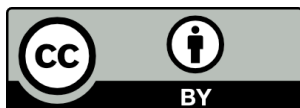




UNIVERSITAT_{DE}
BARCELONA

**Una nova metodologia en la síntesi d'alcaloides
indòlics pentacíclics del tipus Strychnos: utilització de
2-azabiciclo (3.3.1) nonan-7-ones**

Núria Casamitjana i Badia



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

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

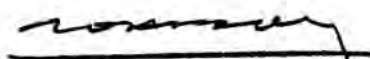
This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 4.0. Spain License.**

R. 441.744

UNA NOVA METODOLOGIA EN LA SINTESI
D'ALCALOIDES INDOLICS PENTACICLICS DEL TIPUS STRYCHNOS.
UTILITZACIO DE 2-AZABICICLO|3.3.1|NONAN-7-ONES

Memòria presentada per
aspirar al grau de Doc-
tor en Farmàcia per Na
Núria Casamitjana i Ba-
dia.

Revisada per:





Dr. Joan Bosch i Cartes
Dr. Josep Bonjoch i Sesé

Barcelona, Maig de 1985

BIBLIOTECA DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA



0700083990

El treball experimental de la present Tesi Doctoral es realitzà en el període entre setembre de 1980 i desembre de 1984, en el Departament de Química Orgànica i Química Farmacèutica de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona dirigit pel Dr. Ricard Granados i Jarque.

La direcció del treball ha estat duta a terme conjuntament pel Dr. Joan Bosch i Cartes, Catedràtic de Química Orgànica de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona, i pel Dr. Josep Bonjoch i Sesé, Professor Titular de Química Orgànica de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona, als quals vull expressar el meu més sincer agraïment per l'ajuda, consells i orientació que he rebut al llarg d'aquests anys.

Així mateix, vull agrair a M^a teresa de Miguel, Elia Arbaizar, Antoni Torrens i Manel Rodríguez la seva valuosa cooperació en la realització de part del treball experimental.

Vull donar gràcies especialment, al Dr. Miguel Feliz per la realització dels espectres de ressonància magnètica nuclear de protó i de carboni-13, i a en Carles Riera per llur col.laboració en la correcció del català.

Finalment, agraeixo "l'Ajut per a l'acabament de Tesis Doctorals" concedit per la Direcció General d'Ensenyament Universitari de la Generalitat de Catalunya.

Per acabar, vull fer palès el meu agraïment a tots els meus companys de treball que durant aquests anys, d'una manera o altra, han contribuït a la realització d'aquesta Tesi Doctoral, i de forma molt especial, a aquelles persones que amb el seu suport i els seus consells m'han donat la confiança i l'estímul necessari per a anar sempre endavant.

INDEX

1.	INTRODUCCIO I OBJECTIUS DEL TREBALL.....	1
1.1.	Introducció.....	2
1.2.	Objectius.....	12
2.	SINTESE DE 2-AZABICICLO 3.3.1 NONAN-7-ONES.....	23
2.1.	Introducció.....	24
2.2.	Síntesi de 4-acetonilpiperidines.....	29
2.2.1.	Síntesi de la 4-acetonil-1-metilpiperidina (<u>6</u>) a partir de la 4-picolina.....	29
2.2.2.	Síntesi de 4-acetonilpiperidines a partir de 4-piperidones.....	33
2.2.3.	Preparació d'altres 4-acetonilpiperidines.....	39
2.3.	Ciclitzacions oxidatives.....	51
2.3.1.	Ciclització oxidativa de 4-acetonilpiperidines.....	53
2.3.2.	Ciclització oxidativa de sistemes de 4-piperidinaacetoacetat de metil.....	62
A.	Preparació de sistemes de 4-piperidinaacetoacetat de metil.....	62
B.	Ciclitzacions oxidatives.....	65
2.3.3.	Ciclització oxidativa d'una 4-piperidina a un sistema morfànic substituït al carboni 8.....	70
3.	SINTESE DE LA 4-AZATRICICLO 5.2.2.0 ^{4,8} UNDECAN-11-ONA (<u>1</u>).....	79
3.1.	Intents d'obtenció de l'aminocetona tricíclica <u>1</u> a través de la cloroacetamida <u>3</u>	82
3.1.1.	A partir de la 2-metil-2-azabicyclo 3.3.1 nonan-7-ona <u>26</u>	82
3.1.2.	A partir de la 2-benzil-2-azabicyclo 3.3.1 nonan-7-ona <u>27</u>	86
3.2.	Obtenció de l'aminocetona tricíclica <u>1</u>	93
3.2.1.	Preparació de l'alcohol <u>2</u>	93
3.2.2.	Ciclització de l'alcohol <u>2</u> a través del seu mesilat.....	96
3.2.3.	Ciclització de l'alcohol <u>4</u> a través del seu mesilat.....	104

3.3. Conclusió final.....	107
4. PART EXPERIMENTAL.....	109
Dades generals.....	110
4.1. 4-Acetonilpiridina (<u>5</u>).....	112
4.2. Iodur de 4-acetonil-1-metilpiridini (<u>9</u>).....	113
4.3. 4-acetonil-1-metilpiperidina (<u>6</u>).....	113
4.4. 2-Bromo-2-propenilfosfonat de dietil.....	114
4.5. 2-Oxopropilfosfonat de dietil.....	114
4.6. 1-metil-4-(2-oxopropiliden)piperidina (<u>10</u>) i 4-acetonil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridi- na (<u>11</u>).....	115
4.7. 1-Benzil-4-(2-oxopropiliden)piperidina (<u>12</u>) i 4-acetonil-1-benzil-1,2,3,6-tetrahidropi- ridina (<u>13</u>).....	116
4.8. 4-Acetonil-1-metilpiperidina (<u>6</u>).....	117
4.9. 4-Acetonil-1-benzilpiperidina (<u>7</u>).....	117
4.10. 4-Acetonil-1-piperidinacarboxilat d'etil (<u>17</u>)..	118
Mètode A. A partir de la metilpiperidina <u>6</u>	118
Mètode B. A partir de la benzilpiperidina <u>7</u>	119
4.11. 4-Acetonilpiperidina (<u>14</u>).....	119
Mètode A. A partir del carbamat <u>17</u>	119
Mètode B. A partir dels benzilderivats <u>12</u> i <u>13</u>	120
4.12. 4-Acetonil-1-(2-acetoxietil)piperidina (<u>19</u>)....	120
4.13. Eter benzil 2-bromoetilic (<u>18</u>).....	121
4.14. 4-Acetonil-1-(2-benziloxietil)piperidina (<u>20</u>)..	122
4.15. 4-(2,2-etilendioxipropil)-1-metilpiperi- dina (<u>21</u>).....	123
Mètode A.....	123
Mètode B.....	123
4.16. 4-(2,2-etilendioxipropil)-1-piperidinacar- boxilat d'etil (<u>22</u>).....	124
4.17. 4-(2,2-etilendioxipropil)piperidina (<u>23</u>).....	124
4.18. 4-(2,2-etilendioxipropil)2,3,4,5-tetrahi- dropiridina (<u>24</u>).....	125
4.19. 1-Metil-4-piperidinaacetoacetat de metil (<u>30</u>)..	125
4.20. 1-Benzil-4-piperidinaacetoacetat de metil (<u>31</u>)..	126

4.21.	1-(2-Benziloxietil)-4-piperidinaacetoacetat de metil (<u>32</u>).....	128
4.22.	2-Metil-2-azabicciclo 3.3.1 nonan-7-ona (<u>26</u>).....	129
	Mètode A. Ciclització de l'aminocetona <u>6</u>	129
	Mètode B. Ciclització del β -cetoester <u>30</u>	130
4.23.	2-Benzil-2-azabicciclo 3.3.1 nonan-7-ona (<u>27</u>).....	131
	Mètode A. Ciclització de l'aminocetona <u>7</u>	131
	Mètode B. Ciclització del β -cetoester <u>31</u>	132
4.24.	2-(2-Hidroxiètil)-2-azabicciclo 3.3.1 nonan- 7-ona (<u>2</u>).....	133
4.25.	2-(2-Benziloxietil)-2-azabicciclo 3.3.1 no- nan-7-ona (<u>29</u>).....	134
	Mètode A. Ciclització de l'aminocetona <u>20</u>	134
	Mètode B. Ciclització del β -cetoester <u>32</u>	136
4.26.	α -(2-Acetoxiètil)-1-benzil-4-piperidinaace- toacetat de metil (<u>36</u>).....	137
4.27.	2-Benzil-8-(2-hidroxiètil)-2-azabicciclo- 3.3.1 nonan-7-ona (<u>4</u>).....	138
4.28.	Reacció de la 2-metil-2-azabicciclo 3.3.1 - nonan-7-ona (<u>26</u>) amb cloroformiat d'etil.....	139
4.29.	7,7-Etilendioxi-2-metil-2-azabicciclo- 3.3.1 nonà (<u>40</u>).....	140
	Mètode A.....	140
	Mètode B.....	140
4.30.	3-Metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano- azocino 4,5-6 indole (<u>41</u>).....	140
4.31.	2-Azabicciclo 3.3.1 nonan-7-ona (<u>25</u>).....	142
4.32.	2-Cloroacetil-2-azabicciclo 3.3.1 nonan-7- ona (<u>3</u>).....	142
4.33.	2-Bramoacetil-2-azabicciclo 3.3.1 nonan-7- ona (<u>43</u>).....	144
4.34.	2-(2-Hidroxiètil)-2-azabicciclo 3.3.1 nonan- 7-ona (<u>2</u>).....	144
	Mètode A. Per ciclització de la 1-(2-aceto- xiètil)-4-acetonilpiperidina (<u>19</u>).....	144
	Mètode B. Per alquilació del morfà <u>25</u> amb 2-iodoetanol.....	144

Mètode C. Per hidrogenòlisi del morfà <u>29</u>	145
Mètode D. Per tractament del morfà <u>29</u> amb trifluorur de bor-sulfur de dimetil.....	146
4.35. 1-(2-Hidroxietil)piperidina (<u>45</u>).....	146
Mètode A.....	146
Mètode B.....	147
4.36. 1-(2-Cloroetil)piperidina (<u>47</u>).....	147
4.37. 2-(2-Cloroetil)-2-azabicciclo 3.3.1 nonan- 7-ona (<u>50</u>).....	148
4.38. 4-Azatriciclo 5.2.2.0 ^{4,8} undecan-11-ona (<u>1</u>).....	149
Mètode A. A partir de l'alcohol <u>2</u>	149
Mètode B. A partir dels alcohols <u>4</u>	150
5. ESPECTRES D'IR, ¹ H-RMN, ¹³ C-RMN I DE MASSES.....	152
6. CONCLUSIONS.....	
7. BIBLIOGRAFIA.....	

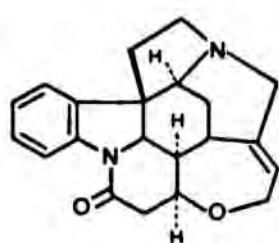
1. INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS DEL TREBALL

1.1. Introducció.

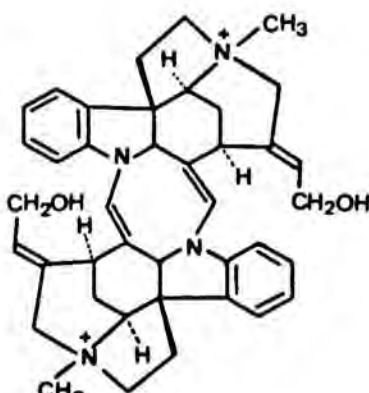
Els alcaloides indòlics constitueixen un grup de productes naturals, gran i complex, amb la característica comuna de presentar en la seva estructura un nucli d'indole o un equivalent d'aquest, ja sigui en forma oxidada (oxindole) o bé reduïda (indolenina, indolina). Actualment, el nombre d'alcaloides indòlics estructuralment coneguts s'eleva als 1400 i la gran majoria s'han aïllat d'espècies de les famílies de les apocinàcies, loganiàcies i rubiàcies, encara que poden trobar-se també en espècies d'altres famílies i de fongs.

Malgrat que molts alcaloides indòlics tenen activitat biològica, només un nombre reduït són emprats clínicament. Alguns d'ells presenten una considerable activitat farmacològica i és de destacar que fins i tot alcaloides procedents d'un mateix gènere poden produir efectes molt diferents. Així, dins del gènere *Strychnos*, l'estricnina actua produint una potent contracció muscular mentre que les toxiferines del curare actuen com a relaxants musculars. Els alcaloides indòlics que actualment tenen aplicació clínica són els del sègol banyut, els de la *Rauwolfia* i els alcaloides dimèrics del gènere *Catharantus*. Entre els primers cal destacar l'ergometrina, que actua directament sobre la contracció del múscle uterí, l'ergotamina utilitzada per a l'alleujament de les

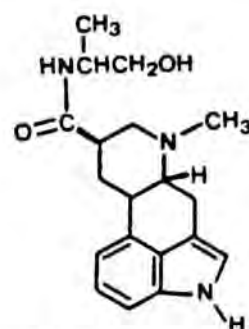
migranyes i l'alcaloide modificat bromocriptina que suprimeix la lactació i té alguna aplicació en el tractament de càncers mamaris. Dins del segon grup, el més important és la reserpina, precursor dels tranquil·litzants de síntesi. Finalment, en el darrer grup s'inclouen la vinblastina i la vincristina que tenen una marcada acció antileucèmica. La varietat d'activitats i d'estructures dels alcaloides indòlics és tal que no seria sorprenent que en el futur altres membres d'aquest grup de productes naturals poguessin ser útils clínicament. D'ací es dedueix l'interès que té l'estudi sistemàtic de cadascun d'aquests alcaloides en les seves diverses vessants com són aïllament, elucidació estructural, síntesi total i avaluació farmacològica.



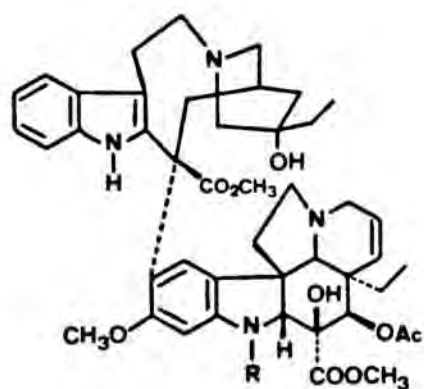
ESTRICNINA



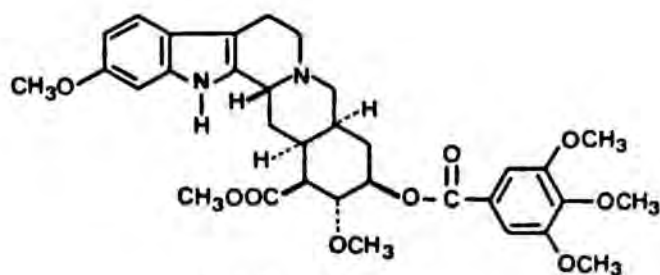
C-TOXIFERINA



ERGOMETRINA

R = CH₃ VINBLASTINA

R = CHO VINCRISTINA

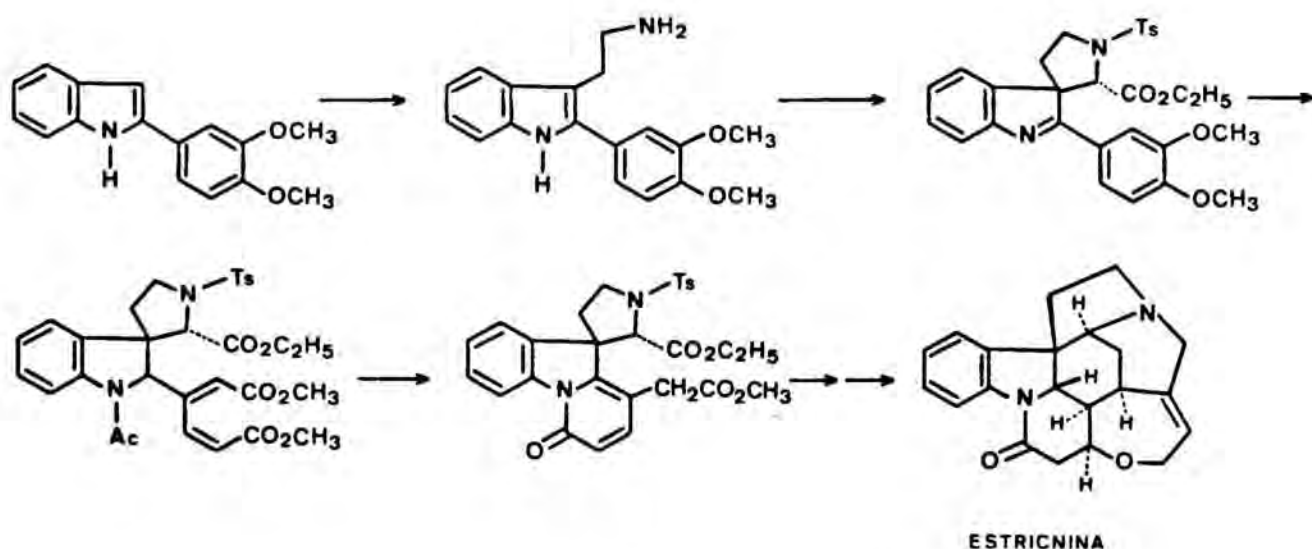


RESERPINA

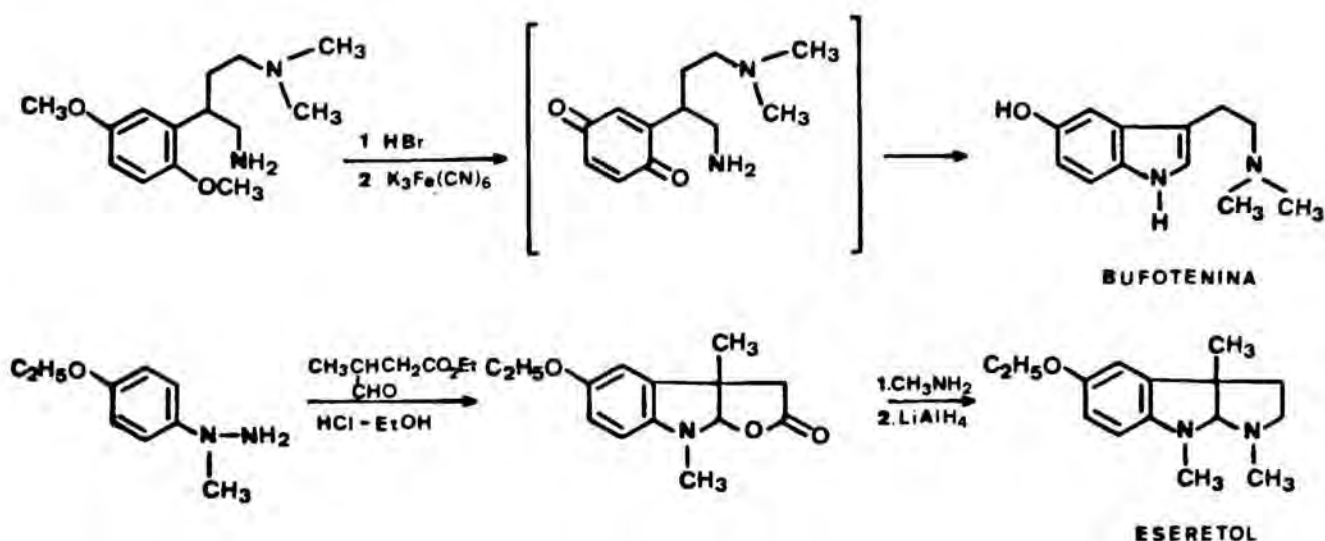
Des del punt de vista estructural, i com a conseqüència del seu diferent origen biogenètic, els alcaloides indòlics es divideixen en dos grans grups. El primer inclou els alcaloides indòlics senzills o simples, els quals no presenten una uniformitat estructural, però, pel fet que deriven biogenèticament del triptofà, tenen com a característica comuna un nucli d'indole o un derivat directe d'aquest. Depenent de la constitució de la resta de la molècula, aquests alcaloides es troben distribuïts en moltes famílies de plantes o bé restringits a unes poques o només a una. Les bases indòliques del segon grup contenen en la seva constitució dues unitats estructurals, una d'elles derivada de la triptamina o del triptofà, que inclou el nucli indòlic, i una altra derivada de la secologanina consistent en un fragment monoterpènic de 9-10 àtoms de carboni. Probablement pel fet que aquests darrers alcaloides posseeixen una biogènesi més complexa, la seva distribució és més específica¹⁻⁴.

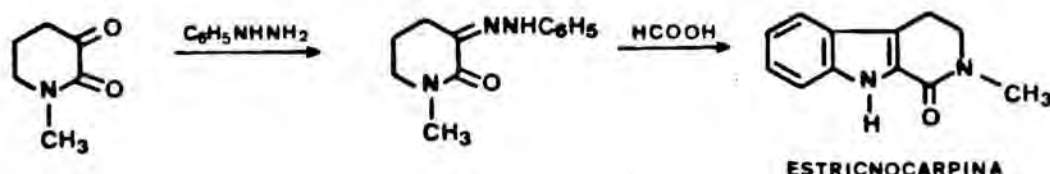
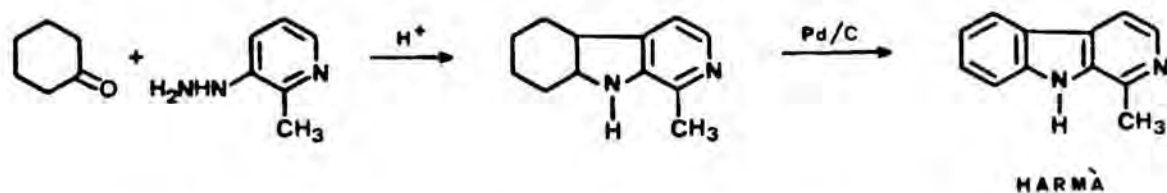
És evident que els alcaloides indòlics han constituït i constitueixen un repte per a molts químics, per als interessats en l'elucidació estructural i la correlació química, per als interessats en la biosíntesi i, sobretot, per als químics orgànics dedicats a la síntesi, i això és degut a la gran diversitat estructural i als nombrosos problemes estereoquímics que presenten.

Les vies sintètiques conduents a alcaloides indòlics i estructures relacionades, normalment parteixen de productes indòlics senzills com el mateix indole, la triptamina, el triptofà, o d'altres derivats que fan possible l'elaboració dels diferents intermedis aprofitant selectivament la reactivitat de l'indole en les etapes claus del procés sintètic⁵⁻⁷.

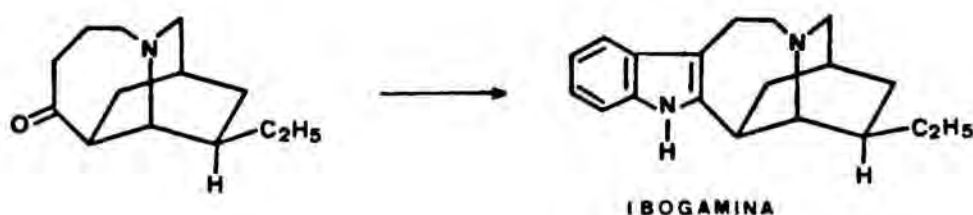
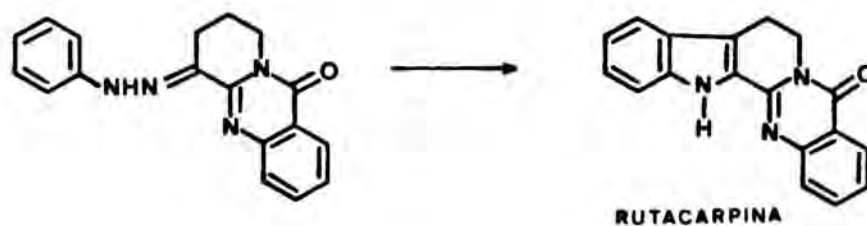
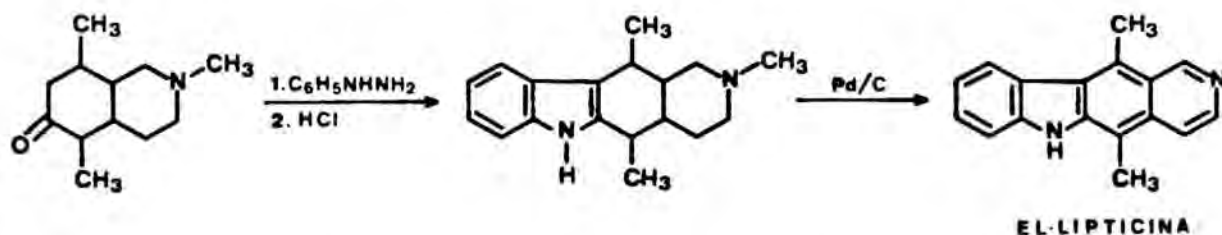


Una metodologia diferent per a afrontar la síntesi d'alcaloides indòlics implica l'elaboració del nucli d'indole en estadis avançats del procés sintètic, sobre estructures amb la funcionalització i l'estereoquímica adequades. Aquest procediment, si bé ha estat diversament utilitzat en la preparació d'alcaloides indòlics simples (p.e. la bufotenina^{8,9}, l'eseretol^{10,11}, l'harmà¹² i l'esticnocarpina¹³), ha tingut una aplicació limitada en la síntesi d'alcaloides indòlics monoterpènics^{5,6}.

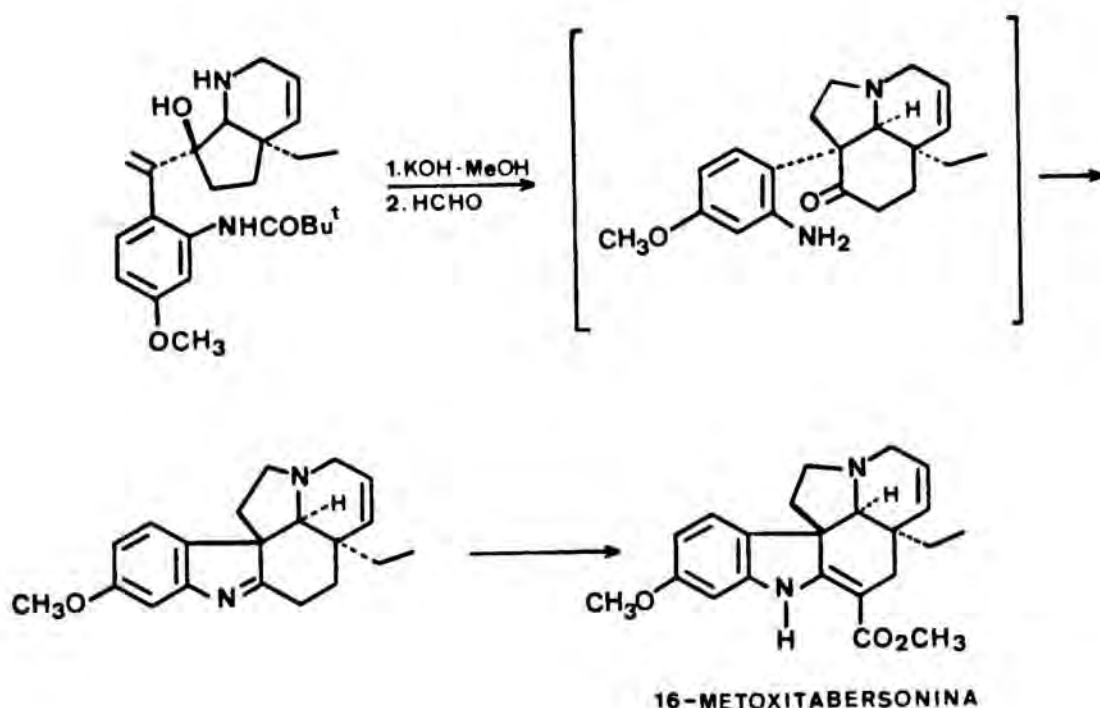




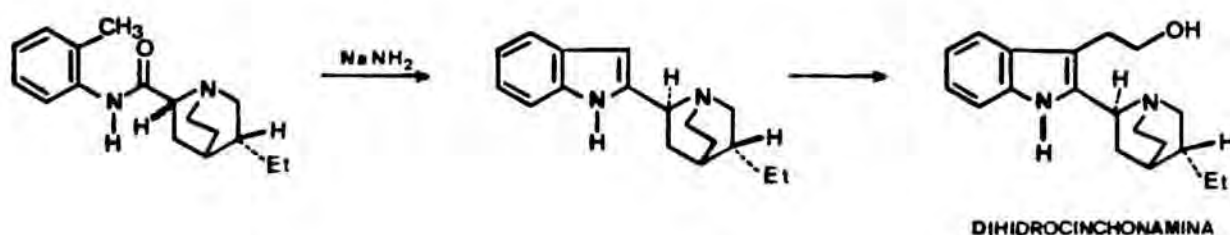
La reacció d'indolització de Fischer és la més emprada per a aquesta estratègia sintètica, i consisteix a operar amb estructures aminocarboníliques i a elaborar el nucli d'indole en les darreres etapes sintètiques. Aquest plantejament ha estat utilitzat en síntesis dels alcaloides el.ripticina¹⁴, rutacarpina¹⁵, ibogamina^{16,17} i anàlegs¹⁸, en aproximacions sintètiques a la iohimbina¹⁹, l'echitamina²⁰ i l'ajmalina²¹, i sobretot en el camp dels alcaloides *Aspidosperma*.



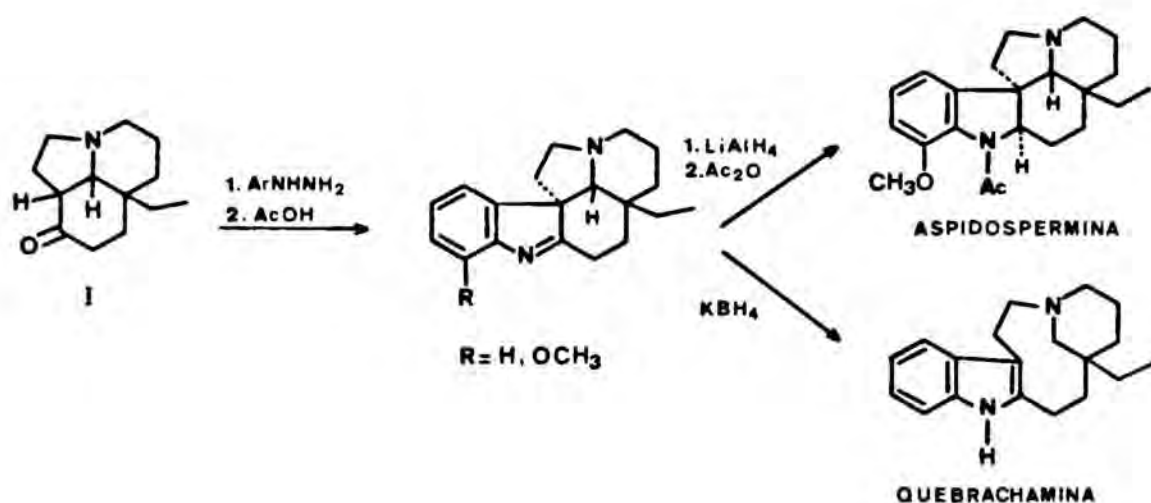
Una notable excepció a l'aplicació de la síntesi de Fischer per a elaborar el sistema indòlic, en el context esmentat, la constitueix la síntesi d'alcaloides *Aspidosperma* descrita recentment per Overman²². Aquesta síntesi ha estat aplicada en la preparació de la 16-metoxitabersonina i implica una nova metodologia consistent en la formació de la indolenina, en la darrera etapa, per condensació intramolecular d'una anilina *o*-substituïda amb una aminocetona tricíclica generada en un procés de transposició aza-Cope.



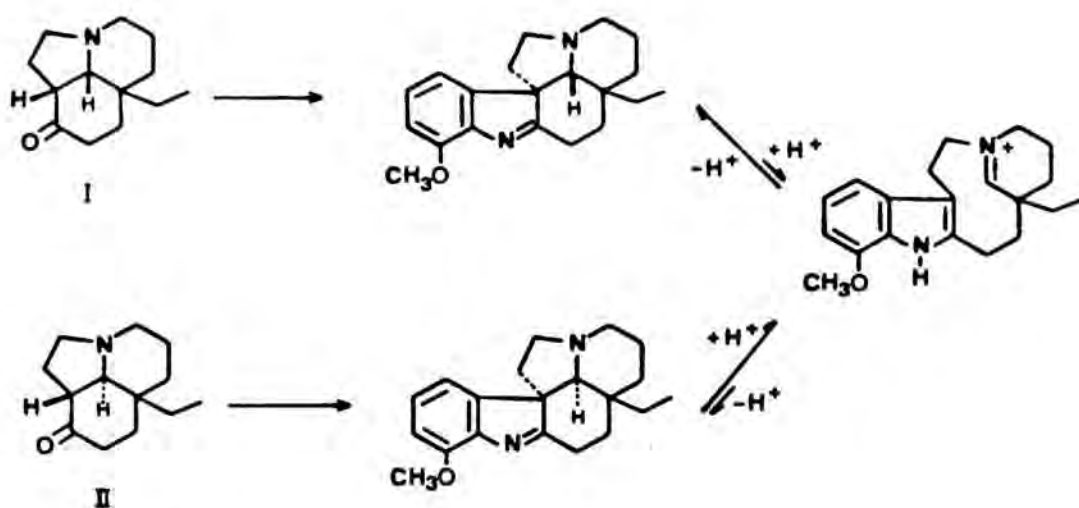
En aquest mateix sentit, mereix ser comentada una síntesi de la dihidrocinchonamina, en la qual el sistema d'indolilquinuclidina es prepara per reacció de Madelung a partir d'una *o*-toluïdida adequada²³.



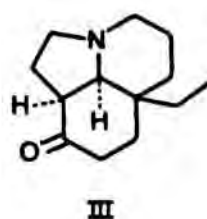
Com ja hem indicat, els alcaloides pentacíclics del tipus *Aspidosperma* constitueixen el grup d'alcaloides sobre el qual s'han realitzat més treballs a fi d'assolir-ne la síntesi, mitjançant l'elaboració de l'anell d'indole en les darreres etapes de la síntesi. Així, ja la primera síntesi total de l'alcaloide aspidospermina, desenvolupada l'any 1963 per Stork i Dolfini²⁴, va ser fruit d'aquesta metodologia. La síntesi implica la preparació de l'aminocetona I i la posterior indolització, per tractament amb àcid acètic, de la corresponent fenilhidrazona. La reducció i acetilació de la indolenina formada proporciona l'aspidospermina, mentre que el trencament reductiu condueix a la quebrachamina.



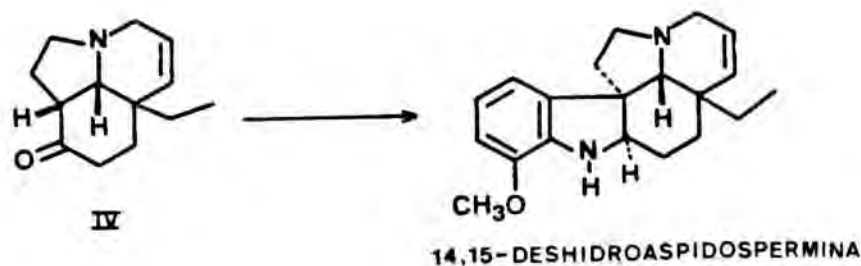
Poc temps després, Ban i col.laboradors²⁵ van posar a punt una nova síntesi total de l'aspidospermina, anàloga, en les darreres etapes, a la síntesi de Stork, que es diferencia d'aquesta en el mètode d'elaboració de l'aminocetona tricíclica i en la diferent estereoquímica d'aquesta, si bé en el decurs de la reacció d'indolització es produeix l'equilibració de la indolenina formada i conseqüentment s'aïlla el mateix producte final²⁶.



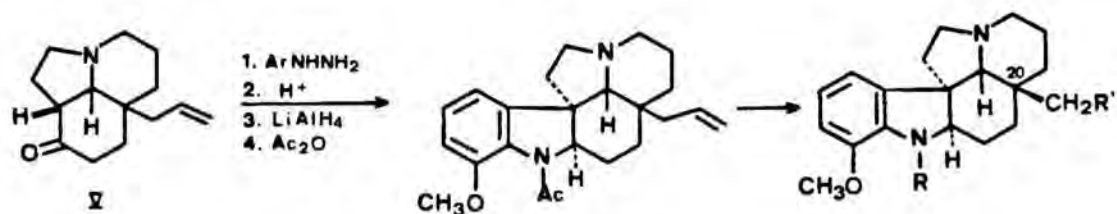
Posteriorment, a través de seqüències sintètiques diferents, s'han descrit tres noves síntesis per a l'aminocetona tricíclica de Stork (I)²⁷⁻²⁹ i una per a l'aminocetona de Ban (II)³⁰. A més a més, Kuehne²⁷ ha sintetitzat una nova aminocetona tricíclica III que es diferencia de les anteriors en la seva estereoquímica.



L'any 1975, Klioze i Darmory³¹, es varen proposar l'extensió de la metodologia emprada en la síntesi de l'aspido-permina a la síntesi d'alcaloides més complexos de la mateixa família, tals com la vindolina i la vindorosina, els quals presenten interès farmacològic com a antineoplàsics. Amb aquest motiu, van posar a punt una seqüència sintètica, anàloga a la de Stork, per a preparar la 14,15-deshidroaspido-permina via l'aminocetona tricíclica IV.

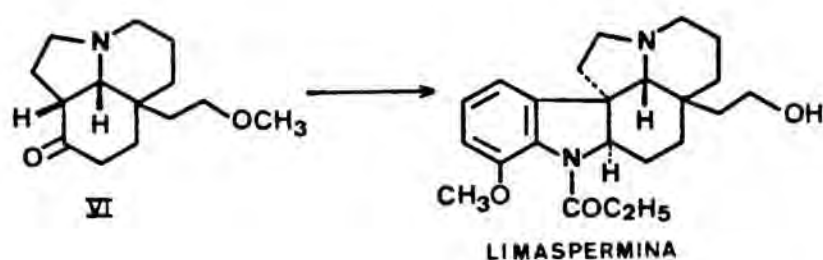


Semblantment, Saxton i col.laboradors³² aprofitaren els estudis realitzats prèviament per Ban³³ per a dissenyar un esquema sintètic que fes possible la presència d'una cadena funcionalitzada en el carboni 20, i l'aplicaren a la síntesi dels alcaloides *N,O*-diacetilcilindrocarpinol, cilindrocarina, cilindrocarpina i cilindrocarpidina.



	R	R'
<i>N,O</i> -diacetilcilindrocarpinol	Ac	CH ₂ OAc
cilindrocarina	H	CO ₂ Me
cilindrocarpina	COCH=CHC ₆ H ₅	CO ₂ Me
cilindrocarpidina	Ac	CO ₂ Me

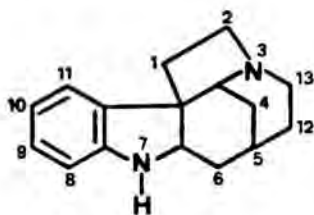
En aquest mateix context, Pearson³⁴ ha sintetitzat l'aminocetona VI que ja porta una cadena de dos àtoms de carboni oxigenada en la posició adequada i que pot convertir-se, via síntesi de Fischer, en l'alcaloide limaspermina.



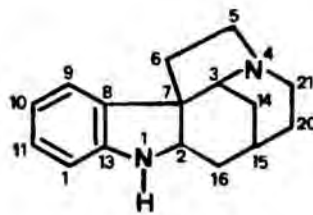
Així doncs, l'estratègia sintètica consistent a elaborar el nucli indòlic en l'última etapa de l'engalzament de l'esquelet carbonat, ha tingut una aplicació limitada en el camp de la síntesi d'alcaloides indòlics monoterpènoides, i tan sols en les sèries *Aspidosperma* i *Iboga*, especialment en la primera, es troben exemples representatius.

1.2. Objectius

Els alcaloides indòlics pentacíclics del tipus *Strychnos*, els quals es caracteritzen estructuralment per posseir un esquelet de 2,3,3a,4,5,6,6a,7-octahidro-1H-3,5-etanopirrolo[2,3-d]carbazole, constitueixen un dels pocs grups d'alcaloides en el qual no ha estat aplicada la metodologia d'elaborar el nucli d'indole en les darreres etapes del procés sintètic. Tenint en compte aquest fet, en la present Tesi ens plantejarem desenvolupar aquesta metodologia per a la síntesi dels esmentats alcaloides.



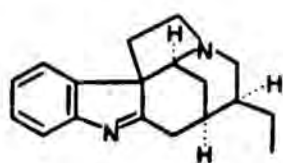
Numeració sistemàtica



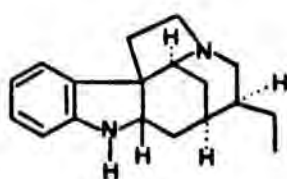
Numeració biogenètica*

Dins dels alcaloides pentacíclics del tipus *Strychnos* es poden distingir sistemes no funcionalitzats, com els presents a la tubifolidina, la tubifolina i la condifolina, compostos oxidats en el carboni 16 com l'estricnopivotina, i sistemes que presenten un àtom de carboni funcionalitzat, addicional a l'esquelet fonamental, unit al carboni 16, tals com la geisoschizolina, la retulina, la norfluorocurarina, la fluorocurarina, la tubotaiwina, l'akuamicina, la condilocarpina i l'estricnofluorina. Addicionalment, tots ells posseeixen un apèndix hidrocarbonat de dos àtoms de carboni (etil o etilidè) en els carbonis 14 o 20.

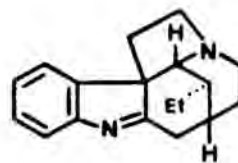
* En la present Memòria s'utilitza la numeració biogenètica proposada per J. Le Men i W. I. Taylor³⁵ per als alcaloides pentacíclics del tipus *Strychnos*.



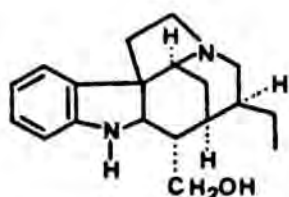
TUBIFOLINA



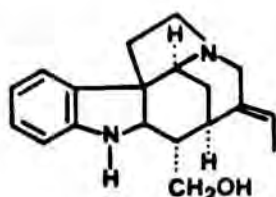
TUBIFOLIDINA



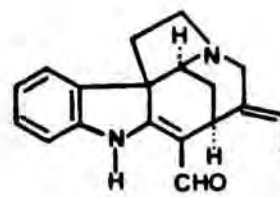
CONDIFOLINA



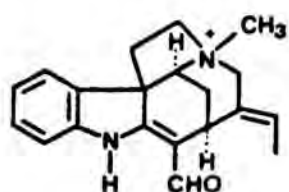
GEISOSCHIZOLINA



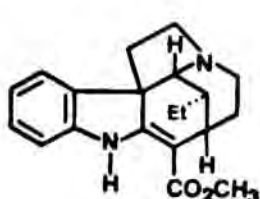
RETULINA



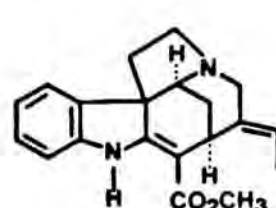
NORFLUOROCURARINA



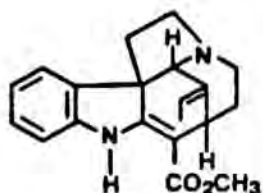
FLUOROCURARINA



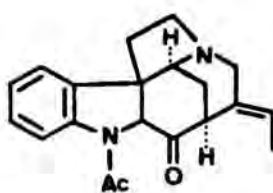
TUBOTAIWINA



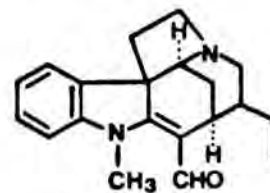
AKUMICINA



CONDILOCARPINA

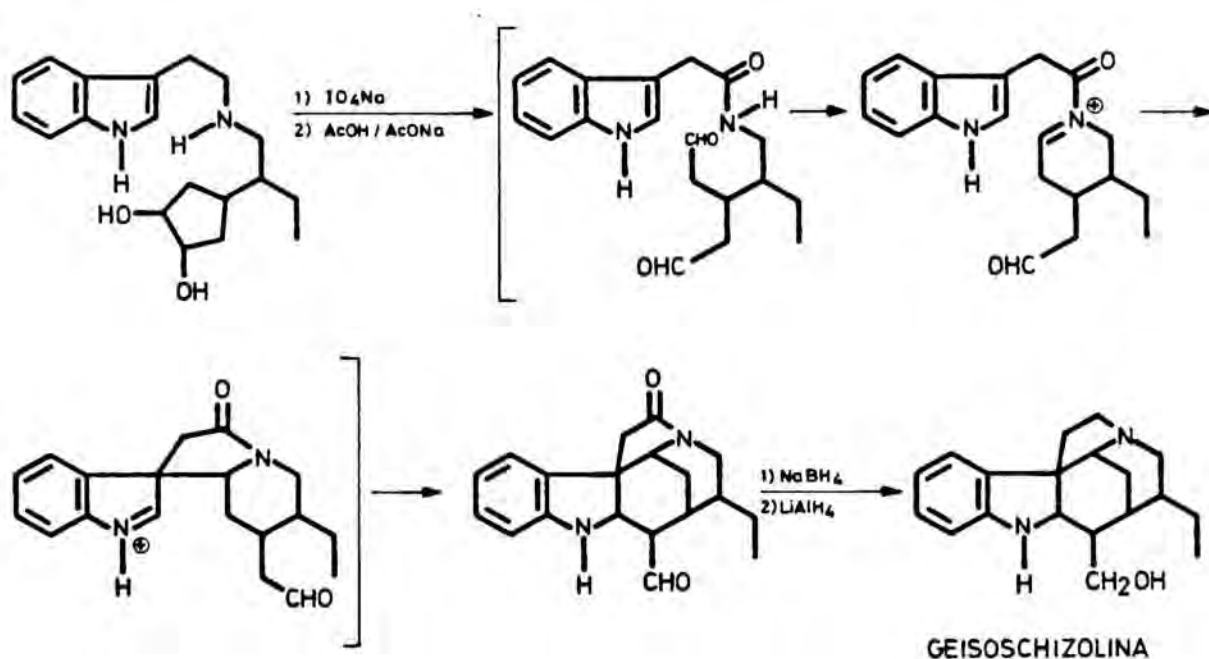


ESTRICNOPIVOTINA

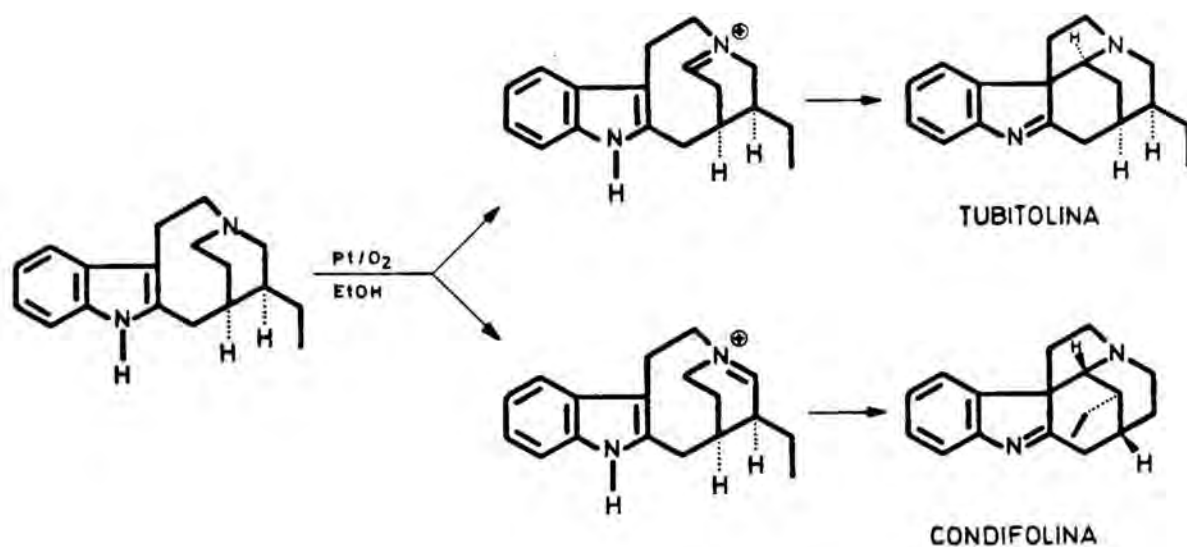


ESTRICNOFLUORINA

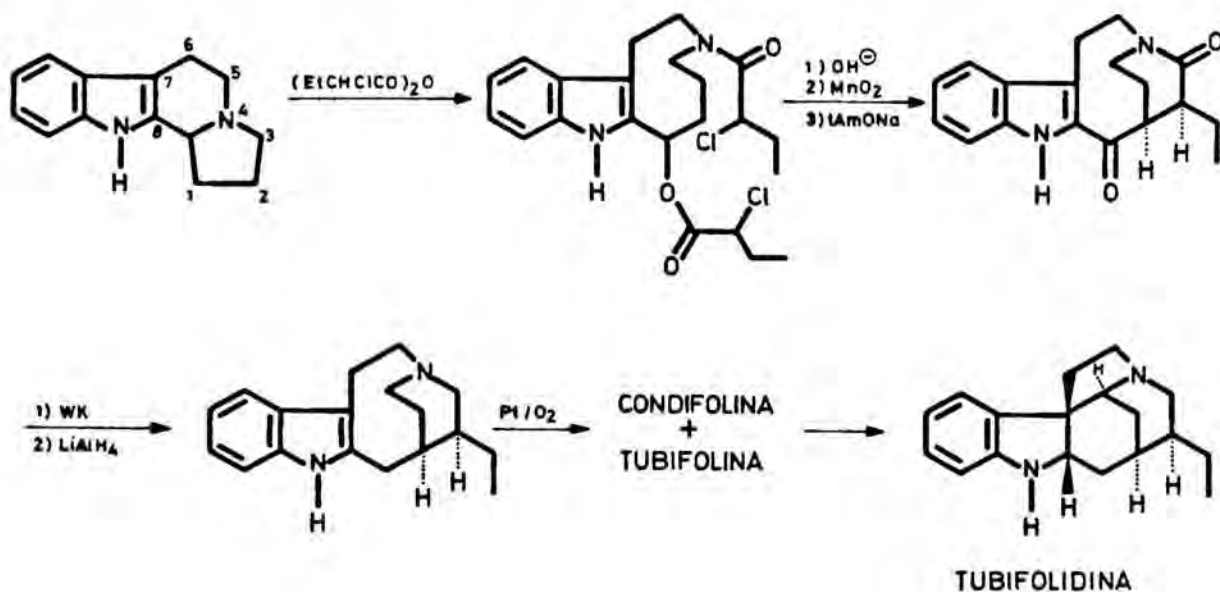
La primera referència d'una síntesi d'alcaloides pentacíclics del tipus *Strychnos* es troba en un treball de Van Tamelen³⁶, de l'any 1960, en el qual es prepara un sistema constitucionalment coincident amb l'alcaloide geisoschizolina, però del qual no s'explicita estereoquímica. L'etapa clau del procés consisteix en l'atac intramolecular d'una sal d'acilimini, sobre la posició 3 de l'indole, per a donar una sal d'espiroindolenini, la qual experimenta una segona ciclització intramolecular del metilè en α respecte al grup formil, i es formen en una sola etapa els anells C, D i E del sistema pentacíclic.



Totes les síntesis³⁷⁻⁴³, pròpiament dites, d'alcaloides pentacíclics del tipus *Strychnos* tenen com a etapa final una ciclització transanular per atac d'una sal d'imini sobre la posició 3 de l'indole ja substituïda. Normalment, la sal d'imini és generada de forma oxidativa a partir de l'amina corresponent, la qual forma part d'una estructura tetracíclica amb l'esquelet de l'estemadenina, segons un procediment ja descrit anteriorment per Schumann i Schmidt⁴⁴ en el context de la determinació estructural d'aquests alcaloides, consistent en la formació d'una sal de tetrahidropiridini per l'acció de l'oxigen en presència de platí. La formació de dues sals de tetrahidropiridini regioisòmeres condueix, per ciclització sobre la posició 3 de l'indole, als alcaloides tubifolina i condifolina.

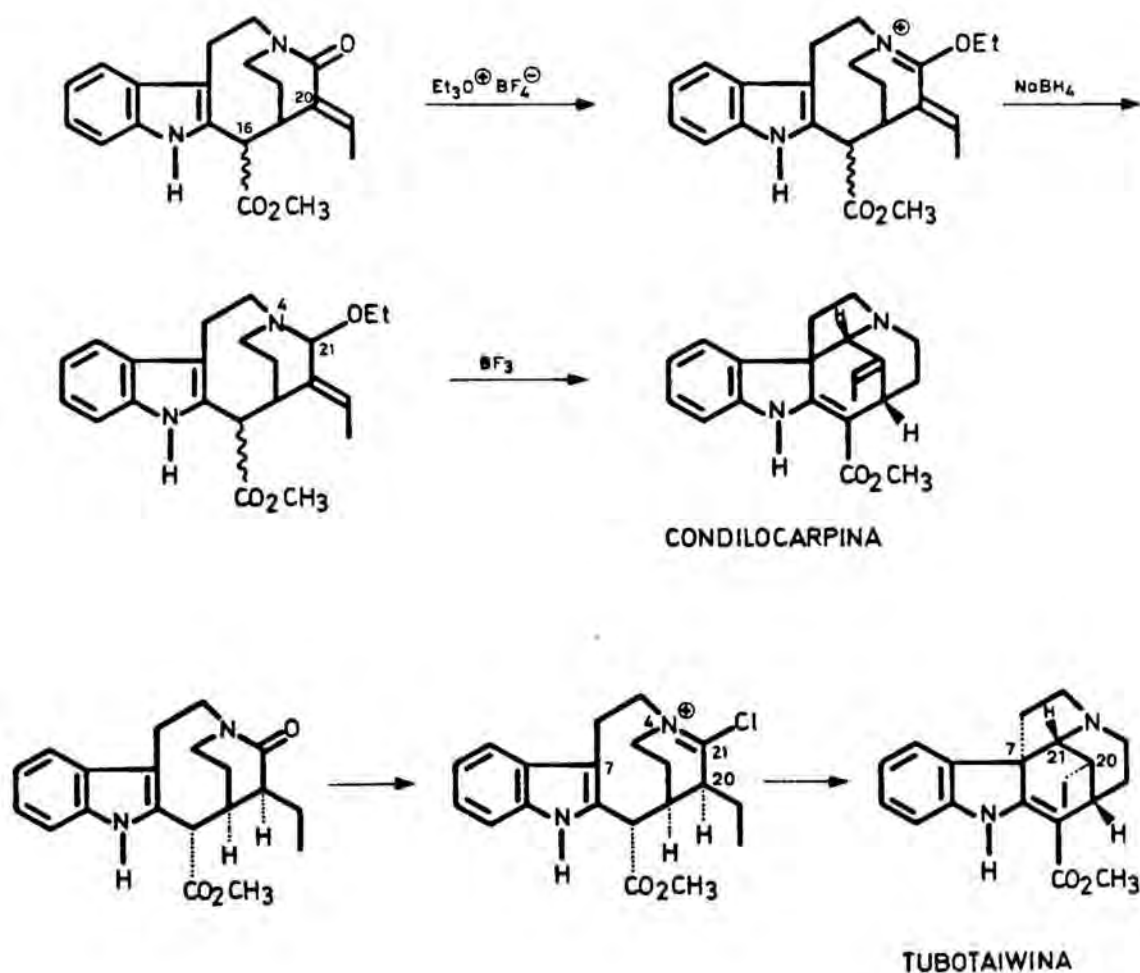


Harley-Mason³⁷ va ser el primer a desenvolupar una seqüència sintètica per als alcaloides pentacíclics del tipus *Strychnos* basada en aquesta metodologia. El tractament d'un sistema d'indolizino[8,7-*b*]indole amb un anhidrid adient possibilita l'elaboració del sistema d'estemadenina necessari per a realitzar la ciclització oxidativa transanular.

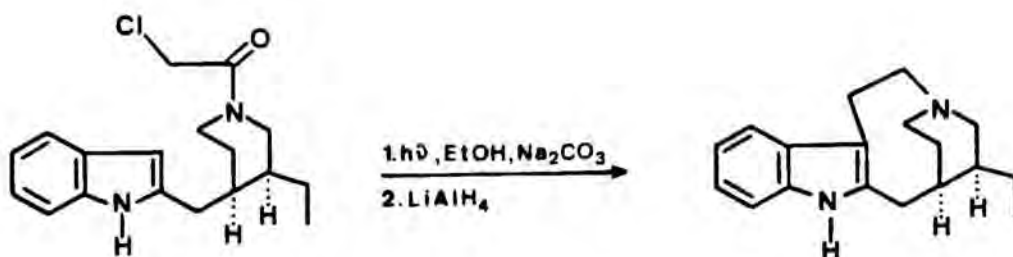


Seguint aquesta metodologia, s'han sintetitzat la tubifolina, la condifolina³⁸, la fluorocurarina, la geisoschizolina, la dihidronorfluorocurarina³⁹ i la fluorocurarina⁴⁰. Cal destacar que quan sobre la posició 16 del sistema hi ha un substituent, o sobre la posició 20 un grup etilidè, la ciclització té lloc règioselectivament entre les posicions 3 i 7, però mai entre 7 i 21. La règioselectivitat del procés és la mateixa quan la sal de tetrahidropiridini es genera per reacció de Polonovski-Potier a partir del *N*-òxid corresponent⁴¹.

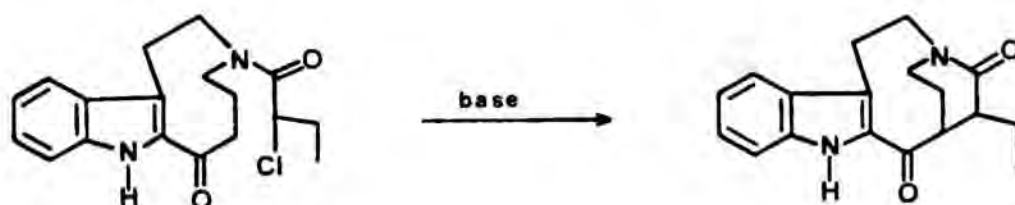
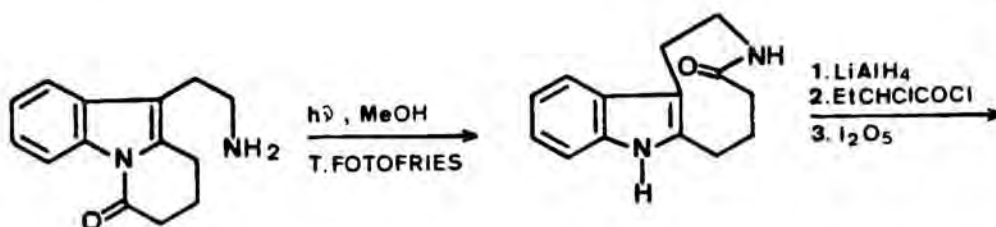
Amb el fi d'obtenir alcaloides tals com la condilocarpina i la tubotaiwina, que tenen un grup etilidè en l'àtom de carboni 20 i són inassequibles pel procediment anterior, Harley-Mason va posar a punt un mètode alternatiu que permetés obtenir règioselectivament la sal d'imini entre les posicions 4 i 21 i, per tant, que permetés efectuar la ciclització entre els carbonis 7 i 21^{37,39a}.



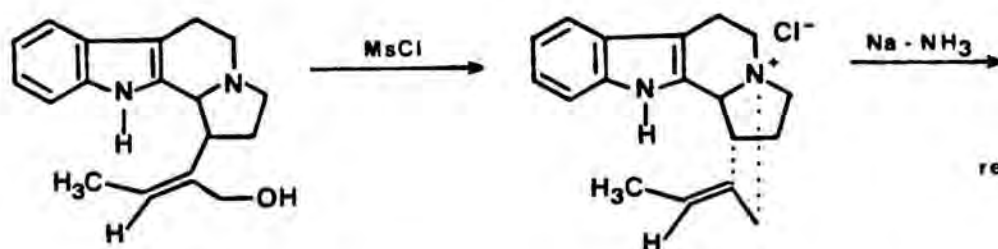
Les restants síntesis d'alcaloides pentacíclics del tipus *Strychnos*, no realitzades per Harley-Mason, constitueixen síntesis formals d'aquests alcaloides ja que totes condueixen, així mateix, a sistemes tetracíclics amb l'esquelet de l'estemadenina⁴¹⁻⁴³.



ref. 41



ref. 42



ref. 43



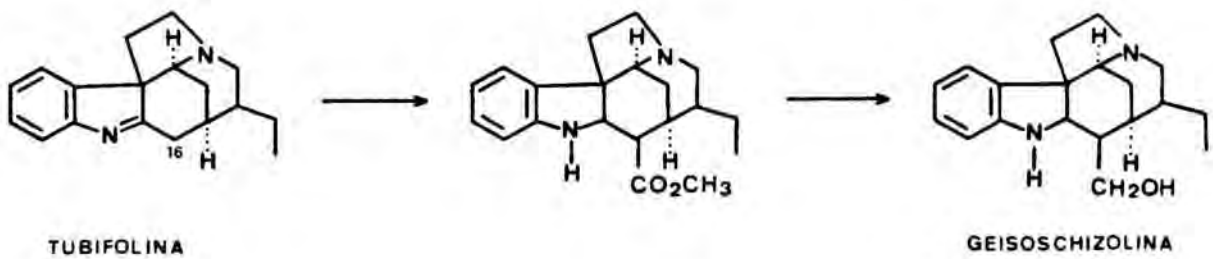
Tal com ja hem avançat, l'objectiu de la present Tesi ha consistit a desenvolupar un nou mètode per a la síntesi d'alcaloides pentacíclics del tipus *Strychnos*, basat en l'elaboració del nucli indòlic en la darrera etapa del procés sintètic a partir d'una aminocetona tricíclica apropiada.



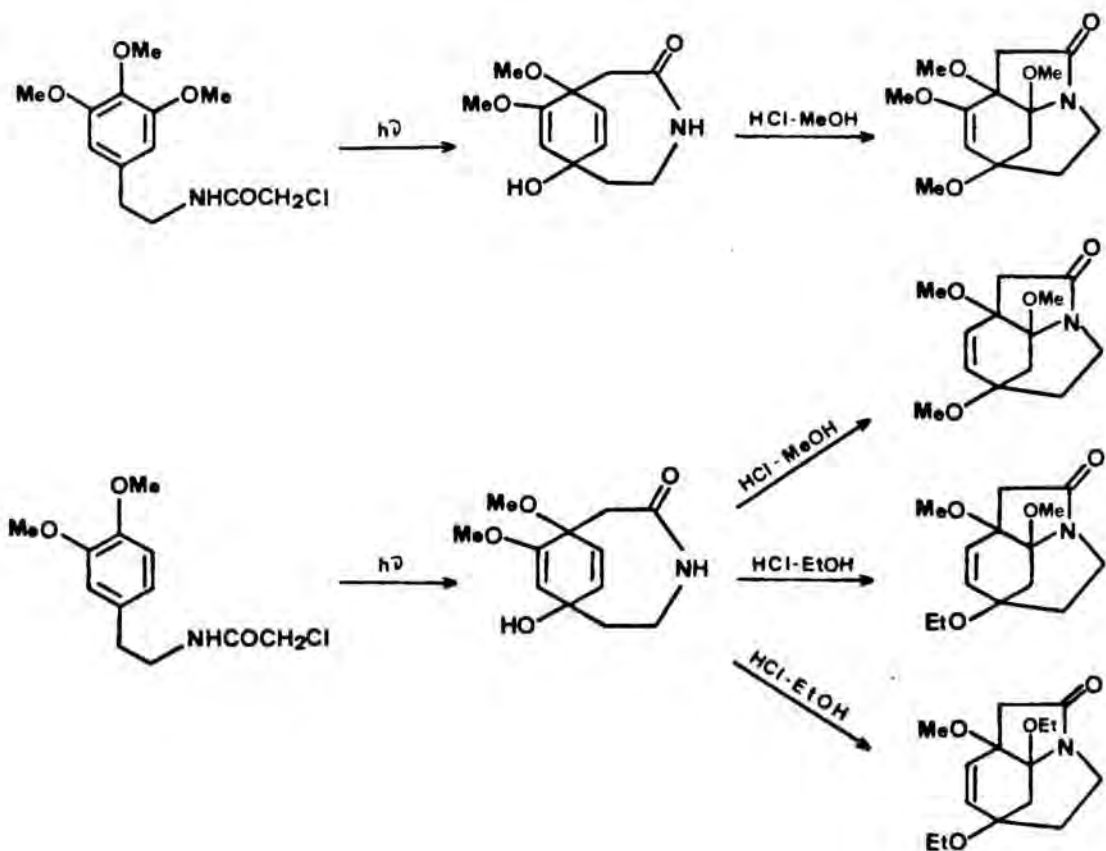
- X: H, H (1).....Esquelet pentacíclic dels alcaloides del tipus *Strychnos*
 X: H, Et.....Tubifolidina
 X: CHCH₃.....Precursor directe dels alcaloides akuamincina, norfluorocurarina i retulina.

Per tal d'acomplir aquest objectiu, i donat que el sistema tricíclic de 4-azatriciclo[5.2.2.0^{4,8}]undecà requerit per als nostres fins era pràcticament inèdit en la bibliografia, ens proposàrem la preparació de la cetona 1, sense cap substituent, mitjançant un procediment que, posteriorment, permetés la seva extensió a la síntesi d'anàlegs substituïts amb els grups etil o etilidè presents en els propis productes naturals.

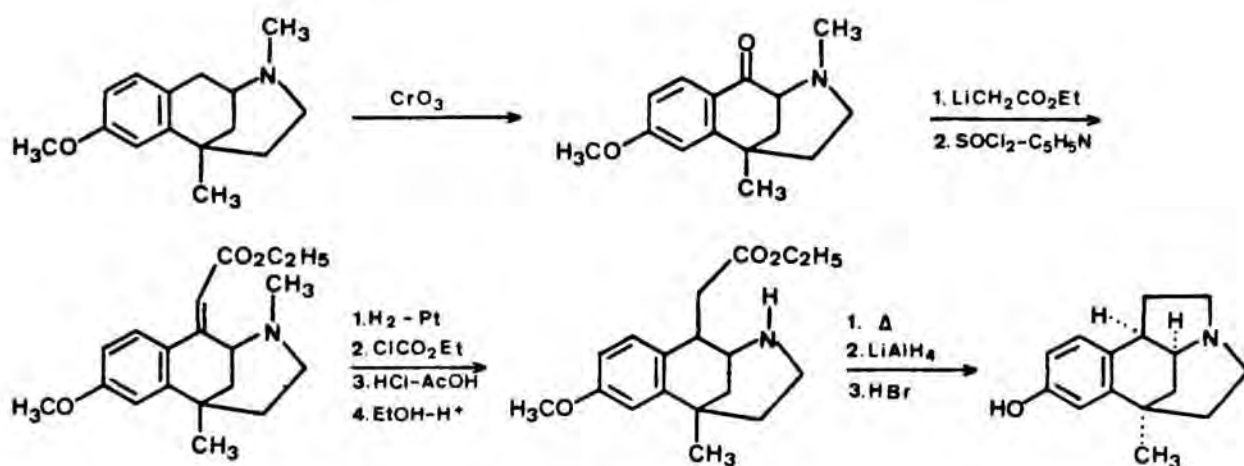
D'altra banda, la introducció de l'àtom de carboni funcionalitzat sobre el carboni 16, present en altres alcaloides més complexos d'aquest grup, podria efectuar-se en una etapa posterior a la d'elaboració del sistema pentacíclic, tal com ha efectuat recentment Overman²² en el context de la síntesi d'alcaloides del tipus *Aspidosperma*, mitjançant l' α -metoxi-carbonilació d'una indolenina.



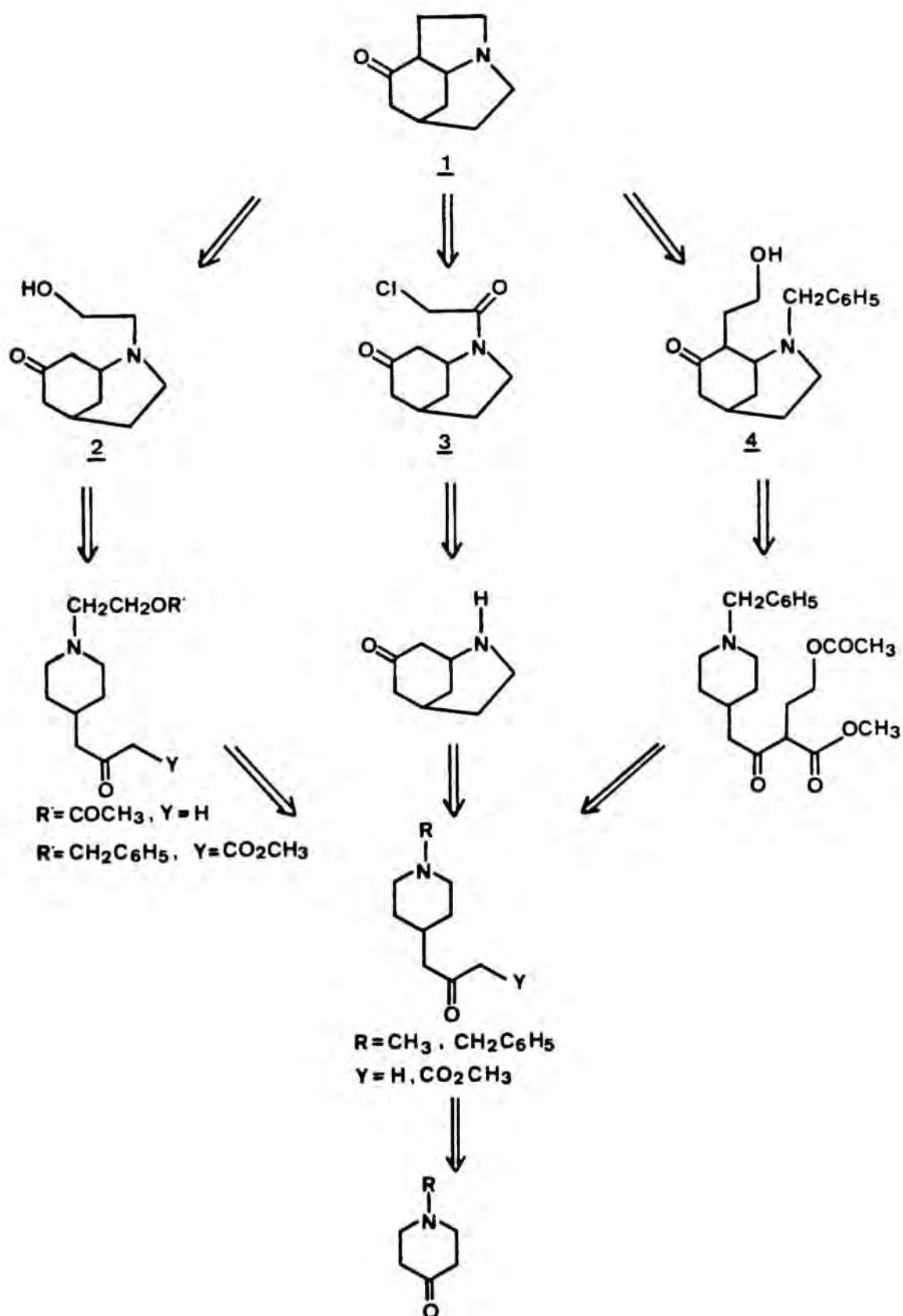
En relació amb el que s'ha exposat, queda doncs clar que la molècula a sintetitzar és l'aminocetona 1. L'única referència bibliogràfica al nucli de 4-azatriciclo[5.2.2.0^{4,8}]-undecà es troba en el context de la fotociclització de cloroacetamides derivades de metoxifenetilamines⁴⁵, encara que ni la funcionalització present en els carbonis cap de pont, ni la poca flexibilitat del procediment semblen adients per a la seva aplicació al nostre interès sintètic.



D'altra banda, en el context de la síntesi d'agents analgèsics relacionats amb els 6,7-benzomorfans es preparà un sistema d'hexahidro-1,3-etano-2,6-metano-3-benzazocina que conté el sistema tricíclic objecte del nostre estudi en la seva estructura⁴⁶. En la seva síntesi, la funcionalització necessària per a elaborar l'anell pentagonal s'assoleix gràcies a l'existència del nucli aromàtic, per la qual cosa no cal pensar en l'extrapolació d'aquest procediment a la síntesi de l'aminocetona tricíclica 1.



Així doncs, calgué dissenyar de nova rel un procediment que permetés assolir l'aminocetona tricíclica 1. Els esquemes sintètics que ens proposàrem desenvolupar impliquen la preparació prèvia de sistemes de 2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona substituïts amb una cadena de dos àtoms de carboni adequadament funcionalitzada, situada ja sigui sobre l'àtom de nitrogen o bé sobre l'àtom de carboni 8, de tal manera que possibiliti el tancament de l'anell de cinc membres en els estadis finals de la síntesi, mitjançant una alquilació intramolecular, tal com s'esquematitza en la figura següent.



La preparació d'aquests sistemes azabíclics de 2-azabíciclo[3.3.1]nonan-7-ona, ens vàrem plantejar dur-la a terme mitjançant processos de ciclització oxidativa de 4-acetonilpiperidines per l'acció de l'acetat mercúric. La substitució sobre l'àtom de nitrogen va ser diversa i la posició α respecte al grup carbonil estava o no activada, segons els casos, per la presència d'un grup metoxicarbonil. Finalment, les 4-acetonilpiperidines requerides per a efectuar la ciclització es pretenien obtenir mitjançant una condensació de Wadsworth-Emmons entre la 4-piperidona escaient i el 2-oxopropilfosfonat de dietil seguida d'hidrogenació catalítica i, quan així calgué, de transformacions funcionals sobre l'àtom de nitrogen.

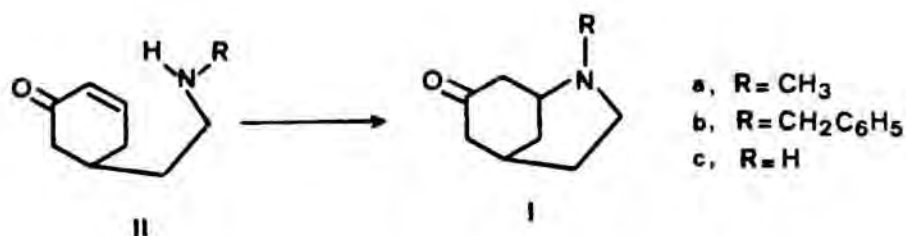
Tal com quedarà reflectit en aquesta Memòria, les vies representades en l'esquema adjunt que utilitzen els 2-hidroxiètilderivats 2 i 4 han culminat amb èxit. D'aquesta manera, amb la síntesi de la cetona tricíclica 1 s'aconsegueix l'objectiu d'aquesta Tesi i s'obre una nova forma de plantejar la síntesi d'alcaloides pentacíclics del tipus *Strychnos*, en la qual el nucli d'indole s'elaborarà en la darrera etapa del procés sintètic.

2. SÍNTESI DE 2-AZABICICLO|3.3.1|NONAN-7-ONES

2.1. Introducció

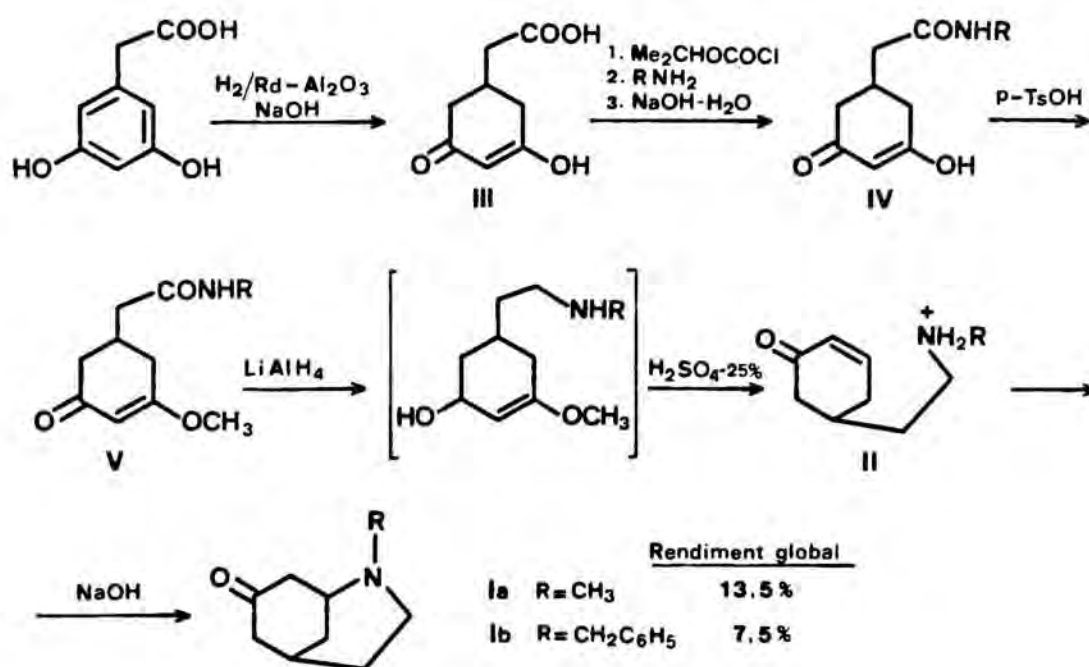
El primer pas a fi d'assolir l'aminocetona tricíclica 1, consistí a posar a punt un nou mètode per a la síntesi de 2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ones, que alhora permetés disposar d'una funcionalització diversa, ja fos sobre l'àtom de nitrogen o bé sobre l'àtom de carboni 8.

Els dos únics precedents que es troben en la bibliografia⁴⁷ per a preparar 2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ones es basen en una idea comuna: el sistema bicíclic s'obté per addició conjugada d'un grup amino sobre una cetona α, β -insaturada en un procés intramolecular.

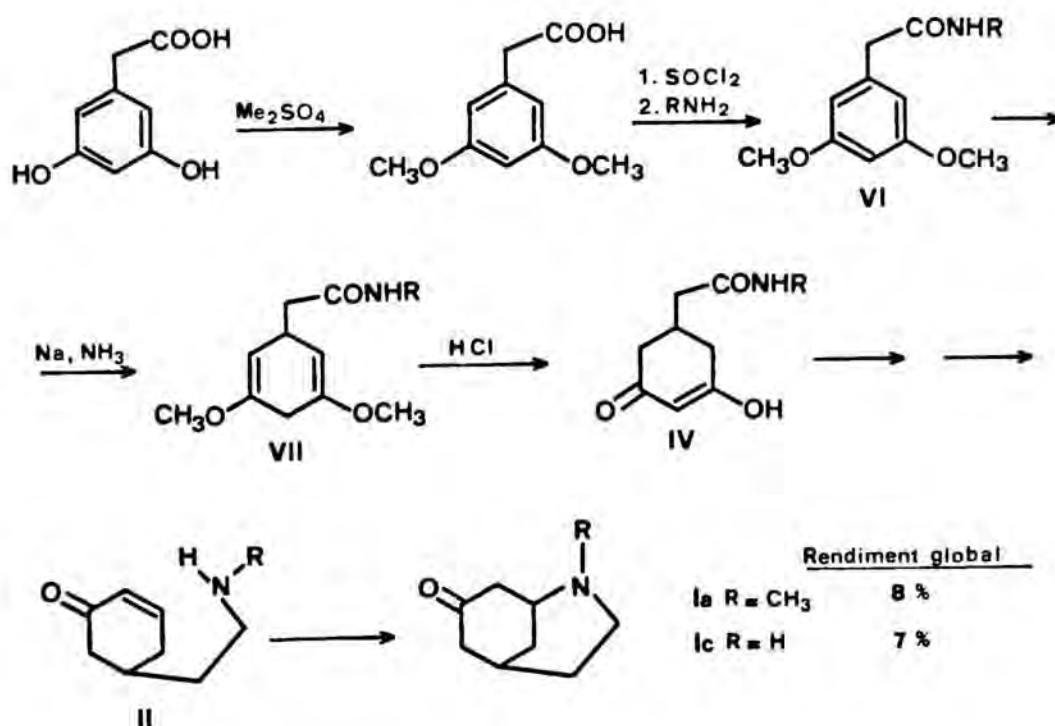


Les dues seqüències sintètiques, independents però anàlogues, parteixen del mateix producte, l'àcid 3,5-dihidroxifenilacètic, i arriben per vies diferents a un intermedi comú.

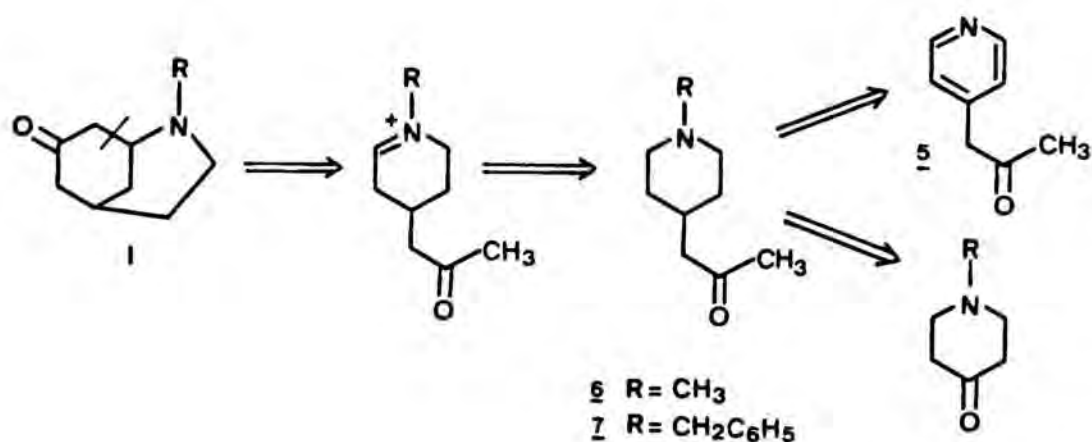
En la primera síntesi, publicada l'any 1974 per Mokotoff i Cavestri⁴⁸, a partir del 3-oxoglutarat de dietil s'obtingué l'àcid 3,5-dihidroxifenilacètic que s'hidrogenà en presència de rodi sobre alúmina en medi bàsic a elevada temperatura, proporcionant la diona III. La formació de l'amida IV requereix un procés laboriós. Així, el tractament de III amb dos equivalents de cloroformat d'isobutil no sols activa el grup carboxil per formació d'un anhidrid mixt, sinó que, alhora, protegeix l'hidroxil enòlic en forma de carbonat, a fi d'evitar-ne la reacció amb l'amina primària (benzilamina o metilamina), amb la qual es tracta a continuació el carboxil activat. La subsegüent hidròlisi del carbonat proporciona les amides IVa o IVb, segons el cas, que es convertiren, per tractament amb metanol i àcid *p*-toluensulfònic, en l'èter d'enol V. La reducció d'aquest amb hidrur d'alumini i liti proporciona un aminoalcohol que per hidròlisi àcida seguida d'un tractament en medi bàsic conduï a la corresponent 2-alkil-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona I (a,b) a través de les cetones α, β -insaturades II.



Dos anys més tard, Adachi, Nomura i Mitsuhashi⁴⁹, a partir també de l'àcid 3,5-dihidroxifenilacètic, obtingueren els intermedis IV (a,c) per una via alternativa que evita la formació de l'amida en presència del sistema enòlic conjugat present en III. La seva síntesi implica la preparació de les dimetoxifenilacetamides VI per metilació de l'àcid 3,5-dihidroxifenilacètic amb sulfat de dimetil, conversió de l'àcid 3,5-dimetoxifenilacètic resultant, en el clorur d'àcid corresponent i tractament d'aquest amb metilamina o amoníac. La posterior reducció de VIa i VIb amb sodi en amoníac líquid proporcionà els dihidroderivats VII que per hidròlisi amb àcid clorhídric diluït conduïren quantitativament a les amides IV, a partir de les quals es prepararen els sistemes azabíclics Ia i Ic.



A la vista de l'elevat nombre d'etapes de què consten les dues síntesis anteriors, ens plantejarem una nova seqüència sintètica, més curta, per a l'obtenció de 2-azabicclo-[3.3.1]nonan-7-ones, consistent en la ciclització intramolecular de 4-acetonilpiperidines per reacció de les corresponents sals d'imini, generades oxidativament per l'acció de l'acetat mercúric, i la posició α activada del grup carbonil cetònic. Addicionalment, cal ressenyar que aquest procediment per a preparar el sistema de 2-azabicclo-[3.3.1]nonan-7-ona permet, *a priori*, una fàcil extensió del mètode, utilitzant 4-acetonil-3-etilpiperidines, a la preparació de sistemes azabicclics amb el substituent etil adequat per a assolir, en últim terme, la síntesi d'alcaloides pentacíclics del tipus *Strychnos*.



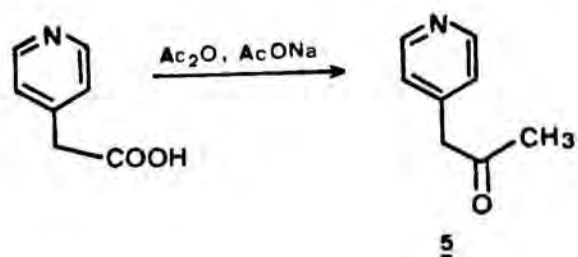
Aquesta nova seqüència sintètica per a 2-azabicclo-[3.3.1]nonan-7-ones suposa la preparació prèvia de 4-acetonilpiperidines, productes inèdits en la bibliografia. Inicialment es pensà d'obtenir-les a partir de la 4-acetonilpiridina (5), compost ja descrit en la literatura, per quaternització i hidrogenació de la sal de piridini corresponent (ap. 2.2.1). No obstant això, els baixos rendiments obtinguts en la preparació de la 4-acetonilpiridina (5) per acilació de la 4-picolina, aconsellaren posar a punt un nou mètode⁵⁰, en dues etapes, per a la preparació de 4-acetonilpiperidines,

a partir de les corresponents 4-piperidones per reacció de Wadsworth-Emmons seguida d'hidrogenació catalítica de l'eno-
na resultant. Amb aquest procediment, s'han preparat les 4-
acetonilpiperidines 6 i 7 amb substituents metil i benzil so-
bre l'àtom de nitrogen (ap.2.2.2). Aquestes 4-acetonilpipe-
ridines, no sols són precursoras dels nuclis azabíclics,
sinó també d'altres sistemes piperidínics diversament substi-
tuïts sobre el nitrogen (ap.2.2.3).

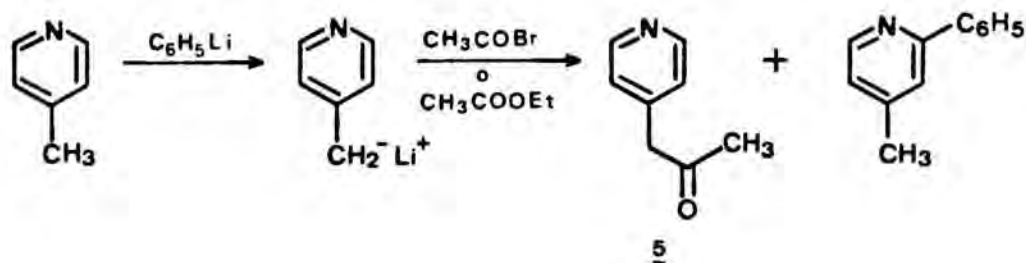
2.2. Síntesi de 4-acetonilpiperidines

2.2.1. Síntesi de la 4-acetonil-1-metilpiperidina (6) a partir de la 4-picolina

L'any 1952, Burguer i col.laboradors⁵¹ van descriure la primera síntesi de la 4-acetonilpiridina (5), a partir de l'àcid 4-piridinaacètic, anhidrid acètic i acetat sòdic amb un rendiment del 50%, després de fracassar en l'intent d'obtenir-la per reacció de la 4-picolina amb fenil.liti i posterior acilació amb clorur d'acetil o acetonitril.



Poc temps després, Hey i Wibaut⁵² obtingueren la 4-acetonilpiridina amb un rendiment del 34% per acilació del 4-picolil.liti, preparat per addició lenta del fenil.liti sobre la 4-picolina, amb bromur d'acetil o acetat d'etil.

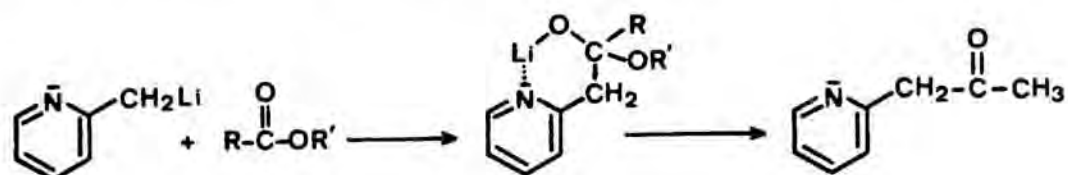


No obstant això, quan Osuch i Levine⁵³ van aplicar aquest mètode d'addició inversa, només obtingueren una barreja d'un 22% de 5 i un 6% de la 2-fenil-4-picolina. En embutil.liti, en lloc de fenil.liti, obtingueren la 2-butil-4-picolina juntament amb un producte de dimerització. Finalment, per disminuir la proporció del producte d'addició sobre la posició 2 i augmentar la del producte de metal·lació, assajarem el metil.liti com a agent condensant en l'acilació de la 4-picolina amb acetat d'etil, aïllant exclusivament la 4-acetonilpiridina (5) amb un rendiment del 22% amb addició "standard" i el 27% amb addició inversa.

Posteriorment, Reynolds i Levine^{54,55} obtingueren 5 amb un rendiment del 55% en utilitzar diisopropilamidur de sodi (SDIA) com a agent condensant en l'acilació de la 4-picolina amb acetat d'etil. El SDIA presenta l'avantatge, enfront dels derivats organolítics, de no donar productes secundaris d'addició sobre la posició 2 de la 4-picolina.

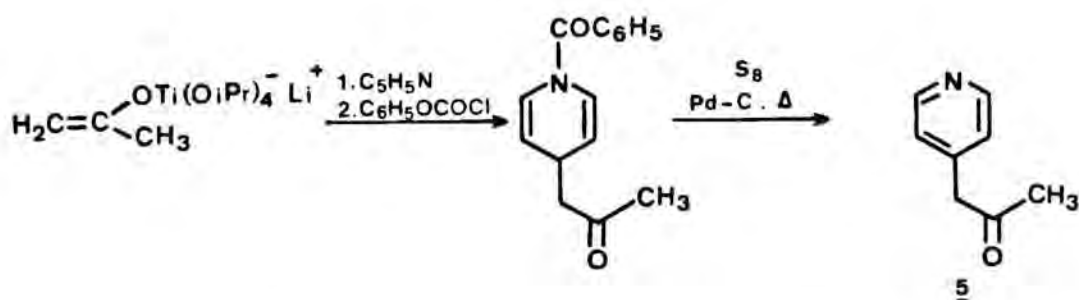
De manera semblant, Fischer, King i Robinson⁵⁶ sintetitzaren la piridina 5 a partir de la 4-picolina utilitzant LDA i acetat d'etil amb un rendiment al voltant del 24%.

Els baixos rendiments descrits en l'acilació del 4-picolil.liti contrasten amb els bons resultats que s'observen en l'acilació del 2-picolil.liti^{57,58}, la qual cosa és deguda, probablement, a la coordinació que es pot establir, en aquest darrer cas, entre la sal lítica i l'àtom de nitrogen en l'adducte inicialment format⁵⁷.

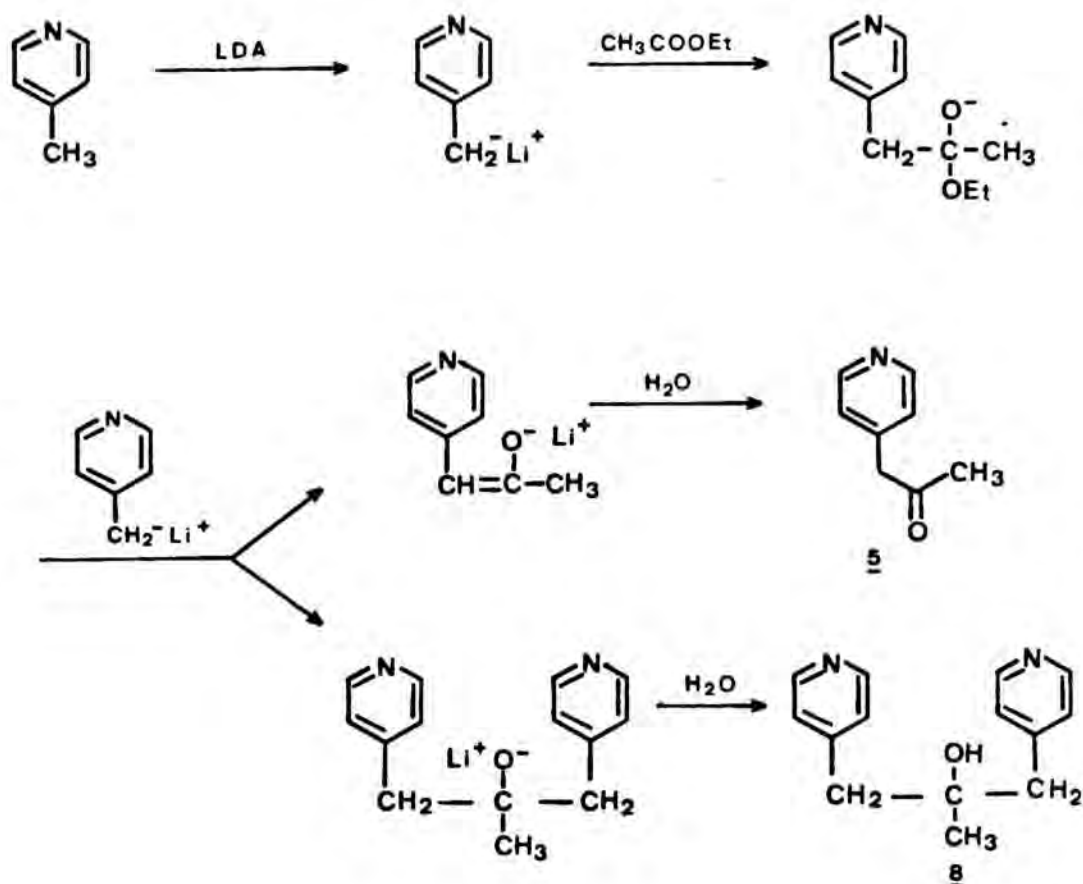


Recentment, Comins i Brown⁵⁹ han descrit la preparació de 5 a través d'una seqüència sintètica, diferent a les anteriors, que implica la reacció d'un enolat de titani amb piridina i cloroformiat de fenil per a conduir a les corresponents 1,2- i 1,4-dihidropiridines, les quals per tractament amb un equivalent de sofre i un 5% de pal·ladi-carbó proporcionen

exclusivament la 4-acetonilpiridina (5) amb un rendiment del 71%.

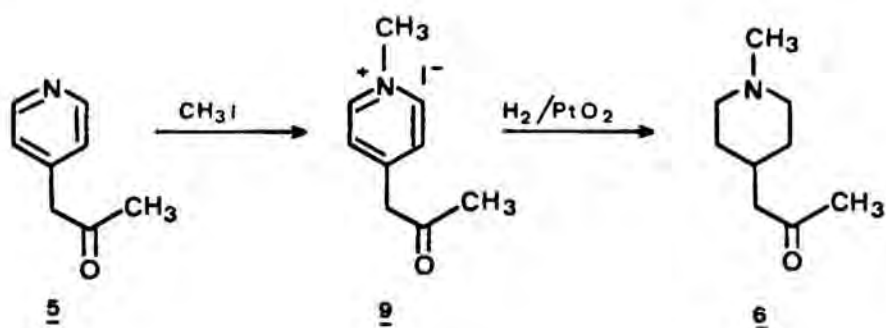


A causa de l'assequibilitat del mètode, nosaltres assajarem de preparar la piridina 5 a partir de la 4-picolina, emprant LDA⁶⁰ per a generar 4-picolil.liti i acetat d'etil com a agent acilant. Del producte de reacció es separà un solid que identificàrem com l'alcohol terciari 8, mentre que el residu resultant proporcionà, per destil.lació, la 4-acetonilpiridina (5) amb un rendiment del 14%. De forma similar, en utilitzar hidrur sòdic⁶¹ i acetat d'etil obtinguérem 5 amb un rendiment del 11%.



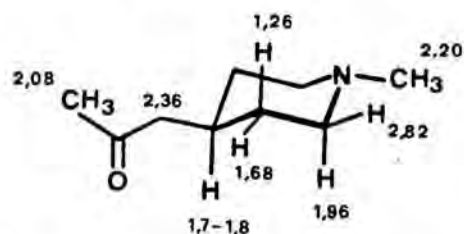
L'espectre d'IR de 5 presenta una banda d'absorció a 1720 cm^{-1} corresponent al grup carbonil, mentre que el de RMN presenta dos singulets, a δ 2,16 i 3,66, assignables als grups metil i metilè α -carbonílics i dos doblets, a δ 7,08 i 8,50, assignables als protons aromàtics de la piridina. En canvi, l'espectre d'IR de l'alcohol 8 mostra una banda ampla entre 3000 i 3500 cm^{-1} que correspon al grup hidroxil i l'espectre de RMN presenta dos singulets, a δ 1,10 i 2,78, assignables al metil i als dos grups metilè, un senyal ample per al protó hidroxílic i dos doblets, a δ 7,13 i 8,35, assignables als protons piridínics.

La quaternització de la 4-acetonilpiridina (5) amb iodur de metil en dissolució de benzè i acetona (1:1), a temperatura ambient, proporcionarà el iodur de 4-acetonil-1-metilpiridini (9) amb un rendiment del 66%. L'espectre de RMN de 9 presenta tres singulets, a δ 2,33, 4,35 i 4,53, que s'assignen als grups metil i metilè α -carbonílics i al *N*-metil, respectivament, i dos doblets, a δ 8,00 i 9,13, atribuïbles als protons aromàtics α i β respectivament.



La sal de piridini 9, per hidrogenació catalítica en presència d'òxid de platí i metanol, condueix a la 4-acetonil-1-metilpiperidina (6) amb un rendiment del 85%. En aquestes condicions, la hidrogenació del sistema de piridina té lloc més de pressa que la reducció del grup carbonil. L'espectre d'IR de 6 presenta una banda a 1710 cm^{-1} que correspon a l'enllaç carbonílic de la cetona. En l'espectre de RMN (200 MHz) de 6 s'observen com a senyals més importants dos singulets, a δ 2,13 i 2,25, corresponents respectivament al metil α -carbonílic i a l'unitat a nitrogen, un doblet a δ 2,36 correspo-

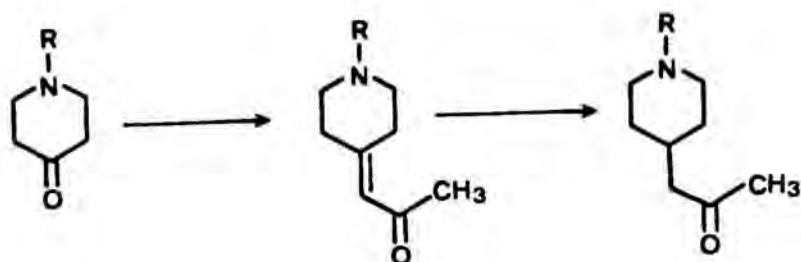
ment al metilè α -carbonílic, i un doble multiplet a δ 2,82 assignable als protons equatorials de les posicions 2 i 6 de l'anell de piperidina, senyal característic de totes les *N*-alquilpiperidines. Els desplaçaments químics dels altres protons s'assenyalen en la figura adjunta.



$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) de 6

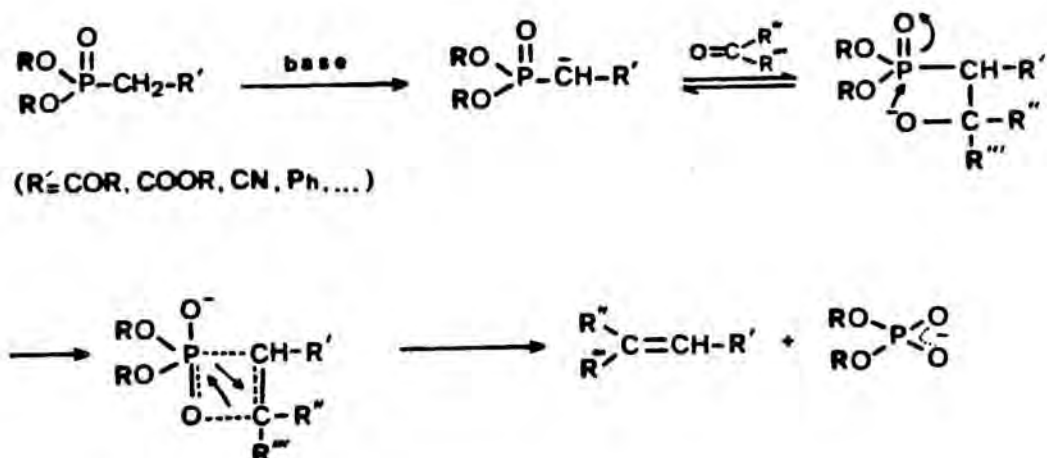
2.2.2. Síntesi de 4-acetonilpiperidines a partir de 4-piperidones

Els baixos rendiments que vàrem obtenir en l'etapa d'obtenció de la 4-acetonilpiperidina (5) per acilació de la 4-picolina segons l'esquema sintètic que hem comentat en l'apartat anterior, ens portaren a desenvolupar un nou mètode, en dues etapes, per a la formació de 4-acetonilpiperidines, consistent en una condensació de Wittig modificada a partir de 4-piperidones, seguida d'hidrogenació catalítica de la cetona α, β -insaturada resultant.



La reacció de Wittig⁶², consistent en el tractament de compostos carbonílics, aldehids o cetones, amb ilurs de fòsfor pera donar una olefina i un òxid de fosfina, presenta algunes limitacions que han portat a desenvolupar diverses modificacions. Una d'elles, aplicada per primer cop per Horner i

col.laboradors⁶⁹ i posada a punt per Wadsworth i Emmons⁶⁴, implica la utilització de fosfonats estabilitzats per ressonància per un grup atraient d'electrons en la posició α del carboni veí a l'àtom de fósfor.

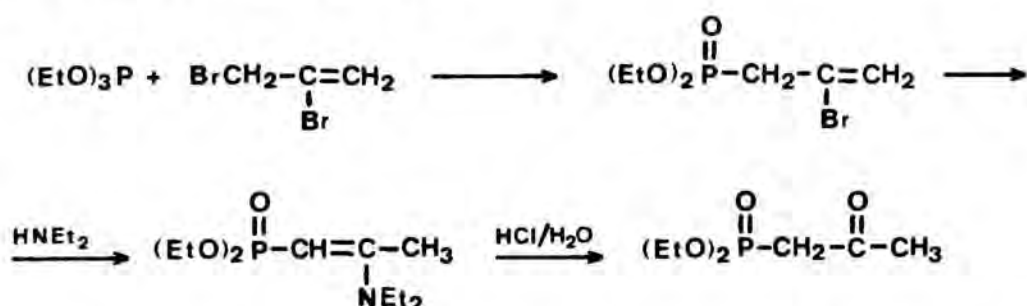


Aquesta reacció, anomenada de Wadsworth-Emmons o de Wittig-Horner, presenta una sèrie d'avantatges respecte a la reacció de Wittig clàssica⁶⁵⁻⁶⁸. Així, els carbanions derivats de fosfonats són millors nucleòfils que els fosforans i, per tant, reaccionen amb aldehids i cetones en condicions més suaus que aquests darrers, ja que la càrrega negativa es troba menys deslocalitzada. No obstant això, tot i ser més reactius que els fosforans, els anions derivats de fosfonats són menys sensibles al tipus de base emprada i a l'oxigen atmosfèric. Per altra part, els esters fosfòrics formats en la reacció de Wadsworth-Emmons són solubles en aigua i poden separar-se fàcilment del producte de la reacció, a diferència de l'òxid de fosfina format en la reacció de Wittig, difícil d'eliminar.

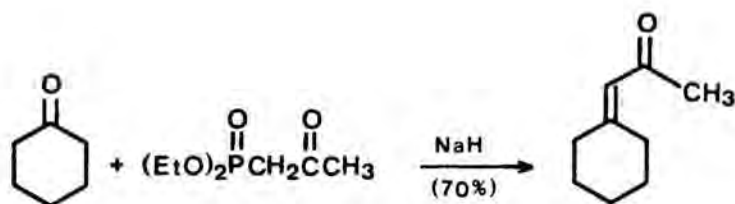
En el nostre cas, l'aplicació de la reacció de Wadsworth-Emmons a la síntesi de 4-acetonilpiperidines, a partir de 4-piperidones, requeria la preparació prèvia del 2-oxopropilfosfonat de dietil.

Els β -cetofosfonats no poden preparar-se per les reaccions de Michaelis-Becker i Michaelis-Arbuzov⁶⁹, utilitzades clàssicament en la preparació de fosfonats, per la qual cosa s'han desenvolupat mètodes alternatius per a la seva síntesi.

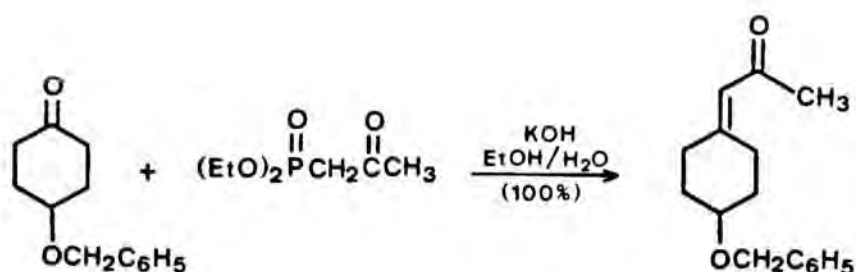
Dels diferents procediments descrits⁷⁰⁻⁷⁴, nosaltres escollírem el de Sturtz⁷² que empra 2,3-dibromopropè i fosfit de trietil com a productes de partida, i s'obté el 2-bromo-2-propenilfosfonat de dietil que, per tractament amb dietilamina i posterior hidròlisi amb àcid clorhídric, diluït proporcionà el 2-oxopropilfosfonat de dietil amb excel·lents rendiments. En l'espectre de RMN d'aquest fosfonat destaca l'acoblament carboni-fòsfor de tal forma que el metilè unit a l'àtom de fòsfor s'observa a δ 3,00 en forma de doblet amb una constant d'acoblament de 22Hz.



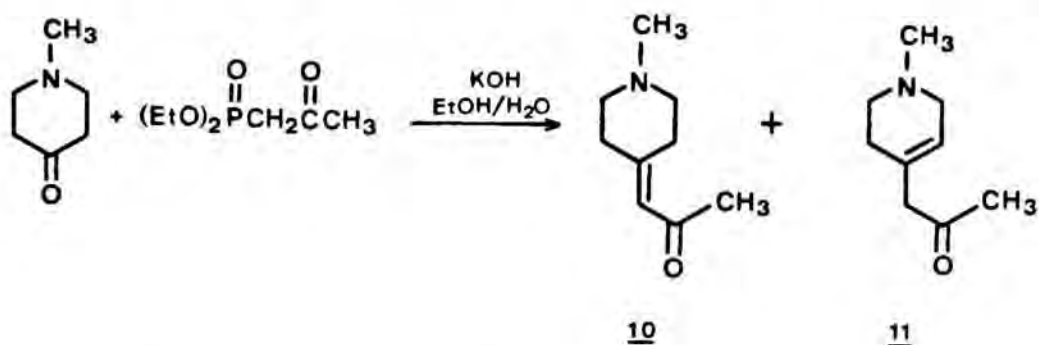
Tot i que els β -cetofosfonats han estat sovint utilitzats en els darrers anys en la síntesi de cetones α,β -insaturades a partir de compostos aldehídics, són pocs els exemples descrits de la seva reacció amb cetones, a causa de la seva menor reactivitat en comparació amb d'altres tipus de fosfonats com pot ser el fosfonoacetat de trietil. En aquest context Normant i Sturtz⁷⁵ van descriure per primera vegada la reacció del 2-oxopropilfosfonat de dietil amb una sèrie de cetones per a conduir a cetones α,β -insaturades.



Posteriorment, Corey⁷⁶ va utilitzar aquest mateix fosfonat, el 2-oxopropilfosfonat de dietil, per a preparar una enona intermèdia en la síntesi de l'àcid giberèlic.



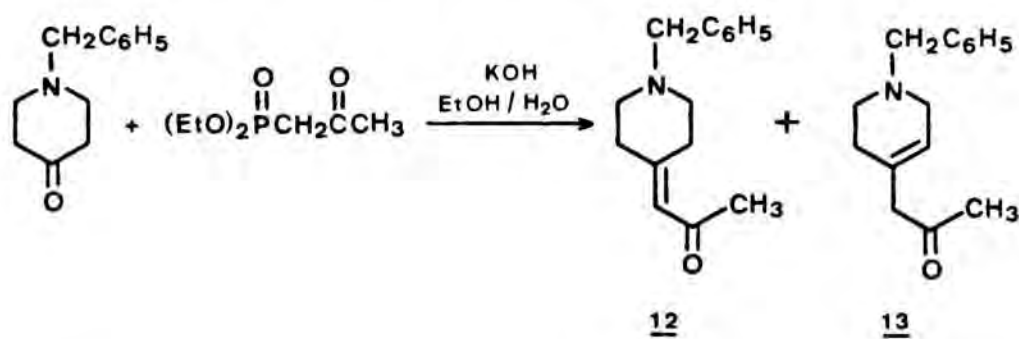
L'aplicació en el nostre cas de la reacció de Wadsworth-Emmons, entre la 1-metil-4-piperidona i el 2-oxopropilfosfonat de dietil en presència d'hidròxid potàssic en dissolució d'etanol-aigua (5:1), condueix a una barreja de les enones 10 i 11, en proporció variable, amb un rendiment global del 79%, després de purificar per destil·lació al buit. La proporció relativa de les dues olefines isòmeres pot valorar-se bé mitjançant l'es-



pectre de RMN corresponent a la barreja de reacció, ja que el desplaçament químic del protó vinyílic és clarament diferent en ambdós isòmers, δ5,9 per a l'olefina exocíclica i δ5,4 per a l'endocíclica. A més a més, es poden observar dos singulets (δ2,06 i 2,10) per als grups metilacetona i dos singulets més (δ2,20 i 2,26) per als grups N-metil. Així mateix, en l'espectre d'IR s'observen tres bandes d'absorció, a 1620, 1680 i 1710 cm⁻¹, que corresponen a un doble enllaç carboni-carboni, i a una cetona conjugada i no conjugada, respectivament.

De forma semblant, la reacció entre la 1-benzilpiperidona i el 2-oxopropilfosfonat de dietil en presència d'hidròxid potàssic en dissolució d'etanol-aigua (30:7) proporcionarà una barreja en proporció variable de les enones 12 i 13, amb

un rendiment global del 83% després de purificar per destil·lació al buit. També en aquest cas pot valorar-se la proporció dels dos isòmers mitjançant l'espectre de RMN de la barreja de reacció. En l'espectre s'observa que el desplaçament químic per al protó vinílic és 5,9 per a l'olefina exocíclica i 5,4 per a l'endocíclica. A més a més, s'observen dos senyals (53,4 i 3,5) per als metilens benzílics d'ambdós isòmers i un senyal (52,9) per al metilè α -carbonílic de l'enona endocíclica. Similarment, en l'espectre d'IR s'observa una banda a 1685 cm^{-1} per a la cetona conjugada i una altra a 1710 cm^{-1} per a la cetona no conjugada.

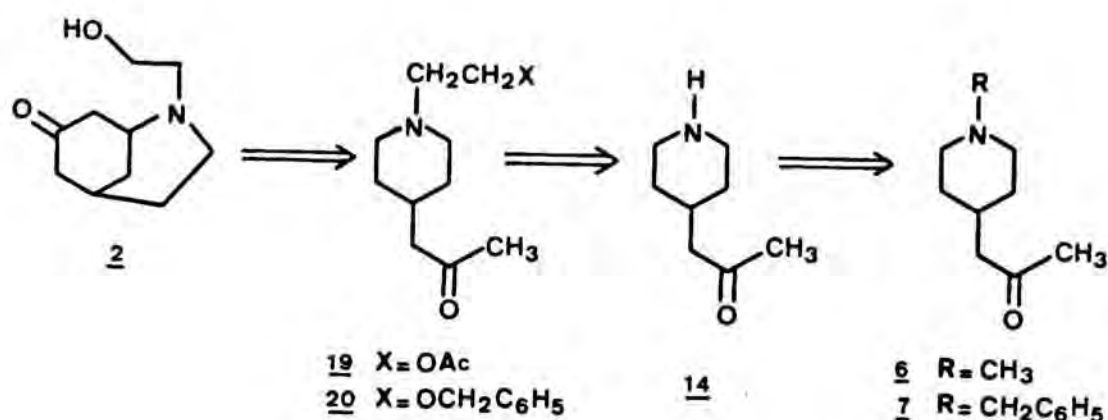


La isomerització del doble enllaç en olefines formades per reacció de Wadsworth-Emmons sobre cetones cícliques, durant el decurs de la reacció o posteriorment, és un procés ben conegut^{77,78}. Aquesta isomerització ha estat especialment estudiada en el cas d'olefines derivades de 4-piperidones⁷⁷ i compostos anàlegs⁷⁸, i s'ha arribat a la conclusió que el grau d'isomerització depèn en cada cas de l'estabilitat de l'enona resultant en funció de factors com la quantitat i tipus de base emprada, el dissolvent, la temperatura i el temps de reacció.

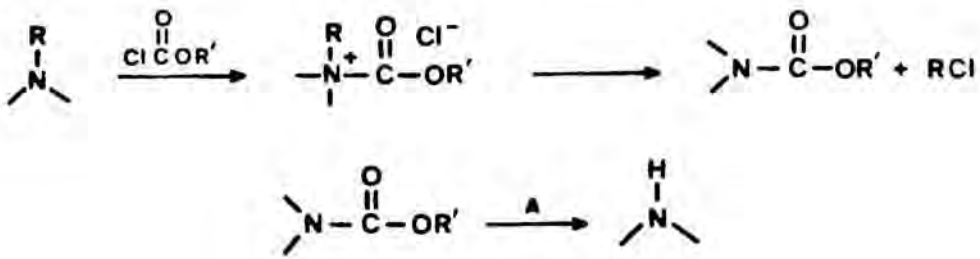
En el nostre cas, aquesta isomerització no representà cap inconvenient, ja que la següent etapa de la síntesi és la reducció del doble enllaç, de tal forma que ambdós isòmers condueixen al mateix producte. Així, la reducció del doble enllaç de les parelles d'enones 10+11 i 12+13, la vàrem efectuar per hidrogenació catalítica a temperatura ambient i pressió atmosfèrica en dissolució d'etanol i en presència de pal·ladi sobre carbó al 10%. La hidrogenació en el cas dels ben-

2.2.3. Preparació d'altres 4-acetonilpiperidines

Essent un objectiu del present treball la síntesi de sistemes de 2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona substituïts a l'àtom de nitrogen amb una cadena de dos àtoms de carboni amb la funcionalització adient, p.e. 2, ens plantejarem la preparació de les 4-acetonilpiperidines 19 i 20 que haurien de conduir al sistema 2 mitjançant ciclització oxidativa i les transformacions funcionals necessàries. La preparació d'aquestes 4-acetonilpiperidines es plantejà per alquilació de la 4-acetonilpiperidina (14), i, en conseqüència, calia obtenir aquesta amina secundària, ja sigui per *N*-desmetilació de la 4-acetonilpiperidina 6, o bé per *N*-desbenzilació de la 4-acetonilpiperidina 7.

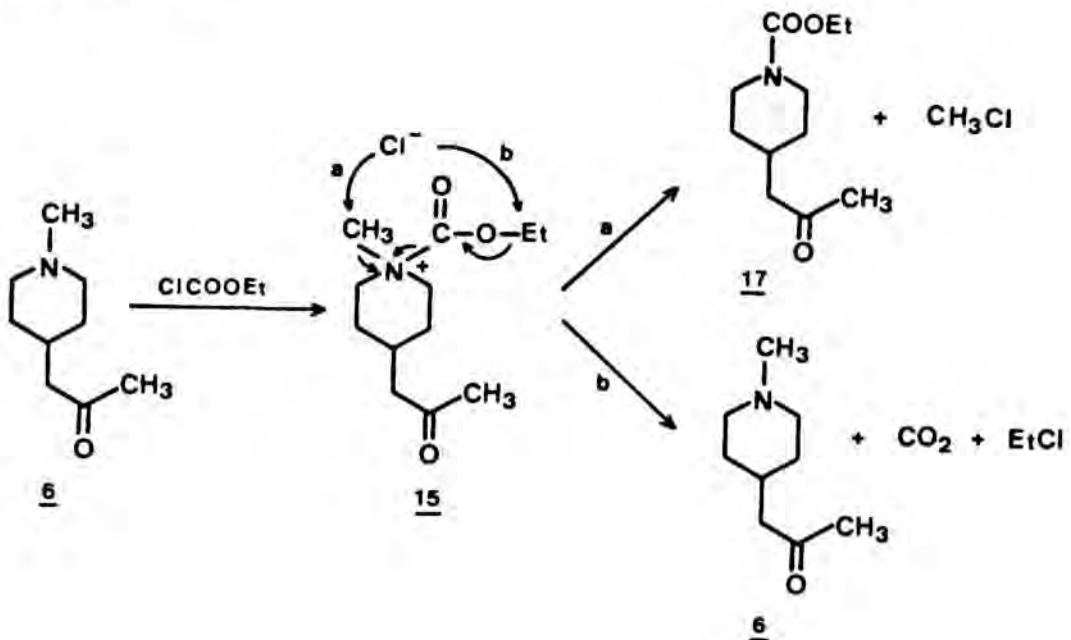


La desalquilació d'amines terciàries s'ha efectuat clàssicament per reacció de Von Braun amb bromur de cianogen⁷⁹ i hidròlisi de la cianamida resultant. Per contra, en els darrers anys, la via d'elecció per a obtenir les corresponents amines secundàries consisteix en la formació del corresponent carbamat per l'acció d'un cloroformiat, seguida d'hidròlisi o trencament en condicions diverses segons les característiques estructurals⁸⁰.



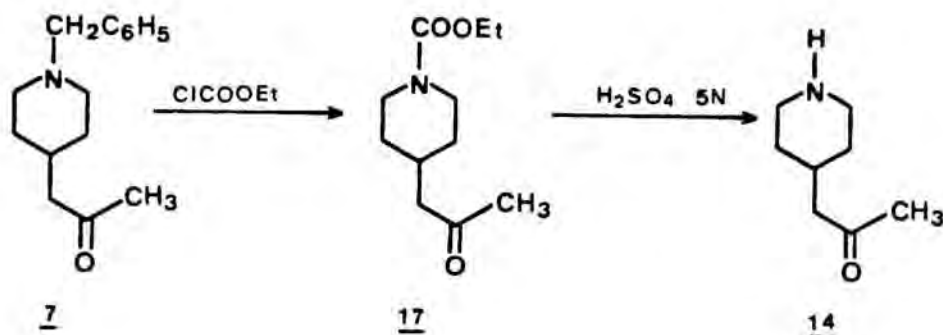
R	R'	A	ref.
Me	Et	H ₂ SO ₄ 5 N	81
Me/CH ₂ Ph	Et	HBr/AcOH	82
Me/CH ₂ Ph	Et	KOH/ROH	83
Me/CH ₂ Ph	Me	Me ₃ SiI/MeOH	84
Me	Ph	NH ₂ -NH ₂	85
Me	CH ₂ Ph	H ₂ /Pd-C	86
Me	CH ₂ CCl ₃	Zn/AcOH	87
Me	CHClCH ₃	MeOH/	88

A fi d'assolir la *N*-desmetilació de la 1-metilpiperidina 6, aquesta es tractà amb un excés de cloroformat d'etil durant 24 hores a la temperatura de reflux del benzè, i s'obtingué el carbamat 17 amb un rendiment no superior al 47%. En tots els assaigs es recuperà amina terciària de partida, probablement a causa del procés competitiu⁸⁹ reflectit en la figura adjunta.



En canvi, el tractament de la 1-benzilpiperidina 7 en les mateixes condicions emprades anteriorment (cloroformat d'etil, benzè, 19 hores a reflux) conduí al carbamat 17 amb un rendiment del 81%.

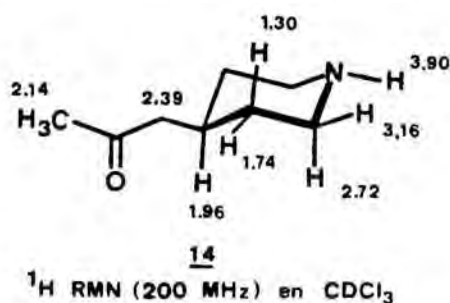
L'espectre d'IR del carbamat 17 mostra dues bandes d'absorció a 1700 i 1690 cm^{-1} corresponents, respectivament, als carbonils de la cetona i del carbamat. En l'espectre de RMN (200 MHz) els senyals més característics són un triplet a δ 1,26 i un quadruplet a δ 4,12 que s'assignen al grup etil, un singlet a δ 2,14 i un doblet a δ 2,38 assignables, respectivament, al metil i al metilè α -carbonílics, i un triple multiplet a δ 2,78 assignable als protons axials de les posicions 2 i 6 de l'anell de piperidina. En aquest cas, el senyal corresponent als protons equatorials de les posicions 2 i 6 de la piperidina es troba emmascarat sota el quadruplet a δ 4,12.



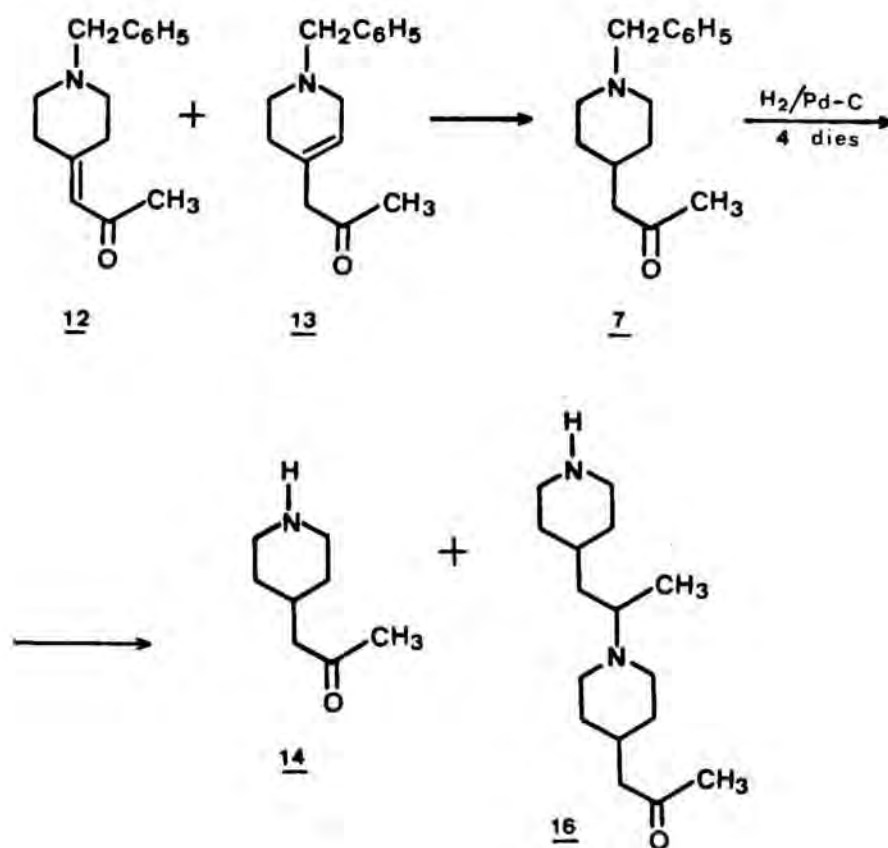
La hidròlisi del carbamat 17 es dugué a terme en dissolució d'àcid sulfúric 5N a 90-100°C durant 15 hores. L'amina secundària 14 és força soluble en aigua i només s'obtingué, de forma pràcticament quantitativa, després d'un procés d'extracció continua amb cloroform de la mescla de reacció alcalinitzada.

En l'espectre d'IR de 14 s'observa una única banda important a 1700 cm^{-1} corresponent al carbonil cetònic. En canvi, en l'espectre de RMN (200 MHz) els senyals més característics són un singlet i un doblet a δ 2,14 i 2,39, que s'assignen respectivament als grups metil i metilè α -carbonílics, un doble multiplet a δ 3,16 que s'assigna als protons equatorials

de les posicions 2 i 6 de l'anell de piperidina i un senyal ample a δ 3,90 que correspon al protó unit a nitrogen. Els altres senyals s'indiquen en la figura representada a continuació, en la qual es posa de manifest que els protons de les posicions 2 i 6 de l'anell de piperidina es troben més desaptallats quan el nitrogen no està substituït, sobretot pel que fa als protons axials.



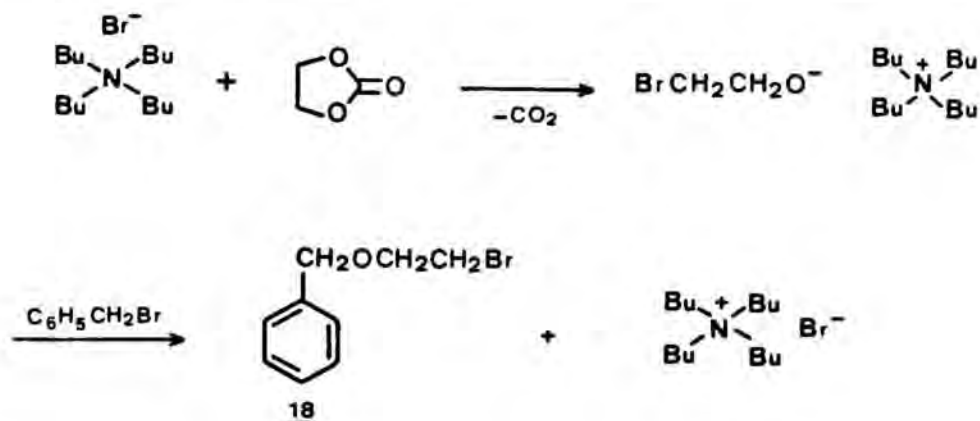
Els intents d'obtenir la 4-acetonilpiperidina 14 per desbenzilació de la 4-acetonil-1-benzilpiperidina (7) en una única etapa, mitjançant la hidrogenolisi del grup benzil, no resultaren tan satisfactoris com calia esperar en un principi. Així, la hidrogenació catalítica de les enones 12 i 13, en presència d'un 5% de pal·ladi sobre carbó al 10% en etanol durant 4 dies, per a reduir el doble enllaç i desbenzilar simultàniament, proporcionà una barreja de 14 i 16. El producte dimèric 16 es separà per extracció amb èter d'una dissolució aquosa de la barreja de reacció, mentre que la piperidina 14, a causa de la seva menor solubilitat en dissolvents orgànics, es separà amb un rendiment del 63%, per extracció contínua amb cloroform. La dimerització té lloc a través d'un procés d'aminació reductiva i es posà de manifest en estudiar l'espectre de RMN de la barreja de reacció, en el qual s'observa un augment de senyals en la zona entre 0,5 i 2 ppm corresponent als protons alifàtics, a més a més dels senyals propis de la 4-acetonilpiperidina 14. El compost 16 mostra com a senyal més característic un doblet a δ 0,85 atribuïble al grup metil unit al carboni α respecte al nitrogen.



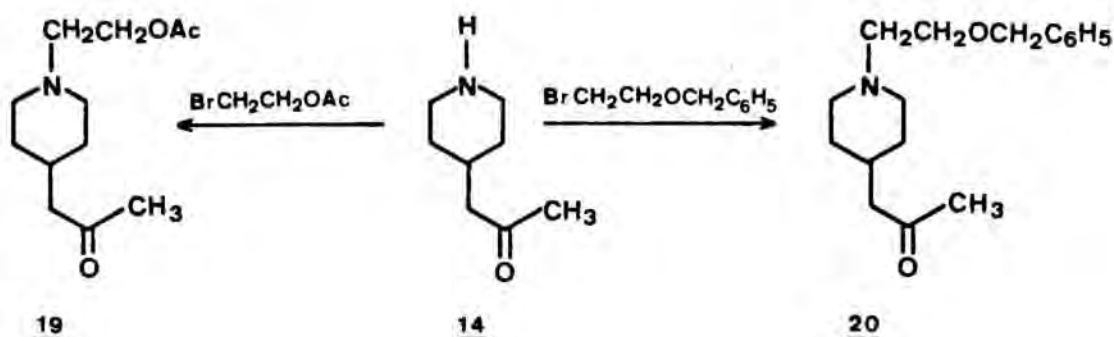
A continuació, segons el plantejament previst, havíem d'alquilar l'aminocetona **14** amb un agent alquilant que permetés introduir una cadena de dos àtoms de carboni adequadament funcionalitzada sobre el nitrogen, de forma que en etapes més avançades de l'esquema sintètic pogués transformar-se en un grup que condensés amb la posició α de la cetona. Amb aquest fi, escollírem l'acetat de 2-bromoetil, producte comercial, i l'èter benzil 2-bromoetílic que calgué preparar prèviament, ambdós precursors d'una cadena de 2-hidroxietil.

Els èters benzil 2-haloetílics poden obtenir-se per reacció d'halurs de benzil amb carbonat d'etilè en presència de sals amòniques quaternàries que actuen com a catalitzador⁹⁰. Si bé la reacció està descrita utilitzant el iodur de tetrabutilamoni, nosaltres utilitzàrem el corresponent bromur (TBAB), la qual cosa va requerir unes condicions de reacció una mica més dràstiques. El mecanisme postulat per aquest procés és el

que s'indica a continuació.



Les reaccions d'alquilació de la 4-acetonilpiperidina (14) amb l'acetat de 2-bromoetil i amb l'èter benzil 2-bromoetilic es realitzaren en presència de carbonat potàssic anhidre a reflux de benzè, i s'obtingué, en el primer cas, l'acetat 19 amb un rendiment del 72% i, en el segon, l'èter benzilic 20 amb un rendiment del 82%. Les reaccions d'alquilació en altres condicions (sense dissolvent, o bé utilitzant com a tal acetonitril o benzè-dimetilformamida) proporcionaren resultats inferiors.



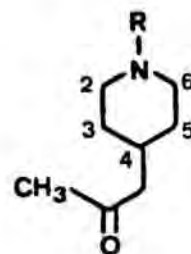
En l'espectre d'IR de l'acetat 19 s'observa una banda entre 1705 i 1735 cm^{-1} corresponent als carbonils d'ester i de cetona. Així mateix, els senyals més destacats en l'espectre de RMN (200 MHz) són un singlet a δ 1,87 que s'assigna als protons del grup acetil i dos triplets, a δ 2,62 i 4,18, atribuïbles als grups metilè units als àtoms de nitrogen i

oxigen, respectivament.

Per altra part, en l'espectre d'IR de la benziloxietil-piperidina 20 només cal destacar una banda a 1700 cm^{-1} corresponent al carbonil cetònic. En canvi, en l'espectre de RMN (200 MHz) s'observen com a senyals més característics dos singulets, a $\delta 2,12$ i $4,53$, assignables al metil α -carbonílic i al metilè benzílic, respectivament, dos doblets, a $\delta 2,34$ i $2,91$, atribuïbles al grup metilè α -carbonílic i als protons equatorials de les posicions 2 i 6 de la piperidina, respectivament, i dos triplets, a $\delta 2,60$ i $3,58$, assignables a l'agrupació oxietilamino.

Els espectres de RMN de ^{13}C de les 4-acetonilpiperidines 6, 7, 14, 17, 19 i 20, sintetitzades per nosaltres, mostren una excel·lent correlació en les absorcions degudes als carbonis 3 (5) i 4 de l'anell de piperidina i als carbonis de la cadena d'acetonil. Els carbonis piperidínics adjacents a l'àtom de nitrogen són els més sensibles als diferents tipus de substitució. Així, l'apantallament més gran es presenta en el carbamat 17, mentre que és en el *N*-metilderivat 6 on l'absorció es produeix a camps més baixos, per aquest tipus de carboni.

RMN DE ^{13}C DE 4-ACETONILPIPERIDINES

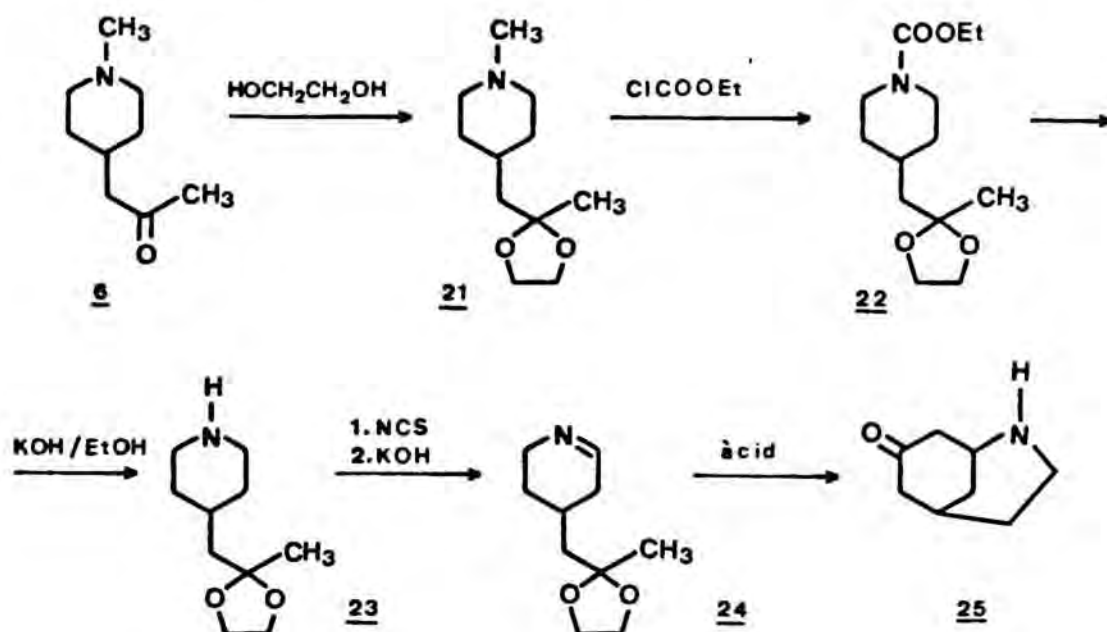


Compost R	<u>6</u> CH ₃	<u>7</u> CH ₂ C ₆ H ₅	<u>14</u> H	<u>17</u> CO ₂ Et	<u>19</u> CH ₂ CH ₂ OCOCH ₃	<u>20</u> CH ₂ CH ₂ OCH ₂ C ₆ H ₅
2 i 6-C	55,67	53,57	46,46	43,82	53,82	54,03
3 i 5-C	32,22	32,20	33,24	31,78	31,98	32,07
4-C	31,16	31,79	32,25	31,63	31,45	31,62
CH ₂	50,34	50,41	50,94	50,02	50,18	50,35
C=O	208,11	208,24	208,10	207,50	207,98	208,12
CH ₃	30,57	30,55	30,57	30,53	30,47	30,54

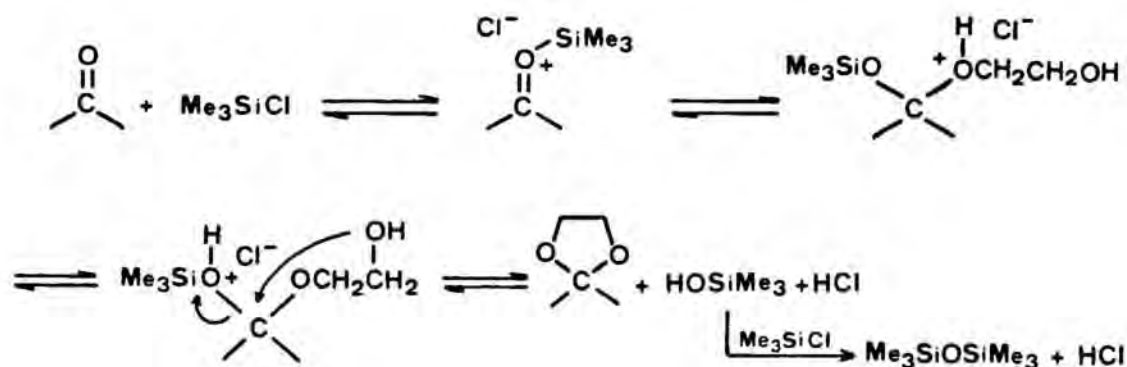
Amb l'obtenció de les 4-acetonilpiperidines 6 (N-Me), 7 (N-CH₂Ph), 19 (N-CH₂CH₂OAc) i 20 (N-CH₂CH₂OCH₂Ph) disposàvem dels productes adients per a afrontar la síntesi de 2-azabicciclo[3.3.1]nonan-7-ones mitjançant una ciclització oxidativa que permetés assolir els sistemes azabicclics 2 i 3.

Abans d'entrar a descriure aquest procés de formació del sistema bicclic farem esment de l'intent d'obtenir el sistema fonamental de 2-azabicciclo[3.3.1]nonan-7-ona (25), sense substituent sobre el nitrogen, per ciclització en medi àcid de la imina 24. L'interès de la 2-azabicciclo[3.3.1]nonan-7-ona (25) resideix en el fet que, en principi, a partir d'un únic 2-azabicclic podria accedir-se directament, per alquilació o acilació, a sistemes morfànics diferentment substituïts sobre el nitrogen.

La imina 24 es preparà a partir de la 4-acetonil-1-metilpiperidina (6) mitjançant una seqüència consistent en la protecció del grup carbonil, desmetilació de l'amina terciària 21 i oxidació de l'amina secundària resultant 23, segons s'esquemmatitza en la següent figura.



L'acetalització del grup carbonil de la 4-acetonil-1-metilpiperidina (6) es realitzà, inicialment, segons el mètode convencional de protecció de cetones⁹¹, per tractament amb etilenglicol a la temperatura de reflux del benzè utilitzant àcid *p*-toluensulfònic com a catalitzador. Els rendiments obtinguts en la majoria d'assaigs realitzats, ens induïren a assajar un mètode recentment descrit en la literatura⁹², basat en la utilització del clorotrimetilsilà com a catalitzador. Seguint aquest procediment, la cetona 6 es transformà en l'etilenacetal 21 amb rendiments pràcticament quantitius per reacció amb un excés d'etilenglicol i clorotrimetilsilà a la temperatura de reflux del clorur de metilè. El clorotrimetilsilà actua com a catalitzador àcid i alhora com a agent deshidratant, tal com s'observa en l'esquema adjunt.



Els senyals més característics en l'espectre de RMN de l'aminoacetal 21 són tres singulets, a δ 1,26, 2,13 i 3,76 corresponents al grup metil unit al carboni acetàtic, al grup *N*-metil i als protons de l'agrupació etilendioxi, respectivament, i un doblet de multiplets que correspon als protons equatorials de les posicions 2 i 6 de la piperidina.

La *N*-desmetilació de 21 amb un excés de cloroformiat d'etil a reflux de benzè, en condicions similars a les utilitzades per les desalquilacions de 6 i 7, proporcionà el carbamat 22 amb un rendiment del 85%. En l'espectre de RMN de l'acetaltcarbamat 22 s'observen com a senyals més característics un triplet i un quadruplet, a δ 1,20 i 4,01, per al grup etil,

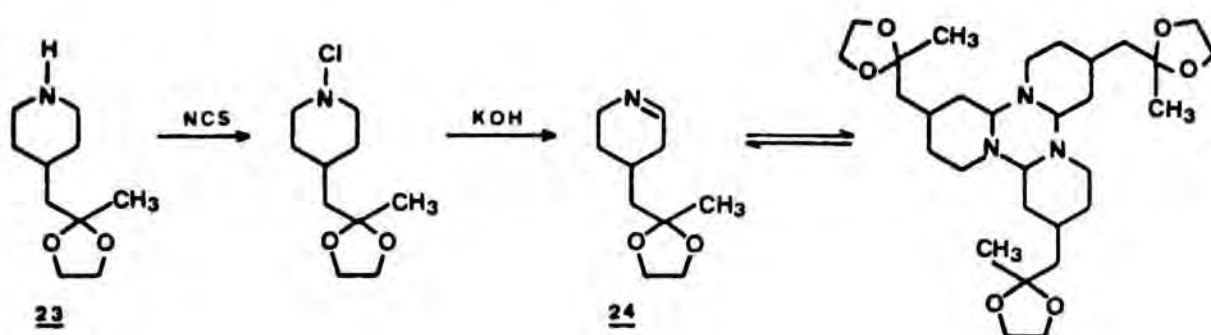
dos singulets, a δ 1,28 i 3,81, per al grup metil unit al carboni acetàlic i per a l'agrupació etilenacetal i un senyal molt nítid en forma de triple doblet a δ 2,70 assignable als protons axials de les posicions 2 i 6 de l'anell de piperidina.

A causa de la presència de l'agrupació acetàlica, la hidròlisi del carbamat 22 es dugué a terme en medi bàsic emprant hidròxid potàssic en dissolució d'etanol-aigua a la temperatura de reflux, i s'obtingué satisfactòriament la 4-(2,2-etilendioxi)propil)piperidina (23). El seu espectre de RMN presenta com a senyals més importants tres singulets, a δ 1,26, 1,83 i 3,81, corresponents respectivament al metil unit al carboni acetàlic, al protó unit a nitrogen i al grup etilendioxi, i un triple doblet característic a δ 2,55 assignable als protons axials de les posicions 2 i 6.

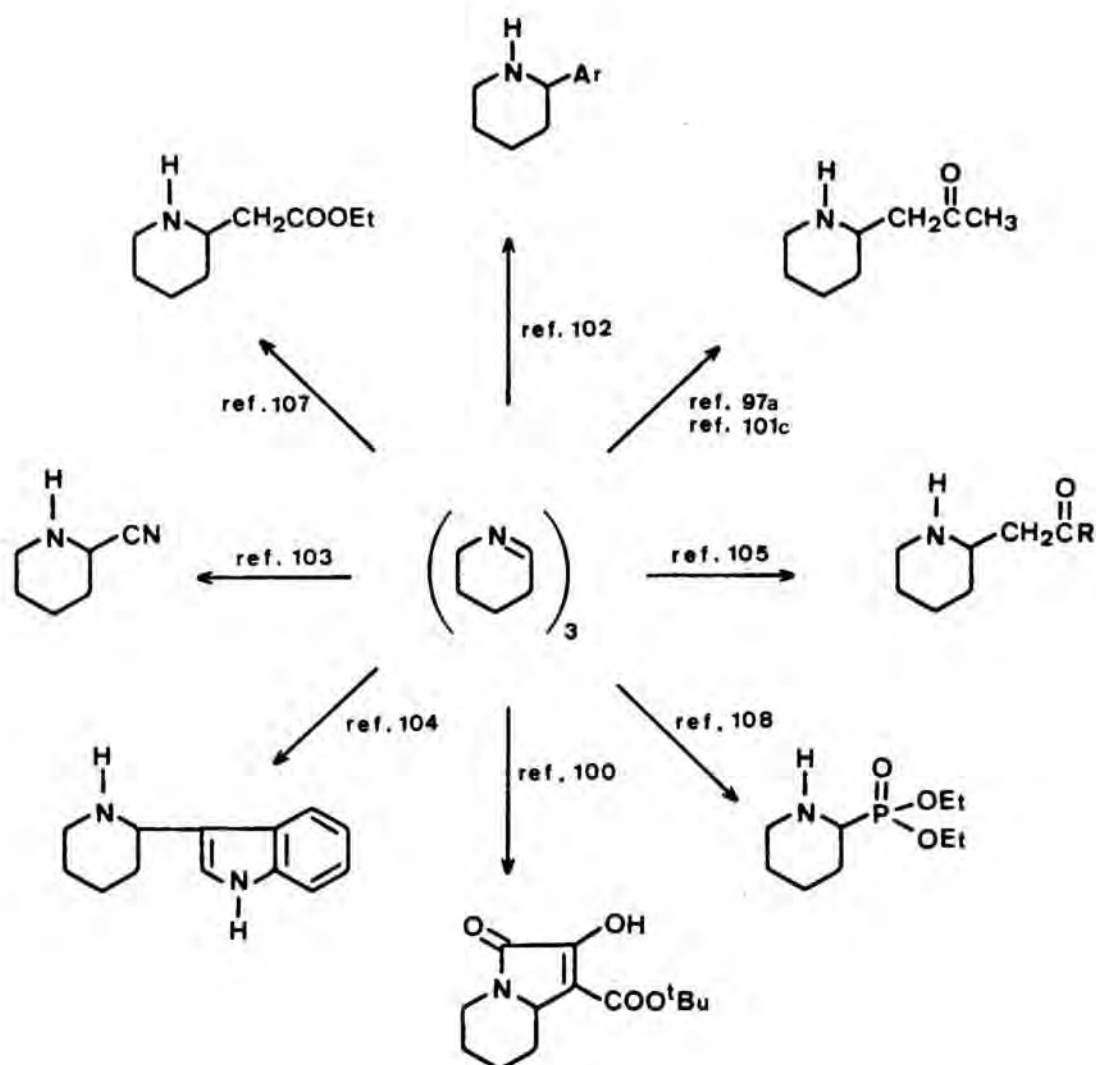
La transformació d'una amina secundària en una imina pot efectuar-se per oxidació directa (acetat mercuric⁹³, diòxid de manganès⁹⁴, peròxids de sulfuril⁹⁵, peroxodisulfat sòdic⁹⁶, etc.) o bé per formació de la *N*-cloramina corresponent (-clorosuccinimida⁹⁷, hipoclorit de *tert*-butil⁹⁸ o anàlegs⁹⁹) i posterior deshidrohalogenació (carbonat sòdic^{97b}, metòxid sòdic^{98a}, peròxid potàssic^{98b}, hidròxid potàssic¹⁰⁰).

En el cas que la imina sigui del tipus aldimina, aquesta trimeritza, formant-se un adducte que és reversible al producte monòmer en determinades condicions¹⁰¹.

L'oxidació de l'amina secundària 23 amb *N*-clorosuccinimida i posterior deshidrohalogenació amb hidròxid potàssic conduí a la imina 24, la qual mostrà un pic molecular a *m/e* 549 en el seu espectre de masses, per la qual cosa cal atribuir-li una estructura trimèrica.



En la bibliografia es troben exemples de reaccions d'espècies nucleòfiles sobre imines del tipus Δ^1 -piperideïna. Així, aquestes reaccionen amb organolítics¹⁰², cianurs alcalins¹⁰³, indole¹⁰⁴ i diversos tipus de metilens actius¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

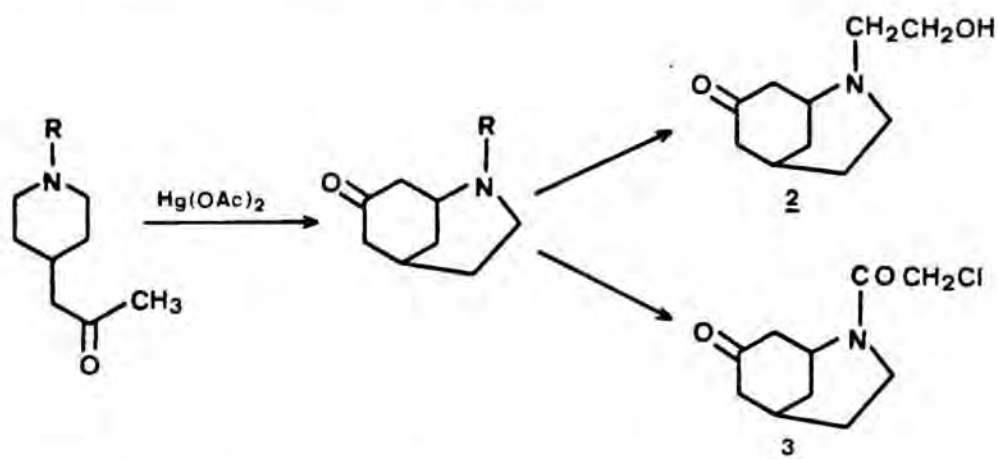


Malauradament, encara que la posició α d'una funció acetal està activada com espècie nucleòfila en medi àcid, per apertura del sistema dioxolànic¹⁰⁹, en el nostre cas, la imina 24 no experimentà la reacció de ciclització en cap de les condicions assajades. El tractament de 24 en condicions hidrolítiques, amb àcid *p*-toluensulfònic en benzè a la temperatura

de reflux durant 3 hores, o amb una dissolució d'àcid clorhídric i tampó citrat (pH 4,6-4,8) a 40-50°C durant 22 hores, o bé en condicions anhidres amb clorur d'hidrogen i clorur de metilè a la temperatura de reflux durant 21 hores, proporcionà en tots els casos la imina de partida 24, fracassant així el nostre intent de preparar la 2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona (25) per aquesta via. Tanmateix, tal com comentarem en el proper capítol (vegeu apartat 3.2.1) l'obtenció de 25 s'assolí satisfactòriament per desbenzilació de la 2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona (27).

2.3. Ciclitzacions oxidatives

El següent pas cap a la preparació dels morfans* 2 i 3 precursors de la cetona tricíclica 1, objectiu final del present treball, consistí en la ciclització oxidativa de les 4-acetonilpiperidines 6, 7, 19 i 20, preparades anteriorment, mitjançant l'acció de l'acetat mercúric. Aquest reactiu provoca l'oxidació de l'amina terciària a una sal d'imini que pot interaccionar amb la posició α activada del grup carbonil. En una fase posterior (capítol 3) s'estudià la possible transformació dels sistemes azabíclics 26, 27, 28 i 29, així sintetitzats, en els compostos 2 i 3.

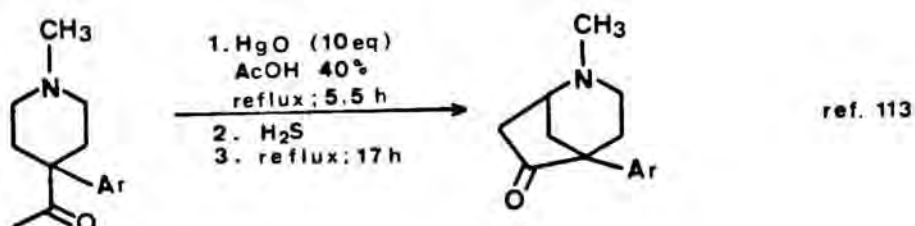
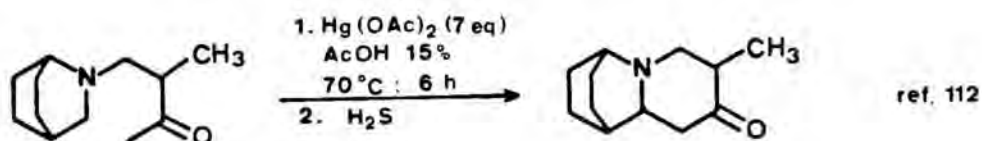
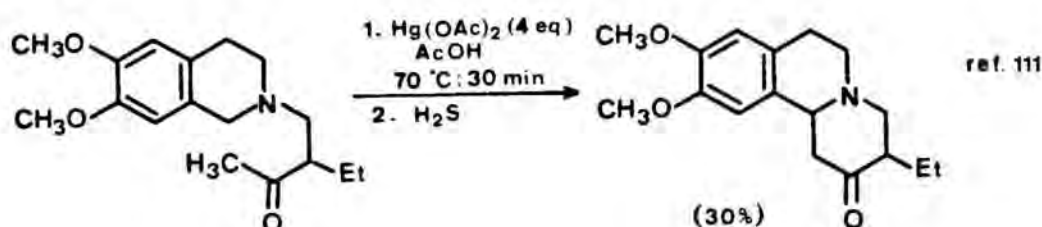


<u>6</u>	R=CH ₃	<u>26</u>
<u>7</u>	R=CH ₂ C ₆ H ₅	<u>27</u>
<u>19</u>	R=CH ₂ CH ₂ OCOCH ₃	<u>28</u>
<u>20</u>	R=CH ₂ CH ₂ OCH ₂ C ₆ H ₅	<u>29</u>

La reacció intramolecular, per l'acció de l'acetat mercúric, entre la posició α d'una amina terciària i una posició activada per un grup carbonil és un procés del qual existeixen molt pocs precedents bibliogràfics¹¹¹⁻¹¹³. A més, els

* Al 1947 Baltrop¹¹⁰ suggerí la denominació morfà per al nucli de 2-azabicyclo[3.3.1]nonà, pel fet que aquest és un fragment de la morfina.

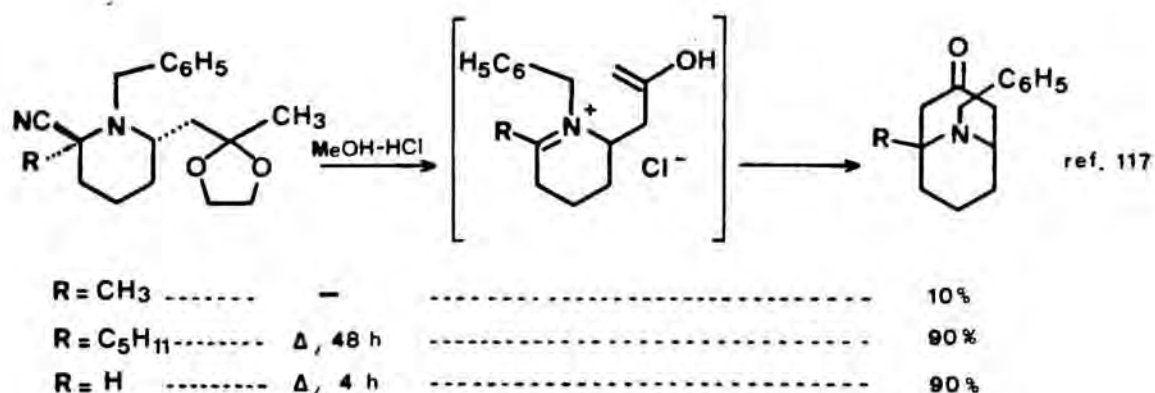
detalls experimentals publicats per als diversos casos, necessaris per a esbrinar les condicions òptimes de ciclització, no són gaire concordants entre si.



Aquest fet contrasta amb els nombrosos exemples que es troben en la literatura química que fan referència al procés sintètic relacionat de ciclització de sals d'imini, generades amb acetat mercurí, sobre nuclis aromàtics activats, per exemple l'indole, el qual ha estat força estudiat^{114,115}. Les condicions de reacció en aquests processos no són extrapolables al nostre cas, tant per la major reactivitat, com a nucleòfils, dels esmentats nuclis aromàtics en comparació amb els metilens activats per un grup carbonil, com pel diferent tipus de tractament que cal efectuar al final de la reacció, ja que el reactiu clàssic per a eliminar l'excés d'acetat mercurí i reduir els possibles productes de sobreoxidació, el

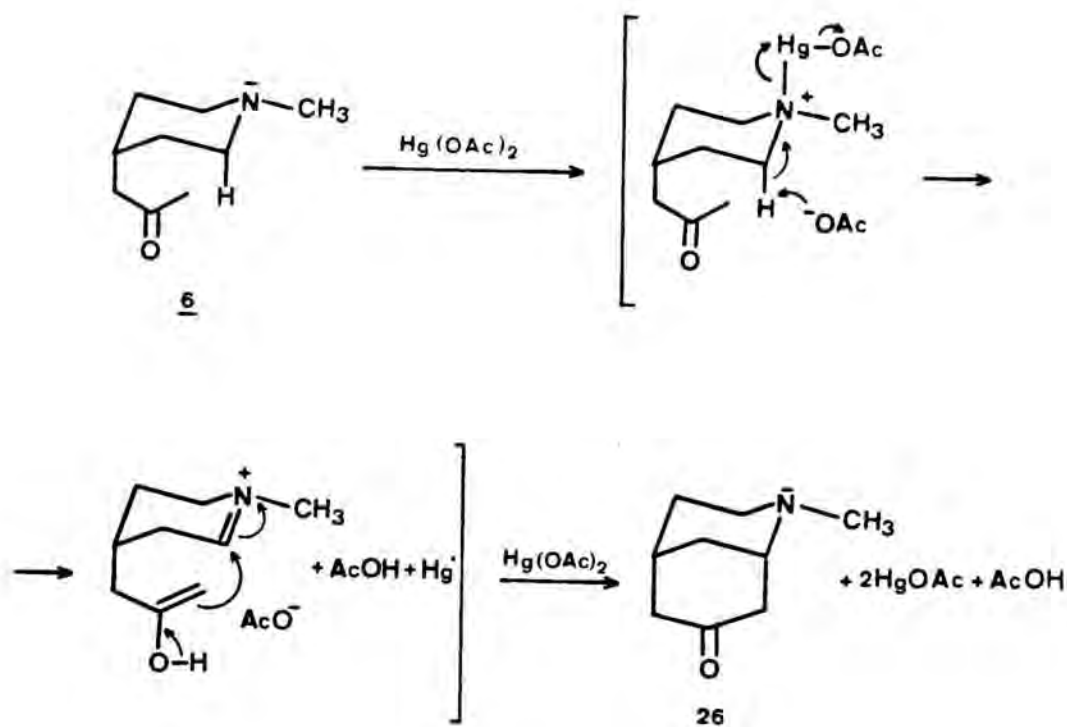
borohidrur sòdic, és incompatible amb les β -aminocetones obtingudes en el tipus de ciclització que ens ocupa.

Adicionalment, cal esmentar que s'han descrit altres procediments per a generar sals d'imini en la síntesi d'azabicclocetones (reacció de Mannich¹¹⁶, descarbonilació d' α -aminoàcids terciaris^{87c} i tractament àcid d' α -aminonitrils¹¹⁷).



2.3.1. Ciclització oxidativa de 4-acetonilpiperidines.

El tractament oxidatiu de la 4-acetonilpiperidina 6 s'efectuà inicialment amb un excés d'acetat mercuríic (10 equivalents), generat *in situ* a partir d'òxid de mercuri "groc" i acid acètic al 40%, durant 5 hores 30 minuts a la temperatura de reflux, o sigui les condicions descrites en la síntesi de 2-azabicclo[3.2.1]octan-6-ones¹¹³. Ben aviat s'observà la formació d'un abundant precipitat d'acetat mercuriós, la qual cosa indicava que l'oxidació de l'amina terciària a la corresponent sal d'imini ja havia tingut lloc. La sal d'imini es genera per formació d'un complex mercurial amb el parell d'electrons no compartit del nitrogen, seguit d'una eliminació anticoplanar entre el protó situat sobre un dels carbonis veïns a l'àtom de nitrogen i l'àtom de mercuri¹¹⁸. Seguidament, la sal d'imini és atacada per la forma enòlica de la cetona per donar el producte ciclitzat 26.



Des del punt de vista experimental, un cop acabat el procés oxidatiu es procedí a eliminar per filtració l'acetat mercuriós i, posteriorment, a destruir l'excés d'acetat mercúric fent bombollear un corrent d'àcid sulfhídric, generat a partir de sulfur ferrós en medi àcid, a través de la dissolució. Un cop filtrades les sals de mercuri que precipitaren, es disposà d'una dissolució que s'escalfà a la temperatura de reflux durant una nit a fi de facilitar la ciclització de la sal d'imini que encara no hagués reaccionat. D'aquesta manera s'obtingué una barreja de la piperidina de partida, com a producte minoritari, i del producte de ciclització esperat. Amdós compostos mostraren un comportament semblant en processos cromatogràfics i el morfà 26 s'aïllà amb un 32% de rendiment, després de purificar-lo per destil·lació.

La utilització d'acetat mercúric comercial enlloc d'òxid de mercuri i la substitució de l'àcid acètic al 40% per àcid al 5% no modificaren substancialment els anteriors resultats. En canvi, observàrem que en utilitzar acetat mercúric en quantitats equimoleculares no tingué lloc l'oxidació, la qual cosa confirmà la necessitat d'emprar un excés d'agent oxidant. També assajàrem de modificar el temps de reacció en l'etapa inicial d'oxidació, un augment en la proporció de piperidina de

partida, que es recuperava en reduir aquest temps de calefacció.

Una qüestió restava oberta després dels primers assaigs de ciclització: ¿era necessària, per a completar la ciclització, la calefacció de la dissolució obtinguda, un cop havia estat tractada amb àcid sulfhídric?, o bé, plantejat de forma diferent, ¿quedava sal d'imini en la dissolució, un cop aquesta havia estat tractada amb àcid sulfhídric, tenint en compte el caracter reductor d'aquest?.

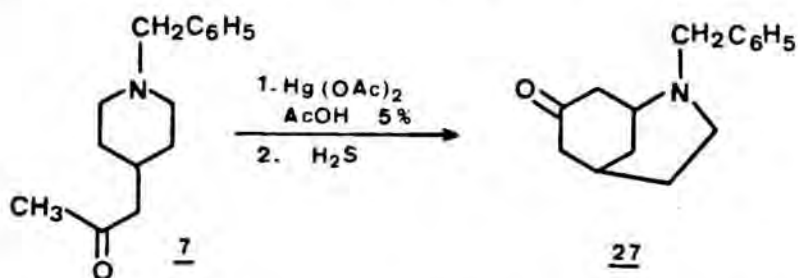
A fi d'esbrinar la qüestió s'ometé la calefacció posterior al tractament amb àcid sulfhídric. El resultat obtingut, semblant a l'observat en les condicions anteriors, suggerí que la possible sal d'imini que no ciclitzava en el període inicial de calefacció es redueix amb l'àcid sulfhídric i és l'origen de la piperidina 6 que s'aïlla al final del procés acompanyant al producte de ciclització*. Precisament la presència de piperidina de partida, amb unes propietats (punt d'ebullició, Rf) semblants a les del producte ciclitzat 26, en dificultà la purificació.

En l'espectre d'IR de l'azabícycle 26 cal destacar una banda d'absorció a 1700 cm^{-1} corresponent al carbonil cetònic. Els senyals més característics del seu espectre de RMN (200MHz) són un singlet a δ 2,35 per al grup metil i un multiplet a δ 3,20 per al protó equatorial de la posició 1. L'espectre de RMN va permetre distingir clarament el producte ciclitzat de la piperidina de partida 6 ja que aquell no presenta el senyal corresponent al metil α -carbonílic i sí, en canvi, un senyal característic per al protó en cap de pont de la posició 1. D'altra banda, el metil unit al nitrogen ressona 0,1 ppm a camps més baixos en el producte ciclitzat 26 que en la piperidina 6

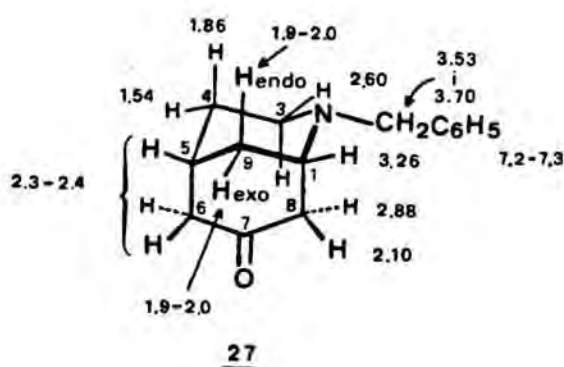
* Una hipòtesi alternativa, que interpretaria la presència de producte de partida en la barreja final de reacció, seria que l'oxidació no fos completa i que tota la sal d'imini ciclitzés en el període inicial de calefacció. No obstant això, aquesta hipòtesi cal descartar-la a la llum dels resultats obtinguts en ciclitzacions oxidatives a partir de 4-piperidinaacetoacetats d'alquil (vegeu l'apartat 2.3.2.).

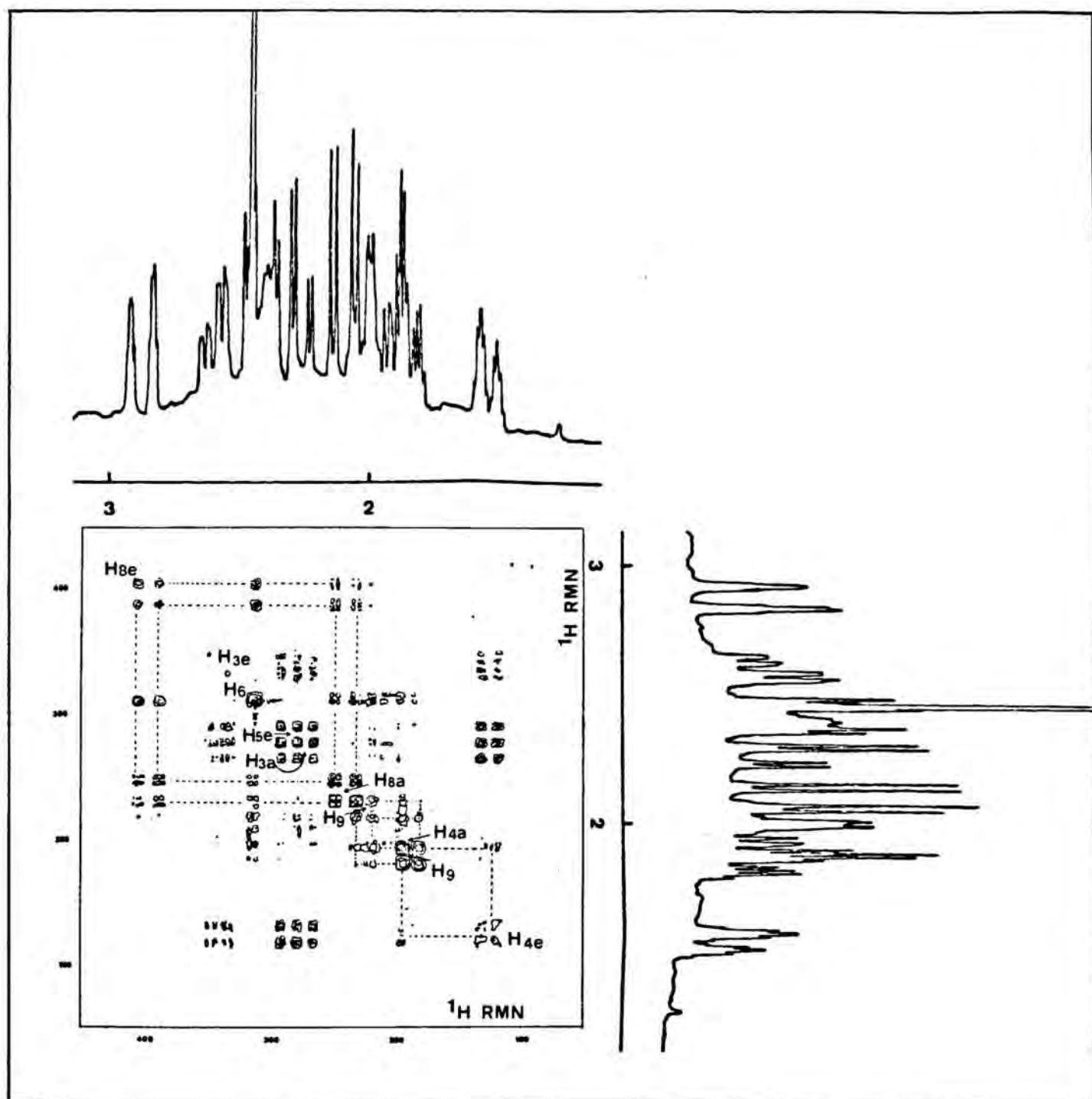
de partida.

L'aplicació del procediment de ciclització oxidativa a la 4-acetonil-1-benzilpiperidina (7), emprant acetat mercuríic i àcid acètic al 5% en les mateixes condicions utilitzades a partir de la *N*-metilpiperidina 6, condueix al *N*-benzilmorfà 27 amb un rendiment del 20% després de purificar el cru de reacció per cromatografia en columna d'alúmina.



El compost azabíccic 27 es va sotmetre a un estudi exhaustiu de les seves dades espectroscòpiques de RMN mitjançant els seus espectres unidimensionals i bidimensionals. L'espectre de ^1H -RMN (200 MHz) mostra els senyals dels protons units al nucli morfànic entre δ 1,5 i 3,3. Per a aquest grup de senyals (exclòs el del protó metínic de la posició 1 que és el més desapantallat) es presenta, en la figura adjunta, l'espectre de protó bidimensional de correlació homonuclear en forma de pla perfilat¹¹⁹.



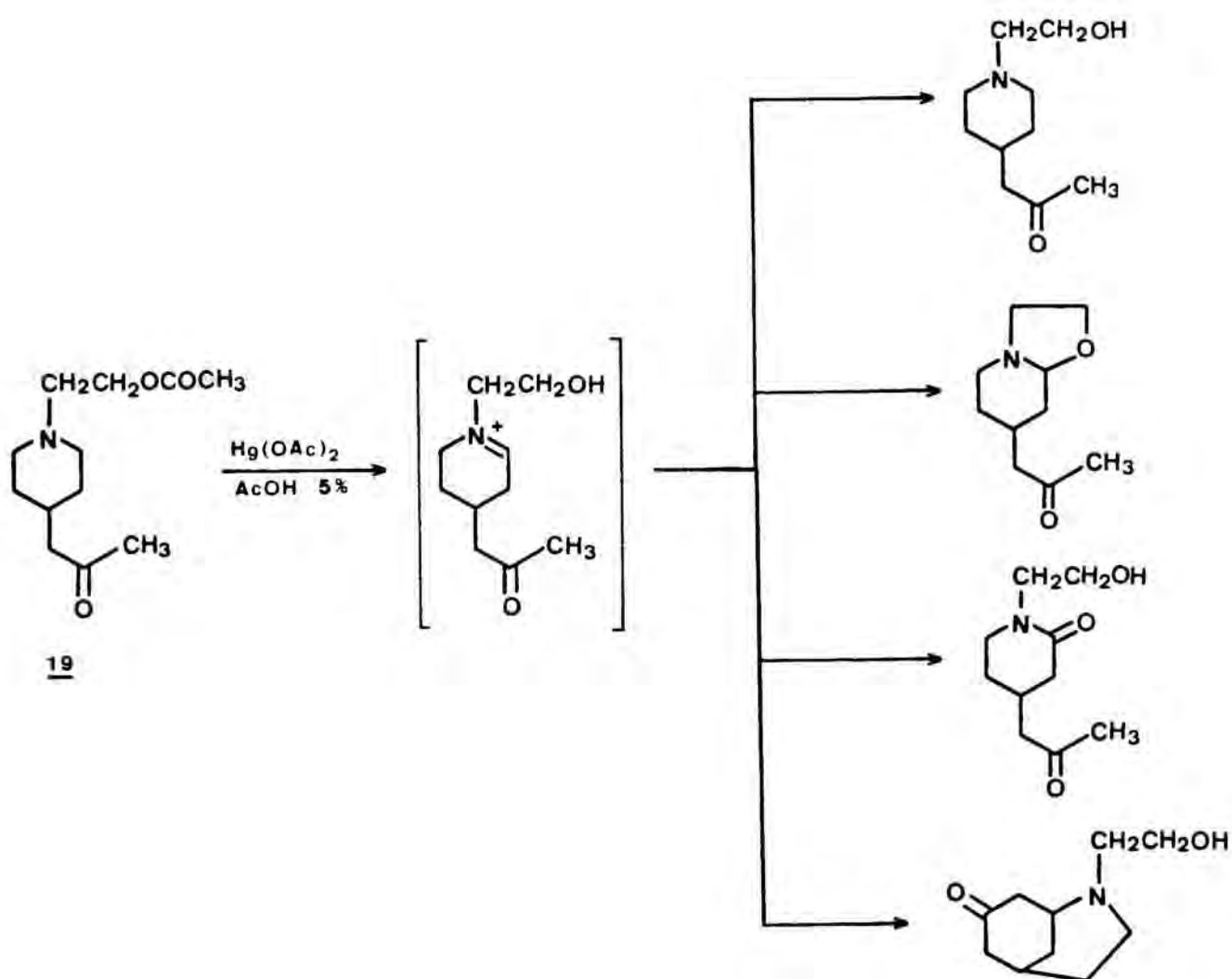


Espectre de RMN 2D de correlació homonuclear (^1H - ^1H) de 27 en CDCl_3

Els valors absoluts de les constants d'acoblament es mesuren en l'espectre unidimensional. La interpretació total de l'espectre s'assolí mitjançant l'anàlisi de les constants d'acoblament geminal ($^2J_{H-H}$), veïnal ($^3J_{H-H}$) i de llarga distància ($^4J_{H-H}$). Aquestes últimes es presenten quan hi ha una relació del tipus W entre protons equatorials units a través de quatre enllaços¹²⁰.

Amb la informació obtinguda en aquest estudi ha estat possible establir un patró de valors de desplaçament químic (1H -RMN) per als protons del nucli de 2-azabiciclo [3.3.1]nonà, la qual cosa ha permès l'assignació de les dades observades en els espectres de la resta de compostos amb aquest mateix tipus estructural preparats en la present Tesi.

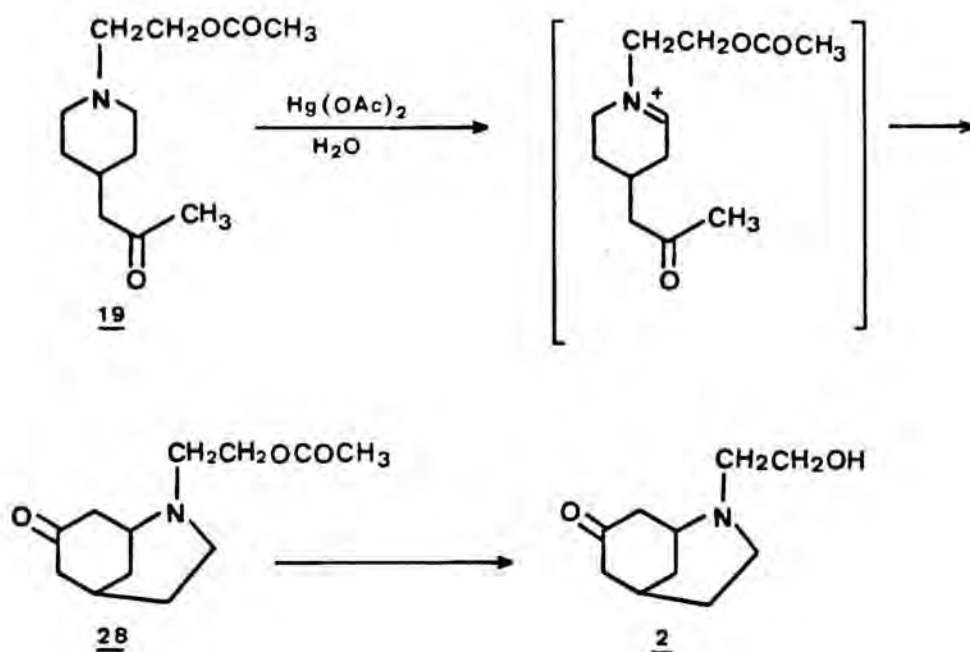
D'altra banda, el tractament de l'acetanilpiperidina 19, que posseeix un grup 2-acetoxietil sobre el nitrogen, en les condicions de ciclització oxidativa que havíem utilitzat en l'obtenció dels morfans 26 i 27, és a dir, tractament amb un excés d'acetat mercurí i àcid acètic al 5%, pas d'un corrent d'àcid sulfhídric i, finalment, calefacció durant una nit a la temperatura de reflux, conduí a barreges complexes de reacció de les quals, si bé no podia descartar-se la formació de productes de ciclització, també és cert que aquestes no pogueren aïllar-se i identificar-se satisfactòriament. En tot cas, era evident que en les condicions de reacció, el grup acetat experimentava hidròlisi, la qual cosa suposava l'existència d'un grup hidroxil que podia competir amb l'enol en actuar com a nucleòfil enfront de la sal d'imini, tal com s'ha descrit en casos similars¹²¹⁻¹²². Així, en aquests assaigs es detectà la formació tant de 2-piperidones¹²¹ com d'oxazolidines¹²², la qual cosa rebaixava considerablement les expectatives d'èxit del procés de ciclització desitjat.



Davant aquests resultats, i a fi d'assolir el compost **2**, ens plantejarem dues modificacions en direccions diverses: a) modificació del pH del medi de reacció per tal d'alentir la hidròlisi del grup ester, i b) substitució de la cadena de 2-acetoxietil per un grup 2-benziloxietil¹²³.

Amb la primera intenció, s'utilitzà aigua com a dissolvent en lloc d'àcid acètic aquós al 5% en la fase inicial de la reacció, i s'assolí així un pH entre 4 i 5, resultant de la hidròlisi de l'acetat mercúric. El tractament de **19**, en aquestes condicions, amb 5 equivalents d'acetat mercúric durant 3 hores a la temperatura de reflux, seguit del pas d'un corrent d'àcid sulfhídric i d'hidròlisi del grup ester amb àcid acètic al 50%, proporcionà, després de purificar per cromatografia en columna d'alúmina, la 2-(2-hidroxiethyl)-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona (**2**) amb un rendiment del 18%. Com a producte minoritari s'aïllaren

el corresponent acetilderivat 28 i la hidroxietilpiperidina resultant de la hidròlisi de l'acetat 19.



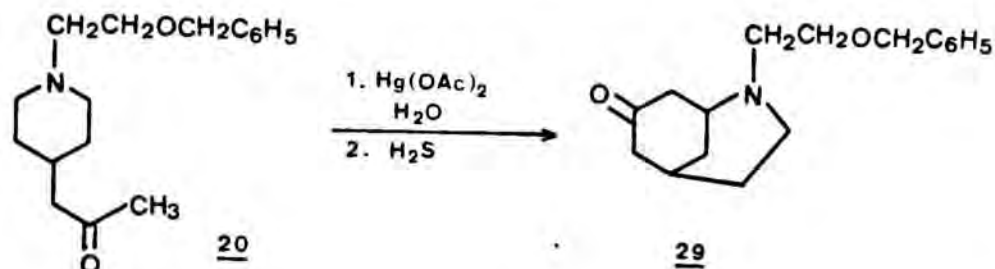
Aquest resultat permet afirmar que, en operar a pH 4-5, el procés de ciclització intramolecular per atac de l'enol sobre la sal d'imini generada oxidativament és més ràpid que el procés hidrolític del grup ester. La detecció d'un petit percentatge de l'acetat 28 està d'acord amb aquesta interpretació ja que aquest és el producte inicial de la ciclització, el qual evoluciona al corresponent alcohol azabíciclic 2 per hidròlisi en el medi d'àcid acètic del final de reacció.

En l'espectre d'IR de 2 es destaquen dues bandes d'absorció, una d'ampla entre 3610 i 3150 cm^{-1} i una altra d'aguda a 1705 cm^{-1} , corresponents als grups hidroxil i carbonil respectivament. En l'espectre de RMN (200MHz), a més a més dels senyals característics del sistema azabíciclic, cal destacar la presència de multiplets entre δ 2,58-2,70 i 3,52-3,60, corresponents als metilens units als àtoms de nitrogen i oxigen, respectivament, de l'agrupació hidroxietil. Altres senyals característics són un singlet ample a δ 2,90, assignable al protó hidroxílic, i un multiplet centrat a δ 3,30 assignable al protó cap de pont de la posició 1.

En canvi, en l'espectre d'IR de 28 s'observen dues ban-

des a la regió carbonílica a 1735 i 1700 cm^{-1} , corresponents als grups carbonil de l'ester i de la cetona, respectivament. Els senyals més característics del seu espectre de RMN (60 MHz) són un singulet a $\delta 1,95$ assignable al grup acetil, un multiplet centrat a $\delta 3,35$ per al protó de la posició 1, i un triplet a $\delta 4,0$ per al metilè unit a l'àtom d'oxigen. En aquest cas el triplet corresponent al metilè unit a l'àtom de nitrogen es troba enmascarat pels senyals de la resta de protons.

Finalment, la ciclització oxidativa de la 4-acetonil-1-(2-benziloxietil)piperidina (20), per l'acció d'un excés d'acetat mercuríic en dissolució aquosa a la temperatura de reflux durant 3 hores i 30 minuts, seguida del pas d'un corrent d'àcid sulfhídric, condueix al 2-benziloxiderivat 29 amb un rendiment del 23% després de purificar-lo per cromatografia en columna d'alúmina. Com en totes les ciclitzacions de 4-acetonilpiperidines, que hem comentat anteriorment, també es recupera una certa quantitat (10%) de la piperidina de partida.



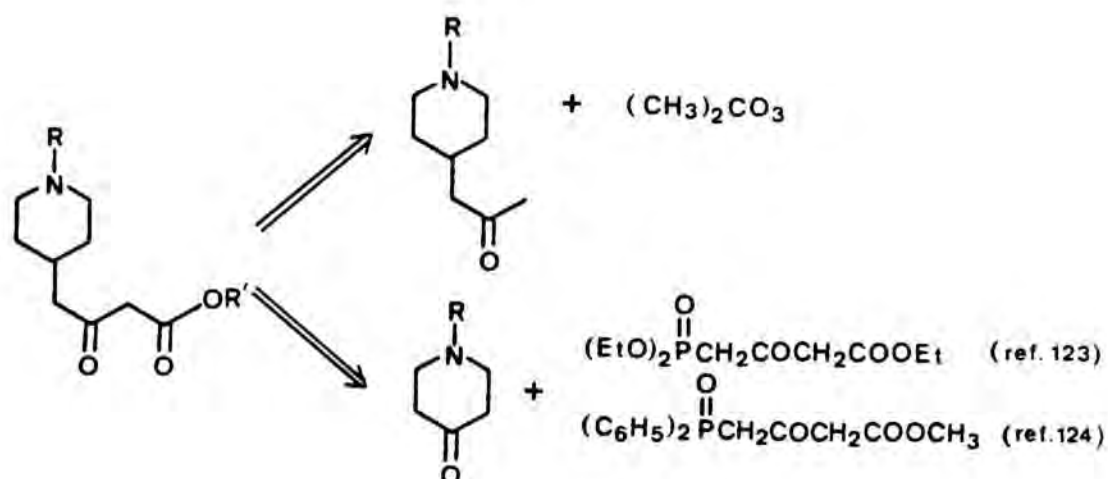
En l'espectre d'IR de 29 cal destacar una banda d'absorció a 1705 cm^{-1} corresponent al carbonil cetònic. Així mateix, en el seu espectre de RMN (200 MHz), a més dels senyals característics del sistema azabíciclic, cal destacar la presència de dos triplets a $\delta 2,70$ i $3,65$, assignables als metilens units als àtoms de nitrogen i d'oxigen, respectivament, de l'agrupació 2-oxietil, també la de dos multiplets, centrats a $\delta 3,38$ i $7,30$, per al protó de la posició 1 i per als protons aromàtics, respectivament i la d'un singulet a $\delta 4,52$ per al metilè benzílic.

2.3.2. Ciclització oxidativa de sistemes de 4-piperidinaacetoacetat de metil

Tal com s'ha posat de manifest en l'apartat anterior, hem posat a punt un nou mètode per a la preparació de sistemes de 2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona per ciclització oxidativa intramolecular de 4-acetonilpiperidines. Aquest procediment, a causa de la seva simplicitat i del reduït nombre d'etapes, supera els descrits anteriorment per a la síntesi d'aquest tipus de 2-azabicyclo[3.3.1]nonans funcionalitzats^{48,49} (vegeu l'apartat 2.1 de la present Memòria). Tot i això, pensàrem que els moderats rendiments amb que té lloc l'etapa de ciclització podrien millorar-se accentuant el caràcter nucleòfil del carboni que interacciona amb la sal d'imini. D'aquesta manera s'acceleraria la velocitat de ciclització i es minimitzarien els processos laterals, el principal dels quals és la possible reducció, durant el tractament amb àcid sulfhídric, de la sal d'imini que no ha experimentat ciclització. Aquest fet és l'origen de la recuperació parcial de l'aminocetona de partida que hem observat en tots els casos, la qual cosa, a més de minvar el rendiment global del procés, dificultava la purificació dels compostos azabicyclícs sintetitzats.

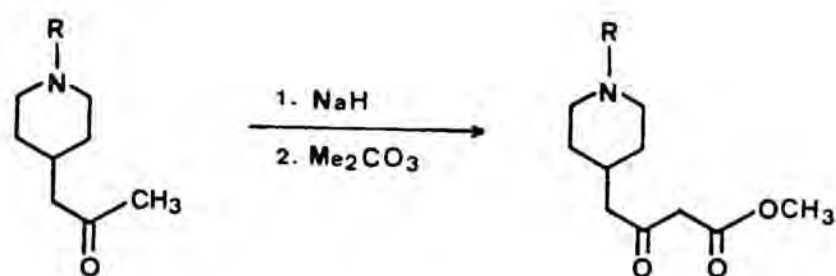
A. Preparació de sistemes de 4-piperidinaacetoacetat de metil

Tenint en compte els anteriors raonaments, ens decidírem a preparar sistemes de 4-piperidinaacetoacetat de metil, en els quals l'àtom de carboni adjacent al grup carbonil està activat per la presència del grup ester. La síntesi d'aquests β -cetoesters pot dur-se a terme per metoxicarbonilació del metil en α respecte al carbonil cetònic en les corresponents 4-acetonilpiperidines, o bé, alternativament, per reacció de Wadsworth-Emmons amb γ -fosfonoacetoacetat de trietil¹²⁴ o γ -(difenilfosfinoïl)acetoacetat de metil¹²⁵ a partir de 4-piperidones adequades.



Donat que ja disposàvem de les 4-acetonilpiperidines requerides per a efectuar la metoxicarbonilació i que el carbonat de dimetil és un producte comercial, a diferència del fosfonat o de l'oxid de fosfina esmentats la preparació dels quals requereix tres etapes^{124,125}, ens decidírem pel primer mètode.

Si bé s'han descrit diversos procediments que permeten l'alcoxicarbonilació de cetones¹²⁶⁻¹²⁸, sens dubte el mètode més usual és el que empra carbonat de dimetil com a agent alcoxicarbonilant. Així, la metoxicarbonilació de les 4-acetonilpiperidines 6, 7 i 20 la vàrem realitzar per l'acció del carbonat de dimetil, utilitzant hidrur sòdic com a base^{125b} i èter o tetrahidrofuran com a dissolvent, segons la solubilitat de la cetona de partida. En cap assaig es va detectar, tal com era d'esperar, metoxicarbonilació sobre el metilè pel fet que la posició atacada per l'hidrur és la menys impedida des del punt de vista estèric i a més a més es genera l'enolat del compost dicarbonílic menys substituït que és el més estable¹²⁹. D'aquesta manera s'obtingueren, amb bons rendiments, els β -cetoesters 30, 31 i 32, després de purificar-los mitjançant una cromatografia "flash".



R			
<u>6</u> CH ₃	<u>30</u>	(66%)
<u>7</u> CH ₂ C ₆ H ₅	<u>31</u>	(85%)
<u>20</u> CH ₂ CH ₂ OCH ₂ C ₆ H ₅	<u>32</u>	(75%)

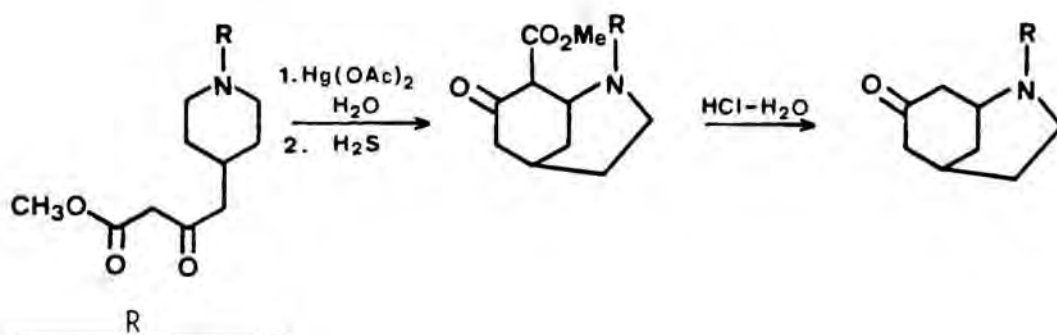
En el cas de l'acetoxietilpiperidina 19 no es preparà el corresponent β -cetoester a causa de la incompatibilitat de la funció ester, ja present en la molècula, amb les condicions requerides en la reacció de metoxicarbonilació.

Tant en els espectres d'IR com de RMN dels β -cetoesters preparats, es posà de manifest que l'equilibri tautomèric era favorable a la forma carbonílica, tal com és usual en β -cetoesters acíclics¹²⁹. Així, les absorcions dels grups carbonil en els espectres d'IR s'observen entre 1735 - 1740 cm^{-1} (ester) i 1710 cm^{-1} (cetona) amb una forta intensitat, mentre que les absorcions per a la forma enòlica s'observen amb molt poca intensitat entre 1660 - 1645 cm^{-1} per al grup carbonil i entre 1620 - 1630 cm^{-1} per al doble enllaç carboni-carboni. Per altra banda, els senyals més característics dels espectres de RMN (200 MHz) són un doblet (entre δ 2,4 i 2,5) i un singlet (entre δ 3,3 i 3,5), atribuïbles als dos grups metilè veïns al grup carbonil, i un singlet (entre δ 3,6 i 3,7) assignable al grup metoxil. Addicionalment es pot esmentar que el test del clorur fèrric¹³² efectuat sobre aquests β -cetoesters resultà negatiu, indicant això, un cop més, que la forma tautomèrica enòlica és molt minoritària. En l'espectre de RMN de carboni-13 dels β -cetoesters 31 i 32 s'observen senyals característics per al grup metoxil (δ 52,3) i per al metilè de l'agrupació β -cetoester (δ 49,5), així com dos senyals (δ 167,5 i 201,89) per als carbonis carbonílics en el cas de 32 (per a

31 no es registrà la zona carbonílica de l'espectre).

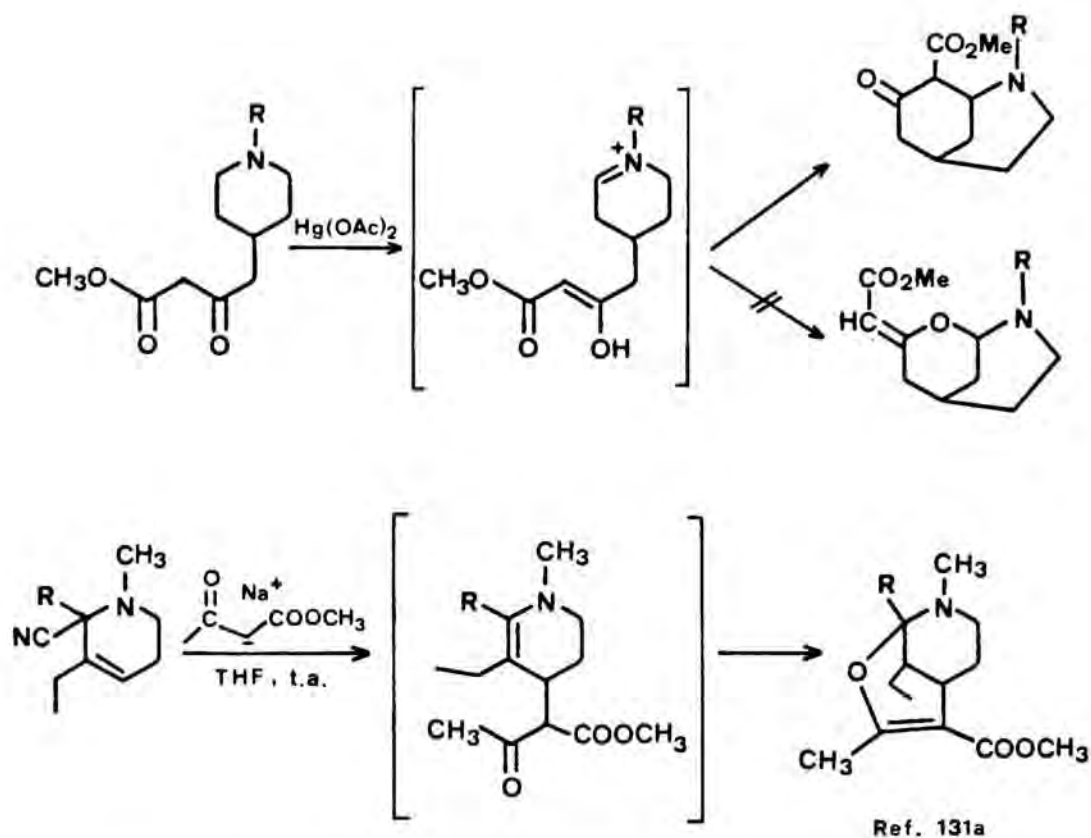
B. Ciclitzacions oxidatives

La ciclització oxidativa dels 4-piperidinaacetoacetats de metil 30, 31 i 32 s'efectuà per tractament amb un excés de 10 equivalents d'acetat mercúric en aigua, durant 2-3 hores a la temperatura de reflux. Després del tractament amb àcid sulfhídric, generat en aquests casos *in situ* a partir de polisulfur amònic en medi àcid¹³⁰, i posterior alcalinització, s'obtingueren els β-cetoesters ciclitzats 33, 34 i 35, respectivament. El posterior tractament amb àcid clorhídric diluït conduí als productes de ciclització desitjats, amb rendiments globals satisfactoris.



CH ₃	30	<u>33</u>	<u>26</u>	(34%)
CH ₂ C ₆ H ₅	31	<u>34</u>	<u>27</u>	(35%)
CH ₂ CH ₂ OCH ₂ C ₆ H ₅ ..	32	<u>35</u>	<u>29</u>	(36%)

Cal assenyalar l'elevat grau de puresa amb què s'obtingueren els productes segons aquest mètode i que, a diferència del que havia succeït en les ciclitzacions a partir de 4-acetonilpiperidines, en cap cas s'observà la recuperació de piperidina no ciclitzada. Tampoc es detectà la presència de productes de *o*-alquilació fruit de l'atac de l'oxigen enòlic sobre la sal d'imini, procés que s'ha descrit en alguns processos relacionats¹³¹, si bé en aquests, a diferència del que succeeix en el nostre cas, no era possible la formació d'un anell de sis membres per *c*-alquilació.



De fet l'aïllament del β -cetoester cíclic intermedi no és necessari i un cop eliminats els derivats mercúrics del medi, és millor procedir directament a la desmetoxycarbonilació de la mescla de reacció. D'aquesta manera, en ometre l'extracció del β -cetoester intermedi a més d'evitar la manipulació d'aquests β -cetoesters³⁴⁻³⁶, que resultaren difícils de purificar per bé que s'aconseguí la plena caracterització del derivat *N*-metilat 35, ahora es prevé el risc de perdre en el medi aquós el possible β -cetoàcid (un aminoàcid) format per hidròlisi del grup ester en les condicions lleugerament àcides de la reacció. Aquest fet l'observàrem, si bé en poca extensió, en alguns dels assaigs inicials de ciclització del *N*-metilderivat 30. La calefacció posterior, en medi àcid, de la dissolució aquosa permeté l'aïllament d'una certa quantitat del morfà 26.

En els assaigs de ciclització inicials dels tres membres de la sèrie (30-32), en els quals aïllàvem el β -cetoester intermedi, es posà de manifest el seu caràcter endòlic (test del clorur fèrric positiu), tal com sol ocórrer en β -cetoesters

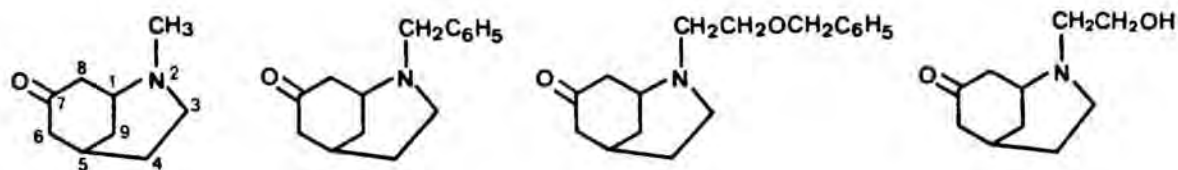
cíclics¹³³. Així, en l'espectre d'IR de 33, 34 i 35 no s'observa absorció per sobre de 1700 cm^{-1} en la regió carbonílica i, en canvi, apareixen fortes absorcions a 1640 cm^{-1} , corresponent a l'ester conjugat amb l'enllaç enòlic, i a 1605 cm^{-1} , atribuïble al doble enllaç carboni-carboni. En l'espectre de RMN (60 MHz), els senyals més característics són el singulet entre δ 3,6 i 3,7 que s'assigna al grup metoxil i un multiplet en la mateixa zona assignable al protó de la posició 1.

Les cetones 26, 27 i 29 obtingudes després de la hidròlisi i descarboxilació dels β -cetoesters 33, 34 i 35, respectivament, foren coincidents en tots els seus extrems amb les obtingudes per ciclització de les corresponents 4-acetonilpiperidines (vegeu l'apartat 2.3.1 de la present Memòria).

En el cas de la ciclització del benziloxietilderivat 32, juntament amb el producte esperat 29, s'aïllà, com a producte minoritari, l'alcohol 2 resultant de la ruptura de la cadena d'èter benzílic en el medi àcid (HCl 10%) de la reacció de desmetoxicarbonilació. En augmentar la concentració d'àcid per a produir la ruptura de l'èter en tota la seva extensió no s'obtingueren resultats molt diferents (el percentatge d'alcohol oscil.lava entre un 3 i un 10% del producte ciclitzat). Tampoc en intentar evitar aquesta ruptura, operant amb àcid acètic al 50%, s'obtingueren resultats operatius ja que en aquestes condicions no es produí la desmetoxicarbonilació. En tot cas, la formació de l'alcohol 2 no representà cap inconvenient, ja que la seva diferent solubilitat en èter dietílic respecte de l'èter benzílic 29 va permetre una fàcil separació d'ambdós compostos. A més, l'esmentat alcohol 2 constitueix un intermedi clau del procés sintètic que es desenvolupa i la següent etapa de la síntesi (vegeu l'apartat 3.2.1 de la present Memòria) consisteix en la seva obtenció a partir de l'èter benzílic 29.

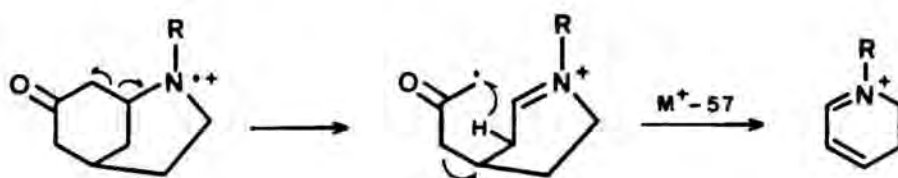
Les quatre cetones azabicíclicques sintetitzades fins ara (26, 27, 29 i 2) mostren en els seus espectres de ¹³C-RMN una correlació homogènia per al desplaçament químic dels carbonis del nucli morfànic, tal com queda reflectit en la taula adjunta. Aquestes assignacions són les primeres que s'efectuen per al tipus estructural de 2-azabiciclo[3.3.1]nonà^{134,135} i tenen

com a base l'estudi de l'espectre d'heterocorrelació ^{13}C ^1H - ^{13}C efectuat sobre el benzilmorfà 27.

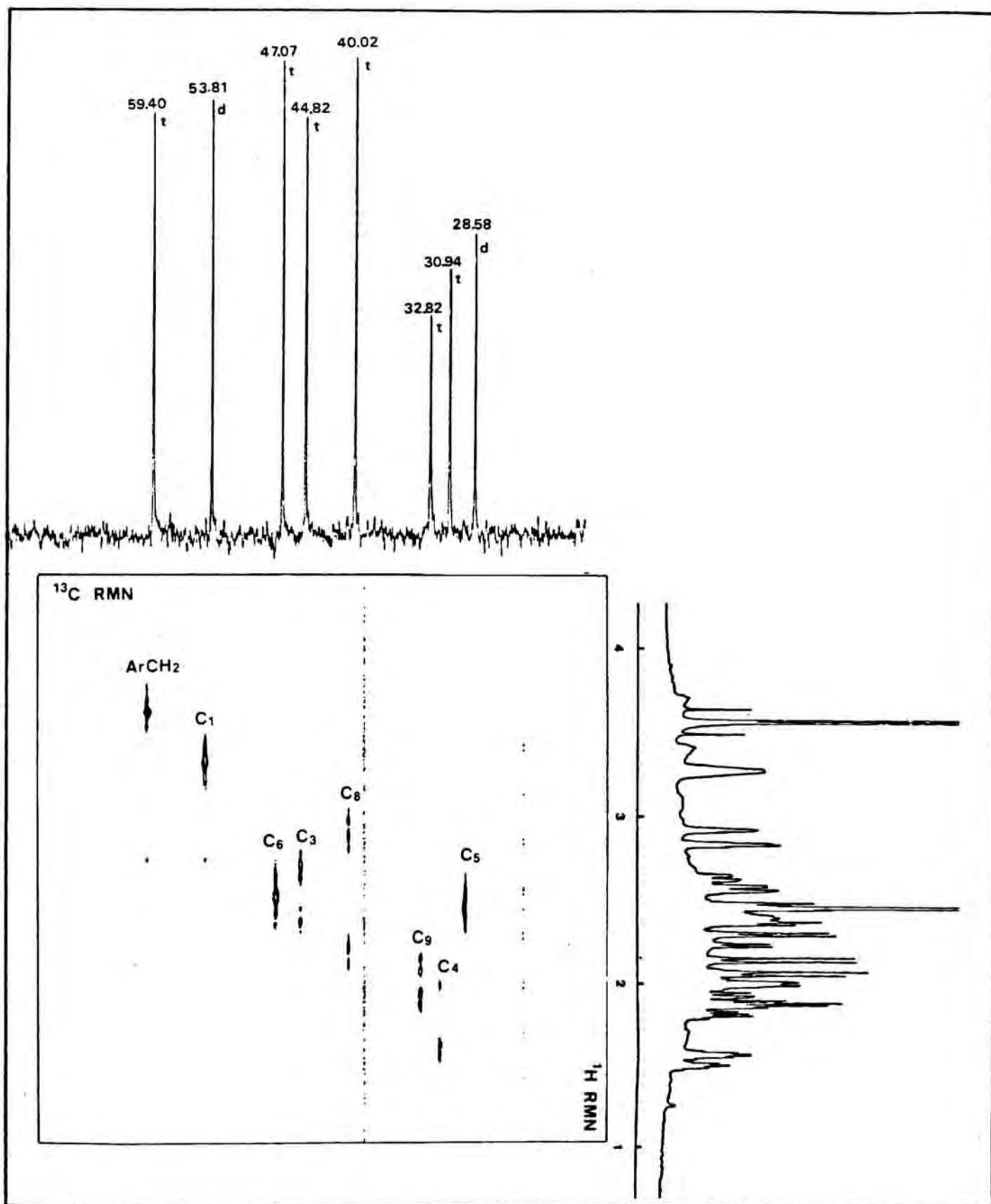


	<u>26</u>	<u>27</u>	<u>29</u>	<u>2</u>
1-C	55,88	53,81	54,77	55,44
3-C	46,47	44,82	46,23	43,82
4-C	31,12	30,94	31,03	31,05
5-C	28,02	28,58	28,43	28,44
6-C	47,00	47,08	47,06	46,99
7-C	212,2	---	211,33	211,12
8-C	39,18	40,02	40,26	41,03
9-C	33,09	32,82	32,84	32,93

D'altra banda, els espectres de masses d'aquests compostos azabíclics també s'adeqüen a un patró, en el qual destaca un pic intens a m/e $M^+ - 57$ que està associat a una pèrdua del pont de propanona amb generació d'un ió dihidropiridini ^{135b,137}.

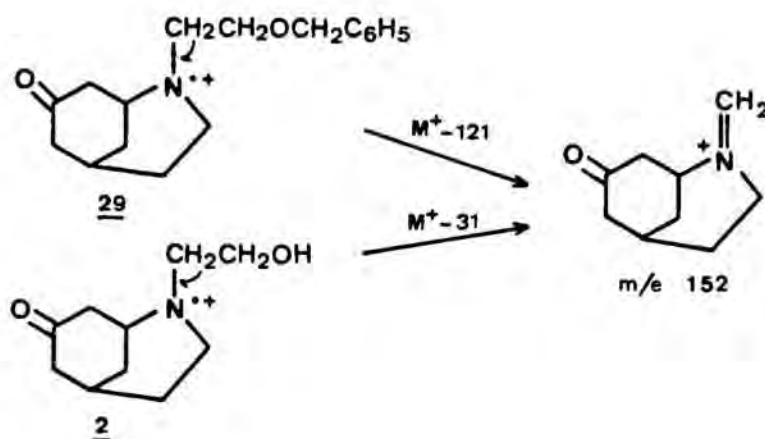


	R	m/e	%
<u>26</u>	CH_3	96.....	100
<u>27</u>	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	172.....	54
<u>29</u>	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	216.....	7
<u>2</u>	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	126.....	42



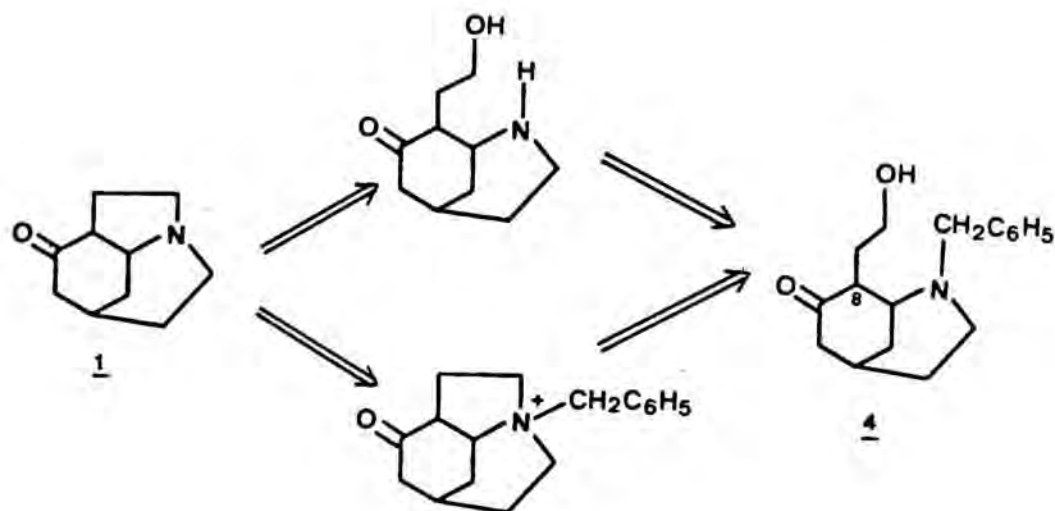
Espectre de RMN 2D de correlació heteronuclear (¹H-¹³C) de 27 en CDCl₃.

El pic base en el *N*-benzilmorfà 27, que és l'únic més intens que el $M^+ - 57$, és l'ió tropili. Tant en l'èter benzílic 29 com en l'alcohol 2, el pic base és coincident (m/e 152) i neix de la fragmentació de l'enllaç C-C en α respecte dels heteroàtoms nitrogen i oxigen.

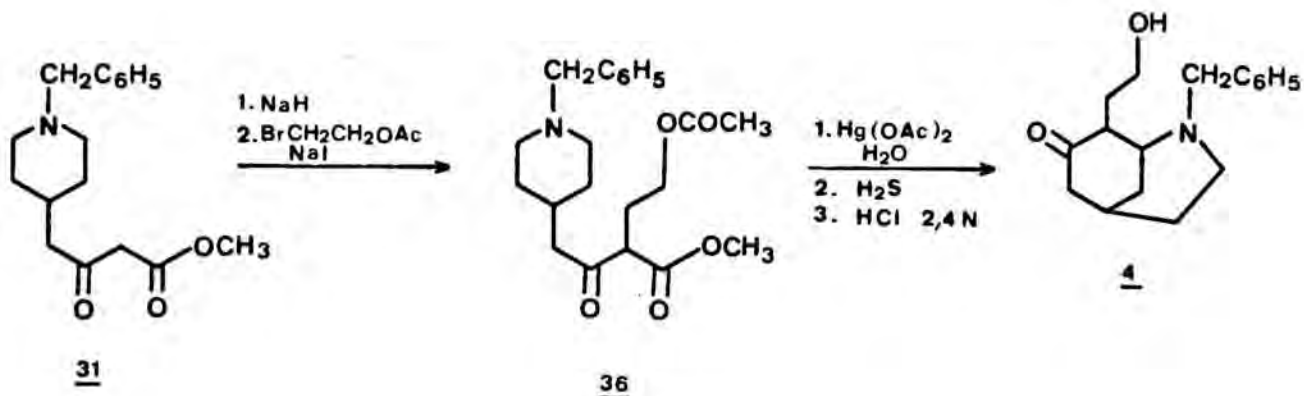


2.3.3. Ciclització oxidativa d'una 4-piperidinaacetoacetat de metil a un sistema morfànic substituït al carboni 8

Tal com hem comentat en parlar dels objectius de la present Tesi, una estratègia diferent, però molt relacionada, per a accedir a la cetona tricíclica 1 consistiria en l'elaboració prèvia d'un sistema de 2-azabiclo[3.3.1]nonan-7-ona, tal com 4, amb una cadena de 2-hidroxietil sobre l'àtom de carboni 8. La interacció d'aquesta agrupació amb el nitrogen azabicíclic, ja sigui per formació d'una sal amònica o bé per alquilació intramolecular de l'amina secundària corresponent, donaria lloc a la formació de l'enllaç N-C en la darrera etapa de la síntesi.



L'esquema sintètic que hem desenvolupat per a obtenir l'alcohol 4 implica la ciclització oxidativa del β -cetoester 36, el qual ens plantejarem preparar-lo per alquilació, amb l'acetat de 2-bromoetil, de la posició α del β -cetoester 31, obtingut anteriorment.



La introducció de la cadena de 2-acetoxietil sobre el β -cetoester 31 presentà una sèrie de dificultats a causa de la relativa inèrcia de l'agent alquilant utilitzat. Així, en condicions usuals de reacció tals com la utilització d'hidrur sòdic a temperatura ambient^{126b}, etòxid sòdic i etanol¹³⁸ o carbonat potàssic i acetona¹³⁹, a la temperatura de reflux en els dos darrers casos, no es detectà la formació del compost

alquilat 36. Només en les condicions descrites per Stotter¹⁴⁰, consistents en emprar dimetoxietà com a dissolvent a la temperatura de reflux durant llargs temps de reacció (24 hores), formació de l'enolat per l'acció de l'hidrur sòdic, i utilització de iodur sòdic per augmentar la reactivitat de l'agent alquilant, s'aconseguí aïllar el producte desitjat amb un rendiment del 52%.

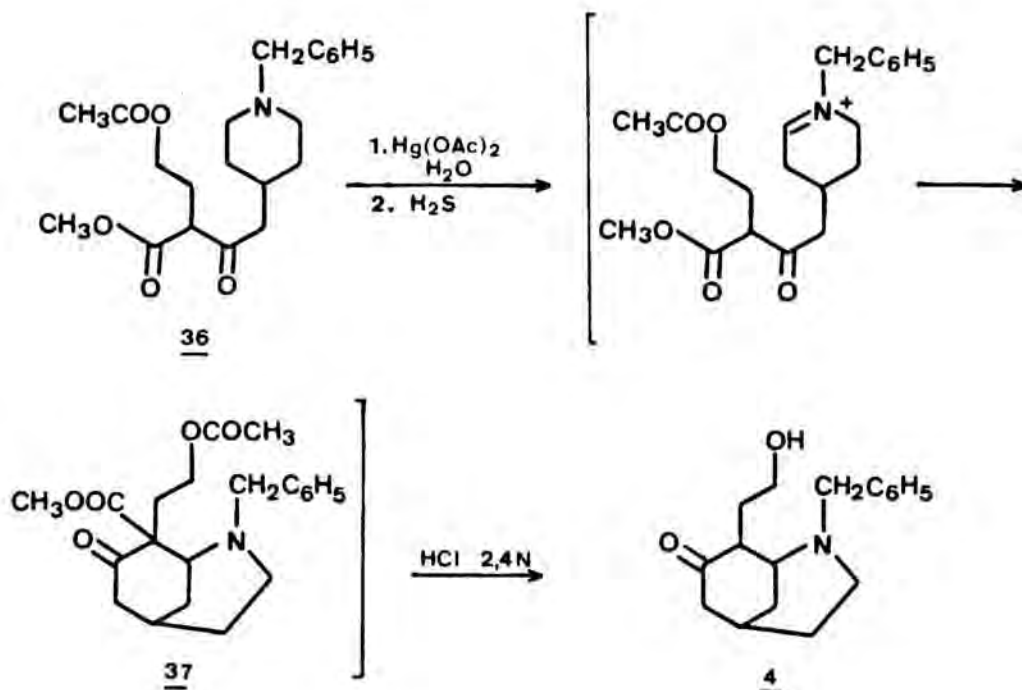
Les dades més significatives en l'espectre de ¹H-RMN (200 MHz) del producte d'alquilació 36, una vegada purificat per cromatografia en columna de gel de sílice, són dos triplets, a δ 4,07 i 3,56, assignables al metilè unit a l'àtom d'oxigen de la cadena de 2-acetoxietil i al protó metínic de l'agrupació β -cetoester, respectivament, i tres singulets, a δ 3,73, 3,48 i 2,03, assignables als protons metoxílics, benzílics i del grup metil de la cadena d'acetat, respectivament. En l'espectre de ¹³C-RMN cal destacar el senyal per al nou carboni metínic que s'observa a δ 57,32. El compost 36, que dóna negatiu el test d'enols del clorur fèrric, té la forma tautomèrica carbonílica com a preponderant, com tots els β -cetoesters acíclics sintetitzats en aquest treball.

La ciclització de 36 tingué lloc, un cop més, per l'acció de l'acetat mercúric en dissolució aquosa a la temperatura de reflux. Cal destacar que, en aquest cas, l'agent nucleòfil és un metí actiu, ja que l'agrupació β -cetoester es troba alquilada, la qual cosa constitueix una novetat en aquest tipus de ciclitzacions intramoleculares induïdes per l'acció de l'acetat mercúric.

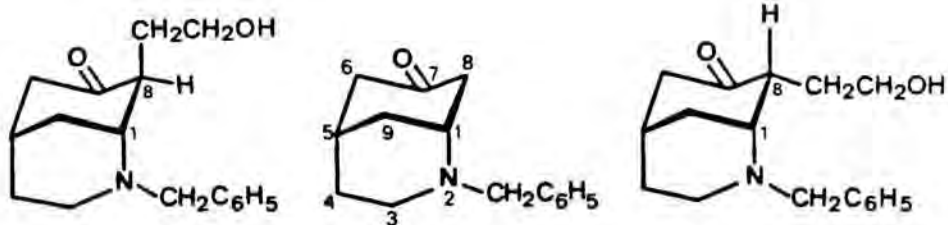
Un cop eliminades les sals mercurioses i l'excés d'acetat mercúric per precipitació de sulfur mercúric, mitjançant l'addició de polisulfur amònic a pH àcid, la dissolució aquosa resultant s'escalfà a 100°C durant 2 hores en presència d'àcid clorhídric per a provocar, així, la hidròlisi dels dos grups ester presents en 37, compost que no s'aïllà, i la descarboxilació simultània del β -cetoàcid intermedi.

Després de purificar el brut de reacció mitjançant una cromatografia en columna sobre gel de sílice, s'aïllà, amb un rendiment global del 18%, una barreja dels dos epímers de l'alcohol azabíclíclic 4 que s'identificaren per les seves dades

de RMN de carboni-13 i de protó.

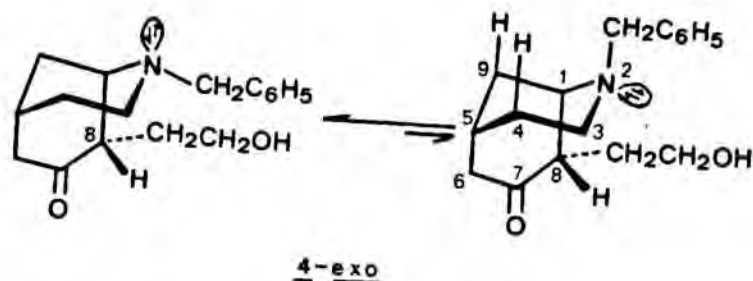
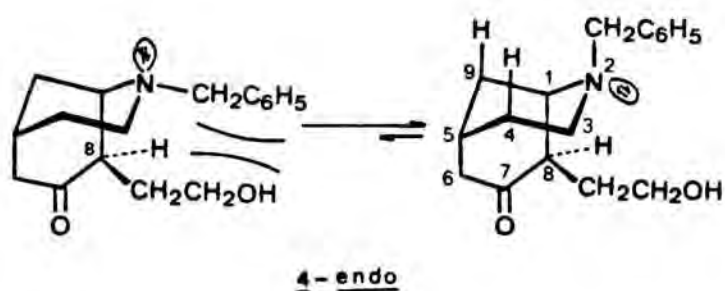


Així, prenent com a patró el *N*-benzilmorfà 27, s'observa que la introducció d'una cadena alquílica sobre el carboni 8 provoca l'apantallament dels carbonis 6 i 9 i el desapantallament dels carbonis 1 i 8 en l'espectre de ^{13}C -RMN de l'isòmer majoritari. Aquestes observacions permeten deduir que en aquest isòmer (el majoritari) la cadena de 2-hidroxietil situada sobre el carboni 8 es troba en disposició axial i, conseqüentment, establir una estereoquímica *exo* tal com es representa en la següent figura.



	<u>4-exo</u>	<u>27</u>	<u>4-endo</u>
1-C	58,88	53,81	58,92
3-C	44,79	44,82	41,35
4-C	30,94	30,94	26,08
5-C	28,99	28,58	29,86
6-C	44,91	47,07	47,12
7-C	215,83	---	212,84
8-C	44,44	40,02	53,86
9-C	28,99	32,82	27,82
CH ₂ Ar	59,26	59,40	57,73
CH ₂	34,80	---	30,76
CH ₂ OH	60,29	---	60,76

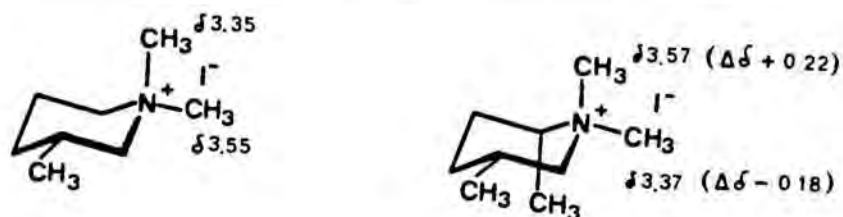
D'altra banda, l'isòmer minoritari (4-endo), a més de posseir la configuració oposada en el carboni 8, presenta un canvi conformacional en l'àtom de nitrogen. En efecte, la simple modificació de la disposició axial de la cadena de 2-hidroxi-etil del carboni 8 a una disposició equatorial implicaria una greu congestió estèria entre l'esmentat substituent i el grup *N*-benzil. Això provoca la inversió de l'àtom de nitrogen, ja que les interaccions 1,3-diaxials benzil-hidrogen que així en resulten són menys fortes que les interaccions 1,3-diaxials entre el grup benzil i el substituent 2-hidroxi-etil.



L'espectre de ^{13}C -RMN està d'acord amb aquest postulat. Així, el carboni 1 no presenta variació en el seu desplaçament químic respecte a l'isòmer *exo*, ja que si bé guanya enfront a aquest un substituent equatorial en l'àtom de carboni adjacent (8-C) alhora en perd també un, en l'altre àtom veí (N), ja que el grup benzil adopta una disposició axial. La disposició axial del grup benzil es posa de manifest, fonamentalment, per les següents dades: a) el fort desapantallament que experimenta el carboni 8, que no es podria explicar per una simple variació en la seva configuració, provocat per la desaparició de l'efecte γ -gauche apantallant que exercia el grup *N*-benzil quan es disposava equatorialment. Aquest tipus d'apantallament (l'exercit sobre el carboni 8 d'un nucli morfànic pel substituent enllaçat al nitrogen) està ben documentat en el context d'estudis d'estructures relacionades amb la morfina¹⁴¹, que contenen el sistema de 2-azabicyclo[3.3.1]nonà; b) en segon lloc pel desplaçament del carboni 3 a camps més alts respecte a l'isòmer *exo*, tal com succeeix en carbonis piperidínics quan el substituent del carboni veí canvia la seva disposició d'equatorial a axial; i finalment c) per l'apantallament que

experimenten els carbonis 4 i 9 respecte al *N*-benzilmorfà 27, de l'ordre de 5 ppm en cada cas, a causa de la introducció d'un substituent axial en l'anell piperidínic.

Mitjançant els espectres de ^1H -RMN, igualment es posa de manifest la disposició axial del grup benzil en l'isòmer *endo*. En efecte, el desplaçament a δ 3,85 dels protons del metilè benzílic en aquest isòmer, mentre que en l'isòmer *4-exo* apareixen a δ 3,62, cal interpretar-lo considerant que un substituent alquílic veí a un nitrogen piperidínic desapantalla els protons d'un substituent *N*-benzil axial, però apantalla els d'un *N*-benzil equatorial ¹⁴². L'efecte d'un substituent axial en el carboni 2 d'un sistema piperidínic sobre el desplaçament químic d'un substituent, ja sigui axial o equatorial en el nitrogen, s'ha estudiat en sals de piperidini ¹⁴³.



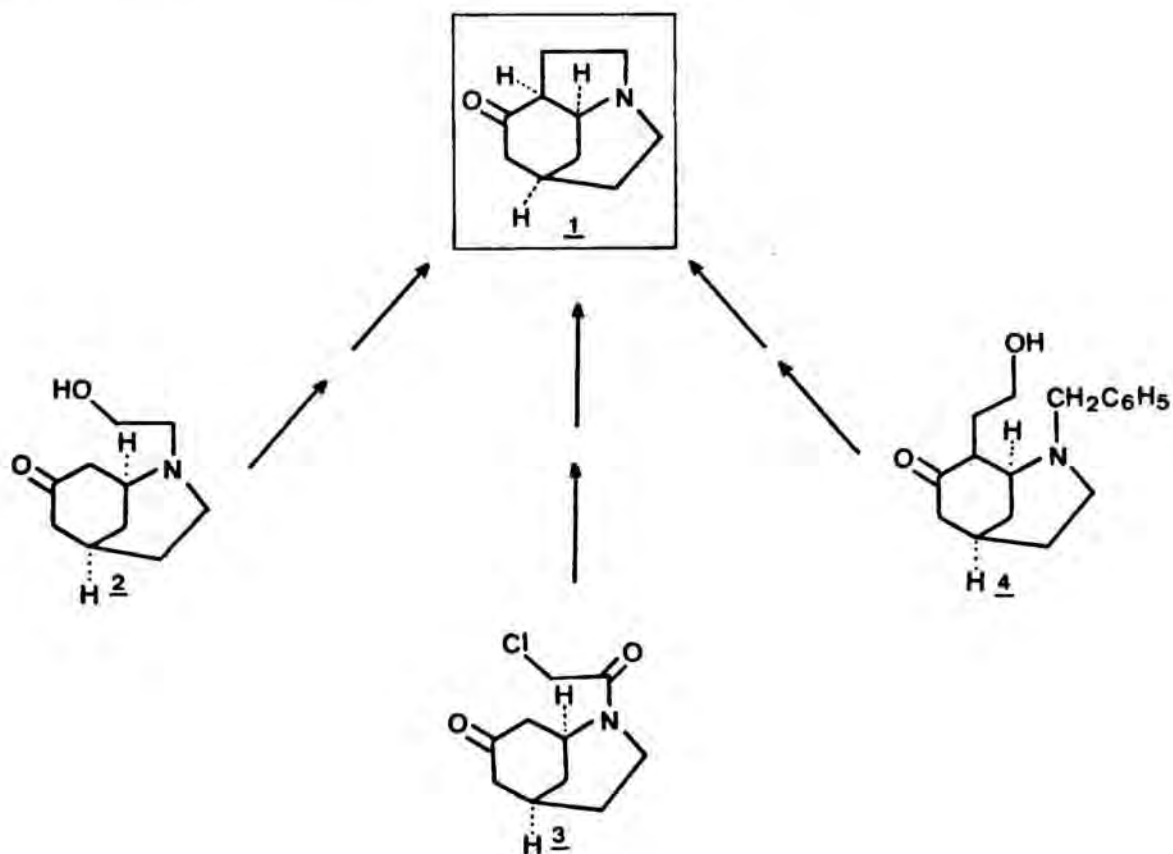
L'obtenció dels dos epímers possibles per a l'estructura azabicíclica 4, no representa *a priori* cap inconvenient per a assolir, en etapes posteriors, la cetona tricíclica 1, ja que si bé sols l'isòmer minoritari (*endo*) té l'estereoquímica adequada pel tancament anular, el carboni 8, pel fet que està en la posició veïna a un grup carbonil, és epimeritzable, la qual cosa hauria de permetre, també a partir de l'isòmer *exo*, la formació de l'anell de pirrolidina present a l'aminocetona 1.

Com es dedueix de l'estudi conjunt de tots els resultats exposats en aquest capítol, hem posat a punt un nou mètode per a la síntesi de sistemes de 2-azabiciclo[3.3.1]nonan-7-ona diferentment substituïts sobre l'àtom de nitrogen i amb la possibilitat de presentar també un substituent sobre el carboni 8. Aquest mètode consisteix en la ciclització oxidativa intramolecular de la posició α de metilcetones o de β -cetoesters

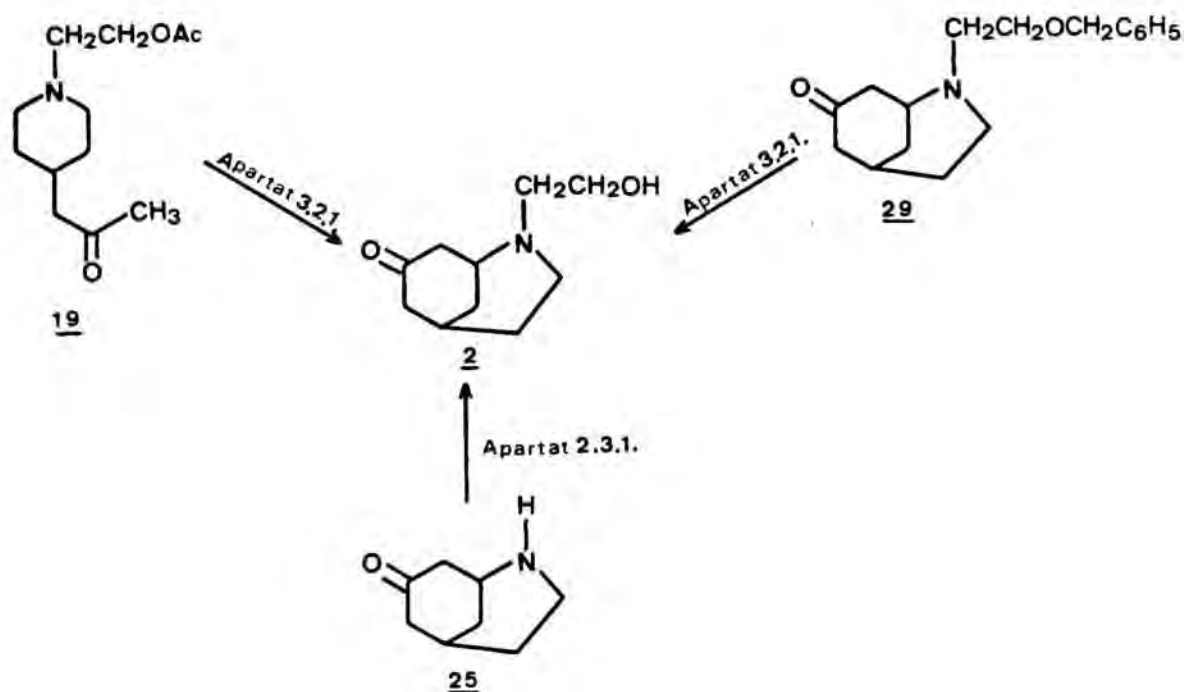
sobre sals d'imini, i supera al descrit anteriorment^{48,49} tant per la seva simplicitat i reduït nombre d'etapes com pel seu rendiment global. A més, hem descrit tres nous compostos amb el tipus estructural de 2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona, i en la síntesi de l'azabicyclo 4 hem efectuat una ciclització d'un grup metí actiu sobre una sal d'imini generada oxidativament, la qual cosa suposa una novetat en aquest tipus de reaccions.

3.SINTESI DE LA 4-AZATRICICLO|5.2.2.0^{4,8}|UNDECAN-11-ONA (1)

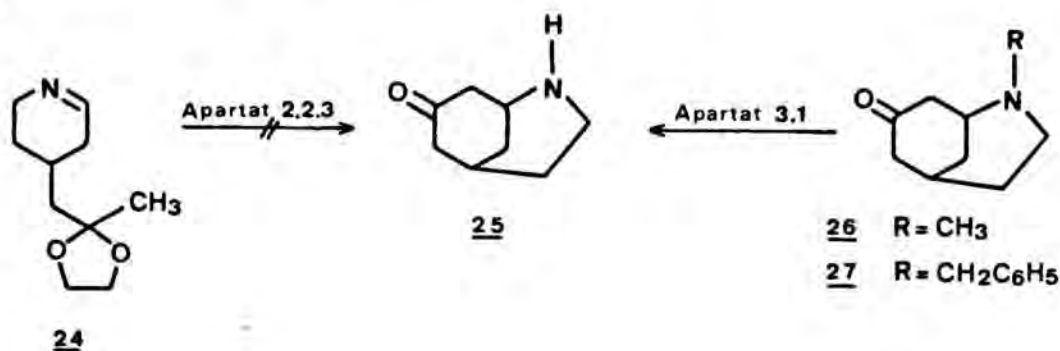
Tal com ja s'ha comentat, l'objectiu fonamental de la present Tesi consistí en la síntesi de l'aminocetona tricíclica 1, per la qual cosa ens plantejarem tres esquemes sintètics alternatius mitjançant l'alquilació intramolecular dels sistemes azabíclics 2, 3 i 4, respectivament, per a formar l'anell pentagonal present en 1 en les darreres etapes de la síntesi.



La preparació dels azabícicles 2 i 4 ha estat descrita en el capítol anterior, encara que, com veurem en l'apartat 3.2 del present capítol, l'alcohol 2 també pot assolir-se per alquilació de l'amina secundària 25 o bé per *o*-desbenzilació del morfà 29, essent aquest darrer procediment el més satisfactori.



Per altra part, calia posar a punt un procediment per a obtenir l'esmentada amina 25, precursora tant de l'alcohol 2 com de la cloroacetamida 3, ja que l'intent de preparar-la per ciclització de la imina 24 no resultà satisfactori (vegeu l'apartat 2.2.3 de la present Memòria). En aquest context, en el present capítol exposarem els assaigs d'obtenció de 25 per *N*-desmetilació del morfà 26 i per *N*-desbenzilació del morfà 27.

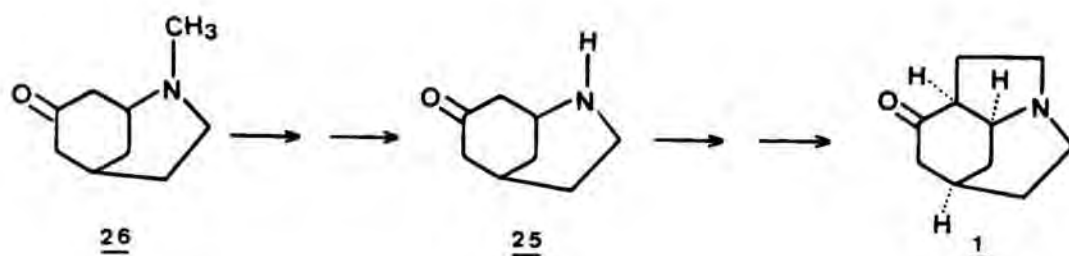


Finalment discutirem les reaccions d'alquilació intramolecular, tant de la cloacetamida 3 (apartat 3.1.2) com dels mesilats derivats dels hidroxietilmorfans 2 (apartat 3.2.2) i 4 (apartat 3.2.3) per tal d'assolir l'aminocetona tricíclica desitjada.

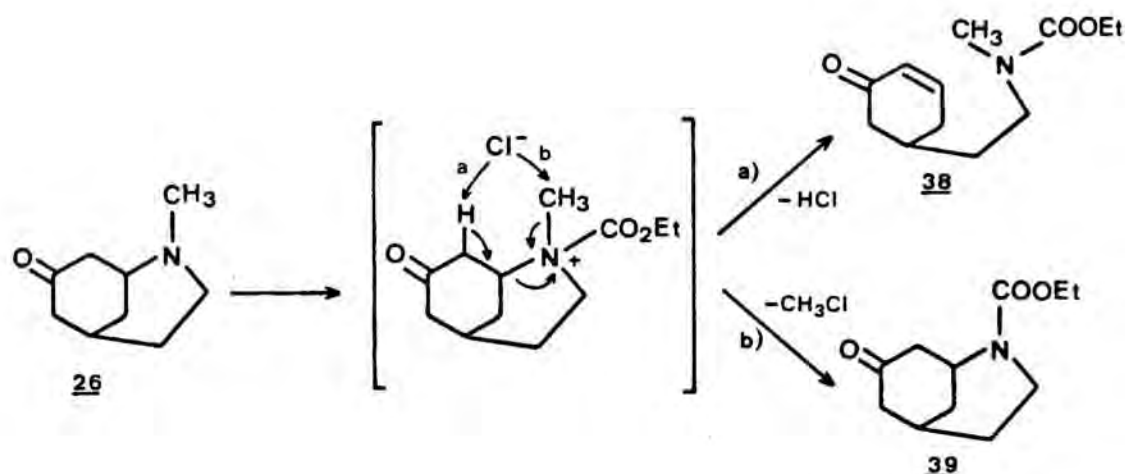
3.1. Intents d'obtenció de l'aminocetona tricíclica 1 a través de la cloroacetamida 3

3.1.1. A partir de la 2-metil-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona 26

L'estudi de la possible aplicació dels sistemes morfànics funcionalitzats, que hem descrit en el capítol precedent, a la síntesi d'estructures pentacícliques relacionades amb alcaloides indòlics del tipus *Strychnos* s'inicià amb el *N*-metilmorfà 26, per bé que la seva preparació, tenint en compte el tipus de substituent existent sobre el nitrogen, va ser duta a terme més com a model, a fi de posar a punt el mètode d'obtenció de 2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ones, que com a precursor d'altres estructures més complexes.

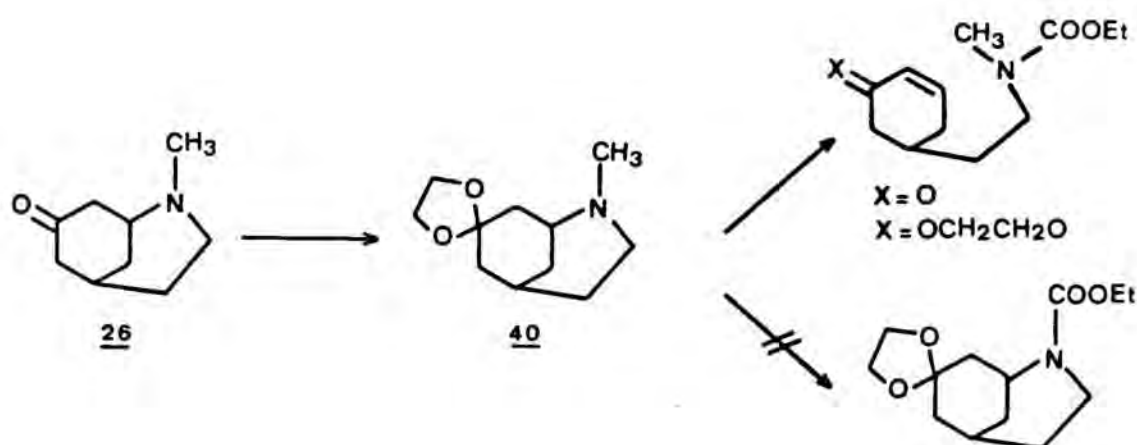


A fi d'assolir l'amina secundària 25, en primer lloc s'intentà la *N*-desmetilació del 2-metilmorfà 26. No obstant això, la reacció de 26 amb cloroformiat d'etil a la temperatura de reflux del benzè proporcionà, amb un rendiment del 31%, la cetona α, β -insaturada 38 resultant de l'apertura del sistema azabicyclíc per reacció de retro-Michael, i no el carbamat 39 desitjat.

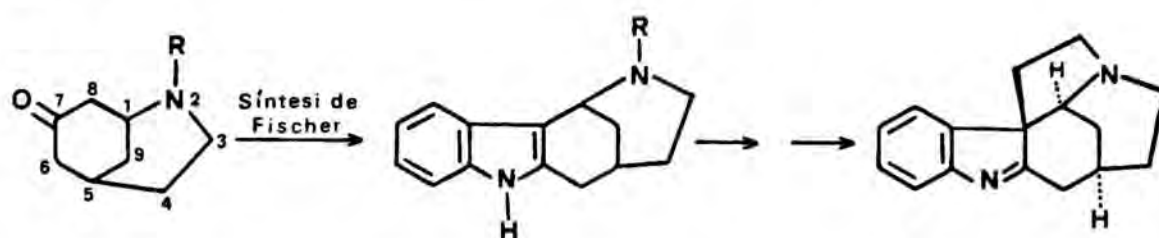


En l'espectre d'IR de la cetona α,β -insaturada 38 s'observa una banda d'absorció a 1685 cm^{-1} corresponent al solapament de les bandes degudes als carbonils de la cetona i del carbamat. Els senyals més característics en l'espectre de ^1H -RMN són un singlet a δ 2,83 corresponent al grup N-metil, un triplet a δ 3,30 assignable al metilè adjacent a l'àtom de nitrogen, i un doblet i un multiplet, a δ 5,96 i 6,7-7,1, corresponents als protons vinílics.

A fi de minimitzar el procés d'apertura del sistema azabíciclic, pensàrem d'efectuar la reacció sobre el corresponent acetal 40. La preparació d'aquest, si bé no optimitzada en els assaigs efectuats, ja sigui utilitzant àcid *p*-toluen-sulfònic o bé clorur de trimetilsilil⁹¹ com a catalitzadors, procedí amb febles rendiments, de l'ordre del 23%. L'espectre de RMN de l'acetal 40 mostra com a senyals més característics dos singlets, a δ 2,16 i 3,76, corresponents als protons dels grups N-metil i etilendioxi, respectivament. La formació del carbamat tampoc no tingué èxit en aquest cas ja que juntament amb producte de partida inalterat s'aïllà de nou un producte de fragmentació, amb hidròlisi parcial o total, segons els assaigs, de la funció acetàlica. Aquests resultats ens induïren a abandonar la utilització del N-metilmorfà 26 com a precursor de l'amina secundària 25 i a fixar la nostre atenció en el N-benzilmorfà 27.

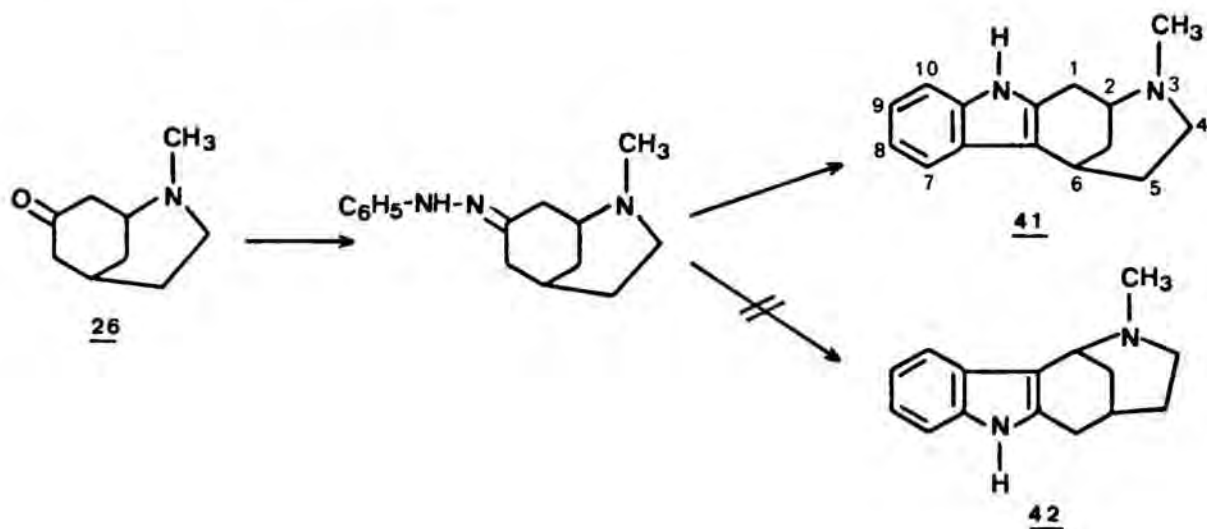


No obstant això, abans de descriure la preparació de la 2-azabiclo[3.3.1]nonan-7-ona 25 per desbenzilació del *N*-benzilmorfà 27 (vegeu el següent apartat d'aquesta Memòria), comentarem els resultats obtinguts en la reacció d'indolització de Fischer¹⁴⁴ a partir del *N*-metilmorfà 26. Aquesta reacció és d'interès *a priori* pel fet que l'obtenció del regioisòmer amb el nucli indòlic fusionat entre els carbonis 7 i 8 constituiria una nova via de síntesi per al sistema tetracíclic de 1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metanoazocino[4,3-*b*]indole, el qual es troba present en els alcaloides indòlics del tipus *Strychnos*², i obriria noves possibilitats en relació a la síntesi dels alcaloides pentacíclics d'aquest grup mitjançant l'estratègia d'elaborar l'anell E de cinc membres, característic d'aquests alcaloides en la darrera etapa del procés sintètic¹⁴⁵.



En tractar el morfà 26 amb l'hidroclorur de la fenilhidrazina en presència de carbonat sòdic anhidre a la temperatura de reflux de l'etanol, s'obtingué la fenilhidrazona de 26

amb un rendiment del 92%. A continuació, el tractament d'aquesta fenilhidrazona amb etanol saturat de clorur d'hidrogen¹⁴⁶ proporcionarà l'azocinoindole 41⁵⁰ amb un rendiment del 58%. En canvi, en utilitzar àcid acètic³² o àcid fòrmic¹⁴⁷ com a catalitzador de la reacció d'anelació, s'obtingueren barreges de reacció complexes, i no es detectà mai la formació del regioisòmer 42.

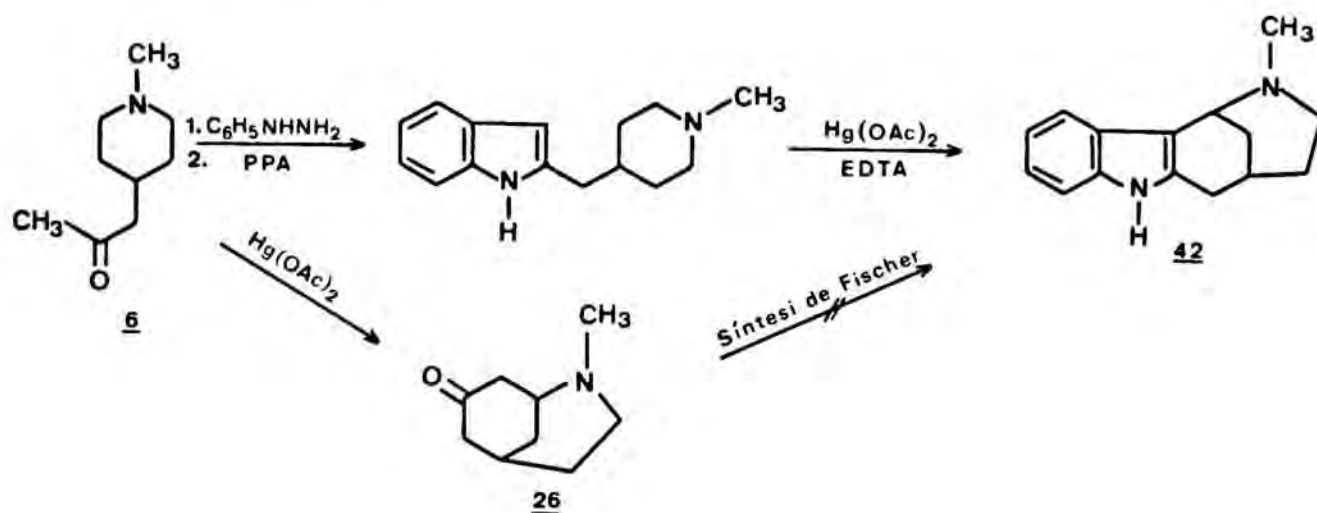


L'assignació estructural de 41 es féu en base a les seves dades espectroscòpiques. Així, en l'espectre de ¹H-RMN el protó en cap de pont de la posició 2 ressona a camps més alts de δ 3,4, tal com en els 6,7-benzomorfans¹⁴⁸ i anàlegs heteroaromàtics¹⁴⁹. En canvi, quan el nucli aromàtic es troba condensat per la cara *g* del sistema morfànic (carbonis 7 i 8), el protó en cap de pont, en α respecte a l'anell aromàtic i a l'àtom de nitrogen de la piperidina, ressona a camps més baixos de δ 3,4^{20,49,150}. A més, en l'espectre de ¹³C-RMN el desplaçament químic per als carbonis 1 (δ 20,56) i 6 (δ 24,38) confirma clarament aquesta estructura. Així, el valor a camps relativament baixos del primer és degut a l'efecte apantallant exercit pel grup *N*-metil¹⁴¹, mentre que el desplaçament químic del darrer és l'esperat d'acord amb les dades del 1,2,3,4-tetrahydrocarbazole¹⁵¹.

La formació regioselectiva de l'azocinoindole 41 es pot interpretar si considerem que la fenilhidrazona de la ce-

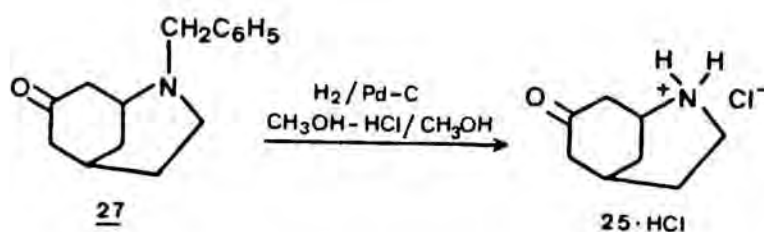
tona 26, asimètricament substituïda, condueix preferentment a l'enhidrazina tautòmera amb el doble enllaç entre els carbonis 6 i 7, la qual experimenta el procés de transposició de la reacció de Fischer¹⁵². No obstant això, aquest resultat podria reflectir, senzillament, la inestabilitat del regioisòmer 42 en les condicions àcides de la reacció, tal com s'ha descrit per a la desetiluleïna¹⁵³.

Finalment, cal esmentar que en un treball paral·lel realitzat en el nostre Laboratori s'ha obtingut l'azocinoindole 42 invertint la seqüència de les reaccions realitzades a partir de la 4-acetonilpiperidina 6, és a dir, formació inicial de l'anell d'indole seguida de ciclització oxidativa per l'acció de l'acetat mercuric¹¹⁵.



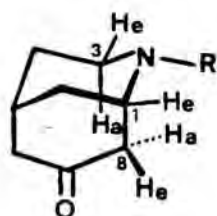
3.1.2. A partir de la 2-benzil-2-azabicciclo[3.3.1]nonan-7-ona 27

Davant les dificultats que oferí la *N*-desmetilació de l'azabiccicle 26, passarem a assajar la *N*-desbenzilació de l'azabiccicle 27, procés més factible en poder-se efectuar mitjançant una reacció d'hidrogenòlisi. Tal com prevèiem, el tractament d'una dissolució metanòlica de l'hidroclorur del 2-benzilmorfà 27 amb hidrogen en presència d'un 30% de pal·ladi sobre carbó al 10%, fins que no s'observà producte de partida per cromatografia en capa fina, conduí a l'hidroclorur de 25 amb un rendiment pràcticament quantitatiu.



L'amina secundària 25, com a base, és inestable i polimeritza a les poques hores, probablement perquè es tracta d'una β -aminocetona que pot experimentar una reacció de retro-Michael seguida de la condensació de les funcions amina i cetona, tal com ja ha estat descrit en sistemes relacionats¹⁵⁴.

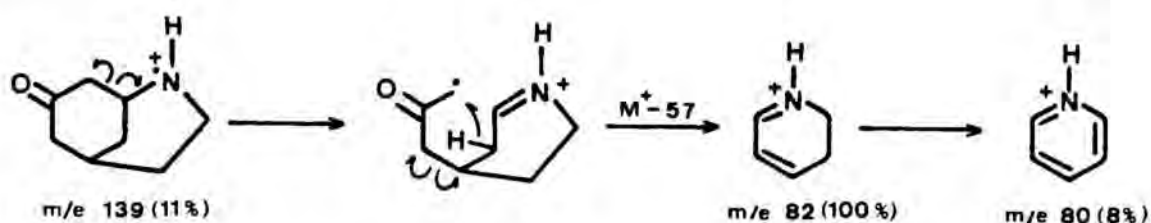
En l'espectre d'IR d'una mostra de 25 recentment obtinguda a partir del seu hidrocloreur, s'observà una banda d'absorció a 1690 cm^{-1} corresponent al grup carbonil. Els senyals més característics en el seu espectre de $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz) són els corresponents als protons de les posicions 1, 3eq i 8ax, els quals es troben desapantallats respecte al *N*-benzilmorfà 27 en no trobar-se afectats pel substituent benzil sobre l'àtom de nitrogen¹⁴². En l'espectre de $^{13}\text{C-RMN}$ de 25, si també el comparem amb el de 27, cal destacar el desplaçament a camps més alts dels senyals corresponents als carbonis 1 i 3, en no presentar la influència desapantallant d'un substituent sobre l'àtom de nitrogen en α , i el desplaçament a camps més baixos del senyal degut al carboni 8, en no experimentar l'efecte γ apantallant per part del grup benzil¹⁴¹.



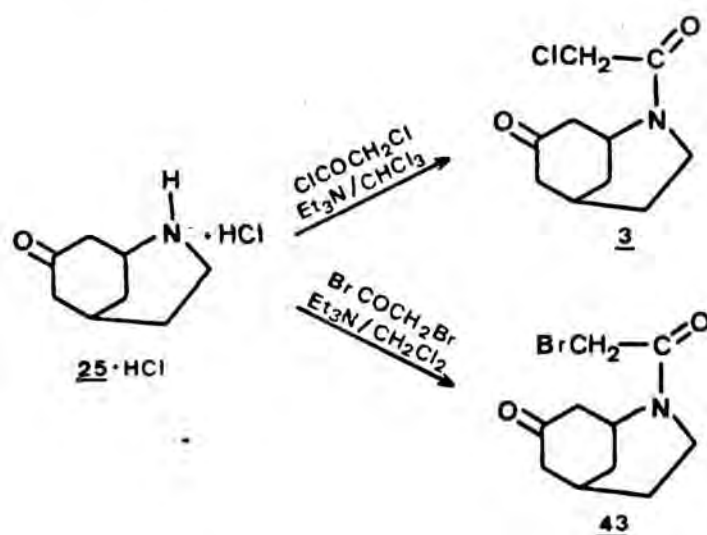
25 R = H
27 R = $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

$^1\text{H-RMN}$	<u>25</u>	<u>27</u>	$^{13}\text{C-RMN}$	<u>25</u>	<u>27</u>	$\Delta \delta$
1-He	3,35	3,26	1-C	49,42	53,81	-4,39
3-He	2,7-2,9	2,60	3-C	38,02	44,82	-6,8
8-Ha	2,3-2,7	2,10	8-C	48,54	40,02	+8,52

D'altra banda, l'espectre de masses de 25 mostra com a pic base M^+-57 , pic associat a la pèrdua del pont de propanona amb generació d'un ió dihidropiridini que, com ja s'ha comentat anteriorment (vegeu l'apartat 2.3.2 d'aquesta Memòria) és característic dels nuclis de 2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona.



La cloroacetilació de l'hidroclorur de la 2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona (25) amb clorur de cloroacetil i trietilamina en dissolució clorofòrmica, fent l'addició a 0°C i agitant després durant 2 hores a temperatura ambient, proporciona la cloroacetamida 3 amb un rendiment del 96%. Anàlogament, el tractament de l'hidroclorur de 25 amb bromur de bromoacetil i trietilamina en dissolució de clorur de metilè en les mateixes condicions, condueix a la bromoacetamida 43 amb un rendiment del 93%.

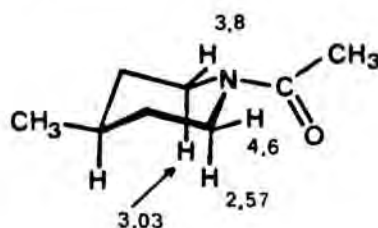


En l'espectre d'IR de 3 s'observen dues bandes per a grups carbonil, una a 1710 cm^{-1} per a la cetona i una altra a 1645 cm^{-1} per a l'amida.

En l'espectre de ^1H -RMN (200 MHz) de 3 s'observa el desdoblament dels senyals corresponents als protons de les posicions 1 i 3, així com l'aparició de dos grups de senyals atribuïbles al sistema AB format pels protons metilènics diastereotòpics de l'agrupació cloroacetamida.

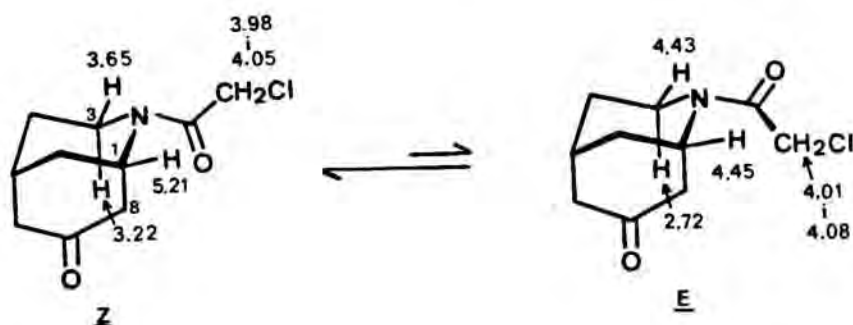
El desdoblament en l'espectre de RMN dels senyals corresponents als protons dels àtoms de carboni veïns al nitrogen i al carbonil d'una amida és un fenomen ben conegut¹⁵⁵, que s'atribueix a l'existència de dos isòmers rotacionals (rotàmers), originats pel caràcter parcial de doble enllaç que té l'enllaç C-N de les amides a conseqüència de l'apreciable contribució de llur forma ressonant dipolar.

En el cas d'amides en les quals els protons units als àtoms de carboni veïns al nitrogen no tenen lliure gir, tal és el cas de les *N*-acilpiperidines, aquest fet provoca que els protons equatorials units als carbonis α de l'anell de piperidina, donada la seva situació en el mateix pla de l'amida i a causa de l'efecte d'anisotropia magnètica del carbonil, s'observin més desapantallats quan es troben en disposició *syn* respecte a l'oxigen carbonílic que quan es troben en disposició *anti*, mentre que els protons axials, els quals cauen fora del pla de l'amida, ressonen a camps més baixos quan l'oxigen carbonílic es situa en disposició relativa *anti*¹⁵⁶.



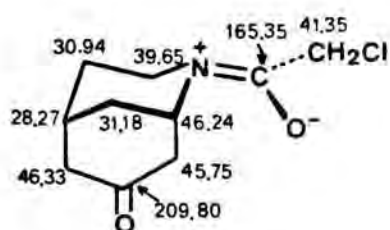
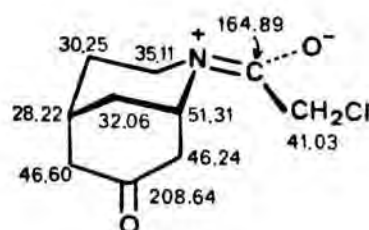
Per altra banda, ja que és conegut que, excepte en formamides¹⁵⁷, l'oxigen carbonílic es situa preferentment en disposició *syn* respecte al més voluminós dels substituents¹⁵⁸, fou possible l'assignació dels protons corresponents a les

posicions 1 i 3 en l'espectre de RMN de la cloroacetamida 3, tant pel rotàmer *Z* com per l'*E*. Els valors de desplaçament químic trobats experimentalment s'assenyalen en la figura adjunta.

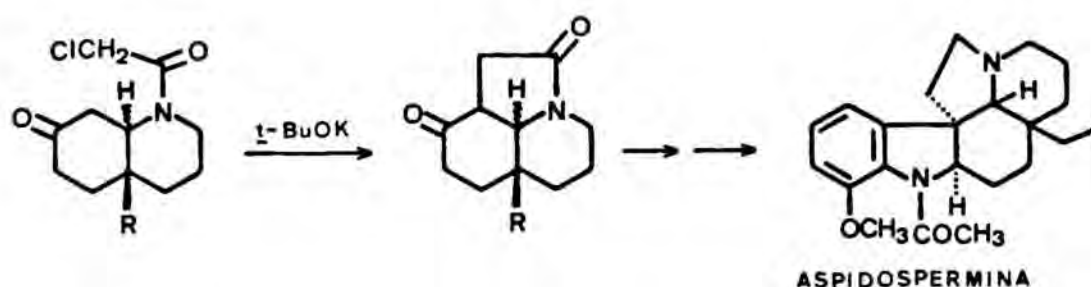


La integració del senyal de l'espectre de RMN corresponent al rotàmer minoritari *E* (*anti*) és, per a cada protó, inferior a la del senyal del mateix protó assignable al rotàmer *Z* (*syn*). La posició, en l'espectre, dels triplets aparents del protó de la posició 1 en ambdós rotàmers, en una zona en la qual pràcticament no existeixen interferències amb d'altres senyals, va permetre realitzar un càlcul aproximat de la proporció relativa dels dos rotàmers en les condicions de registre de l'espectre, segons el qual la proporció dels rotàmers *Z* i *E* és de l'ordre de 70:30.

En l'espectre de ¹³C-RMN de la cloroacetamida 3 també s'observa el desdoblament dels senyals per als dos rotàmers. La diferència més notable s'aprecia en els carbonis veïns a l'àtom de nitrogen, i l'assignació de les bandes a cadascun dels rotàmers (*Z*,*E*) s'efectuà en base a la diferent intensitat dels senyals d'absorció, utilitzant el criteri establert¹⁵⁹ que indica que els carbonis *syn* respecte a l'oxigen carbonílic de l'amida es troben apantallats respecte als corresponents carbonis *anti* respecte a l'oxigen¹⁶⁰. En el rotàmer *Z* el carboni 1 és *syn* respecte a l'oxigen, mentre que el carboni 3 és *syn* en el rotàmer *E*.

Z - 3E - 3

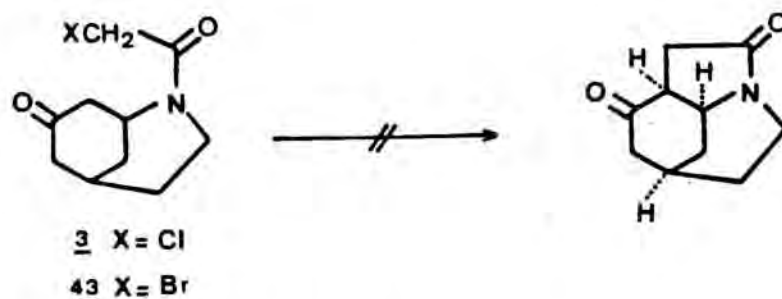
La ciclització de cloroacetamides per alquilació intramolecular de la posició α d'una cetona ha estat aplicada, amb èxit, a la síntesi d'amidocetones tricícliques precursors, per síntesi de Fischer, d'alcaloides indòlics tipus *Aspidosperma*^{24-26,31-34} (vegeu una discussió detallada a l'apartat 1.1 de la present Memòria).



ASPIDOSPERMINA

La base d'elecció en aquest tipus de ciclitzacions ha estat el *tert*-butòxid potàssic, ja sigui generat *in situ* a partir de potassi i *tert*-butanol o bé com a tal en dissolució benzènica. Tanmateix, el tractament de la cloroacetamida 3 sota les esmentades condicions (potassi/*tert*-butanol-benzè o *tert*-butòxid potàssic/benzè) durant 7 hores a temperatura ambient proporcionà un material polimèric amorf, la formació del qual s'atribuí al fet que l'alquilació tingué lloc de forma intermolecular. De manera semblant, el tractament de 3 amb diverses bases tals com hidrur sòdic, hidrur potàssic o bé ciclohexilisopropilamidur de liti, sota diverses condicions experimentals (vegeu la figura adjunta), tampoc no proporcionà resultats satisfactoris. Anàlogament, el tractament de la bro-

moacetamida 43 amb *tert*-butòxid potàssic i *tert*-butanol-benzè conduí a una barreja polimèrica de reacció, de la qual no s'identificà cap producte.



- i) X = Cl, K, *t*-BuOH-benzè, t.a., 7h.
- ii) X = Cl, *t*-BuOK, benzè, t.a., 7h.
- iii) X = Cl, NaH, glyme, reflux, 5h.
- iv) X = Cl, KH, THF, 60-70°C, 1h 30 min.
- v) X = Cl, LICA, THF, -78°C, 30 min., -78°C----> t.a., 2h.
- vi) X = Br, *t*-BuOK, *t*-BuOH-benzè, t.a., 20h.

En base a l'observació d'estèreomodels Dreiding, la discordança entre els nostres resultats i els obtinguts per altres autors^{24-26,31-34} en el camp de la síntesi d'alcaloides del tipus *Aspidosperma* pot atribuir-se a una més desfavorable relació espacial, en el nostre cas, entre els carbonis que haurien d'interaccionar per a tancar el nou anell.

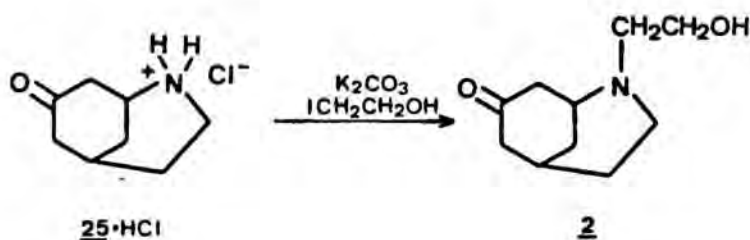
Davant aquests resultats decidírem abandonar la via sintètica basada en la ciclització de cloroacetamides i centrar els nostres esforços en les vies alternatives que empren els hidroxietilderivats 2 i 4 per a efectuar la ciclització, ja que l'anell pentagonal que així en resultaria es troba menys tensionat en no haver-hi cap carboni sp².

3.2. Obtenció de l'aminocetona tricíclica 1

3.2.1. Preparació de l'alcohol 2

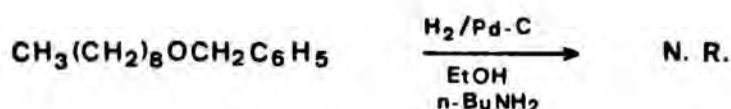
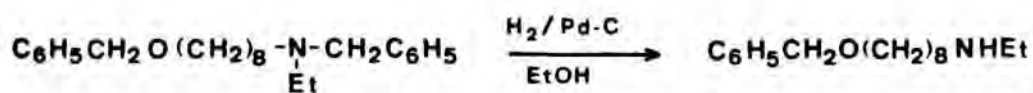
En el capítol precedent (vegeu l'apartat 2.3.1) descriurem l'obtenció de l'alcohol 2 per ciclització oxidativa i posterior hidròlisi de la 1-(2-acetoxietil)-4-acetonilpiperidina (19). No obstant això, tal com s'exposarà a continuació, la via de síntesi més adient per a assolir l'alcohol 2 té com a darrera etapa la desbenzilació de la 2-(2-benziloxietil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona (29). Un altre procediment alternatiu que hem experimentat per obtenir l'esmentat alcohol 2, si bé amb resultats menys satisfactoris, consisteix en l'alquilació de la 2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona (25) amb 2-iodoetanol.

Encara que s'ha descrit que l'alquilació de l'amina secundària 25 amb iodur de metil condueix a una barreja complexa de reacció⁴⁹, assajarem l'alquilació d'aquesta amina amb 2-iodoetanol en dissolució metanòlica en presència de carbonat potàssic. L'aminoalcohol 2 només l'aïllarem amb un 20% de rendiment, la qual cosa s'atribuï a la coneguda inestabilitat en medi bàsic de les β -aminocetones no substituïdes sobre el nitrogen¹⁵³, com ja havíem observat en el cas de la pròpia amina 25.

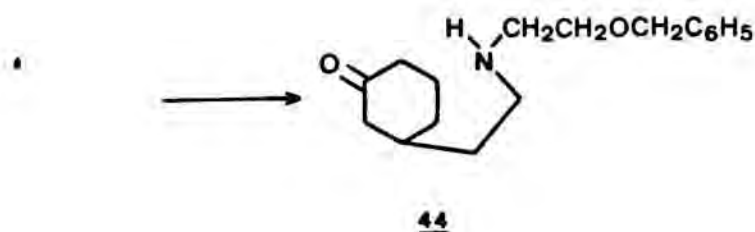
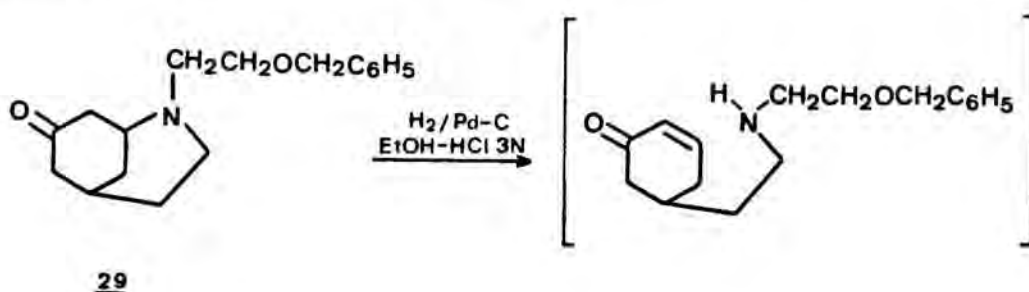


D'altra banda, en principi semblava que l'alcohol 2 podria obtenir-se fàcilment per hidrogenòlisi de l'èter benzílic 29. No obstant això, la hidrogenació catalítica de 29 en dissolució metanòlica en presència de pal·ladi sobre carbó, no tingué lloc i es recuperà el producte de partida inalterat.

Aquest fet pot justificar-se a la llum de treballs recents en els quals es demostra que les amines inhibeixen, ja sigui de forma intra- o intermolecular, la hidrogenòlisi dels grups *o*-benzil¹⁶¹.



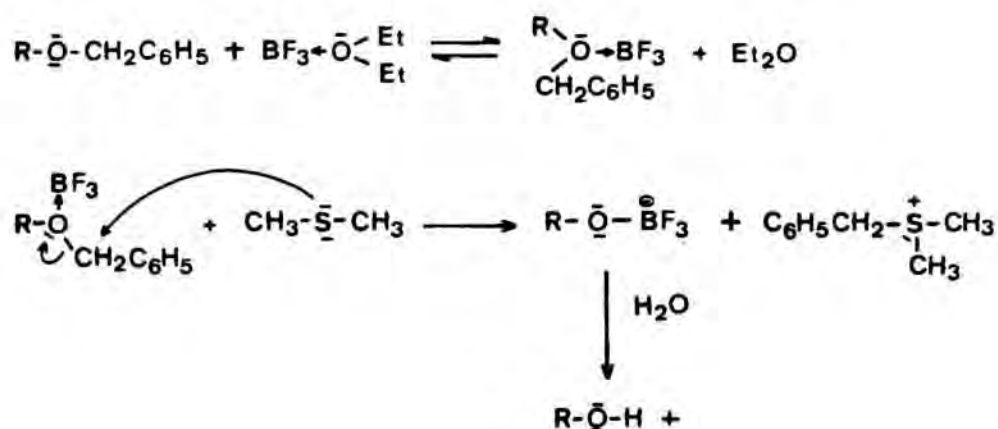
Tanmateix, quan la reacció s'efectuà en medi àcid, tal com s'ha descrit per a diverses *o*-desbenzilacions realitzades en presència de grups amino^{116,123b,c}, en algun dels assaigs s'aïllà l'alcohol 2 desitjat amb rendiments de l'ordre del 45% si bé en la major part dels intents s'obtingué, amb un rendiment del 75%, la ciclohexanona 44 procedent d'una reacció de retro-Michael¹⁶² seguida d'hidrogenació del doble enllaç de la cetona α, β -insaturada resultant.



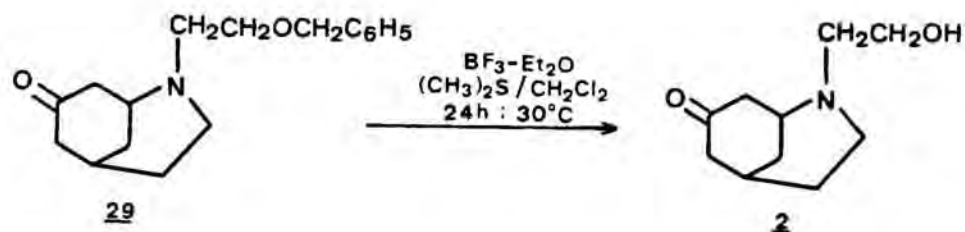
L'estructura de 44 es deduí a partir de les seves dades espectroscòpiques. Així, en l'espectre de ¹H-RMN (200 MHz) s'observen, com a senyals més característics, tres triplets

(δ 2,67, 2,84 i 3,62) assignables als metilens units als àtoms de nitrogen i oxigen, respectivament, un singlet (δ 4,53) assignable al metilè benzílic, i un multiplet atribuïble als protons aromàtics. Així mateix, en l'espectre de ^{13}C -RMN, a més dels senyals per als carbonis aromàtics i per al carboni carbonílic, s'observa un únic doblet, a δ 37,00, assignable a l'únic carboni de tipus metínic del compost, la qual cosa confirma que es tracta d'un producte d'apertura del sistema bicíclic.

En aquest estadi, donada la poca reproductibilitat dels resultats obtinguts en l'hidrogenòlisi de 29, ens decidírem a assajar la ruptura de l'èter benzílic per tractament de 29 amb trifluorur de bor eterat i sulfur de dimetil¹⁶³. Alguns autors^{163a} han demostrat que aquest procediment supera el que s'havia descrit amb anterioritat, que emprava trifluorur de bor eterat i etantiol o etanditiol¹⁶⁴, quan la molècula sobre la qual s'efectua la desbenzilació conté un carbonil cetònic tal com succeeix en el nostre cas.



Tal com desitjàvem, el tractament de l'èter benzílic 29 amb trifluorur de bor eterat i sulfur de dimetil, en dissolució de clorur de metilè a 30°C durant 24 hores, proporcionarà l'alcohol 2 amb un 90% de rendiment.



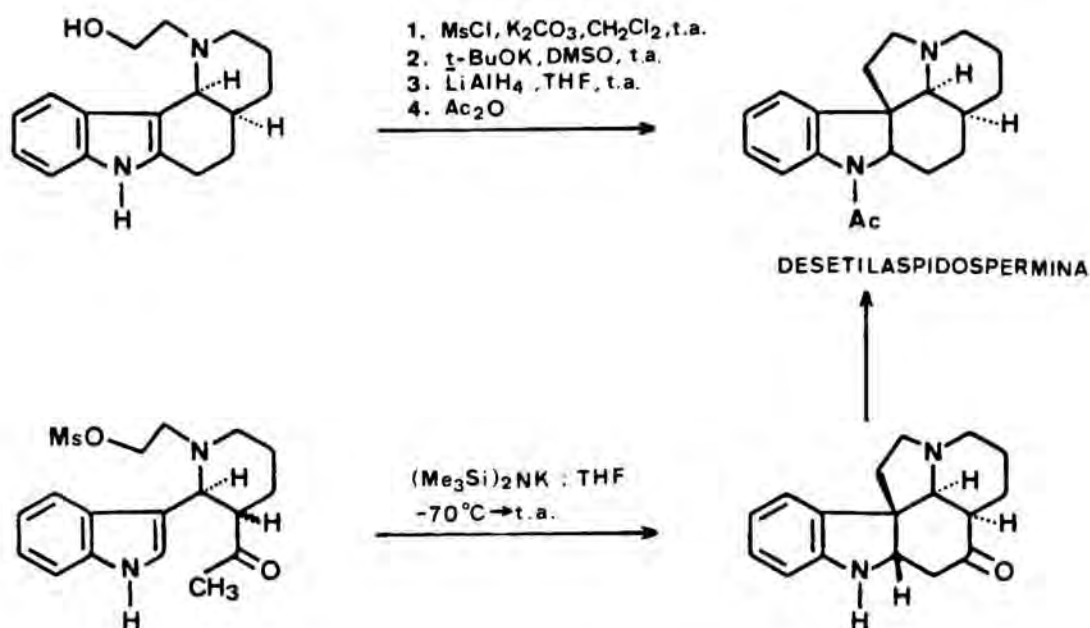
Disposàvem ja, per tant, d'un mètode sintètic convenient per a la preparació del morfà 2, precursor de la cetona tricíclica 1. Segons això, l'alcohol 2 s'assoleix, amb un rendiment global del 13%, en vuit etapes a partir de la *N*-benzil-4-piperidona, mentre que l'obtenció del mateix alcohol 2 per ciclització de la piperidina 19 o bé per alquilació de l'amina secundària 25 té lloc amb rendiments globals inferiors (del 9% en el primer cas i del 4% en el segon), encara que ambdós processos requereixen només sis etapes de síntesi.

3.2.2. Ciclització de l'alcohol 2 a través del seu mesilat

Tal com ja hem esmentat al principi d'aquest capítol, l'alcohol azabíciclic 2 pot considerar-se un precursor de l'aminocetona tricíclica 1 per ciclització intramolecular d'un derivat adient. El derivat que creguèrem més idoni per a efectuar aquesta transformació fou el corresponent mesilat 49, el qual per ciclització en medi bàsic podria conduir directament a 1.

Malgrat que l'alquilació intramolecular de cetones per l'acció de mesilats o tosilats és un procés que ha estat molt emprat en la síntesi d'estructures policícliques¹⁶⁵, la utilització de mesilats d'etanolamines en processos sintètics ha estat molt limitada a causa de la seva inestabilitat en medi bàsic. Així, no coneixem cap precedent en què tingui lloc una ciclització entre un mesilat d'aquest tipus estructural i la posició α d'una cetona. Tan sols en el camp de la síntesi d'alcaloides *Aspidosperma* es troba un nombre molt reduït d'exemples

d'utilització de mesilats d'etanolamines¹⁶⁶⁻¹⁶⁸, si bé en aquest cas l'espècie nucleòfila és el nucli indòlic. Utilitzant aquesta metodologia, encara que sense donar detalls experimentals, Natsume i col.laboradors han descrit la síntesi de la desetilaspidospermina^{166,167} i de la vindorosina¹⁶⁸.

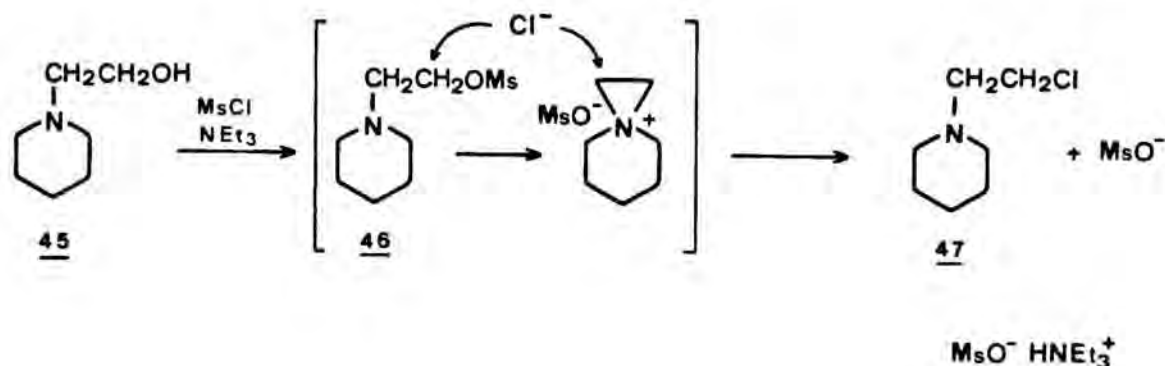


Els escassos antecedents que fan referència a la formació i utilització de mesilats d'etanolamines¹⁶⁹ ens aconsellaren estudiar la seva formació a partir d'una molècula més senzilla i assequible que el nostre alcohol azabíclíclic 2, i per això escollírem la 1-(2-hidroxietil)piperidina (45)¹⁷⁰ com a etanolamina model.

Si bé s'ha descrit un procediment detallat¹⁷¹ per a obtenir l'hidroclorur del mesilat 46, el mètode implica la formació prèvia de l'ió alcòxid per l'acció del sodi, per la qual cosa no semblà adient per extrapolar-lo a l'alcohol 2 i no s'assajà.

El tractament de la hidroxietilpiperidina 45 amb clorur de mesil i trietilamina en dissolució de clorur de metilè a 0°C seguit d'agitació durant 4 hores a temperatura ambient, condicions habituals per a la mesilació d'alcohols, no pro-

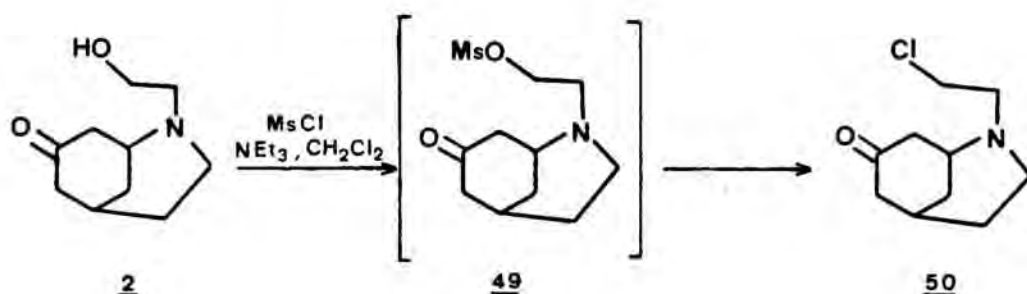
porcionà el corresponent mesilat 46 sinó la 1-(2-cloroetil)-piperidina (47). La seva formació pot interpretar-se que té lloc per atac nucleòfil de l'anió clorur sobre el mesilat 46, inicialment format en el procés, amb assistència anquimèrica per part del nitrogen bàsic de la piperidina. Utilitzant carbonat potàssic com a base, enlloc de trietilamina, s'obtingué el mateix compost 47 en forma de carbonat. El desplaçament d'un grup mesil per l'acció de l'anió clorur ha estat freqüentment observat¹⁷², sobretot quan es treballa a temperatures superiors a 0°C.



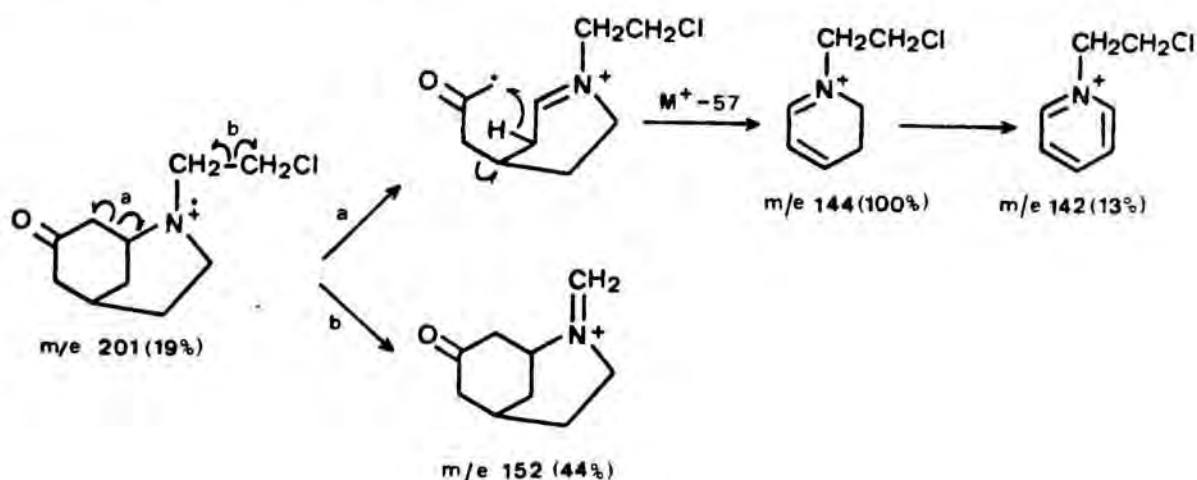
Cal destacar que la cloroetilpiperidina 47 és inestable i que, tal com ja s'havia descrit en compostos anàlegs^{173a} una dissolució clorofòrmica d'aquest compost deixada en repòs a temperatura ambient donà lloc a un precipitat, només soluble en aigua, que s'identificà com el diclorur de *N,N',N,N'*-dietilendipiperidini (48)^{173b}.



De manera semblant, el tractament de l'hidroxietilmorfà 2 en les mateixes condicions (clorur de mesil, trietilamina, clorur de metilè) proporcionà el 2-(cloroetil)morfà 50 amb un rendiment del 90%. Aquest compost, igual que la 1-(2-cloroetil)piperidina (47), també resultà inestable i polimeritzà a les poques hores.



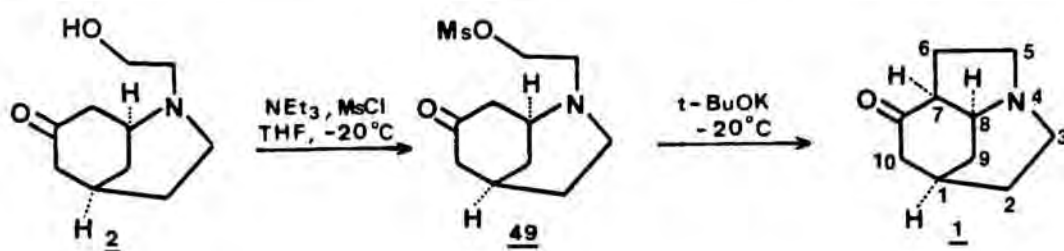
El clorur 50 s'identificà pels seus espectres de masses i de ¹H-RMN. En l'espectre de masses s'observa el pic molecular a *m/e* 201 i el pic base a *m/e* 144, el qual correspon a una pèrdua de 57 unitats de massa, fragmentació característica, com ja hem esmentat a l'apartat 2.3.2, dels sistemes de 2-azabicclo[3.3.1]nonan-7-ona. Així mateix, s'observa un pic a *m/e* 152 corresponent a la fragmentació de l'enllaç C-C en α respecte dels heteroàtoms nitrogen i clor, anàloga a l'observada en els morfans 2 i 29 (vegeu també l'apartat 2.3.2).



En l'espectre de ^1H -RMN (200 MHz) d'una mostra acabada de preparar de 50 s'observen, com a senyals més característics, un triplet a δ 3,52 assignable al metilè unit a l'àtom de clor i un multiplet a δ 3,34 assignable al protó cap de pont de la posició 1.

De tots els estudis anteriors concloïrem que per a poder disposar del mesilat 49 requerit a la nostra síntesi era imprescindible treballar a baixa temperatura, ja que en augmentar-la té lloc la substitució del grup mesil per l'anió clorur present en el medi de reacció. A més, per tal d'evitar al màxim la manipulació del mesilat 49, el més convenient seria d'efectuar la ciclització sense haver d'aïllar-lo.

D'acord amb això, l'alcohol 2 es féu reaccionar durant 2 hores amb clorur de mesil i trietilamina en dissolució de tetrahidrifuran a -20°C . A continuació, sobre la dissolució resultant, s'addicionà *tert*-butòxid potàssic i la mescla s'agità durant 2 hores a -20°C , deixant després pujar la temperatura fins a l'ambiental. En operar en aquestes condicions s'obtingué un oli el qual, una vegada purificat per cromatografia en columna d'alúmina, proporcionà l'azatricicle 1 esperat amb un rendiment del 21%.



El 4-azatriciclo[5.2.2.0^{4,8}]undecan-11-ona (1) s'identificà per les seves dades espectroscòpiques d'IR, de ^1H -RMN i de ^{13}C -RMN, pel seu espectre de masses i per l'anàlisi elemental del seu picrat.

En l'espectre d'IR de 1 només cal destacar una banda d'absorció a 1690cm^{-1} corresponent al carbonil cetònic. D'altra banda, els únics senyals aïllats que s'observen en el

seu espectre de ^1H -RMN (200 MHz) són dos multiplets, a δ 3,18 i 1,60, assignables al protó metínic adjacent a l'àtom de nitrogen i al protó equatorial sobre el carboni 2, respectivament.

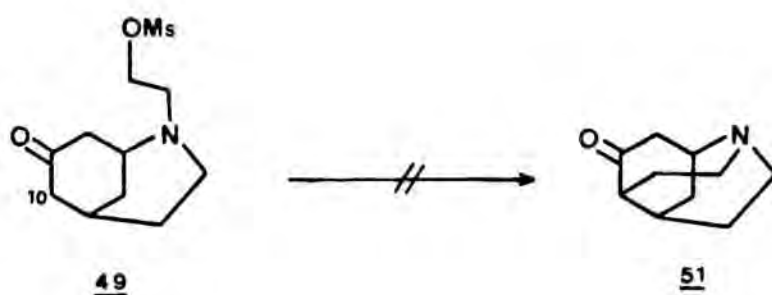
L'espectre de ^{13}C -RMN de 1 confirma plenament l'estructura de l'azatricicle 1, donat que s'observen tres senyals corresponents a carbonis terciaris, a δ 59,82 (8-C), 50,41 (7-C) i 27,41 (1-C). El primer d'aquests senyals, atribuïble al carboni en cap de pont veí al nitrogen, s'observa a camps més baixos que en l'alcohol 2 de partida, la qual cosa indica una nova substitució veïnal. El segon senyal correspon al nou carboni terciari generat en la ciclització, el qual ressona a camps considerablement més baixos (9 ppm) que el corresponent carboni secundari del compost 2. D'altra banda, el carboni carbonílic es troba més desapantallat (δ 214,22) que en els diversos morfans preparats en aquest treball (vegeu l'apartat 2.3 de la present Memòria), llevat dels compostos 8-alkilsubstituïts (4-exo i 4-endo), tal com podria preveure's en introduir un substituent en la posició α respecte al grup carbonil d'una cetona cíclica¹⁷⁴.



A més, s'observa una bona correlació entre els valors de desplaçament químic per als carbonis metilènics del fragment morfànic de 1 i els corresponents als diversos morfans preparats en el present treball (vegeu l'apartat 2.3 de la present Memòria). L'única desviació apreciable és la del carboni pont de la posició 9, el qual experimenta un apantallament de l'ordre de 4ppm en comparació amb el morfà 2. Aquest

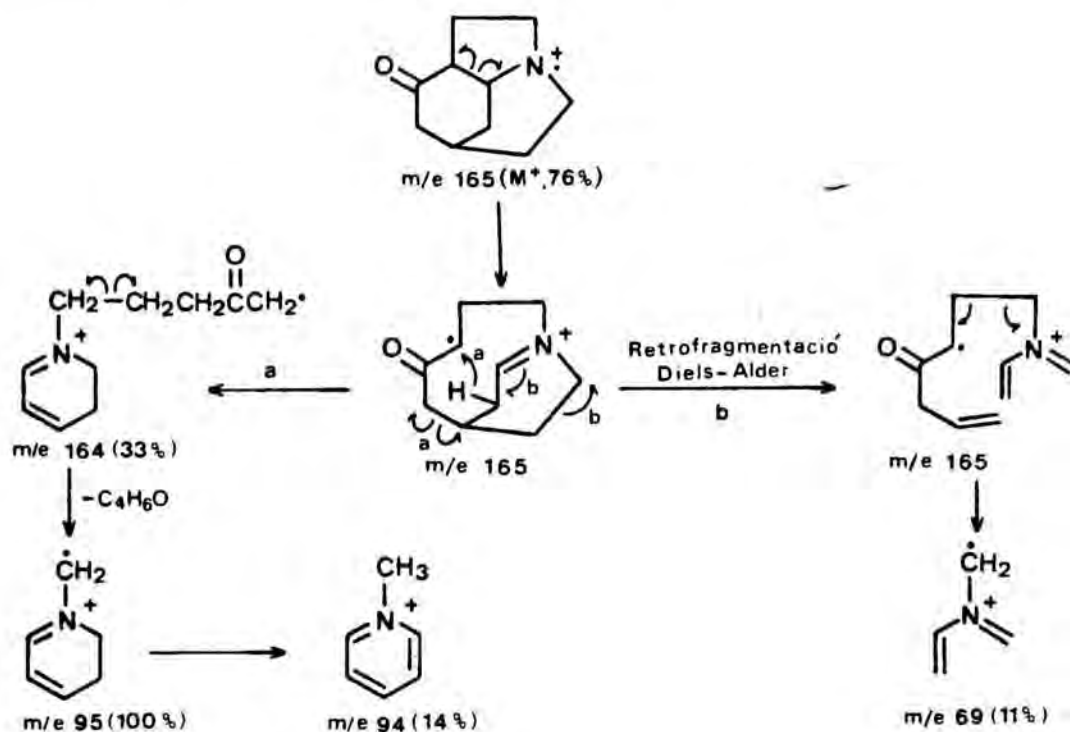
fet és conseqüència de la inclusió de l'anell de piperidina en un sistema de *cis*-indolizidina. En efecte, una característica dels sistemes azabíclics condensats que tenen l'àtom de nitrogen comú a dos anells (quinolizidina¹⁷⁵, hexahidrojuolidina¹⁷⁶, benzo[*a*]quinolizidina¹⁷⁷, indolo[2,1-*a*]quinolizidina¹⁷⁸ i dibenzo[*a,g*]quinolizidina¹⁷⁹) és que el carboni piperidínic veí al carboni fusionat experimenta un apantallament quan la fusió és *cis*, tal com succeeix en l'azatricicle 1. Addicionalment, es pot esmentar que el desplaçament químic observat per al carboni 9 (δ 28,33) és coincident amb el descrit¹⁸⁰ per a aquest carboni en diversos alcaloides indòlics del tipus *Strychnos* que contenen el nucli tricíclic de l'aminocetona 1.

L'espectre de ¹³C-RMN de 1 permet descartar que l'aminocetona tricíclica procedent de la reacció de ciclització posseeixi una constitució diferent, tal com seria si el desplaçament del mesilat hagués estat promogut per l'enolat en el carboni 10. L'aminocetona tricíclica 51 que en resultaria en l'esmentat procés hauria d'adoptar una conformació de botant per als dos anells hexagonals com per a l'heptagonal, la qual cosa induiria uns forts apantallaments 1,4-diaxials que no s'observen en l'espectre de ¹³C-RMN de 1.

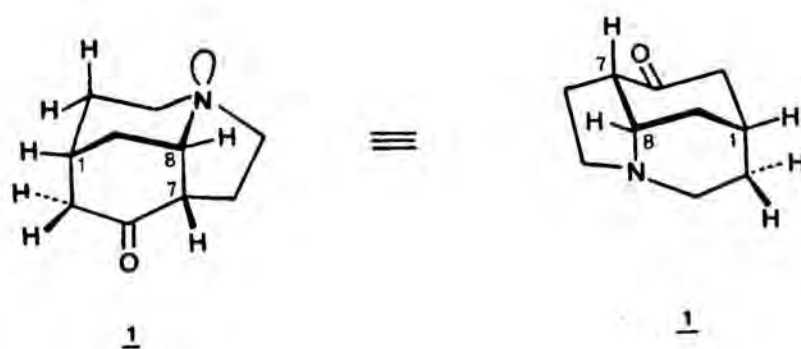


L'espectre de masses de l'azatricicle 1 mostra el pic molecular a m/e 165, el qual està d'acord amb l'estructura proposada, i el pic base a m/e 95, resultant de la formació d'un ió dihidropiridini, fragmentació característica dels sistemes morfànics estudiats en aquesta Memòria (vegeu l'apartat 2.3.2). Així mateix, cal destacar una altra de les

fragmentacions que experimenta el sistema 1, consistent en una retrofragmentació de Diels-Alder amb trencament simultani dels enllaços entre els carbonis 2-3 i 1-9, característica de piperidines 1,4-disubstituïdes¹⁸¹.



En arribar en aquest punt, cal comentar l'estereoquímica de l'aminocetona tricíclica 1. Tot i que en la seva estructura es troben tres centres quirals, els carbonis 1, 7 i 8, només és possible l'existència d'un parell d'enantiòmers. En efecte, els àtoms d'hidrogen situats sobre els carbonis en cap de pont 1 i 8, necessàriament han d'adoptar una relació estereoquímica *cis* i, d'altra banda, tal com s'observa en la figura adjunta, la configuració relativa del nou centre quiral (7-C) format en l'etapa de ciclització queda clarament definida per motius estèrics, ja que la condensació del sistema d'octahidroindole present en 1 mai no pot ser *trans*-diaxial (vegeu la segona de les fórmules representades a continuació).

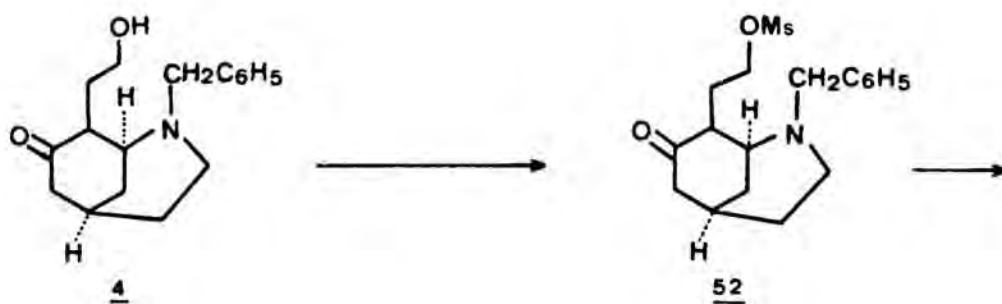


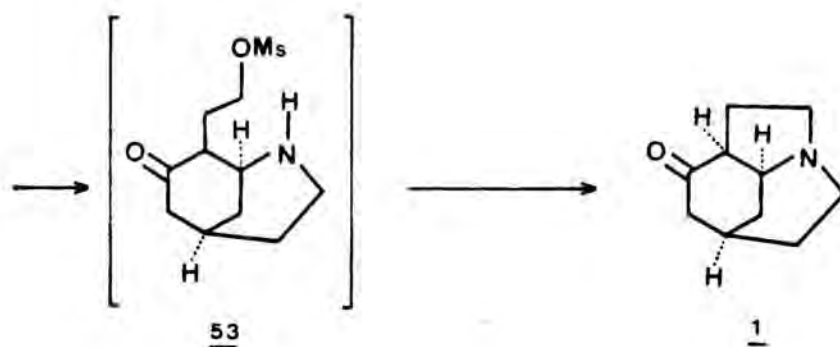
Amb l'obtenció de l'aminocetona tricíclica 1, s'aconseguí l'objectiu final de la present Tesi i s'obrí la possibilitat d'establir una nova via per a la síntesi dels alcaloides pentacíclics del tipus *Strychnos*, ja que tan sols resta efectuar la indolització de Fischer per a assolir l'esquelet pentacíclic d'aquests alcaloides.

3.2.3. Ciclització de l'alcohol 4 a través del seu mesilat

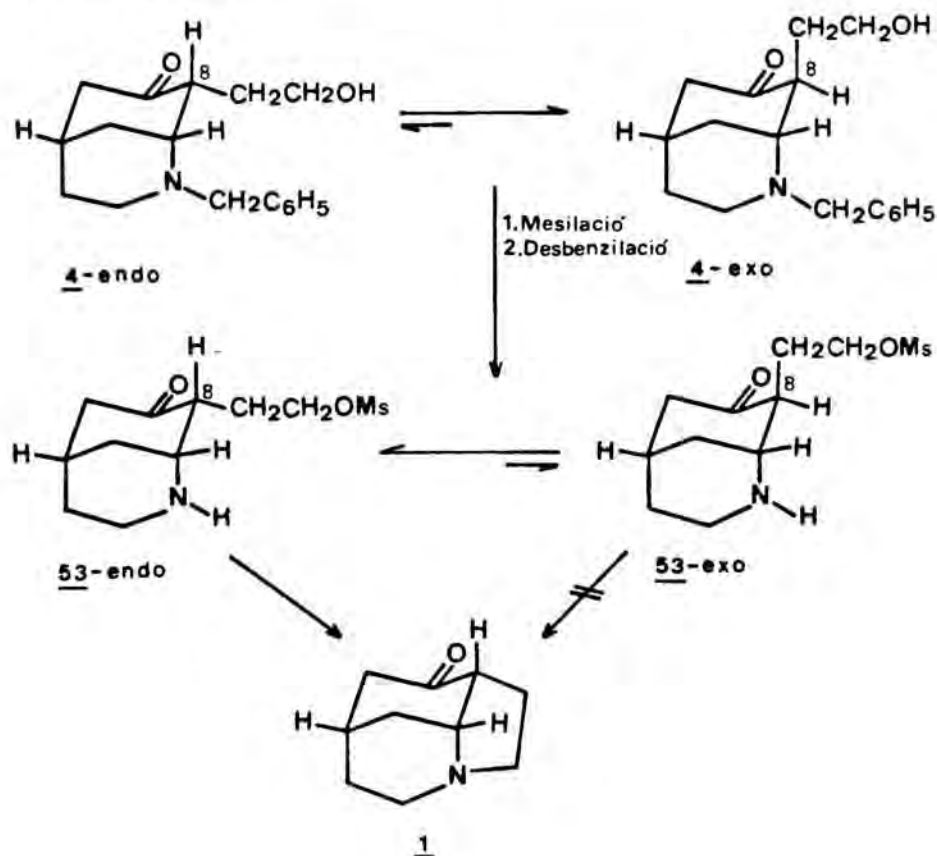
Malgrat l'èxit obtingut en la preparació de l'aminocetona tricíclica 1 per ciclització del mesilat 49, continuàrem en l'intent de preparar 1 per una via alternativa consistent en la ciclització de l'azabícycle 4.

Per a assolir l'estructura tricíclica 1 a partir de l'aminoalcohol 4, ens plantejàrem la transformació d'aquest en el corresponent mesilat 52, hidrogenòlisi del grup benzil i ciclització de l'amina secundària resultant.





Tal com ja s'ha indicat en el capítol precedent (apartat 2.3.3), el compost 4 s'aïllà en forma de barreja epimèrica en el carboni 8, la qual no s'aconseguí separar totalment. Per tant, les reaccions subsegüents es realitzaren amb una mescla dels compostos 4-exo i 4-endo, essent majoritari el primer, amb una configuració relativa en el carboni 8 inadequada per a donar la ciclització. Aquest fet, en principi, no hauria de constituir un problema greu, ja que el carboni 8, situat en α respecte al grup carbonil, hauria de ser epimeritzable i, una vegada produïda la desbenzilació, l'isòmer més estable seria aquell en el qual la cadena present sobre l'esmentat carboni es trobés en disposició equatorial, adient per a la ciclització.



En tot cas, l'estereoquímica de l'isòmer majoritari 4-*exo*, feia que una via alternativa, freqüentment emprada¹⁸² per induir la desbenzilació d'una amina terciària amb alquilació simultània, que consistiria en la formació prèvia de la sal amònica a partir del mesilat 52 i la seva posterior desbenzilació, fos *a priori* un procés desafavorit.

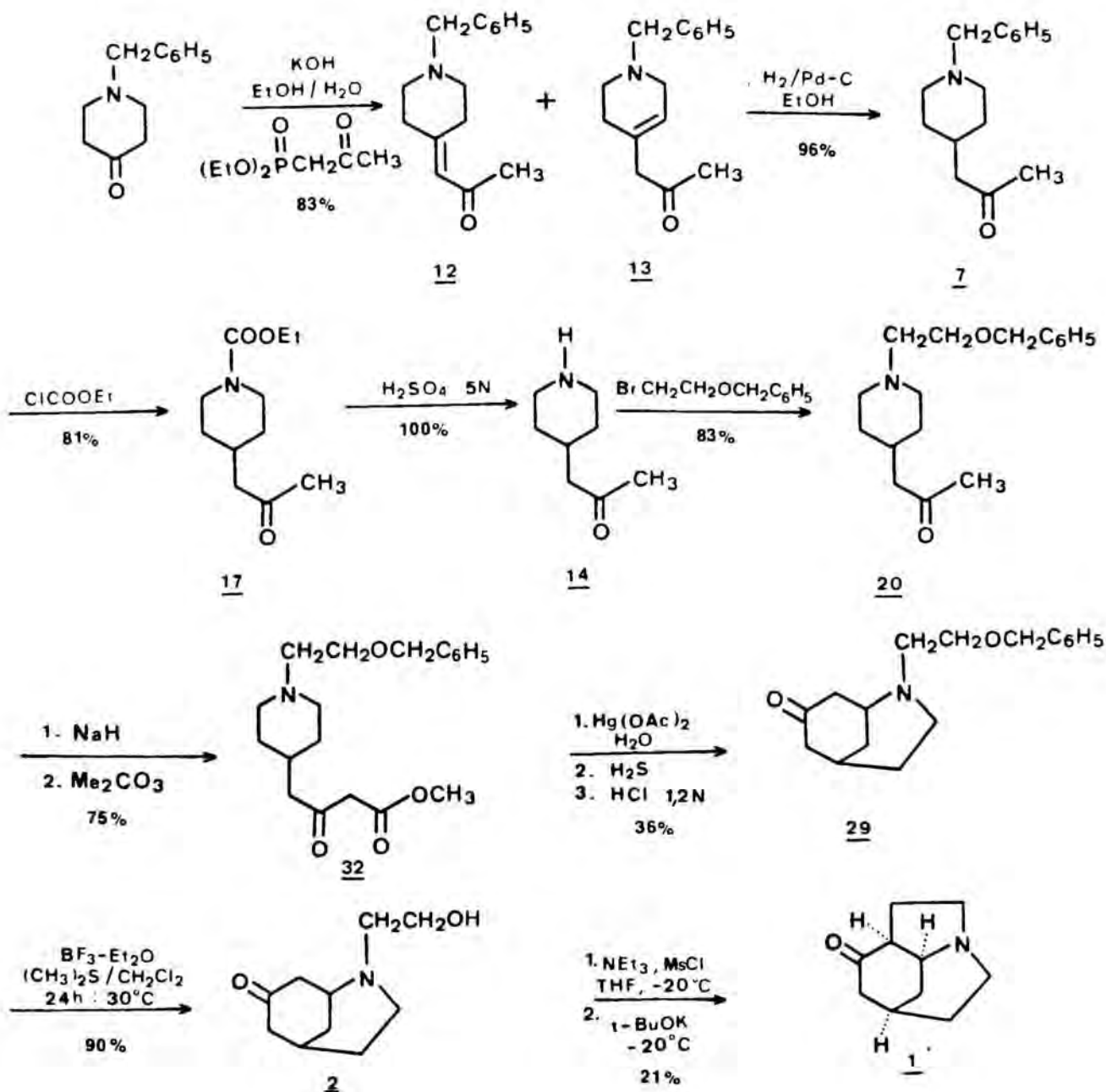
Tenint present les anteriors consideracions, tractàrem la barreja d'alcohols 4 amb clorur de mesil en el si de cloroform en presència de trietilamina i obtinguerem, amb un rendiment del 40%, una mescla epimèrica dels mesilats 52, l'espectre de ¹H-RMN de la qual mostrà, com a senyals més significatius, dos singulets corresponents al grup metil del mesil a δ 2,9 per a l'isòmer majoritari 52-*exo* i a δ 3,0 per al minoritari 52-*endo*.

Tal com esperàvem, quan l'esmentada mescla de mesilats 52 es sotmeté a hidrogenació catalítica (75 psi, 3 dies) en dissolució metanòlica acidificada amb clorur d'hidrogen, en presència de pal·ladi sobre carbó, s'obtingué un brut de reacció del qual s'identificà, si bé amb molt baix rendiment (de l'ordre del 5%), l'aminocetona tricíclica 1 desitjada. Procedent d'aquesta reacció, s'aïllà un elevat percentatge dels alcohols 4, la formació dels quals pot explicar-se considerant que la hidrogenòlisi del grup benzil té lloc molt lentament i que el metanol emprat com a dissolvent de la reacció provoca, en el medi àcid d'aquesta, una reacció de transesterificació per a donar mesilat de metil i els alcohols 4.

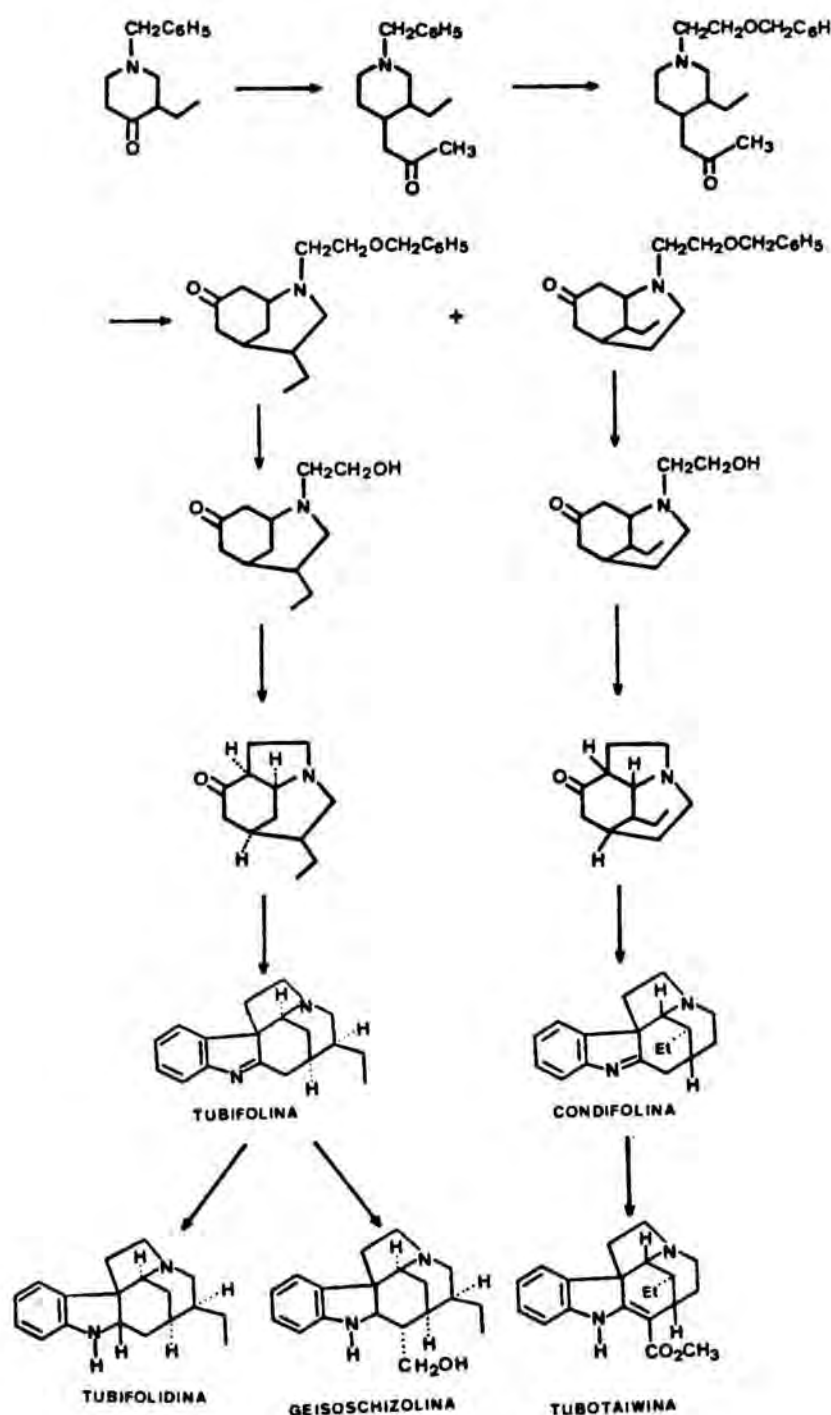
Es evident que l'optimització de les darreres etapes d'aquesta via de síntesi resta oberta, tant pel que fa referència al millorament de la preparació, purificació i separació dels mesilats 52, com al de la reacció d'hidrogenòlisi, epimerització dels mesilats 52 i llur posterior ciclització.

3.3. Conclusió final

En conseqüència, a partir dels resultats experimentals obtinguts en el nostre treball, queda ben establert que la via de síntesi més satisfactòria per a assolir l'aminocetona 1 és la que es reflecteix en la figura adjunta. La 4-azatri-ciclo[5.2.2.0^{4,8}]undecan-11-ona (1) s'obté en nou etapes a partir de la 1-benzil-4-piperidona amb un rendiment global del 3%.



Com a conclusió última dels nostres resultats proposem una seqüència sintètica detallada per a la síntesi dels propis alcaloides indòlics pentacíclics del tipus *Strychnos* que es fonamenta en l'extrapolació, operant a partir de la 1-benzil-3-etil-4-piperidona, de la seqüència que ja hem experimentat amb èxit i optimitzat en el present treball. A més, la preparació de l'intermedi 4-acetonil-1-benzil-3-etilpiperidina ja ha estat duta a terme amb èxit en un treball recentment conclòs al nostre Laboratori.



4. PART EXPERIMENTAL

DADES GENERALS

Els espectres d'infrarroig s'han registrat en un espectrofotòmetre Perkin-Elmer model 577 o 1430, segons els casos. Els espectres de ressonància magnètica nuclear de protó s'han registrat en un espectrofotòmetre Perkin-Elmer model R-24B (60 MHz). Els espectres de ressonància magnètica nuclear de protó (200 MHz) i de carboni-13 (50,6 MHz) s'han registrat en un espectrofotòmetre model Varian XL-200. Com a referència interna s'ha utilitzat el tetrametilsilà. Els desplaçaments químics es donen en valors de δ en parts per milió (ppm). Les abreviatures emprades en l'assignació dels senyals són: s, singulet; d, doblet; t, triplet; q, quadruplet; m, multiplet; ba, banda ampla; be, banda emmascarada; sa, singulet ample; se, singulet emmascarat; dd, doblet de doblets; dq, doblet de quadruplets; dsex, doblet de sextets; dm, doblet de multiplets; td, triplet de doblets; tq, triplet de quadruplets; tm, triplet de multiplets; qd, quadruplet de doblets; qm, quadruplet de multiplets. Els espectres de masses s'han realitzat en un espectròmetre Hewlett-Packard 5930A, excepte el del compost 1 que ha estat realitzat en un espectròmetre MF-9 actualitzat per VG amb tractament de dades PDP 11/250. Els punts de fusió s'han realitzat en tubs capil·lars oberts en un aparell Büchi i no han estat corregits. Per a la purificació de compostos per destil·lació al buit s'ha utilitzat un forn de destil·lació de boles rotatòries Büchi model GKR-50 o bé un destil·lador Fischer Spaltrohr MMS 152, segons els casos (en el primer cas es dona la temperatura del forn, en el segon la temperatura del cap de destil·lació). Per a la cromatografia en columna s'ha utilitzat com a adsorbent, gel de sílice 60 (0,063-0,200 mm, Merck, ref.7734) o alúmina neutra activitat I (Merck, ref.1077), segons els casos. Per a la cromatografia en columna "flash" s'ha utilitzat com a adsorbent gel de sílice 60 (0.04-0.063 mm, Macherey Nagel, ref.815 38). Per a la cromatografia en capa fina s'han utilitzat cromatofolis de gel de sílice 60 F₂₅₄ (Merck, ref. 5554) o d'alúmina neutra tipus T F₂₅₄ (Merck, ref.5551), lo-

calitzant les taques per llum ultraviolada o mitjançant una dissolució 1:1 de iodur potàssic al 104 i d'àcid hexacloroplatínic al 3% en medi aquós. L'eluent emprat en les cubetes ha estat èter-acetona-dietilamina en proporció 70:30:5. Per a la cromatografia en capa fina preparativa s'han utilitzat cromatoplaques de gel de sílice 60 F₂₅₄ (Merck, ref.5717). La purificació dels productes i dissolvents utilitzats en les reaccions s'ha realitzat segons els mètodes descrits en la bibliografia¹⁸³. En les reaccions de ciclització oxidativa s'ha emprat com a agent filtrant "Hyflo Supercel" (Macherey Nagel, ref.815 53). Les dissolucions orgàniques han estat dessecades sobre sulfat sòdic o magnèsic anhidre. Les anàlisis elementals s'han efectuat en un analitzador Carlo Erba model 1106 a l'Institut de Química Bioorgànica de Catalunya.

4.1. 4-Acetonilpiridina (5)

Sobre una dissolució de 100 ml de *n*-butil.liti (1,6M en hexà) refredada a -60°C s'addicionaren, sota atmosfera de nitrogen, 24 ml (0,17 mols) de diisopropilamina i a continuació, mantenint la mateixa temperatura, 7,6 ml (78 mmols) de 4-picolina diluïts en 94 ml de tetrahidrofur anhidre. La dissolució resultant s'agità durant 30 minuts a -60°C i durant una hora entre -10°C i -20°C . Es refredà de nou la barreja a -60°C i s'addicionaren 18,5 ml (0,18 mols) d'acetat d'etil diluïts en 94 ml de tetrahidrofur anhidre. Acabada l'addició la mescla de reacció s'agità durant 30 minuts a -60°C i a continuació es deixà que la dissolució assolís la temperatura ambient agitant durant 2 hores. Seguidament s'addicionaren 94 ml de benzè i 9,4 ml d'una dissolució aquosa saturada de sulfat sòdic i s'agità la mescla durant 15 minuts. El residu obtingut després de filtrar, secar i evaporar la barreja de reacció, es diluí amb 100 ml de benzè i es tractà amb 50 ml d'aigua i gel i 12 ml d'àcid clorhídric concentrat, extraient amb àcid clorhídric 1N (2x20 ml). La dissolució aquosa àcida resultant s'alcalinitzà amb hidròxid amònic i s'extragué amb clorur de metilè (3x40 ml). L'extracte orgànic, una vegada sec i evaporat, proporcionà un residu que triturat amb acetona, va donar un sòlid que recristal·litzat d'acetona presentà un punt de fusió de 122°C i que s'identificà com el 2-metil-1,3-bis(4-piridil)-2-propanol (8).

IR (CHCl_3): $3500\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$ (O-H).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,10 (s, 3H, CH_3), 2,78 (s, 4H, CH_2), 3,53 (ba, 1H, OH), 7,13 (d, $J = 5\text{ Hz}$, 4H, 3-H i 5-H) 8,35 (d, $J = 5\text{ Hz}$, 4H, 2-H i 6-H).

La dissolució cetònica sobrenedant s'evaporà a sequetat i a continuació es microdestil·là i rendí 1,47 g (rendiment 14%) d'un líquid corresponent a la 1-(4-piridil)-2-propanona (5) (p. e. $150\text{-}160^{\circ}\text{C}$ / 0,25 mm Hg), (Lit.⁵² 76°C / 0,1 mm Hg).

IR (NaCl): 1720 cm^{-1} (C=O).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 2,16 (s, 3H, CH_3), 3,66 (s, 2H, CH_2), 7,08 (d, $J = 6$ Hz, 2H, 3-H i 5-H), 8,50 (d, $J = 6$ Hz, 2H, 2-H i 6-H).

4.2. Iodur de 4-acetonil-1-metilpiridini (9)

Sobre una dissolució de 1,16 ml (18,7 mmols) de iodur de metil en 6 ml de benzè anhidre, refredada a 0°C , s'addicionaren 2,33 g (17,2 mmols) de la piridina 5 dissolts en 5 ml d'acetona anhidra. Acabada l'addició, la dissolució resultant s'agità durant una nit a temperatura ambient. El precipitat format es separà per filtració i, un cop sec, es recristal·litzà d'acetona i proporcionà 3,15 g (rendiment 66%) de la sal de piridini 9 (punt de fusió $133-135^\circ\text{C}$).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 2,33 (s, 3H, COCH_3), 4,35 (s, 2H, CH_2), 4,53 (s, 3H, N^+CH_3), 8,00 (d, $J = 6$ Hz, 2H, 3-H i 5-H), 9,13 (d, $J = 6$ Hz, 2H, 2-H i 6-H).

Anàlisi elemental calculada per a $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{INO}$: C, 38,98; H, 4,33; I, 45,84; N, 5,05. Trobada: C, 38,72; H, 4,33; I, 45,91; N, 5,07.

4.3. 4-Acetonil-1-metilpiperidina (6)

Una suspensió de 2,78 g (0,01 mols) de la sal de piridini 9 i 278 mg d'òxid de platí en 40 ml de metanol s'agitaren en presència d'hidrogen fins que parà l'absorció. Després de filtrar el catalitzador i d'evaporar el filtrat a sequedat, el residu obtingut es dissolgué en aigua, s'alcalinitzà amb hidròxid sòdic 4N i s'extragué amb èter. Els extractes eteris, un cop secs i evaporats, proporcionaren 1,26 g (rendiment 85%) de la piperidina 6.

IR (NaCl): 1710 cm^{-1} (C=O).

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): 1,26 (qd, $J = 12, 12, 12$ i $3,6$ Hz, 2H, 3-Ha i 5-Ha), 1,68 (dm, $J = 12$ Hz, 2H, 3-He i 5-He),

1,7-1,8 (m, 1H, 4-Ha), 1,96 (td, $J = 12, 12$ i $2,4$ Hz, 2H, 2-Ha i 6-Ha), 2,13 (s, 3H, COCH_3), 2,25 (s, 3H, NCH_3), 2,36 (d, $J = 6$ Hz, 2H, COCH_2), 2,82 (dm, $J = 12$ Hz, 2H, 2-He i 6-He).

^{13}C -RMN (CDCl_3): 30,57 (COCH_3), 31,16 (4-C), 32,22 (3-C i 5-C) 46,39 (NCH_3), 50,34 (COCH_2), 55,67 (2-C i 6-C), 208,11 (C=O).

El picrat d'una mostra de 6 recristal·litzat d'etanol presentà un punt de fusió de 166-167°C.

Anàlisi elemental calculada per a $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_8$: C, 46,87; H, 5,20; N, 14,58. Trobada: 46,79; H, 5,29; N, 14,27.

4.4. 2-Bromo-2-propenilfosfonat de dietil⁷²

En un matràs proveït d'una columna de destil·lació es posaren 50 ml (0,51 mols) de 2,3-dibromopropè i s'escalfaren a 120°C. A continuació s'addicionaren lentament 93,35 ml (0,53 mols) de fosfit de trietil mantenint la temperatura entre 130 i 135°C i destil·lant simultàniament el bromur d'etil format en la reacció. Acabada l'addició, la barreja de reacció s'escalfà a 140-150°C durant 30 minuts. El producte resultant es destil·là, i s'obtingueren 111,2 g (rendiment 85%) de 2-bromo-2-propenilfosfonat de dietil (p. e. 140-150°C / 17 mm Hg).

^1H -RMN (CCl_4): 1,30 (t, 6H, CH_3), 2,93 (d, $J = 21$ Hz, 2H, $\text{P}(\text{O})\text{CH}_2$), 3,90 i 4,13 (2q, 2H cadascun, OCH_2), 5,50 i 5,80 (2 dm, $J = 5$ Hz, 1H cadascun, $=\text{CH}_2$).

4.5. 2-Oxopropilfosfonat de dietil⁷²

Sobre una dissolució de 111,5 ml (1,08 mols) de dietilamina en 300 ml d'èter anhidre s'addicionaren lentament 111,2 g (0,43 mols) de 2-bromo-2-propenilfosfonat de dietil. Als pocs minuts d'iniciar-se la reacció començà a precipitar l'hi-

drobromur de la dietilamina i la dissolució s'escalfà espontàniament a la temperatura de reflux de l'èter. Un cop acabada l'addició, la barreja de reacció s'agità durant 3 hores a temperatura ambient. A continuació es filtrà la dissolució, s'evaporà l'èter i sobre el líquid resultant s'addicionaren de forma immediata 15 g de gel picat i àcid clorhídric concentrat fins a $\text{pH} = 1$, mantenint sempre la temperatura a 0°C . L'extracció contínua de la dissolució resultant amb cloroform durant 24 hores proporcionà, un cop sec i evaporat l'extracte clorofòrmic, 84 g (rendiment 99%) de 2-oxopropilfosfonat de dietil.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,30 (t, 6H, CH_2CH_3), 2,26 (s, 3H, COCH_3), 3,00 (d, $J = 22$ Hz, 2H, $\text{P}(\text{O})\text{CH}_2$), 4,00 i 4,13 (2q, 2H cadascun, OCH_2).

4.6. 1-Metil-4-(2-oxopropiliden)piperidina (10) i 4-acetonil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (11)

Sobre una dissolució, refredada a 5°C , de 34 g (0,17 mols) de 2-oxopropilfosfonat de dietil i 9,8 g (0,17 mols) d'hidròxid potàssic en 120 ml d'etanol-aigua (5:1) s'addicionaren lentament 18,77 ml (0,16 mols) de 1-metil-4-piperidona. Acabada l'addició, la barreja de reacció s'agità durant 4 hores a temperatura ambient. A continuació s'evaporà l'etanol i el residu resultant s'extragué amb èter. En secar i evaporar l'extracte eteri s'obtingué un oli que per destil·lació en un aparell Fischer (p. e. $42-43^\circ\text{C} / 0,1$ mm Hg), proporcionà 19,6 g (rendiment 79,5%) d'una mescla, en proporció variable segons els assaigs, de la cetona α,β -insaturada 10 i de la tetrahidropiridina 11, que s'utilitzaren directament sense separar en l'etapa següent de la síntesi.

Una al·lquota de la barreja, eluïda amb benzè a través d'una columna d'alúmina, proporcionà una mostra pura de la cetona α,β -insaturada 10.

IR (NaCl): 1680 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$).

$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): 1,8-2,6 (m, 6H), 2,11 (s, 3H, COCH_3), 2,20 (s, 3H, NCH_3), 2,7-3,1 (m, 2H, 2-He i 6-He), 5,91 (ba, 1H, =CH).

El picrat d'una mostra de 10 presentà un punt de fusió de 137-139°C.

Anàlisi elemental calculada per a $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_8$: C, 47,12; H, 4,71; N, 14,65. Trobada: C, 47,36, H, 4,71; N, 14,42.

A partir de mostres enriquides en la tetrahidropiridina 11 es deduïren les seves dades espectroscòpiques.

IR (NaCl): 1710 cm^{-1} (C=O), 1620 cm^{-1} (C=C).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,8-2,6 (m, 6H), 2,06 (s, 3H, COCH_3), 2,26 (s, 3H, NCH_3), 2,7-3,1 (m, 2H, 2-He i 6-He), 5,40 (ba, 1H, =CH).

4.7. 1-Benzil-4-(2-oxopropiliden)piperidina (12) i 4-acetonil-1-benzil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (13).

Sobre una dissolució, refredada a 5°C, de 30 g (0,15 mols) de 2-oxopropilfosfonat de dietil i 8,66 g (0,15 mols) d'hidròxid potàssic en 115 ml d'etanol-aigua (30:7) s'addicionaren lentament 24,5 ml (0,14 mols) de 1-benzil-4-piperidona. Acabada l'addició, la barreja de reacció s'agità durant 4 hores a temperatura ambient. A continuació s'evaporà l'etanol i el residu resultant s'extragué amb aigua-èter. L'extracte eteri es rentà diverses vegades amb una dissolució aquosa de carbonat sòdic al 5% i, un cop sec i evaporat, proporcionà un oli que per destil·lació en un aparell Fischer rendí 26,8 g (rendiment 83%) d'una mescla de les dues enones isòmeres 12 i 13 (p. e. 170°C / 0,1 mm Hg).

IR (NaCl): 1710 cm^{-1} (C=O), 1685 cm^{-1} (=C-C=O), 1620 cm^{-1} (C=C).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,7-2,6 (m, 8H), 2,1 (s, 3H, COCH_3), 2,9 (s, 1,5H, COCH_2), 3,4 (s, 0,5H, ArCH_2), 3,5 (s, 1,5H, ArCH_2), 5,4 (s, 0,75H, =CH), 5,9 (s, 0,25H, =CH), 7,15 (s, 5H, ArH).

L'hidroclorur d'una barreja de les enones 12 i 13, recristallitzat d'acetona-metanol presentà un punt de fusió de 176-177°C.

Anàlisi elemental calculada per a $C_{15}H_{20}ClNO$: C, 67,80; H, 7,53; Cl, 13,35; N, 5,27. Trobada: C, 68,04; H, 7,83; Cl, 13,23; N, 5,31.

Una fracció de la cetona α,β -insaturada 12 pura permeté estudiar el seu espectre de RMN.

1H -RMN ($CDCl_3$): 2,0-2,6 (m, 6H), 2,1 (s, 3H, $COCH_3$), 2,7-3,0 (m, 2H, 2-He i 6-He), 3,4 (s, 2H, $ArCH_2$), 5,9 (s, 1H, =CH), 7,15 (s, 5H, ArH).

4.8. 4-Acetonil-1-metilpiperidina (6)

Una suspensió de 26 g (0,17 mols) de les enones 10 i 11 i 1,3 g de pal·ladi sobre carbó al 10% en 250 ml d'etanol s'agità en presència d'hidrogen fins que parà l'absorció. Després de filtrar el catalitzador i d'evaporar el filtrat a sequedat, s'obtingueren 25 g (rendiment 95%) de la piperidina 6, coincident en totes les seves dades amb el compost obtingut per hidrogenació de la sal de piridini 9 (vegeu l'apartat 4.3)

4.9. 4-Acetonil-1-benzilpiperidina (7)

Una suspensió de 56,5 g (0,24 mols) de les cetones insaturades 12 i 13 i 2,8 g de pal·ladi sobre carbó al 10%, en etanol s'agità en presència d'hidrogen fins que parà l'absorció. Després de filtrar el catalitzador i d'evaporar el filtrat a sequedat s'obtingueren 55,2 g (rendiment 96%) de la piperidina 7.

IR (NaCl): 1705 cm^{-1} (C=O).

1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$): 1,26 (qd, $J = 12, 12, 12$ i 3,6 Hz, 2H, 3-Ha i 5-Ha), 1,64 (dm, $J = 12$ Hz, 2H, 3-He i 5-He), 1,7-1,8 (m, 1H, 4-Ha), 1,98 (td, $J = 12, 12$ i 2,4 Hz, 2H,

2-Ha i 6-Ha), 2,11 (s, 3H, COCH₃), 2,34 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H, COCH₂), 2,85 (dm, $J = 12$ Hz, 2H, 2-He i 6-He), 3,47 (s, 2H, ArCH₂), 7,2-7,3 (m, 5H, ArH).

¹³C-RMN (CDCl₃): 30,55 (CH₃), 31,79 (4-C), 32,20 (3-C i 5-C), 50,41 (COCH₂), 53,57 (2-C i 6-C), 63,43 (ArCH₂), 126,88 (C-*para*), 128,12 (C-*meta*), 129,14 (C-*orto*), 138,54 (C-*ipso*), 208,24 (C=O).

El picrat d'una mostra de 7, recristal·litzat d'etanol, presentà un punt de fusió de 137°C.

Anàlisi elemental calculada per a C₂₁H₂₄N₄O₈: C, 54,78; H, 5,21; N, 12,17. Trobada: C, 54,69; H, 5,26; N, 11,98.

4.10. 4-Acetonil-1-piperidinacarboxilat d'etil (17)

Mètode A. A partir de la metilpiperidina 6: Sobre una dissolució de 0,5 g (3,22 mmols) de 6 en 10 ml de benzè anhidre, s'addicionaren lentament, sota atmosfera de nitrogen, 1,54 ml (16,1 mmols) de cloroformiat d'etil i la barreja resultant s'escalfà a la temperatura de reflux durant 24 hores. La dissolució es refredà, s'acidificà amb àcid clorhídric 1,2N i s'extragué amb benzè. L'extracte benzènic, un cop sec i evaporat, proporcionà 0,32 g (rendiment 47%) del carbamat 17. La fase aquosa s'alcalinitzà amb hidròxid amònic, s'extragué amb clorur de metilè i, un cop sec i evaporat l'extracte orgànic, proporcionà 0,17 g de la piperidina de partida 6. Una mostra analítica del carbamat 17 presentà un punt d'ebullició de 140°C a 0,1 mm Hg.

IR (NaCl): 1705 cm⁻¹ (C=O cetona), 1690 cm⁻¹ (C=O carbamat).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 1,12 (qd, $J = 12, 12, 12$ i $4,2$ Hz, 2H, 3-Ha i 5-Ha), 1,26 (t, $J = 2,4$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,68 (dm, $J = 12$ Hz, 2H, 3-He i 5-He), 1,9-2,3 (m, 1H, 4-Ha), 2,14 (s, 3H, COCH₃), 2,38 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H, COCH₂), 2,78 (tm, $J = 12$ Hz, 2H, 2-Ha i 6-Ha), 4,12 (q, 2H, OCH₂), 4,0-4,2 (be, 2H, 2-He i 6-He).

^{13}C -RMN (CDCl_3): 14,64 (CH_3), 30,53 (COCH_3), 31,63 (4-C), 31,78 (3-C i 5-C), 43,82 (2-C i 6-C), 50,02 (COCH_2), 61,09 (OCH_2), 155,47 ($\text{C}=\text{O}$ carbamat), 207,50 ($\text{C}=\text{O}$ cetona).

Anàlisi elemental calculada per a $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: C, 61,97; H, 8,92; N, 6,57. Trobada: C, 61,57; H, 8,76; N, 6,46.

Mètode B. A partir de la benzilpiperidina 7: Sobre una dissolució de 14,3 g (0,06 mols) de 7 en 150 ml de benzè anhidre s'addicionaren, sota atmosfera de nitrogen, 7,1 ml (0,07 mols) de cloroformiat d'etil i la dissolució resultant s'escalfà a la temperatura de reflux durant 19 hores. La dissolució s'acidificà amb àcid clorhídric 1,2N i s'extragué amb èter. L'extracte orgànic, una vegada sec i evaporat, proporcionà el carbamat 17 i clorur de benzil, el qual s'eliminà per destil·lació al buit (p.e. 50°C / 0,01 mm Hg) i s'obtingueren així 10,6 g (rendiment 81%) del carbamat 17, coincident en les seves dades espectroscòpiques amb l'obtinugut anteriorment a partir de la metilpiperidina 6.

4.11. 4-Acetonilpiperidina (14)

Mètode A. A partir del carbamat 17: Una dissolució de 11,77 g (55 mmols) del carbamat 17 en 282 ml d'àcid sulfúric 5N s'agità a $90\text{-}100^\circ\text{C}$, sota atmosfera de nitrogen, durant una nit. Després de refredar, s'extragué amb èter i aquest extracte es desestimà. La dissolució aquosa àcida resultant s'alcalinitzà amb hidròxid amònic i s'extragué amb cloroform, primer en un embut de decantació i, a continuació, en un extractor continu durant 12 hores. Els extractes clorofòrmics, un cop secs i evaporats, proporcionaren 8,13 g (rendiment 99%) de l'amina secundària 14. Quan s'ometé el procés d'extracció continuada, el rendiment fou sensiblement inferior, de l'ordre del 50%.

IR (CHCl_3): 1700 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$).

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): 1,30 (qd, $J = 12, 12, 12$ i 4 Hz, 2H, 3-Ha i 5-Ha), 1,74 (dm, $J = 12$ Hz, 2H, 3-He i 5-He),

1,96 (m, 1H, 4-Ha), 2,14 (s, 3H, COCH₃), 2,39 (d, $J = 7$ Hz, 2H, COCH₂), 2,72 (td, $J = 12, 12$ i $2,8$ Hz, 2H, 2-Ha i 6-Ha), 3,16 (dm, $J = 12$ Hz, 2H, 2-He i 6-He), 3,90 (ba, 1H, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃): 30,57 (CH₃), 32,25 (4-C), 33,24 (3-C i 5-C), 46,46 (2-C i 6-C), 50,94 (COCH₂), 208,10 (C=O).

El picrat d'una mostra de 14 recristal·litzat d'etanol presentà un punt de fusió de 137-138°C.

Anàlisi elemental calculada per a C₁₄H₁₈N₄O₈: C, 45,40; H, 4,86; N, 15,13. Trobada: C, 45,66; H, 4,85; N, 14,85.

Mètode B. A partir dels benzilderivats 12 i 13: Una suspensió de 41,9 g (0,18 mols) d'una barreja de les enones 12 i 13 i 209,5 mg de pal·ladi sobre carbó al 10% en etanol, s'agità en presència d'hidrogen durant 4 dies, controlant el procés de desbenzilació per cromatografia en capa fina. A continuació es filtrà el catalitzador i la dissolució s'evaporà a sequedat. El residu resultant s'extragué primer amb èter i després amb cloroform en un extractor continu durant 12 hores. L'extracte clorofòrmic, un cop sec i evaporat, proporcionà 16,3 g (rendiment 63%) de l'amina 14, coincident en les seves dades espectroscòpiques amb l'obtinguda per hidròlisi del carbamat 17. L'extracte eteri, una vegada sec i evaporat, proporcionà 6,32 g (rendiment 15%) d'un producte, al qual pel seu espectre de RMN s'assignà l'estructura dimèrica 16.

¹H-RMN (CDCl₃): 0,85 (d, 3H, CHCH₃), 2,0 (s, 3H, COCH₃), 2,15 (d, 2H, COCH₂), 0,9-3,1 (m, 22H).

4.12. 4-Acetonil-1-(2-acetoxietil)piperidina (19)

Sobre una suspensió de 6,36 g (45,1 mmols) de l'amina 14 i 7,48 g (54,1 mmols) de carbonat potàssic anhidre en 100 ml de benzè anhidre, s'addicionaren lentament, sota atmosfera de nitrogen, 7,41 ml (67,6 mmols) d'acetat de 2-bromoetil. La barreja resultant s'agità a la temperatura de reflux durant 15 hores. Després de refredar, s'acidificà amb àcid

clorhídric 1,2N, es separà l'extracte benzènic i s'extragué amb èter. La dissolució aquosa àcida s'alcalinitzà amb hidròxid amònic i s'extragué amb clorur de metilè. Aquest extracte, un cop sec i evaporat, proporcionà 7,37 g (rendiment 72%) de l'acetat 19.

IR (CHCl_3): 1735-1705 cm^{-1} (C=O, cetona i ester).

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): 1,28 (qd, $J = 12, 12, 12$ i 3,6 Hz, 2H, 3-Ha i 5-Ha), 1,69 (dm, $J = 12$ Hz, 2H, 3-He i 5-He), 1,87 (s, 3H, OCOCH_3), 2,14 (s, 3H, COCH_3), 1,6-2,3 (m, 3H, 4-Ha, 2-Ha i 6-Ha), 2,37 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H, COCH_2), 2,62 (t, $J = 6$ Hz, 2H, NCH_2), 2,90 (dm, $J = 12$ Hz, 2H, 2-He i 6-He), 4,18 (t, $J = 6$ Hz, 2H, OCH_2).

^{13}C -RMN (CDCl_3): 20,92 (OCOCH_3), 30,47 (COCH_3), 31,45 (4-C), 31,98 (3-C i 5-C), 50,18 (COCH_2), 53,82 (2-C i 6-C), 56,84 (NCH_2), 61,93 (OCH_2), 170,84 (C=O ester), 207,98 (C=O cetona).

El picrat d'una mostra de 19 purificada per destil·lació (225-230°C / 0,05 mm Hg), recristal·litzat d'etanol presentà un punt de fusió de 135-137°C.

IR (KBr): 1750 cm^{-1} (C=O ester), 1705 cm^{-1} (C=O cetona).

Anàlisi elemental calculada per a $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_{10}$: C, 47,36; H, 5,26; N, 12,28. Trobada: C, 47,49; H, 5,25; N, 12,27.

4.13. Èter benzil 2-bromoetilic (18)

Sobre 15 ml (0,125 mols) de bromur de benzil i 0,5 g (1,8 mmols) de bromur de tetrabutilamoni a 145-155°C, s'addicionaren lentament 17,86 g (0,202 mols) de carbonat d'etilè i la barreja resultant s'agità a aquesta temperatura durant 48 hores. Després de refredar, s'addicionà aigua i s'extragué amb clorur de metilè. L'extracte orgànic, un cop sec i evaporat, es purificà per destil·lació al buit en un aparell Fischer i s'obtingueren 17,16 g (rendiment 65%) de l'èter benzílic 18 (p.e. 50-60°C / 0,01 mm Hg).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 3,5 (sistema A_2B_2 , 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 4,40 (s, 2H, ArCH_2), 7,10 (s, 5H, ArH).

4.14. 4-Acetonil-1-(2-benziloxietil)piperidina (20)

Sobre una suspensió de 14,47 g (102 mmols) de l'amina 14 i 17,02 g (123 mmols) de carbonat potàssic anhidre en 250 ml de benzè anhidre, s'addicionaren lentament, sota atmosfera de nitrogen, 26,73 g (124 mmols) d'èter benzil 2-bromoetilic (18) i la barreja resultant s'agità a 90-100°C durant 14 hores. Després de refredar, s'acidificà amb àcid clorhídric 1,2N, es separà l'extracte benzènic i s'extragué amb èter. Aquest extracte orgànic es desestimà. La dissolució aquosa àcida s'alcalinitzà amb hidròxid amònic i s'extragué amb cloroform. L'extracte clorofòrmic, un cop sec i evaporat, proporcionà 23,5 g (rendiment 83%) de producte alquilat 20.

IR (CHCl_3): 1700 cm^{-1} (C=O).

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): 1,29 (qd, $J = 12, 12, 12$ i 3,6 Hz, 2H, 3-Ha i 5-Ha), 1,67 (dm, $J = 12$ Hz, 2H, 2-He i 5-He), 1,7-1,9 (m, 1H, 4-Ha), 2,02 (td, $J = 12, 12$ i 2,4 Hz, 2H, 2-Ha i 6-Ha), 2,12 (s, 3H, CH_3), 2,34 (d, $J = 7$ Hz, 2H, COCH_2), 2,60 (t, $J = 6$ Hz, 2H, NCH_2), 2,91 (dm, $J = 12$ Hz, 2-He i 6-He), 3,58 (t, $J = 6$ Hz, 2H, OCH_2), 4,53 (s, 2H, ArCH_2), 7,32 (s, 5H, ArH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 30,54 (CH_3), 31,62 (4-C), 32,07 (3-C i 5-C), 50,35 (COCH_2), 54,03 (2-C i 6-C), 58,15 (NCH_2), 67,83 (OCH_2), 73,09 (ArCH_2), 127,53 (C-*para*), 127,65 (C-*meta*), 128,33 (C-*orto*), 138,42 (C-*ipso*), 208,12 (C=O).

L'oxalat d'una mostra de 20 purificada per destil·lació (170°C / 0,1 mm Hg) es recristal·litzà d'acetona i presentà un punt de fusió de 156-157°C.

Anàlisi elemental calculada per a $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_6$: C, 62,46; H, 7,39; N, 3,83. Trobada: C, 62,37; H, 7,44; N, 3,80.

4.15. 4-(2,2-Etilendioxipropil)-1-metilpiperidina (21)

Mètode A: Una dissolució d'11 ml (0,19 mols) d'etilenglicol i 6 g (35 mmols) d'àcid *p*-toluensulfònic en benzè anhidre s'escalfà a la temperatura de reflux, durant 24 hores, en un matràs proveït d'un separador Dean-Stark. Finalitzat aquest temps, la dissolució s'addicionà sobre l'hidroclorur de 10 g (64 mmols) de la cetona 6 i es mantingué el reflux durant 24 hores més. A continuació s'addicionà aigua, s'alcalinitzà amb hidròxid amònic, es separà l'extracte benzènic i s'extragué amb clorur de metilè. Els extractes orgànics reunits, un cop secs i evaporats, proporcionaren 9,8 g (rendiment 76%) d'etilenacetal 21. Una mostra analítica de 21 es purificà per destil·lació al buit i presentà un punt d'ebullició de 70°C / 0,1 mm Hg).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,26 (s, 3H, CCH_3), 1,1-1,9 (m, 7H, 3-H, 4-H, 5-H i COCH_2), 2,13 (s, 3H, NCH_3), 2,0-2,5 (m, 2H, 2-Ha i 6-Ha), 2,70 (dm, $J = 12$ Hz, 2H, 2-He i 6-He), 3,76 (s, 4H, OCH_2).

El picrat de 21, recristal·litzat d'etanol, presentà un punt de fusió de 146-147°C.

Anàlisi elemental calculada per a $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_9$: C, 47,66; H, 5,60; N, 13,08. Trobada: C, 47,67; H, 5,47; N, 13,20.

Mètode B: Sobre una dissolució de 10 g (64,5 mmols) de la cetona 6 i 11 ml (0,19 mols) d'etilenglicol en 160 ml de clorur de metilè anhidre, s'addicionaren lentament, sota atmosfera de nitrogen, 38 ml (0,28 mols) de trimetilclorosilà i la dissolució resultant s'escalfà a la temperatura de reflux durant 48 hores. A continuació, s'addicionà aigua, s'alcalinitzà amb carbonat potàssic i s'extragué amb clorur de metilè. L'extracte orgànic, un cop sec i evaporat, proporcionà 12,8 g (rendiment 99%) d'etilenacetal 21.

4.16. 4-(2,2-Etilendioxipropil)-1-piperidinacarboxilat d'etil
(22)

Sobre una dissolució de 3 g (15 mmols) d'etilenacetal 21 en benzè anhidre, s'addicionaren lentament 15 ml (0,15 mols) de cloroformiat d'etil i la barreja resultant s'escalfà a la temperatura de reflux durant 18 hores. A continuació, s'acidificà amb àcid clorhídric 1,2N i s'extragué amb benzè. L'extracte benzènic, un cop sec i evaporat, proporcionà 3,3 g (rendiment 85%) del carbamat 22. Una mostra analítica de 22 purificada per destil·lació al buit presentà un punt d'ebullició de 130°C / 0,05 mm Hg.

IR (NaCl): 1690 cm^{-1} (C=O carbamat).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,20 (t, 3H, CH_2CH_3), 1,28 (s, 3H, CH_3), 0,8-1,9 (m, 7H), 2,70 (td, $J = 12, 12$ i 2Hz, 2H, 2-Ha i 6-Ha), 3,81 (s, 4H, OCH_2), 4,01 (q, 2H, CH_3CH_2), 3,7-4,3 (be, 2H, 2-He i 6-He).

4.17. 4-(2,2-Etilendioxipropil)piperidina (23)

Sobre 33,8 ml d'una dissolució aquosa d'hidròxid potàssic al 50% i 68 ml d'etanol, s'addicionaren 3,3 g (3,9 mmols) del carbamat 22. La barreja s'escalfà a la temperatura de reflux durant 48 hores i, a continuació, s'evaporà l'etanol i s'extragué amb èter. L'extracte eteri, un cop sec i evaporat, proporcionà 2 g (rendiment 85%) de l'acetal 23. Una mostra analítica de 23 purificada per destil·lació al buit, presentà un punt d'ebullició de 220°C / 0,05 mm Hg.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,26 (s, 3H, CH_3), 0,9-2,2 (m, 7H), 1,83 (s, 1H, NH), 2,55 (td, $J = 12, 12$ i 2 Hz, 2H, 2-Ha i 6-Ha), 2,8-3,2 (m, 2H, 2-He i 6-He), 3,81 (s, 4H, OCH_2).

Anàlisi elemental calculada per a $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: C, 64,86; H, 10,27; N, 7,56. Trobada: C, 64,70; H, 10,16; N, 7,27.

4.18. 4-(2,2-Etilendioxipropil)2,3,4,5-tetrahidropiridina (24)

Sobre una dissolució de 1,7 g (12 mmols) de *N*-clorosuccinimida en 40 ml d'èter anhidre, refredada a 0°C, s'addicionaren, sota atmosfera de nitrogen, 2,17 g (11 mmols) de l'amina 23. Acabada l'addició, es mantingué l'agitació durant 2 hores a temperatura ambient i, a continuació, es filtrà el precipitat de succinimida format. La dissolució eteria es rentà amb aigua, s'assecà amb sulfat sòdic anhidre, es concentrà a un terç del seu volum i s'addicionà sobre una dissolució de 0,6 g (11 mmols) d'hidròxid potàssic en 40 ml d'etanol absolut, refredada a 5°C i sota atmosfera de nitrogen, i la barreja s'agità durant 4 hores a temperatura ambient. La dissolució resultant es filtrà i s'evaporà a sequedat i s'obtingué el trímer de la piperideïna 24.

¹H-RMN (CDCl₃): 1,30 (s, 3H, CH₃), 1,0-3,6 (m, 9H), 3,86 (s, 4H, OCH₂).

EM (*m/e*, %): 550 (M⁺+1, 18), 549 (M⁺, 18), 366 (34), 277 (22), 236 (11), 198 (16), 184 (97), 183 (98), 168 (93), 140 (47), 138 (83), 95 (54), 88 (85), 87 (100), 80 (80).

Anàlisi elemental calculada per a C₃₀H₅₁N₃O₆·3/4 H₂O: C, 64,00; H, 9,33; N, 7,46. Trobada: C, 63,91; H, 9,38; N, 7,42.

4.19. 1-Metil-4-piperidinaacetoacetat de metil (30)

Una dispersió de 11,96 g (274 mmols) d'hidrur sòdic al 55-60% en oli mineral es rentà amb hexà anhidre (4x50 ml) i amb èter anhidre (1x10 ml), sota atmosfera de nitrogen. Sobre el residu resultant s'addicionaren 20 ml d'èter anhidre i, lentament, 16,3 ml (194 mmols) de carbonat de dimetil. La mescla resultant s'escalfà a la temperatura de reflux i, a continuació, s'addicionaren unes gotes d'etanol absolut per a activar l'hidrur i, lentament, 15 g (96,7 mmols) de la cetona 6 dissolts en 100 ml d'èter anhidre. Acabada l'addició es mantingué la temperatura de reflux durant 8 hores. La barreja

resultant es refredà amb un bany d'aigua i gel i s'addicionà àcid acètic, lentament, fins un pH inferior a 7, i es formà un sòlid pastós. A continuació s'addicionà aigua freda en quantitat suficient per a dissoldre tot el sòlid i la dissolució s'alcalinitzà amb hidròxid amònic. Es separà l'extracte eteri i la dissolució aquosa s'extragué amb cloroform. Els extractes orgànics reunits, un cop secs i evaporats, proporcionaren 13,6 g (rendiment 66%) del β -cetoester 30. Les dificultats en la purificació d'aquest producte, tant per cromatografia en columna com per microdestil·lació (a 250°C / 0,05 mm Hg el β -cetoester 30 es convertí en la piperidina de partida 6), obligaren a utilitzar-lo sense purificar en la següent etapa de ciclització.

IR (CHCl_3): 1735 cm^{-1} (C=O ester), 1710 cm^{-1} (C=O cetona), 1650 cm^{-1} (C=O forma enòlica), 1620 cm^{-1} (C=C forma enòlica).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,0-2,3 (m, 7H), 2,18 (s, 3H, NCH_3), 2,40 (d, $J = 6$ Hz, 2H, COCH_2), 2,75 (d, $J = 11$ Hz, 2H, 2-He i 6-He), 3,33 (s, 2H, COCH_2CO), 3,61 (s, 3H, OCH_3).

El picrat d'una mostra del β -cetoester 30, obtinguda per cromatografia en columna de gel de sílice "flash" (eluent cloroform-metanol 95:5), recristal·litzat d'etanol presentà un punt de fusió de 105-106°C.

Anàlisi elemental calculada per a $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_{10} \cdot 1/2\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$: C, 46,45; H, 5,41; N, 12,03. Trobada: C, 46,82; H, 5,10; N, 12,35.

4.20. 1-Benzil-4-piperidinaacetoacetat de metil (31)

Una dispersió de 10,7 g (244 mmols) d'hidrur sòdic al 55-60% en oli mineral es rentà amb hexà anhidre (3x50 ml) i amb èter anhidre (1x50 ml), sota atmosfera de nitrogen. Sobre el residu resultant s'addicionaren 100 ml d'èter anhidre i, lentament, 14,56 ml (172 mmols) de carbonat de dimetil. La mescla resultant s'escalfà a la temperatura de reflux i a con-

tinuació s'addicionaren unes gotes de metanol absolut per a activar l'hidrur i, lentament, 20 g (86 mmols) de la cetona 7 dissolts en 100 ml d'èter anhidre. Acabada l'addició es mantingué la temperatura de reflux durant 8 hores. La barreja resultant es refredà amb un bany d'aigua i gel i s'addicionà àcid acètic, a poc a poc, fins a un pH inferior a 7 i es formà un sòlid pastós. A continuació s'addicionà aigua freda en quantitat suficient per a dissoldre tot el sòlid, la dissolució s'alcalinitzà amb hidròxid amònic i s'extragué primer amb èter i després amb clorur de metilè. Els extractes orgànics reunits, un cop secs i evaporats, proporcionaren un oli que es purificà per cromatografia en columna de gel de sílice "flash" (eluent: cloroform) i s'obtingueren 21,3 g (rendiment 85%) del β -cetoester 31. Les dificultats per a obtenir un derivat sòlid cristal·litzable de 31, ens impediren realitzar la seva anàlisi elemental. Per altra part, la puresa del producte obtingut per cromatografia en columna no fou suficient per a realitzar aquesta anàlisi directament.

IR (CHCl_3): 1740 cm^{-1} (C=O ester), 1710 cm^{-1} (C=O cetona), 1660 cm^{-1} (C=O forma enòlica), 1630 cm^{-1} (C=C forma enòlica).

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): 1,40 (qm, $J = 12, 12$ i 12 Hz, 2H, 3-Ha i 5-Ha), 1,71 (dm, $J = 12$ Hz, 2H, 3-He i 5-He), 1,7-2,0 (m, 1H, 4-Ha), 2,11 (tm, $J = 12$ i 12 Hz, 2H, 2-Ha i 6-Ha), 2,51 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H, COCH_2), 2,96 (dm, $J = 12$ Hz, 2H, 2-He i 6-He), 3,43 (s, 2H, COCH_2CO), 3,60 (s, 2H, ArCH_2), 3,73 (s, 3H, OCH_3), 7,2-7,3 (m, 5H, ArH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 31,11 (4-C), 31,33 (3-C i 5-C), 49,28 i 49,53 (COCH_2C i COCH_2CO), 52,31 (OCH_3), 53,18 (2-C i 6-C), 62,86 (ArCH_2), 127,50 (C-*para*), 128,34 (C-*meta*), 129,59 (C-*orto*), els altres senyals no s'han enregistrat.

4.21. 1-(2-Benziloxietil)-4-piperidinaacetoacetat de metil (32)

Una dispersió de 11,18 g (250 mmols) d'hidrur sòdic al 55-60% en oli mineral es rentà amb hexà anhidre (3x50 ml) i amb tetrahidrofuran anhidre (1x50 ml) sota atmosfera de nitrogen. Sobre el residu resultant s'addicionaren 250 ml de tetrahidrofuran anhidre i la suspensió resultant s'escalfà a la temperatura de reflux. A continuació s'addicionaren lentament 21,55 ml (255 mmols) de carbonat de dimetil, unes gotes de metanol absolut per a activar l'hidrur i 23,5 g (85 mmols) de la cetona 20 dissolts en la quantitat suficient de tetrahidrofuran anhidre. La barreja resultant s'agità durant 8 hores a la temperatura de reflux. Després de refredar amb un bany d'aigua i gel, s'addicionà àcid acètic, gota a gota, fins a pH inferior a 7, i el sòlid pastós format es dissolgué addicionant la quantitat suficient d'aigua freda. La dissolució així obtinguda s'extragué amb èter i aquest extracte eteri es desestimà. La dissolució aquosa s'alcalinitzà amb hidròxid amònic i es tornà a extreure amb èter. Aquest darrer extracte eteri, un cop sec i evaporat, proporcionà un oli que es purificà per cromatografia en columna de gel de sílice "flash" (eluent: acetona) i s'obtingueren 21,2 g (rendiment 75%) del β -cetoester 32.

IR (NaCl): 1740 cm^{-1} (C=O ester), 1710 cm^{-1} (C=O cetona), 1645 cm^{-1} (C=O forma enòlica), 1630 cm^{-1} (C=C forma enòlica).

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): 1,32 (qd, $J = 12, 12, 12$ i 4 Hz, 2H, 3-Ha i 5-Ha), 1,68 (dm, $J = 12$ Hz, 2H, 3-He i 5-He), 1,7-1,9 (m, 1H, 4-Ha), 2,04 (td, $J = 12, 12$ i 3 Hz, 2H, 2-Ha i 6-Ha), 2,46 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H, COCH_2), 2,60 (t, $J = 6$ Hz, 2H, NCH_2), 2,92 (dm, $J = 12$ Hz, 2H, 2-He i 6-He), 3,43 (s, 2H, COCH_2CO), 3,58 (t, $J = 6$ Hz, 2H, OCH_2), 3,73 (s, 3H, OCH_3), 4,53 (s, 2H, ArCH_2), 7,3-7,4 (m, 5H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3): 31,25 (4-C), 31,78 (3-C i 5-C), 49,51 i 49,55 (COCH_2C i COCH_2CO), 52,32 (OCH_3), 53,92 (2-C i 6-C), 58,07 (NCH_2), 67,62 (OCH_2), 73,07 (ArCH_2), 127,57 (C-*para*),

127,67 (C-*meta*), 128,35 (C-*orto*), 138,31 (C-*ipso*), 167,51 (C=O ester), 201,89 (C=O cetona).

Anàlisi elemental calculada per a $C_{19}H_{27}NO_4$: C, 68,40; H, 8,10; N, 4,20. Trobada: C, 68,16; H, 8,50; N, 4,45.

4.22. 2-Metil-2-azabicclo[3.3.1]nonan-7-ona (26)

Mètode A. Ciclització de l'aminocetona 6: Una dissolució de 3 g (19,3 mmols) de la cetona 6, 42 g (193 mmols) d'òxid de mercuri "groc" i 185 ml d'àcid acètic al 40%, sota atmosfera de nitrogen, s'escalfaren a la temperatura de reflux durant 5 hores i 30 minuts. A continuació es filtrà el precipitat d'acetat mercuriós format en la reacció i es rentà el filtre amb àcid acètic al 40%. El filtrat es saturà amb un corrent d'àcid sulfhídric durant 45 minuts. El sulfur de mercuri en suspensió s'eliminà per filtració a través de "Hyflo Supercel" en un embut de placa porosa (nº4) i es rentà diverses vegades amb àcid acètic al 40%. La dissolució resultant, sota atmosfera de nitrogen, s'escalfà a la temperatura de reflux durant una nit. Després de refredar, la barreja de reacció s'alcalinitzà amb una dissolució aquosa d'hidròxid sòdic al 20% i s'extragué amb clorur de metilè. L'extracte orgànic, un cop sec i evaporat, proporcionà un oli vermellós que per destil·lació rendí 0,95 g (rendiment 32%) de l'azabicclo 26 en forma d'oli groc clar (p.e. 100-110°C / 0,1 mm Hg), (Lit.⁴⁹ 70°C / 0,05 mm Hg).

IR ($CHCl_3$): 1700 cm^{-1} (C=O).

1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$): 1,51 (dsex, $J = 13, 3,6, 3,6$ i 2 Hz, 1H, 4-He), 1,8-1,9 (m, 3H, 9-H i 4-Ha), 2,05 (dd, $J = 17$ i 4,8 Hz, 1H, 8-Ha), 2,20 (td, $J = 13, 13$ i 4 Hz, 1H, 3-Ha), 2,2-2,3 (m, 1H, 5-He), 2,35 (s, 3H, CH_3), 2,38 (m, 2H, 6-H), 2,52 (qd, $J = 13, 6$ i 2 Hz, 1H, 3-He), 2,80 (dq, $J = 17, 4,8$ i 2 Hz, 1H, 8-He), 3,20 (m, 1H, 1-He).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$): 28,02 (5-C), 31,12 (4-C), 33,09 (9-C), 39,18 (8-C), 43,10 (NCH_3), 46,47 (3-C), 47,00 (6-C), 55,88 (1-C), 212,2 (7-C).

EM (m/e): 153 (M^+ , 37), 138 (3), 110 (36), 97 (25), 96 (100), 94 (37), 70 (46), 56 (10), 44 (11), 43 (13), 42 (43).

El picrat d'una mostra de 26 recristal·litzat de metanol presentà un punt de fusió de 220-222°C (desc.), (Lit.⁴⁸ 227-229°C desc.).

Anàlisi elemental calculada per a $C_{15}H_{18}N_4O_8$: C, 47,12; H, 4,71; N, 14,65. Trobada: C, 47,08; H, 4,74; N, 14,37.

Mètode B. Ciclització del β -cetoester 30: Una dissolució de 1 g (4,7 mmols) del β -cetoester 30 i 14,95 g (46,9 mmols) d'acetat mercuríic en 50 ml d'aigua, sota atmosfera de nitrogen, s'escalfà a la temperatura de reflux durant 2 hores. A continuació es refredà i es filtrà l'acetat mercuriós precipitat en la reacció. La dissolució aquosa resultant es saturà amb un corrent d'àcid sulfhídric durant 20 minuts per a destruir els complexos mercurials formats, i la suspensió així obtinguda es filtrà a través de "Hyflo Supercel" en un embut de placa porosa (nº4). La dissolució aquosa es concentrà i s'hi addicionà àcid clorhídric concentrat per a tenir una dissolució aproximadament 3,6N. Aquesta dissolució s'escalfà, sota atmosfera de nitrogen, a la temperatura de reflux durant 2 hores, es refredà, s'alcalinitzà amb una dissolució aquosa d'hidròxid sòdic al 20% i s'extragué amb cloroform. L'extracte clorofòrmic, un cop sec i evaporat, proporcionà 0,25 g (rendiment 34%) de l'azabícycle 26, idèntic en les seves dades espectroscòpiques amb l'obtingut segons el mètode A.

Si s'omet el tractament àcid final es pot aïllar el β -cetoester azabíclíclic 33. Així, el filtrat obtingut després de bombollejar àcid sulfhídric s'alcalinitzà amb una dissolució aquosa d'hidròxid sòdic al 20% i s'extragué amb clorur de metilè. L'extracte orgànic, un cop sec i evaporat, proporcionà 0,35 g d'un residu oliós que, purificat per cromatografia en columna de gel de sílice (eluent: èter-acetona-dietilamina 70:30:5), rendí 0,17 g (rendiment 17%) del 2-metil-7-oxo-2-azabíclíclo[3.3.1]nonan-8-carboxilat de metil (33) en forma de sòlid blanc. Una mostra recristal·litzada d'èter anhidre presentà un punt de fusió de 70-72°C.

IR (CHCl₃): 1640 cm⁻¹ (C=O forma enòlica), 1605 cm⁻¹ (C=C forma enòlica).

¹H-RMN (CDCl₃): 1,3-2,8 (m, 9H), 2,06 (s, 3H, NCH₃), 3,63 (s, 3H, OCH₃), 3,7 (m, 1H, 1-H).

Anàlisi elemental calculada per a C₁₁H₁₇NO₃: C, 62,55; H, 8,05; N, 6,63. Trobada: C, 62,14; H, 8,10; N, 6,62.

4.23. 2-Benzil-2-azabicciclo[3.3.1]nonan-7-ona (27)

Mètode A. Ciclització de l'aminocetona 7: Una dissolució de 4 g (17,3 mmols) de la cetona 7, 55,1 g (173 mmols) d'acetat mercurí i 200 ml d'àcid acètic al 5% s'escalfà, sota atmosfera de nitrogen, a la temperatura de reflux durant 5 hores. L'acetat mercuriós format en la reacció es filtrà i es rentà amb àcid acètic al 5%. Els filtrats reunits es saturaren amb un corrent d'àcid sulfhídric durant 45 minuts i la suspensió formada es filtrà a través de "Hyflo Supercel" en un embut de placa porosa (nº 4) i es rentà diverses vegades amb àcid acètic al 5%. La dissolució resultant s'escalfà, sota atmosfera de nitrogen, a la temperatura de reflux durant una nit. Després de refredar, la barreja de reacció s'alcalinitzà amb una dissolució aquosa d'hidròxid sòdic al 20% i s'extragué amb clorur de metilè. Els extractes orgànics, un cop secs i evaporats, proporcionaren un residu oliós, el qual filtrat a través d'una columna d'alúmina (benzè com a eluent), rendí 0,79 g (rendiment 20%) de l'azabiccicle 27. Amb temps de reacció més curts, 45 minuts en l'etapa inicial d'oxidació i 6 hores en l'etapa posterior, el rendiment de producte ciclitzat augmentà fins al 32%, però el percentatge de piperidina 7 que es recuperava era major i aquesta barreja resultà difícil de separar tant per cromatografia en columna com per destil·lació al buit, ja que ambdós compostos presenten un comportament cromatogràfic (R_f) i un punt d'ebullició semblant (p.e. 170°C / 0,05 mm Hg)

IR (CHCl₃): 1690 cm⁻¹ (C=O).

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): 1,54 (dsex, $J = 13, 4,5, 4,5$ i 2 Hz, 1H, 4-He), 1,86 (tq, $J = 13, 13, 4,8$ i 2,4 Hz, 1H, 4-Ha), 1,9-2,0 (m, 2H, 9-H), 2,10 (dd, $J = 17$ i 4,8 Hz, 1H, 8-Ha), 2,30 (td, $J = 13, 13$ i 4 Hz, 1H, 3-Ha), 2,3-2,4 (m, 3H, 5-He, 6-H), 2,60 (qd, $J = 13, 6$ i 2 Hz, 1H, 3-He), 2,88 (dq, $J = 17, 4,8$ i 2 Hz, 1H, 8-He), 3,26 (m, 1H, 1-He), 3,53 i 3,70 (2d, 1H cadascun, $J = 14$ Hz, 2H, ArCH_2), 7,2-7,3 (m, 5H, ArH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 28,58 (5-C), 30,94 (4-C), 32,82 (9-C), 40,02 (8-C), 44,82 (3-C), 47,08 (6-C), 53,81 (1-C), 59,41 (ArCH_2), 127,17 (C-*para*), 128,34 (C-*meta*), 128,80 (C-*orto*).

EM (m/e , %): 230 (4), 229 (M^+ , 14), 186 (9), 173 (9), 172 (54), 170 (6), 92 (11), 91 (100), 80 (7), 65 (16), 42 (12), 41 (10), 39 (12).

El picrat de 27, recristal·litzat d'etanol, presentà un punt de fusió de 179-180°C.

Anàlisi elemental calculada per a $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_8$: C, 55,02; H, 4,80; N, 12,22. Trobada: C, 55,07; H, 4,80; N, 12,22.

Mètode B. Ciclització del β -cetoester 31: Una dissolució de 3 g (10,3 mmols) del β -cetoester 31 i 33 g (103 mmols) d'acetat mercúric en 75 ml d'aigua s'escalfà, sota atmosfera de nitrogen, a la temperatura de reflux durant 3 hores. A continuació es refredà i es filtrà l'acetat mercuriós precipitat en la reacció. La dissolució aquosa resultant es saturà amb un corrent d'àcid sulfhídric durant 20 minuts (alternativament es pot procedir a l'addició de 30 ml d'una dissolució aquosa al 20% de polisulfur amònic sobre la dissolució aquosa àcida). La suspensió així obtinguda, es filtrà a través de "Hyflo Supercel" en un embut de placa porosa (n^o 4). El filtrat s'alcalinitzà amb una dissolució aquosa d'hidròxid sòdic al 20% i s'extragué amb cloroform. L'extracte clorofòrmic, un cop sec i evaporat, proporcionà un residu oliós corresponent al β -cetoester 34, el qual s'utilitzà en la següent etapa sense purificació prèvia.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 3,0 i 3,5 (2d, 2H, ArCH_2), 3,6 (s, 3H,

OCH₃), 3,8 (m, 1H, 1-H), 7,1 (s, 5H, ArH).

L'oli obtingut es dissolgué en 150 ml d'àcid clorhídric 3,6N i la dissolució resultant s'escalfà a la temperatura de reflux durant 2 hores, s'alcalinitzà amb una dissolució aquosa d'hidròxid sòdic al 20% i s'extragué amb cloroform. L'extracte clorofòrmic, un cop sec i evaporat, proporcionà un oli que purificat per cromatografia en columna d'alúmina (eluent: hexà-acetat d'etil 90:10) donà 830 mg (rendiment 35%) del benzilmorfà 27, coincident en les seves dades espectroscòpiques amb l'obtingut anteriorment pel mètode A.

L'aïllament del β-cetoester 34 intermedi es pot obviar. En aquest cas es procedeix directament a la calefacció del filtrat obtingut després de la filtració a través de "Hyflo Supercel", al qual s'afegeix la quantitat suficient d'àcid clorhídric per tal d'obtenir una dissolució 3,6N.

4.24. 2-(2-Hidroxiètil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona (2)

Una dissolució de 2 g (8,8 mmols) de la piperidina 19 i 14 g (44 mmols) d'acetat mercúric en aigua s'escalfà, sota atmosfera de nitrogen, a la temperatura de reflux durant 3 hores. El filtrat d'acetat mercuriós format en la reacció es filtrà i a través de la dissolució resultant s'hi féu bombollear un corrent d'àcid sulfhídric durant 25 minuts. La suspensió així obtinguda es filtrà a través de "Hyflo Supercel" en un embut de placa porosa (nº 4) i es rentà el precipitat abundantment amb una dissolució d'àcid acètic al 20%. Sobre el filtrat s'addicionà la quantitat d'àcid acètic necessària per a obtenir una dissolució al 50% i s'escalfà a la temperatura de reflux durant 2 hores. Seguidament, la dissolució s'alcalinitzà amb una dissolució aquosa d'hidròxid sòdic al 50% i s'extragué amb cloroform. L'extracte clorofòrmic, un cop sec i evaporat, proporcionà un oli que es purificà per cromatografia en columna d'alúmina. En eluir amb hexà-acetat d'etil (2:1) s'aïllaren 30 mg (rendiment 1,5%) de l'acetat azabicyclíc 28.

IR (CHCl₃): 1735 cm⁻¹ (C=O ester), 1700 cm⁻¹ (C=O cetona).

¹H-RMN (CDCl₃): 1,95 (s, 3H, COCH₃), 1,8-2,8 (m, 13H), 3,35 (ba, 1H, 1-H), 4,0 (t, 2H, OCH₂).

En eluir amb hexà-acetat d'etil (1:1) s'aïllaren 290 mg (rendiment 18%) de l'alcohol azabíclíc 2.

IR (CHCl₃): 3610-3150 cm⁻¹ (O-H), 1705 cm⁻¹ (C=O).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 1,61 (dsex, *J* = 13, 3,6, 3,6 i 1 Hz, 1H, 4-He), 1,8-2,1 (m, 3H, 4-Ha i 9-H), 2,24 (dd, *J* = 17 i 4,8 Hz, 1H, 8-Ha), 2,33 (td, *J* = 13, 13 i 3,6 Hz, 1H, 3-Ha), 2,4-2,5 (m, 3H, 5-He i 6-H), 2,5-2,6 (m, 1H, 3-He), 2,58-2,70 (sistema AA'XX', 2H, NCH₂), 2,78 (sistema AA'XX', 2H, OCH₂).

¹³C-RMN (CDCl₃): 28,44 (5-C), 31,05 (4-C), 32,93 (9-C), 41,03 (8-C), 43,82 (3-C), 46,99 (6-C), 55,44 (1-C), 56,55 (NCH₂), 57,65 (OCH₂), 211,12 (7-C).

EM (*m/e*, %): 184 (3), 183 (M⁺, 12), 182 (2), 153 (10), 152 (100), 128 (9), 126 (42), 124 (12), 100 (9), 95 (10), 91 (33), 82 (14), 67 (10), 56 (11), 55 (11), 44 (9), 43 (6), 42 (9), 41 (9).

El picrat d'una mostra de 2, recristal·litzat d'etanol, presentà un punt de fusió de 143-145°C.

Anàlisi elemental calculada per a C₁₆H₂₀N₄O₉·½C₂H₆O: C, 46,89; H, 5,32; N, 12,86. Trobada: C, 47,25; H, 4,99; N, 13,17.

4.25. 2-(2-Benziloxietil)-2-azabíclíc|3.3.1|nonan-7-ona (29)

Mètode A. Ciclització de l'aminocetona 20: A una dissolució de 17,96 g (56 mmols) d'acetat mercúric en 100 ml d'aigua, sota atmosfera de nitrogen, s'addicionaren 3,10 g (11,3 mmols) de la cetona 20. La mescla resultant s'escalfà a la temperatura de reflux durant 3 hores i 30 minuts. A continuació, el precipitat d'acetat mercuriós format en la reacció es filtrà

i es rentà amb aigua. Seguidament, a través de la dissolució aquosa es féu bombollejar un corrent d'àcid sulfhídric durant 20 minuts per a destruir els complexos mercurials. La suspensió així obtinguda, es filtrà sobre "Hyflo Supercel" en un embut de placa porosa (nº 4) i es rentà abundantament amb aigua. La dissolució resultant s'alcalinitzà amb una dissolució aquosa d'hidròxid sòdic al 20% i s'extragué amb clorur de metilè. L'extracte orgànic, un cop sec i evaporat, proporcionà un oli que es purificà per cromatografia en columna d'alúmina. En eluir amb benzè-cloroform (9:1) s'aïllà una fracció oliosa de 470 mg (rendiment 15%) del benziloxietilmorfà 29 i una altra fracció de 480 mg d'una barreja equimolecular de producte de partida 20 i de producte ciclitzat 29, la qual cosa representa un rendiment global del 23%.

IR (CHCl₃): 1705 cm⁻¹ (C=O).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 1,54 (dsex, *J* = 13, 3,6, 3,6 i 1 Hz, 1H, 4-He), 1,90 (tq, *J* = 13, 13, 5,4 i 3 Hz, 1H, 4-Ha), 2,03 (m, 2H, 9-H), 2,12 (dd, *J* = 17 i 4,8 Hz, 1H, 8-Ha), 2,28 (td, *J* = 13, 13 i 3,6 Hz, 1H, 3-Ha), 2,4-2,5 (m, 3H, 5-He i 6-H), 2,6-2,7 (be, 1H, 3-He), 2,70 (t, *J* = 6 Hz, 2H, NCH₂), 2,80 (dm, *J* = 17 Hz, 1H, 8-He), 3,38 (m, 1H, 1-He), 3,56 (t, *J* = 6 Hz, 2H, OCH₂), 4,52 (s, 2H, ArCH₂), 7,30 (m, 5H, ArH).

¹³C-RMN (CDCl₃): 28,43 (5-C), 31,03 (4-C), 32,84 (9-C), 40,26 (8-C), 46,23 (3-C), 47,06 (6-C), 54,77 (1-C), 54,86 (NCH₂), 68,40 (OCH₂), 73,03 (ArCH₂), 127,56 (C-*para* i C-*meta*), 128,34 (C-*orto*), 138,37 (C-*ipso*), 211,33 (7-C).

EM (*m/e*, %): 273 (M⁺, 2), 216 (7), 167 (19), 153 (12), 152 (100), 139 (13), 124 (9), 110 (5), 108 (7), 95 (6), 91 (31), 82 (15), 81 (6), 79 (8), 77 (6), 67 (6), 65 (7), 56 (5), 55 (6), 44 (8), 42 (5), 41 (5).

El picrat d'una mostra de 29, recristal·litzat d'etanol, presentà un punt de fusió de 122-123°C.

Anàlisi elemental calculada per a C₂₃H₂₆N₄O₉: C, 54,90; H, 5,17; N, 11,15. Trobada: C, 55,05; H, 5,10; N, 10,97.

Mètode B. Ciclització del β -cetoester 32: Sobre una dissolució de 35 g (109 mmols) d'acetat mercuríic en 200 ml d'aigua s'addicionaren, sota atmosfera de nitrogen, 3,65 g (10,9 mmols) del β -cetoester 32. La dissolució resultant s'escalfà a la temperatura de reflux durant 3 hores. Després de refredar, l'acetat mercuriós precipitat en la reacció es filtrà i el residu es rentà abundantment amb aigua. A continuació s'addicionaren 6,3 ml d'àcid acètic i 37 ml d'una dissolució aquosa al 20% de polisulfur amònic (en alguns assaigs es féu bombollear un corrent d'àcid sulfhídric durant 20 minuts a través de la dissolució). La suspensió obtinguda es filtrà sobre "Hyflo Supercel" a través d'un embut de placa porosa (nº 4) i el filtre es rentà diverses vegades amb àcid clorhídric 1,2N (150 ml). A la dissolució àcida obtinguda s'addicionà la quantitat necessària d'àcid clorhídric concentrat per tal d'obtenir una dissolució 1,2 N, la qual s'escalfà a la temperatura de reflux durant 2 hores. Després de refredar, la mescla s'alcalinitzà amb una dissolució aquosa d'hidròxid sòdic al 50% i s'extragué amb èter. L'extracte eteri, un cop sec i evaporat, proporcionà un oli que purificat per cromatografia en columna de gel de sílice "flash" (eluent: cloroform-acetona 75:25) rendí 1,1 g (rendiment 36%) de l'azabicycle 29, coincident en les seves dades espectroscòpiques amb l'obtingut pel mètode A. Quan la fracció aquosa alcalina s'extragué amb cloroform, després d'extreure-la amb èter, s'obtingué, un cop sec i evaporat l'extracte clorofòrmic, un oli que purificat per cromatografia preparativa de gel de sílice (eluent: èter-acetona-dietilamina 70:30:5) proporcionà 80 mg (rendiment 4%) de l'alcohol 2.

Quan la dissolució aquosa obtinguda després d'eliminar les sals de mercuri, s'alcalinitzà amb una dissolució aquosa d'hidròxid sòdic al 50% i s'extragué amb cloroform, s'obtingué, un cop sec i evaporat l'extracte clorofòrmic, un residu oliós corresponent al β -cetoester 35, el qual s'utilitzà en la següent etapa sense més purificació.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 3,5 (m, 2H, OCH_2), 3,65 (s, 3H, OCH_3), 4,0 (m, 1H, 1-H), 4,4 (s, 2H, ArCH_2), 7,2 (s, 5H, ArH).

4.26. α -(2-Acetoxietil)-1-benzil-4-piperidinaacetoacetat de metil (36)

Una dispersió de 3,71 g (85 mmols) d'hidrur sòdic al 55-60% en oli mineral es rentà amb hexà anhidre (3x20 ml) sota atmosfera de nitrogen. Sobre el residu resultant s'addicionaren 150 ml de dimetoxietà i, fraccionadament, 22,35 g (77 mmols) del β -cetoester 31. A continuació s'addicionaren lentament 9,38 ml (85,5 mmols) d'acetat de 2-bromoetil i immediatament dues gotes d'etanol absolut i 5,79 g (38,65 mmols) de iodur sòdic. Acabada l'addició, la dissolució resultant s'escalfà a 70°C durant 24 hores. La dissolució obtinguda s'evaporà a sequedat, s'addicionà una dissolució d'àcid clorhídric 1,2N i s'extragué amb èter. L'extracte eteri es desestimà. La dissolució aquosa resultant s'alcalinitzà amb hidròxid amònic fins a pH 8 i s'extragué amb cloroform. L'extracte clorofòrmic, un cop sec i evaporat, proporcionà un oli que es purificà per cromatografia en columna de gel de sílice. En eluir amb hexà-cloroform (1:4) s'aïllaren 15 g (rendiment 52%) de producte alquilat 36 en forma d'oli.

IR (CHCl₃): 1735 cm⁻¹ (C=O ester), 1710 cm⁻¹ (C=O cetona).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 1,26 (m, 2H, 3-Ha i 5-Ha), 1,64 (dm, $J = 12$ Hz, 2H, 3-He i 5-He), 1,8-2,0 (m, 1H, 4-Ha), 1,98 (td, $J = 12, 12$ i 2,4 Hz, 2H, 2-Ha i 6-Ha), 2,03 (s, 3H, OCOCH₃), 2,16 (q, $J = 6,4$ Hz, 2H, CHCH₂), 2,44 i 2,48 (2d, $J = 11,2$ Hz, 2H, COCH₂), 2,84 (dm, $J = 12$ Hz, 2H, 2-He i 6-He), 3,48 (s, 2H, ArCH₂), 3,56 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H, COCH), 3,73 (s, 3H, OCH₃), 4,07 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H, OCH₂), 7,30 (s, 5H, ArH).

¹³C-RMN (CDCl₃): 22,12 (OCOCH₃), 28,34 (CHCH₂), 32,68 (4-C), 33,33 (3-C i 5-C), 50,02 (COCH₂), 53,84 (OCH₃), 54,81 (2-C i 6-C), 57,32 (COCH), 63,31 (ArCH₂), 64,65 (OCH₂), 128,32 (C-*para*), 129,49 (C-*meta*), 130,54 (C-*orto*), 139,58 (C-*ipso*), 170,80 (C=O ester), 204,62 (C=O cetona).

Anàlisi elemental calculada per a $C_{21}H_{29}NO_5$: C, 67,18; H, 7,78; N, 3,73. Trobada: C, 67,14; H, 7,90; N, 3,97.

4.27. 2-Benzil-8-(2-hidroxietil)-2-azabicclo|3.3.1|nonan-7-ona (4)

Sobre una dissolució de 16,68 g (52,3 mmols) d'acetat mercúric en 200 ml d'aigua s'addicionaren, sota atmosfera de nitrogen, 1,9 g (5,2 mmols) del β -cetoester alquilat 36 i la barreja resultant s'escalfà a la temperatura de reflux durant 6 hores. Acabada la reacció es filtrà el precipitat d'acetat mercuriós format i el residu es rentà amb 200 ml d'àcid acètic al 5%. A continuació s'addicionaren 20 ml d'una dissolució aquosa al 20% de polisulfur amònic i la suspensió resultant es filtrà a través de "Hyflo Supercel" en un embut de placa porosa (nº 4), i es rentà el precipitat amb 200 ml d'aigua. A la dissolució així obtinguda, s'addicionaren 120 ml d'àcid clorhídric concentrat i s'escalfà a la temperatura de reflux durant 2 hores. La dissolució resultant s'alcalinitzà amb hidròxid amònic i s'extragué amb clorur de metilè. L'oli resultant després d'assecar i evaporar l'extracte orgànic es purificà per cromatografia en columna de gel de sílice. En eluir amb cloroform s'aïllaren inicialment 75 mg d'una barreja 4:1 dels isòmers *exo-endo* de 4, posteriorment 130 mg d'una barreja 2:1 dels dos epímers, i finalment 60 mg d'una barreja 1:1, la qual cosa representa un rendiment global del 18% per a la barreja epimèrica 4.

IR ($CHCl_3$): 3400 cm^{-1} (O-H), 1690 cm^{-1} (C=O).

1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$): 1,52 (dm, $J = 12,8\text{ Hz}$, 1H, 4-He), 1,6-1,7 (m, 1H, 4-Ha), 1,8-2,2 (m, 4H, 9-H i $CHCH_2$), 2,34 (td, $J = 6,4, 6,4$ i $1,6\text{ Hz}$, 1H, 3-Ha), 2,3-2,5 (m, 1H, 5-He), 2,5-2,6 (m, 2H, 6-H), 2,8-3,0 (m, 2H, OH i 1-He *exo*), 3,28 (m, 1H, 1-He *endo*), 3,5-3,7 (m, 4H, OCH_2 i $ArCH_2$ *exo*), 3,83 i 3,90 (2d, 1H, $ArCH_2$ *endo*),

^{13}C -RMN 4-exo (CDCl_3): 28,99 (5-C i 9-C), 30,94 (4-C), 34,80 (CH_2), 44,44 (8-C), 44,79 (3-C), 44,91 (6-C), 58,88 (1-C), 59,26 (ArCH_2), 60,29 (CH_2OH), 127,31 (C-*para*), 128,41 (C-*meta*), 128,69 (C-*orto*), 138,83 (C-*ipso*), 215,83 (7-C).

^{13}C -RMN 4-endo (CDCl_3): 26,08 (4-C), 27,82 (9-C), 29,86 (5-C), 30,76 (CH_2), 41,35 (3-C), 47,12 (6-C), 53,86 (8-C), 57,73 (ArCH_2), 58,92 (1-C), 60,76 (CH_2OH), 127,04 (C-*para*), 128,29 (C-*meta*), 128,86 (C-*orto*), 138,77 (C-*ipso*), 212,84 (7-C).

EM (*m/e*, %): 274 (3), 273 (M^+ , 12), 172 (78), 149 (22), 91 (100), 65 (15), 55 (15), 41 (12).

4.28. Reacció de la 2-metil-2-azabicclo[3.3.1]nonan-7-ona (26) amb cloroformiat d'etil

Sobre una dissolució de 0,87 g (5,68 mmols) del morfà 26 en 15 ml de benzè anhidre s'addicionaren, sota atmosfera de nitrogen, 0,81 ml (8,52 mmols) de cloroformiat d'etil. La barreja resultant s'escalfà a la temperatura de reflux durant 18 hores. Després de refredar, la dissolució es diluí amb benzè i es rentà successivament amb aigua (3x30 ml) i amb una dissolució aquosa de carbonat sòdic al 5% (3x30 ml). L'extracte benzènic, un cop sec i evaporat, proporcionà un residu oliós, del qual s'eliminà per destil·lació (p.e. 50°C / 0,05 mm Hg) l'excés de cloroformiat d'etil. Així s'obtingueren 400 mg (rendiment 31%) d'un producte que s'identificà com el *N*-metil-*N*-(3-oxo-4-ciclohexenil)etilcarbammat d'etil (38).

IR (NaCl): 1685 cm^{-1} (C=CH-C=O i C=O carbamat).

^1H -RMN (CDCl_3): 1,2 (t, 3H, CH_2CH_3), 1,0-2,6 (m, 7H), 2,83 (s, 3H, NCH_3), 3,30 (t, 2H, NCH_2), 4,06 (q, 2H, CH_3CH_2), 5,96 (d, 1H, COCH=), 6,7-7,1 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH=}$).

4.29. 7,7-Etilendioxi-2-metil-2-azabicyclo[3.3.1]nonà (40)

Mètode A: Una dissolució de 4,28 ml (77 mmols) d'etilenglicol i 1,76 g (9,2 mmols) d'àcid *p*-toluensulfònic en benzè anhidre, s'escalfà a la temperatura de reflux durant 24 hores en un matràs proveït d'un separador Dean-Stark. La dissolució s'addicionà sobre l'hidroclorur de 1,18 g (7,7 mmols) de la cetona 26 i es mantingué a la temperatura de reflux durant 24 hores més. A continuació, s'addicionà aigua i la dissolució resultant s'alcalinitzà amb hidròxid amònic i s'extragué amb benzè. L'extracte orgànic, un cop sec i evaporat, proporcionà una barreja (4:1, segons el seu espectre de $^1\text{H-RMN}$) de l'acetal 40 i de la cetona 26, la qual es separà per destil·lació (100°C / 0,05 mm Hg). S'obtingueren així 370 mg (rendiment 23%) de l'acetal 40.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,3-3,2 (m, 12H), 2,16 (s, 3H, NCH_3), 3,76 (s, 4H, OCH_2).

Mètode B: Sobre una dissolució de 1 g (6,5 mmols) del morfà 26 i 0,80 ml (14,4 mmols) d'etilenglicol en clorur de metilè anhidre s'addicionaren lentament, sota atmosfera de nitrogen, 3,6 ml (28,6 mmols) de clorur de trimetilsilil. La dissolució resultant s'escalfà a la temperatura de reflux durant 48 hores, es refredà, s'hi adicionà aigua, s'alcalinitzà amb carbonat potàssic i s'extragué amb clorur de metilè. L'extracte orgànic es rentà amb aigua i, un cop sec i evaporat, proporcionà un oli que per destil·lació (100°C / 0,05 mm Hg) donà 300 mg (rendiment 23,5%) de l'acetal 40, coincident en el seu espectre de $^1\text{H-RMN}$ amb el producte obtingut pel mètode A.

4.30. 3-Metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metanoazocino[4,5-b]-indole (41)

Sobre una dissolució de 0,91 g (5,9 mmols) del morfà 26 en 70 ml d'etanol absolut s'addicionaren, sota atmosfera de nitrogen, 0,93 g (6,4 mmols) d'hidroclorur de fenilhidrazina

i 0,35 g (5,9 mmols) de carbonat sòdic anhidre. La barreja resultant s'escalfà a la temperatura de reflux durant 8 hores. Després de refredar, s'evaporà el dissolvent i el residu obtingut es diluí amb aigua i s'extragué amb clorur de metilè. L'extracte orgànic, un cop sec i evaporat, es microdestil·là durant una hora a 70-80°C / 0,1 mm Hg per a eliminar-ne l'excés de fenilhidrazina i proporcionà 1,3 g (rendiment 92%) de la fenilhidrazona de la cetona 26.

Una dissolució de la fenilhidrazona, així obtinguda, en 10 ml d'etanol absolut saturat amb clorur d'hidrogen sec, s'escalfà a la temperatura de reflux durant 3 hores i, a continuació, s'agità a temperatura ambient durant una nit. El residu resultant en evaporar el dissolvent es dissolgué en amoníac aquós i s'extragué amb èter. L'extracte eteri, un cop sec i evaporat, proporcionà 770 mg (rendiment 58%) d'un sòlid blanc grogós que s'identificà com l'indolomorfa 41.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,5-3,4 (m, 10H), 2,36 (s, 3H, NCH_3), 6,8-7,5 (m, 4H, ArH), 7,7-8,1 (m, 1H, NH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 20,56 (1-C), 24,38 (6-C), 30,16 (5-C), 33,24 (12-C), 43,11 (NCH_3), 46,49 (4-C), 53,50 (2-C), 110,54 (10-C), 112,94 (6a-C), 117,44 (7-C), 119,12 (8-C), 120,86 (9-C), 126,33 (6b-C), 133,93 (11a-C), 135,96 (10a-C).

Una mostra de 41 recristal·litzada d'èter presentà un punt de fusió de 156-157°C.

Anàlisi elemental calculada per a $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2 \cdot \frac{1}{3}\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$: C, 78,15; H, 8,56; N, 11,15. Trobada: C, 77,81; H, 8,54; N, 11,32.

El picrat d'una mostra de 41 recristal·litzat d'etanol presentà un punt de fusió de 182°C.

Anàlisi elemental calculada per a $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 53,28; H, 4,86; N, 14,79. Trobada: C, 53,30; H, 4,48; N, 14,73.

4.31. 2-Azabicciclo[3.3.1]nonan-7-ona (25)

Una suspensió de 0,83 g (3,6 mmols) de benzilmorfà 27 i 249 mg de pal·ladi sobre carbó al 10%, en metanol, s'acidificà amb una dissolució de clorur d'hidrogen en metanol i s'agità en presència d'hidrogen fins que s'observà la total desaparició del producte de partida 27 en la cromatografia sobre capa fina de gel de sílice. Quan el procés requerí temps llargs de reacció, s'addicionà novament catalitzador cada 24 hores. A continuació es filtrà el catalitzador i el filtrat s'evaporà a sequedat. S'obtingueren així 0,62 g (rendiment 97%) d'un sòlid blanc que s'identificà com l'hidroclorur del morfà 25 i que recristal·litzat d'etanol presentà un punt de fusió de 185-187°C.

Una mostra de l'hidroclorur de 25, tractada amb una dissolució aquosa de carbonat potàssic al 10% i extreta amb cloroform, proporcionà el morfà 25 en forma de base lliure, la qual resultà ser inestable i polimeritzà a les poques hores.

IR (CHCl₃): 1690 cm⁻¹ (C=O).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 1,58 (dsex, *J* = 13, 4,8, 4,8 i 2,4 Hz, 1H, 4-He), 1,7-2,1 (m, 3H, 4-Ha i 9-H), 2,3-2,7 (m, 5H, 8-Ha, 3-Ha, 5-He i 6-H), 2,7-2,9 (m, 2H, 3-He i 8-He), 3,56 (m, 1H, 1-He).

¹³C-RMN (CDCl₃): 28,92 (5-C), 31,94 (4-C), 32,74 (9-C), 38,02 (3-C), 47,10 (6-C), 48,54 (8-C), 49,42 (1-C), 211,19 (7-C).

EM (*m/e*, %): 140 (1,5), 139 (M⁺, 11), 96 (6), 83 (5), 82 (100), 80 (7,5), 60 (5), 56 (13), 55 (5), 43 (5), 42 (5), 41 (6), 39 (5), 36 (5).

4.32. 2-Cloroacetil-2-azabicciclo[3.3.1]nonan-7-ona (3)

Sobre una dissolució de 1,05 g (5,9 mmols) de l'hidroclorur de l'aminocetona 25 i 1,72 ml (12,4 mmols) de trietilamina en 50 ml de cloroform anhidre mantinguda a 0°C s'addi-

cionaren lentament, sota atmosfera de nitrogen, 0,52 ml (6,5 mmols) de clorur de cloroacetil en 25 ml de cloroform anhidre. La barreja resultant s'agità durant 2 hores a temperatura ambient. A continuació, s'addicionaren 30 ml de cloroform i la dissolució es rentà successivament amb 80 ml d'àcid clorhídric 1,2N, 80 ml d'una dissolució aquosa de carbonat potàssic al 5% i 80 ml d'aigua. L'extracte clorofòrmic, un cop sec i evaporat, proporcionà 1,24 g (rendiment 96%) d'un sòlid blanc que s'identificà com la cloroacetamida 3, la qual recristal·litzada d'èter presentà un punt de fusió de 126-128°C.

IR (CHCl_3): 1710 cm^{-1} (C=O cetona), 1645 cm^{-1} (C=O amida).

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): 1,6-2,1 (m, 4H, 4-H i 9-H), 2,4-2,7 (m, 5H, 5-He, 6-H i 8-H), 2,72 (td parcialment emmascarat, 1H, 3-Ha rotàmer E), 3,21 (td, $J = 15, 13$ i 4 Hz, 1H, 3-Ha rotàmer Z), 3,65 (dd, $J = 15$ i 5 Hz, 1H, 3-He rotàmer Z), 3,98 i 4,05 (2d, $J = 12$ Hz, 2H, ClCH_2 rotàmer Z), 4,01 i 4,08 (2d, $J = 12$ Hz, 2H, ClCH_2 rotàmer E), 4,43 (dd parcialment emmascarat, 1H, 3-He rotàmer E), 4,45 (m, 1H, 1-He rotàmer E), 5,21 (m, 1H, 1-He rotàmer Z).

^{13}C -RMN (CDCl_3): 28,22 (5-C rotàmer Z), 28,27 (5-C rotàmer E), 30,25 (4-C rotàmer E), 30,94 (4-C rotàmer Z), 31,18 (9-C rotàmer Z), 32,06 (9-C rotàmer E), 35,11 (3-C rotàmer E), 39,65 (3-C rotàmer Z), 41,03 (CH_2Cl rotàmer E), 41,35 (CH_2Cl rotàmer Z), 45,75 (8-C rotàmer Z), 46,24 (1-C rotàmer Z i 8-C rotàmer E), 46,33 (6-C rotàmer Z), 46,60 (6-C rotàmer E), 51,31 (1-C rotàmer E), 164,89 (C=O amida rotàmer E), 165,35 (C=O amida rotàmer Z), 208,64 (7-C rotàmer E), 209,80 (7-C rotàmer Z).

ME (m/e , %): 217 (5), 215 (M^+ , 12), 180 (13), 160 (19), 158 (100), 152 (15), 138 (5), 82 (32), 77 (9), 67 (7), 55 (10), 49 (13), 42 (20).

Anàlisi elemental calculada per a $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$: C, 55,68; H, 6,49; Cl, 16,93; N, 6,49. Trobada: C, 55,51; H, 6,53; Cl, 16,61; N, 6,52.

4.33. 2-Bromoacetil-2-azabícclo|3.3.1|nonan-7-ona (43)

Sobre una dissolució de 0,61 g (3,4 mmols) d'hidroclorur de l'aminocetona 25 i 1,01 ml (7,3 mmols) de trietilamina en 30 ml de clorur de metilè anhidre mantinguda a 0°C s'addicionaren lentament, sota atmosfera de nitrogen, 0,33 ml (3,8 mmols) de bromur de bromoacetil en 20 ml de clorur de metilè. La barreja resultant s'agità durant 2 hores a temperatura ambient. A continuació s'addicionaren 20 ml de clorur de metilè i la dissolució es rentà successivament amb 50 ml d'àcid clorhídric 1,2N, 50 ml d'una dissolució aquosa de carbonat potàssic al 5% i 50 ml d'aigua. L'extracte orgànic, un cop sec i evaporat, proporcionà 0,84 g (rendiment 93%) de la bromoacetamida 43 en forma de sòlid blanc.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,5-2,9 (m, 10H), 2,9-3,5 (m, 1H, 3-Ha), 3,5-3,8 (m, 1H, 3-He rotàmer Z), 3,76 (2s, 2H cadscun, CH_2Br), 4,1-4,6 (m, 2H, 3-He rotàmer E i 1-He rotàmer E), 5,0-5,2 (m, 1H, 1-He rotàmer Z).

4.34. 2-(2-Hidroxiètil)-2-azabícclo|3.3.1|nonan-7-ona (2)

Mètode A: Per ciclització de la 1-(2-acetoxiètil)-4-acetonil-piperidina (19).

Vegeu l'apartat 4.24 de la present Memòria.

Mètode B: Per alquilació del morfà 25 amb 2-iodoetanol.

Sobre una dissolució de 140 mg (0,79 mmols) de l'hidroclorur de l'amina secundària 25 i 300 mg (2,17 mmols) de carbonat potàssic anhidre en 5 ml de metanol s'addicionaren, sota atmosfera de nitrogen, 0,15 ml (1,9 mmols) de 2-iodoetanol i la barreja resultant s'escalfà a 60°C durant 2 hores. A continuació s'evaporà el metanol i el residu obtingut s'acidificà amb àcid clorhídric 1,2N i s'extragué amb èter. Aquest extracte eteri es desestimà. La dissolució aquosa àcida s'alcalinitzà amb una dissolució aquosa de carbonat potàssic al 10% i s'extragué, primer amb èter i després amb clorur de metilè. Els extractes orgànics reunits, un cop secs i evaporats, pro-

porcionaren 30 mg (rendiment 20%) de l'alcohol azabíclíclic 2.

Mètode C: Per hidrogenòlisi del morfà 29.

Assaig 1: Una suspensió de 140 mg (0,5 mmols) del morfà 29 i 21 mg de pal.ladi sobre carbó al 10% en 12 ml d'etanol i 0,38 ml d'àcid clorhídric 3N s'agità en presència d'hidrogen durant 24 hores. El residu resultant, després de filtrar el catalitzador i d'evaporar el dissolvent, es dissolgué en aigua, s'alcalinitzà amb una dissolució aquosa de carbonat sòdic al 5% i s'extragué amb clorur de metilè. L'extracte orgànic, un cop sec i evaporat, proporcionà 40 mg (rendiment 42%) de l'alcohol azabíclíclic 2.

Assaig 2: Una suspensió de 1,04 g (3,8 mmols) del morfà 29 i 156 mg de pal.ladi sobre carbó al 10% en 90 ml d'etanol s'acidificà amb 2,92 ml d'àcid clorhídric 3N i s'agità en presència d'hidrogen durant 12 hores. A continuació es filtrà el catalitzador i s'evaporà l'etanol. El residu resultant es dissolgué en aigua, s'alcalinitzà amb hidròxid amònic i s'extragué amb clorur de metilè. L'extracte orgànic, un cop sec i evaporat proporcionà 0,78 g (rendiment 75%) d'un sòlid blanc, el qual pel seu comportament en cromatografia en capa fina i per les seves dades espectroscòpiques no coincidí amb l'alcohol 2 esperat i s'identificà com la 3-(2-(2-benziloxietilamino)etil)ciclohexanona (44).

IR (CHCl₃): 1710 cm⁻¹ (C=O).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 1,2-2,5 (m, 11H), 2,67 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, C-CH₂-N), 2,84 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H, O-C-CH₂-N), 3,62 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H, OCH₂), 4,53 (s, 2H, ArCH₂), 7,2-7,4 (m, 5H, ArH).

¹³C-RMN (CDCl₃): 25,11 (5-C), 31,28 (β-C), 36,73 (4-C), 37,00 (3-C), 41,33 (6-C), 47,05 (2-C), 48,02 (NCH₂), 49,32 (α-C), 69,37 (OCH₂), 73,16 (ArCH₂), 127,61 (C-*para*), 127,69 (C-*meta*), 128,34 (C-*orto*), 138,15 (C-*ipso*), 211,20 (C=O).

Mètode D (aquest fou el mètode d'elecció): Per tractament del morfà 29 amb trifluorur de bor - sulfur de dimetil.

Sobre una dissolució d'1,71 g (6 mmols) del benzilèter 29 en 14 ml de clorur de metilè anhidre s'addicionaren, sota atmosfera de nitrogen, 13,2 ml de sulfur de dimetil i 8,1 ml de trifluorur de bor eterat. La dissolució resultant s'agità a 30°C durant 24 hores. Aproximadament a les 10 hores s'addicionaren 8,1 ml més de trifluorur de bor eterat. La dissolució s'evaporà a sequedat i sobre el residu resultant s'addicionà aigua i s'extragué amb èter. Aquest extracte eteri es desestimà. La dissolució aquosa s'alcalinitzà amb hidròxid amònic i s'extragué amb cloroform. L'extracte clorofòrmic, un cop sec i evaporat, proporcionà un oli que es filtrà a través d'una columna d'alúmina eluint amb èter-acetona-dietilamina (70:30:5). S'obtingueren així 980 mg (rendiment 89%) de l'alcohol 2, en forma d'oli groc clar, el qual solidificà en deixar-lo en repòs.

4.35. 1-(2-Hidroxiètil)piperidina (45)

Mètode A. Una dissolució de 5 ml (50 mmols) de piperidina, 8,27 ml (75 mmols) d'acetat de 2-bromoètil i 8,29 g (60 mmols) de carbonat potàssic anhidre en 50 ml de benzè s'escalfà, sota atmosfera de nitrogen, a la temperatura de reflux durant 14 hores. Després de refredar, s'addicionà aigua, s'acidificà amb àcid clorhídric 1,2N i s'extragué amb èter. Aquest extracte eteri es desestimà. La dissolució aquosa àcida s'alcalinitzà amb hidròxid amònic diluït i s'extragué amb clorur de metilè. L'extracte orgànic, un cop sec i evaporat, proporcionà 5,48 g (rendiment 63%) de 1-(2-acetoxiètil)piperidina.

$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): 1,1-1,8 (m, 8H), 1,93 (s, 3H, COCH_3), 2,2-2,6 (m, 4H, NCH_2 , 2-He i 6-He), 4,0 (t, 2H, OCH_2).

Una dissolució de 5,48 g (32 mmols) de l'anterior acetat i 50 ml d'àcid clorhídric 1,2N s'escalfà a la temperatura de reflux durant 2 hores. La dissolució resultant s'alcalinitzà amb carbonat sòdic i s'extragué amb cloroform. L'extracte

clorofòrmic, un cop sec i evaporat, proporciona 4,13 g (rendiment 99%) de la 1-(2-hidroxietil)piperidina (45) la qual solidificà en deixar-la en repòs.

$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): 1,3-1,7 (m, 8H), 2,2-2,5 (m, 4H, NCH_2 , 2-He i 6-He), 3,45 (t, 2H, OCH_2), 3,55 (sa, 1H, OH).

Mètode B^{170b}. Una dissolució de 10 ml (0,10 mmols) de piperidina i 6,77 ml (0,10 mmols) de 2-cloroetanol en 30 ml de toluè anhidre s'escalfà, sota atmosfera de nitrogen, a la temperatura de reflux durant 3 hores. El sòlid blanc precipitat durant la reacció es filtrà i s'assecà. S'obtingueren així 9,9 g (rendiment 59%) de l'hidroclorur de la hidroxietilpiperidina 45 de punt de fusió 99-101°C. Una dissolució aquosa d'aquest hidroclorur s'alcalinitzà amb carbonat sòdic i s'extragué amb cloroform. L'extracte clorofòrmic, un cop sec i evaporat, proporcionà la hidroxietilpiperidina 45 en forma d'oli groc que solidificà en assecar-lo.

4.36. 1-(2-Cloroetil)piperidina (47)

Sobre una dissolució de 0,68 g (5,3 mmols) de la piperidina 45 en 20 ml de clorur de metilè anhidre refredada a 0°C, s'addicionaren, sota atmosfera de nitrogen, 1,2 ml (7,9 mmols) de trietilamina i 0,45 ml (5,8 mmols) de clorur de mesil. La barreja resultant s'agità durant 5 minuts a 0°C i durant 4 hores a temperatura ambient. A continuació, sobre la barreja resultant s'addicionaren 20 ml de clorur de metilè i la dissolució obtinguda es rentà amb una dissolució aquosa saturada de bicarbonat sòdic (2x40 ml) i amb aigua (3x20 ml). L'extracte orgànic, un cop sec i evaporat a baixa temperatura, proporcionà 0,48 g (rendiment 62%) de la cloroetilpiperidina 47.

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$): 1,2-1,6 (m, 8H), 2,20 (t, 2H, 2-He i 6-He), 2,42 (t, 2H, NCH_2), 3,32 (t, 2H, ClCH_2).

EM (*m/e*, %): 147 (M^+ , 6), 146 (5), 118 (6), 99 (15), 98 (100), 96 (9), 82 (8), 80 (5), 70 (28), 69 (15), 68 (9), 67 (6), 63 (14), 57 (6), 56 (19), 55 (40), 54 (22), 53 (10), 51 (16), 50 (7), 49 (31), 44 (13), 43 (7), 42 (64), 41 (52).

L'hidroclorur de 47, recristal·litzat d'acetona, presentà un punt de fusió de 226-230°C, (Lit. ^{170a,c} 229-31^o, 231-2^oC).

Una dissolució concentrada de 47 en cloroform, deixada en repòs a temperatura ambient, donà lloc a un precipitat blanc, només soluble en aigua, que s'identificà com el diclorur de *N,N',N,N'*-diètilèndipiperidini (48) (diclorur de 6,9-diazoniadiespiro|5.2.5.2|hexadecà), el qual presentà un punt de fusió superior a 300°C (Lit. superior a 400°C).

¹H-RMN (D_2O): 1,5-2,2 (m, 12H), 3,4-3,8 (m, 8H, CCH_2N^+), 3,90 (s, 8H, $N^+CH_2CH_2N^+$).

4.37. 2-(2-Cloroetil)-2-azabicciclo|3.3.1|nonan-7-ona (50)

Sobre una dissolució de 245 mg (1,3 mmols) de l'alcohol 2 en 10 ml de clorur de metilè anhidre refredada a 0°C, s'adicionaren, sota atmosfera de nitrogen, 0,27 ml (2,0 mmols) de trietilamina i 0,11 ml (1,4 mmols) de clorur de mesil. La barreja resultant s'agità durant 5 minuts a 0°C i durant 4 hores a temperatura ambient. A continuació, sobre la barreja resultant s'adicionaren 10 ml de clorur de metilè i la dissolució obtinguda es rentà amb una dissolució aquosa saturada de bicarbonat sòdic (2x20 ml) i amb aigua (3x10 ml). L'extracte orgànic, un cop sec i evaporat a baixa temperatura, proporcionà 0,23 g (rendiment 90%) del 2-(cloroetil)morfà 50, el qual resultà inestable i polimeritzà a les poques hores.

¹H-RMN (200 MHz, $CDCl_3$): 1,58 (dsex, $J = 13, 3,6, 3,6$ i 1 Hz, 1H, 4-He), 1,92 (tq, $J = 13, 13, 5,6$ i 2,4 Hz, 1H, 4-Ha), 1,8-2,1 (m, 2H, 9-H), 2,20 (dd, $J = 17$ i 4,5 Hz, 1H, 8-Ha), 2,38 (td, $J = 13, 13$ i 3,2 Hz, 1H, 3-Ha), 2,4-2,5 (m, 3H, 5-He i 6-H), 2,6-2,8 (m, 2H, 3-He i 8-He), 2,72 i 2,82 (m, 2H, NCH_2), 3,34 (ba, 1H, 1-He), 3,52 (t, $J = 7$ Hz, 2H, $ClCH_2$).

EM (m/e , %): 203 (7), 201 (M^+ , 19), 152 (44), 146 (35), 145 (10), 144 (100), 142 (13), 118 (15), 108 (10), 95 (12), 82 (15), 79 (11), 67 (13), 63 (13), 55 (15), 54 (11), 42 (15), 41 (17), 40 (10).

L'hidroclorur de 50, recristal·litzat d'acetona, presentà un punt de fusió de 145-147°C.

Anàlisi elemental calculada per a $C_{10}H_{17}Cl_2NO$: C, 50,42; H, 7,14; Cl, 29,83; N, 5,88. Trobada: C, 50,51; H, 7,40; Cl, 29,39; N, 5,65.

4.38. 4-Azatriciclo[5.2.2.0^{4,8}]undecan-11-ona (1)

Mètode A. A partir de l'alcohol 2:

Sobre una dissolució de 233 mg (1,27 mmols) de l'alcohol 2 en 15 ml de tetrahidrofur anhidre, refredada a -20°C, s'addicionaren, sota atmosfera de nitrogen, 0,26 ml (1,9 mmols) de trietilamina i 0,10 ml (1,4 mmols) de clorur de mesil. La dissolució resultant s'agità durant 2 hores a -20°C i a continuació s'addicionaren 0,31 g (2,8 mmols) de *tert*-butòxid potàssic acabat de sublimar. L'agitació es continuà a -20°C durant 2 hores i a temperatura ambient durant 2 hores 30 minuts. La barreja de reacció s'addicionà sobre 25 ml d'una dissolució aquosa saturada de clorur sòdic i s'extragué amb èter i després amb cloroform. Els extractes orgànics reunits, un cop secs i evaporats, proporcionaren un oli, el qual purificat per cromatografia en columna d'alúmina (eluent: hexà-cloroform 3:1) rendí 44 mg (rendiment 21%) de l'azatricicle 1.

IR ($CHCl_3$): 1690 cm^{-1} (C=O).

1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$): 1,60 (m, 1H, 2-He), 1,8-3,0 (m, 13H), 3,18 (m, 1H, -H).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$): 26,75 (6-C), 27,41 (1-C), 28,33 (9-C), 30,22 (2-C), 44,59 (3-C), 46,39 (10-C), 50,41 (7-C), 54,28 (5-C), 59,82 (8-C), 214,22 (11-C).

EM (m/e , %): 166 (8), 165 (M^+ , 76), 164 (33), 149 (13), 137 (6), 136 (6), 124 (20), 122 (11), 120 (5), 110 (6), 109 (6), 108 (6), 96 (32), 95 (100), 94 (14), 83 (9), 82 (35), 71 (15), 70 (8), 69 (11), 68 (9), 67 (12), 55 (21), 44 (61), 42 (19), 41 (26).

El picrat d'una mostra de 1, recristal·litzada d'etanol, presentà un punt de fusió de 200°C (descomposició).

Anàlisi elemental calculada per a $C_{16}H_{18}N_4O_8$: C, 48,71; H, 4,56; N, 14,21. Trobada: C, 48,84; H, 4,65; N, 14,00.

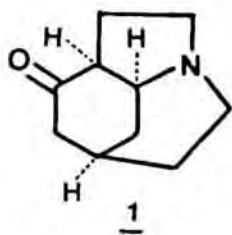
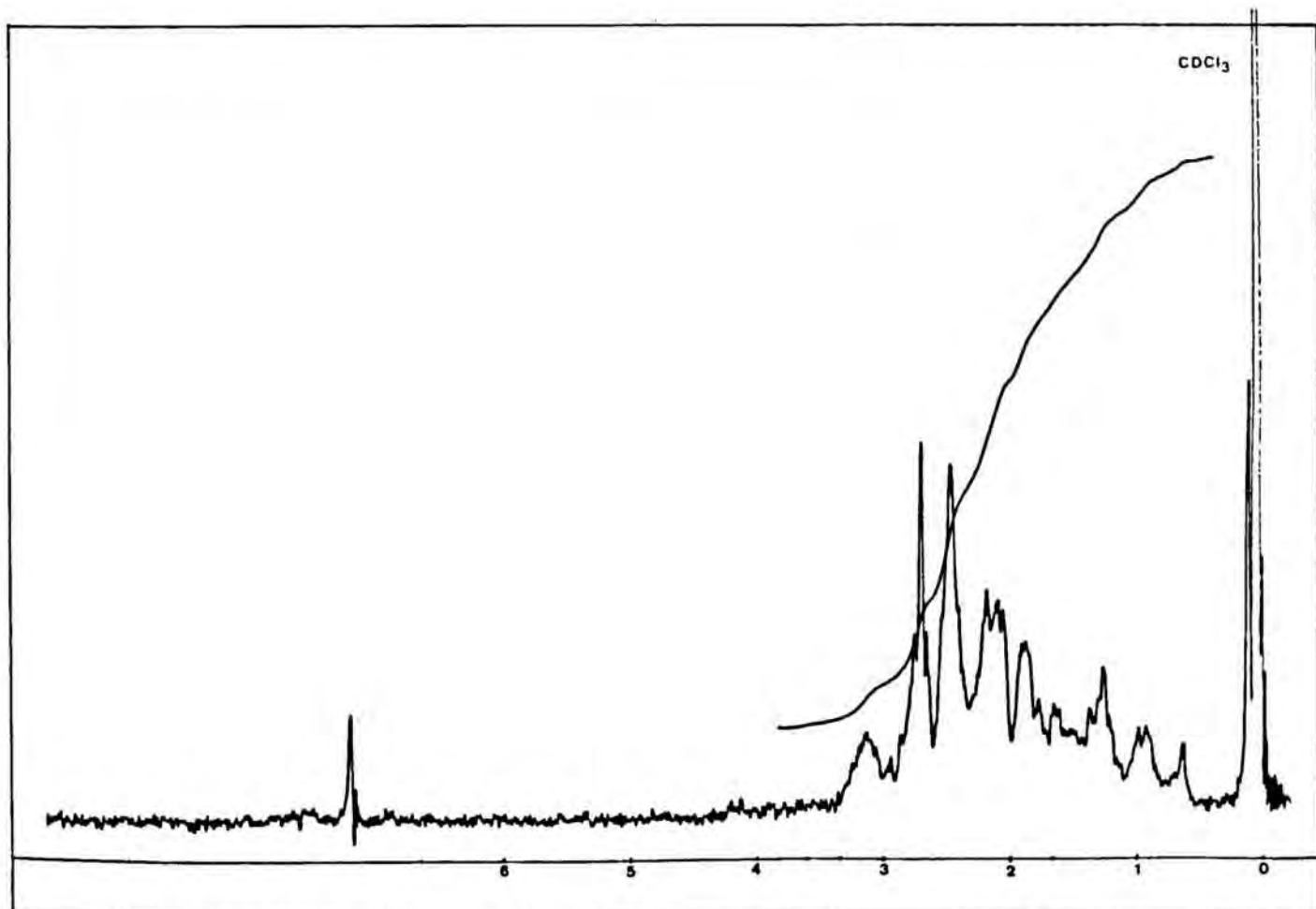
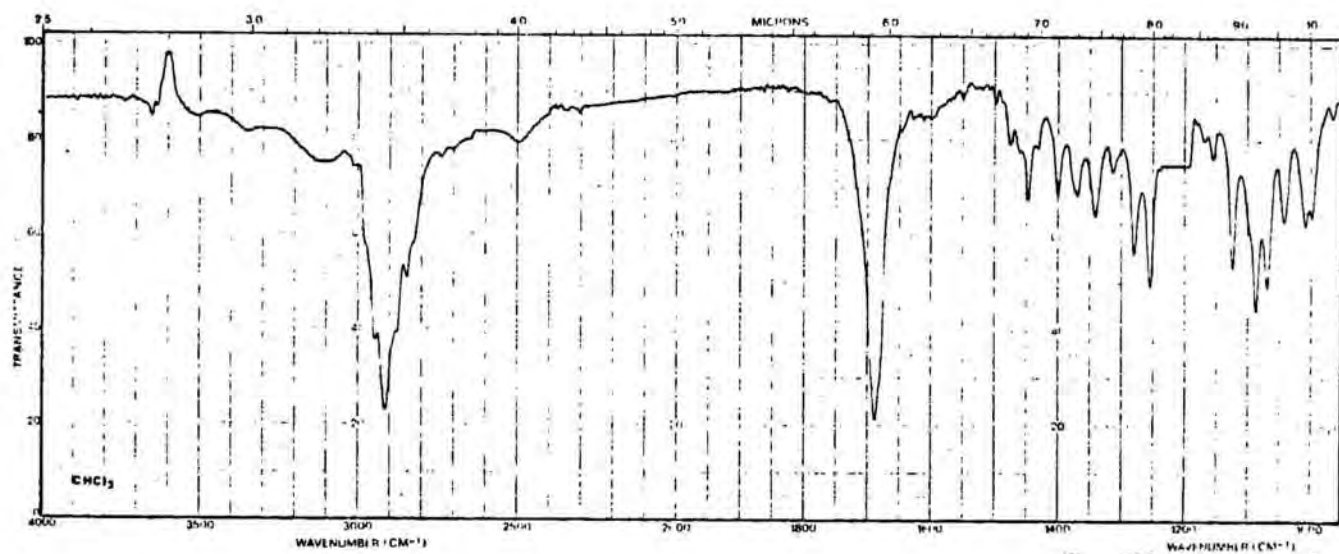
Mètode B. A partir dels alcohols 4:

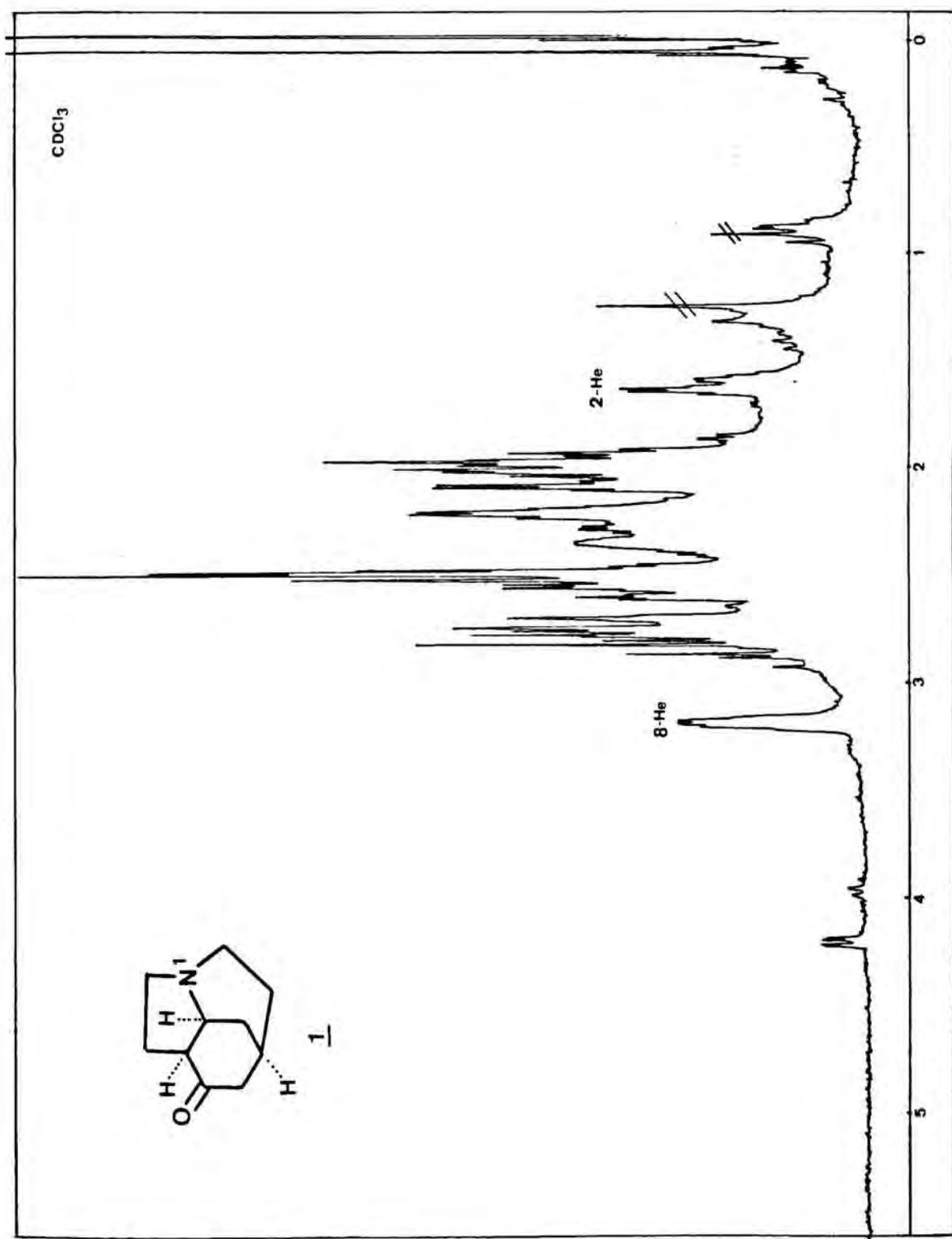
Sobre una dissolució de 170 mg (0,62 mmols) d'una mescla dels alcohols 4-exo i 4-endo en cloroform anhidre s'addicionaren, sota atmosfera de nitrogen, 0,51 ml (3,73 mmols) de trietilamina. Sobre la dissolució resultant, refredada a -10°C, s'addicionaren 0,14 ml (1,87 mmols) de clorur de mesil. La barreja de reacció s'agità a temperatura ambient durant 2 hores. A continuació s'addicionà una dissolució aquosa de carbonat sòdic al 10% i es continuà l'agitació durant 30 minuts. Es separaren les dues fases i l'extracte orgànic, un cop sec i evaporat, proporcionà 190 mg d'una barreja epimèrica dels dos mesilats 52. Aquesta barreja, sense purificació prèvia, es convertí en els corresponents hidroclorets i es sotmeté a hidrogenòlisi, emprant 55 mg de pal·ladi sobre carbó al 10% com a catalitzador i 50 ml d'àcid acètic glacial com a dissolvent, durant 15 hores a temperatura ambient i pressió atmosfèrica. Després de filtrar el catalitzador, la dissolució resultant s'alcalinitzà amb una dissolució aquosa d'hidròxid sòdic al 20% i s'extragué amb cloroform. L'extracte clorofòrmic, un cop sec i evaporat, proporcionà 120 mg dels mesilats de partida 52, els quals es dissolgueren en 50 ml de metanol i la dissolució s'acidificà amb metanol saturat de clorur d'hidrogen. A continuació s'addicionaren 35 mg de pal·ladi sobre carbó al 10% i la suspensió resultant s'agità en presència d'hidrogen a 75 psi i temperatura ambient durant 60 hores. Després de filtrar el

catalitzador i d'evaporar el metanol, el residu obtingut s'alcalinitzà amb una dissolució aquosa de carbonat sòdic al 10% i s'extragué amb cloroform. L'extracte clorofòrmic, un cop sec i evaporat, proporcionà una barreja de productes, la qual, purificada per cromatografia en columna sobre gel de sílice i posterior cromatografia en capa fina preparativa sobre gel de sílice, permeté aïllar una fracció de 10 mg del compost 1 coincident pel seu espectre de masses i pel seu Rf en la cromatografia en capa fina amb l'obtingut anteriorment a partir de l'alcohol 2.

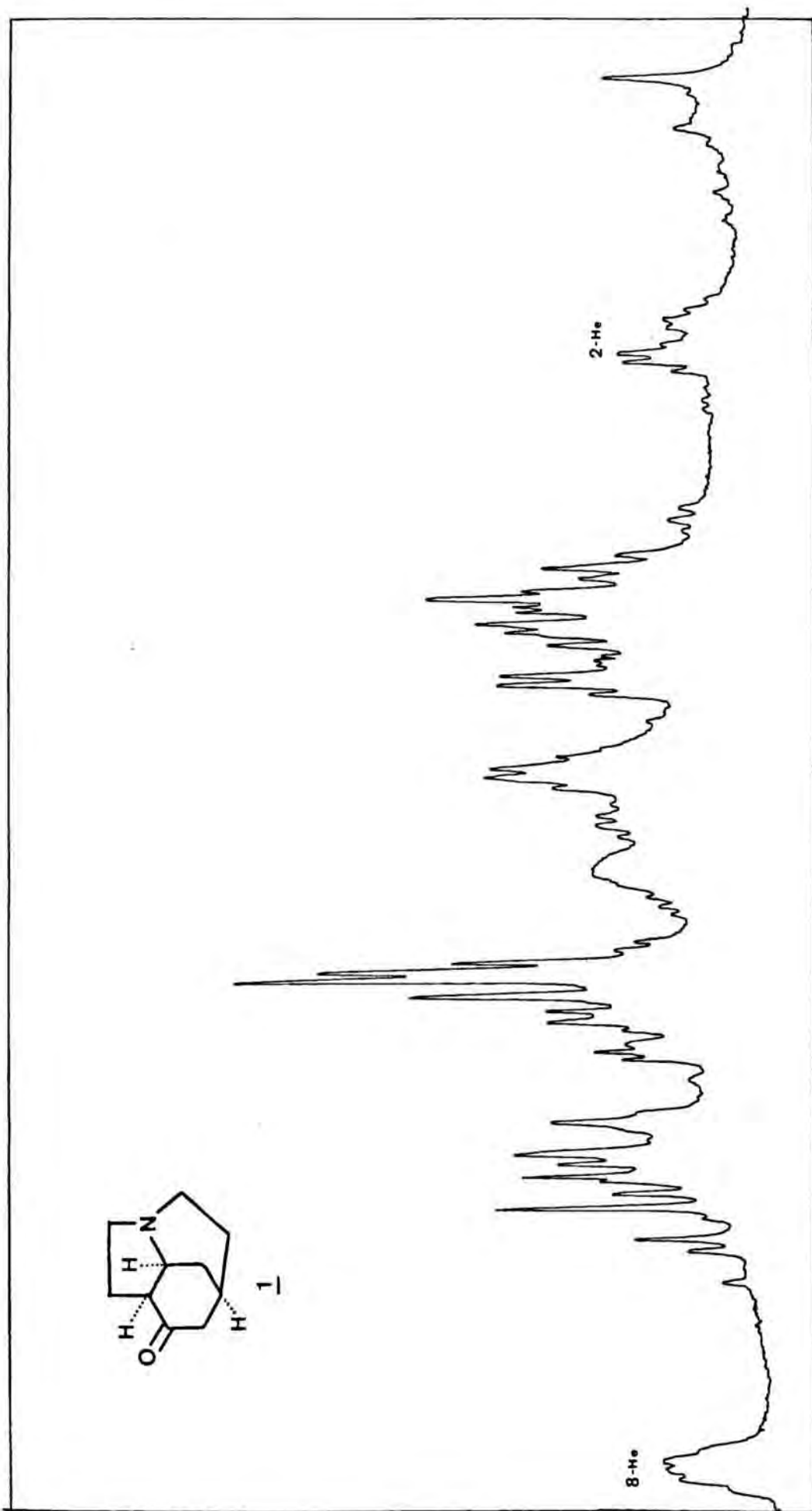
5. ESPECTRES D'IR, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN I DE MASSES

Els espectres dels diferents compostos descrits en la part experimental de la present Memòria s'han ordenat per ordre estrictament numèric, d'acord amb el número corresponent a cada compost. Els espectres corresponents a compostos que careixen de número s'han agrupat al final del present capítol.

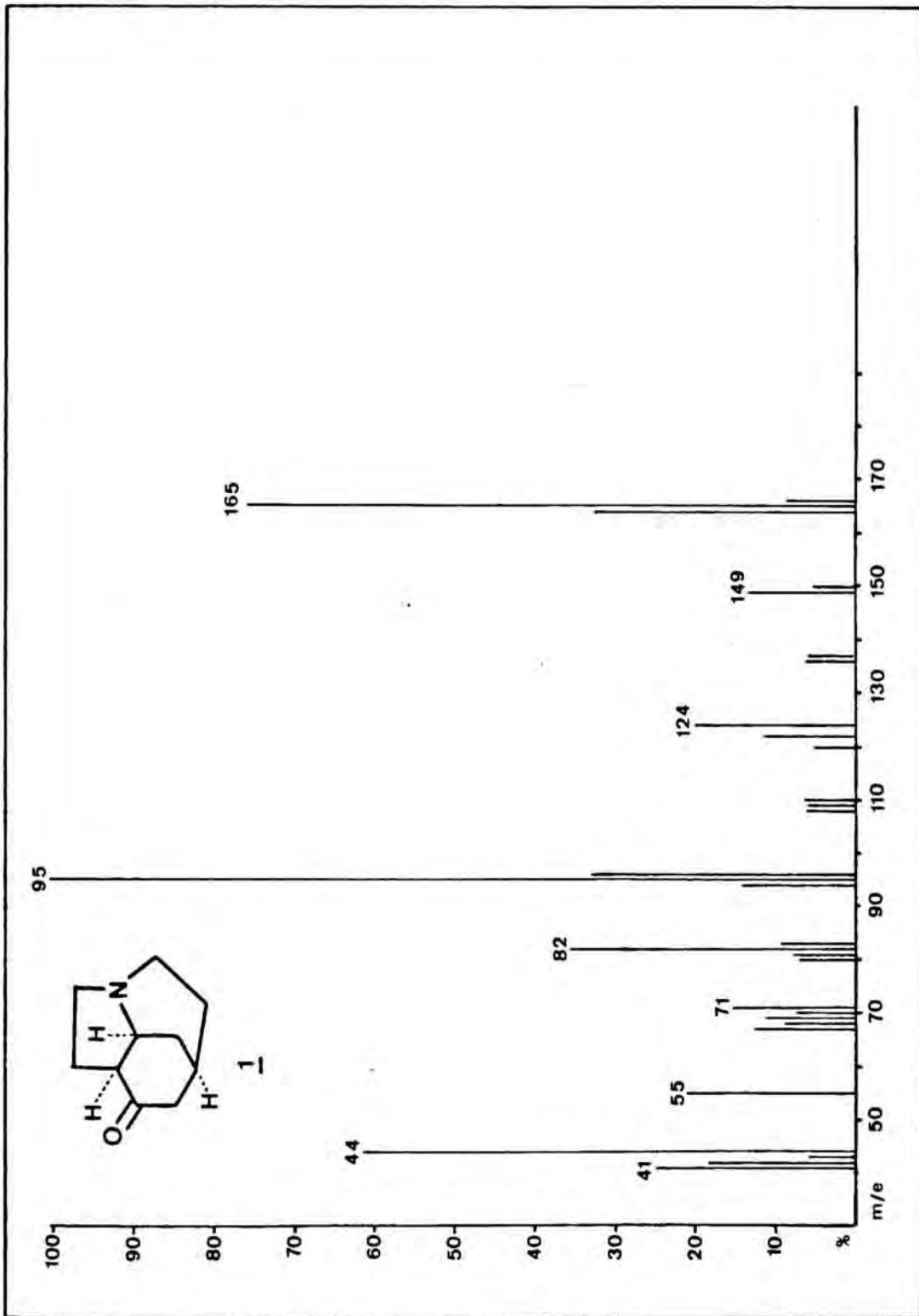
4-Azatriciclo[5.2.2.0^{4,8}]undecan-11-ona

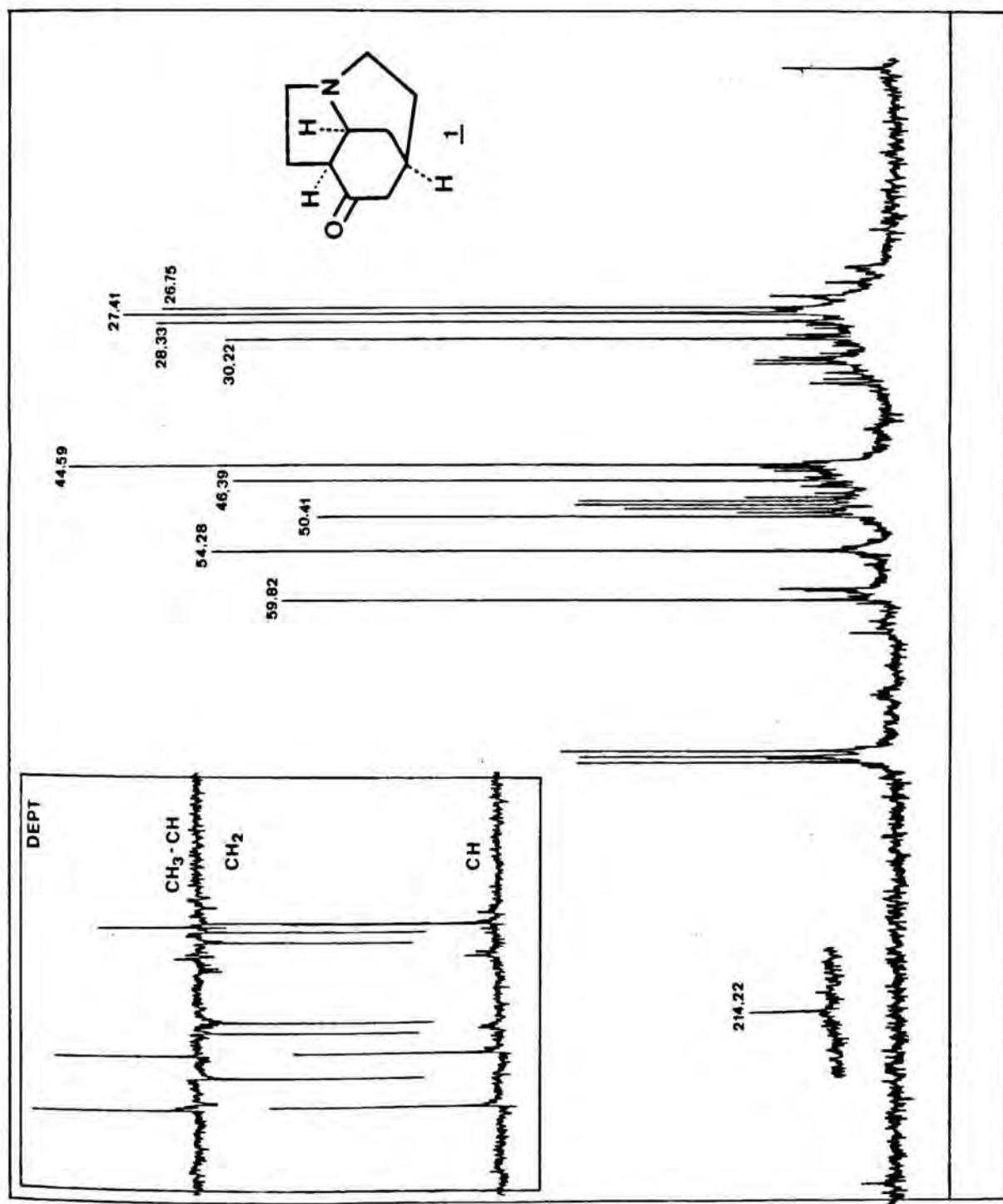


$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 4-Azatriciclo[5.2.2.0^{4,8}]undecan-11-ona



$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 4-Azatriciclo[5.2.2.0^{4,8}]undecan-11-ona
Ampliació zona 1 a 3,5 ppm

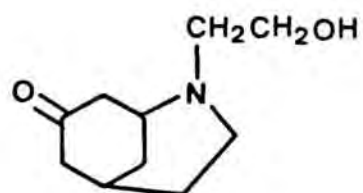
Espectre de masses de la 4-azabicyclo[5.2.2.0^{4,8}]undecan-11-ona



^{13}C -RMN 50,6 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$): 4-Azatriciclo[5.2.2.0^{4,8}]undecan-11-ona

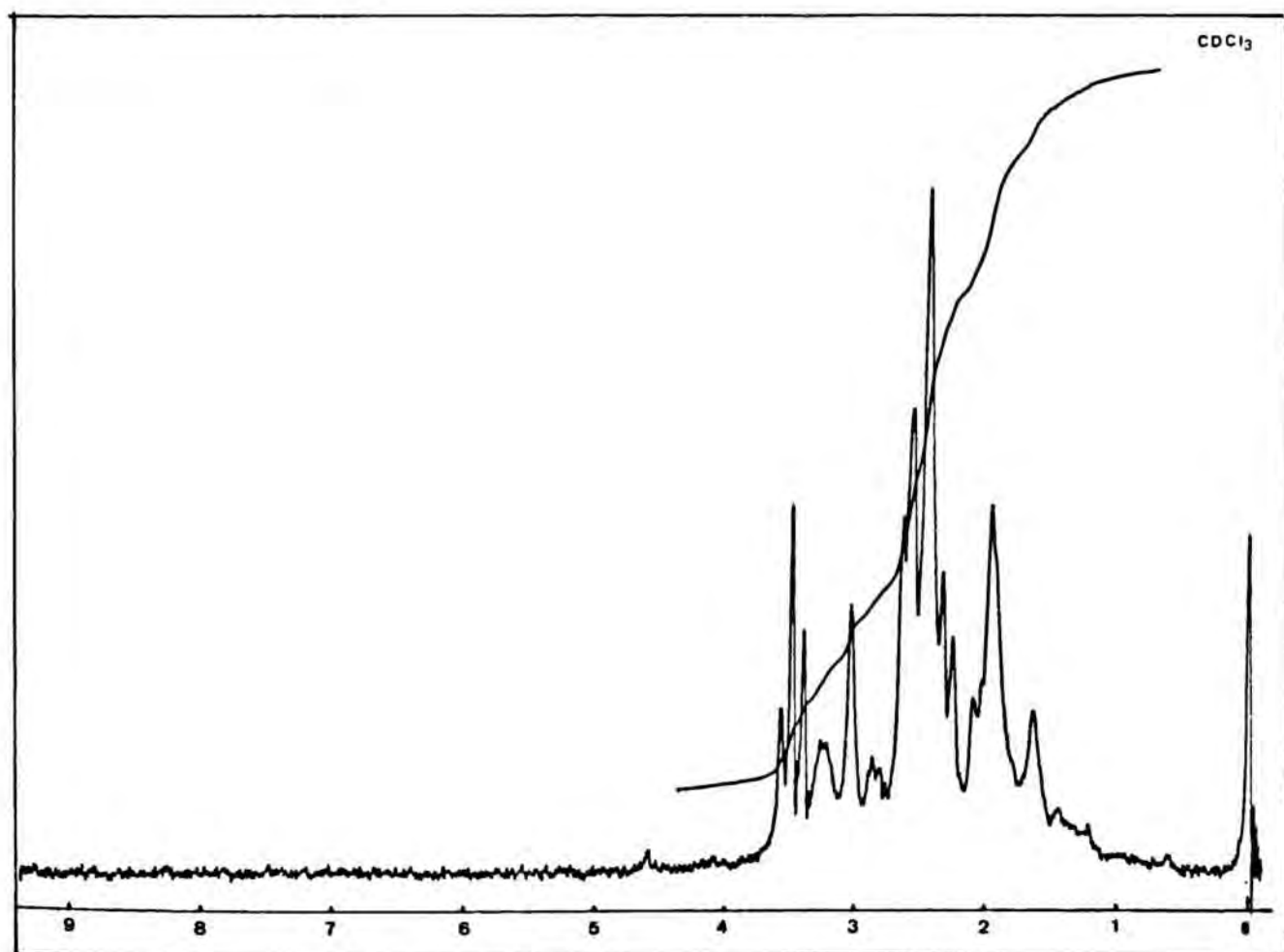
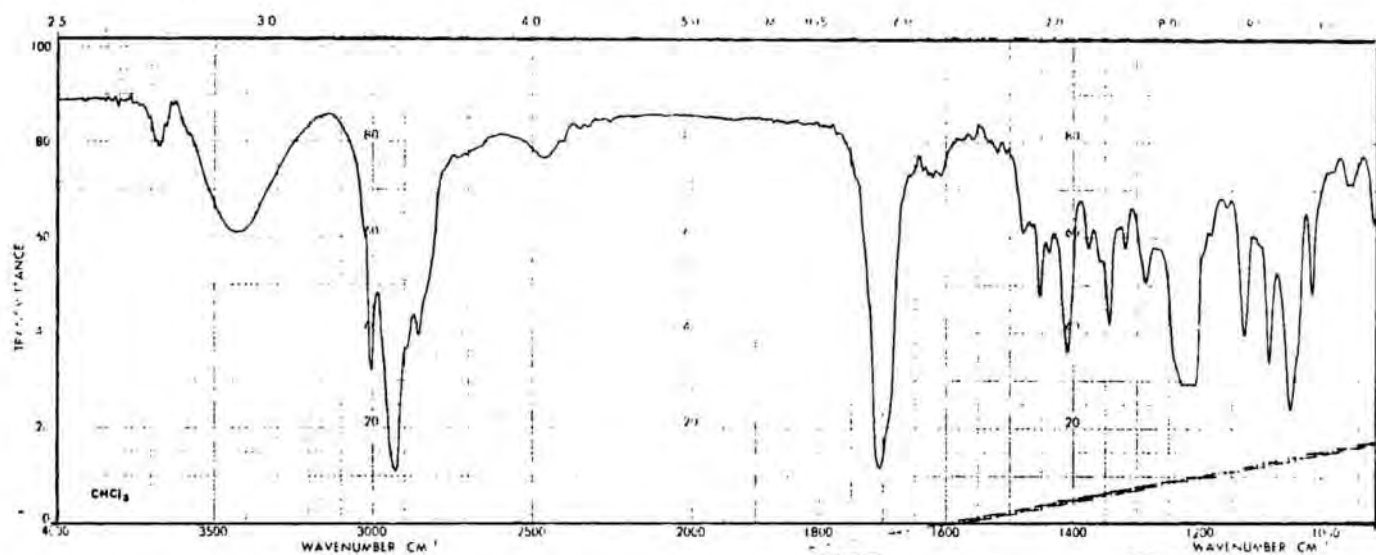
Espectre-DEPT: CH_3/CH positius, CH_2 negatius, Cq no s'observen*

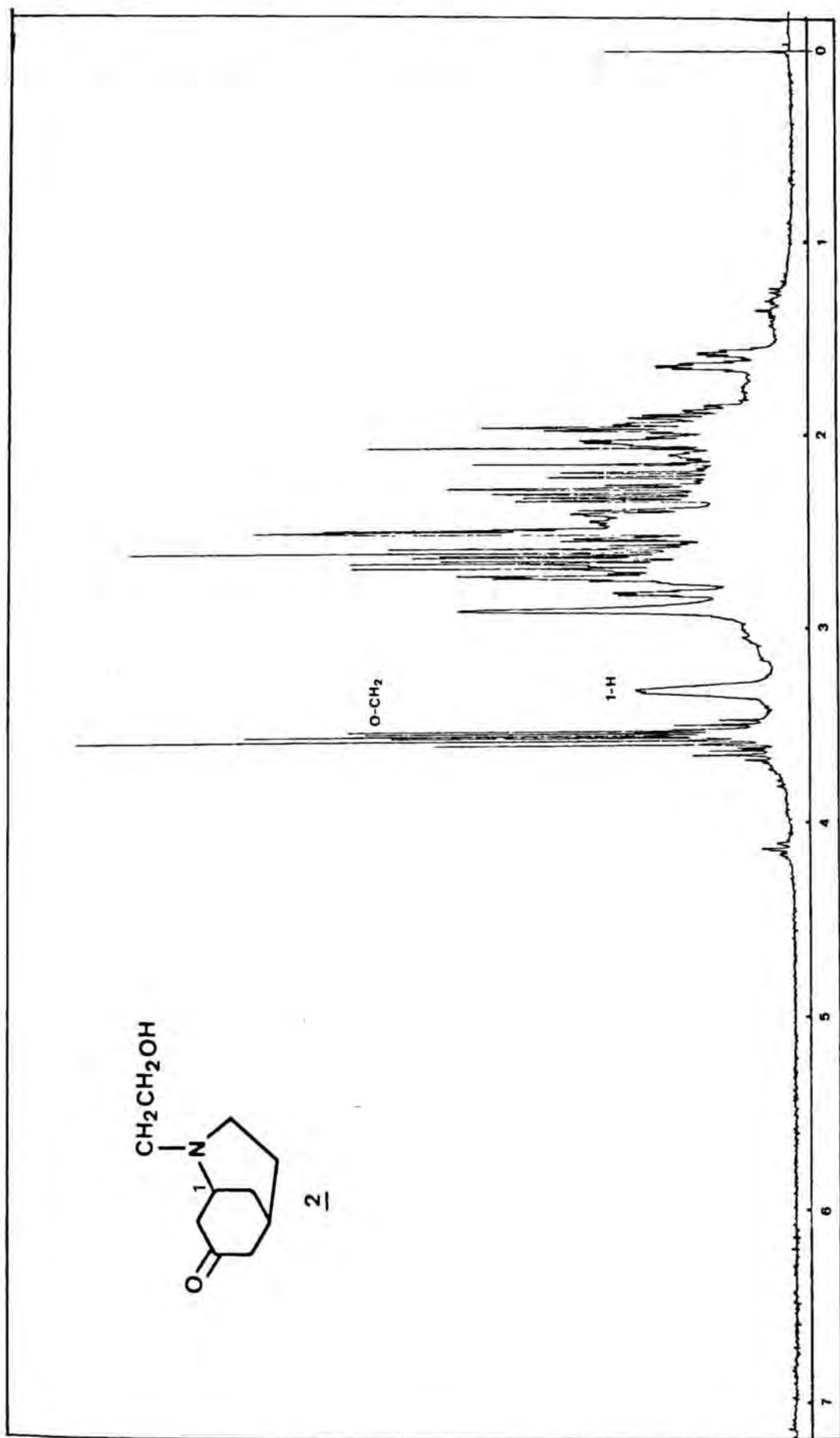
* L'assignació de tots els espectres de ^{13}C -RMN d'aquesta Memòria s'ha realitzat d'acord amb els corresponents espectres-DEPT.



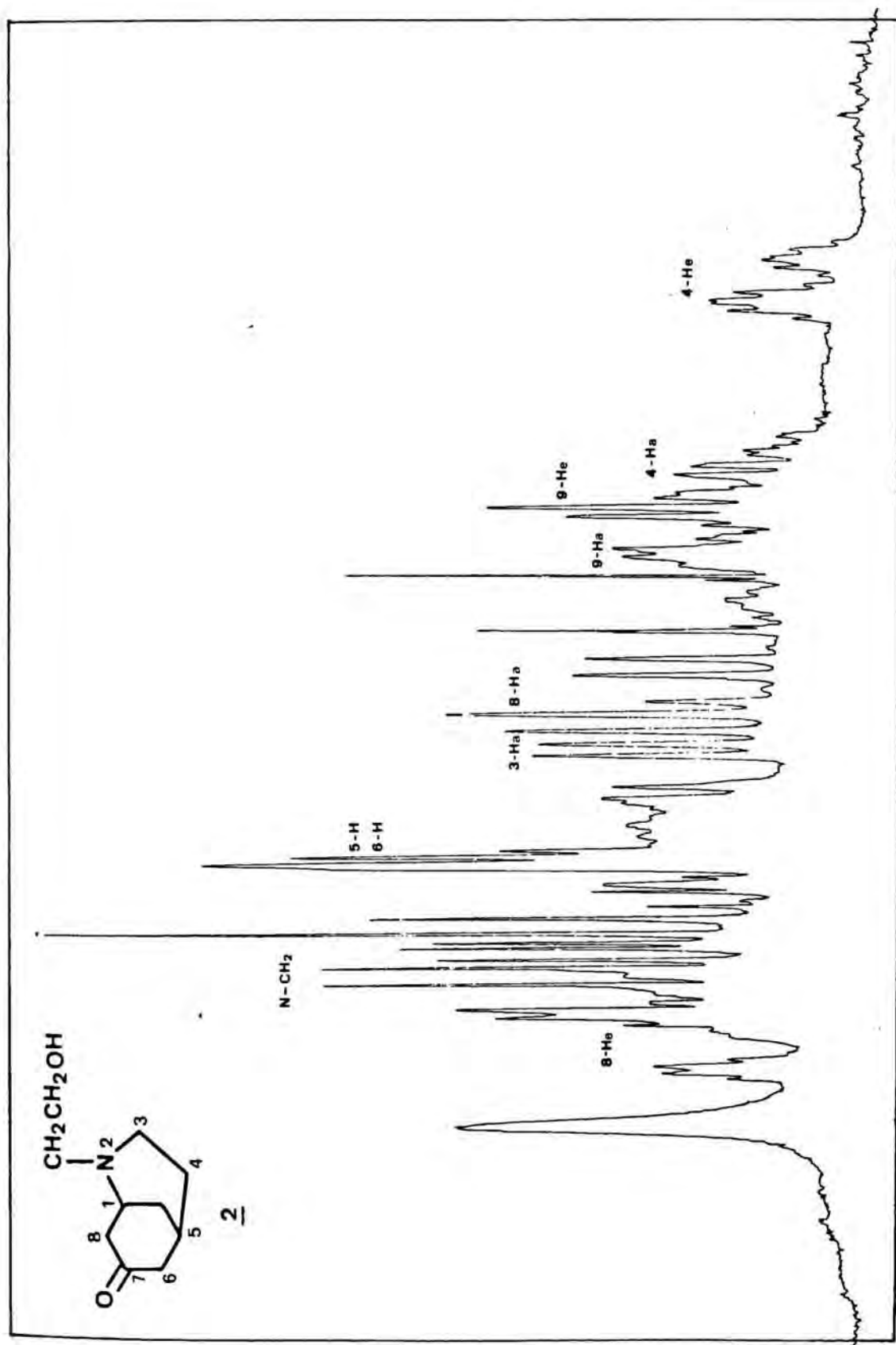
2-(2-Hidroxietyl)-2-azabicyclo[3.3.1]
nonan-7-ona

2

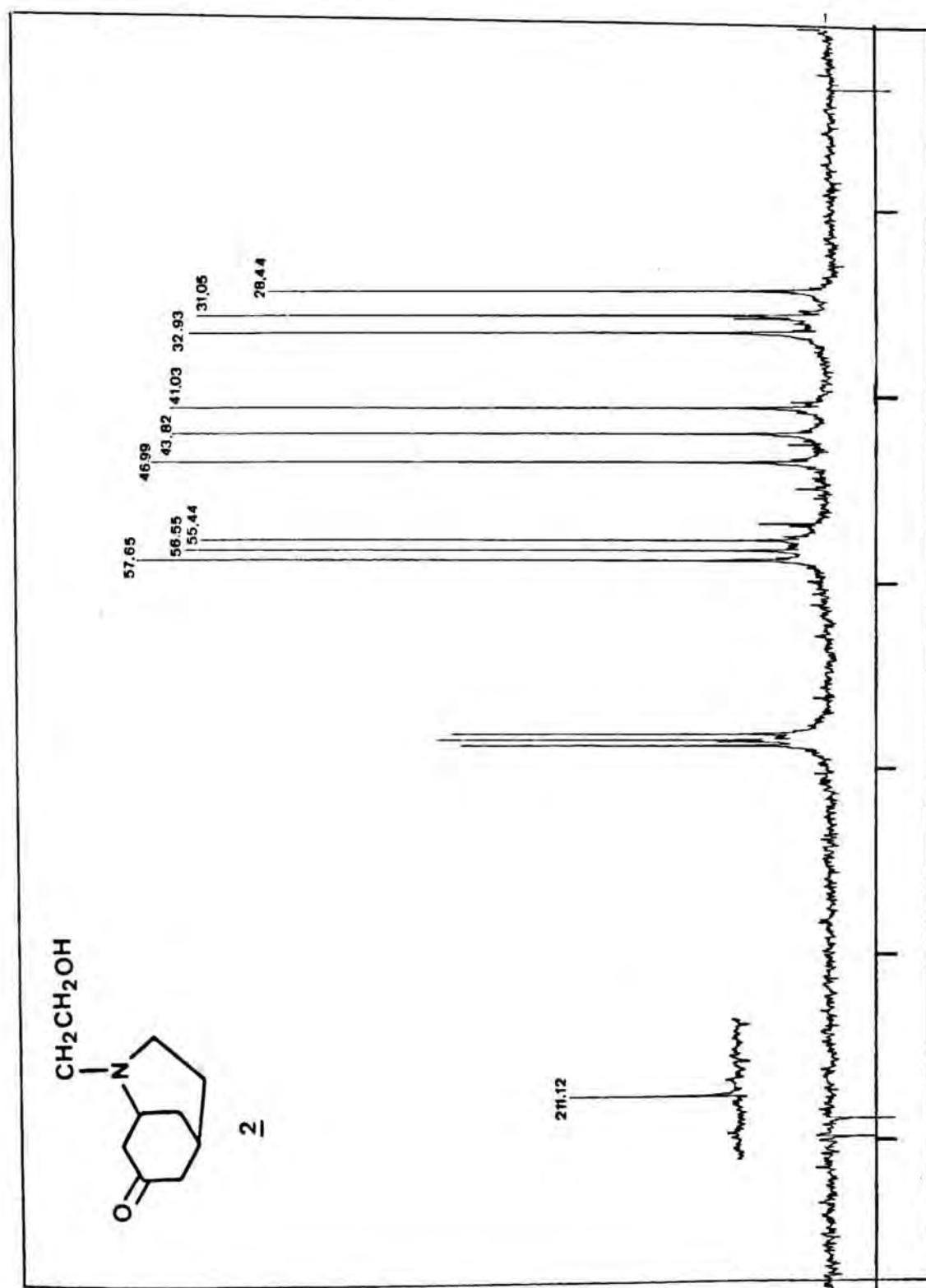




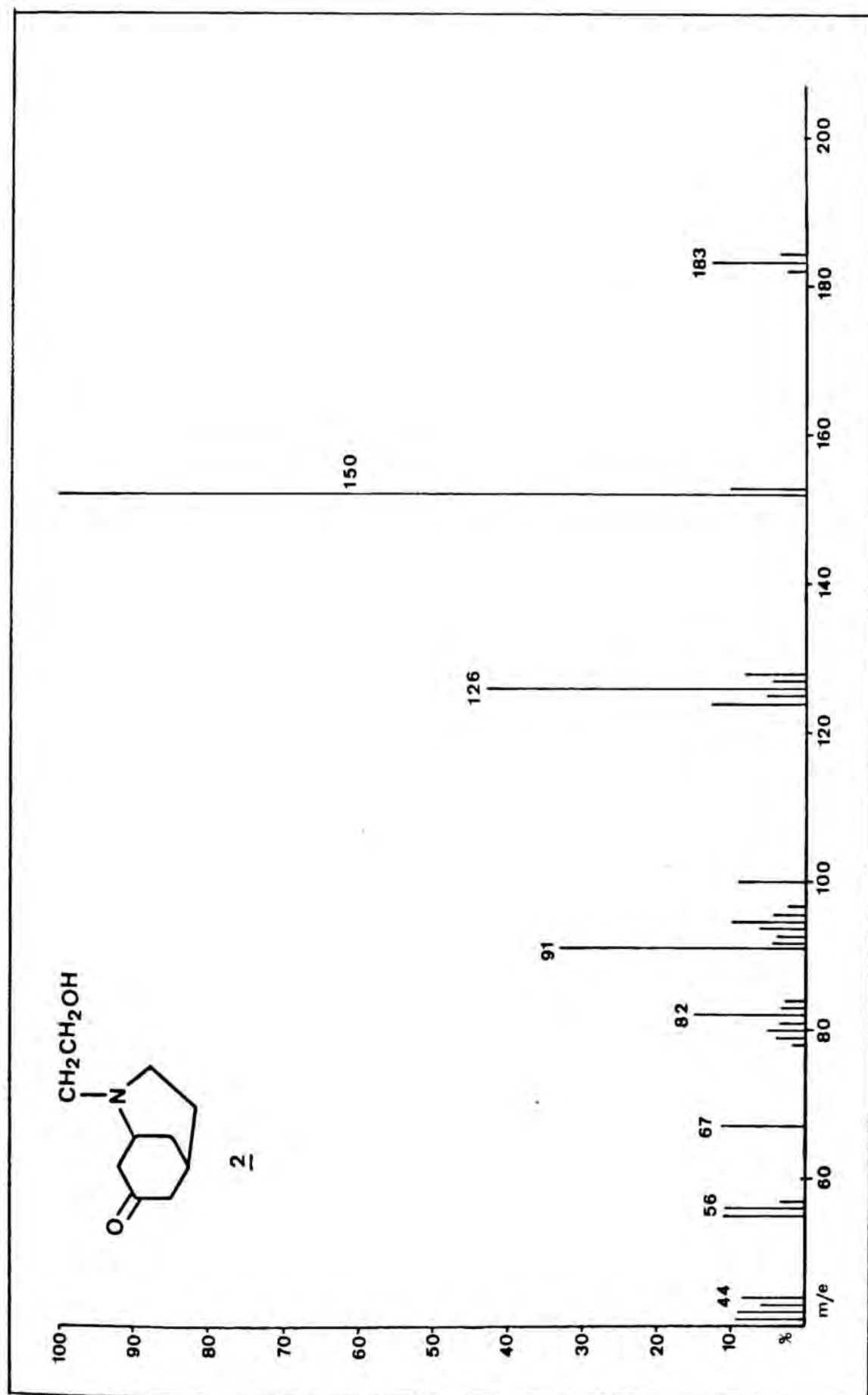
^1H -RMN (200 MHz, CD_3OD): 2-(2-(2-Hidroxietil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona)



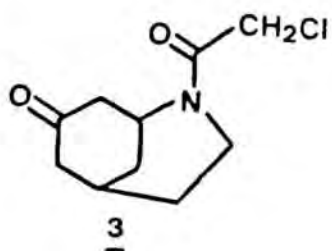
$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CD_3OD): 2-(2-Hidroxiètil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona
Ampliació zona 1-3 ppm



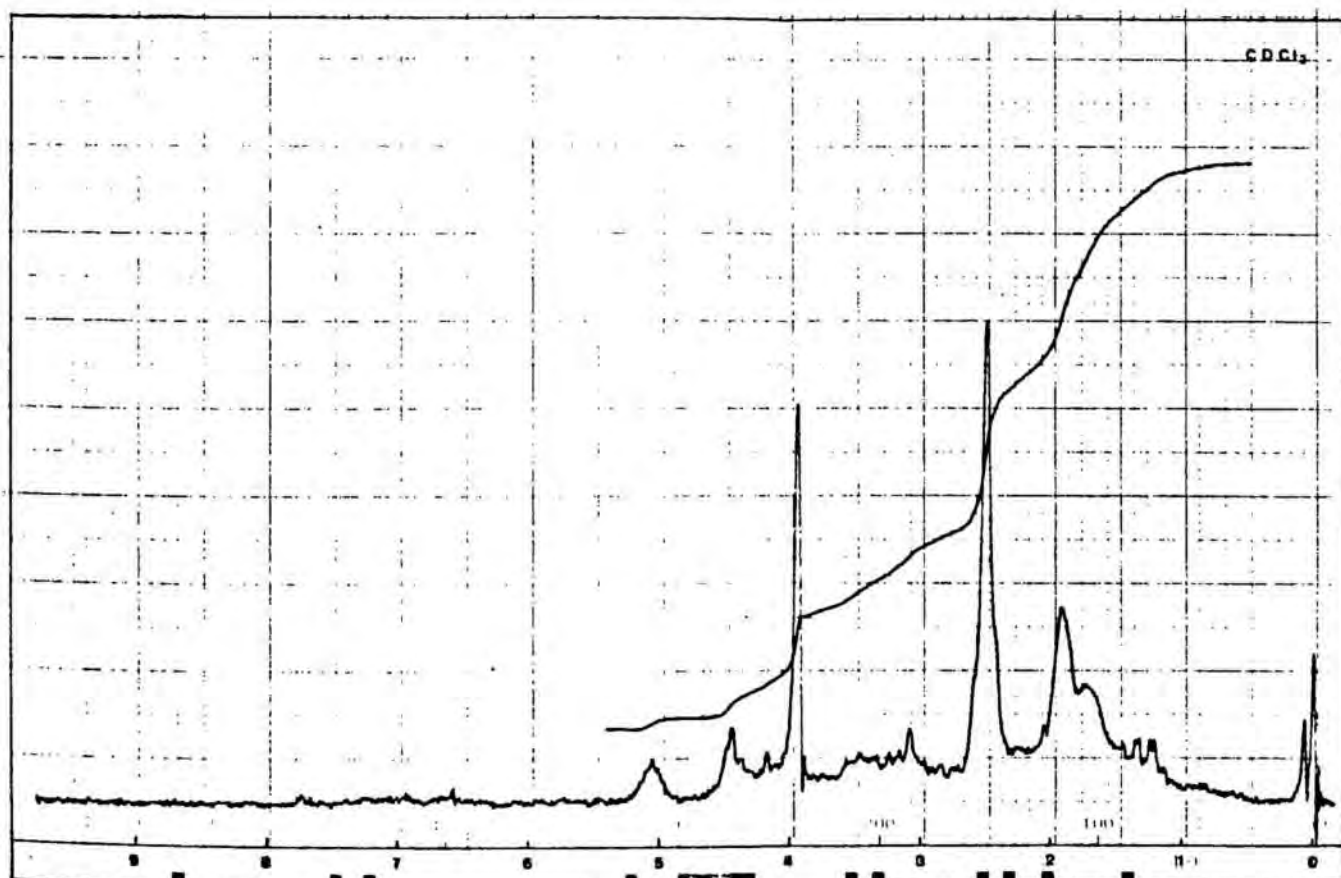
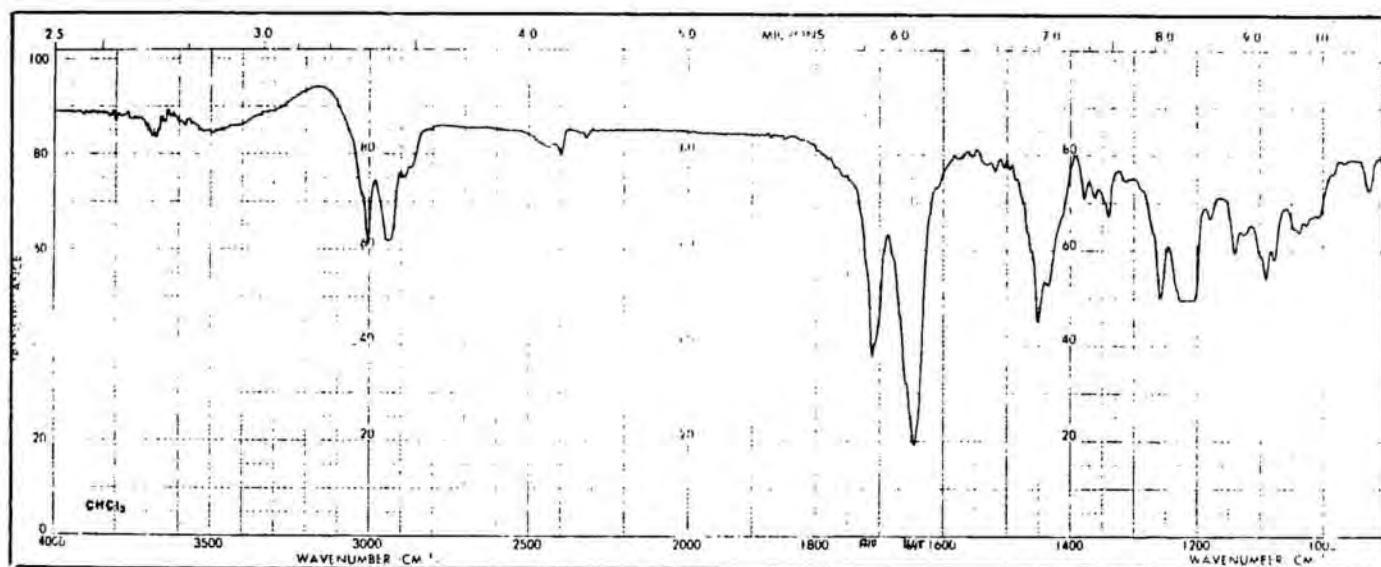
^{13}C -RMN (50,6 MHz, CDCl_3): 2-(2-Hidroxietyl)2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona

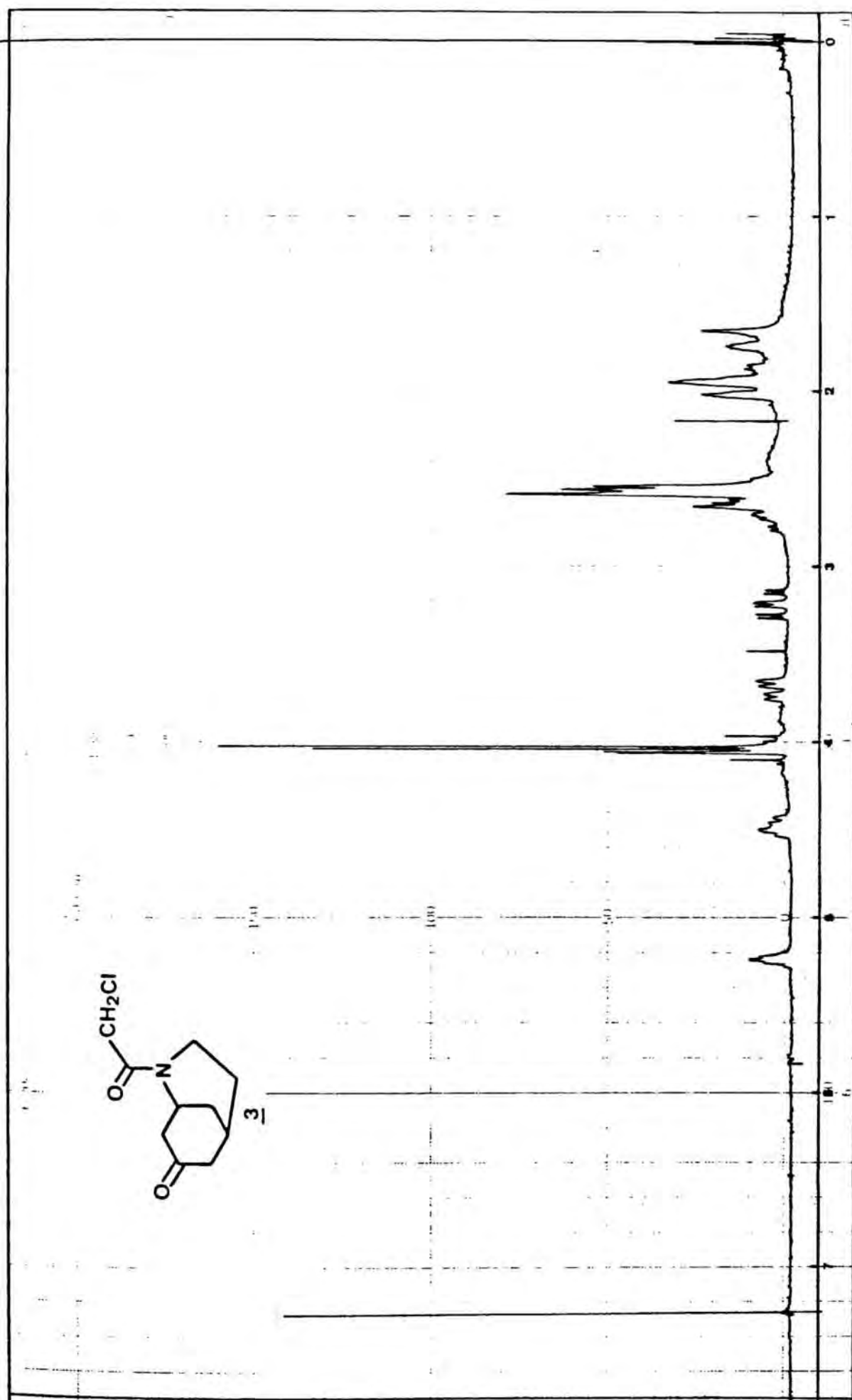


Espectre de masses de la 2-(2-hydroxiethyl)-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona

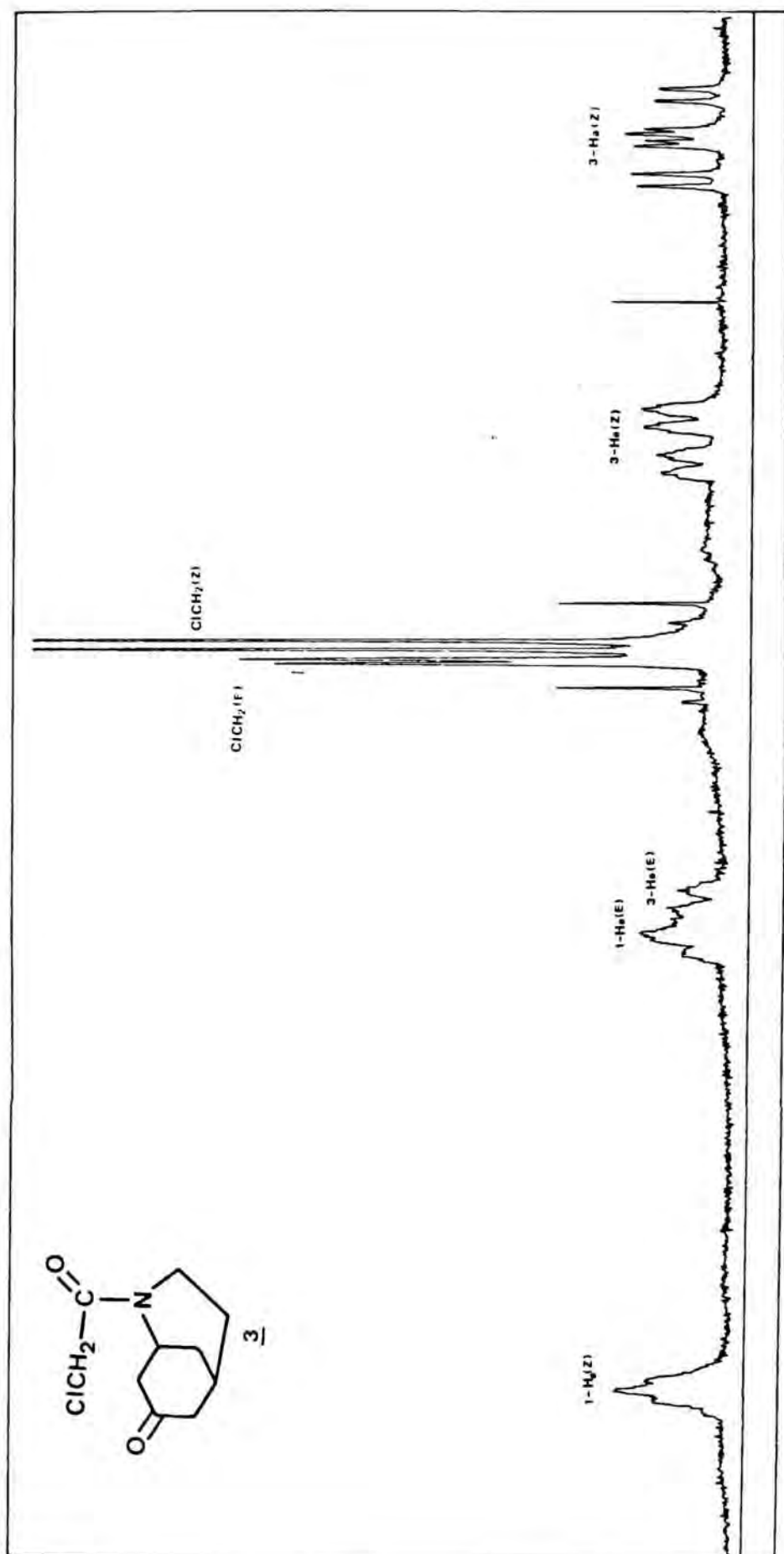


2-Chloroacetyl-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-one

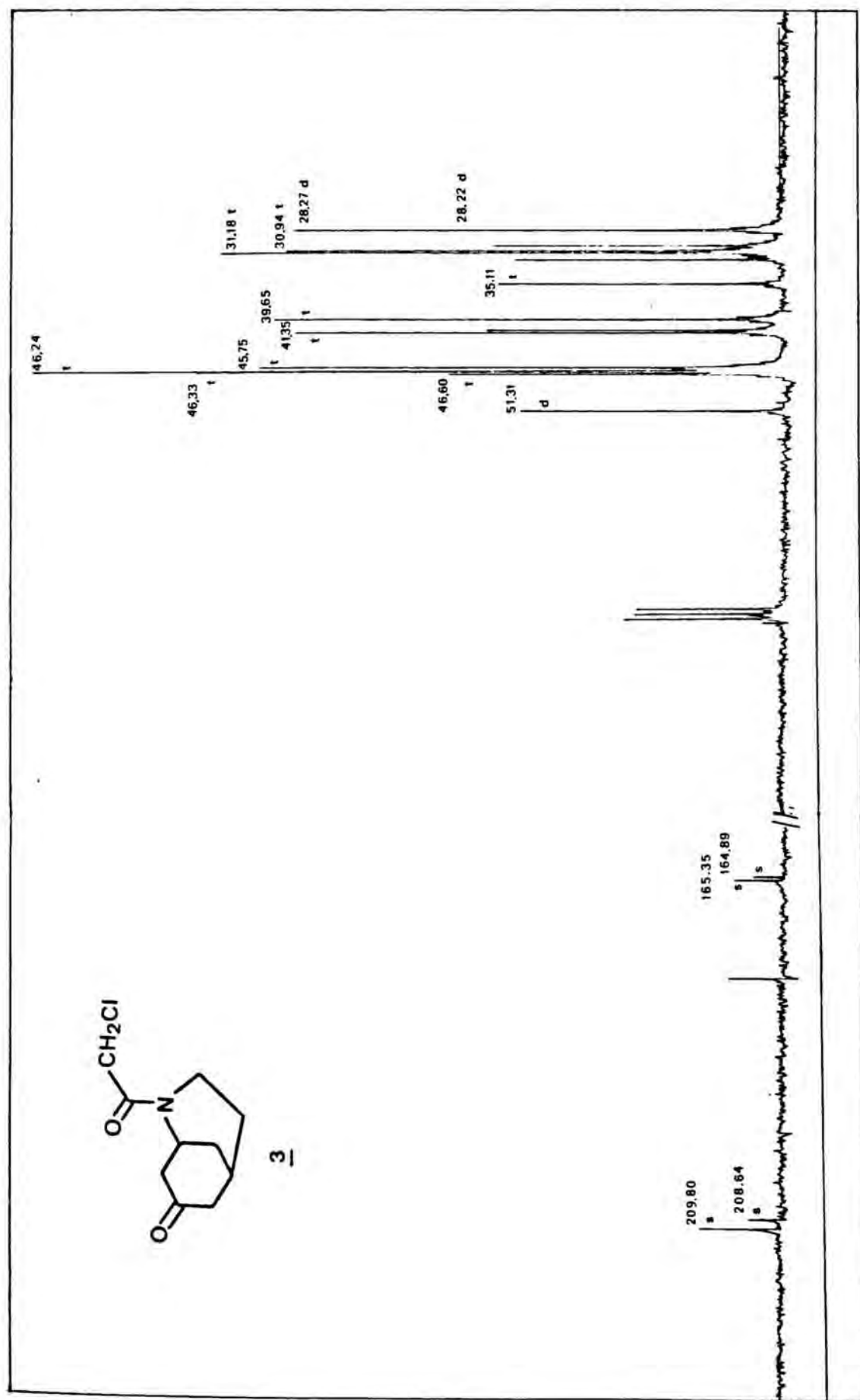


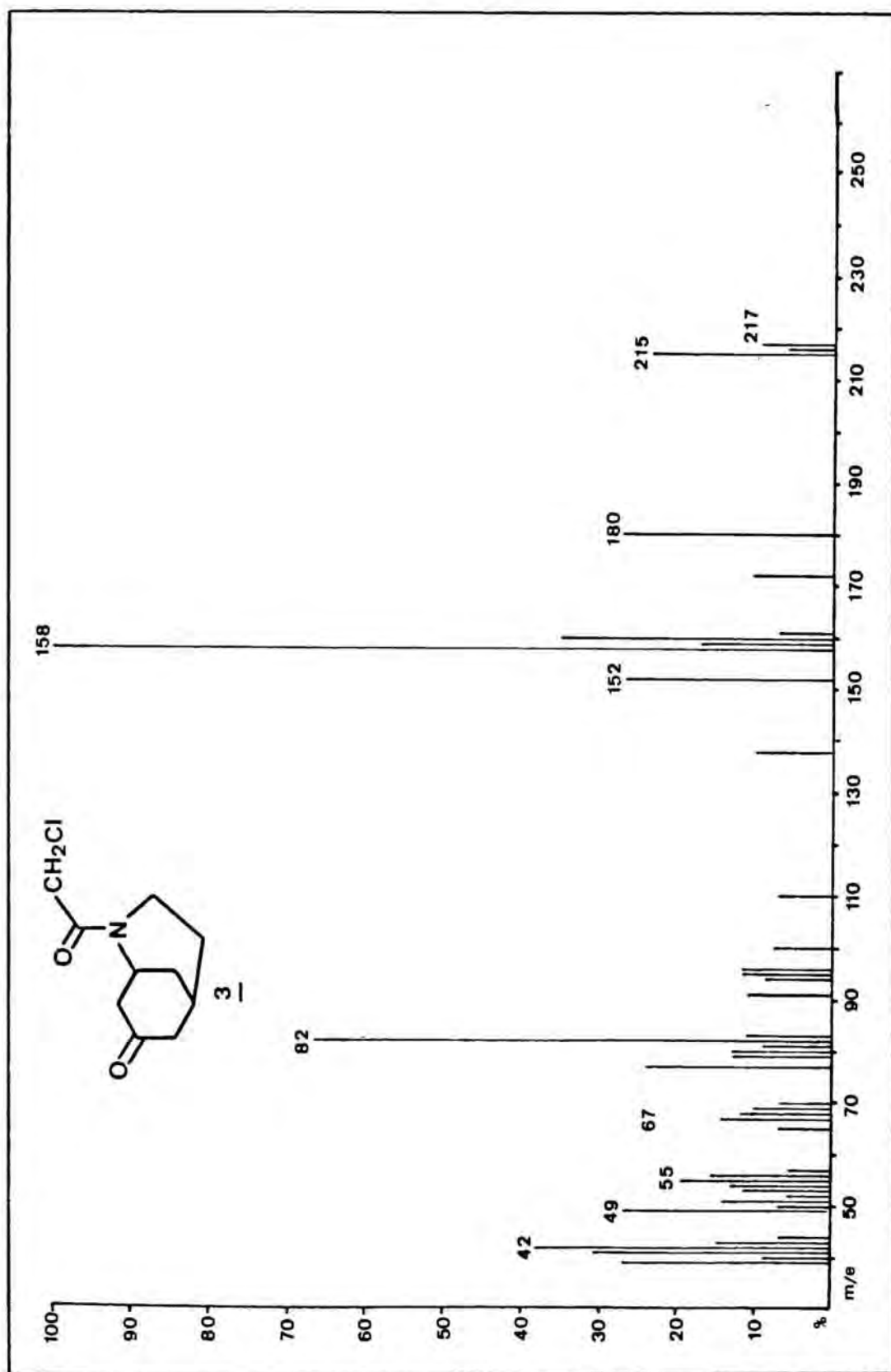


^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): 2-Chloroacetyl-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-one

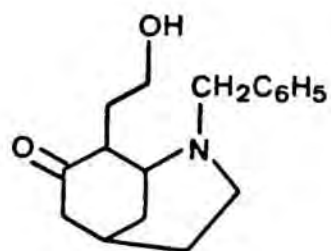


¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 2-chloromethylcarbonyl-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona
Ampliació zona 3-6 ppm


 ^{13}C -RMN (50,6 MHz, CDCl_3): 209.80, 208.64, 165.35, 164.89, 46.24, 46.33, 45.75, 41.35, 39.65, 35.11, 31.18, 30.94, 28.27, 28.22, 51.31

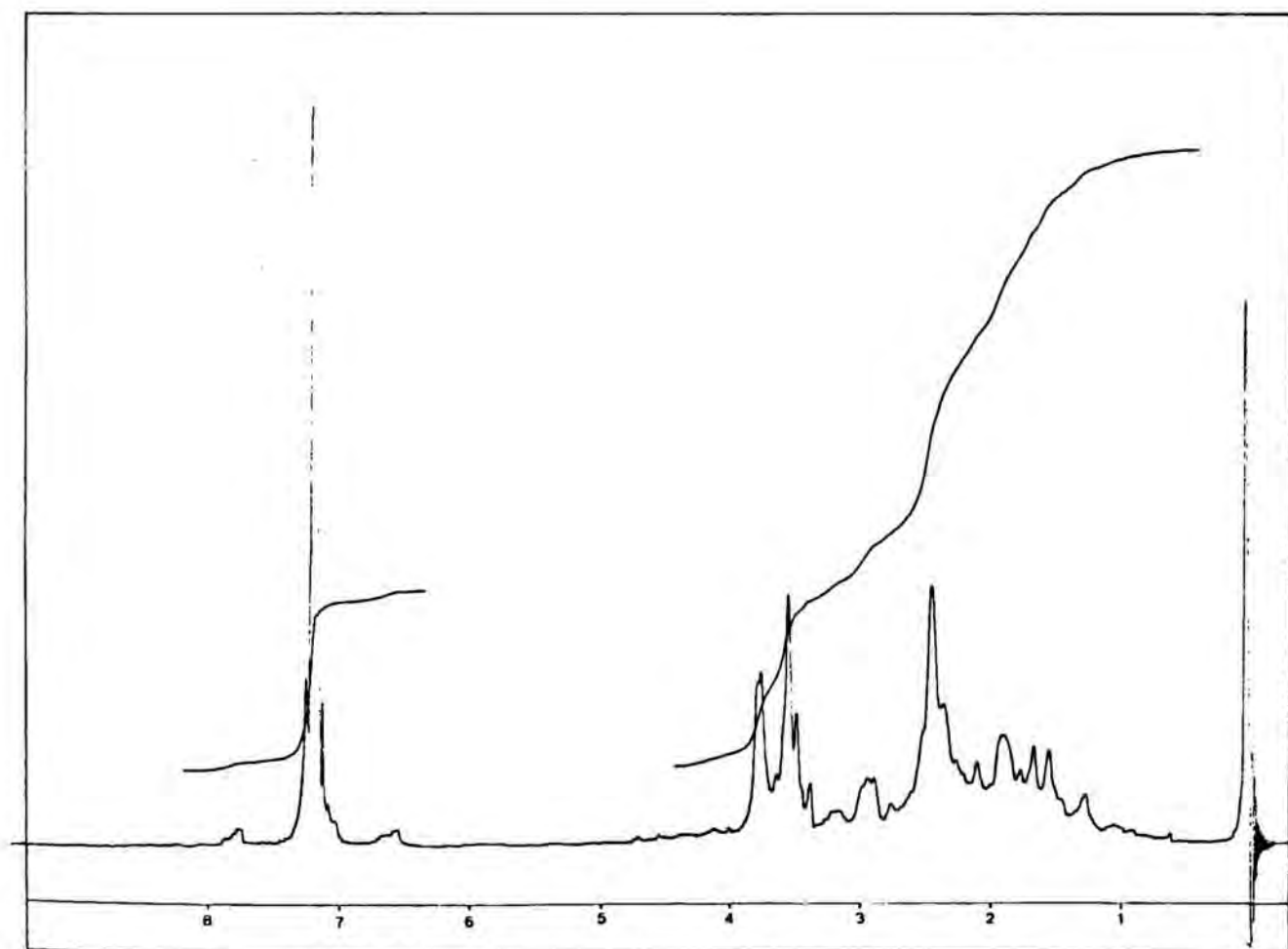
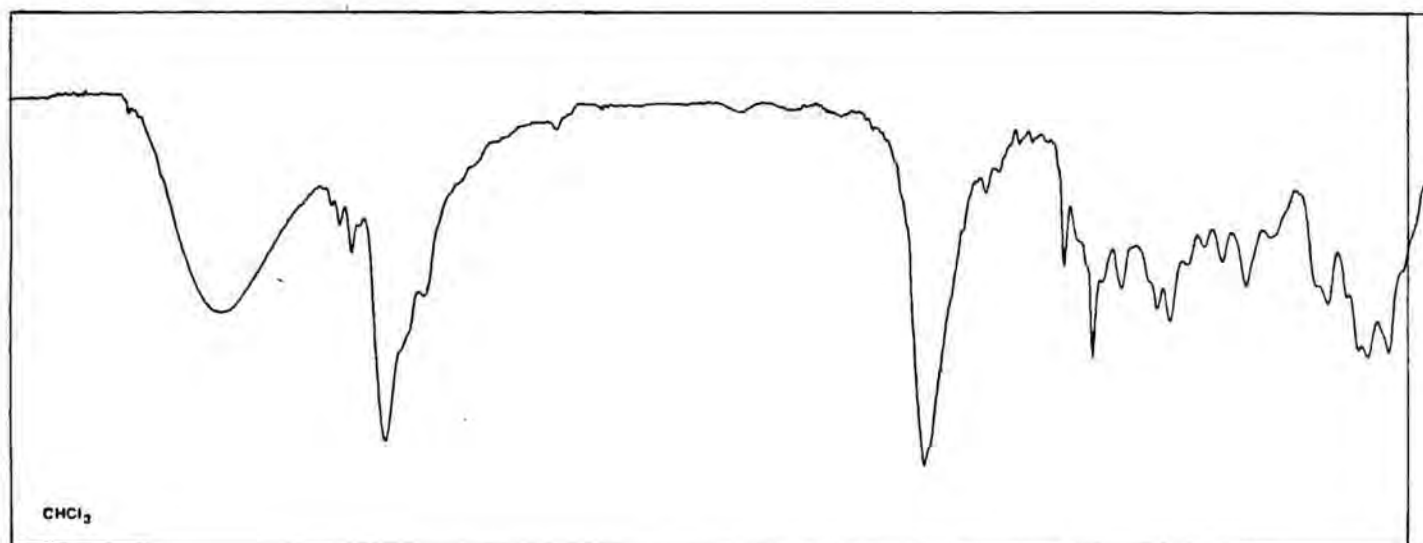


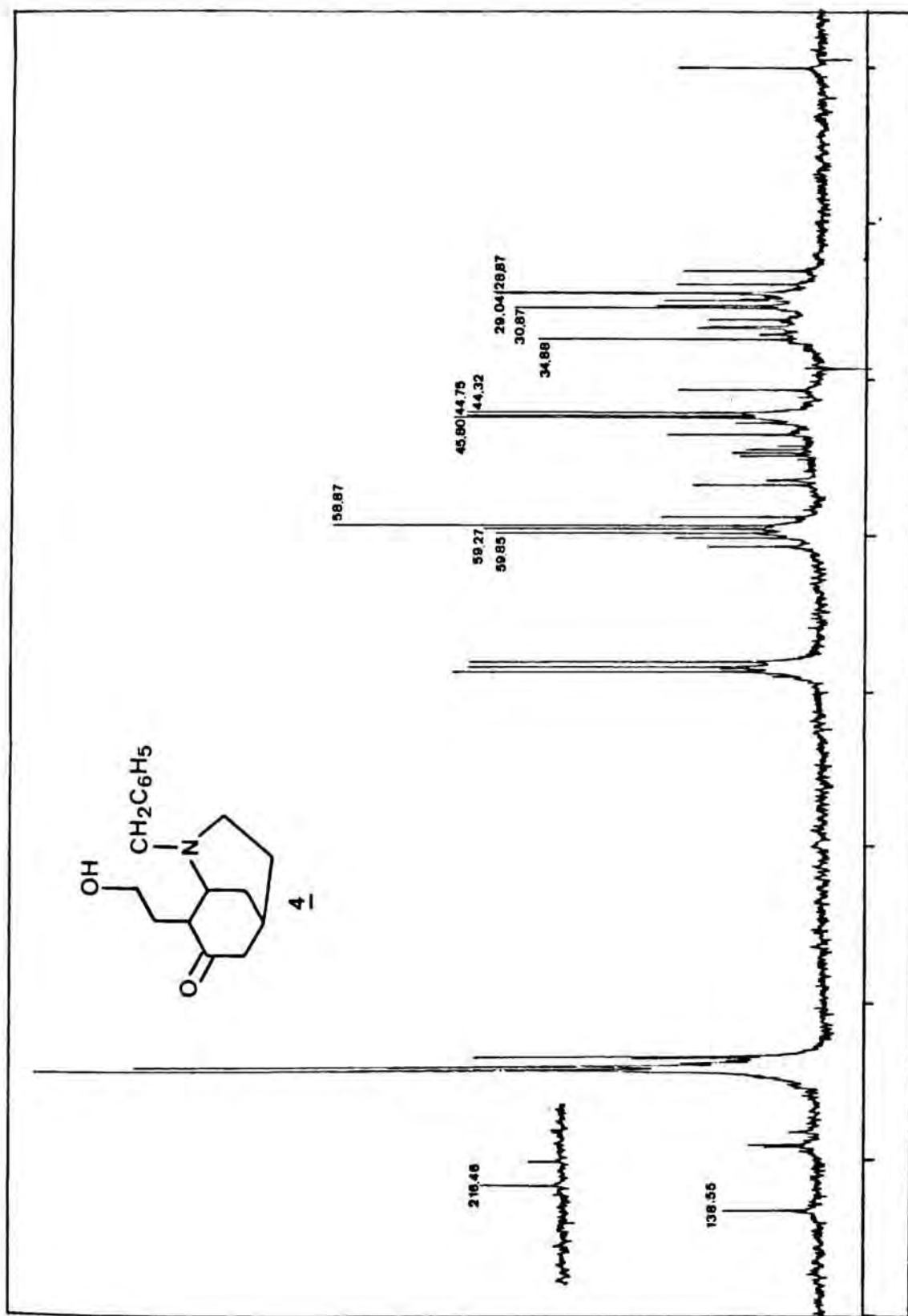
Espectre de masses de la 2-chloroacetyl-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona



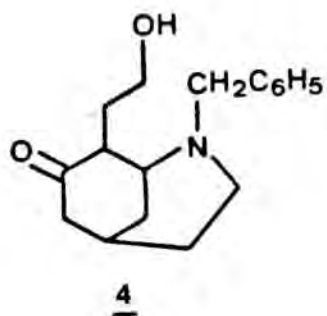
2-Benzil-8-(2-hidroxietyl)-2-azabicyclo
[3.3.1]nonan-7-ona

4

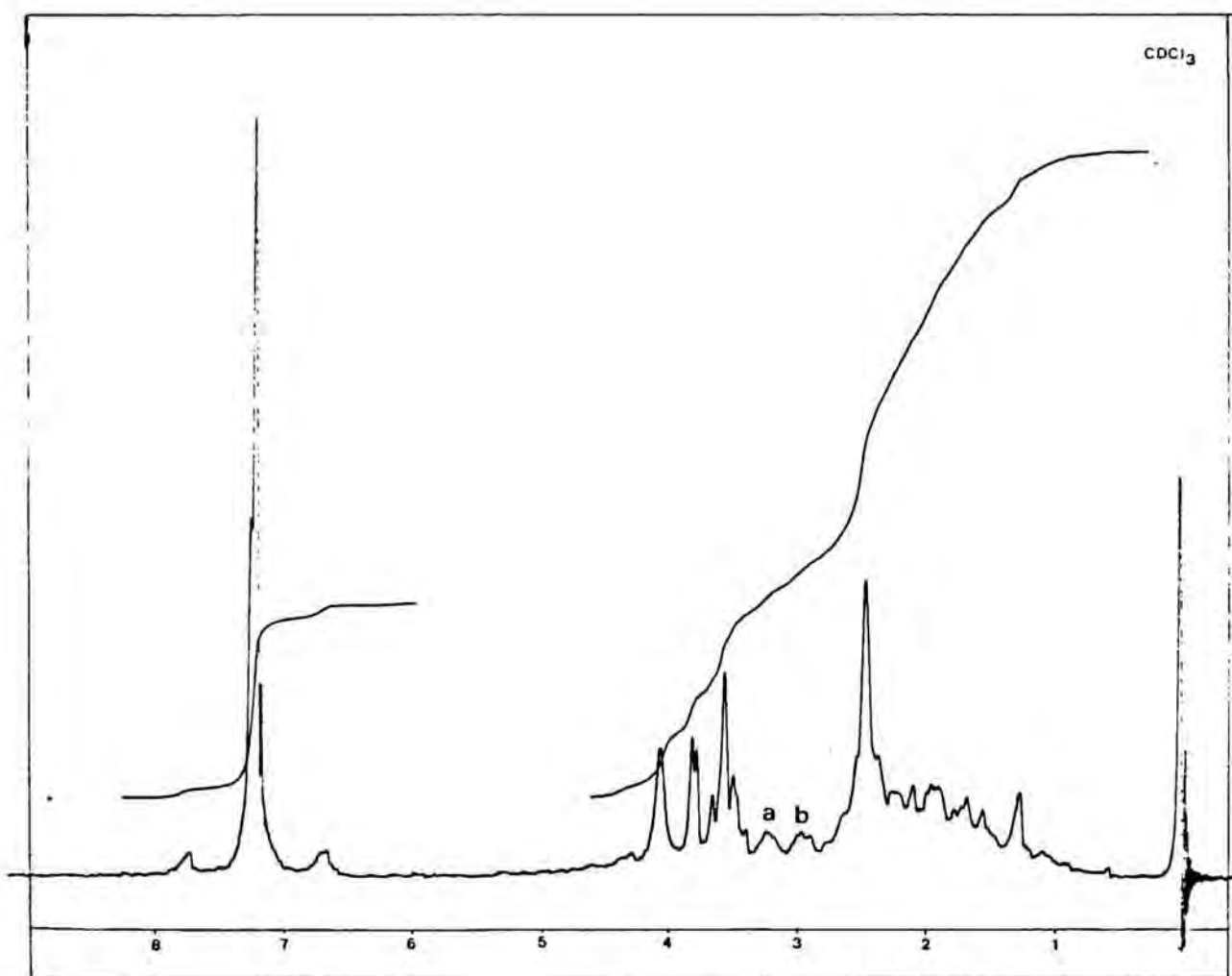




^{13}C -RMN (50,6 MHz, CDCl_3): 2-Benzil-8-(2-hidroxietyl)-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona



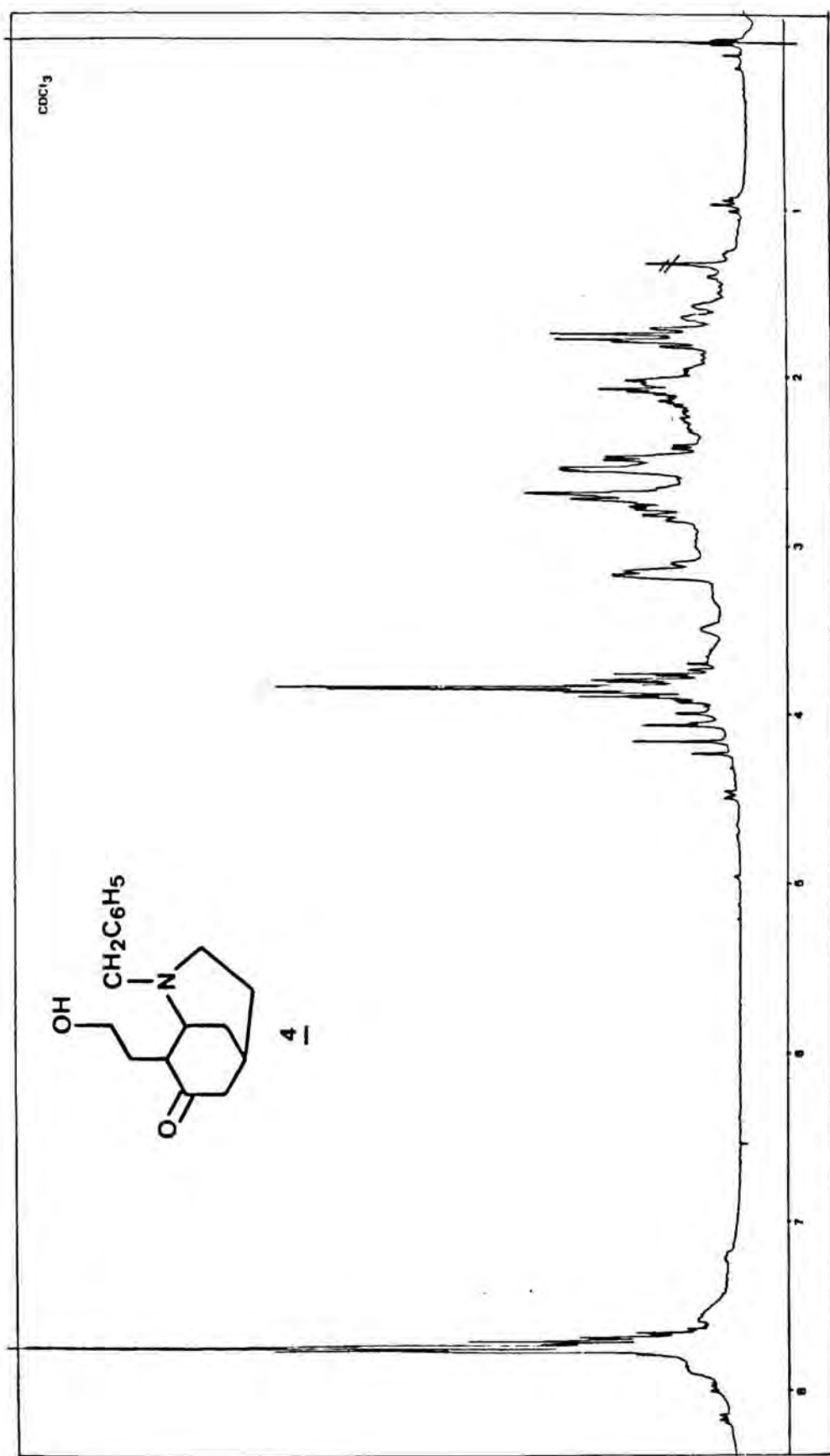
2-Benzil-8-(2-hidroxiètil)-2-azabicyclo-
[3.3.1]nonan-7-ona

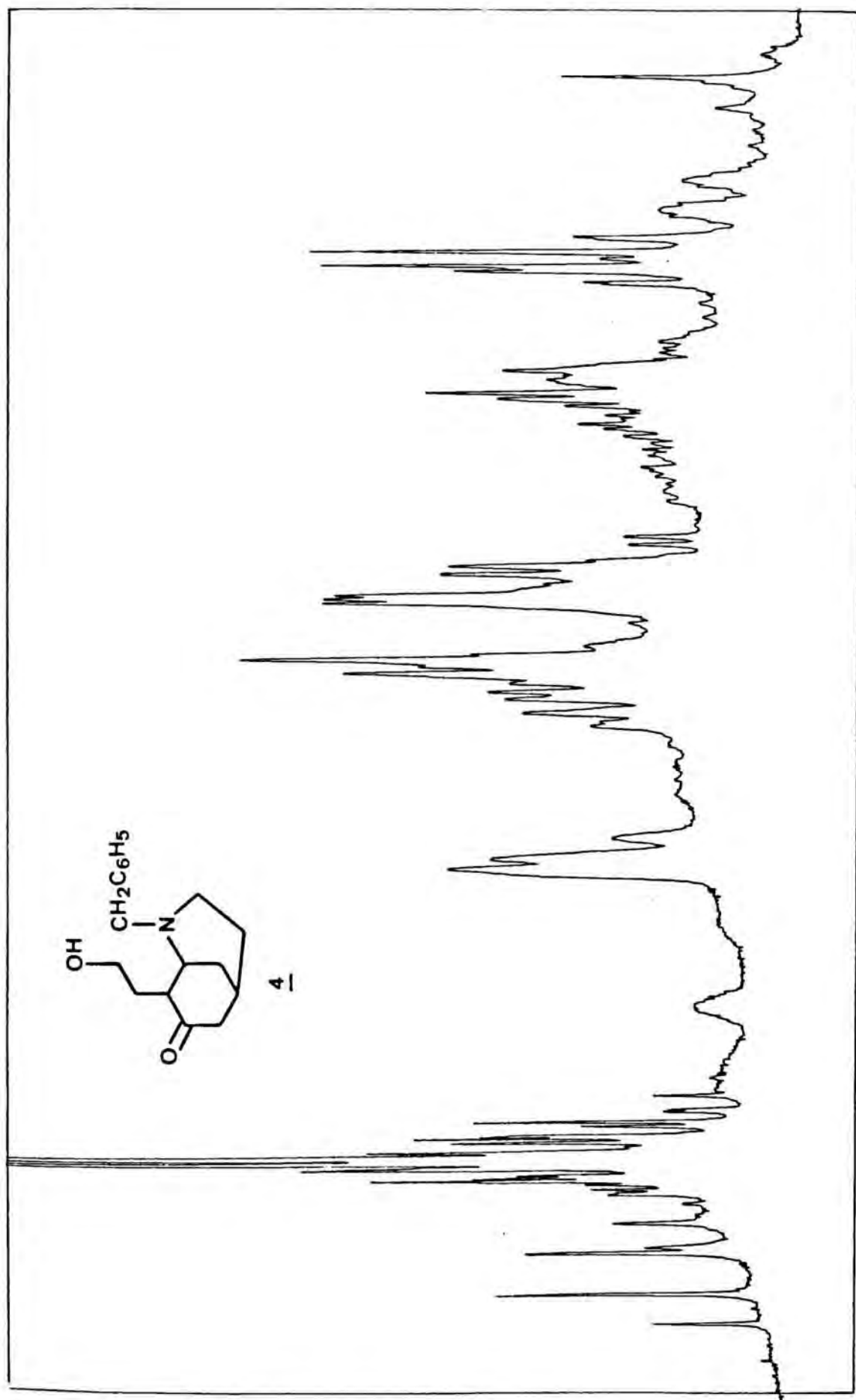


Barreja de 4-*exo* i 4-*endo* (1:1).

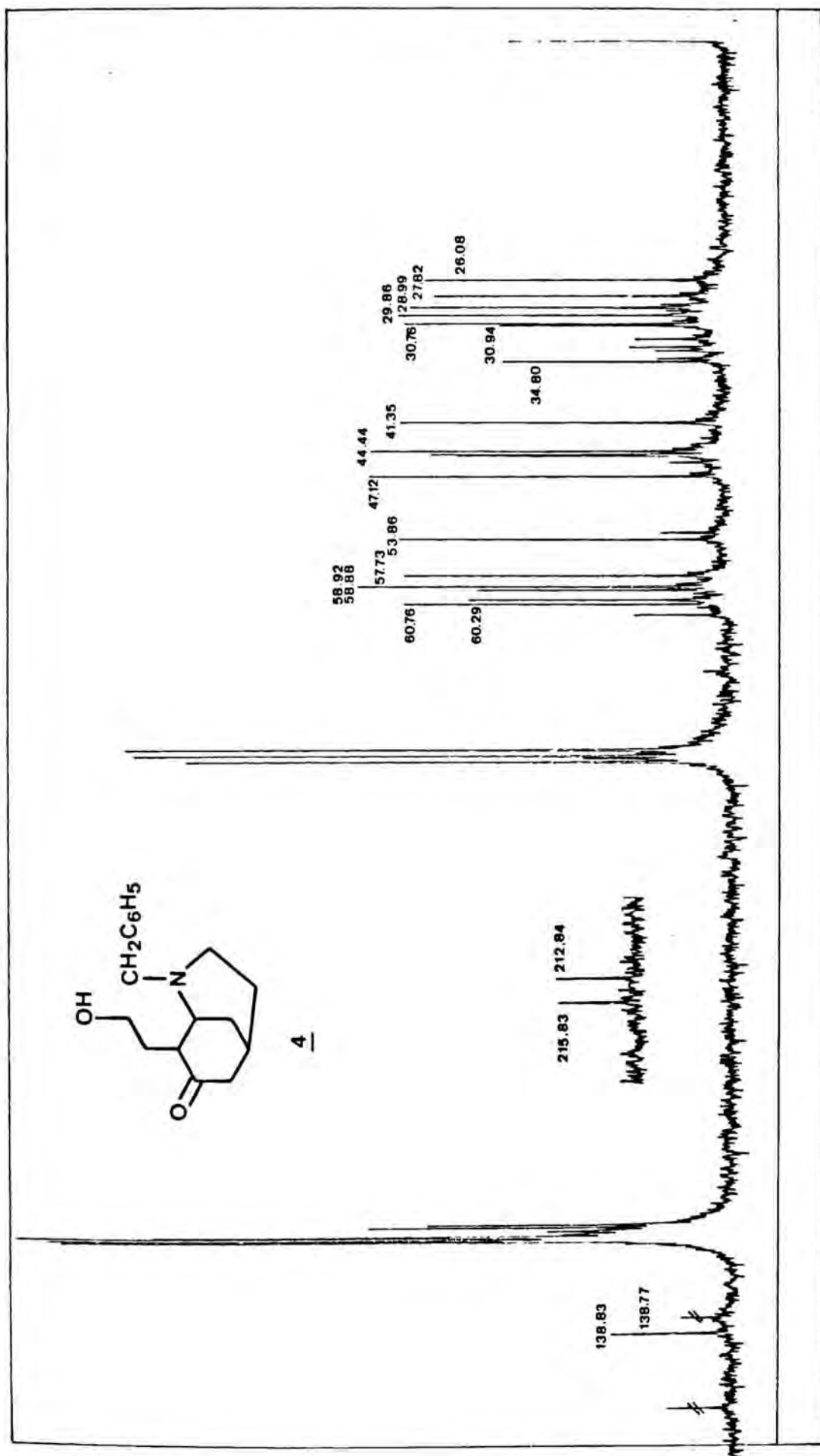
a: protó 1-He de l'isòmer *endo* (3,2).

b: protó 1-He de l'isòmer *exo* (2,9).

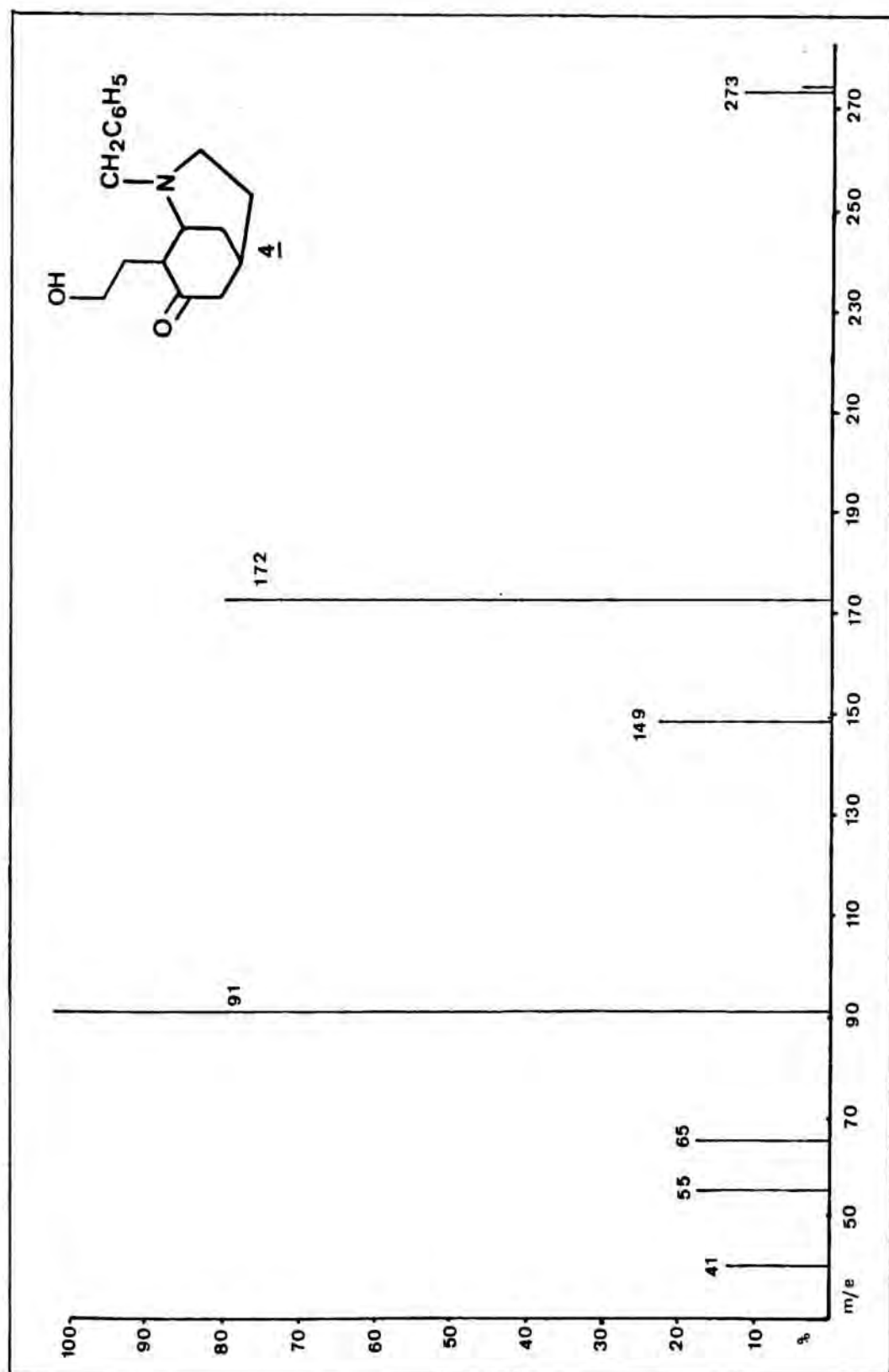




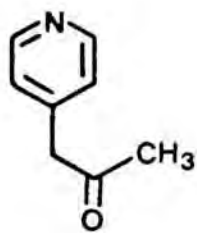
¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 2-Benzil-8-(2-hidroxiètil)-2-azabiciclo[3.3.1]nonan-7-ona
Ampliació zona 1,0-4,3 ppm



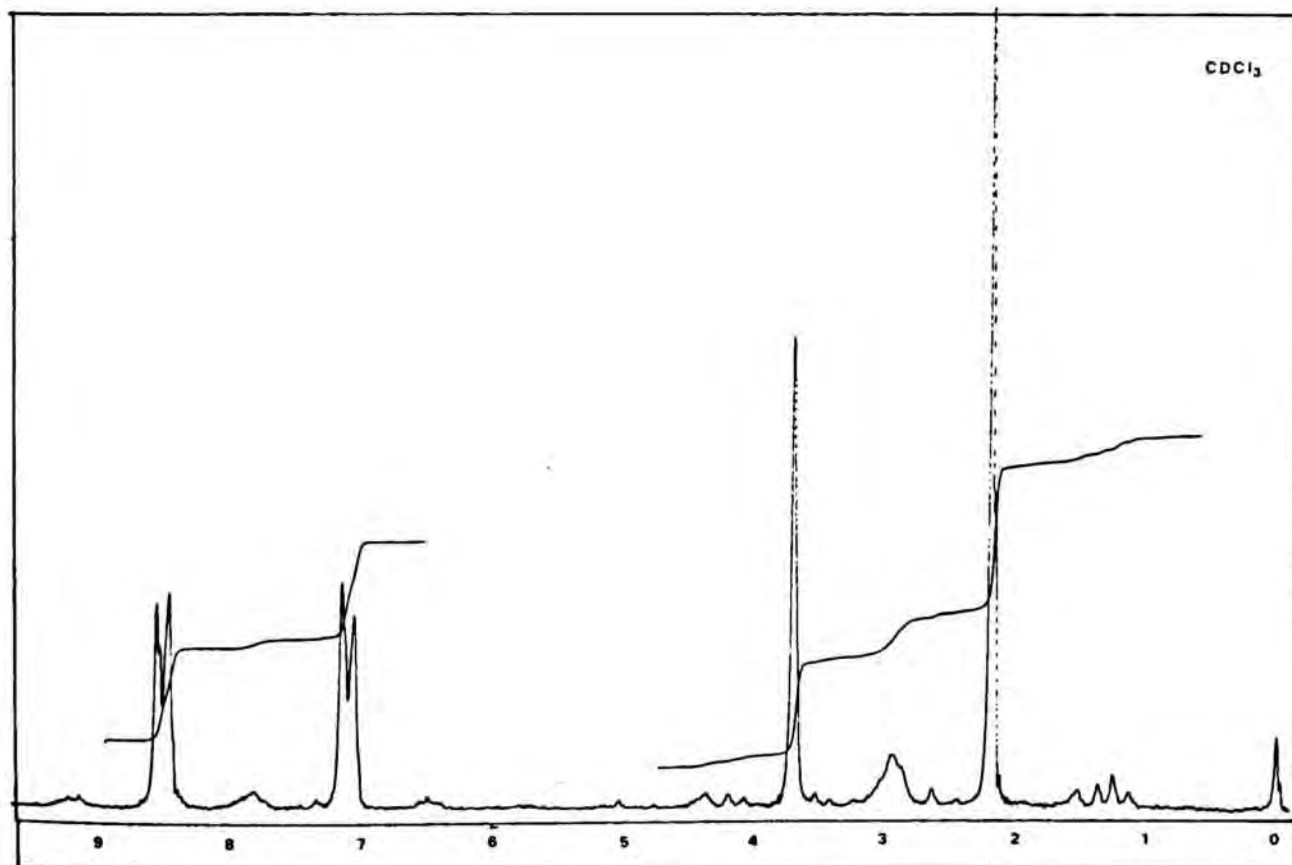
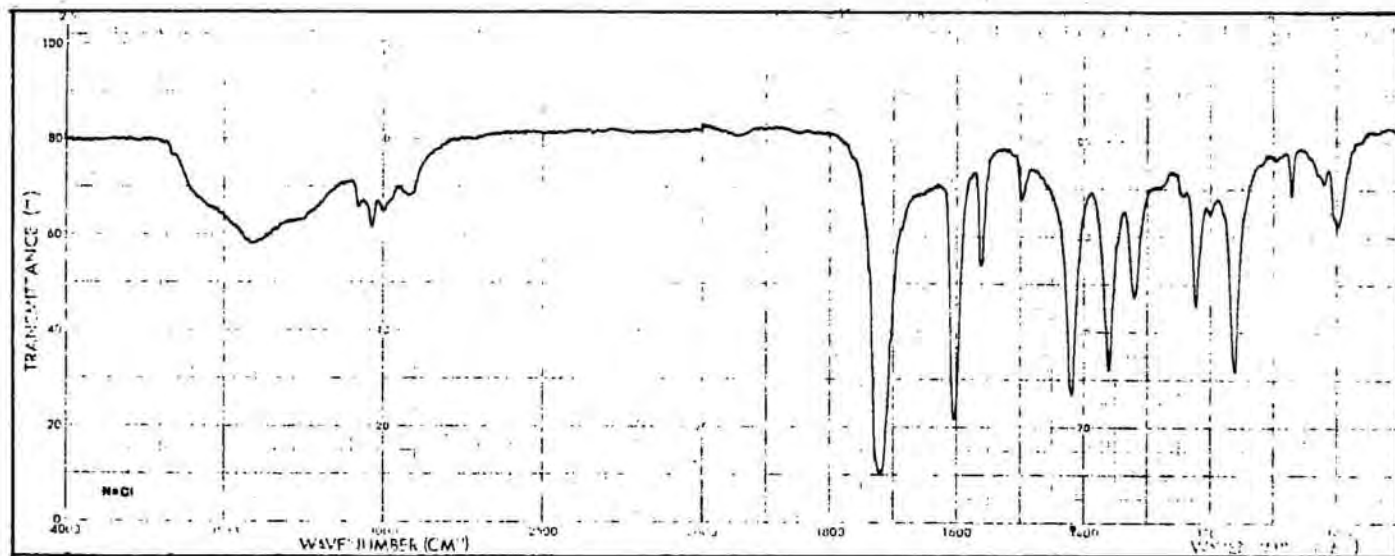
^{13}C -RMN (50,6 MHz, CDCl_3): 2-Benzil-8-(2-hidroxietyl)-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona
Barreja 4-exo i 4-endo (1:1)

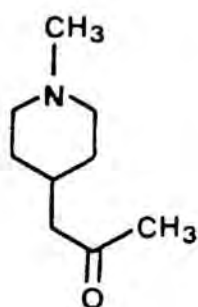


Espectre de masses de la 2-benzil-8-(2-hidroxiètil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona

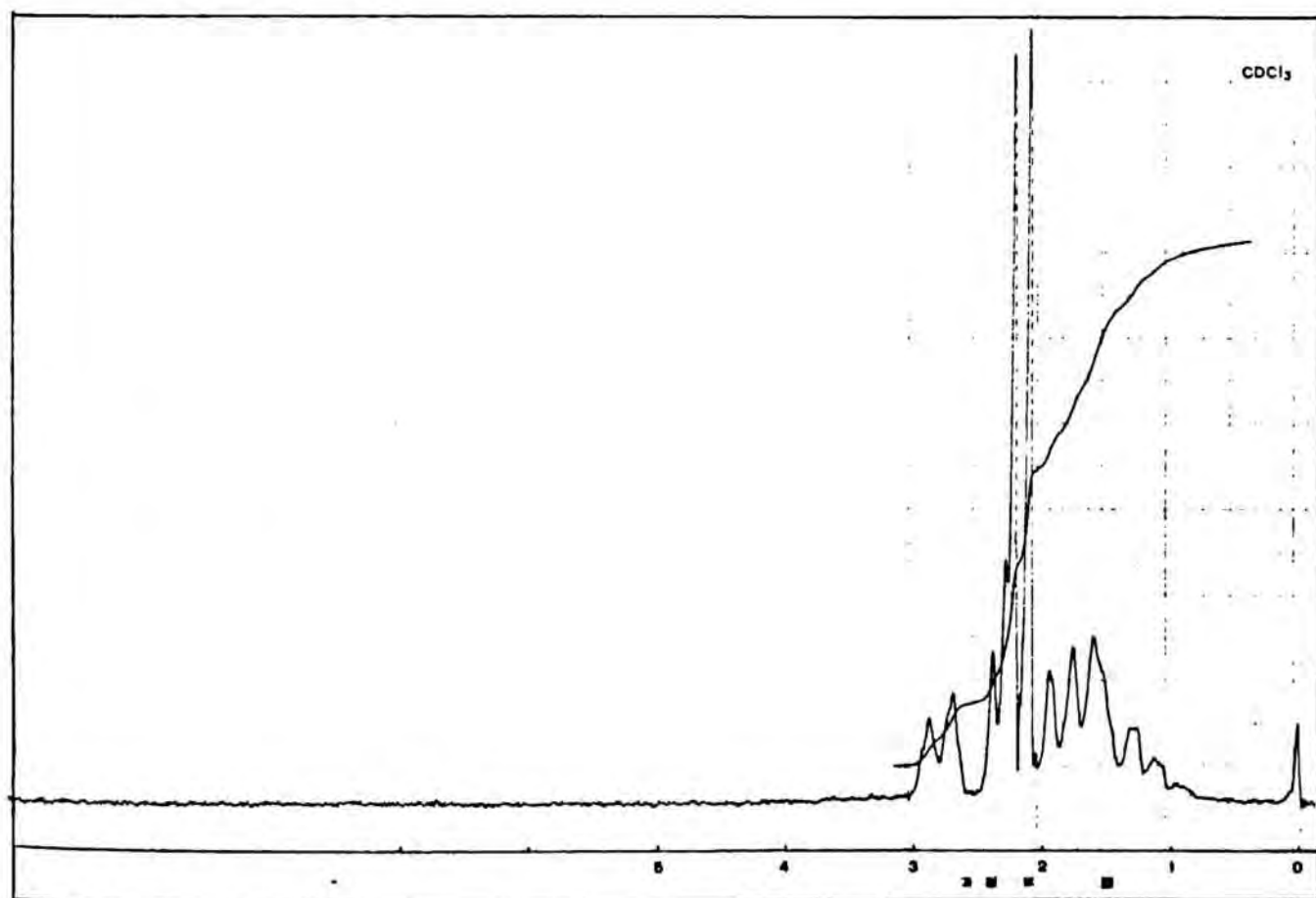
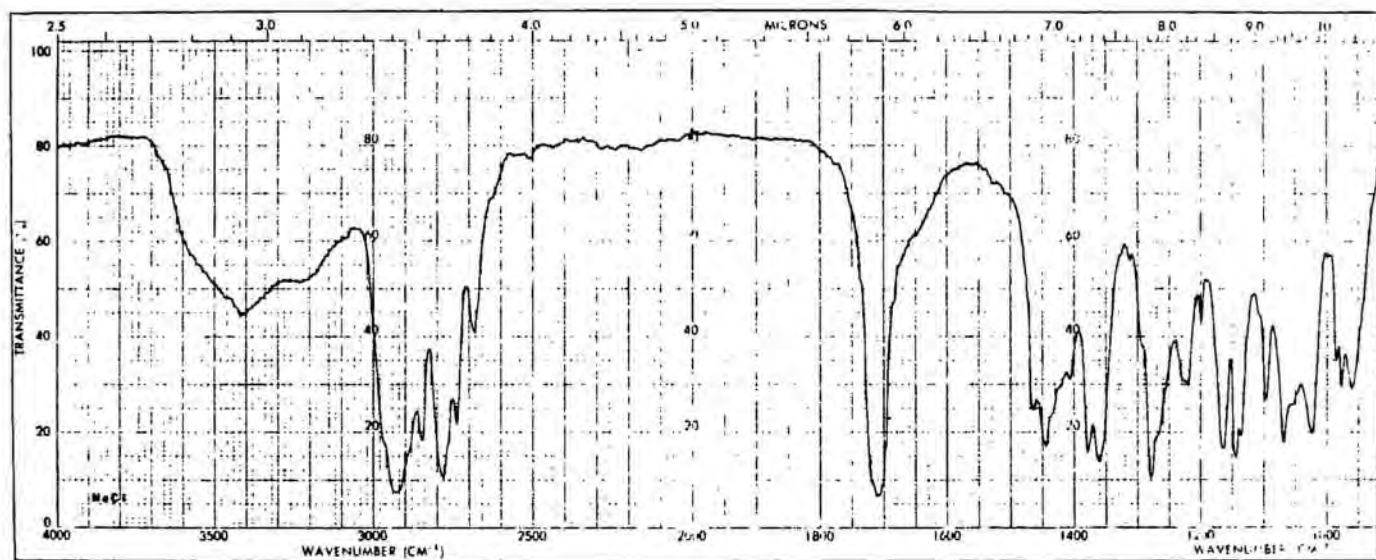


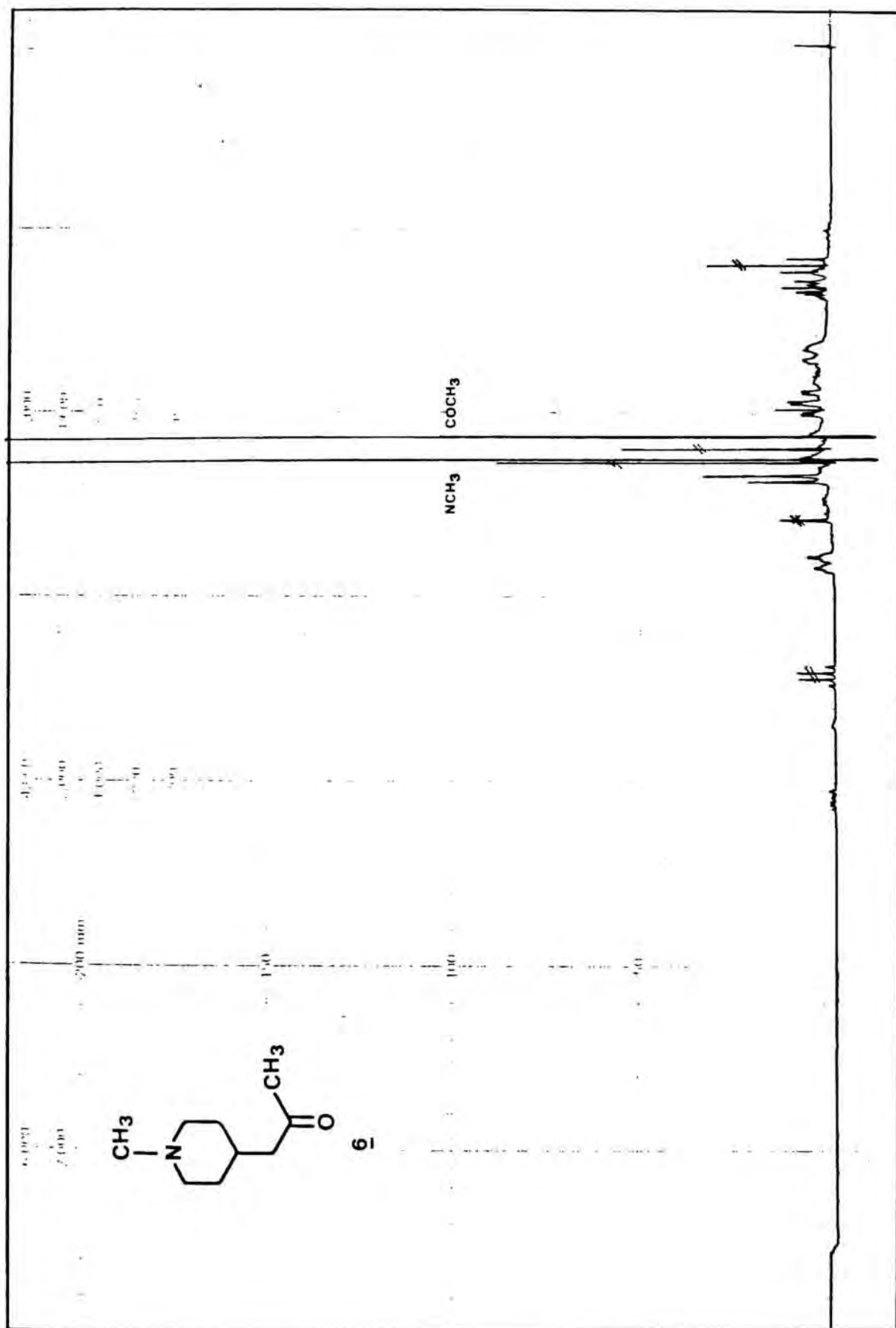
4-Acetonilpiridina

5

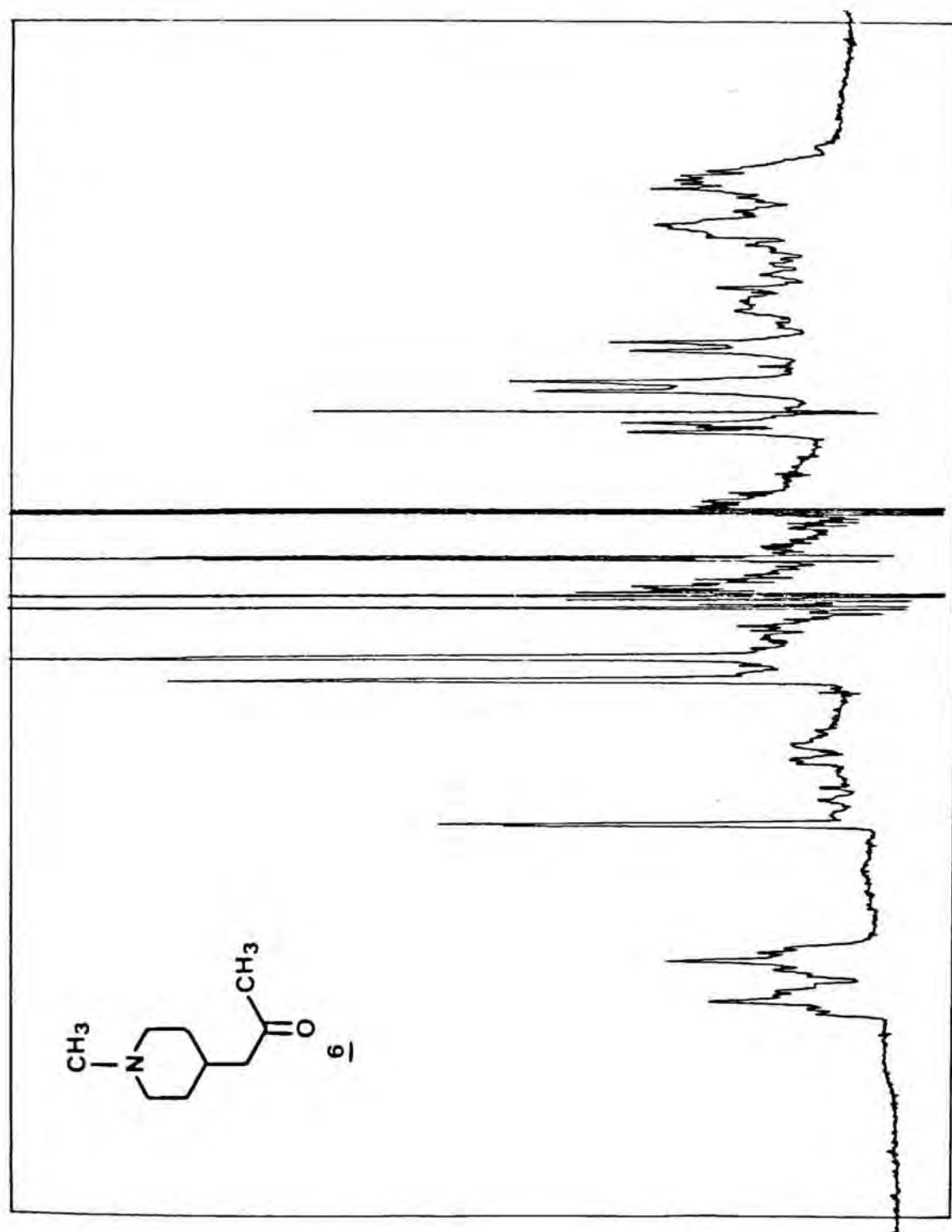


4-Acetonil-1-metilpiperidina

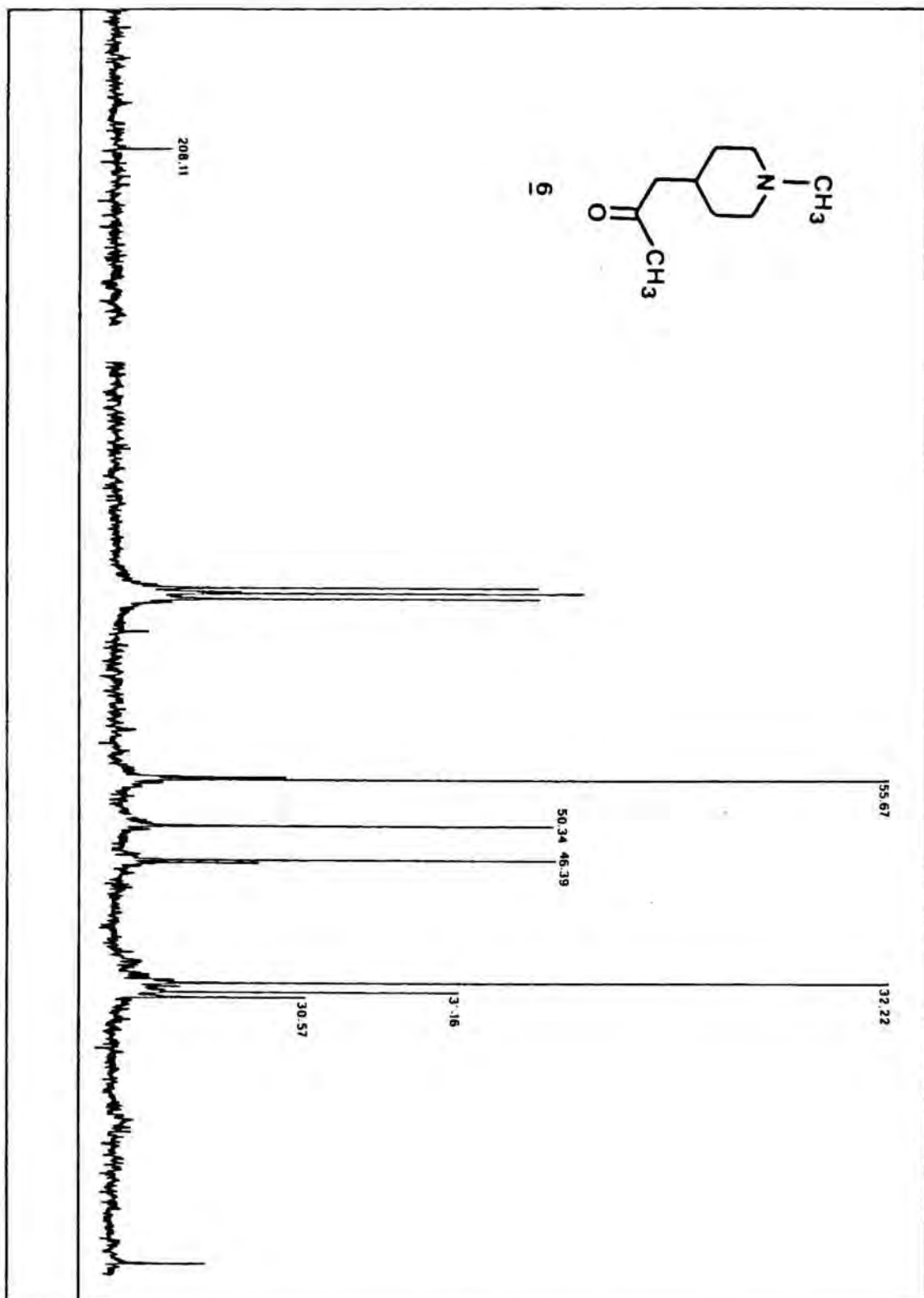
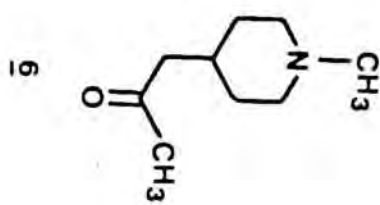
6



$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 4-Acetyl-1-methylpiperidina

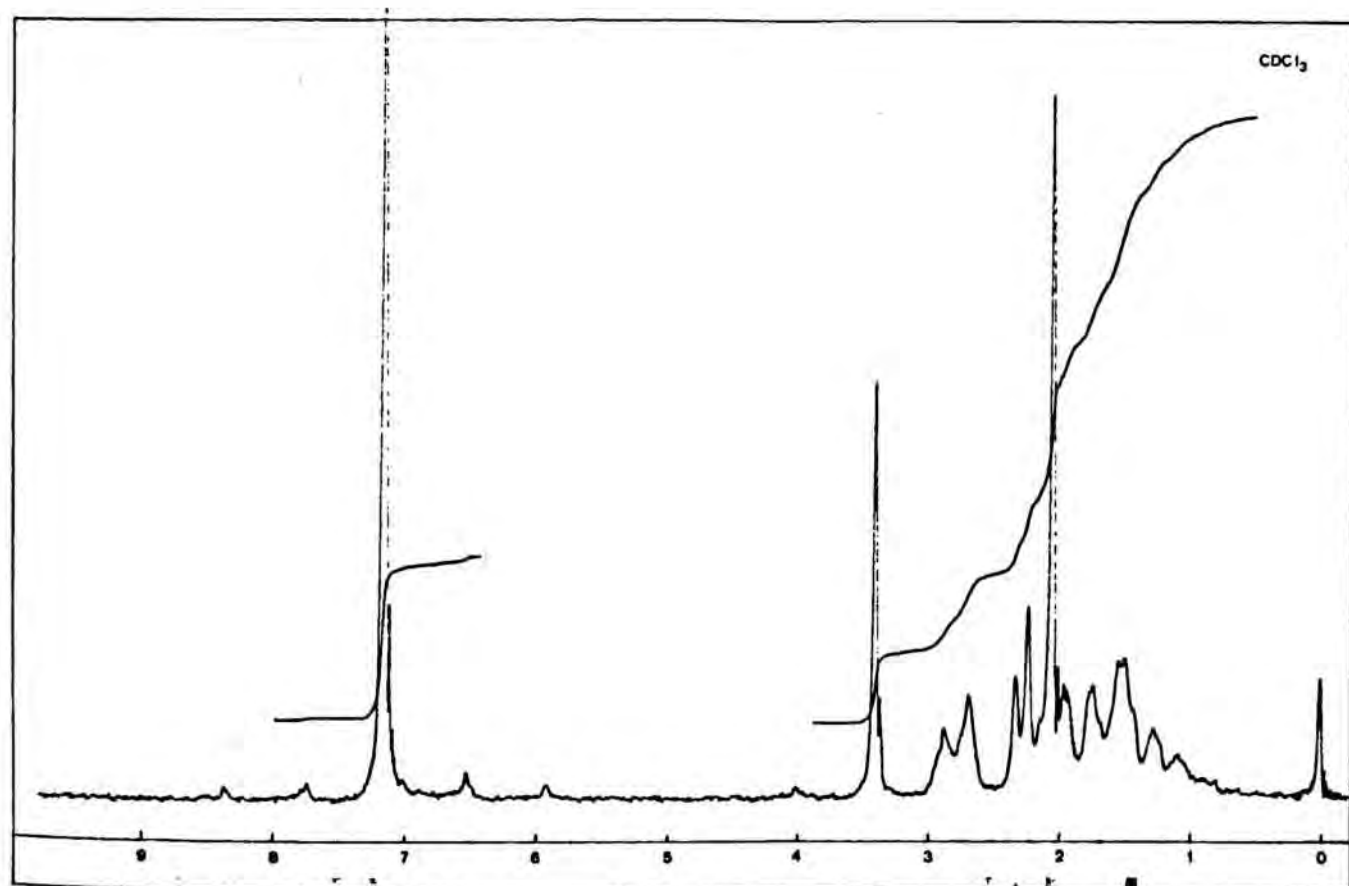
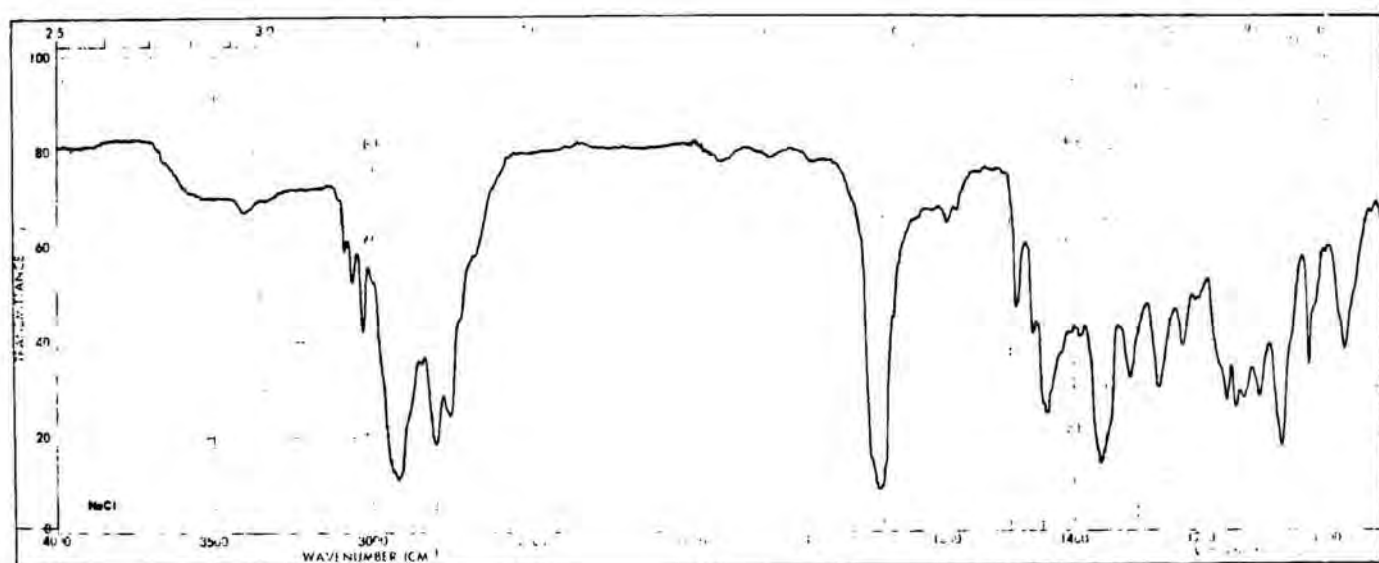
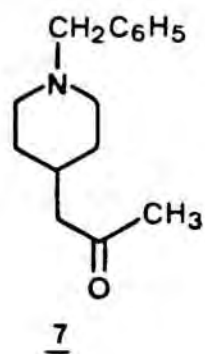


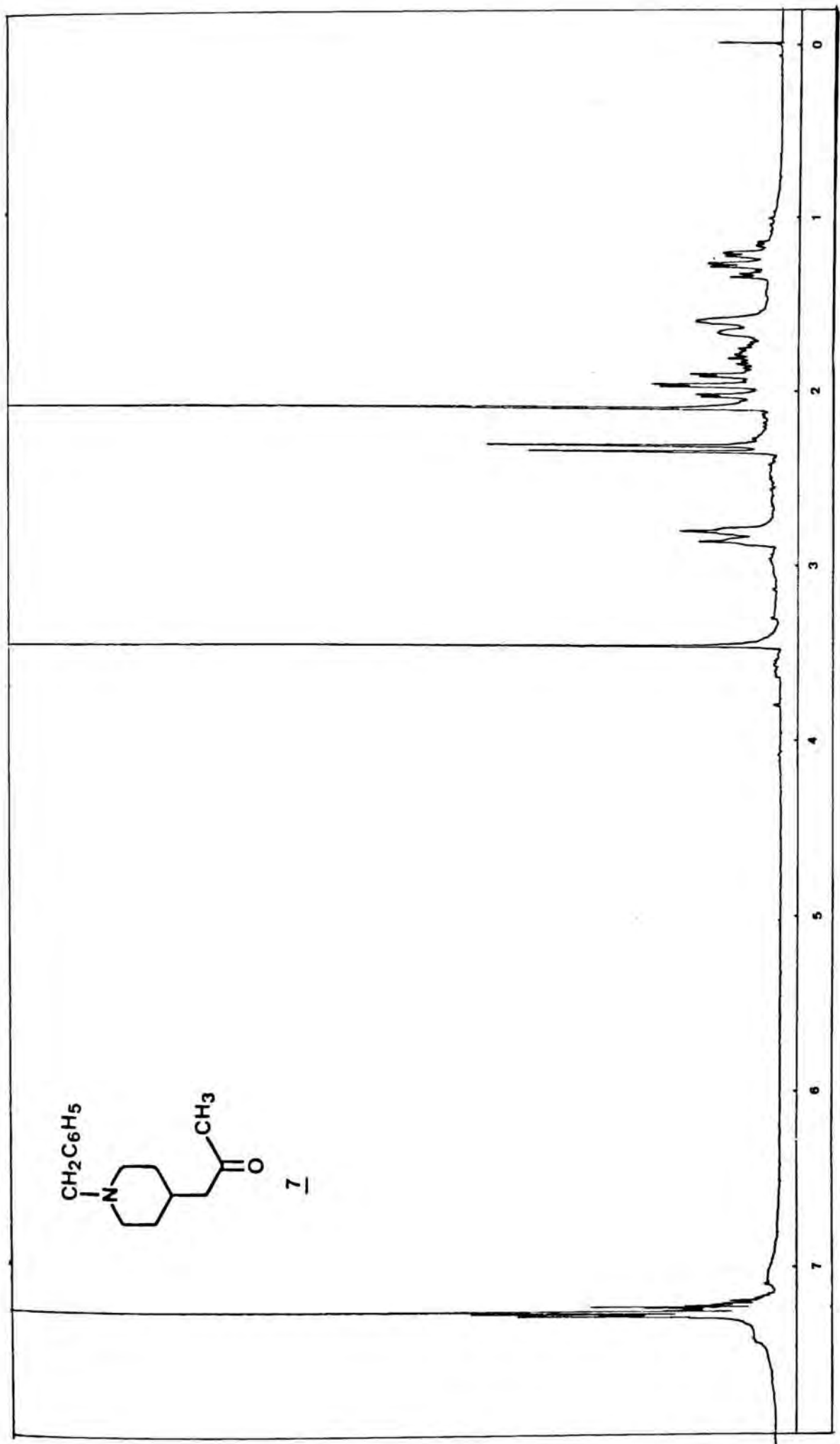
^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): 4-Acetonil-1-metilpiperidina
Ampliació zona 2,5-3,0 ppm



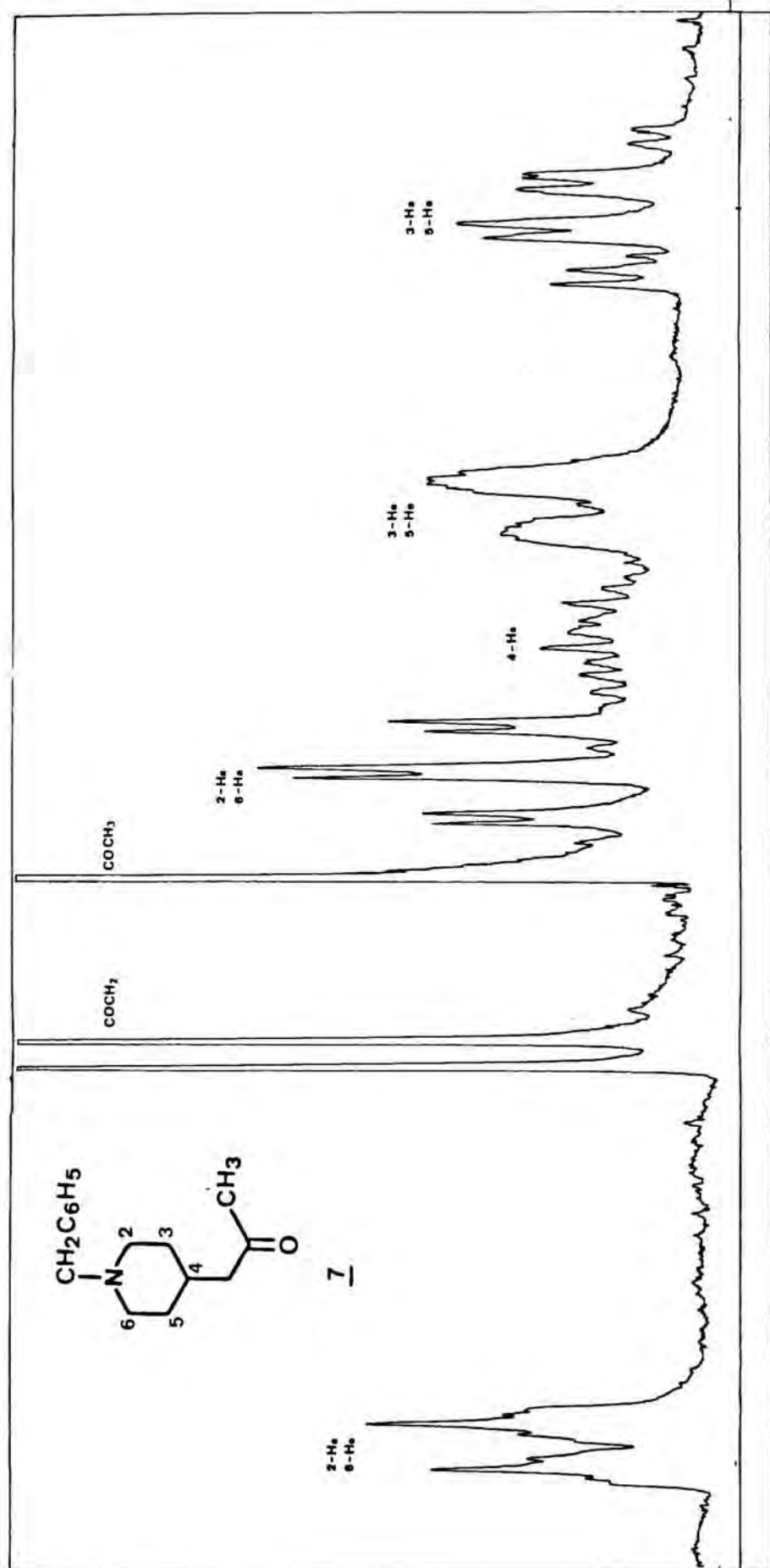
^{13}C -RMN (50,6 MHz, CDCl_3): 4-Acetonil-1-metilpiperidina

4-Acetonil-1-benzilpiperidina

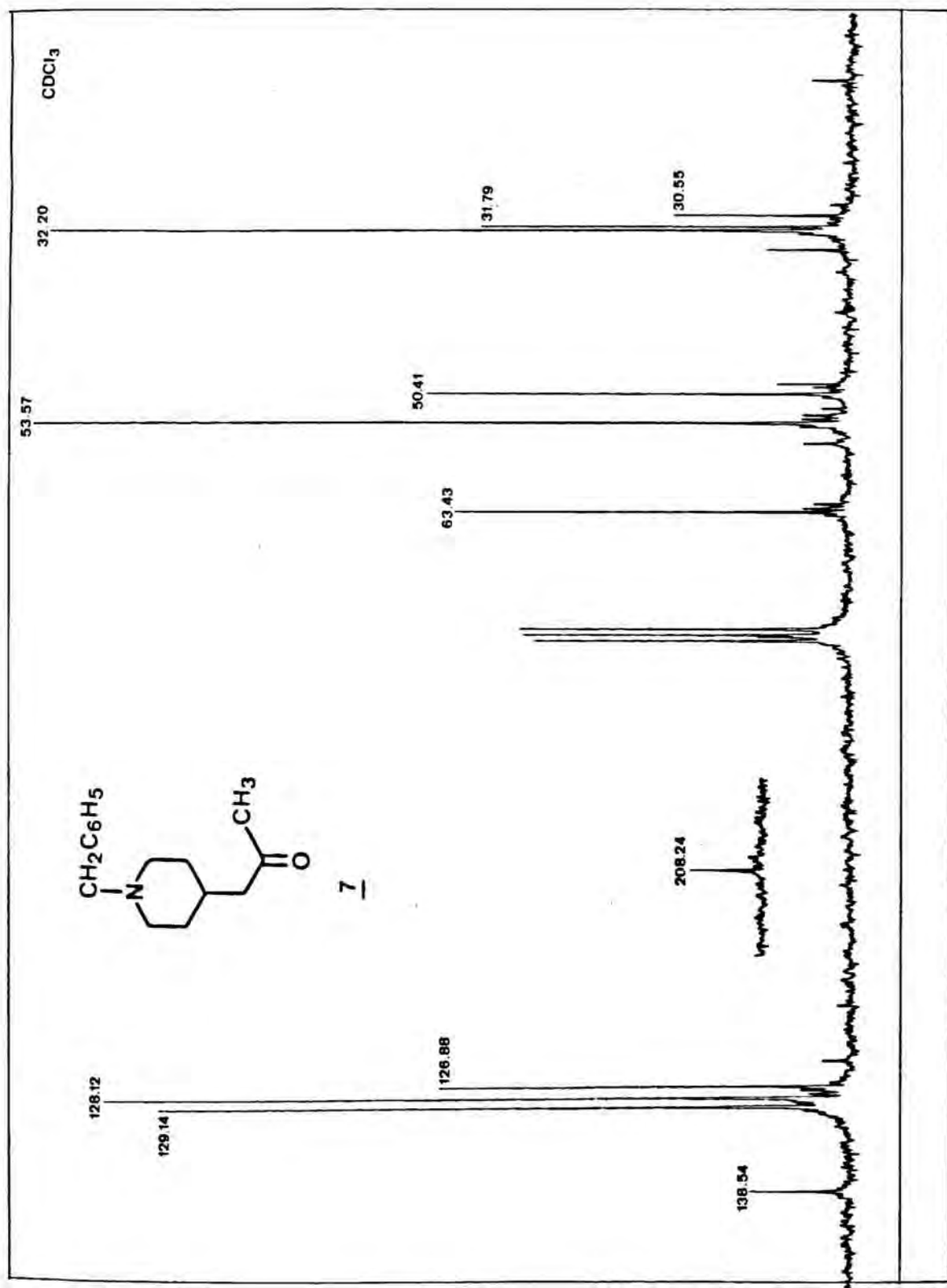




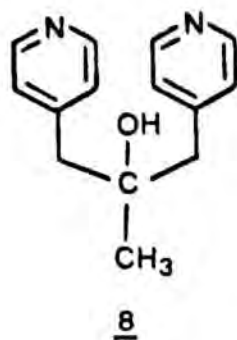
¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 4-Acetonil-1-benzilpiperidina



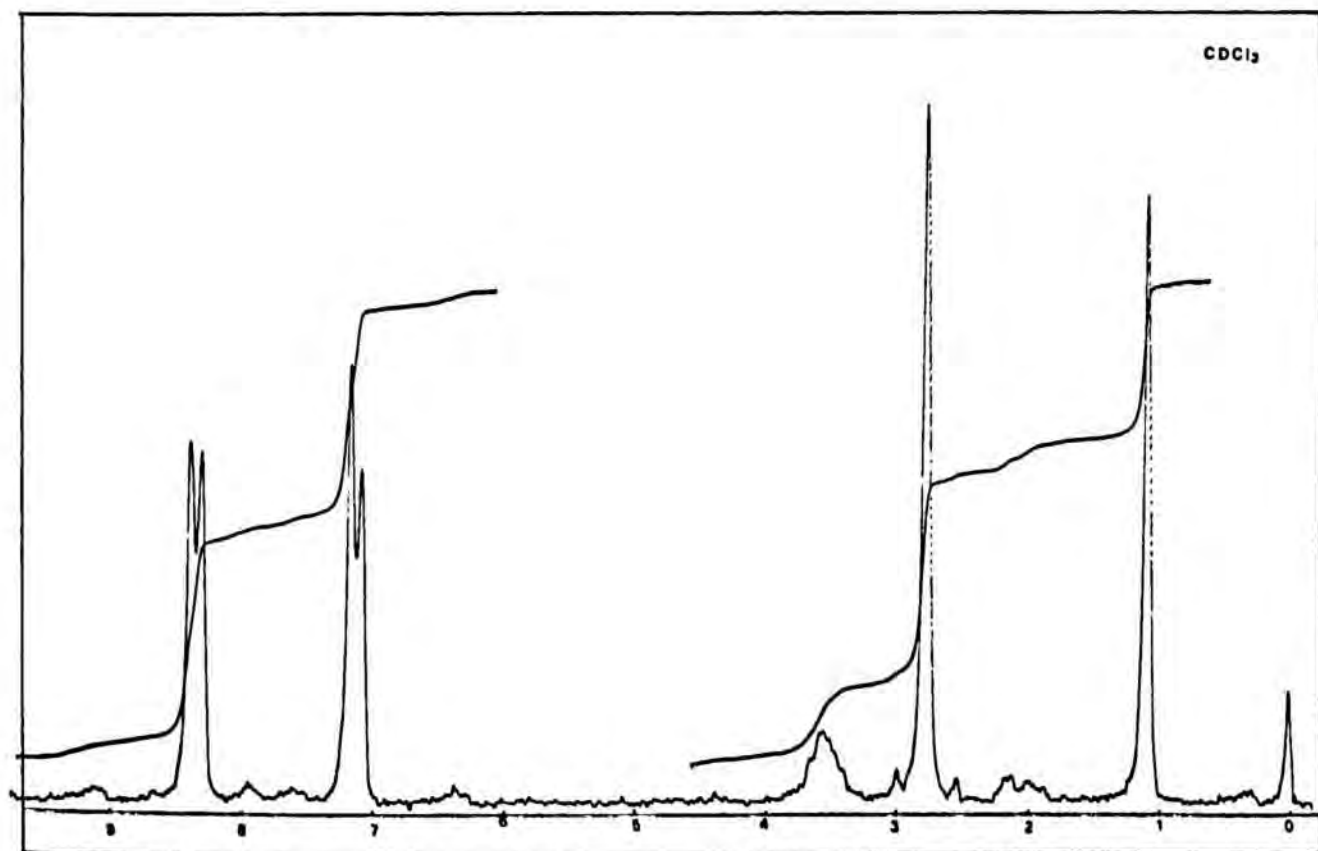
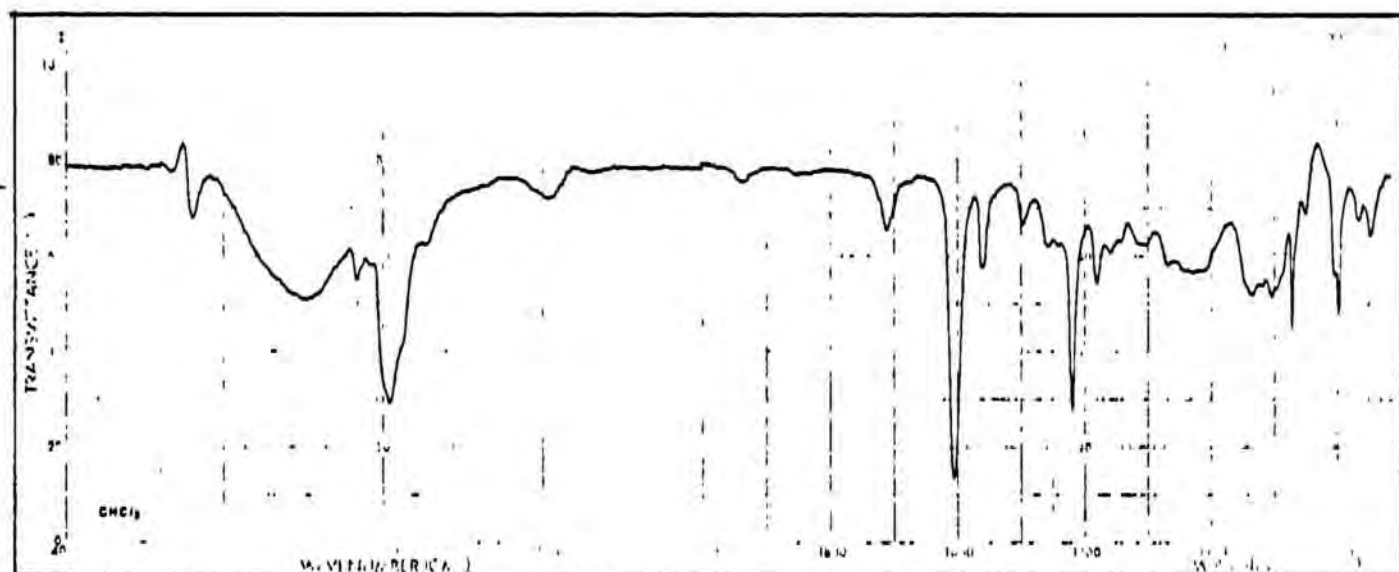
$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): 4-Acetonil-1-benzilpiperidina
Ampliació zona 1-3 ppm

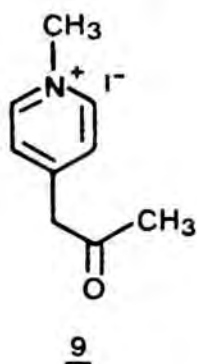


^{13}C -RMN (50,6 MHz, CDCl_3): 4-Acetonil-1-benzilpiperidina

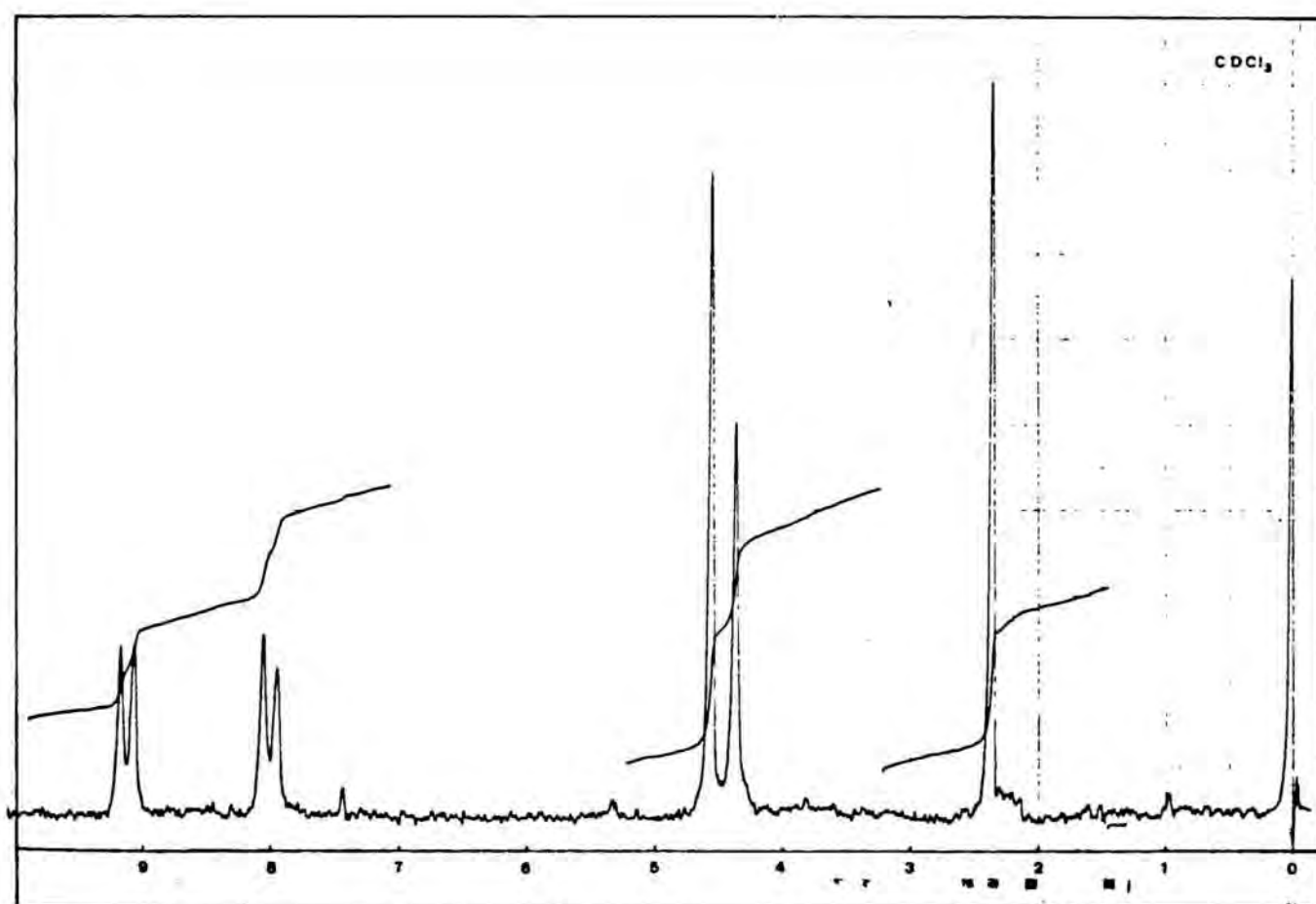


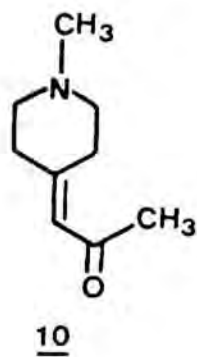
2-Metil-1,3-bis(4-piridil)-2-propanol



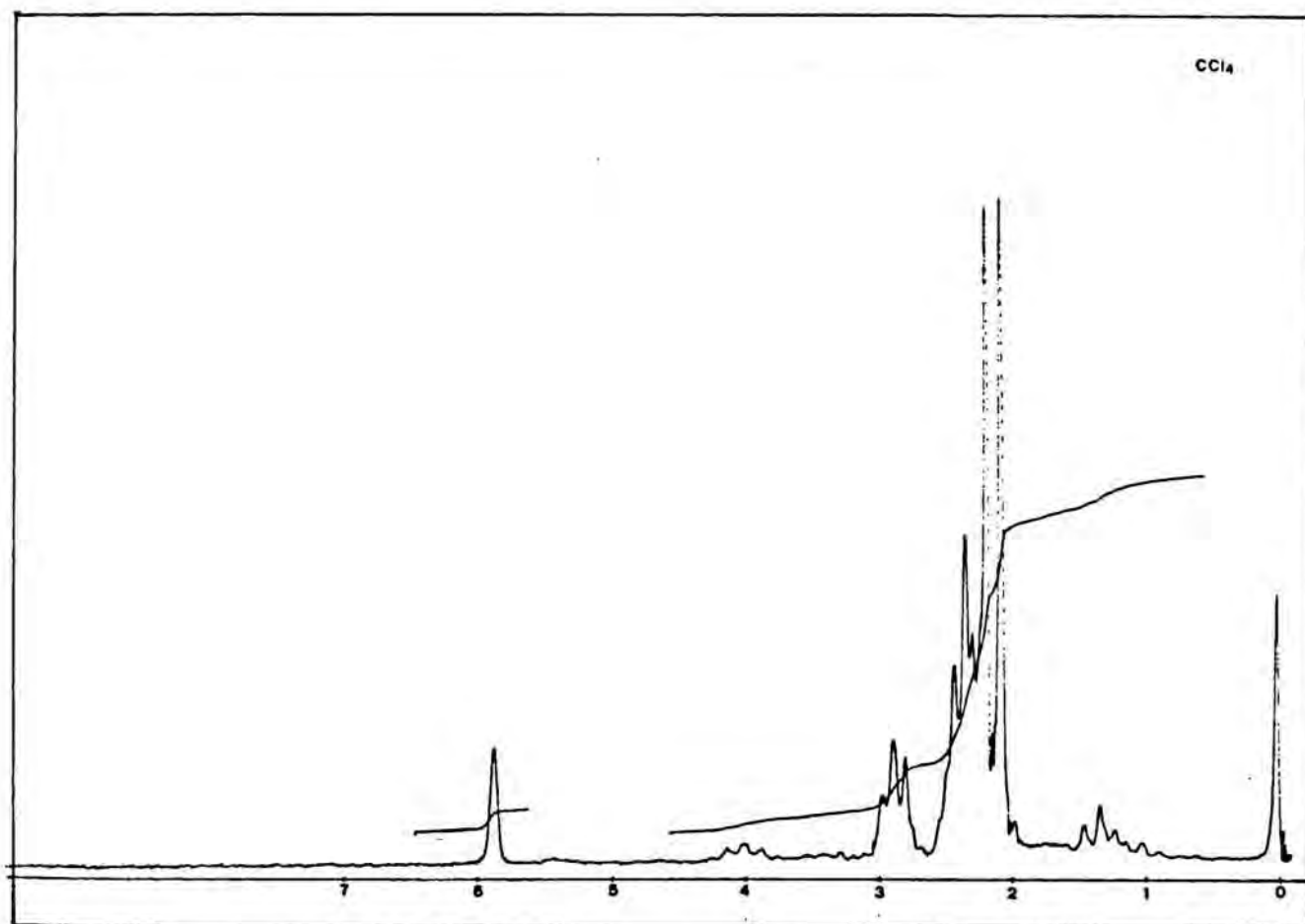


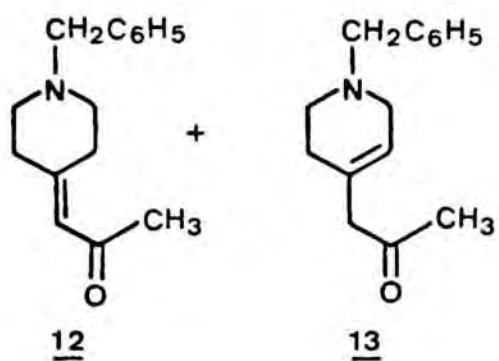
Iodur de 4-acetonil-1-metilpiridini



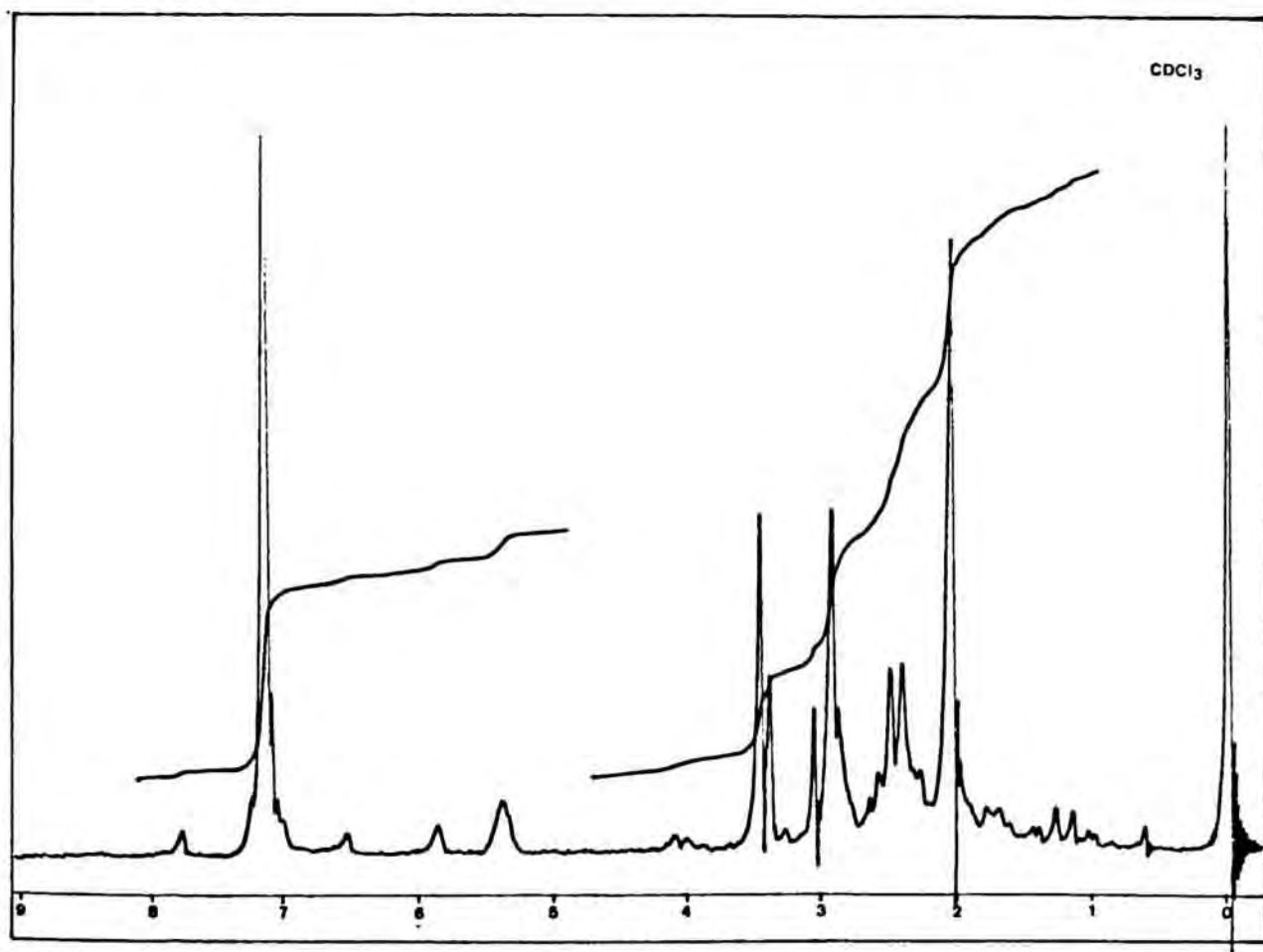
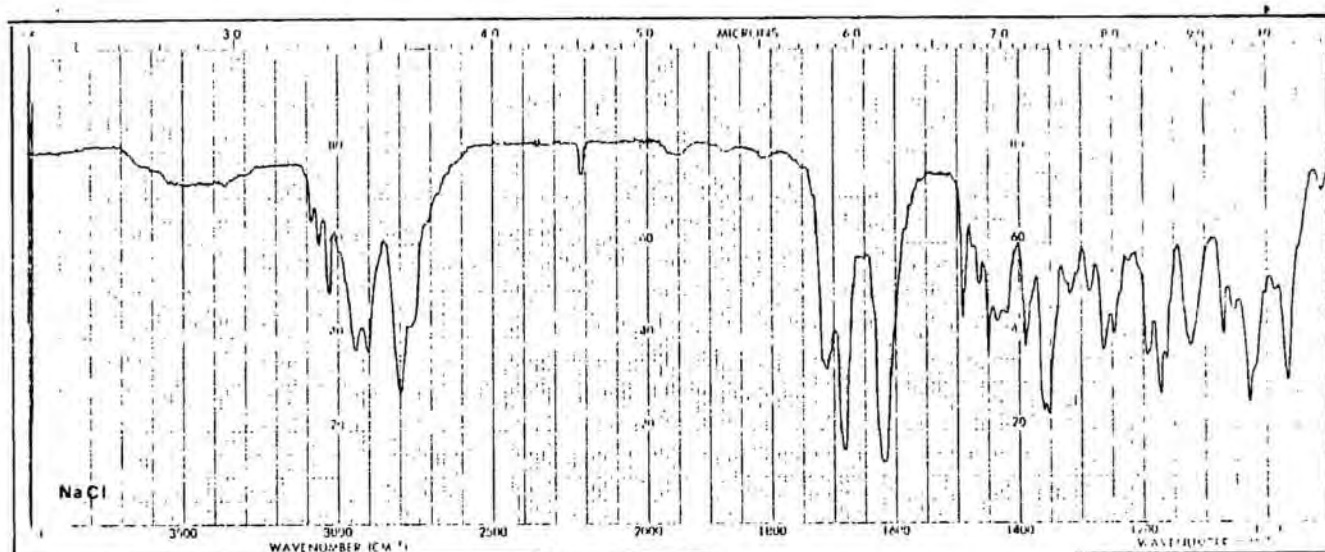


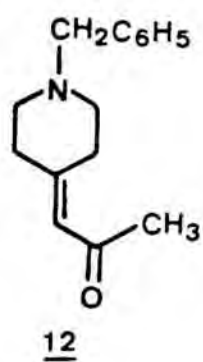
1-Metil-4-(2-oxopropiliden)piperidina



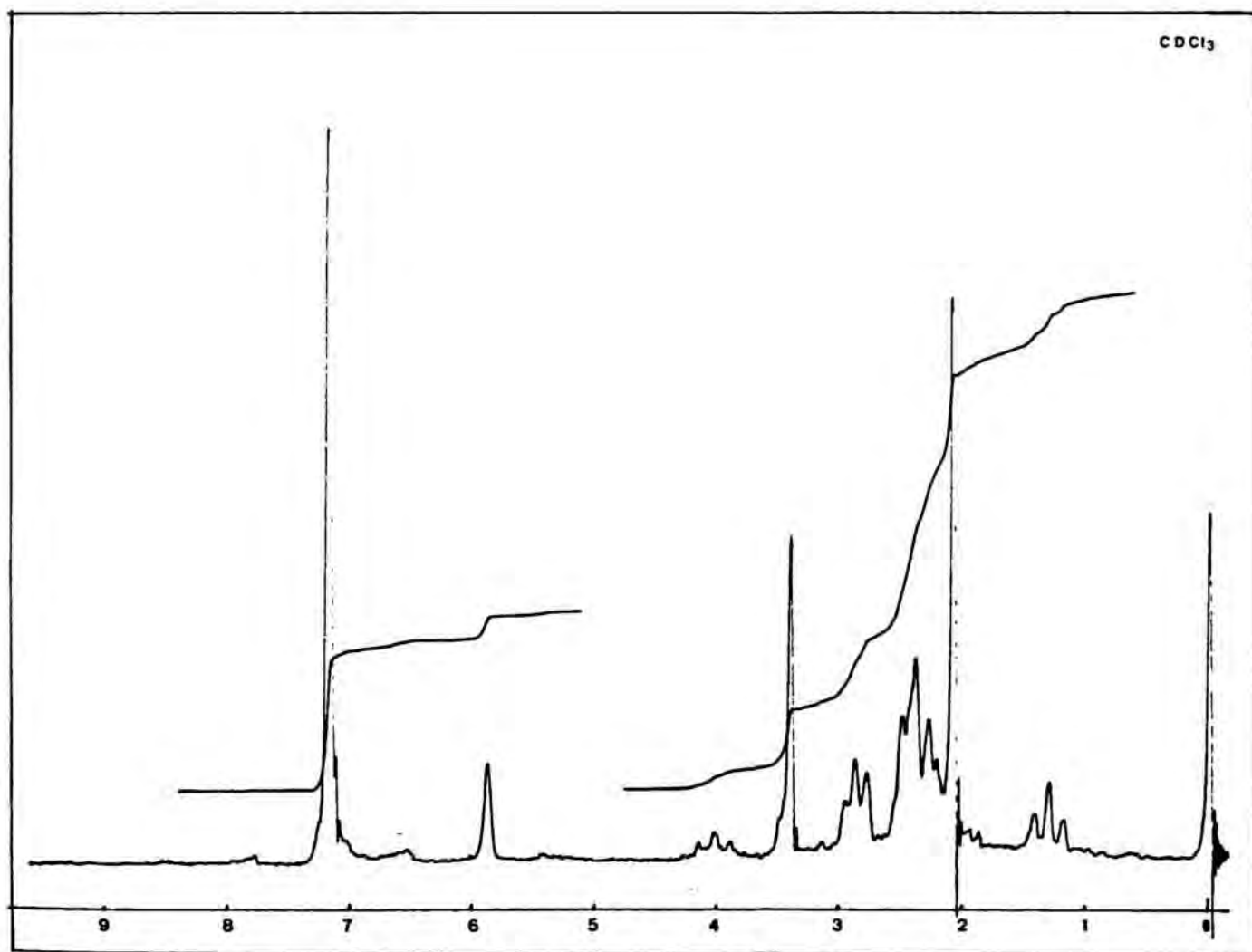


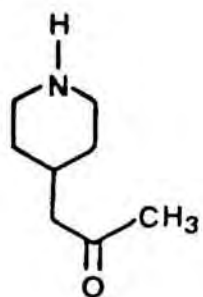
1-Benzil-4-(2-oxopropiliden)piperidina i
4-Acetonil-1-benzil-1,2,3,6-tetrahydropiperidina



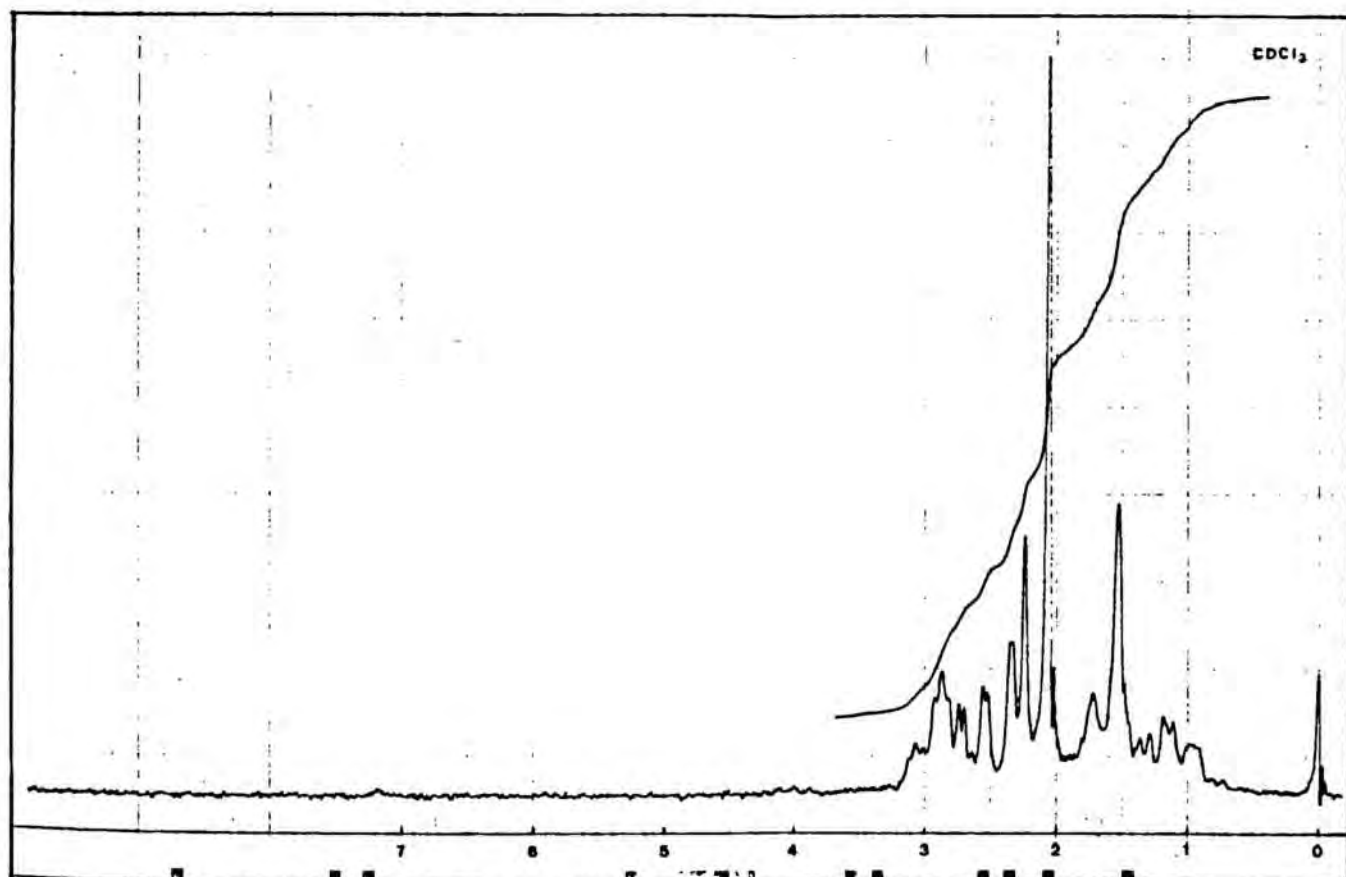
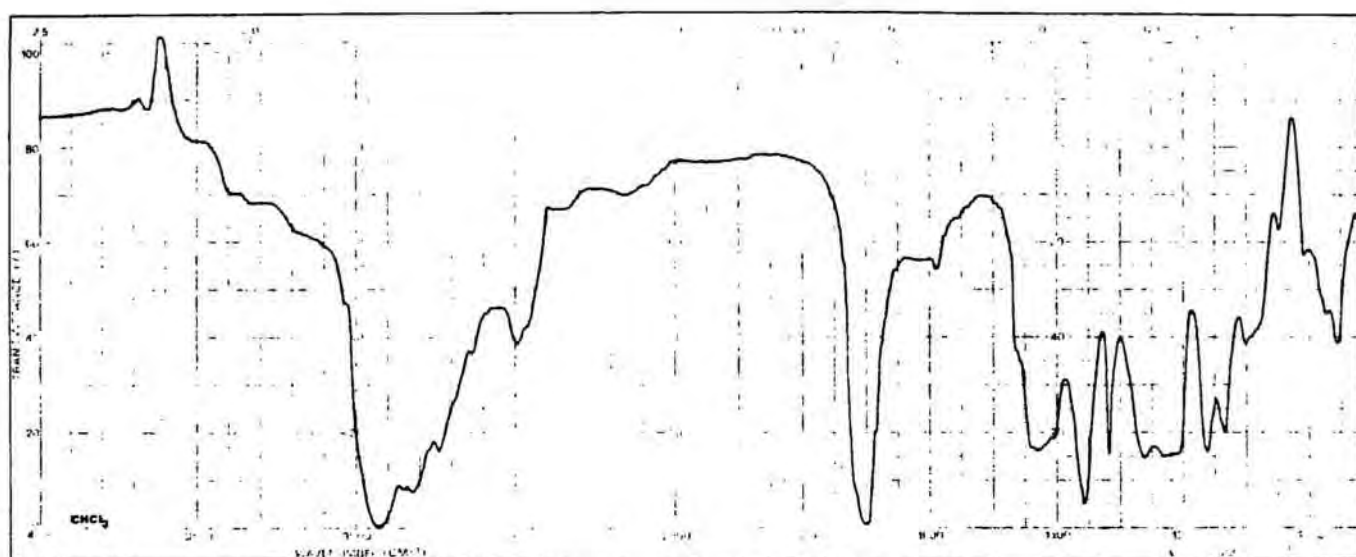


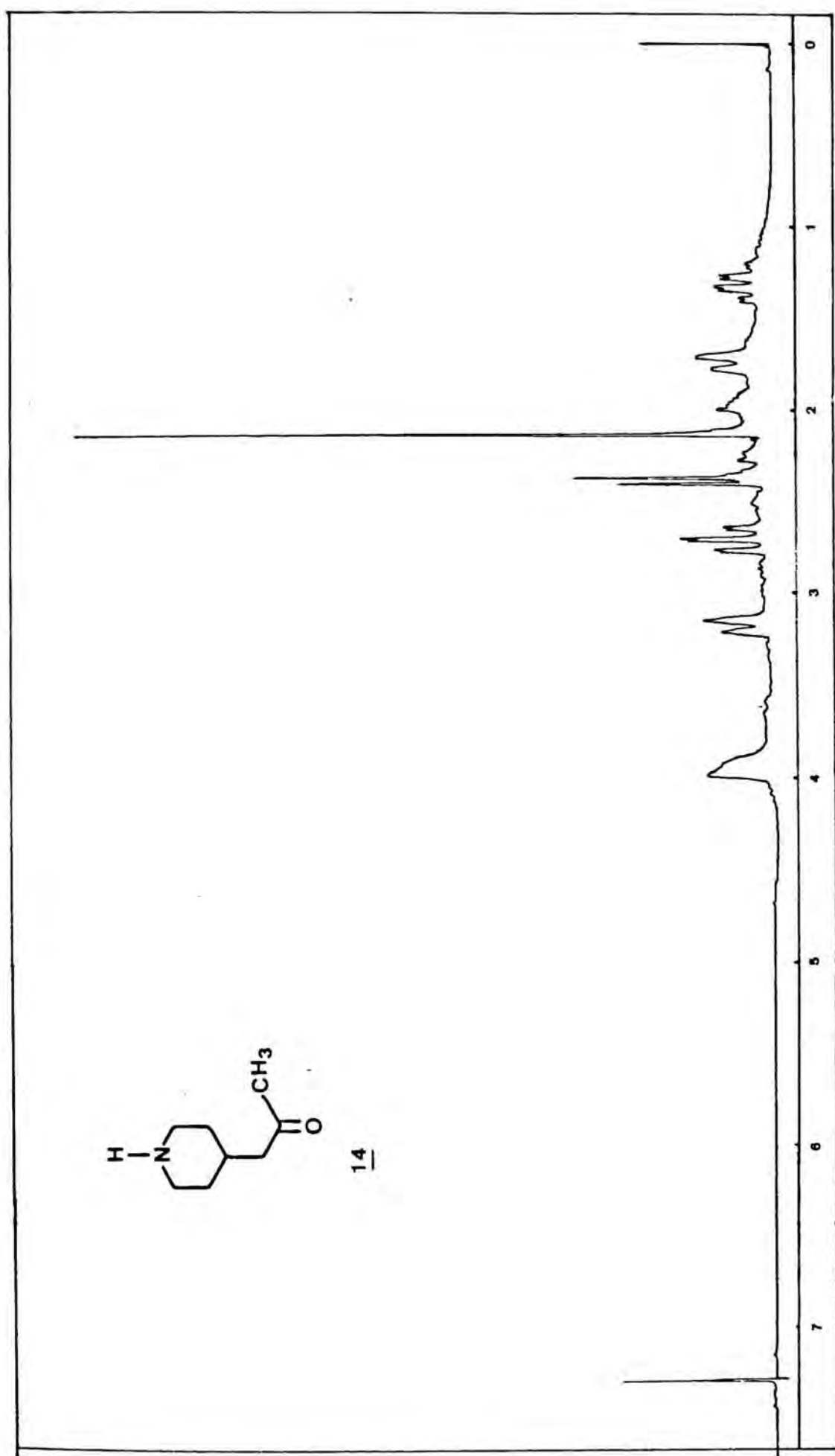
1-Benzil-4-(2-oxopropiliden)piperidina



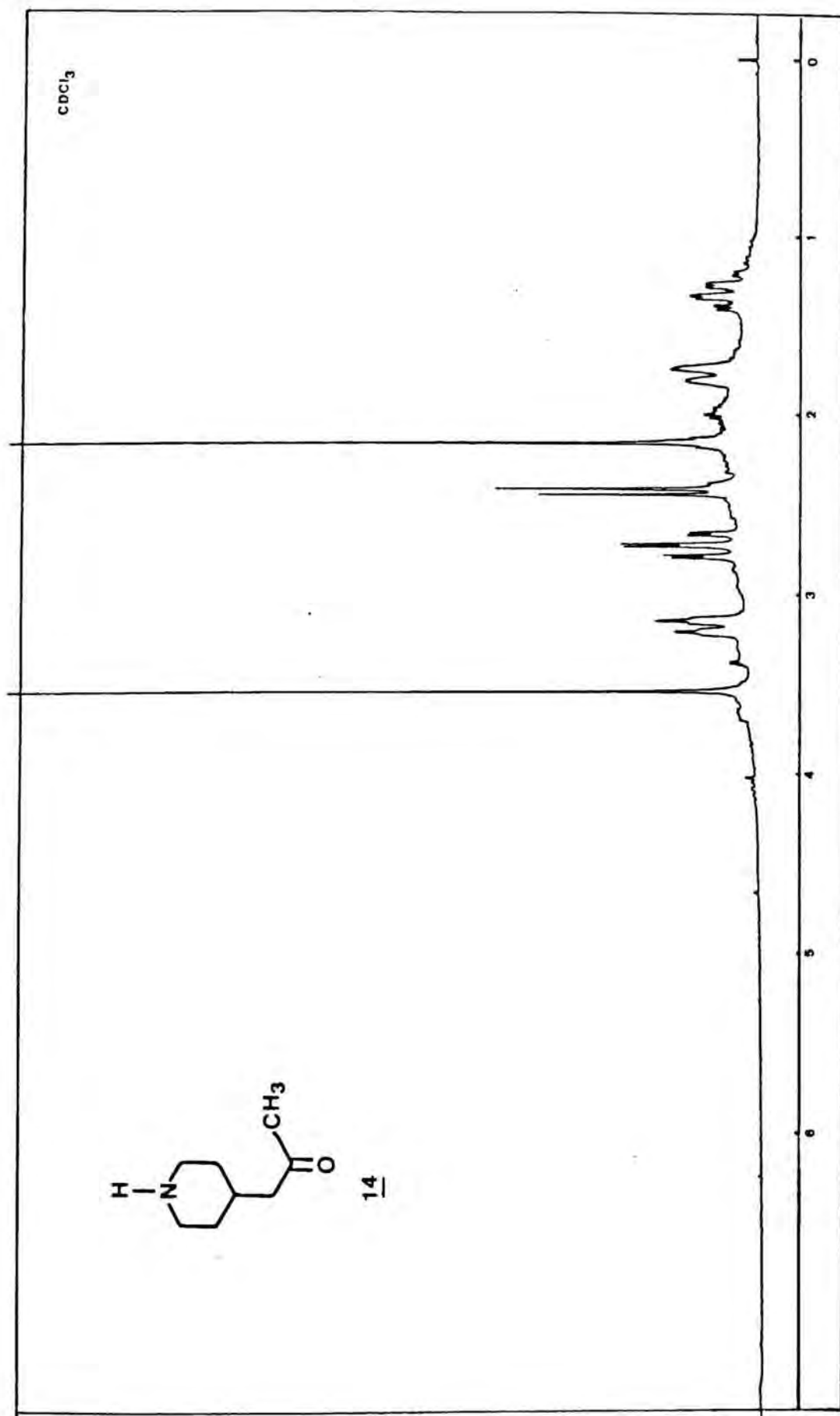


4-Acetonilpiperidina

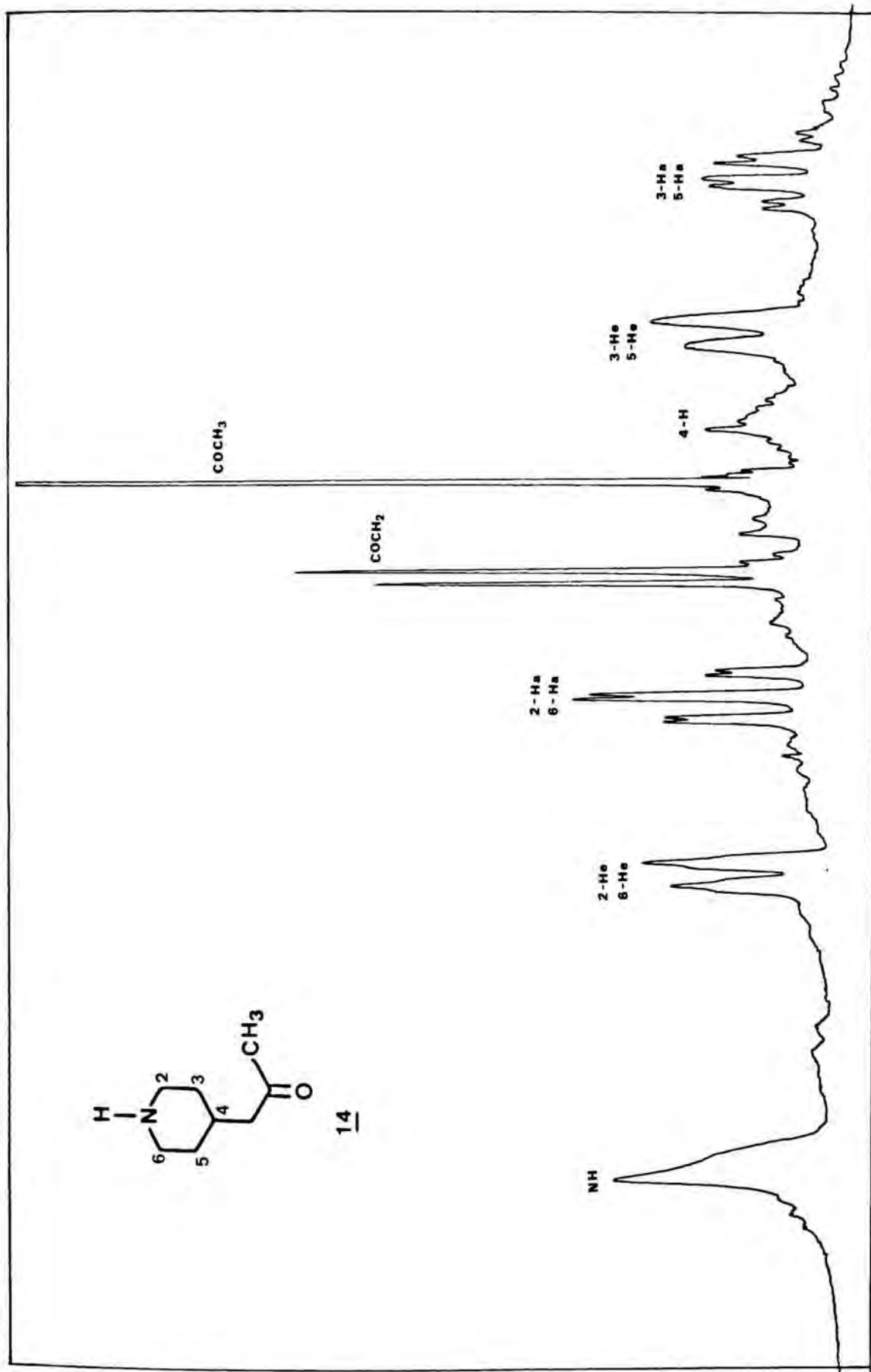
14



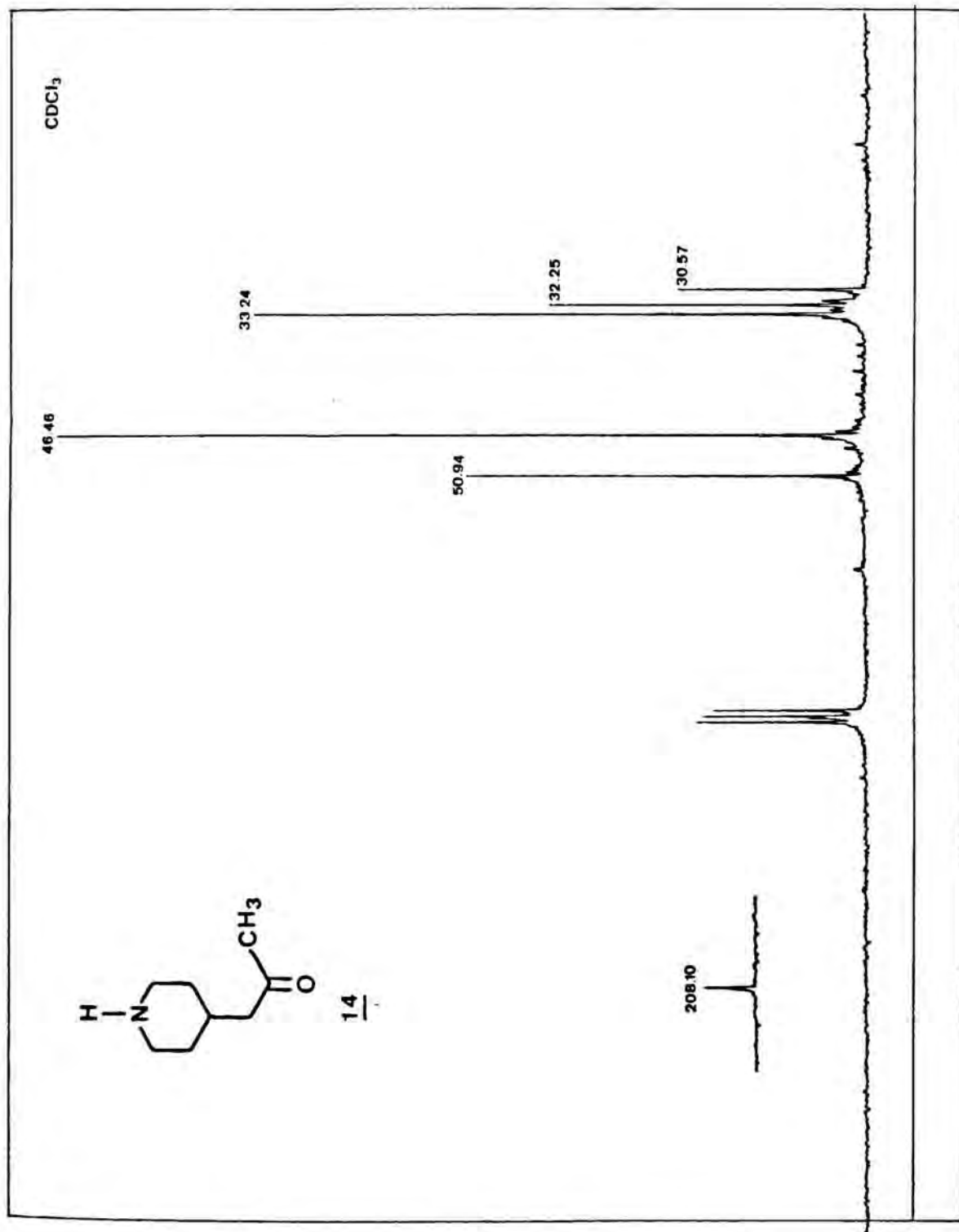
¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 4-Acetonilpiperidina

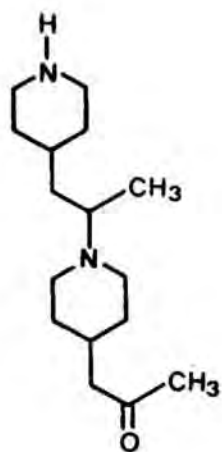


¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃-CD₃OD): 4-Acetonilpiperidina

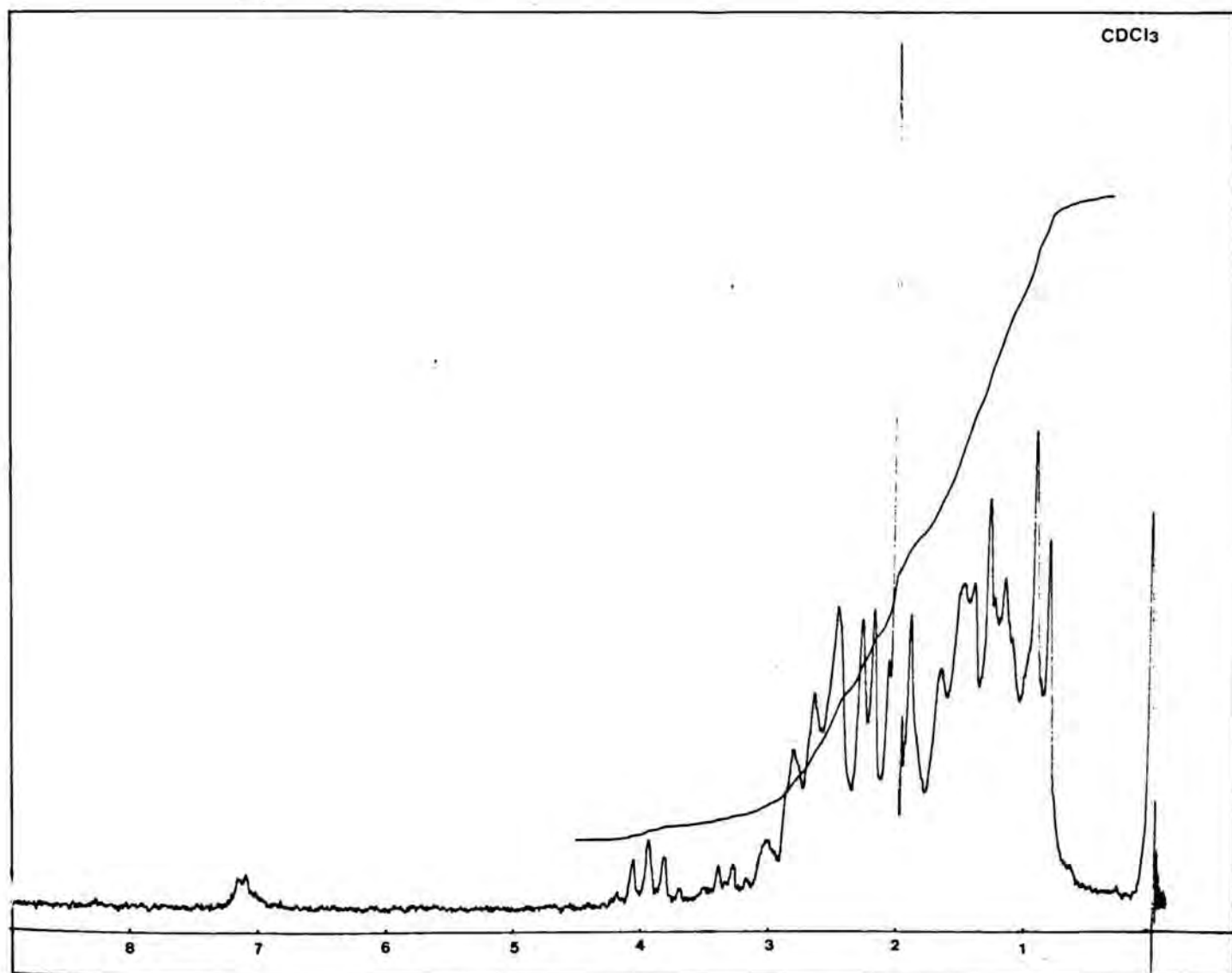


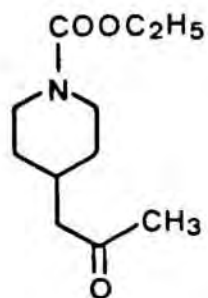
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 4-Acetonilpiperidina
Ampliació zona 1-5 ppm



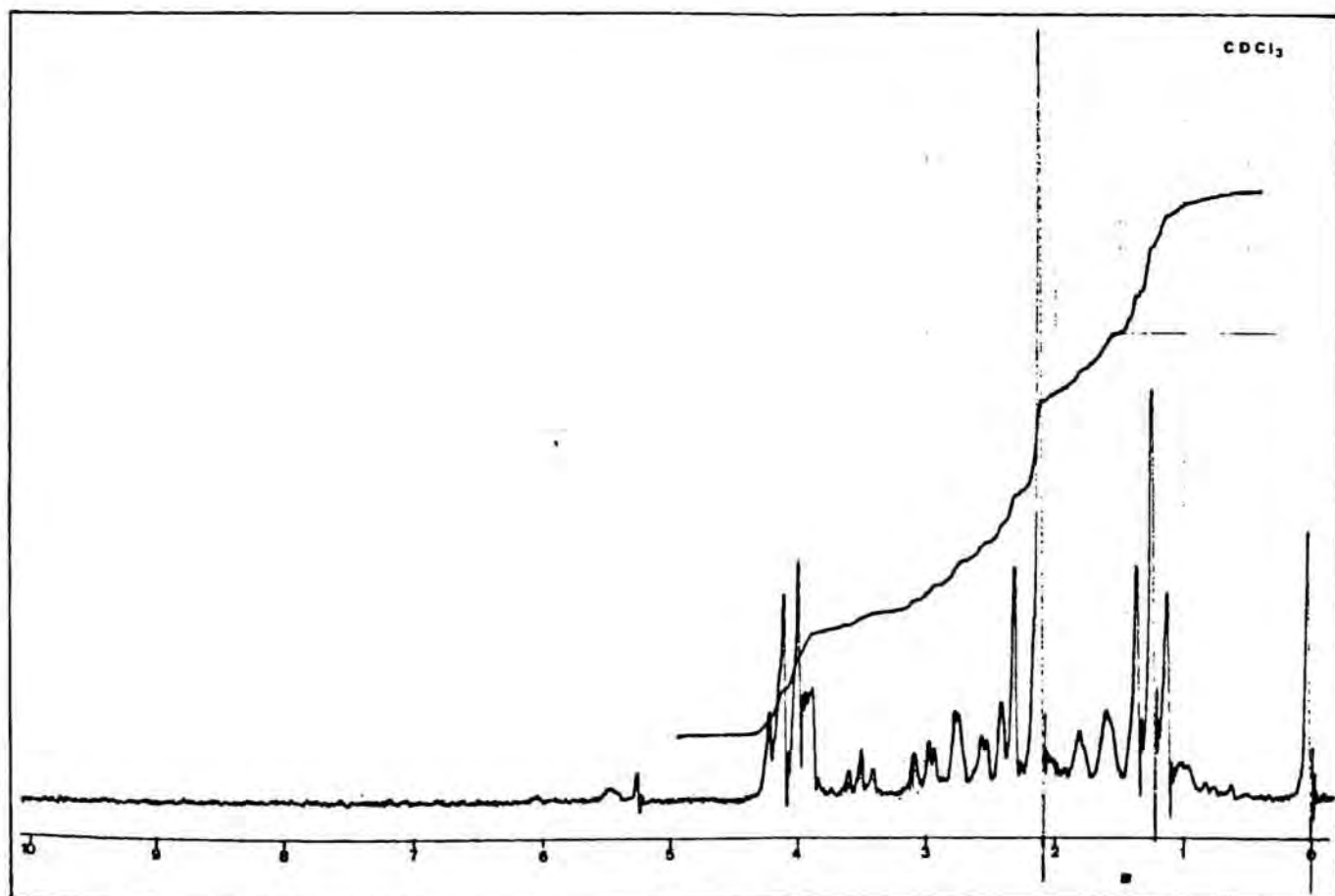
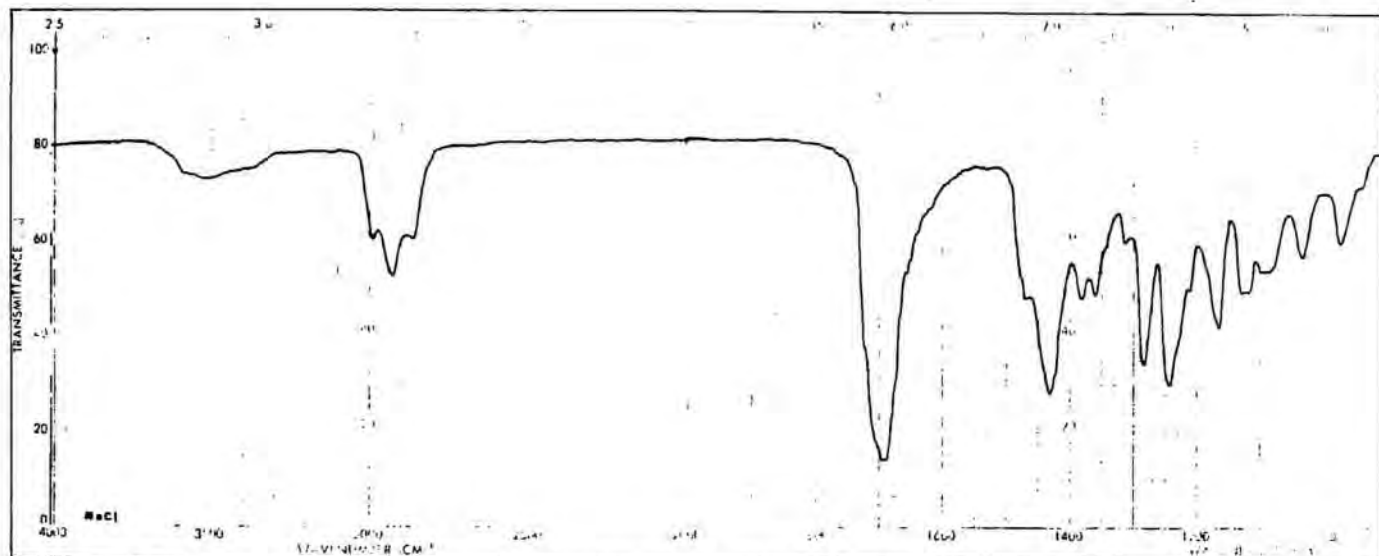
16

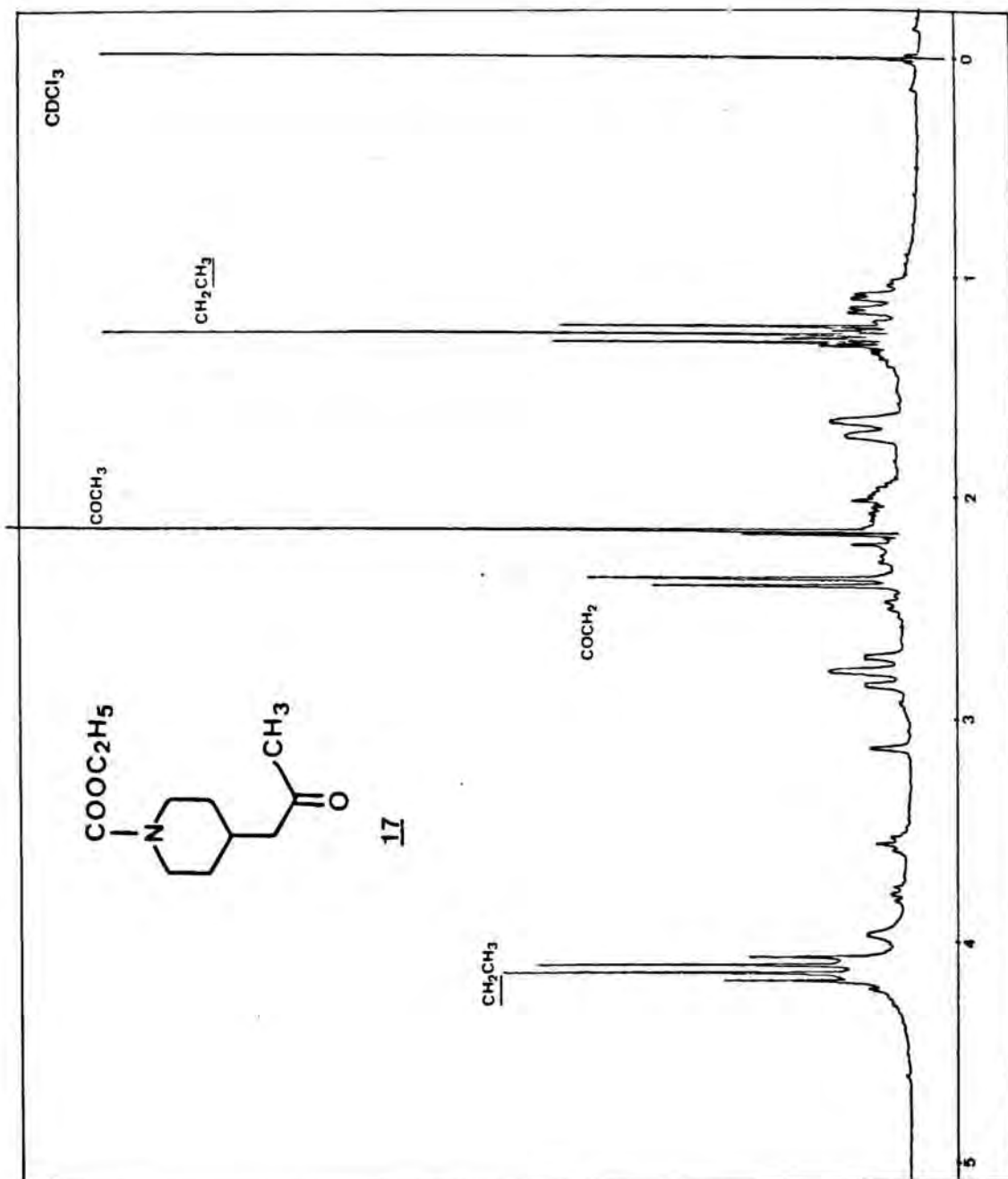
4-Acetonilpiperidina (dimer).



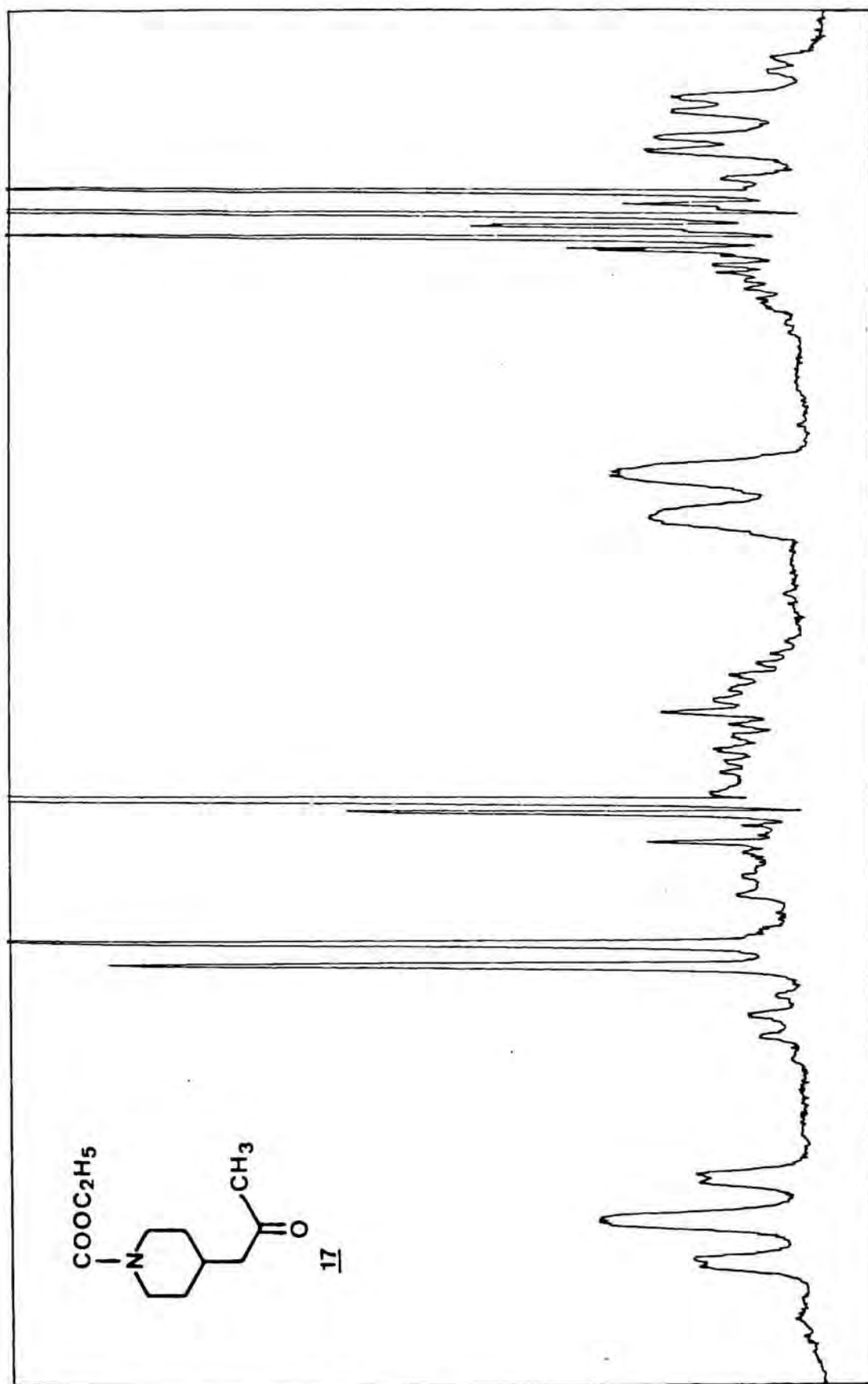
17

4-Acetonilpiperidina-1-carboxilat d'etil

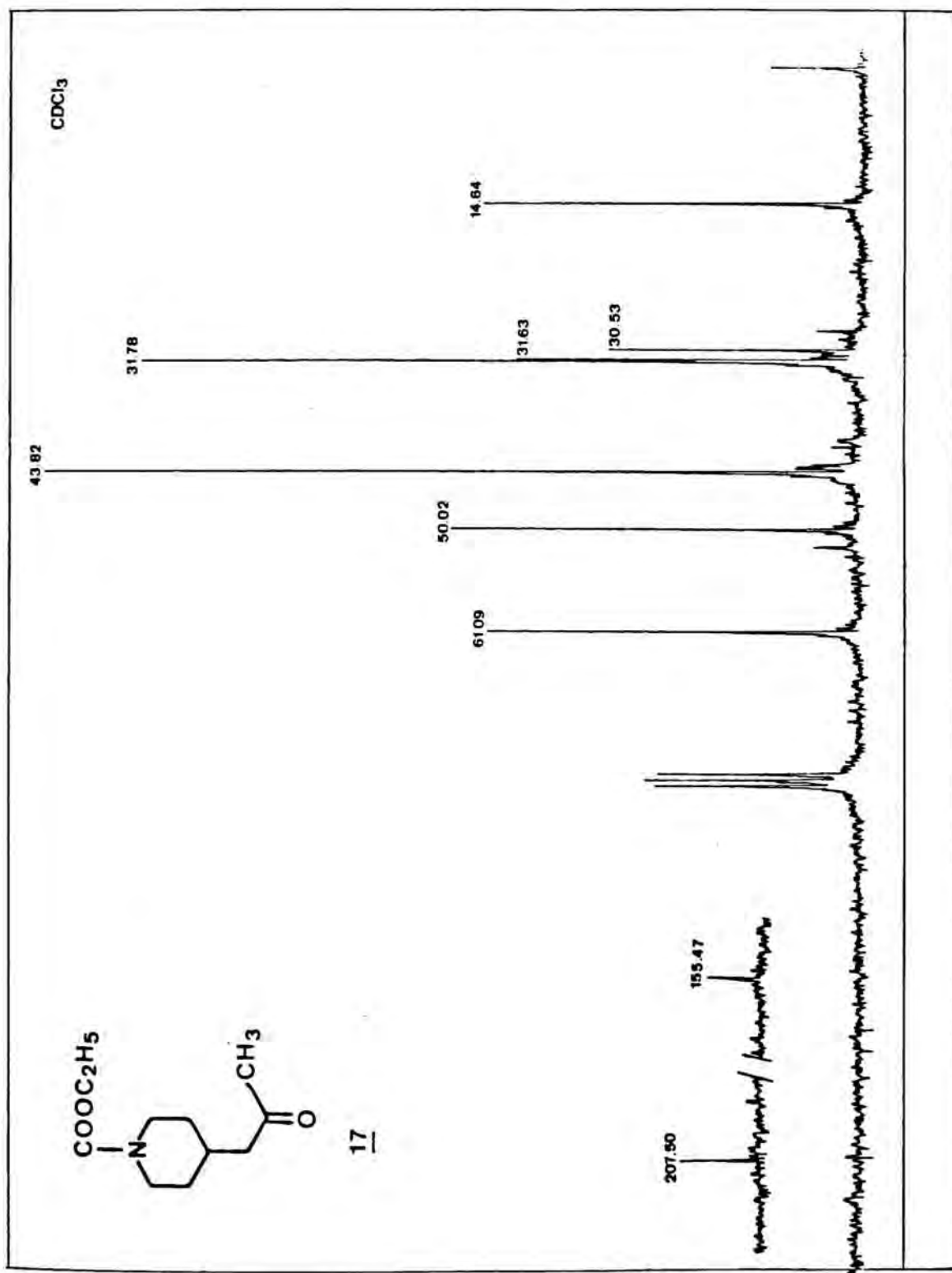


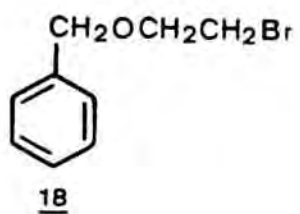


$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 4-Acetonil-1-piperidina-1-carboxilat d'etil

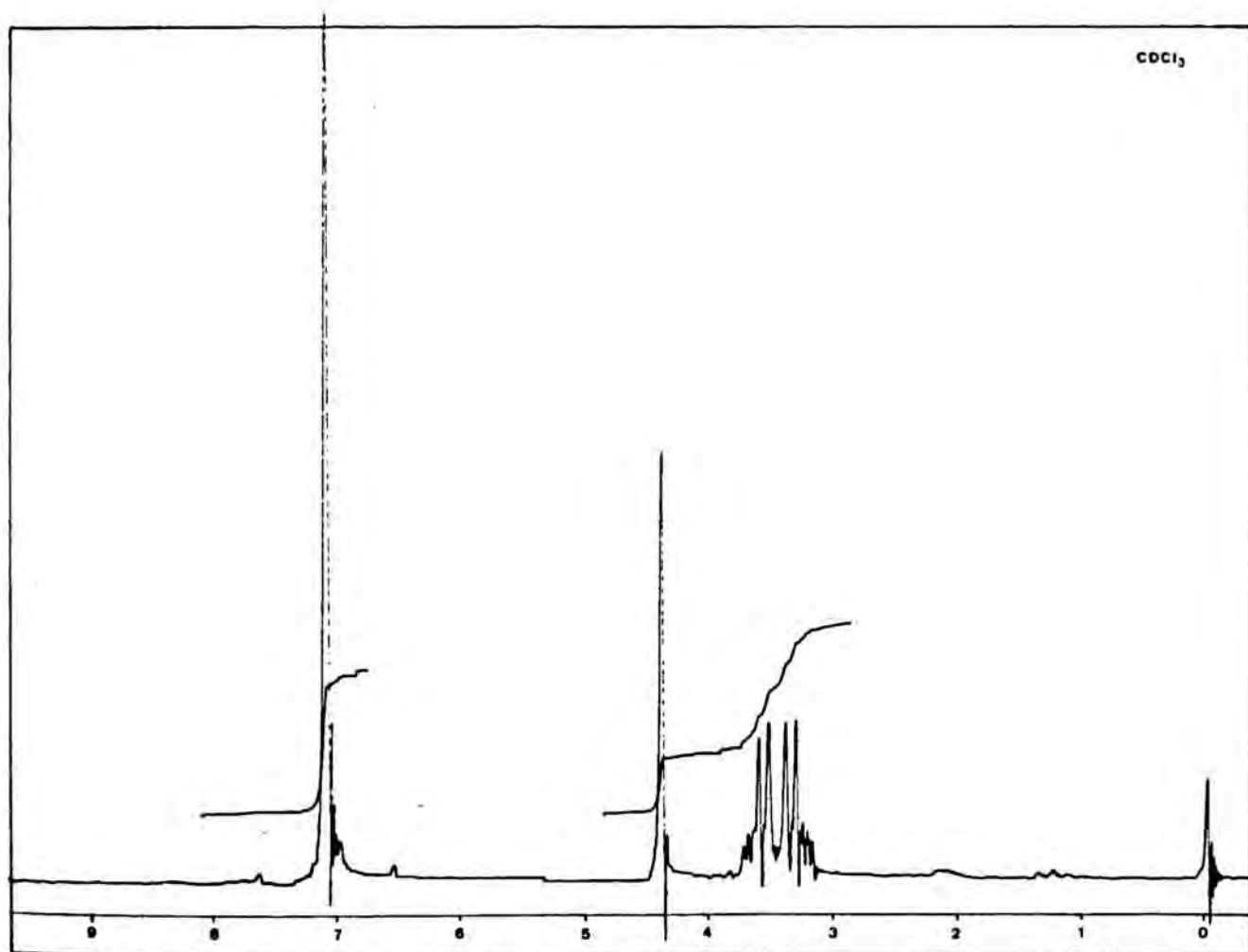


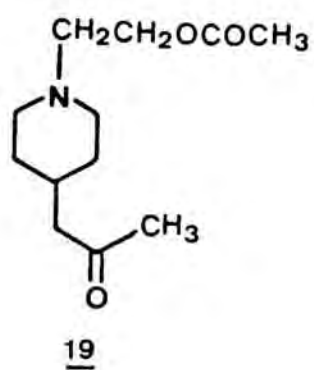
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 4-Acetonilpiperidina-1-carboxiat d'etil
Ampliació zona 1 a 3 ppm



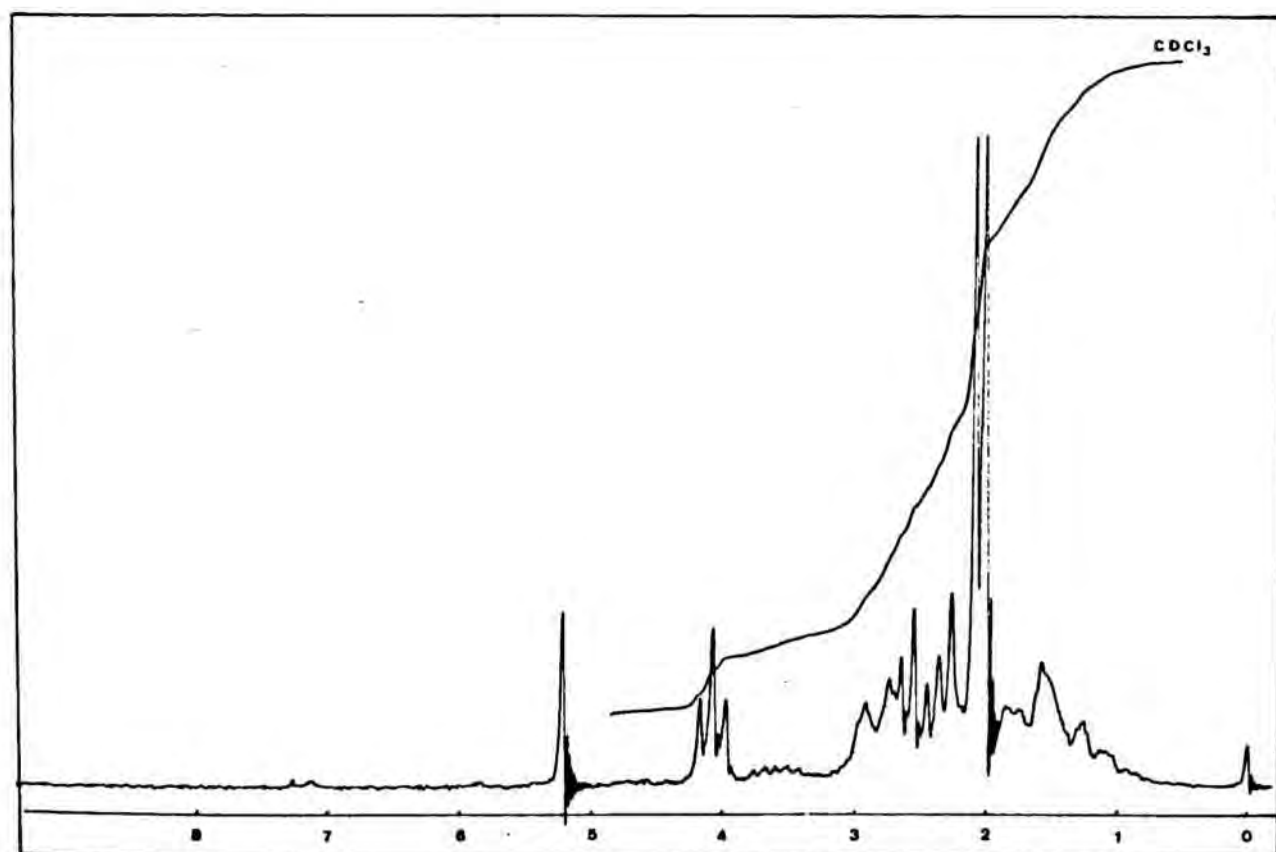
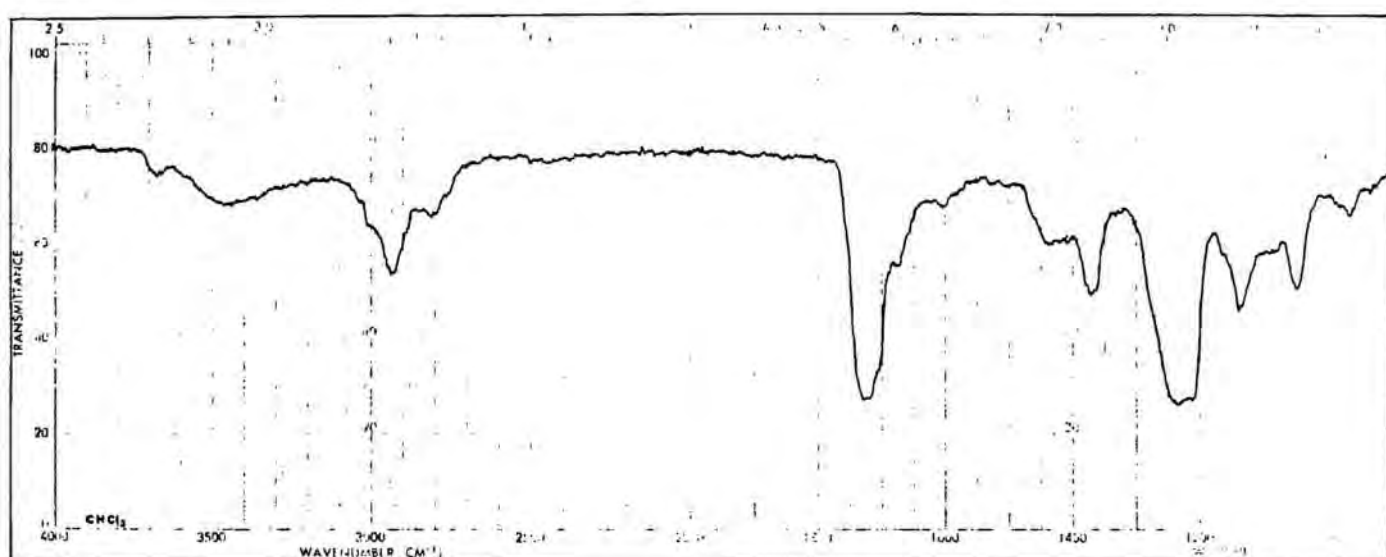


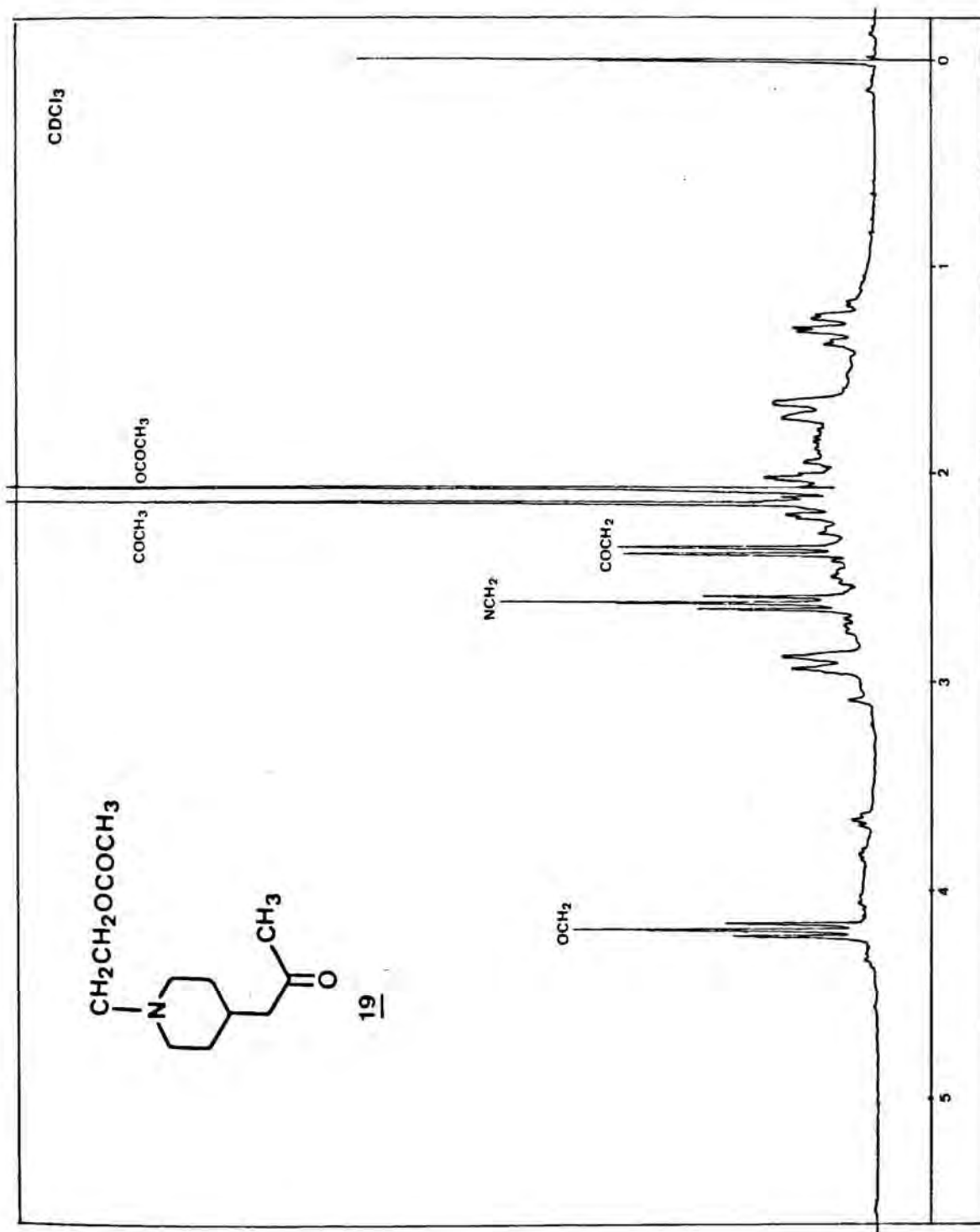
Eter benzil 2-bromoetilic



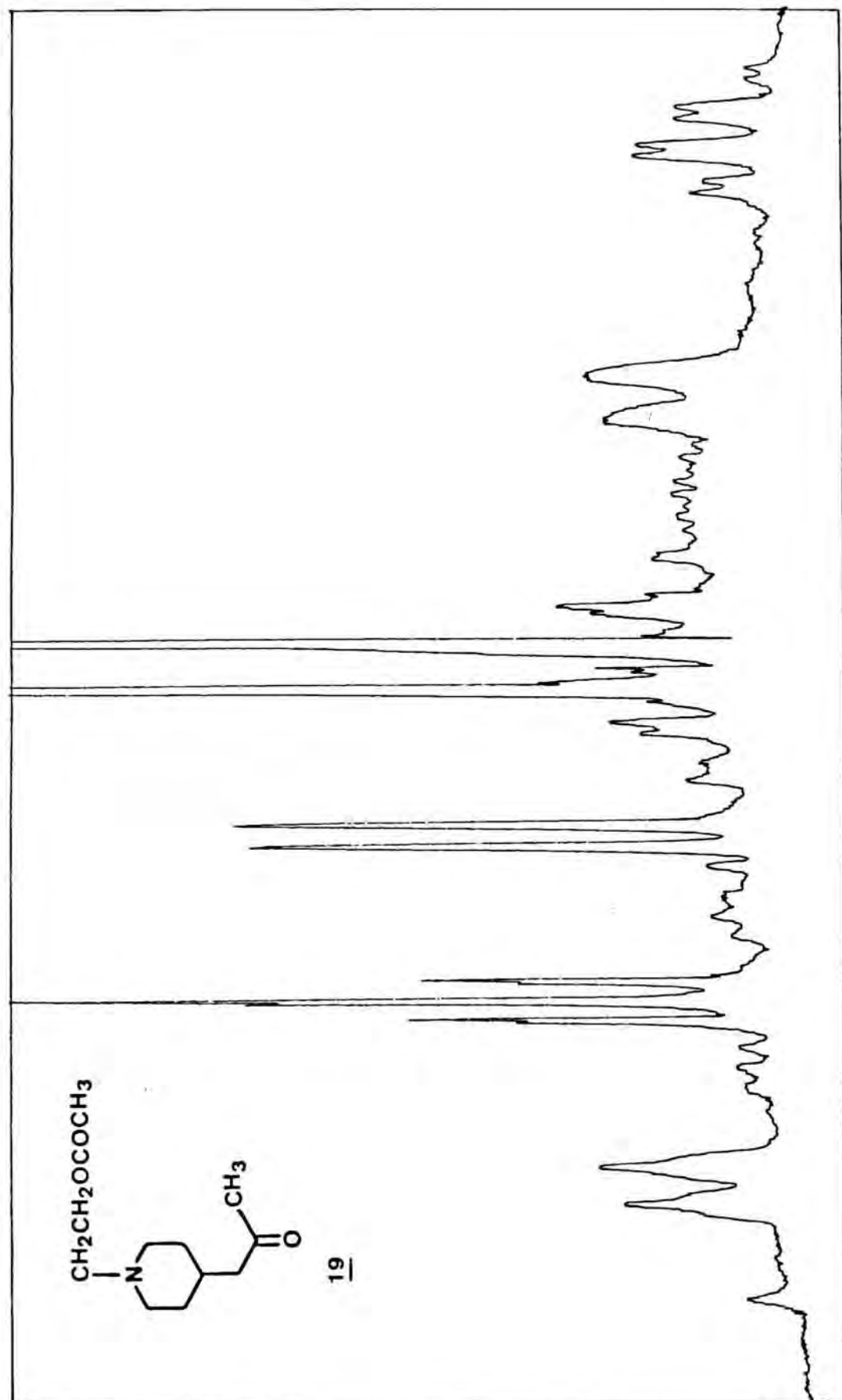


4-Acetonil-1-(2-acetoxietil)piperidina

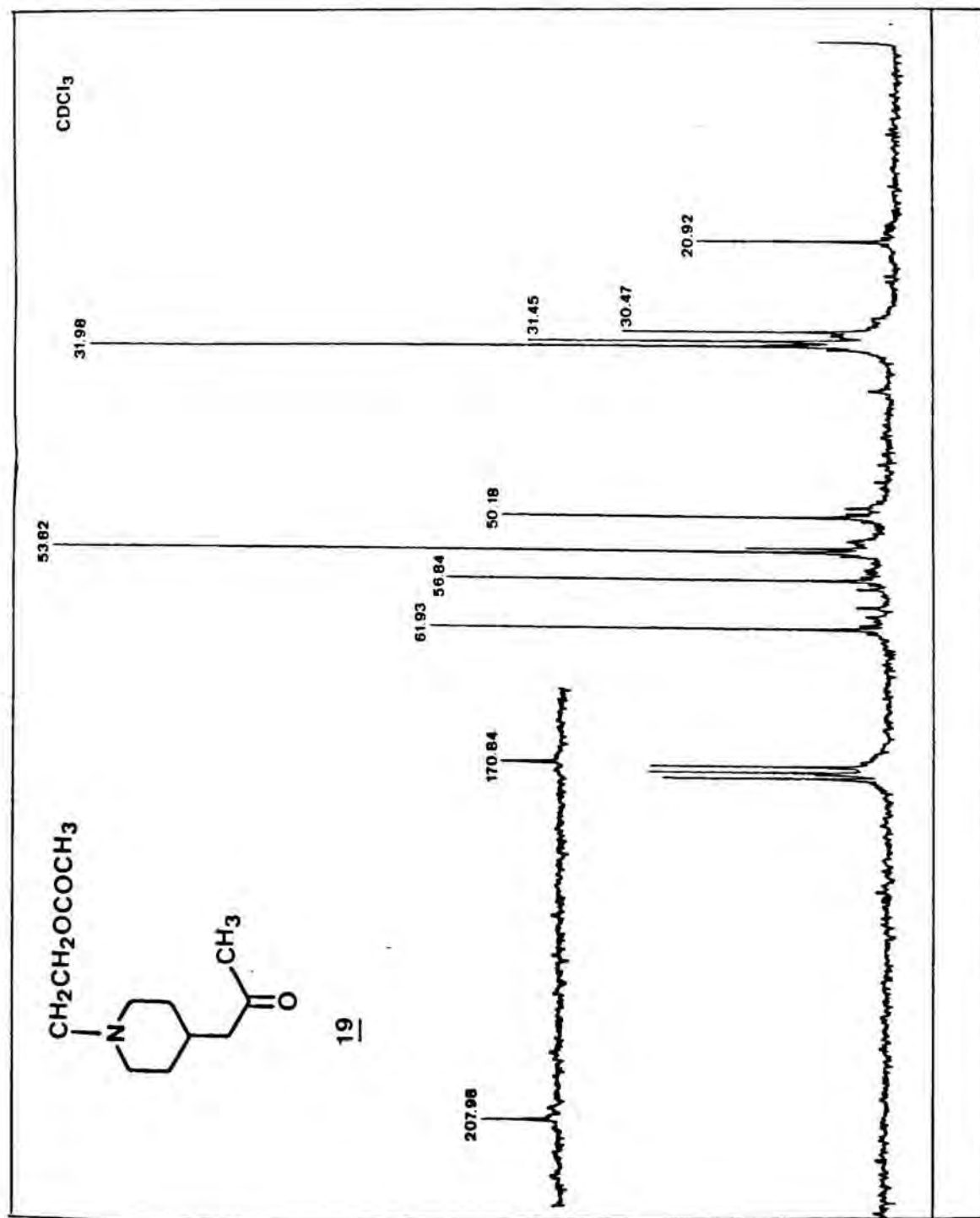




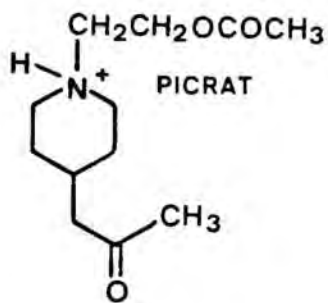
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 4-Acetonil-1-(2-acetoxietil)piperidina



$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 4-Acetonil-1-(2-acetoxietil)piperidina
Ampliació zona 1 a 3 ppm

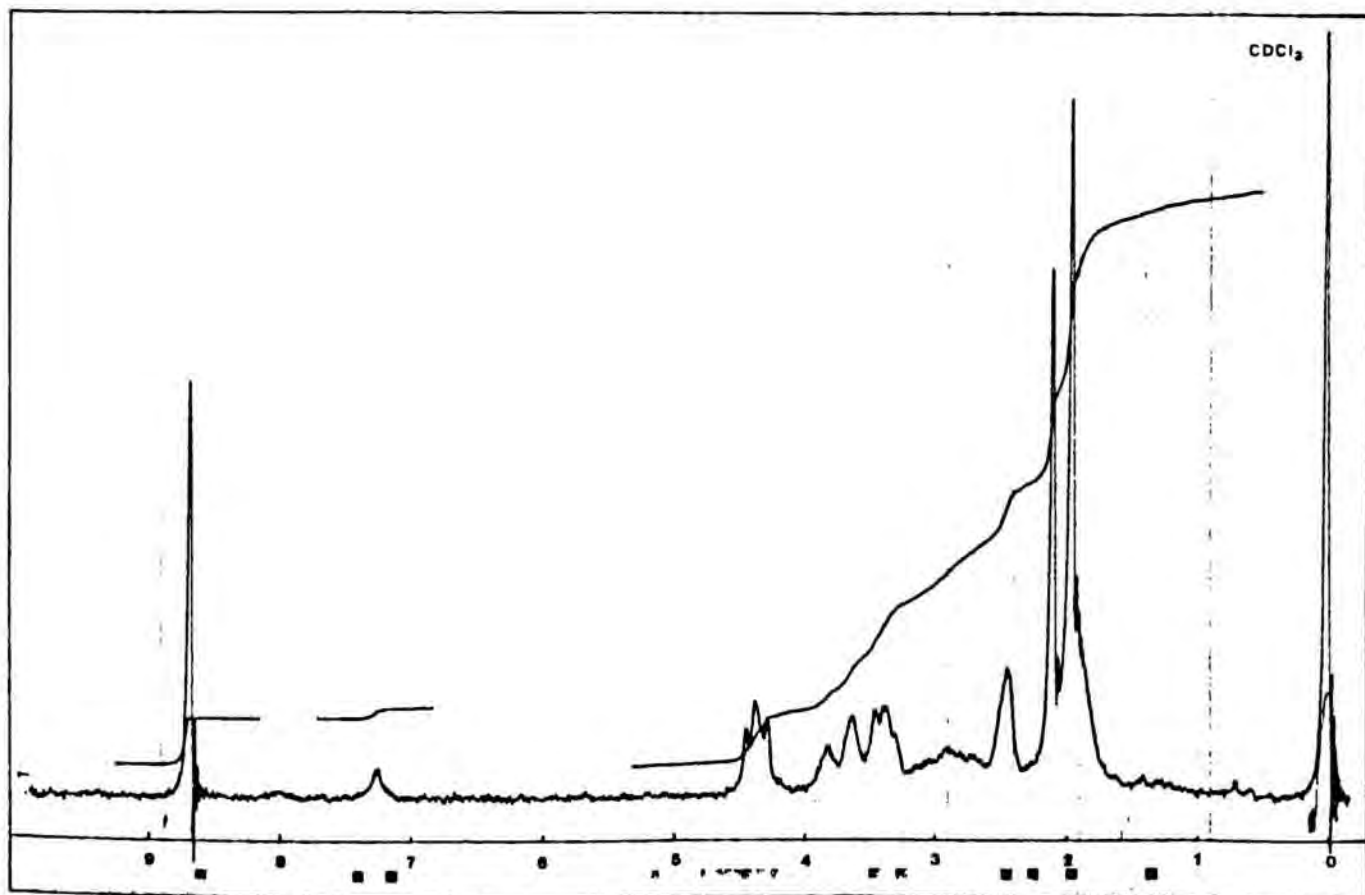
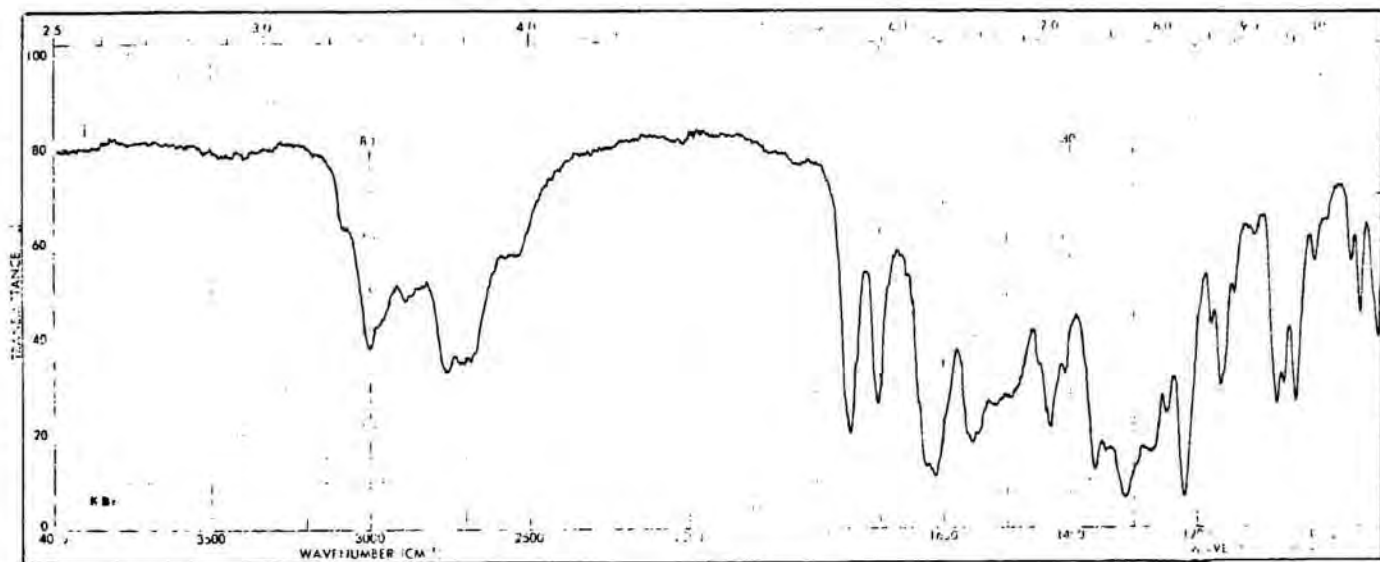


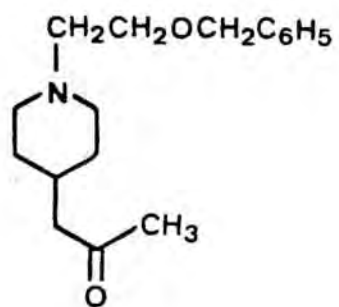
¹³C-RMN (50,6 MHz, CDCl₃): 4-Acetonil-1-(2-acetoxietil)piperidina



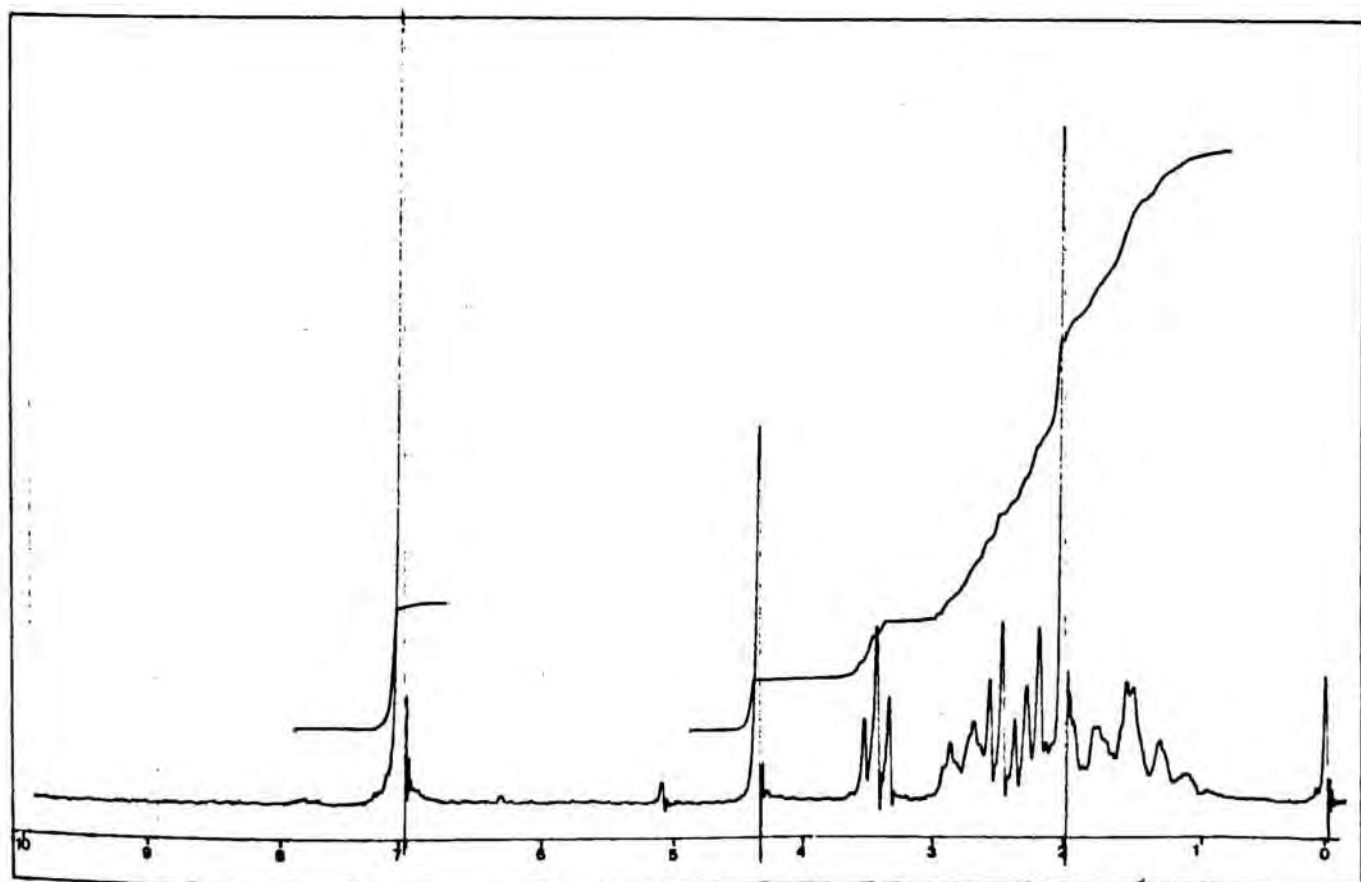
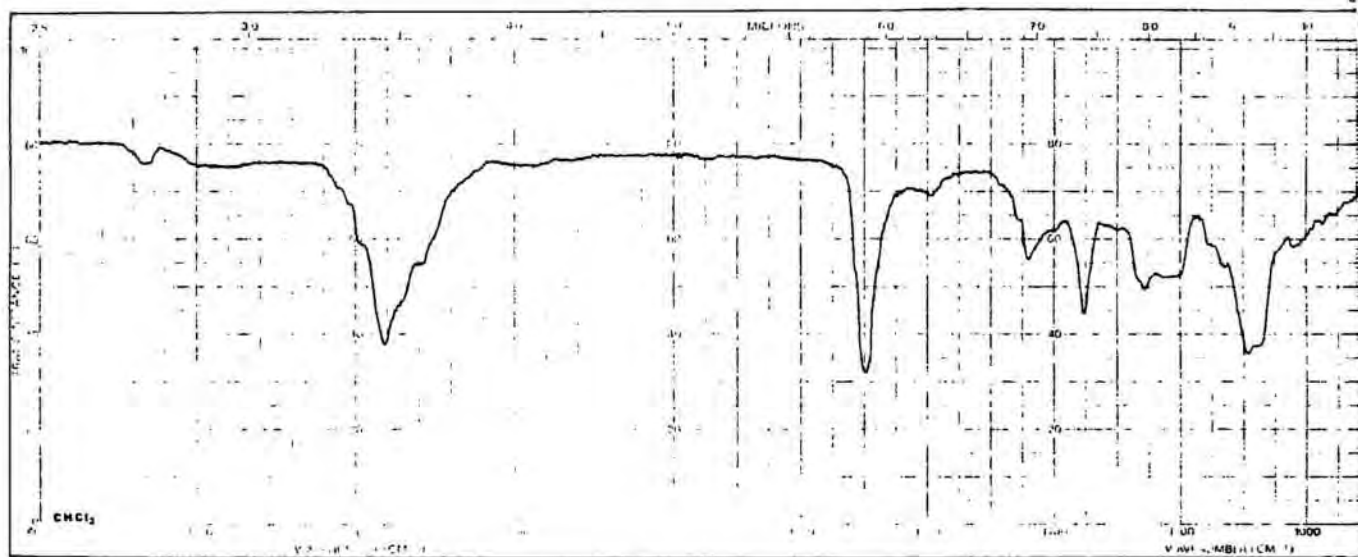
Picrat de la 4-acetonil-1-(2-acetoxi-
etil)piperidina

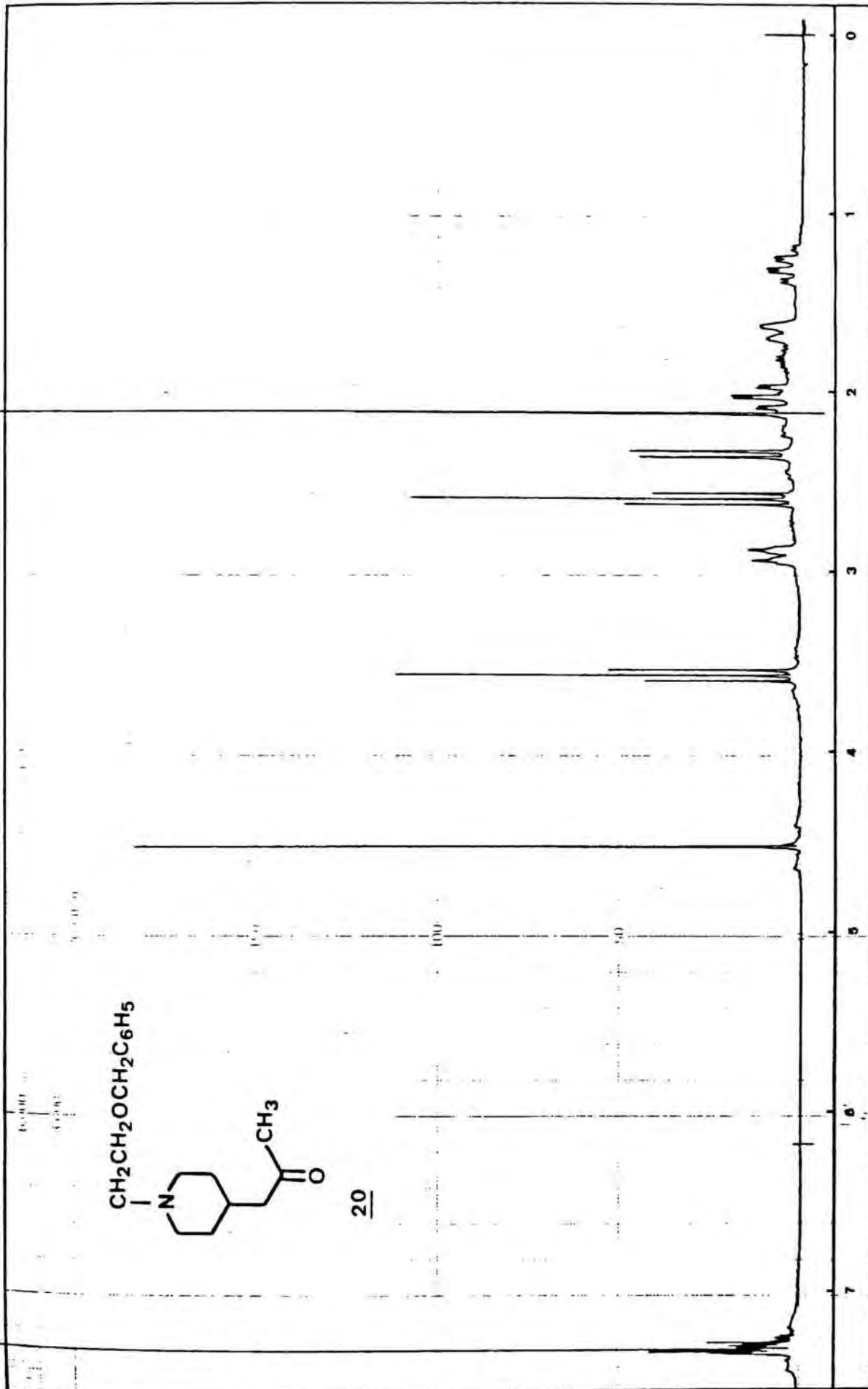
19·picrat



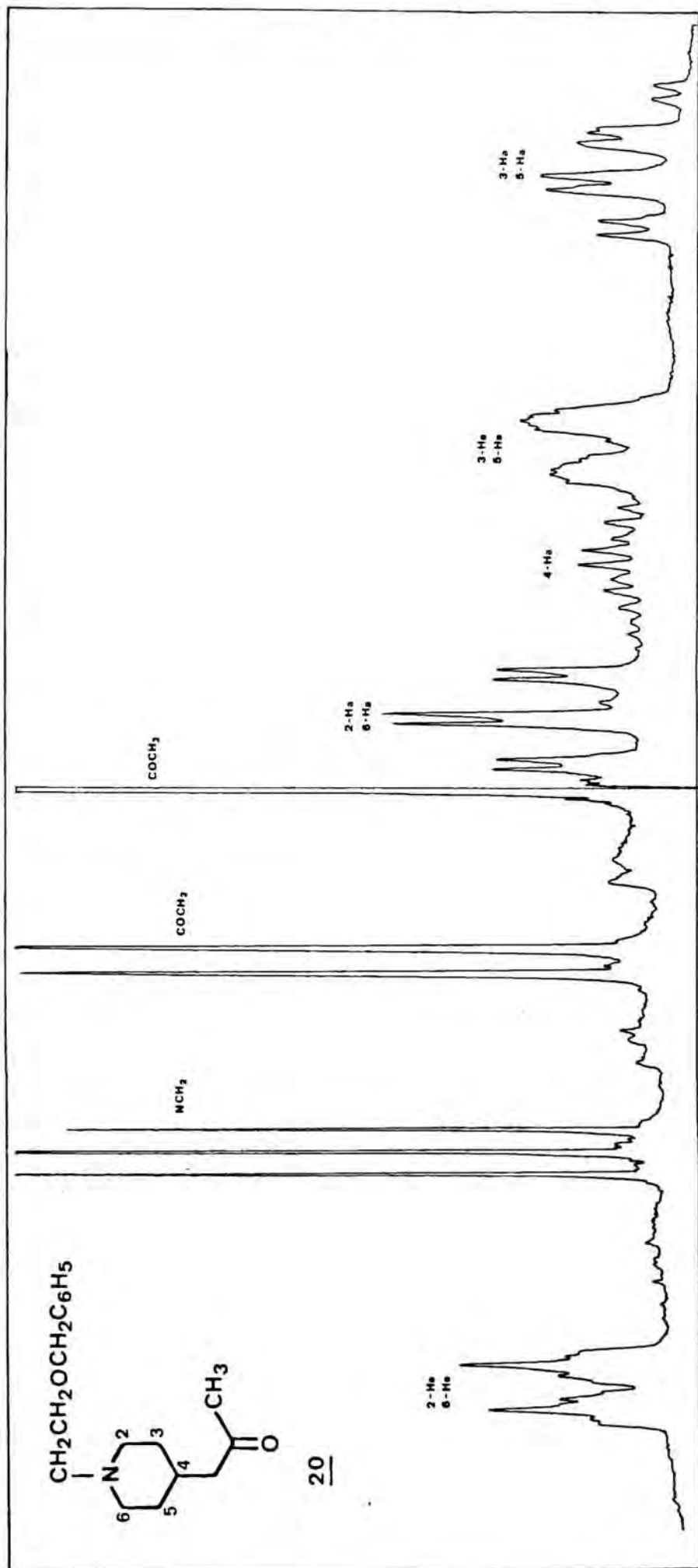


4-Acetonil-1-(2-benziloxietil)piperidina

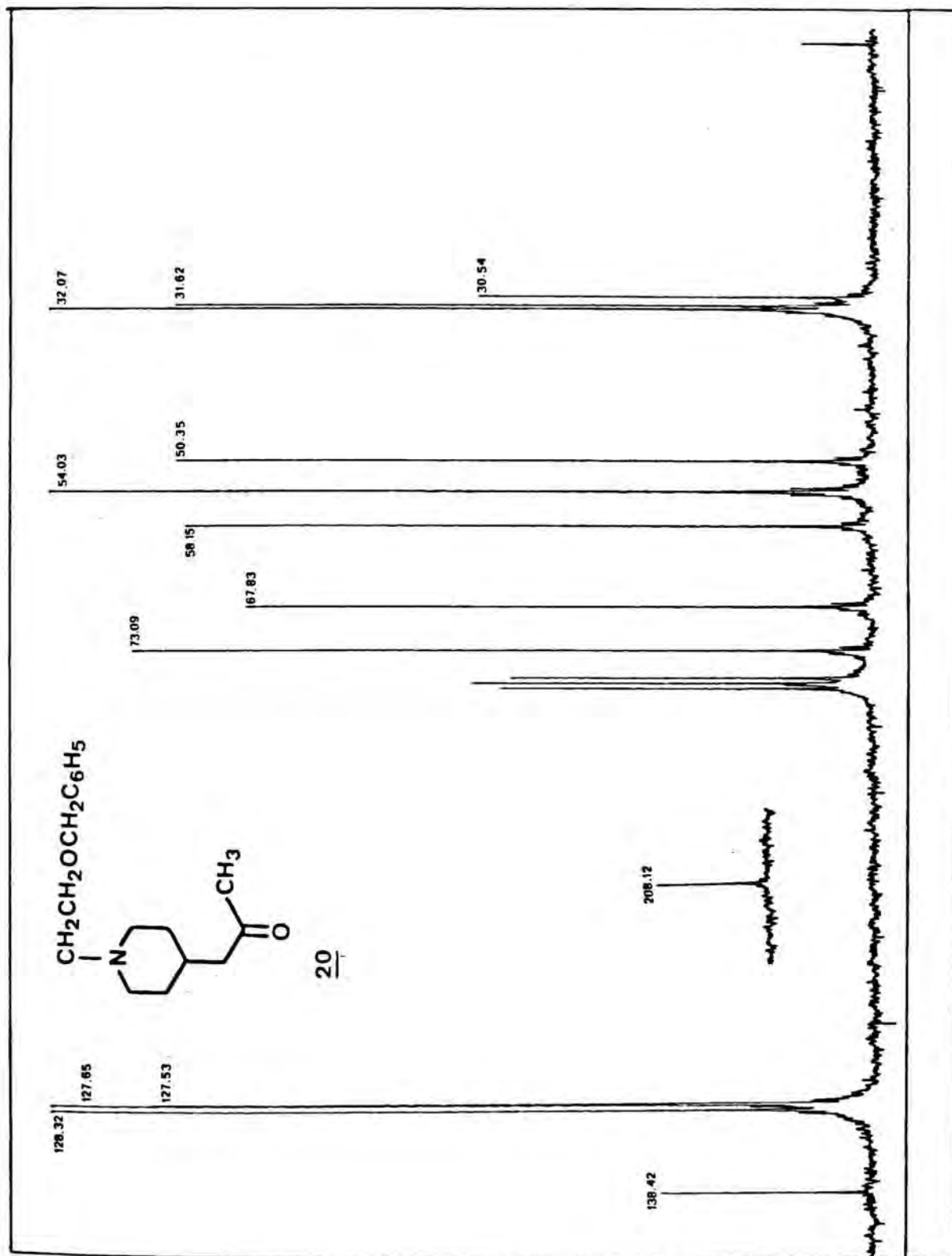
20



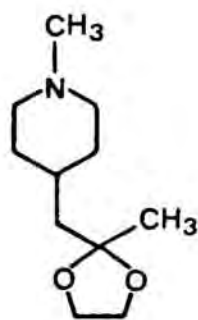
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 4-Acetonil-1-(2-benziloxietil)piperidina



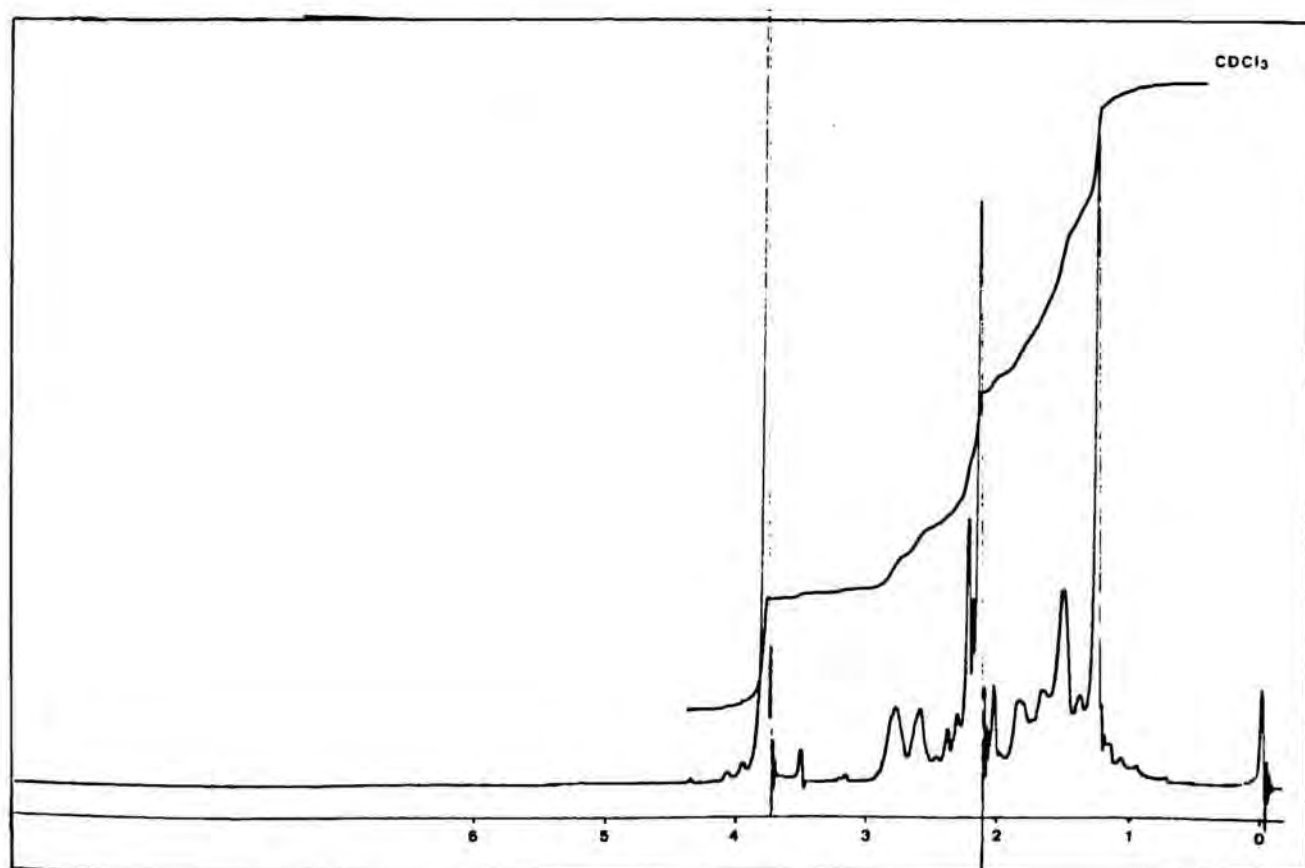
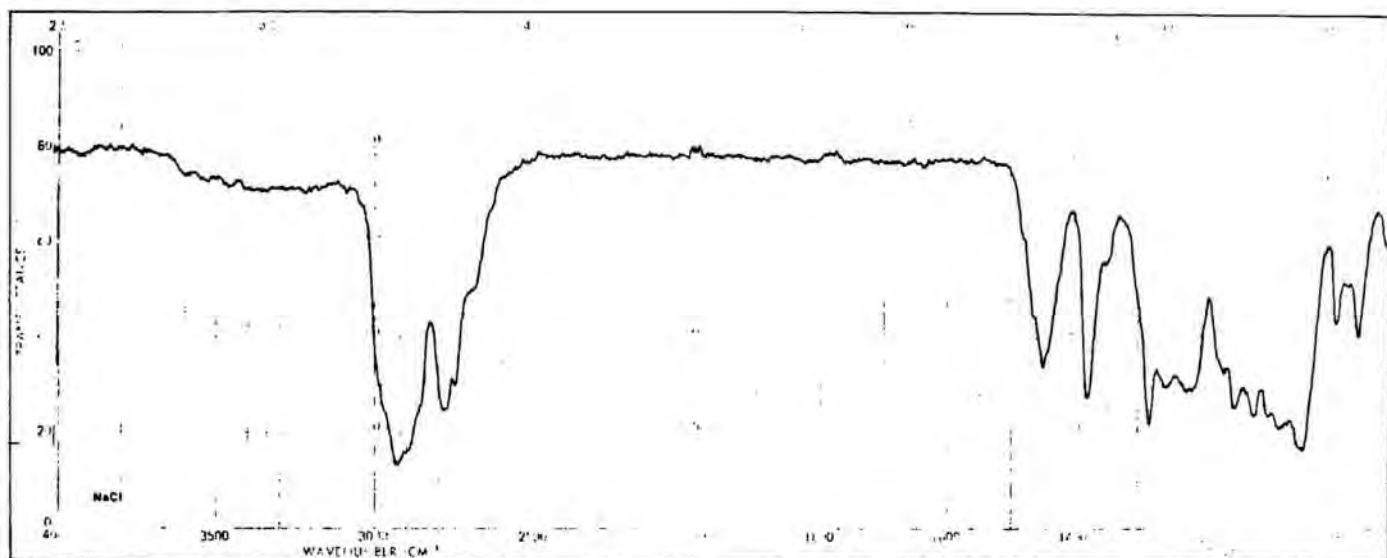
¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 4-Acetonil-1-(2-benziloxiethyl)piperidina
 Ampliació zona 1-3 ppm

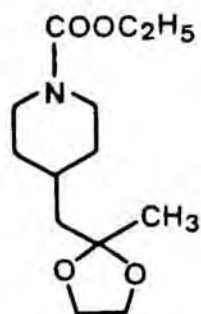


^{13}C -RMN (50,6 MHz, CDCl_3): 4-Acetonil-1-(2-benziloxietil)piperidina

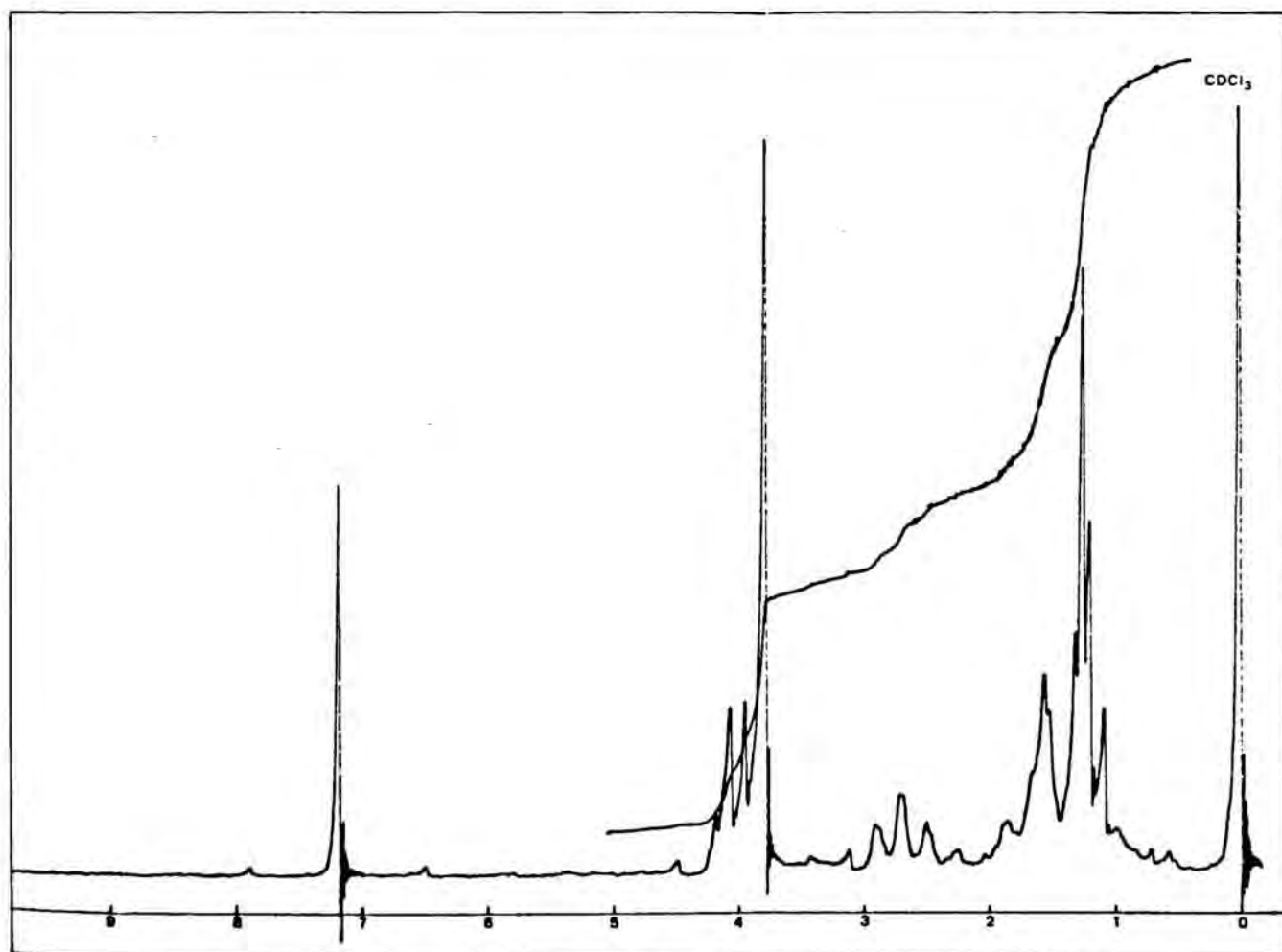
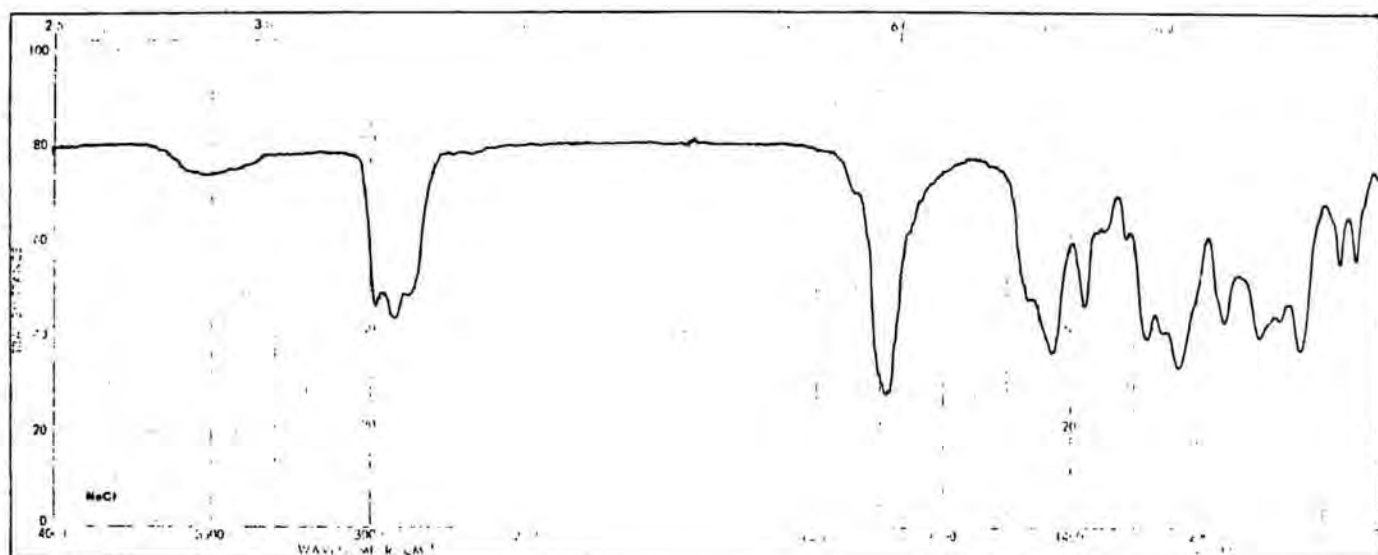


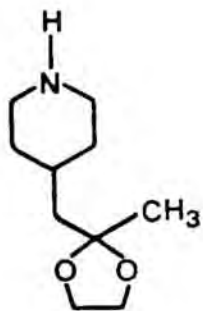
4-(2,2-etilendioxipropil)-1-metilpiperidina

21

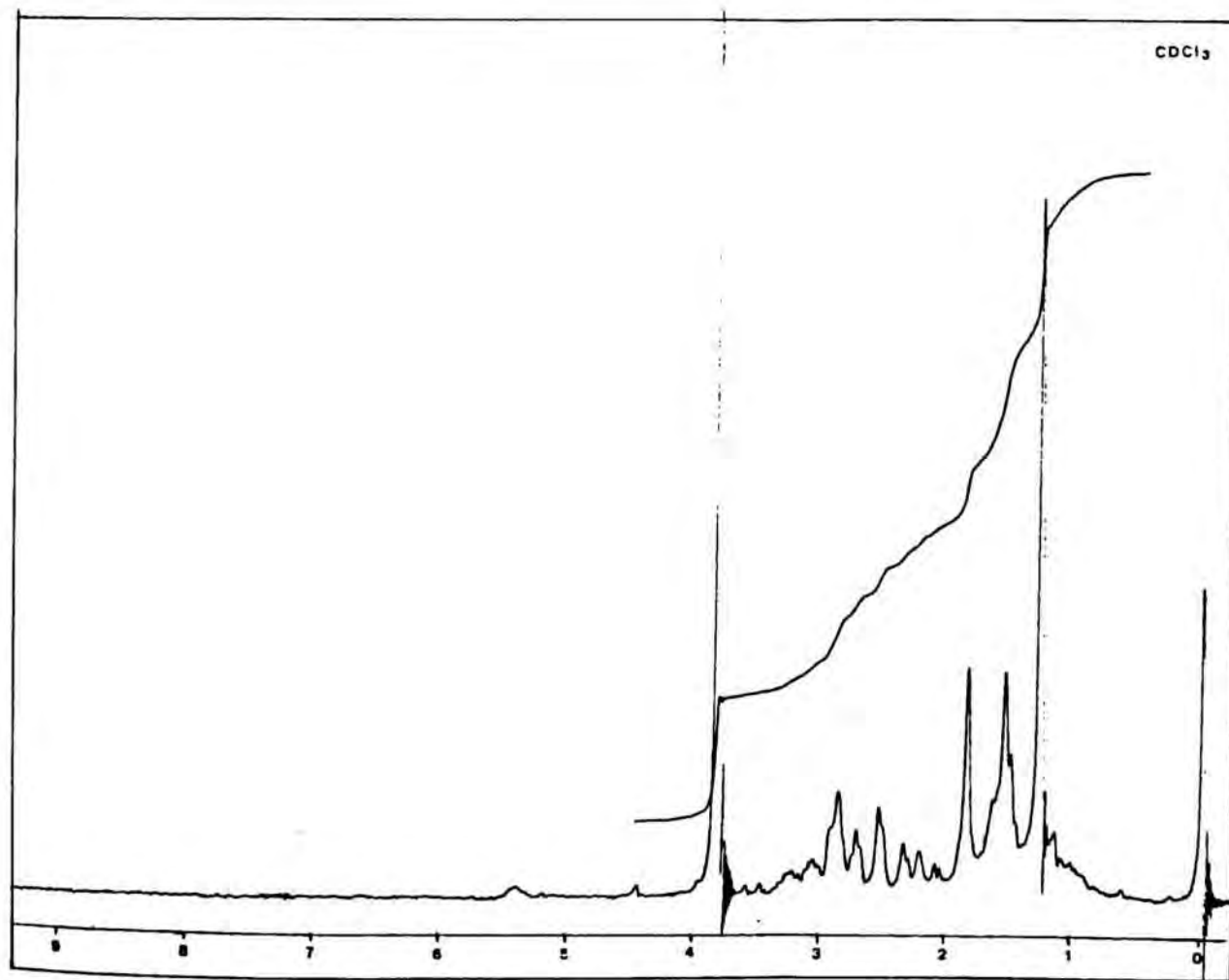
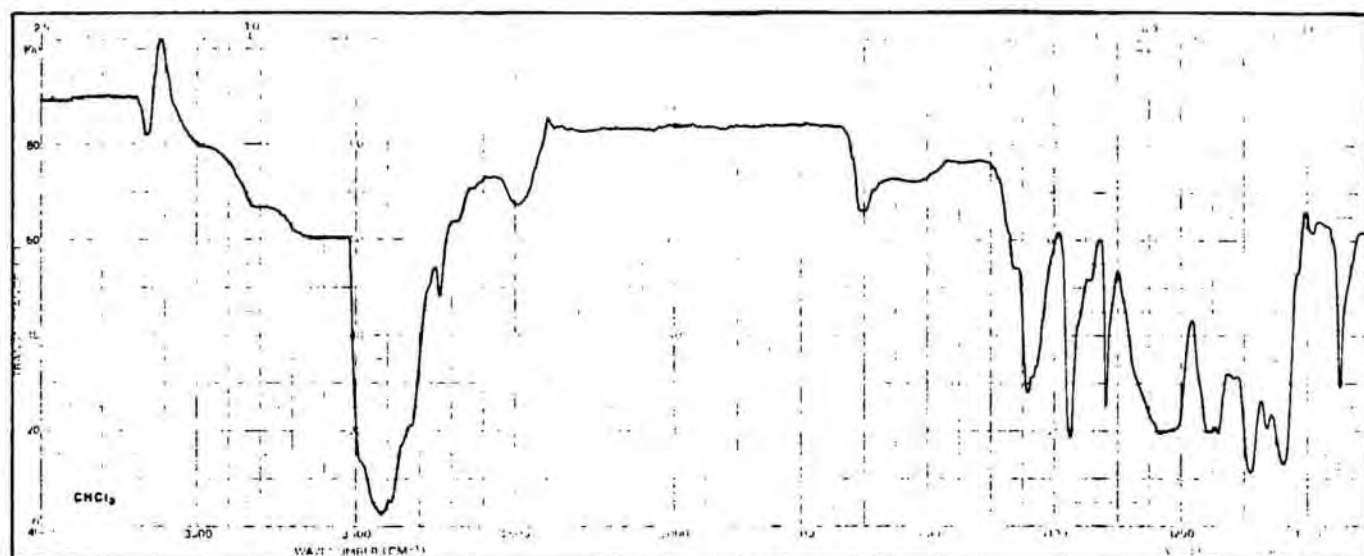


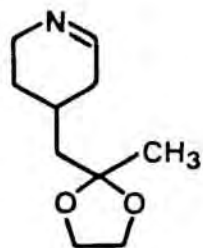
4-(2,2-Etilendioxipropil)piperidina-1-carboxilat d'etil

22

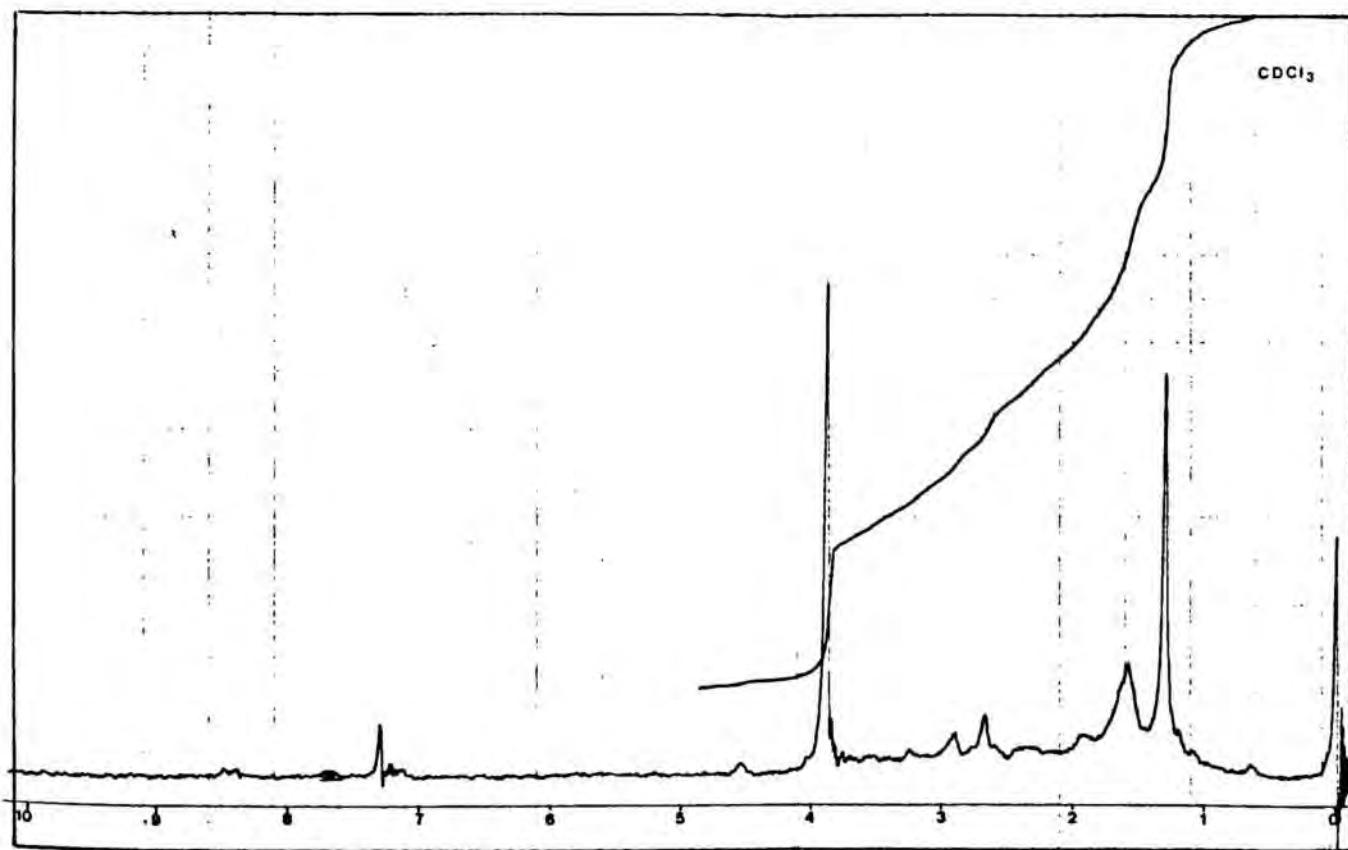
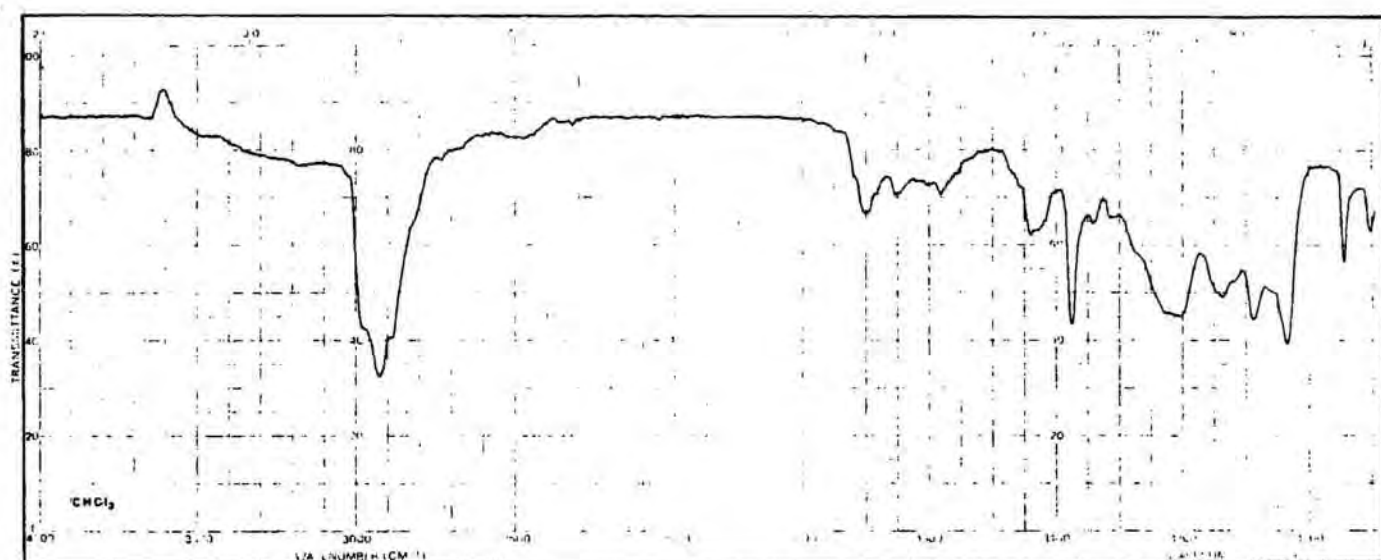


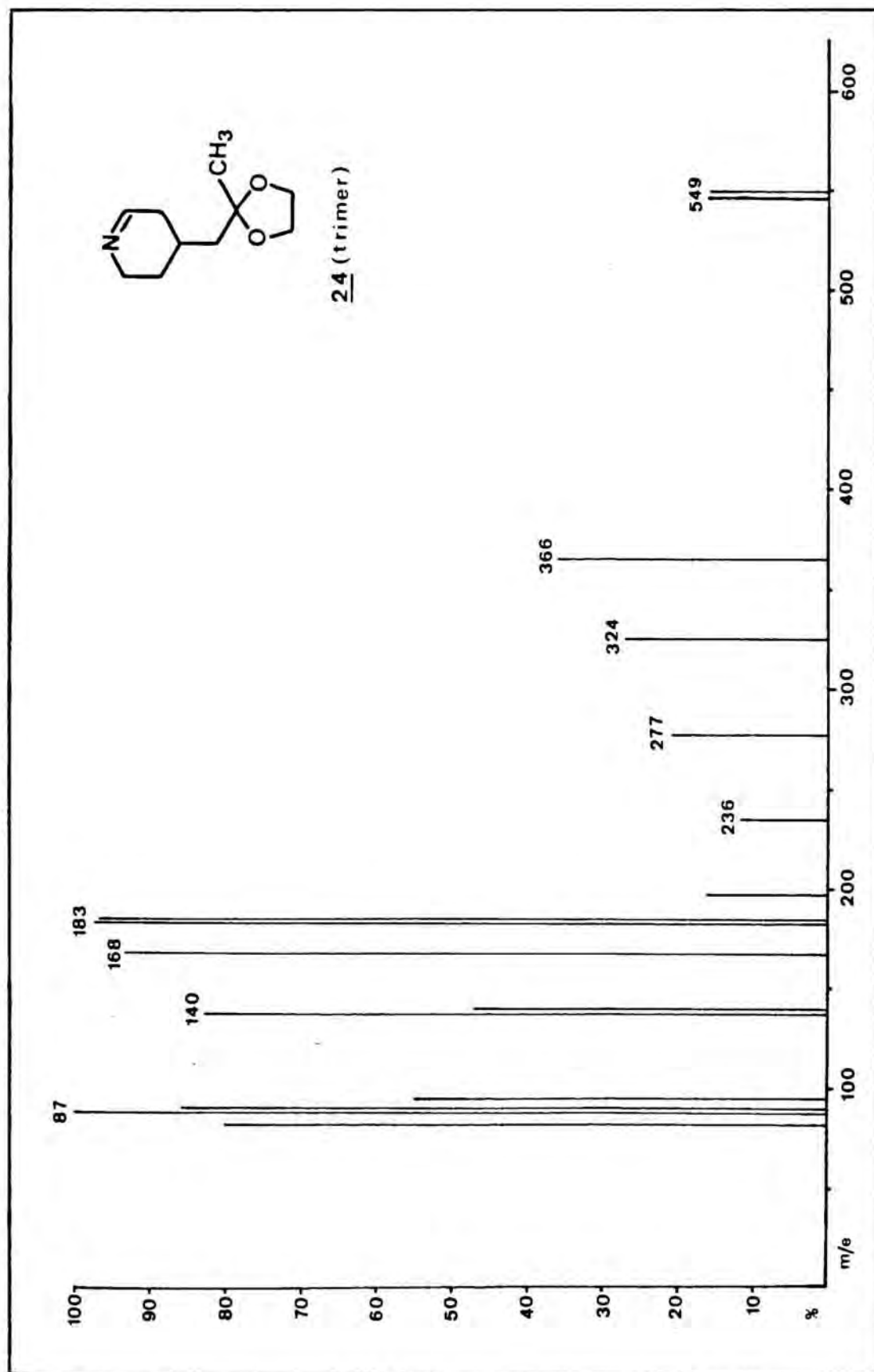
4-(2,2-Etilendioxipropil)piperidina

23



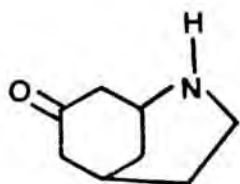
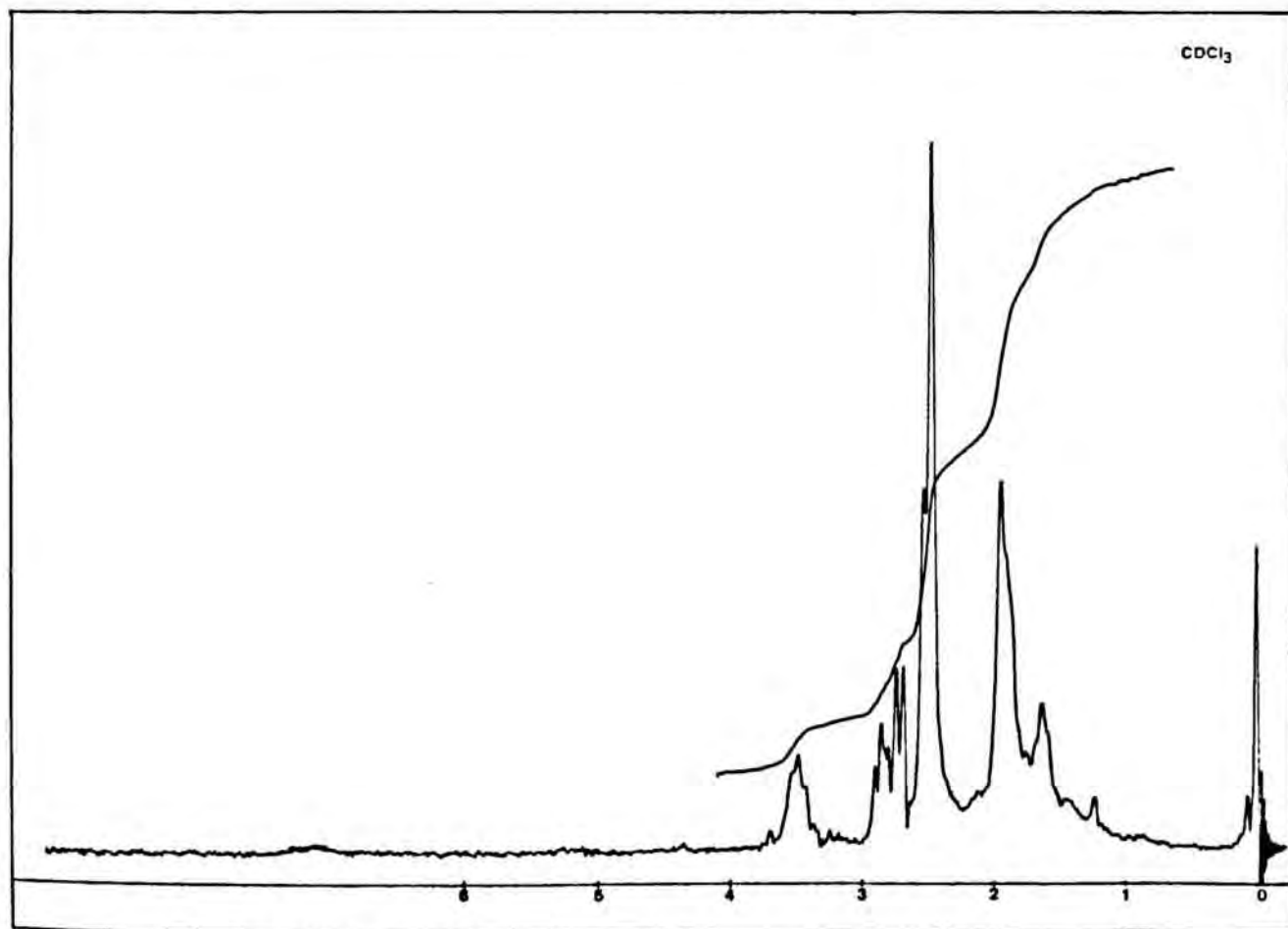
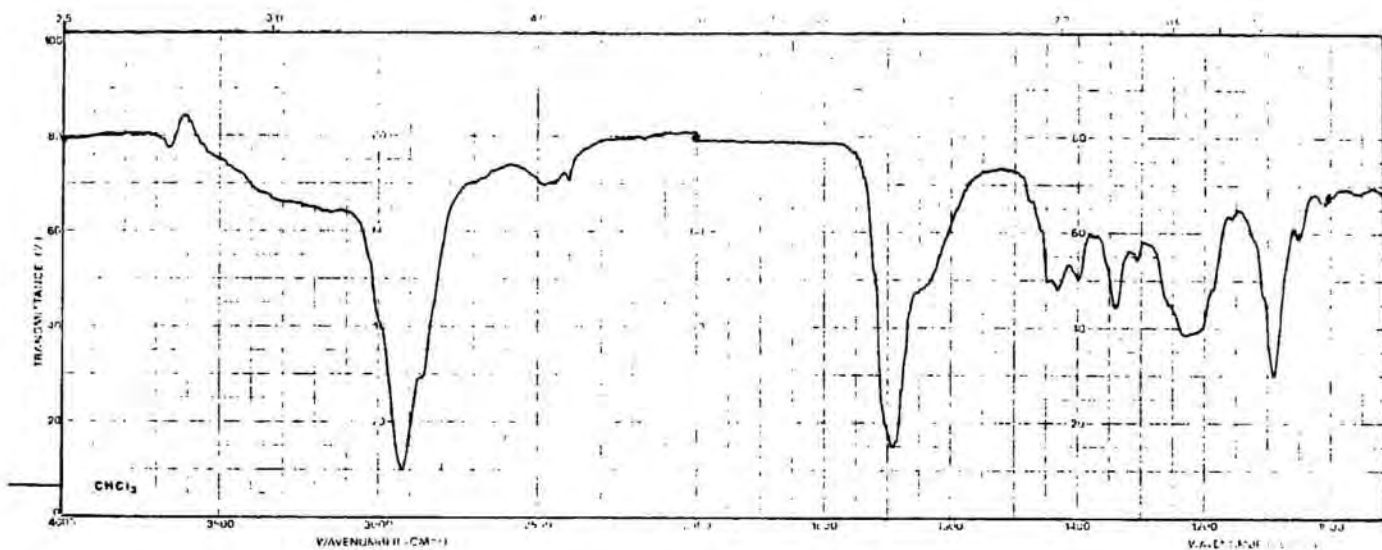
4-(2,2-Etilendioxipropil)-2,3,4,5-tetrahidropiridina (Trimer)

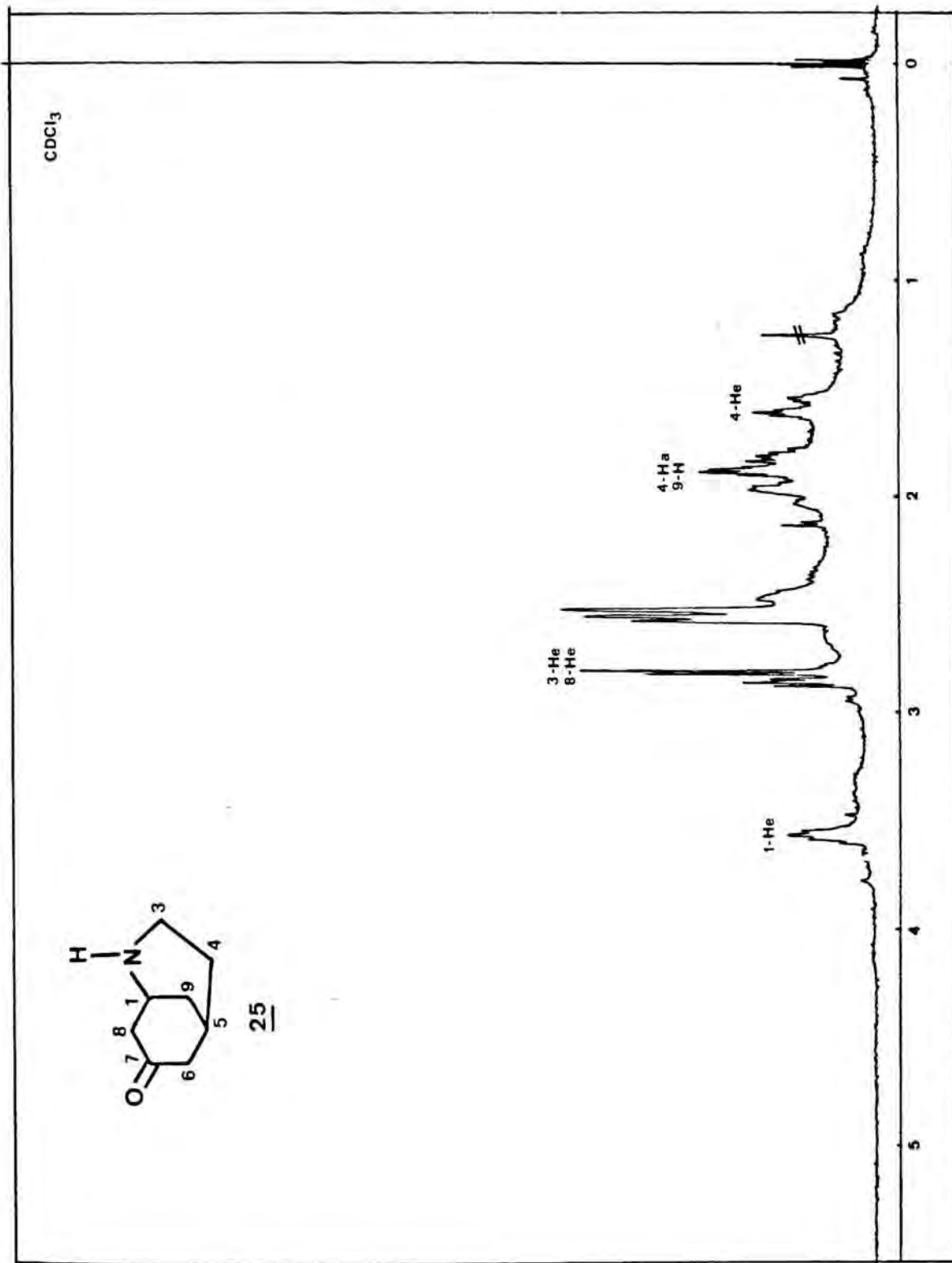
24 (trimer)

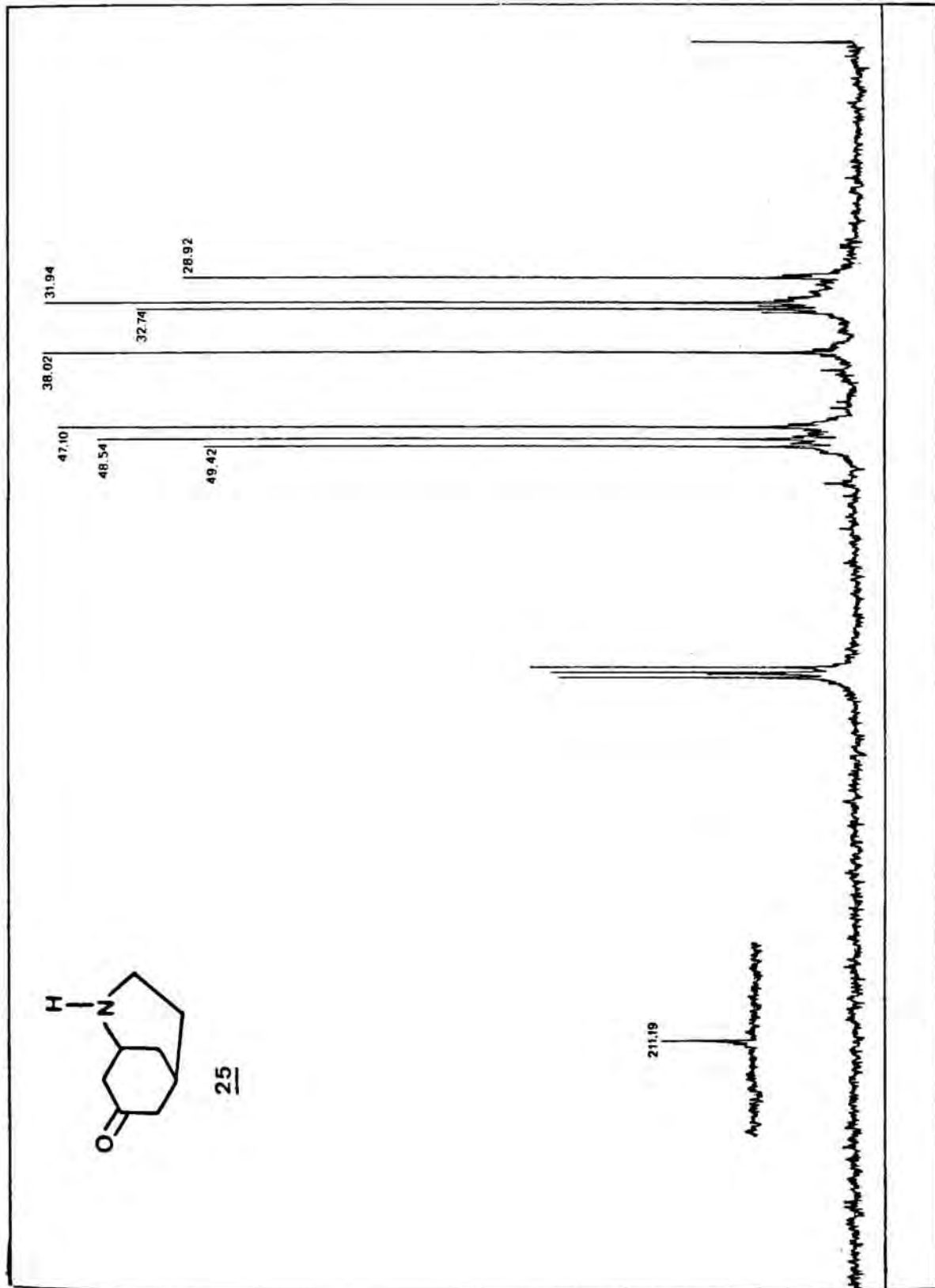


Espectre de masses de la 4-(2,2-éthylendioxypropil)-2,3,4,5-tetrahydropiridina (trimer)

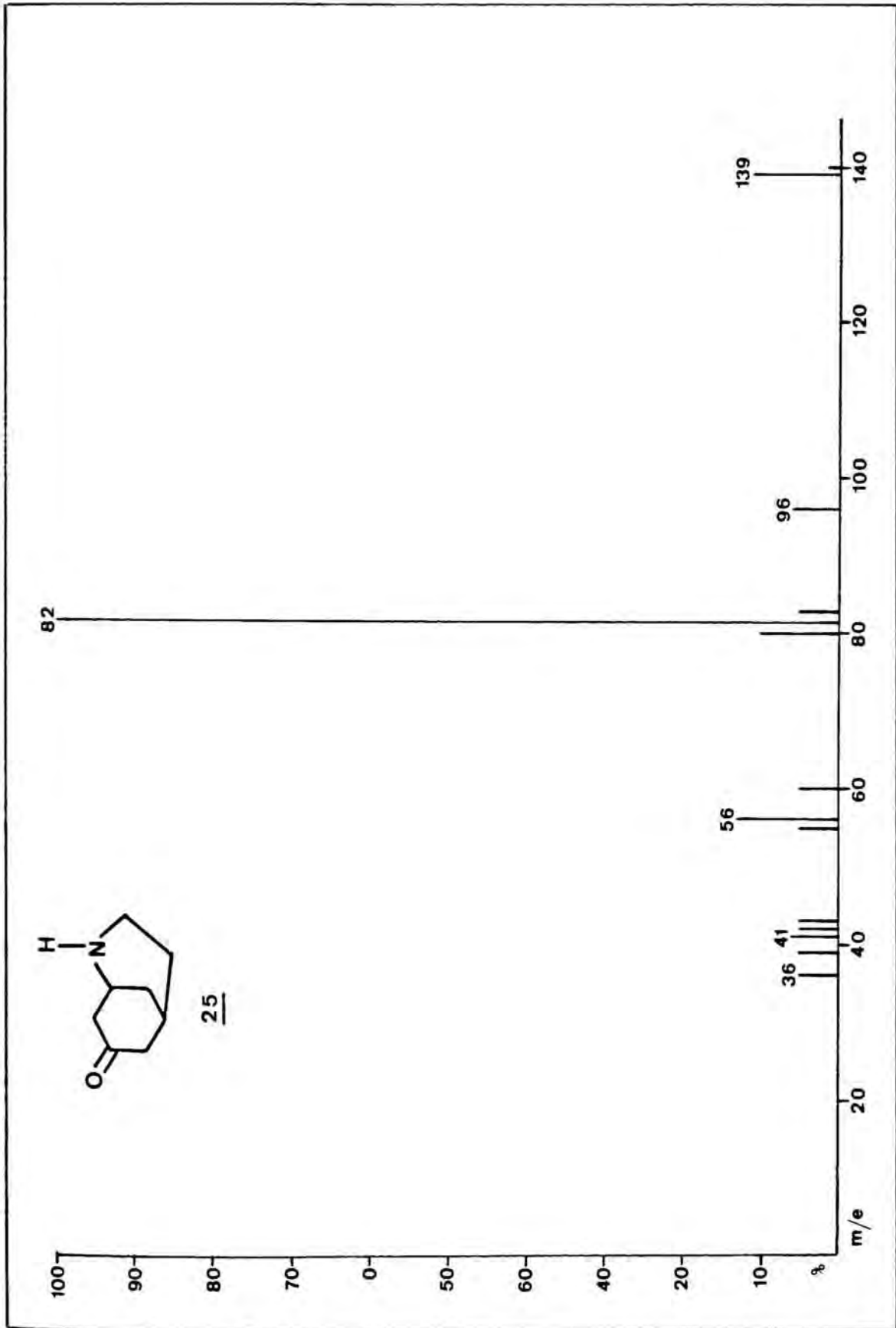
2-Azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona

25

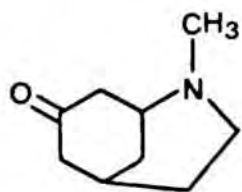




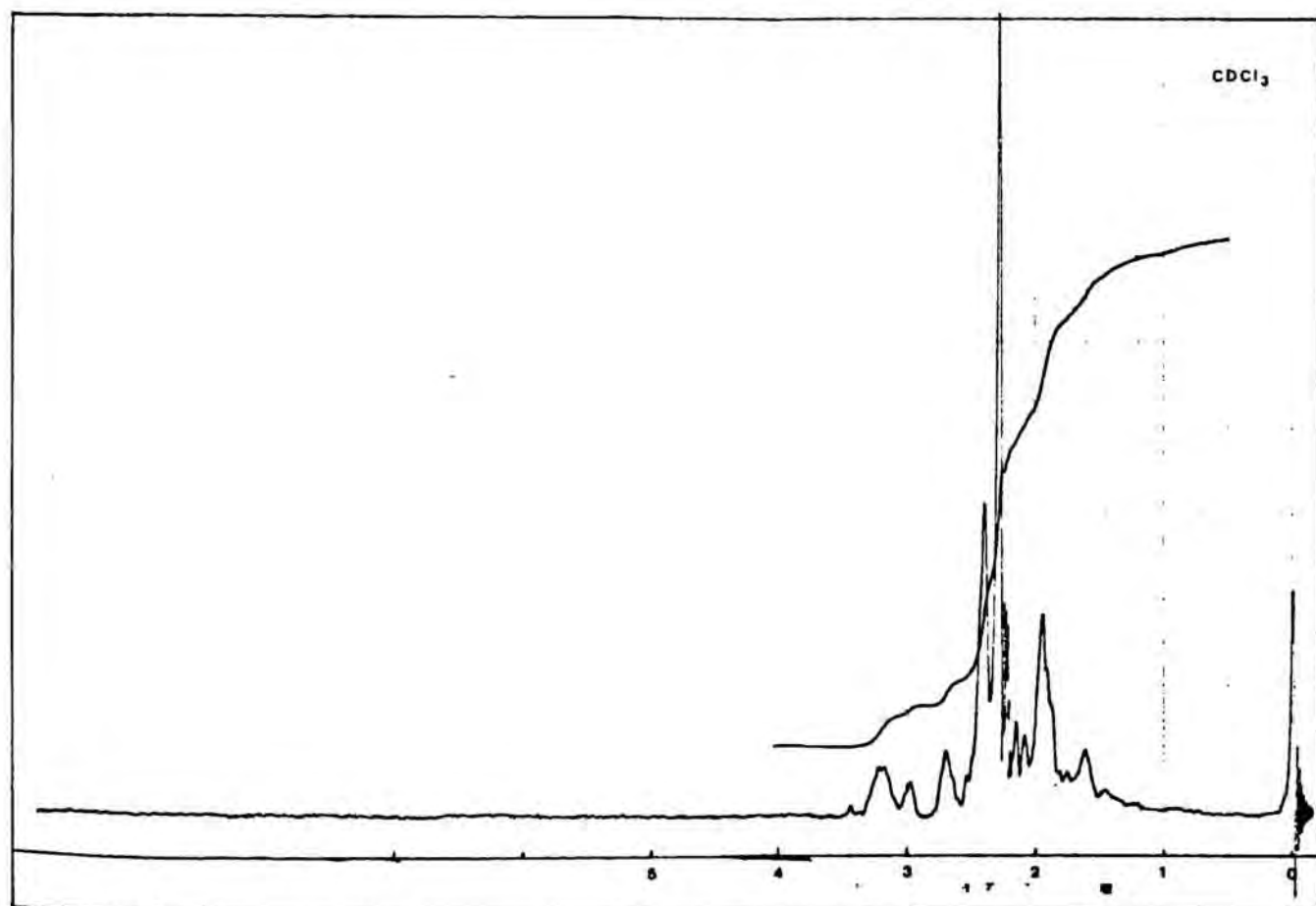
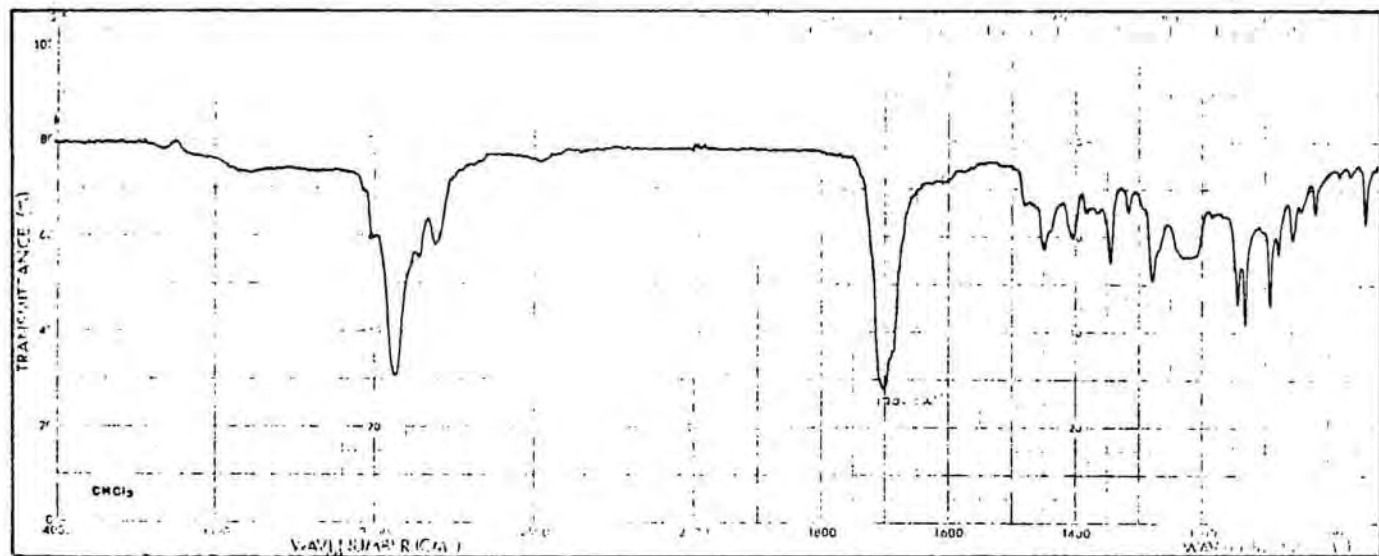
^{13}C -RMN (50,6 MHz, CDCl_3): 2-Azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona

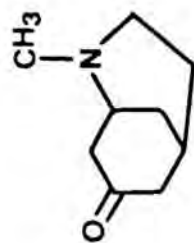


Espectre de masses de la 2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona

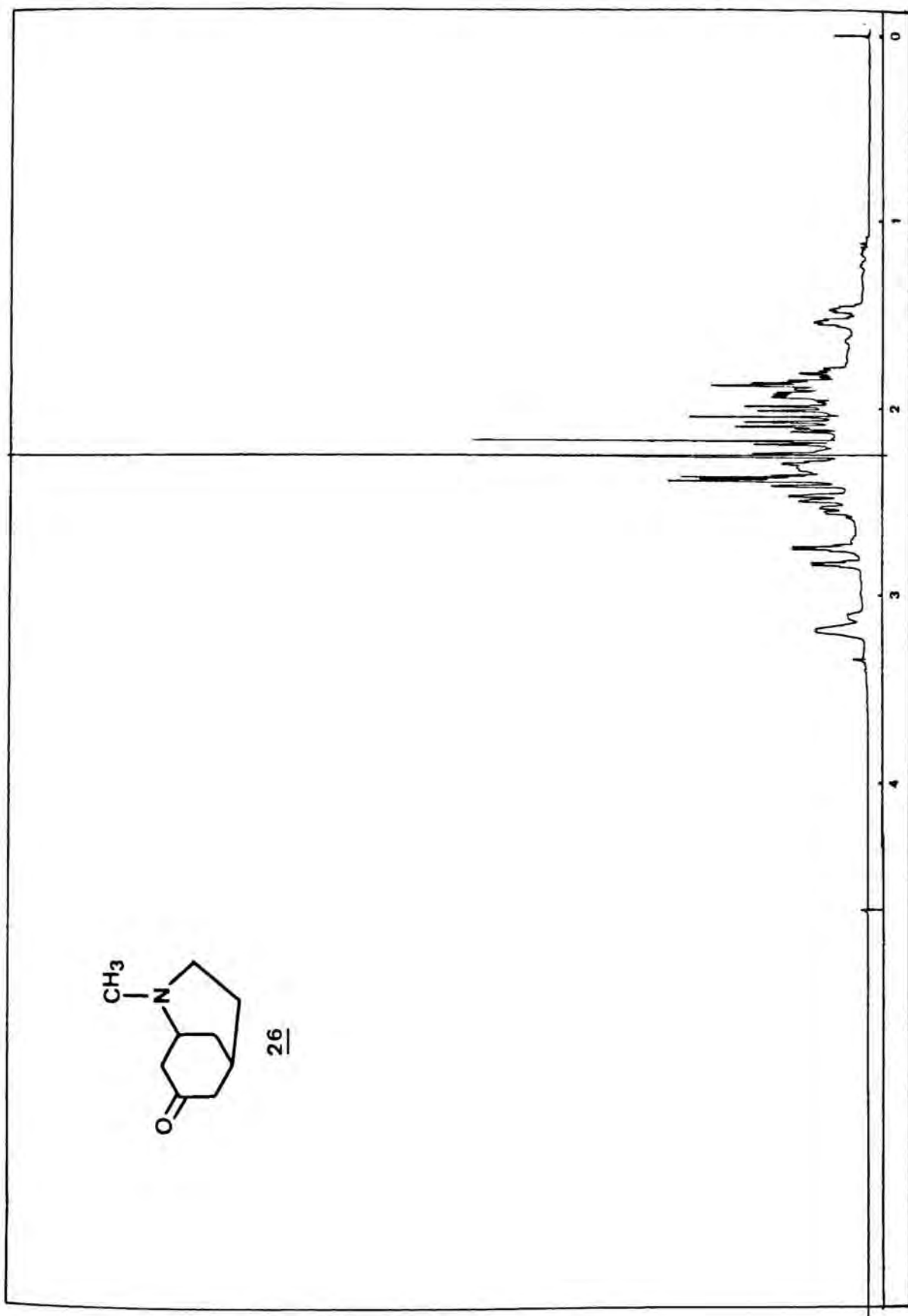


2-Metil-2-azabicclo[3.3.1]nonan-7-ona

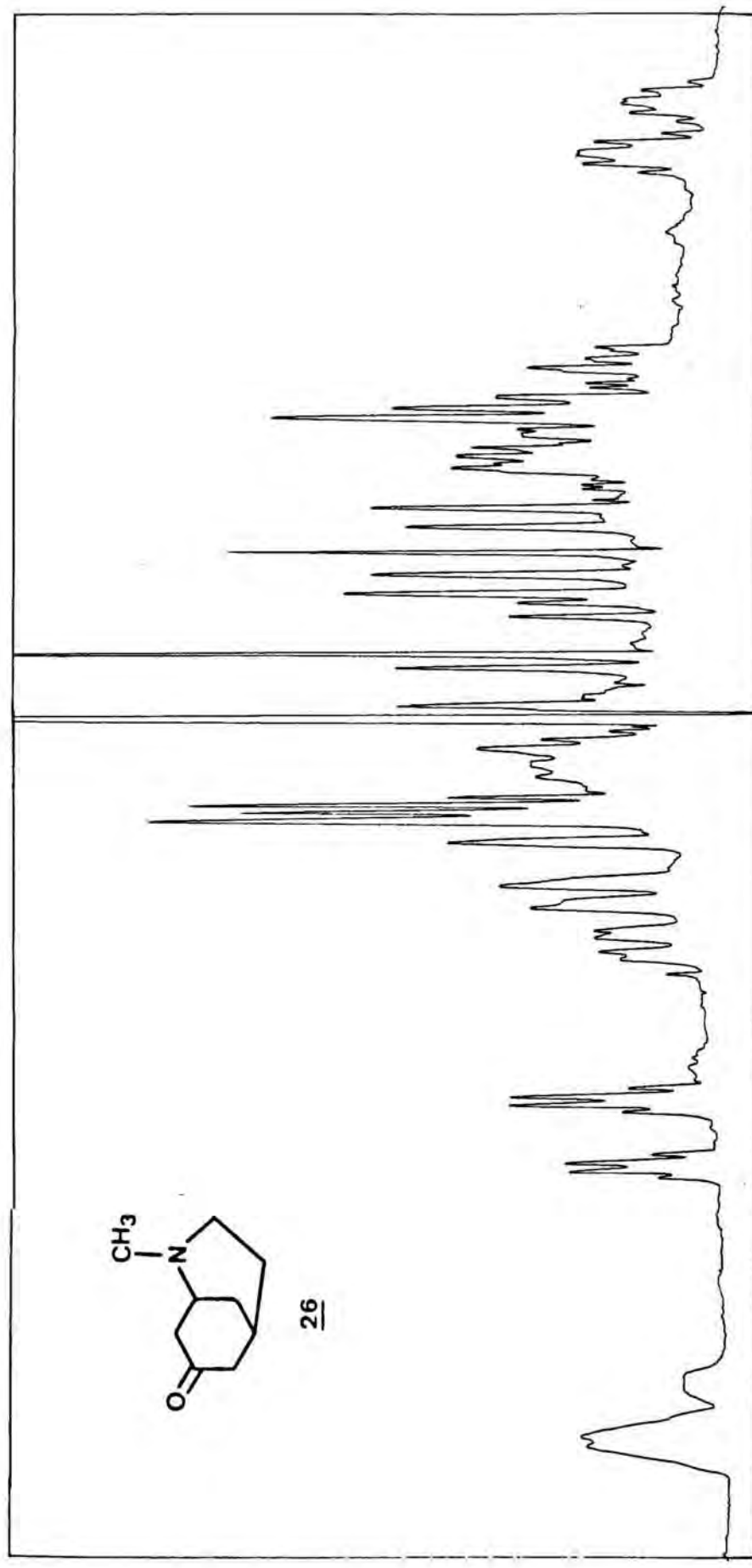
26



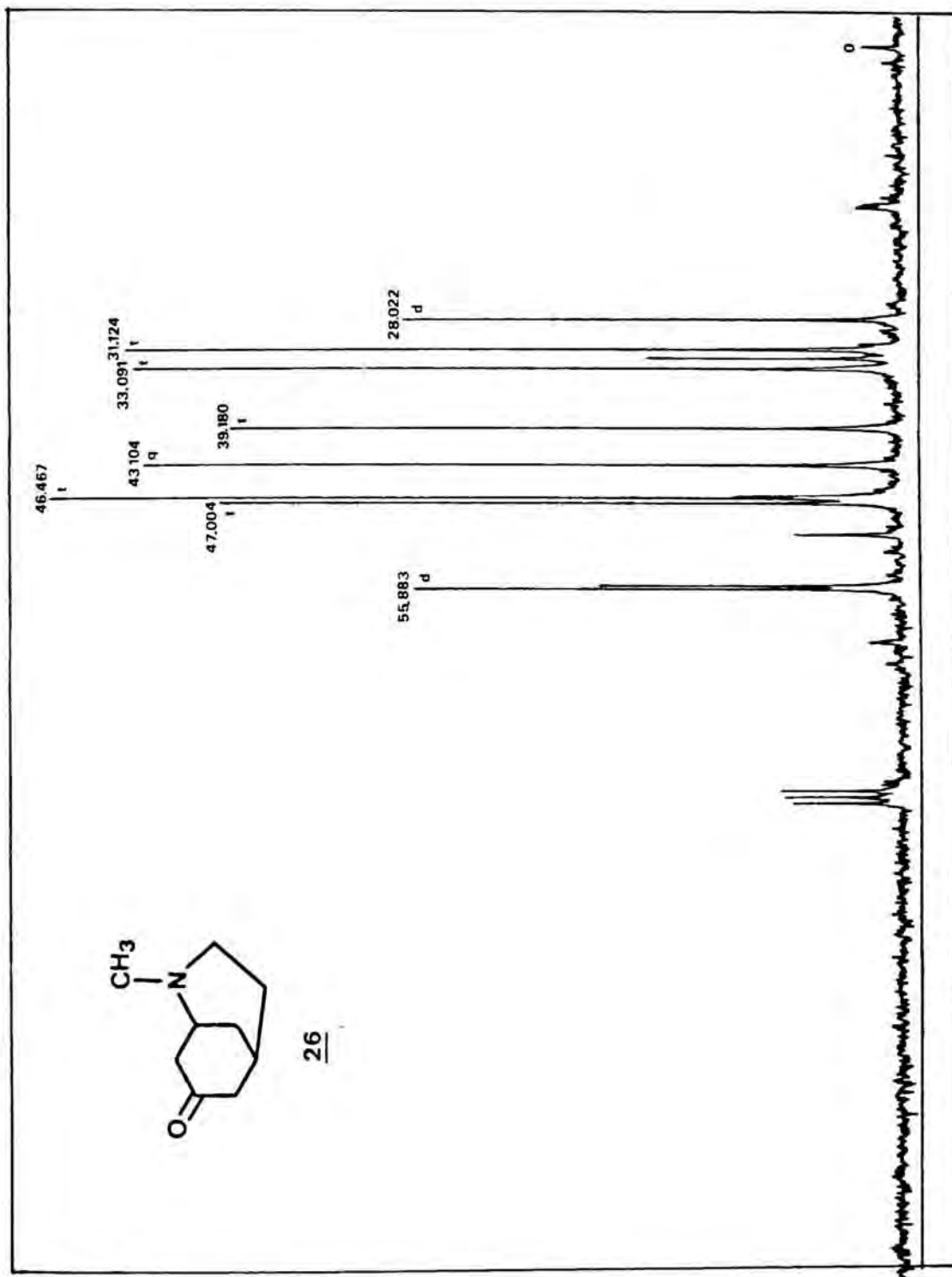
26



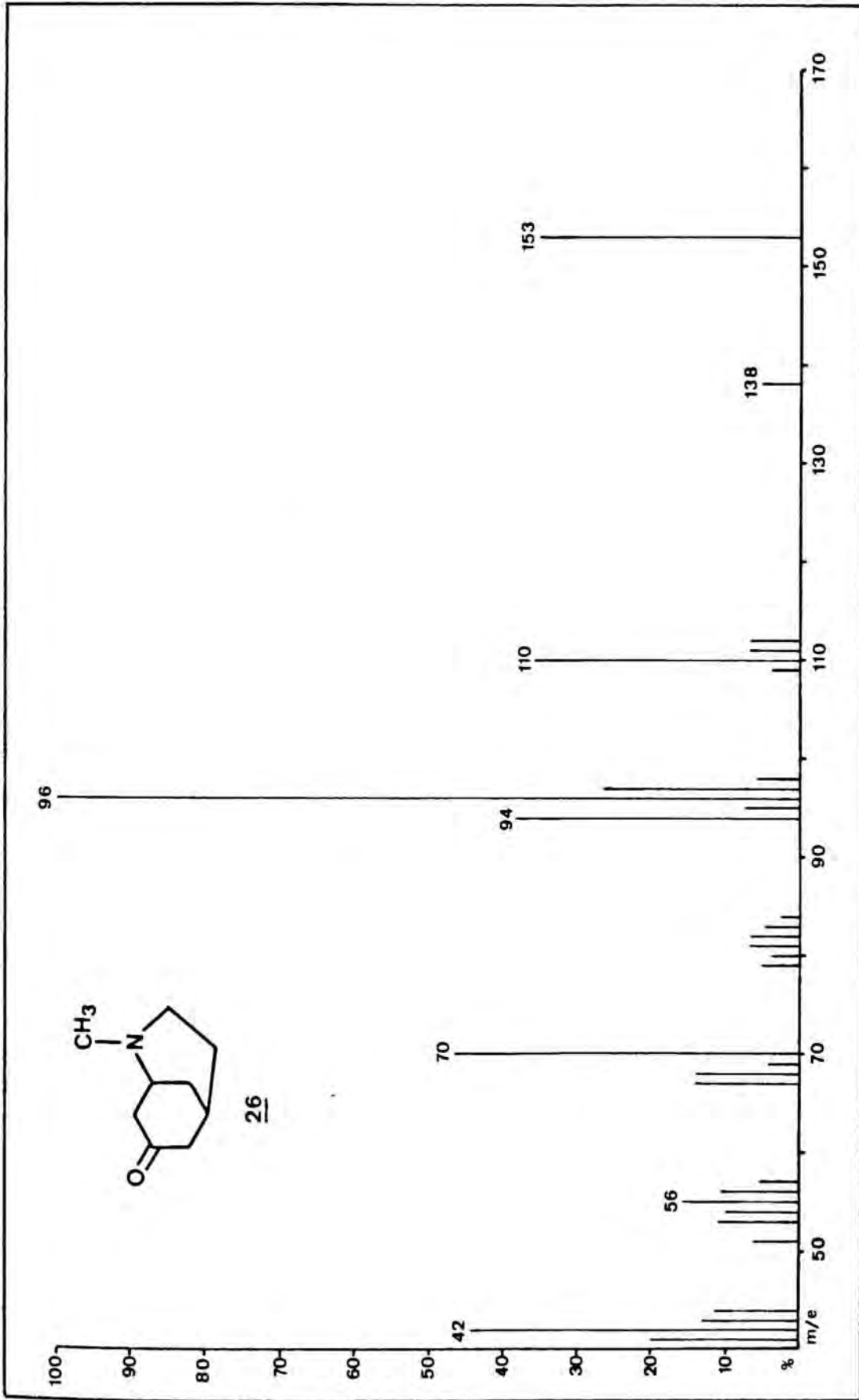
¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 2-Metil-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona



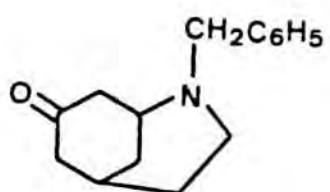
^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): 2-Metil-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona
Ampliació zona 1-4 ppm



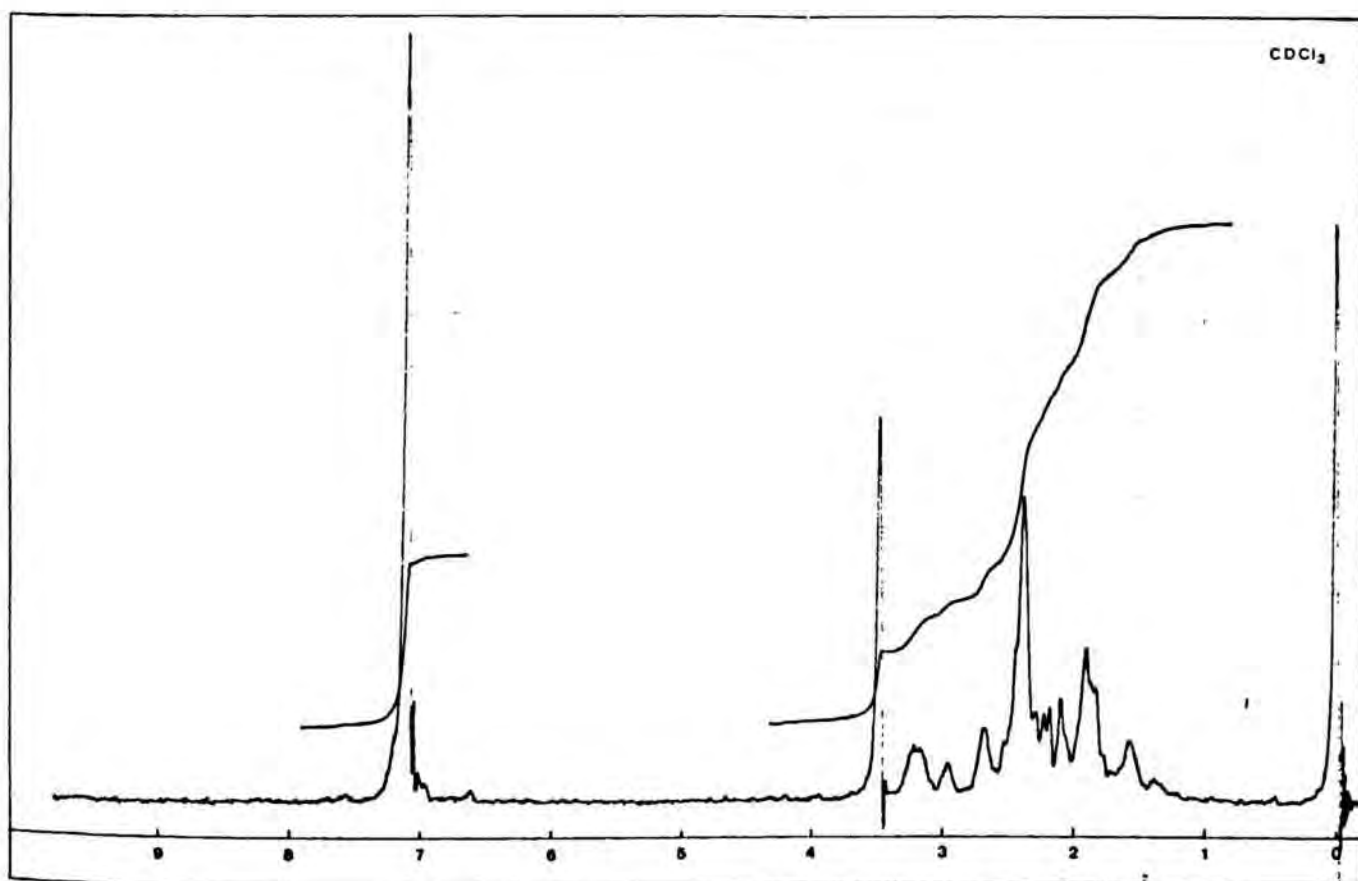
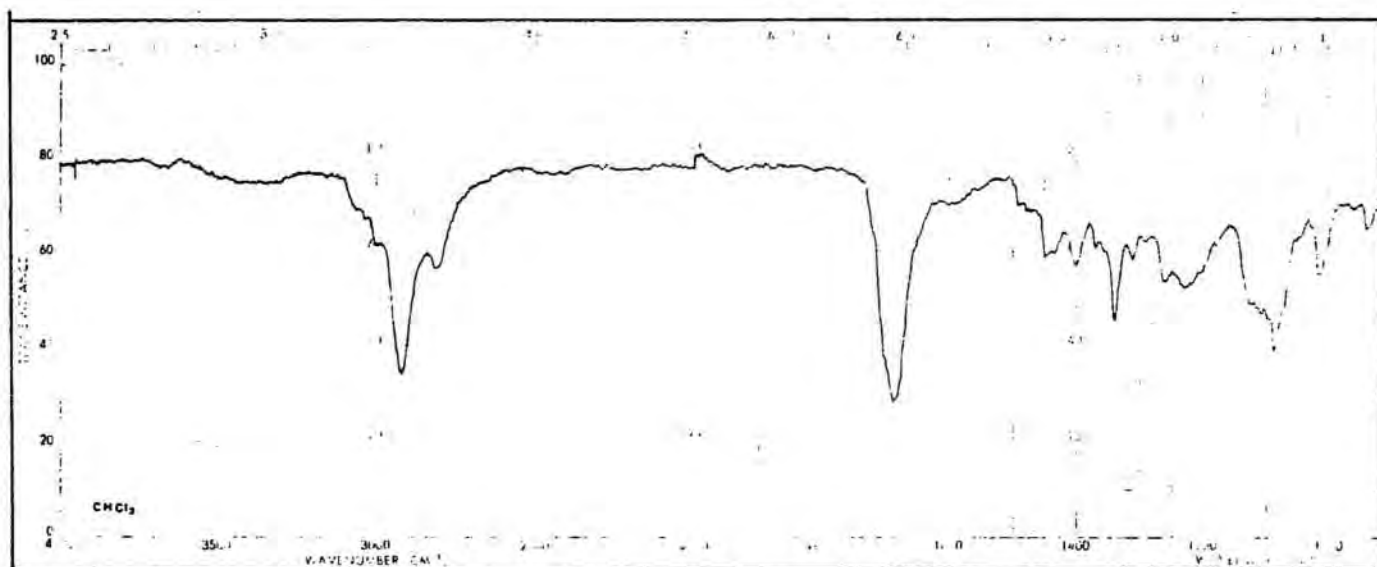
^{13}C -RMN (50.6 MHz, CDCl_3): 2-Metil-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona

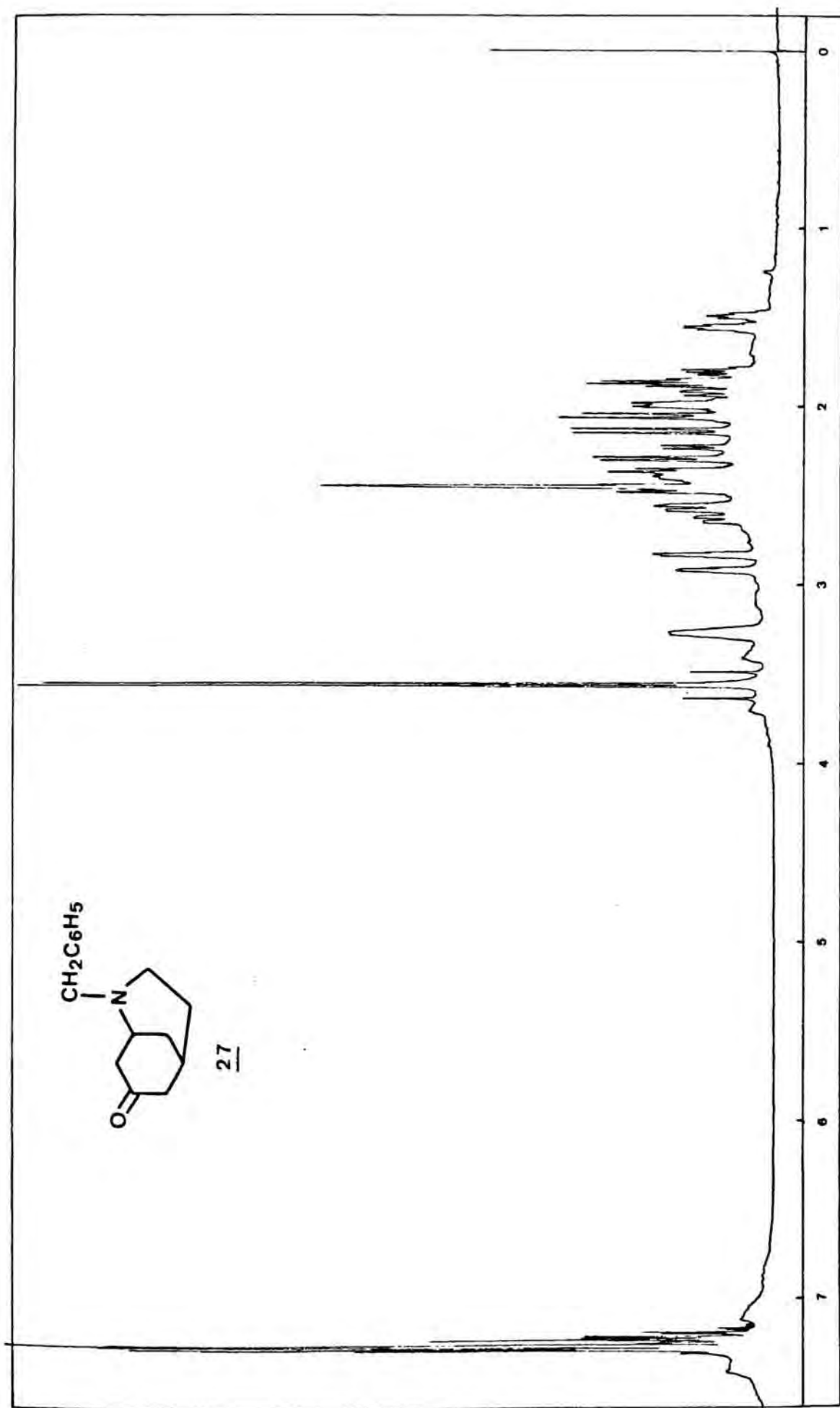


Espectre de masses de la 2-metil-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona

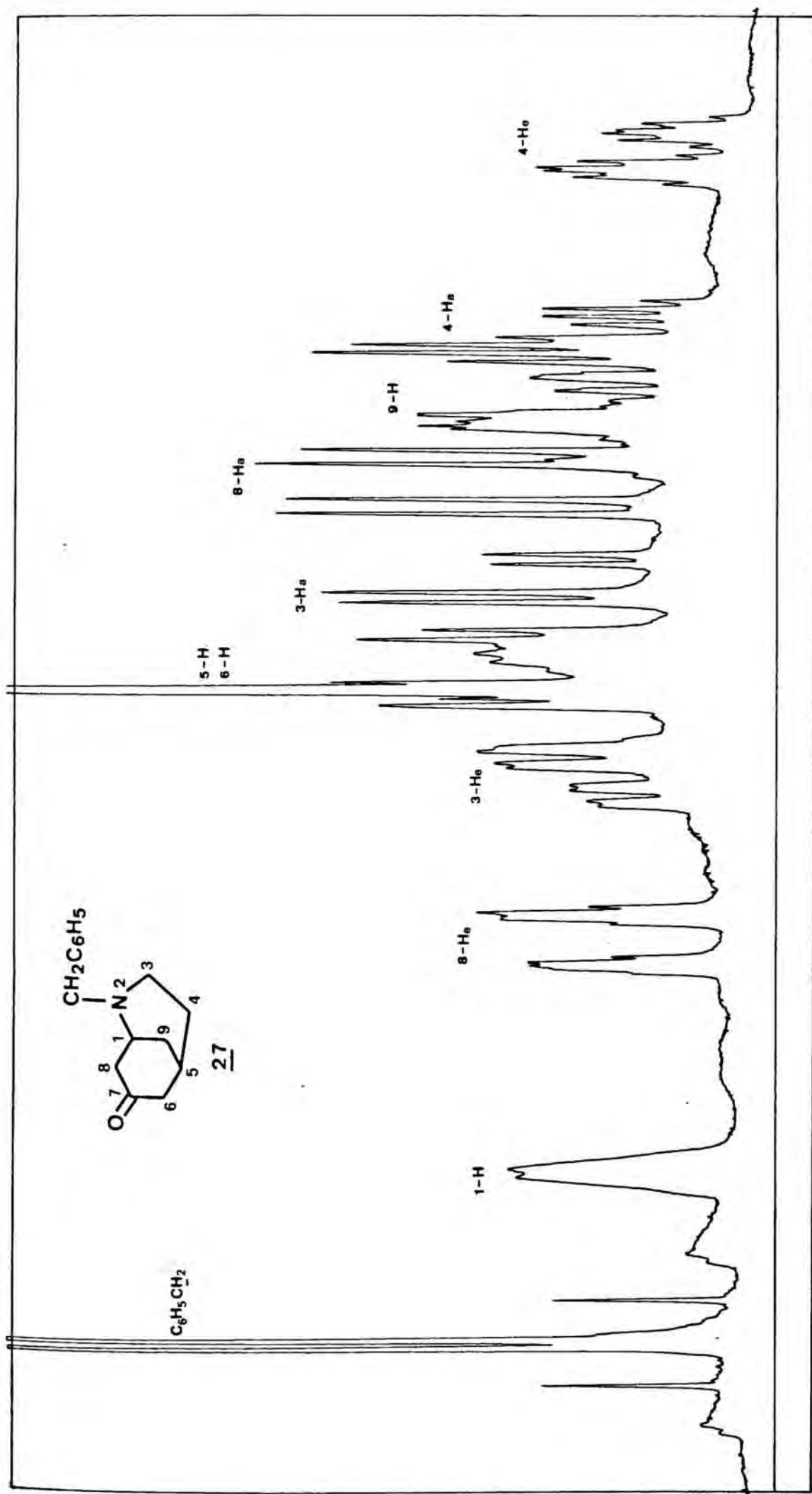


2-Benzil-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona

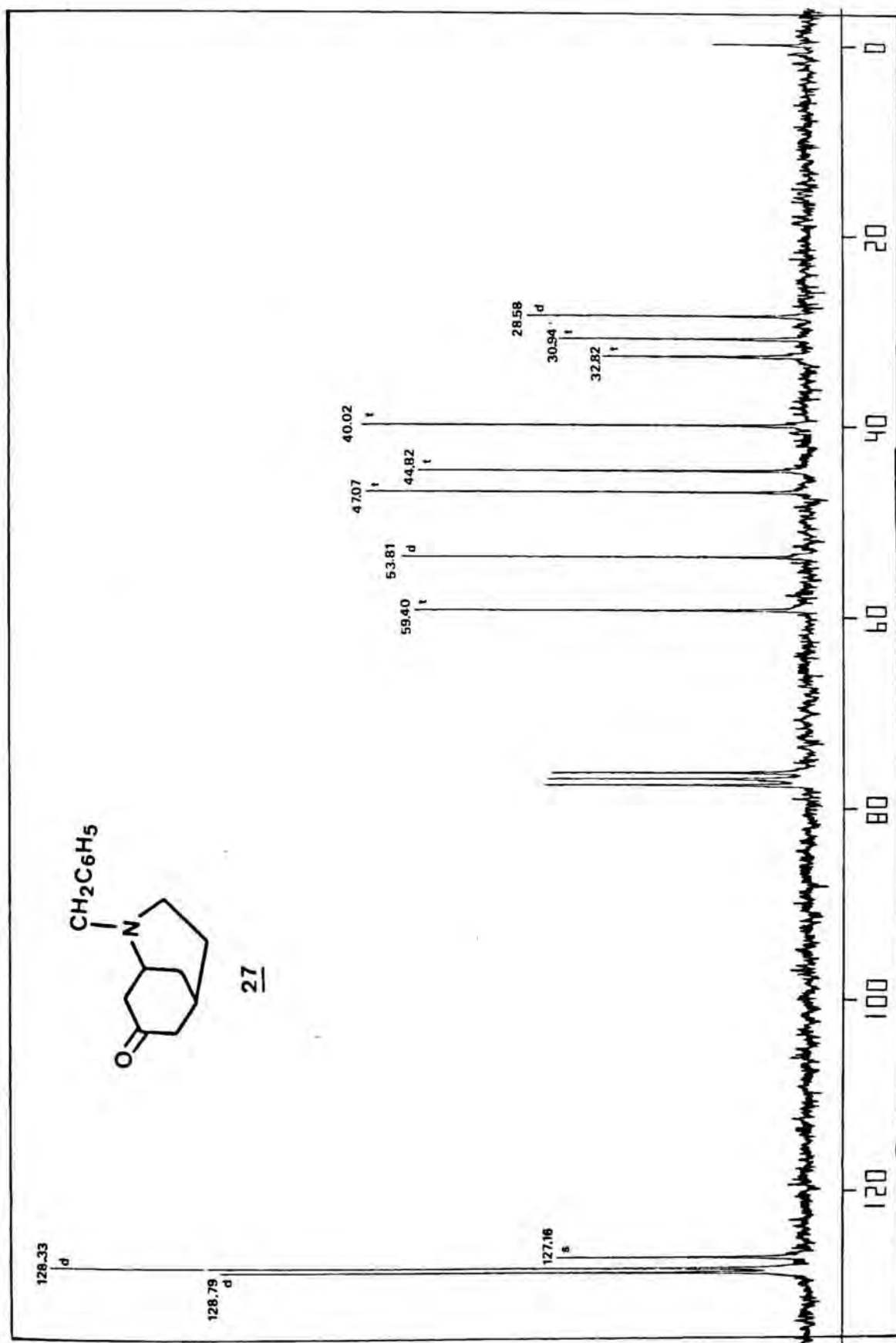
27



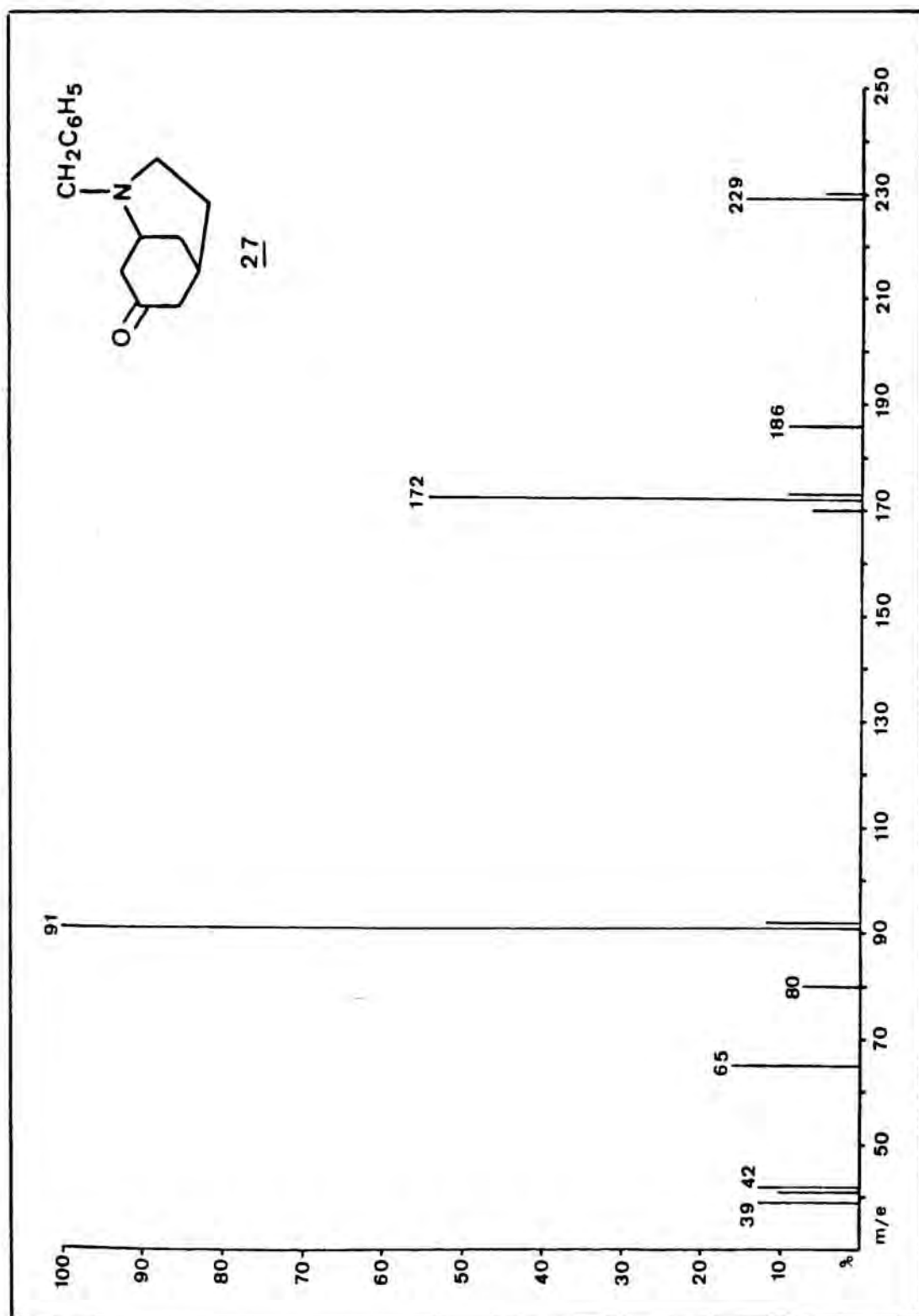
^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): 2-Benzil-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona



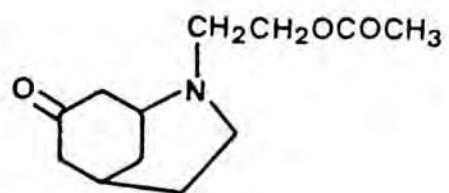
$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): 2-Benzil-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona
Ampliació zona 1-4 ppm



^{13}C -RMN (50,6 MHz, CDCl_3): 2-Benzil-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona

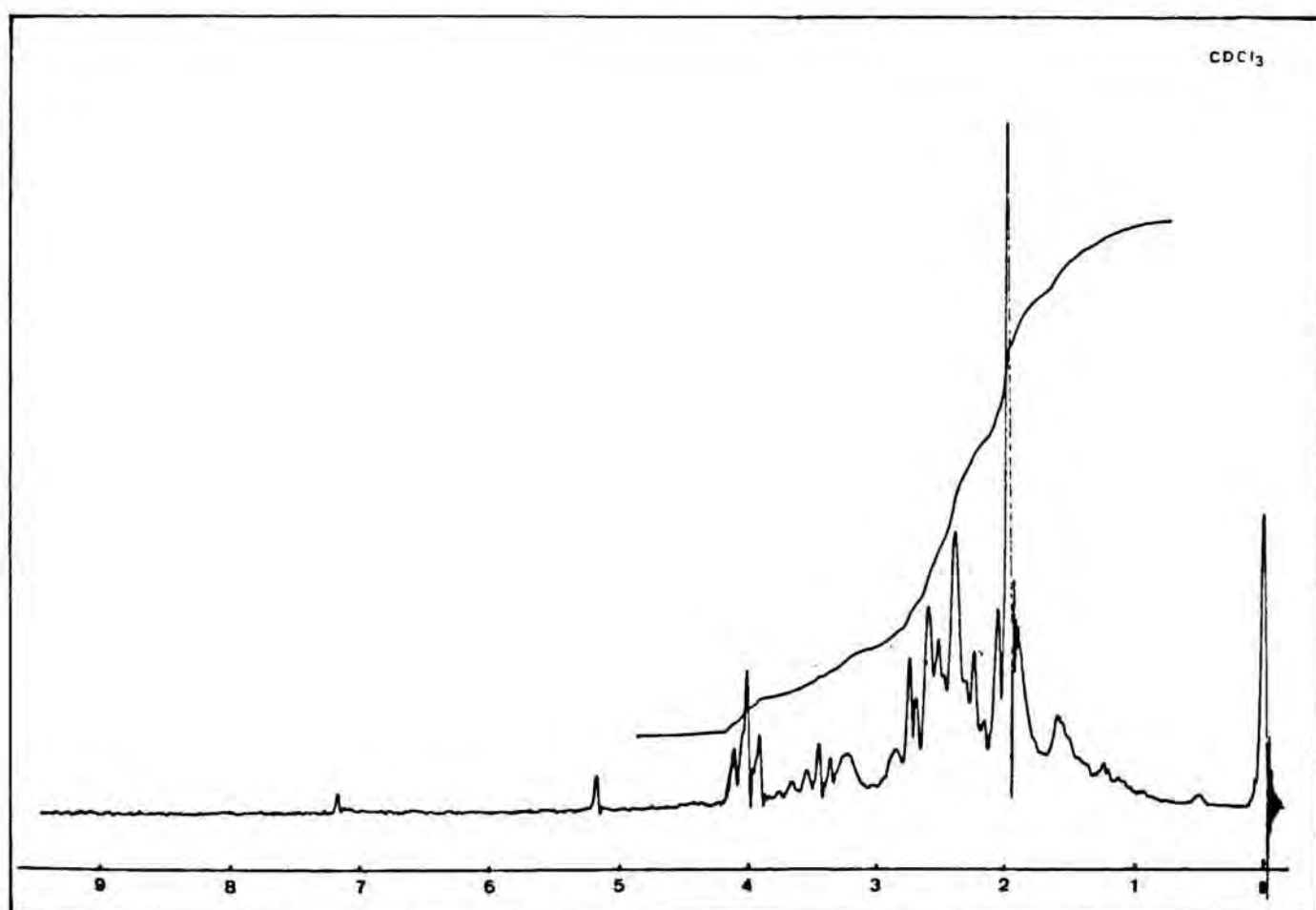


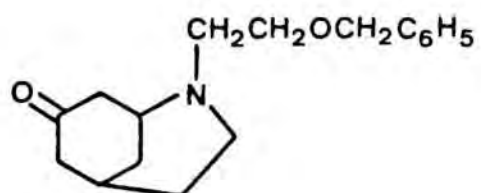
Espectre de masses de la 2-benzil-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona



2-(2-Acetoxyethyl)-2-azabicyclo[3.3.1]-
nonan-7-ona

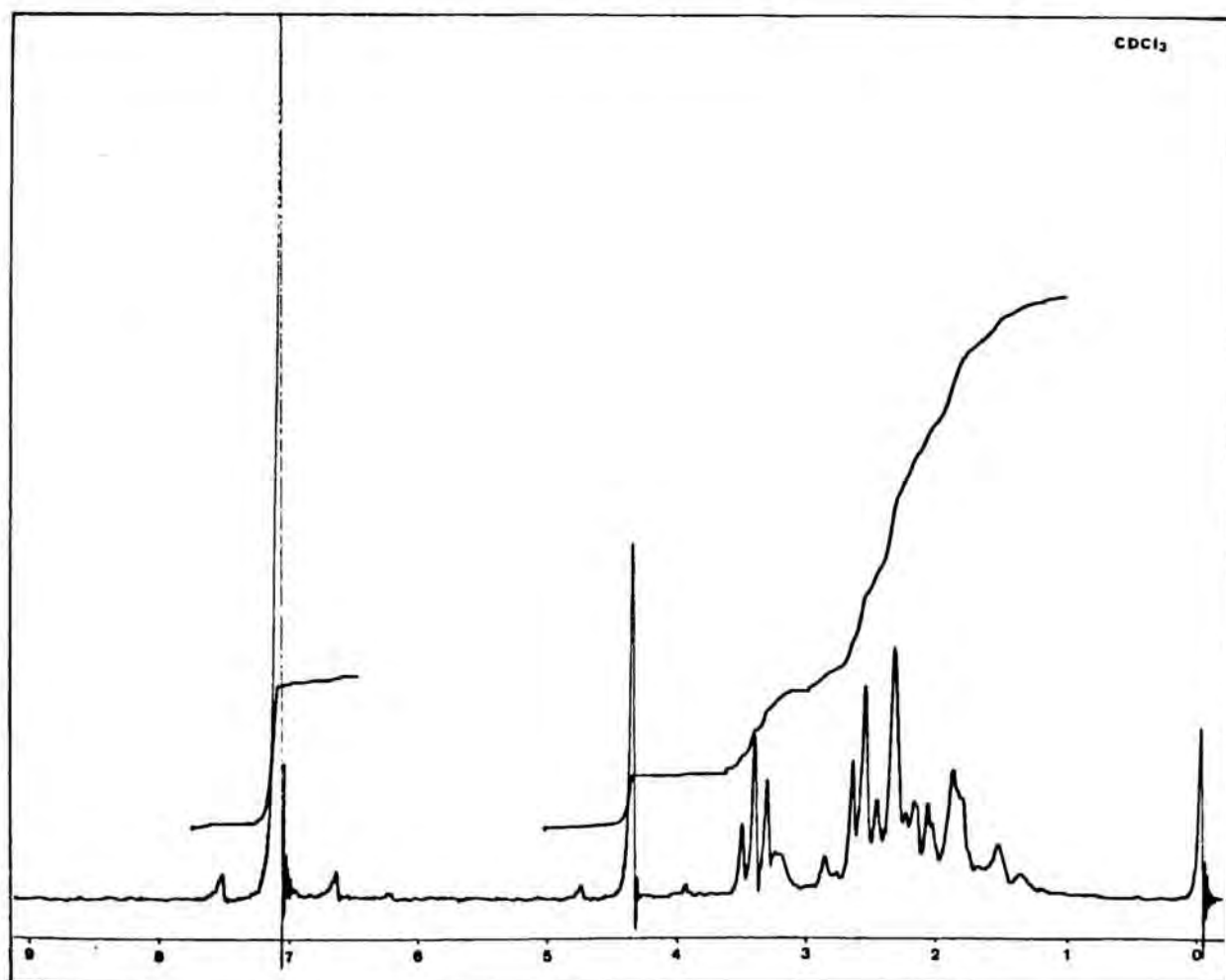
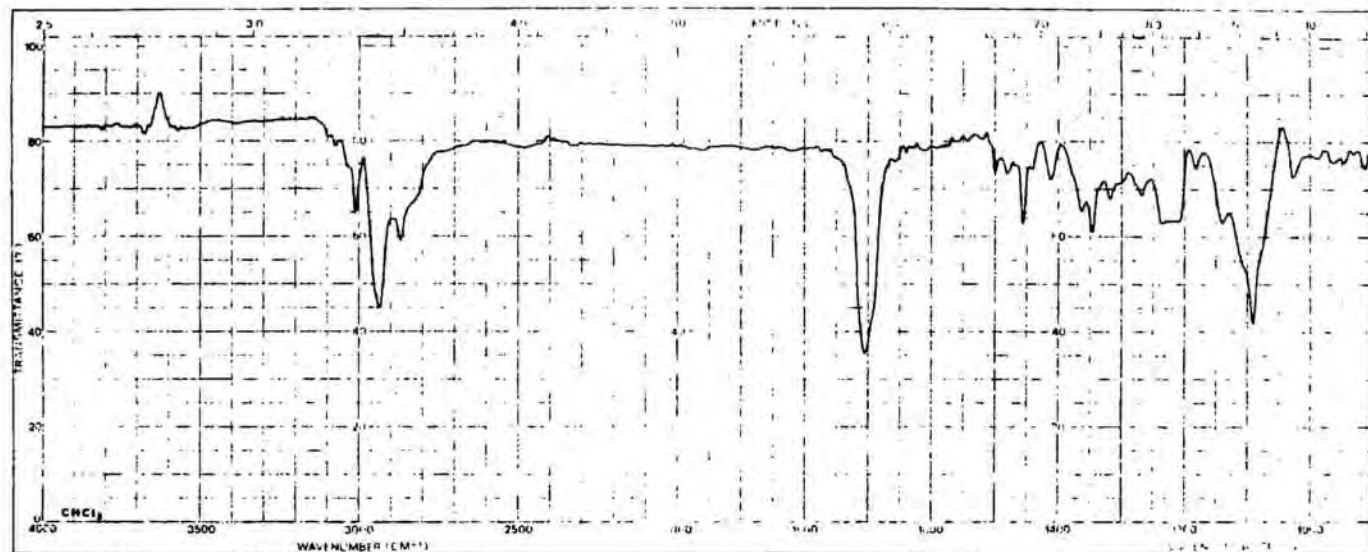
28

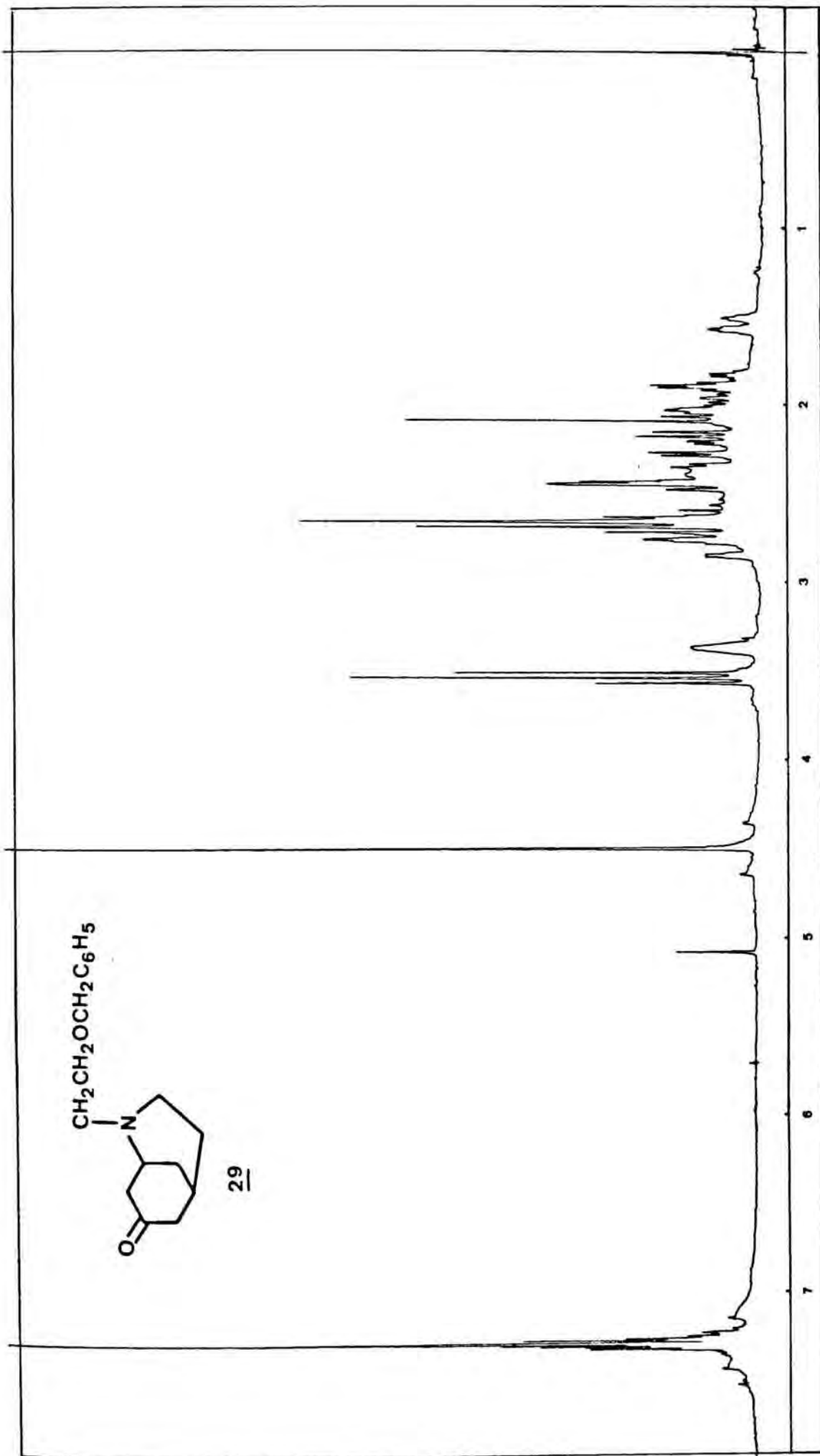




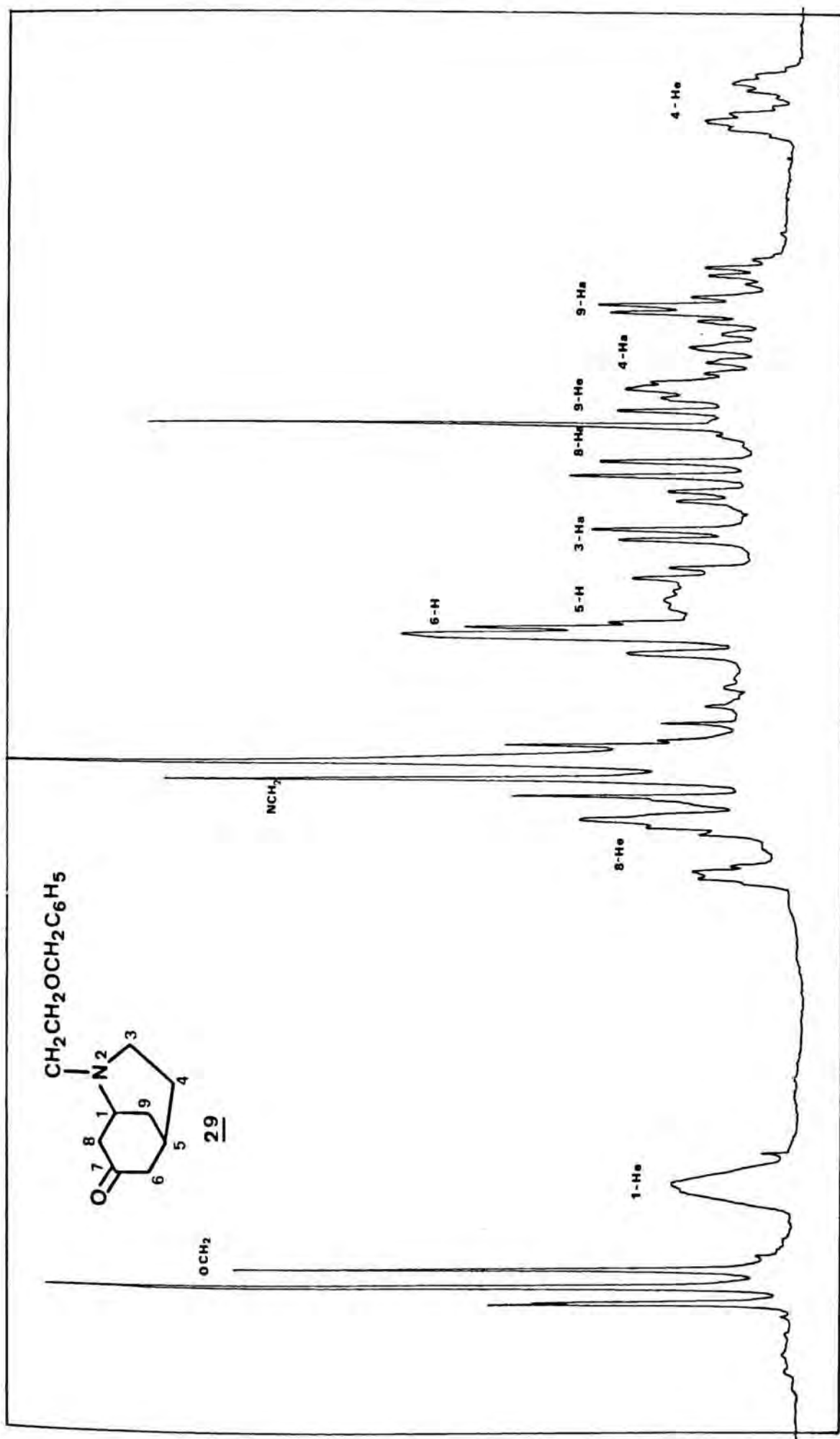
2-(2-Benziloxietil)-2-azabicyclo[3.3.1]
nonan-7-ona

29

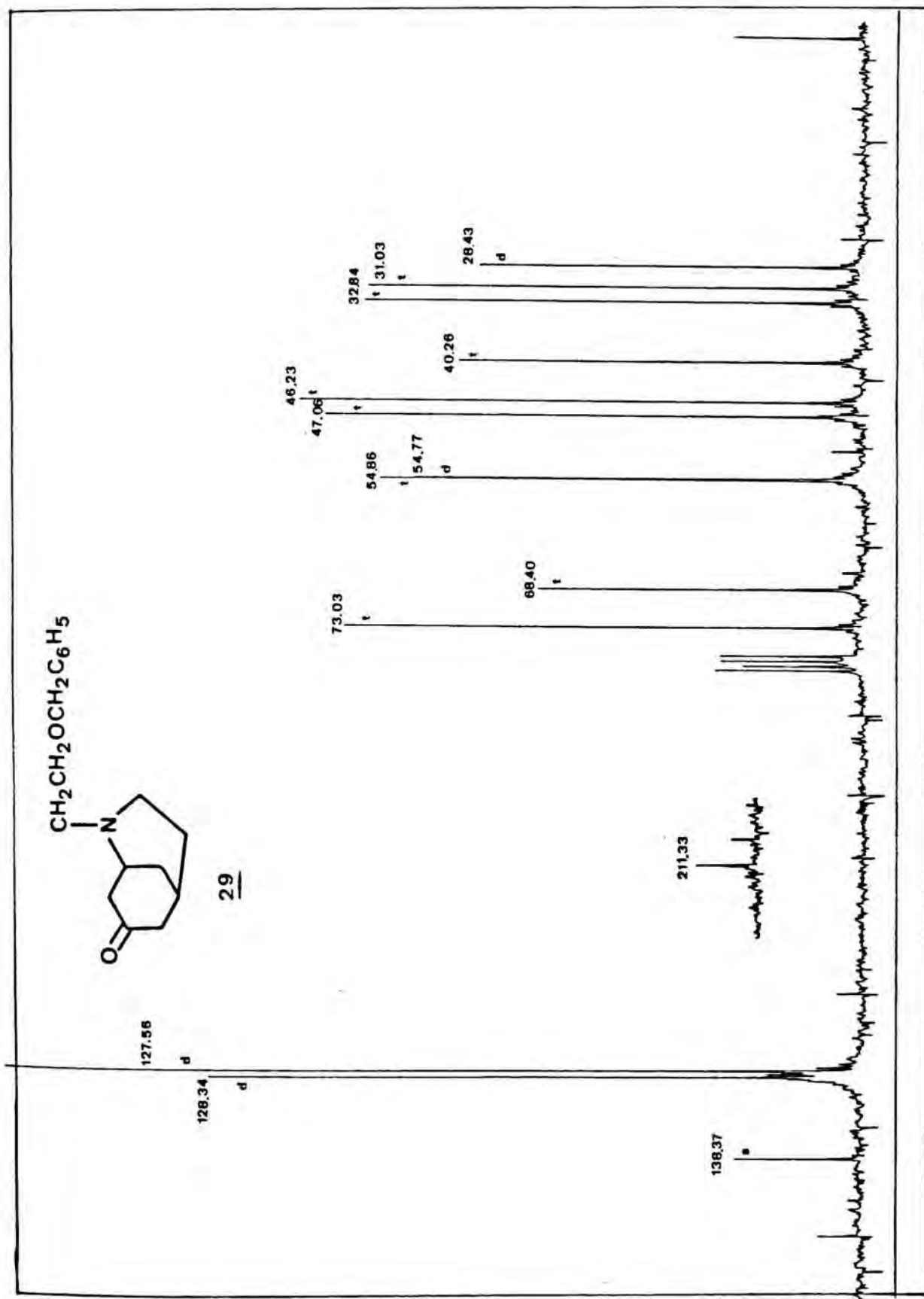




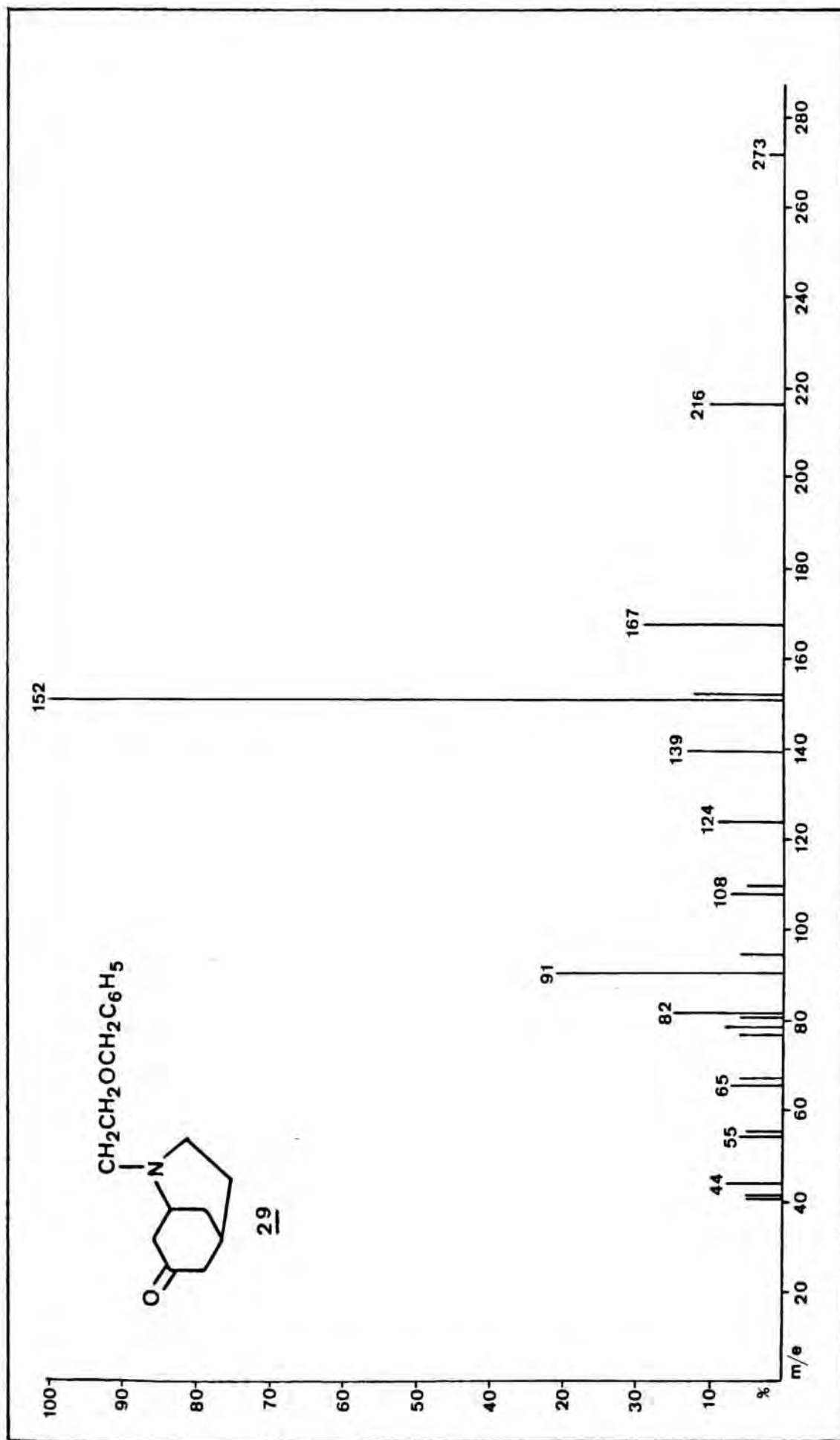
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 2-(2-Benziloxietil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona



¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 2-(2-Benziloxietil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona
Ampliació zona 1-4 ppm

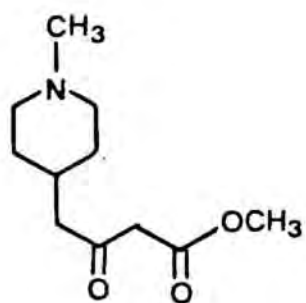
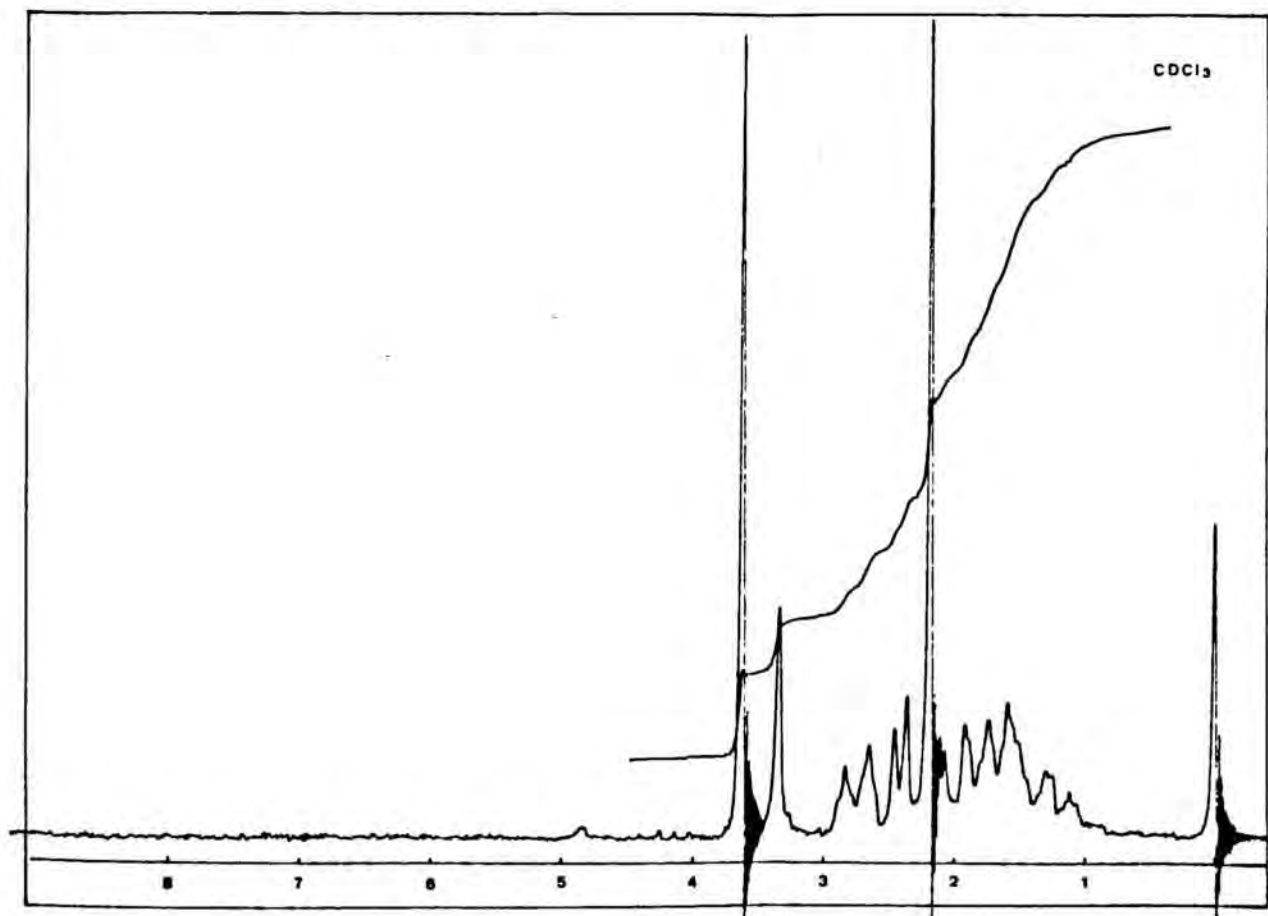
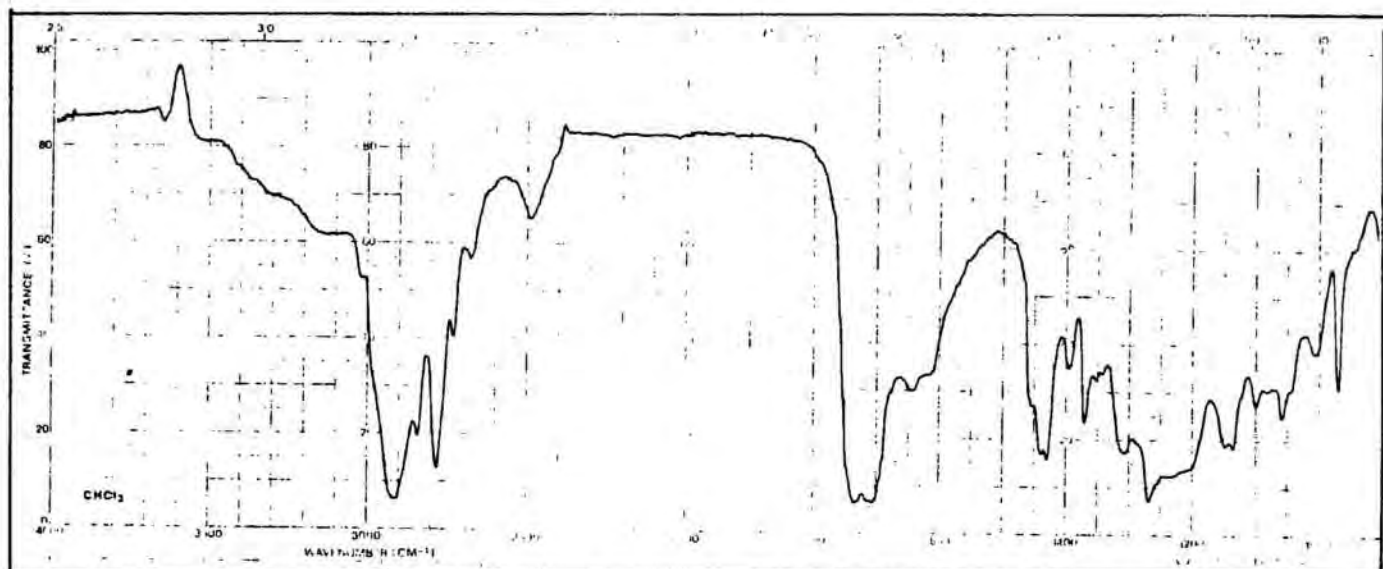


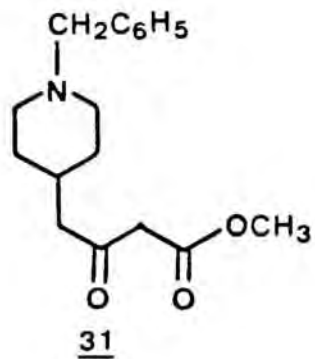
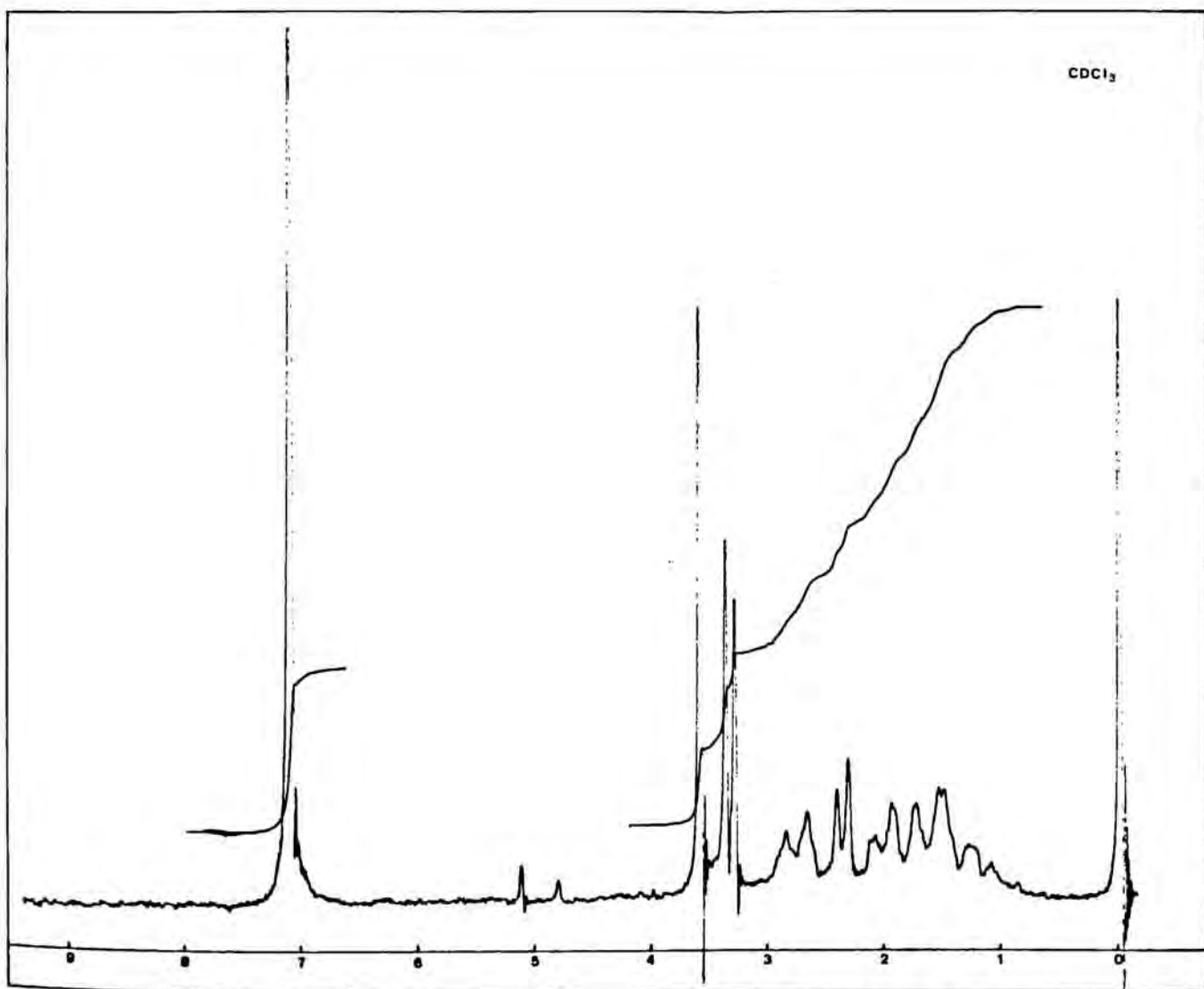
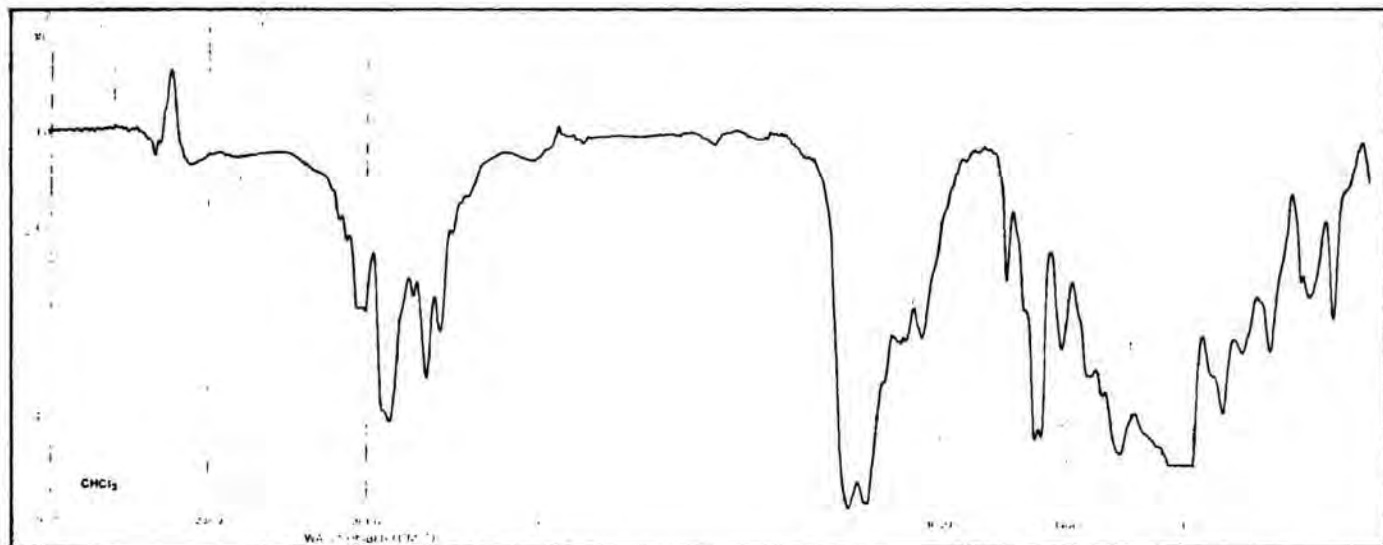
^{13}C -RMN (50,6 MHz, CDCl_3): 2-(2-Benziloxietil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona

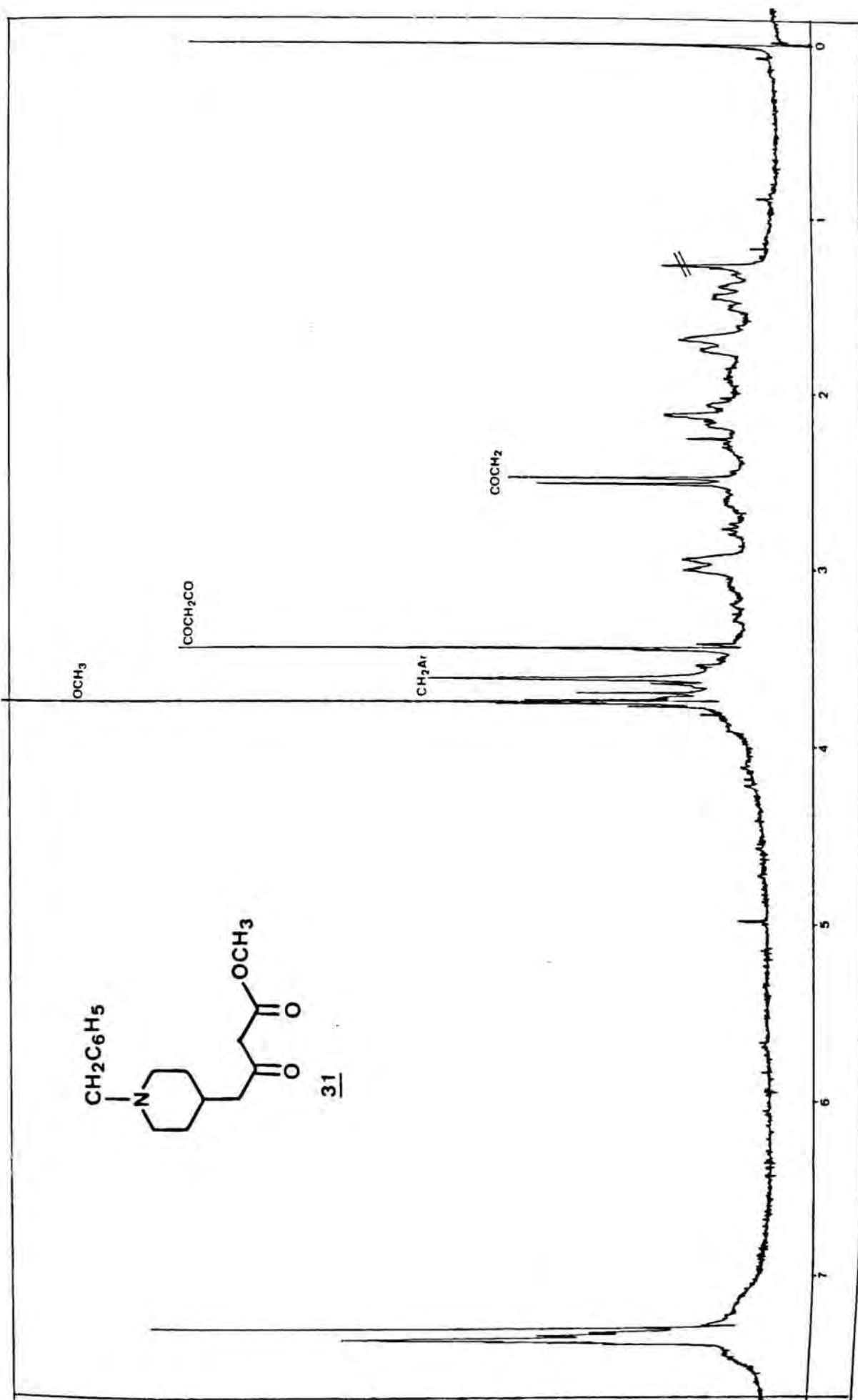


Espectre de masses de la 2-(2-benziloxietil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona

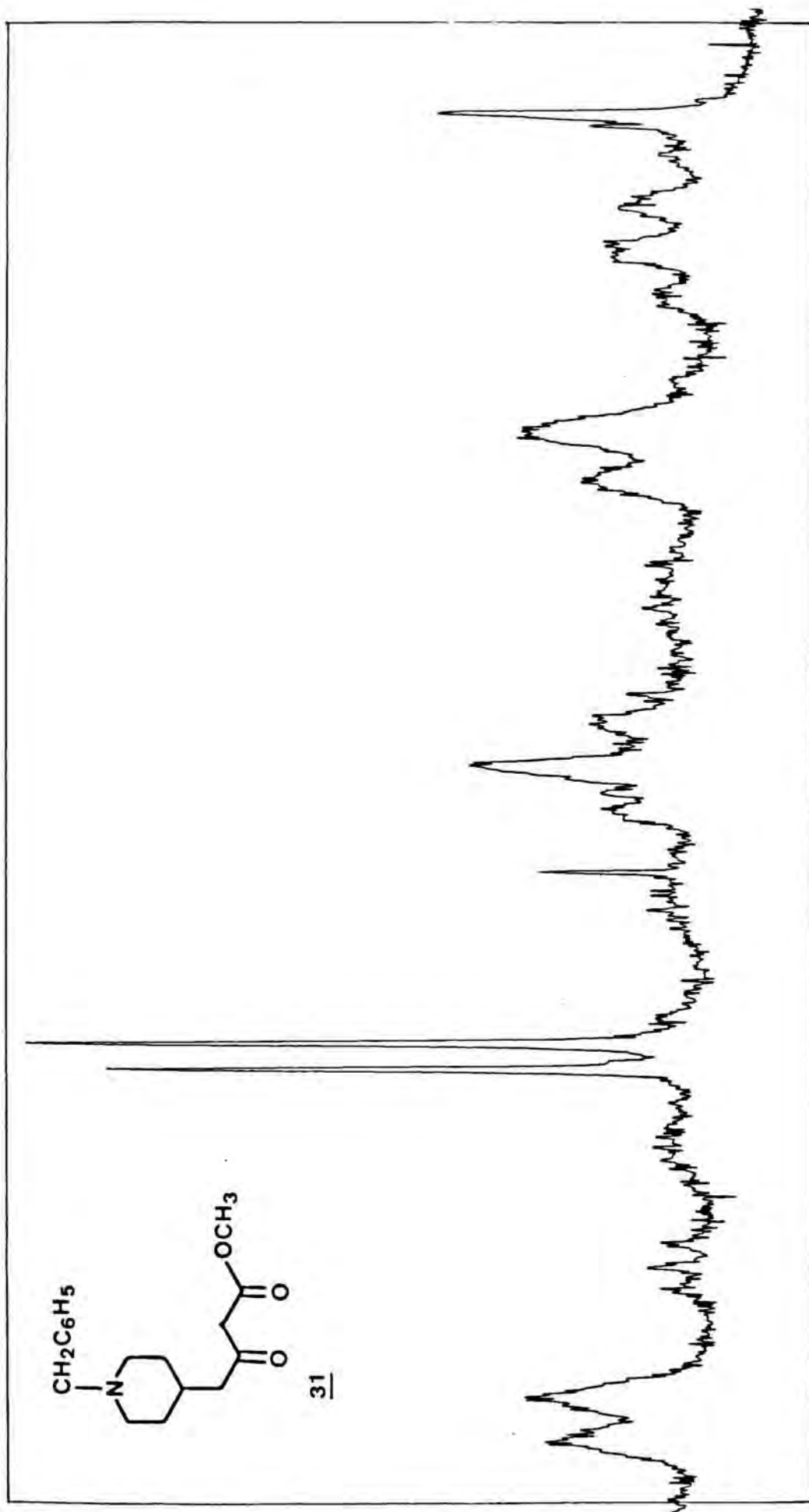
1-Metilpiperidina-4-acetoacetat de metil

30

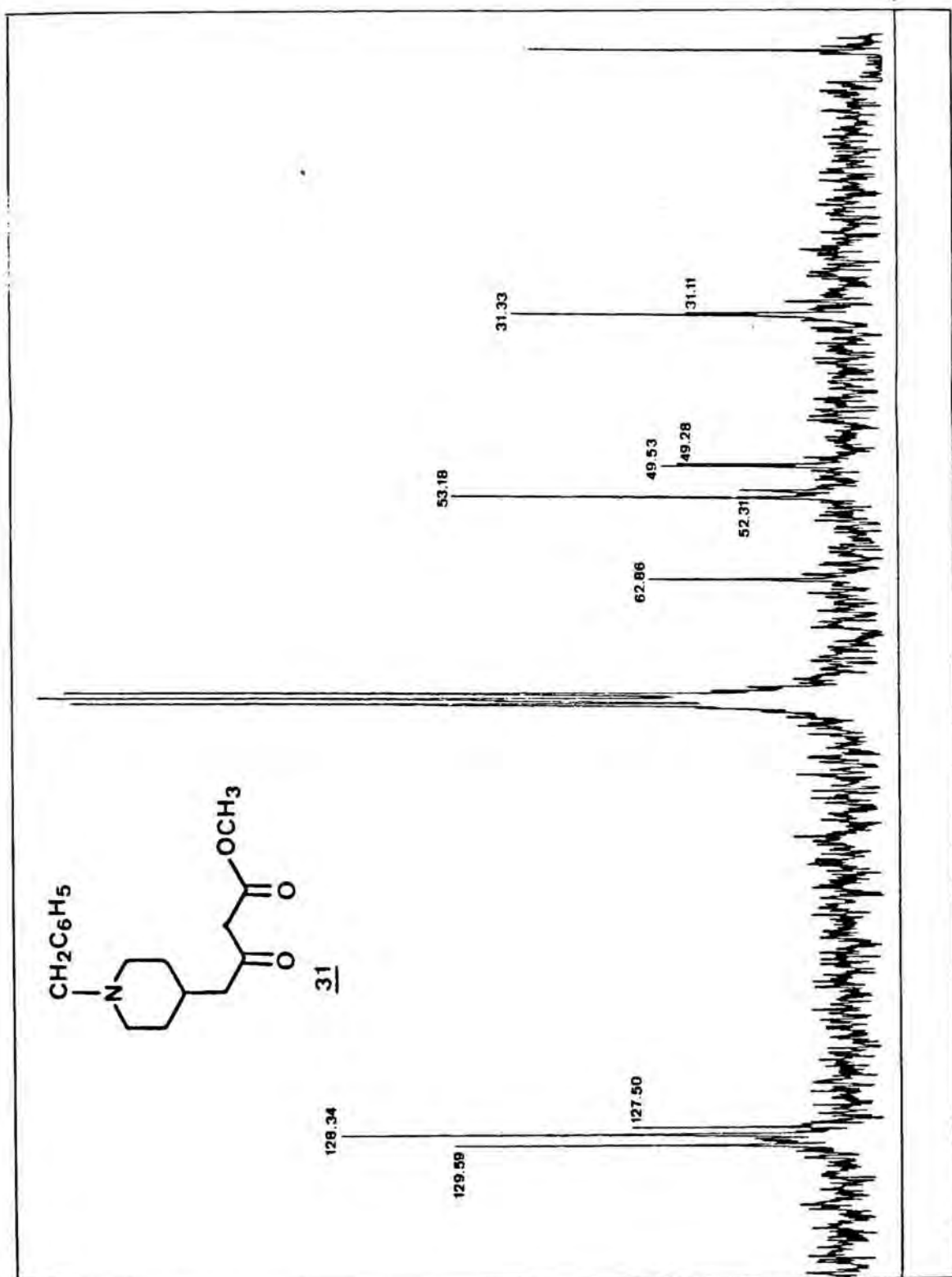
1-Benzilpiperidina-4-acetoacetat de
metil



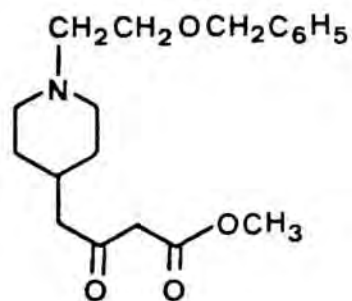
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1-Benzilpiperidina-4-acetoacetat de metil



$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1-Benzilpiperidina-4-acetoacetat de metil
Ampliació zona 1,0-3,0 ppm

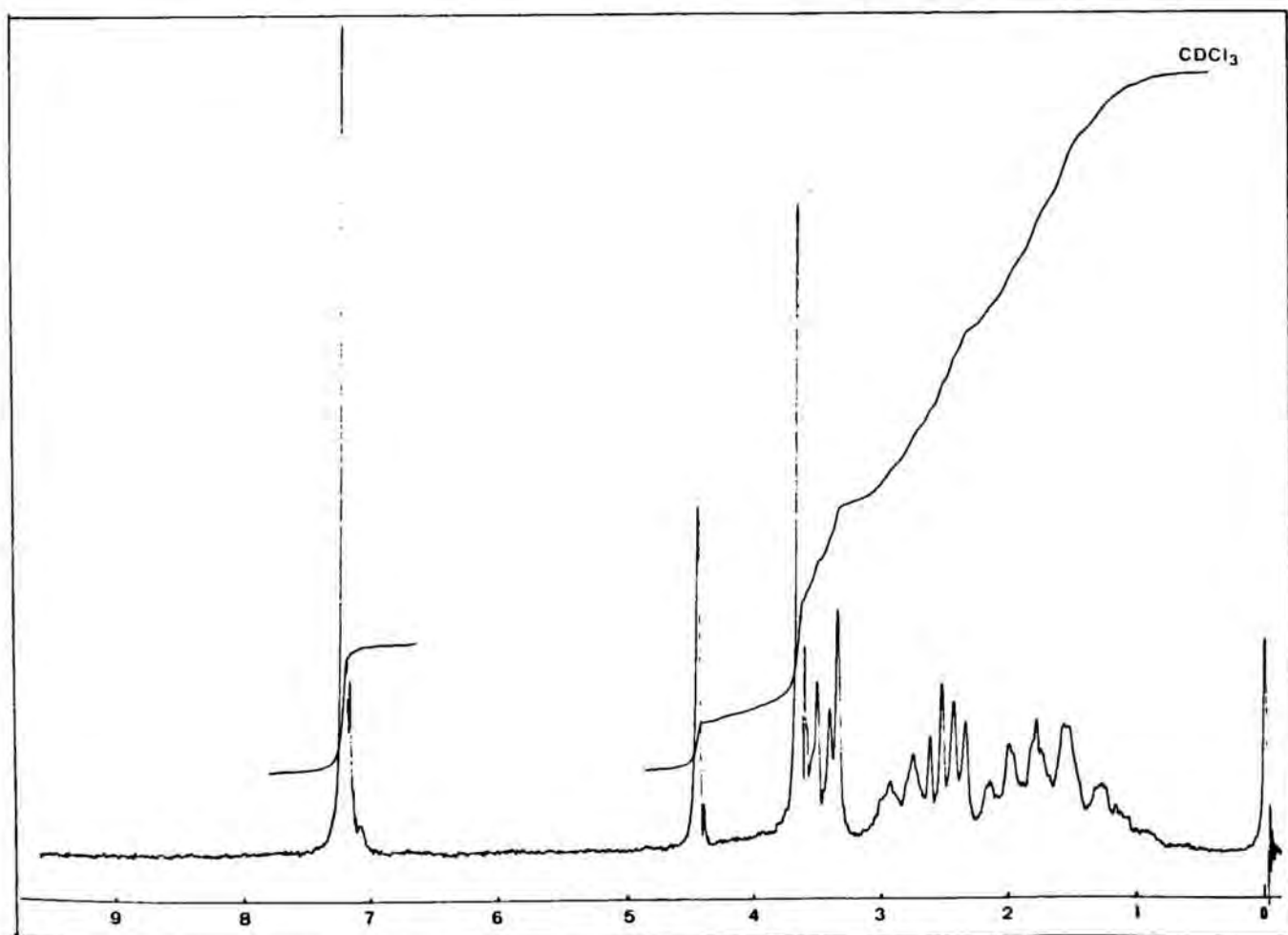
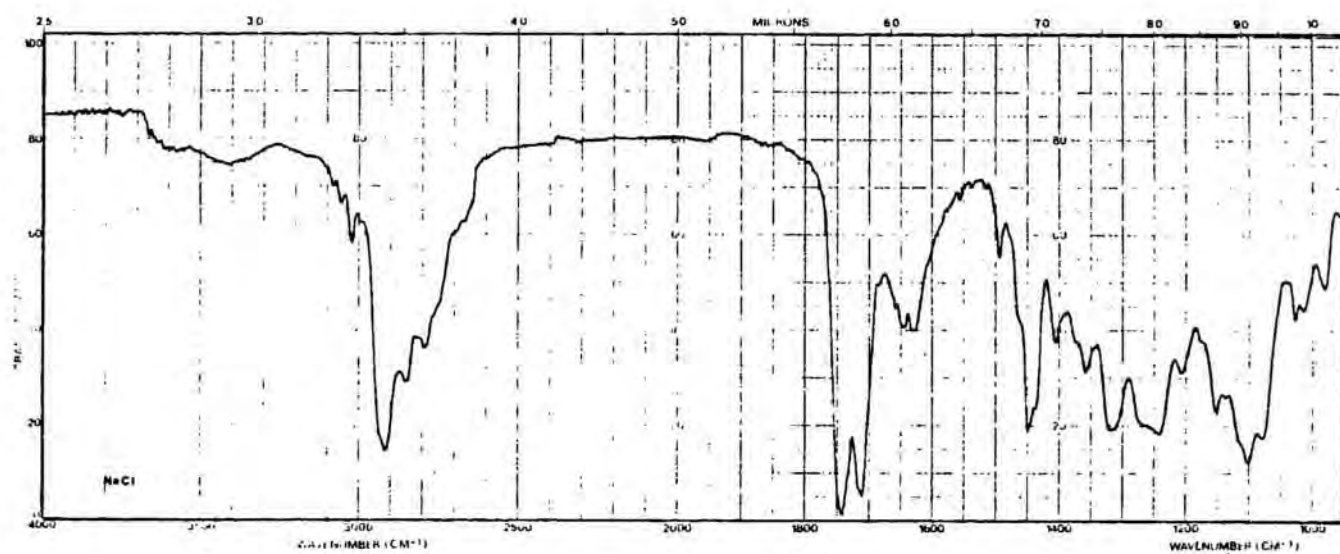


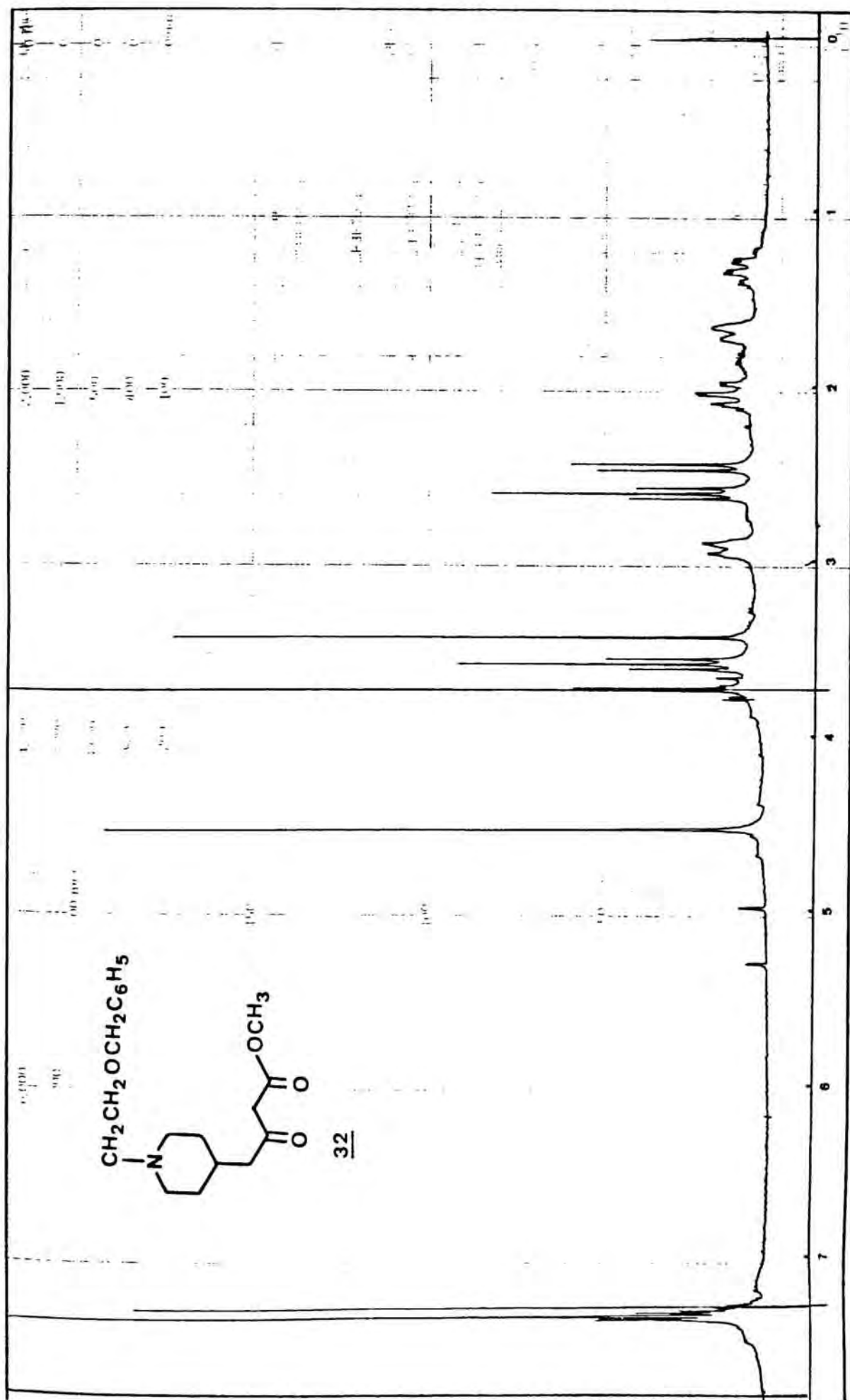
^{13}C -RMN (50,6 MHz, CDCl_3): 1-Benzilpiperidina-4-acetoacetat de metil



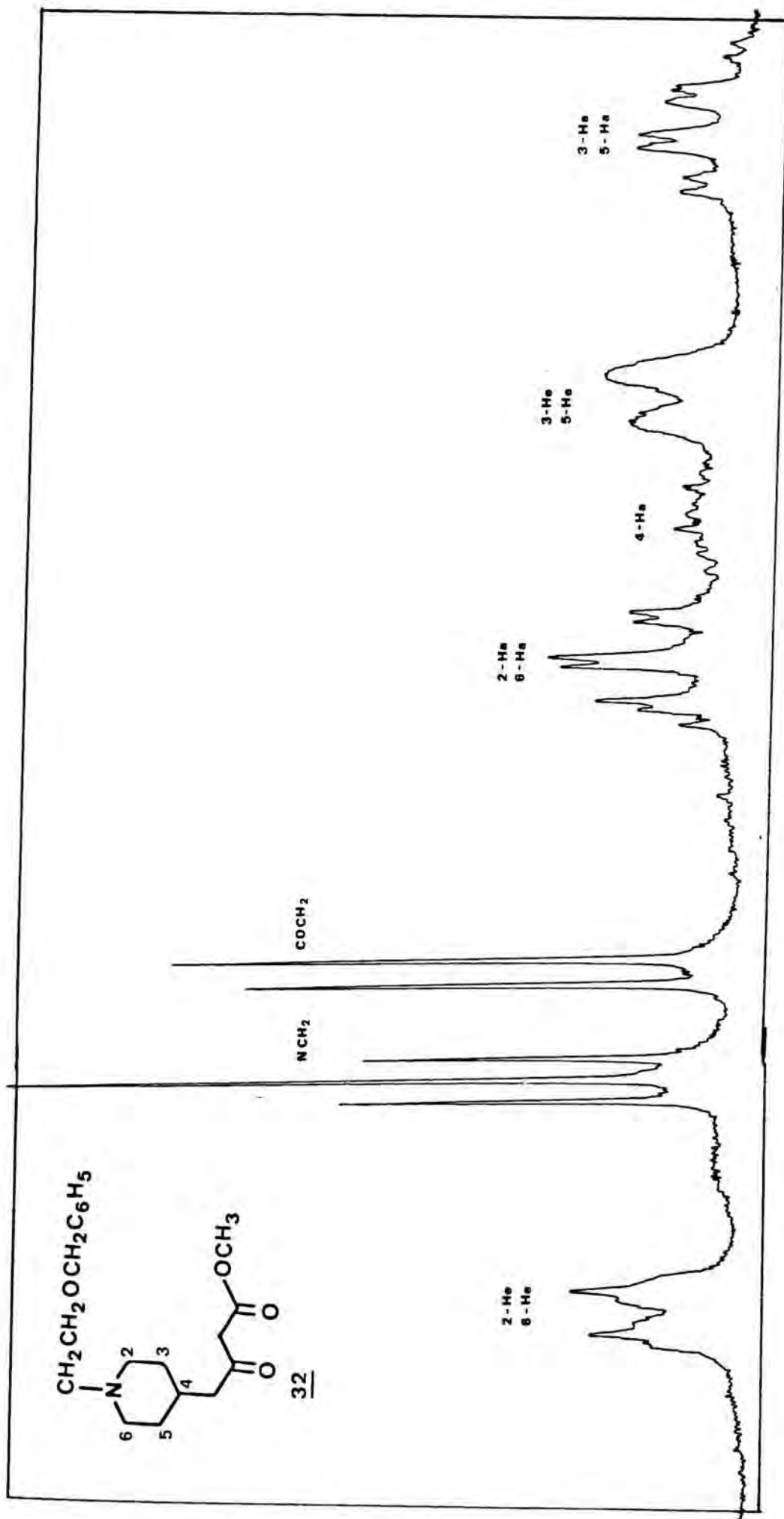
1-(2-Benziloxietil)piperidina-4-aceto-
acetat de metil

32

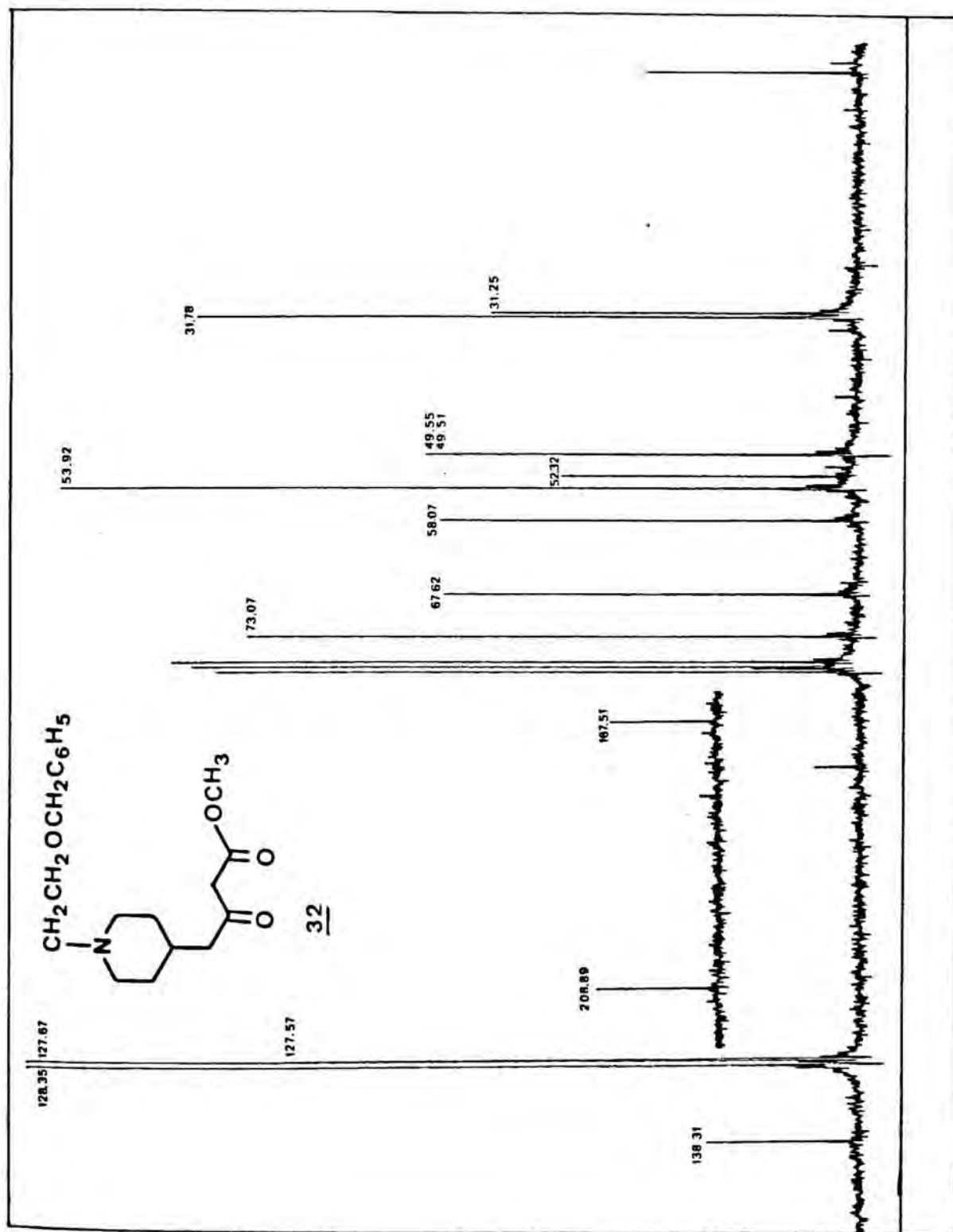




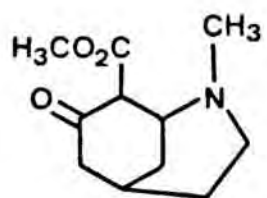
1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$): 1-(2-Benziloxietil)piperidina-4-acetoacetat de metil



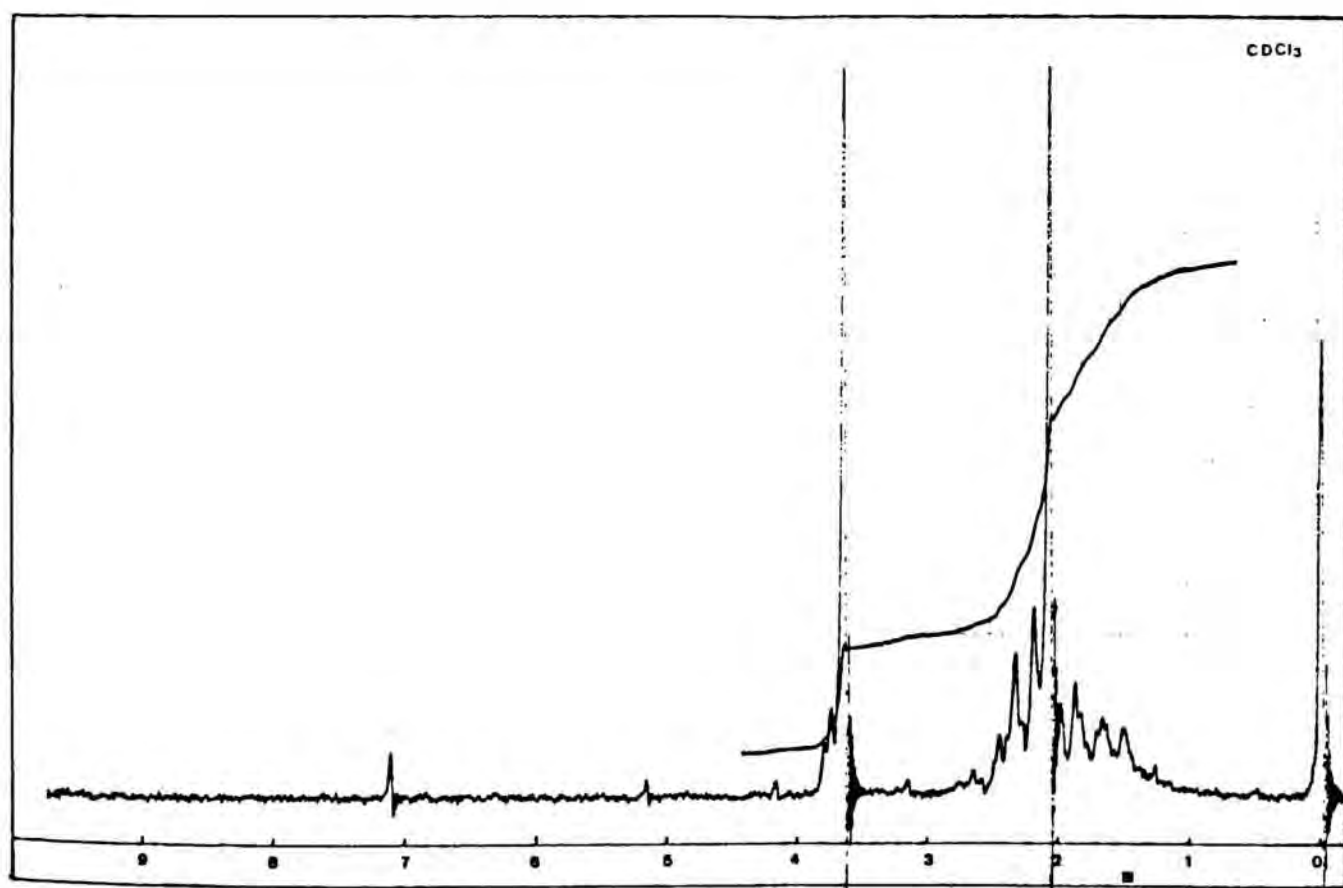
¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 1-(2-Benziloxietil)piperidina-4-acetoacetat de metil
 Ampliació zona 1-3 ppm



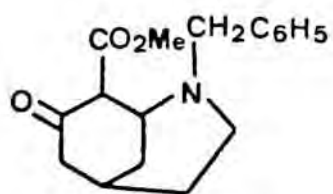
^{13}C -RMN (50,6 MHz, CDCl_3): 1-(2-Benziloxietil)piperidina-4-acetoacetat de metil

33

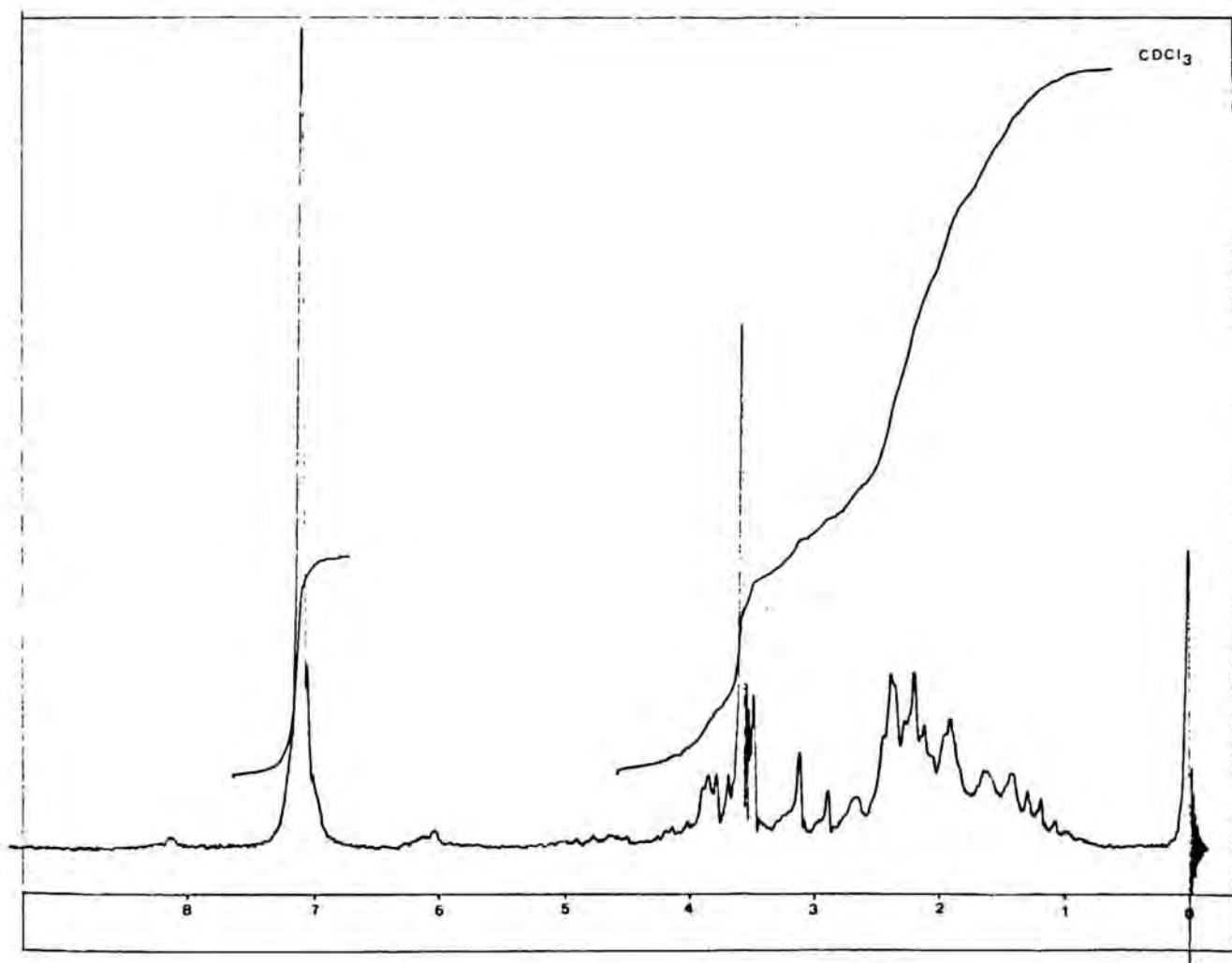
2-Metil-7-oxo-2-azabicio[3.3.1]nonan-8-
carboxilat de metil

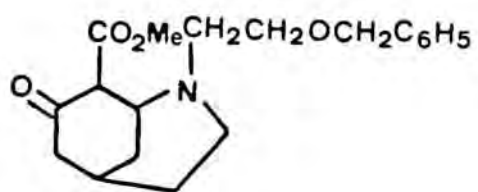


2-Benzil-7-oxo-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-8-
carboxilat de metil



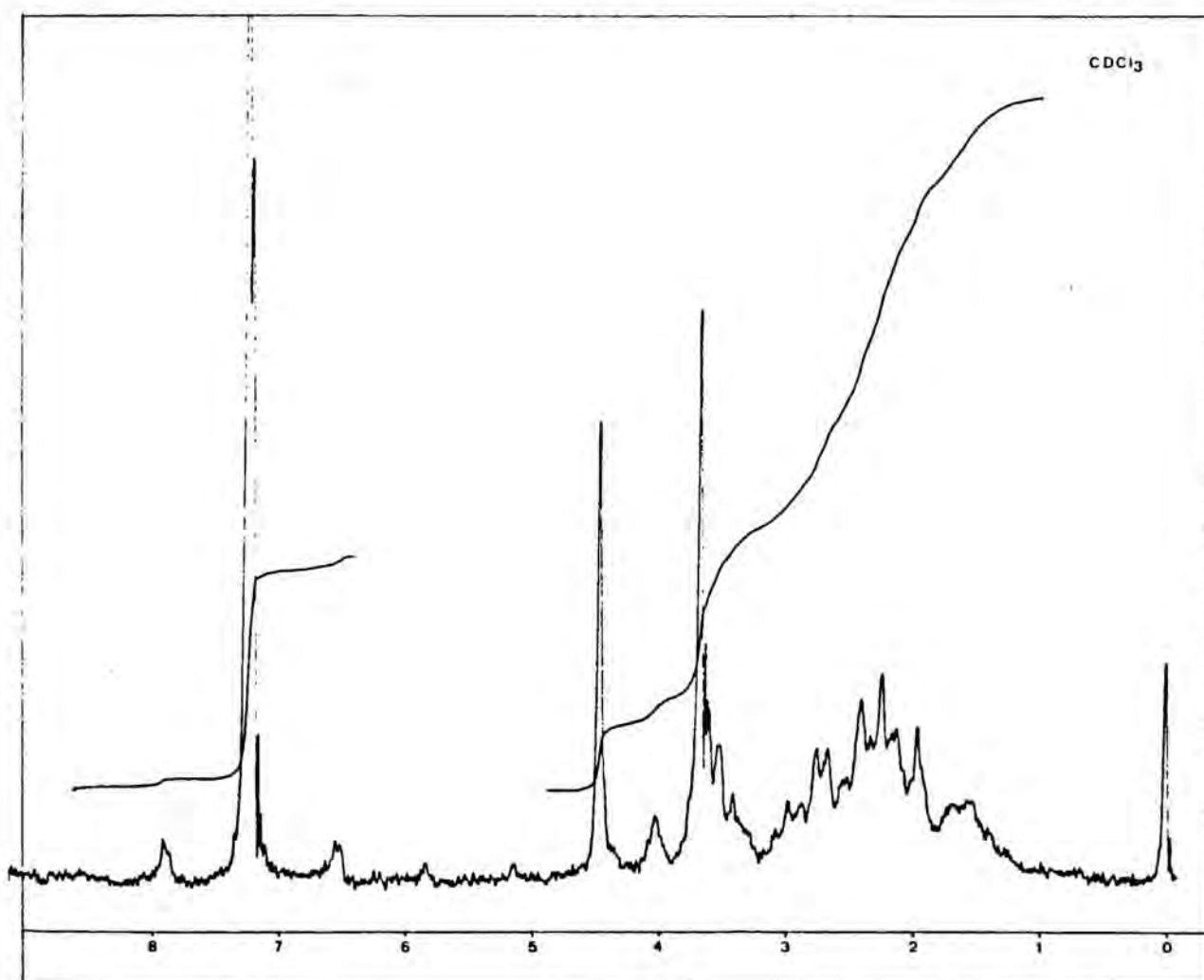
34

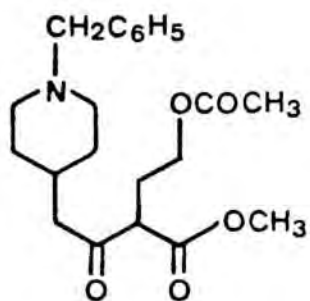




2-(2-Benziloxietil)-7-oxo-2-azabicyclo[3.3.1]-
nonan-8-carboxilat de metil

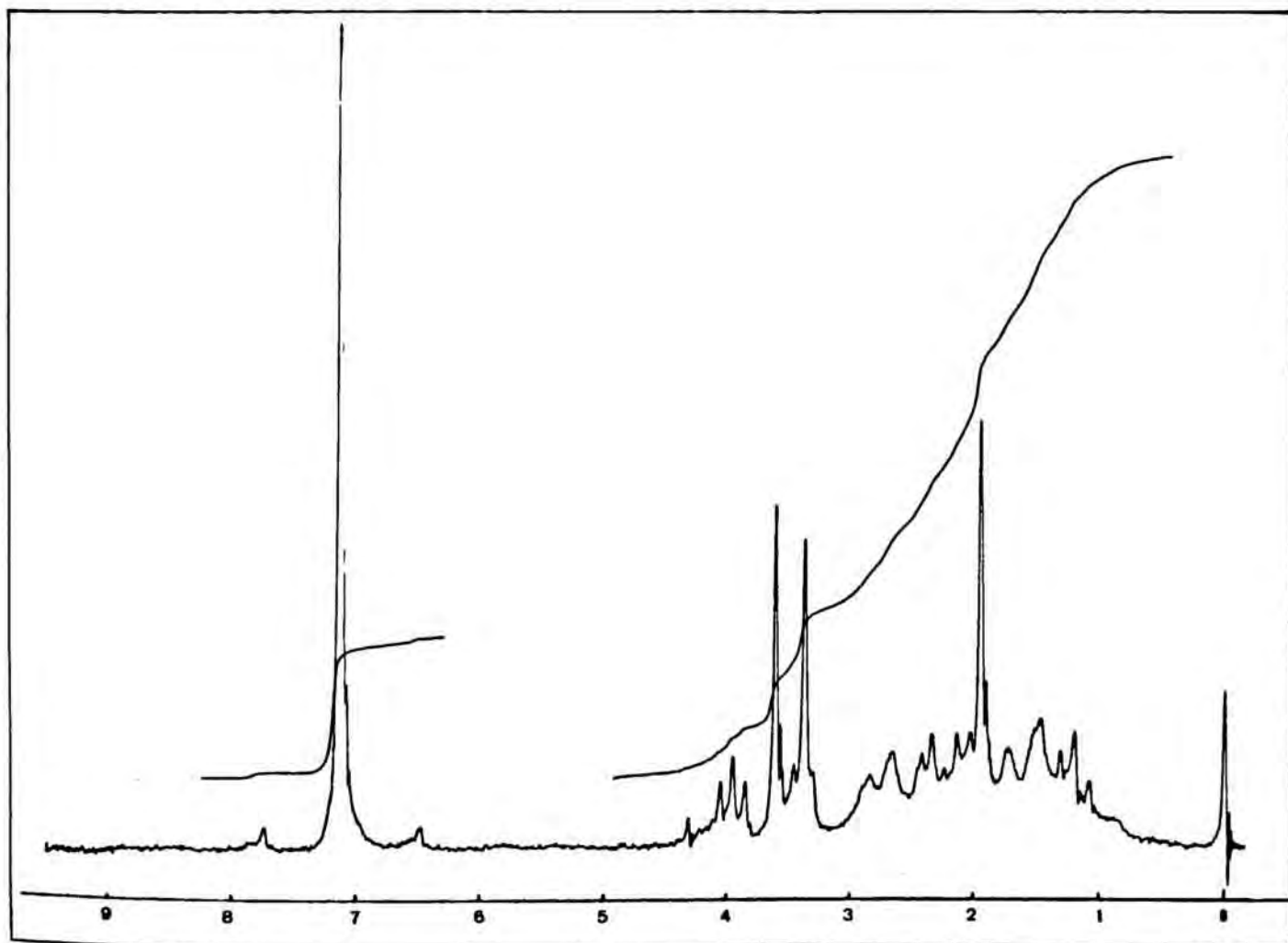
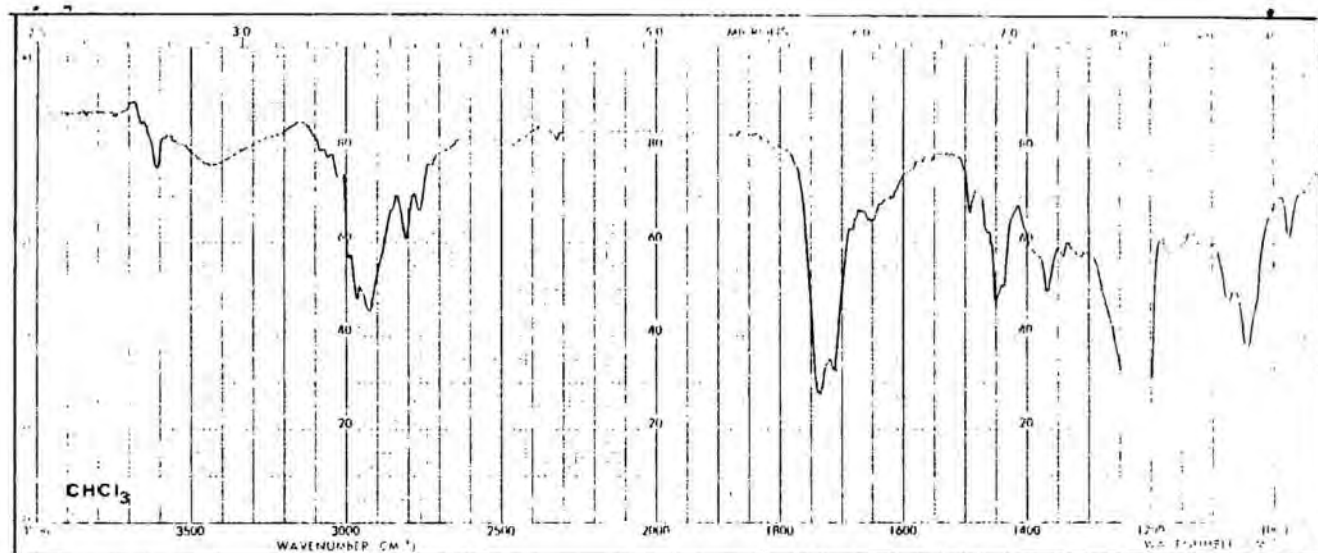
35

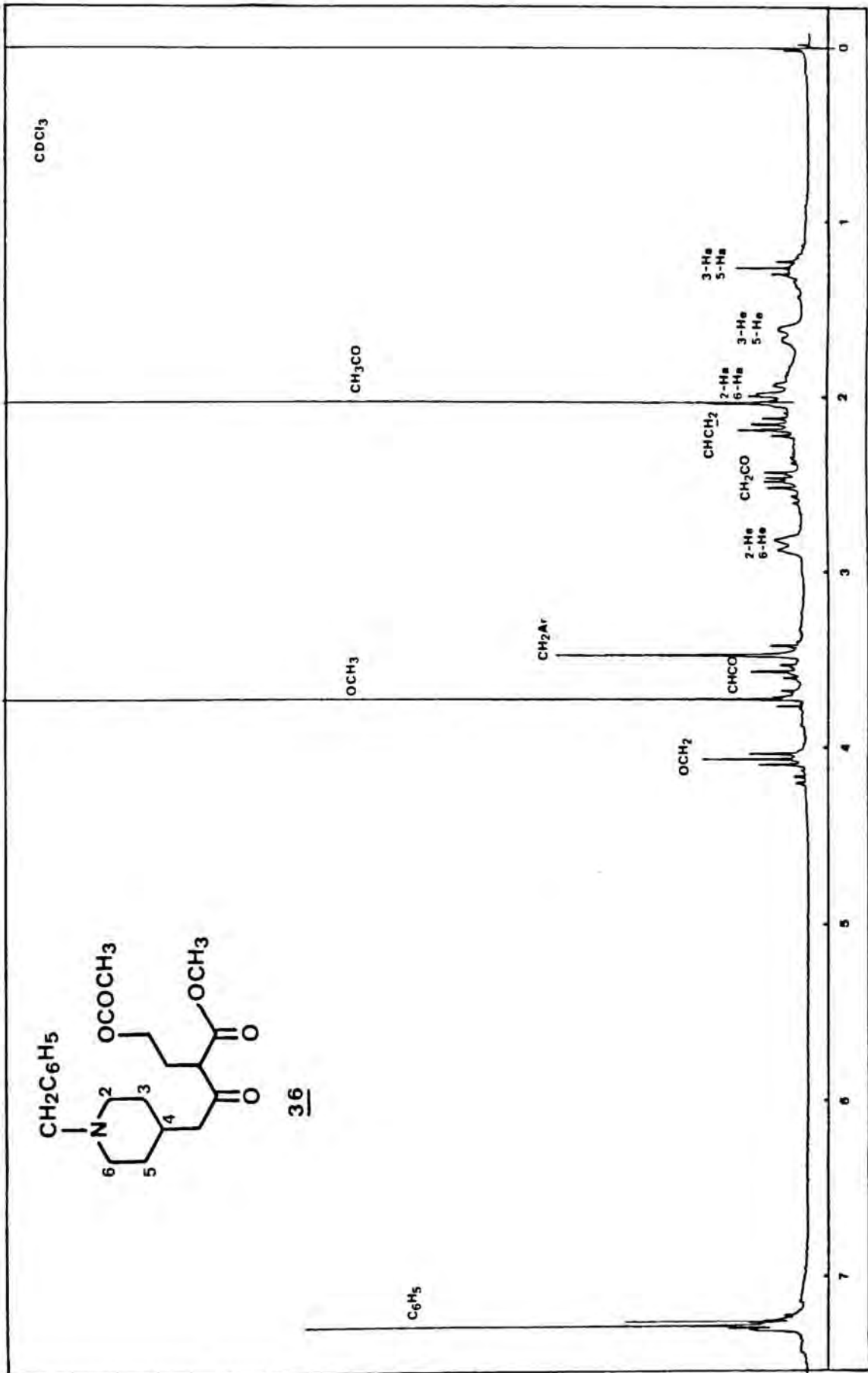


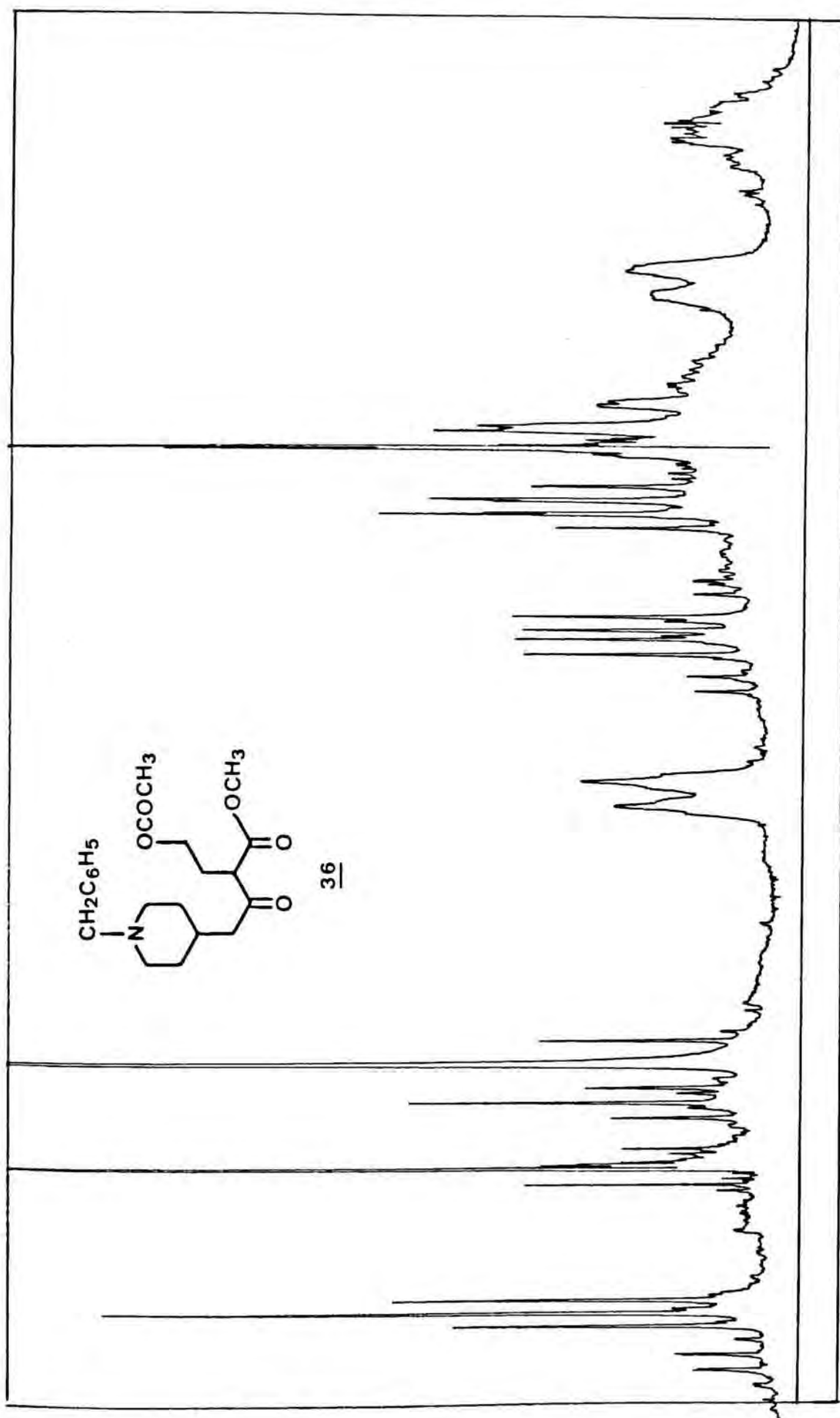


α -(2-Acetoxyetil)-1-benzil-4-piperidina-
acetoacetat de metil

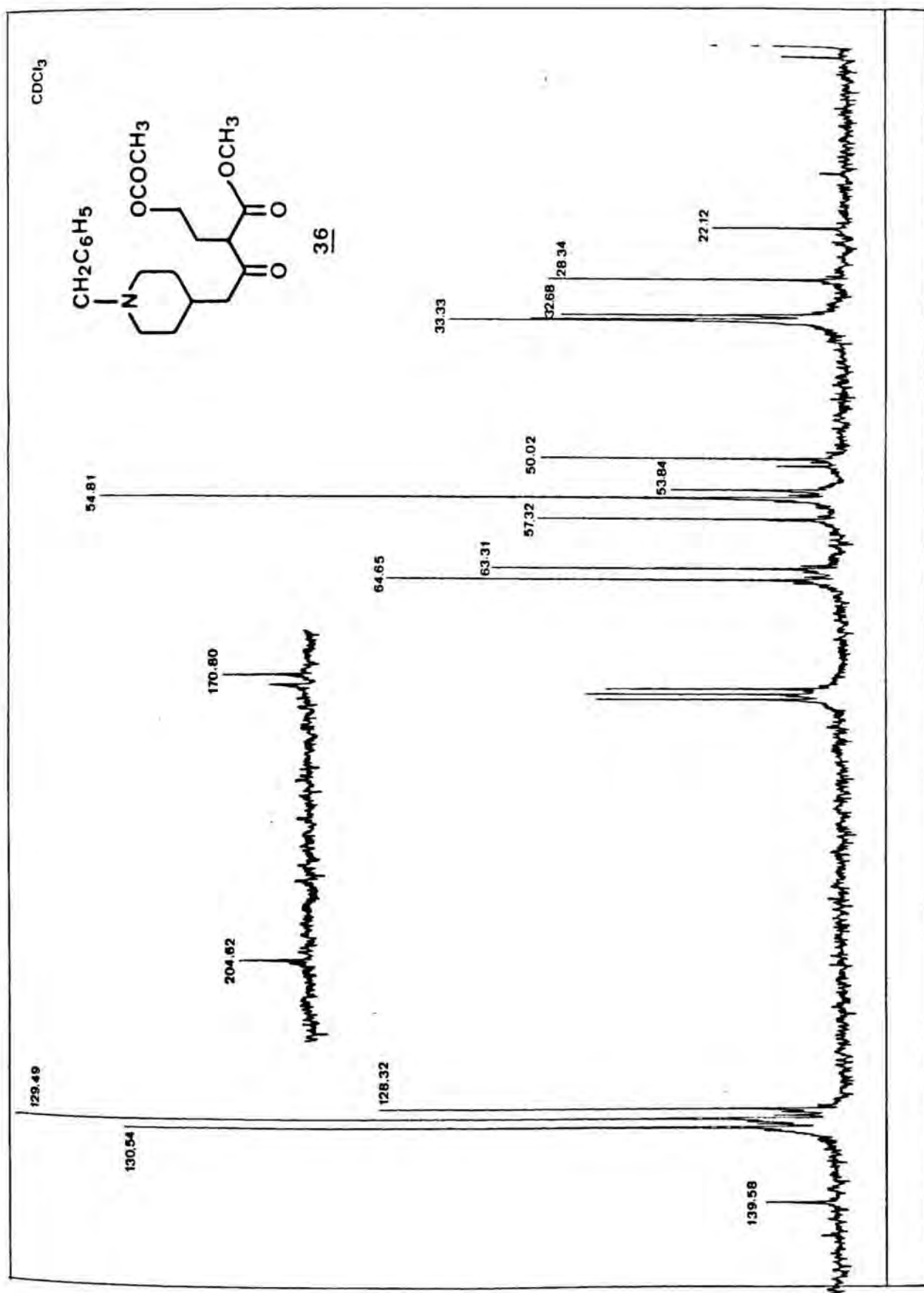
36



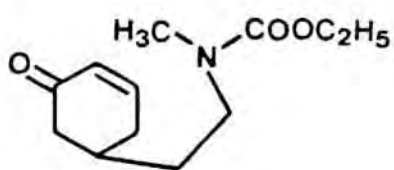




$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): α -(2-Acetylloxiethyl)-1-benzilpiperidina-4-acetoacetat de metil
Ampliació zona 1-4,5 ppm

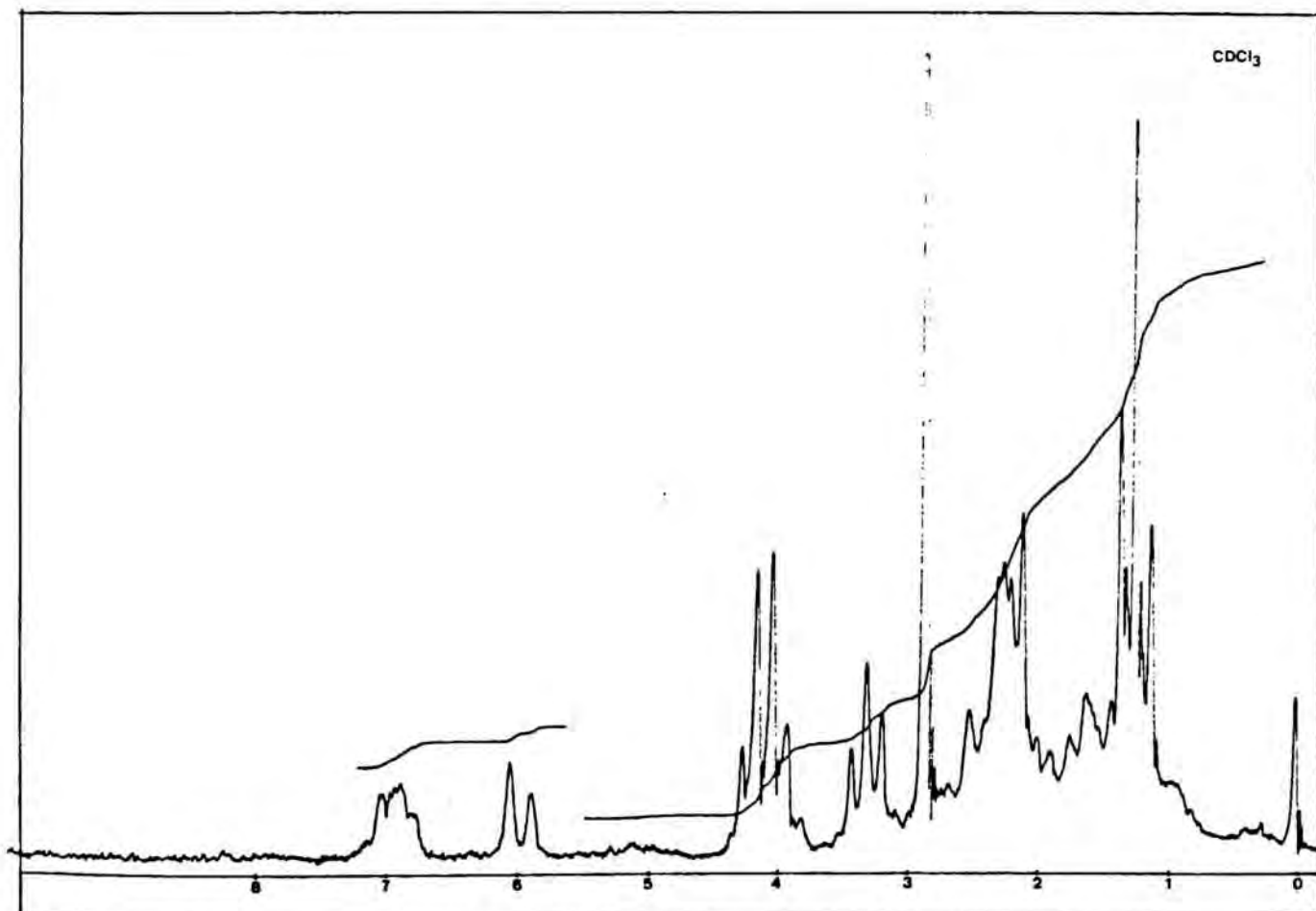
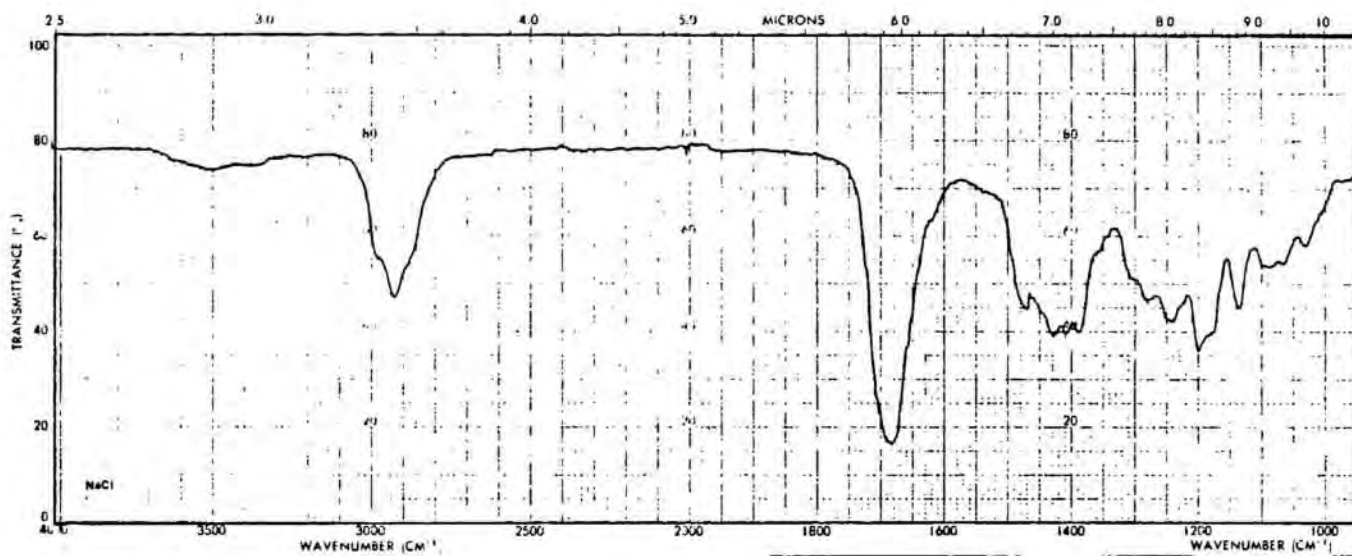


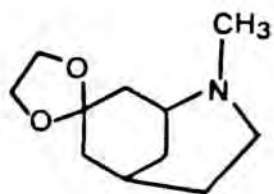
¹³C-RMN (200 MHz, CDCl₃): α-(2-Acetoxyetil)-1-benzil-4-piperidinaacetoacetat de metil



N-Metil-N-2-(3-oxo-4-ciclohexenil)etil-
carbamate d'etil

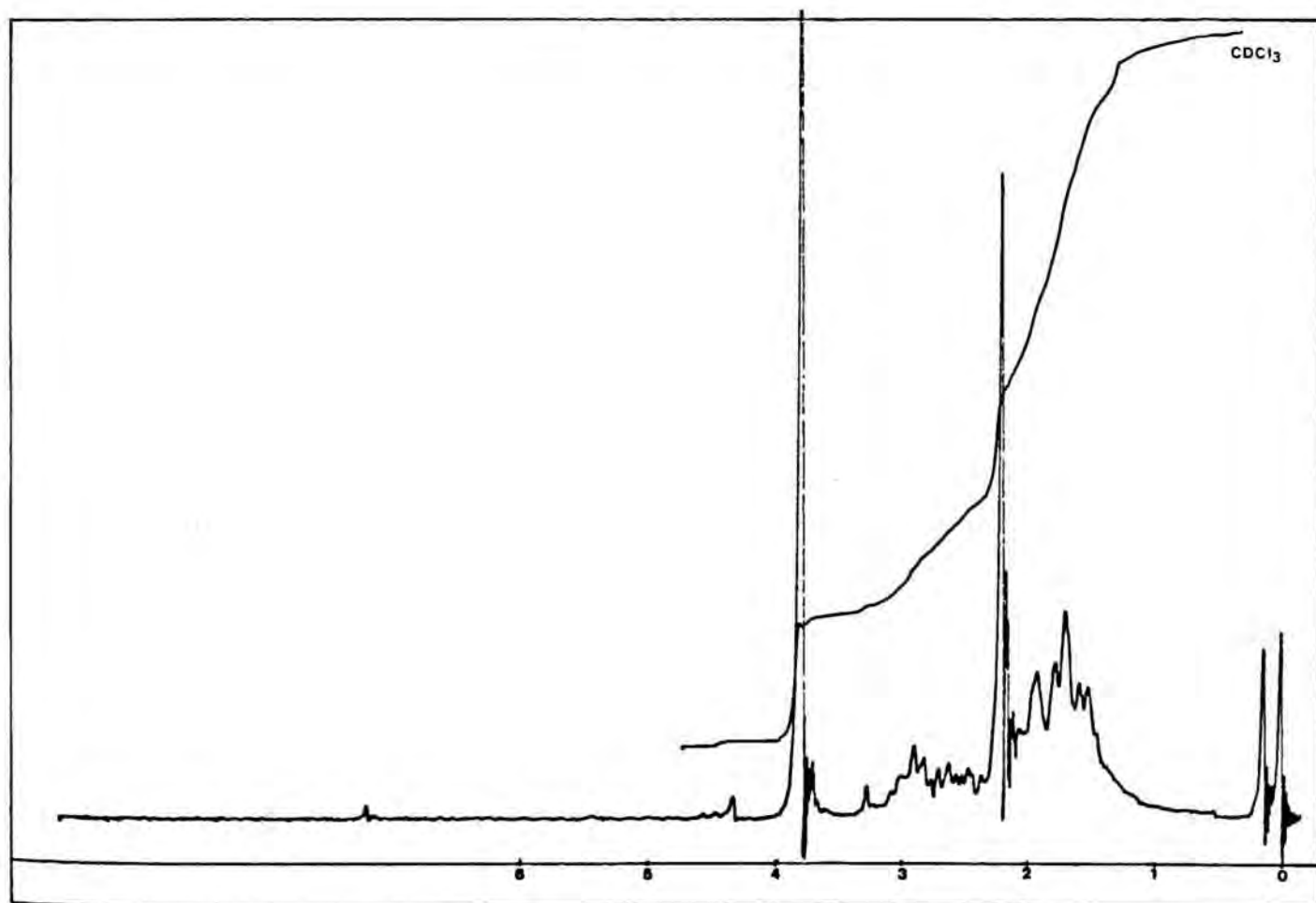
38



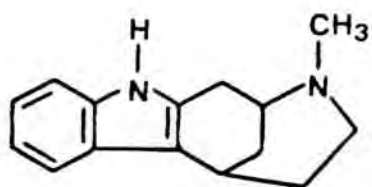
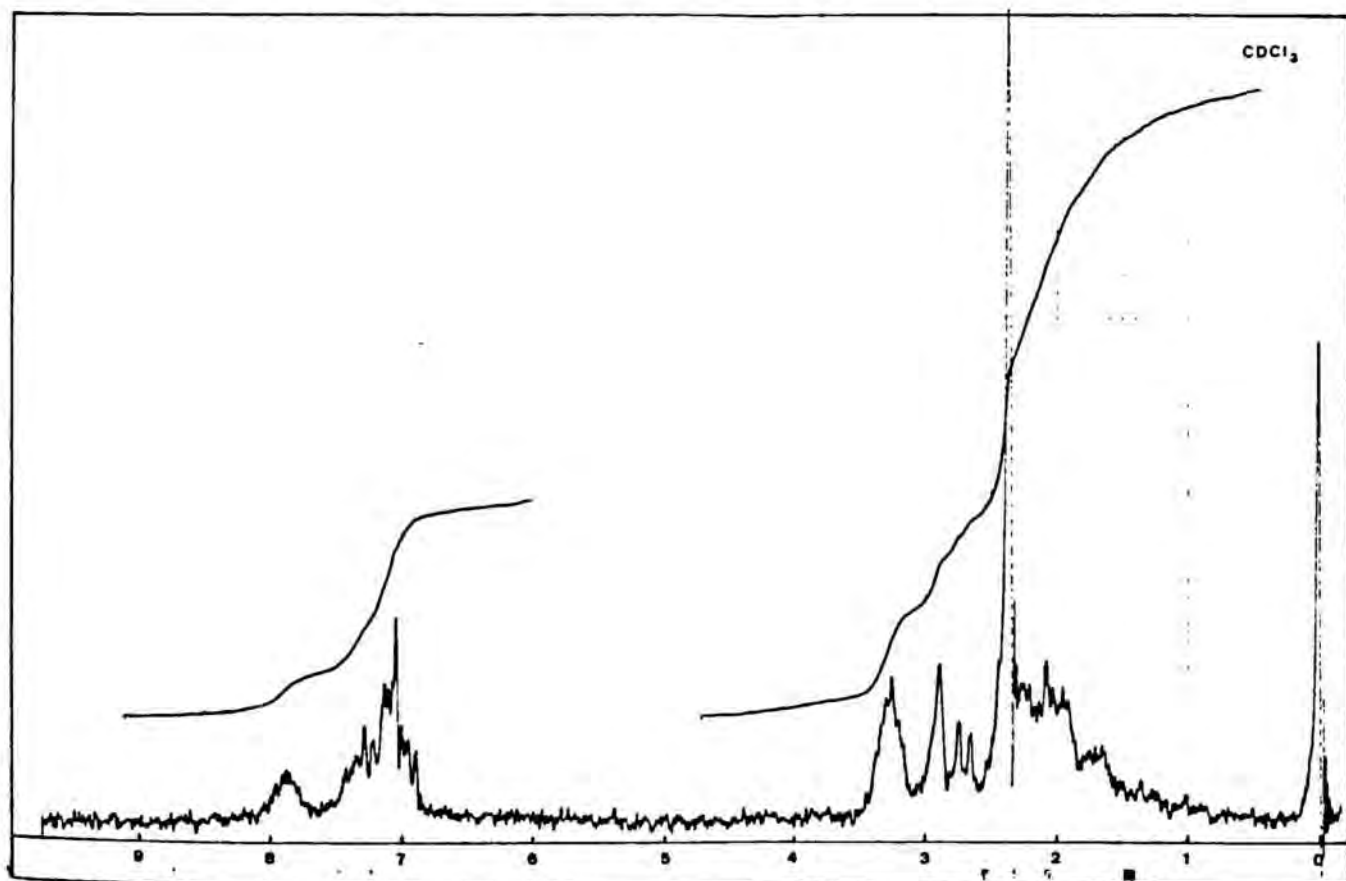
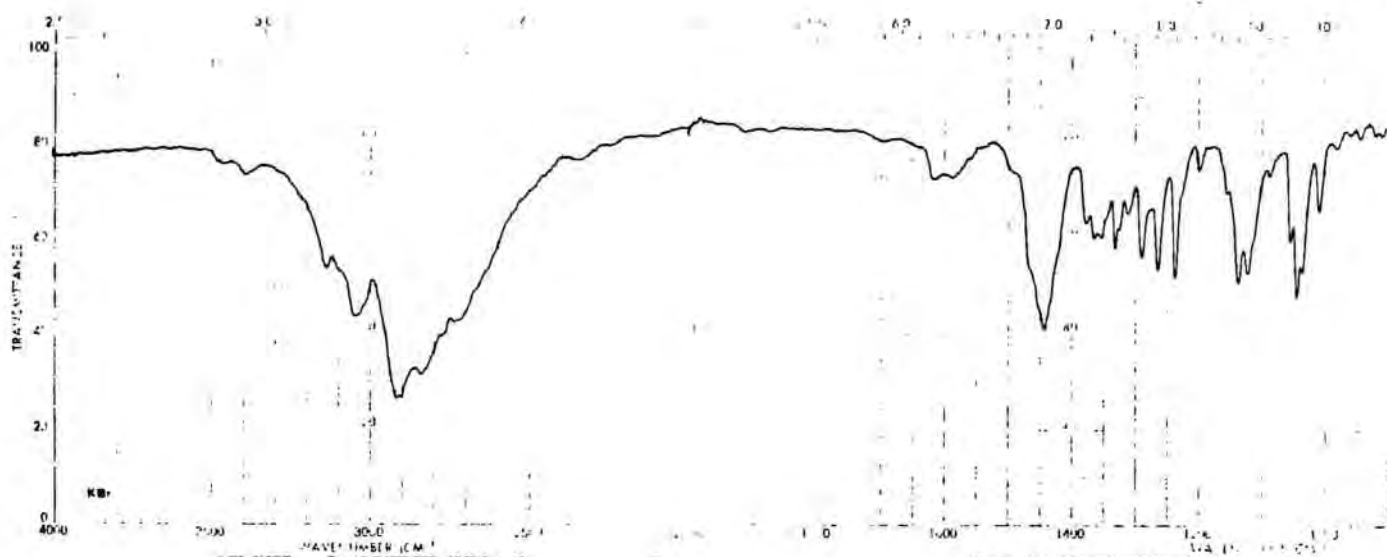


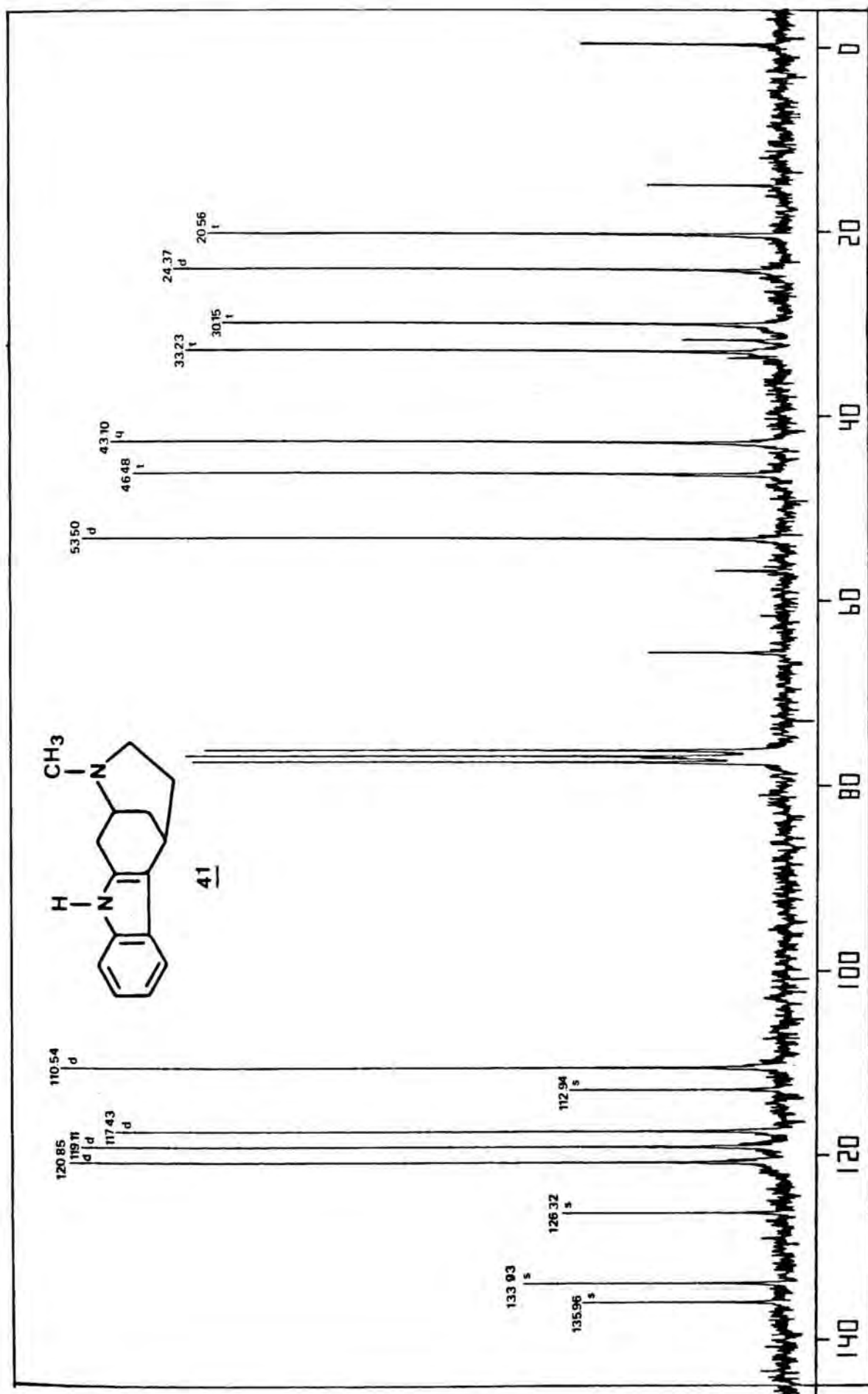
40

7,7-Etilendioxi-2-metil-2-azabicciclo-
|3.3.1|nonà

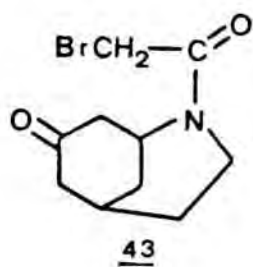


3-Metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-azocino[4,5-b]indole

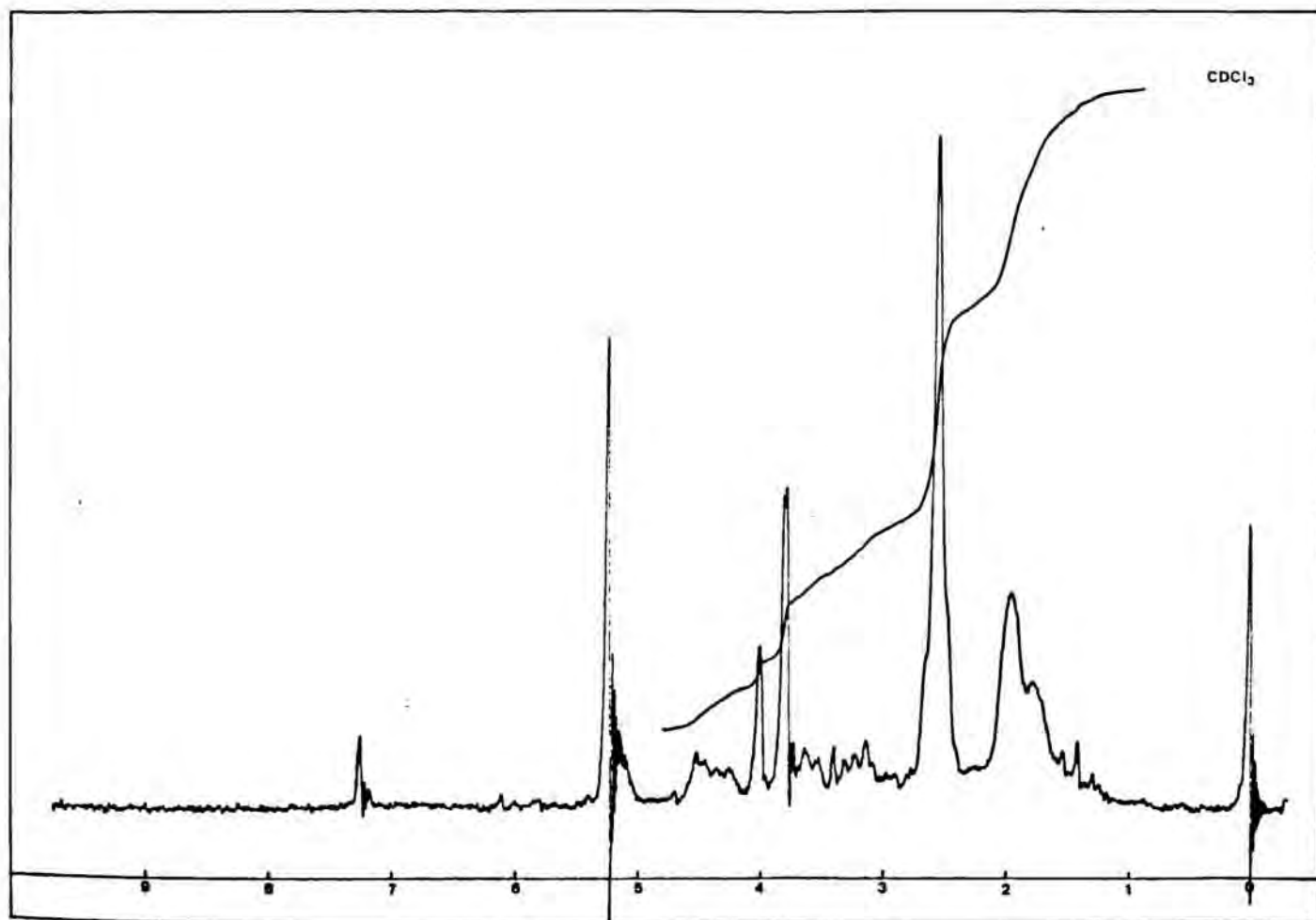
41

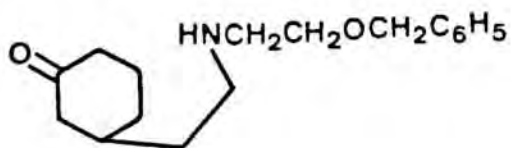


¹³C-RMN (50,6 MHz, CDCl₃): 3-Metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metanoazocino[4,5-b]indole



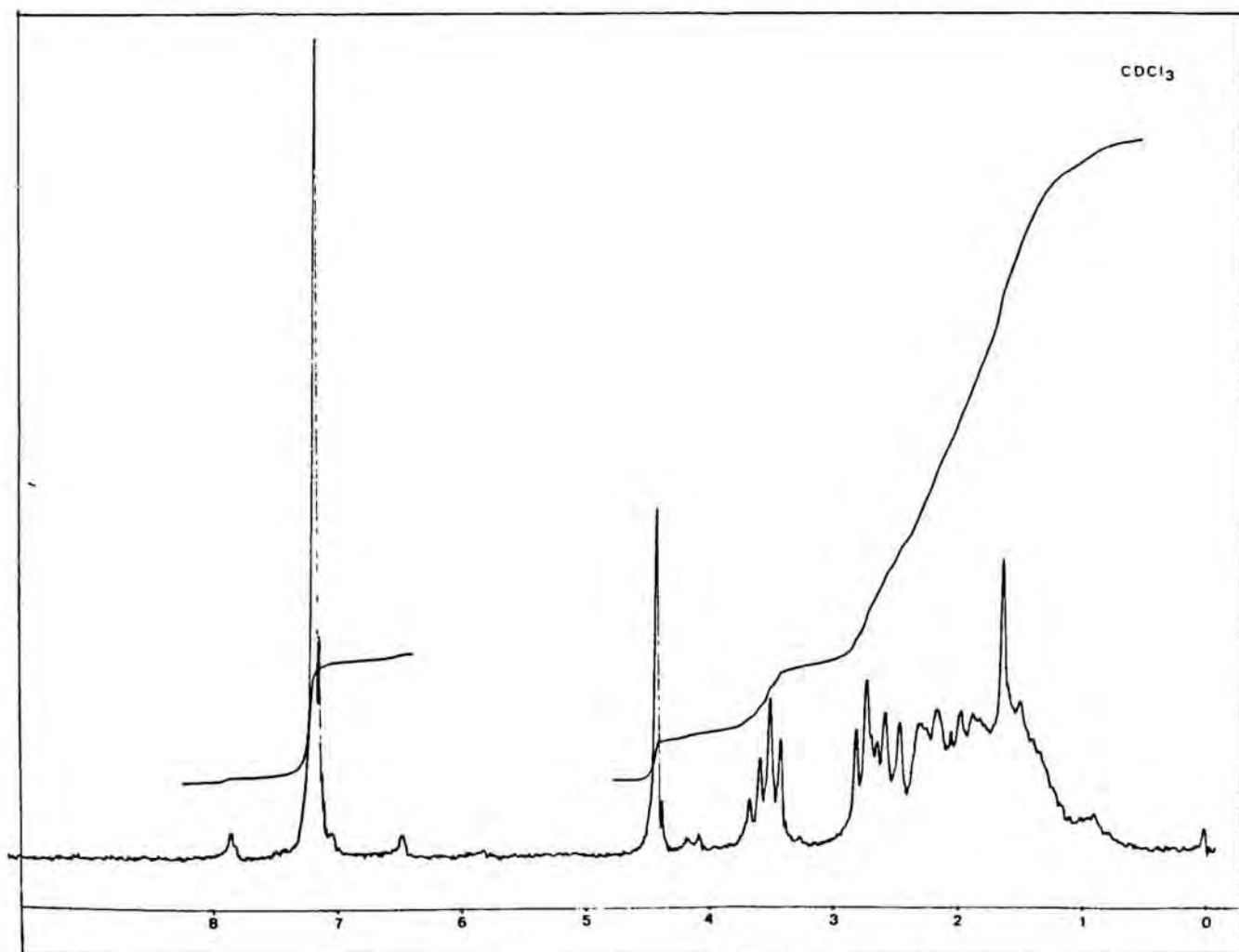
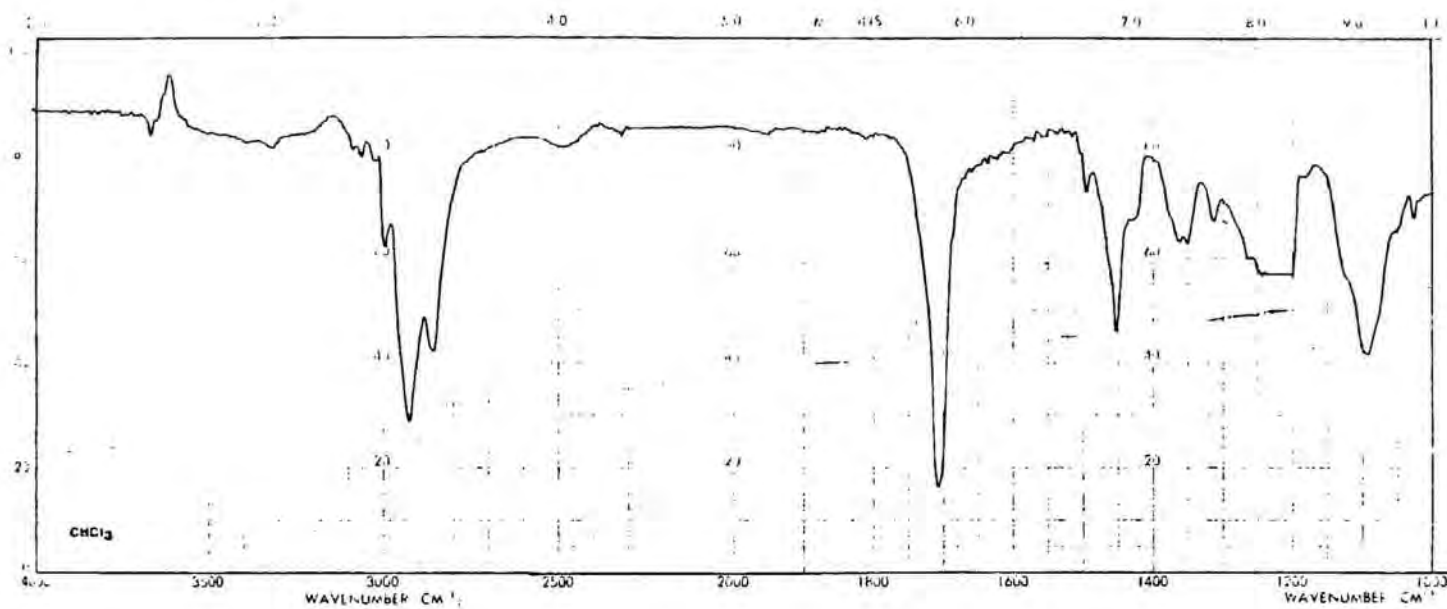
2-Bromoacetyl-2-azabicyclo[3.3.1]-
nonan-7-ona

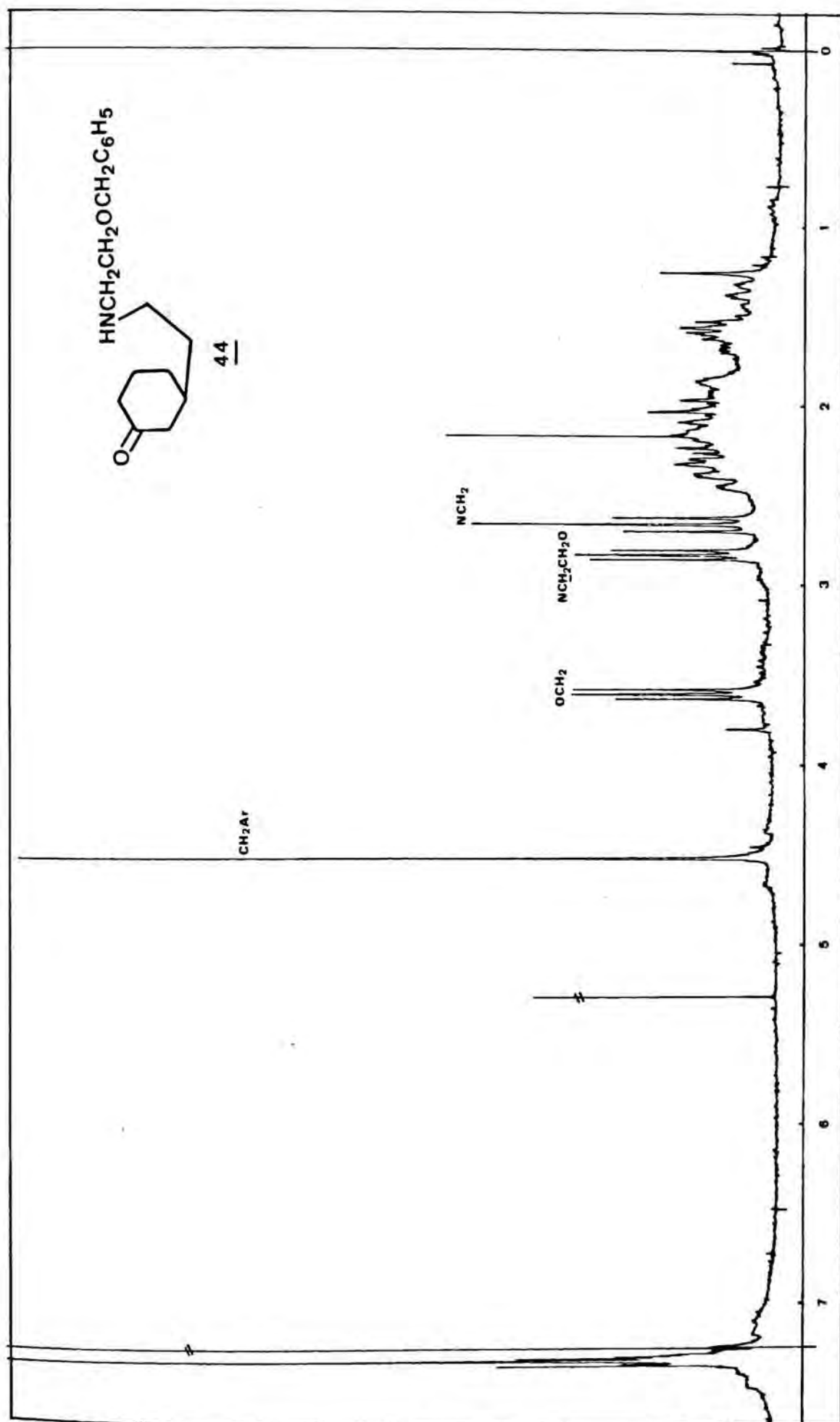




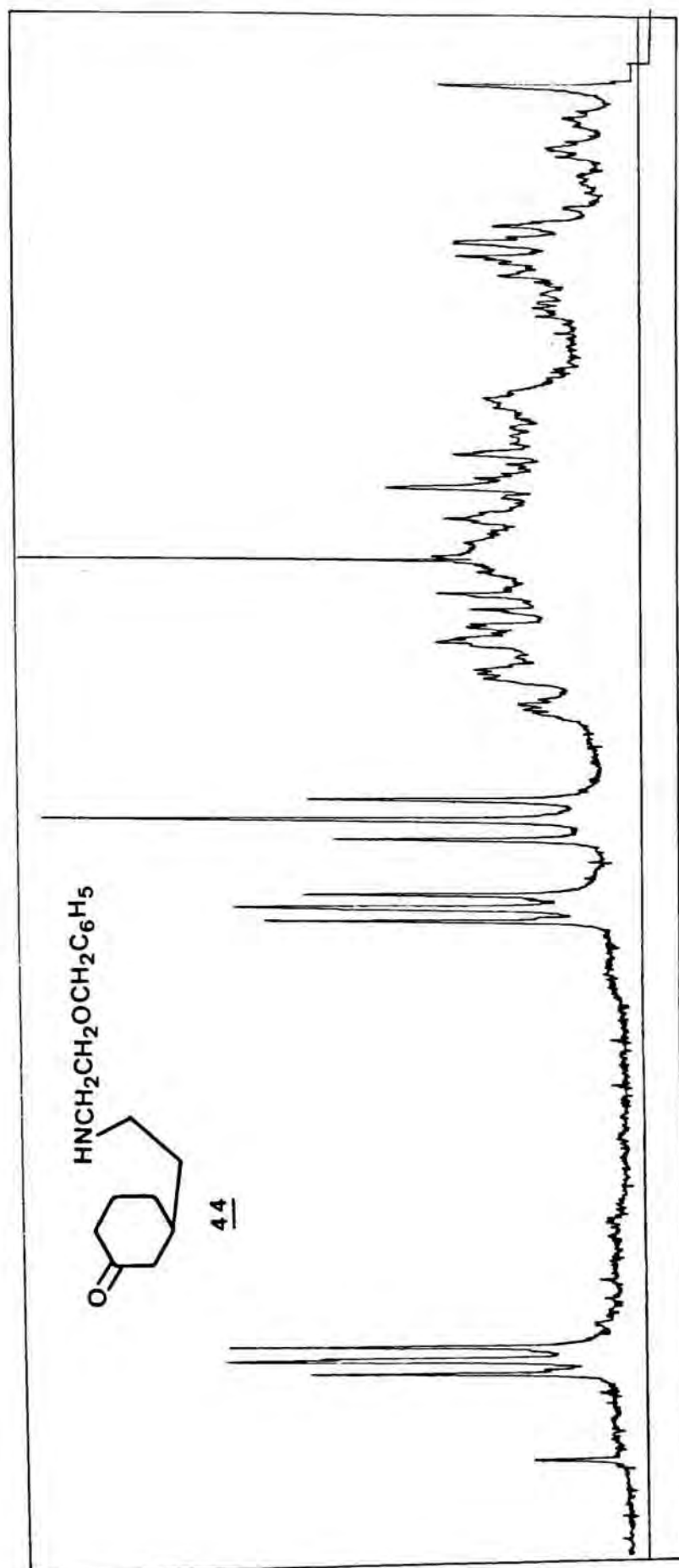
3-[2-(2-Benziloxietil)aminoetil]-
ciclohexanona

44

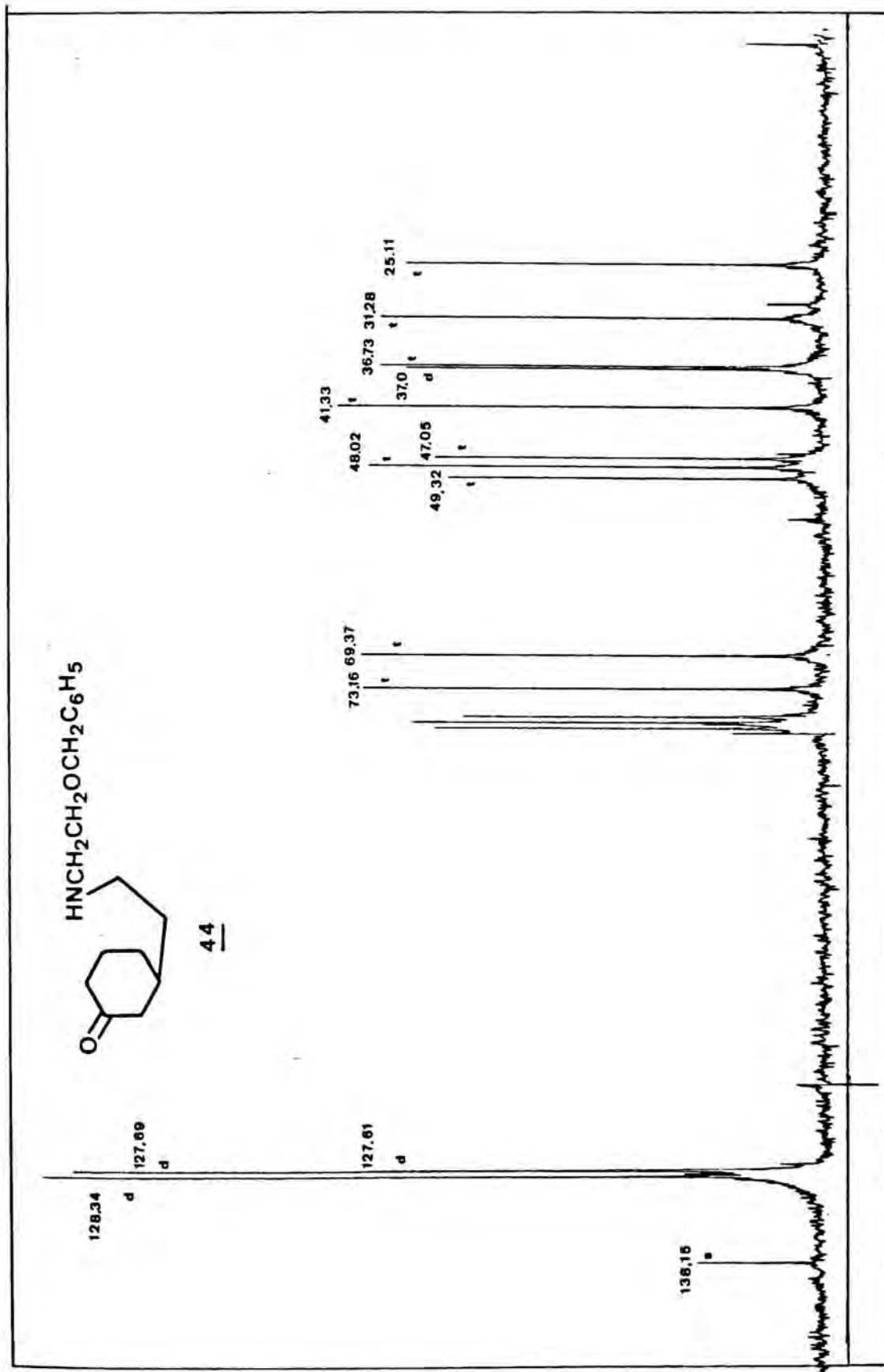




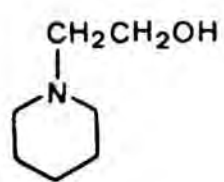
^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): 3-[2-(2-Benziloxietil)aminoetil]ciclohexanona



$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 3-[2-(2-Benziloxietil)aminoetil]ciclohexanona
Ampliació zona 1-4 ppm

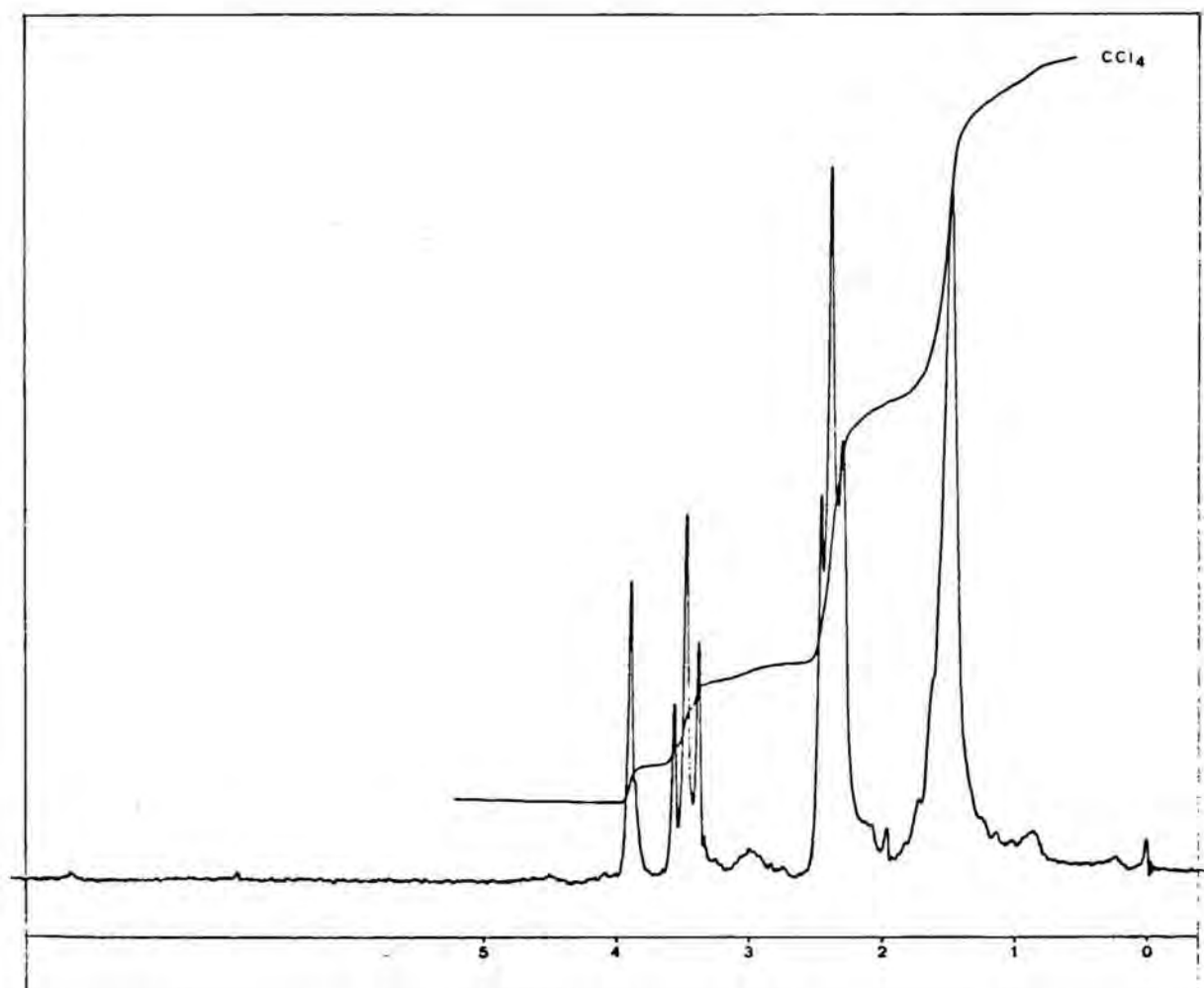


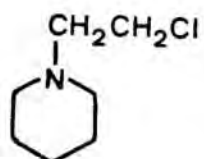
^{13}C -RMN (50,6 MHz, CDCl_3): 3-[2-(2-Benziloxietil)aminoetil]ciclohexanona



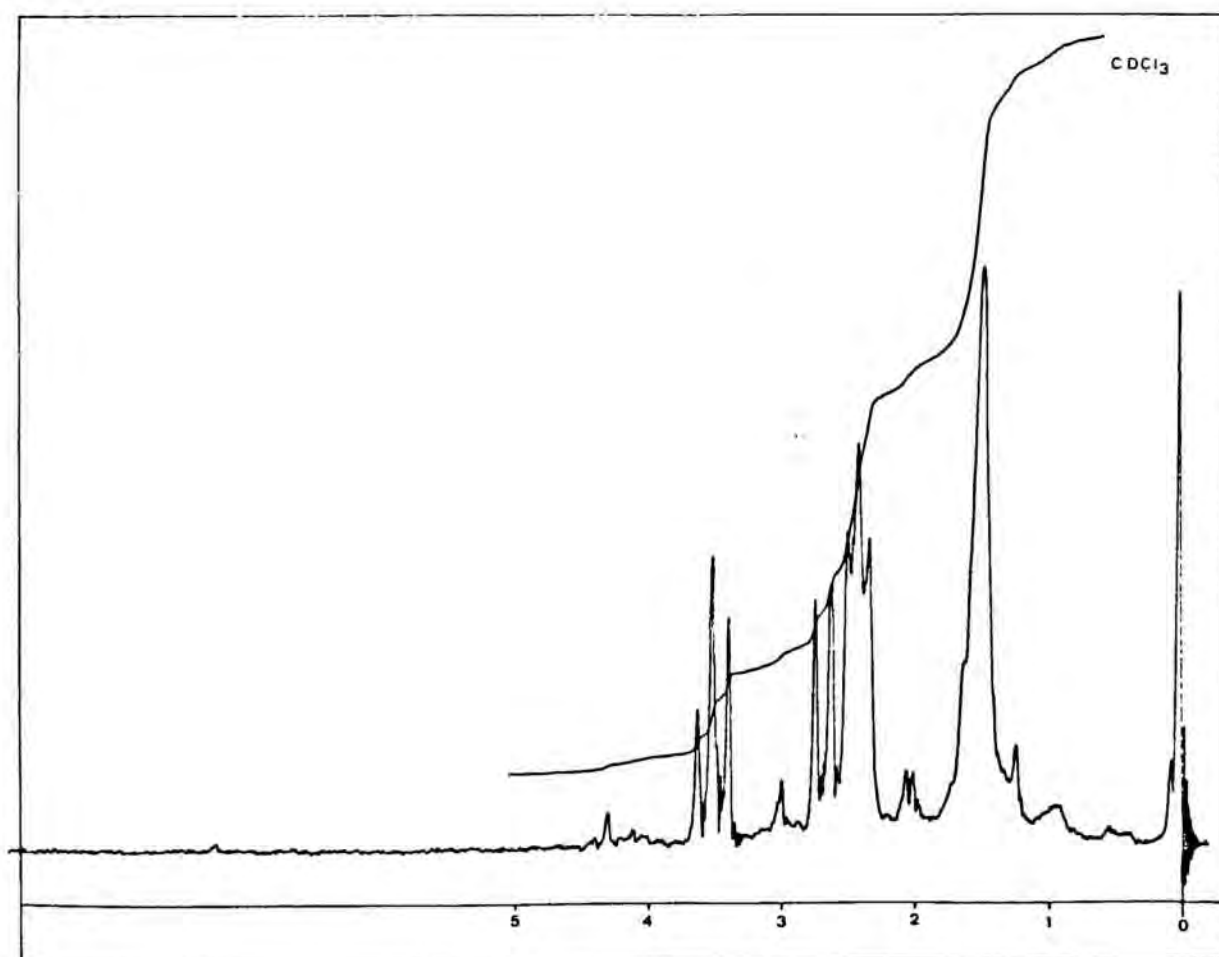
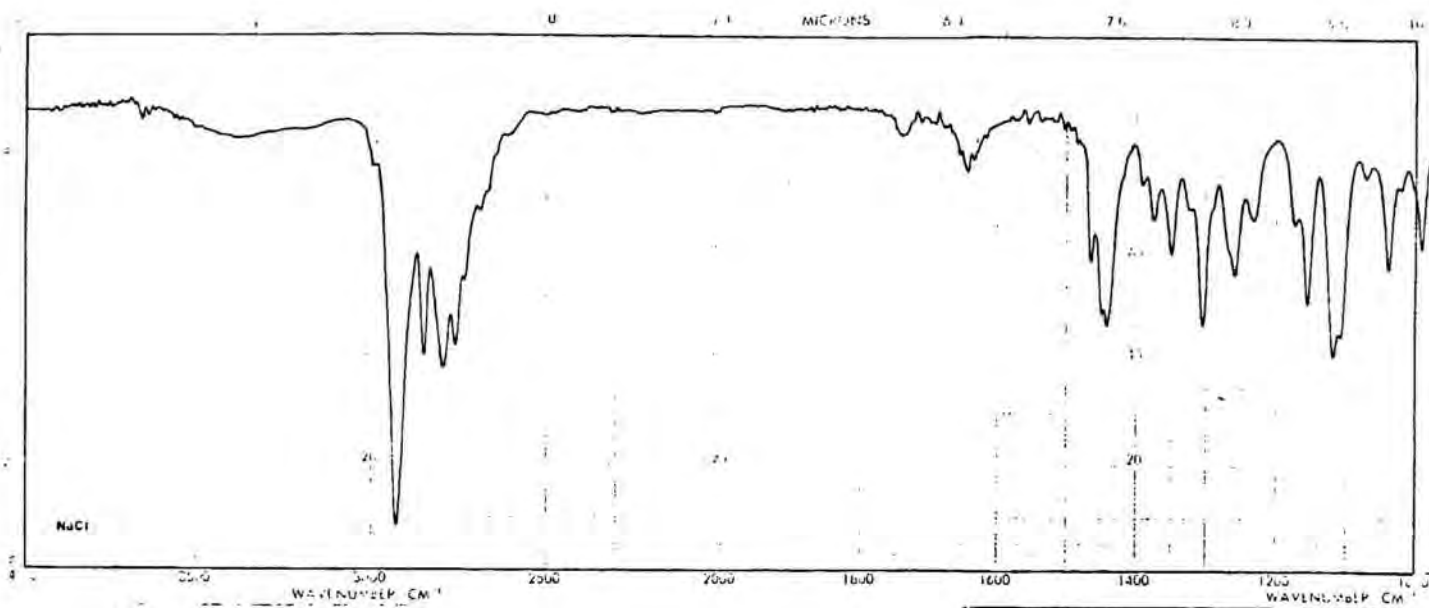
45

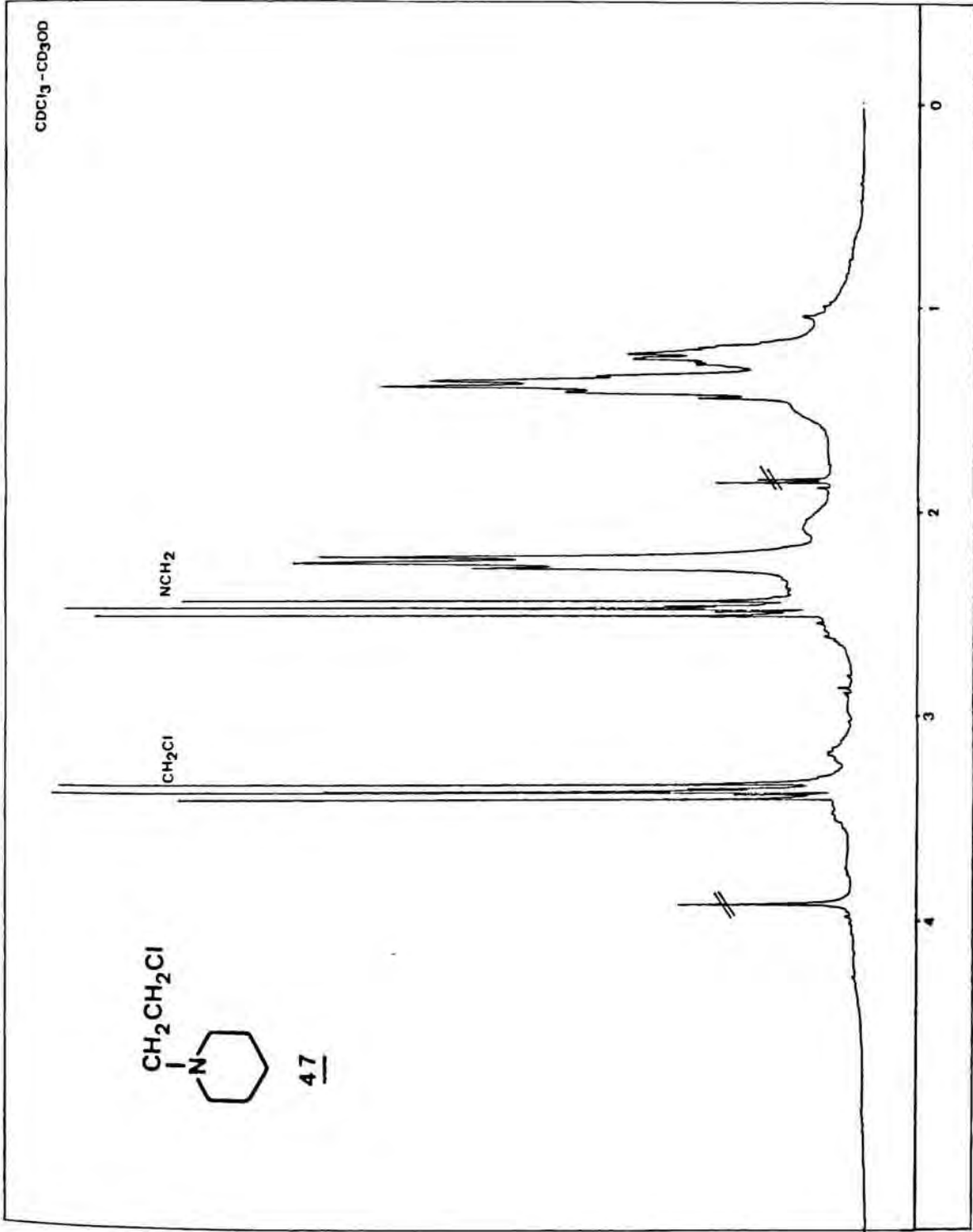
1-(2-Hidroxietil)piperidina

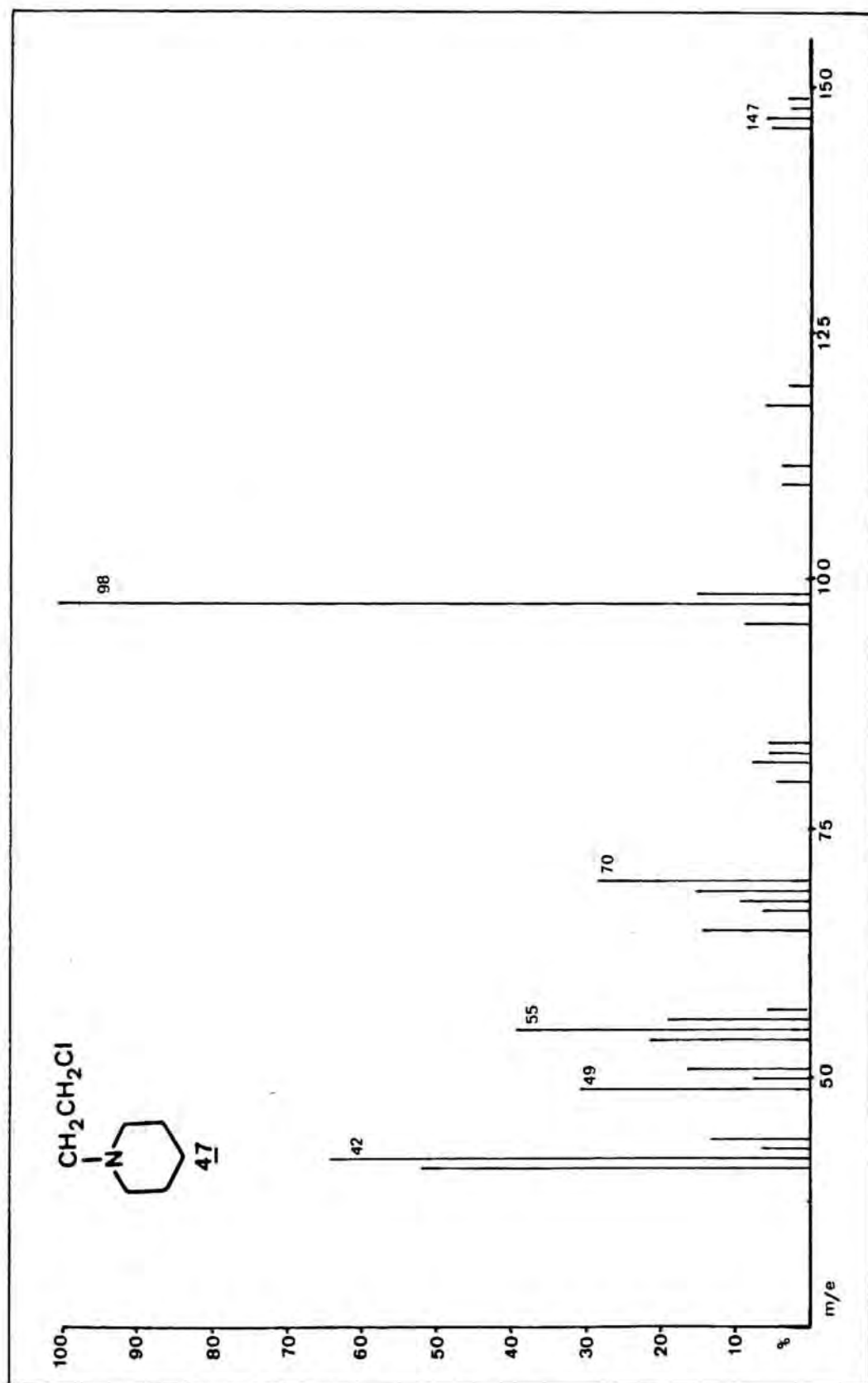


47

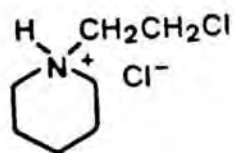
1-(2-Chloroethyl)piperidina





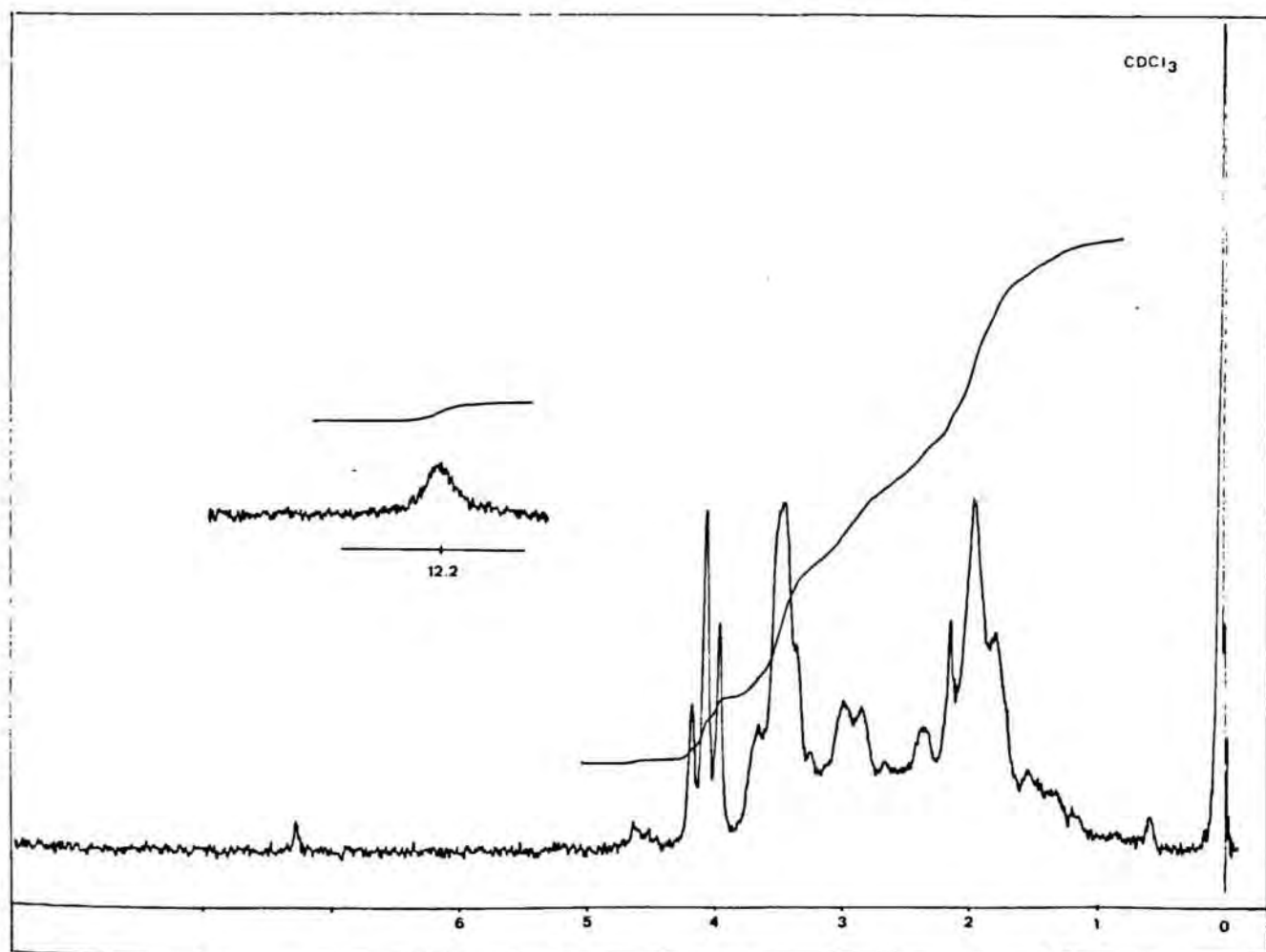
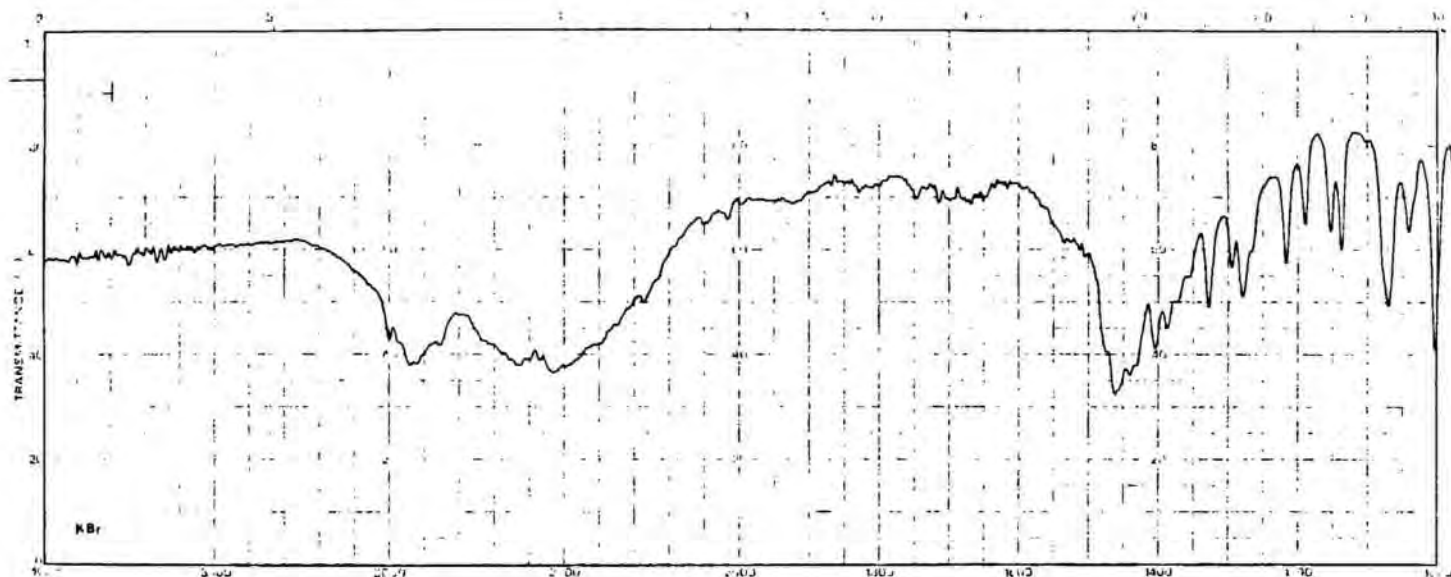


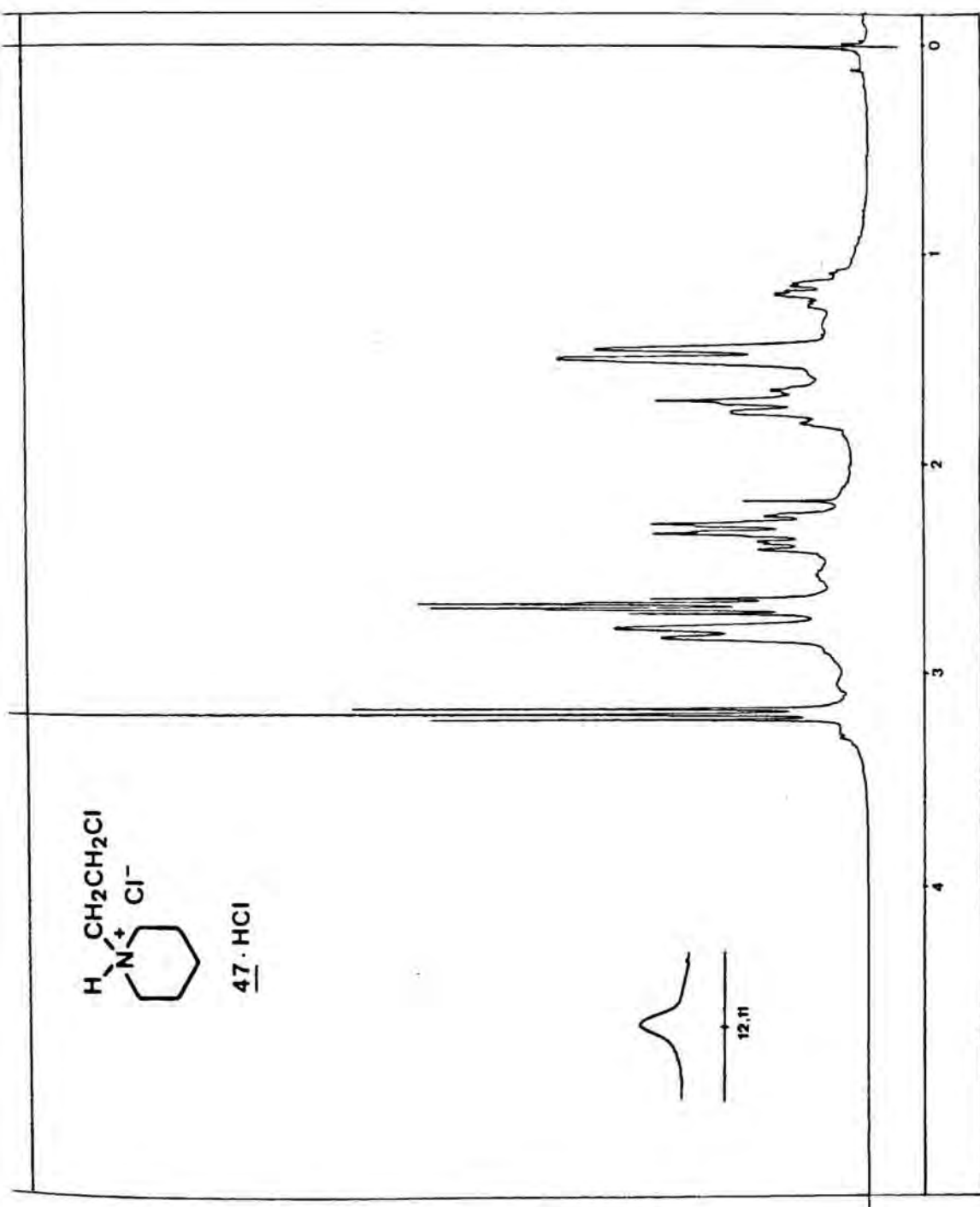
Espectre de masses de la 1-(2-chloroetil)piperidina



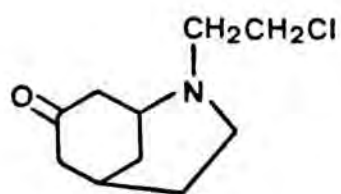
Hidroclorur de la 1-(2-cloroetil)-
piperidina

47 · HCl

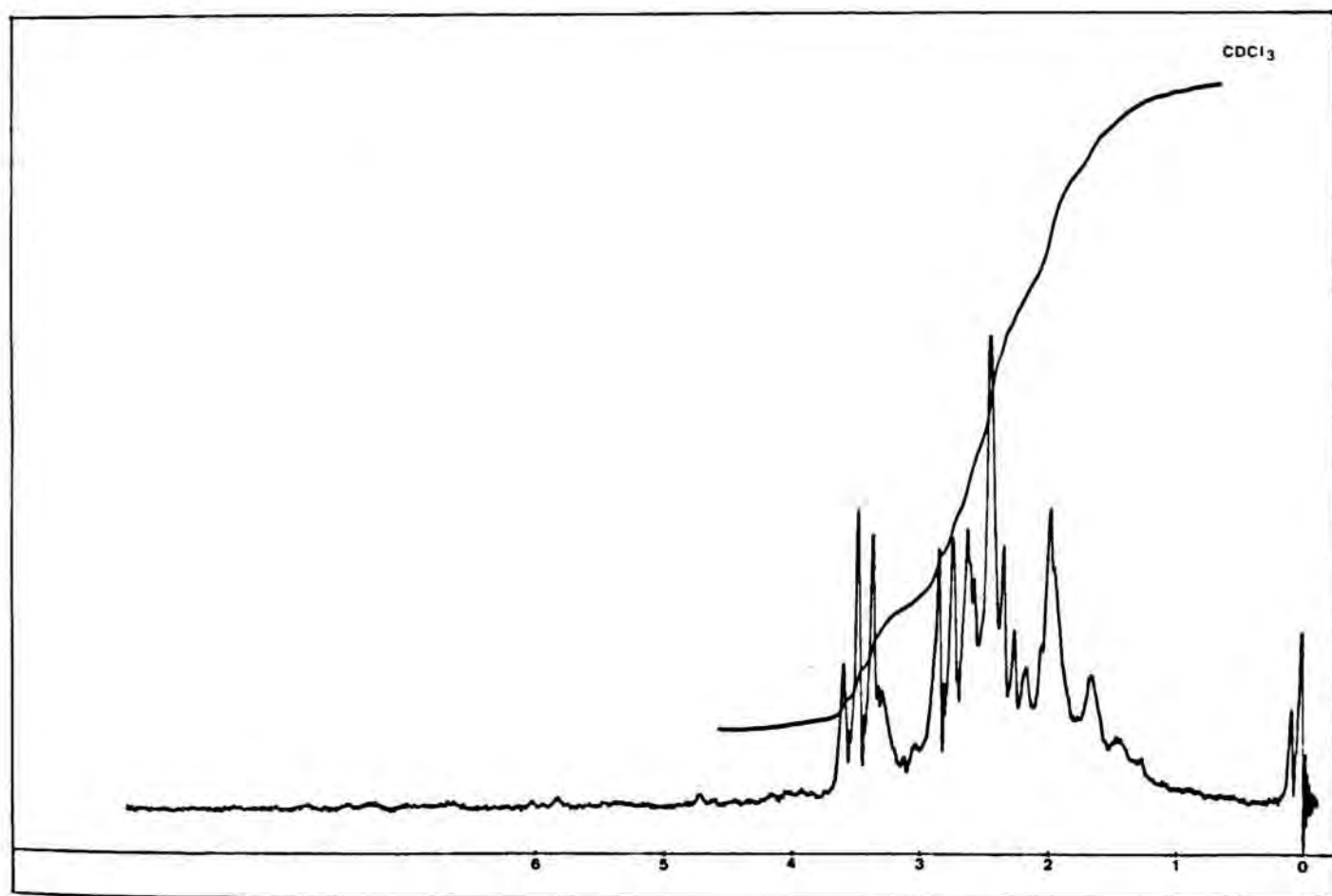


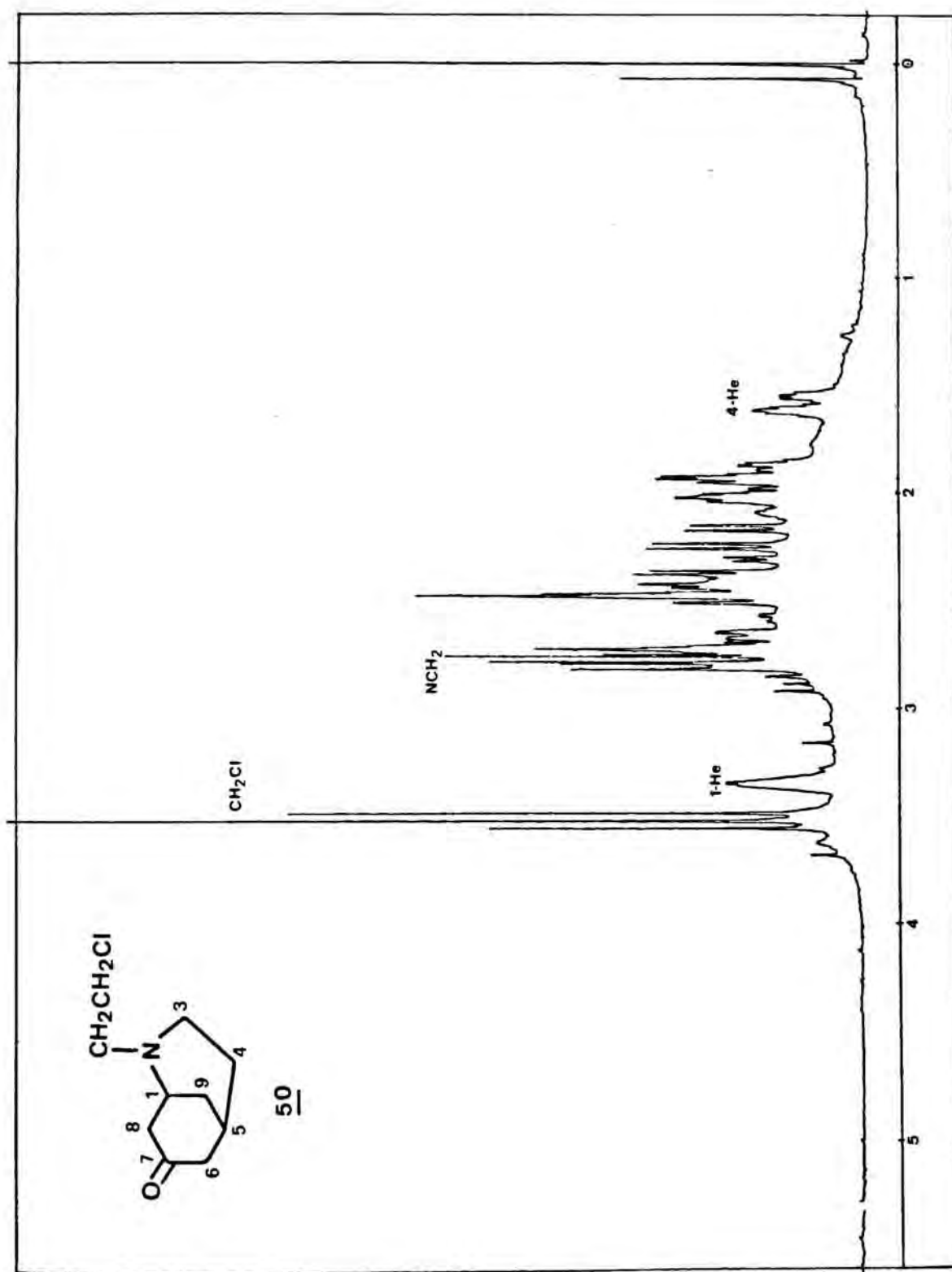


^1H -RMN (200 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$): Hidroclorur de la 1-(2-cloroetil)piperidina

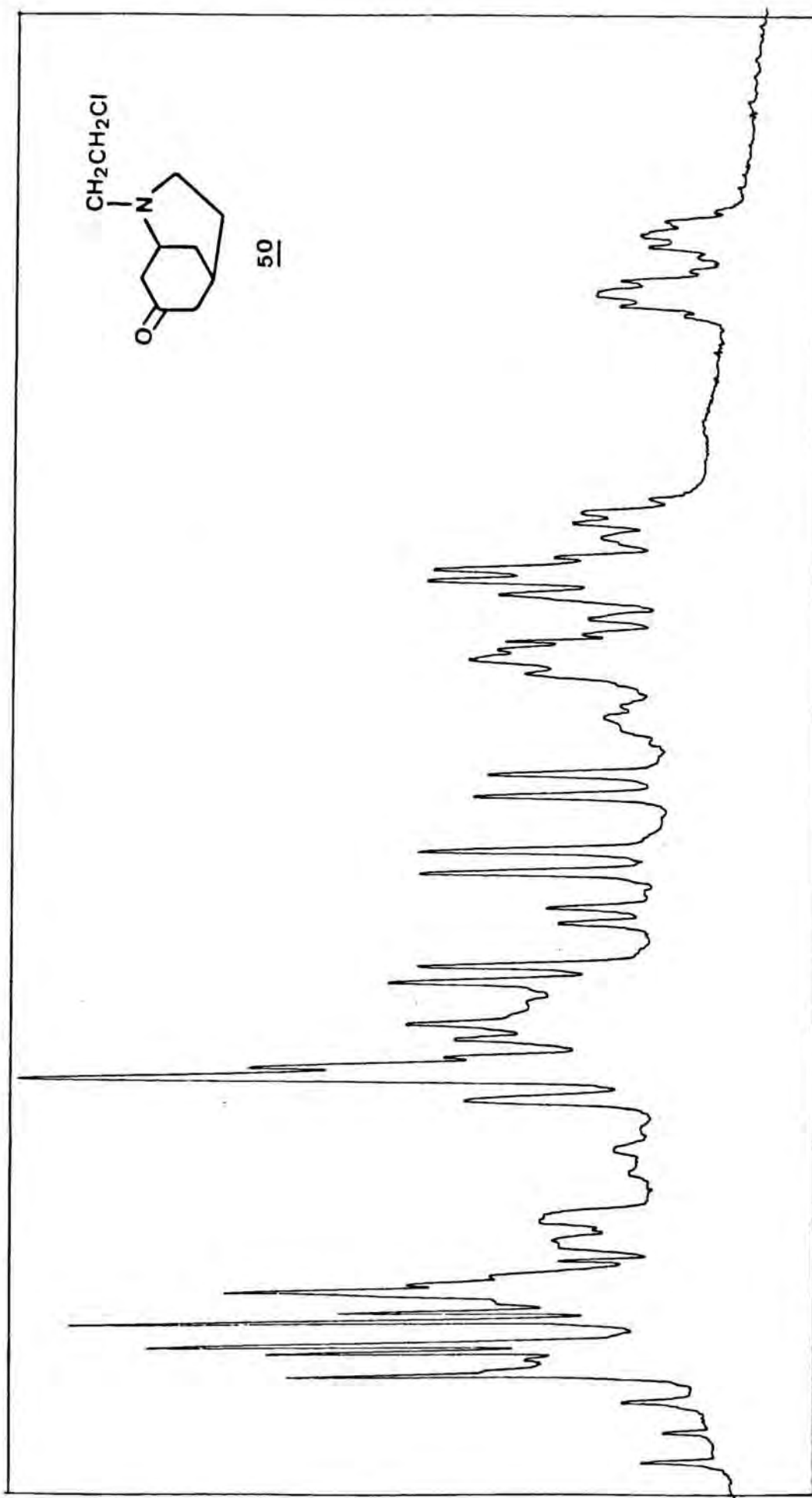
50

2-(2-Chloroethyl)-2-azabicyclo[3.3.1]-
nonan-7-ona

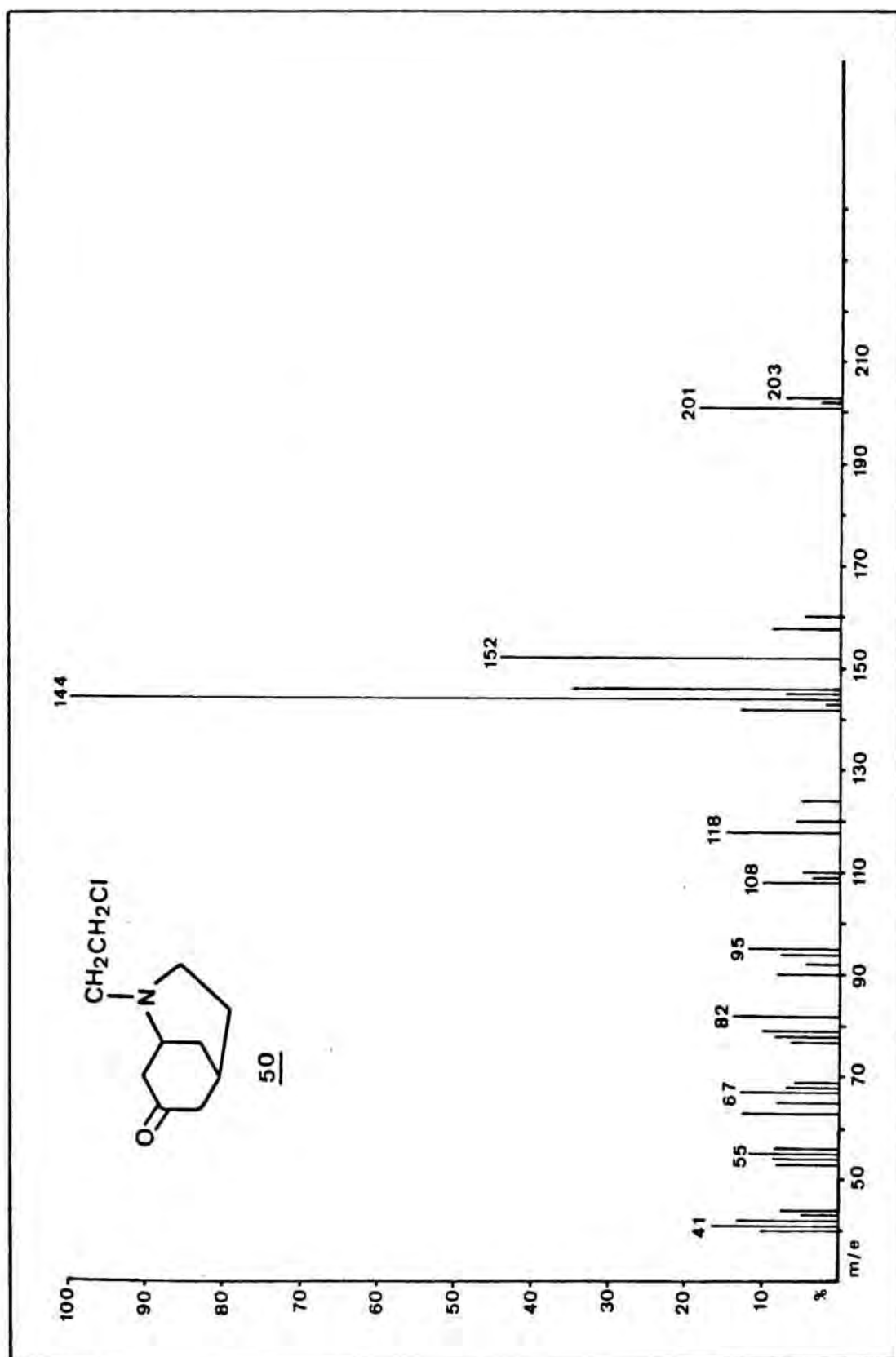




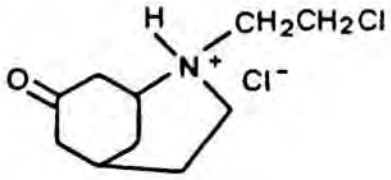
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 2-(2-chloroethyl)-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-one



$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 2-(2-Chloroetil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona
Ampliació zona 1-3 ppm

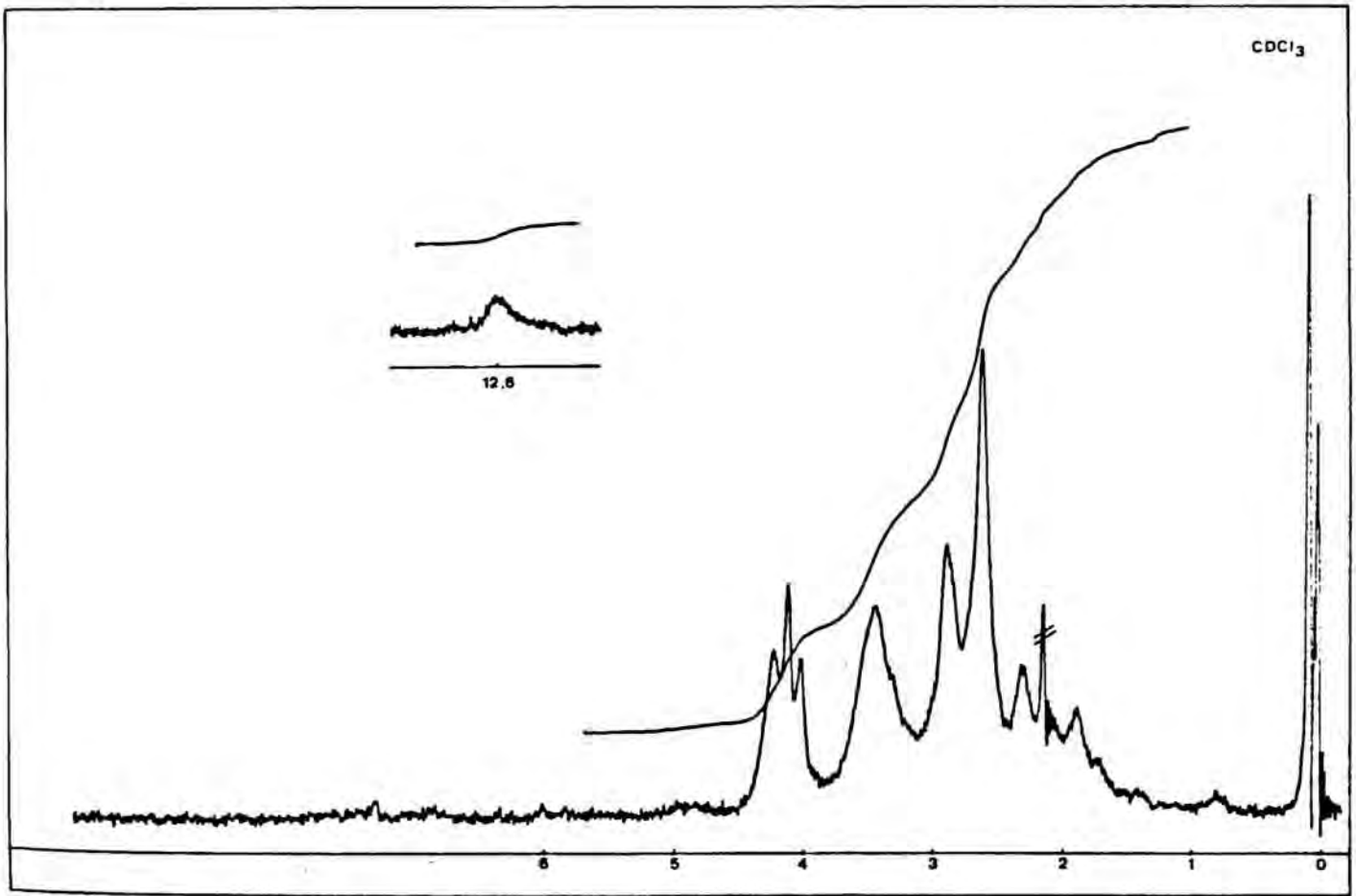


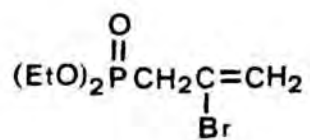
Espectre de masses de la 2-(2-chloroetil)-2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona



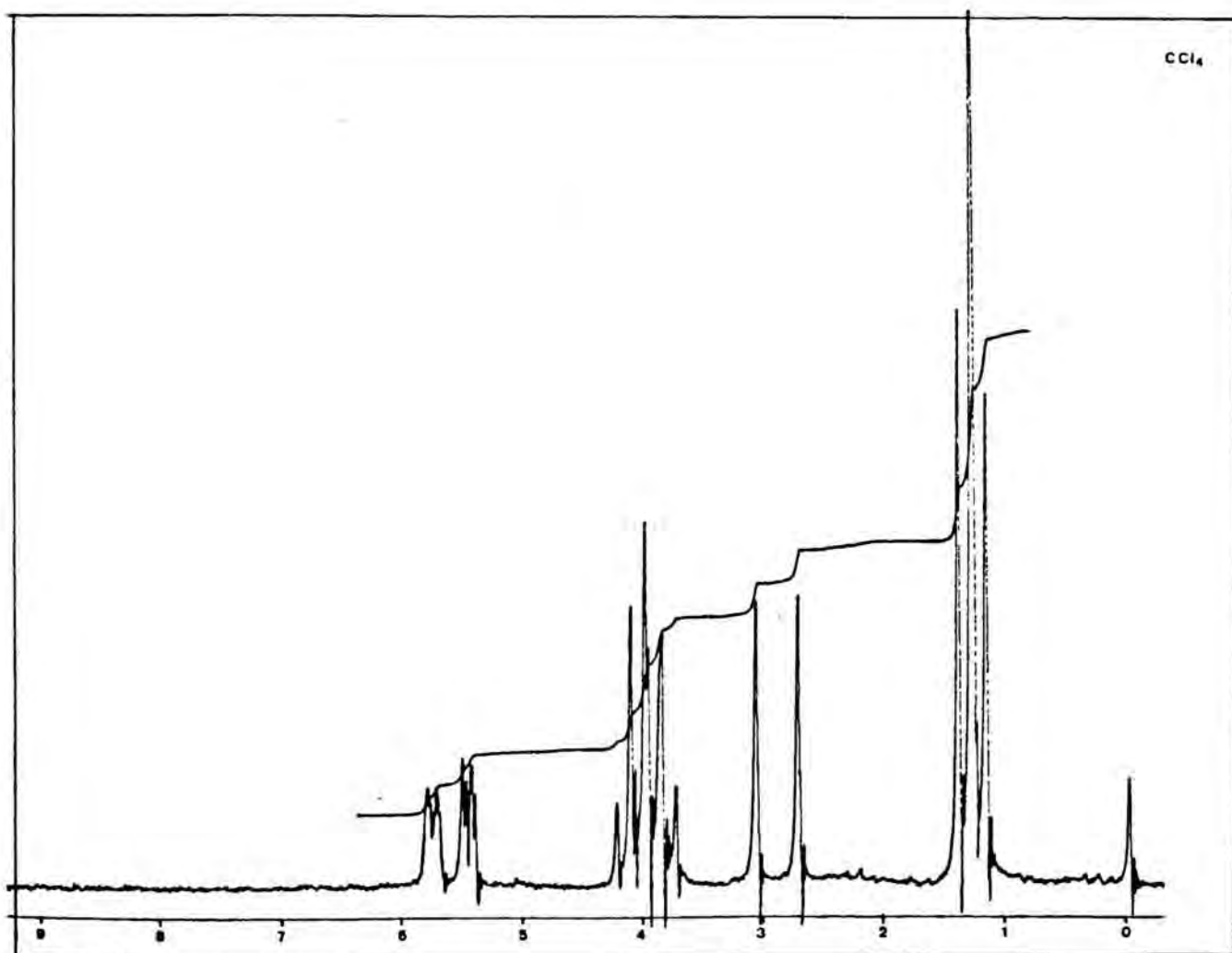
50 · HCl

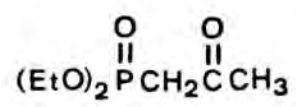
Hidroclorur de 2-(2-Cloroetil)-2-aza-
biciclo[3.3.1]nonan-7-ona



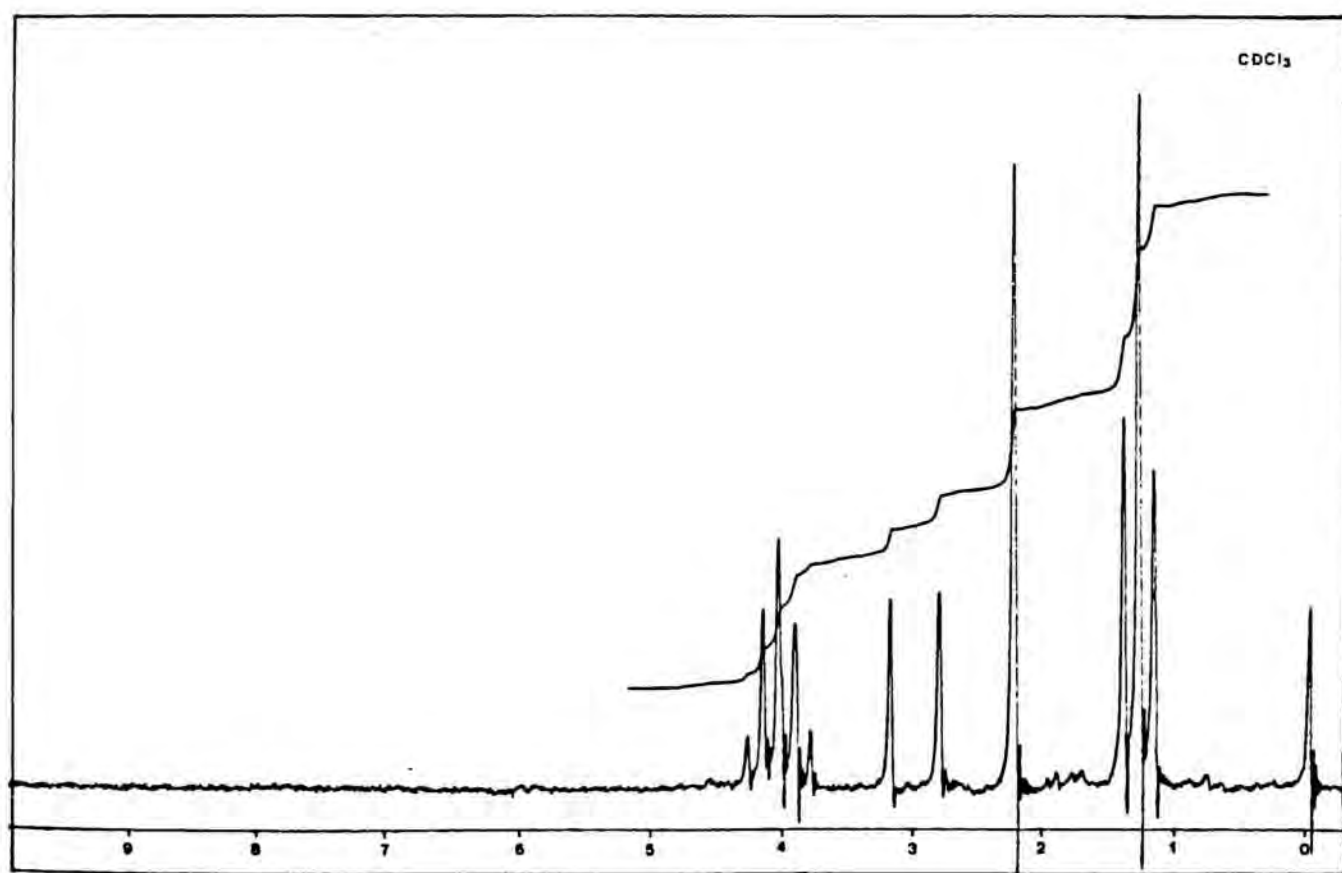


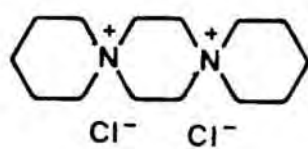
2-Bromo-2-propenilfosfonat de dietil



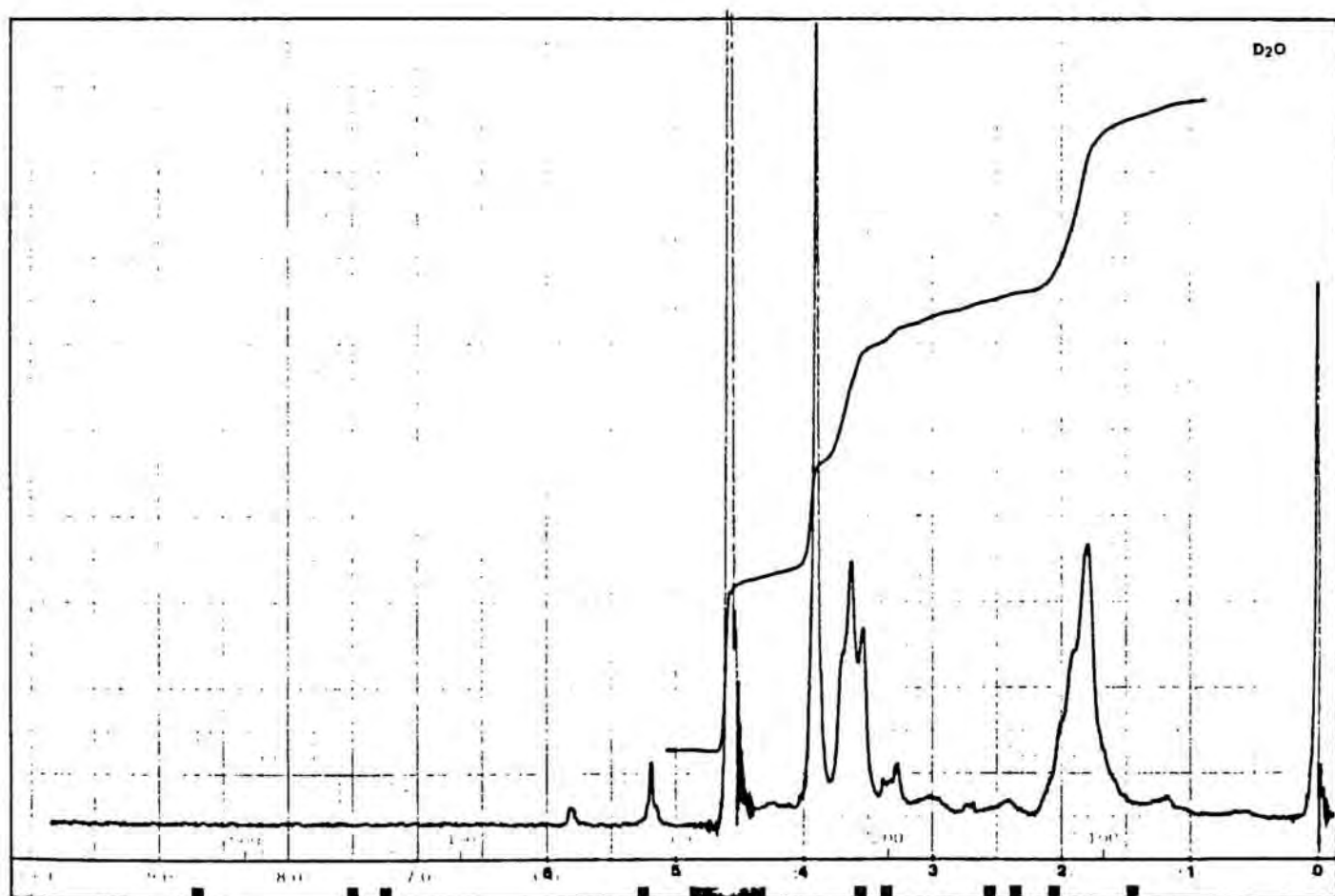


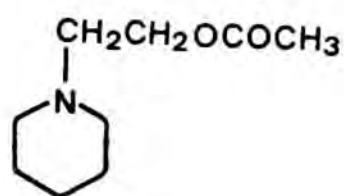
2-Oxopropilfosfonat de dietil



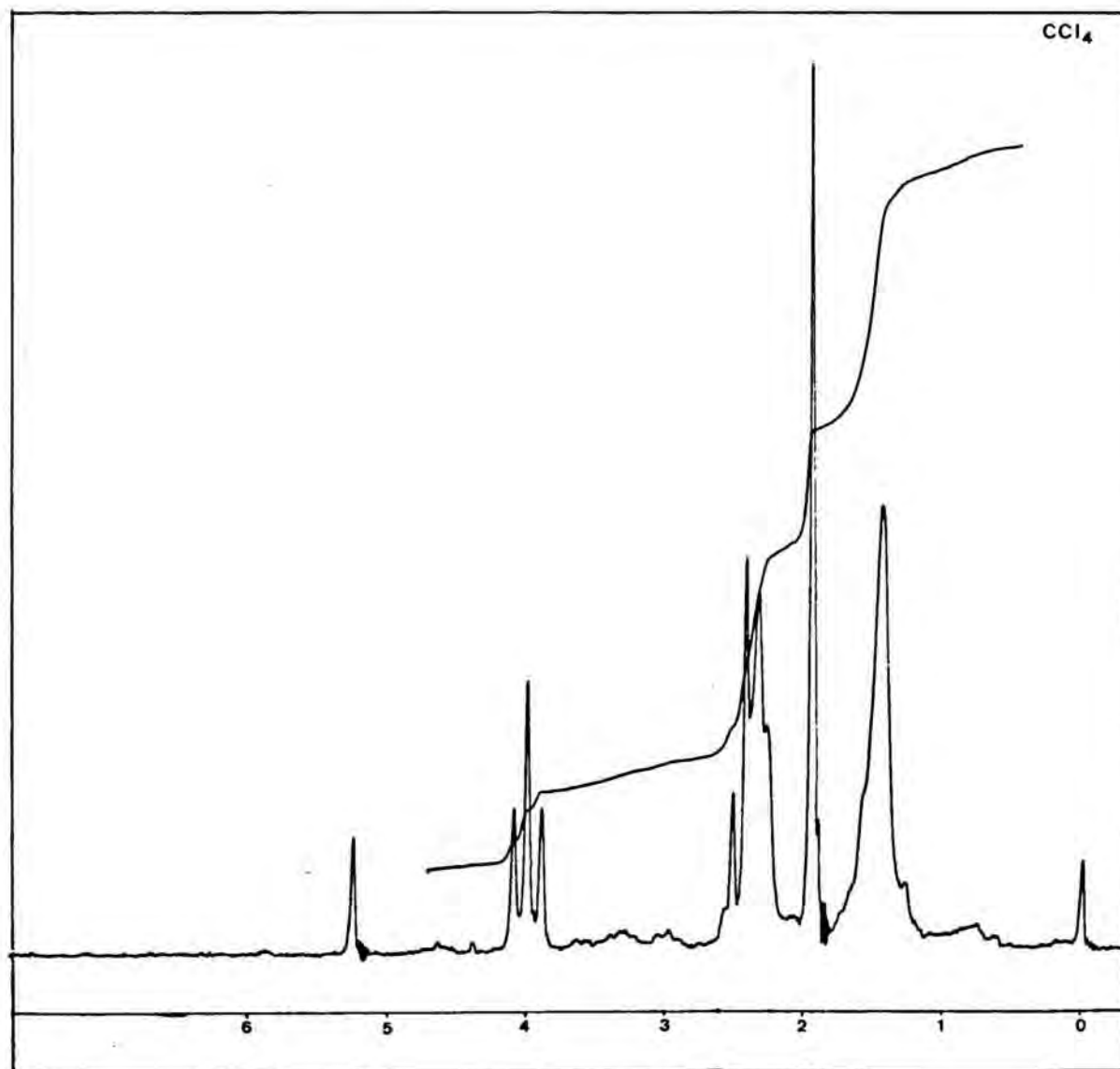


Diclorur de N,N',N,N'-dietilendi-
piperidini





1-(2-Acetoxyetil)piperidina



6. CONCLUSIONS

1. La síntesi de la 4-azatriciclo[5.2.2.0^{4,8}]undecan-11-ona (1) obre la possibilitat d'establir una nova via d'accés als alcaloides indòlics del tipus *Strychnos*, ja que tan sols resta efectuar l'indolització de Fischer per a assolir l'esquelet pentacíclic fonamental d'aquests alcaloides.

L'aminocetona 1 s'ha preparat per tancament de l'anell pentagonal mitjançant tractament del *N*-(2-hidroxietil)-derivat 2 amb clorur de mesil i posterior ciclització en medi bàsic del mesilat 49 resultant. Alhora, l'alcohol azabíciclic 2 s'ha obtingut a través d'un nou mètode que hem desenvolupat per a la síntesi de 2-azabíciclo[3.3.1]nonan-7-ones consistent en la ciclització oxidativa de 4-piperidinaacetoacetats adients. El 1-(2-benziloxietil)-4-piperidinaacetoacetat de metil (32) requerit per a la síntesi, s'ha preparat amb excel·lent rendiment a partir de la 1-benzil-4-piperidona mitjançant una seqüència de reaccions que implica la integració de la cadena d'acetonil sobre la cetona inicial, desbenzilació de la 4-acetonilpiperidina formada, alquilació de l'amina secundària resultant i metoxicarbonilació de la metilcetona 20.

2. L'azatricicle 1 s'ha assolit, alternativament, com a fruit de la hidrogenòlisi dels azabícicles resultants de la mesilació de la barreja epimèrica de les 2-benzil-8-(2-hidroxi-etil)-2-azabíciclo[3.3.1]nonan-7-ones (4), en un procés que implica el desplaçament del grup mesil per part del nitrogen de l'amina secundària formada. Tanmateix, tot i que aquesta via sintètica alternativa requereix un estudi més aprofundit del procés de formació dels mesilats 51, i de la posterior reacció d'hidrogenòlisi i ciclització, és de moment menys ventatjosa que la descrita a partir de l'alcohol 2.
3. La 2-cloroacetil-2-azabíciclo[3.3.1]nonan-7-ona (3) no constitueix un precursor adequat per a la síntesi de l'azatricicle 1, pel fet que llur tractament amb medi bàsic condueix a una mescla polimèrica, la formació de la qual s'atribueix al fet que l'alquilació té lloc de forma intermolecu-

lar enlloc d'intramolecular. La discordança entre els nostres resultats i els obtinguts per altres autors en el camp de la síntesi d'alcaloides del tipus *Aspidosperma* pot atribuir-se a una més desfavorable relació espacial, en el nostre cas, entre els carbonis que haurien d'interaccionar per a formar l'anell.

4. La formació de mesilats d'etanolamines en les condicions usuals de mesilació (Et_3N , MeSO_2Cl , $0^\circ\text{C} \rightarrow 20^\circ\text{C}$) és inviable, ja que l'anió clorur format en la reacció desplaça el grup mesil en un procés afavorit per l'assistència anquimèrica del nitrogen, i es forma el corresponent 2-cloroetil-derivat. Aquest fet s'ha observat tant a partir de la 1-(2-cloroetil)piperidina com del 2-(2-cloroetil)morfà 50.
5. L'alquilació de l'amina secundària 25, obtinguda per hidrogenolisi del *N*-benzilmorfà 27, amb 2-iodoetanol no constitueix un mètode adient per a la preparació de l'alcohol 2, probablement pel fet que es tracta d'una β -aminocetona no substituïda sobre el nitrogen i com a tal és inestable en medi bàsic. De fet, l'amina 25 polimeritza a les poques hores de la seva obtenció. En canvi, a causa de la major velocitat de reacció, aquesta mateixa amina 25 s'acila amb bons rendiments amb clorur de cloroacetil per a conduir a la cloroacetamida 3.
6. La ciclització oxidativa de 4-piperidinaacetoacetats per l'acció de l'acetat mercuric en dissolució aquosa i posterior desmetoxicarbonilació del β -cetoester cíclic format, és un mètode d'àmplia aplicació per a la síntesi de 2-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-onès. L'activació de la posició α del grup carbonil, per introducció d'un grup metoxicarbonil, facilita el procés de ciclització i millora els rendiments de la reacció respecte als obtinguts en operar amb 4-acetonilpiperidines utilitzant el mateix reactiu oxidant. Per l'assequibilitat dels productes de partida, el reduït

nombre d'etapes i el rendiment global del procés, el procediment que hem desenvolupat supera al descrit amb anterioritat per aquest tipus estructural, el qual requeria set etapes de reacció a partir del 3-oxoglutarat de dietil, i s'havia aplicat a la síntesi dels morfans 25, 26 i 27.

7. La utilitat i versatilitat de l'anterior aproximació sintètica es posa de manifest en la preparació de cinc 2-azabiciclo[3.3.1]nonan-7-ones, amb diferent tipus de substitució sobre el nitrogen i fins i tot sobre el carboni 8 del sistema. D'altra banda, la ciclització en el cas de l' α -(2-acetoxietil)-1-benzil-4-piperidinaàcetoacetat de metil (36) implica la reacció entre un metí actiu i una sal d'iminí, la qual cosa constitueix una novetat en aquest tipus d'interaccions per a formar sistemes azabicíclics amb pont.
8. La metoxicarbonilació de les metilcetones 6, 7 i 20, mitjançant tractament amb hidrur sòdic i carbonat de dimetil constitueix un excel·lent procediment per a obtenir els β -cetoesters 30, 31 i 32, en els quals la posició α del grup carbonil es troba més activada, en comparació amb les cetones de partida, enfront de l'atac electròfil d'una sal d'iminí.
9. La condensació de Wadsworth-Emmons entre 4-piperidones i el 2-oxopropilfosfonat de dietil, seguida de la hidrogenació catalítica de les enones resultants, constitueix un nou i excel·lent mètode per a preparar 4-acetonilpiperidines. La condensació es realitza a temperatura ambient durant un període de temps curt (2-4 hores) utilitzant un medi hidroalcohòlic d'hidròxid potàssic, la qual cosa representa unes condicions molt suaus per a aquest tipus de reacció.
10. Queda establert un patró de comportament espectroscòpic per a compostos que posseeixin el nucli de 2-azabiciclo-

|3.3.1|nonan-7-ona, determinat mitjançant l'estudi dels espectres de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN i de masses de vuit compostos diferents que contenen aquest nucli bàsic en la seva estructura, tal com són els morfans 2, 3, 4, 25, 26, 27, 29 i 50. El compost base en aquest estudi ha estat el *N*-benzilmorfà 27 sobre el qual s'han efectuat estudis de ressonància magnètica nuclear en dues dimensions de correlació homonuclear i heteronuclear.

11. Com a conclusió última dels nostres resultats proposem una seqüència sintètica detallada per a la síntesi dels propis alcaloides indòlics pentacíclics del tipus *Strychnos* que es fonamenta en l'extrapolació, operant a partir de la 1-benzil-3-etil-4-piperidona, de la seqüència que ja hem experimentat amb èxit i optimitzat en el present treball.

12. S'han preparat i caracteritzat per mètodes espectroscòpics i anàlisi elemental els següents compostos no descrits en la bibliografia:

- 4-Azatriciclo|5.2.2.0^{4,8}|undecan-11-ona (1).
- 2-(2-Hidroxietil)-2-azabicro|3.3.1|nonan-7-ona (2).
- 2-Cloroacetil-2-azabicro|3.3.1|nonan-7-ona (3).
- 4-Acetonil-1-metilpiperidina (6).
- 4-Acetonil-1-benzilpiperidina (7).
- Iodur de 4-acetonil-1-metilpiridini (9).
- 1-Metil-4-(2-oxopropiliden)piperidina (10).
- 1-Benzil-4-(2-oxopropiliden)piperidina (12).
- 4-Acetonilpiperidina (14).
- 4-Acetonil-1-piperidinacarboxilat d'etil (17).
- 4-Acetonil-1-(2-acetoxietil)piperidina (19).
- 4-Acetonil-1-(2-benziloxietil)piperidina (20).
- 4-(2,2-etilendioxipropil)-1-metilpiperidina (21).
- 4-(2,2-etilendioxipropil)piperidina (23).
- 4-(2,2-etilendioxipropil)2,3,4,5-tetrahidropiridina (24).
- 2-(2-Benziloxietil)-2-azabicro|3.3.1|nonan-7-ona (29).
- 1-Metil-4-piperidinaacetoacetat de metil (30).

- 1-(2-Benziloxietil)-4-piperidinaacetoacetat de metil (32).
- 2-Metil-7-oxo-2-azabicciclo|3.3.1|nonan-8-carboxilat de metil (33).
- α -(2-Acetoxietil)-1-benzil-4-piperidinaacetoacetat de metil (36)
- 7,7-Etilendioxi-2-metil-2-azabicciclo|3.3.1|nonan-7-ona (40).
- 3-Metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metanoazocino|4,5-b|-indole (41).
- 2-(2-Cloroetil)-2-azabicciclo|3.3.1|nonan-7-ona (50).

S'han preparat i caracteritzat per mètodes espectroscòpics els següents compostos no descrits en la bibliografia:

- 2-Benzil-8-(2-hidroxietil)-2-azabicciclo|3.3.1|nonan-7-ona (4).
- 4-Acetonil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (11).
- 4-Acetonil-1-benzil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (13).
- 2-(2-Acetoxietil)-2-azabicciclo|3.3.1|nonan-7-ona (28).
- 1-Benzil-4-piperidinaacetoacetat de metil (31).
- 2-Benzil-7-oxo-2-azabicciclo|3.3.1|nonan-8-carboxilat de metil (34).
- 2-(2-Benziloxietil)-7-oxo-2-azabicciclo|3.3.1|nonan-8-carboxilat de metil (35).
- N-Metil-N-(3-oxo-4-ciclohexenil)etilcarbamat d'etil (38).
- 2-Bromoacetil-2-azabicciclo|3.3.1|nonan-7-ona (43).
- 3-[2-(2-Benziloxietilamino)etil]ciclohexanona (44).

7. BIBLIOGRAFIA

1. J.D. Phillipson y M.H. Zenk, ed., "Indole and Biogenetically Related Alkaloids", Academic Press, London, 1980.
2. G.A. Cordell, "Introduction to Alkaloids. A Biogenetic Approach", John Wiley, New York, 1981.
3. Atta-Ur-Rahman i A. Basha, "Biosynthesis of Indole Alkaloids", Clarendon Press, Oxford, 1983.
4. S.W. Pelletier, "Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives", V. 1, Wiley-Interscience, New York, 1983.
5. J. ApSimon, ed., "The Total Synthesis of Natural Products", V. 3, p. 273, Wiley-Interscience, New York, 1977.
6. a) J.A. Joule, "Indole Alkaloids" en "The Alkaloids", V. 1-5, J.E. Saxton, ed., The Royal Chemical Society, London, 1971-1975. b) J.E. Saxton, "Indole Alkaloids" en "The Alkaloids", V. 6-13, M.F. Grundon, ed., The Royal Chemical Society, London, 1976-1983.
7. P. Magnus, T. Gallagher, P. Brown i P. Pappalardo, *Acc. Chem. Res.*, 1984, 17, 35.
8. J. Harley-Mason i A.H. Jackson, *J. Chem. Soc.*, 1954, 1167.
9. D. Seebach, H.F. Leitz i V. Ehring, *Chem. Ber.*, 1975, 108, 1924.
10. J.B.P.A. Wijnberg i W.N. Speckamp, *Tetrahedron*, 1978, 34, 2399.
11. P. Rosenmund i E. Sadri, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1979, 927.
12. G.R. Glemo i R.J.W. Holf, *J. Chem. Soc.*, 1953, 1313.
13. C. Herdeis i A. Dimmerling, *Heterocycles*, 1984, 22, 2277.
14. Y. Langlois, N. Langlois i P. Poitier, *Tetrahedron Lett.*, 1975, 955.
15. J. Kökosi, I. Hermeicz, Gy. Szász i J. Mészáros, *Tetrahedron Lett.*, 1981, 22, 4861.
16. S.I. Sallay, *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, 89, 6762.
17. a) Y. Ban, T. Oishi, M. Ochiai, T. Wakamatsu i Y. Fujimoto, *Tetrahedron Lett.*, 1966, 6385. b) Y. Ban, T. Wakamatsu, Y. Fujimoto i T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, 1968, 3383. c) M. Ikezaki, T. Wakamatsu i Y. Ban, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1969, 88.
18. R.L. Augustine i W.G. Pierson, *J. Org. Chem.*, 1969, 34, 1070.

19. G.R. Clemo i G.A. Swan, *J. Chem. Soc.*, 1946, 617.
20. L.S. Dolby i S.J. Nelson, *J. Org. Chem.*, 1973, 38, 2882.
21. I.S. Cloudsdale, A.F. Kluge i N.L. McClure, *J. Org. Chem.*, 1982, 47, 919.
22. L.E. Overman, M. Sworin i R.M. Burk, *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 2685.
23. a) G. Grethe, H.L. Lee i M.R. Uskoković, *Synth. Comm.*, 1972, 55. b) R.L. Augustine i S.F. Wanat, *Synth. Comm.*, 1972, 63.
24. G. Stork i J.E. Dolfini, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 2872.
25. Y. Ban, Y. Sato, I. Inoue, M. Nagai, T. Oishi, i M. Tera-shima, *Tetrahedron Lett.*, 1965, 2261.
26. a) Y. Ban, M. Akagi i T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, 1969, 2057. b) M. Akagi, T. Oishi i Y. Ban, *Tetrahedron Lett.*, 1969, 2063. c) Y. Ban i I. Iijima, *Tetrahedron Lett.*, 1969, 2523. d) Y. Ban, I. Iijima, I. Inoue, M. Akagi i T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, 1969, 2067.
27. M.E. Kuehne i C. Bayha, *Tetrahedron Lett.*, 1966, 1311.
28. S.F. Martin, S.R. Desai, G.W. Phillips i A.C. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, 102, 3294.
29. A.J. Pearson, *Tetrahedron Lett.*, 1981, 22, 4033.
30. R.V. Stevens, J.M. Fitzpatrick, M. Kaplan i R.L. Zimmerman, *Chem. Commun.*, 1971, 857.
31. S.S. Klioze i F.P. Darmory, *J. Org. Chem.*, 1975, 40, 1588.
32. G. Lawton, J.E. Saxton i A.J. Smith, *Tetrahedron*, 1977, 33, 1641.
33. I. Inoue i Y. Ban, *J. Chem. Soc.*, (C), 1970, 602.
34. a) A.J. Pearson i D.C. Rees, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104, 1118. b) A.J. Pearson i D.C. Rees, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1982, 2467.
35. J. Le Men i W.I. Taylor, *Experientia*, 1965, 21, 508.
36. E.E. Van Tamelen, L.J. Dolby i R.G. Lawton, *Tetrahedron Lett.*, 1960, 30.
37. J. Harley-Mason, *Pure Appl. Chem.*, 1975, 41, 167.
38. B.A. Dadson, J. Harley-Mason i G.H. Foster, *Chem. Comm.*, 1968, 1233.
39. a) B.A. Dadson i J. Harley-Mason, *Chem. Comm.*, 1969, 665. b) J. Harley-Mason i C.G. Taylor, *Chem. Comm.*, 1970, 812.
40. G.C. Crawley i J. Harley-Mason, *Chem. Comm.*, 1971, 685.
41. A. Wu i V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.*, 1975, 2057.

42. a) Y. Ban, K. Yoshida, J. Goto i T. Oishi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, 103, 6990. b) Y. Ban, K. Yoshida, J. Goto, T. Oishi i E. Takeda, *Tetrahedron*, 1983, 39, 3657.
43. S. Takano, M. Hirama i K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.*, 1982, 23, 881.
44. D. Schumann i H. Schmidt, *Helv. Chim. Acta*, 1963, 46, 1996.
45. H. Nakai, K. Hemmi, T. Iwakuma i O. Yonemitsu, *Chem. Pharm. Bull.*, 1972, 20, 998.
46. S. Shiotani i T. Kometani, *Chem. Pharm. Bull.*, 1980, 28, 1928.
47. J. Bosch i J. Bonjoch, *Heterocycles*, 1980, 14, 505.
48. M. Mokotoff i R.C. Cavestri, *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 409.
49. J. Adachi, K. Nomura i K. Mitsuhashi, *Chem. Pharm. Bull.*, 1976, 24, 85.
50. J. Bonjoch, N. Casamitjana i J. Bosch, *Tetrahedron*, 1982, 38, 2883.
51. A. Burger, J.D. Rector i A.C. Schmalz, *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74, 3175.
52. J.W. Hey i J.P. Wibaut, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1953, 72, 522.
53. C. Osuch i R. Levine, *J. Org. Chem.*, 1957, 22, 939.
54. S. Reynolds i R. Levine, *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, 82, 472.
55. R. Levine i S. Reynolds, *J. Org. Chem.*, 1960, 25, 530.
56. A. Fischer, M.J. King i F.P. Robinson, *Can. J. Chem.*, 1978, 56, 3072.
57. R.P. Cassidy, L.T. Taylor i J.F. Wolfe, *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 2286.
58. a) J. Buechi, F. Kracher i G. Schmidt, *Helv. Chim. Acta*, 1962, 45, 729. b) S. Yasuda, M. Hanaoka i Y. Arata, *Chem. Pharm. Bull.*, 1979, 27, 2456.
59. D.L. Comins i J.D. Brown, *Tetrahedron Lett.*, 1984, 25, 3297.
60. M.R. Uskokovic, T. Henderson, C. Reese, H.L. Lee, G. Grethe, i J. Gutzwiller, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100, 571.
61. J.F. Wolfe, D.E. Portlock i D.J. Feuerbach, *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 2006.
62. a) A. Maercker, *Org. React.*, 1965, 14, 270. b) H.O. House, "Modern Synthetic Reactions", W.A. Benjamin, New York, 1972, p. 682-709. c) W. Carruthers, "Some Modern Methods of Or-

- ganic Synthesis", Cambridge University Press, Cambridge, 1978, p. 106-127.
63. a) L. Horner, H. Hoffmann i H.G. Wippel, *Chem. Ber.*, 1958, 91, 61. b) L. Horner, H. Hoffmann, H.G. Wippel i G. Klahre, *Chem. Ber.*, 1959, 92, 2499.
 64. W.S. Wadsworth i W.D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.*, 1961, 83, 1733.
 65. S. Trippet, *Quant. Rev., Chem. Soc.*, 1963, 17, 406.
 66. J. Boutagy i R. Thomas, *Chem. Rev.*, 1974, 74, 87.
 67. W.S. Wadsworth Jr., *Org. React.*, 1977, 25, 73.
 68. J.I.G. Cadogan, "Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis", Academic Press. New York, 1979, .p.155.
 69. A.K. Bhattacharya i G. Thyagarajan, *Chem. Rev.*, 1981, 81, 415.
 70. G. Sturtz, *Bull. Soc. Chim. France*, 1964, 2340.
 71. G. Sturtz, C. Charrier i H. Normant, *Bull. Soc. Chim. France*, 1966, 1707.
 72. G. Sturtz, *Bull. Soc. Chim. France*, 1967, 1345.
 73. M.S. Chattha i A.M. Aguiar, *J. Org. Chem.*, 1973, 38, 2908.
 74. a) P. Savignac i F. Mathey, *Tetrahedron Lett.*, 1976, 2829. b) F. Mathey i P. Savignac, *Tetrahedron*, 1978, 34, 649.
 75. H. Normant i G. Sturtz, *Compt. Rend. Acad. Sci, Ser. C.* 1963, 256, 1800.
 76. E.J. Corey i J.G. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, 101, 1038.
 77. a) R.J. Sundberg i F.D. Holconbe Jr., *J. Org. Chem.*, 1969, 34, 3273. b) R.J. Sundberg, W.V. Ligon Jr. i L.S. Lin, *J. Org. Chem.*, 1971, 36, 2471. c) R.F. Borne i H.Y. Aboul-Enein, *J. Heterocyclic Chem.*, 1972, 9, 869. d) R.J. Sundberg, F. X. Smith i L.S. Lin, *J. Org. Chem.*, 1975, 40, 1433. e) I.M. Labouta, E. Falch, H. Hjeds i P. Krosggaard-Larsen, *Eur. J. Med. Chem.*, 1982, 17, 531. f) J. Bonjoch, A. Linares, M. Guardiola i J. Bosch, XX Reunión Bienal R.S.E.Q., Castellón, 1984.
 78. a) L.D. Quin, J.W. Russell Jr., R.D. Prince i H.E. Shook Jr., *J. Org. Chem.*, 1971, 36, 1495. b) W. Nagata, T. Wakabayashi i Y. Hayase, *Org. Synt.*, 1973, 53, 104.
 79. H.A. Hageman, *Org. React.*, 1953, 7, 198.
 80. H. Kapnang i G. Charles, *Tetrahedron Lett.*, 1983, 24, 3233.

81. M.A. Schwartz i R.A. Wallace, *J. Med. Chem.*, 1981, 24, 1525.
82. a) W.B. Wright Jr. i H.J. Brabander, *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 4057. b) M.C. Wani, M.F. Campbell, G.A. Brine, J.A. Kepler, M.E. Wall i S.G. Levine, *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, 94, 3631. c) D.L. Trepanier i S. Sunder, *J. Med. Chem.*, 1973, 16, 342.
83. a) M.M. Abdel-Momem i T.O. Soaine, *J. Pharm. Sci.*, 1967, 56, 976. b) M. Takeda, H. Inoue, M. Kanda, H. Saito i H. Kugita, *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 2677. c) R.C. Effland, B. A. Gardner i J. Strupczewski, *J. Heterocycl. Chem.*, 1981, 18, 811.
84. a) M.E. Jung i M.A. Lyster, *Chem. Comm.*, 1978, 315. b) G. A. Olah, S.C. Narang, B.G.B. Gupta i R. Malhotra, *J. Org. Chem.*, 1979, 44, 1247.
85. a) K.C. Rice, *J. Org. Chem.*, 1975, 40, 1850. b) K.C. Rice. i E.L. May, *J. Heterocyclic Chem.*, 1977, 14, 665.
86. M. Bergmann i L. Zervas, *Chem. Ber.*, 1932, 65, 1192.
87. a) G. Just i K. Grozinger, *Synthesis*, 1976, 457. b) J.I. Degraw, J.A. Lawson, J.L. Crase, H.L. Johnson, M. Ellis, E.T. Uyeno, G.H. Loew i D.S. Berkowitz, *J. Med. Chem.*, 1978, 21, 415. c) H.A. Bates i H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, 101, 1259. d) E. Yamanaka, N. Shibata i S. Sakai, *Heterocycles*, 1984, 22, 371.
88. R.A. Olofson, J.T. Martz, J.-P. Senet, M. Piteau i T. Malfroot, *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 2081.
89. J.D. Hobson i J.G. McCluskey, *J. Chem. Soc.(C)*, 1967, 2015.
90. D. Grobelny, P. Maślak i S. Witek, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 28, 2639.
91. F.A.J. Meskens, *Synthesis*, 1981, 501.
92. T.H. Chan, M.A. Brook i T. Chaly, *Synthesis*, 1983, 203.
93. a) I.R.C. Bick i M.A. Hoi, *Heterocycles*, 1981, 16, 1301. b) M.F. Grundon i B.E. Reynolds, *J. Chem. Soc.*, 1964, 2445.
94. H. Taguchi, T. Ohishi i H. Kugita, *Chem. Pharm. Bull.*, 1970, 18, 1008.
95. R.V. Hoffman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, 98, 6702.
96. Y. Nomura, K. Ogawa, Y. Takeuchi i S. Tomadu, *Chem. Lett.*, 1977, 693.
97. a) J. Quick i R. Oterson, *Synthesis*, 1976, 745. b) P.C. Rue-

- nitz i E.E. Smissman, *J. Org. Chem.*, 1977, 42, 937. c) M. R. Uskokovic, T. Henderson, Ch. Reese, H. Limlee, G. Gretheard i J. Gützwiler, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100, 571.
98. a) J.A. Hirsch i G. Schwartzkopf, *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 2044. b) F.E. Scully Jr. i R.C. Davis, *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 1467.
99. G.P. Claxton, L. Alleny i J.M. Grisar, *Org. Synth.*, 1977, 56, 118.
100. D.R. Bender, L.F. Bjeldanes, D.R. Knapp i H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, 1975, 40, 1264.
101. a) C. Schöpf, H. Arm i H. Krimm, *Chem. Ber.*, 1951, 84, 690. b) D.W. Fuhlhage i C.A. Vanderwerf, *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, 80, 6249. c) J.M. Grisar, G.P. Claxton i K.T. Stewart, *Synthesis*, 1974, 284.
102. a) F.E. Scully Jr., *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 1515. b) F.E. Scully Jr. i J.J. Schlager, *Heterocycles*, 1982, 19, 653.
103. a) C.A. Grob, H.P. Fischer, H. Link i E. Renk, *Helv. Chim. Acta*, 1963, 46, 1190. b) G. Stork, R.M. Jacobson i R. Levitz, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 771.
104. E.E. Van Tamelen i G.G. Knapp, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 77, 1860.
105. J.M. Grisar, G.P. Claxton, K.T. Stewart, R.D. Mackenzie i T. Kariyc, *J. Med. Chem.*, 1976, 19, 1195.
106. J.E. Cragg i R.B. Herbert, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1982, 2487.
107. H. Fukawa, Y. Terao, K. Achiwa i M. Sekiya, *Chem. Lett.*, 1982, 231.
108. E.W. Petrillo i E.R. Spitzmiller, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 4929.
109. J. Bosch, M. Rubiralta, M. Moral i M. Valls, *J. Heterocyclic Chem.*, 1983, 20, 595.
110. J.A. Barltrop, *J. Chem. Soc.*, 1947, 339.
111. H.T. Openshaw i N. Whittaker, *J. Chem. Soc.*, 1963, 1449.
112. W. Schneider i H.J. Dechow, *Arch. Pharm.*, 1966, 299, 279.
113. K. Noguchi, M. Takeda i S. Nurimoto, *Chem. Pharm. Bull.*, 1977, 25, 890.
114. J. Bosch, D. Mauleón, M. Feliz i R. Granados, *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 4836.
115. J. Bosch, J. Bonjoch, A. Diez, A. Linares, M. Moral i M. Rubiralta, *Tetrahedron*, 1985, 41, 000.

116. C.H. Heathcock, E.F. Kleinman i E.S. Binkley, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104, 1054.
117. D.H. Gnecco Medina, D.S. Grierson i H.-P. Husson, *Tetrahedron Lett.*, 1983, 24, 2099.
118. R.N. Butler, "Synthetic Reagents", J.S. Pizey, Ed., Ellis Horwood Ltd., Chichester, 1981, V. 4, p. 15-145.
119. I. Horman, R. Badoud i W Ammann, *J. Agric. Food Chem.*, 1984, 32, 538.
120. M. Barfield i B. Chakrabarti, *Chem. Rev.*, 1969, 69, 757.
121. T. Fujii i S. Yoshifuji, *Chem. Pharm. Bull.*, 1972, 20, 1451.
122. a) N.J. Leonard, K. Conrow i R.R. Sauers, *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, 80, 5185. b) N. J. Leonard i W. K. Musker, *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, 82, 5148. c) W. Schneider i R. Dillmann, *Arch. Pharm.*, 1965, 298, 43.
123. a) J.P. Kutney, R.T. Brown, E. Piers i J.R. Hadfield, *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 1708. b) J.P. Kutney, W.J. Cretney, P. Le Quesne, B. McKague i E. Piers, *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 1712. c) J.P. Kutney, N. Abdurahman, C. Gletsos, P. Le Quesne, E. Piers i I. Vlattas, *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 1727.
124. R. Bodalski, K.M. Pietrusiewicz, J. Monkiewicz i J. Koszuk, *Tetrahedron Lett.*, 1980, 21, 2287.
125. a) J.A.M. Van den Goorbergh i A. van der Gen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1983, 102, 393. b) J.A.M. van den Goorbergh i A. Van der Gen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1984, 103, 90.
126. a) A.P. Krapcho, J. Diamanti, C. Cayen i R. Bingham, *Org. Synth.*, 1967, 47, 20. b) R.T. Lalonde, N. Muhammad i C. F. Wong, *J. Org. Chem.*, 1977, 42, 2113.
127. L.N. Mander i S.P. Sethi, *Tetrahedron Lett.*, 1983, 24, 5425.
128. J. Hellou, J.F. Kingston i A.G. Fallis, *Synthesis* 1984, 1014.
129. H.O. House, "Modern Synthetic Reactions", W.A. Benjamin, New York, 1972, p. 750.
130. R.H. Mueller, M.E. Thompson i R.M. DiPardo, *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 2217.
131. a) D.S. Grierson, M. Harris i H.-P. Husson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, 102, 1064. b) M. Ihara, K. Noguchi. T. Ohsawa i K. Fukumoto, *Heterocycles*, 1982, 19, 1835.

132. S.J. Rhoads, *J. Org. Chem.*, 1966, 31, 171.
133. S.J. Rhoads, J.C. Gilbert, A.W. Decora, T.R. Garland, R.J. Spangler i M.J. Urbigkit, *Tetrahedron*, 1963, 19, 1625.
134. a) J.R. Wiseman i H.O. Krabbenhoft, *J. Org. Chem.*, 1977, 42, 2240. b) P.C. Ruenitz, *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 2910.
135. a) D.L. Boger, M. Patel i M.D. Mullican, *Tetrahedron Lett.*, 1982, 23, 1982. b) I.H. Sánchez, M.I. Larraza, H.J. Flores, E. Diaz i K. Jankowski, *Heterocycles*, 1985, 23, 593.
136. J.N. Shoolery, *J. Nat. Prod.*, 1984, 47, 226.
137. a) W.M. Bryant, A.L. Burlingame, H.O. House, C.G. Pitt i B.A. Tefertiller, *J. Org. Chem.*, 1966, 31, 3120. b) D.P. Vaughan i A.H. Beckett, *J. Pharm. Pharmac.*, 1973, 25, 895. c) M. Takeda, H. Inoue, K. Noguchi, Y. Honma, M. Kawamori, G. Tsukamoto i S. Saito, *Chem. Pharm. Bull.*, 1976, 24, 1002. d) H.O. Krabbenhoft, *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 47. e) A.I. Ermakov i Y.N. Sheinker, *Chem. Heterocyclic Comp.*, 1981, 17, 166.
138. E. Brown i R. Dhal, *J. Chem. Soc. perkin I*, 1976, 2190.
139. B.M. Trost i L.H. Latimer, *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 1031.
140. P.L. Stotter i K.A. Hill, *Tetrahedron Lett.*, 1972, 4067.
141. a) Y. Terui, K. Tori, S. Maeda i Y.K. Sawa, *Tetrahedron Lett.*, 1975, 2853. b) F.I. Carroll, C.G. Moreland, G.A. Brine i J.A. Kepler, *J. Org. Chem.*, 1976, 41, 996. c) A.F. Casey, A.O. Ogundaini i R.T. Parfitt, *Org. Magn. Reson.*, 1982, 20, 254.
142. H.Booth, *Tetrahedron*, 1966, 22, 615.
143. A.F. Casey, "PMR Spectroscopy in Medicinal and Biological Chemistry", Academic Press, London i New York, 1971, p.158.
144. a) B. Robinson, *Chem. Rev.*, 1969, 69, 227. b) F.M. Miller i W.N. Schinske, *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 3384. c) B. Robinson, "The Fischer Indole Synthesis", Wiley-Interscience, New York, 1982.
145. J. Bosch, M. Amat, E.Sanfeliu i M.A. Miranda, *Tetrahedron* 1985, 41, 000.
146. R.G.W. Spickett, *J. Med. Chem.*, 1966, 9, 436.
147. a) Y. Ban, T. Oishi, Y. Kishio i I. Iijima, *Chem. Pharm. Bull.*, 1967, 15, 531. b) T. Wakamatsu, H. Hara i Y. Ban, *Heterocycles*, 1977, 8, 335.

148. D.C. Palmer i M.J. Strauss, *Chem. Rev.*, 1977, 77, 1.
149. a) J. Bosch, D. Mauleón i R. Granados, *J. Heterocyclic Chem.*, 1980, 17, 1061. b) J. Bosch, D. Mauleón, F. Boncompte i R. Granados, *J. Heterocyclic Chem.*, 1981, 18, 263.
150. a) K. Mitsushashi, S. Shiotani, R. Ohuchi i K. Shiraki, *Chem. Pharm. Bull.*, 1969, 17, 434. b) J. Adachi, K. Nomura, K. Shiraki i K. Mitsushashi, *Chem. Pharm. Bull.*, 1974, 22, 658. c) J. Bosch, J. Canals i R. Granados, *J. Heterocycl. Chem.*, 1975, 12, 1117. d) T. Kometani i S. Shiotani, *J. Med. Chem.*, 1978, 21, 1105. e) J. Bosch, D. Mauleón i R. Granados, *Heterocycles*, 1981, 16, 1665. f) J. Bosch, D. Mauleón i R. Granados, *An. Quim.*, 1982, 78 C, 236. g) J. Bosch, R. Granados i R. Llobera, *An. Quim.*, 1979, 75, 360. h) J. Bosch, M. Rubiralta, N. Valls, M. Moral i G. Cao, *An. Quim.*, 1984, 80, 75.
151. Vegeu la ref. 26 de la cita 50.
152. G.W.B. Reed, P.T.W. Cheng i S. McLean, *Can. J. Chem.*, 1982, 60, 419.
153. P. Besselièvre i H.-P. Husson, *Tetrahedron*, 1981, 37, Suppl. N^o 1, 241.
154. T.R. Burke, J.A. Jacobson, K.C. Rice i J.V. Silverton, *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 1051.
155. W.E. Stewart i T.H. Siddall, *Chem. Rev.*, 1970, 70, 517.
156. a) H. Paulsen i K. Todt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 899. b) R.A. Johnson, *J. Org. Chem.*, 1968, 33, 3627.
157. a) L.A. La Planche i M.T. Rogers, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 3728. b) P. Buchs, K.C. Rice, A. Brossi, J.V. Silverton i R. Potenzzone Jr., *J. Org. Chem.*, 1982, 47, 4134.
158. T. Hamada, Y. Okuno, M. Ohmori, T. Nishi i O. Yonemitsu, *Chem. Pharm. Bull.*, 1981, 29, 128.
159. J.A. Hirsch, *J. Org. Chem.*, 1979, 44, 3225.
160. H. Fritz i T. Winkler, *Helv. Chim. Acta*, 1976, 59, 903.
161. B.P. Czech i R.A. Bartsch, *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 4076.
162. M. Harris, D.S. Grierson i H.-P. Husson, *Tetrahedron Lett.*, 1981, 22, 1511.
163. a) K. Fuji, T. Kawabata i E. Fujita, *Chem. Pharm. Bull.*, 1980, 3662. b) I.H. Sánchez, F.J. López, J.J. Soria, M.I. Larraza i H.J. Flores, *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, 105, 7640.

164. K. Fuji, K. Ichikawa, M. Node i E. Fujita, *J. Org. Chem.*, 1979, 44, 1661.
165. a) H.W. Whitlock Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, 84, 3412. b) J. Gaüthier i P. Deslongchamps, *Can. J. Chem.*, 1967, 45, 297. c) H.W. Whitlock Jr. i M.W. Siefken, *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, 90, 4929. d) S.C. Welch i R.L. Walters, *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 2665. e) M. Nakazaki, H. Chikamatsu, T. Fujii, Y. Sasaki i S. Ao, *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 4337.
166. M. Natsume i I. Utsunomiya, *Heterocycles*, 1982, 17, 111.
167. I. Utsunomiya i M. Natsume, *Heterocycles*, 1984, 21, 726.
168. I. Utsunomiya i M. Natsume, *Heterocycles*, 1985, 23, 223.
169. a) R.D. Haworth, A.H. Lamberton i D. Woodcock, *J. Chem. Soc.*, 1947, 176. b) N.L. Wender i M. Tishler, *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, 71, 374. c) F.C. Copp i G.M. Timmis, *J. Chem. Soc.*, 1955, 2021. d) R.C. Elderfield, R.N. Prasad i T.-K. Liao, *J. Org. Chem.*, 1962, 27, 573.
170. a) F.F. Blicke i C.E. Maxwell, *J. Am. Chem. Soc.*, 1942, 64, 428. b) Haarmann & Reiner, Chemische Fabrik zu Holzminden G.m.b.H. (Wilhelm Sculer, inventor). *Ger* 881, 655, July 2, 1953. *Chem. Abstr.*, 1958, 52, P11958a. c) D.G. Doherty, R. Shopira i W.T. Burnett Jr, *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, 79, 5667.
171. Sv. Zikolova, R. Konstantoniva i L. Zhelyazkov, *Farmatsiya (Sofia)* 1967, 17, 6. *Chem. Abstr.*, 196 , 69, 18531h.
172. Y. Fujimoto, T. Shimizu i T. Tatsuno, *Chem.Pharm. Bull.*, Japan 1976, 24, 365.
173. a) J.P. Mason i H.W. Block, *J. Am. Chem. Soc.*, 1940, 62, 1443. b) F.F. Blicke i E.B. Hotelling, *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, 76, 2427.
174. G.E. Langford, H. Auksi, J.A. Gosbee, F.N. MacLachlan i P. Yates, *Tetrahedron*, 1981, 37, 1091.
175. D. Tourwé i G. Van Binst, *Heterocycles*, 1978, 9, 507.
176. F. Bohlmann i R. Zeisberg, *Chem. Ber.*, 1975, 108, 1043.
177. M. Sugiura, N. Takao, K. Iwasa i Y. Sasaki, *Chem. Pharm. Bull.*, 1979, 27, 3144.
178. G.W. Gribble, R.B. Nelson, J.L. Johnson i G.C. Levy, *J. Org. Chem.*, 1975, 40, 3720.
179. T. Kametani, K. Fukumoto, M. Ihara, A. Ujiie i H. Koizumi, *J. Org. Chem.*, 1975, 40, 3280.

180. E. Wenkert, H.T.A. Cheung, H.E. Gottlieb, M.C. Koch, A. Rabaron i M.M. Plat, *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 1099.
181. a) A.I. Ermakov i Y.N. Sheinker, *Chem. Heterocyclic Comp.*, 1981, 17, 52. b) A.I. Ermakov i Y.N. Sheinker, *Chem. Heterocyclic Comp.*, 1981, 17, 160.
182. a) C. Marazanq S.-L. Fourrey i B.C. Das, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1981, 37. b) C. Marazanq M.-T. Le Goff, J.-L. Fourrey i B.C. Das, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1981, 389. c) J. Kervagonet, J. Nemlin, Q. Khuong-Huu i A. Pancrazi, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1983, 1120.
183. D.D. Perrin, W.L.F. Armarego y D.R. Perrin, "Purification of Laboratory Chemicals" Pergamon Press Ltd., Oxford, 1980.