

NUEVOS AMINOALCOHOLES Y AMIDAS DE LA SERIE γ -PIPERIDÍNICA*

Vladimir Kouznetsov*, Alirio Palma R.

Laboratorio de Síntesis Orgánica Fina. Escuela de Química. Universidad Industrial de Santander, A.A. 678. Bucaramanga, Colombia. Fax: 57-76-346149 (350540).

Recibido agosto 22/96.- Aceptado mayo 22/97

Keywords: γ -Aminopiperidines, diastereoisomers, γ -(Hydroxialkylamino)-piperidines, Schiff bases.

RESUMEN

La reacción entre la 1,2,5-trimetilpiperidin-4-ona diastereoisomérica y monoetanolamina, propanolamina y algunos de sus derivados dio lugar a la formación de las 1,2,5-trimetil-4-N-hidroxialquilaminopiperidinas. También, a partir de la misma cetona heterocíclica y arilaminas primarias se obtuvieron nuevas γ -N-arylaminopiperidinas. Estos nuevos derivados de las γ -aminopiperidinas se consideran blancos de interés por su potencial actividad biológica: sus estructuras se establecieron por espectroscopia IR, RMN ^1H y espectrometría de masas.

ABSTRACT

The reaction between the diastereoisomeric 1,2,5-trimethylpiperidone-4 and monoethanolamine, propanolamine and some of their derivatives yielded the 1,2,5-trimethyl-4-N-hydroxialkylaminopiperidines. From the same heterocyclic ketone and primary arylamines were also obtained the new γ -N-arylaminopiperidines. These new derivatives of the γ -aminopiperidines are of interest due to their potential bio-

logical activity; their structures were established by IR, ^1H NMR spectroscopy and mass spectrometry.

INTRODUCCIÓN

Los derivados de la piperidina están ampliamente difundidos en la naturaleza. Muchos alcaloïdes contienen en sus estructuras el ciclo piperidínico (1). La piperidina es la base de una gran variedad de medicamentos sintéticos (2), especialmente, analgésicos (3-6), y aún se le considera como punto de partida en la búsqueda de novedosas sustancias con propiedades terapéuticas. En un trabajo previo (7), se estudió el uso de diferentes aminas aromáticas y heteroaromáticas primarias en la obtención de γ -aminopiperidinas biológicamente activas. Con base en los resultados obtenidos y con el propósito de ampliar más los conocimientos sobre las propiedades útiles de los derivados de la piperidina, en el presente trabajo se reporta la síntesis de nuevas 4-(N-aryl-N-amido)piperidinas a partir de la 4-piperidona trimetilsubstituida diastereoisomérica (8) y las 2,4-dimetilanilina, 3,4-dicloroanilina y el 2-aminotiazol, como también la preparación de nuevas γ -(hidroxialquilamino)piperidinas mediante la reacción de condensación, poco usual, de aminas alifáticas funcionalizadas con la misma 1,2,5-trimetil-4-piperidona. La razón por la que se escogieron la monoetanolamina y la propanolamina, como componentes de aminación, se debe al interés biológico reconocido de las 1,2,5-trimetil-4-(hidroxialquilamino)piperidinas y, además, porque éstas últimas se pueden usar como síntones

*Comunicación previa. Kouznetsov V.; Palma R. A., XXII Congreso Latinoamericano de Química, Concepción-Chile, Enero 7-12 de 1996, p. 179.

valiosos en la química de compuestos heterocíclicos y de coordinación.

PARTE EXPERIMENTAL

El curso de las reacciones y la pureza de las sustancias obtenidas se controló por cromatografía en capa delgada (CCD) sobre cromatoplacas de Alufol 60. Su separación se realizó por cromatografía en columna con óxido de aluminio, segundo grado de actividad según Brockmann, usando como eluente mezclas de acetato de etilo - heptano y con aumento gradual de la polaridad: 1:10; 1:6; 1:2. Los espectros de IR se tomaron en un espectrofotómetro Perkin Elmer 599B-FT en pastillas de KBr. Los espectros de RMN ¹H se registraron en un espectrómetro Bruker WP-80, como disolvente se empleo CDCl₃, y como referencia interna TMS. Los espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro LKB-9000 usando una fuente de ionización por impacto electrónico a 70 eV. Los puntos de fusión se determinaron en un fusiómetro Thomas Hoover en capilares de 1,1 mm.

1,2,5-Trimetil-4-(N-hidroxialquilamino)piperidinas (2-6). Una mezcla de 0,1 moles (14,1 g) de la 1,2,5-trimetilpiperidin-4-ona diastereoisomérica 1 y 0,1 moles de la correspondiente hidroxialquilamina disueltas en 100 ml de benceno seco se calentó a reflujo durante 4-6 horas. Concluida la reacción, el benceno se evaporó y el residuo se destiló a presión reducida. Las bases de Schiff recién destiladas se disolvieron en 100 ml de etanol e inmediatamente a esta solución se adicionaron 0,5 moles de borohidruro de sodio en porciones pequeñas. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 hora, luego se enfrió y se vertió en un baño de hielo. El alcohol se evaporó y los productos de la reducción se extrajeron con éter (3x50 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhídrico. Se evaporó el éter y el residuo se destiló a presión reducida. Las

aminopiperidinas 2-6 se obtuvieron como aceites viscosos incoloros. Las características físico-químicas y los datos de RMN ¹H de estos aminoalcoholes se dan en las tablas 1 y 2, respectivamente.

1,2,5-Trimetil-4-N-aryl(hetaryl)aminopiperidinas (7-9). Estos compuestos se prepararon y se caracterizaron en trabajos previos (5, 6).

1,2,5-Trimetil-4-N-aryl(hetaryl)aminopiperidinas (10-12). A una solución de 0,3 moles de borohidruro de sodio en 50 ml de etanol se adicionaron 0,06 moles de las bases de Schiff 7, 8 ó 9 recién destiladas. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas y luego se dejó que se enfriara a temperatura ambiente; se le agregaron 50 ml de agua y nuevamente se calentó hasta que terminó el desprendimiento de hidrógeno. El alcohol se evaporó. Los productos de la reacción se trajeron con éter (3x50 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhídrico. El éter se destiló y el residuo se fraccionó a presión reducida. Las características físico-químicas y los datos de RMN ¹H de estos compuestos se dan en las tablas 1 y 2, respectivamente.

1,2,5-Trimetil-4-(N-2',4'-dimetilfenil-N-anilido)piperidina (13). La mezcla de 3,03 g (0,012 moles) de la amina 10 y 6,05 g (0,04 moles) de cloruro de benzoilo se calentó a 150 °C durante 25 minutos. La mezcla de reacción previamente enfriada se neutralizó con solución saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo con éter (3x25 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhídrico. Se destiló el éter y el residuo se purificó en una columna cromatográfica con alúmina, obteniéndose 2,5 g del compuesto 13, que recristalizó de heptano en forma de cristales blancos. Las características físico-químicas y los datos de RMN ¹H de este compuesto se relacionan en las tablas 1 y 2, respectivamente.

Tabla 1. Características fisico-químicas de los aminoalcoholes 2-6, las 4-N-ari(hetari)amino-piperidinas 10-12 y las amidas 13-15.

Nº	P.eb. °C/ m.m.Hg. (P.f. °C, heptano)	Rendi- miento (%)	IR, V _{OH, NH, C=O} , cm ⁻¹	M, m/z	Análisis elemental, %			Fórmula molecular
					Calculado		Encontrado	
C	H	N	C	H	N			
2	114-115/2	55	3300-3200	186	64.52	11.83	15.05	C ₁₀ H ₂₂ N ₂ O
3	130-131/5	98	3300-3200	200	66.00	12.00	14.00	C ₁₁ H ₂₄ N ₂ O
4	129-131/4	43	3450-3280	214	67.29	12.15	13.08	C ₁₂ H ₂₆ N ₂ O
5	132-136/7	50	3455-3290	214	67.29	12.15	13.08	C ₁₂ H ₂₆ N ₂ O
6	175-180/4	62	3420-3290	276	73.91	10.14	10.14	C ₁₇ H ₂₈ N ₂ O
10	155-156/4	87	3430	246	78.05	10.57	11.38	C ₁₆ H ₂₆ N ₂
11	165-167/1	46	3300	246	58.53	6.97	9.76	C ₁₄ H ₂₀ Cl ₂ N ₂
12	152-156/6	34	3340	225	58.66	8.44	18.66	C ₁₁ H ₁₉ N ₃ S
13	137-142	58	1650	350	78.86	8.57	8.20	C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O
14	72-76	57	1665	395	60.80	7.83	7.07	C ₂₀ H ₃₄ BrN ₂ O
15	aceite viscoso	64	1650	314	76.43	9.55	8.91	C ₂₀ H ₃₈ N ₂ O

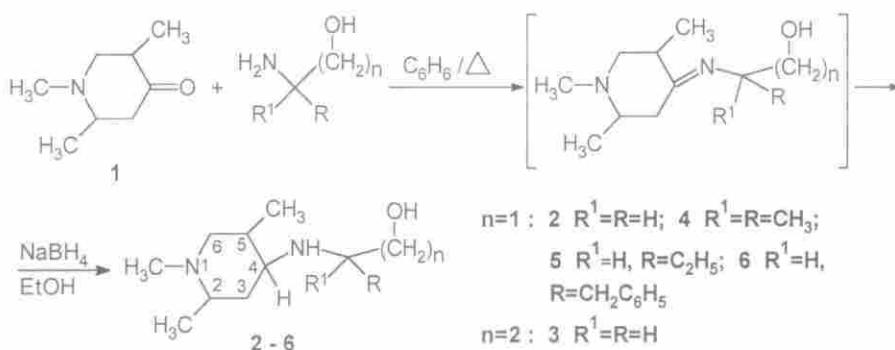
1,2,5-Trimetil-4-(N-2',4'-dimetilfenil-N- α -bromopropanamido)piperidina (14). A una mezcla de 3,1 g (0,013 moles) de la amina 10 y 1,52 g (0,015 moles) de trietilamina en 50 ml de benceno seco se adicionaron 3,24 g (0,015 moles) de bromuro de α -bromopropionilo disueltos en 5 ml de benceno seco. La mezcla de reacción se agitó por 12 horas a temperatura ambiente y luego 2 horas a 60 °C. La mezcla de reacción previamente enfriada se neutralizó con solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó y se secó con sulfato de sodio anhídrico. Se destiló el benceno y el residuo se purificó en una columna cromatográfica con alúmina obteniéndose 2,8 g del compuesto 14, que recristalizó de heptano en forma de cristales de color amarillo tenue. Las características físicoo-químicas y los datos de RMN ^1H de este compuesto se relacionan en las tablas 1 y 2, respectivamente.

1,2,5-Trimetil-4-(N-2'-tiazolil-N-propanamido)piperidina (15). De manera análoga, de 1,7 g (0,0075 moles) de la amina 12, 0,84 g (0,0086 moles) de trietilamina y 0,8 g (0,0086 moles) de bromuro de propionilo en 50 ml de benceno seco se obtuvieron 0,56 g del compuesto 15, en forma de aceite viscoso de color marrón. Las característi-

cas físicoo-químicas y los datos de RMN ^1H de este compuesto se dan en las tablas 1 y 2, respectivamente.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

La condensación de la 1,2,5-trimetilpiperidin-4-ona diastereoisomérica 1 con la monoetanolamina, la propanolamina y también con las α,α -dimetil-, α -etil- y α -bencil- β -hidroxietilaminas se realizó mediante calentamiento a refluxo de los reactantes en benceno anhídrico. Los productos de la condensación fueron aislados de la mezcla de reacción por destilación a presión reducida e inmediatamente sometidos a reducción con borohidruro de sodio en etanol (7). En esta secuencia de reacciones se obtuvieron los correspondientes productos saturados: 1,2,5-trimetil-4-[N-(2-hidroxietilamino)piperidina 2; 1,2,5-trimetil-4-[N-(3-hidroxipropilamino)piperidina 3; 1,2,5-trimetil-4-[N-(1-metil-2-hidroxietilamino)piperidina 4; 1,2,5-trimetil-4-[N-(1-etil-2-hidroxietilamino)piperidina 5 y la 1,2,5-trimetil-4-[N-(1,1-dimetil-2-hidroxietilamino)piperidina 6 (esquema 1). Estas γ -(hidroxialquilamino)piperidinas también fueron aisladas por destilación a presión reducida en forma de aceites incoloros con un olor amoniácal característico. Sus estructuras se con-



Esquema 1.

firmaron por espectroscopía IR, RMN ¹H y espectrometría de masas.

Siendo la piperidona 1 una mezcla de estereoisómeros *cis* - *trans* (8), es evidente que los productos de su condensación con los aminoalcoholes también resulten ser una mezcla de estereoisómeros. A pesar de que la interpretación de los espectros de RMN ¹H de los compuestos 2-6 presentó inconvenientes debido al solapamiento de las señales de los protones del anillo piperidínico con las señales de los protones de los sustituyentes, la presencia de dos o tres señales pertenecientes a los protones del grupo N-CH₃ en la región de campos altos, a 2.15-2.33 ppm, confirma que efectivamente se generó una mezcla de estereoisómeros, los cuales se diferencian entre sí por la mutua disposición de los sustituyentes en el ciclo piperidínico que, a su vez, tiene una conformación de silla. Resultados análogos se obtuvieron en la síntesis de γ -N-arilamino-piperidinas y espiro[pirrolidina-2,4'-piperidinas] (9).

En los espectros IR de estos compuestos en la región de 3280-3450 cm⁻¹ se observan bandas anchas que son el resultado del traslape de las bandas de absorción de las elongaciones N-H y O-H. Los espectros IR de los aminoalcoholes 2 y 3 se estudiaron con más detalle en soluciones diluidas de tetracloruro de carbono, CCl₄. En la región de frecuencias altas del espectro IR del compuesto 2 se observan bandas de absorción a 3630, 3460, 3370 y 3180 cm⁻¹. Las dos primeras bandas pueden ser asignadas a las vibraciones del grupo OH en estado libre y coordinado y las dos restantes a las vibraciones análogas del grupo NH; las bandas de absorción de la flexión de la elongación N-H, a 1460 cm⁻¹ y la elongación C-O, a 1070 cm⁻¹ también corroboran la presencia de estos dos grupos funcionales.

En el espectro IR del aminoalcohol 3 se observan solamente bandas de absorción a 3630 y 3320 cm⁻¹ con una relación de intensidades de 1:10. Estas bandas no cambian de posición en

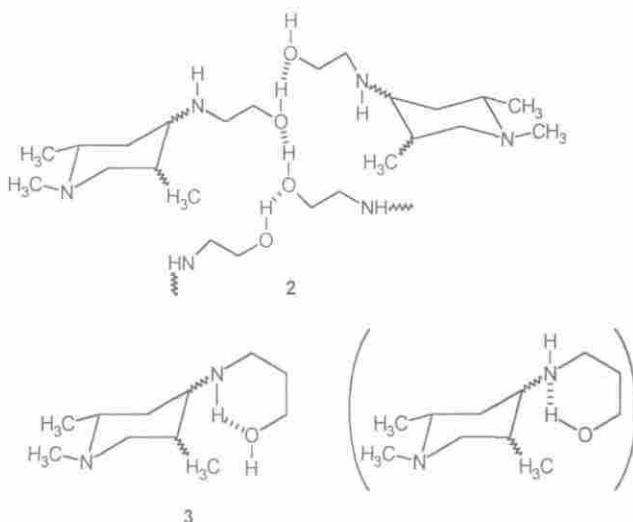


Figura 1.

el espectro cuando la solución se diluye dos, cuatro y doce veces, lo cual es un indicio de la existencia de puentes de hidrógeno intramoleculares. Así pues, del análisis de los espectros IR se infiere que los aminoalcoholes 2 y 3 en solución forman puentes de hidrógeno intermoleculares e intramoleculares, respectivamente (figura 1).

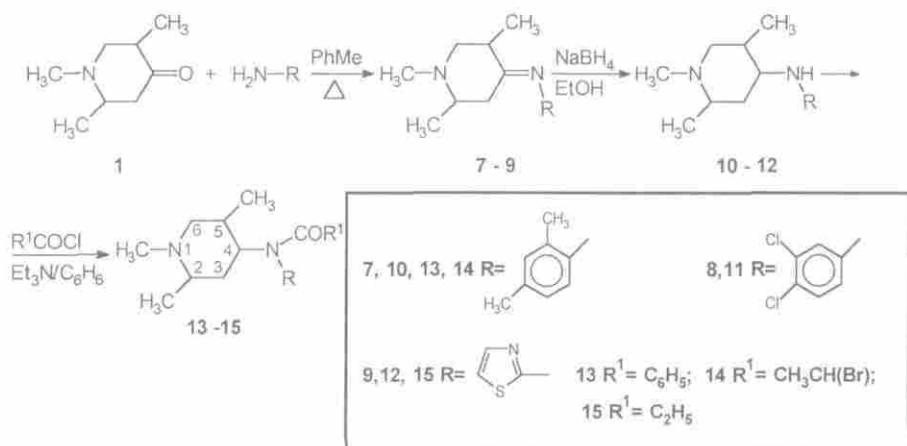
En los espectros de masas de las γ -(hidroxialquilamino)piperidinas 2-6 los picos de casi todos los iones moleculares M^+ presentan las máximas intensidades. Las principales rutas de fragmentación de los iones M^+ básicamente coinciden con la fragmentación de las γ -N-arilamino piperidinas reportada en la literatura (10). Los espectros de masas de estos aminoalcoholes también se caracterizan por la presencia de picos de mediana intensidad correspondientes a los iones $[M-CH_2OH]^+$ a m/z 155 (17%), 169 (5%), 183 (7%), 183 (5%), 255 (10%), respectivamente, generados durante la fragmentación del radical aminoalcohólico. En el espectro de masas del compuesto 6, el pico a m/z 91 (ion tropilio) presenta la máxima intensidad y corresponde a un rompimiento bencílico (11).

De esta manera se llevó a cabo la síntesis de una nueva serie de γ -(hidroxialquilamino)piperidinas promisorias por su potencial actividad biológica.

La preparación de las bases de Schiff 7-9 también se realizó por condensación de cantidades equimoleculares de la 4-piperidona 1 y las correspondientes aminas en tolueno y en presencia del ácido *p*-toluenosulfónico, como catalizador. La saturación del enlace imínico $C=N$ de las iminas 7-9 se hizo con borohidruro de sodio en etanol. En estas condiciones se obtuvieron las γ -aminopiperidinas 10-12 con rendimientos del 34-87% (esquema 2).

La acilación de la γ -aminopiperidina 10 con cloruro de benzoilo produjo la correspondiente 1,2,5-trimetil-4-(N-2',4'-dimetifenil-N-anilido)piperidina 13. Tanto la amina 10 como la amida 13 representan mezclas de estereoisómeros, lo cual se infiere de la interpretación de sus respectivos espectros de RMN 1H (tabla 2).

En la acilación de la γ -aminopiperidina 10 con bromuro de α -bromopropionilo en presencia de trietilamina se



Esquema 2.

Tabla 2. Desplazamientos químicos en los espectros RMN ¹H de los aminoalcoholes 2-6 y las amino(amido)piperidinas 10-15 (80 MHz, δ , ppm, CDCl_3 / TMS)

N*	2-H (m, 1H)	3-H (m, 2H)	4-H (m, 1H)	5-H (m, 1H)	6-H (m, 2H)	2'-5-CH ₃ (m, 6H)	N-CH ₃ (s, 3H)	4-Ar (hetero)	Otros sustituyentes
2	2.30	2.75	3.10	2.40	2.30	0.98-1.18	2.20; 2.25, 2.33	—	3.70 (m, 2H, -CH ₂ OH)
3	2.25	2.90	3.00	2.35	2.25	0.89-1.18	2.20; 2.25, 2.27	—	3.45 (m, 2H, -CH ₂ OH)
4	2.63	2.75	3.08	2.66	2.63	0.80-1.02	2.20, 2.25	—	1.07, 1.12 (s, 3H, CH ₃ -C); 3.25 (m, 2H, -CH ₂ OH)
5	2.70	2.98	3.15	2.90	2.70	0.80-1.12	2.20, 2.25	—	1.30-1.55 (m, 3H, CH ₂ CH ₂ -); 2.50-2.77 (m, 2H, CH ₂ CH ₃); 3.20-3.37 (m, 2H, -CH ₂ OH)
6	2.56	3.00	3.12	2.80	2.56	0.98-1.08	2.15, 2.25	7.25	2.65-2.80 (m, 2H, -CH ₂ -Ph); 2.90 (s, 1H, NH); 3.54-3.65 (m, 2H, -CH ₂ OH)
10	2.89	2.98	3.55	2.62	2.89	0.93-1.13	2.05, 2.11	6.52 (6'-H); 6.58 (3', 5'-H)	2.20, 2.27 (s, 6H, <i>o</i> , <i>p</i> -CH ₃)
11	2.70	2.85	3.70	2.55	2.70	0.91-1.15	2.17, 2.19	6.65-6.98	—
12	2.30	2.73	3.60	2.20	2.30	0.90-1.11	2.15, 2.20	6.37, 7.02	3.57 (s, 1H, NH)
13	2.58	2.90	3.85	2.40	2.58	0.96-1.25	1.89; 1.97, 2.02	6.72-7.27	2.19 (s, 6H, <i>o</i> , <i>p</i> -CH ₃)
14	2.29	2.65	3.90	2.20	2.29	1.05-1.55	2.10, 2.20	6.43-7.10	COCH ₂ CH ₃ *
15	2.43	2.88	3.95	2.30	2.43	0.95-1.20	2.20, 2.27	6.40, 7.05	2.40 (m, 2H, COCH ₃); 1.15 (m, 3H, CH ₃ -)

* se traslapan con las señales de los protones del anillo piperidínico

obtuvo, también como mezcla de estereoisómeros, la 1,2,5-trimetil-4-(N-2',4'-dimetilfenil- α -bromopropanamido)piperidina **14**. De igual manera se realizó la acilación de la γ -aminopiperidina **12**, obteniéndose la correspondiente amida **15** en forma de aceite viscoso de color marrón oscuro. Las amidas **13-15** se sintetizaron con el fin de estudiar su actividad biológica como potenciales agentes anestésicos y antibacterianos.

La estructura de las aminas **10-12** y las amidas **13-15** se confirmó por espectroscopía IR y espectrometría de masas. Así, en los espectros IR de las amidas **13-15** a 1650-1680 cm^{-1} se tienen bandas intensas de absorción correspondientes al grupo C=O, mientras que las bandas de absorción características de la elongación N-H de las aminas precursoras no se observan. Los espectros de masas registraron los picos de los iones moleculares correspondientes a sus fórmulas moleculares.

La existencia de estos compuestos como mezclas de estereoisómeros dificulta la interpretación completa de sus espectros de RMN ^1H , sin embargo, en la tabla 2 se dan los desplazamientos químicos de los grupos característicos.

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo se realizó gracias al auspicio de Colciencias (proyecto N.º 102-05-024-95) a quien expresamos nuestros agradecimientos. También expresamos nuestros agradecimientos al Departamento de Química Orgánica de la Universidad Druzhby Narodov, Moscú - Rusia, por la colaboración en la toma de los espectros de RMN ^1H y de masas de los compuestos sintetizados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rubiralta, M.; Giralt, E.; Diaz, A. *Piperidine. Structure, Preparation, Reactivity and Synthetic Applications*, Elsevier: NY, 1991, pp. 393-405.
2. Kuznetsov, V.V. *Khim.-Farm. Zh.* 1991, 25(7), 61. C.A. 1991, 115, 158846.
3. Ziering, A.; Motchane, A.; Lee, J. *J. Org. Chem.* 1957, 22, 1521.
4. Riley, T.N., Hale, D.B., Wilson, M.C. *J. Pharm. Sci.* 1973, 62, 983.
5. Van Bever, W.F.M.; Niemegeers, C.J.E.; Janssen, P.A.J. *J. Med. Chem.* 1974, 17, 1047.
6. Brine, G.A.; Stark, P.A.; Carroll, F.I. *J. Heterocycl. Chem.* 1994, 31(2), 513.
7. Kuznetsov, V.V.; Lanisetov, S.V.; Andreeva, E.I.; Prostakov, N.S. *Khim.-Farm. Zh.* 1994, 7, 21. C.A. 1995, 122, 55872.
8. Prostakov, N.S.; Gayvoronskaya, L.A. *Chem. Rev. (Russ.)*, 1978, 47(5), 859. C.A. 1978, 89, 42927.
9. Kouznetsov, V.; Palma R.A.; Lantsetov, S.; Simeoni, L.A. *Revista Colombiana de Química*. 1995, 24, 47.
10. Stashenko, E.E.; Zakharov, P.I.; Kouznetsov, V.V.; Gayvoronskaya, L.A.; Subbotin, B.S.; Prostakov, N.S. *Khim. Geterotsikl. Soed.* 1988, 6, 813. C.A. 1989, 110, 230936.
11. Wulfson, N.S.; Zaikin, V.G.; Mika-ya, A.I., *Mass-spektrometria Organicheskikh Soedinenii*, Khimia: Moskva, 1986, p. 15.