infructuosos. Así, el tratamiento en medio ácido del acetal etilénico de la 4-[3-(o-nitrofenil)acetoni]l-1-bencil( ó benciloxietil)-2-piperidinacarbonitrilo proporciona como producto mayoritario la correspondiente enamina, lo que indica que la fuerte aglomeración estérea en torno del metileno activo flanqueado por el grupo arilo y acetálico inhibe el proceso de ciclación con la sal de iminio presente en el medio ácido de la reacción. Posteriormente ésta se convierte, durante el final de reacción, en la enamina observada.
3. La agrupación acetamido no es un protector adecuado de anilinas en la síntesis de 8-(o-aminofenil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-onas a partir de 4-[3-(o-acetamidofenil)]acetoni]l-2-piperidinacarbonitrilos ya que la formación del núcleo indólico por interacción del grupo acetamido y el grupo carbonilo cetónico es más

rápida que la reacción de ciclación entre el metileno cativo del grupo acetono y la sal de iminio generada en el medio de reacción. Posteriormente, ésta interacciona con el núcleo de 1-acilindol formado in situ y promueve el cierre del sistema morfánico, generándose así un sistema de azocino[4,3-b]indol.

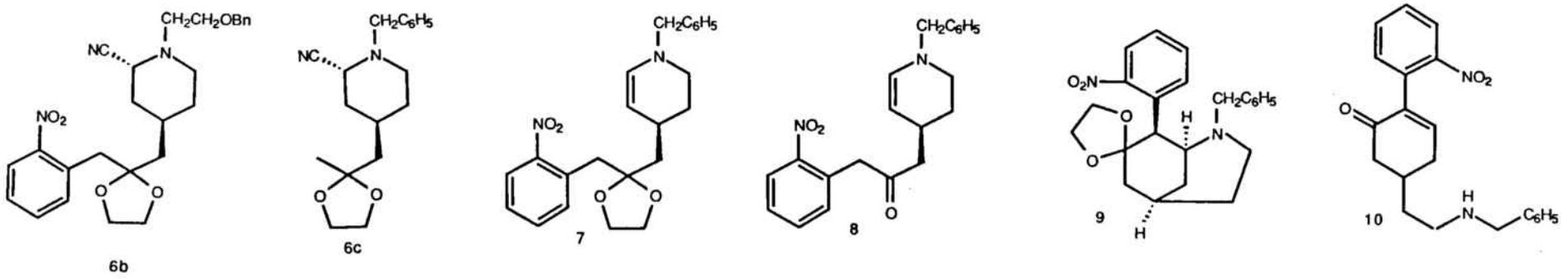
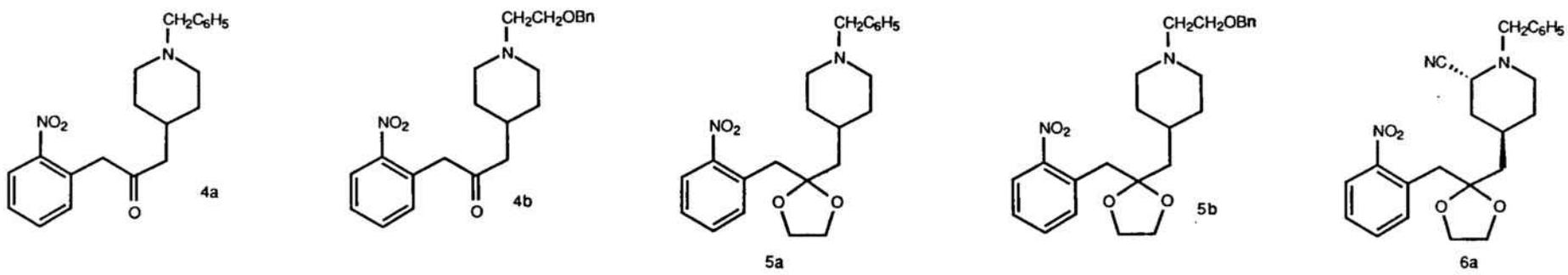
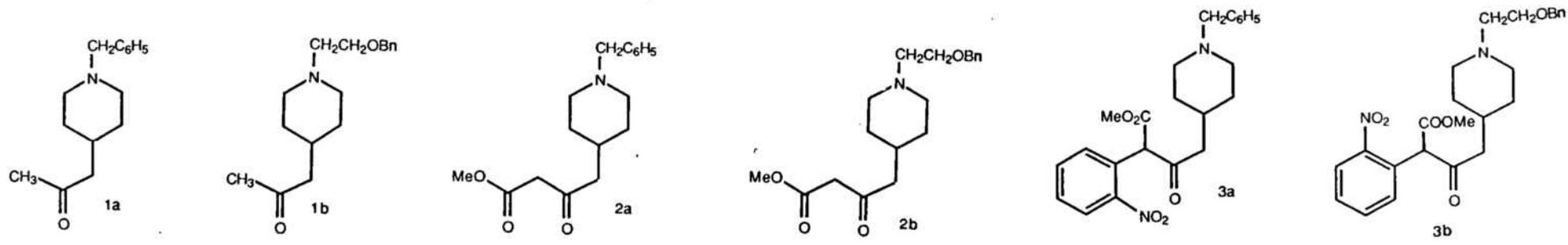
4. El aislamiento de un compuesto ciclohexenónico cuando se trata en medio ácido la 1-bencil-4-{3-[o-(N-bencil)acetamidofenil]acetoni]-2-piperidinacarbonitrilo, pone de manifiesto que la acidez del 8-H como promotor de la reacción de ruptura del sistema azabíclico generado inicialmente no está asociada con la presencia del grupo carbonilo en C-7 es suficiente para promover la apertura inducida por la comprensión estérea en la molécula azabíclica por la presencia de un sustituyente arilo en C-8.
5. La síntesis de 8-arilmorfanos debe afrontarse mediante una secuencia de síntesis que no implique en la etapa de cierre del sistema bicíclico la presencia de una agrupación  $\beta$ -aminocetona ya que en este caso el producto formado experimentaría una reacción de apertura de tipo retro-Michael. La síntesis de  $\beta$ -aminocetonas  $\alpha,\alpha$ -disustituidas como serían los 8-arilmorfanos 8-sustituidos en las que la reacción de ruptura no sería posible por carecer éstos de hidrógenos ácidos en C-8 no es posible por cuanto la ciclación en medio ácido de los metinos activos que se requerirían sobre sales de iminio no es viable por cuestiones estéreas.

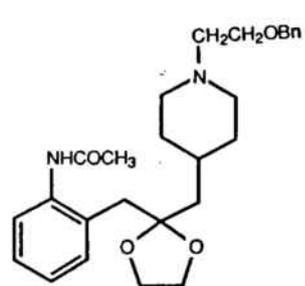
## 6. BIBLIOGRAFIA

1. a) Arasa C. Licenciatura en Farmacia, Universidad de Barcelona, 1987.  
b) Castells J. Licenciatura en Farmacia, Universidad de Barcelona, 1988.
2. Overman L. E., Sworin M. y Burk R. M. J. Org. Chem. 1983, 48, 2685.
3. Dickman D. A. y Heathcock C. H. J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 1528.
4. Quesada M. L., Kim D., Ahn S. K., Jeong N. S., Hwang Y., Kim M. Y. y Kim J. W. Heterocycles 1987, 25, 283.
5. Augustine R. L., Gustavsen A. J., Wanat S. F., Pattison I. C., Houghton K. S. y Koletar G. J. Org. Chem. 1973, 38, 3004.
6. Gassman P. G., van Bergen T. J., Gilbert D. P. y Cue B. W. Jr. J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 5495.
7. Raucher S. y Koolpe G. A. J. Org. Chem. 1983, 48, 2066.
8. Rajan Babu T. V., Reddy G. S. y Fukumaga T. J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 5473.
9. Bonjoch J., Casamitjana N., Quirante J., Rodriguez M. y Bosch J. J. Org. Chem. 1987, 52, 267,
10. Bonjoch J., Quirante J., Rodriguez M. y Bosch J. Tetrahedron 1988, 44, 2087.
11. Wenkert E., Dave K. G. y Stevens R. V. J. Am. Chem. Soc. 1968, 90, 6177.
12. Bosch J., Rubiralta M., Moral M. y Valls M. J. Heterocycl. Chem. 1983, 20, 595.
13. Rubiralta M., Diez A., Palet A. y Bosch J. Tetrahedron 1987, 43, 3021.
14. German C. y Bourdais J. J. Heterocycl. Chem. 1976, 13, 1209.

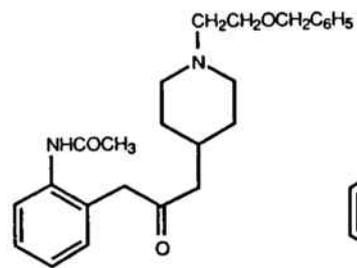
15. Krapcho A. P., Weimaster J. F., Eldridge J. M., Jahngen E. G. E. Jr., Lovery A. J. y Stephens W. P. J. Org. Chem. 1978, 43, 138.
16. a) Bonjoch J., Casamitjana N y Bosch J. Tetrahedron 1988, 44, 1735.  
b) Bonjoch J., Casamitjana N., Gràcia J. y Bosch J. Tetrahedron Lett. 1989, 30, 0000.
17. Lounasmaa M. y Koskinen A. Heterocycles 1984, 22, 1591.
18. a) Groutas W. C., Essawi M. y Portoghese P. S. Synth. Commun. 1980, 10, 495.  
b) Grierson D. S., Harris M. y Husson H.-P. J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 1064.  
c) Lounasmaa M., Karvinen E., Koskinen A. y Jokela R. Tetrahedron 1987, 43, 2135.
19. a) Grierson D. S., Vuilhorgne M., Husson H.-P. y Lemoine G. J. Org. Chem. 1982, 47, 4439.  
b) Bonin M., Romero J., Grierson D. S. y Husson H.-P. J. Org. Chem. 1984, 49, 2392.  
c) Bannasar M.-L. y Bosch J. Tetrahedron 1986, 42, 637.
20. Bosch J., Carreras R., Granados R. An. Quim. 1975, 71, 183.
21. Coates R.M., Said I. J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 2355.
22. Blechert S. Tetrahedron Lett. 1984, 25, 1547.
23. Pindur V., Adam R. J. Heterocycl. Chem. 1988, 25, 1.
24. Bosch J., Bonjoch J. "Studies in Natural Products Chemistry", vol. 1. Atta-ur-Rahman, ed. Elsevier, 1988, Amsterdam, pp 31-88.
25. a) Hubert J.C., Wijnberg J.B.P.A., Speckamp W.N. Tetrahedron 1975, 31, 1437.  
b) Crenshaw M.D., Zimmer H. J.Heterocycl. Chem. 1984, 21, 623.
26. Flitsch W., Rubkamp P. Heterocycles 1984, 22, 541.

27. Maryanoff B.E., McComsey D.F., Duhl-Emswiler B.A. J. Org. Chem. 1983, 48, 5062.
28. Ballistreri F.P., Maccarone E., Musumarra G., Tomaselli G.A. J. Org. Chem. 1977, 42, 1415.
29. Speckamp W.N., Hiemstra H. Tetrahedron 1985, 41, 4367.
30. a) Evans D.A., Mitch C.H., Thomas R.C., Zimmerman D.M., Robey R.L. J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 5955.  
b) Burke T.R. Jr., Jacobson A.E., Rice K.C., Weissman B.A., Huang H.C., Silverton J.V. J. Med. Chem. 1986, 29, 748.
31. Perrin D.D., Armarego W.L.F., Perrin D.R. "Purification of Laboratory Chemicals", Pergamon Press., Oxford, 1980.
32. Corbel B., Medinger L., Haelters J.P., Sturtz G. Synthesis 1985, 1048.

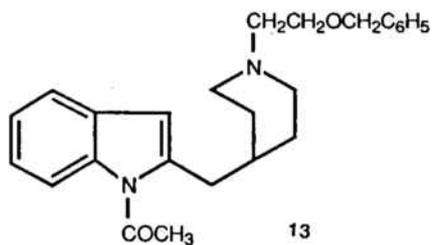




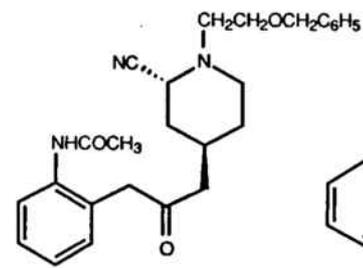
11



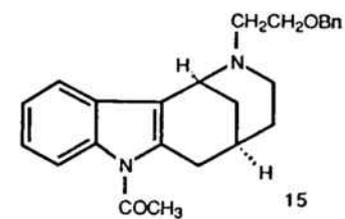
12b



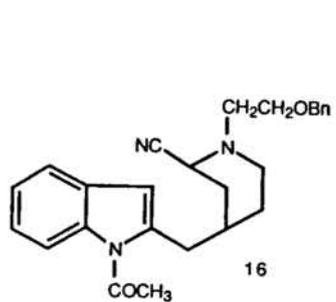
13



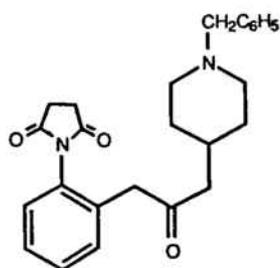
14b



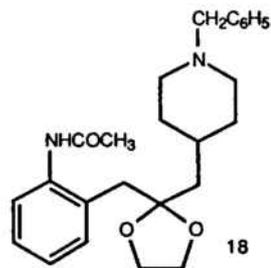
15



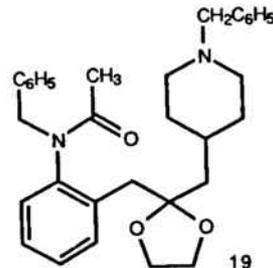
16



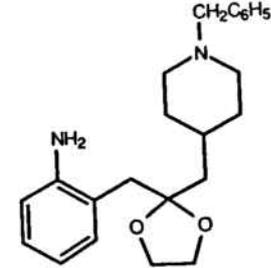
17



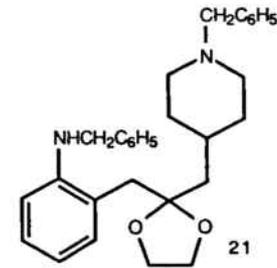
18



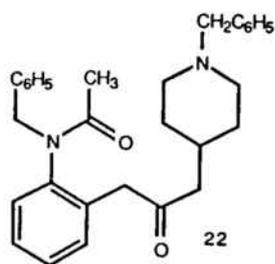
19



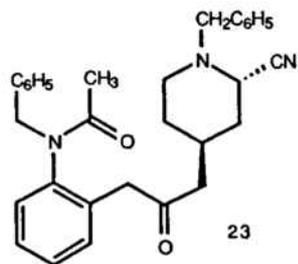
20



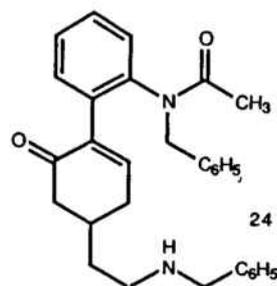
21



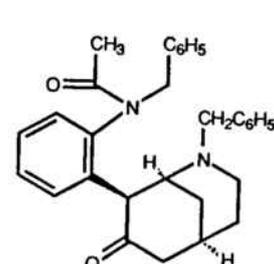
22



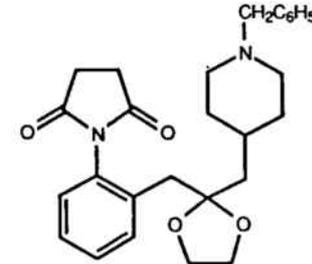
23



24



25



26