

SÍNTESIS Y ESTRUCTURA DE ESPIRO[PIRROLIDIN-2,4'-PIPERIDINAS]

Vladimir Kouznetsov*, Alirio Palma R*, Sergei Lantsetov**, Luis A. Simeoni**.

*Escuela de Química Universidad Industrial de Santander, A.A. 678. Bucaramanga, Colombia.

**Department Of Organic Chemistry Russian University Druzhby Narodov. Moscow, Russia.

Keywords: Spiro[pirrolidine-2,4'-piperidine], 4-allyl-4-arylaminopiperidines, aminomercuration.

RESUMEN

Se estudió la formación de 1',2',5'-trimetilespiro[pirrolidín-2,4'-piperidinas] a partir de sus correspondientes 1,2,5-trimetil-4-alil-4-aminopiperidinas en condiciones de la reacción de aminomercuración. Los productos formados se aislaron por cromatografía en columna sobre alúmina (Al_2O_3) y sus estructuras se establecieron por medio del análisis espectroscópico (IR, RMN 1H y espectrometría de masas).

ABSTRACT

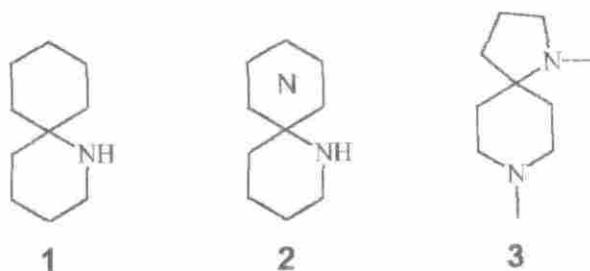
The synthesis of 1,2,5-trimethylspiro[piperidine-4,2'-pirrolidines] from their respective 1,2,5-trimethyl-4-allyl-4-aminopiperidines were carried out under the conditions of amino-mercuration reaction. The obtained products were isolated by column chromatography on alumine (Al_2O_3) and their structures were determined by spectroscopic analysis(IR, 1H NMR and mass spectrometry).

INTRODUCCIÓN

Los espiroderivados de la piperidina con cicloalcanos poseen un amplio espectro de actividad biológica. Es muy significativo el hecho, de que alcaloides de la clase *Histronicotoxinas* contengan la estructura del 1-aza-

espiro[5.5]undecano **1** y que últimamente se hayan sintetizado diversos aza-análogos, con estructuras del tipo **2**, para analizar su alta actividad fisiológica (1-4).

El estudio sistemático (5) de la química de las γ -iminopiperidinas mostró que cuando reaccionan con el bromuro de alilmagnesio forman aductos que pueden ser transformados a compuestos con estructura **3**, es decir, a espiranos con los ciclos piperidínico y pirrolidínico. También, se sabe (6) que las amina γ s que contienen un sustituyente olefínico se pueden ciclar en presencia de sales de mercurio para obtener heterociclos nitrogenados; por eso, en el presente trabajo se escogió este procedimiento para fusionar el fragmento alílico con el nitrógeno en las amina γ s **5**.



PARTE EXPERIMENTAL

La pureza de las sustancias y la composición de las mezclas de reacción se controlaron por cromatografía de capa fina (CCF) sobre cromatofolios de Alufol 60 y Silufol UV₂₅₄, su separación se realizó por cromatografía en columna sobre Al₂O₃ segundo grado de actividad según Brockman, usando como eluyente mezclas de acetato de etilo - heptano, con aumento gradual de la polaridad 1:10, 1:6, 1:2. Los R_f se midieron sobre cromatofolios de Alufol en una mezcla de acetato de etilo - heptano 1:3. Los espectros de IR se tomaron en pastillas de KBr al 1% en un espectrómetro Perkin Elmer 599B. Los espectros de RMN¹H fueron medidos en CDCl₃ en espectrofotómetros Bruker WP-80 de 80 MHz, usando TMS como referencia interna. Los espectros de masas se tomaron en un espectrómetro LKB-9000.

La síntesis y características fisicoquímicas y espectrales de las iminas **4a-d** y amina γ s **5a-d** se describen en (4,7,8).

Método General

1',2',5'-Trimetil-1-fenilespiro[pirrolidin-2,4'-piperidina] (6a). A una solución de 8,8 gr (0,031 mol) de acetato de mercurio(II) en 30 ml de THF-H₂O (1:1) se adicionan 3,4 gr (0,013 mol) de 4-alil-4-fenilaminopiperidina **5a** en 5 ml de THF. La mezcla de reacción se agita vigorosamente durante 10 horas a temperatura ambiente, luego se enfría a 0 °C y se agrega lentamente 0,8 gr (0,022 mol) de borohidruro de sodio disueltos en 15 ml de una solución de NaOH 2,5 N. Se filtra el precipitado que se forma, se destila el THF y el remanente se trata con una solución de NaOH al 10%, hasta un pH 8 - 9. La fase orgánica se extrae con éter (2X50 ml) y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo que queda después de la destilación del éter se purifica por cromatografía en columna. Rendimiento 1,5 gr (17%). Aceite viscoso amarillo, R_f 0,22; 0,29. Encontrado, %: N 10,63. M⁺ 258. C₁₇H₂₆N₂. Calculado, %: N 10,85. M 258.

Los espiranos **6b-d** fueron preparados por el mismo procedimiento y en las mismas relaciones estequiométricas.

1',2',5'-Trimetil-1-o-tolilespiro[pirrolidin-2,4'-piperidina] (6b). Rendimiento 17%. Aceite viscoso amarillo, R_f 0,43; 0,56. Encontrado, %: N 10,19. M⁺ 272. C₁₈H₂₈N₂. Calculado, %: N 10,29. M 272.

1',2',5'-Trimetil-1-p-tolilespiro[pirrolidin-2,4'-piperidina] (6c). Rendimiento 23%. Aceite viscoso amarillo, R_f 0,37; 0,49. Encontrado, %: N 10,22. M⁺ 272. C₁₈H₂₈N₂. Calculado, %: N 10,29. M 272.

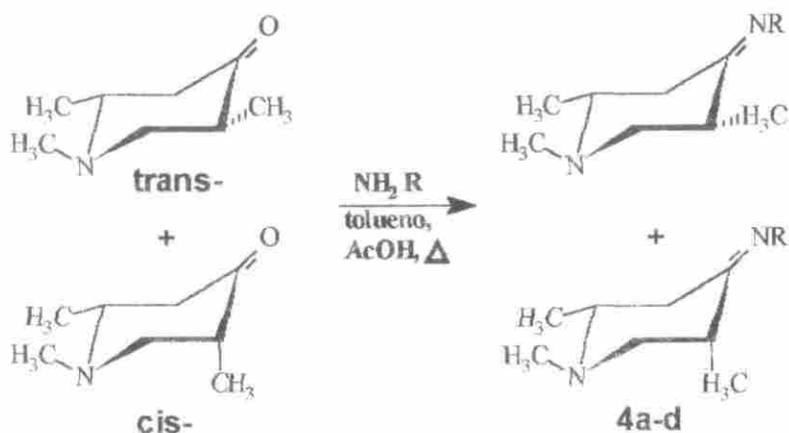
1',2',5'-Trimetil-1-bencilespiro[pirrolidin-2,4'-piperidina] (6d). Rendimiento 16%. Aceite viscoso amarillo, R_f 0,25; 0,27. Encontrado, %: N 10,21. M⁺ 272. C₁₈H₂₈N₂. Calculado, %: N 10,29. M 272.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como sustancias de partida en la síntesis total de los espiranos **6a-d** se utilizaron las 1,2,5-trimetil-N-fenil(**4a**)[o-tolil(**4b**), p-tolil(**4c**), bencil(**4d**)]-iminopiperidinas, las cuales se prepararon fácilmente por condensación de cantidades equimoleculares de la 1,2,5-trimetilpiperidin-4-ona y las respectivas aminas aromáticas primarias.

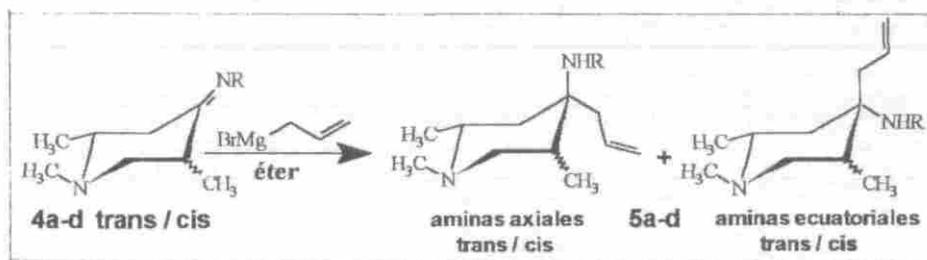
Se conoce, que la 1,2,5-trimetilpiperidin-4-ona usada en la síntesis del analgésico *promedol* representa una mezcla de estereoisómeros *trans* - *cis*: la forma *trans*-1,2e,5e-trimetilpiperidin-4-ona y la forma *cis*-1,2e,5a-trimetilpiperidin-4-ona. En estos estereoisómeros, el ciclo piperidínico tie-

ne la conformación silla. La correlación de los isómeros trans - cis se estableció por RMN de alta resolución (360 MHz) y es de 6 : 1 (9,10). Por eso, cabe suponer que las bases de Schiff **4a-d** que resultan de la reacción de esta heterocetona con anilina, *o*(*p*-)toluidina y bencilamina, también, existen como mezclas de isómeros configuracionales trans - cis, según la disposición espacial de los grupos metilo en el ciclo piperidínico.



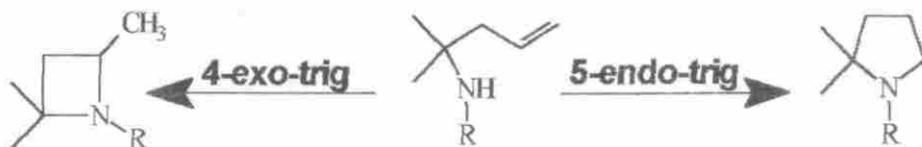
El análisis estructural de la imina **4a** por RMN¹H y RMN¹³C de alta resolución permitió establecer, que dicha imina esta representada en un 56% por su isómero trans-2*e*,5*e*-, en un 41% por su isómero cis-2*e*,5*a*-y en un 3% por su forma tautomérica enamínica con el doble enlace entre los átomos anulares C-4a y C-5 (11).

La adición nucleofílica del bromuro de alilmagnesio al enlace azometínico C=N de las iminas **4a-d** conduce a las 4-*alil*-4-*aril*aminopiperidinas **5a-d** (7); estos compuestos presentan un gran interés como sustancias con potencial actividad biológica (12) y como precursores versátiles en la síntesis de nuevos heterociclos. Teóricamente, esta adición nucleofílica puede ocurrir como resultado del ataque ecuatorial y axial, dando origen a las correspondientes aminopiperidinas axiales y ecuatoriales **5a-d**.



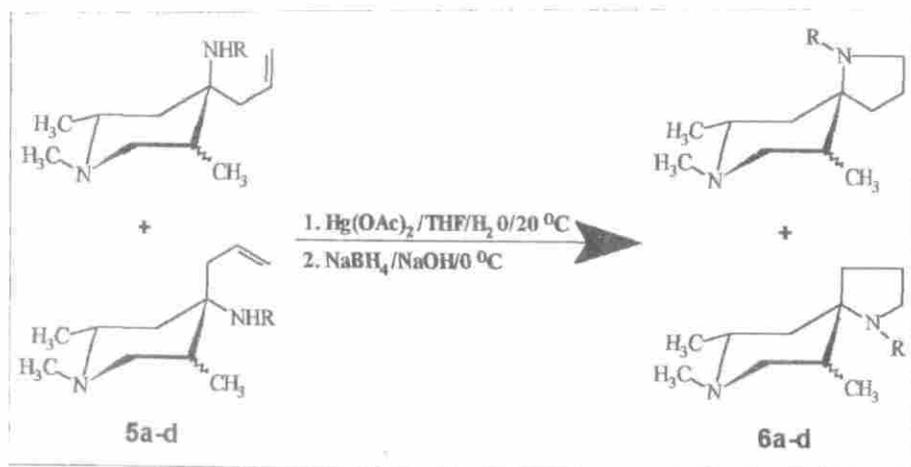
El estudio detallado de esta reacción reveló que la orientación del fragmento arilaminico en los estereoisómeros aislados era ecuatorial y axial, lo cual es una prueba de que los dos ataques ocurrieron con igual probabilidad.

En el presente trabajo, como sustancias precursoras se utilizaron las mezclas estereoisoméricas de las alilarilaminopiperidinas **5a-d**. Por eso, es lógico esperar que los productos de la ciclación también deben corresponder a mezclas estereoisoméricas. Uno de los objetivos de este trabajo consistía en determinar la ruta de ciclación de las alilarilaminopiperidinas, ya que la ciclación de este tipo de compuestos puede transcurrir con formación de dos ciclos de diferente tamaño. En nuestro caso y según las reglas de *Baldwin* la ciclación puede ser del tipo 4-exo-trig y del tipo 5-endo-trig (13).



El tratamiento de las aminas **5a-d** con acetato de mercurio(II) y posteriormente con borohidruro de sodio en THF/ H_2O (1:1) conduce a la formación de las 1',2',5'-trimetil-1-[fenil(**6a**), (o)-tolil(**6b**), p-tolil(**6c**), bencil(**6d**)]-espiro[pirrolidín-2,4'-piperidinas], que son los productos de la adición *anti-Markovnikov* o de la ciclación 5-endo-trig; el rendimiento de estos compuestos fue del 15 - 23%. Estos espiranos fueron aislados, por cromatografía en columna sobre alúmina Al_2O_3 como una mezcla de isómeros geométricos difíciles de separar en forma individual por la pequeña diferencia en sus R_f . Los posibles productos de la ciclación 4-exo-trig no fueron detectados.

Un examen del modelo del estado de transición de esta reacción muestra la formación de un complejo cíclico hexagonal sin impedimentos estéricos, en

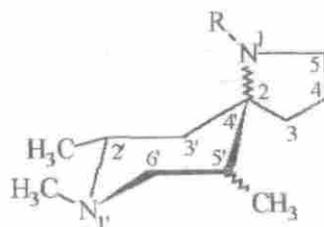


donde el átomo de mercurio coordina con el átomo de nitrógeno. Es posible que esta coordinación sea la causa de que el grupo amino de las alilarilaminopiperidinas se adhiere al fragmento alílico de manera *anti-Markovnikov*.

El análisis de los espectros de RMN de estos espiranos se dificulta por la presencia de mezclas de estereoisómeros, lo cual provoca superposición de las señales, especialmente aquellas que aparecen en campos altos. Sin embargo, la información obtenida confirma la formación del ciclo pirrolidínico en los compuestos **6a-d**. Así por ejemplo, en la región 1,50 - 2,00 ppm del espectro RMN del espirano **6a** aparece un multiplete con una integral equivalente o proporcional a 4H que corresponde a las señales de los protones de los grupos 3-CH₂ y 4-CH₂; en la región 3,30 - 3,50 también se observa otro multiplete con una integral equivalente a 2H que corresponde a la señal de los protones del grupo 5-CH₂ del anillo pirrolidínico. Señales análogas se observan en los espectros de los demás espiranos (Tabla 1).

Uno de los criterios que indican la formación de isómeros geométricos en la serie de las bases piperidínicas N-metil sustituidas lo constituye la presencia de señales en forma de singuletes en la región 2,18 - 2,30 ppm correspondientes a los protones de los grupos N-CH₃. Otro criterio es la multiplicidad de las señales de los protones de los grupos metilo ubicados en las posiciones C-2' y C-5' del anillo piperidínico (7,11). En los espectros de los isómeros individuales **5a-d** también se observa un singulete en 2,18- 2,30 ppm y dos dobletes en la región 0,6 - 1,9 (7,11).

De esta manera, los datos obtenidos (tabla 1) permiten concluir que los compuestos **6a-d** representan mezclas de isómeros geométricos.

Tabla 1. Desplazamientos químicos de los espectros RMN¹H de los compuestos [6a-d] (δ, ppm, CDCl₃/TMS).

comp.	<i>protones piperidínicos</i>			<i>prot. pirrolidínicos</i>		<i>prot. aromat.</i>	<i>otros</i>
	N-CH ₃ (s,3H)	2'-, 5'-CH ₃ (m, 6H)	2'-,5'-CH; 3'-,6'-CH ₂ (m, 6H)	3-,4-CH ₂ (m, 4H)	5-CH ₂ (m,2H)	(m)	(R)
6a	2.18, 2.20	0.62-1.01	1.05-1.50	1.50-2.00	3.30- 3.35	7.02-7.15 (5H)	—
6b	2.20, 2.23	0.87-1.43	1.10-1.65	1.55-1.87	3.40- 3.50	6.45-7.17 (4H)	2.27 (s,3H) o-CH ₃ Ph
6c	2.20, 2.24	0.77-1.42	1.12-1.55	1.60-1.90	3.40- 3.50	6.32-7.14 (4H)	2.27(s,3H) p-CH ₃ Ph
6d	2.25, 2.27	0.80-1.10	1.10-1.61	1.45-1.78	3.30- 3.40	7.15-7.38 (5H)	3.65(m,2H) -CH ₂ -Ph

En los espectros de infrarrojo no se observan las bandas de absorción de intensidad media en la región 3300 - 3350 cm⁻¹ condicionadas por las vibraciones de valencia del enlace N-H, lo cual también demuestra que la ciclación ocurrió sobre el grupo amino.

Los espectros de masas registran los picos de los iones moleculares con la máxima intensidad que corresponden a sus respectivas fórmulas condensadas. La característica principal en la fragmentación de los iones moleculares de estos compuestos es la ausencia del pico del ion fragmentario [M-CH₂-CH=CH₂]⁺ que en los espectros de masas de las alilarilaminopiperidinas **5a-d** presentan la máxima intensidad (8).

Los porcentajes de nitrógeno encontrados en las muestras analizadas concuerdan con los calculados realizados a partir de las fórmulas condensadas.

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan su gratitud al Departamento de Investigaciones de la Facultad de Ciencias de la UIS por la ayuda financiera y a la Cátedra de Química Orgánica de la Universidad Druzhby Narodov de Moscú por la colaboración prestada en la toma de los espectros de RMN ¹H, de masas y en la determinación del porcentaje de nitrógeno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Daly, J. W., *Alkaloids of Neotropical Poison Frogs (Dendrobatidae)*. In *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, Hertz, W., Griesebach, H., Kirby, G.W. Eds., Springer-Verlag: Vienna, N-Y., **1982**, 41, 206.
2. Daly, J. W., Spande, T. F. *Alkaloids. Chemical and Biological Perspectives* Pelletier, S.W. Ed., Wiley- Interscience: N-Y, **1986**, 4, 274.
3. Inubushi, Y., Ibuka, T. *Heterocycles*. **1982**, 17, 507.
4. Kouznetsov, V. V., Gayvoronskaya, L.A., Murugova, L. A., Prostakov, N. S. *Khimia Geterotsikl. Soed.* **1986**, 7, 943. C. A., **1987**, 106, 176129.
5. Kouznetsov, V. V., Prostakov, N.S. *Khimia Geterotsikl. Soed.*, **1994**, 1, 3. C.A., **1994**, 121, 255518.
6. Lattes, A. *Khimia Geterotsikl. Soed.* **1975**, 1, 7.
7. Kouznetsov, V. V., Aliev, A. E., Lantsetov, S. V., Dvuzhilov, A. S., Prostakov, N. S. *Khimia Geterotsikl. Soed.* **1991**, 7, 942. C. A., **1992**, 116, 106049.
8. Prostakov, N. S., Kouznetsov, V.V., Stashenko, E. E. *Khimia Geterotsikl. Soed.* **1989**, 11, 1514. C. A., **1990**, 113, 40424.

9. Prostakov, N. S., Gayvoronskaya, L. A. *Chem. Rev. (Russ.)*, **1978**, 47 (5), 859. C.A. **1978**, 89, 42927.
10. Prostakov, N. S., Fomichov, A. A., Golovtsov, N. I., Rezakov, V. A., Varlamov, A. V. *JOC (Russ.)*, **1985**, 24 (11), 2313.
11. Aliev, A. E., Kouznetsov, V. V., Gayvoronskaya, L. A., Prostakov, N. S. *Khimia Geterotsikl. Soed.* **1989**, 10, 1405. C.A. **1990**, 113, 6117.
12. Kouznetsov, V. V., Lantsetov, S. V., Andreeva, E. I., Prostakov, N. S. *Khimico-Pharmatsev. Zhurnal.* **1994**, 7, 21. C. A. **1995**, 122, 55872.
13. Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 18, 734.