

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA Y FARMACEUTICA

ESTUDIO DEL ACOPLAMIENTO OXIDATIVO INTRAMOLECULAR
EN BENZOILINDOLES, BENZANILIDAS, N-FENILUREAS Y
TIOUREAS, EN PRESENCIA DE SALES DE PALADIO Y TALIO

Memoria que para optar al
Grado de Doctor en Farmacia
presenta
María Jesús Castillo Gutiérrez

María Jesús Castillo Gutiérrez

ESTUDIO DEL ACOPLAMIENTO OXIDATIVO INTRAMOLECULAR
EN BENZOILINDOLES, BENZANILIDAS, N-FENILUREAS Y TIOUREAS,
EN PRESENCIA DE SALES DE PALADIO Y TALIO

Directora: Mónica María Söllhuber Kretzer

Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica

Facultad de Farmacia

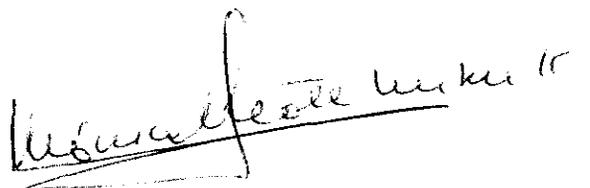
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Julio, 1993

Dña. MONICA MARIA SÖLLHUBER KRETZER, PROFESORA TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA Y FARMACEUTICA Y DIRECTORA DEL PRESENTE TRABAJO DE TESIS DOCTORAL,

CERTIFICA: Que, Dña. MARIA JESUS CASTILLO GUTIERREZ ha realizado en el laboratorio de este Departamento y bajo mi dirección el presente trabajo para optar al grado de Doctor en Farmacia, titulado: "Estudio del acoplamiento oxidativo intramolecular en benzoilindoles, benzanilidas, N-fenilureas y tioureas, en presencia de sales de paladio y talio", el cual, a mi juicio, ha cubierto todas las metas propuestas, por lo que autorizo su presentación como Tesis doctoral.

Y para que conste, firmo la presente certificación en Madrid, a 2 de julio de mil novecientos noventa y tres.



Monica Maria Söllhuber Kretzer

A mis padres

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a las siguientes personas y entidades:

A la Dra. Dña. Carmen Avendaño López, Directora de este Departamento cuando inicié esta memoria, por haberme admitido en el mismo para su realización.

A la Comunidad de Madrid, por financiar este trabajo a través de una Beca de Formación de Personal Investigador.

A la Dra. Dña. Mónica María Söllhuber Kretzer, directora de este trabajo, sin cuyos conocimientos y orientación este trabajo no se hubiera realizado.

Al Dr. D. Gregorio González Trigo, Catedrático Emérito de este Departamento, por el estímulo e interés que he podido encontrar siempre en él, además de por sus acertados consejos y transmisión de conocimientos.

Al Dr. D. José Vicente Sinisterra Gago, Director del Departamento, por sugerir el estudio teórico de las moléculas, participar activamente en el mismo y por el constante interés y apoyo prestados para que esta tesis llegara a buen fin.

Al Dr. D. Bernardo Celda Muñoz, Profesor Titular del Departamento de Química Física de la Facultad de Ciencias Químicas de Valencia, por la realización de los cálculos teóricos de O.M. mediante el programa CNDO 2 y la minimización de energía mediante el programa MOPAC.

Al Dr. D. Francisco García Blanco, Catedrático del Departamento de Físico-química de esta Facultad, quién además de la dedicación prestada a los estudios de espectroscopía de fluorescencia y a la deconvolución de los espectros de UV, ha mostrado en todo momento un gran interés por este trabajo.

Al Dr. D. José González Jiménez, del Departamento de Físico-Química de esta Facultad, por las horas dedicadas a la realización de los espectros de fluorescencia.

A María José Saucedo, quién además de realizar los análisis elementales, me ha mostrado siempre su atención y afecto.

A Pilar Paraíso, por su incondicional disposición a ayudarme.

A María Eugenia Peñas, por su verdadera amistad y por haber estado siempre dispuesta a escucharme, ayudarme y animarme en los momentos difíciles.

A María Fernández, a quién he tenido la suerte de tener por compañera de laboratorio, por su desinteresada ayuda, amistad, colaboración en la realización de esta memoria, valiosos consejos y conocimientos aprendidos.

A Blanca Ocaña, Nieves Cabezas, Pilar López-Alvarado, Antonio Martín y a todos mis compañeros de laboratorio desde que inicié este trabajo, que de una forma u otra, siempre me han ayudado, aconsejado y alentado cuando lo he necesitado.

A Julio, a quién hago partícipe de este trabajo, por haber estado siempre a mi lado, pues sin su fuerza, cariño, paciencia y comprensión nunca lo hubiera realizado.

A mis familiares y amigos, por haber sabido siempre comprenderme, ayudarme y apoyarme.

A todos, gracias.

INDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
1.1.	Métodos de síntesis para la formación de biarilos.	5
1.2.	Aplicaciones sintéticas del trifluoroacetato de talio	18
2.	MÉTODOS Y RESULTADOS	38
2.1.	Estudio de arilación de benzoilindoles y benzanilidas con acetato de paladio	39
2.1.1.	Antecedentes bibliográficos	39
2.1.2.	Síntesis de benzoilindoles	48
2.1.2.1.	Síntesis de 5,6-dimetoxindol	48
2.1.2.2.	Síntesis de 4,6-dimetoxindol	52
2.1.3.	N-acilación de indoles	56
2.1.4.	N-alquilación de indoles	59
2.1.5.	Síntesis de benzoilindoles y benzanilidas	61
2.2.	Ensayos de ciclación de 1-benzoilindoles e indolinas, en presencia de acetato de paladio y trifluoroacetato de talio	64
2.3.	Acoplamiento de benzanilidas	71
2.3.1.	Estudio de benzanilidas con acetato de Pd y con mezcla de trifluoroacetato de Tl/acetato de Pd	71
2.3.1.1.	Revisión de los métodos de síntesis de benzoxazoles	83
2.3.2.	Estudio de benzanilidas con trifluoroacetato de talio	94
2.3.3.	Posible mecanismo de formación de benzoxazoles vía catión radical	106
2.4.	Aplicación de las sales de talio a N-fenilureas y tioureas	127
2.4.1.	Revisión de los métodos de síntesis de 2-aminobenzoxazoles y 2-aminobenzotiazoles	128

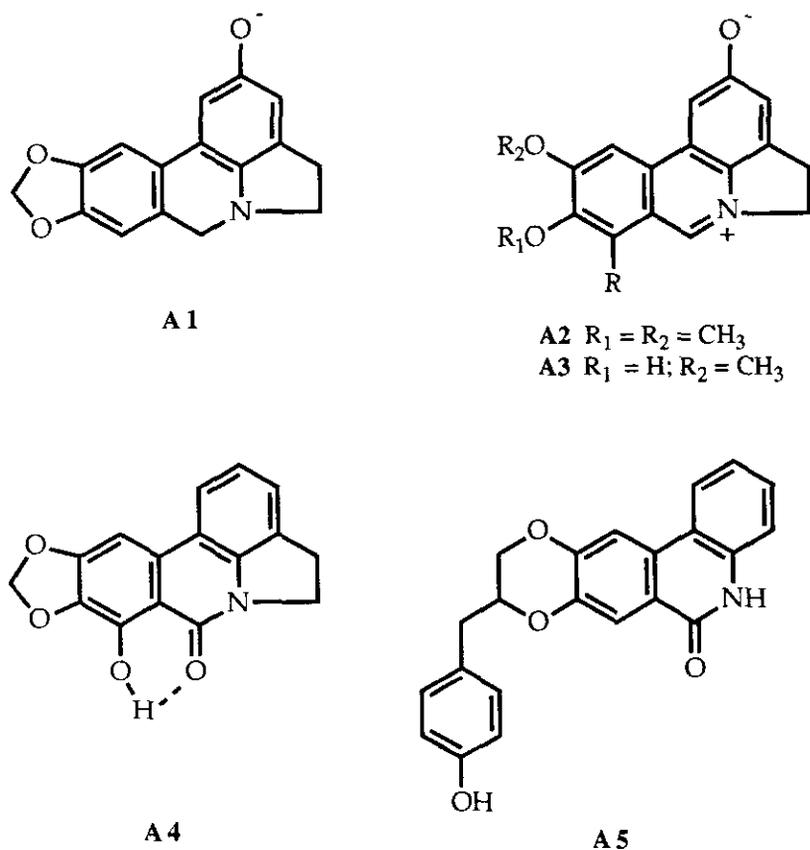
2.4.2.	Síntesis de N-fenilureas y tioureas	135
2.4.3.	Ciclaciones oxidativas de N-fenilureas con acetato y trifluoroacetato de talio	137
2.4.4.	Ciclaciones oxidativas de N-feniltioureas con acetato y trifluoroacetato de talio	151
2.4.5.	Posible mecanismo de formación de 2-aminobenzoxazoles y 2-aminobenzotiazoles, a partir de fenilureas, vía catión radical	157
3.	ANÁLISIS Y APLICACIONES DE LAS MOLÉCULAS SINTETIZADAS	161
3.1.	Análisis espectroscópico de los compuestos	166
3.1.1.	Espectroscopía UV-visible	166
3.1.2.	Espectroscopía de fluorescencia	171
3.2.	Estudio teórico de las moléculas	184
3.2.1.	Cálculo de los orbitales moleculares	184
3.2.2.	Correlación entre los resultados obtenidos por O.M. y algunas propiedades físico-químicas y químicas	237
3.2.2.1.	Correlación entre la carga efectiva y $\delta^{13}\text{C-RMN}$	237
3.2.2.2.	Correlación entre los resultados de O.M. y la orientación en la S_E aromática	244
3.2.3.	Relación entre la energía de los O.M. calculada y real	253
4.	PARTE EXPERIMENTAL	260
5.	CONCLUSIONES	322
6.	BIBLIOGRAFÍA	328

1. INTRODUCCIÓN

El interés que presentan los procesos oxidativos en la síntesis de productos naturales nos ha llevado a estudiar el comportamiento del trifluoroacetato de talio frente a amidas aromáticas.

El trifluoroacetato de talio ha contribuido significativamente a lograr buenos rendimientos en la síntesis oxidativa de biarilos, interesante para la obtención de diversos productos naturales de interés biológico¹⁻⁵.

En este sentido las amidas aromáticas podrían dar lugar, de una forma fácil y rápida, a derivados betaínicos^{6,7} entre los que son de destacar la ungeremina (**A1**), criasbetaína (**A2**) y zefbetaína (**A3**)^{8,9} que derivan de un esqueleto de pirrolo[3,2,1-de]fenantridina, así como la 7-pirrolo[3,2,1-de]fenantridona kalbretonina (**A4**)¹⁰ y la 6-fenantridona crinasiatina (**A5**)¹¹, interesantes como agentes antineoplásicos (*Esquema 1*).



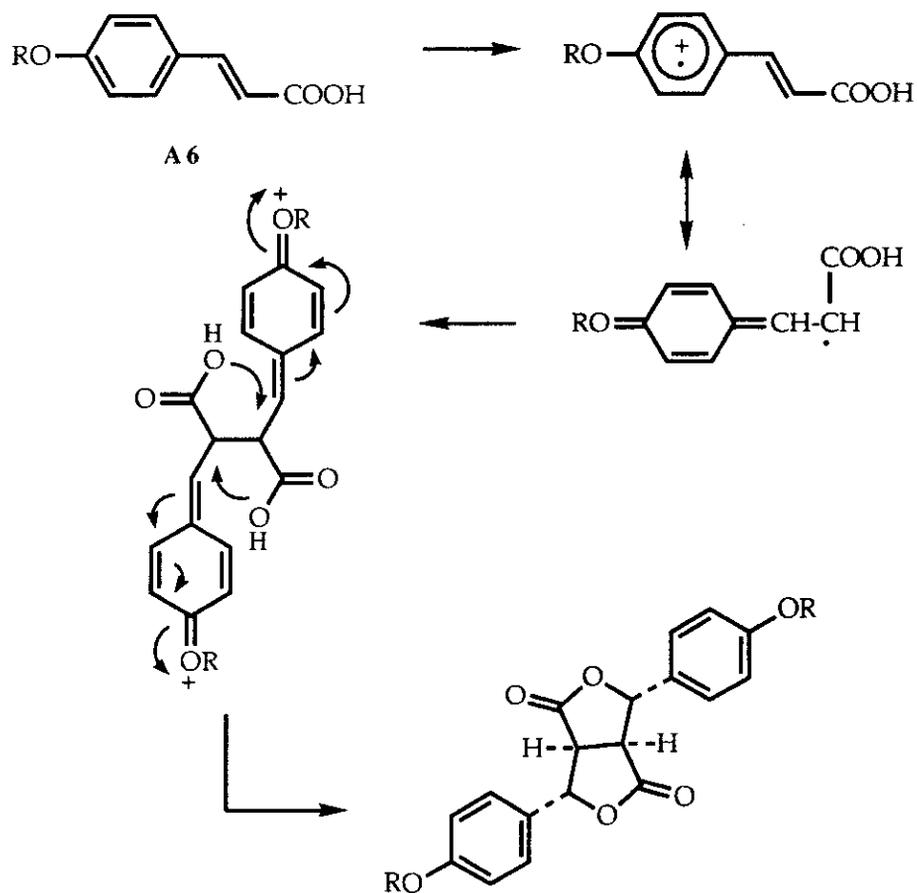
ESQUEMA 1

Por otra parte es de destacar que la formación de biarilos por acción del trifluoroacetato de talio transcurre por un mecanismo vía catión radical, que, según se describe en la literatura, ha dado lugar en determinadas ocasiones a reacciones inesperadas, entre las que se puede destacar la dimerización oxidativa de ácidos 4-alcoxicinámicos (**A6**), según se describe en el *esquema 2*^{12,13}.

La finalidad que se ha perseguido en este trabajo ha sido por tanto estudiar las posibilidades de ciclación oxidativa que puedan presentar las

benzanilidas y derivados de éstas, aclarar en lo posible los mecanismos de sus reacciones y estudiar su aplicación en el campo farmacéutico.

Se hará a continuación una breve introducción de las posibilidades de síntesis de biarilos.



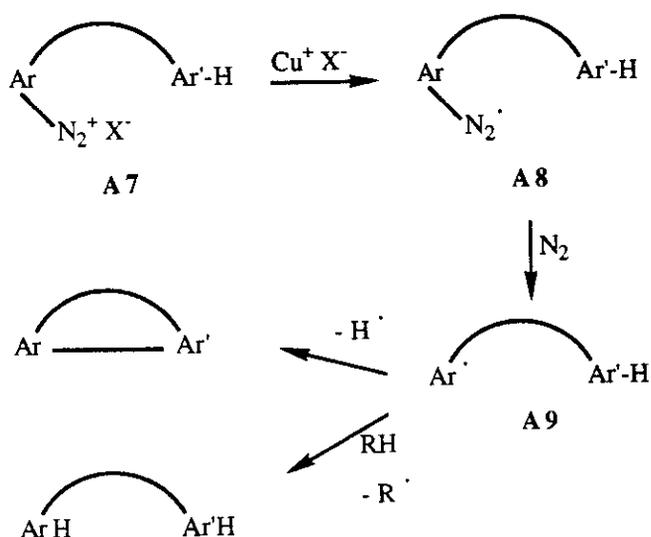
Una descripción más detallada se puede encontrar en las revisiones realizadas por Sainsbury¹⁴ y Bringmann y cols.¹⁵.

A ella seguirá una breve revisión de las posibilidades sintéticas que presenta el trifluoroacetato de talio, cuyo desarrollo se ha realizado principalmente en los últimos 15 años.

1.1. MÉTODOS DE SÍNTESIS PARA LA FORMACIÓN DE BIARILOS

La formación de un enlace C-C entre dos sistemas para dar lugar a un biarilo se puede abordar por diversos métodos de síntesis. Se hará referencia aquí principalmente de aquellos que tienen interés en la preparación de productos naturales.

En primer lugar se debe citar como una de las más clásicas la síntesis de Pschorr¹⁶ que se basa en la sustitución intramolecular de arenos vía radicales arilo. Estos últimos se generan por reducción de una sal de arenodiazonio (**A7**) con iones cuprosos¹⁷⁻²⁰. Los radicales de arildiazonio (**A8**) formados pierden nitrógeno, dando lugar a radicales arilo (**A9**) necesarios para la formación de los enlaces carbono-carbono (*Esquema 3*).



ESQUEMA 3

Los productos de partida necesarios para la síntesis de Pschorr no son siempre fáciles de preparar y los rendimientos de las ciclaciones suelen ser bastante moderados aunque se han logrado mejores resultados

bajo condiciones de transferencia de fase²¹. Como contrapartida se tiene certeza sobre el sitio en el que va a producirse la arilación.

Modificaciones de la síntesis de Pschorr incluyen descomposición de las sales de diazonio por procesos térmicos y fotoquímicos²² para dar ciclaciones intramoleculares y ciclaciones inducidas por iones titanio (III)²³ entre otras.

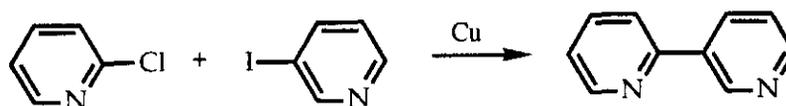
La síntesis de Pschorr es una variante en la síntesis general de biarilos conocida como reacción de Gomberg-Bachmann²⁴, que se aplica a reacciones intermoleculares.

Al igual que en la síntesis de Pschorr, se requiere la descomposición de una sal de diazonio. Los rendimientos en cierta medida son generalmente bajos y se pueden mejorar empleando éteres corona como catalizadores.

Entre los métodos clásicos de formación de biarilos se debe citar también la dimerización reductiva de haluros de arilo. La síntesis clásica de Ullmann^{25,28} emplea cobre como agente reductor obteniéndose los rendimientos más altos en el caso de yoduros de arilo deficitarios de electrones, como lo son por ejemplo o-nitroderivados. El empleo de funciones amina primaria o secundaria o funciones fenólicas da lugar a N- y O-arilaciones, obteniéndose diarilaminas y diariléteres respectivamente^{29,30}.

El curso de la reacción de Ullmann está determinado por la posición del halógeno, por lo que la regioselectividad dependerá de las posibilidades de obtención del derivado halogenado. Como se trata de una reacción heterogénea, la aplicación de ultrasonidos³¹ permite acelerar considerablemente el curso de la reacción.

Una de sus mayores ventajas es permitir la formación de arenos asimétricos (*Esquema 4*).



ESQUEMA 4

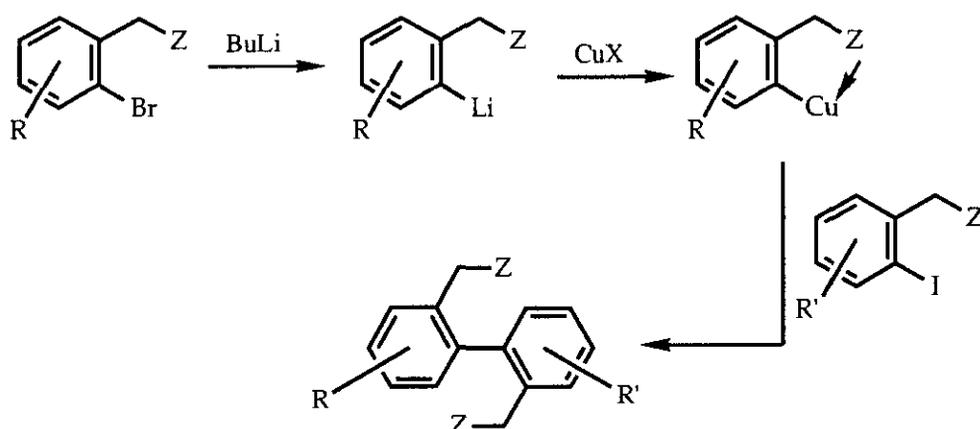
Con el fin de evitar las altas temperaturas necesarias para la síntesis de Ullmann clásica se han introducido una serie de modificaciones.

La sustitución de cobre por níquel descubierto por Semmelhack^{32,33} da lugar a la síntesis de biarilos simétricos con altos rendimientos. La poca estabilidad de los catalizadores como el tetrakis(trifenilfosfina)níquel (0) que reducía la aplicabilidad del método se ha podido obviar preparándolo in situ³⁴.

Actualmente se emplean cantidades catalíticas de níquel y se regeneran de forma electroquímica³⁵ con reductores como el zinc³⁶ o hidruro sódico³⁷.

Se han logrado obtener de esta forma reacciones de alto rendimiento operando a 40-50°C. La presencia de sustituyentes como el carbonitrilo o grupos amina libres no interfieren la reacción, sólo los nitroderivados son incompatibles³⁸, probablemente por formar complejos de tipo nitrosóníquel (0). Donadores de electrones producen dehidrohalogenación³⁹.

Una variante de la síntesis de Ullmann es la reacción de Ziegler⁴⁰ que permite el acoplamiento de los biarilos a temperaturas bajas pero necesita de un sustituyente en posición *orto* que puede funcionar como ligando (*Esquema 5*).



ESQUEMA 5

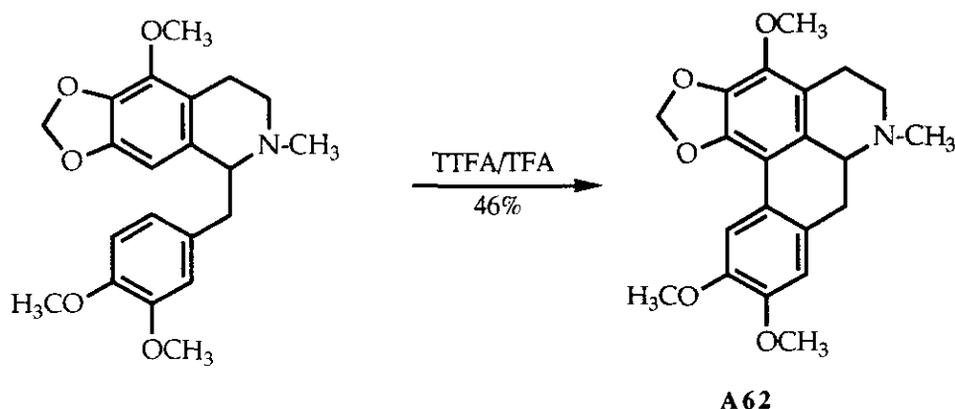
El acoplamiento oxidativo fenólico⁴¹ se puede considerar un método complementario a la reacción de Ullmann ya que requiere especies aromáticas ricas en electrones portadoras de agrupamientos fenólicos libres. Estas reacciones biomiméticas tienen sólo un uso limitado en síntesis preparativa dando lugar a biarilos simétricos.

Desgraciadamente se producen una serie de productos secundarios en el caso de operar con derivados aromáticos que presenten más de una posición de características estéricas y electrónicas comparables. Adicionalmente se suelen producir ataques a posiciones bencílicas o formarse feniléteres.

Como agentes oxidantes en las reacciones de oxidación fenólica se han empleado, además del cloruro férrico⁴²⁻⁴⁴ y hexacianoferrato potásico⁴¹, el óxido de plata⁴⁵, peróxido de t-butilo⁴⁶, dicromato potásico⁴⁷, etc. El empleo de otros agentes oxidantes como lo son el oxifluoruro de vanadio, el trifluoroacetato de talio, etc. permite acoplamientos "no fenólicos" de compuestos aromáticos ricos en electrones.

La ventaja de la oxidación no fenólica frente a la fenólica está en sus rendimientos mucho mayores y en su mayor selectividad.

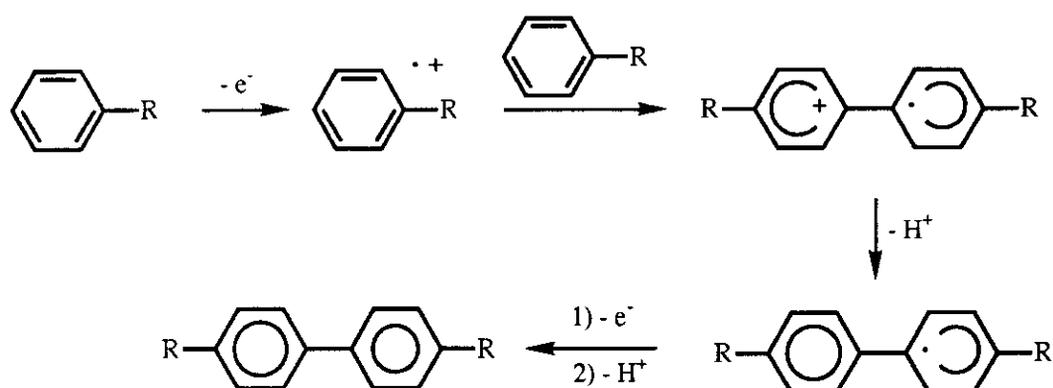
El más empleado entre los oxidantes de vanadio es el oxifluoruro de vanadio (VOF_3)⁴⁸⁻⁵⁰. Más selectivo que éste y con la ventaja de no producir prácticamente productos secundarios, además de tener menor poder oxidante⁵¹⁻⁵⁴ tenemos el trifluoroacetato de talio^{1,5,55-61} (*Esquema 6*). Si el trifluoroacetato de talio se prepara "in situ"³ a partir de óxido de talio y ácido trifluoroacético se pueden obtener aún mejores rendimientos.



ESQUEMA 6

Con el tetrakis(trifluoroacetato) de rutenio (IV) $[\text{Ru}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_4]$, obtenido "in situ" a partir de óxido de rutenio (IV) y ácido trifluoroacético se han logrado recientemente resultados equiparables a los del trifluoroacetato de talio⁶²⁻⁶⁵. Las sales de rutenio parecen ser más efectivas para la síntesis de diversos productos naturales, por acoplamiento biarílico oxidativo, que las sales de talio.

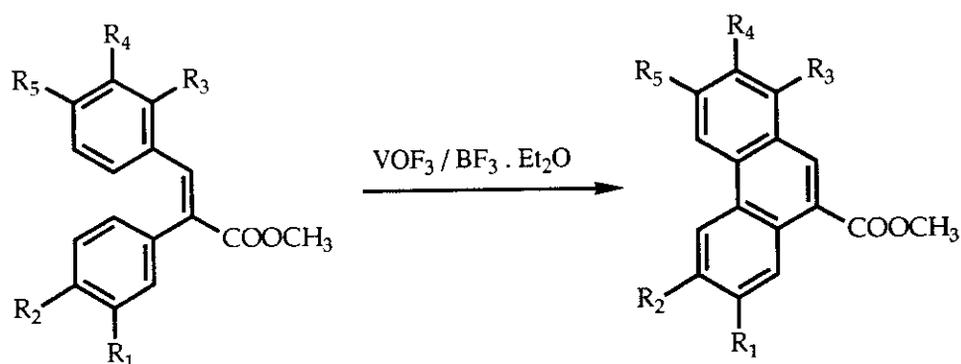
Estos oxidantes producen una transferencia de electrones formándose cationes radicales en sustratos ricos en electrones⁶⁶⁻⁶⁸ que serán los responsables de la formación de biarilo (*Esquema 7*).



ESQUEMA 7

El mecanismo de reacción de estos agentes oxidantes permite una comparación directa con la oxidación anódica, sólo que esta última tiene poco interés en química preparativa de productos naturales.

Para que el acoplamiento oxidativo tenga éxito en los casos de oxidación química, es necesario que al menos uno de los anillos aromáticos a oxidar tenga sustituyentes oxigenados en las posiciones 3 y 4 con respecto a la posición donde se introducirá el enlace C-C (*Esquema 8, Tabla 1*). Esto lo ha demostrado Halton en un estudio sistemático de ácidos 2-fenilcinámicos⁴⁸.

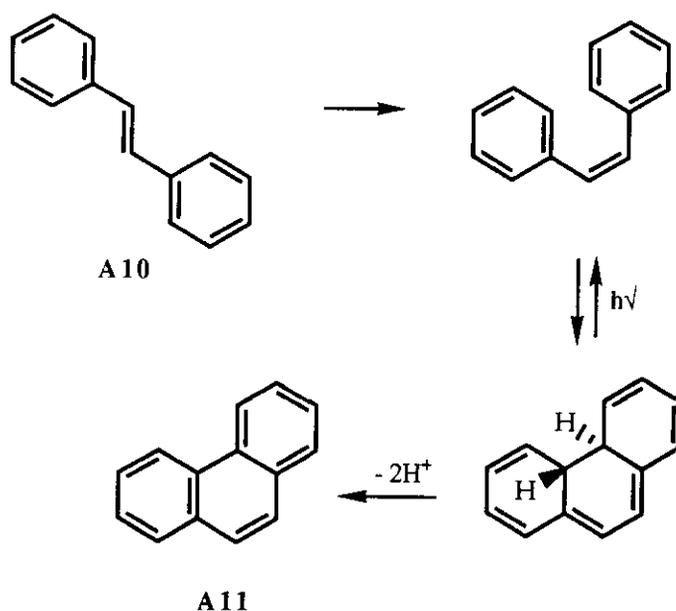


ESQUEMA 8

Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Rdto (%)
A	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	96
B	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	81
C	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	--
D	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H	--

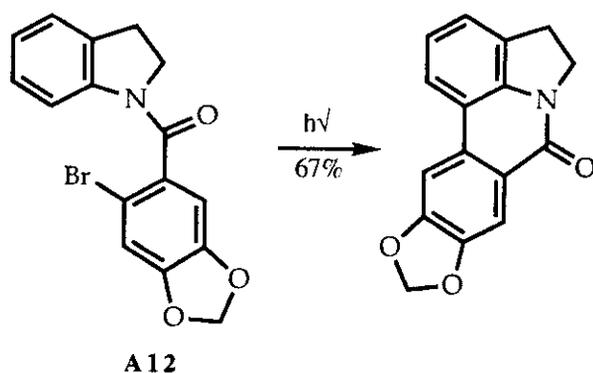
Tabla 1

Uno de los primeros ejemplos de formación de biarilos por métodos fotoquímicos es la conversión de trans-estilbeno (**A10**) en fenantreno (**A11**)⁶⁹ (*Esquema 9*). La adición de extractores de hidrógeno como lo es el yodo permite aumentar los rendimientos.



ESQUEMA 9

Entre los ejemplos útiles para la síntesis de productos naturales se debe citar la dehidrohalogenación fotoquímica^{70,71} (*Esquema 10*), que permite entre otros, la obtención de fenantridonas a partir de las amidas correspondientes.

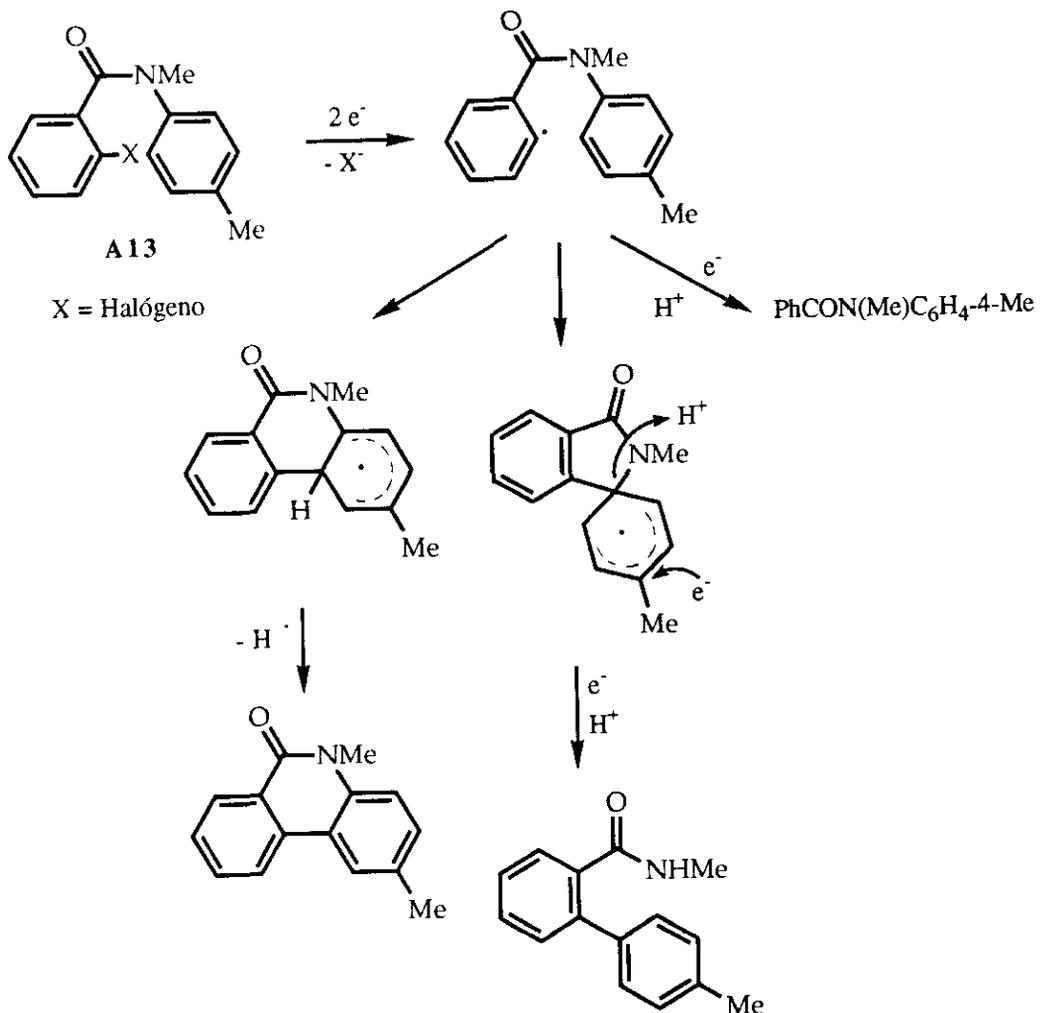


ESQUEMA 10

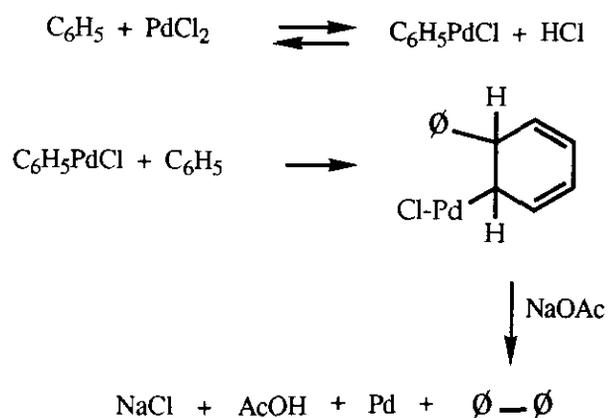
Asímismo se logran reacciones de dehidrohalogenación catalizadas por paladio⁷². Grinshaw y cols.⁷³ describen acoplamientos electroquímicos de haluros de arilo (**A13**) que funcionan vía radical según se observa en el *esquema 11*. Gran parte de estas reacciones tienen rendimientos altos y su desventaja es que la reacción de dehidrohalogenación con acoplamiento C-C compite con la dehidrohalogenación normal dando lugar a productos secundarios sin valor sintético.

El calentamiento de benceno con cloruro de paladio y acetato sódico a 90°C en ácido acético permite asímismo la formación de biarilos⁷⁴. Durante el curso de la reacción se deposita Pd metálico siendo imprescindible la presencia de anión acetato. El paso determinante de la velocidad de la reacción es la formación del complejo sigma aril -Pd(II), cuya descomposición se inicia por ataque del anión acetato (*Esquema 12*).

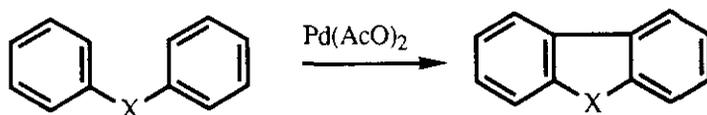
La sustitución del cloruro de Pd por acetato de Pd(II) lleva a un oxidante muy útil y muy empleado en el acoplamiento de arenos y heteroarenos. Como ejemplos se pueden citar la ciclación intramolecular estudiada por Ebersson y cols.⁷⁵ (*Esquema 13, Tabla 2*) y el acoplamiento de sistemas con diferente potencial de oxidación⁷⁶ (*Esquema 14*).



ESQUEMA 11



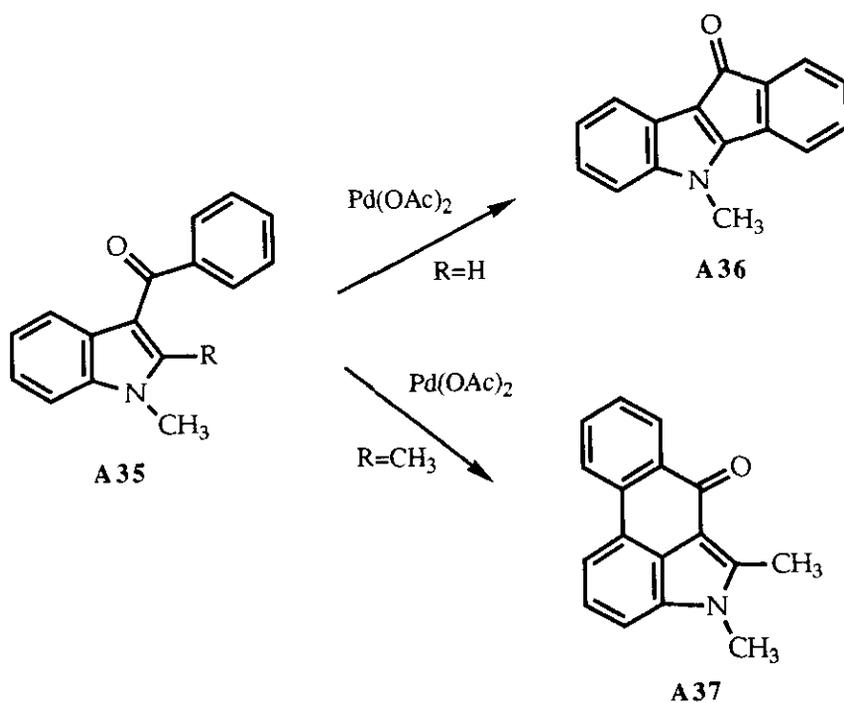
ESQUEMA 12



ESQUEMA 13

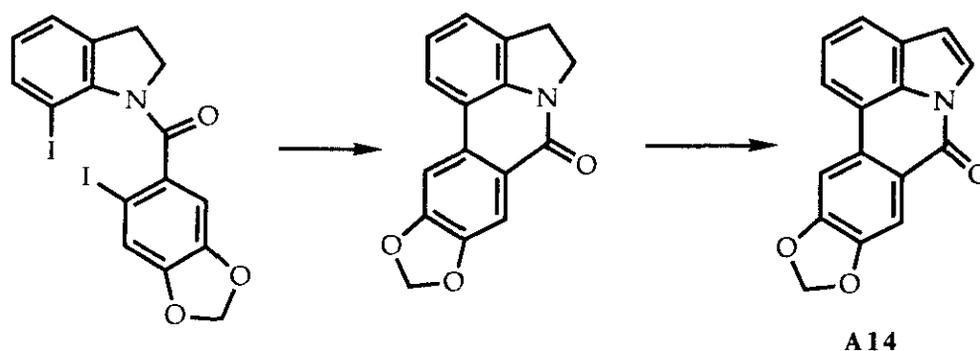
X	Rdto. %
O	90
NH	70
CH ₃ -N	80
CO	65
CO-NH	75

Tabla 2



ESQUEMA 14

En los últimos años Grigg y cols.⁷⁷ han logrado la síntesis de hippadina (A14) a partir de haluros de benzoilindolina, utilizando Pd(O)/(R₃Sn)₂ (R = Me ó n-Bu) como sistema catalítico (Esquema 15).



ESQUEMA 15

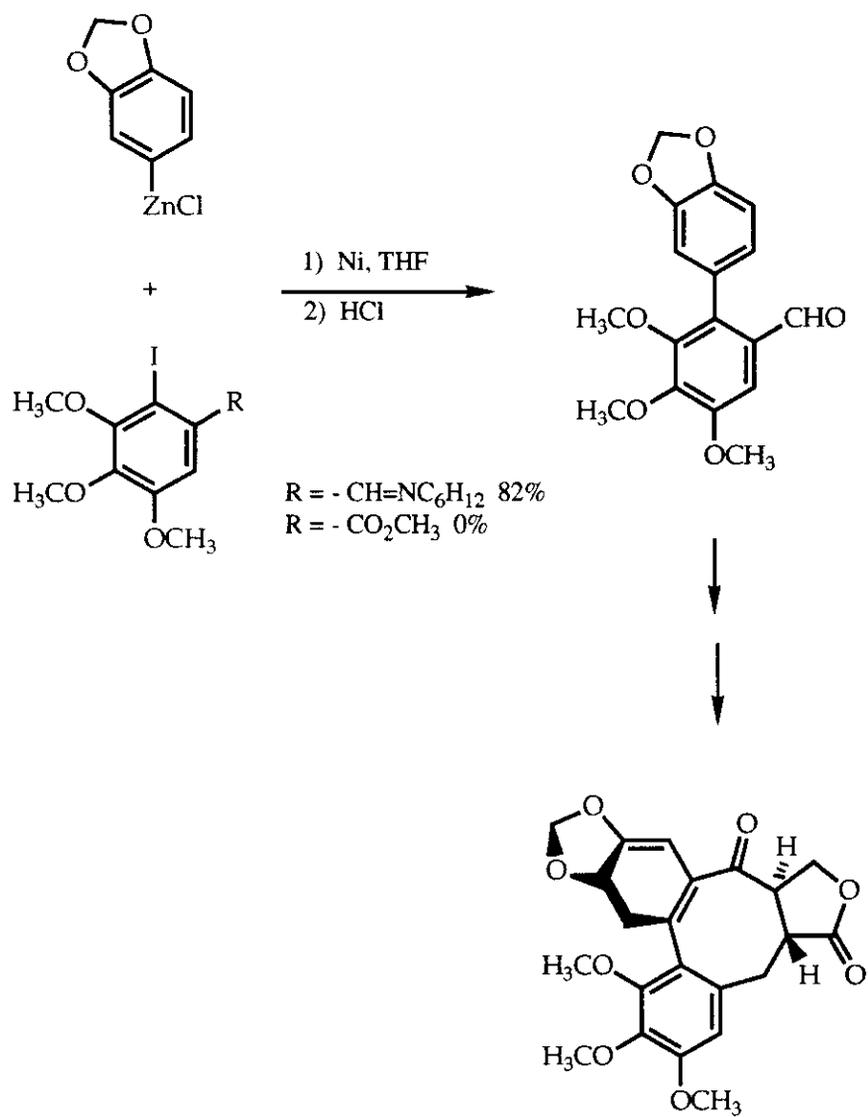
La forma más satisfactoria para lograr reacciones regioselectivas en la formación de arilos consiste en hacer reaccionar dos compuestos aromáticos que sean funcionalmente o electrónicamente diferentes.

Tanto en los procesos de oxidación⁷⁸ como en los de reducción⁷⁹⁻⁸² reaccionarían estructuras ricas en electrones con derivados deficitarios de éstos. Más efectivo sería emplear los compuestos aromáticos de forma que uno actúe como electrófilo y el otro como nucleófilo.

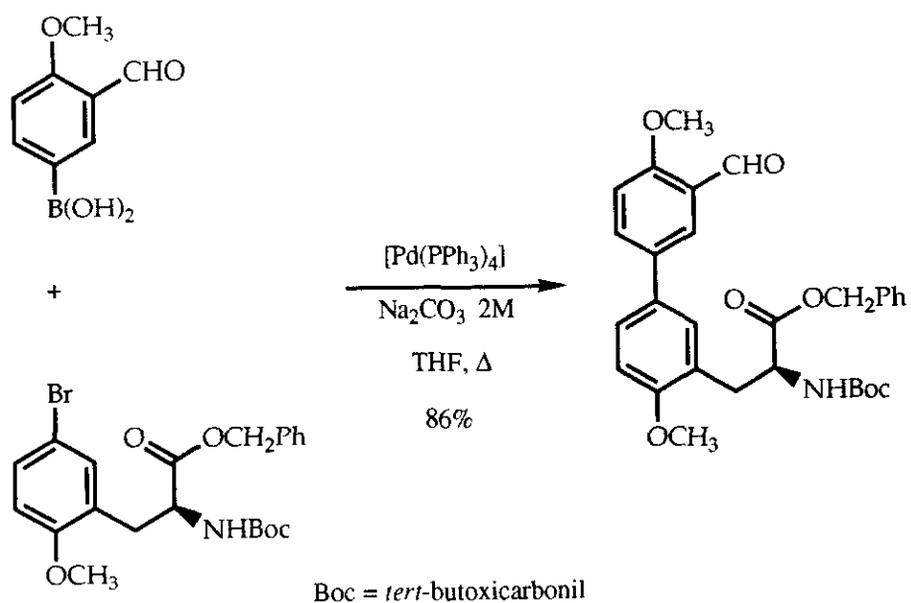
Empleando este último criterio se han desarrollado una serie de síntesis entre las que se puede citar la clásica reacción de Kharash⁸³, en la que derivados de Grignard reaccionan con derivados halogenados. La presencia de derivados de níquel o de paladio permiten acelerar la reacción⁸⁴ (*Esquema 16*).

El acoplamiento de reactivos de Grignard está limitado por la presencia de grupos carbonilo, lo que se ha podido obviar con el empleo de derivados orgánicos menos nucleófilos como serían derivados de boro, sílice o estaño⁸⁵ (*Esquema 17*).

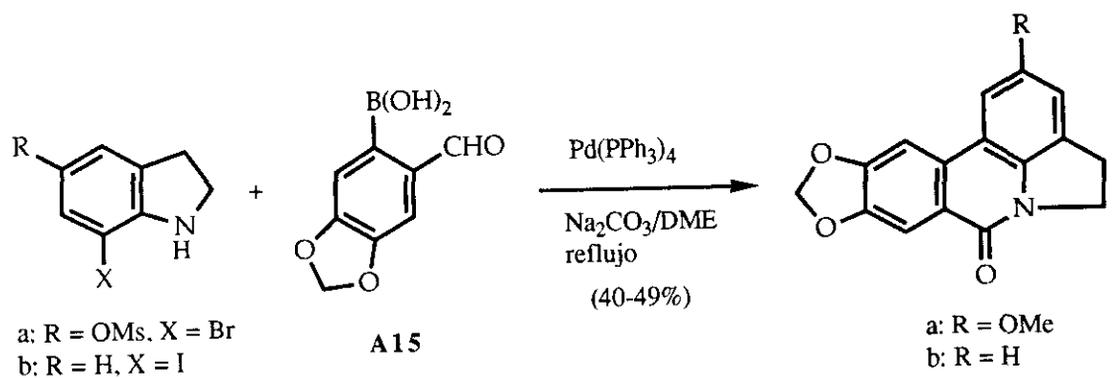
Siddiqui y Snieckus⁸⁶ describen la síntesis de ungeremina (**A1**) basada en el acoplamiento cruzado de ácidos o-fenilarilborónicos (**A15**) y haluros de indolinas (*Esquema 18*).



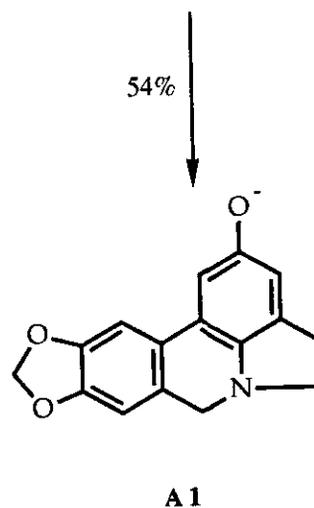
ESQUEMA 16



ESQUEMA 17



ESQUEMA 18



1.2. APLICACIONES SINTÉTICAS DEL TRIFLUOROACETATO DE TALIO

La química del talio inició su desarrollo a partir de 1965, fecha en la que se comenzó a disponer de sales de talio suficientemente estables y de fácil manejo⁸⁷⁻⁸⁹.

Entre las más empleadas son de citar el trifluoroacetato de talio (III) y el acetato de talio (III).

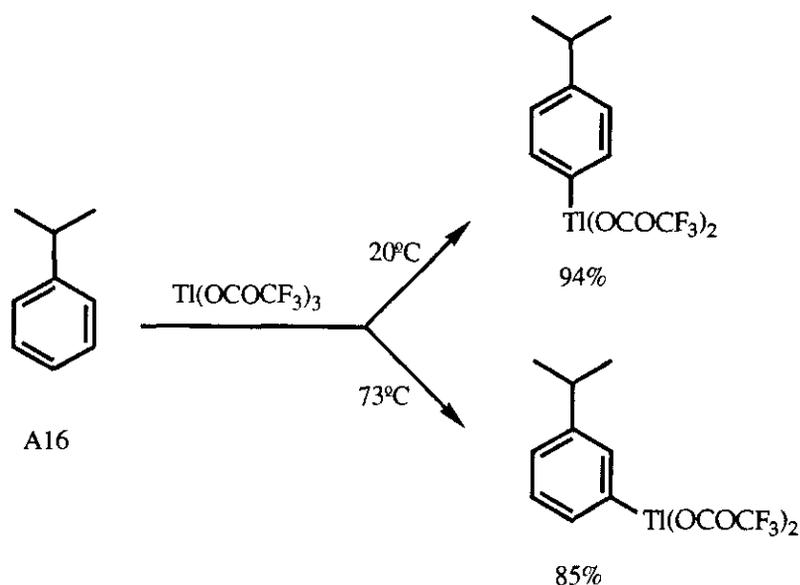
A partir de 1970, gracias a los trabajos de McKillop y Taylor, se han descubierto más de cincuenta transformaciones sintéticas específicas basadas en los agentes de talio. Haremos referencia aquí a las reacciones producidas entre el trifluoroacetato de talio (III) y derivados aromáticos.

En las reacciones de derivados aromáticos con reactivos de talio se pueden distinguir dos tipos:

- a) la talación electrofílica de anillos aromáticos que posteriormente puede dar lugar a una sustitución por aniones, olefinas, arenos o cationes, siendo por tanto una metodología muy versátil para una sustitución aromática controlada, y
- b) la oxidación de sustratos aromáticos activados por reactivos de talio (III) que actúan como agentes oxidantes monoelectrónicos para dar lugar a biarilos a partir de precursores fenólicos. En la biarilación se produciría la captura del catión radical, generado por el reactivo de talio, por otro sistema aromático que actúa como nucleófilo.

En el proceso de talación electrofílica de sistemas aromáticos se producen bis(trifluoroacetatos) de ariltalio reversibles, que pueden dar lugar a reacciones de control cinético o reacciones de control termodinámico, lo que permite un control de sustitución aromática adicional⁸⁹⁻⁹². Así por ejemplo en el caso de talación del cumeno (**A16**), bajo condiciones de control cinético a 20°C se obtiene preferentemente el isómero

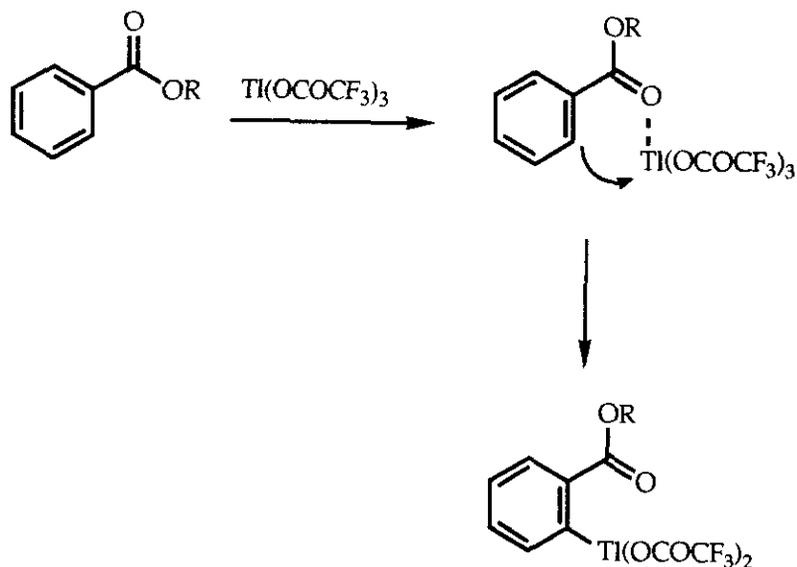
para, debido a sus condicionamientos estéricos; en cambio bajo condiciones de control termodinámico a 73°C, reflujo en ácido trifluoroacético, se obtiene el isómero *meta*^{91,92}, como consecuencia de su energía de activación de 27 Kcal mol⁻¹ (Esquema 19).



ESQUEMA 19

Por otra parte es de destacar que la posición de sustitución en el anillo aromático puede estar dirigida por aquellos sustituyentes del anillo aromático que son capaces de formar complejos con el electrófilo trifluoroacetato de talio⁹¹.

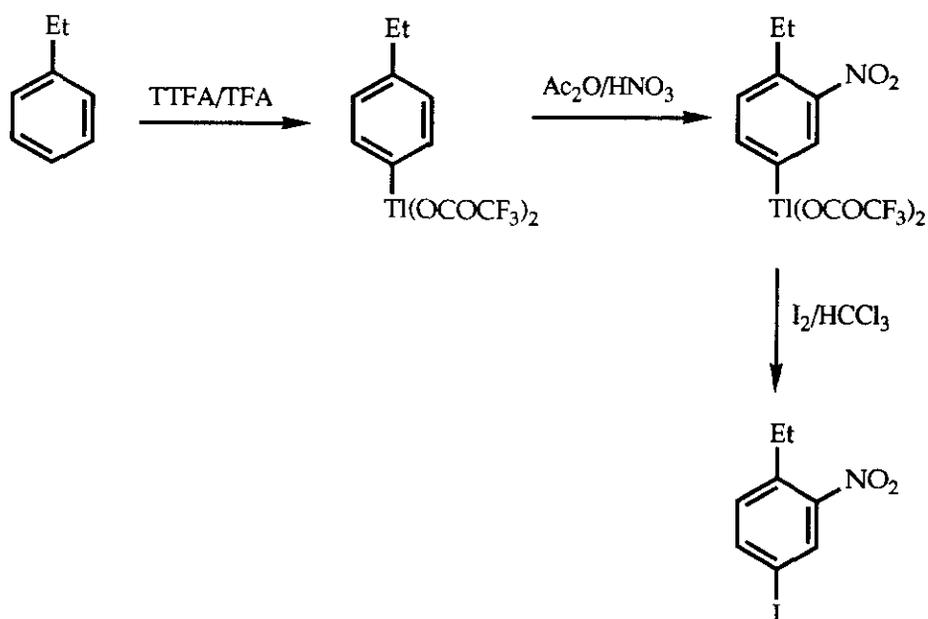
Como ejemplo se pueden citar los ésteres del ácido benzoico (A17) que dan de forma casi exclusiva derivados *orto*-sustituídos, susceptibles de posteriores transformaciones de gran interés en síntesis de derivados regioselectivos (Esquema 20).



ESQUEMA 20

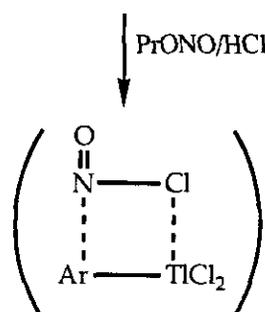
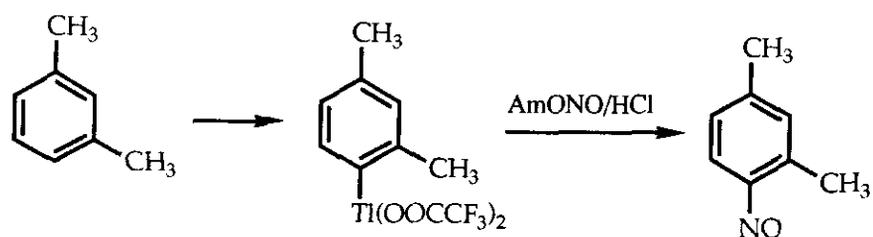
La talación electrofílica de anillos aromáticos se producirá en aquellos sustratos aromáticos que sean portadores de sustituyentes moderadamente activantes o moderadamente desactivantes. Arenos ricos en electrones en condiciones de talación normales sólo dan lugar a productos de dimerización oxidativa⁹³. Ello se debe probablemente a la influencia del disolvente, ácido trifluoroacético, que favorece la formación y estabilización de cationes radicales, hecho que según Taylor y cols. se puede evitar diluyendo el medio de la reacción con éter.

El talio como sustituyente es un *meta* orientador, permitiendo, por ejemplo, reacciones de nitración⁹⁴ (Esquema 21).



ESQUEMA 21

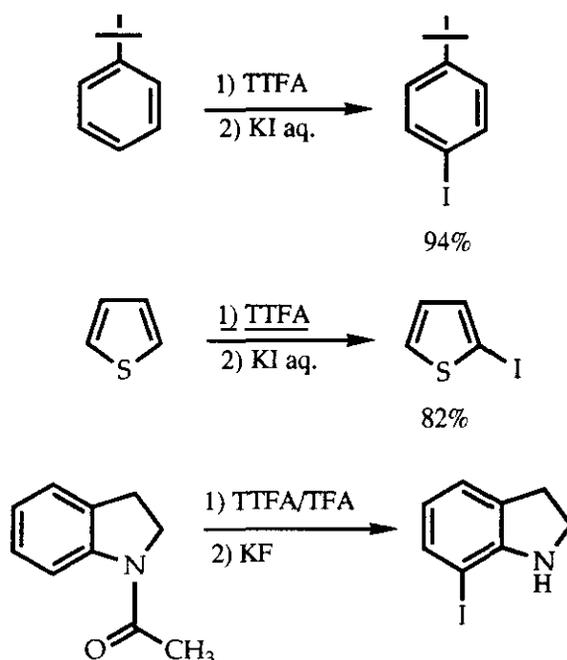
La mayor utilidad de los derivados de ariltalio está en la sustitución del metal por otros reactivos, lo que se traduce en un cambio de valencia del talio de +3 a +1. Sólo se conoce una reacción de desplazamiento del talio que no produce cambio de valencia, la nitrosación. Una adición de nitrito de alquilo y ácido clorhídrico a un derivado de ariltalio conduce de esta forma a nitrosoderivados⁹⁵, lográndose de esta forma compuestos que no se pueden obtener por nitrosación directa (*Esquema 22*).



ESQUEMA 22

El desplazamiento del talio puede producirse por aniones, cationes o radicales dependiendo en parte de las condiciones de reacción y de los reactivos empleados.

Los derivados de ariltalio por tratamiento con solución acuosa de yoduro potásico darán lugar a derivados yodados de forma instantánea con altos rendimientos, tanto en sistemas aromáticos⁹⁶⁻⁹⁸ como heterocíclicos⁹⁹ (Esquema 23).

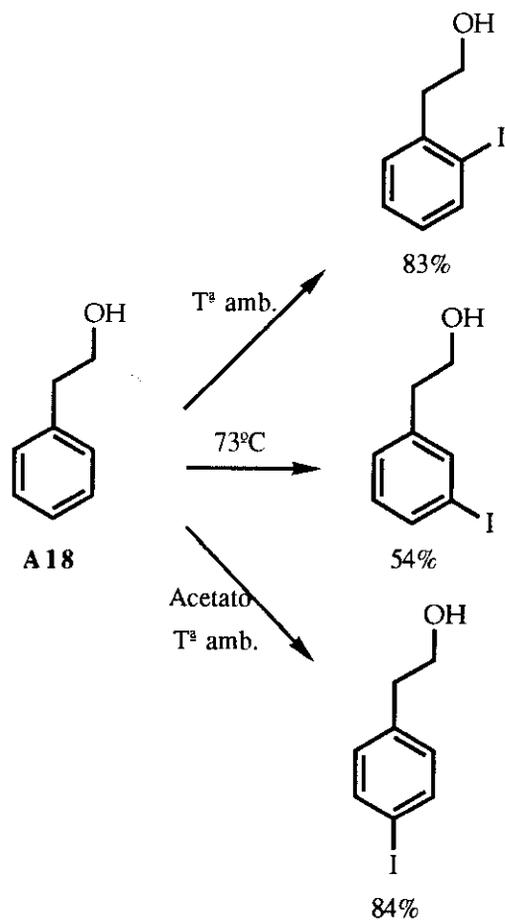


ESQUEMA 23

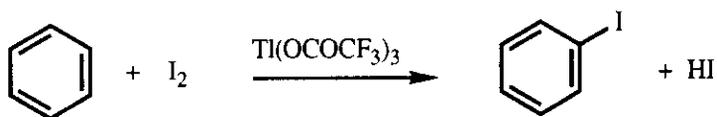
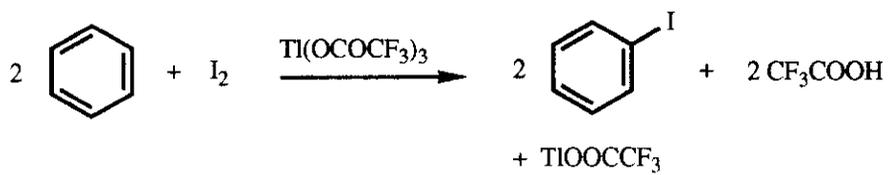
El empleo del concepto control de orientación permite la obtención selectiva de derivados o-, m- ó p-sustituídos, lo que se ilustra con el β -feniletanol (**A18**)^{96,100} (Esquema 24).

En casos en los que la talación da lugar a reacciones de oxidación competitivas que provoquen descomposición del sustrato se consigue la yodación de una forma alternativa, empleando yodo molecular como electrófilo y TTFA como agente oxidante del ácido yodhídrico liberado en la reacción⁹⁶.

Ishikawa y cols.¹⁰¹ estudian esta reacción en el benceno describiendo una sustitución electrofílica en el ditrifluoroacetato de feniltalio formado, por parte del I₂ molecular y oxidación posterior del yoduro formado a I₂, por adición del TI³⁺ (Esquema 25).



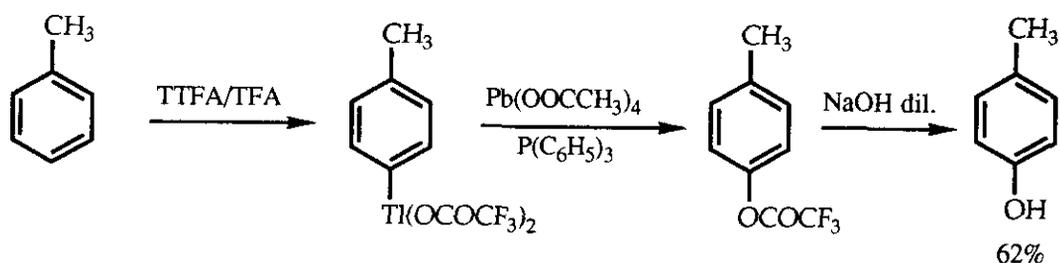
ESQUEMA 24



ESQUEMA 25

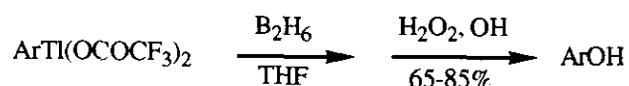
La reacción de derivados de ariltalio con haluros metálicos ha permitido también la obtención de derivados fluorados¹⁰², clorados^{103,104} y bromados¹⁰³.

Asímismo es fácil la introducción de agrupamientos hidroxilo⁹⁴, donde la trifenilfosfina actúa como agente reductor que evita una ulterior oxidación del fenol por el TTFA (*Esquema 26*).



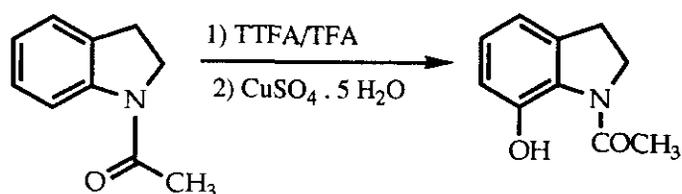
ESQUEMA 26

Asímismo se obtienen fenoles por tratamiento de organotalios con diborano, seguido de adición de agua oxigenada¹⁰⁵ (*Esquema 27*).



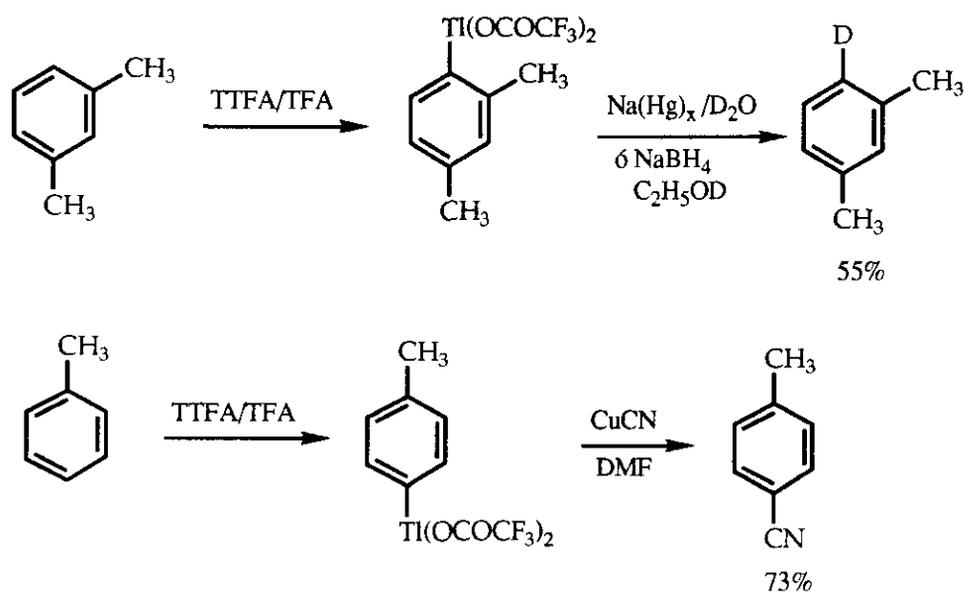
ESQUEMA 27

Somei y cols.¹⁰⁶ tratan derivados de indoliltalio con sulfato de cobre (II) pentahidratado, obteniendo directamente fenoles con un rendimiento del 42% (*Esquema 28*).



ESQUEMA 28

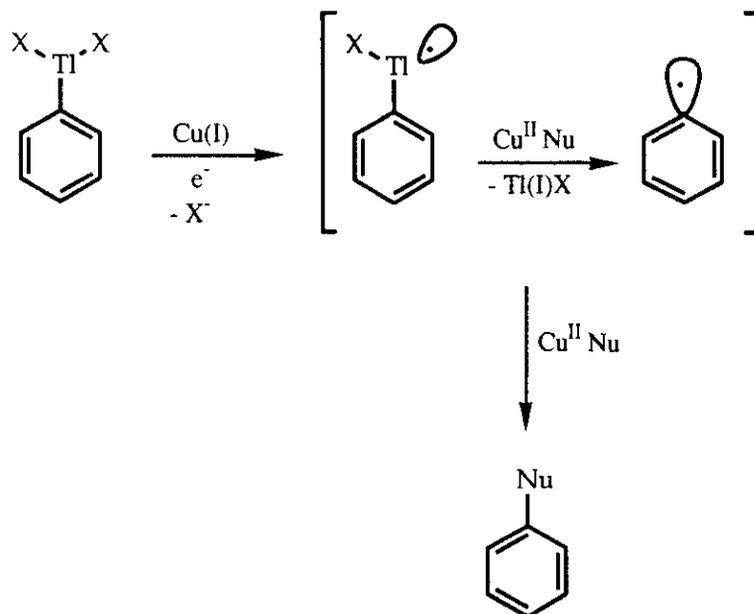
A continuación se ilustran reacciones de deuteración¹⁰⁷ y nitrilación¹⁰³ (*Esquema 29*).



Taylor y cols.¹⁰⁸ explican este último proceso a partir de una transferencia de electrones por parte del CuI, lo que estaría favorecido por el aumento del potencial de oxidación del Ti (III) en los intermedios de ariltalio (ArTiX₂).

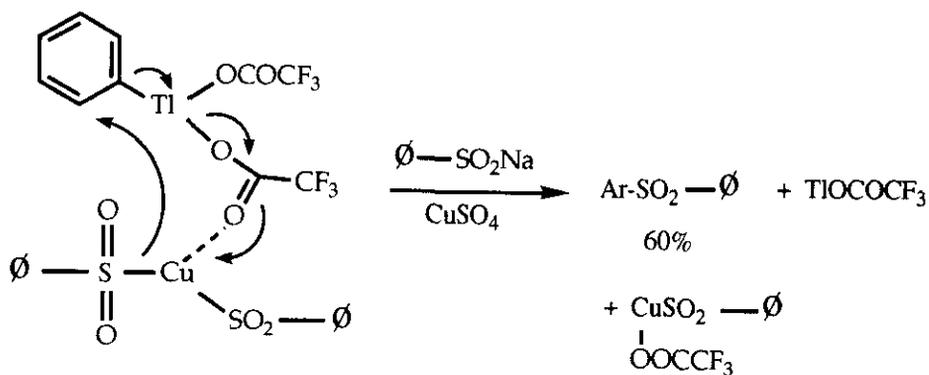
La transferencia electrónica inicial del CuI al bis(trifluoroacetato) de ariltalio conduce a especies del Ti (II) inestables. Homólisis del enlace C-Ti conduce a Ti (I) y a radical arilo.

El acetonitrilo que se emplea preferentemente en estas reacciones favorece la regeneración del CuI. El método permitiría la obtención de cianuros de arilo de arenos tanto ricos en electrones (dimetilaniol) como pobres en electrones (benzoato de metilo) (*Esquema 30*).



ESQUEMA 30

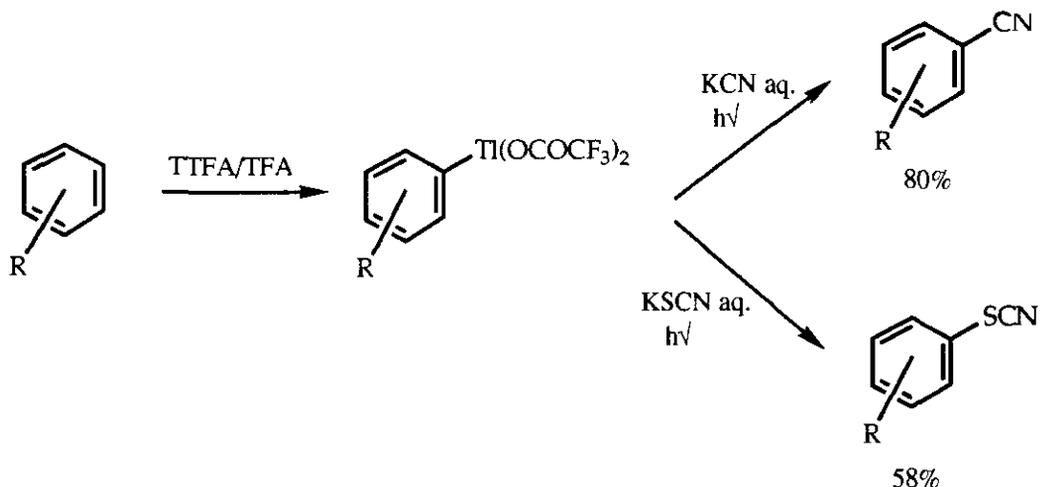
El empleo de sales de cobre permite también la obtención de sulfonas asimétricas¹⁰⁹ haciendo reaccionar los derivados de ariltalio con bencenosulfonato cúprico, siendo el mecanismo de reacción de tipo concertado iónico intermolecular, propuesto también como alternativo para la síntesis de nitrilos^{89,110} (Esquema 31).



ESQUEMA 31

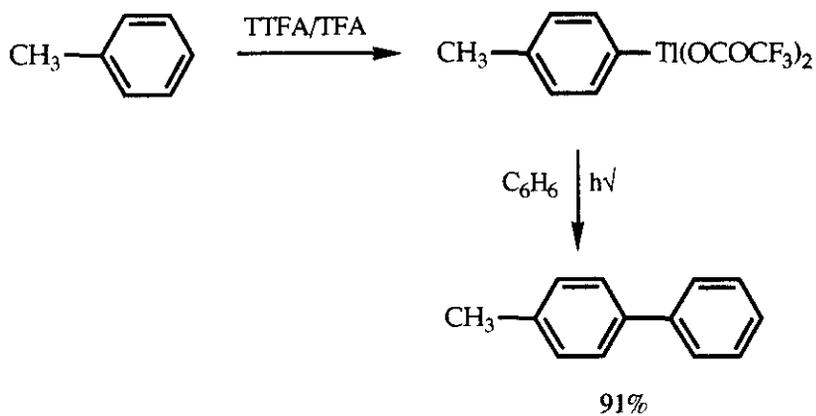
La aplicación de métodos fotoquímicos a los organotalio permite la escisión homolítica del enlace C-Ti produciéndose reacciones de tipo radicalar.

En este sentido son de destacar la irradiación de organotalios en solución de cianuro potásico⁹⁴ o tiocianato potásico¹¹¹ (Esquema 32).



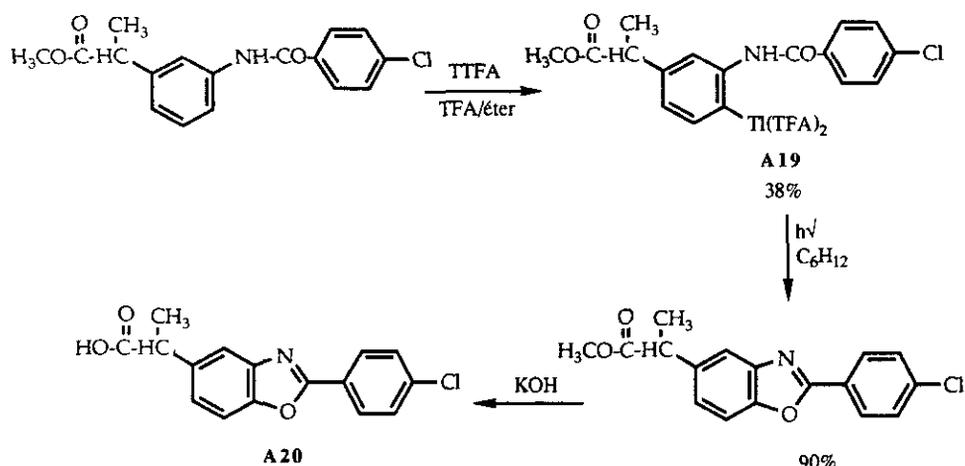
ESQUEMA 32

La irradiación de ditrifluoroacetatos de ariltalio en benceno da lugar a biarilos con altos rendimientos¹¹² (Esquema 33).



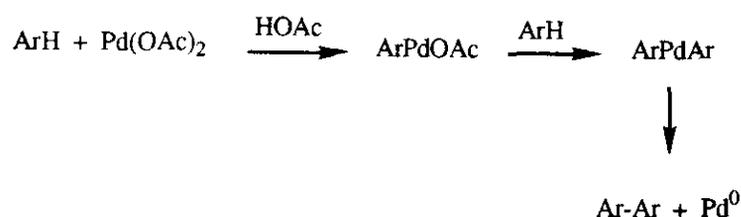
ESQUEMA 33

Irradiación de ditrifluoroacetato de o-tolilbenzanilidas (**A19**) conduce a benzoxazoles¹¹³ como demuestra la síntesis del antiinflamatorio benoxaprofen (ácido 2-(4-clorofenil)- α -metil-5-benzoxazol acético) (**A20**) (*Esquema 34*).



ESQUEMA 34

Entre los derivados organometálicos que se emplean para el acoplamiento biarílico, uno de los más versátiles son los derivados de paladio, que actúan por acoplamiento oxidativo^{14,114}, aplicándose el acetato de Pd (II) como catalizador para la formación de biarilos y poliarilos^{74,115-117}, ya que al comportarse como electrófilo permite la formación de los mismos, probablemente vía formación de intermedios $ArPdOAc$ (*Esquema 35*).



ESQUEMA 35

Desgraciadamente estas reacciones no son catalíticas, los rendimientos son pobres incluso en reacciones intramoleculares¹¹⁸ y su selectividad es escasa¹¹⁵, dado que en bencenos sustituidos se forman todos los isómeros posibles, con rendimientos equivalentes^{116,117}.

Ello ha llevado a estudiar la aplicación de diversas reacciones de metalación a la formación de biarilos.

Así, por ejemplo, la adición de iones Hg (II) a la reacción favorece la selectividad de acoplamiento del tolueno hacia la posición *para*, según describen Unger y Fouty¹¹⁹.

Al empleo de sales de Hg (II), se suman otras como el tetracetato de plomo, el cloruro férrico y el fluoruro de cobalto (CoF₃).

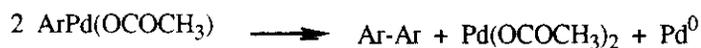
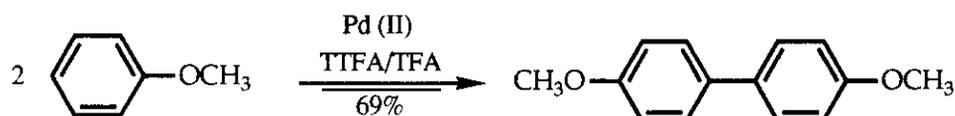
Entre ellas, las sales de plomo y cobalto son las que presentan mejores resultados¹²⁰.

Por otra parte hay que considerar que los derivados de organopaladio no sólo se generan por inserción en un enlace C-H aromático, sino que también pueden obtenerse por transmetalación de derivados arilméticos. En este sentido son de destacar los trabajos de Ryabov y cols.^{121,122}, que permiten obtener biarilos por reacciones mucho más selectivas y con altos rendimientos empleando trifluoroacetato de talio con cantidades catalíticas de acetato de paladio.

Estudios anteriores ya habían indicado que la adición catalítica de sales de Pd (II) a derivados de ariltalio favorece la formación de ésteres¹²³, arilolefinas^{124,125} y biarilos¹²⁶.

La transformación de benceno en bifenilo, que es de un 14% con trifluoroacetato de talio, aumenta hasta un 90% si se añaden cantidades catalíticas de acetato de paladio sin que se produzca precipitación de Pd (0).

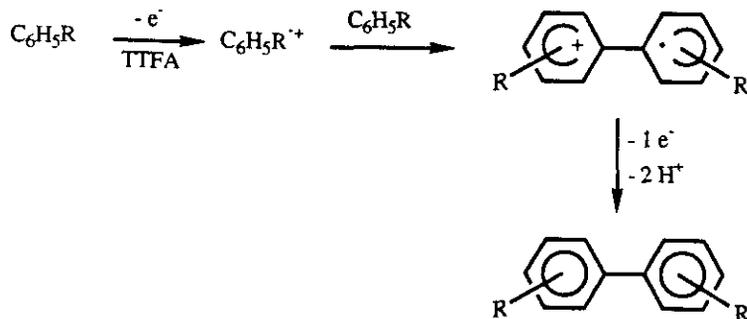
Los autores proponen para la formación de bifenilos el siguiente mecanismo, que explicaría también la regeneración del acetato de paladio (*Esquema 36*).



ESQUEMA 36

Los reactivos de talio (III) actúan en sistemas aromáticos activados como agentes oxidantes monoelectrónicos¹²⁷ lo que permite la síntesis de biarilos a partir de precursores no fenólicos y fenólicos.

El mecanismo postulado para el acoplamiento de biarilos a partir de precursores no fenólicos se sugiere en la secuencia de reacciones representada en el *esquema 37*, produciéndose inicialmente una

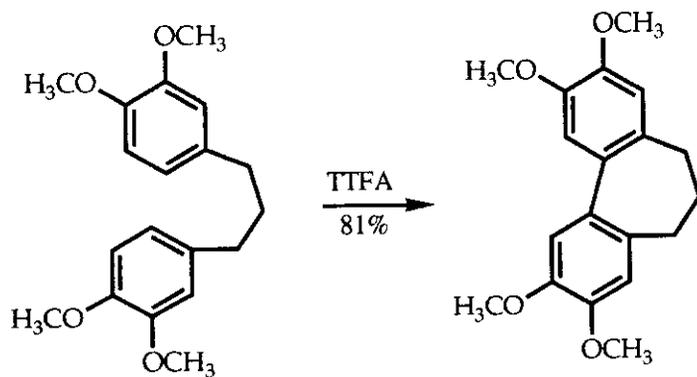
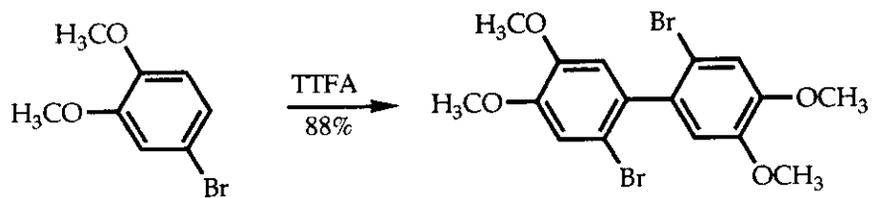


ESQUEMA 37

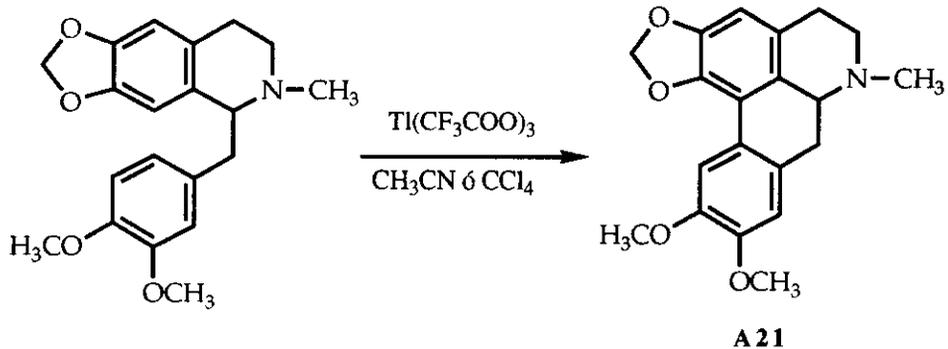
oxidación del sustrato aromático, portador de sustituyentes que favorezcan la sustitución electrofílica, para generar un catión radical. El electrófilo formado sufrirá un ataque nucleofílico por parte del sustrato aromático, produciéndose finalmente la aromatización oxidativa del intermedio, por acción del trifluoroacetato de talio.

Así el tratamiento de arenos portadores de agrupamientos donadores de electrones con trifluoroacetato de talio en ácido trifluoroacético, tetracloruro de carbono o acetonitrilo y eterato de trifluoruro de boro da lugar a biarilos por acoplamiento inter e intramolecular¹²⁸ (*Esquema 38*).

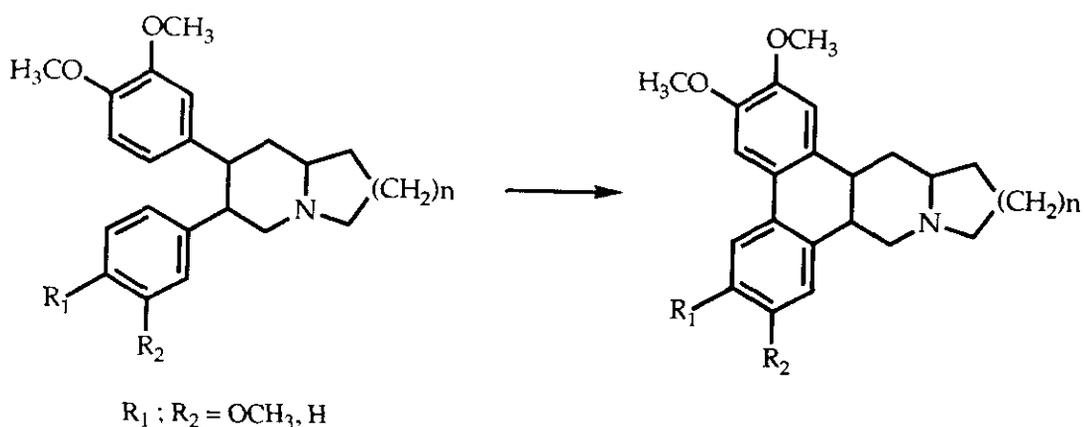
Su aplicación ha sido útil en la síntesis de alcaloides como la aporfina ocoteína (**A21**)⁴ (*Esquema 39*) de isoquinolinas¹¹⁹ o de alcaloides fenantro-quinolizidínicos e indolizidínicos^{129,130} como tiloforina y criptopleurina (*Esquema 40*).



ESQUEMA 38



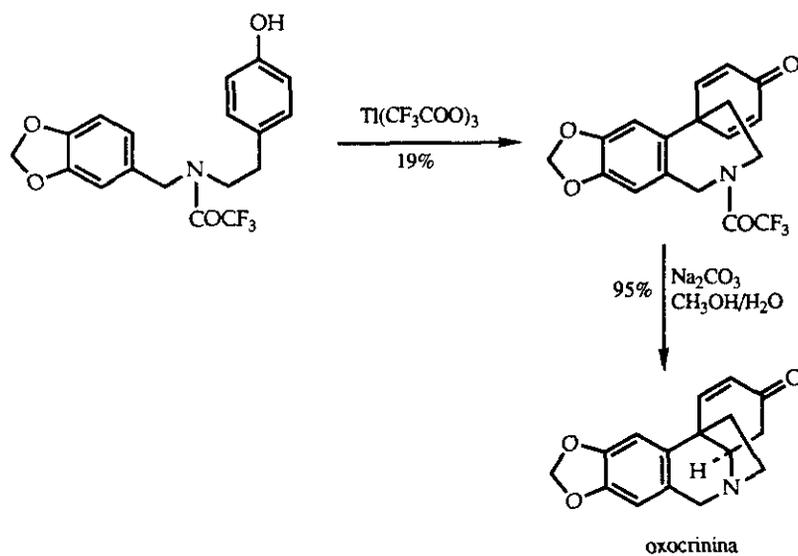
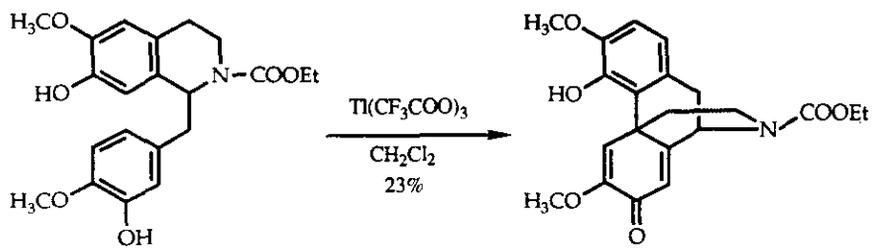
ESQUEMA 39



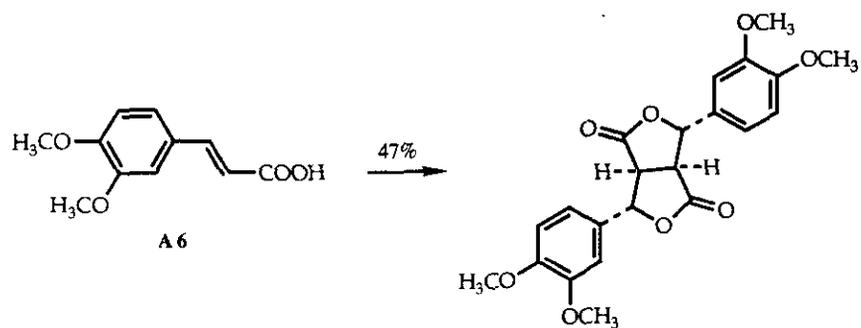
ESQUEMA 40

En el caso del acoplamiento oxidativo fenólico¹³¹⁻¹³³ se postula que el mecanismo transcurre igualmente vía catión radical. En este campo son de destacar los trabajos de Schwartz y cols.¹³²⁻¹³⁵ sobre derivados morfínicos y alcaloides de amarilidáceas (*Esquema 41*).

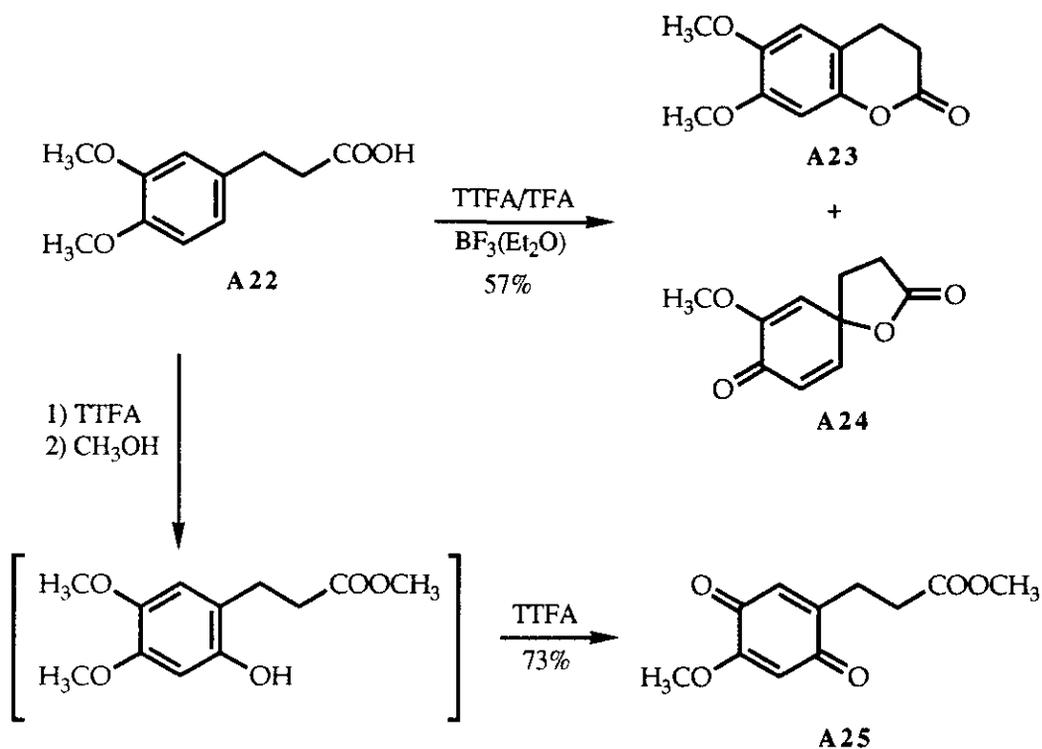
La formación de cationes radicales puede también dar lugar a reacciones de captura intramolecular lo que permitiría nuevas rutas sintéticas para obtener sistemas heterocíclicos. En este sentido se han descrito dos en la literatura: la síntesis de bislactonas por dimerización oxidativa de ácidos cinámicos (**A6**), mencionada anteriormente^{12,13} (*Esquema 42*) y la oxidación de ácidos 3-(alcoxiaril)propiónicos (**A22**) que permite la obtención de dihidrocoumarinas (**A23**), lactonas espiránicas (**A24**) y p-benzoquinonas (**A25**)^{136,137} (*Esquema 43*), que se analizará detalladamente más adelante.



ESQUEMA 41

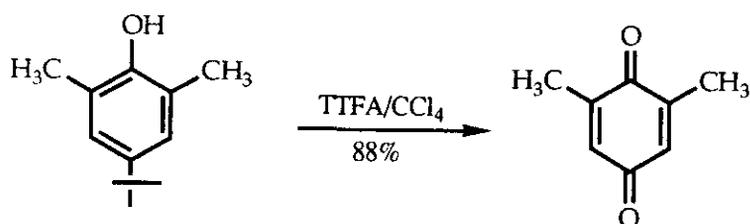


ESQUEMA 42



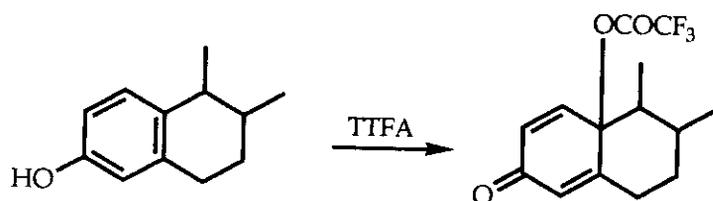
ESQUEMA 43

En la transformación de fenoles a quinonas el proceso oxidativo transcurre aparentemente por una transesterificación mediada por el trifluoroacetato de talio^{138,139}. Es de destacar que en esta reacción los sustituyentes en posición 4 se pueden reemplazar por oxígeno para dar la p-quinona correspondiente. Las reacciones se caracterizan por sus muy buenos rendimientos^{89,139,140} (*Esquema 44*).



ESQUEMA 44

La confirmación del mecanismo postulado por McKillop y cols. la tenemos en la formación del quinol esteroidico sintetizado por Coombs y cols.¹⁴¹ (*Esquema 45*).



ESQUEMA 45

Análogamente, Yamada y cols.¹⁴² oxidan p-alquilfenoles con triperclorato de talio en ácido perclórico acuoso para obtener los p-quinoles correspondientes con buenos rendimientos (*Esquema 46*).



ESQUEMA 46

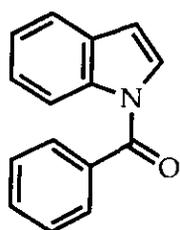
2. MÉTODOS Y RESULTADOS

2.1. ESTUDIO DE ARILACIÓN DE BENZOILNDOLES Y BENZANILIDAS CON ACETATO DE PALADIO

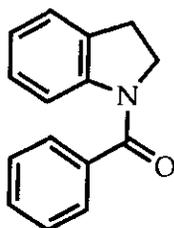
Los objetivos sintéticos iniciales perseguidos en el presente trabajo son los siguientes:

A) Estudiar el comportamiento de benzoilindoles sustituidos frente a reacciones de arilación con acetato de paladio y trifluoroacetato de talio (A26,A27)

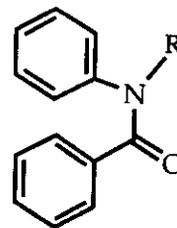
B) Estudiar el comportamiento de las benzanilidas frente a las sales de paladio y talio (A28).



A 26



A 27



A 28

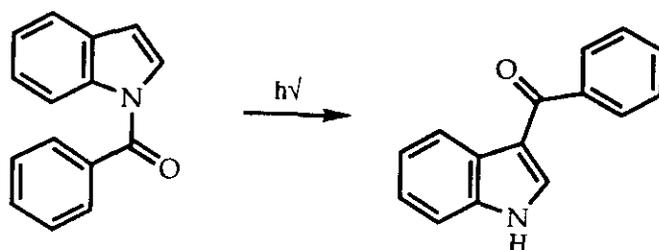
2.1.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

Hasta hace diez años no se había estudiado el empleo de sales metálicas en las reacciones de arilación de indoles y pirroles, como un método de síntesis eficiente.

La aplicación del acoplamiento oxidativo a la arilación de indoles y pirroles se reduce en la literatura al estudio de 1- y 3-acilindoles y 1-acilpirroles. En el caso de los indoles las primeras ciclaciones de benzoilindoles las observaron Itahara y cols.⁷⁶.

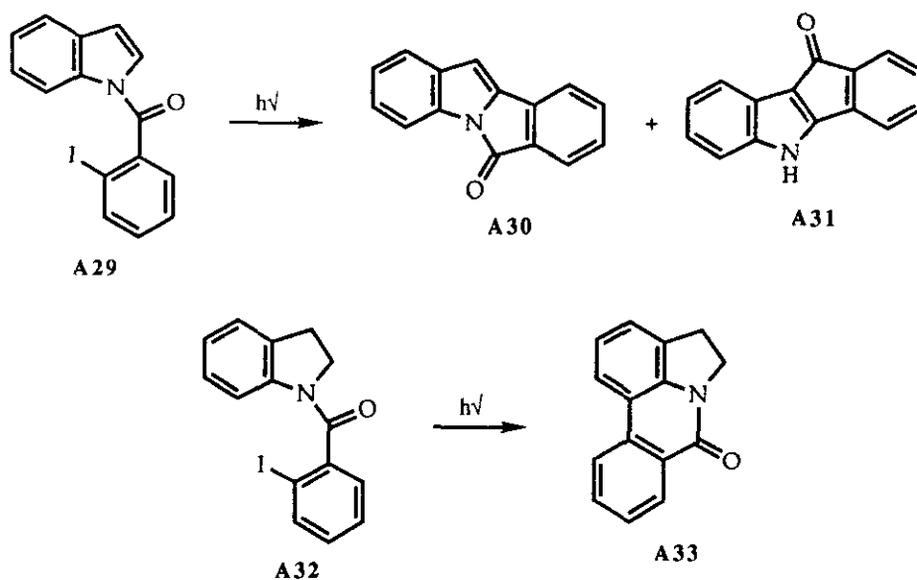
Anteriormente sólo se habían realizado estudios de fotólisis de benzoilindoles. Carruthers y Evans¹⁴³ no han observado ciclaciones

intramoleculares en 1-benzoilindoles. La irradiación de estos derivados sólo dió lugar a una transposición a 3-benzoilindoles (*Esquema 47*).



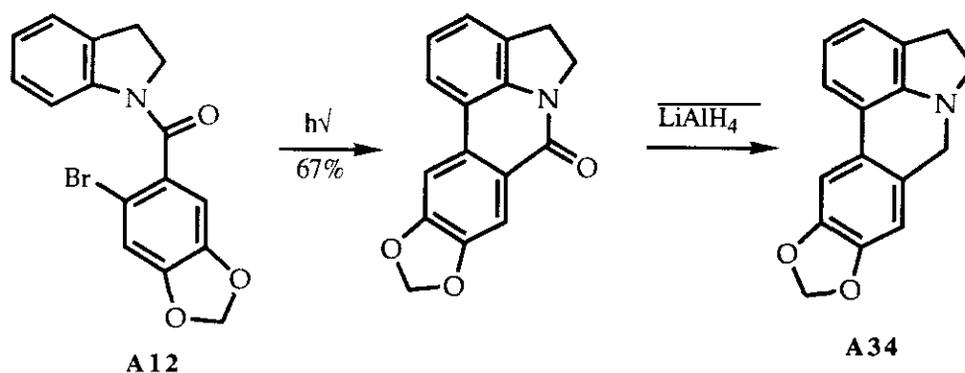
ESQUEMA 47

Por otra parte, se vió que la irradiación de 1-o-iodobenzoilindol (**A29**) lleva a la formación de isoindolo[2,1-a]indol-6-ona (**A30**) y de indeno[1,2-b]indol-10(5*H*)ona (**A31**). Una ciclación hacia la posición 7 del indol, para obtener derivados de pirrolofenantridona (**A33**), sólo la consiguieron estos autores irradiando 1(o-iodo)benzoilindolina (**A32**) (rendimientos inferiores al 10%) (*Esquema 48*).



ESQUEMA 48

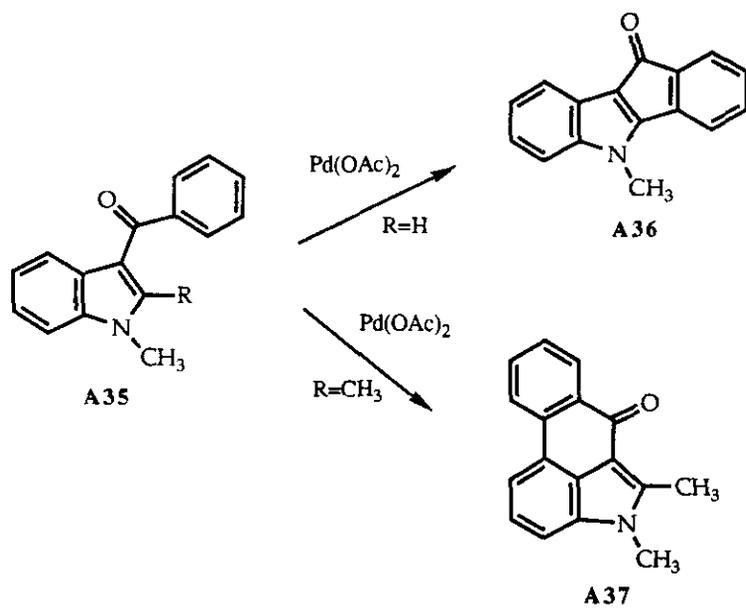
En este sentido, Hara y cols.⁷¹, habían descrito la fotociclación de N(2-bromo-4,5-metilendioxi)benzoilindolina (**A12**) a anhidrolicorina (**A34**) con rendimientos superiores al 60%. Zee-Cheng y cols. obtienen a su vez, por fotociclación de análogos de **A12**, una serie de derivados de pirrolofenantridona con buenos rendimientos⁷ (*Esquema 49*).



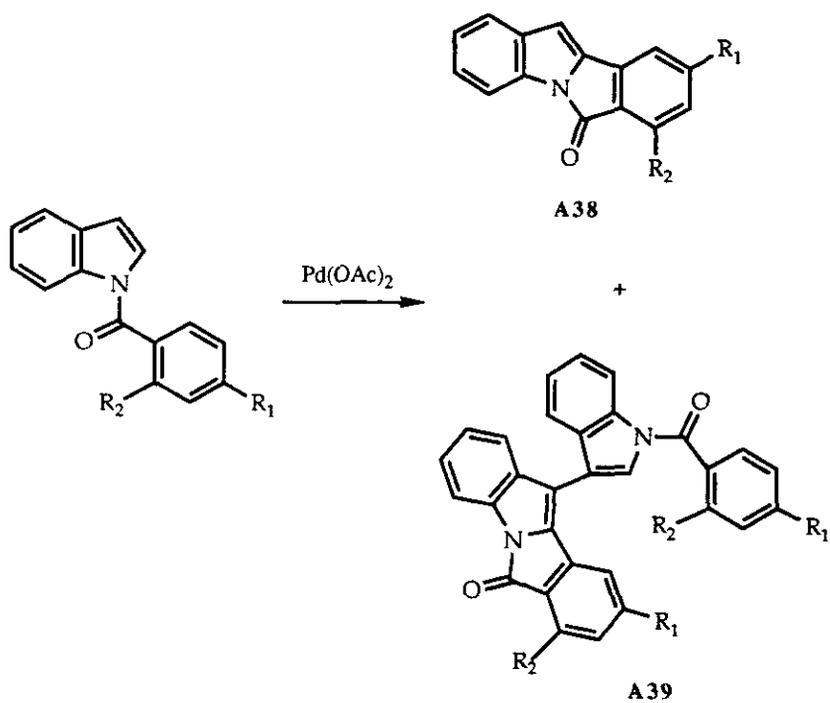
ESQUEMA 49

La reacción de ciclación oxidativa de 3-benzoil-1-metilindol (**A35**) con acetato de paladio (II) da lugar a 5-metil-5,10-dihidroindeno[1,2-b]indol-10-ona (**A36**). Una sustitución de la posición 2 del indol con metilo fuerza la ciclación hacia la posición 4 del indol, obteniéndose 4,5-dimetil-4,6-dihidronafto[3,2,1-cd]indol-6-ona (**A37**) con rendimientos algo inferiores⁷⁶ (*Esquema 50*).

El calentamiento de 1-benzoilindol con acetato de paladio (II) en ácido acético, conduce a su vez a una ciclación oxidativa por la posición 2, dando lugar a 6*H*-isoindolo[2,1-a]indol-6-onas (**A38**)¹⁴⁴ (*Esquema 51*).



ESQUEMA 50



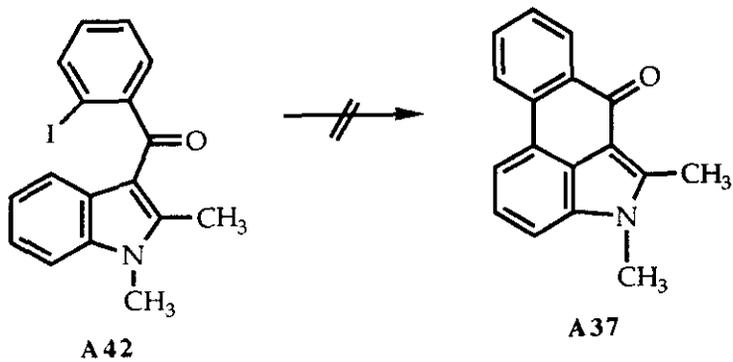
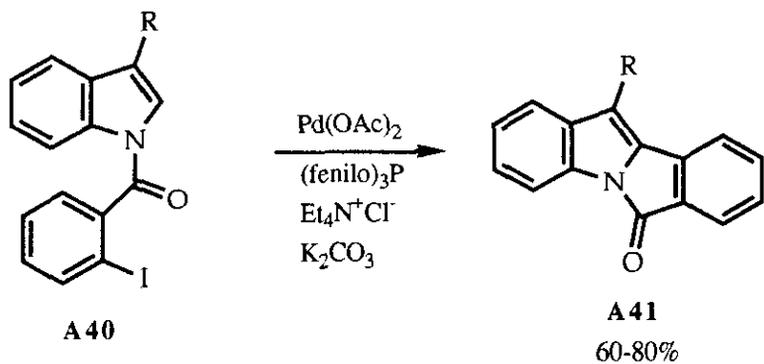
ESQUEMA 51

Los rendimientos se verán afectados por la presencia de sustituyentes en posición orto del benzoilo, cuyo efecto estérico influye negativamente en la ciclación.

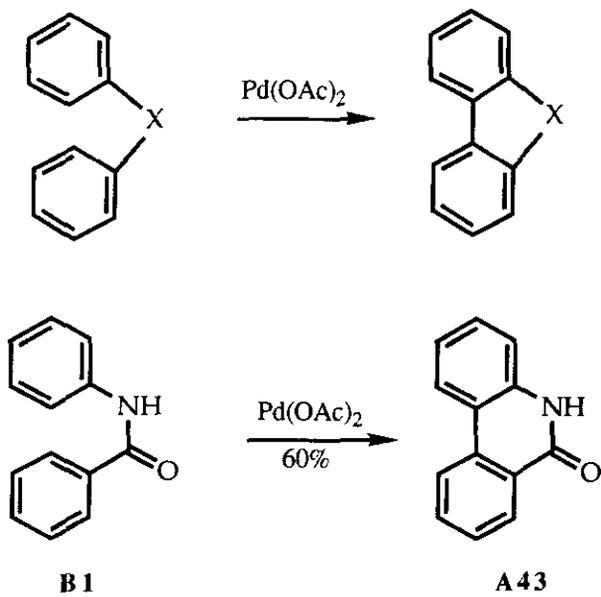
Al lado de los productos de ciclación, se ha observado la formación de dímeros (**A39**), en pequeñas cantidades, así como la hidrólisis a ácido benzoico¹⁴⁵. La aplicación del método a ensayos de ciclación en el 1-benzoilcarbazol no dió los resultados esperados.

Recientemente¹⁴⁶ se ha procedido a la ciclación de 1(o-iodo)benzoilindol (**A40**) aplicando la reacción de Heck¹⁴⁷, que se basa en la arilación de olefinas catalizada por paladio. Se obtiene exclusivamente isoindolo[2,1-a]indol-6-ona (**A41**) con rendimientos superiores a las ciclaciones con acetato de paladio. Esta reacción sólo es aplicable a las posiciones 2,3- del indol y del pirrol, que se asemejan más a un sistema olefínico. Los autores no han logrado reacciones de arilación en el anillo bencénico por este método. Los ensayos de ciclación de 1,2-dimetil-3(o-iodo)benzoilindol (**A42**) a 4,5-dimetil-nafto[3,2,1-cd]indol-6-ona (**A37**) no fructificaron (*Esquema 52*).

Por otra parte, además de los estudios de acoplamiento oxidativo de biarilos y poliarilos con acetato de paladio, se han realizado algunos estudios de acoplamiento oxidativo intramolecular de difeniléteres y compuestos relacionados⁷⁵, lográndose entre ellos también la ciclación de benzanilida (**B1**) a 6-fenantridona (**A43**) (*Esquema 53*).



ESQUEMA 52



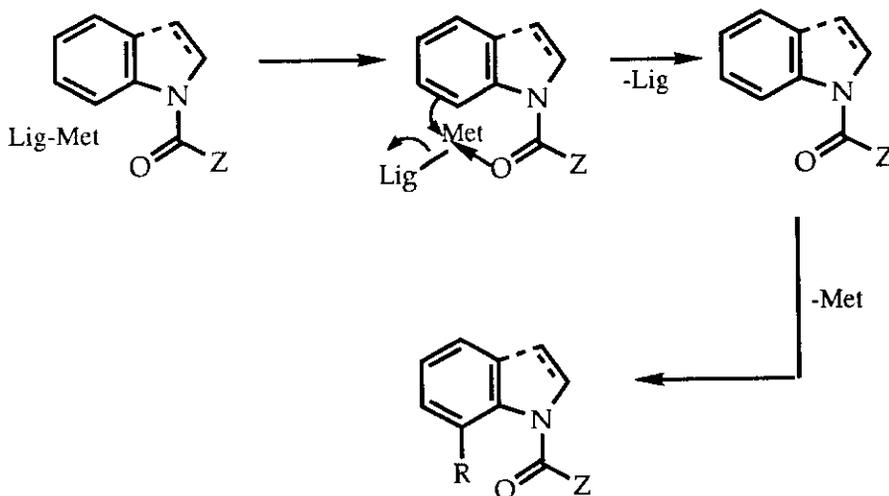
ESQUEMA 53

Sobre la base de estos antecedentes, se ha considerado de interés ampliar el estudio de las ciclaciones oxidativas en el indol.

Por una parte se deseaba estudiar la influencia que pueden ejercer determinados sustituyentes sobre la ciclación intramolecular.

Por otra parte, dada la regioselectividad que presentan los derivados de talio, se requiere analizar la utilidad del trifluoroacetato de talio en las ciclaciones de estas estructuras.

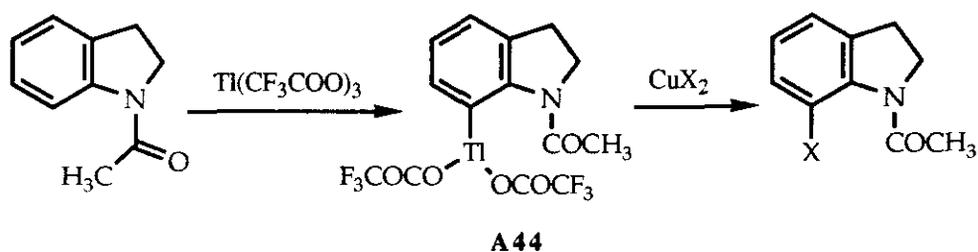
En principio, tanto en los 1-benzoilindoles como en 1-benzoil-2,3-dihidroindoles y benzanilidas, es de esperar que la presencia del agrupamiento acilo permita una coordinación con el reactivo metálico, favoreciendo un ataque en la posición 7 de indoles e indolinas o en posición 2',6' de las anilidas. De esta forma se podría lograr una metalación regioselectiva susceptible de posteriores funcionalizaciones (*Esquema 54*).



ESQUEMA 54

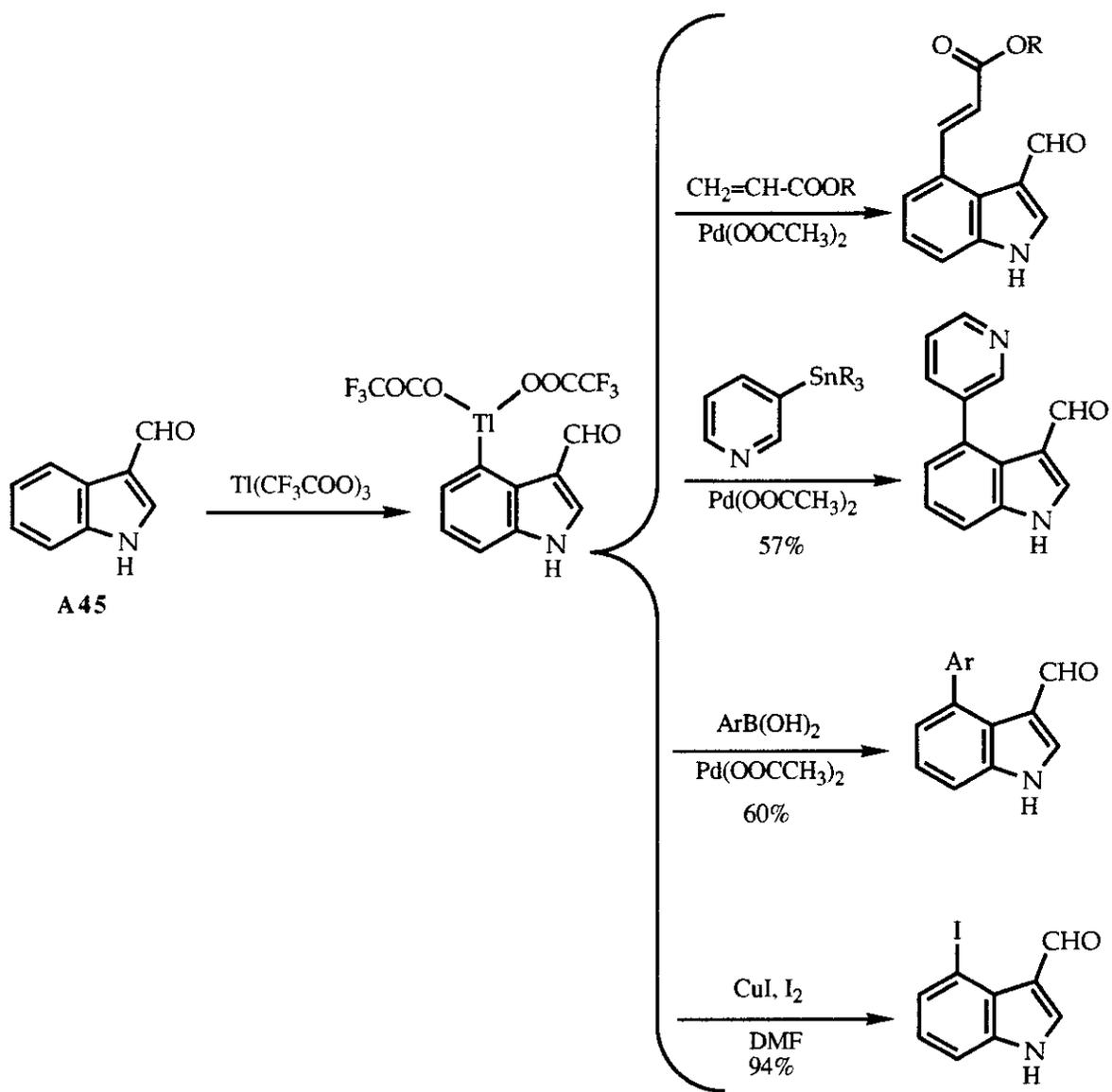
En este sentido son de destacar los estudios realizados por Somei y cols.¹⁴⁸ que logran la funcionalización de 2,3-dihidroindoles en posición

7 a través de sales de bis-trifluoroacetato de 2,3-dihidro-7-indolitalio (A44)⁹⁶ (Esquema 55).



ESQUEMA 55

Estudios paralelos realizados por este mismo grupo investigador ya han demostrado la viabilidad del método para la sustitución regioselectiva en la posición 4 del indol, empleando 3-formilindoles (A45)¹⁴⁹⁻¹⁵² (Esquema 56).



ESQUEMA 56

2.1.2. SÍNTESIS DE BENZOILINDOLES

Para realizar el estudio del acoplamiento de benzoilindoles sustituidos se han elegido los sistemas de 1-benzoil-2- y 3-metilindol, 1-benzoil y 1(p-metoxibenzoil)5,6-dimetoxindol y 1(p-metoxibenzoil)-4,6-dimetoxindol-2,3-dicarboxilato de metilo, con el fin de ver:

a) la influencia que podría ejercer el impedimento estérico, en los primeros casos.

b) el efecto director de los sustituyentes, en los dos últimos sistemas.

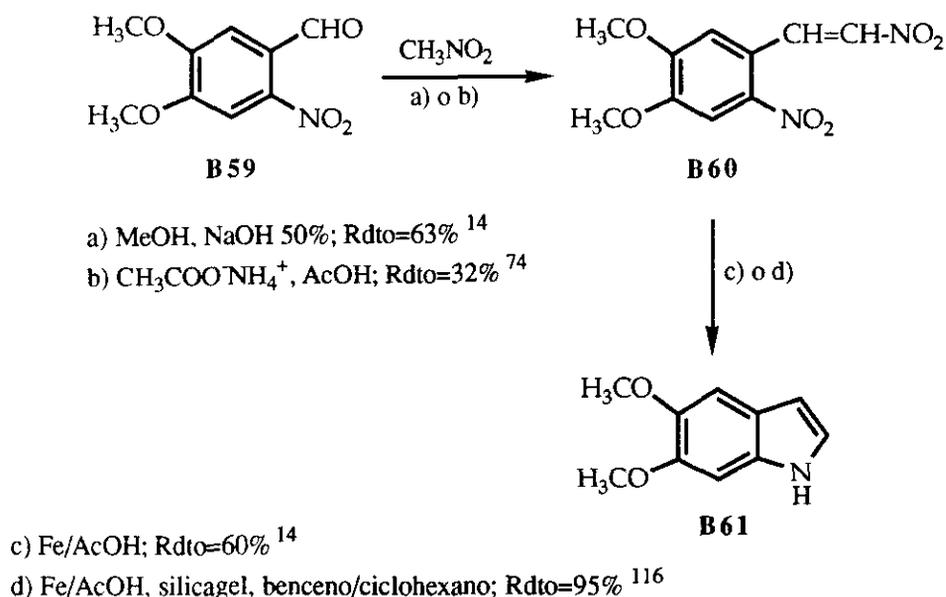
En lo que respecta al sistema de 4,6-dimetoxindol es de destacar la facilidad con que se realizan en él las reacciones de formilación y acilación en posición 7¹⁵³. Por otra parte la presencia de metoxilos en posición 4 favorecería la formación de catión radical, intermedio responsable de las reacciones de arilación¹⁴.

La síntesis de los indoles metoxilados, necesarios para las reacciones de acilación, se ha realizado por los métodos descritos en la literatura.

2.1.2.1. SÍNTESIS DE 5,6-DIMETOXINDOL

La estructura de 5,6-dimetoxindol (**B61**) se puede obtener por cinco rutas de síntesis diferentes:

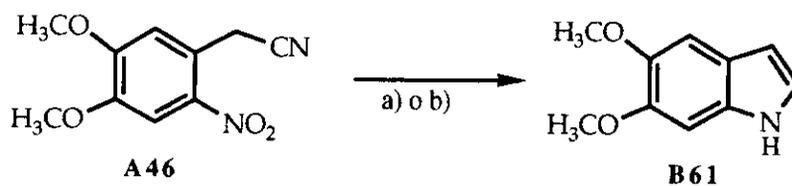
En el *esquema 57* se resume la ruta sintética a partir del



ESQUEMA 57

6-nitroveratraldehído (**B59**)¹⁵⁴⁻⁵⁶. Es de destacar que la condensación a dinitroestireno (**B60**) se produce con mejores resultados en medio básico. Por otra parte, la ciclación reductiva del 2,β-dinitroestireno a indol se realiza normalmente con Fe en ácido acético. Los rendimientos generalmente pobres en esta reacción, se deben a la formación de dímeros por la reacción entre el estireno e intermedios básicos y se pueden mejorar notablemente realizando la ciclación en presencia de silicagel¹⁵⁶. Esta última actúa como agente adsorbente de los intermedios polares formados en la reacción.

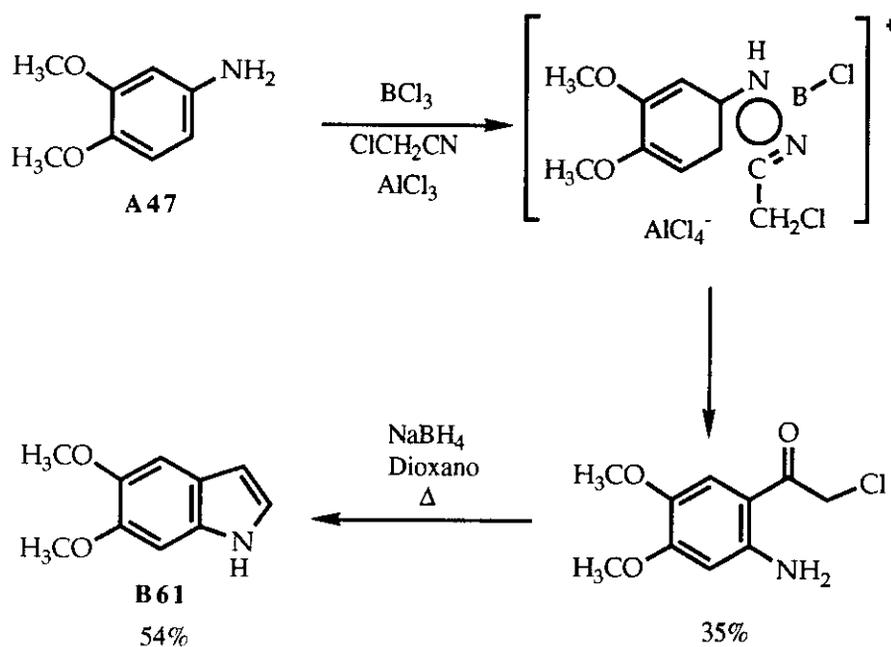
En los *esquemas 58-61* se describen las síntesis a partir de 4,5-dimetoxi-2-nitrofenil acetonitrilos (**A46**)^{157,158}, dimetoxianilina (**A47**)¹⁵⁹, o-nitrotolueno (**A48**)¹⁶⁰ y N(o-bromofenetil)acetamida (**A49**)¹⁶¹, respectivamente.



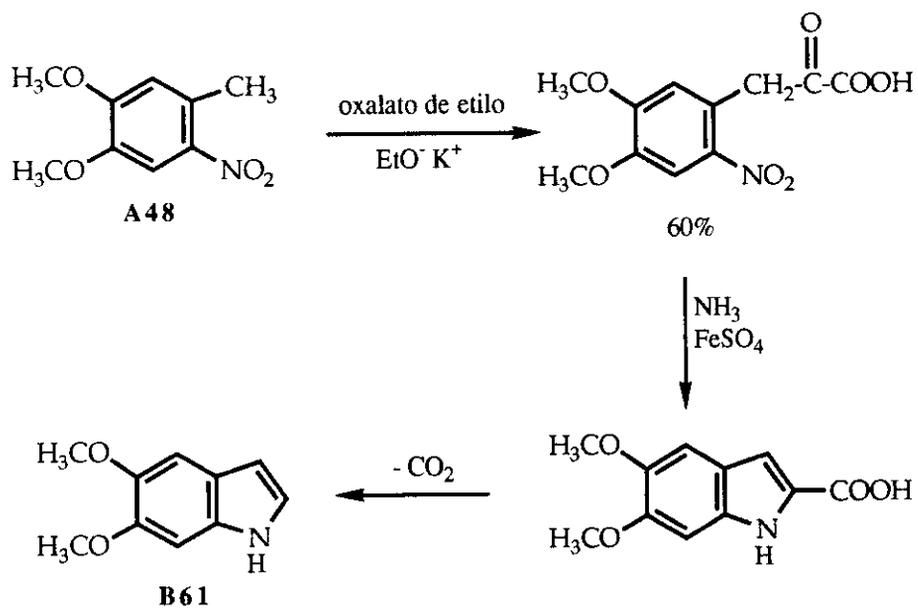
a) H₂, Pd/c, 3 atm, 80°C, 1,5 h Rdto=60%
 b) H₂, Ni Raney Rdto=50%

ESQUEMA 58

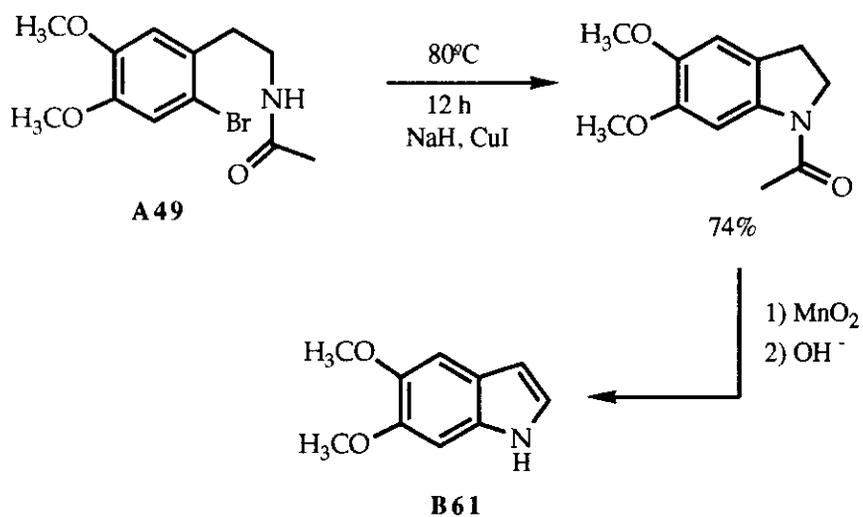
Se observan rendimientos relativamente bajos en la acilación de Sugawawa y cols.¹⁵⁹ (*Esquema 59*) al igual que en la reacción de descarboxilación en el método descrito por Oxford y Raper¹⁶⁰ (*Esquema 60*).



ESQUEMA 59



ESQUEMA 60



ESQUEMA 61

Para la síntesis de 5,6-dimetoxindol (**B61**) se ha elegido la primera ruta descrita, empleando como producto de partida el nitroveratraldehído.

La nitración del veratraldehído se ha realizado con ácido nítrico en ácido acético glacial según el método descrito por Borsche y Bartheimer¹⁶², obteniéndose rendimientos del 88%.

El empleo de ácido nítrico concentrado como agente nitrante, según describe Fletscher¹⁶³ no permite resultados reproducibles, debido probablemente al efecto oxidante del ácido nítrico concentrado empleado.

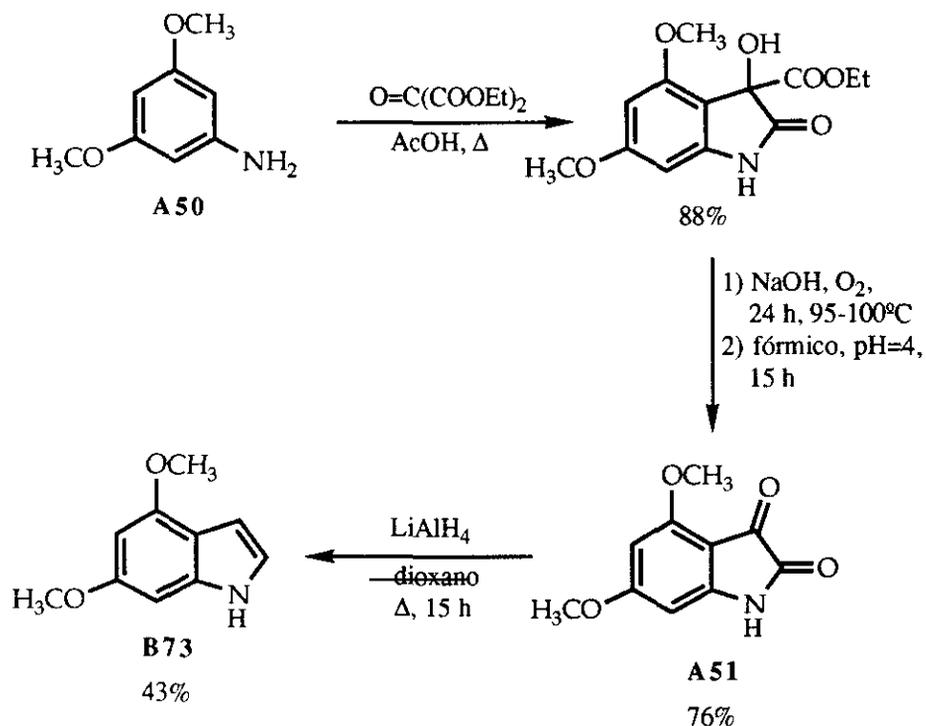
Los ensayos de condensación aldólica del nitroderivado con nitrometano, tanto en metanol y NaOH al 50%¹⁵⁴ como en ácido acético y acetato amónico¹⁶³, han permitido obtener el 4,5-dimetoxi-2, β -dinitroestireno (**B60**) con rendimientos del orden del 42%.

La reducción final del estireno, para obtener el indol, se ha realizado con Fe en ácido acético, empleando silicagel y una mezcla de disolventes no polar (benceno:ciclohexano 1:3), según describen Sinhababu y Borchardt¹⁵⁶.

2.1.2.2. SÍNTESIS DE 4,6-DIMETOXINDOL

La síntesis de 4,6-dimetoxindoles se ha abordado en la literatura por dos métodos diferentes, que emplean como producto de partida la 3,5-dimetoxianilina (**A50**):

a) Brown, Skinner y De Graw¹⁵³ obtienen, por condensación con mesoxalato de dietilo y oxidación posterior, la 4,6-dimetoxisatina (**A51**), con buenos rendimientos. La transformación al indol sólo se logra por reducción con hidruro de litio y aluminio, obteniéndose rendimientos aceptables (*Esquema 62*).

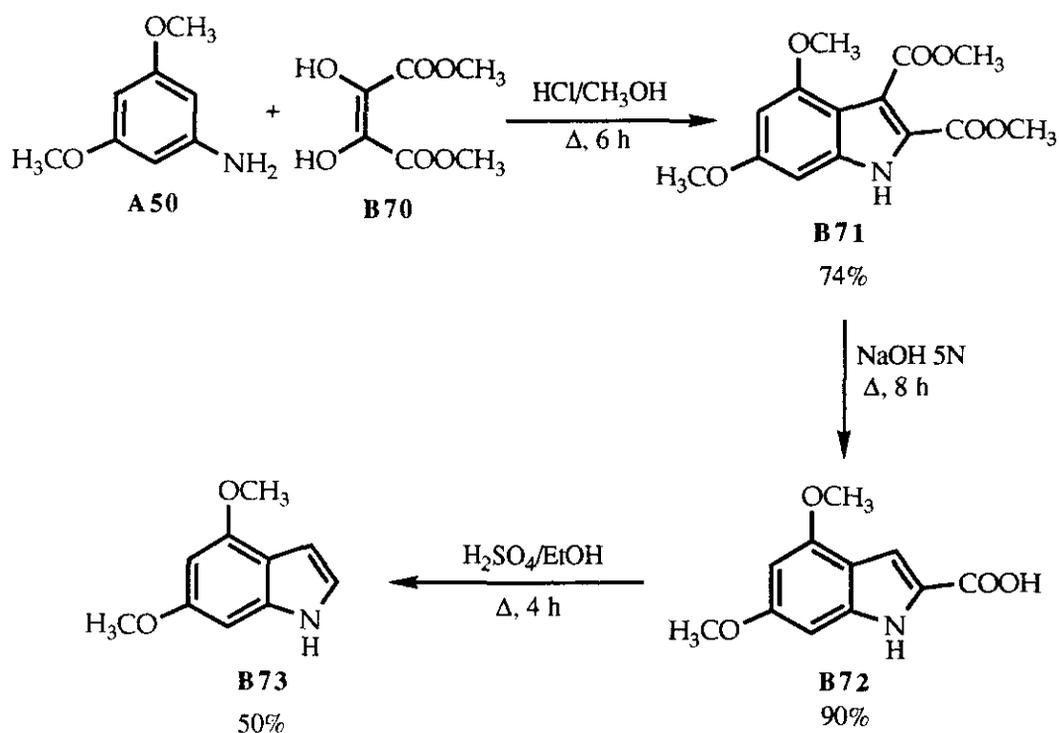


ESQUEMA 62

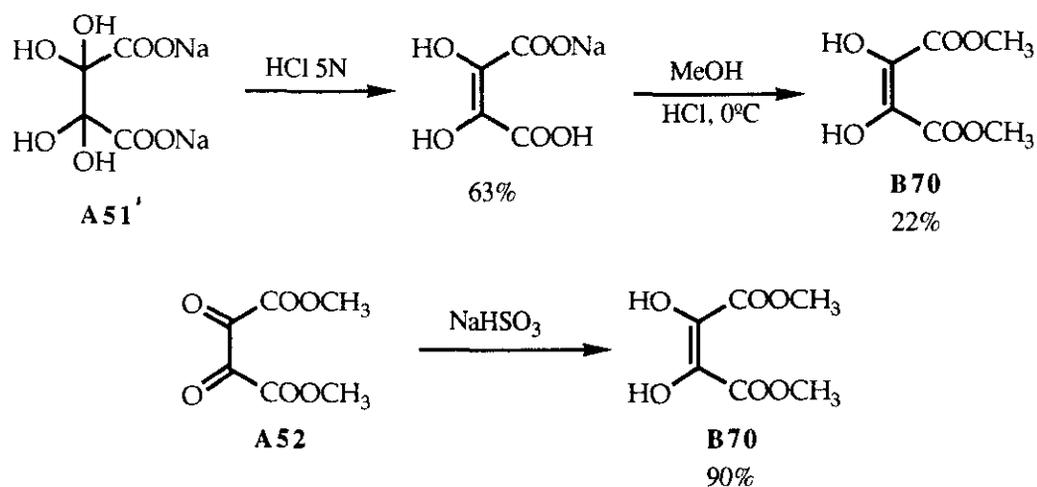
b) Black y cols.¹⁶⁴ aplican la síntesis de Bischler para la formación del indol dicarboxilato de metilo, condensando la dimetoxianilina (**A50**) con dihidroximaleato de metilo (**B70**), con excelente rendimiento. Hidrólisis y descarboxilaciones posteriores permitirán obtener el indol (*Esquema 63*).

Hemos optado por el método de Black y cols.¹⁶⁴ que presenta rendimientos globales más altos.

La síntesis de dihidroximaleato de metilo (**B70**) se puede abordar según Fox¹⁶⁵ por deshidratación y posterior esterificación de dihidroxitartrato disódico (**A51'**) o por reducción de 2,3-dioxosuccinato de metilo (**A52**) con bisulfito sódico (*Esquema 64*).



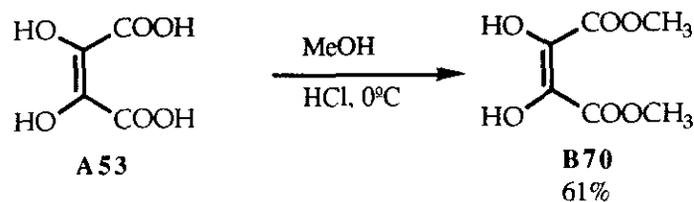
ESQUEMA 63



ESQUEMA 64

Para la síntesis de dihidroximaloato de metilo (**B70**) hemos empleado el ácido dihidroximaloico hidratado comercial (**A53**), en vez de la sal monosódica como describe Fox, logrando por saturación a 0°C con

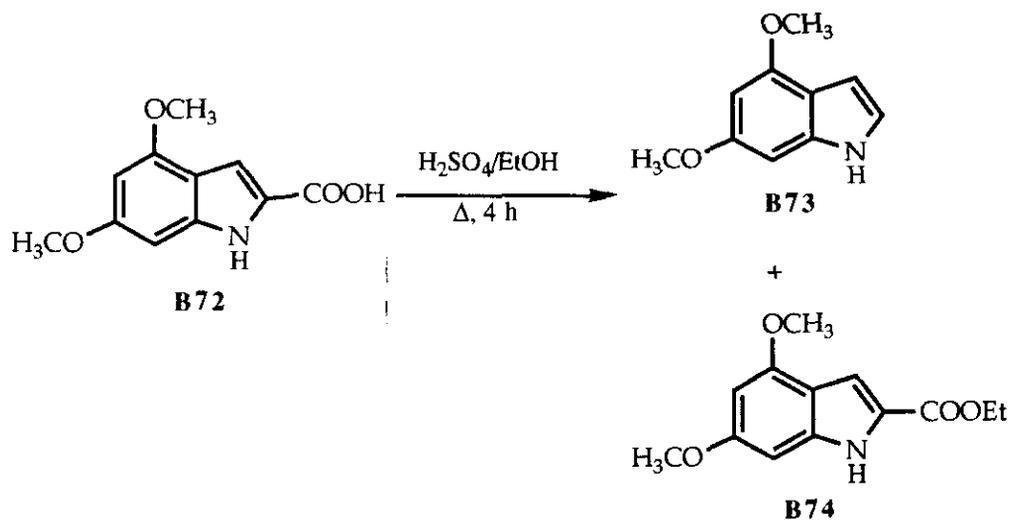
corriente de HCl un considerable aumento del rendimiento, del 22 al 61 % (*Esquema 65*).



ESQUEMA 65

La reacción de Bischler entre el dihidroximaleato de metilo (**B70**) y dimetoxianilina (**A50**) conduce al 4,6-dimetoxindol-2,3-dicarboxilato de dimetilo (**B71**), que se hidroliza en medio básico, produciéndose descarboxilación de uno de los agrupamientos ácidos, para dar el ácido 4,6-dimetoxindol-2-carboxílico (**B72**), con rendimientos del orden del 86%.

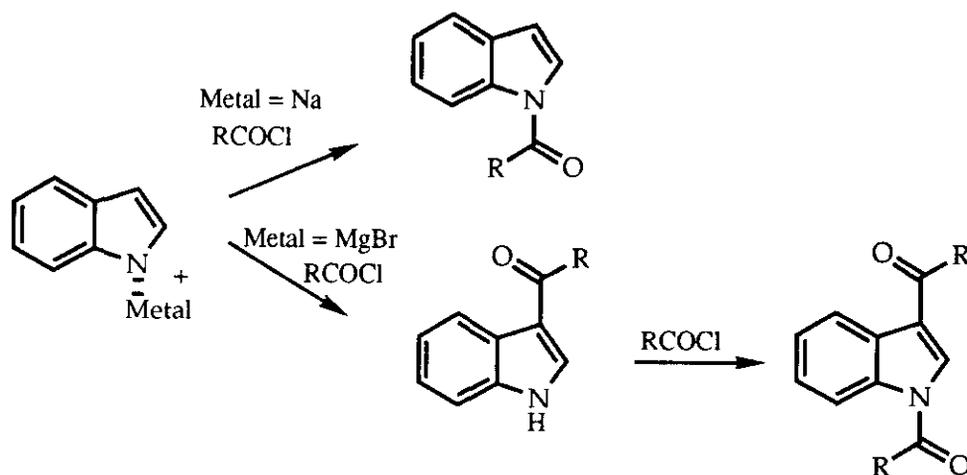
El ácido se sometió a hidrólisis con $H_2SO_4/EtOH$, en las condiciones descritas por Black y cols.¹⁶⁴, obteniéndose una mezcla de dos productos, que cromatografiada en columna de silicagel, empleando una mezcla de diclorometano/éter de petróleo (8/2) como eluyente, da 4,6-dimetoxindol-2-carboxilato de etilo (**B74**) y 4,6-dimetoxindol (**B73**), en una proporción 4/6, con rendimientos relativamente bajos (*Esquema 66*).



ESQUEMA 66

2.1.3. N-ACILACIÓN DE INDOLES

Las reacciones de N-acilación de los indoles se producen, por regla general, de una forma desuniforme¹⁶⁶. Al igual que en las reacciones de alquilación, las reacciones de acilación estarán afectadas por la formación de especies aniónicas de tipo N o C, obteniéndose, en consecuencia, según la sal empleada, diferentes derivados acilados. La sal sódica¹⁶⁷⁻¹⁷⁰ conduce preferentemente al N-acilderivado y en los derivados de Grignard^{171,172} predomina generalmente la acilación en posición 3 (*Esquema 67*).



ESQUEMA 67

Esto se explica en base a la teoría "ácido-base débil-fuerte", donde la formación de sales con metales alcalinos débiles, entre los que contarían las sales de sodio y potasio, propiciaría la N-acilación; en cambio, la formación de sales con cationes fuertes, como el Li^+ y Mg^{++} , tendería a la formación de C-acilderivados. Es de destacar, por otra parte, que en el caso concreto de los derivados de Grignard¹⁷³, a su vez, hay que distinguir entre agentes acilantes fuertes y débiles. Los primeros (por ejemplo los ésteres) propiciarían una N-acilación¹⁷² y los últimos, entre

los que se encuentran los haluros de acilo, la acilación en posición 3^{168,174-176}. Finalmente hay que considerar la posibilidad de transposición que conduce a 2-acilindoles, ya sea a partir de 1-acilindoles o 3-acilindoles sustituidos.

En todo caso, la utilización de sales alcalinas o de derivados de Grignard obliga, por regla general, al empleo de un medio de reacción seco, en el que los rendimientos suelen ser bajos. Los ensayos de acilación en el indol, realizados inicialmente tratando el indol con NaH en DMF anhidra nos llevaron a rendimientos bajos (30%) y problemas de eliminación del disolvente¹⁴³.

Como alternativas se presentan:

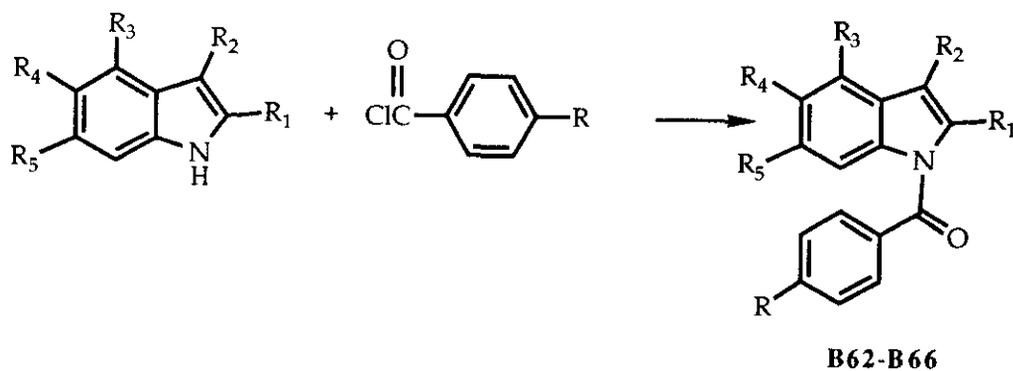
a) el empleo de sales de indolil talío (tratamiento de indol con etóxido de Tl(I) en benceno) que permite la obtención de 1-acilderivados en condiciones suaves que excluyen reacciones de transposición¹⁷⁷.

b) la acilación en condiciones de transferencia de fase, que conduce con muy buenos rendimientos a los N-acilderivados¹⁷⁸.

Hemos procedido, por tanto, a la acilación de los derivados de indol empleando un sistema de dos fases, diclorometano/hidróxido sódico en polvo, en presencia de 0,01 equivalentes molares de sulfato ácido de tetrabutilamonio. Los rendimientos obtenidos están representados en la *tabla 3*.

Compuesto	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Rdto (%)	Método
B62	H	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃	70	(64)
B63	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃	75	(64)
B64	H	CH ₃	H	H	H	H	96	(64)
B65	H	H	CH ₃	H	H	H	59	(57)
B66	OCH ₃	COOCH ₃	COOCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	72	(64)

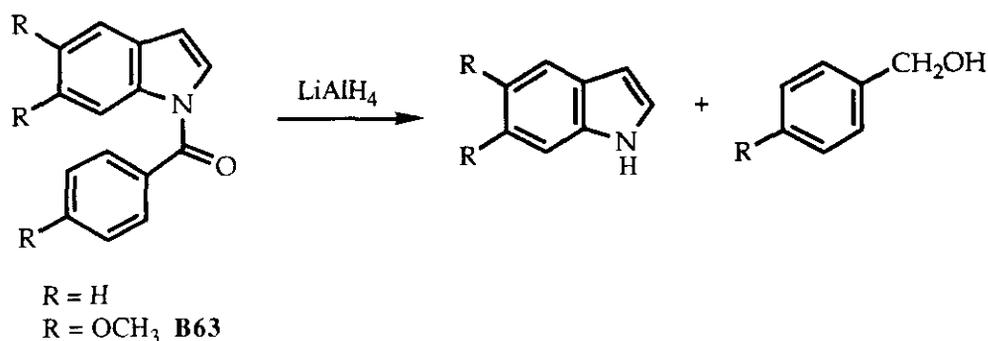
Tabla 3



2.1.4. N-ALQUILACION DE INDOLES

Como las reacciones de N-alquilación de indoles presentan una problemática equivalente a las reacciones de N-acilación, hemos estudiado la posibilidad de reducir los benzoilindoles con LiAlH_4 a sus correspondientes bencil derivados. La idea inicial era estudiar también en ellos las reacciones de ciclación posibles frente a sales metálicas.

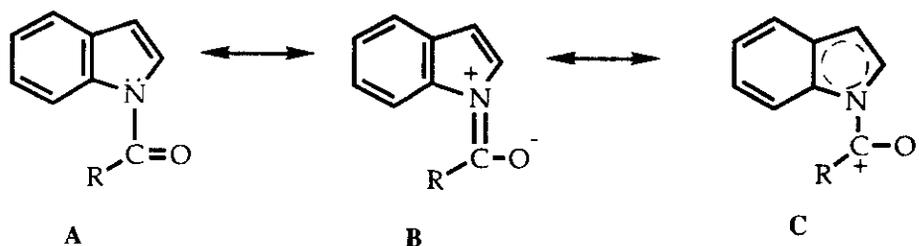
Al tratar una solución de 1-benzoilindol y 1(p-metoxibenzoil)-5,6-dimetoxindol (**B63**), durante 2-3 h a reflujo, en benceno seco, con LiAlH_4 suspendida en éter seco se obtuvo, en vez del alquilindol esperado, únicamente indol y 5,6-dimetoxindol (**B61**) respectivamente, conjuntamente con el alcohol bencílico (*Esquema 68*).



ESQUEMA 68

Estas observaciones coinciden con las realizadas por Micovic y Mihailovic¹⁷⁹ que describen la ruptura en alcoholes e indoles y pirroles al realizar la reducción de sistemas heterocíclicos N-acilados como pirrol, indol y carbazol con LiAlH_4 . Por otra parte M. Ikeda y cols.¹⁸⁰ han realizado observaciones análogas en el 3-benzoil-2a,7b-dihidrociclobuta[b]indol. Al tratar éste con LiAlH_4 , en éter a temperatura ambiente, obtienen mayoritariamente derivado indólico en una proporción 2:1 frente al bencil derivado esperado .

La formación exclusiva de indol y alcohol bencílico en la reducción de 1-benzoilindol con hidruro de litio y aluminio se puede explicar por las formas resonantes del benzoilindol **A**, **B** y **C** (Esquema 69).



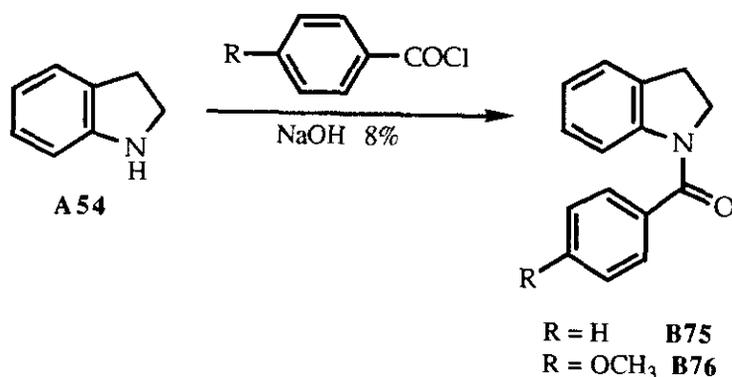
ESQUEMA 69

El mesómero **C** se encontrará en una proporción mucho más alta que en el caso de las amidas normales, debido a que el par de electrones no compartido del nitrógeno está ocupado en un segundo sistema mesomérico, el indol. Ello favorecerá la descomposición e hidrólisis de la molécula, simultánea al proceso de reducción producido por el hidruro de litio y aluminio.

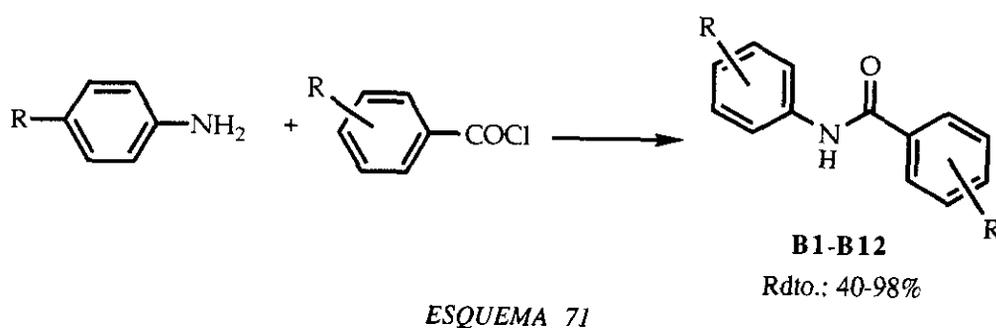
Por otra parte se sintetizó la *m*-metoxibencilindolina (**B78**) por bencilación de la indolina con cloruro de *m*-metoxibencilo.

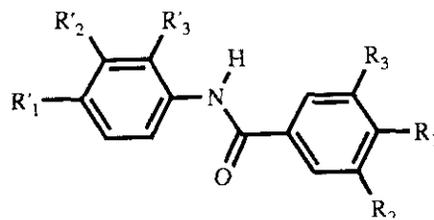
2.1.5. SÍNTESIS DE BENZOILINDOLINAS Y BENZANILIDAS

Las benzoilindolinas **B75** y **B76** se obtuvieron haciendo reaccionar la indolina (**A54**) con el cloruro de ácido correspondiente, en presencia de una base. El empleo de NaOH al 8% y cloruro de metileno como disolvente⁷ dio lugar a mejores rendimientos (97%) que la utilización de piridina en cloroformo¹⁸¹ (42%). (*Esquema 70*).



Las benzanilidas **B1-B12** (*Tabla 4*) se obtuvieron con buenos rendimientos (40-98%) calentando en tolueno, durante 2 h a reflujo y con agitación, la anilina o sus derivados y los cloruros de benzoilo correspondientes. (*Esquema 71*).



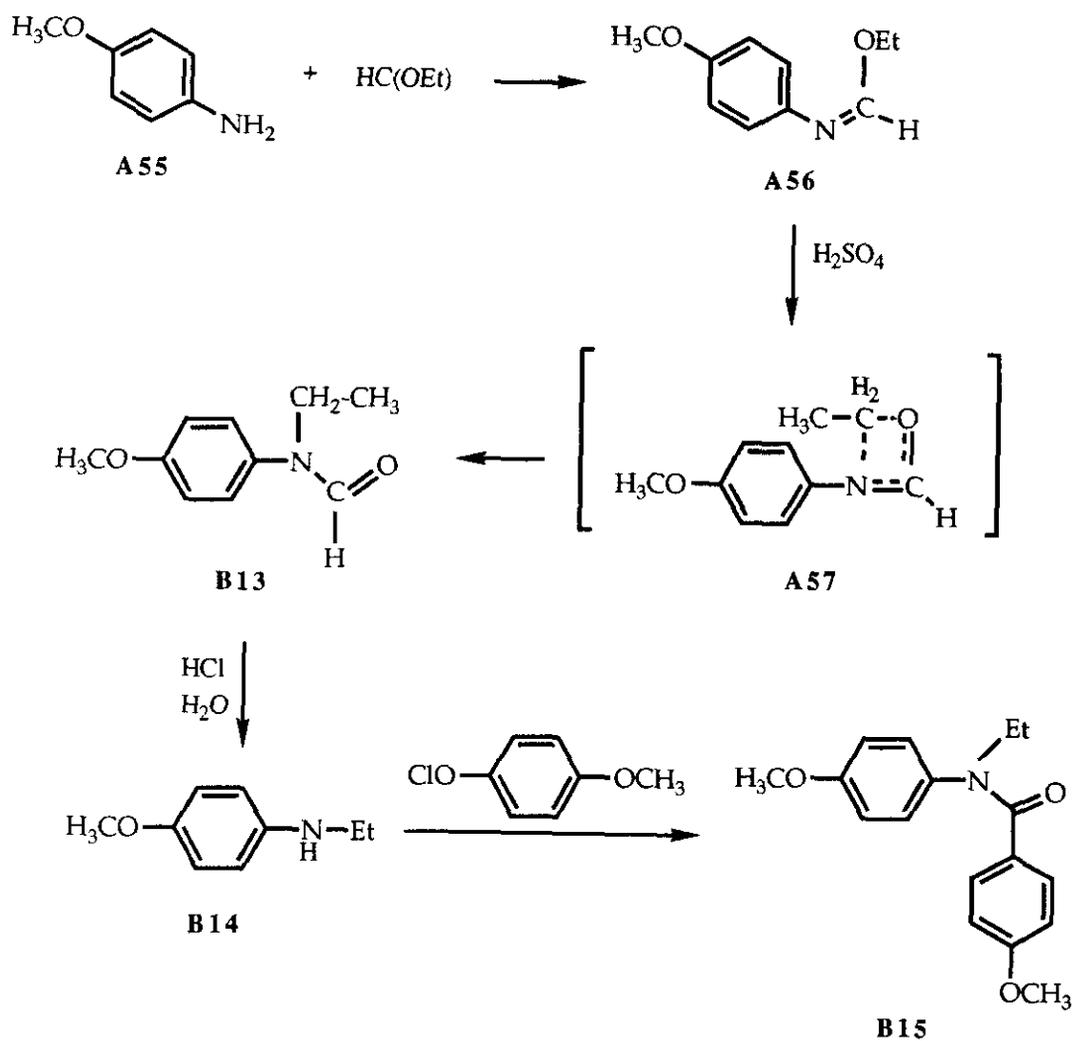


Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R' ₁	R' ₂	R' ₃	Rdto./%
B1	H	H	H	H	H	H	85
B2	H	H	H	OCH ₃	H	H	98
B3	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H	H	85
B4	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	52
B5	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	92
B6	H	H	H	H	H	OCH ₃	82
B7	H	H	H	H	OCH ₃	H	52
B8	H	H	H	CH ₃	H	H	86
B9	H	H	H	Cl	H	Cl	61
B10	H	H	H	H	Cl	H	70
B11	H	H	H	F	H	H	92
B12	H	H	H	(CH ₃) ₂ N	H	H	41

Tabla 4

La N-etil-4,4'-dimetoxibenzanilida (**B15**) se obtuvo a partir de p-anisidina (**A55**) via N-etilformanilida.

La N-etil-p-metoxiformanilida (**B13**) se sintetizó a partir de p-anisidina (**A55**), empleando la transposición de Chapman¹⁸² de alquil-N-arilformimidatos. El tratamiento de la p-anisidina (**A55**) con ortoformiato de etilo en presencia de ácido sulfúrico concentrado conduce inicialmente al N-p-metoxifenilformimidato de etilo (**A56**). Este sufre posteriormente una transposición a través de un estado de transición de 4 miembros (**A57**) en el que se produce un ataque nucleofílico del nitrógeno hacia el etilo a transponer, según se refleja en el *esquema 72*.



ESQUEMA 72

Se obtiene la N-etil-p-metoxiformanilida (**B13**) con un rendimiento del 68%. La hidrólisis de **B13** se realizó calentando una hora a reflujo en HCl al 10%. (Rdto.: 83%). El tratamiento con cloruro de p-metoxibenzoilo conduce a la N-etil-4,4'-dimetoxibenzanilida (**B15**).

2.2. ENSAYOS DE CICLACIÓN DE 1-BENZOILINDOLES E INDOLINAS, EN PRESENCIA DE ACETATO DE PALADIO Y TRIFLUOROACETATO DE TALIO

Como se ha indicado anteriormente, los antecedentes bibliográficos sobre ciclaciones oxidativas de benzoilindoles a la hora de iniciar este trabajo se limitaban a Itahara^{144,145} quien describe reacciones de ciclación de 1-benzoilindoles sustituidos en el resto benzoilo. Su calentamiento en ácido acético y acetato de paladio conduce en todos los casos a 6*H*-isoindolo[2,1-*a*]indol-6-onas por deshidrogenación intramolecular, con rendimientos que varían entre el 47 y el 7%.

Hemos procedido por ello a realizar ensayos de ciclación de 1-benzoil-2- y 3-metilindoles.

Al tratar el 1-benzoil-3-metilindol (**B65**) con acetato de paladio en ácido acético, a 110°C, bajo atmósfera de nitrógeno, se obtuvo, como era de esperar, la 11-metil-6*H*-isoindolo[2,1-*a*]indol-6-ona (**B67**) con rendimientos del 12%.

Los ensayos de ciclación de 1-benzoil-2-metilindol (**B64**), en las mismas condiciones, no conducen hacia una ciclación en la posición 7 del indol para dar fenantridona, sino que se recupera el producto de partida.

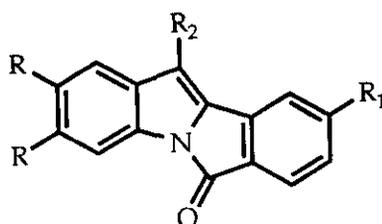
Con el fin de estudiar si la introducción de sustituyentes donadores de electrones en posición 4-6 del indol mejora las posibilidades de ciclación hacia la posición 7, se ha procedido al tratamiento de 1-aroil-5,6-dimetoxindoles y 1-(*p*-metoxibenzoil)-4,6-dimetoxindol-2,3-dicarboxilato de metilo (**B66**) con acetato de paladio. Ya se ha indicado anteriormente que en el 4,6-dimetoxindol (**B73**) se realizan con facilidad reacciones de acilación y formilación en posición 7¹⁵³.

Las reacciones de ciclación de 1-aróil-5,6-dimetoxindoles, sólo permitieron aislar isoindolo[2,1-a]indolonas de la mezcla de la reacción.

La ausencia de la señal del H₂ del indol hacia $\delta = 7-7,15$ ppm ($J = 3,7$ Hz en **B62** y **B63**) así como la presencia de H₇ ($\delta = 7,87$ ppm; $J = 7,8$ y 1 Hz en **B67** y $7,40$ ppm; singlete en **B68** y **B69**) confirman la estructura por RMN protónica.

Los espectros de RMN para **B69** se reflejan en las *figuras 1 y 2*.

En el caso del 1-(p-metoxibenzoil)-4,6-dimetoxindol-2,3-dicarboxilato de metilo (**B66**) sólo se logró recuperar el producto de partida (*Tabla 5*).



Compuesto	R	R ₁	R ₂	Rdto (%)
B67	H	H	CH ₃	12
B68	OCH ₃	H	H	23
B69	OCH ₃	OCH ₃	H	11

Tabla 5

Recientemente (1993) Black y cols.¹⁸³ han comunicado la síntesis de 1,3-dimetoxi-pirrolo[3,2,1-de]fenantridin-7-onas (**A58**) ciclando 1-benzoil-4,6-dimetoxindoles (**A59**) en presencia de acetato de paladio con rendimientos que oscilan entre el 30 y el 65% (*Esquema 73*).

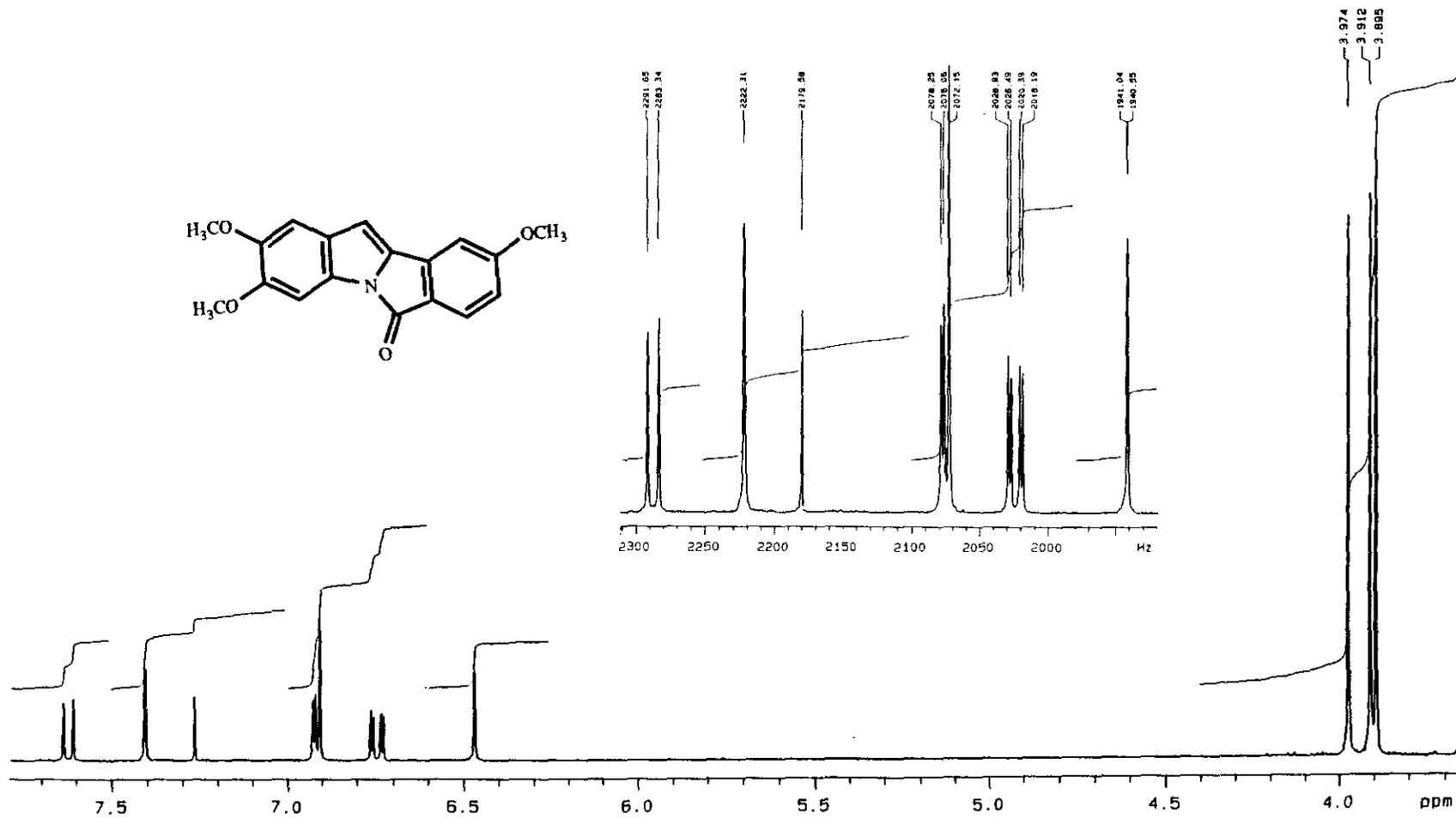


Figura 1: Espectro $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz; CDCl_3) Del compuesto B 69

67

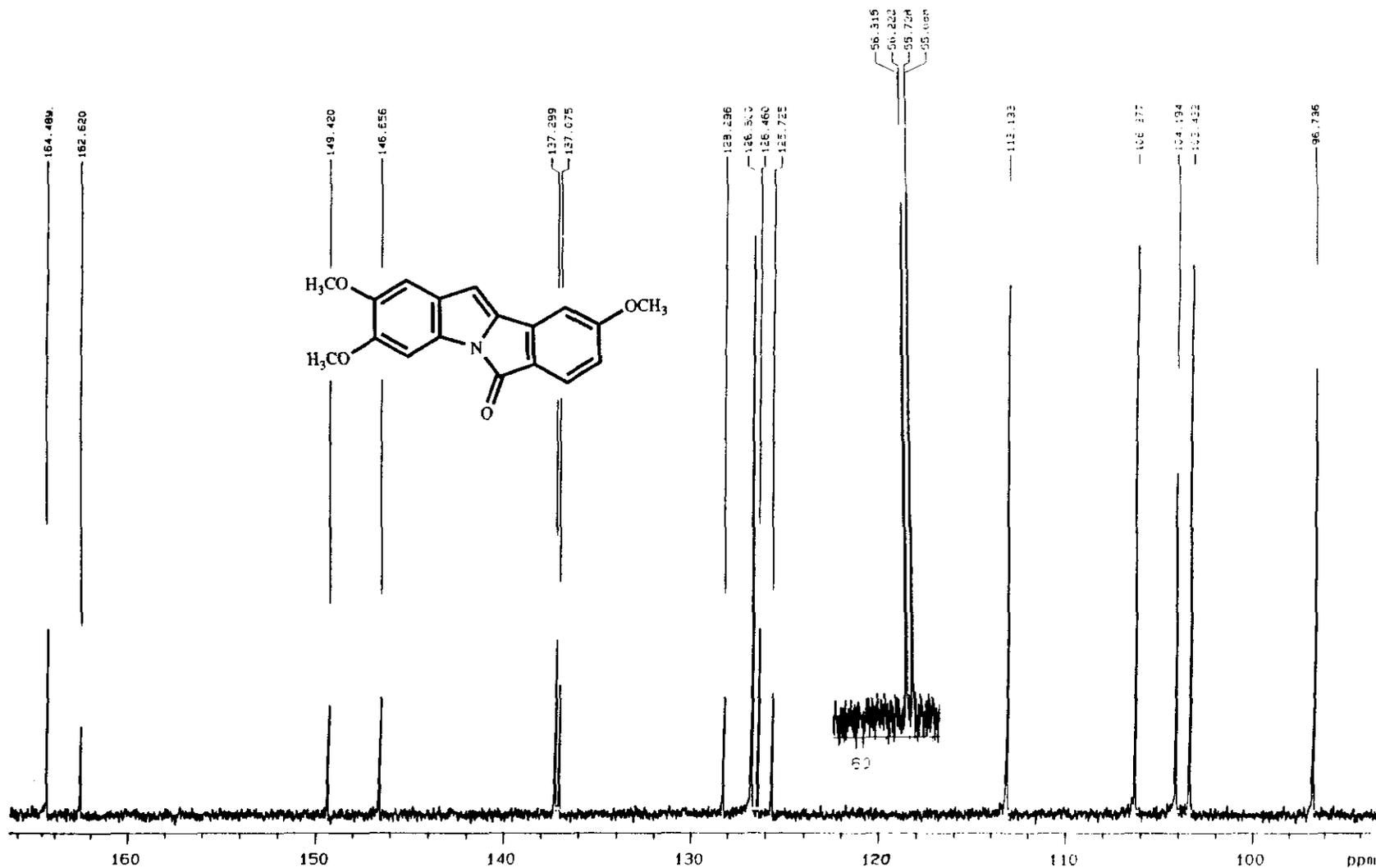
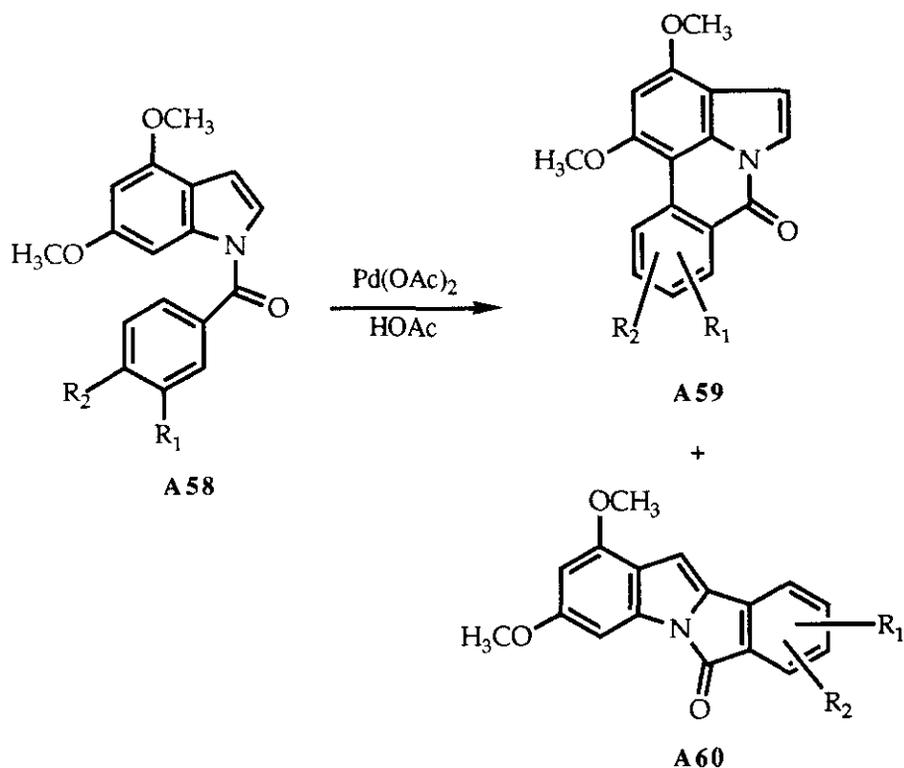


Figura 2: Espectro ¹³C-RMN (75,43 MHz; CDCl₃) Del compuesto B 69



ESQUEMA 73

Estos autores comunican que a la vez obtienen cantidades pequeñas de isoindolo[2,1-a]indol-6-onas (**A60**).

Estos resultados complementan nuestros estudios, deduciéndose que una arilación en posición 7 sólo es posible si se produce una fuerte activación de ésta, es decir, si se introducen agrupamientos o- y p-directores tanto en posición 4 como en 6 del indol. La presencia de sólo uno de ellos, por ejemplo, el metoxilo en 6 (caso del 5,6-dimetoxindol) no es suficiente para favorecer la arilación en 7, produciéndose ésta en posición 2. Por otra parte es necesario que estén presentes agrupamientos activadores de la posición 7 en el anillo bencénico del indol, ya que los ensayos de ciclación de 1-benzoil-2-metilindoles han sido negativos. Los fracasos obtenidos en la ciclación de **B66** se pueden atribuir a efectos de quelación por parte de las funciones carboxilato de metilo.

Se realizaron adicionalmente intentos de ciclación de los benzoilindoles anteriormente descritos con mezclas de trifluoroacetato de talio y acetato de paladio en proporciones 10/1 utilizando las diferentes condiciones experimentales descritas para la obtención de bifenilos y empleando como disolventes ácido acético, ácido trifluoroacético a 70°C, nitrobenzono, acetonitrilo o tetracloruro de carbono a temperatura ambiente, sin obtener resultados positivos.

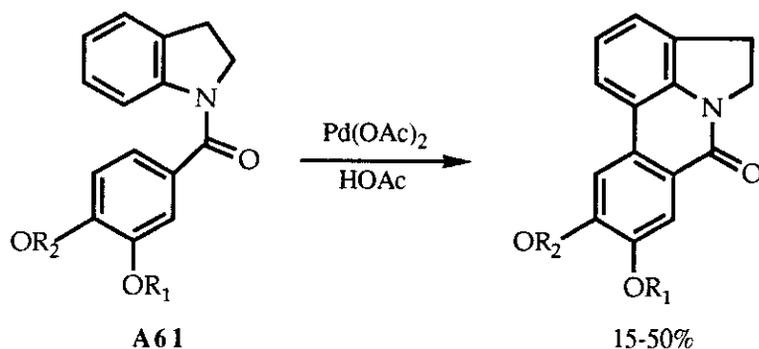
En todos los casos sólo se logró obtener una mezcla compleja de productos no aislables, reconociéndose en ella producto de partida.

Estos resultados negativos, se deben probablemente a reacciones de polimerización, ya que Somei y cols.¹⁴⁸ describen la formación de polímeros debido a una sensibilidad de los indoles hacia los ácidos, en sus intentos de talación de 1-acilindoles no sustituidos en posición 3, con trifluoroacetato de talio.

Black y cols.¹⁸³ también describen resultados negativos en sus ensayos de ciclación de 1-benzoilindoles con trifluoroacetato de talio y boro trifluoruro eterato.

Basándonos en los resultados positivos obtenidos por Black y cols.¹⁸⁴ en la ciclación de N-3',4'-dialcoxi-benzoilindolinas (**A61**) con acetato de paladio (*Esquema 74*) hemos realizado ensayos de ciclación de 1-benzoilindolina (**B75**) y 1(p-metoxibenzoil)indolina (**B76**) con acetato de paladio como único catalizador, utilizando las condiciones experimentales descritas por Itahara y por Black. Sólo hemos logrado obtener una mezcla de productos no aislables entre los que únicamente logramos identificar el producto de partida.

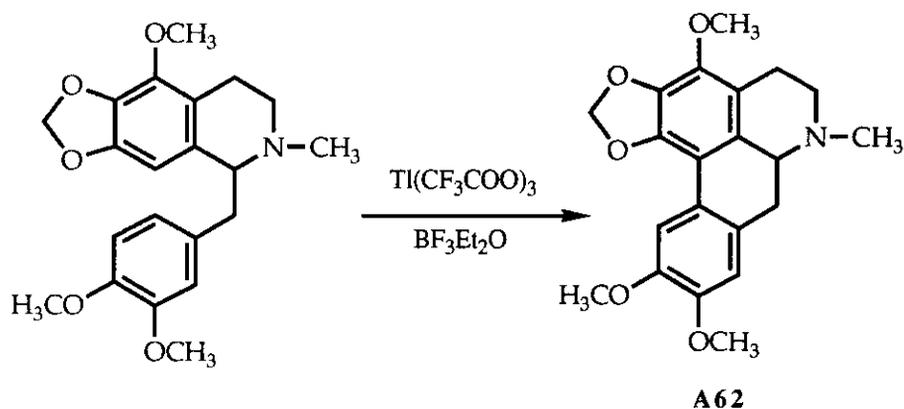
Los resultados negativos los atribuimos a la escasa activación en nuestro caso que presenta el anillo aromático en el resto benzoilo.



ESQUEMA 74

Finalmente se hicieron también ensayos de ciclación con la 1-(*m*-metoxibencil)indolina (**B78**). Los ensayos de ciclación con acetato de paladio en ácido acético y con trifluoroacetato de talio en ácido trifluoroacético a temperatura ambiente^{129,130} sólo dieron mezcla de productos.

El empleo de trifluoroacetato de talio, en condiciones suaves, mezcla de acetonitrilo y tetracloruro de carbono con trazas de $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$, según describen Taylor y cols.⁴ para ocoteína (**A62**), conduce igualmente a una mezcla compleja difícil de separar, en la que se identificó producto de partida (*Esquema 75*).



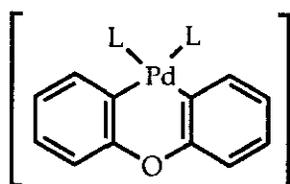
ESQUEMA 75

2.3. ACOPLAMIENTO DE BENZANILIDAS

2.3.1. ESTUDIO DE BENZANILIDAS CON ACETATO DE Pd Y CON MEZCLA DE TRIFLUOROACETATO DE TI/ACETATO DE Pd

Ya en 1975, Akermark y cols.⁷⁵ describen, en un estudio generalizado de las reacciones de arilación de difeniléteres, difenilaminas y compuestos relacionados, la formación de 6-fenantridona a partir de benzanilida en ácido acético y 2 equivalentes de acetato de Pd, obteniendo buenos rendimientos (60%).

En el caso de los difeniléteres se ha observado que el paso determinante de la velocidad de reacción viene dado por el ataque electrofílico de especies de Pd sobre el anillo aromático, a través de un reactivo intermedio (**A63**):

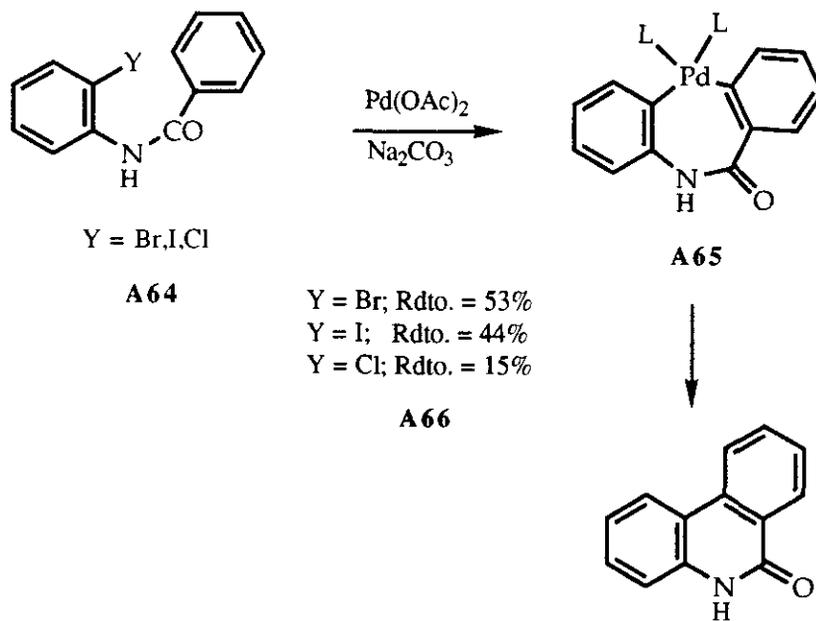


A63

Posteriormente, en 1984, Ames y Opalko⁷² describen reacciones de acoplamiento deshidrohalogenativo intramolecular usando cantidades catalíticas de sales de paladio (II), pero empleando derivados halogenados.

Si se trata N-(2-bromofenil)benzamida (**A64**) en presencia de bases inorgánicas (carbonato sódico), se obtiene la fenantridona (**A66**) con rendimientos superiores al 50%. La sustitución de bromo por otros halógenos da peores rendimientos.

El proceso de ciclación parece efectuarse a través del mismo intermedio de Pd (**A65**) descrito por Akermark y cols. (*Esquema 76*).

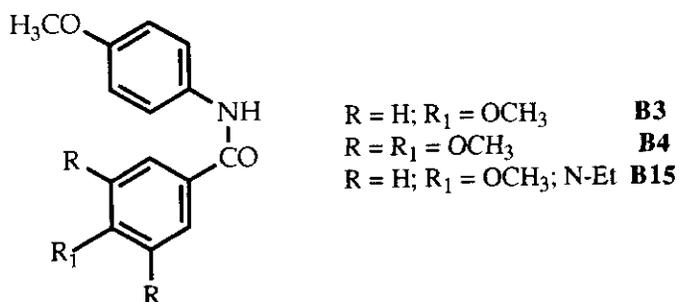


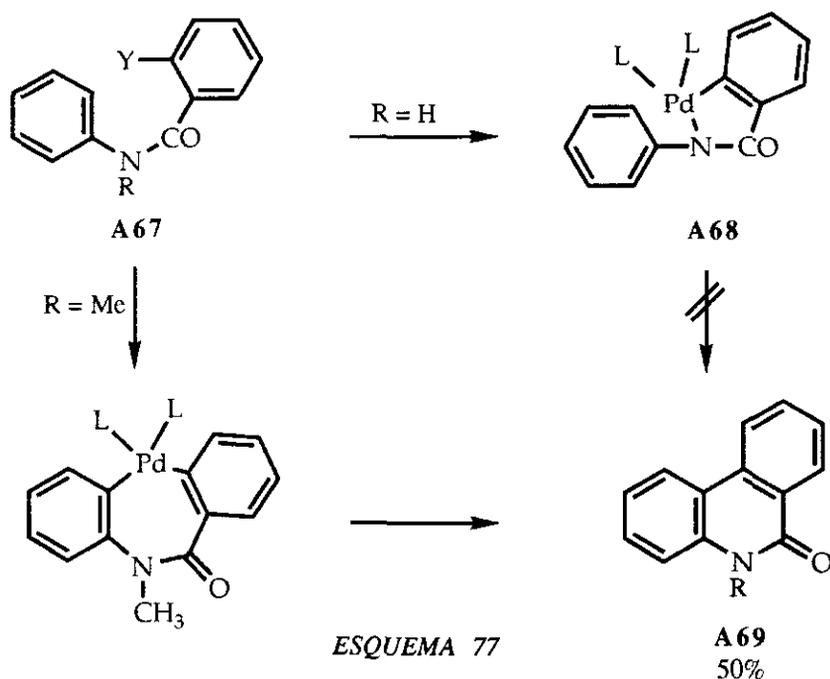
ESQUEMA 76

Si se emplea o-bromo-benzoilánilina (**A67**) no se obtiene fenantridona, probablemente debido a la formación del intermedio **A68**.

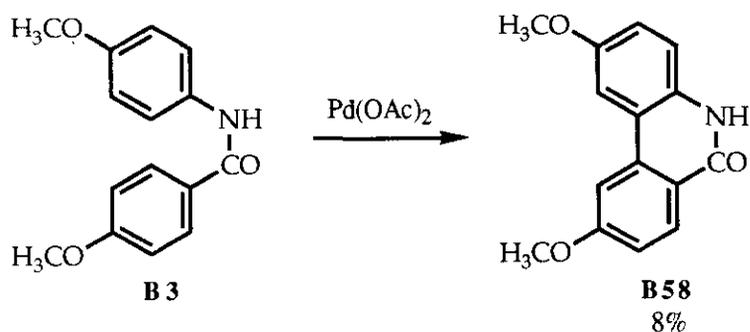
La metilación del nitrógeno, en cambio, evita la formación de **A68** y conduce satisfactoriamente a la N-metilfenantridona (**A69**) (Esquema 77).

Sobre estas bases hemos querido estudiar el comportamiento de benzanilidas metoxiladas, eligiendo para nuestro estudio las siguientes: 4,4'-dimetoxibenzanilida (**B3**); 3,4,5,4'-tetrametoxibenzanilida (**B4**) y N-etil-4,4'-dimetoxibenzanilida (**B15**).





Al tratar la 4,4'-dimetoxibenzanilida (**B3**) con acetato de paladio en ácido acético a 110°C, bajo atmósfera de nitrógeno, hemos obtenido la 2,9-dimetoxi-6(5H)-fenantridona (**B58**), con bajos rendimientos (*Esquema 78*).



ESQUEMA 78

Los intentos de ciclación de 3,4,5,4'-tetrametoxibenzanilida (**B4**) bajo las mismas condiciones llevaron sólo a una mezcla compleja de productos, no aislable, en la que se detecta producto de partida sin reaccionar.

En el caso de la N-etil-4,4'-dimetoxibenzanilida (**B15**) sólo se recupera producto de partida impurificado, a pesar de que Ames y cols.⁷² logran ciclar N-metil-o-bromo-benzoilnilina, a través de un intermedio de Pd.

Estos resultados negativos nos indujeron a ensayar con la combinación de los catalizadores acetato de Pd y trifluoroacetato de Tl.

En los años 80, Yatsimirsky y cols.¹²² demuestran que el empleo combinado de trifluoroacetato de talio y acetato de paladio constituye un sistema catalítico regioespecífico para la formación de 4,4'-bilarilos, de alta eficacia. Esto se debe a la formación de intermedios iniciales de ariltalio más específicos, que en un segundo paso se transforman en derivados de paladio, según se representa en las *ecuaciones 1-4*. Ello permite, adicionalmente, reducir las cantidades de acetato de Pd, cuyo precio es elevado.



Se ha demostrado que el Tl^{+++} ataca los arenos en un paso inicial y posteriormente el derivado de ariltalio reacciona con cantidades catalíticas de acetato de Pd, produciéndose una transmetalación (*Ecuación 2*).

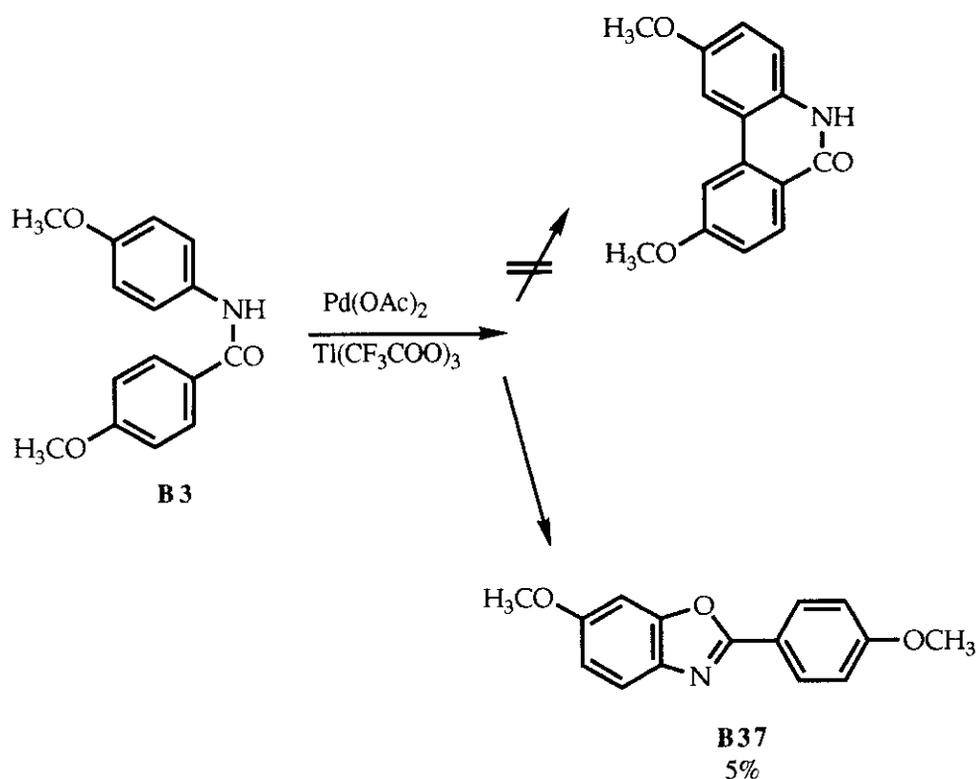
Las especies de arilpaladio formadas conducen, por descomposición reductiva rápida, a los biarilos (*Ecuación 3*).

El Pd metal formado se regenera a acetato de Pd por acción oxidante del talio (*Ecuación 4*).

La adición de bajas concentraciones de ácido trifluoroacético contribuye adicionalmente a aumentar el rendimiento de bifenilos.

Se ha procedido por tanto a someter a la 4,4'-dimetoxibenzanilida (**B3**) a una ciclación con mezcla de trifluoroacetato de talio/acetato de paladio, en proporción 5/1, en ácido trifluoroacético a 70°C.

No se ha logrado detectar formación de fenantridona en esta reacción. En cambio se logró aislar 2-(p-metoxifenil)-6-metoxibenzoxazol (**B37**), con bajos rendimientos (*Esquema 79*).



ESQUEMA 79

La elucidación estructural del benzoxazol obtenido se realizó por sus datos espectroscópicos.

En el IR se observa la ausencia de banda correspondiente a grupo carbonílico hacia 1650 cm^{-1} , así como de la banda hacia 3400 cm^{-1} correspondiente al NH, ambas características de la fenantridona.

La aparición de bandas hacia 1615 , 1595 y 1470 cm^{-1} permiten proponer la presencia de un anillo de oxazol.

De los datos de RMN protónica (*Figura 3*) se deduce, a raíz de las constantes de acoplamiento, que sólo uno de los dos anillos aromáticos ha

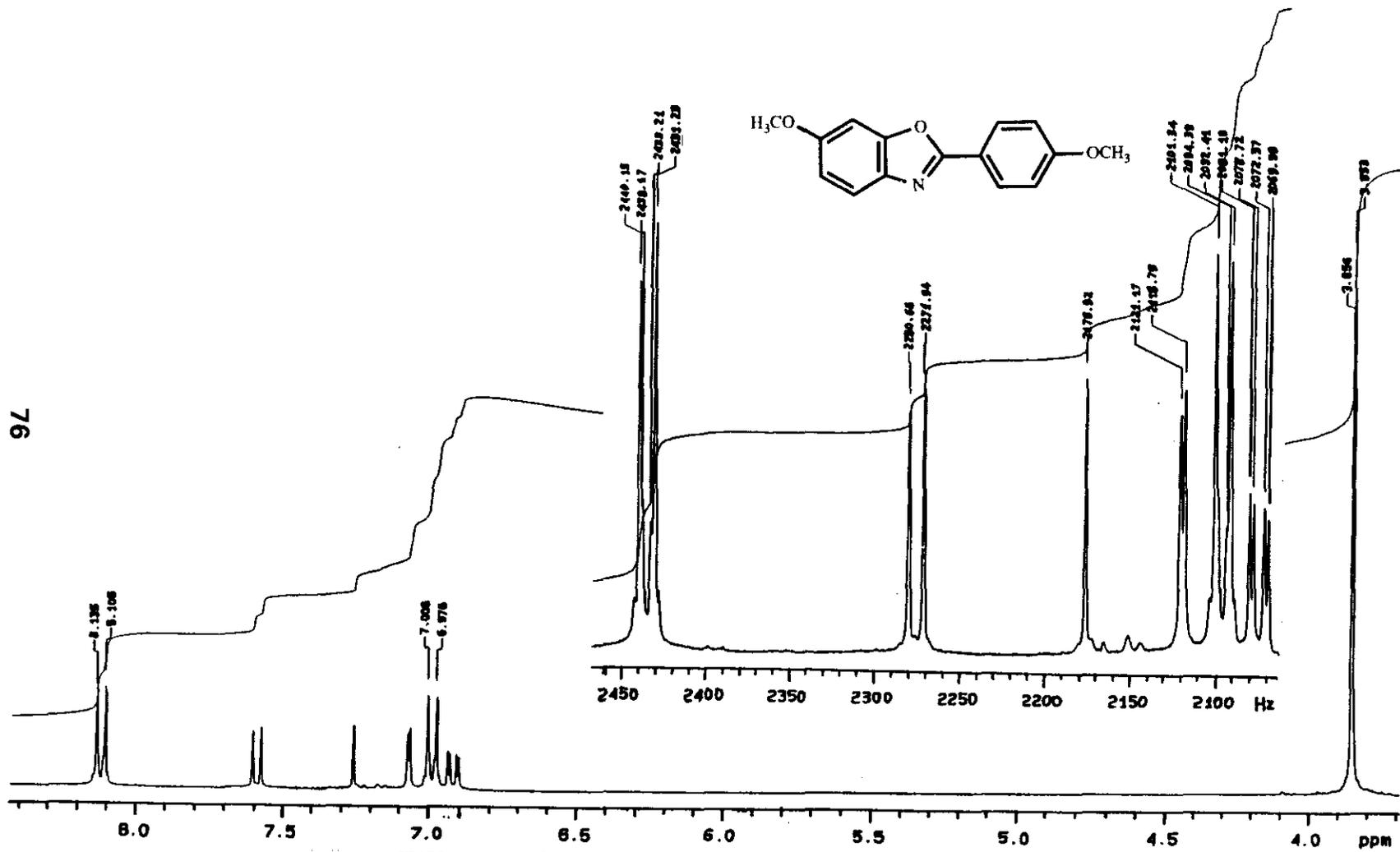
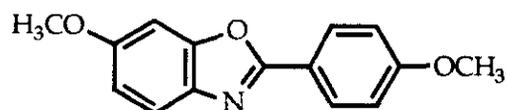


Figura 3: Espectro $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz; CDCl_3) Del compuesto B 37

sufrido una sustitución, siendo el otro claramente un fenilo *para*-disustituido, como puede observarse en la *tabla 6*.



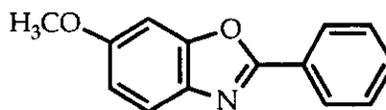
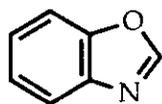
DATOS DE $^1\text{H-RMN}$, δ ppm, $J = \text{Hz}$, DE B37

H_4 <i>d</i>	H_5 <i>dd</i>	H_7 <i>d</i>	OCH_3 <i>s</i>	$\text{H}_{2',6'}$ <i>d</i>	$\text{H}_{3',5'}$ <i>d</i>
7,59 $J = 8,7$	6,92 $J = 2,3; J = 8,7$	7,07 $J = 2,3$	3,86(3H) 3,85(3H)	8,12 $J = 8,9$	6,99 $J = 8,9$

Tabla 6

El desplazamiento químico de las señales, así como sus constantes de acoplamiento J de 8,7 y 2,4 Hz, indican que se ha producido una sustitución orto con respecto al agrupamiento nitrogenado.

El espectro de RMN de ^{13}C (*Figuras 4-6*) permite una asignación de la estructura a un sistema de 2-fenilbenzoxazol, por cálculos de desplazamientos, según se observa en la *tabla 7*.



DATOS DE ^{13}C -RMN, δ ppm, DE BENZOXAZOL Y 2-FENILBENZOXAZOL

Benzoxazol teórico	Influencia de OCH_3	Influencia de C_6H_5	Cálculo teórico	Valores experimentales
$\text{C}_2 = 152,6$	-----	+ 13	= 165,6	162,4
$\text{C}_{3a} = 140,1$	- 8,5	-----	= 131,6	135,9
$\text{C}_4 = 120,5$	+ 0,9	-----	= 121,4	119,5
$\text{C}_5 = 125,4$	- 14,7	-----	= 110,7	112,3
$\text{C}_6 = 124,4$	+ 30,2	-----	= 154,6	157,9
$\text{C}_7 = 110,8$	- 14,7	-----	= 96,1	95,5
$\text{C}_{7a} = 150,0$	+ 0,9	-----	= 150,9	151,4

Tabla 7

El espectro de ultravioleta, realizado en etanol, es comparable al descrito para 2-fenilbenzoxazoles¹⁸⁵, que difieren notablemente de los benzoxazoles no arilados.

El 2-fenilbenzoxazol se caracteriza por tener una absorción muy fuerte y ancha hacia 300 nm, que se adscribe al cromóforo de tipo benzilidenimina. Dado que no hay efectos estéricos que restrinjan la conjugación entre el anillo fenilo y el heterociclo, se produce la conjugación a través del nitrógeno heterocíclico.

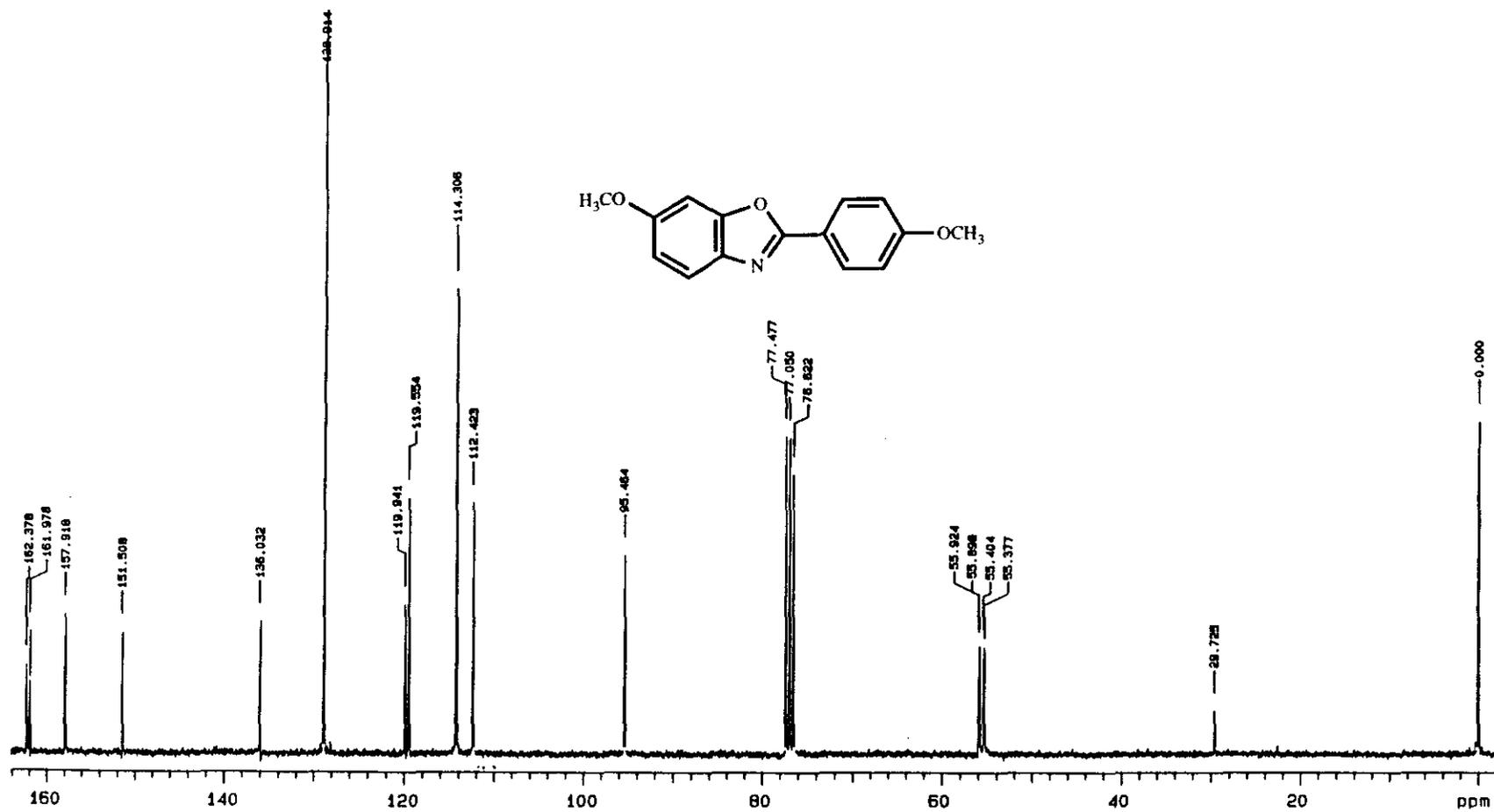


Figura 4: Espectro ^{13}C -RMN desacoplado (75,43 MHz; CDCl_3) Del compuesto B 37

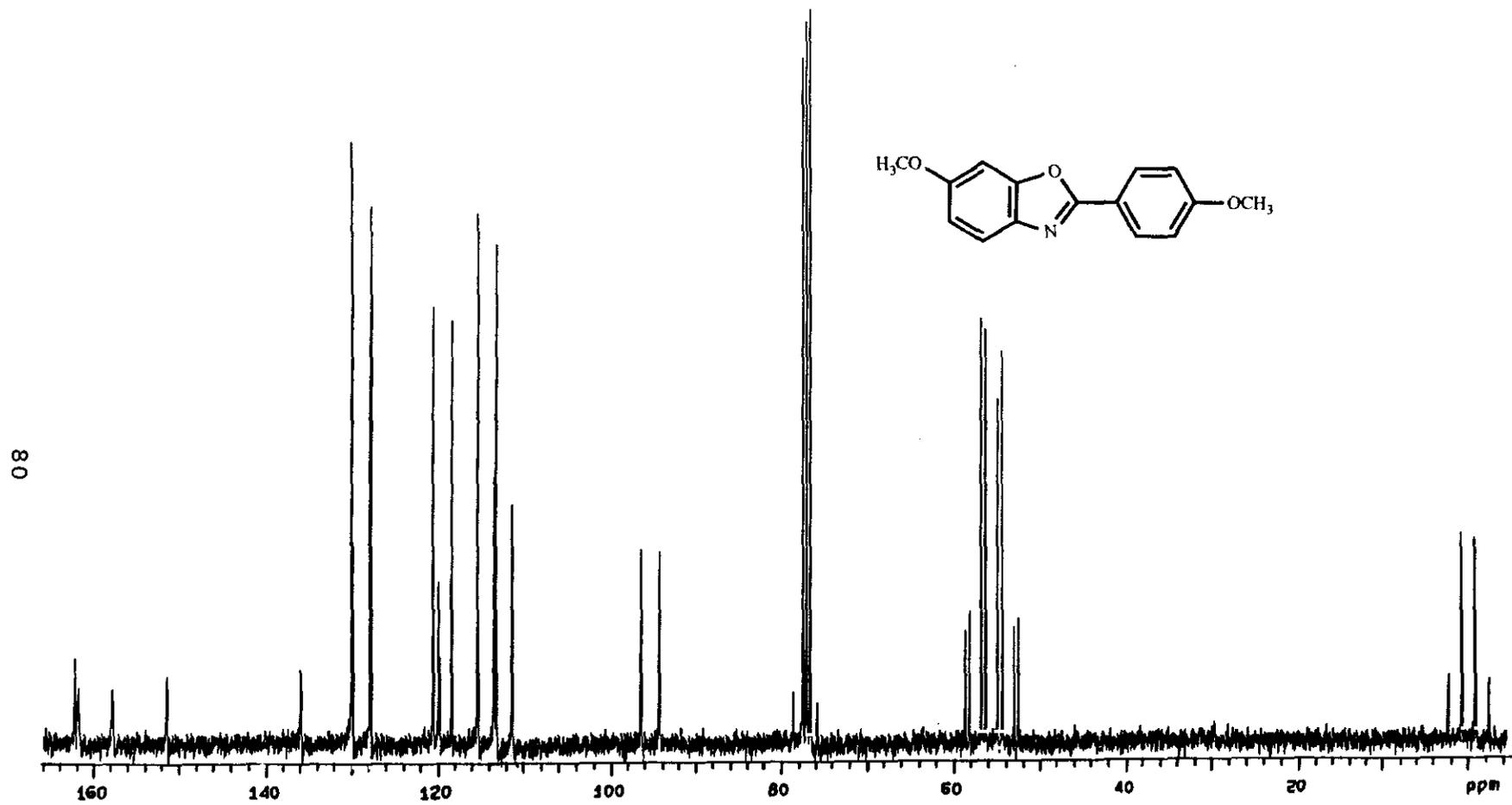
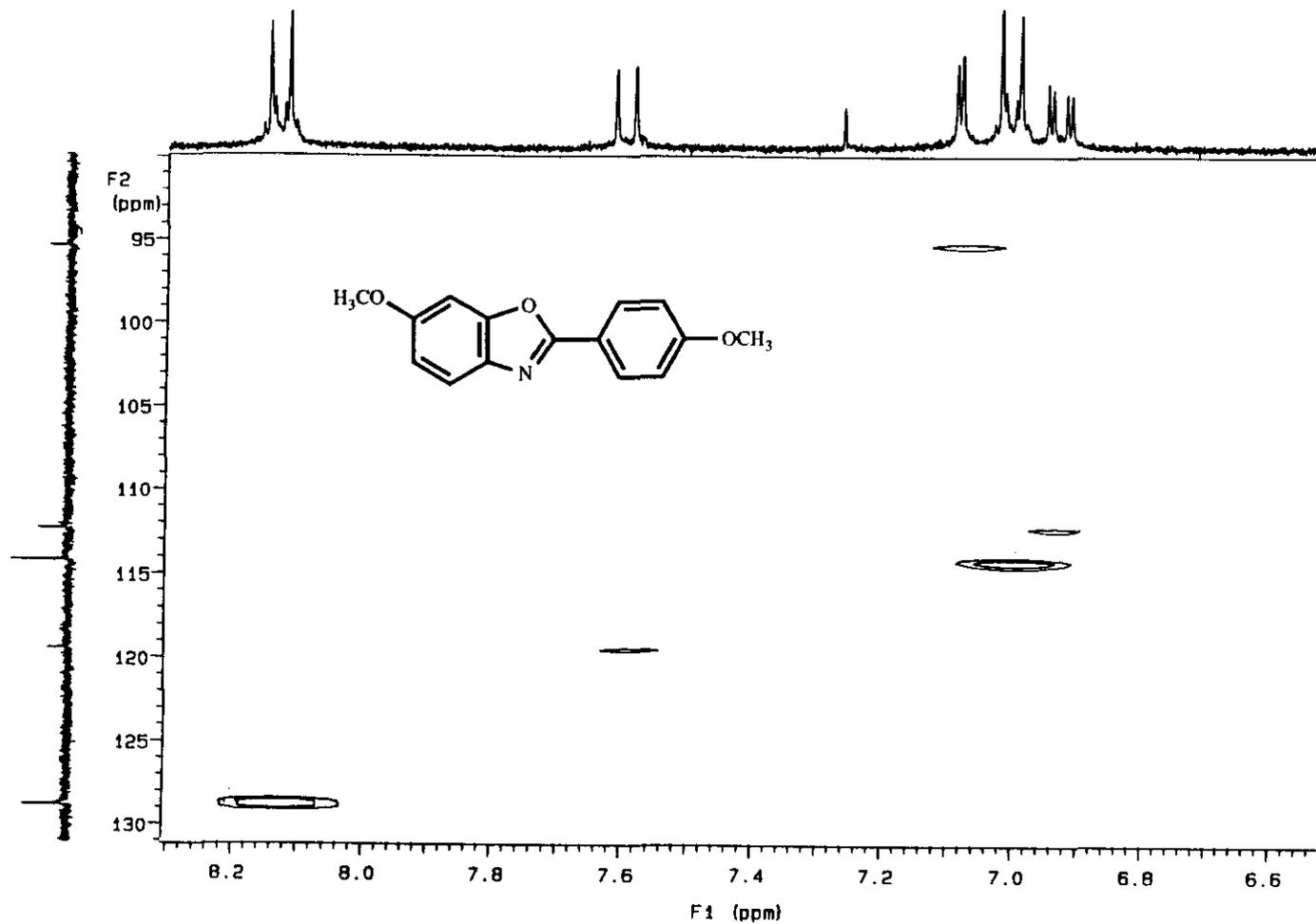


Figura 5: Espectro ^{13}C -RMN acoplado (75.43 MHz; CDCl_3) Del compuesto B 37

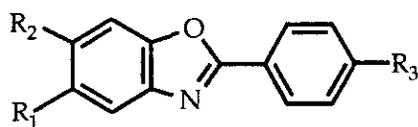


Como adicionalmente la unidad C=N solo es ligeramente electronegativa, la introducción de metoxilos en posición *para* modificará poco el espectro, como se observa en la *tabla 8*.

Comparación del UV de algunos 2-fenilbenzoxazoles con B37

R ₁	R ₂	R ₃	$\lambda_{max}/nm(\log\epsilon)$
H	H	H	299 (4,35)
H	H	OCH ₃	306 (4,51)
CH ₃	H	H	300 (4,34)
H	OCH ₃	OCH ₃	318 (4,60)

Tabla 8



2.3.1.1. REVISIÓN DE LOS MÉTODOS DE SÍNTESIS DE BENZOXAZOLES

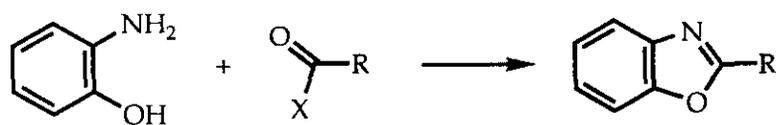
Hasta el momento aún no se ha descrito en la literatura científica la obtención directa de benzoxazoles, en un solo paso, a partir de benzanilidas.

La mayor parte de los métodos generales de síntesis de benzoxazoles utilizan como producto de partida bencenos difuncionalizados.

Entre los principales productos de partida se encuentran:

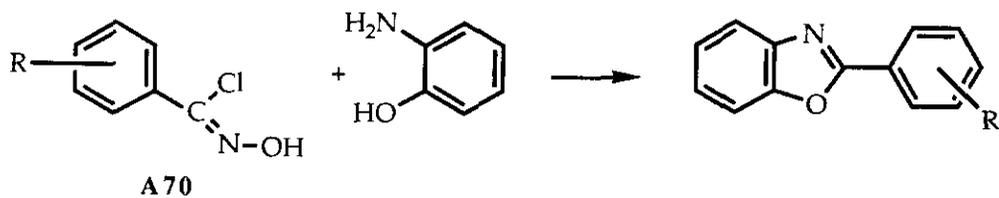
A) en primer lugar, los **o-aminofenoles**:

A₁) La deshidratación térmica de los o-acilaminofenoles conduce a benzoxazoles. La síntesis se suele realizar calentando los o-aminofenoles con el ácido correspondiente (*Esquema 80*) o un derivado de éste, en presencia de un agente deshidratante adecuado¹⁸⁶⁻¹⁹⁵, como puede ser ácido polifosfórico¹⁹⁶, éster polifosfórico¹⁹⁷, pentóxido de fósforo/ácido metanosulfónico¹⁹⁸ o trimetilsililpolifosfato¹⁹⁹, o en presencia de un catalizador ácido, como lo es un exceso de ácido bórico²⁰⁰.



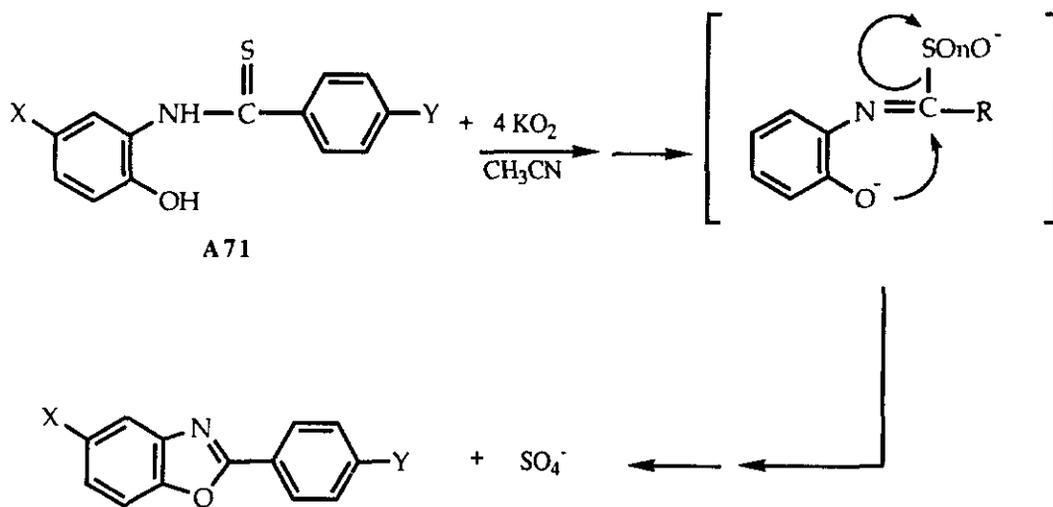
ESQUEMA 80

Como variantes más recientes de este método, que permiten en especial la síntesis de 2-fenilbenzoxazoles, se pueden citar el tratamiento de cloruros de hidroximoilo (**A70**) con o-aminofenoles²⁰¹ (*Esquema 81*),

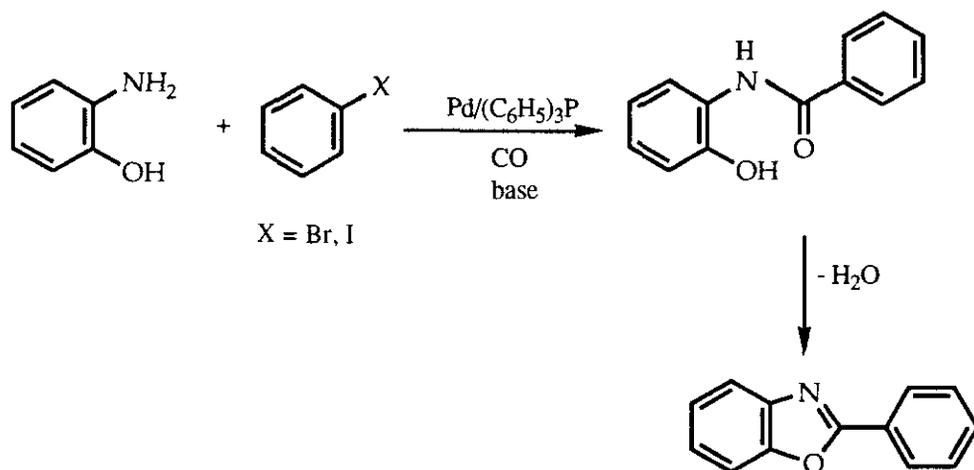


ESQUEMA 81

la ciclodesulfurización de N-(2-hidroxifenil)tioamidas (**A71**) con superóxido²⁰² (*Esquema 82*), y la carbonilación y condensación de haluros aromáticos con o-aminofenoles²⁰³ (*Esquema 83*).

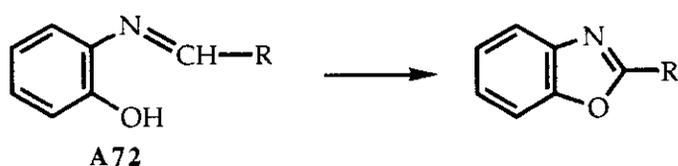


ESQUEMA 82



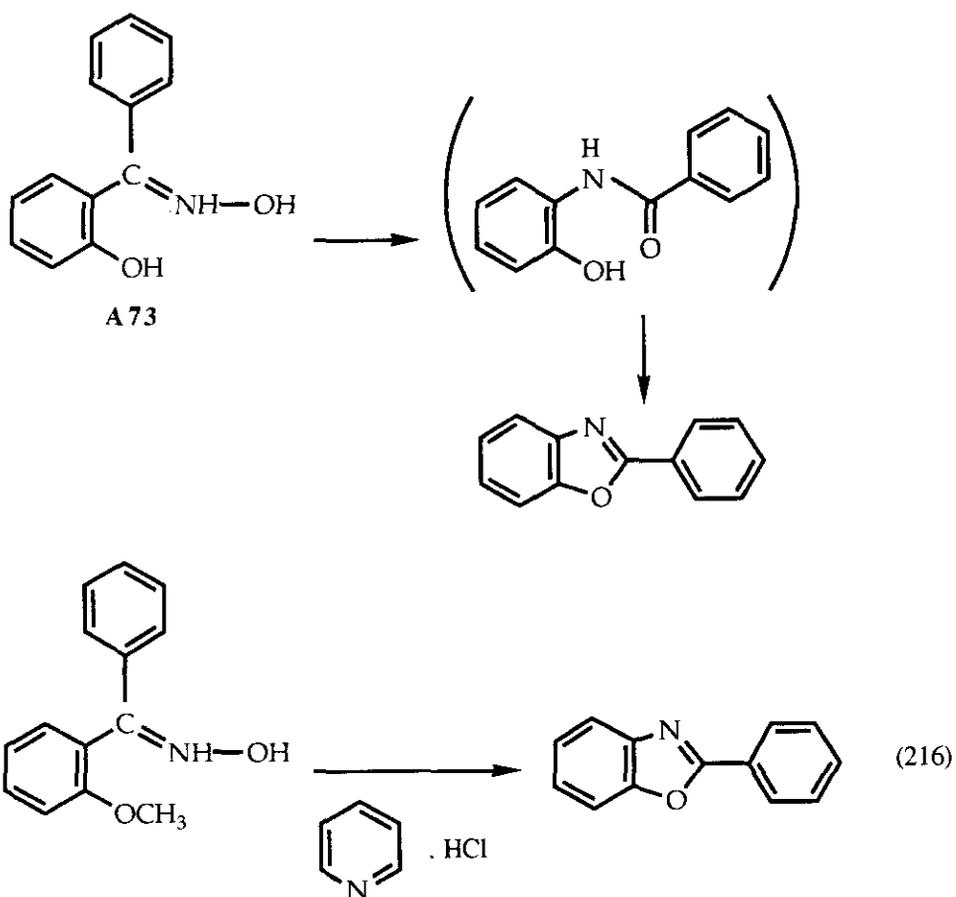
ESQUEMA 83

A₂) Alternativamente, la formación de bases de Schiff (**A72**) entre o-aminofenoles y aldehidos ha permitido también, mediante reacciones de oxidación con óxido de plata²⁰⁴, tetracetato de plomo^{205,206}, N-bromo(-yodo)succinimida²⁰⁷, peróxido de benzoilo²⁰⁸, oxígeno catalizado por cloruro cuproso en piridina²⁰⁹, peróxido de níquel²¹⁰, óxido de manganeso activado²¹¹ y manganato de bario²¹², la formación de benzoxazoles y, en especial, de 2-fenilbenzoxazoles (*Esquema 84*).



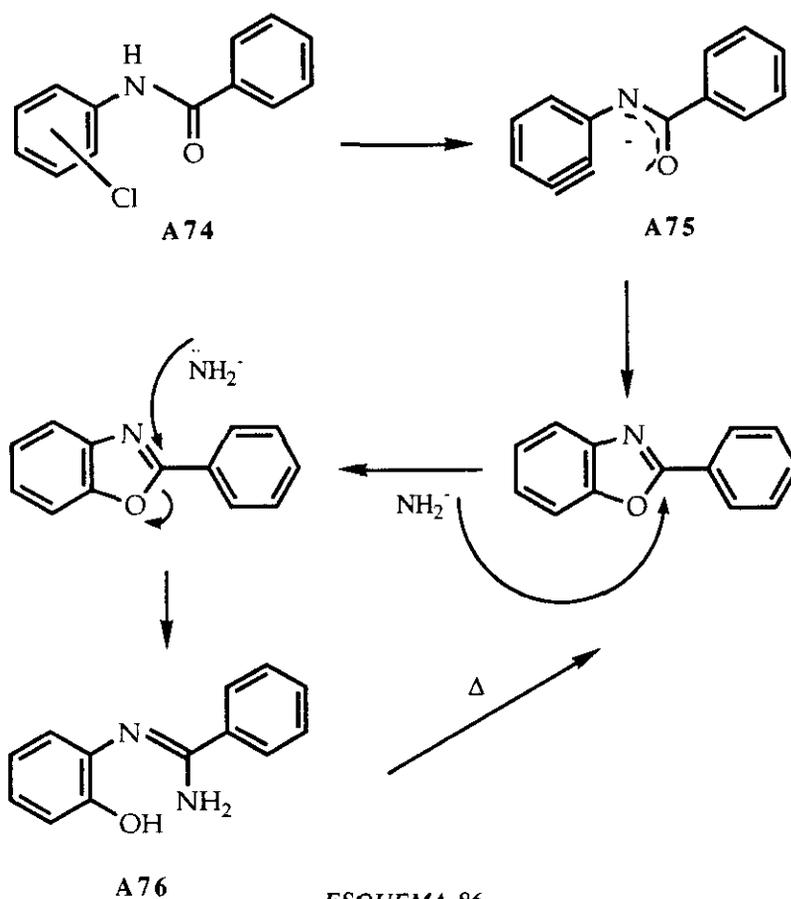
ESQUEMA 84

B) El empleo de las oximas de 2-acilfenoles (**A73**), a su vez, permite la obtención de benzoxazoles mediante una transposición de Beckmann²¹³⁻²¹⁵ (*Esquema 85*).



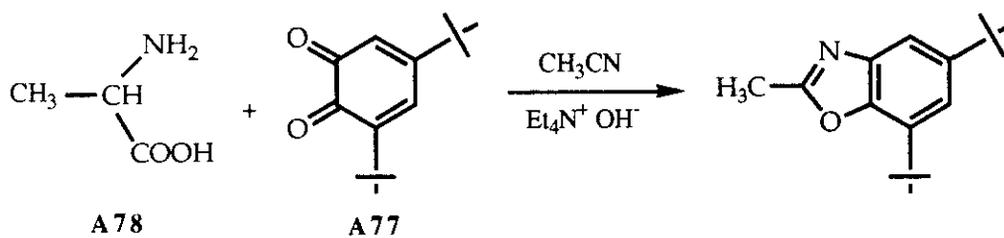
ESQUEMA 85

C) Las **N**-aroil *o*- y *m*-cloroanilinas (**A74**) conducen a la obtención de benzoxazoles, por acción de amiduro potásico en amoníaco líquido. La reacción transcurre a través de un arino intermedio (**A75**), aislándose inicialmente la *o*-hidroxifenilamidina (**A76**), que por deshidratación térmica conduce a benzoxazol²¹⁷⁻²¹⁹ (*Esquema 86*).



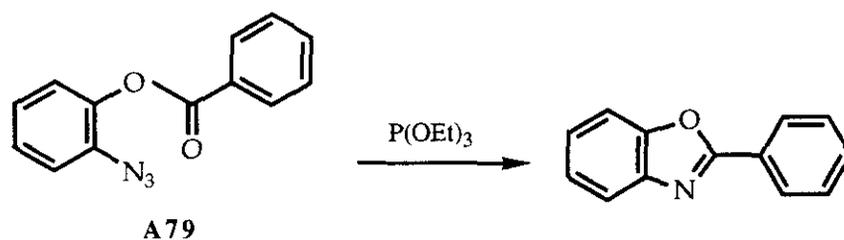
ESQUEMA 86

D) Las *o*-benzoquinonas (A77), por acción de α -aminoácidos (A78), permiten a su vez la formación de benzoxazoles²²⁰ (Esquema 87),



ESQUEMA 87

al igual que el benzoato de *o*-azidofenilo (A79), tratado con trietilfosfito en ciclohexano²²¹ a reflujo (Esquema 88).

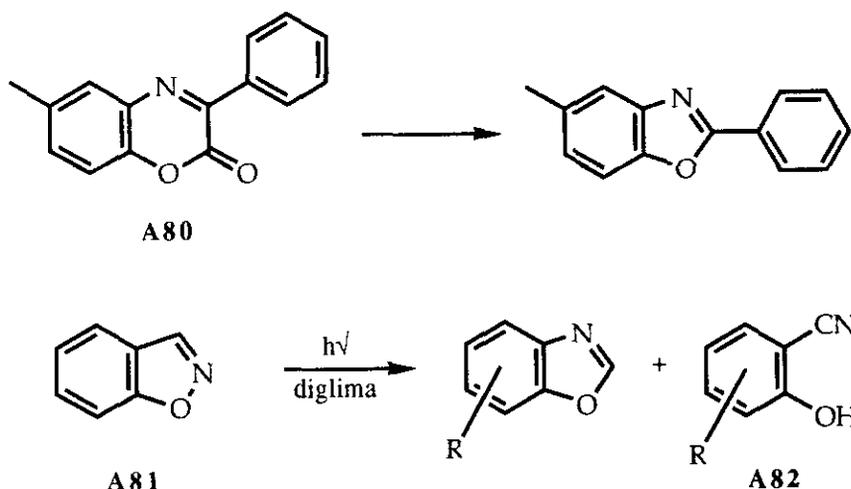


ESQUEMA 88

Algunos sistemas heterocíclicos, a su vez, permiten la obtención de benzoxazoles. Como ejemplos, se pueden citar:

A) Las **1,4-benzoxazin-2-onas (A80)** que, por pirólisis en vacío (550-650°C/0,01 mm), dan lugar a benzoxazoles con rendimientos prácticamente cuantitativos²²² y

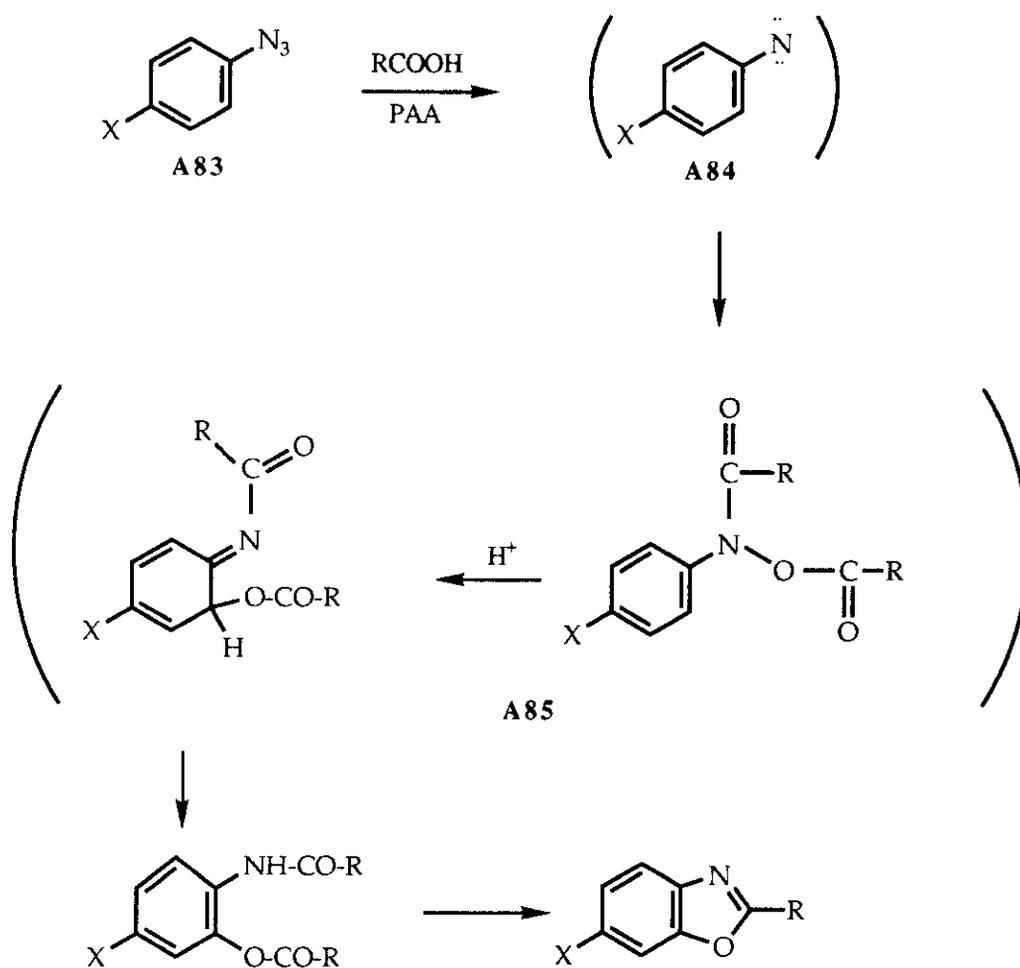
B) Los **benzisoxazoles (A81)** que, por transposición fotoquímica se transforman en benzoxazoles y o-hidroxibenzonitrilos (**A82**)²²³ (*Esquema 89*).



ESQUEMA 89

Los métodos que utilizan bencenos monofuncionalizados son bastante más escasos y generalmente necesitan más de un paso de reacción. Entre ellos podemos citar los siguientes:

A) Pirólisis de azidas (A83), en presencia de ácidos carboxílicos y ácido polifosfórico²²⁴. Este método está limitado sólo a azidas aromáticas, portadoras de un grupo aceptor de electrones en posición *para*, como puede ser un grupo nitro o carboxílico. Las azidas se descomponen térmicamente vía formación de nitrenos (A84), que se transforman en intermedios de tipo N,O-diacilarilhidroxilaminas (A85), seguido de transposición a o-aminofenoles acilados que finalmente ciclan (Esquema 90).



ESQUEMA 90

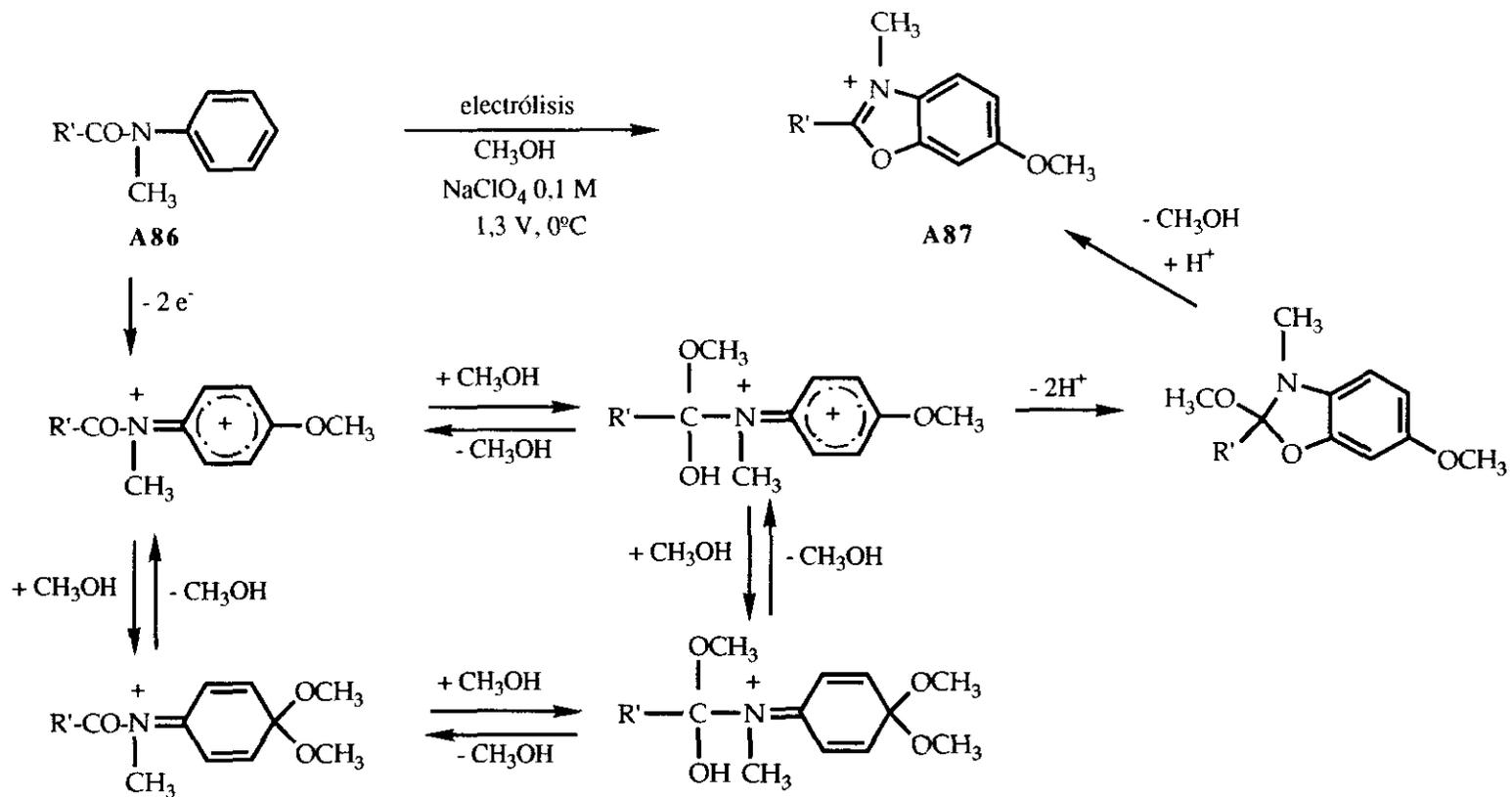
B) La oxidación anódica de **N-metil-4-alkiloxianilidas (A86)** da sales de benzoxazolio (**A87**) con buenos rendimientos²²⁵, proponiendo los autores el mecanismo de reacción mostrado en el *esquema 91*.

C) Las sales de **N-ariloxipiridinio (A88)**, procedentes de la adición de sales de arildiazonio a piridinio N-óxido, se descomponen térmicamente en presencia de benzonitrilos para dar 2-fenilbenzoxazoles²²⁶ (*Esquema 92*).

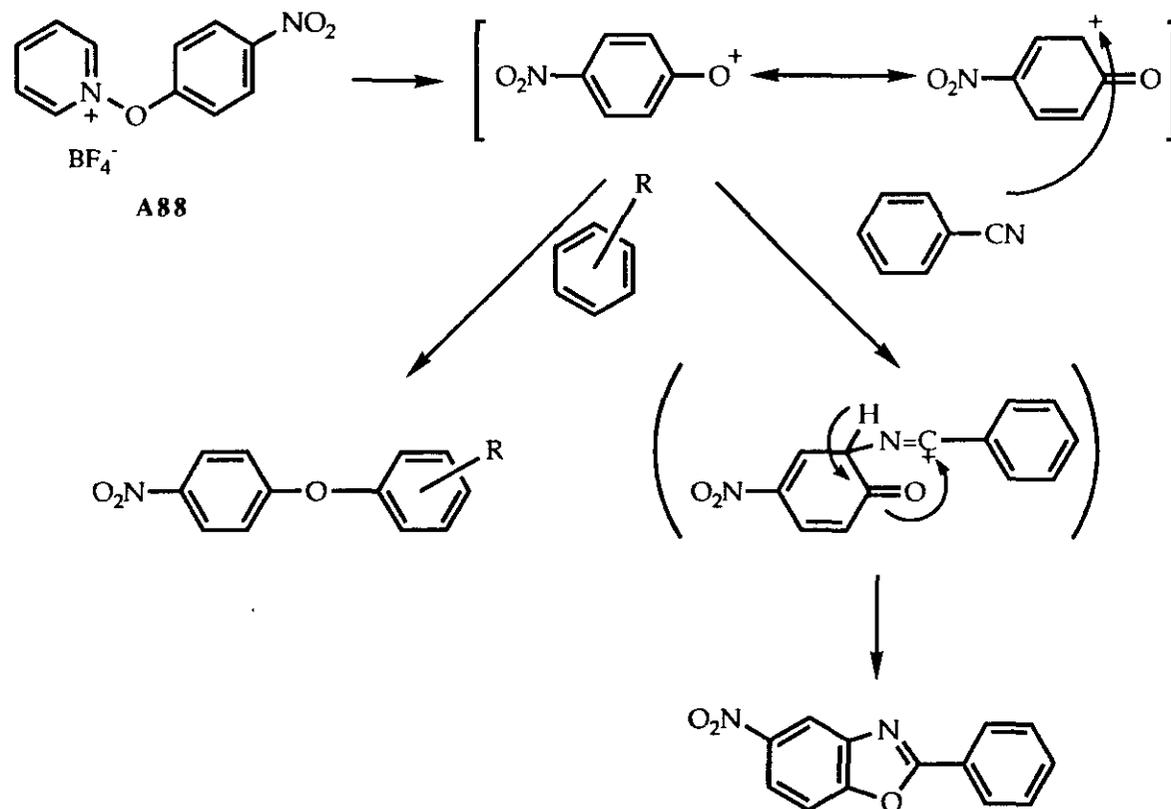
D) La conversión de **anilinas** en arilamino oxoacetatos (**A89**) permite también la conversión a benzoxazoles, vía 1,2,4-benzoxadiazinas (**A90**)²²⁷, según el *esquema 93*

Las 1,2,4-benzoxadiazinas formadas (**A90**) sufren una contracción de anillo a benzoxazoles, por un mecanismo que engloba:

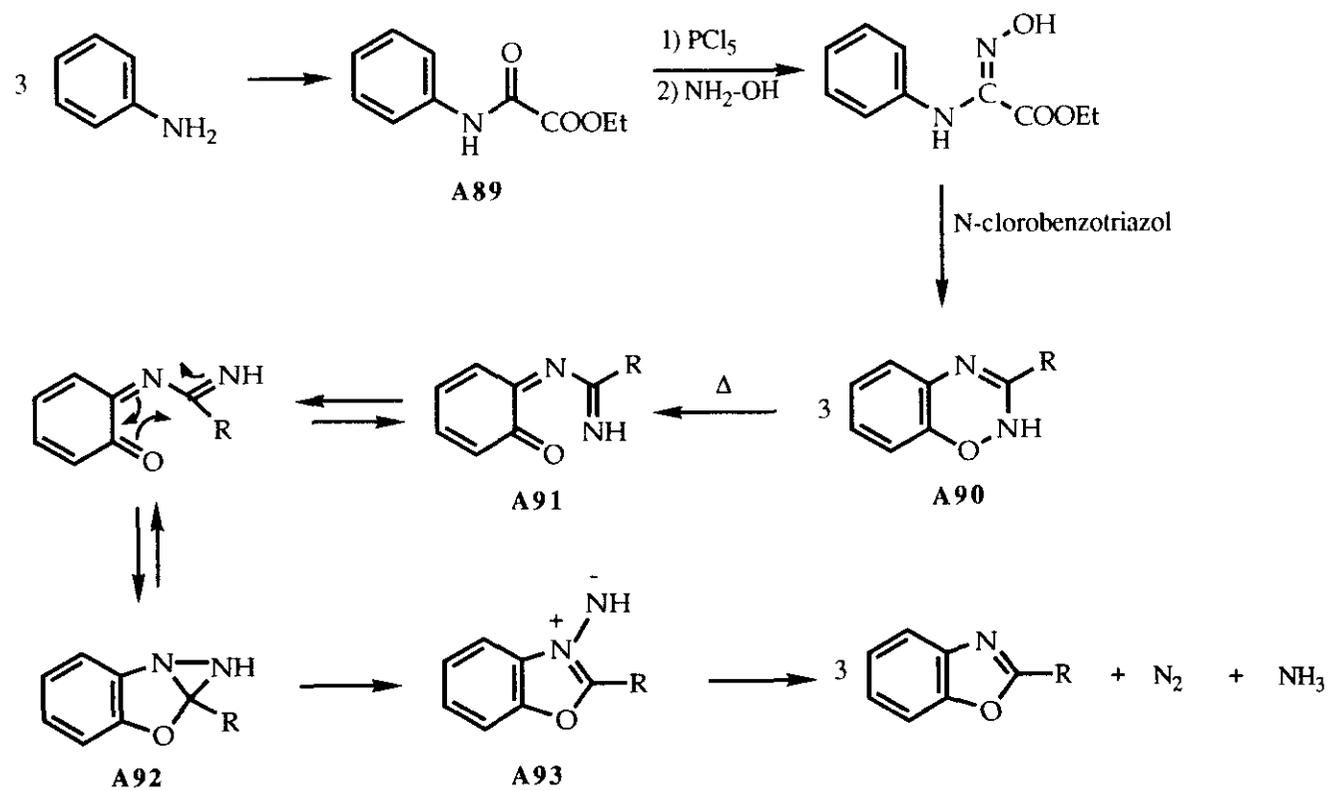
- a) una apertura electrocíclica del anillo a una o-benzoquinonimina (**A91**),
- b) una reciclación a diaziridina (**A92**) y
- c) una extensión de un fragmento de nitreno (**A93**).



ESQUEMA 91



ESQUEMA 92

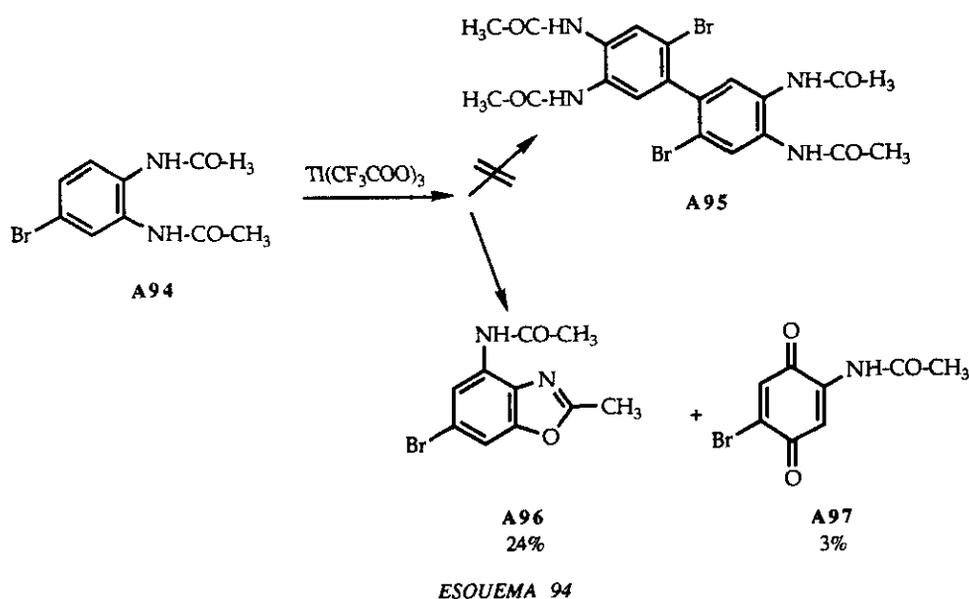


ESQUEMA 93

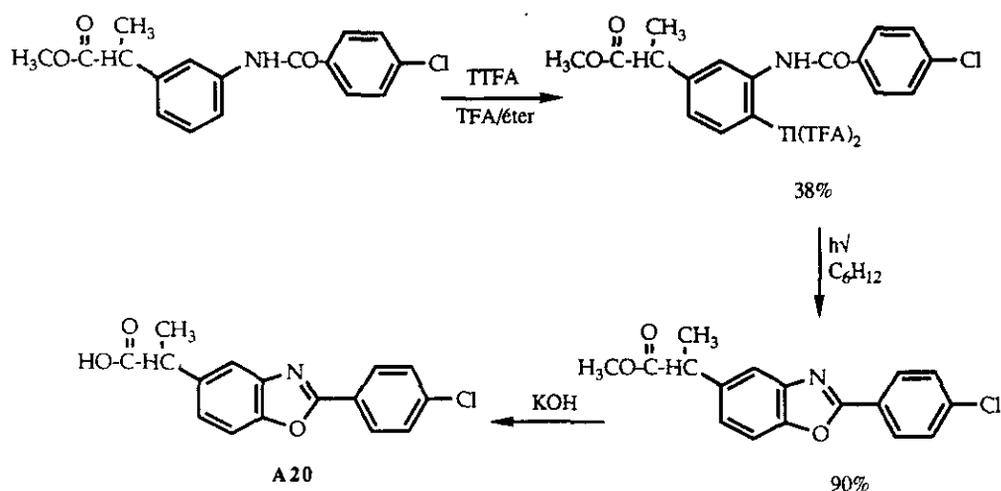
2.3.2. ESTUDIO DE BENZANILIDAS CON TRIFLUOROACETATO DE TALIO

En general, la química de los organotálcos frente a amidas aromáticas está poco estudiada en la literatura.

Los primeros en observar un comportamiento anómalo fueron Lau y Basiulis²²⁸ quienes al intentar realizar un acoplamiento oxidativo biarílico de 1,2-diacetamido-4-bromobenceno (**A94**) a 2,2'-dibromo-4,4',5,5'-tetraacetamido bifenilo (**A95**) obtienen como producto de oxidación mononuclear el 4-acetamido-6-bromo-2-metilbenzoxazol (**A96**), con rendimientos del 24%, junto con pequeñas cantidades (3%) de 2-acetamido-5-bromo-1,4-benzoquinona (**A97**) (*Esquema 94*).



Más recientemente, Taylor y cols.¹¹³, en un intento de formación de biarilos asimétricos, por fotólisis de trifluoroacetato de ariltalio, obtienen benzoxazoles, aplicando este método a la obtención de benoxaprofeno (ácido 2-(4-clorofenil)- α -metil-5-benzoxazolacético) (**A20**) (*Esquema 95*).



ESQUEMA 95

Ello nos ha motivado, en el contexto del estudio de la reactividad de derivados aromáticos frente a sales metálicas y, en concreto, frente al trifluoroacetato de talio, a profundizar en este aspecto ya que, a juzgar por los antecedentes bibliográficos, la síntesis de benzoxazoles, a partir de benzanilidas, constituiría un nuevo método interesante por su rápida y sencilla realización. Adicionalmente los derivados de tipo 2-arilbenzoxazol presentan gran interés como sondas moleculares.

Por otra parte, una variación de las condiciones experimentales nos podría llevar también a la formación de fenantridonas.

Nuestro objetivo inicial es, por tanto, estudiar la reactividad de benzanilidas frente a trifluoroacetato de talio, con el fin de optimizar los rendimientos en la formación de benzoxazoles.

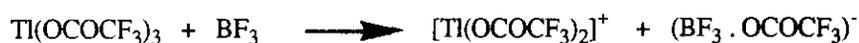
Los primeros ensayos se realizaron con la 4,4'-dimetoxibenzanilida (B3), que ya nos había permitido obtener 2-(p-metoxifenil)-6-metoxibenzoxazol (B37), con bajos rendimientos, al emplear una combinación de acetato de Pd y trifluoroacetato de Tl.

El empleo inicial de un equivalente de trifluoroacetato de talio en ácido trifluoroacético, a temperatura ambiente, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 1-2 h, nos ha permitido obtener benzoxazol con rendimientos del 20%, recuperándose parte del producto de partida.

Si aumentamos la cantidad de trifluoroacetato de talio a dos equivalentes, se consigue duplicar el rendimiento al 42%. En este último caso no hemos detectado producto de partida.

El empleo de condiciones de reacción más suaves (mezcla de acetonitrilo/tetracloruro de carbono (1/1) y trifluoruro de boro eterato, durante 4 h, a temperatura ambiente) descritas por Taylor y cols.⁴ para síntesis de biarilos, también conduce a 2-(*p*-metoxifenil)-6-metoxibenzoxazol (**B37**) con rendimientos análogos a los obtenidos con el empleo de ácido trifluoroacético.

La adición de pequeñas cantidades de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ generalmente aumenta los rendimientos de las ciclaciones oxidativas. Se cree que ello es resultado de que se favorezca la formación de complejos de transferencia de carga entre el reactivo electrofílico Ti(III) y el anillo aromático rico en electrones¹²⁷, a la vez que se baja el potencial de reducción del reactivo de Ti(III) al reaccionar el trifluoroacetato de talio con el trifluoruro de boro:



La aplicación de irradiación ultrasónica nos ha permitido mejorar notablemente los rendimientos, lográndose los resultados óptimos al hacer reaccionar la benzanilida correspondiente con dos equivalentes de trifluoroacetato de talio en ácido trifluoroacético (60%).

Landais y cols.⁶³ habían empleado anteriormente la irradiación ultrasónica, para aumentar los rendimientos en la formación de biarilos, empleando como agente oxidante el tetraquistrifluoroacetato de rutenio. El empleo de ultrasonido ha demostrado ser especialmente útil en la química de organometálicos, mejorando los rendimientos de reacciones de

Grignard²²⁹, Bouveault²³⁰, Barbier²³¹ y Reformatskii²³², entre otros.

También existen numerosos ejemplos de su aplicación a reacciones homogéneas²³³⁻²³⁶.

La aceleración de la reacción ha sido atribuida a fenómenos de cavitación²³⁷. Se ha estimado que la temperatura en el centro de las microburbujas que chocan, alcanza entre 10^4 a 10^6 °K y las presiones son de varios miles de atmósferas²³⁸.

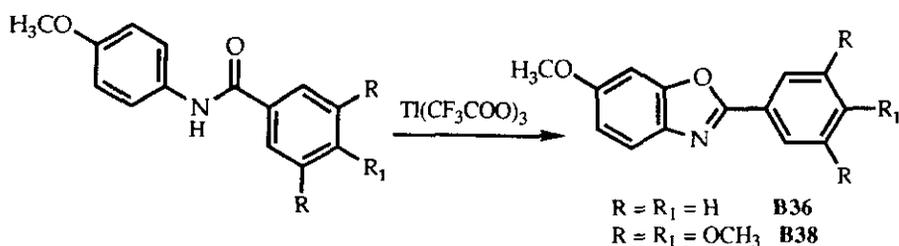
Se han empleado diferentes sales de talio en reacciones de oxidación^{239,240}, en reacciones de acoplamiento oxidativo no fenólico de sistemas aromáticos¹ y como electrófilos altamente selectivos^{139,241-246}.

Es de destacar que como agente oxidante el poder oxidativo de las sales de talio (III)²⁴⁷ es el siguiente: nitrato > trifluoroacetato > acetato > cloruro. Entre ellas, las sales halógenas se describen como poco estables, por lo que la menos oxidante y, en consecuencia, más idónea sería el acetato.

Se ha procedido por tanto a la sustitución de trifluoroacetato de talio por el acetato de talio, con el fin de ver su influencia sobre las reacciones de ciclación.

El acetato de talio, empleando ácido trifluoroacético como disolvente, ha conducido igualmente a los benzoxazoles con rendimientos equivalentes a los observados para el trifluoroacetato de talio, a pesar de que Taylor y cols.¹ describen peores resultados para las reacciones de acoplamiento oxidativo no fenólico en estos casos.

La variación de sustituyentes en el sistema de benzoilo se ha traducido en la síntesis de 4'-metoxibenzanilida (**B2**) y 3,4,5,4'-tetrametoxibenzanilida (**B4**). Sus ensayos de ciclación también conducen a la formación de los benzoxazoles correspondientes, observándose igualmente un notable aumento del rendimiento por aplicación de ultrasonidos (*Esquema 96*). Los espectros de RMN para el compuesto **B38** se reflejan en las *figuras 7-9*.



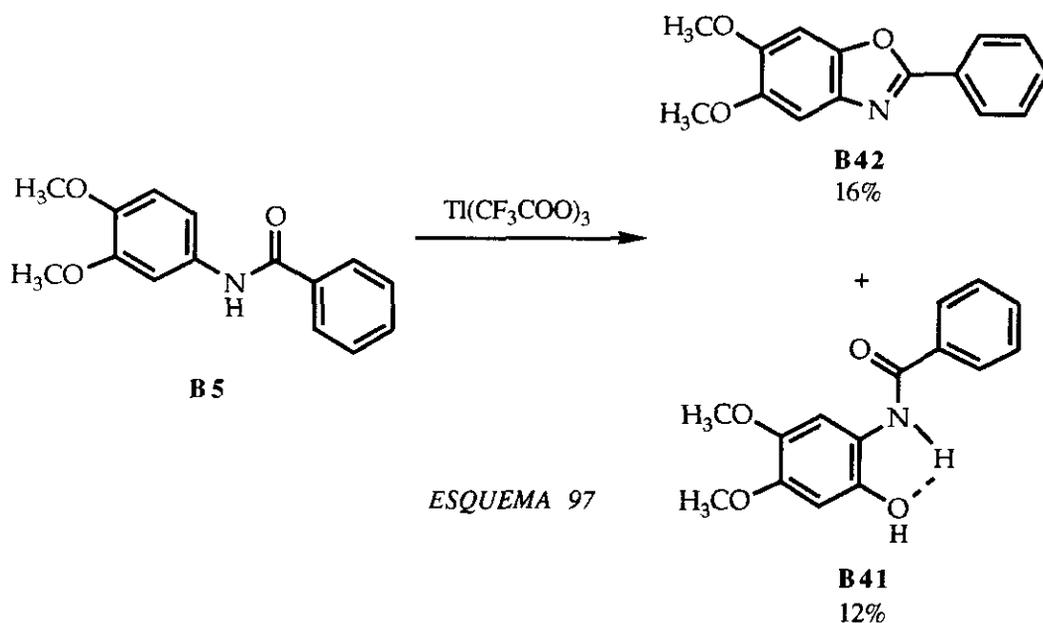
ESQUEMA 96

La ciclación de 4'-metoxibenzanilida (**B2**) conduce, como es de esperar, a 2-fenil-6-metoxibenzoxazol (**B36**), cuyas propiedades fisicoquímicas coinciden con las descritas para este compuesto en la literatura^{217,248}.

Por otra parte, también se ha estudiado la introducción de metoxilos adicionales en el sistema de anilina.

Cuando la 3',4'-dimetoxibenzanilida (**B5**) se trata con dos equivalentes de trifluoroacetato de Tl en ácido trifluoroacético, a temperatura ambiente, se obtiene el benzoxazol correspondiente (**B42**), con rendimientos bajos (5%), aislándose adicionalmente el 2'-hidroxyderivado (2%) (**B41**).

Si se intenta realizar esta reacción mediante irradiación ultrasónica, en presencia de un equivalente de trifluoroacetato de talio, se obtiene igualmente mezcla de ambos productos (16 y 12% respectivamente) (*Esquema 97*).



66

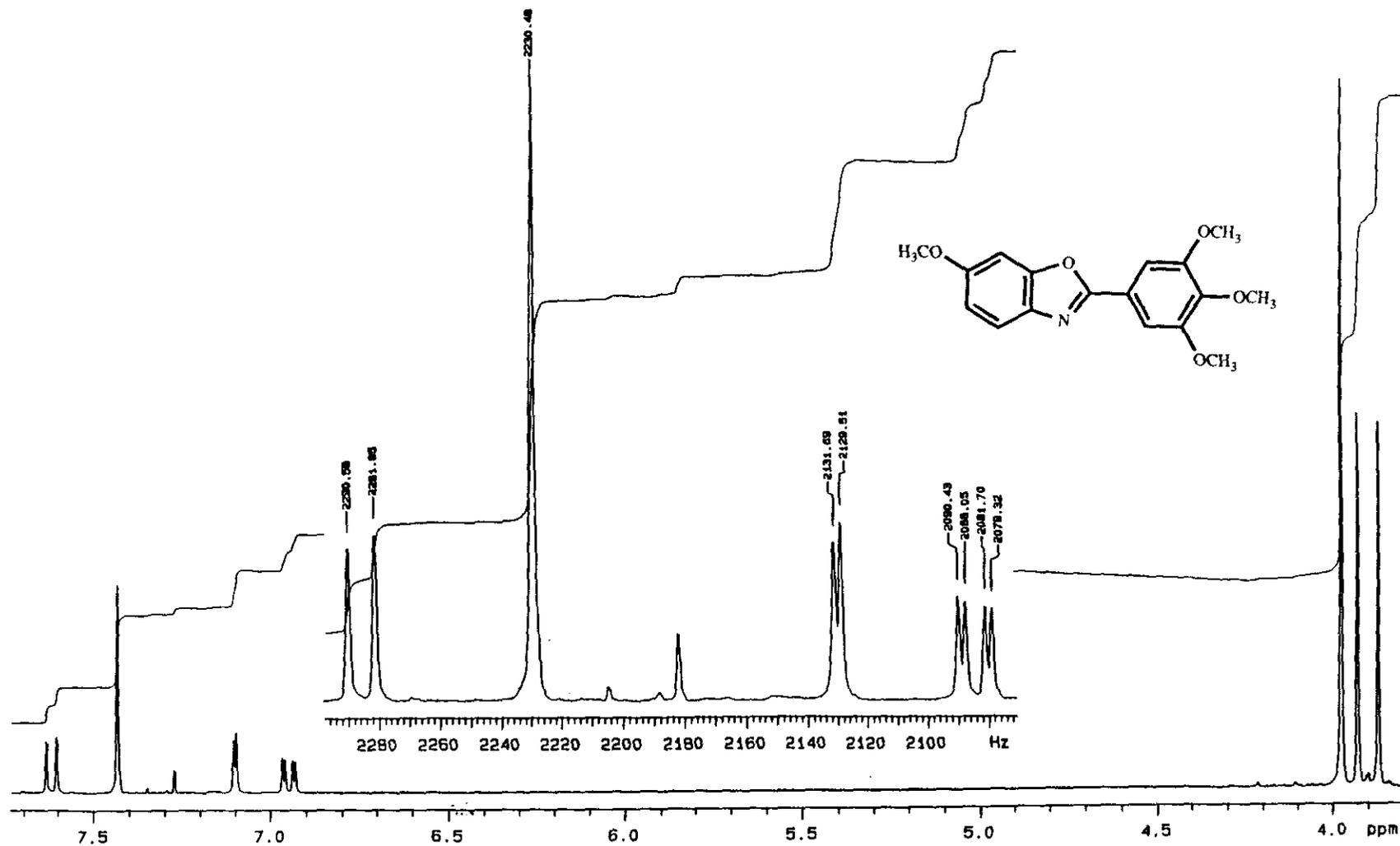


Figura 7: Espectro ^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) Del compuesto B 38

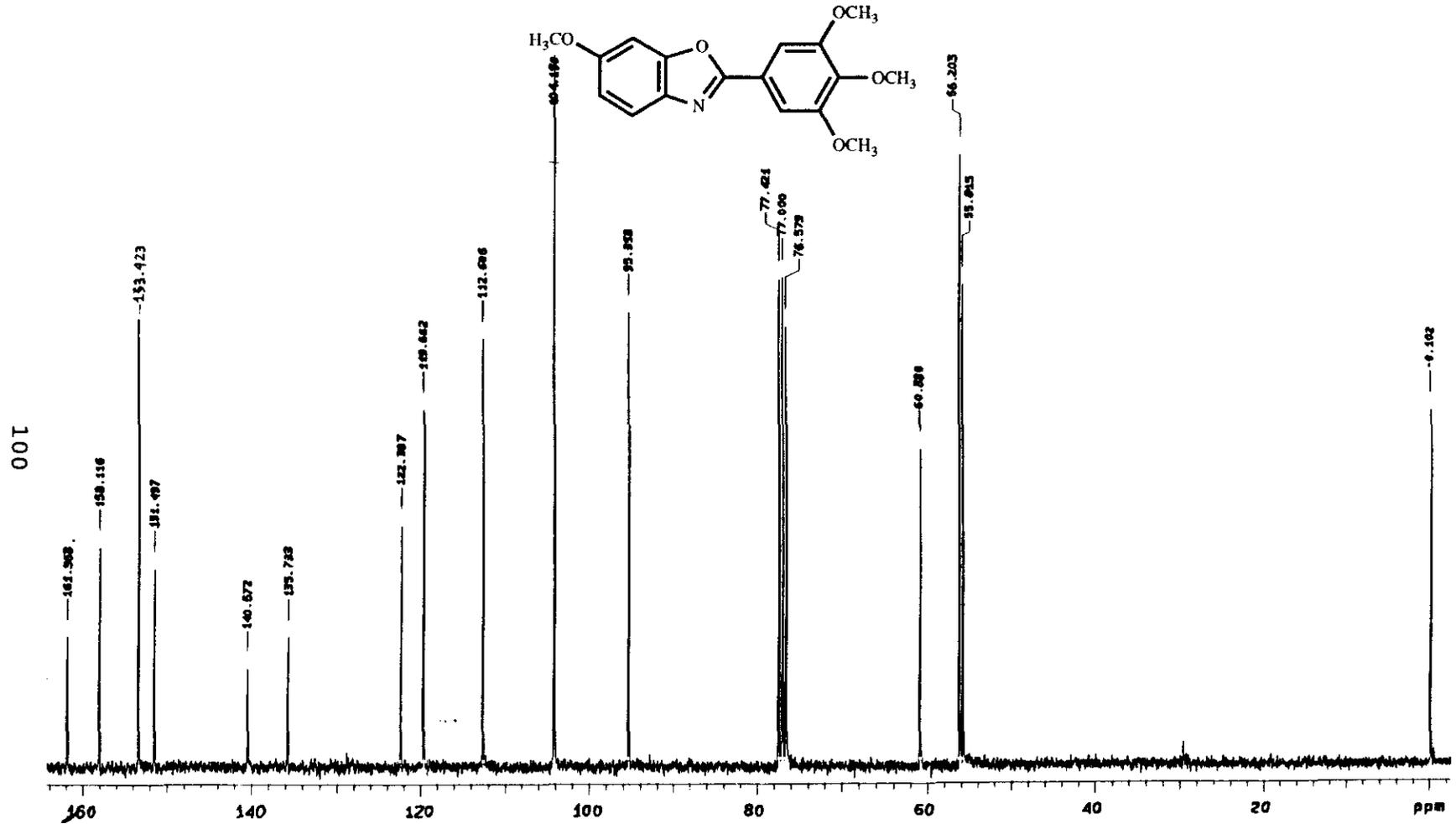


Figura 8: Espectro $^{13}\text{C-RMN}$ (75,43 MHz; CDCl_3) Del compuesto B 38

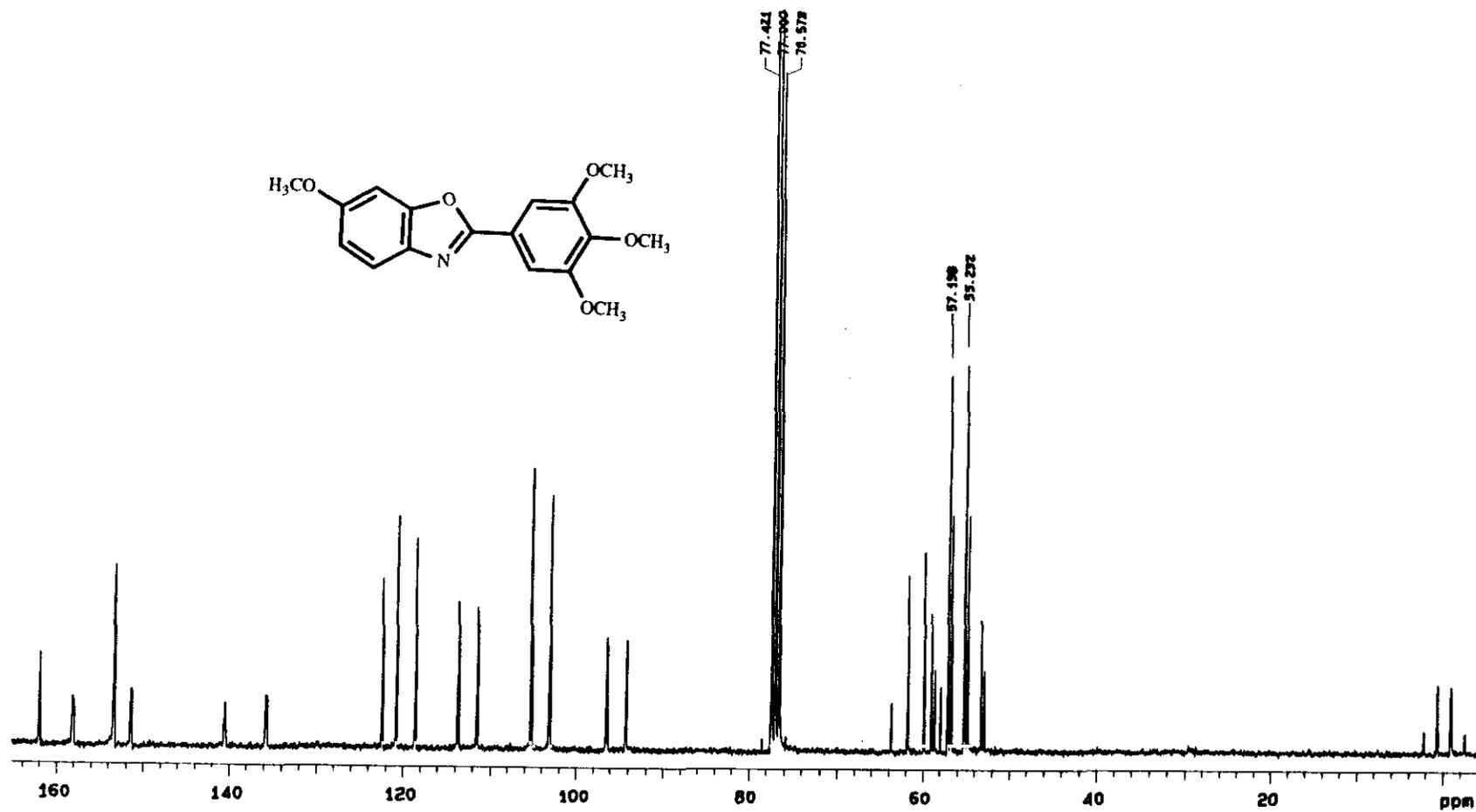
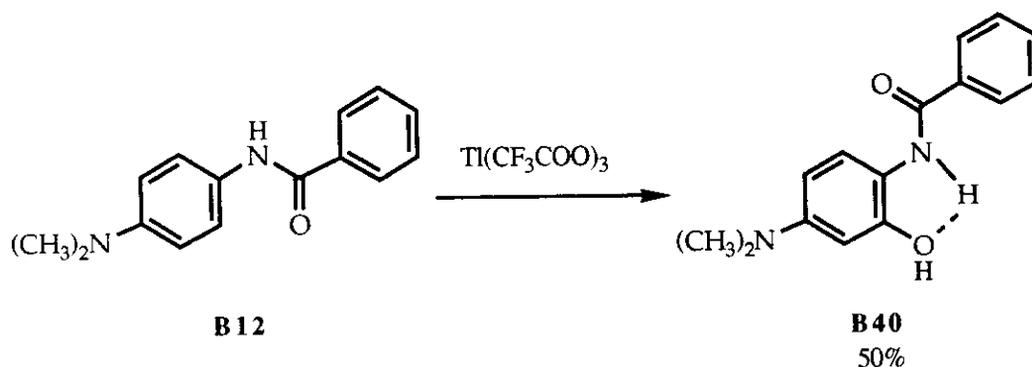


Figura 9: Espectro ^{13}C -RMN acoplado (75,43 MHz; CDCl_3) Del compuesto B 38

Se ha estudiado igualmente el efecto de otros sustituyentes en diferentes posiciones del anillo de la anilina.

Los ensayos de ciclación de benzanilida y sus 2'- y 3'-metoxiderivados, así como los ensayos de ciclación de 4'-metil, 4'-fluoro, 2',4'-dicloro y 3'-clorobenzanilida, han dado en todos los casos, tanto a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, como sometiendo la mezcla de reacción a ultrasonidos, al lado de la formación de mezclas de productos de difícil identificación, la recuperación de parte del producto de partida, incluso si el tiempo de reacción se prolonga durante varios días.

Encambio, los ensayos realizados con 4'-(N-dimetilamino)benzanilida (**B12**), empleando dos equivalentes de trifluoroacetato de talio, a temperatura ambiente, conducen con rendimientos del 50%, a un derivado 2'-hidroxilado (**B40**) (espectros de RMN en *figuras 10 y 11*), análogamente a lo ocurrido con 3,4-dimetoxibenzanilida (**B5**). No se ha detectado formación de benzoxazol (*Esquema 98*).



ESQUEMA 98

Basándonos en los ensayos realizados por Ames y cols.⁷² (pág. 71) para la obtención de fenantridonas con acetato de Pd, y con el fin de evitar la tautomerización de la función amídica a enol, hemos intentado la ciclación de N-etil-4,4'-dimetoxibenzanilida (**B15**), en presencia de dos equivalentes de trifluoroacetato de talio, recuperándose sólo producto de partida.

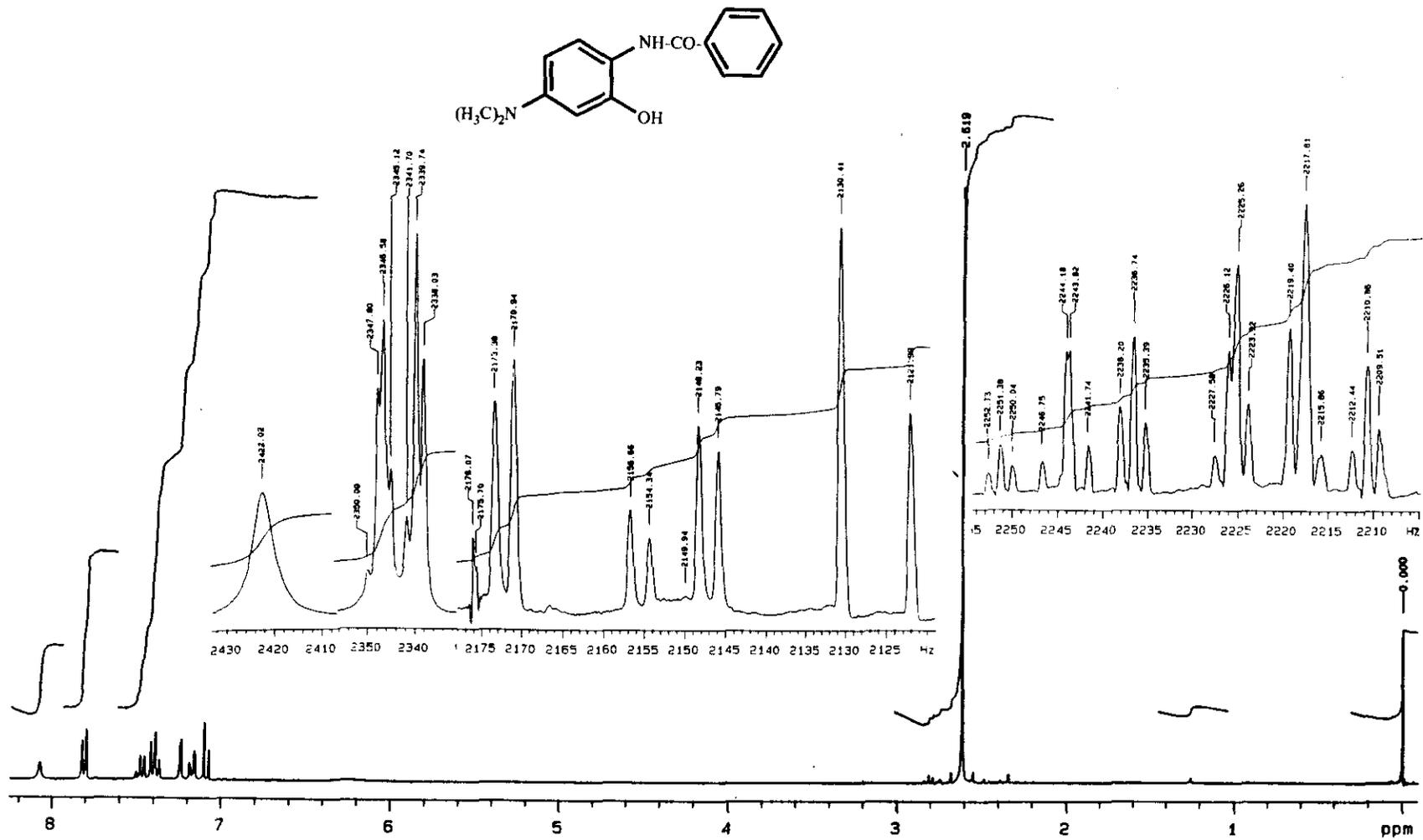


Figura 10: Espectro ^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) Del compuesto B 40

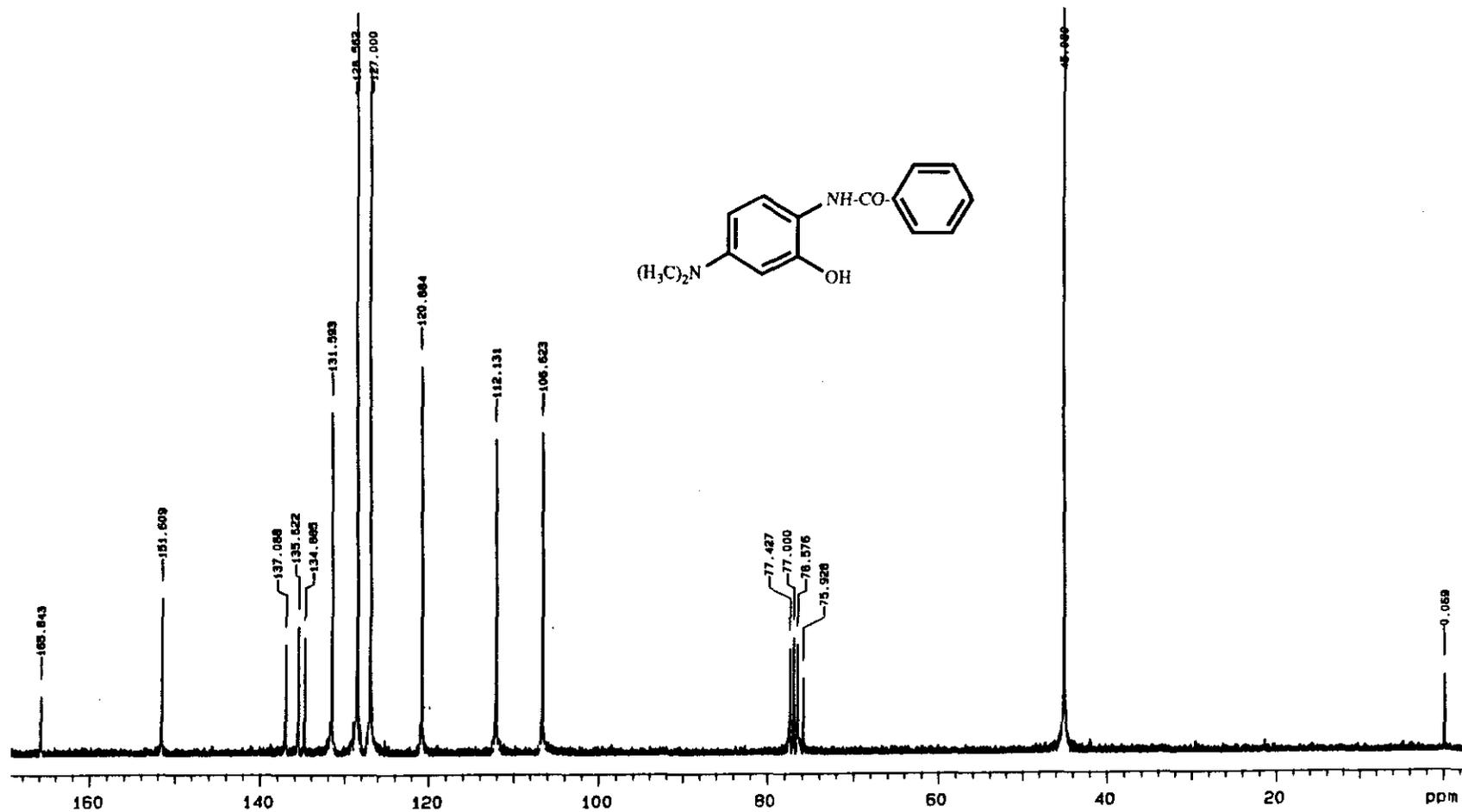
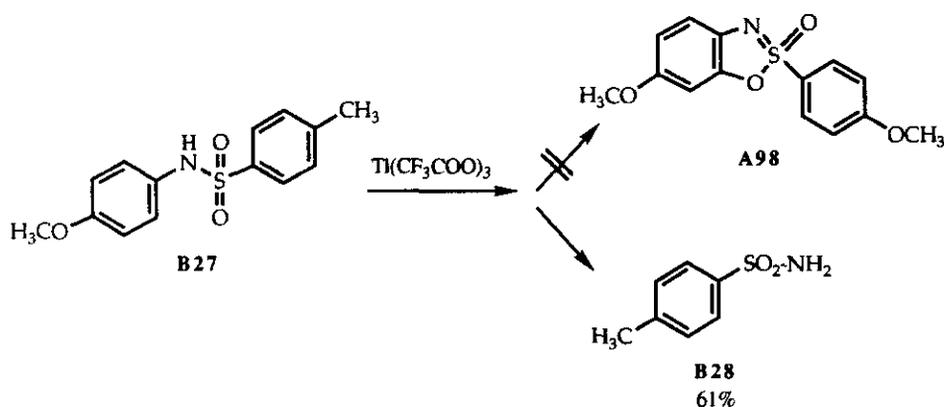


Figura 11: Espectro ^{13}C -RMN (75,43 MHz; CDCl_3) Del compuesto B 40

La aplicación del trifluoroacetato de talio a las acetanilidas fenaceti-
na (p-etoxiacetanilida) y p-metoxiacetanilida (**B16**), en distintas condicio-
nes: irradiación ultrasónica, calentamiento a 70°C, etc, conduce a una
mezcla compleja de productos en la que se identifica producto de partida.

Se ha sustituido finalmente la función carboxamida por sulfonamida,
con el fin de proceder al estudio de la ciclación de estos compuestos, en
analogía a las observaciones descritas por Lau y Basiulis^{22B}.

La N-(p-metoxifenil)-p-toluenosulfonamida (**B27**) se ha obtenido a
partir de p-anisidina, cloruro de p-toluenosulfonilo y acetato sódico en
etanol al 65%, según describen Reverdin²⁴⁹ y Halberkann²⁵⁰. El empleo de
dos equivalentes de trifluoroacetato de talio en ácido trifluoroacético, a
temperatura ambiente, no da lugar al producto de ciclación benzoxatiazol
esperado (**A98**) sino que se aísla p-toluenosulfonamida (**B28**), lo que
permite deducir que se ha producido una reacción de oxidación en el
sistema de la anilina (*Esquema 99*).



ESQUEMA 99

2.3.3. POSIBLE MECANISMO DE FORMACIÓN DE BENZOXAZOLES VÍA CATION RADICAL

En la reacción de sustratos aromáticos con sales de talio se pueden considerar, como posibles, dos tipos de procesos oxidativos. En primer lugar se tendría la talación electrofílica del sistema aromático y en segundo lugar un proceso de oxidación monoelectrónico que conduciría a la formación de un catión radical.

Las especies de ariltalio difieren considerablemente de otros organometálicos, entre los que se pueden citar los derivados de litio, magnesio o boro. En estos últimos casos, la formación del organometálico comprendería una abstracción de un protón, un intercambio halógeno-metal o un intercambio metal-metal. En las reacciones de talación, en cambio, los derivados de ariltalio se producen por un proceso electrofílico reversible.

A su vez, las transformaciones a las que dan lugar las especies de talio pueden ser reacciones electrofílicas, nucleofílicas o radicalarias, dependiendo del tipo de reactivo.

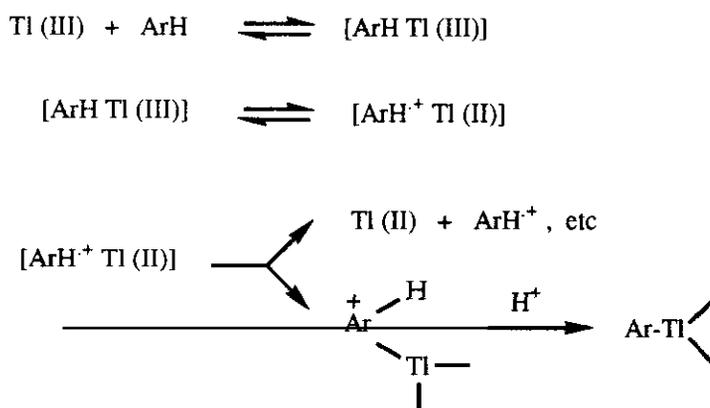
De una forma general²⁵¹ la talación de núcleos aromáticos sigue las leyes básicas de una sustitución electrofílica aromática, pero se deben considerar adicionalmente los siguientes puntos:

a) El proceso es reversible y con el tiempo puede dar lugar al *producto termodinámico*.

b) Cualquier sustituyente que esté presente en el anillo aromático y que sea capaz de coordinarse con el talio va a dirigir la posición de metalación.

c) Los arenos que posean agrupamientos que favorezcan la sustitución electrofílica tienen una gran tendencia a sufrir oxidaciones monoelectrónicas.

Elson y Kochi han sugerido¹²⁷ que los cationes radicales son en realidad las especies intermedias de los dos procesos de oxidación mencionados: la formación de ariltalios por sustitución electrofílica y las reacciones de sustitución electrofílica vía catión radical, que pueden dar lugar, por ejemplo, a la formación de biarilos (*Esquema 100*).



ESQUEMA 100

El cambio de color inicial, que se observa al mezclar los arenos con el trifluoroacetato de talio, sugiere la formación primaria de un complejo de transferencia de carga. Se ha podido demostrar la presencia de los intermedios de radical catión en disolución por la formación de especies paramagnéticas (los radicales catión-areno) bajo condiciones típicas de talación, caracterizándose éstas por resonancia de espín electrónico¹²⁷.

Kochi y cols.²⁵² amplian posteriormente este postulado sugiriendo que en general la sustitución electrofílica en arenos puede contener un considerable componente de transferencia electrónica en el estado de transición. En este sentido Perrin²⁵³ ha argumentado que la nitración de sustratos aromáticos reactivos se produce también a través de un mecanismo de transferencia electrónica.

McKillop y Taylor¹²⁰ postulan que las reacciones de oxidación con sales de Hg (II), Pb (IV), Fe (III) y Co (III) también suceden por un

mecanismo vía catión radical. Demuestran que especialmente las sales de Pb (IV) y Co (III) son útiles en reacciones regioespecíficas de dehidrodimerización oxidativa intramolecular para dar lugar a biarilos.

Kochi y cols.²⁵² analizan el mecanismo de la sustitución oxidativa de arenos por acción del trifluoroacetato de cobalto (III). Concluyen que especialmente en medios fuertemente ácidos, es decir, en presencia de ácido trifluoroacético o ácidos más fuertes, los cationes radicales son particularmente estables, especialmente si se trata de arenos con sustituyentes donadores de electrones, ya que estos ácidos sólo tienen propiedades nucleofílicas muy débiles. Por este motivo estos solventes son ideales tanto para la generación química como para la generación electroquímica de cationes radicales derivados especialmente de arenos ricos en electrones^{254,255}. Ello es extensible a cationes de Pb (IV), Mn (III), Ce (IV), Co (III) y Cu (II)²⁵⁶⁻²⁵⁹. Asimismo aumentan las propiedades electrofílicas de los acetatos de Cu (I), Hg (II), Tl (III) y Pb (IV) cuando se sustituye el acetato por trifluoroacetato^{97,260-261}.

Kochi²⁶² ha observado que los complejos donador-aceptor, que se forman al mezclar un electrófilo con un areno, dan lugar a espectros de absorción de transferencia de carga que decaen a una velocidad de correlación lineal a la formación de productos de sustitución electrofílica, y ha sugerido que la velocidad de sustitución electrofílica está relacionada directamente con la estabilidad de estas especies de transferencia de carga, que para cualquier electrófilo están relacionadas directamente con el potencial de ionización del areno.

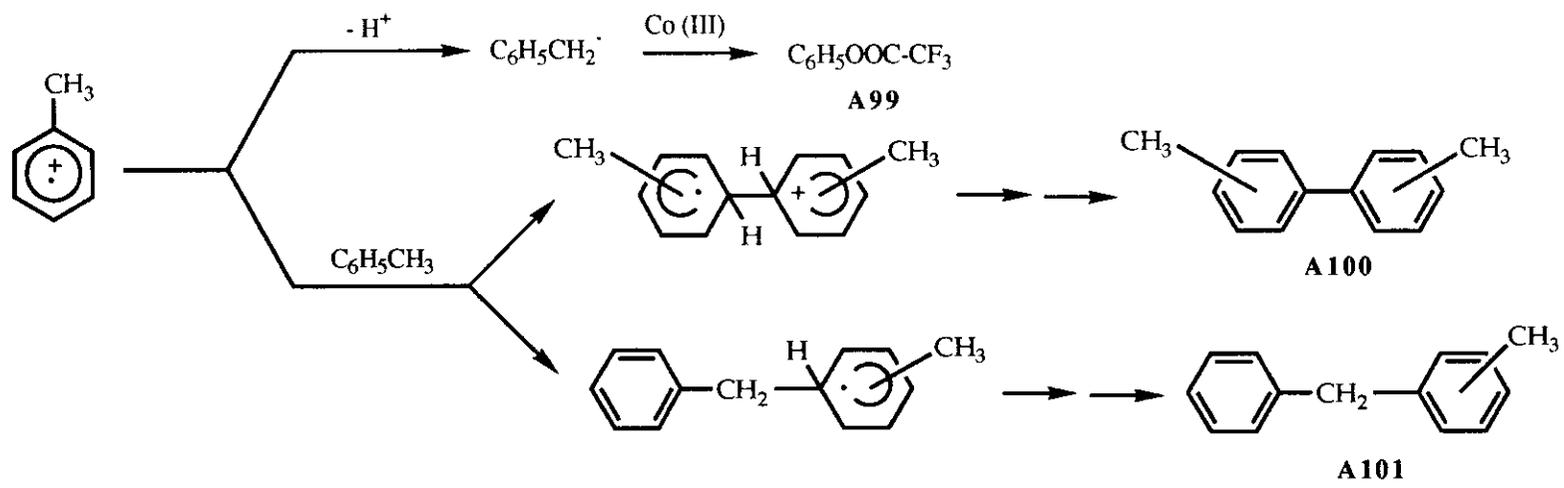
Según este modelo, la talación electrofílica se produciría por la formación de un par ión radical que sería limitante de la velocidad de reacción y que colapsaría para dar lugar al bis trifluoroacetato de ariltalio. Parece ser que una solvatación efectiva de este par iónico por acción del ácido trifluoroacético facilita su separación de las especies de talio (III)

dando lugar a reacciones características de catión radical, como lo es por ejemplo la formación de biarilos. Taylor y McKillop han descubierto de forma fortuita⁹³ que el éter aparentemente evita una solvatación de este tipo, de forma que el par iónico permanece intacto hasta que se produzca su colapso hacia el producto de talación electrofílica. Ello permite la talación electrofílica y su aislamiento en arenos ricos en electrones, como serían, por ejemplo, metoxibencenos.

Kochi y cols.²⁵² en sus estudios de sustitución oxidativa de arenos por acción de diferentes sales metálicas demuestran que los procesos de arilación transcurren preferentemente vía catión radical y no a través de un mecanismo electrofílico. La diferenciación entre ambos mecanismos no es fácil de realizar, ya que sustituyentes donadores de electrones favorecerían ambos procesos de oxidación, la transferencia electrónica y la adición electrofílica.

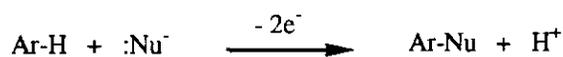
Kochi y cols.²⁵² analizan el comportamiento del tolueno frente al acetato²⁶³ y al trifluoroacetato de cobalto (III), observando la formación de tres tipos de productos, trifluoroacetato de bencilo (**A99**), bitolilos (**A100**) y difenilmetanos (**A101**) (*Esquema 101*). Ello apunta claramente hacia un mecanismo de transferencia de carga.

Con estas reacciones se pone de manifiesto la gran similitud que existe entre los reactivos de transferencia de electrones y los procesos de oxidación electroquímica.



ESQUEMA 101

Un gran número de arenos puede dar lugar, por ejemplo, a reacciones de acetoxilación anódica por mecanismos de transferencia electrónica. En muchos casos se han observado reacciones de sustitución nucleofílica en las oxidaciones anódicas y se han propuesto para estas reacciones pasos de transferencia electrónica análogos a los de los reactivos de transferencia de carga²⁶⁴:



Es de destacar también que existe un paralelismo entre ambos procesos oxidativos, químico y electroquímico, al emplear el tolueno como sustrato de reacción.

Se produce, en ambos procesos²⁵⁵, la pérdida de un protón en α y la solvatación del catión radical obteniéndose acetoxilaciones en la cadena lateral y en el núcleo. A pesar de la gran similitud en el diseño de los mecanismos de ambos procesos oxidativos, van a existir diferencias en la cinética de los distintos pasos de la reacción que pueden llevar a diferencias cuantitativas^{252,265}.

En definitiva, si se analizan todas las posibilidades en el campo de la química, la formación de cationes radicales se puede inducir por diferentes métodos²⁶⁶:

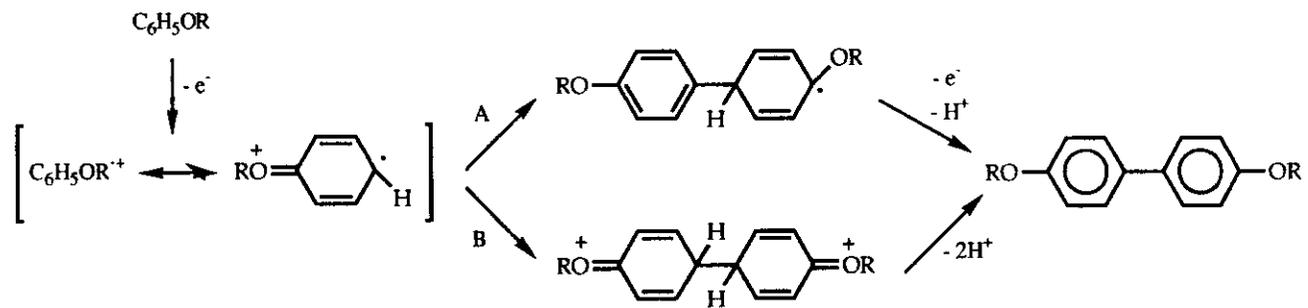
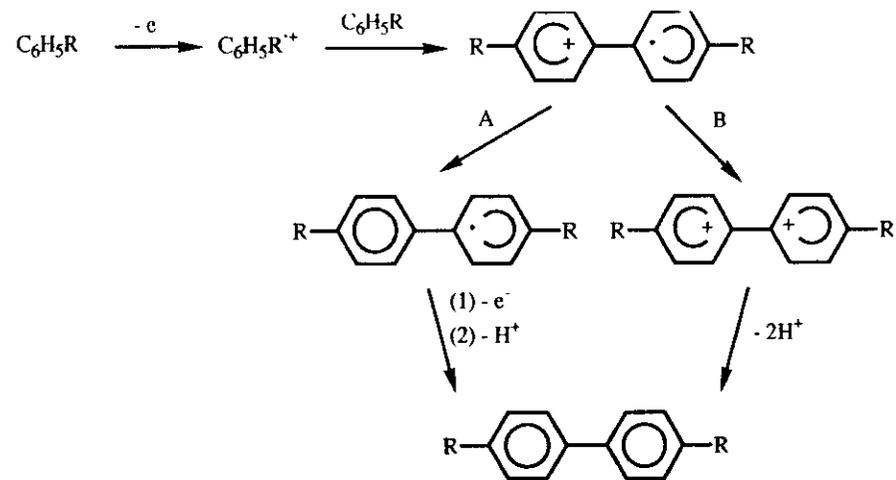
- a) ácidos de Brönsted: H_2SO_4 , $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$, $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, ...
- b) ácidos de Lewis: AlCl_3 , AlB_3 , SO_3 , SO_3/BF_3 , PF_5 , CdX_2 , HgX_2 , PbX_2 , ...
- c) halógenos: Br_2 , I_2 , ...
- d) sales metálicas: Co(III) , Mn(III) , Pb(IV) , Ce(IV) , Sb(V) , Tl(III) , ...
- e) complejos de transferencia de carga: cloranilo, tetracianoetileno, tetracianoquinodimetano, tetracianomuconitrilo, ...
- f) otros reactivos químicos: O_2 , SO_4^{2-} , OsO_4 , HNO_3 , MnO_2 , ...

- g) irradiación: fotoionización (U.V.), irradiación-X, irradiación γ , radiolisis de pulso, ...
- h) superficies catalizadoras (con o sin agente oxidante):
alúmina, sílico-alúmina, zeolitas, ...
- i) electroquímico: oxidación anódica
- j) espectrometría de masas

La formación de biarilos se produciría, por tanto, por dimerización de cationes radicales vía apareamiento de espines, que se traduce en la desaparición de la señal correspondiente en el espectro de espín electrónico con la consiguiente formación de un dicatión²⁶⁷:

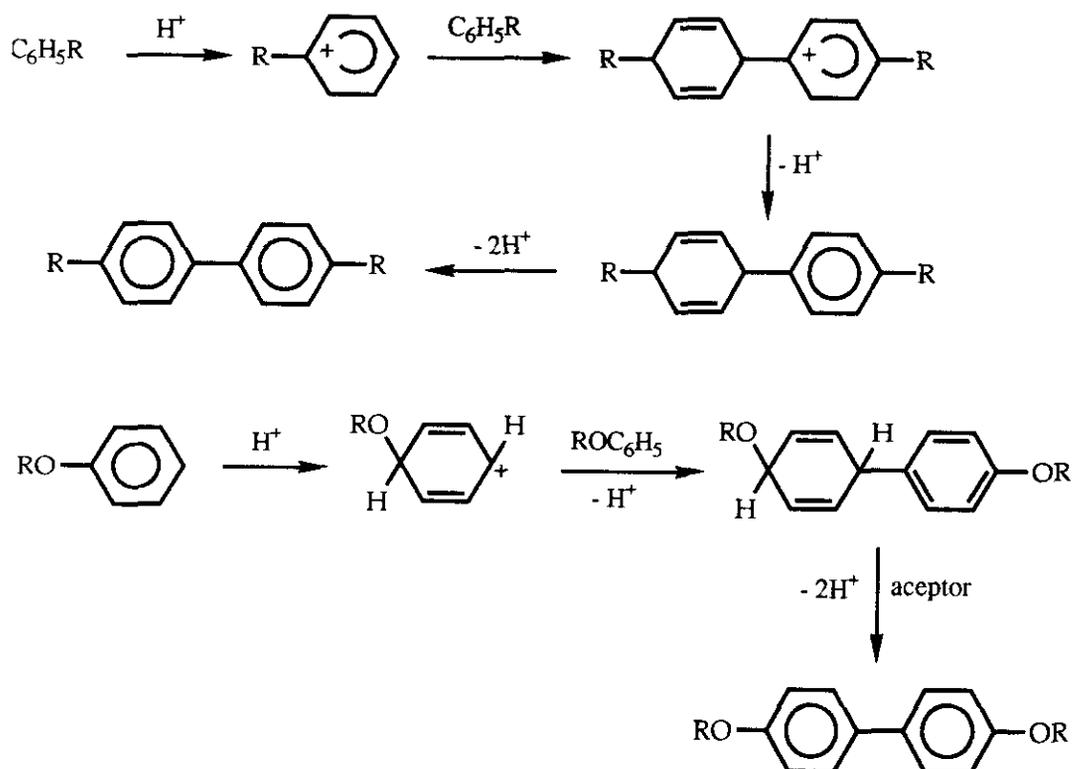


La dimerización dependerá del disolvente. Se necesitarán disolventes de constante dieléctrica alta y con fuerte poder de solvatación para poder reducir la repulsión que se va a producir entre las dos cargas positivas del dímero. El mecanismo de formación de biarilo quedaría como se resume en el *esquema 102*. Se observa la existencia de dos alternativas en la formación del biarilo a partir del dímero monocatión radical, de las cuales la alternativa B sólo se produciría en sistemas altamente deslocalizados^{267,268}. En la fase inicial se observa una captura al catión radical generado por otro compuesto aromático que actúa como nucleófilo.



ESQUEMA 102

La posibilidad alternativa en la formación de biarilos, que transcurriría a través de un mecanismo electrofílico como se ha apuntado anteriormente, sería una protonación del anillo aromático seguida de una sustitución electrofílica normal y dehidrogenación del biarilo²⁶⁹, por lo que en muchos casos se ha propuesto una dualidad de mecanismos²⁷⁰ (*Esquema 103*) en la biarilación.

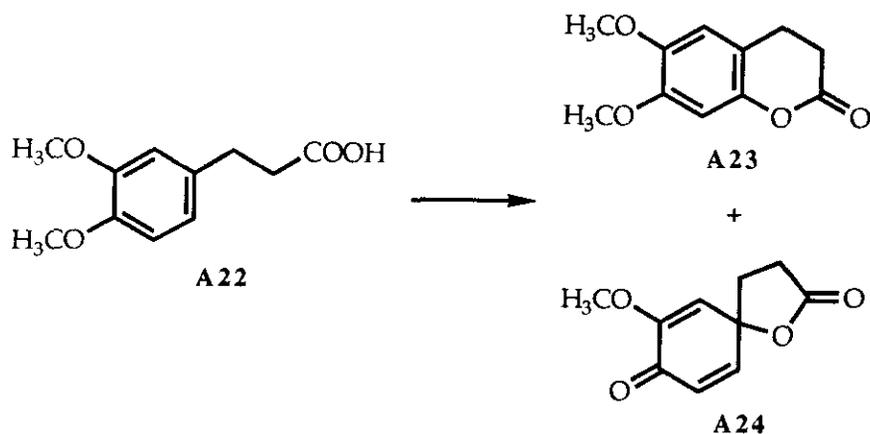


ESQUEMA 103

Elson y Kochi fueron los primeros en estudiar la capacidad de los reactivos de talio (III) de actuar como oxidantes monoelectrónicos en sistemas aromáticos activados¹²⁷. Taylor y McKillop aplicaron esta reacción oxidativa a la formación de biarilos^{120,128} lo que incluye también la síntesis de alcaloides de tipo aporfina y homoaporfina a partir de precursores no fenólicos^{1,4}.

La captura intramolecular del catión radical aromático no sólo se restringe a la formación de biarilos, en la que uno de los compuestos aromáticos actúa de nucleófilo, sino que puede dar lugar a una serie de sustituciones nucleofílicas de interés sintético²⁷¹. En este sentido Taylor y McKillop describen reacciones de ciclación producidas por captura intramolecular de cationes radicales aromáticos por parte de grupos funcionales nucleófilos, de tipo carboxilato y alcohol, situados en la cadena lateral^{88,137}. La formación de benzoxazoles a partir de benzanilidas descubierta en este trabajo de tesis se puede explicar de una forma paralela, por lo que a continuación se hará una referencia más detallada de los estudios realizados por Taylor y McKillop

El tratamiento de ácido 3-(3,4-dimetoxifenil)propiónico (**A22**) con un equivalente de trifluoroacetato de talio en ácido trifluoroacético y trazas de eterato de trifluoruro de boro da lugar a formación mayoritaria de 6,7-dimetoxidihidrocumarina (**A23**) y 7-metoxi-1-oxa-espiro[4,5]deca-6,9-dieno-2,8-diona (**A24**) (*Esquema 104*).



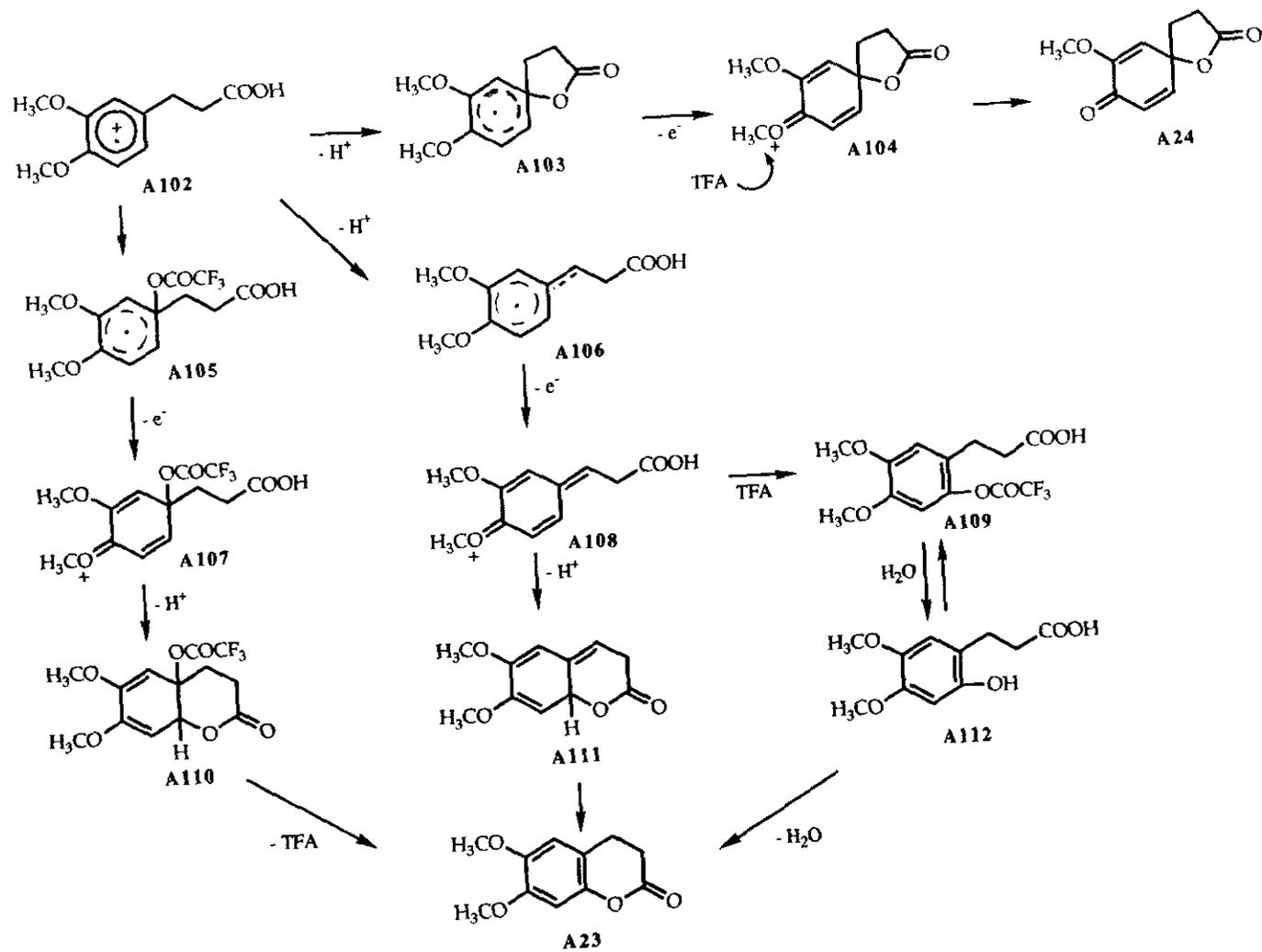
ESQUEMA 104

La formación de 3-(2-hidroxi-4,5-dimetoxifenil)propionato de metilo observada después de cromatografiar la mezcla de la reacción en

sílicagel, utilizando cloroformo/metanol como disolvente, se debe a una apertura posterior del anillo lactámico de la dihidroumarina.

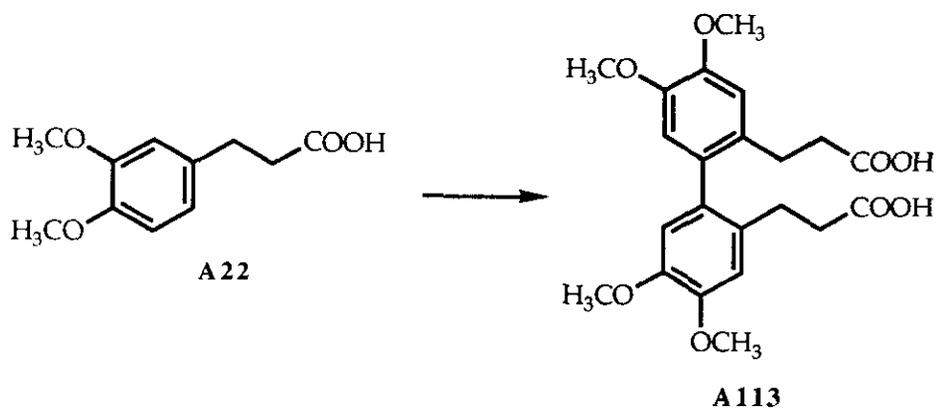
Los autores sugieren que las transformaciones realizadas por acción del trifluoroacetato de talio ocurren según están reflejadas en el *esquema 105*. Inicialmente se produciría una oxidación monoelectrónica para dar lugar al catión radical **A102**. La captura intramolecular de este catión radical por el agrupamiento carboxilato de la cadena lateral daría **A103**, una oxidación monoelectrónica posterior al ión oxonio **A104** que por desmetilación mediada por el disolvente da lugar a la lactona espiránica (**A24**).

Las dihidroumarinas surgirían por un camino competitivo que incluiría una captura intramolecular del catión radical por el ácido trifluoroacético que actúa como disolvente. La oxidación del radical **A105** resultante seguida de una adición de Michael intramolecular por el agrupamiento carboxilato y aromatización posterior daría la dihidroumarina **A23**. De forma alternativa Taylor y McKillop proponen una desprotonación de **A102** seguida de una oxidación monoelectrónica a **A108**, que a su vez podría dar lugar a una adición de Michael intramolecular (**A111**) o intermolecular (**A109**) para dar finalmente la dihidroumarina (**A23**). Taylor y McKillop afirman, por otra parte, que el intermedio de oxonio (**A104**) no es precursor de la dihidroumarina **A23**.



ESQUEMA 105

Sorprende el hecho de que los estudios realizados por Sainsbury y Wyatt²⁷² sobre la generación electroquímica del catión radical **A102** sólo haya dado lugar a la formación de biarilo (**A113**) (*Esquema 106*).

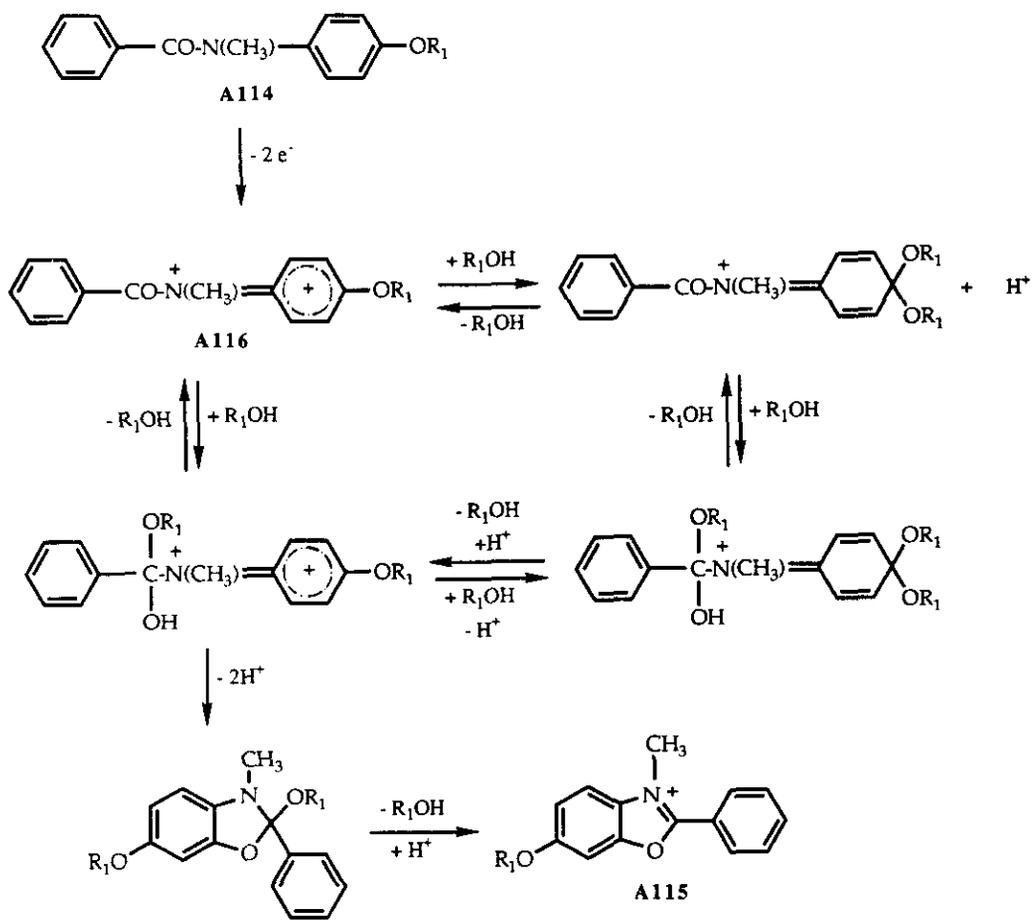


ESQUEMA 106

No se sabe si este hecho se debe a una influencia del electrodo que favorezca la formación de biarilos, o al hecho de que la formación de cumarinas podría deberse a la formación de un complejo entre el arilo y la función carboxílica con el talio (III), favoreciéndose de este modo una captura intramolecular del catión radical. En este último caso el talio (III) además de ser un oxidante monoelectrónico tendría un papel adicional, favoreciendo reacciones intramoleculares.

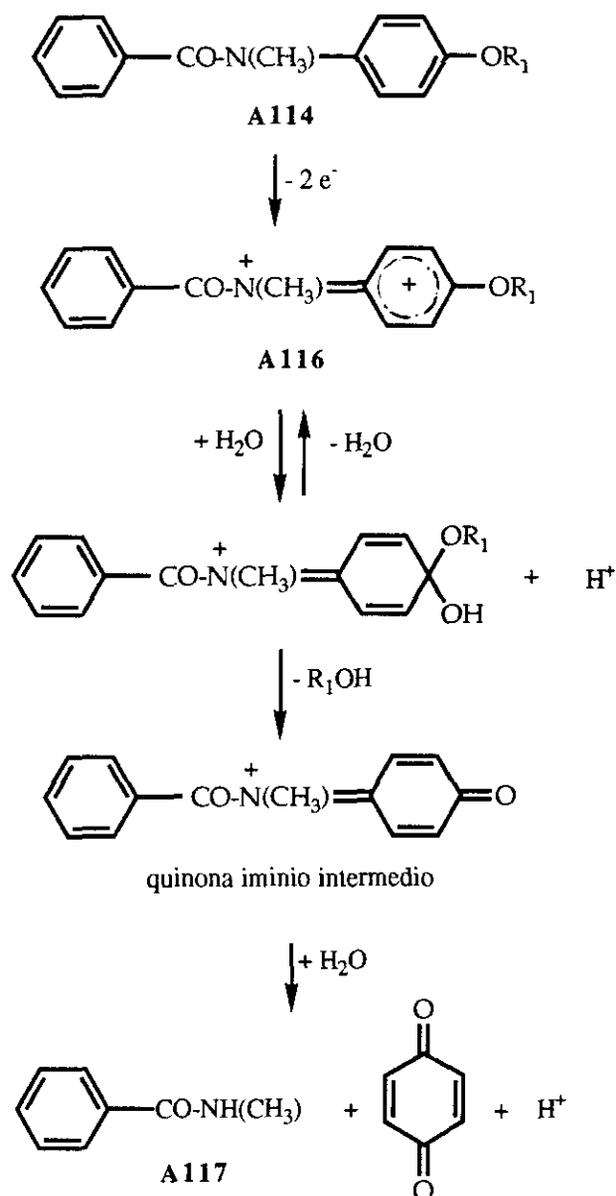
Masui y cols.^{273,274} han realizado estudios de oxidación anódica de carboxamidas.

La electrolisis de N-metilbenzamidias-4'-metoxiladas (**A114**) en metanol o acetonitrilo/metanol (100/1) dio lugar a la formación de perclorato de 2-fenil-3-metil-6-metoxibenzoxazolio (**A115**) (*Esquema 108*).



ESQUEMA 108

Si la electrolisis se realiza en acetonitrilo y ausencia de metanol se obtienen sólo p-benzoquinona y N-metilbenzamida (A117) (Esquema 109).

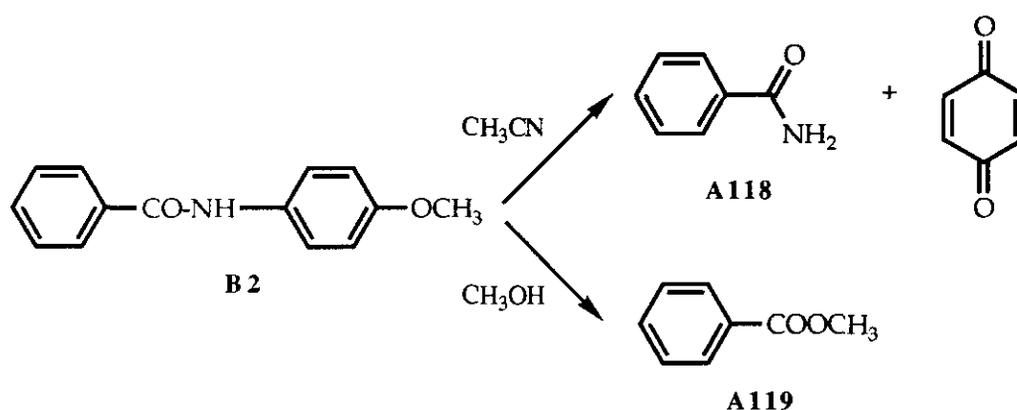


ESQUEMA 109

En ambos casos se supone que el primer paso es la formación de un dicatión **A116**. La formación de las sales de benzoxazolio estaría

limitada a anilidas portadoras de un agrupamiento alcoxi en posición *para*.

La formación de estructuras de tipo benzoxazol sólo se observa en N-metil derivados, para las reacciones de oxidación anódica. Si se realizan estas reacciones, bajo las mismas condiciones experimentales, en la 4'-metoxibenzanilida (**B2**) se obtienen, en el caso de emplear acetonitrilo, igualmente benzamida (**A118**) y p-benzoquinona, pero en el caso de emplear medio metanólico se obtiene únicamente benzoato de metilo (**A119**), con un rendimiento del 65% (*Esquema 110*).

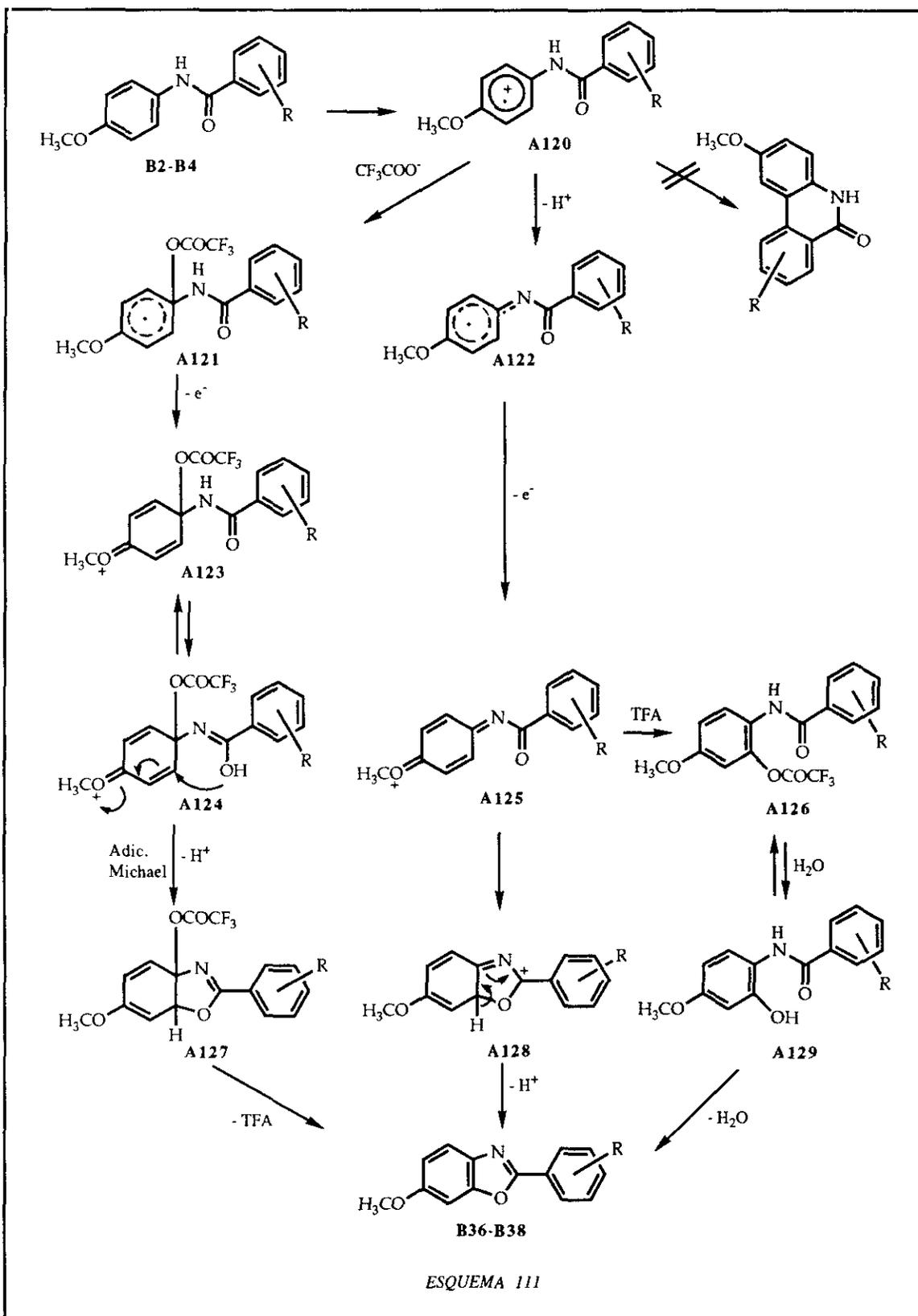


ESQUEMA 110

En nuestro caso, la formación de benzoxazoles por tratamiento de 4'-metoxibenzanilidas (**B2-B4**) con trifluoroacetato de talio o triacetato de talio en ácido trifluoroacético se puede explicar de una forma análoga al mecanismo de ciclación propuesto por Taylor y McKillop¹³⁷ (*Esquema 111*).

Se produciría inicialmente una oxidación monoelectrónica para dar lugar al catión radical **A120**.

Se observa también aquí un cambio de color inicial al adicionar la benzanilida sobre la disolución de trifluoroacetato de talio en ácido trifluoroacético. Ello sugiere la formación primaria de un complejo de transferencia de carga.



El catión radical formado no interaccionaría con un segundo anillo aromático, sino que seguiría caminos alternativos, ya sea reaccionando inicialmente con el disolvente o directamente con la función amida.

A continuación de la formación del catión radical **A120**, se podría producir una captura de éste por parte del disolvente, el ácido trifluoroacético. El radical resultante **A121** sufriría una reacción de adición de Michael intramolecular por parte del oxígeno enolizado de la amida. Pérdida de ácido trifluoroacético daría finalmente los 2-fenil-6-metoxibenzoxazoles (**B36-B38**).

El ácido trifluoroacético podría intervenir también en una reacción de adición de Michael para dar lugar a **A126** que finalmente también ciclaría a benzoxazol.

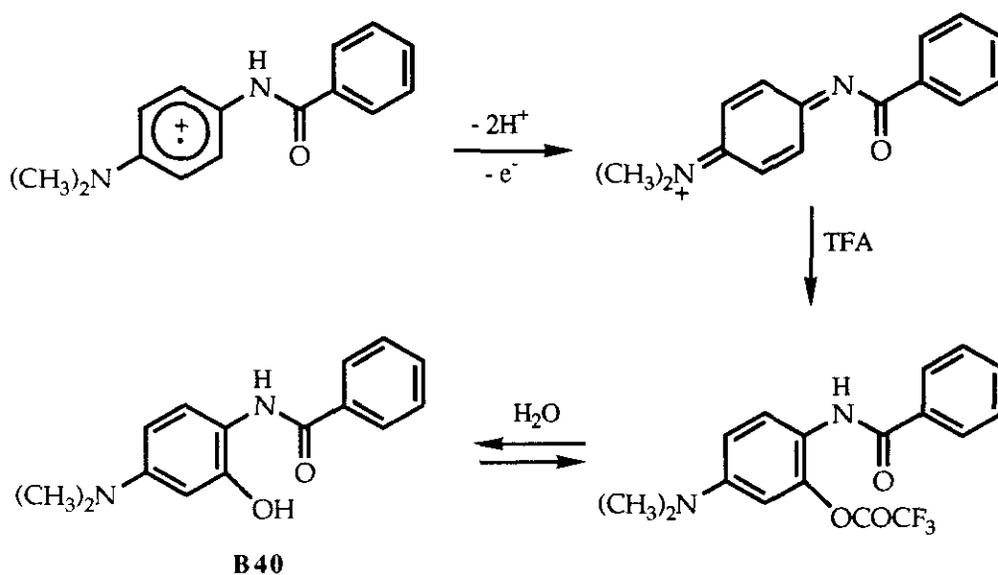
Por último no se debería descartar la formación de un sistema de quinonimina **A125**, que a través de una nueva adición de Michael (**A128**) daría el 2-fenil-6-metoxibenzoxazol (**B36-B38**). Este último mecanismo, en el que no intervendría ácido trifluoroacético, se debería considerar especialmente en el caso de formación de benzoxazol utilizando como disolvente mezclas de acetonitrilo/tetracloruro de carbono (1/1), en presencia de trifluoruro de boro eterato.

Análogo a lo observado por Taylor y McKillop, también en nuestro caso es necesaria la presencia de un agrupamiento alcoxilo o equivalente en posición *para* con respecto a la cadena lateral, ya que la ausencia de éste parece evitar la captura intramolecular del catión radical. En este sentido es fácil de entender el fracaso de la reacción en el caso de 2'- y 3'-metoxiderivados, así como en los ensayos de ciclación de 4'-metil, 4'-fluro, 2',4'-dicloro y 3'-clorobenzanilida, que tendrían un potencial de oxidación más alto.

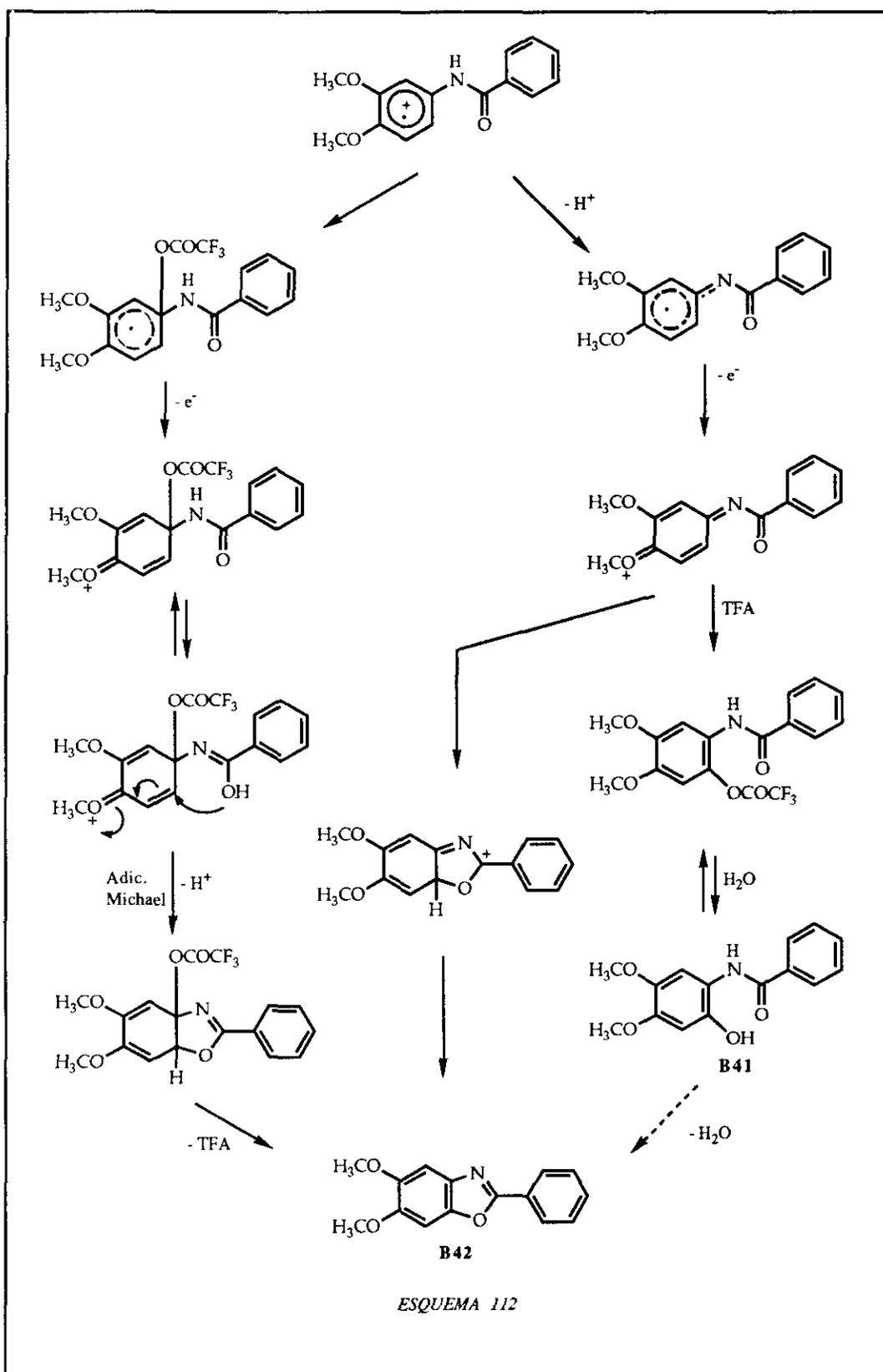
La formación de dos productos, 2-fenil-5,6-dimetoxibenzoxazol (**B42**) y 3'-hidroxi-5',6'-dimetoxibenzanilida (**B41**), en el caso del

tratamiento de 3',4'-dimetoxibenzanilida (**B5**) con trifluoroacetato de talio se ajusta igualmente al esquema general planteado, siendo aquí importante la intervención del ácido trifluoroacético en la formación del hidroxiderivado (*Esquema 112*).

La formación exclusiva de 2'-hidroxi-4'-dimetilaminobenzanilida (**B40**) en el tratamiento de 4'-dimetilaminobenzanilida (**B12**) con trifluoroacetato de talio se puede explicar igualmente por la captación del catión radical formado por parte del disolvente, el ácido trifluoroacético (*Esquema 113*).

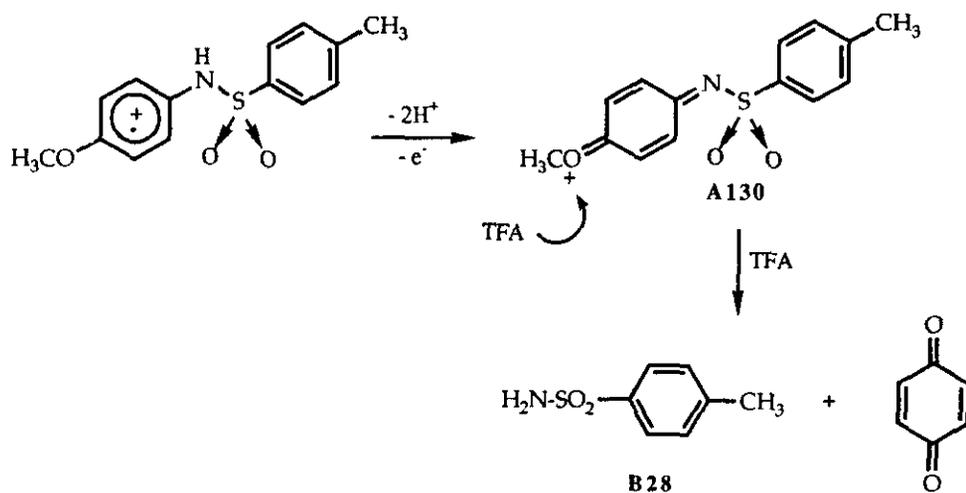


ESQUEMA 113



Es sorprendente la diferencia de resultados obtenida en el caso de la N-etil-4,4'-dimetoxibenzanilida (**B15**), que según se ha visto anteriormente debería dar sales de benzoxazolio, de acuerdo con los resultados de la oxidación electroquímica. Probablemente la falta de reacción del N-etil derivado se deba al hecho de que la N-alkilación evita la tautomería de la función amídica, que debe ser imprescindible durante el transcurso de la reacción.

Finalmente, el análisis de la reactividad de la N-(p-metoxifenil)-p-toluenosulfonamida (**B27**) parece indicar que, en este caso concreto, se produce la formación de un derivado de quinonimina (**A130**), que posteriormente no es capaz de dar lugar a una adición de Michael intramolecular, produciéndose su hidrólisis (*Esquema 114*).

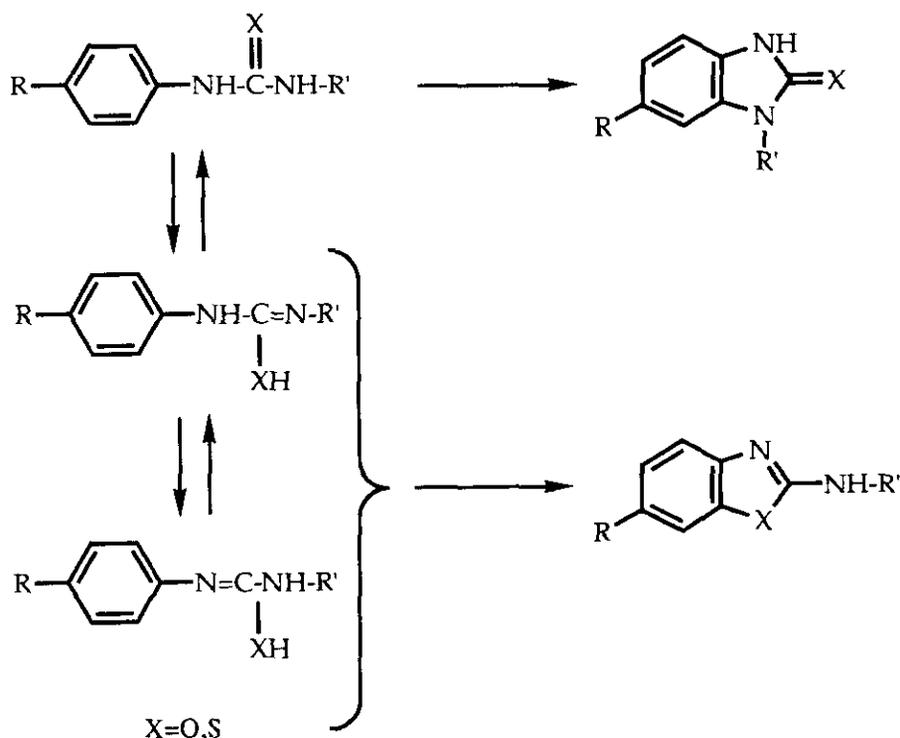


ESQUEMA 114

2.4. APLICACION DE LAS SALES DE TALIO A N-FENILUREAS Y TIOUREAS

Los procesos de ciclación oxidativa observados en las benzanilidas nos han motivado a ensayar con otros derivados amídicos de tipo N-fenilurea y N-feniltiourea, con el fin de obtener benzoderivados condensados a través de un solo paso de reacción.

En el caso de las ureas y tioureas existe la posibilidad de una tautomería ceto-enólica que en un principio puede determinar la ciclación hacia estructuras de tipo 2-oxo y 2-tio benzimidazólicas o hacia derivados 2-aminobenzoxazólicos o benzotiazólicos, según se representa en el *esquema 115*.



ESQUEMA 115

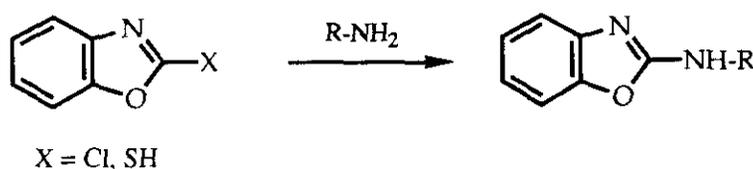
2.4.1. REVISIÓN DE LOS MÉTODOS DE SÍNTESIS DE 2-AMINO- BENZOXAZOLES Y 2-AMINO BENZOTIAZOLES

Una revisión exhaustiva de la síntesis de 2-aminobenzoxazoles no nos ha permitido encontrar métodos directos de síntesis de 2-aminobenzoxazoles a partir de anilinas o derivados de estas, como lo son las N-fenilureas.

Todas las síntesis de 2-aminobenzoxazoles se limitan a la transformación de benzoxazoles 2-sustituidos en sus correspondientes aminoderivados y a la síntesis del sistema de benzoxazol a partir de o-aminofenoles.

A) **Benzoxazoles 2-sustituidos** como materia prima:

A₁) A partir de benzoxazoles se pueden obtener 2-aminobenzoxazoles, haciendo reaccionar 2-clorobenzoxazoles o 2-mercaptobenzoxazoles con las aminas correspondientes²⁷⁵ (*Esquema 116*).

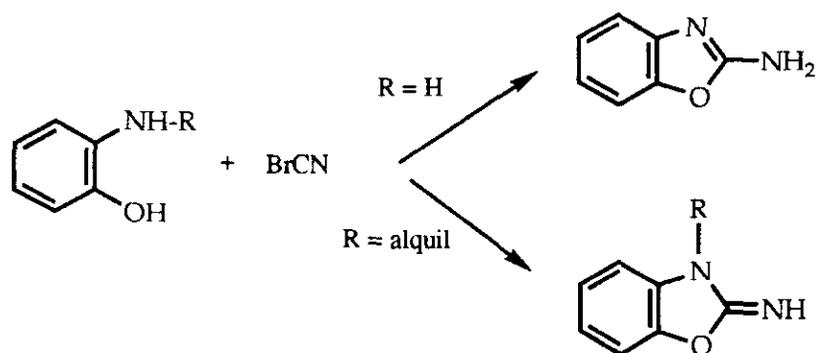


ESQUEMA 116

Por otra parte, también se han descrito sustituciones nucleofílicas en posición 2 de benzoxazol y benzotiazol, obteniéndose 2-aminobenzoxazol y 2-aminobenzotiazol¹⁹⁰, con buenos rendimientos, al hacer reaccionar los productos de partida con hidroxilamina²⁷⁶.

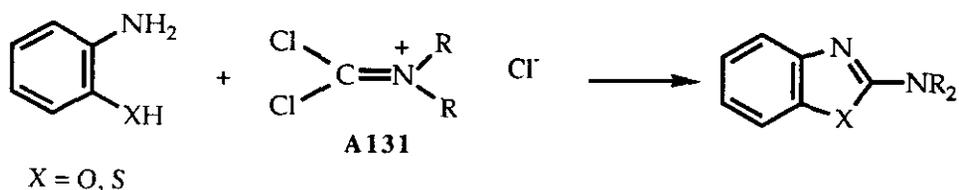
B) **o-aminofenoles** como producto de partida:

B₁) La síntesis más empleada para la obtención de 2-aminobenzoxazoles, a partir de o-aminofenoles, es hacer reaccionar estos con bromuro de cianógeno^{167,278} (*Esquema 117*).



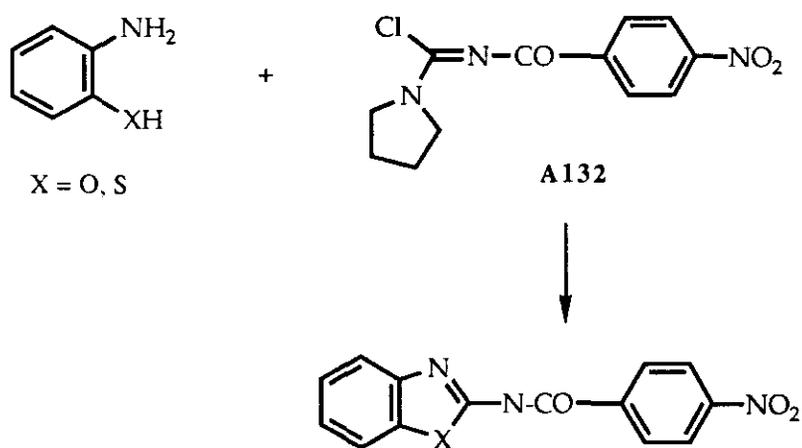
ESQUEMA 117

Asimismo, el tratamiento de o-aminofenoles y o-mercaptoanilinas con cloruros de diclorometilnamonio (A131) conduce a 2-aminobenzoxazoles y benzotiazoles respectivamente^{27B} (Esquema 118). De forma



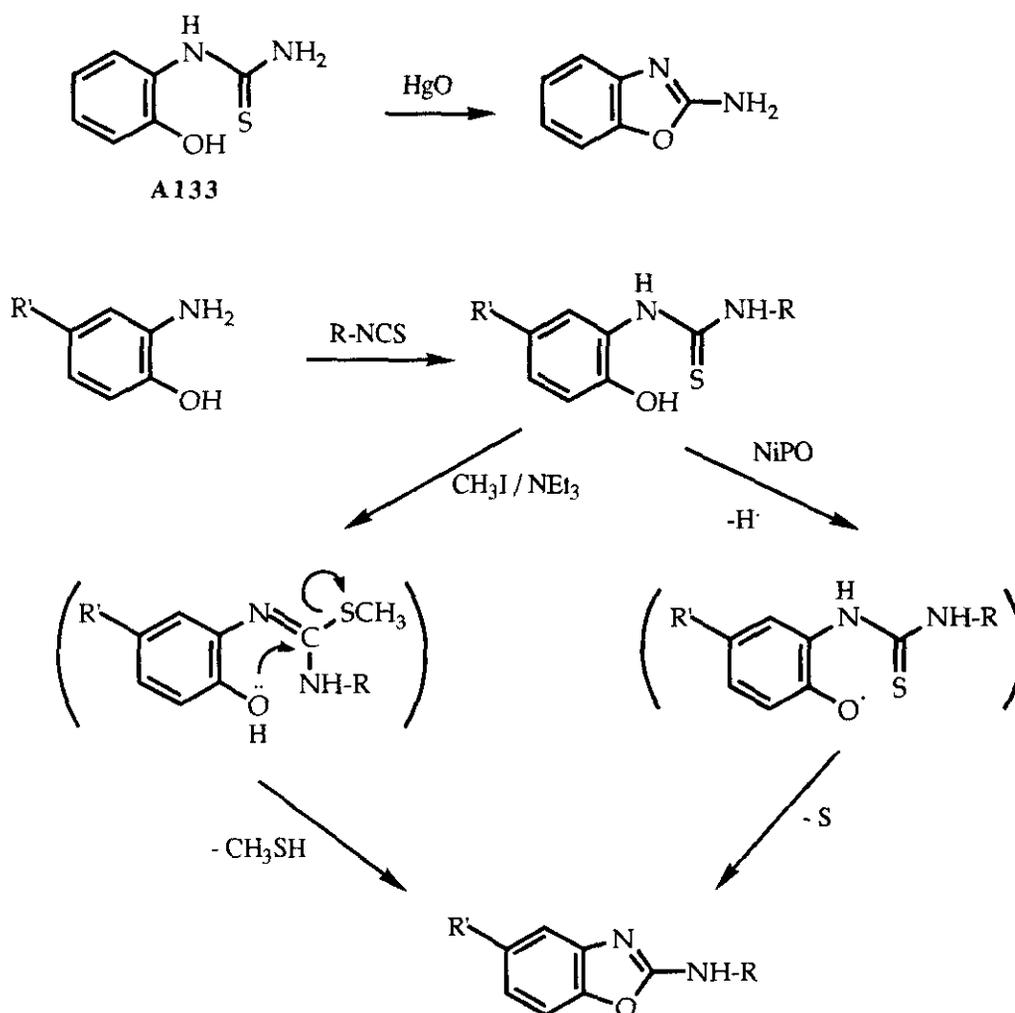
ESQUEMA 118

análoga se logran también reacciones de condensación con N-acilcloroformamidinas (A132)²⁷⁹ (Esquema 119).



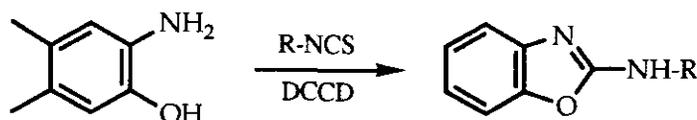
ESQUEMA 119

B₂) La transformación de o-aminofenoles en sus N-(o-hidroxifenil)tioureas (A133) permite una ciclación oxidativa a 2-aminobenzoxazoles, empleando peróxido de níquel²⁸⁰ u óxido de mercurio²⁸¹ (Esquema 120).



B₃) De una forma análoga se obtienen aminobenzoxazoles por ciclodesulfuración, condensando el o-aminofenol con alquil o arilisotiocia-

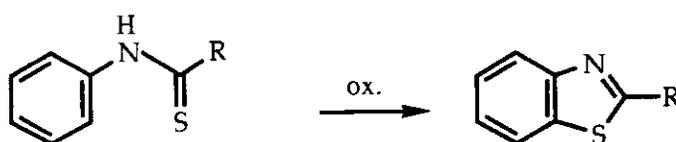
nato en etanol, seguido de tratamiento con dicitclohexilcarbodiimida²⁸²⁻²⁸⁵ (*Esquema 121*).



ESQUEMA 121

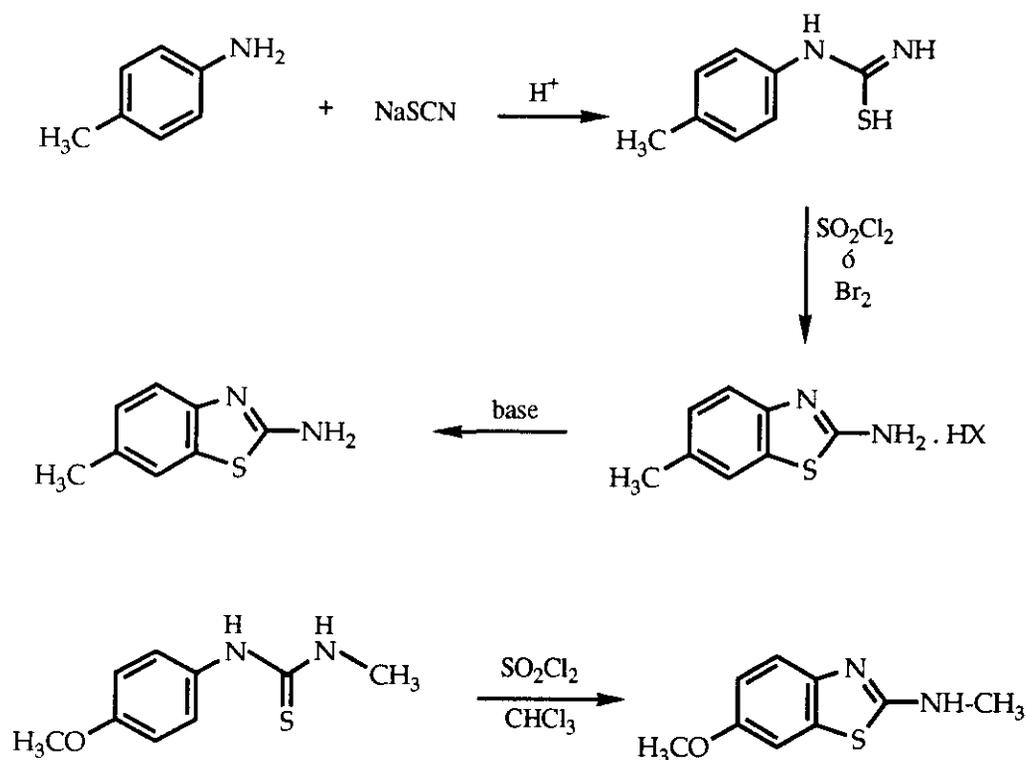
Síntesis de 2-aminobenzotiazoles

A) A diferencia de los benzoxazoles, en el caso de los benzotiazoles se han logrado, desde un principio, reacciones de ciclación a partir de tioanilidas en presencia de un agente oxidante, como I_2 , Br_2 o SO_2Cl_2 , produciéndose la formación de un enlace C-S por oxidación (síntesis de Jacobson-Hugershoff)²⁸⁶ (*Esquema 122*).



ESQUEMA 122

De forma análoga, la ciclación de N-feniltioureas frente a diversos agentes oxidantes, como cloruro de sulfurilo^{287,288}, Br_2 ²⁸⁹ y fosfatos de plomo²⁹⁰, conduce a 2-aminobenzotiazoles (*Esquema 123*).



ESQUEMA 123

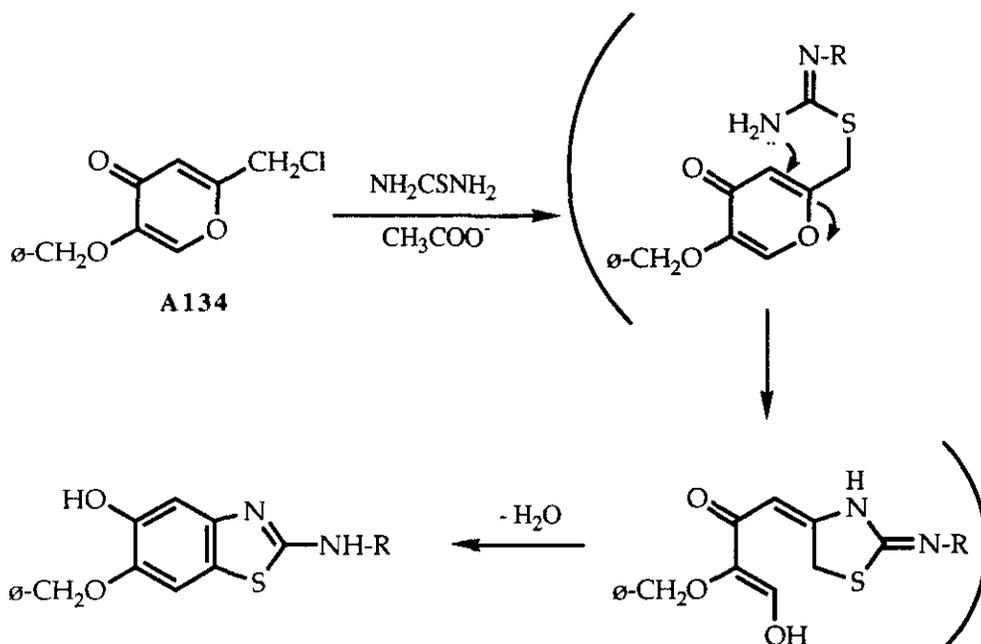
Por otra parte, el tratamiento directo de anilinas con tiocianatos alcalinos, en ácido acético y bromo^{291,292}, conduce también a 2-amino-benzotiazoles con buenos rendimientos.

B) De forma análoga a los aminobenzoxazoles, el tratamiento de aminotioles con isotiocianatos o derivados de ácidos carboxílicos da aminobenzotiazoles con buenos rendimientos^{293,294} (Esquema 124).



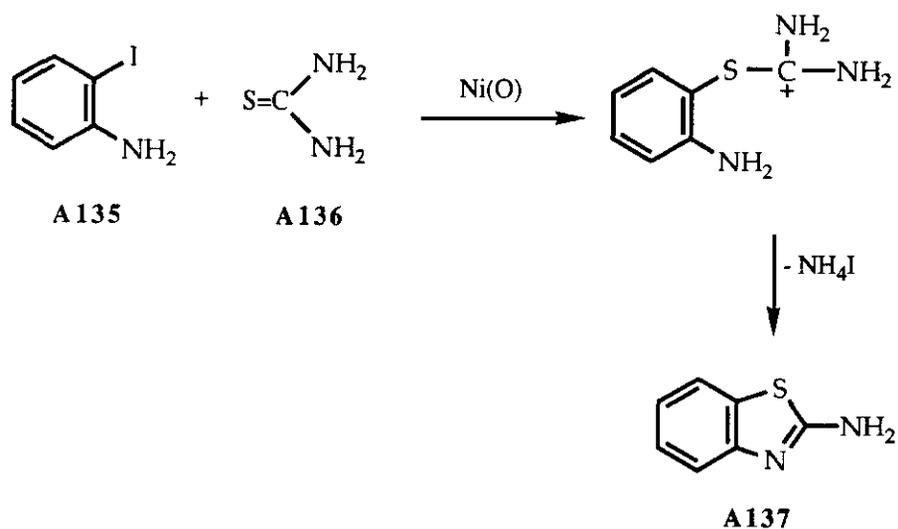
ESQUEMA 124

C) Una síntesis más específica, descrita por Teitei²⁹⁵, emplea 5-benciloxi-2-hidroximetil-4*H*-piran-4-ona (**A134**) como producto de partida para la obtención de 5,6-dihidroxi-2-aminobenzotiazoles, según se refleja en el *esquema 125*.



ESQUEMA 125

D) Finalmente, Takagi²⁹⁶ ha descrito recientemente un procedimiento general de obtención de 2-benzotiazolaminas (**A137**), en condiciones no oxidativas, empleando 2-yodoanilinas (**A135**), tiourea (**A136**) y níquel como catalizador (*Esquema 126*).



ESQUEMA 126

Estos antecedentes hacen interesante, especialmente en el caso de benzoxazoles, el estudio de la posibilidad de una ciclación directa a 2-aminobenzoxazoles, que aún no estaría descrita en la literatura.

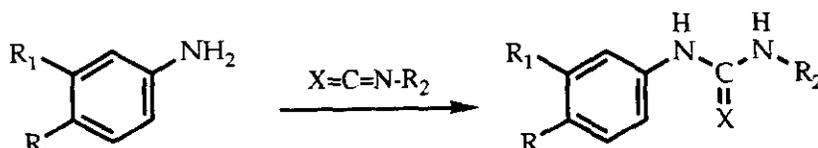
2.4.2. SÍNTESIS DE N-FENILUREAS Y TIOUREAS

Las N-fenilureas y tioureas de partida, necesarias para realizar los estudios de ciclación, se han sintetizado calentando a reflujo anilina e isocianato o isotiocianato de alquilo o arilo en diclorometano anhidro²⁹⁷. El tiempo de reacción varía entre 2 h para derivados alifáticos y 6 h para derivados aromáticos (*Tablas 9 y 10*).

Rendimiento de los compuestos B17-B25 (X = O)

Compuesto	R	R ₁	R ₂	Rdto. %
B17	OCH ₃	H	CH ₃	76
B18	OCH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	56
B19	OCH ₃	H	C(CH ₃) ₃	94
B20	OCH ₃	H	C ₆ H ₁₁	91
B21	OCH ₃	H	C ₆ H ₅	59
B22	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	71
B23	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₁₁	99
B24	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	76
B25	N(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₅	77

Tabla 9

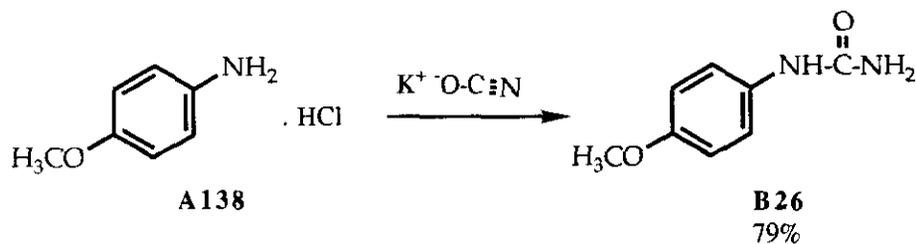


Rendimiento de los compuestos **B29-B35** (X = S)

Compuesto	R	R ₁	R ₂	Rdto. %
B29	OCH ₃	H	CH ₃	73
B30	OCH ₃	H	C ₂ H ₅	87
B31	OCH ₃	H	C ₆ H ₁₁	75
B32	OCH ₃	H	C ₆ H ₅	91
B33	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	61
B34	OCH ₃	OCH ₃	C ₂ H ₅	76
B35	OCH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₁₁	49

Tabla 10

La p-metoxifenilurea (**B26**) se ha sintetizado, con un rendimiento del 79%, por el método de Coghill y Johnson²⁹⁸, a partir de clorhidrato de p-anisidina (**A138**) y cianato potásico (*Esquema 127*).

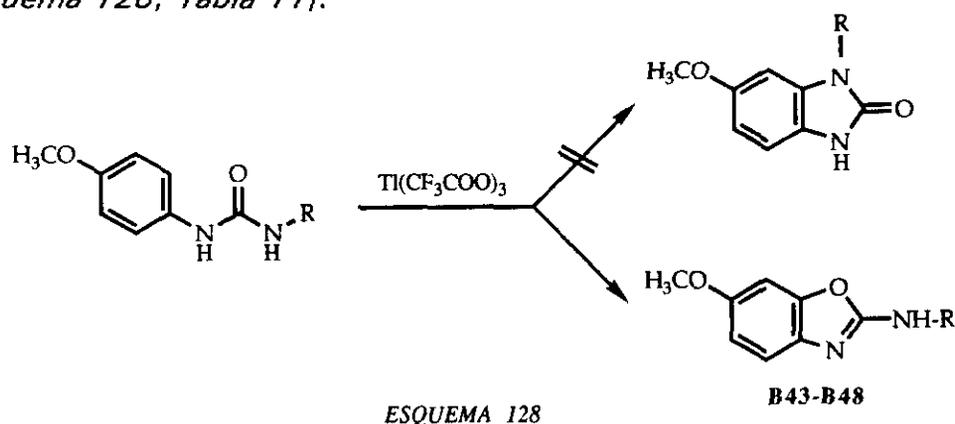


ESQUEMA 127

2.4.3. CICLACIONES OXIDATIVAS DE N-FENILUREAS CON ACETATO Y TRIFLUOROACETATO DE TALIO

Al someter las N-(p-metoxifenil)-N'-(alquil o aril)ureas al tratamiento con 2 equivalentes de trifluoroacetato de talio en ácido trifluoroacético, a temperatura ambiente, durante 1-2 h, se obtuvieron, en todos los casos, exclusivamente 2-amino-6-metoxibenzoxazoles (**B43-B48**), con rendimientos aceptables.

En ningún caso se detectó la formación de 2-benzimidazolonas (*Esquema 128, Tabla 11*).



Rendimiento de los compuestos **B43-B48**

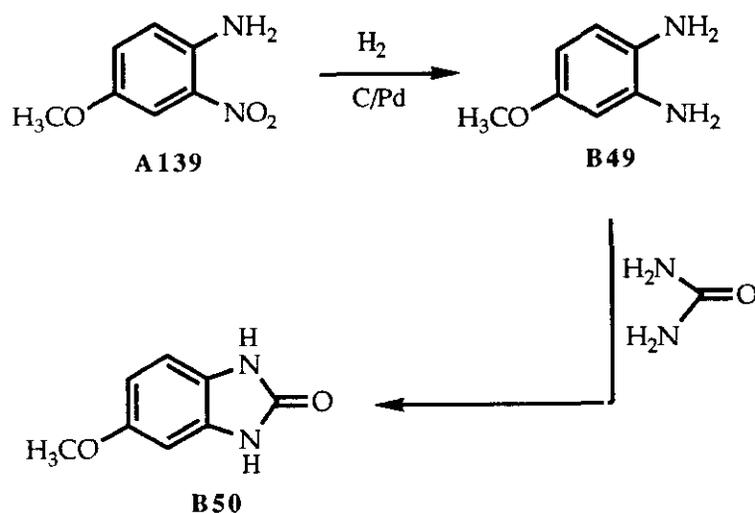
Compuesto	R	Rdto. %
B43	H	7
B44	CH ₃	45
B45	CH(CH ₃) ₂	30
B46	C(CH ₃) ₃	47
B47	C ₆ H ₁₁	55
B48	C ₆ H ₅	41

Tabla 11

La sustitución de trifluoroacetato de talio por acetato de talio, en la mayoría de los casos, permite un aumento de rendimiento en un 20%, aproximadamente.

La carencia de datos espectroscópicos completos sobre la 5-metoxibenzimidazolona (**B50**), nos llevó a sintetizar este compuesto por el método de Clark y Pessolano²⁹⁹, con el fin de determinar las diferencias espectroscópicas entre ambas estructuras y poder así excluir la formación de benzimidazolonas en todas las reacciones.

Para la síntesis de 5-metoxibenzimidazol-2-ona (**B50**) hemos partido de 4-metoxibenceno-1,2-diamina (**B49**), obtenida por hidrogenación de 2-nitro-p-anisidina (**A139**), la cual se funde posteriormente con urea (*Esquema 129*).

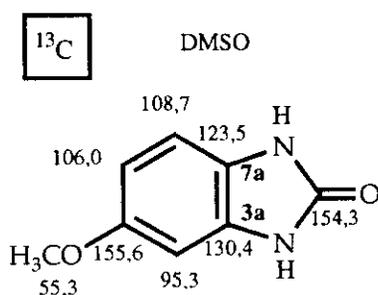


ESQUEMA 129

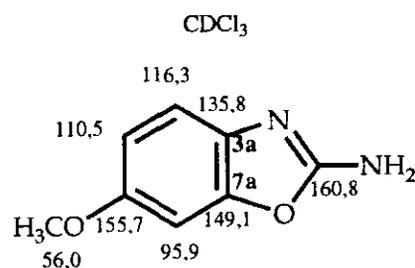
En el *esquema 130* se comparan los datos espectroscópicos del 2-amino-6-metoxibenzoxazol (**B43**) y la 5-metoxibenzimidazol-2-ona (**B50**).

5-METOXIBENZIMIDAZOLON-2-ONA (B50)

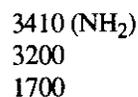
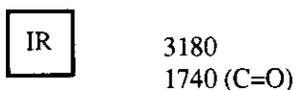
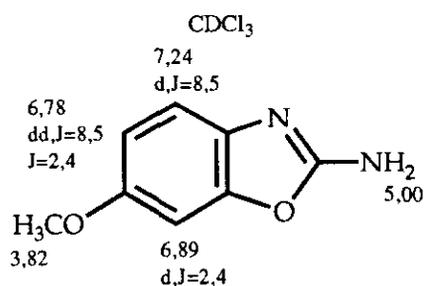
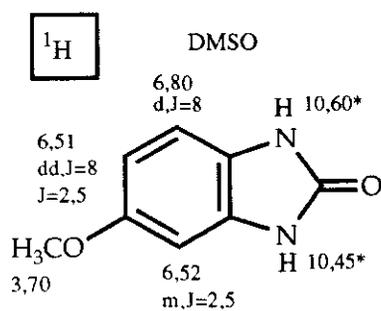
2-AMINO-6-METOXIBENZOXAZOL (B43)



P.f. = 252-254°C



P.f. = 177-179°C



Bandas de U.V. (Etanol)

230 infl. (5,02)
295,5 (5,07)

204,8 (4,36)
266,8 infl. (3,61)
290,0 (3,70)

ESQUEMA 130

Se aprecia una diferencia en el desplazamiento químico de $\delta = 19$ ppm, en el ¹³C entre la posición 7a del sistema de benzoxazol ($\delta =$

149,1 ppm) y su posición equivalente 3a en el sistema de benzimidazolona ($\delta = 130,4$ ppm), siendo los desplazamientos químicos de las restantes posiciones poco significativos.

En los espectros de ^1H -RMN se observa mayoritariamente una gran diferencia en el desplazamiento químico de los protones unidos a nitrógeno, apareciendo la señal del agrupamiento amino hacia 5 ppm y los NH tipo urea, en la benzimidazolona, hacia 10,5 ppm.

Finalmente, en los datos de espectroscopía de IR se observa en las benzimidazolonas una banda intensa hacia 1740 cm^{-1} , correspondiente al agrupamiento carbonílico, que no se detecta en el 2-aminobenzoxazol. Por otra parte, se aprecia en el 2-aminobenzoxazol una banda fina hacia 3410 cm^{-1} , correspondiente a la función amina.

Los datos de ultravioleta no permiten distinguir claramente entre ambas estructuras, ya que la banda típica descrita para 2-aminobenzoxazoles hacia 290,0 nm aparece igualmente en la benzimidazolona hacia 295,5 nm.

Los espectros de RMN para **B45** y **B48** se reflejan en las *figuras 12-19*.

141

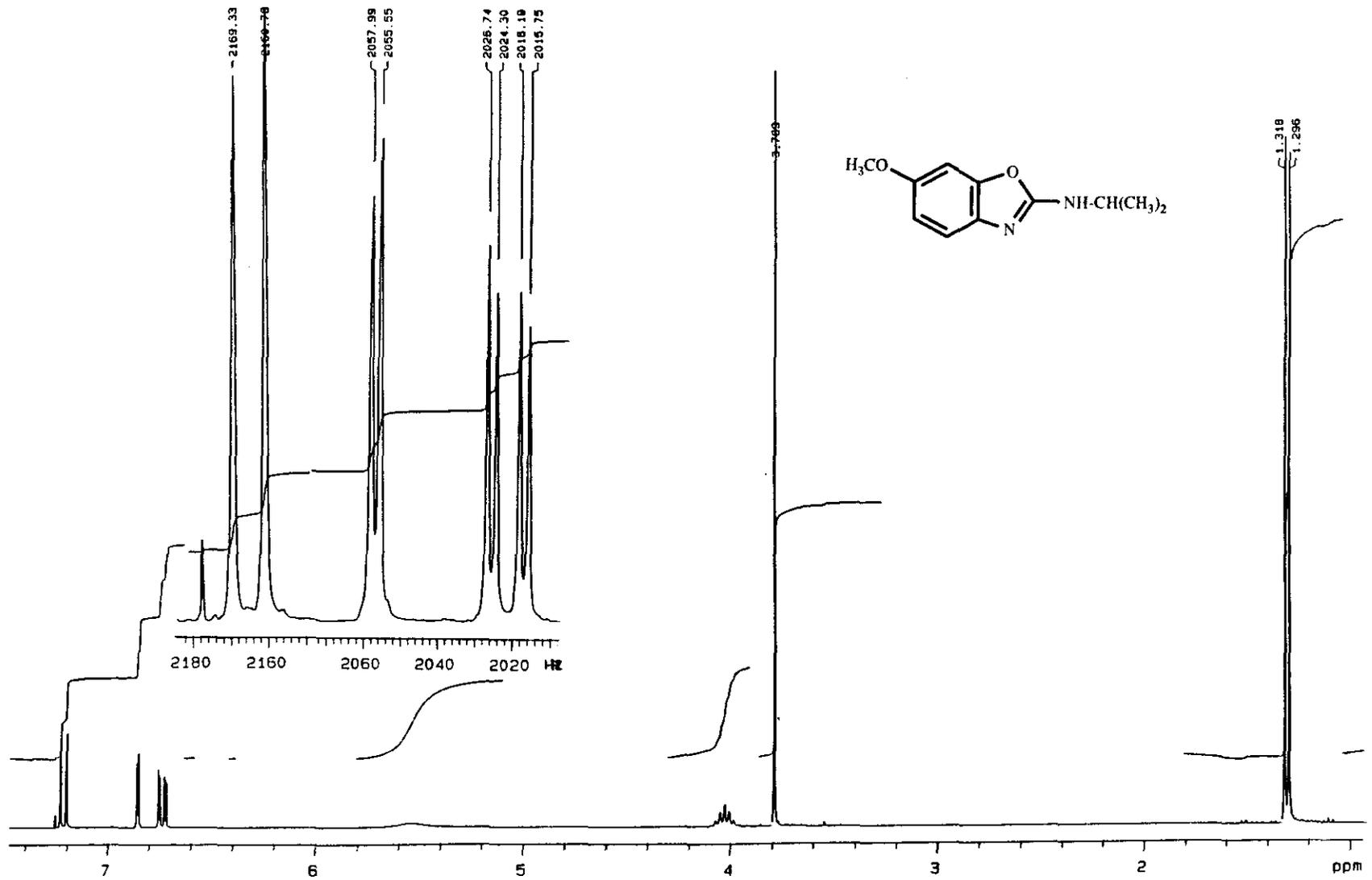


Figura 12: Espectro ^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) Del compuesto B 45

142

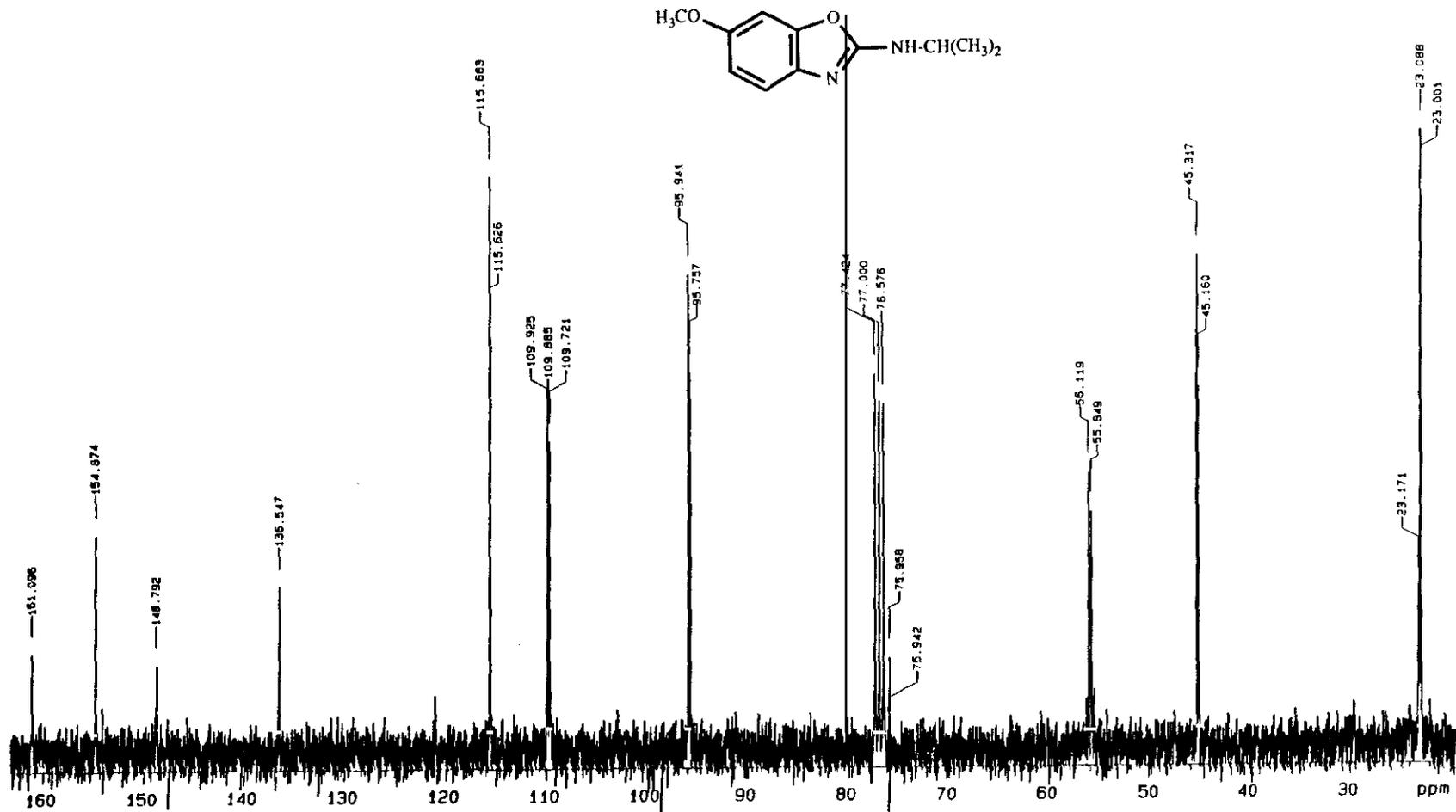


Figura 13: Espectro ¹³C-RMN (300 MHz; CDCl₃) Del compuesto B 45

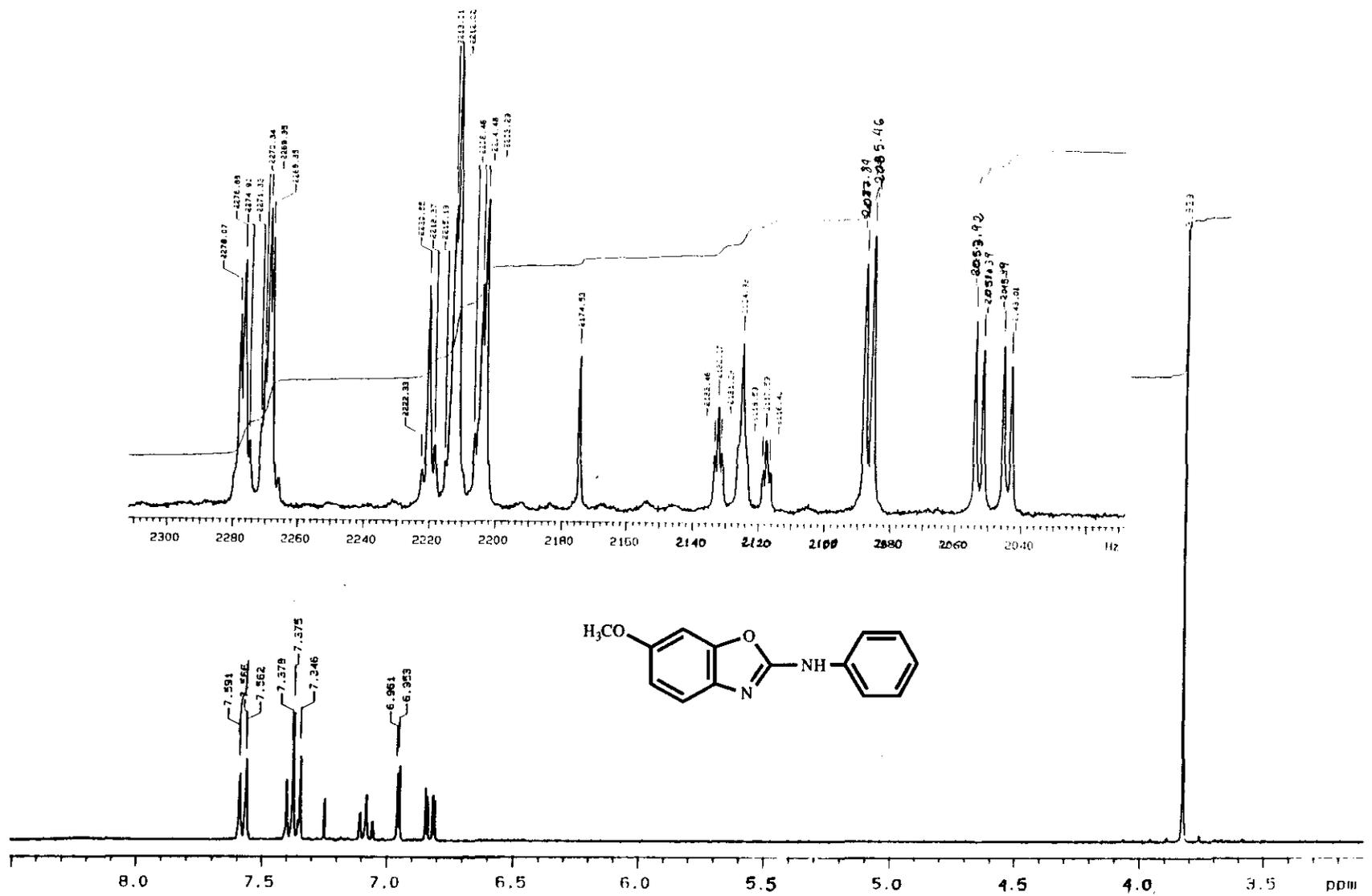


Figura 14: Espectro $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz; CDCl_3) Del compuesto B 48

144

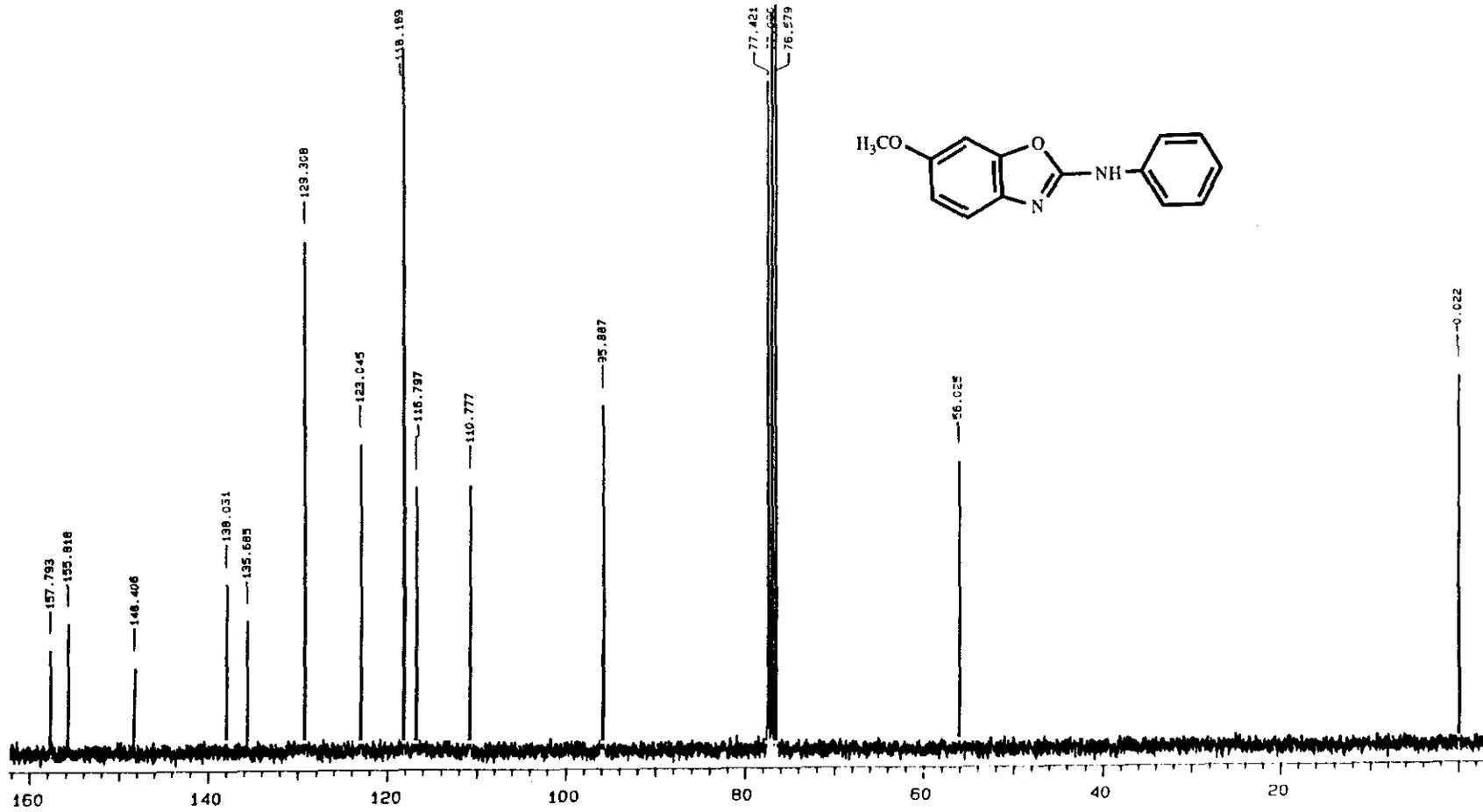


Figura 15: Espectro ^{13}C -RMN (300 MHz; CDCl_3) Del compuesto B 48

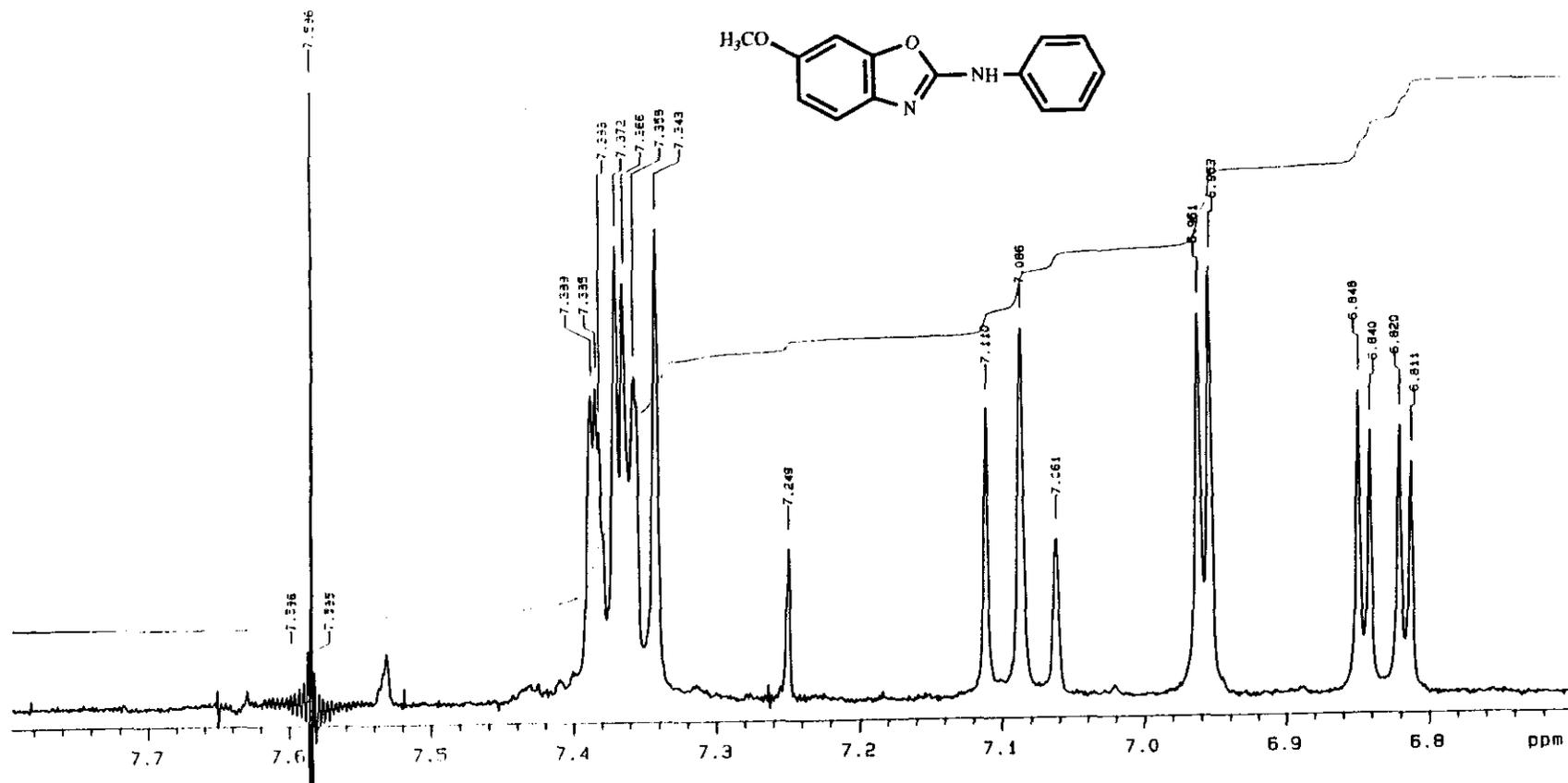


Figura 16: Espectro ^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) Del compuesto B48 (irradiado)

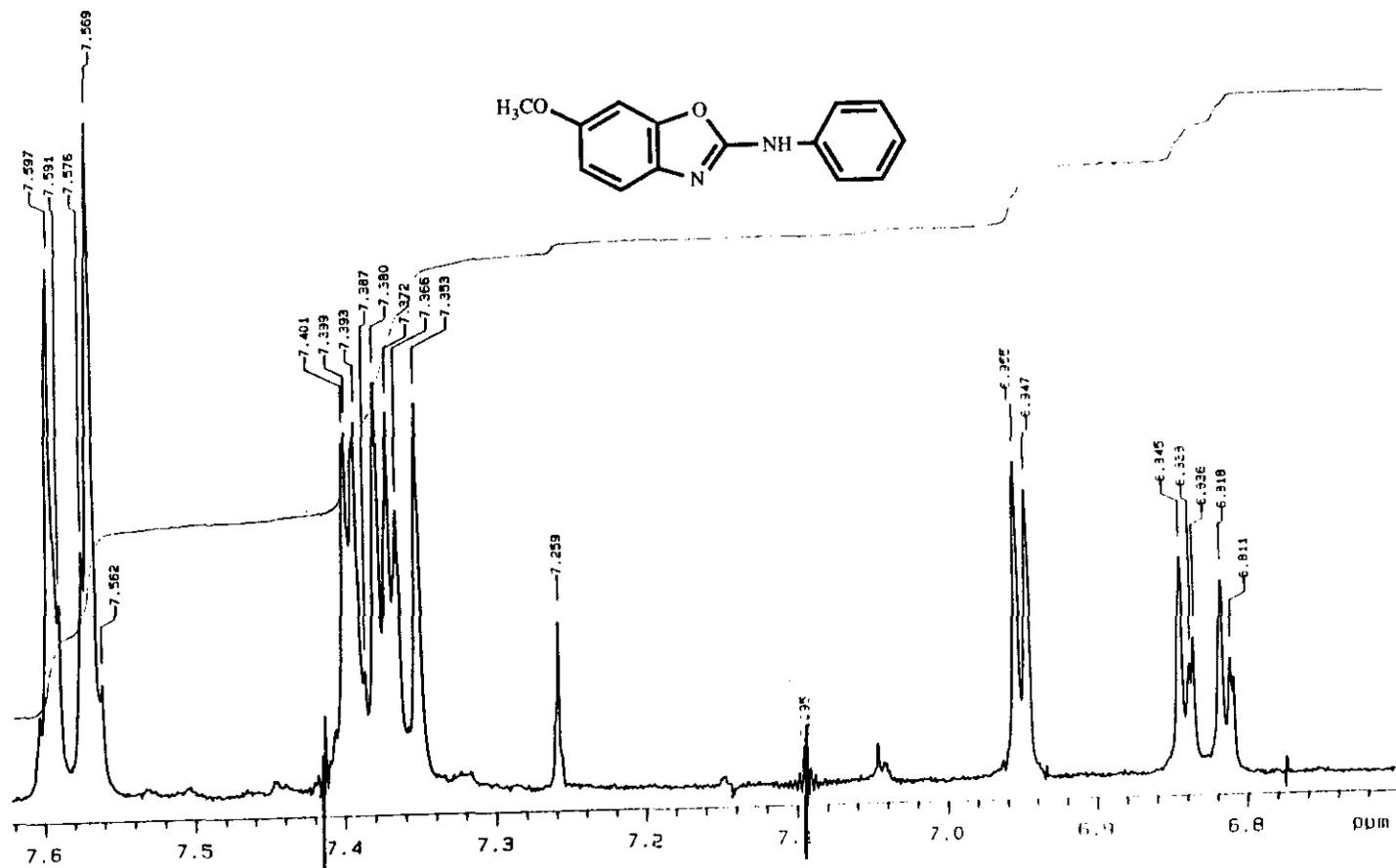


Figura 17: Espectro $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz; CDCl_3) Del compuesto B 48 (irradiado)

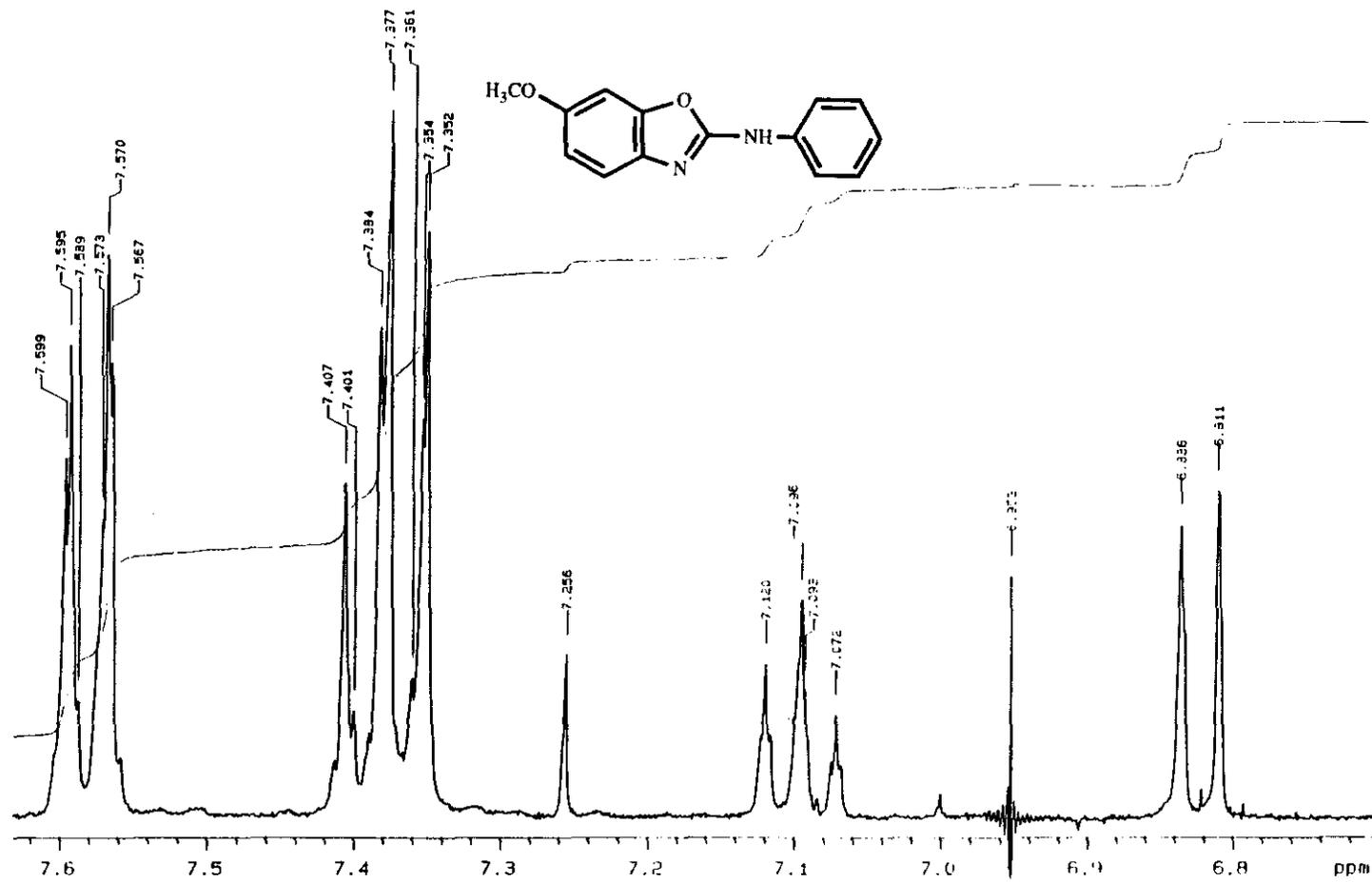


Figura 18: Espectro ^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) Del compuesto B48 (irradiado)

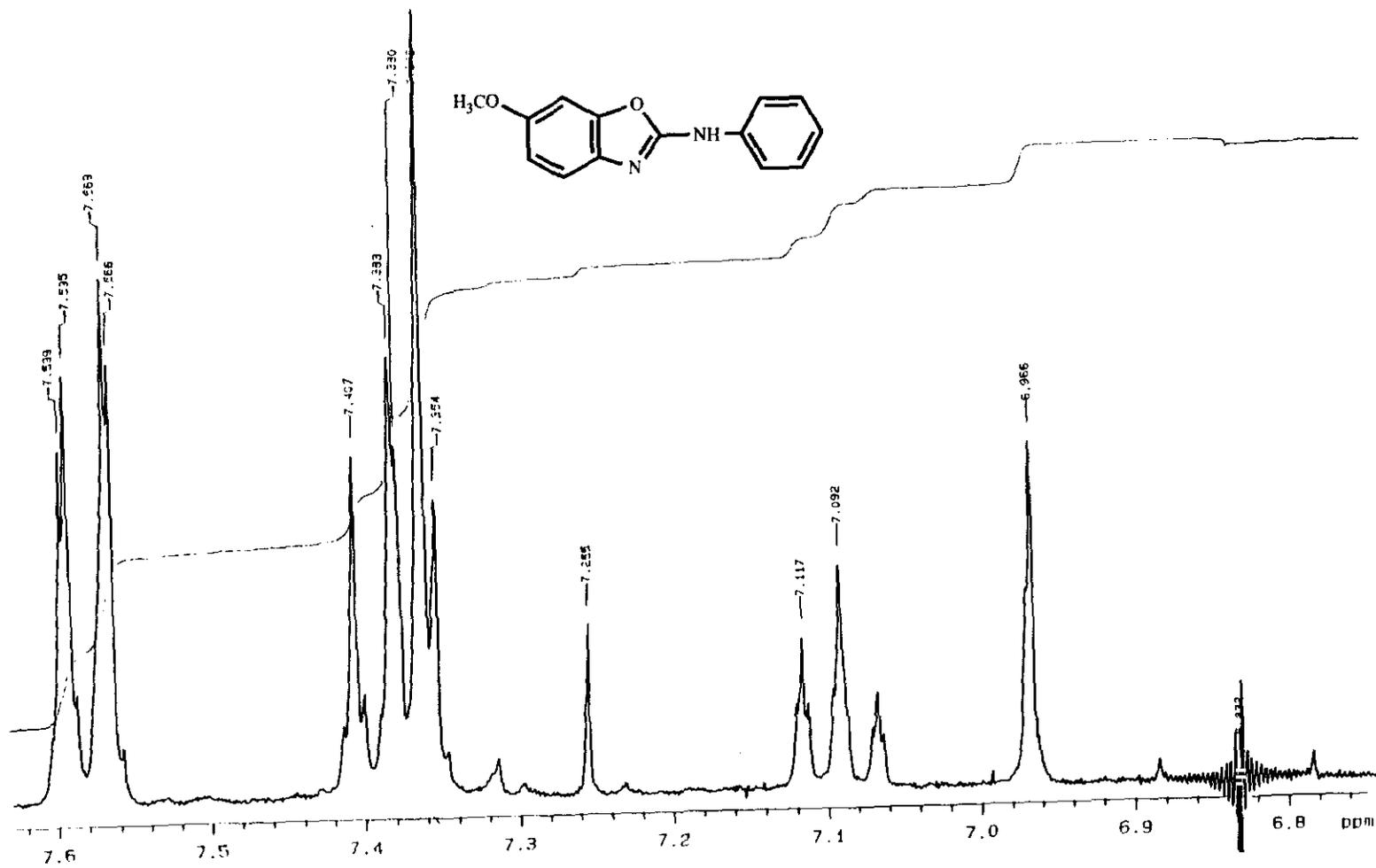
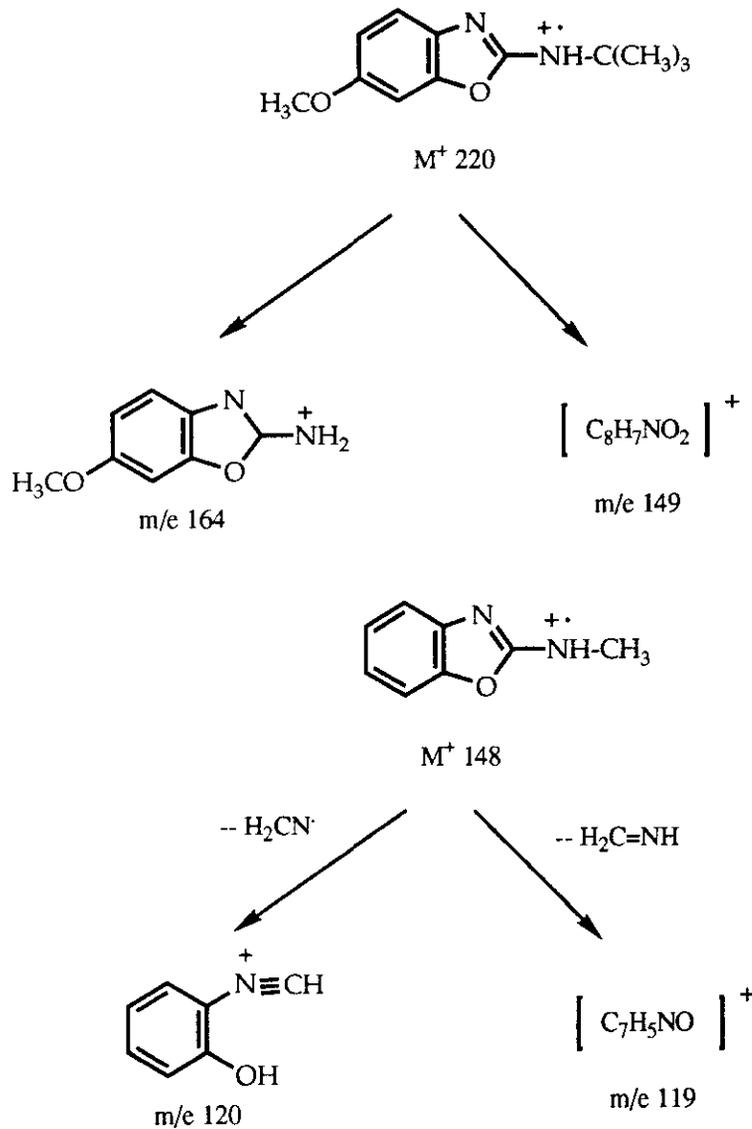


Figura 19: Espectro $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz; CDCl_3) Del compuesto B 48 (irradiado)

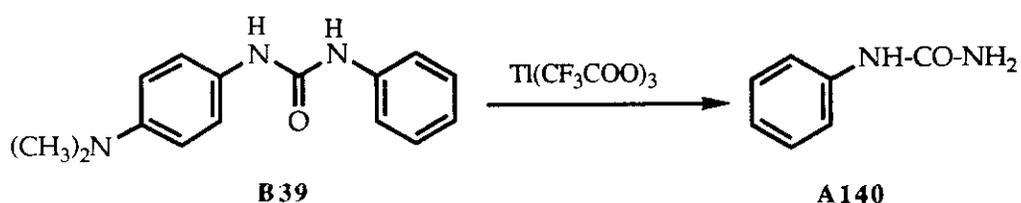
Se ha realizado la fragmentación másica de 2-t-butilamino-6-metoxibenzoxazol (**B46**), que se corresponde con la descrita para 2-amino-benzoxazoles³⁰⁰. Se observa la pérdida del radical t-butilo para dar lugar al ión m/e 164, que constituye el pico base típico de 2-t-butilamino-benzoxazoles. El segundo fragmento en abundancia lo constituye el ión m/e 149, que se corresponde con el fragmento más importante de los 2-aminobenzoxazoles (*Esquema 131*).



ESQUEMA 131

Los ensayos de ciclación de N-(3,4-dimetoxifenil)-N'-alquil o arilureas, en las mismas condiciones anteriormente descritas, dieron lugar a mezclas complejas de productos de oxidación, en las que no se logró detectar la formación de benzoxazoles.

En el caso de la N-(4-dimetilaminofenil)-N'-fenilurea (**B39**) se obtiene una mezcla de productos de oxidación de la que se ha logrado aislar, por cromatografía, fenilurea (**A140**) (*Esquema 132*).



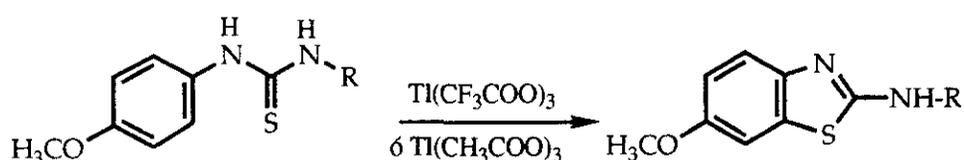
ESQUEMA 132

2.4.4. CICLACIONES OXIDATIVAS DE N-FENILTIOUREAS CON ACETATO Y TRIFLUOROACETATO DE TALIO

Paralelamente a los ensayos de ciclación de ureas y con el fin de obtener 2-aminobenzotiazoles, hemos procedido al estudio de ciclación de diferentes tioureas.

Análogamente a lo observado con las ureas, cuando N-(p-metoxifenil)tioureas alifáticas o aromáticas se tratan con 2 equivalentes de trifluoroacetato de talio se obtienen los 2-aminobenzotiazoles correspondientes, con rendimientos que oscilan entre 15-50%. La sustitución de trifluoroacetato de talio por acetato de talio ha permitido también aquí aumentar los rendimientos del orden del 15% (*Tabla 12*).

Los espectros de RMN para **B52** se reflejan en las *figuras 20 y 21*.



Rendimiento de los compuestos **B51-B54**

Compuesto	R	Método	Rdto. %
B51	CH ₃	A	31
B52	C ₂ H ₅	A	30
		B	40
B53	C ₆ H ₁₁	A	49
		B	64
B54	C ₆ H ₅	A	15
		B	30

A: 2 equiv. Ti(CF₃COO)₃

B: 2 equiv. Ti(CH₃COO)₃

Tabla 12

152

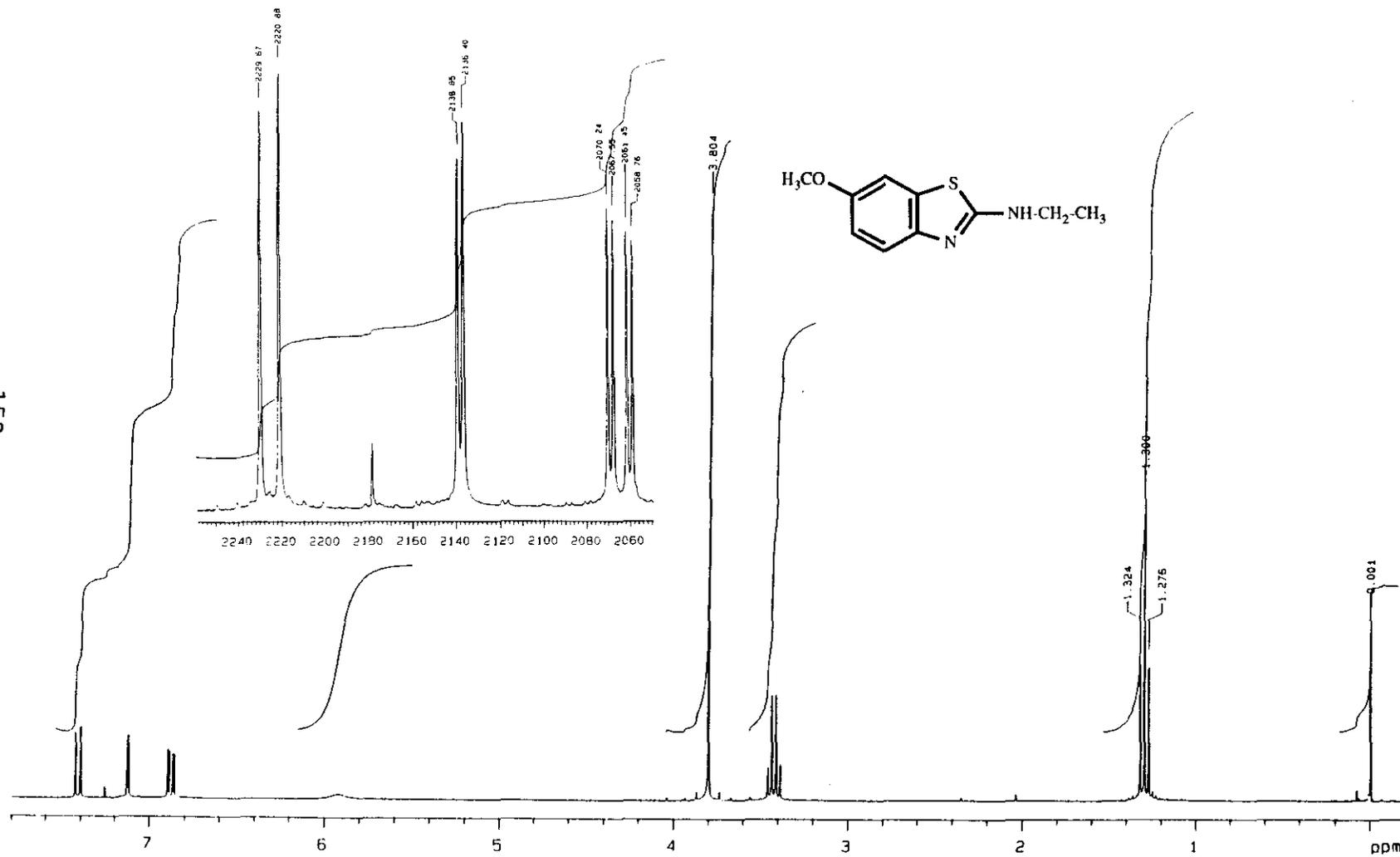


Figura 20: Espectro ¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃) Del compuesto B 52

153

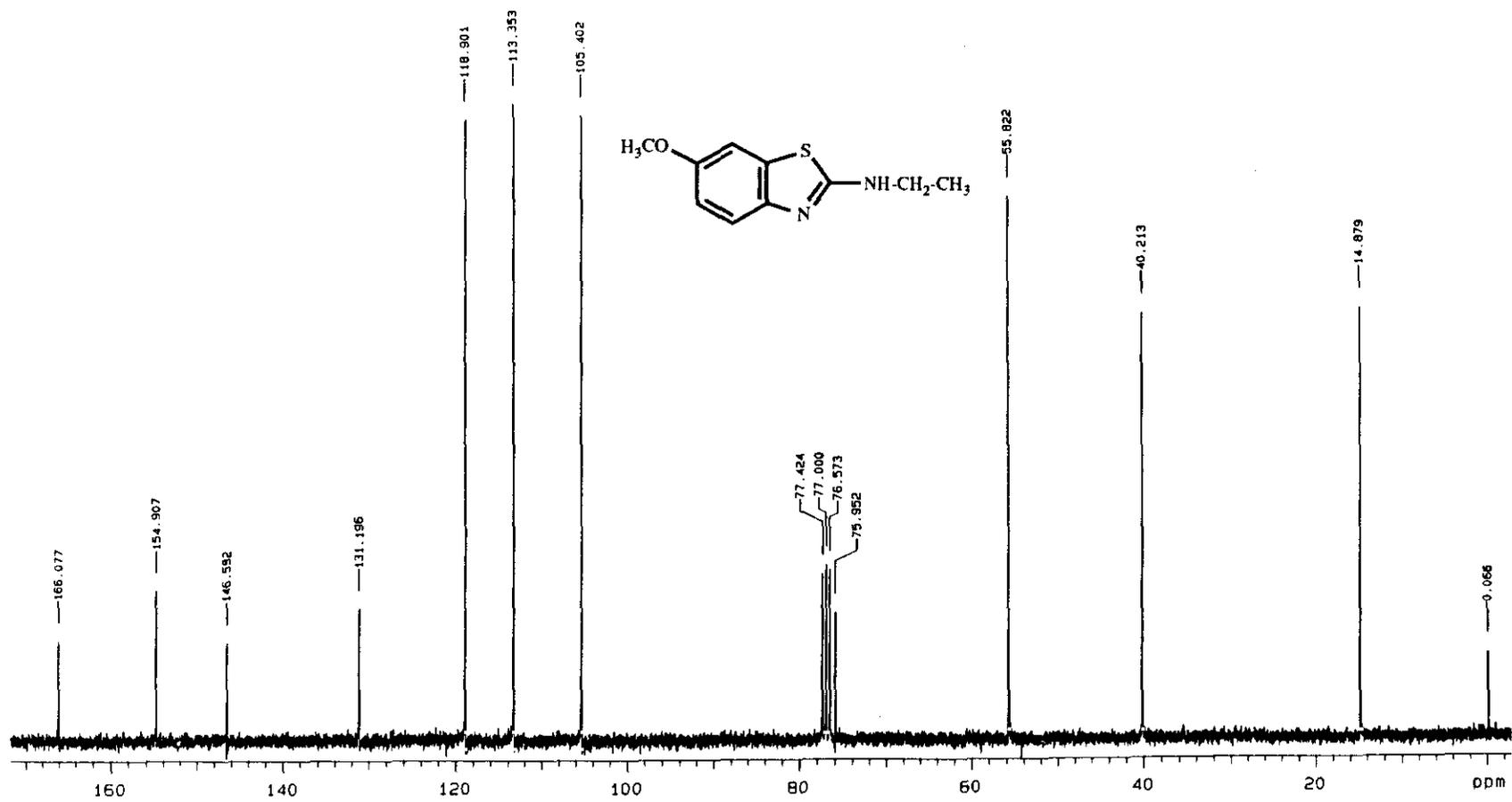
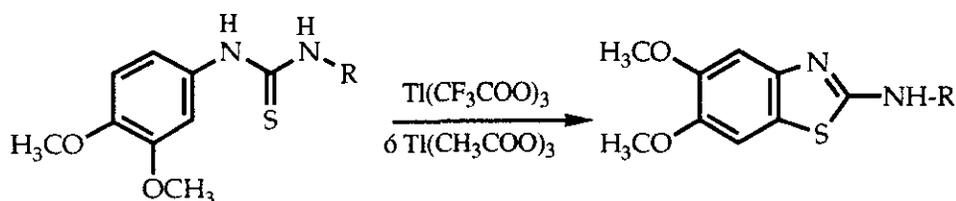


Figura 21: Espectro ^{13}C -RMN (300 MHz; CDCl_3) Del compuesto B 52

Los ensayos de ciclación realizados con N-(3,4-dimetoxifenil)tioureas han conducido, en este caso, a 2-amino-5,6-dimetoxibenzotiazoles, observándose también aquí un aumento de los rendimientos al emplear acetato de talio (*Tabla 13*).



Rendimiento de los compuestos B55-B57

Compuesto	R	Método	Rdto. %
B55	CH ₃	A	8
B56	C ₂ H ₅	A	4
		B	34
B57	C ₆ H ₁₁	A	18

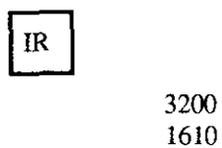
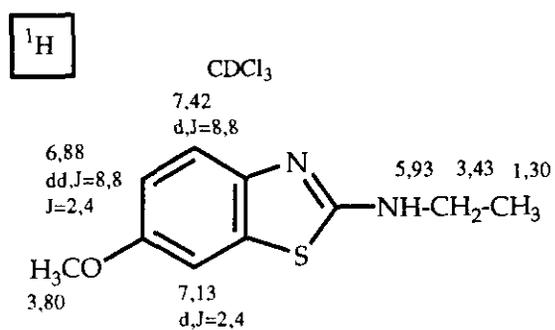
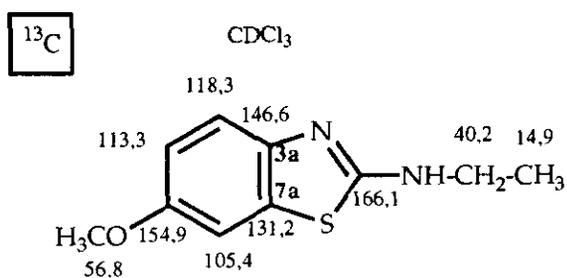
A: 2 equiv. Ti(CF₃COO)₃

B: 2 equiv. Ti(CH₃COO)₃

Tabla 13

Los principales datos espectroscópicos para los 2-aminobenzotiazoles se describen en el *esquema 133*, tomando como modelo el 2-etilamino-6-metoxibenzotiazol (**B52**).

2-ETILAMINO-6-METOXIBENZOTIAZOL (B52)

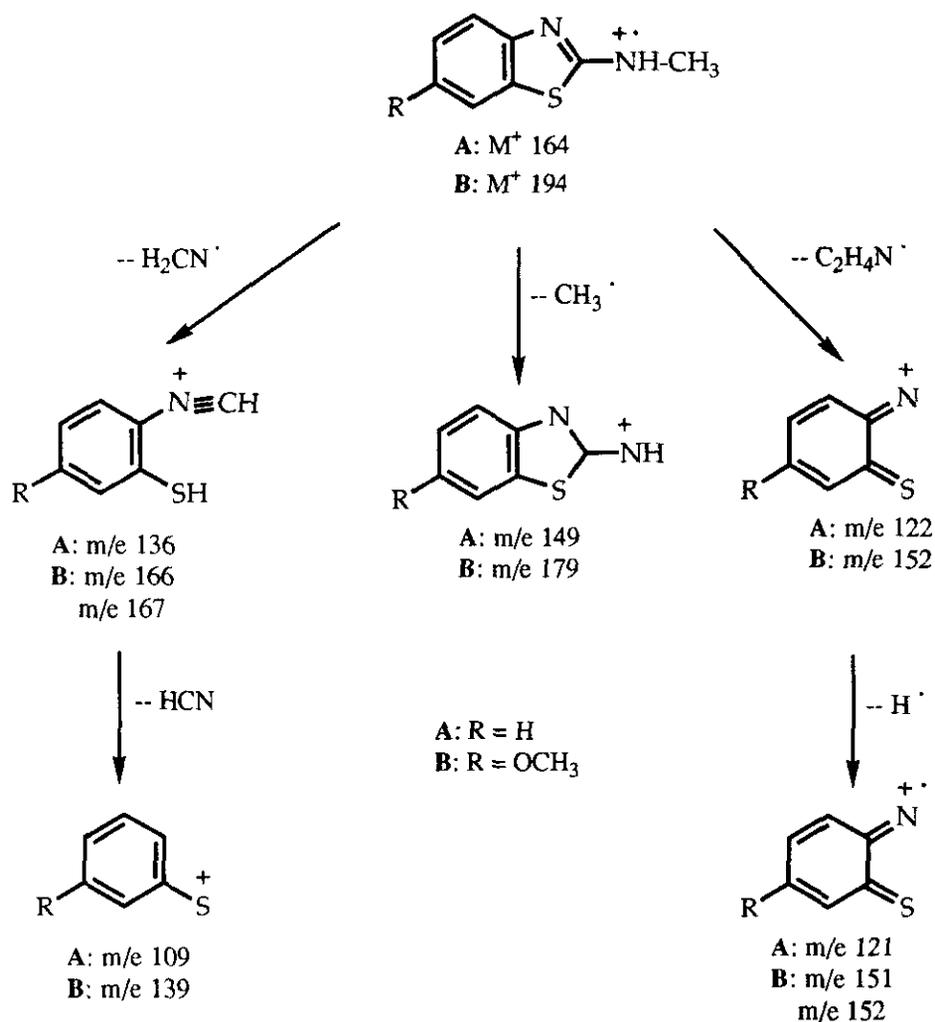


Bandas de U.V. (Etanol)

224,2 (4,59)
269,2 (4,13)
305,0 (3,51)

ESQUEMA 133

Se han realizado las fragmentaciones másicas de 2-metilamino-6-metoxibenzotiazol (**B51**) y 2-etilamino-5,6-dimetoxibenzotiazol (**B56**), que se corresponden con las descritas para 2-aminobenzotiazoles^{300,301}. En el caso del 2-metilamino-6-metoxibenzotiazol (**B51**) se observa una fragmentación paralela a la del 2-metilaminobenzotiazol, como es de esperar (*Esquema 134*).



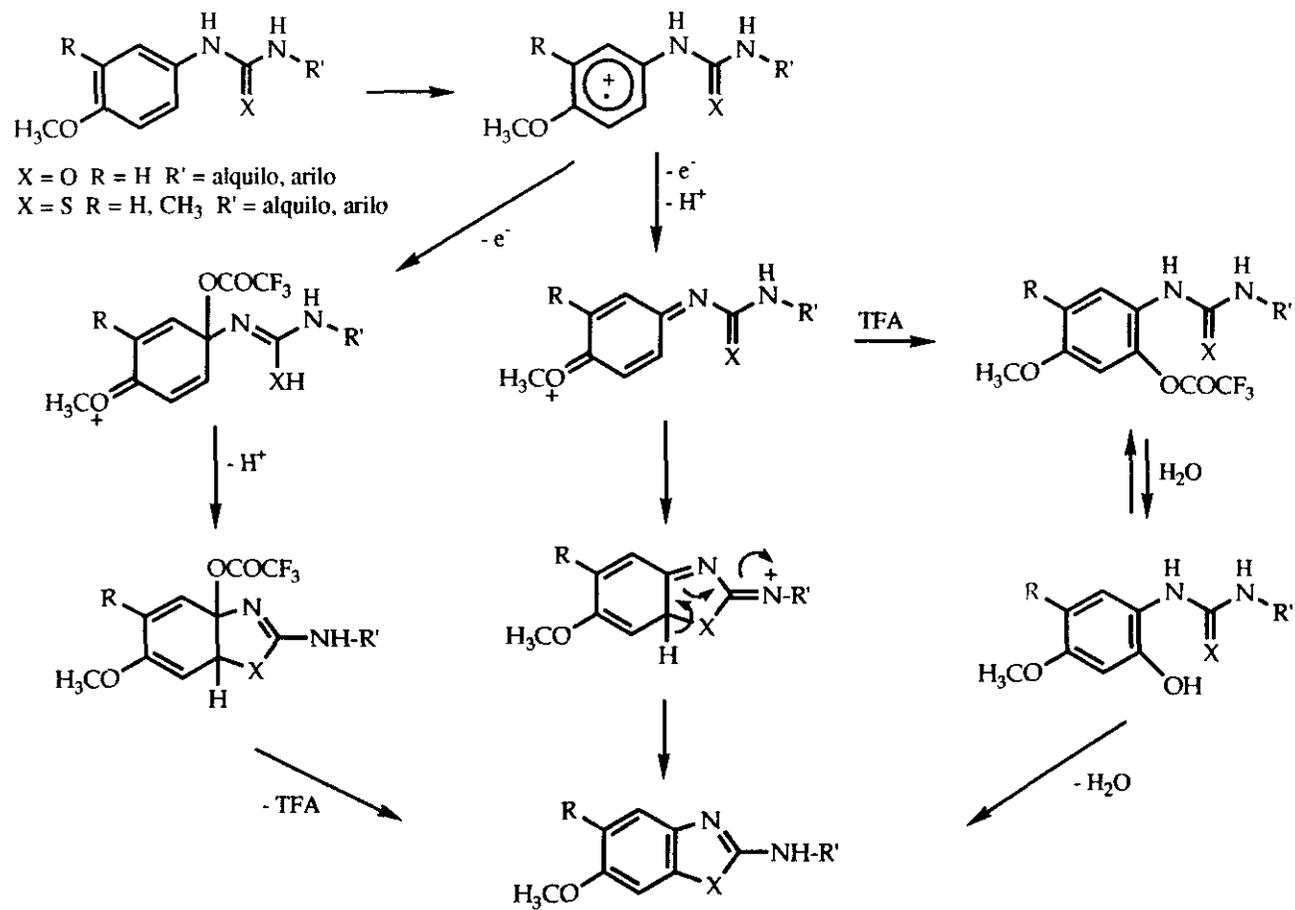
ESQUEMA 134

2.4.5. POSIBLE MECANISMO DE FORMACIÓN DE 2-AMINO-BENZOXAZOLES Y 2-AMINOBENZOTIAZOLES, A PARTIR DE FENILUREAS, VÍA CATION RADICAL

La formación de 2-aminobenzoxazoles y 2-aminobenzotiazoles a partir de las N-(4-metoxifenil)-N'-alquil(aril)ureas y tioureas, respectivamente, por acción del acetato o trifluoroacetato de talio, también se producirá por la captura intramolecular del catión aromático por parte del sistema de urea o tiourea y se apoya en la interpretación dada por Taylor y McKillop^{88,137}.

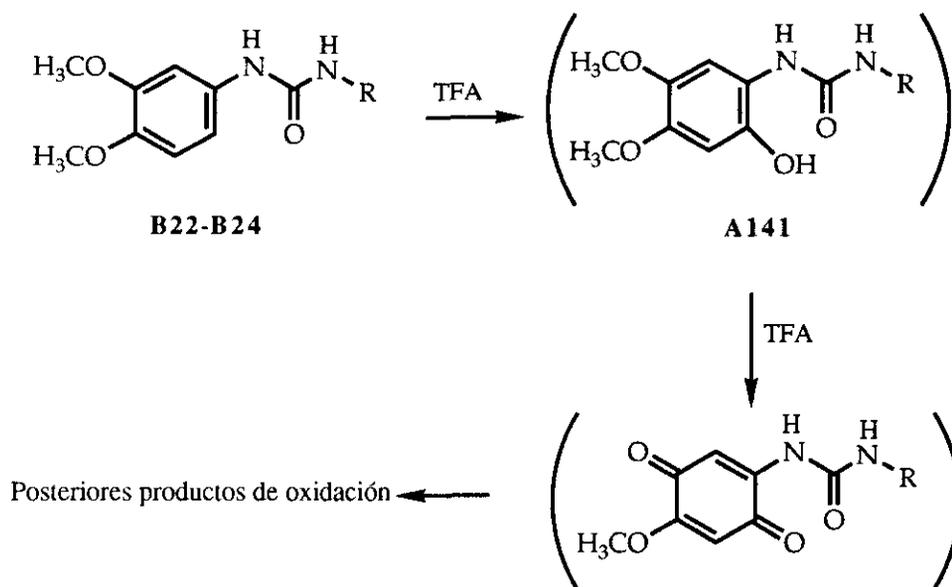
El *esquema 135* resume la formación de los sistemas heterocíclicos, incluyéndose también aquí las posibilidades de una participación del disolvente.

Es de destacar que en ambos casos la reacción de adición de Michael se producirá por parte del O ó S y no de parte del nitrógeno.



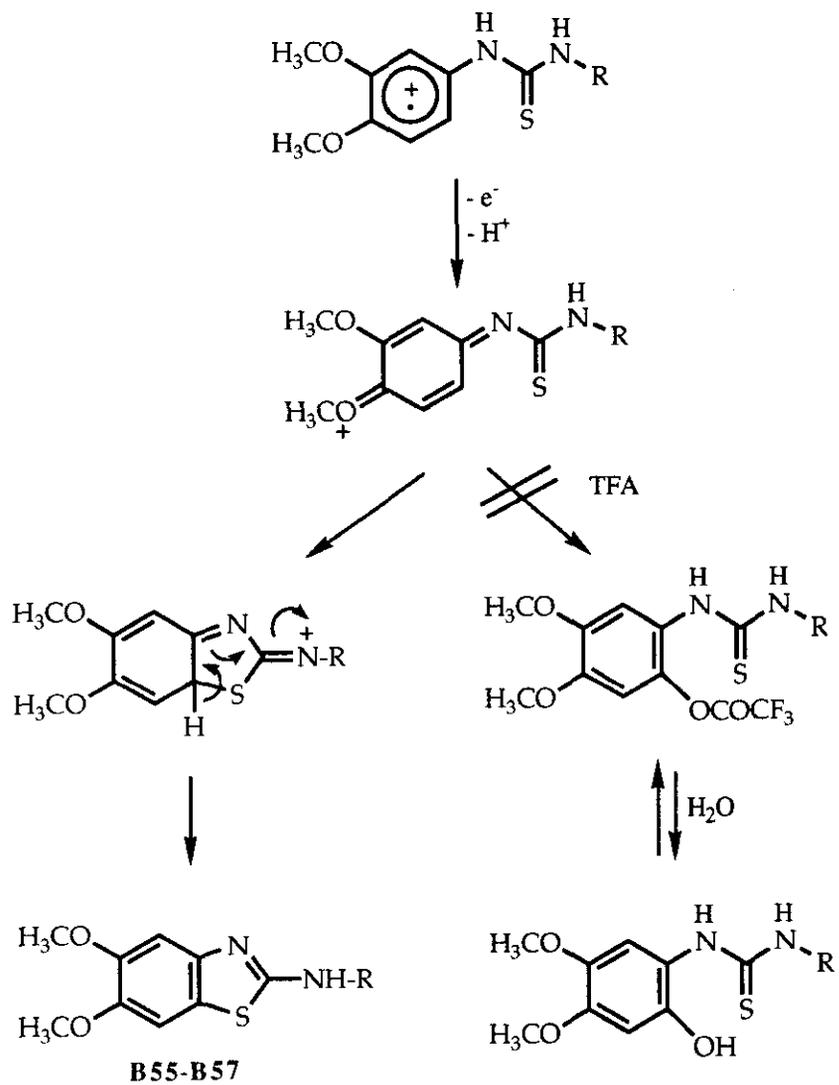
ESQUEMA 135

En el caso de las 3,4-dimetoxifenilureas (**B22-B24**) probablemente no se obtengan productos de reacción debido a una sobreoxidación de un intermedio fenólico (**A141**), cuya formación ya se había observado en el caso de las 3',4'-dimetoxibenzanilidas (*Esquema 136*).



ESQUEMA 136

La obtención de 2-amino-5,6-dimetoxibenzotiazoles (**B55-B57**) con buenos rendimientos, a partir de 3,4-dimetoxifeniltiureas, se puede interpretar en base a la mayor nucleofilia del azufre que favorecería una adición de Michael intramolecular frente a un disolvente de escaso poder nucleofílico, como lo es el ácido trifluoroacético (*Esquema 137*).



ESQUEMA 137

3. ANALISIS Y APLICACIONES DE LAS MOLECULAS SINTETIZADAS

Como consecuencia de los estudios iniciales de absorción en la zona UV-visible realizados en los compuestos sintetizados, se ha podido observar, en el caso de los benzoxazoles y benzotiazoles, un máximo de absorción a bajas longitudes de onda (≈ 300 nm).

Estos resultados permiten encuadrar estas estructuras dentro de los filtros solares empleados en dermofarmacia y cosmética, concretamente el 2-fenil-5-metilbenzoxazol, conocido como WITISOL, es empleado por Bayer en sus productos cosméticos de la línea Delial^{302,303}.

Su caracterización requiere diversas técnicas físico-químicas como han descrito Eiden y cols.^{304,305}.

Charlet y Finkel³⁰⁶ clasifican los filtros solares en tres grupos: A, B y C, según su absorción máxima (*Tabla 14*).

UV-C	$200\text{nm} \leq \lambda < 285\text{nm}$
UV-B	$285\text{nm} \leq \lambda < 320\text{nm}$
UV-A	$320\text{nm} \leq \lambda < 400\text{nm}$

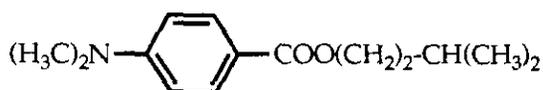
Tabla 14

El 2-fenil-5-metilbenzoxazol, con su intervalo de absorción entre 280 y 315 nm pertenece a los UV-B. Los fenilbenzoxazoles sintetizados en este trabajo presentan el mismo intervalo de absorción.

Desde el punto de vista estructural se pueden clasificar los filtros solares en 7 grupos. Liem y cols.³⁰⁷ les asignaron el código que se emplea actualmente en la industria:

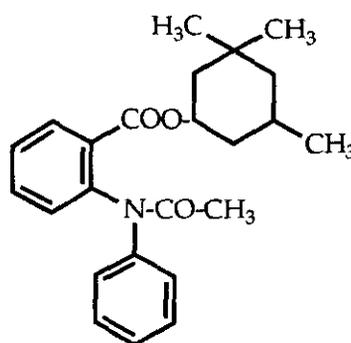
- | | |
|----------------------------|--------------|
| I. Acidos p-aminobenzoicos | PABA1-PABA8 |
| II. Acidos antranílicos | ANTA1 |
| III. Acidos salicílicos | SALA1-SALA9 |
| IV. Acidos cinnámicos | CINA1-CINA15 |
| V. Benzofenonas | BENZ1-BENZ12 |
| VI. Alcanfores | CAMP1-CAMP5 |
| VII. Otros filtros solares | SSCR1-SSCR13 |

I PABAS



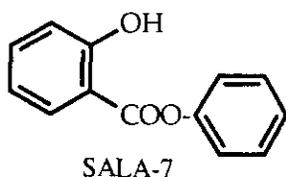
PABA-7

II ANTRANILICOS

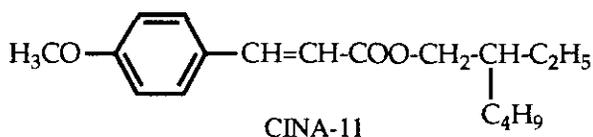


ANTA-1

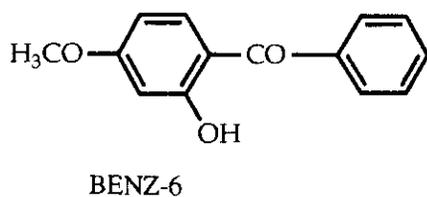
III SALICILICOS



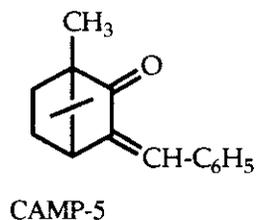
IV CINAMICOS



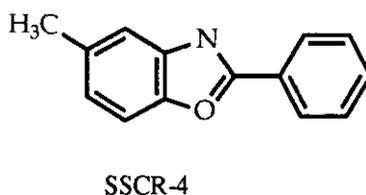
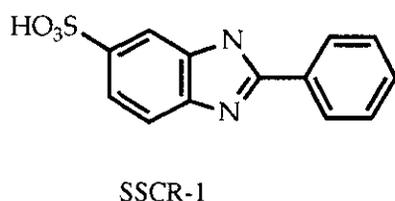
V BENZOFURANOS



VI ALCANFORES



VII OTROS



El 2-fenil-5-metilbenzoxazol está catalogado en el grupo VII conjuntamente con derivados benzimidazólicos. Su factor de protección es de SPF-10, según Diffey y Robson³⁰⁸.

Por otra parte las características espectroscópicas de los benzoxazoles y benzotiazoles sintetizados, permite su clasificación dentro del grupo de los fluoróforos polares, muy interesantes como sondas moleculares³⁰⁹.

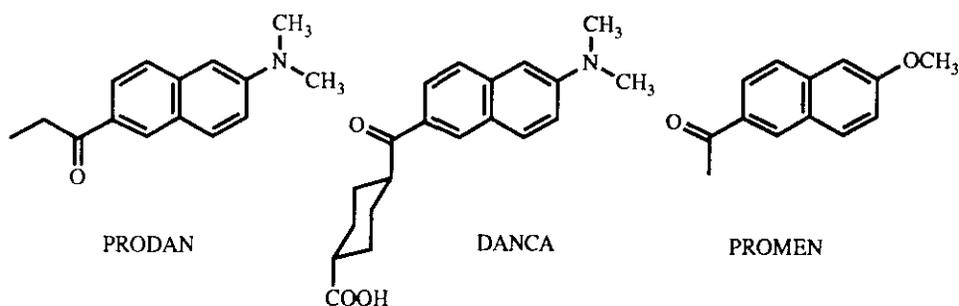
Los cromóforos y fluoróforos polares son moléculas que presentan diferencias marcadas en su distribución electrónica al comparar su estado fundamental y los estados excitados (fluorescentes). De esta forma se puede estimar la polaridad local de un sistema biológico que se una a un

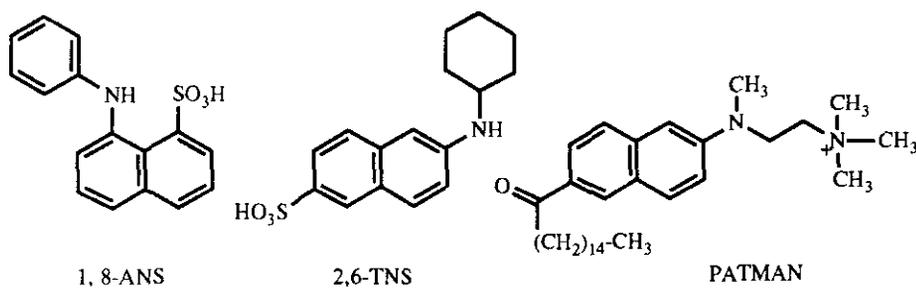
cromóforo de este tipo, comparando las propiedades espectrales en este entorno con aquellas de la sustancia en disolventes de características polares conocidas.

El fluoróforo ideal debe presentar sólo dos polos fácilmente identificables y el efecto dipolar en el estado excitado solo debe variar en intensidad pero no en el sentido de su polaridad. Adicionalmente debe presentar una solubilidad que cubra el espectro de los disolventes polares (alcoholes y agua) hasta los apolares (ciclohexano).

Desde el punto de vista estructural, los sistemas aromáticos no sustituidos presentan poca sensibilidad a su entorno debido a la simetría entre los estados fundamental y excitado. La adición de un agrupamiento donador de electrones y otro aceptor al sistema aromático producirá en el estado excitado más bajo una transferencia de carga importante desde el donador hacia el aceptor de electrones. Buenos donadores serán agrupamientos de tipo amino o alquilamino, buenos aceptores funciones carbonilo o sulfóxido. Los efectos máximos se conseguirán cuando ambos agrupamientos se encuentren lo más distantes posibles.

Como ejemplos de fluoróforos de este tipo tenemos el PRODAN³¹⁰ (2-dimetilamino-6-propionilnaftaleno), el DANCA (ácido *trans*-4(6-dimetilamino-2-naftilcarbonyl)ciclohexanocarboxílico)³¹¹, el PROMEN (2-metoxi-6-propionilnaftaleno)³¹⁰, 1,8-ANS (ácido 8-anilinaftalenosulfónico)³⁰⁹, 2,6-TNS (ácido 6-p-tolilaminonaftaleno-2-sulfónico)³⁰⁹, PATMAN, etc.





La analogía estructural que presentan parte de los benzoxazoles y benzotiazoles sintetizados nos ha llevado a realizar ensayos de fluorescencia en estas moléculas así como estudios teóricos de orbitales moleculares. Asimismo se ha procedido a realizar un estudio inicial de estas sustancias como marcadores de la enzima α -qimotripsina.

3.1. ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO DE LOS COMPUESTOS

3.1.1. ESPECTROSCOPIA UV-VISIBLE

Los espectros de UV-visible se han realizado en diferentes disolventes: acetonitrilo, dioxano y metanol, cuyas constantes dieléctricas relativas son 37,60; 2,21 y 32,63, respectivamente.

La concentración de producto empleada ha sido de $3,3 \times 10^{-3}$ mg/ml, es decir, del orden de 10^{-5} M.

Las condiciones en que se ha trabajado son las siguientes:

- $T^{\circ} = 20^{\circ}\text{C}$
- Rango de λ/nm : 190-400
- Rendija = 5 mm
- Espesor de cubeta (b) : 1,0 cm

Los espectros de UV fueron deconvolucionados, empleando el programa de cálculo EDIF, a fin de calcular los máximos de cada salto y que deben asociarse a saltos entre los orbitales HOMO y LUMO u O.M. próximos.

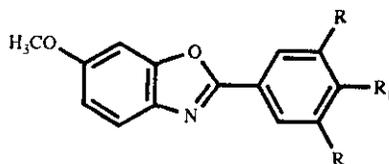
Asimismo, se ha calculado el coeficiente de extinción molar (ϵ), según la Ley de Lambert-Beer ($A = \epsilon b c$) de cada una de estas bandas.

Los datos de ultravioleta obtenidos se recogen en las *tablas 15-18*. En general, podemos decir que no se aprecia una gran influencia de la constante dieléctrica del medio, en el espectro de absorción UV. Ello nos lleva a concluir que el cromóforo UV es el anillo heterociclo de benzoxazol, benzotiazol, etc, cuya geometría no varía por efecto del disolvente.

Esto se ve confirmado por la excelente correlación entre ΔE_{UV} ΔE_{OM} encontrada en todos los casos, independientemente del medio, y del hecho de que Δ y a sean \approx ctes (Sección 3.2.3.).

Por otro lado, el hecho de que los compuestos **B44-B48** y **B52-**

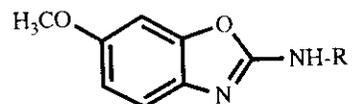
B57 se comporten de manera análoga, nos lleva a pensar que la posición del grupo NH-R ó arilo respecto al heterociclo de benzoxazol ó benzotiazol no varia de forma apreciable por la presencia de disolventes de diferente constante dieléctrica.



DATOS DE ULTRAVIOLETA DE LOS COMPUESTOS **B36-B38**

Compuesto	R	R ₁	$\lambda_{\max}/nm (log\epsilon)$		
			Acetonitrilo	Metanol	Dioxano
B36	H	H	216,0(3,96) 253,2 inf.(3,34) 311,8(4,32)	201,6(4,41) 254,4 inf.(3,70) 312,5(4,34)	212,1(3,99) 254,0 inf.(3,21) 314,7(4,44)
B37	H	OCH ₃	202,9(4,38) 236,2 inf.(3,62) 316,5(4,42)	202,9(4,41) 237,5 inf.(3,59) 315,8(4,44)	211,1(4,33) 280,6 inf.(3,93) 318,3(4,41)
B38	OCH ₃	OCH ₃	217,4(4,22) 247,3 inf.(3,34) 319,7(4,32)	214,6(4,45) 249,1 inf.(3,67) 320,1(4,42)	216,3(4,18) 245,8 inf.(2,76) 321,6(4,34)

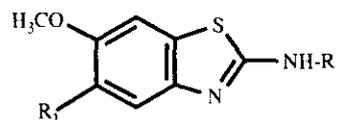
Tabla 15



DATOS DE ULTRAVIOLETA DE LOS COMPUESTOS B44-B48

Compuesto	R	$\lambda_{\max}/\text{nm}(\log \epsilon)$		
		Acetonitrilo	Metanol	Dioxano
B44	CH ₃	246,5(4,03) 270,3 infl.(2,97) 296,1(3,69)	244,9(4,20) 268,5 infl.(3,35) 294,6(3,88)	249,0(4,26) 269,0 infl.(3,61) 295,6(4,07)
B45	CH(CH ₃) ₂	247,2(4,17) 271,0 infl.(3,30) 296,3(3,84)	246,0(4,13) 269,5 infl.(3,23) 295,0(3,80)	249,3(3,91) 268,9 infl.(1,8) 296,6(3,70)
B46	C(CH ₃) ₃	248,2(4,04) 271,0 infl.(3,03) 297,2(3,74)	247,0(4,19) 269,9 infl.(3,38) 295,2(3,89)	249,6(4,04) 269,8 infl.(2,79) 297,1(3,84)
B47	C ₆ H ₁₁	247,9(3,90) 271,0 infl.(3,19) 296,6(3,61)	246,4(4,27) 269,3 infl.(3,49) 295,8(3,97)	249,3(4,11) 270,2 infl.(2,66) 297,0(3,85)
B48	C ₆ H ₅	264,3(4,34) 283,0 infl.(4,10) 301,5(4,30)	264,9(4,15) 282,9 infl.(3,93) 302,1(4,16)	267,4 (3,83) 285,3 infl.(4,45) 297,8(4,50)

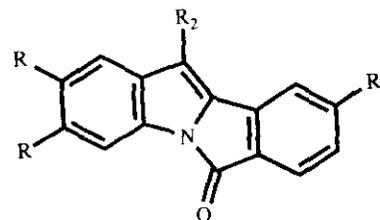
Tabla 16



DATOS DE ULTRAVIOLETA DE LOS COMPUESTOS B52-B54, B56 y B57

Compuesto	R	R ₁	$\lambda_{\max}/\text{nm} (\log \epsilon)$		
			Acetonitrilo	Metanol	Dioxano
B52	C ₂ H ₅	H	224,7(4,14) 246,2 infl.(3,03) 270,8(3,78) 301,0(3,03)	223,4(4,52) 245,7 infl.(3,68) 270,7(4,17) 303,0(3,59)	224,3(3,92) 244,1 infl.(3,23) 272,9(3,66) 299,0(2,79)
B53	C ₆ H ₁₁	H	225,9(4,58) 246,3 infl.(3,72) 272,0(4,29) 306,5(3,50)	224,2(4,34) 245,9 infl.(3,40) 271,9(4,02) 302,0(3,33)	226,4(4,16) 244,6 infl.(3,32) 273,0(3,96) 302,0(3,16)
B54	C ₆ H ₅	H	222,4(4,29) 255,7 infl.(3,57) 298,7(4,37)	221,1(3,90) 255,0 infl.(3,12) 298,9(3,82)	221,0(4,25) 256,4 infl.(3,51) 301,4(4,32)
B56	C ₇ H ₅	OCH ₃	227,2(4,12) 251,4 infl.(3,23) 276,4(3,69) 301,5(3,52)	224,5(4,33) 250,0 infl.(3,27) 275,2(3,67) 302,0(3,46)	226,6(4,48) 252,5 infl.(3,70) 276,0(4,03) 300,0(3,89)
B57	C ₆ H ₁₁	OCH ₃	227,3(4,34) 252,4 infl.(3,60) 277,3(3,94) 304,0(3,81)	223,5(3,98) 251,2 infl.(3,65) 276,6(3,93) 304,0(3,86)	216,5 infl.(3,91) 276,0(4,64) 333,2 infl.(2,60) 338,4(3,19)

Tabla 17



DATOS DE ULTRAVIOLETA DE LOS COMPUESTOS B67-B69

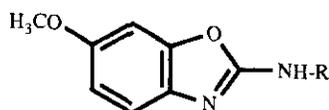
Compuesto	R	R ₁	R ₂	$\lambda_{max}/nm (log\epsilon)$		
				Acetonitrilo	Metanol	Dioxano
B67	H	H	CH ₃	231,6(4,35)	224,4(4,26)	232,2(4,34)
				252,2 infl.(3,99)	252,4 infl.(3,88)	253,6 infl.(4,01)
				275,0(4,30)	275,0(4,19)	276,0(4,29)
				285,6 infl.(3,99)	286,2 infl.(3,87)	286,4 infl.(3,96)
				289,4(4,01)	289,4(3,88)	291,8(4,00)
				296,4 infl.(3,94)	296,6 infl.(3,80)	298,6 infl.(3,93)
				301,6(4,00)	302,0(3,86)	304,0(4,00)
				315,8 infl.(3,37)	315,4 infl.(3,33)	317,2 infl.(3,25)
				357,2(3,79)	358,6(3,63)	358,6(3,79)
B68	OCH ₃	H	H	262,4 infl.(3,98)	261,6 infl.(4,05)	262,8 infl.(3,73)
				294,0(4,58)	292,4(4,60)	298,2(4,42)
				331,0 infl.(3,32)	333,2 infl.(3,58)	331,6 infl.(3,28)
				365,0(3,57)	363,2(3,69)	367,2(3,55)
B69	OCH ₃	OCH ₃	H	231,2 infl.(4,19)	231,6 infl.(3,69)	234,0 infl.(4,10)
				245,8(4,23)	247,4(3,76)	246,0(4,12)
				261,6 infl.(3,97)	261,2 infl.(3,48)	262,6 infl.(3,88)
				298,2 (4,69)	298,0(4,32)	300,4(4,60)
				334,2 infl.(3,54)	332,0 infl.(2,91)	335,6 infl.(3,45)
				364,2(3,69)	365,0(3,24)	365,6(3,60)

Tabla 18

3.1.2 ESPECTROSCOPIA DE FLUORESCENCIA

Para realizar los espectros de fluorescencia se ha trabajado con concentraciones del orden de 10^{-5} M, empleando como disolventes metanol y ciclohexano. En el caso de los productos **B36-B38** y **B48**, al observarse variación con la polaridad del medio, se procedió a un estudio mas detallado, ampliando la escala de disolventes: acetato de etilo ($\epsilon=6,02$), acetonitrilo ($\epsilon=37,6$), ciclohexano ($\epsilon=2,015$), dioxano ($\epsilon=2,209$), etilenglicol ($\epsilon=37,7$) y metanol ($\epsilon=32,63$).

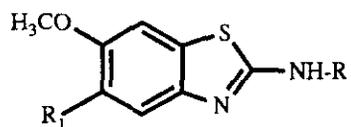
En las *tabla 19* y *20* se describen los resultados obtenidos de los espectros de fluorescencia de los compuestos **B44-B47**, **B52-B54** y **B56**, los cuales no presentan alteraciones significativas en su espectro de fluorescencia, por la presencia del disolvente orgánico.



DATOS DE FLUORESCENCIA, λ/nm , DE LOS COMPUESTOS **B44-B47**

Compuesto	R	Ciclohexano		Metanol	
		λ_{ex}	λ_{em}	λ_{ex}	λ_{em}
B44	CH ₃	250	320	250	330
		280	322	300	
B45	CH(CH ₃) ₂	245	325	245	332
		294		294	
B46	C(CH ₃) ₃	245	323	250	330
		292	320	294	332
B47	C ₆ H ₁₁	292	320	245	335
				294	

Tabla 19

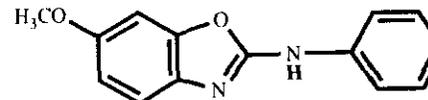
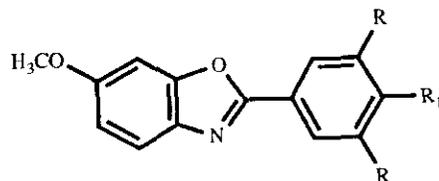


DATOS DE FLUORESCENCIA, λ/nm , DE LOS COMPUESTOS **B52-B54** y **B56**

Compuesto	R	R ₁	Ciclohexano		Metanol	
			λ_{ex}	λ_{em}	λ_{ex}	λ_{em}
B52	C ₂ H ₅	H	269	292		No emite
B53	C ₆ H ₁₁	H	223	No emite	223	No emite
			270	294	272	296
B54	C ₆ H ₅	H		No emite		No emite
B56	C ₇ H ₆	OCH ₃	272	295	245	332
			294	321	294	

Tabla 20

En la *tabla 21* se muestran los valores obtenidos para los máximos de los espectros de fluorescencia de los compuestos **B36-B38** y **B48**.



B48

DATOS DE FLUORESCENCIA, λ /nm, DE LOS COMPUESTOS B36-B38 y B48

Compuesto	Acet. Etilo		Acetonitrilo		Ciclohexano		Dioxano		Et. Glicol		Metanol	
	λ_{ex}	λ_{em}										
B36 R=R ₁ =H	282	375	282	373	282	335	282	365	282	375	282	375
	290		290		290		290		290		290	
	313		311		310		314		314		312	
	330		330		314		330		330		325	
B37 R=H; R ₁ =OCH ₃	310	333	305	368	305	337	305	344	310	371	305	368
	317		317		310		362		315			
	330		325		317		378		317		380	
			325		325		330		330		375	
B38 R=R ₁ =OCH ₃	310	349	280	282	319	344	310	350	310	388	280	376
	320		319		305		366		310			
	330		325		335		385		323		405	
			330		380		335		380		385	
B48	264	325	263	330	262	323	245	329	266	315	260	No emite
	295		280		265		295		295			
	302		295		303		302		303		302	
	302	330	302	332	300				295	324	310	
									303	332		
									380	380		

Tabla 21

En la *figura 22* se refleja que la $\lambda_{\text{emisión}}$, para estos cuatro últimos compuestos, varía con la ϵ del disolvente. Para ello se acudió a la representación [5]:

$$\bar{\nu}_A - \bar{\nu}_f = a \Delta f + b \quad [5]$$

donde $\bar{\nu}_A$ es el número de onda de absorción
 $\bar{\nu}_f$ es el número de onda de emisión

$$\Delta f = \frac{\epsilon - 1}{2\epsilon - 1} + \frac{n^2 - 1}{2n^2 - 1}$$

siendo n el índice de refracción y ϵ la constante dieléctrica.

En la *tabla 22* se reflejan los datos representados en la *figura 23*.

Disolvente	Δf	$\nu_A - \nu_f$ B48	$\nu_A - \nu_f$ B36	$\nu_A - \nu_f$ B37	$\nu_A - \nu_f$ B38
Metanol	0,308	7,14	5,39	4,58	4,76
Acetonitrilo.	0,288	6,51	5,34	4,37	5,07
Etilenglicol	0,275	6,34	5,19	5,14	4,22
Acetato.Etilo	0,200	6,24	4,56	4,15	3,93
Dioxano	0,021	2,61	3,38	3,83	3,83
Ciclohexano	0,002	2,37	3,44	3,45	3,73

Tabla 22

INFLUENCIA DE LA ϵ DEL DISOLVENTE EN LA $\lambda_{emisión}$ PARA LOS COMPUESTOS
B48 Y B36, B37 Y B38.

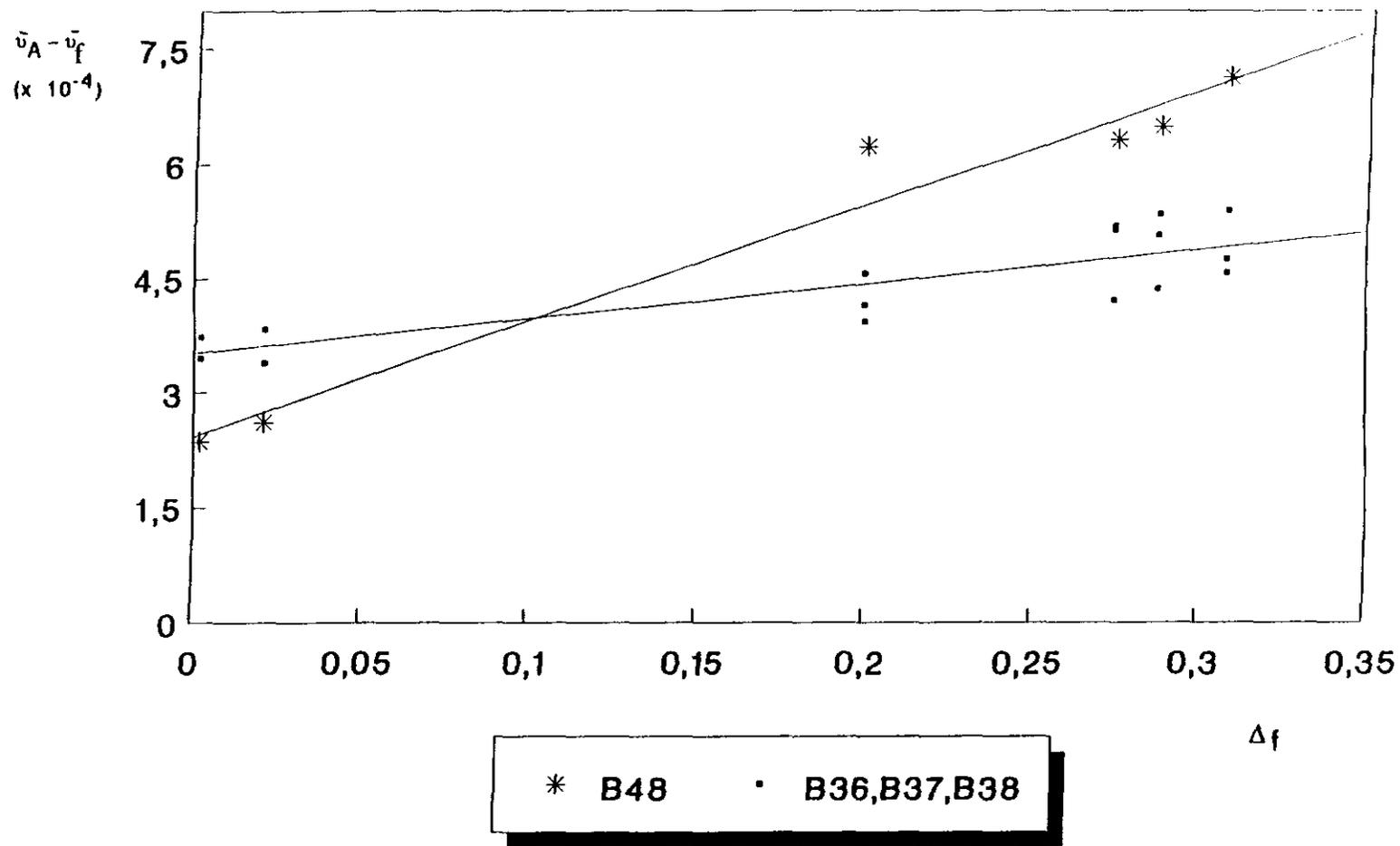


Figura 22

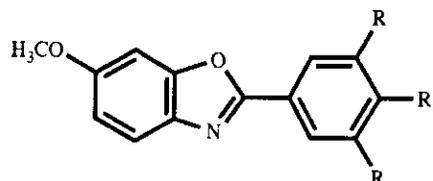
Del ajuste de los puntos experimentales a la ecuación [5] se dedujo la existencia de dos familias de compuestos, lo cual también se ve en la *Figura 22*.

Los compuestos **B36**, **B37** y **B38** de estructura:

B36 R = R₁ = H

B37 R = H; R₁ = OCH₃

B38 R = R₁ = OCH₃

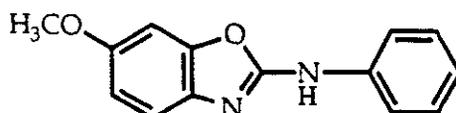


presentan una sensibilidad moderada a la variación de la constante dieléctrica del medio, definida por la ecuación:

$$v_A - v_f = 4,55 \Delta f + 3,52$$

$$n = 18; r = 0,860; t = 6,75; F_{1,16} = 4,56; F_{1,16}(\alpha=0,01) = 8,53$$

Por el contrario, la molécula **B48** presenta una mayor sensibilidad, definida por la ecuación:



$$v_A - v_f = 15,19 \Delta f + 2,43$$

$$n = 6; r = 0,9825; t = 10,55; F_{1,4} = 111,38; F_{1,4}(\alpha=0,01) = 21,20$$

Del estudio de los espectros de fluorescencia se deduce que el 2-anilino-6-metoxibenzoxazol (**B48**) puede ser un fluoróforo útil como sonda molecular, pues presenta un cambio considerable en la emisión de fluorescencia al variar la polaridad del entorno, efecto también observa-

do, en menor grado, para la serie de 2-fenil-6-metoxibenzoxazoles (**B36-B38**). Esto hace pensar que **B48** podría servir como marcador de enzimas al verse afectado por el pH del microentorno de la zona de unión enzima-sustrato.

Por otro lado, al registrar los espectros de fluorescencia de los compuestos **B36**, **B37** y **B38** en disolventes apolares como ciclohexano, dioxano y acetato de etilo, se aprecia la existencia de una estructura fina en las bandas de fluorescencia (*Figuras 23,24 y 25*) lo cual se debería a la estructura plana del *confórmero de mínima energía* de estos compuestos, como se ha podido deducir por cálculos de mecánica molecular, empleando el Programa MACROMODEL y los campos de fuerzas Amber. Este hecho hace que el sistema π presente estructura fina en su espectro de fluorescencia (*Figura 26, Tabla 23*).

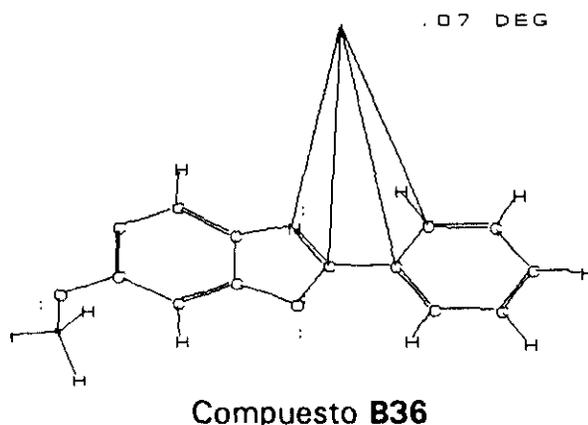
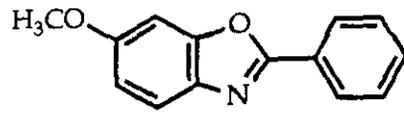


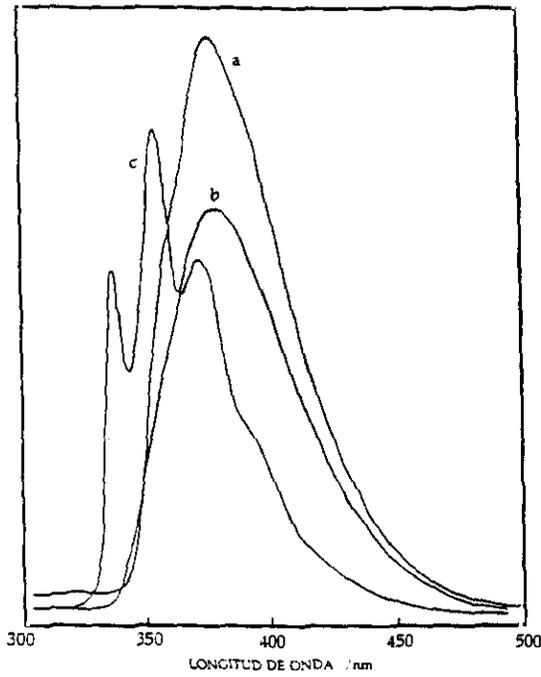
Figura 26

Compuesto	R	R ₁	Ángulo
B37	H	OCH ₃	0,81°C
B38	OCH ₃	OCH ₃	0,49°C

Tabla 23

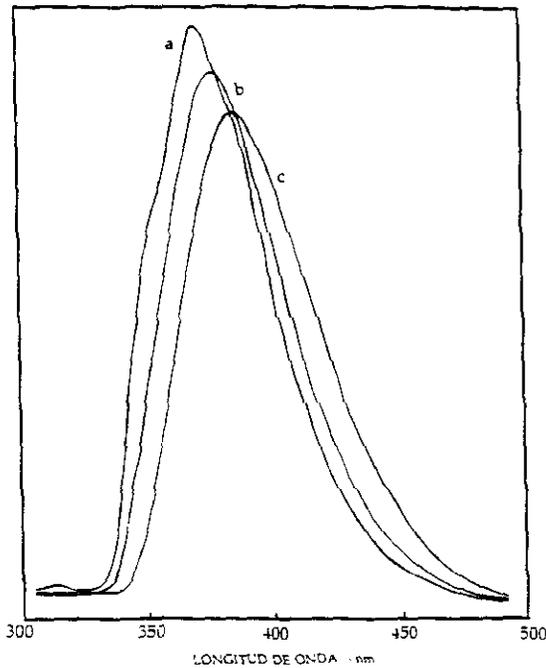


ESPECTROS DE FLUORESCENCIA DE B36

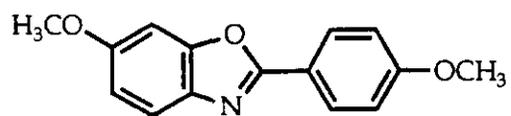


a: acetato de etilo
b: metanol
c: ciclohexano

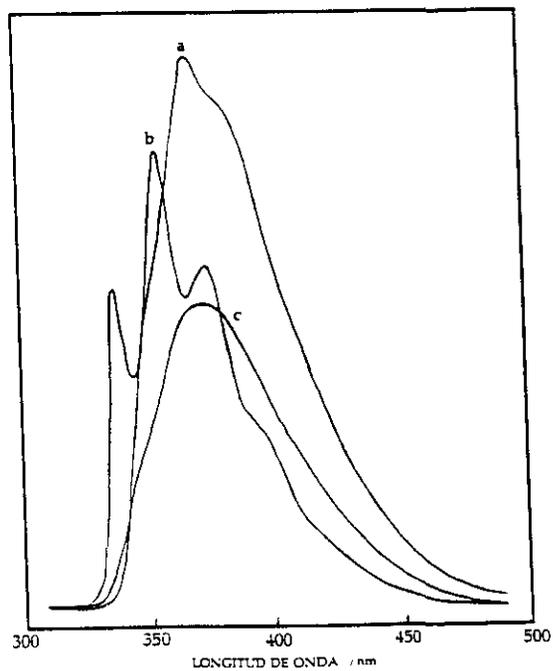
Figura 23



a: dioxano
b: acetonitrilo
c: etilenglicol

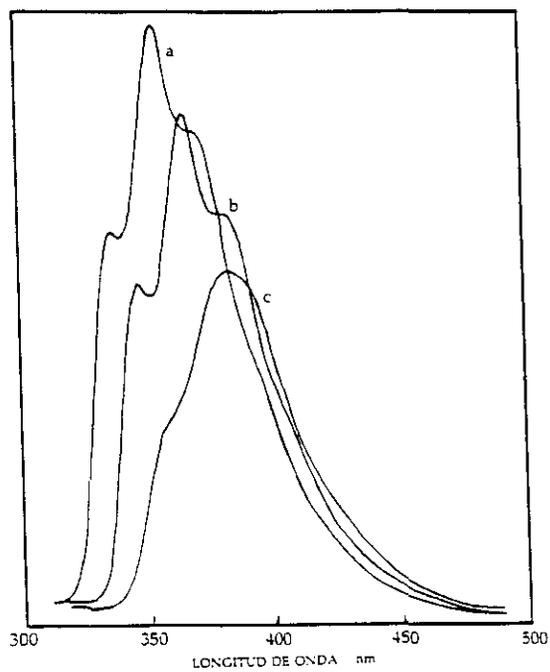


ESPECTROS DE FLUORESCENCIA DE B37

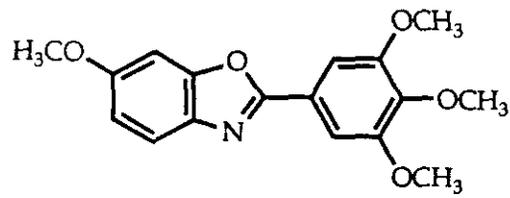


a: metanol
b: ciclohexano
c: acetoneitrilo

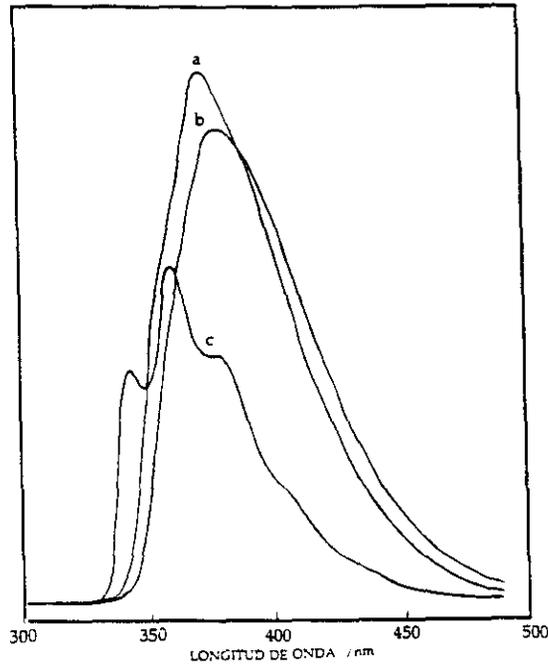
Figura 24



a: acetato de etilo
b: dioxano
c: etilenglicol

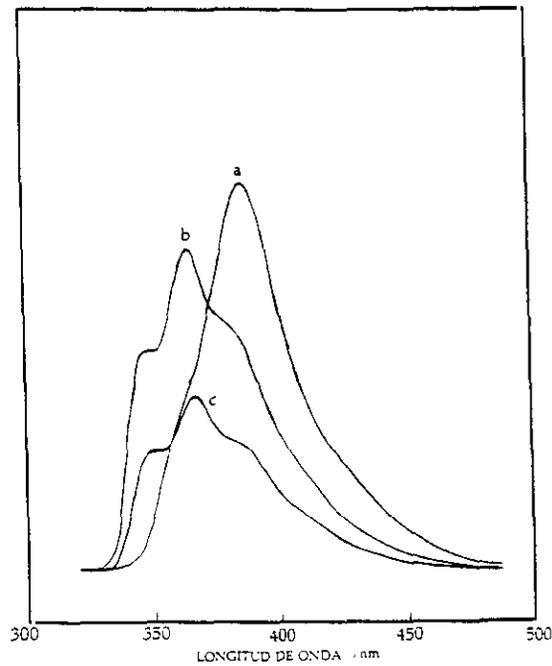


ESPECTROS DE FLUORESCENCIA DE B38



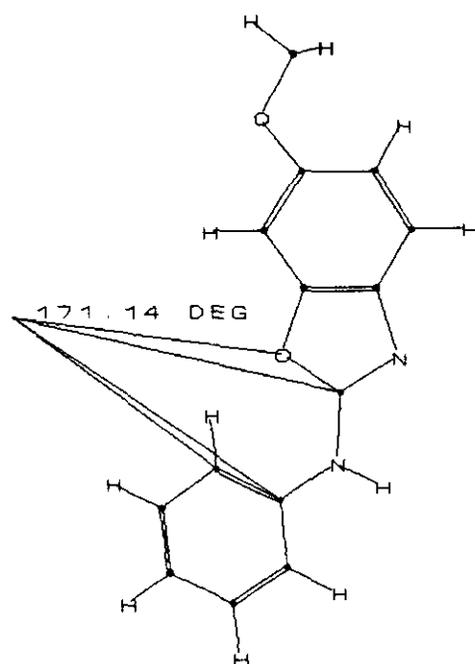
a: metanol
b: acetonitrilo
c: ciclohexano

Figura 25



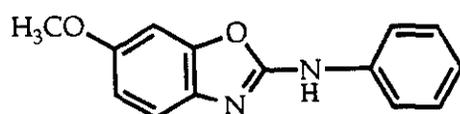
a: etilenglicol
b: acetato de etilo
c: dioxano

Por el contrario, el compuesto **B48**, que no es plano en su conformero de mínima energía (*Figura 27*) presenta unos espectros de fluorescencia sencillos (*Figura 28*).



COMPUESTO B48

Figura 27



ESPECTROS DE FLUORESCENCIA DE B48

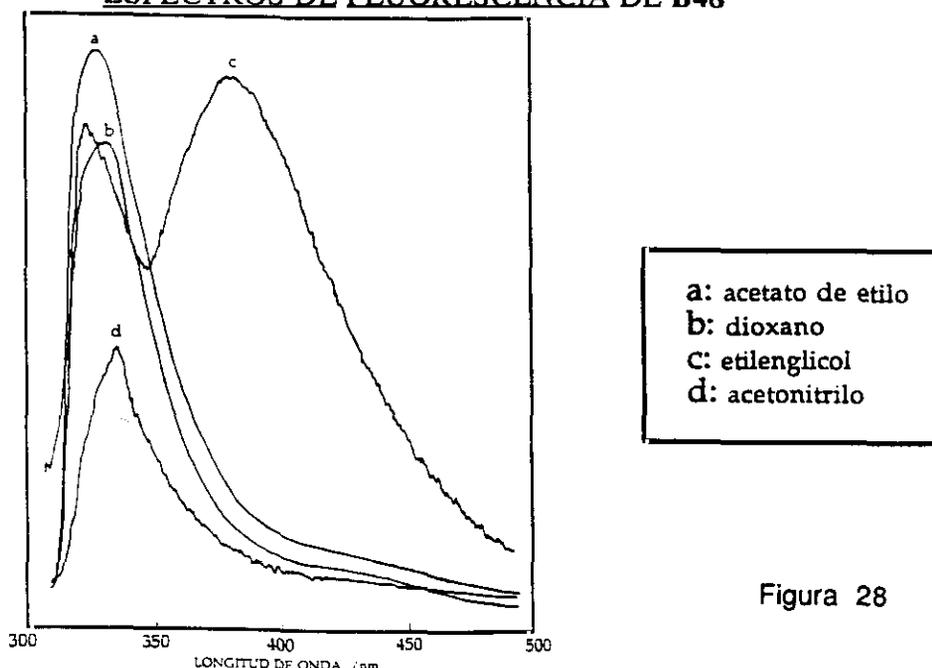


Figura 28

Estudio del compuesto B48 como marcador de la enzima α -quimotripsina

El enzima se prepara en un tampón de almacenamiento (ácido cítrico/citrato sódico; pH = 3) a una concentración de 5 mg/ml ($2,016 \times 10^{-4}$ M).

Debido a la insolubilidad de B48 en agua, para preparar la solución inicial del mismo en tampón fosfato (pH = 7) se disuelve 1 mg de producto en 1,34 ml de etanol y de esta solución se toman 0,5 ml y se llevan a 10 ml de tampón fosfato, por tanto, la concentración inicial de sonda es de $1,5 \times 10^{-4}$ M.

La medida de fluorescencia del conjunto enzima-sonda se realizó en solución de tampón fosfato (pH = 7) con una proporción [sonda]/[enzima] de 80, que en nuestro caso fue de 80×10^{-6} M/ 1×10^{-6} M, empleando una $\lambda_{exc} = 302$.

El espectro de fluorescencia se presenta en la *Figura 29*.

Se demuestra la unión de la sonda a la enzima, tanto por la variación de la λ_{max} desde 386 nm a 365 nm con respecto al metanol, como por la variación en la intensidad de fluorescencia.

Esta variación de aproximadamente 20 nm hacia longitudes de onda menores con respecto al metanol nos hace pensar que la zona de unión de la sonda es más hidrofóbica que en el caso del metanol o que se produce una variación en el número de enlaces de tipo hidrógeno entre la sonda y la enzima.

ESTUDIO DE B48 COMO MARCADOR DE LA ENZIMA α -QUIMOTRIPSINA

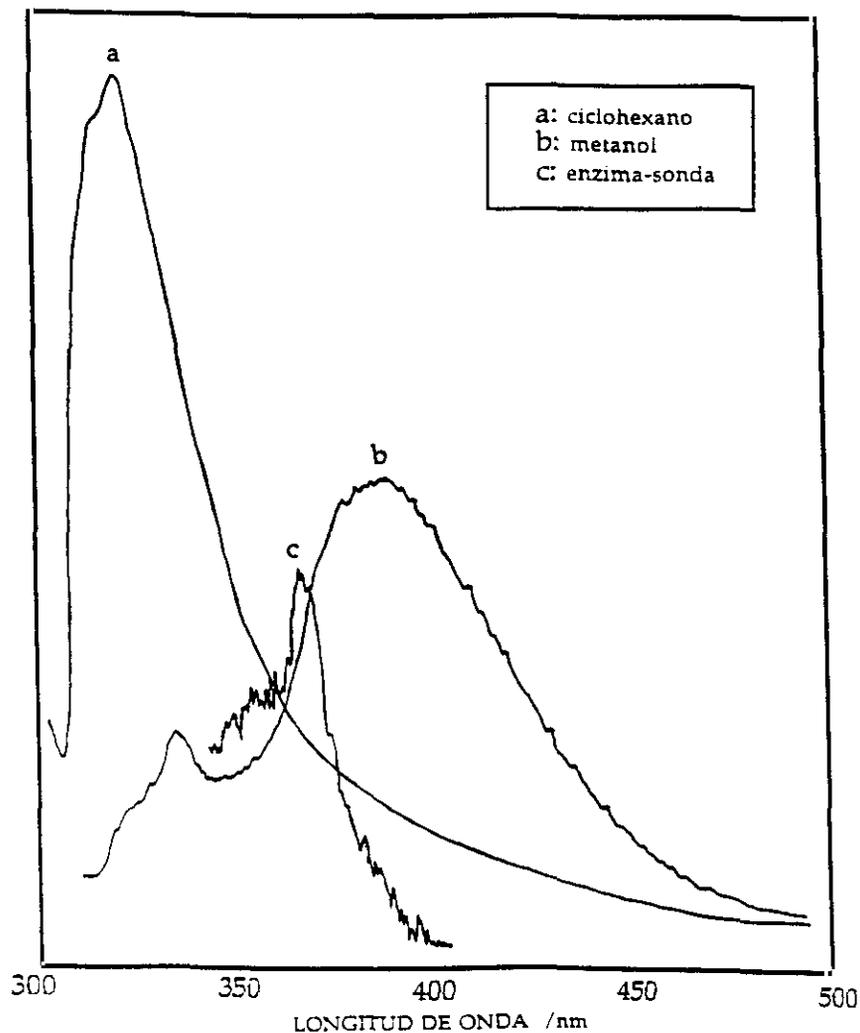


Figura 29

3.2. ESTUDIO TEÓRICO DE LAS MOLÉCULAS

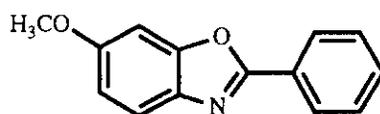
3.2.1. CÁLCULO DE LOS ORBITALES MOLECULARES

A fin de poder correlacionar las propiedades químico-físicas de las moléculas: desplazamiento químico en ^{13}C -RMN, $\lambda_{\text{absorción}}$ en los espectros de UV, etc, con sus propiedades estructurales y electrónicas se procedió a realizar el estudio de la estructura electrónica de las mismas, empleando el programa MOPAC de cálculo de O.M. La geometría de las moléculas se minimizó, previamente, empleando el programa Macromodel de dinámica molecular.

La metodología de los O.M. nos permite determinar la carga de cada uno de los átomos y los coeficientes orbitarios, entre otros, de los orbitales NHOMO, HOMO, LUMO y NLUMO, orbitales que determinan la reactividad química de las moléculas. El primer dato nos permite predecir la importancia del término coulombico en la ecuación de perturbaciones, lo que nos indicaría el punto de ataque de los electrófilos duros y, por ende, la orientación en la S_{E} aromática pura. Los coeficientes orbitarios de los orbitales HOMO y LUMO, y, en menor grado, de los orbitales NHOMO y NLUMO, nos permitiría conocer el término orbitalario de la ecuación de perturbaciones y, por tanto, el punto de ataque de electrófilos blandos. La correlación existente entre estos valores y las propiedades electrónicas de los sustituyentes, y de las moléculas en general, ha sido descrito, ampliamente, en la literatura^{312,313}.

La combinación de ambos valores permitiría predecir las reglas de orientación en la S_{E} aromática, en estos compuestos complejos. Estos datos se indican a continuación, para cada compuesto.

O.M. NHOMO, HOMO, LUMO, NLUMO Y CARGAS DE LOS ÁTOMOS
DE 2-FENIL-6-METOXIBENZOXAZOL (B36)



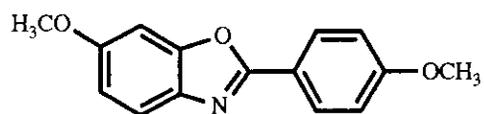
ATOMO	TIPO	CARGA
1	C	-0.1584
2	C	0.0024
3	C	-0.1337
4	C	0.0304
5	N	-0.0927
6	C	0.0767
7	O	-0.0979
8	C	-0.0416
9	C	-0.0570
10	C	-0.0698
11	C	-0.1112
12	C	-0.0809
13	C	-0.1116
14	C	0.1118
15	C	-0.1790
16	O	-0.1865
17	C	0.0497
18	H	0.1190
19	H	0.1235
20	H	0.1349
21	H	0.1269
22	H	0.1148
23	H	0.1066
24	H	0.1043
25	H	0.1076
26	H	0.0524
27	H	0.0297
28	H	0.0297

Tabla 24

			NHOMO	HOMO	LUMO	NLUMO
			41	42	43	44
			-9.74442	-8.77337	-0.76893	0.11237
S	C	1	0.00002	-0.00006	-0.00004	0.00002
Px	C	1	-0.00003	0.00008	0.00002	0.00001
Py	C	1	-0.00010	-0.00003	-0.00002	-0.00009
Pz	C	1	-0.53200	0.22697	0.04149	-0.48005
S	C	2	0.00001	0.00003	0.00002	-0.00004
Px	C	2	0.00003	-0.00004	-0.00001	-0.00002
Py	C	2	-0.00001	0.00001	-0.00002	0.00001
Pz	C	2	-0.45093	-0.20282	-0.29263	0.46544
S	C	3	0.00002	-0.00002	0.00001	0.00003
Px	C	3	-0.00003	0.00010	0.00000	0.00000
Py	C	3	0.00001	-0.00007	0.00002	-0.00002
Pz	C	3	0.11983	-0.39290	0.16817	0.06845
S	C	4	-0.00001	-0.00003	-0.00005	0.00003
Px	C	4	-0.00008	0.00006	0.00002	0.00010
Py	C	4	0.00009	-0.00006	-0.00005	-0.00012
Pz	C	4	0.37740	-0.27911	-0.12453	-0.51765
S	N	5	0.00000	0.00000	-0.00002	-0.00003
Px	N	5	-0.00004	-0.00008	-0.00008	0.00003
Py	N	5	0.00004	0.00003	0.00003	-0.00002
Pz	N	5	0.22404	0.29896	0.35088	-0.04095
S	C	6	0.00001	-0.00001	-0.00002	0.00000
Px	C	6	-0.00001	-0.00006	0.00013	0.00002
Py	C	6	0.00001	0.00007	-0.00011	-0.00002
Pz	C	6	0.01206	0.33721	-0.40712	0.01839
S	O	7	0.00000	0.00001	0.00003	0.00000
Px	O	7	0.00007	0.00002	0.00000	0.00001
Py	O	7	-0.00006	-0.00004	-0.00004	0.00003
Pz	O	7	-0.30508	-0.01611	0.17566	0.14682
S	C	8	0.00000	0.00001	0.00001	-0.00001
Px	C	8	0.00002	0.00016	0.00024	0.00013
Py	C	8	-0.00001	-0.00019	-0.00029	-0.00013
Pz	C	8	-0.01696	-0.22502	-0.32155	-0.14682
S	C	9	-0.00001	-0.00003	0.00003	0.00000
Px	C	9	0.00000	0.00019	-0.00026	-0.00006
Py	C	9	0.00001	-0.00017	0.00027	0.00007
Pz	C	9	-0.00187	-0.18229	0.26836	0.08024
S	C	10	-0.00001	0.00002	-0.00003	0.00001
Px	C	10	0.00003	0.00014	-0.00024	-0.00006
Py	C	10	-0.00002	-0.00020	0.00031	0.00006
Pz	C	10	-0.01874	-0.17558	0.28491	0.07243
S	C	11	0.00000	-0.00001	0.00001	0.00000
Px	C	11	0.00000	-0.00007	-0.00010	-0.00006
Py	C	11	0.00000	0.00009	0.00010	0.00007
Pz	C	11	-0.00050	0.08812	0.11176	0.07376
S	C	12	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
Px	C	12	-0.00001	-0.00019	0.00029	0.00012
Py	C	12	0.00002	0.00021	-0.00033	-0.00014
Pz	C	12	0.01843	0.23079	-0.36031	-0.14765
S	C	13	0.00000	0.00001	-0.00001	0.00000
Px	C	13	-0.00002	-0.00008	-0.00011	-0.00006
Py	C	13	0.00001	0.00007	0.00014	0.00006
Pz	C	13	0.01773	0.07925	0.14107	0.06829
S	C	14	-0.00002	-0.00001	-0.00003	0.00003
Px	C	14	0.00000	0.00001	0.00001	0.00000
Py	C	14	-0.00001	0.00014	0.00005	0.00002
Pz	C	14	-0.01402	0.37459	0.28759	0.00667

			NHOMO	HOMO	LUMO	NLUMO
S	C	15	0.00000	0.00006	0.00006	-0.00003
Px	C	15	-0.00007	-0.00007	0.00003	-0.00007
Py	C	15	0.00019	-0.00006	-0.00013	0.00006
Pz	C	15	0.45012	0.25048	-0.19610	0.43756
S	O	16	0.00002	-0.00015	-0.00010	0.00000
Px	O	16	-0.00003	0.00007	0.00009	-0.00003
Py	O	16	0.00011	-0.00080	-0.00032	0.00001
Pz	O	16	0.04328	-0.28042	-0.09184	0.00465
S	C	17	-0.00014	0.00014	0.00015	-0.00001
Px	C	17	0.00000	0.00023	0.00018	-0.00002
Py	C	17	-0.00004	-0.00012	-0.00021	-0.00003
Pz	C	17	-0.02454	0.02694	-0.00567	-0.01201
S	H	18	-0.00002	-0.00004	-0.00002	0.00001
S	H	19	0.00002	0.00002	0.00002	-0.00003
S	H	20	0.00003	-0.00004	-0.00001	0.00000
S	H	21	0.00000	0.00000	-0.00001	0.00000
S	H	22	-0.00001	-0.00001	0.00000	-0.00001
S	H	23	0.00000	0.00001	-0.00001	0.00000
S	H	24	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
S	H	25	0.00000	-0.00001	0.00001	0.00000
S	H	26	-0.00004	-0.00005	-0.00003	-0.00003
S	H	27	0.01808	-0.06051	-0.01879	-0.00151
S	H	28	-0.01801	0.06041	0.01869	0.00156

O.M. NHOMO, HOMO, LUMO, NLUMO Y CARGAS DE LOS ÁTOMOS
DE 2-(p-METOXIFENIL)-6-METOXIBENZOXAZOL (B37)



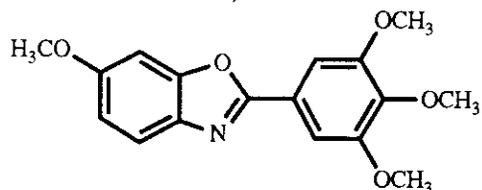
ATOMO	TIPO	CARGA
1	C	-0.1581
2	C	0.0008
3	C	-0.1305
4	C	0.0286
5	N	-0.1002
6	C	0.0872
7	O	-0.1007
8	C	-0.0835
9	C	-0.0218
10	C	-0.0283
11	C	-0.1948
12	C	0.1119
13	C	-0.1532
14	O	-0.1849
15	C	0.0500
16	C	0.1098
17	C	-0.1784
18	O	-0.1868
19	C	0.0498
20	H	0.1188
21	H	0.1231
22	H	0.1343
23	H	0.1264
24	H	0.1129
25	H	0.1196
26	H	0.1231
27	H	0.0521
28	H	0.0294
29	H	0.0294
30	H	0.0526
31	H	0.0296
32	H	0.0296

Tabla 25

			NHOMO	HOMO	LUMO	NLUMO
			47	48	49	50
			-9.60216	-8.61481	-0.70965	0.14297
S	C	1	0.00005	0.00005	-0.00007	-0.00001
Px	C	1	-0.00012	-0.00007	0.00000	-0.00001
Py	C	1	0.00000	0.00000	-0.00002	0.00011
Pz	C	1	-0.24569	-0.19706	0.04076	0.31477
S	C	2	-0.00001	-0.00004	0.00006	0.00004
Px	C	2	0.00008	0.00001	0.00002	0.00003
Py	C	2	0.00000	-0.00001	-0.00001	-0.00002
Pz	C	2	0.04498	0.19073	-0.29370	-0.29651
S	C	3	0.00002	0.00004	-0.00003	-0.00002
Px	C	3	-0.00019	-0.00013	-0.00011	0.00003
Py	C	3	0.00009	0.00010	0.00006	0.00002
Pz	C	3	0.30433	0.34489	0.17214	-0.05344
S	C	4	0.00002	0.00002	-0.00001	-0.00006
Px	C	4	-0.00003	-0.00010	0.00005	-0.00012
Py	C	4	0.00008	0.00008	0.00001	0.00012
Pz	C	4	0.12618	0.26327	-0.12029	0.33973
S	N	5	-0.00001	-0.00006	0.00005	0.00001
Px	N	5	-0.00005	0.00036	-0.00019	-0.00003
Py	N	5	0.00020	-0.00021	0.00020	-0.00002
Pz	N	5	0.10954	-0.31390	0.34385	0.02874
S	C	6	0.00005	0.00002	0.00007	-0.00002
Px	C	6	0.00006	0.00016	0.00011	0.00005
Py	C	6	-0.00009	-0.00013	-0.00010	-0.00002
Pz	C	6	-0.13914	-0.30271	-0.40795	-0.01151
S	O	7	-0.00003	0.00001	-0.00005	0.00003
Px	O	7	-0.00013	0.00008	-0.00019	0.00005
Py	O	7	0.00011	-0.00003	0.00014	-0.00010
Pz	O	7	0.01968	0.00301	0.17331	-0.09614
S	C	8	-0.00001	-0.00001	-0.00001	0.00000
Px	C	8	-0.00023	0.00016	-0.00013	0.00003
Py	C	8	0.00051	-0.00033	0.00040	-0.00014
Pz	C	8	-0.38849	0.30439	-0.30442	0.09358
S	C	9	-0.00001	-0.00007	-0.00008	0.00003
Px	C	9	0.00004	0.00015	0.00021	0.00021
Py	C	9	0.00010	-0.00026	-0.00043	0.00063
Pz	C	9	-0.05411	0.16865	0.26247	-0.43030
S	C	10	0.00002	0.00006	0.00008	-0.00001
Px	C	10	-0.00011	0.00012	0.00020	0.00015
Py	C	10	0.00018	-0.00035	-0.00049	-0.00045
Pz	C	10	-0.15747	0.19418	0.29598	0.32948
S	C	11	0.00003	-0.00004	-0.00006	0.00004
Px	C	11	0.00026	-0.00014	0.00000	0.00015
Py	C	11	-0.00042	0.00030	-0.00006	0.00050
Pz	C	11	0.24576	-0.16521	0.08509	-0.42115
S	C	12	0.00000	0.00000	0.00002	-0.00002
Px	C	12	0.00008	-0.00006	-0.00012	0.00007
Py	C	12	-0.00043	0.00036	0.00053	-0.00022
Pz	C	12	0.33791	-0.26948	-0.36806	0.13625
S	C	13	-0.00007	0.00005	0.00006	-0.00004
Px	C	13	0.00011	-0.00009	0.00003	0.00014
Py	C	13	-0.00059	0.00029	-0.00015	-0.00047
Pz	C	13	0.32190	-0.16391	0.12125	0.31472
S	O	14	-0.00012	0.00009	0.00011	-0.00006
Px	O	14	0.00033	-0.00018	-0.00010	0.00004
Py	O	14	-0.00016	0.00008	0.00015	-0.00008
Pz	O	14	-0.33524	0.19490	0.11548	-0.04368

			NHOMO	HOMO	LUMO	NLUMO
S	C	15	0.00010	-0.00008	-0.00017	0.00009
Px	C	15	-0.00010	0.00005	0.00000	-0.00003
Py	C	15	-0.00021	0.00018	0.00030	-0.00014
Pz	C	15	0.05125	-0.01753	0.01189	0.00407
S	C	16	0.00000	0.00000	-0.00001	-0.00004
Px	C	16	0.00001	-0.00001	0.00001	0.00000
Py	C	16	-0.00018	-0.00021	0.00013	-0.00003
Pz	C	16	-0.27616	-0.33352	0.28838	-0.01418
S	C	17	-0.00006	-0.00004	0.00002	0.00005
Px	C	17	0.00005	0.00009	0.00000	0.00009
Py	C	17	0.00003	0.00002	-0.00018	-0.00018
Pz	C	17	-0.22227	-0.20953	-0.19943	-0.27894
S	O	18	0.00012	0.00013	-0.00011	0.00003
Px	O	18	-0.00007	-0.00006	0.00008	0.00003
Py	O	18	0.00089	0.00076	-0.00036	0.00001
Pz	O	18	0.27536	0.24063	-0.09161	-0.00016
S	C	19	-0.00010	-0.00012	0.00016	0.00000
Px	C	19	-0.00018	-0.00021	0.00019	0.00001
Py	C	19	0.00001	0.00011	-0.00023	0.00004
Pz	C	19	-0.04104	-0.02146	-0.00578	0.00818
S	H	20	0.00005	0.00005	-0.00001	-0.00002
S	H	21	0.00000	-0.00003	0.00004	0.00002
S	H	22	0.00005	0.00004	-0.00002	-0.00001
S	H	23	-0.00004	0.00004	0.00002	-0.00003
S	H	24	0.00003	-0.00003	-0.00002	0.00002
S	H	25	-0.00005	0.00005	0.00004	-0.00001
S	H	26	0.00002	-0.00004	-0.00004	0.00002
S	H	27	0.00002	0.00004	-0.00004	0.00002
S	H	28	-0.06698	-0.05113	0.01871	-0.00168
S	H	29	0.06708	0.05122	-0.01881	0.00165
S	H	30	0.00001	0.00001	0.00004	0.00000
S	H	31	0.08131	-0.04126	-0.02411	0.00783
S	H	32	-0.08144	0.04133	0.02421	-0.00792

O.M. NHOMO, HOMO, LUMO, NLUMO Y CARGAS DE LOS ÁTOMOS
DE 2-(3',4',5'-TRIMETOXIFENIL)-6-METOXIBENZOXAZOL (B38)



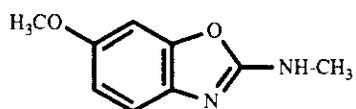
ATOMO	TIPO	CARGA
1	C	-0.1581
2	C	0.0039
3	C	-0.1353
4	C	-0.0315
5	N	-0.0865
6	C	0.0706
7	O	-0.0988
8	C	0.0051
9	C	-0.1176
10	C	-0.1659
11	C	0.0810
12	C	0.0260
13	O	-0.1718
14	C	0.0626
15	O	-0.1851
16	O	-0.2012
17	C	0.0551
18	C	0.0470
19	C	0.0575
20	C	0.1136
21	C	-0.1800
22	O	-0.1859
23	C	0.0497
24	H	0.1194
25	H	0.1240
26	H	0.1343
27	H	0.1413
28	H	0.1304
29	H	0.0580
30	H	0.0296
31	H	0.0297
32	H	0.0454
33	H	0.0262
34	H	0.0318
35	H	0.0539
36	H	0.0312
37	H	0.0287
38	H	0.0471
39	H	0.0261
40	H	0.0302

Tabla 26
191

			NHOMO	HOMO	LUMO	NLUMO
			59	60	61	62
			-9.42376	-8.78939	-0.89251	0.00871
S	C	1	0.00014	0.00004	0.00040	0.00021
Px	C	1	0.00026	0.00027	0.00048	0.00025
Py	C	1	0.00009	-0.00008	-0.00002	0.00012
Pz	C	1	0.10052	-0.20657	-0.03909	0.21596
S	C	2	-0.00005	-0.00026	-0.00075	-0.00030
Px	C	2	-0.00019	-0.00045	-0.00048	-0.00001
Py	C	2	0.00001	-0.00034	-0.00073	-0.00047
Pz	C	2	-0.06212	0.18729	0.27649	-0.34788
S	C	3	0.00012	0.00032	0.00122	0.00073
Px	C	3	0.00126	0.00063	0.00255	0.00128
Py	C	3	-0.00040	0.00026	-0.00054	-0.00018
Pz	C	3	-0.16311	0.35876	-0.15409	0.09880
S	C	4	-0.00028	-0.00008	-0.00113	-0.00062
Px	C	4	-0.00054	-0.00070	-0.00050	-0.00020
Py	C	4	-0.00029	-0.00014	-0.00183	-0.00033
Pz	C	4	-0.07322	-0.26147	0.12680	0.21770
S	N	5	-0.00136	-0.00096	-0.00276	-0.00151
Px	N	5	-0.00117	0.00023	0.00068	0.00016
Py	N	5	-0.00100	-0.00327	-0.00416	-0.00134
Pz	N	5	0.01174	-0.29185	-0.35064	0.02261
S	C	6	-0.00184	-0.00038	-0.00040	-0.00040
Px	C	6	-0.00182	0.00080	0.00415	0.00275
Py	C	6	-0.00081	-0.00055	-0.00164	-0.00186
Pz	C	6	0.11101	-0.31077	0.39271	-0.09006
S	O	7	0.00039	0.00070	0.00215	0.00114
Px	O	7	0.00278	0.00327	0.00457	0.00264
Py	O	7	-0.00190	-0.00208	-0.00435	-0.00238
Pz	O	7	-0.02636	0.00989	-0.17244	-0.03873
S	C	8	0.00115	-0.00007	0.00004	-0.00030
Px	C	8	0.00946	0.01299	0.01877	0.00890
Py	C	8	-0.00983	-0.01698	-0.02297	-0.01221
Pz	C	8	0.12897	0.25561	0.34150	0.16533
S	C	9	-0.00523	-0.00163	0.00391	0.00459
Px	C	9	0.01349	0.01945	-0.01594	0.02296
Py	C	9	-0.04583	-0.01787	0.02431	-0.01763
Pz	C	9	0.44393	0.24531	-0.25584	0.27595
S	C	10	0.00183	0.00284	-0.00386	0.00126
Px	C	10	-0.02154	0.00662	-0.01793	-0.02327
Py	C	10	0.03213	-0.01046	0.02540	0.02823
Pz	C	10	-0.44202	0.10229	-0.29171	-0.40570
S	C	11	-0.00316	0.00027	0.00291	0.00119
Px	C	11	-0.02769	-0.00734	-0.00480	0.01705
Py	C	11	0.03086	0.01167	0.00696	-0.01926
Pz	C	11	-0.42137	-0.16602	-0.10338	0.27948
S	C	12	0.00568	-0.00121	-0.00576	-0.00504
Px	C	12	-0.00457	-0.01368	0.01611	0.00762
Py	C	12	-0.00103	0.02531	-0.02644	-0.00640
Pz	C	12	-0.19528	-0.31259	0.36505	0.18852
S	O	13	-0.00118	-0.00105	-0.00135	0.00095
Px	O	13	0.03742	0.01198	0.00425	-0.00884
Py	O	13	-0.02597	-0.00836	0.00015	0.00695
Pz	O	13	0.38343	0.12891	0.03006	-0.08492
S	C	14	0.00174	0.00048	-0.00150	-0.00179
Px	C	14	0.01629	-0.00504	-0.00924	-0.02069
Py	C	14	-0.00989	0.00562	0.01598	0.03846
Pz	C	14	0.23073	-0.08831	-0.17191	-0.45887

			NHOMO	HOMO	LUMO	NLUMO
S	O	15	0.02219	0.03388	-0.03326	-0.01865
Px	O	15	-0.00081	0.01289	-0.01467	-0.00451
Py	O	15	0.01431	-0.00373	-0.00765	-0.00726
Pz	O	15	0.04745	0.06493	-0.01307	-0.00054
S	O	16	0.02280	-0.00917	-0.01428	-0.04286
Px	O	16	-0.03391	0.00400	0.00206	0.00241
Py	O	16	-0.06961	0.00933	0.01876	0.04648
Pz	O	16	-0.08550	0.02262	0.01433	0.01722
S	C	17	-0.01783	-0.03208	0.04679	0.02521
Px	C	17	0.02678	0.03893	-0.03890	-0.02407
Py	C	17	0.01655	0.03547	-0.03200	-0.01257
Pz	C	17	-0.04180	-0.05895	0.06777	0.04025
S	C	18	0.00183	0.00089	0.00128	-0.00152
Px	C	18	-0.00319	-0.00017	0.00293	-0.00282
Py	C	18	-0.00022	-0.00032	-0.00234	0.00160
Pz	C	18	-0.04924	-0.01927	0.01036	-0.00213
S	C	19	-0.02466	0.00704	0.02273	0.06209
Px	C	19	0.04437	-0.00725	-0.01902	-0.04367
Py	C	19	-0.00811	0.01472	0.01739	0.06766
Pz	C	19	0.04076	-0.01424	-0.02488	-0.07405
S	C	20	-0.00013	-0.00016	-0.00052	-0.00034
Px	C	20	-0.00008	-0.00021	-0.00011	0.00012
Py	C	20	0.00009	-0.00082	-0.00100	0.00001
Pz	C	20	0.15297	-0.34188	-0.27270	0.15784
S	C	21	0.00039	0.00034	0.00113	0.00067
Px	C	21	0.00069	0.00080	0.00117	0.00092
Py	C	21	0.00038	-0.00025	0.00037	-0.00075
Pz	C	21	0.13466	-0.22470	0.18000	-0.32747
S	O	22	-0.00003	0.00004	0.00012	0.00008
Px	O	22	0.00010	0.00037	0.00041	0.00026
Py	O	22	-0.00013	0.00066	0.00042	0.00008
Pz	O	22	-0.13728	0.25367	0.08773	-0.05006
S	C	23	0.00002	0.00003	0.00000	0.00004
Px	C	23	-0.00003	-0.00001	-0.00004	0.00000
Py	C	23	-0.00004	0.00003	0.00007	0.00007
Pz	C	23	0.01764	-0.02396	0.00531	0.00119
S	H	24	-0.00023	-0.00002	-0.00018	-0.00012
S	H	25	-0.00008	-0.00023	-0.00040	-0.00009
S	H	26	-0.00010	0.00001	-0.00001	0.00004
S	H	27	0.00461	-0.00097	0.00088	-0.00394
S	H	28	-0.00153	-0.00071	0.00082	-0.00055
S	H	29	0.00017	-0.00015	0.00002	0.00009
S	H	30	0.03171	-0.05440	-0.01782	0.00973
S	H	31	-0.03188	0.05457	0.01784	-0.00986
S	H	32	0.00993	0.01905	-0.01888	-0.01045
S	H	33	0.00114	0.00948	-0.00856	0.00458
S	H	34	0.01127	0.00610	-0.00856	-0.00412
S	H	35	-0.00400	-0.00145	-0.00115	0.00069
S	H	36	-0.08812	-0.03013	-0.00703	0.01791
S	H	37	0.09060	0.03051	0.00702	-0.01737
S	H	38	0.01633	-0.00283	-0.00973	-0.02425
S	H	39	-0.02601	-0.00143	-0.00057	-0.00338
S	H	40	0.03395	-0.00515	-0.00766	-0.02207

O.M. NHOMO, HOMO, LUMO, NLUMO Y CARGAS DE LOS ÁTOMOS
DE 2-METILAMINO-6-METOXIBENZOXAZOL (B44)



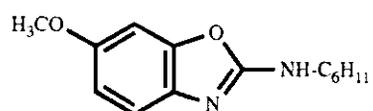
ATOMO	TIPO	CARGA
1	C	0.0152
2	C	-0.1052
3	C	-0.0071
4	C	-0.1928
5	C	0.0978
6	C	-0.1271
7	O	-0.1892
8	O	-0.0986
9	C	0.0186
10	N	-0.1559
11	N	0.0896
12	C	-0.1081
13	C	0.0512
14	H	0.1184
15	H	0.1175
16	H	0.1372
17	H	0.0740
18	H	0.0511
19	H	0.0286
20	H	0.0292
21	H	0.0544
22	H	0.0374
23	H	0.0639

Tabla 27

			NHOMO	HOMO	LUMO	NLUMO
			33	34	35	36
			-9.69641	-8.56334	-0.20007	0.18194
S	C	1	0.00096	-0.00106	-0.00398	0.00088
Px	C	1	0.00265	0.00223	0.00101	0.00025
Py	C	1	0.00238	0.00331	0.00338	-0.00161
Pz	C	1	-0.42915	-0.24581	-0.04002	0.57884
S	C	2	-0.00229	-0.00313	0.00031	-0.00028
Px	C	2	-0.00341	-0.00540	0.00104	0.00067
Py	C	2	0.00429	0.00738	-0.00091	-0.00002
Pz	C	2	-0.09780	-0.36909	0.31867	-0.25957
S	C	3	-0.00005	0.00074	0.00003	-0.00003
Px	C	3	0.00157	-0.00002	-0.00075	-0.00055
Py	C	3	-0.00047	-0.00157	-0.00003	-0.00026
Pz	C	3	0.42042	-0.26653	-0.45890	-0.30683
S	C	4	-0.00042	-0.00050	0.00026	0.00025
Px	C	4	0.00023	-0.00116	-0.00006	0.00122
Py	C	4	0.00063	0.00132	-0.00021	-0.00051
Pz	C	4	0.50074	0.19607	0.07305	0.53616
S	C	5	-0.00031	-0.00034	-0.00118	0.00031
Px	C	5	0.00044	0.00094	0.00129	-0.00083
Py	C	5	0.00030	0.00004	-0.00004	-0.00004
Pz	C	5	0.00648	0.37360	0.40454	-0.28034
S	C	6	-0.00048	-0.00080	0.00236	-0.00083
Px	C	6	-0.00143	-0.00084	0.00135	-0.00065
Py	C	6	0.00119	-0.00003	-0.00269	-0.00151
Pz	C	6	-0.49491	0.24938	-0.37190	-0.29200
S	O	7	0.00010	-0.00074	-0.00034	0.00048
Px	O	7	-0.00009	-0.00378	-0.00109	0.00126
Py	O	7	0.00020	-0.00165	-0.00176	0.00117
Pz	O	7	0.01737	-0.26772	-0.11798	0.08414
S	O	8	0.00059	0.00098	0.00535	-0.00062
Px	O	8	0.00048	-0.01139	0.01642	-0.00280
Py	O	8	-0.00042	0.00287	-0.00394	-0.00020
Pz	O	8	0.31668	-0.02149	0.15572	-0.18294
S	C	9	-0.00804	-0.01711	-0.01144	0.00054
Px	C	9	-0.00100	-0.00300	0.01000	-0.00142
Py	C	9	0.00941	0.00287	-0.00394	-0.00020
Pz	C	9	0.01629	0.28957	-0.47570	0.07933
S	N	10	0.00925	0.01282	-0.00221	0.00076
Px	N	10	0.00782	-0.00387	-0.00759	-0.00057
Py	N	10	-0.00747	-0.00874	0.00214	-0.00017
Pz	N	10	-0.13341	0.37377	0.26235	0.05813
S	N	11	0.03671	0.14057	-0.08934	0.01666
Px	N	11	-0.02039	-0.06902	0.04056	-0.00664
Py	N	11	-0.01107	-0.04119	0.05279	-0.00881
Pz	N	11	-0.10210	-0.37245	0.12206	-0.01871
S	C	12	-0.00706	-0.03336	0.05417	-0.00925
Px	C	12	-0.00298	-0.03836	0.07203	-0.01309
Py	C	12	-0.00489	-0.02895	0.04290	-0.00793
Pz	C	12	0.01979	0.06870	-0.02115	0.00510
S	C	13	0.00004	0.00067	0.00093	-0.00068
Px	C	13	0.00010	0.00012	-0.00061	0.00055
Py	C	13	-0.00012	-0.00148	-0.00143	0.00127
Pz	C	13	-0.02056	0.02502	-0.01927	-0.00010
S	H	14	0.00112	0.00154	0.00014	-0.00014
S	H	15	0.00014	0.00041	-0.00004	-0.00013
S	H	16	0.00128	0.00088	0.00022	0.00038

			NHOMO	HOMO	LUMO	NLUMO
S	H	17	-0.01595	-0.06314	0.05727	-0.01099
S	H	18	-0.00019	-0.00089	-0.00033	0.00022
S	H	19	-0.01157	0.05738	0.02648	-0.01670
S	H	20	0.01187	-0.05727	-0.02688	0.01705
S	H	21	-0.00669	-0.01959	-0.00411	0.00033
S	H	22	0.02700	0.09258	-0.04641	0.00776
S	H	23	-0.01472	-0.04113	0.00566	-0.00034

O.M. NHOMO, HOMO, LUMO, NLUMO Y CARGAS DE LOS ÁTOMOS
DE 2-CICLOHEXILAMINO-6-METOXIBENZOXAZOL (B47)



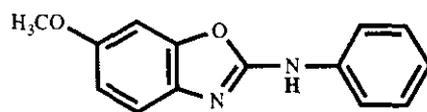
ATOMO	TIPO	CARGA
1	C	0.0138
2	C	-0.1033
3	C	-0.0084
4	C	-0.1926
5	C	0.0966
6	C	-0.1269
7	O	-0.1894
8	O	-0.0987
9	C	0.0282
10	N	-0.1620
11	N	0.0803
12	C	-0.0778
13	C	0.0512
14	C	-0.1247
15	C	-0.0998
16	C	-0.0952
17	C	-0.1000
18	C	-0.0914
19	H	0.1183
20	H	0.1173
21	H	0.1369
22	H	0.0773
23	H	0.0508
24	H	0.0285
25	H	0.0291
26	H	0.0526
27	H	0.0539
28	H	0.0573
29	H	0.0597
30	H	0.0902
31	H	0.0544
32	H	0.0640
33	H	0.0534
34	H	0.0525
35	H	0.0518
36	H	0.0521

Tabla 28

			NHOMO	HOMO	LUMO	NLUMO
			47	48	49	50
			-9.66809	-8.52404	-0.16924	0.20858
S	C	1	0.00093	-0.00088	-0.00436	0.00096
Px	C	1	0.00271	0.00166	0.00150	0.00017
Py	C	1	0.00288	0.00282	0.00399	-0.00236
Pz	C	1	-0.42760	-0.24825	-0.03566	0.57855
S	C	2	-0.00220	-0.00290	0.00063	-0.00034
Px	C	2	-0.00379	-0.00559	0.00143	0.00068
Py	C	2	0.00448	0.00732	-0.00129	-0.00003
Pz	C	2	-0.09469	-0.36744	0.31880	-0.26088
S	C	3	-0.00005	0.00084	-0.00022	0.00011
Px	C	3	0.00180	-0.00021	-0.00077	-0.00074
Py	C	3	-0.00063	-0.00171	0.00035	-0.00031
Pz	C	3	0.42057	-0.26705	-0.45983	-0.30524
S	C	4	-0.00047	-0.00051	0.00033	0.00023
Px	C	4	0.00049	-0.00106	0.00006	0.00155
Py	C	4	0.00062	0.00131	-0.00032	-0.00064
Pz	C	4	0.49758	0.19576	0.07465	0.53617
S	C	5	-0.00032	-0.00017	-0.00131	0.00039
Px	C	5	0.00042	0.00101	0.00168	-0.00106
Py	C	5	0.00029	-0.00033	-0.00013	0.00005
Pz	C	5	0.00319	0.37298	0.40344	-0.28244
S	C	6	-0.00059	-0.00106	0.00261	-0.00085
Px	C	6	-0.00174	-0.00083	0.00138	-0.00077
Py	C	6	0.00169	0.00023	0.00278	-0.00171
Pz	C	6	-0.49780	0.24532	-0.37450	-0.28967
S	O	7	0.00010	-0.00081	-0.00031	0.00049
Px	O	7	-0.00006	-0.00410	-0.00111	0.00131
Py	O	7	0.00026	-0.00150	-0.00181	0.00121
Pz	O	7	0.02076	-0.26550	-0.11735	0.08458
S	O	8	0.00047	0.00032	0.00604	-0.00054
Px	O	8	-0.00107	-0.01438	0.01840	-0.00271
Py	O	8	-0.00049	0.00417	-0.00468	-0.00013
Pz	O	8	0.31833	-0.01785	0.15363	-0.18367
S	C	9	-0.00750	-0.01462	-0.01160	0.00019
Px	C	9	-0.00133	-0.00437	0.01207	-0.00140
Py	C	9	0.00967	0.02388	-0.00148	-0.00012
Pz	C	9	0.01485	0.28941	-0.47413	0.08175
S	N	10	0.00925	0.01256	-0.00277	0.00089
Px	N	10	0.00690	-0.00591	-0.00614	-0.00090
Py	N	10	-0.00776	-0.00908	0.00265	-0.00041
Pz	N	10	-0.13206	0.37881	0.25889	0.05722
S	N	11	0.03709	0.13698	-0.09031	0.01737
Px	N	11	-0.02532	-0.08170	0.04977	-0.00848
Py	N	11	-0.00932	-0.03396	0.05113	-0.00864
Pz	N	11	-0.10493	-0.37234	0.12073	-0.01878
S	C	12	-0.00649	-0.03229	0.05570	-0.01004
Px	C	12	-0.00156	-0.04365	0.07729	-0.01563
Py	C	12	-0.00714	-0.03546	0.04592	-0.00806
Pz	C	12	0.02092	0.06104	-0.02415	0.00423
S	C	13	0.00002	0.00071	0.00094	-0.00072
Px	C	13	0.00005	0.00009	-0.00064	0.00054
Py	C	13	-0.00012	-0.00163	-0.00141	0.00131
Pz	C	13	-0.02105	0.02442	-0.01937	0.00004
S	C	14	0.00916	0.03292	-0.02024	0.00455
Px	C	14	0.00022	0.00180	0.00800	-0.00171
Py	C	14	-0.00085	0.00250	0.00948	-0.00052
Pz	C	14	-0.02801	-0.08385	0.04015	-0.00700

			NHOMO	HOMO	LUMO	NLUMO
S	C	15	-0.00381	-0.01273	0.00128	-0.00017
Px	C	15	-0.00151	0.00232	0.00125	-0.00042
Py	C	15	-0.00800	-0.02206	0.00173	-0.00027
Pz	C	15	-0.00492	-0.00783	-0.00500	0.00103
S	C	16	0.00118	0.00080	0.00537	-0.00117
Px	C	16	-0.00059	-0.00494	0.00720	-0.00153
Py	C	16	0.00315	0.00233	0.00492	-0.00100
Pz	C	16	0.00309	0.00715	-0.00601	0.00126
S	C	17	-0.00082	-0.00280	0.00289	-0.00043
Px	C	17	0.00059	0.00202	0.00093	-0.00022
Py	C	17	-0.00280	-0.00491	0.00307	-0.00040
Pz	C	17	-0.00368	-0.00612	0.00057	-0.00002
S	C	18	-0.00251	-0.01007	0.00997	-0.00202
Px	C	18	-0.00372	-0.01653	0.01400	-0.00301
Py	C	18	-0.00192	-0.01111	0.01021	-0.00194
Pz	C	18	0.00939	0.02443	-0.00619	0.00122
S	H	19	0.00120	0.00147	0.00016	-0.00026
S	H	20	0.00020	0.00047	-0.00012	-0.00012
S	H	21	0.00141	0.00079	0.00034	0.00029
S	H	22	-0.01598	-0.05739	0.05107	-0.01004
S	H	23	-0.00020	-0.00088	-0.00029	0.00020
S	H	24	-0.01237	0.05672	0.02640	-0.01679
S	H	25	0.01268	-0.05668	-0.02683	0.01721
S	H	26	0.00891	0.02293	-0.01058	0.00204
S	H	27	-0.00104	-0.00272	0.00084	-0.00037
S	H	28	-0.00209	-0.00327	-0.00283	0.00063
S	H	29	-0.00457	-0.00883	-0.00421	0.00001
S	H	30	-0.01027	-0.02096	-0.00130	-0.00005
S	H	31	-0.00057	0.00545	-0.00806	0.00182
S	H	32	0.00621	0.01309	-0.00606	0.00107
S	H	33	0.00176	0.00469	-0.00100	0.00018
S	H	34	-0.00402	-0.00573	-0.00248	0.00058
S	H	35	0.00084	0.00231	-0.00194	0.00044
S	H	36	-0.00145	-0.00494	0.00250	-0.00063

O.M. NHOMO, HOMO, LUMO, NLUMO Y CARGAS DE LOS ÁTOMOS
DE 2-FENILAMINO-6-METOXIBENZOXAZOL (B48)



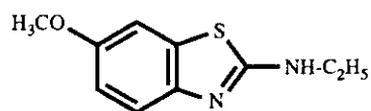
ATOMO	TIPO	CARGA
1	C	0.0116
2	C	-0.1030
3	C	-0.0067
4	C	-0.1915
5	C	0.0991
6	C	-0.1266
7	O	-0.1889
8	O	-0.0960
9	C	0.0152
10	N	-0.1549
11	N	0.1884
12	C	-0.0919
13	C	0.0510
14	C	-0.1339
15	C	-0.1316
16	C	-0.0716
17	C	-0.1185
18	C	-0.0770
19	H	0.1186
20	H	0.1184
21	H	0.1373
22	H	0.0774
23	H	0.0515
24	H	0.0291
25	H	0.0294
26	H	0.1039
27	H	0.1115
28	H	0.1386
29	H	0.1048
30	H	0.1063

Tabla 29

			NHOMO	HOMO	LUMO	NLUMO
			44	45	46	47
			-9.40673	-8.44189	-0.38149	0.10212
S	C	1	-0.00215	0.00054	0.01106	-0.00991
Px	C	1	0.00785	-0.00209	-0.00642	0.00680
Py	C	1	0.00722	-0.00286	-0.01189	0.01182
Pz	C	1	0.04394	0.22247	0.07052	-0.48559
S	C	2	-0.00942	0.00605	0.00480	-0.00853
Px	C	2	-0.01016	0.00673	0.00322	-0.00642
Py	C	2	0.01830	-0.01200	-0.00495	0.00894
Pz	C	2	0.29821	0.29837	-0.26441	0.09503
S	C	3	0.00197	-0.00169	-0.00215	0.00353
Px	C	3	0.00154	0.00054	0.00214	-0.00166
Py	C	3	-0.00426	0.00303	0.00145	-0.00333
Pz	C	3	0.19210	0.22788	0.38447	0.39625
S	C	4	-0.00208	0.00115	0.00104	-0.00187
Px	C	4	-0.00217	0.00090	0.00085	-0.00310
Py	C	4	0.00446	-0.00229	-0.00120	0.00262
Pz	C	4	-0.13169	-0.16016	-0.05159	-0.45637
S	C	5	-0.00119	0.00019	0.00341	-0.00400
Px	C	5	0.00033	-0.00092	-0.00325	0.00275
Py	C	5	0.00218	0.00032	-0.00127	0.00187
Pz	C	5	-0.29113	-0.30798	-0.34886	0.09107
S	C	6	0.00032	0.00090	-0.00615	0.00630
Px	C	6	-0.00250	0.00061	-0.00336	0.00470
Py	C	6	0.00117	-0.00073	0.00484	-0.00509
Pz	C	6	-0.32474	-0.18793	0.29415	0.37815
S	O	7	0.00037	0.00036	-0.00077	0.00114
Px	O	7	0.00183	0.00213	-0.00100	-0.00197
Py	O	7	0.00043	0.00012	0.00131	-0.00105
Pz	O	7	0.27205	0.21198	0.10342	-0.03006
S	O	8	0.00470	0.00040	-0.01258	0.00955
Px	O	8	0.00082	0.01151	-0.02718	0.01848
Py	O	8	-0.00293	-0.00350	0.00311	0.00151
Pz	O	8	0.09814	-0.00102	-0.16142	0.12906
S	C	9	-0.04022	0.02665	0.04097	-0.04407
Px	C	9	0.00364	0.00355	-0.01364	0.00477
Py	C	9	0.05382	-0.03999	-0.02458	0.03346
Pz	C	9	-0.20017	-0.22368	0.46516	0.01189
S	N	10	0.02698	-0.01893	-0.00909	0.01646
Px	N	10	0.00289	0.00569	0.01543	-0.01548
Py	N	10	-0.02484	0.01523	0.00041	-0.00338
Pz	N	10	0.00444	-0.37007	-0.28451	-0.05539
S	N	11	0.09421	-0.14736	0.03289	0.06672
Px	N	11	-0.06770	0.09037	-0.03940	-0.00376
Py	N	11	-0.02189	0.03428	-0.05683	0.01822
Pz	N	11	-0.29138	0.45001	-0.07139	-0.05661
S	C	12	0.00209	0.02973	-0.05243	-0.00789
Px	C	12	0.09822	-0.00469	-0.12083	0.05735
Py	C	12	0.07284	-0.00246	-0.08721	0.04371
Pz	C	12	0.32879	-0.18003	-0.22901	0.24543
S	C	13	-0.00052	-0.00019	0.00029	-0.00082
Px	C	13	-0.00039	0.00009	-0.00015	0.00061
Py	C	13	0.00086	0.00069	-0.00074	0.00147
Pz	C	13	-0.04091	-0.01804	0.01565	0.00722
S	C	14	-0.00459	0.00052	0.01000	-0.00160
Px	C	14	0.06205	-0.05834	0.05565	-0.01834
Py	C	14	0.04633	-0.03907	0.02210	-0.01392
Pz	C	14	0.22851	-0.18379	0.14786	-0.05789

			NHOMO	HOMO	LUMO	NLUMO
S	C	15	0.00099	-0.00952	0.01179	0.00446
Px	C	15	0.06445	-0.05958	0.04310	-0.05311
Py	C	15	0.04383	-0.05215	0.04983	-0.03768
Pz	C	15	0.21588	-0.18025	0.16386	-0.18635
S	C	16	0.00115	0.00236	-0.00547	-0.00120
Px	C	16	-0.03965	0.02526	0.02512	-0.05254
Py	C	16	-0.02879	0.01837	0.01643	-0.03828
Pz	C	16	-0.14253	0.06373	0.11012	-0.17666
S	C	17	0.00058	0.00033	-0.00198	0.00035
Px	C	17	-0.10040	0.06222	-0.06775	-0.06517
Py	C	17	-0.07399	0.04527	-0.04969	0.04738
Pz	C	17	-0.35030	0.22110	-0.23062	0.22524
S	C	18	-0.00031	0.00494	-0.00652	-0.00265
Px	C	18	-0.04582	0.02872	0.01572	-0.01407
Py	C	18	-0.03332	0.02193	0.01370	-0.01002
Pz	C	18	-0.15742	0.06506	0.08723	-0.03843
S	H	19	0.00347	-0.00168	-0.00072	0.00118
S	H	20	0.00161	-0.00108	-0.00075	0.00149
S	H	21	0.00285	-0.00086	-0.00095	0.00043
S	H	22	-0.04722	0.06412	-0.01061	-0.04673
S	H	23	0.00044	0.00022	-0.00054	0.00453
S	H	24	-0.06563	-0.04451	-0.02277	0.00453
S	H	25	0.06555	0.04466	0.02298	-0.00465
S	H	26	-0.00043	-0.00502	0.00544	0.00121
S	H	27	0.00132	-0.00772	0.00628	0.00303
S	H	28	0.00072	-0.00797	0.00477	0.00531
S	H	29	-0.00042	-0.00304	0.00520	0.00063
S	H	30	-0.00003	0.00329	-0.00117	-0.00087

O.M. NHOMO, HOMO, LUMO, NLUMO Y CARGAS DE LOS ÁTOMOS
DE 2-ETILAMINO-6-METOXIBENZOTIAZOL (B52)



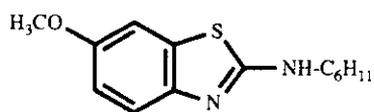
ATOMO	TIPO	CARGA
1	C	0.0850
2	C	-0.1693
3	C	-0.0235
4	C	-0.0707
5	C	-0.2148
6	N	-0.1176
7	C	-0.0895
8	S	0.2362
9	C	-0.1789
10	N	0.0794
11	C	-0.0974
12	O	-0.1879
13	C	-0.1151
14	C	0.0510
15	H	0.0474
16	H	0.0424
17	H	0.0531
18	H	0.0469
19	H	0.0691
20	H	0.0766
21	H	0.0516
22	H	0.0286
23	H	0.0291
24	H	0.1175
25	H	0.1198
26	H	0.1312

Tabla 30

			NHOMO	HOMO	LUMO	NLUMO
			36	37	38	40
			-9.18660	-8.56342	-0.49387	-0.03571
S	C	1	0.00034	0.00009	-0.00993	-0.00549
Px	C	1	-0.00048	-0.00032	0.00692	0.00444
Py	C	1	0.00046	-0.00021	-0.00518	-0.00317
Pz	C	1	0.01192	-0.35955	0.39130	0.01632
S	C	2	0.00055	0.00082	0.00151	-0.00017
Px	C	2	0.00066	0.00148	-0.00006	-0.00055
Py	C	2	0.00105	0.00188	0.00077	-0.00071
Pz	C	2	-0.36025	-0.14780	-0.12929	-0.49869
S	C	3	0.00005	-0.00072	0.00289	-0.00136
Px	C	3	-0.00074	-0.00086	-0.00005	0.00095
Py	C	3	-0.00026	-0.00170	0.00265	-0.00247
Pz	C	3	-0.27016	0.27663	-0.26399	0.47712
S	C	4	0.00282	0.00319	0.00185	0.00234
Px	C	4	0.00450	0.00689	0.01349	-0.00356
Py	C	4	0.00576	0.00865	0.01279	-0.00064
Pz	C	4	0.15958	0.33557	0.34906	0.08932
S	C	5	-0.00030	0.00228	-0.03301	-0.02712
Px	C	5	-0.00521	-0.00499	0.01197	0.01620
Py	C	5	0.00283	0.00456	-0.02600	-0.02711
Pz	C	5	0.28726	0.22054	-0.29309	-0.48815
S	N	6	-0.01273	-0.01807	-0.00435	0.00221
Px	N	6	-0.01088	0.00474	-0.04505	-0.00258
Py	N	6	-0.00903	-0.01178	0.01128	0.00093
Pz	N	6	0.17974	-0.37327	0.28651	-0.14244
S	C	7	0.00061	0.00157	0.02418	0.00843
Px	C	7	0.00074	0.00126	0.00923	0.00501
Py	C	7	0.00178	0.00077	0.01958	0.00690
Pz	C	7	0.38160	-0.27334	-0.12515	0.47732
S	S	8	-0.00031	-0.00477	0.05425	0.01664
Px	S	8	0.00692	0.02584	0.20137	0.03829
Py	S	8	-0.00043	0.00709	0.04090	-0.02807
Pz	S	8	-0.68247	0.03248	0.22693	0.10533
S	C	9	0.01087	0.01774	-0.12894	-0.02127
Px	C	9	0.00526	0.01350	0.13361	0.01738
Py	C	9	0.01372	0.02762	0.01847	0.00100
Pz	C	9	-0.02093	-0.26586	-0.49821	0.09819
S	N	10	-0.06104	-0.14894	-0.05497	0.03045
Px	N	10	0.03545	0.07654	0.02647	-0.00878
Py	N	10	-0.02897	-0.06718	-0.10060	0.00306
Pz	N	10	0.18059	0.43245	0.16385	-0.02309
S	C	11	0.01485	0.03142	0.05066	-0.01159
Px	C	11	-0.00335	0.02235	0.05288	0.01703
Py	C	11	-0.01666	-0.04671	-0.06372	0.01491
Pz	C	11	-0.02723	-0.08252	-0.02507	0.00485
S	O	12	-0.00007	0.00060	0.00260	0.00178
Px	O	12	0.00013	0.00268	0.00452	0.00330
Py	O	12	0.00025	-0.00091	0.00374	0.00153
Pz	O	12	-0.02425	0.25703	-0.11894	-0.00949
S	C	13	0.00332	0.01375	0.00629	0.00174
Px	C	13	-0.00108	-0.01093	-0.00059	-0.00048
Py	C	13	-0.00457	-0.01768	-0.00380	-0.00201
Pz	C	13	0.00389	0.01152	-0.00301	0.00122
S	C	14	0.00005	-0.00046	-0.00113	-0.00121
Px	C	14	-0.00004	0.00002	0.00119	0.00111
Py	C	14	0.00000	-0.00117	-0.00304	-0.00253
Pz	C	14	0.01514	-0.02485	-0.01256	0.01167

			NHOMO	HOMO	LUMO	NLUMO
S	H	15	0.00145	0.01011	0.00983	-0.00449
S	H	16	0.00311	-0.00004	-0.00786	0.00250
S	H	17	-0.00774	-0.02143	-0.00736	0.00107
S	H	18	-0.04148	-0.10789	-0.05049	0.00945
S	H	19	0.02723	0.04843	0.00627	-0.00301
S	H	20	0.02900	0.06705	0.01884	-0.01989
S	H	21	0.00009	0.00059	0.00161	0.00123
S	H	22	0.01012	-0.05523	0.02509	-0.00024
S	H	23	-0.01029	0.05527	-0.02542	0.00017
S	H	24	-0.00021	-0.00058	-0.00083	-0.00040
S	H	25	-0.00141	-0.00209	-0.00365	0.00138
S	H	26	-0.00148	-0.00119	-0.00115	0.00231

O.M. NHOMO, HOMO, LUMO, NLUMO Y CARGAS DE LOS ÁTOMOS
DE 2-CICLOHEXILAMINO-6-METOXIBENZOTIAZOL (B53)



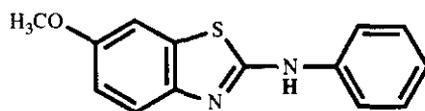
ATOMO	TIPO	CARGA
1	C	-0.2149
2	C	-0.0702
3	C	-0.0239
4	C	-0.1694
5	C	0.0845
6	C	-0.0894
7	O	-0.1879
8	S	0.2341
9	C	-0.1737
10	N	-0.1201
11	N	0.0802
12	C	-0.0836
13	C	0.0509
14	C	-0.0988
15	C	-0.1233
16	C	-0.0917
17	C	-0.0988
18	C	-0.0955
19	H	0.1199
20	H	0.1172
21	H	0.1312
22	H	0.0776
23	H	0.0515
24	H	0.0291
25	H	0.0286
26	H	0.0521
27	H	0.0529
28	H	0.0551
29	H	0.0634
30	H	0.0873
31	H	0.0577
32	H	0.0598
33	H	0.0537
34	H	0.0521
35	H	0.0517
36	H	0.0515

Tabla 31

			NHOMO	HOMO	LUMO	NLUMO
			47	48	49	51
			-9.16756	-8.55787	-0.48012	-0.02424
S	C	1	0.00020	0.00119	0.03509	-0.02868
Px	C	1	0.00423	-0.00313	-0.01259	0.01527
Py	C	1	0.00278	-0.00251	-0.02826	0.02814
Pz	C	1	0.28332	-0.22367	-0.29227	0.48716
S	C	2	-0.00270	0.00314	-0.00205	0.00238
Px	C	2	-0.00511	0.00722	-0.01424	-0.00320
Py	C	2	0.00593	-0.00876	0.01283	0.00030
Pz	C	2	0.15491	-0.34025	0.34942	-0.08712
S	C	3	0.00007	-0.00089	-0.00263	-0.00111
Px	C	3	0.00134	0.00007	0.00048	0.00194
Py	C	3	-0.00060	0.00184	0.00211	0.00207
Pz	C	3	-0.27128	-0.27619	-0.26392	-0.47796
S	C	4	-0.00061	0.00093	-0.00145	-0.00022
Px	C	4	0.00007	0.00069	0.00010	-0.00168
Py	C	4	0.00098	-0.00188	0.00071	0.00101
Pz	C	4	-0.35593	0.15230	-0.12926	0.49770
S	C	5	-0.00026	-0.00013	0.01028	-0.00590
Px	C	5	0.00037	-0.00083	-0.00825	0.00479
Py	C	5	0.00040	0.00058	-0.00550	0.00343
Pz	C	5	0.01699	0.36169	0.39119	-0.01472
S	C	6	-0.00084	0.00164	-0.02487	0.00949
Px	C	6	-0.00169	0.00046	-0.00938	-0.00658
Py	C	6	0.00191	-0.00147	0.01986	-0.00749
Pz	C	6	0.38457	0.27131	-0.12593	-0.47775
S	O	7	0.00001	0.00027	-0.00312	0.00196
Px	O	7	-0.00018	0.00183	-0.00535	0.00358
Py	O	7	0.00017	-0.00017	0.00308	-0.00151
Pz	O	7	-0.02845	-0.25849	-0.11875	-0.00900
S	S	8	0.00013	-0.00329	-0.05555	0.01844
Px	S	8	-0.00679	0.02650	-0.20432	0.04462
Py	S	8	0.00039	-0.00759	0.03859	0.02763
Pz	S	8	-0.01814	-0.02339	0.22542	-0.10503
S	C	9	-0.01002	0.01671	0.13005	-0.02554
Px	C	9	-0.00541	0.01250	-0.13311	0.02152
Py	C	9	0.01379	-0.02758	0.01911	-0.00138
Pz	C	9	-0.01814	0.26999	-0.49816	-0.09882
S	N	10	0.01269	-0.01772	0.00428	0.00246
Px	N	10	0.00921	0.00455	0.04337	-0.00466
Py	N	10	-0.00964	0.01203	0.01062	-0.00175
Pz	N	10	0.18120	0.37183	0.28541	0.14158
S	N	11	0.06114	-0.14749	0.05452	0.03257
Px	N	11	-0.03992	0.08359	-0.03061	-0.01008
Py	N	11	-0.02885	0.06577	-0.10082	-0.00203
Pz	N	11	0.17697	-0.42569	0.16100	0.02265
S	C	12	-0.01477	0.03258	-0.05156	-0.01240
Px	C	12	0.01001	0.03141	-0.05510	-0.01610
Py	C	12	-0.01783	0.04750	-0.06497	-0.01573
Pz	C	12	-0.02997	0.06771	-0.02160	-0.00660
S	C	13	-0.00004	-0.00013	0.00178	-0.00136
Px	C	13	0.00002	-0.00006	-0.00168	0.00116
Py	C	13	-0.00001	0.00058	-0.00420	0.00280
Pz	C	13	0.01559	0.02487	-0.01258	-0.01174
S	C	14	-0.00655	0.02036	-0.01033	0.00103
Px	C	14	-0.00210	-0.00752	-0.00002	-0.00014
Py	C	14	-0.01312	0.03424	-0.01098	0.00033
Pz	C	14	0.00972	-0.01707	0.00004	-0.00121

			NHOMO	HOMO	LUMO	NLUMO
S	C	15	0.01346	-0.03822	0.02264	0.00423
Px	C	15	-0.00322	0.00808	-0.01095	-0.00143
Py	C	15	-0.00317	-0.01493	-0.00329	-0.00272
Pz	C	15	0.04527	-0.09250	0.04158	0.00836
S	C	16	-0.00383	0.01228	-0.01001	-0.00280
Px	C	16	-0.00206	0.01173	-0.01031	-0.00254
Py	C	16	-0.00457	0.02020	-0.01352	-0.00385
Pz	C	16	-0.01288	0.02830	-0.00668	-0.00156
S	C	17	-0.00145	0.00244	-0.00221	-0.00068
Px	C	17	0.00054	-0.00237	-0.00013	-0.00010
Py	C	17	-0.00440	0.00361	-0.00254	-0.00073
Pz	C	17	0.00592	-0.00834	0.00097	0.00020
S	C	18	0.00229	-0.00228	-0.00266	-0.00173
Px	C	18	-0.00028	0.00295	-0.00208	-0.00174
Py	C	18	0.00478	-0.00430	-0.00397	-0.00227
Pz	C	18	-0.00408	0.00845	-0.00359	-0.00181
S	H	19	0.00144	-0.00180	0.00356	0.00123
S	H	20	0.00024	-0.00077	0.00091	-0.00035
S	H	21	0.00146	-0.00076	0.00092	0.00209
S	H	22	-0.02902	0.06164	-0.01501	-0.02100
S	H	23	-0.00003	0.00049	-0.00185	0.00126
S	H	24	0.01114	0.05542	0.02524	0.00035
S	H	25	-0.01111	-0.05562	-0.02523	-0.00029
S	H	26	-0.00619	0.00959	0.00026	0.00088
S	H	27	0.00180	-0.00547	0.00108	0.00019
S	H	28	-0.00301	-0.00760	0.00841	0.00202
S	H	29	0.01044	-0.01550	0.00679	0.00111
S	H	30	-0.00225	0.01349	0.00579	-0.00020
S	H	31	-0.00225	0.00278	0.00148	0.00131
S	H	32	-0.00904	0.01018	0.00266	0.00182
S	H	33	-0.00133	0.00372	-0.00156	0.00022
S	H	34	0.01294	-0.02654	0.01075	0.00241
S	H	35	0.00063	-0.00221	0.00148	0.00054
S	H	36	-0.00083	0.00538	-0.00210	-0.00078

O.M. NHOMO, HOMO, LUMO, NLUMO Y CARGAS DE LOS ÁTOMOS
DE 2-FENILAMINO-6-METOXIBENZOTIAZOL (B54)



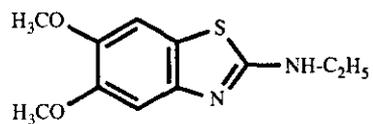
ATOMO	TIPO	CARGA
1	C	-0.2159
2	C	-0.0773
3	C	-0.0185
4	C	-0.1705
5	C	0.0897
6	C	-0.0910
7	O	-0.1871
8	S	0.2570
9	C	-0.1925
10	N	-0.1069
11	N	0.1759
12	C	-0.0808
13	C	0.0507
14	C	-0.1371
15	C	-0.1370
16	C	-0.0720
17	C	-0.1221
18	C	-0.0751
19	H	0.1201
20	H	0.1184
21	H	0.1320
22	H	0.0741
23	H	0.0524
24	H	0.0292
25	H	0.0294
26	H	0.1033
27	H	0.1113
28	H	0.1301
29	H	0.1038
30	H	0.1063

Tabla 32

			NHOMO	HOMO	LUMO	NLUMO
			44	45	46	48
			-9.18892	-8.47370	-0.71087	-0.12362
S	C	1	-0.00207	-0.00145	-0.03932	-0.01506
Px	C	1	0.00820	-0.00202	0.01827	0.00677
Py	C	1	0.00691	0.00098	0.03799	0.01619
Pz	C	1	-0.15630	0.19168	-0.26786	-0.50161
S	C	2	-0.00611	0.00775	-0.00316	0.00176
Px	C	2	-0.01042	0.01222	0.00985	0.00439
Py	C	2	0.01379	-0.01814	-0.00557	-0.00481
Pz	C	2	0.03944	0.25722	0.30070	0.12270
S	C	3	0.00107	-0.00306	0.00270	0.00001
Px	C	3	0.00275	0.00142	-0.00169	0.00277
Py	C	3	-0.00322	0.00513	-0.00105	-0.00112
Pz	C	3	0.31641	0.21238	-0.26858	0.45214
S	C	4	-0.00157	0.00210	0.00046	0.00076
Px	C	4	-0.00032	0.00092	-0.00097	-0.00343
Py	C	4	0.00262	-0.00391	0.00049	0.00116
Pz	C	4	0.19881	-0.11862	-0.09004	-0.50688
S	C	5	-0.00087	-0.00113	-0.01057	-0.00494
Px	C	5	-0.00014	-0.00062	0.00986	0.00369
Py	C	5	0.00173	0.00232	0.00557	0.00229
Pz	C	5	-0.17971	-0.27498	0.35800	0.04983
S	C	6	-0.00115	0.00389	0.02406	0.00976
Px	C	6	-0.00392	0.00077	0.00908	0.00595
Py	C	6	0.00514	-0.00400	-0.01894	-0.00991
Pz	C	6	-0.45540	-0.18938	-0.12418	0.45718
S	O	7	0.00012	0.00054	0.00303	0.00162
Px	O	7	0.00091	0.00285	0.00477	0.00292
Py	O	7	0.00017	-0.00110	-0.00302	-0.00135
Pz	O	7	0.16265	0.18961	-0.11070	-0.01924
S	S	8	0.00342	-0.00034	0.05715	0.01956
Px	S	8	-0.01107	0.04614	0.20127	0.06652
Py	S	8	0.00166	-0.01460	-0.02862	-0.00481
Pz	S	8	0.59402	-0.01218	0.22893	0.11540
S	C	9	-0.02323	0.02935	-0.13876	-0.03994
Px	C	9	-0.01061	0.01827	0.11272	0.04533
Py	C	9	0.03447	-0.04886	0.00480	-0.01108
Pz	C	9	-0.10785	-0.19179	-0.50058	0.07507
S	N	10	0.02222	-0.03068	0.00588	-0.00102
Px	N	10	0.00682	0.01220	-0.03392	-0.01240
Py	N	10	-0.01994	0.02858	-0.00821	-0.00565
Pz	N	10	-0.20160	-0.33131	0.32305	-0.13799
S	N	11	0.06317	0.16348	-0.01620	0.02278
Px	N	11	-0.08284	0.18756	0.03806	-0.00800
Py	N	11	-0.04456	0.10074	0.10084	0.00334
Pz	N	11	-0.17495	0.46248	0.10221	0.00169
S	C	12	0.00365	0.03378	0.03758	-0.01321
Px	C	12	0.04409	-0.04336	0.07534	-0.02723
Py	C	12	0.06518	-0.02638	0.11603	-0.03781
Pz	C	12	0.14519	-0.20944	0.09917	-0.04596
S	C	13	-0.00026	-0.00016	-0.00172	-0.00102
Px	C	13	-0.00025	0.00016	0.00152	0.00102
Py	C	13	0.00033	0.00112	0.00413	0.00220
Pz	C	13	-0.03035	-0.01677	-0.01141	0.01034
S	C	14	-0.02466	0.00337	-0.01139	-0.00300
Px	C	14	0.05514	-0.07076	-0.04687	0.01909
Py	C	14	0.00864	-0.09088	-0.04286	0.01092
Pz	C	14	0.10780	-0.19636	-0.09338	0.03588

			NHOMO	HOMO	LUMO	NLUMO
S	C	15	0.00091	-0.01411	-0.00966	0.00482
Px	C	15	0.04912	-0.06640	-0.02364	0.00586
Py	C	15	0.05158	-0.10804	-0.05618	0.01413
Pz	C	15	0.12166	-0.18812	-0.10142	0.02364
S	C	16	0.00715	0.00253	0.00655	-0.00035
Px	C	16	-0.02911	0.02971	-0.01590	0.00611
Py	C	16	-0.02390	0.04131	-0.01444	0.00572
Pz	C	16	-0.08591	0.07192	-0.05657	0.01589
S	C	17	-0.00307	0.00028	0.00158	-0.00102
Px	C	17	-0.05421	0.08643	0.04762	-0.01693
Py	C	17	-0.08066	0.10359	0.05797	-0.02246
Pz	C	17	-0.16198	0.23922	0.12785	-0.04804
S	C	18	-0.00187	0.00642	0.00602	-0.00263
Px	C	18	-0.01992	0.03078	-0.01027	0.00836
Py	C	18	-0.02351	0.04627	-0.01170	0.00964
Pz	C	18	-0.05090	0.06706	-0.04638	0.02930
S	H	19	0.00314	-0.00250	-0.00191	-0.00052
S	H	20	0.00101	-0.00210	-0.00056	-0.00046
S	H	21	0.00277	-0.00055	0.00111	-0.00011
S	H	22	-0.03231	0.06074	-0.02624	-0.01297
S	H	23	0.00007	0.00046	0.00192	0.00105
S	H	24	-0.04099	-0.03997	0.02312	0.00200
S	H	25	0.04104	0.04009	-0.02327	-0.00205
S	H	26	-0.00207	-0.00720	-0.00555	0.00172
S	H	27	0.00456	-0.00787	-0.00726	0.00194
S	H	28	-0.01445	-0.01176	-0.00681	0.00592
S	H	29	0.00471	-0.00217	-0.00472	0.00174
S	H	30	0.00391	0.00405	0.00158	0.00000

O.M. NHOMO, HOMO, LUMO, NLUMO Y CARGAS DE LOS ÁTOMOS
DE 2-ETILAMINO-5,6-DIMETOXIBENZOTIAZOL (B56)



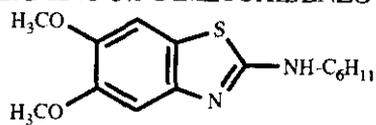
ATOMO	TIPO	CARGA
1	C	-0.2804
2	C	0.0028
3	C	-0.0501
4	C	0.0948
5	C	0.0098
6	O	-0.1734
7	C	-0.0821
8	O	-0.1926
9	S	0.2425
10	C	-0.1677
11	N	-0.1392
12	N	0.0853
13	C	-0.0978
14	C	-0.1155
15	C	0.0546
16	C	0.0469
17	H	0.1361
18	H	0.1249
19	H	0.0783
20	H	0.0699
21	H	0.0478
22	H	0.0483
23	H	0.0429
24	H	0.0536
25	H	0.0463
26	H	0.0293
27	H	0.0196
28	H	0.0528
29	H	0.0291
30	H	0.0333

Tabla 33

			NHOMO	HOMO	LUMO	NLUMO
			42	43	44	46
			-8.99019	-8.70591	-0.62544	-0.00120
S	C	1	-0.00218	0.00286	0.02191	0.03013
Px	C	1	0.00209	-0.00568	-0.00540	-0.01640
Py	C	1	0.00142	-0.00555	-0.01652	-0.02793
Pz	C	1	-0.15917	-0.39504	-0.26333	-0.48028
S	C	2	-0.00095	0.00345	-0.00158	-0.00367
Px	C	2	-0.00372	0.00855	-0.01079	0.00807
Py	C	2	0.00479	-0.00925	0.00910	-0.00278
Pz	C	2	-0.00117	-0.31913	0.37789	0.11517
S	C	3	-0.00062	-0.00142	-0.00189	0.00206
Px	C	3	0.00072	0.00053	0.00097	-0.00314
Py	C	3	-0.00290	-0.00025	0.00185	-0.00309
Pz	C	3	0.46572	0.26405	-0.27906	0.42416
S	C	4	0.00090	0.00205	0.00135	0.00184
Px	C	4	-0.00295	-0.00084	-0.00250	0.00190
Py	C	4	0.00189	-0.00101	0.00140	-0.00125
Pz	C	4	0.28724	0.26405	-0.13098	-0.53245
S	C	5	0.00150	-0.00045	-0.00021	0.00270
Px	C	5	0.00383	0.00092	-0.00536	-0.00855
Py	C	5	0.00185	0.00016	-0.00378	-0.00530
Pz	C	5	-0.09693	0.39029	0.38671	-0.00912
S	O	6	0.00122	0.00153	-0.00158	-0.00405
Px	O	6	0.01084	0.00942	-0.00255	-0.01075
Py	O	6	-0.00758	0.00481	0.00234	0.00597
Pz	O	6	-0.22687	0.20476	0.03774	0.16107
S	C	7	-0.00080	0.00057	-0.01492	-0.00792
Px	C	7	-0.00266	0.00139	-0.00489	-0.00362
Py	C	7	-0.00216	-0.00101	0.01677	0.00720
Pz	C	7	-0.35690	0.04398	-0.19220	0.16107
S	O	8	0.01048	-0.04072	-0.03605	0.00001
Px	O	8	-0.01075	0.00425	0.00761	0.00441
Py	O	8	-0.00265	-0.01249	0.01267	0.00577
Pz	O	8	0.02107	-0.07698	0.00662	0.00214
S	S	9	0.00499	-0.00408	-0.03824	-0.01061
Px	S	9	-0.01166	0.02077	-0.14924	-0.01242
Py	S	9	0.00284	-0.00557	0.03546	-0.04289
Pz	S	9	0.50562	0.25675	0.22636	0.11176
S	C	10	-0.00905	0.01955	0.09357	0.00139
Px	C	10	-0.00466	0.01306	-0.09808	0.00211
Py	C	10	0.01408	-0.02832	0.01354	-0.00239
Pz	C	10	-0.10372	0.23408	-0.51089	0.04835
S	N	11	0.00643	-0.01947	0.00504	-0.00156
Px	N	11	-0.00764	-0.00123	0.03414	-0.00389
Py	N	11	-0.00485	0.01195	0.00735	-0.00252
Pz	N	11	-0.40306	0.25583	0.27242	-0.10690
S	N	12	0.06321	-0.14819	0.06955	-0.01481
Px	N	12	-0.02851	0.06839	-0.02581	0.00435
Py	N	12	-0.02668	0.06312	-0.08846	0.00273
Pz	N	12	0.19429	-0.44802	0.17592	-0.01125
S	C	13	-0.00879	0.03146	-0.04968	0.00549
Px	C	13	-0.00950	0.02002	-0.05473	0.01146
Py	C	13	-0.01596	0.04595	-0.06502	0.00783
Pz	C	13	-0.04670	0.07838	-0.02297	0.00070
S	C	14	-0.00872	0.01336	-0.00576	-0.00075
Px	C	14	0.00610	-0.01053	0.00129	0.00044
Py	C	14	-0.01268	0.01754	-0.00387	-0.00081
Pz	C	14	0.00875	-0.01126	-0.00302	0.00043

			NHOMO	HOMO	LUMO	NLUMO
S	C	15	-0.01236	0.03987	0.05150	0.00169
Px	C	15	-0.00369	0.03080	0.02749	-0.00676
Py	C	15	0.01911	-0.05355	-0.04432	-0.00451
Pz	C	15	-0.01606	0.07289	0.07404	-0.00268
S	C	16	-0.00197	-0.00139	0.00198	0.00528
Px	C	16	0.00219	0.00231	-0.00403	-0.01026
Py	C	16	0.00364	0.00185	-0.00069	-0.00122
Pz	C	16	0.01750	0.02705	0.01165	0.01224
S	H	17	0.00232	-0.00155	0.00257	-0.00223
S	H	18	0.00026	-0.00168	-0.00103	0.00003
S	H	19	-0.02850	0.06829	0.03284	0.00885
S	H	20	-0.02249	0.05244	-0.00851	0.00236
S	H	21	0.05567	-0.10882	0.05247	-0.00505
S	H	22	-0.00462	0.00878	-0.01064	0.00246
S	H	23	-0.00090	0.00094	0.00809	-0.00184
S	H	24	0.01314	-0.02107	0.00768	-0.00024
S	H	25	0.00762	-0.02282	-0.02139	-0.00084
S	H	26	0.00654	-0.00851	-0.00943	-0.00123
S	H	27	-0.00230	-0.01019	-0.00987	-0.00104
S	H	28	0.00414	0.00251	0.00130	-0.00336
S	H	29	-0.04880	-0.04693	0.00869	0.03397
S	H	30	0.04623	0.04619	-0.00909	0.03500

O.M. NHOMO, HOMO, LUMO, NLUMO Y CARGAS DE LOS ÁTOMOS
DE 2-CICLOHEXILAMINO-5,6-DIMETOXIBENZOTIAZOL (B57)



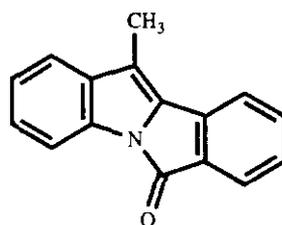
ATOMO	TIPO	CARGA
1	C	-0.2784
2	C	0.0040
3	C	-0.1506
4	C	0.0884
5	C	0.0124
6	O	-0.1749
7	C	-0.0315
8	O	-0.1929
9	S	0.2400
10	C	-0.1621
11	N	-0.1406
12	N	0.0851
13	C	-0.0839
14	C	0.0546
15	C	-0.0991
16	C	-0.1229
17	C	-0.0918
18	C	-0.0999
19	C	-0.0955
20	C	0.0409
21	H	0.1382
22	H	0.1252
23	H	0.0793
24	H	0.0463
25	H	0.0295
26	H	0.0200
27	H	0.0531
28	H	0.0525
29	H	0.0633
30	H	0.0555
31	H	0.0380
32	H	0.0603
33	H	0.0578
34	H	0.0528
35	H	0.0540
36	H	0.0521
37	H	0.0519
38	H	0.0531
39	H	0.0280
40	H	0.0380

Tabla 34

			NHOMO	HOMO	LUMO	NLUMO
			53	54	55	57
			-8.99279	-8.70997	-0.61715	-0.01578
S	C	1	0.00022	-0.00014	0.01728	0.01129
Px	C	1	0.00405	0.00127	-0.00630	-0.00699
Py	C	1	0.00109	0.00444	-0.01469	-0.01455
Pz	C	1	-0.15455	0.39317	-0.26093	-0.48057
S	C	2	-0.00266	-0.00402	0.00088	-0.00129
Px	C	2	-0.00421	-0.00671	-0.01203	-0.00184
Py	C	2	0.00377	0.00834	0.01031	-0.00150
Pz	C	2	0.00724	0.32133	0.37846	0.10961
S	C	3	0.00012	0.00196	-0.00256	0.00897
Px	C	3	0.01320	-0.00560	-0.00365	-0.00421
Py	C	3	-0.00875	0.00338	0.00635	0.00730
Pz	C	3	0.46425	0.04328	-0.28124	0.42754
S	C	4	-0.00043	0.00129	-0.00643	-0.00554
Px	C	4	-0.00500	-0.00360	-0.00396	-0.00354
Py	C	4	0.00206	0.00262	-0.00056	0.00483
Pz	C	4	0.28143	-0.26914	0.13103	-0.53203
S	C	5	0.00408	-0.00580	0.01252	-0.00054
Px	C	5	0.00785	-0.00322	-0.00587	-0.00422
Py	C	5	-0.00025	0.00041	-0.00434	0.00070
Pz	C	5	-0.10678	-0.38752	0.38739	-0.00306
S	O	6	0.00831	-0.00958	-0.00160	-0.01579
Px	O	6	0.03911	-0.03358	-0.00872	-0.04271
Py	O	6	-0.01904	0.01637	-0.00027	0.01292
Pz	O	6	-0.21804	0.19719	0.03765	0.14858
S	C	7	-0.00221	-0.00262	-0.01723	-0.00040
Px	C	7	0.00059	0.00006	-0.00493	-0.00578
Py	C	7	-0.00151	0.00158	0.01296	0.00428
Pz	C	7	-0.36396	-0.03839	-0.19242	0.48165
S	O	8	-0.01181	-0.04027	0.03353	-0.00083
Px	O	8	-0.00294	-0.01291	0.00019	-0.00485
Py	O	8	-0.00381	-0.02267	0.02629	0.00023
Pz	O	8	0.02327	0.07910	-0.01188	-0.00028
S	S	9	0.00330	0.00274	-0.03812	-0.01026
Px	S	9	-0.00917	-0.02307	-0.14909	-0.02853
Py	S	9	0.00056	0.00617	0.03962	-0.00926
Pz	S	9	0.50793	-0.26679	0.22451	0.11105
S	C	10	-0.00909	-0.01809	0.09449	0.01695
Px	C	10	-0.00420	-0.01318	-0.09899	-0.01582
Py	C	10	0.01388	0.02974	0.01634	0.00031
Pz	C	10	-0.11086	-0.23625	-0.51084	0.05310
S	N	11	0.00692	0.01944	0.00507	-0.00035
Px	N	11	-0.00386	-0.00100	0.03264	0.00333
Py	N	11	-0.00525	-0.01079	0.00621	0.00254
Pz	N	11	-0.40373	-0.25437	0.27174	-0.10803
S	N	12	0.06076	0.14771	0.06986	-0.01900
Px	N	12	-0.03006	-0.07699	-0.03079	0.00522
Py	N	12	-0.02672	-0.06414	-0.08877	0.00064
Pz	N	12	0.18806	0.44187	0.17195	-0.01256
S	C	13	-0.00930	-0.03270	-0.05091	0.00752
Px	C	13	-0.02207	-0.02477	-0.05840	0.00771
Py	C	13	-0.01463	-0.04683	-0.06621	0.00899
Pz	C	13	-0.03096	-0.06771	-0.01956	0.00326
S	C	14	0.01349	0.03901	-0.05108	-0.00234
Px	C	14	0.00720	0.02737	-0.02025	0.00533
Py	C	14	-0.01931	-0.05503	0.04750	0.00382
Pz	C	14	-0.01764	-0.07204	0.07080	-0.00326

			NHOMO	HOMO	LUMO	NLUMO
S	C	15	-0.01120	-0.02076	-0.01011	-0.00081
Px	C	15	0.00597	0.00633	0.00061	0.00004
Py	C	15	-0.01950	-0.03575	-0.01136	-0.00034
Pz	C	15	0.00890	0.01947	0.00050	0.00069
S	C	16	0.01928	0.03800	0.02446	-0.00193
Px	C	16	-0.00381	-0.00570	-0.00978	0.00044
Py	C	16	-0.01602	0.01360	-0.00162	0.00222
Pz	C	16	0.03912	0.09671	0.04304	-0.00502
S	C	17	-0.00612	-0.01209	-0.01055	0.00157
Px	C	17	-0.00659	-0.01145	-0.01114	0.00120
Py	C	17	-0.01138	-0.01978	-0.01443	0.00216
Pz	C	17	-0.01405	-0.02870	-0.00679	0.00071
S	C	18	-0.00052	-0.00264	-0.00220	0.00045
Px	C	18	0.00156	0.00240	-0.00011	0.00003
Py	C	18	0.00005	-0.00454	-0.00246	0.00050
Pz	C	18	0.00370	0.00948	0.00102	-0.00018
S	C	19	0.00114	0.00306	-0.00288	0.00094
Px	C	19	-0.00162	-0.00258	-0.00251	0.00097
Py	C	19	0.00266	0.00593	-0.00443	0.00127
Pz	C	19	-0.00455	-0.00876	-0.00376	0.00095
S	C	20	-0.00786	0.00811	0.00292	0.02443
Px	C	20	0.01069	-0.01335	-0.00711	-0.04165
Py	C	20	0.00329	-0.00430	0.00319	-0.00332
Pz	C	20	0.02721	-0.03116	0.00653	0.00411
S	H	21	0.00493	-0.00079	0.00402	-0.00611
S	H	22	0.00333	-0.00009	0.00279	-0.00627
S	H	23	-0.02382	-0.06391	-0.02894	0.01322
S	H	24	-0.00842	-0.02229	0.01945	-0.00045
S	H	25	-0.00220	-0.00264	0.00722	0.00191
S	H	26	-0.00293	-0.01586	0.01334	0.00239
S	H	27	0.00333	0.00553	0.00123	-0.00010
S	H	28	-0.00537	-0.01102	0.00027	-0.00047
S	H	29	0.00606	0.01707	0.00682	-0.00064
S	H	30	0.00653	0.00584	0.00888	-0.00085
S	H	31	-0.00135	-0.01655	0.00437	-0.00052
S	H	32	-0.00265	-0.01231	0.00234	-0.00155
S	H	33	-0.00223	-0.00297	0.00168	-0.00064
S	H	34	0.01283	0.02773	0.01103	-0.00134
S	H	35	-0.00260	-0.00362	-0.00151	-0.00029
S	H	36	-0.00361	-0.00490	-0.00234	0.00037
S	H	37	0.00124	0.00211	0.00158	-0.00027
S	H	38	-0.01243	0.01287	0.00064	0.00419
S	H	39	0.05504	-0.05392	-0.00872	-0.04402
S	H	40	-0.03694	0.03216	0.00725	0.01852

O.M. NHOMO, HOMO, LUMO, NLUMO Y CARGAS DE LOS ÁTOMOS
DE 11-METIL-ISOINDOLO[2,1-a]INDOL-6-ONA (B67)



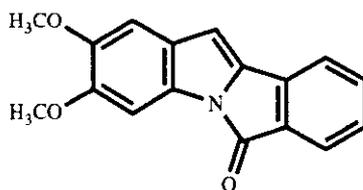
ATOMO	TIPO	CARGA
1	C	0.0286
2	C	-0.1778
3	C	-0.0085
4	C	-0.1246
5	C	-0.0643
6	C	-0.0904
7	C	-0.1598
8	C	0.3369
9	C	-0.0378
10	N	0.1432
11	C	-0.0641
12	C	-0.1030
13	C	-0.0442
14	C	-0.1012
15	C	-0.0459
16	C	-0.1306
17	C	-0.0764
18	H	0.1063
19	H	0.1037
20	H	0.1019
21	H	0.1250
22	O	-0.3115
23	H	0.1163
24	H	0.1182
25	H	0.1094
26	H	0.1042
27	H	0.0495
28	H	0.0483
29	H	0.0488

Tabla 35

			NHOMO	HOMO	LUMO	NLUMO
			42	43	44	45
			-8.91479	-8.58118	-1.16741	-0.30401
S	C	1	0.00006	-0.00005	0.00033	-0.00022
Px	C	1	0.00019	-0.00014	0.00011	0.00004
Py	C	1	0.00020	0.00005	0.00011	0.00021
Pz	C	1	-0.18877	0.11826	-0.36987	0.14937
S	C	2	0.00095	0.00033	0.00022	-0.00051
Px	C	2	-0.00013	0.00076	0.00071	-0.00052
Py	C	2	-0.00117	-0.00087	-0.00053	0.00059
Pz	C	2	-0.17198	0.12077	0.34186	0.27214
S	C	3	-0.00029	-0.00013	-0.00015	0.00024
Px	C	3	0.00032	0.00000	0.00010	-0.00040
Py	C	3	0.00057	0.00032	0.00030	0.00006
Pz	C	3	0.04415	-0.09139	-0.12641	-0.52584
S	C	4	0.00010	0.00005	0.00012	-0.00016
Px	C	4	0.00006	0.00017	-0.00003	-0.00006
Py	C	4	-0.00037	-0.00010	0.00006	0.00006
Pz	C	4	0.20589	-0.18476	-0.28977	0.18562
S	C	5	0.00007	0.00008	-0.00007	0.00007
Px	C	5	0.00009	-0.00012	0.00016	0.00002
Py	C	5	-0.00002	-0.00003	0.00018	-0.00001
Pz	C	5	0.09175	-0.02250	0.30403	0.31830
S	C	6	-0.00021	-0.00013	0.00036	-0.00023
Px	C	6	-0.00026	0.00076	-0.00015	-0.00022
Py	C	6	0.00029	-0.00035	-0.00018	0.00032
Pz	C	6	-0.15794	0.18983	0.11852	-0.49562
S	C	7	-0.00041	-0.00054	-0.00045	0.00101
Px	C	7	-0.00332	0.00224	0.00218	-0.00018
Py	C	7	0.00025	0.00060	0.00030	-0.00087
Pz	C	7	0.28385	-0.36750	-0.28049	0.15725
S	C	8	-0.00101	-0.00094	-0.00135	0.00146
Px	C	8	0.00150	0.00149	0.00221	-0.00073
Py	C	8	0.00138	0.00133	0.00129	-0.00070
Pz	C	8	0.03830	0.06623	0.31109	-0.18752
S	C	9	0.00000	-0.00005	0.00022	-0.00049
Px	C	9	0.00020	0.00437	-0.00323	0.00141
Py	C	9	-0.00008	0.00179	-0.00146	0.00070
Pz	C	9	-0.00182	-0.46925	0.35610	-0.17280
S	N	10	0.00328	0.00307	0.00140	-0.00335
Px	N	10	-0.00098	-0.00093	-0.00001	0.00000
Py	N	10	-0.00130	-0.00140	0.00024	0.00069
Pz	N	10	0.40648	0.36975	0.08169	-0.13441
S	C	11	-0.00004	-0.00097	0.00014	0.00150
Px	C	11	0.00252	-0.00095	0.00099	0.00134
Py	C	11	0.00163	-0.00187	0.00074	0.00226
Pz	C	11	-0.39675	0.09618	-0.18768	-0.04476
S	C	12	0.00024	0.00023	-0.00018	-0.00028
Px	C	12	0.00248	-0.00032	-0.00089	-0.00016
Py	C	12	0.00193	-0.00029	-0.00074	0.00029
Pz	C	12	-0.38291	0.07777	0.14203	-0.04354
S	C	13	-0.00016	-0.00003	0.00008	0.00019
Px	C	13	-0.00047	-0.00085	-0.00008	0.00040
Py	C	13	0.00001	-0.00024	0.00021	0.00015
Pz	C	13	0.00389	0.09120	-0.00406	0.00058
S	C	14	-0.00043	-0.00020	-0.00011	-0.00009
Px	C	14	0.00133	0.00168	0.00044	-0.00079
Py	C	14	0.00074	0.00166	0.00027	-0.00118
Pz	C	14	-0.22653	-0.32275	-0.07830	0.19693

			NHOMO	HOMO	LUMO	NLUMO
S	C	15	-0.00011	-0.00043	0.00026	0.00002
Px	C	15	-0.00068	-0.00154	0.00079	-0.00089
Py	C	15	-0.00059	-0.00156	0.00073	-0.00053
Pz	C	15	0.10906	0.34231	-0.18039	0.20243
S	C	16	0.00004	0.00007	-0.00007	0.00010
Px	C	16	-0.00256	-0.00108	0.00025	0.00066
Py	C	16	-0.00169	-0.00050	0.00005	0.00055
Pz	C	16	0.42747	0.14729	-0.03310	-0.10997
S	C	17	0.00007	-0.00006	0.00000	0.00018
Px	C	17	-0.00128	0.00170	-0.00132	0.00095
Py	C	17	-0.00094	0.00107	-0.00099	0.00079
Pz	C	17	0.22092	-0.26345	0.21038	-0.12075
S	H	18	0.00007	-0.00013	-0.00008	-0.00006
S	H	19	-0.00006	0.00007	-0.00005	0.00007
S	H	20	0.00002	0.00018	-0.00001	-0.00019
S	H	21	0.00010	0.00020	0.00009	-0.00044
S	O	22	-0.00002	0.00000	0.00012	-0.00007
Px	O	22	-0.00140	-0.00169	-0.00175	0.00006
Py	O	22	-0.00209	-0.00183	-0.00067	0.00040
Pz	O	22	-0.10463	-0.18801	-0.28714	-0.15922
S	H	23	0.00009	-0.00025	-0.00008	0.00009
S	H	24	0.00006	-0.00018	-0.00010	0.00008
S	H	25	-0.00019	-0.00006	-0.00016	0.00010
S	H	26	-0.00003	0.00015	-0.00001	-0.00010
S	H	27	0.00020	0.00691	-0.00417	0.00210
S	H	28	0.00236	0.10712	-0.06506	0.03175
S	H	29	-0.00241	-0.11422	0.06925	-0.03405

O.M. NHOMO, HOMO, LUMO, NLUMO Y CARGAS DE LOS ÁTOMOS
DE 2,3-DIMETOXI-ISOINDOLO[2,1-a]INDOL-6-ONA (B68)



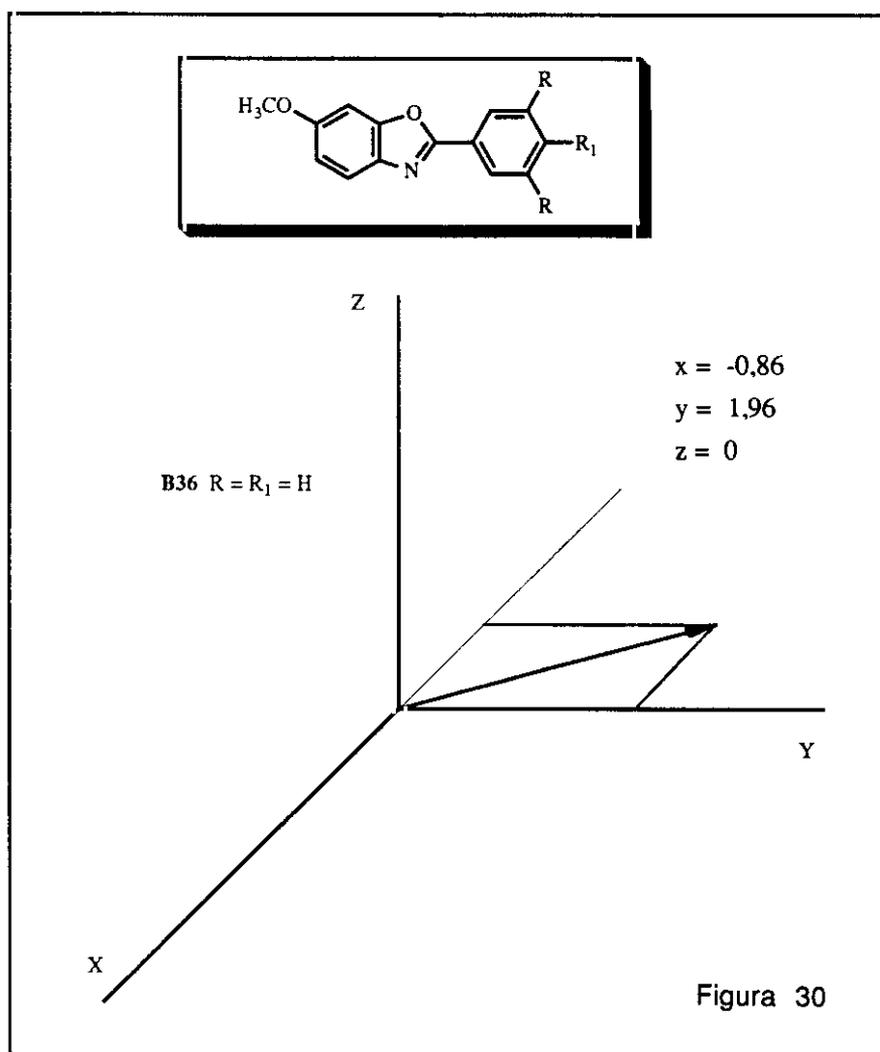
ATOMO	TIPO	CARGA
1	C	0.0269
2	C	-0.1780
3	C	-0.0090
4	C	-0.1240
5	C	-0.0648
6	C	-0.0872
7	C	-0.1588
8	C	0.3373
9	C	-0.0615
10	N	0.1433
11	C	-0.0596
12	C	-0.1113
13	C	-0.1694
14	C	-0.1101
15	C	0.0388
16	C	0.0934
17	O	-0.1685
18	O	-0.1670
19	C	0.0455
20	C	0.0473
21	H	0.1198
22	H	0.1390
23	H	0.1271
24	O	-0.3133
25	H	0.1155
26	H	0.1182
27	H	0.1093
28	H	0.1045
29	H	0.0522
30	H	0.0302
31	H	0.0302
32	H	0.0518
33	H	0.0262
34	H	0.0260

Tabla 36

			NHOMO	HOMO	LUMO	NLUMO
			51	52	53	54
			-8.67476	-8.38216	-1.16179	-0.31436
S	C	1	0.00012	0.00023	0.00149	0.00124
Px	C	1	0.00002	0.00059	0.00036	-0.00076
Py	C	1	-0.00041	-0.00025	-0.00141	-0.00143
Pz	C	1	0.05591	0.12757	0.37348	0.15189
S	C	2	-0.00271	0.00212	0.00108	0.00195
Px	C	2	-0.00197	-0.00103	0.00268	-0.00162
Py	C	2	0.00466	-0.00189	-0.00225	-0.00235
Pz	C	2	0.04728	0.14345	-0.34539	0.26943
S	C	3	0.00089	-0.00062	-0.00070	-0.00049
Px	C	3	-0.00065	0.00070	0.00060	0.00063
Py	C	3	-0.00188	0.00100	0.00075	0.00048
Pz	C	3	-0.07341	-0.04608	0.13130	-0.52280
S	C	4	-0.00046	0.00015	0.00048	0.00039
Px	C	4	-0.00035	-0.00007	0.00035	0.00026
Py	C	4	0.00111	-0.00023	-0.00060	-0.00042
Pz	C	4	-0.10034	-0.17180	0.28998	0.18682
S	C	5	-0.00008	0.00019	0.00002	0.00025
Px	C	5	-0.00013	0.00009	0.00011	-0.00012
Py	C	5	-0.00019	-0.00028	0.00000	-0.00021
Pz	C	5	0.00690	-0.04738	-0.30947	0.31424
S	C	6	-0.00021	-0.00072	0.00035	-0.00018
Px	C	6	-0.00012	-0.00057	0.00011	-0.00023
Py	C	6	0.00061	0.00108	-0.00046	-0.00021
Pz	C	6	0.11593	0.16312	-0.11391	-0.49373
S	C	7	0.00305	0.00023	-0.00195	-0.00407
Px	C	7	-0.00217	-0.01204	0.00702	0.00016
Py	C	7	-0.00207	0.00089	0.00004	0.00253
Pz	C	7	-0.20715	-0.34989	0.27518	0.15689
S	C	8	0.00475	-0.00181	-0.00564	-0.00531
Px	C	8	-0.00725	0.00236	0.00858	0.00278
Py	C	8	-0.00649	0.00199	0.00502	0.00250
Pz	C	8	0.07134	-0.00698	-0.31676	0.18303
S	C	9	-0.00072	-0.00055	-0.00009	0.00115
Px	C	9	-0.01245	-0.00289	-0.00945	-0.00393
Py	C	9	-0.00752	-0.00232	-0.00600	-0.00286
Pz	C	9	-0.42622	-0.11726	-0.34913	-0.16963
S	N	10	-0.01524	0.00432	0.00519	0.01281
Px	N	10	0.00369	-0.00040	0.00068	0.00018
Py	N	10	0.00628	-0.00153	0.00077	-0.00276
Pz	N	10	0.46512	-0.14054	-0.07943	-0.13629
S	C	11	0.00330	0.00148	0.00027	-0.00612
Px	C	11	0.00055	0.00914	0.00379	-0.00468
Py	C	11	0.00334	0.00986	0.00369	-0.00843
Pz	C	11	-0.07183	0.37855	0.19355	-0.03452
S	C	12	-0.00071	0.00071	-0.00044	0.00151
Px	C	12	-0.00212	0.00840	-0.00283	0.00054
Py	C	12	-0.00076	0.00860	-0.00299	-0.00114
Pz	C	12	-0.03535	0.39879	-0.13307	-0.04607
S	C	13	0.00024	-0.00101	-0.00025	0.00114
Px	C	13	-0.00868	-0.00125	0.00159	0.00321
Py	C	13	-0.00840	-0.00275	0.00134	0.00523
Pz	C	13	-0.39327	-0.09293	0.06713	0.19646
S	C	14	0.00038	-0.00024	0.00004	-0.00094
Px	C	14	0.00949	-0.00149	0.00372	0.00361
Py	C	14	0.00869	-0.00074	0.00364	0.00313
Pz	C	14	0.41923	-0.05122	0.17618	0.20407

			NHOMO	HOMO	LUMO	NLUMO
S	C	15	-0.00003	0.00026	0.00005	0.00013
Px	C	15	0.00544	-0.00734	0.00036	-0.00251
Py	C	15	0.00579	-0.00757	0.00025	-0.00269
Pz	C	15	0.26930	-0.36495	0.01283	-0.12239
S	C	16	0.00014	0.00059	0.00001	-0.00107
Px	C	16	-0.00202	-0.00796	-0.00441	-0.00394
Py	C	16	-0.00229	-0.00780	-0.00466	-0.00392
Pz	C	16	-0.12608	-0.37455	-0.21252	-0.14496
S	O	17	-0.00026	0.00043	-0.00002	0.00007
Px	O	17	-0.00257	0.00341	-0.00002	0.00040
Py	O	17	-0.00490	0.00631	-0.00009	0.00070
Pz	O	17	-0.20021	0.26141	-0.00180	0.03919
S	O	18	0.00016	0.00032	0.00016	0.00024
Px	O	18	0.00230	0.00709	0.00198	0.00131
Py	O	18	0.00208	0.00637	0.00172	0.00191
Pz	O	18	0.09163	0.27366	0.07195	0.04705
S	C	19	-0.00012	-0.00034	-0.00023	-0.00014
Px	C	19	0.00037	-0.00006	0.00051	0.00026
Py	C	19	-0.00003	-0.00091	0.00002	-0.00006
Pz	C	19	0.00055	-0.02876	0.00452	0.00072
S	C	20	0.00037	-0.00044	0.00004	-0.00021
Px	C	20	0.00068	-0.00127	-0.00004	-0.00027
Py	C	20	0.00071	-0.00101	-0.00009	-0.00007
Pz	C	20	0.01207	-0.02728	-0.00486	-0.00019
S	H	21	-0.00053	0.00015	0.00003	0.00066
S	H	22	-0.00095	0.00002	0.00016	0.00117
S	H	23	0.00045	-0.00137	0.00057	-0.00085
S	O	24	0.00006	-0.00003	0.00046	0.00026
Px	O	24	0.00735	-0.00132	-0.00661	-0.00024
Py	O	24	0.00923	-0.00270	-0.00281	-0.00132
Pz	O	24	-0.20151	0.00964	0.29097	-0.15496
S	H	25	0.00007	0.00030	-0.00019	-0.00020
S	H	26	0.00038	0.02029	-0.00046	-0.00041
S	H	27	0.00067	-0.00024	-0.00037	-0.00028
S	H	28	-0.00025	-0.00025	0.00012	-0.00010
S	H	29	0.00006	0.00018	0.00009	0.00021
S	H	30	0.01661	0.05987	0.01436	0.00944
S	H	31	-0.01651	-0.05971	-0.01426	-0.00951
S	H	32	-0.00043	0.00041	-0.00005	0.00005
S	H	33	-0.04118	0.05763	-0.00066	0.00790
S	H	34	0.04135	-0.05758	0.00068	-0.00779

El resumen de los resultados más importantes aparecen en las *tablas 37-40* y en las *figuras 30-36*, donde se muestra la representación del momento dipolar de cada una de las moléculas.



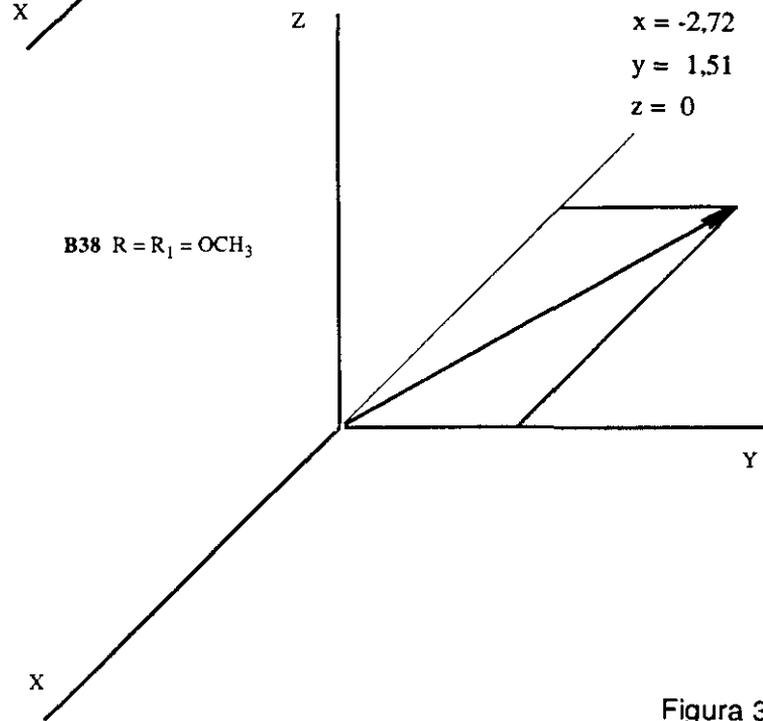
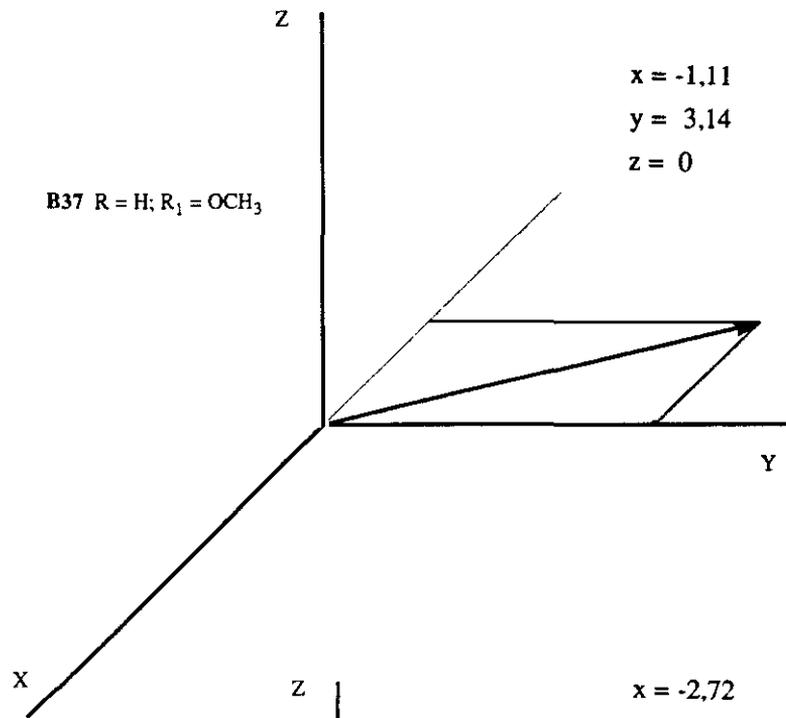
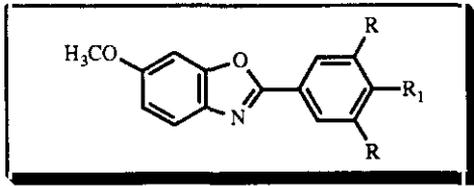


Figura 31

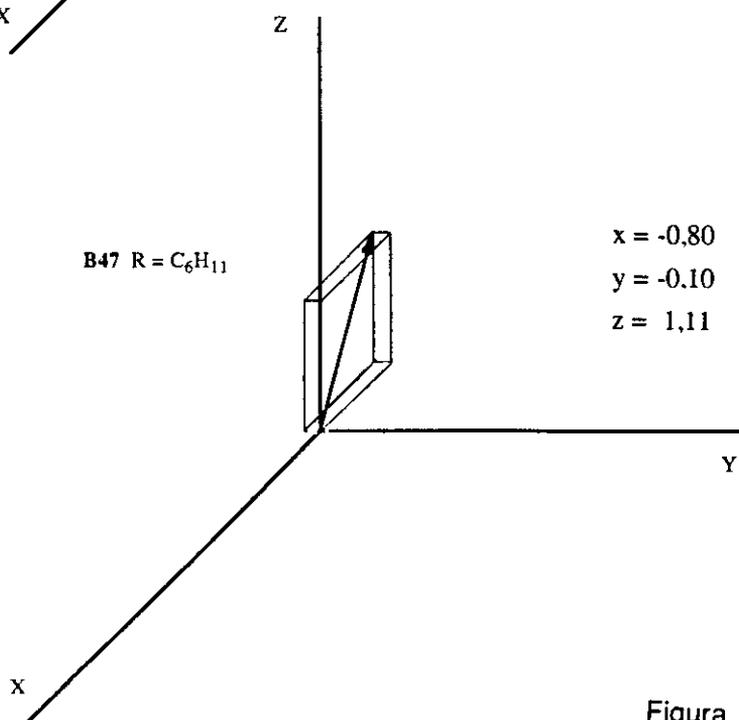
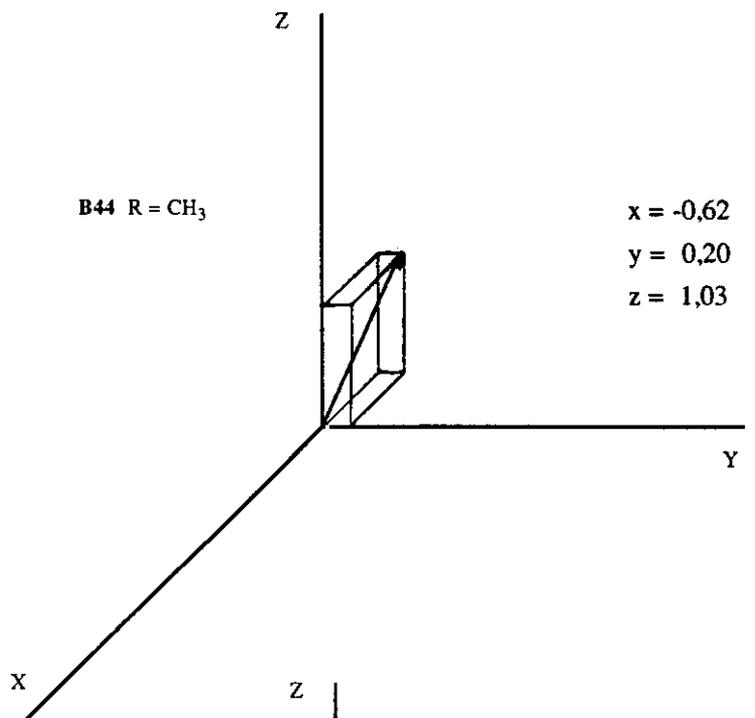
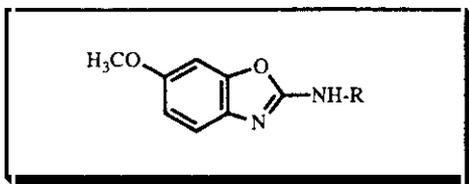


Figura 32

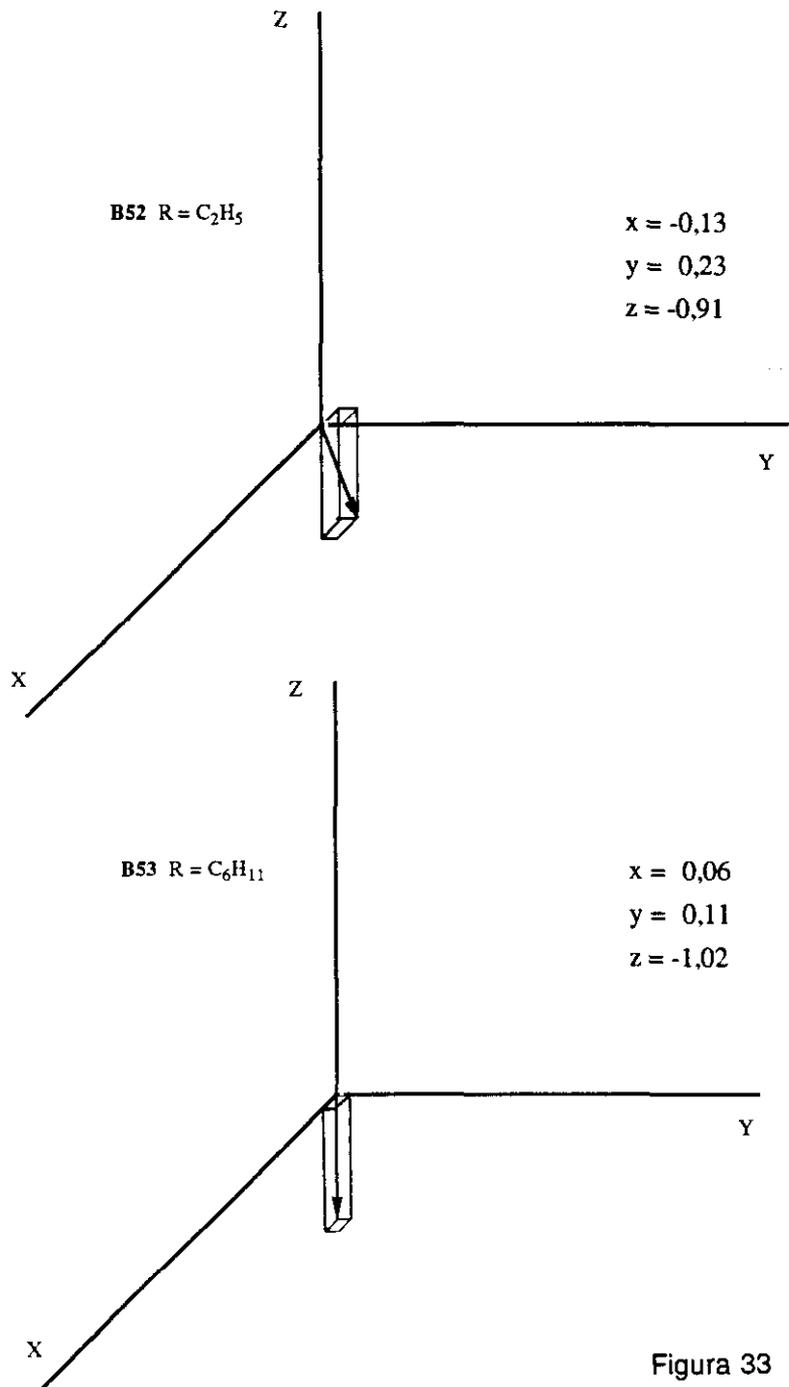
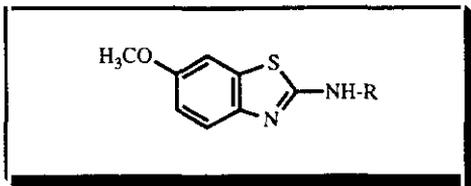


Figura 33

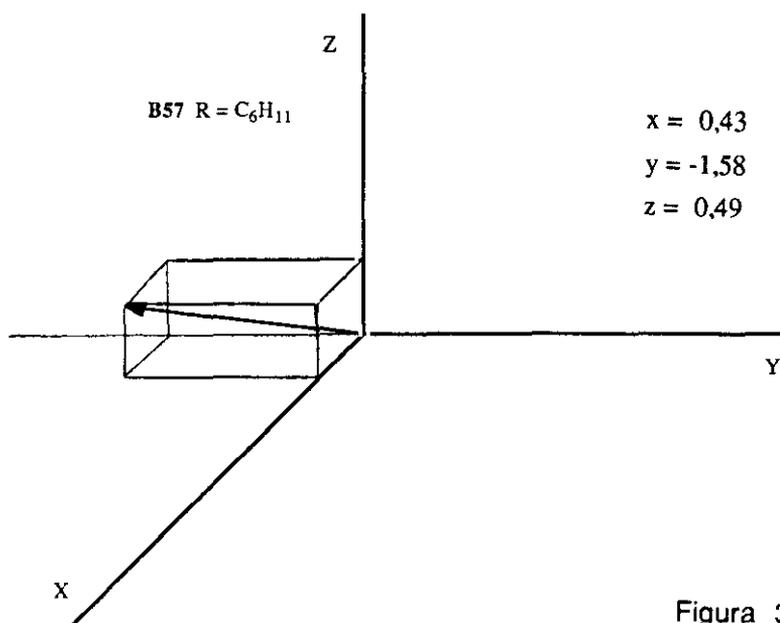
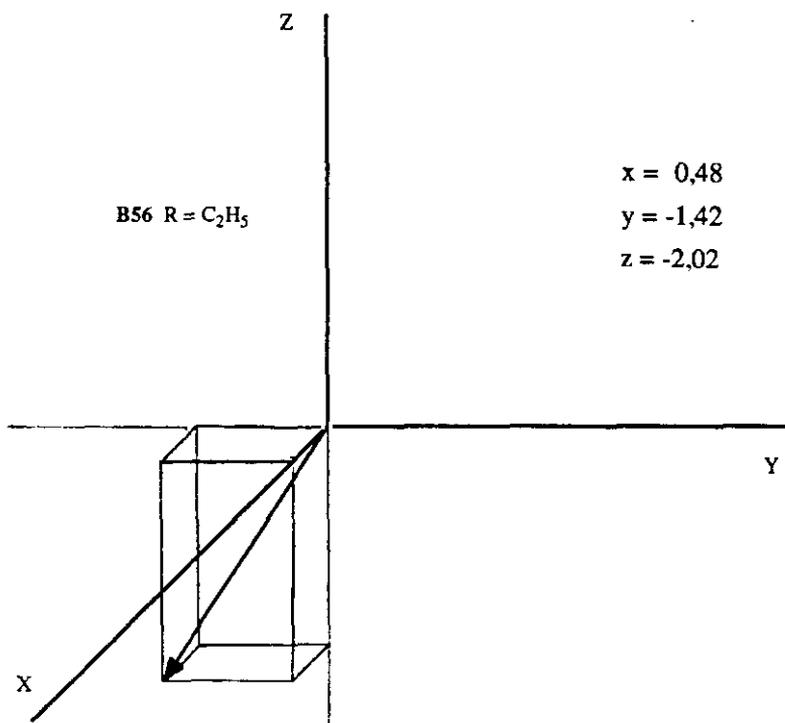
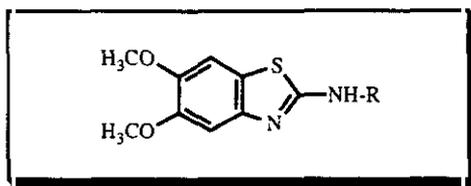


Figura 34

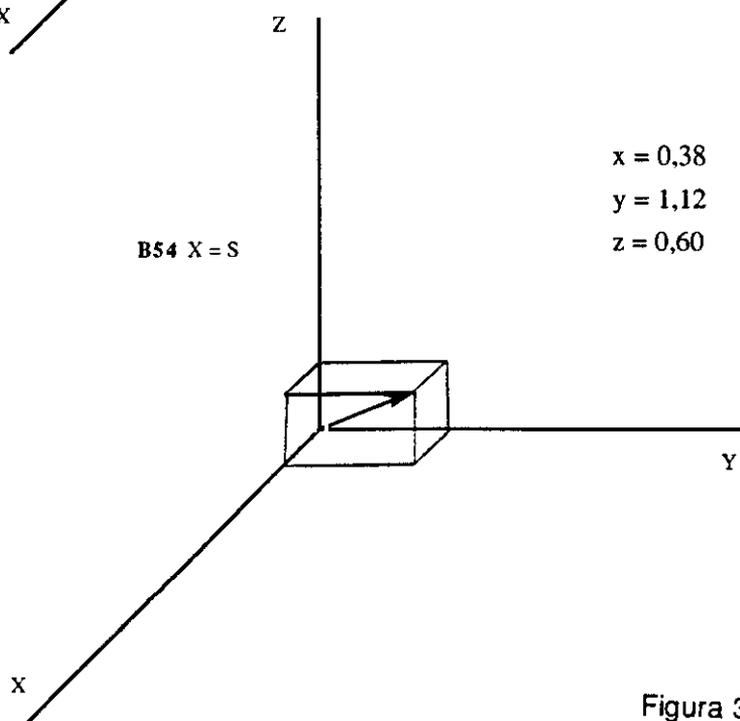
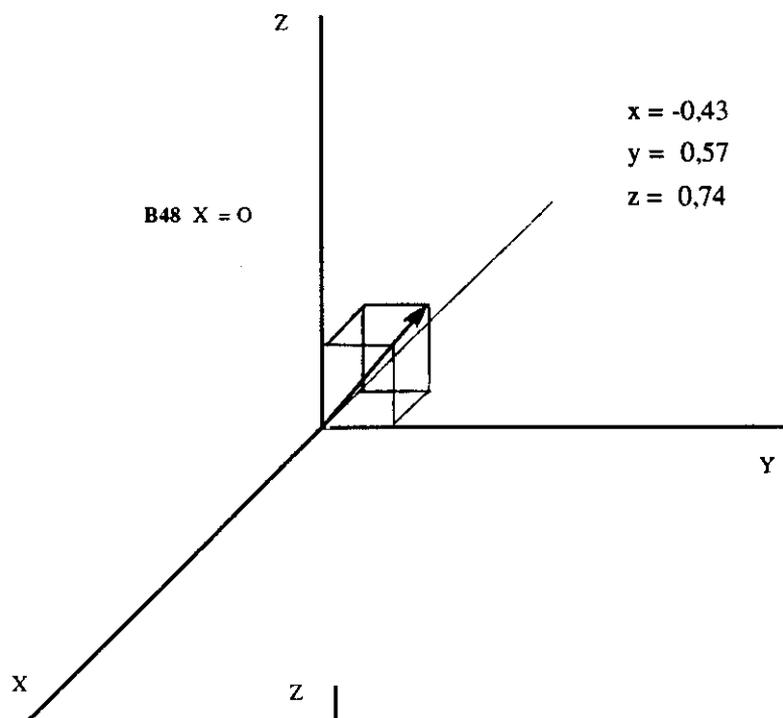
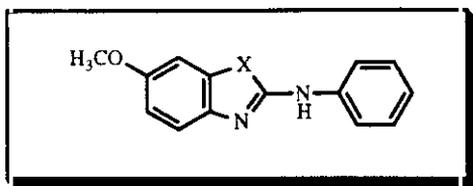


Figura 35

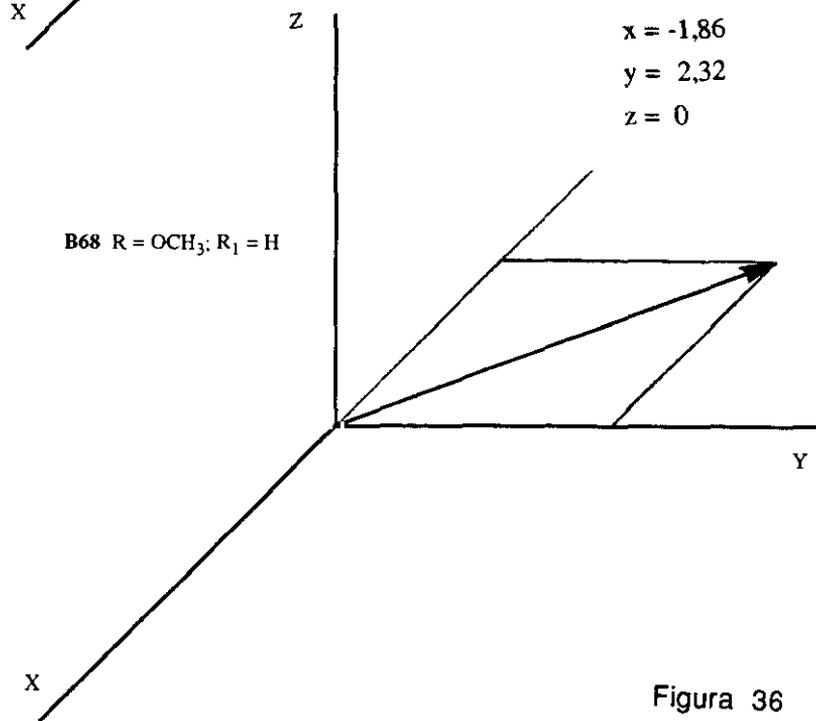
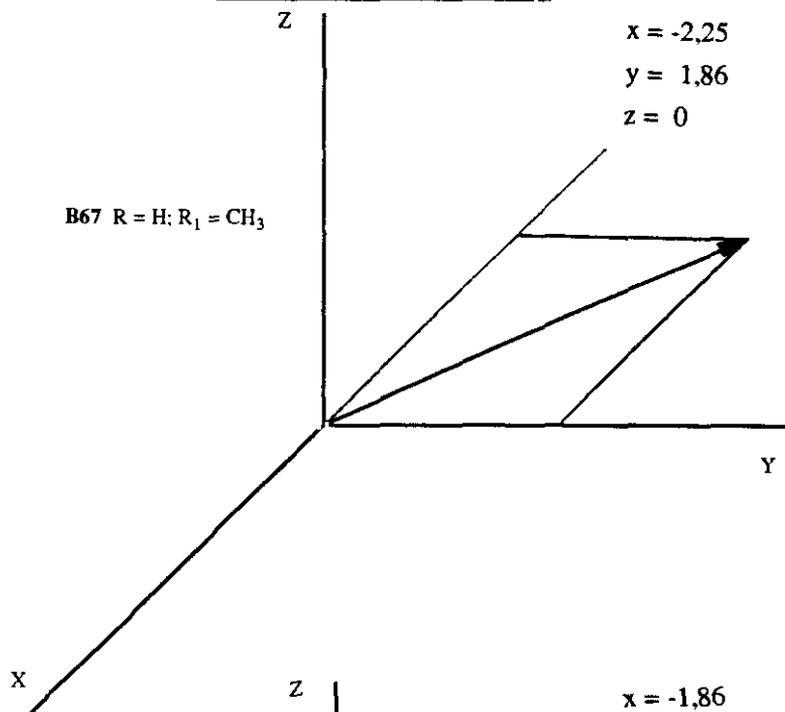
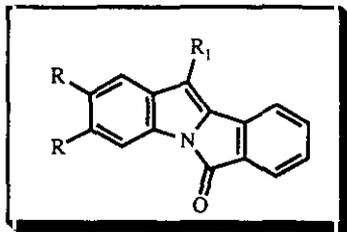
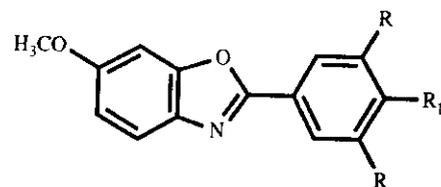


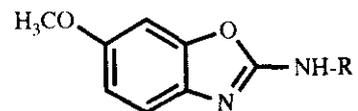
Figura 36



PRINCIPALES PARÁMETROS DE LAS MOLÉCULAS B36-B38, CALCULADOS MEDIANTE EL PROGRAMA MOPAC

Compuesto	R	R ₁	Hf (Kcal/mol)	E _T (erg/molec) (x10 ¹⁵)	E _c (erg/molec) (x10 ¹⁴)	E _{rep.} (erg/molec) (x10 ¹⁵)	P. I. (Kcal/mol)	μ _x (D)	μ _y (D)	μ _z (D)	μ _T (D)
B36	H	H	-3,67	-2,49	-1,50	1,26	8,77	-0,86	1,96	0	2,14
B37	H	OCH ₃	-34,71	-2,91	-1,83	1,53	8,61	-1,11	3,14	0	3,33
B38	OCH ₃	OCH ₃	-103,31	-3,76	-2,64	2,27	8,79	-2,72	1,51	0	3,11

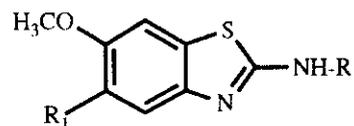
Tabla 37



PRINCIPALES PARÁMETROS DE LAS MOLÉCULAS **B44**, **B47** y **B48**, CALCULADOS MEDIANTE EL PROGRAMA MOPAC

Compuesto	R	Hf (Kcal/mol)	E _T (erg/molec) (x10 ¹⁵)	E _e (erg/molec) (x10 ¹⁵)	E _{rep.} (erg/molec) (x10 ¹⁵)	P. I. (Kcal/mol)	μ _x (D)	μ _y (D)	μ _z (D)	μ _T (D)
B44	CH ₃	-24,30	-2,05	-1,12	9,12x10 ¹⁵	8,56	-0,62	0,20	1,03	1,22
B47	C ₆ H ₁₁	-44,26	-2,75	-1,85	1,57	8,52	-0,80	-0,10	1,11	1,38
B48	C ₈ H ₈	72,55	-2,65	-1,68	1,41	8,44	-0,43	0,57	0,74	1,03

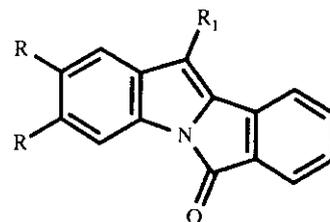
Tabla 38



PRINCIPALES PARÁMETROS DE LAS MOLÉCULAS B52-B54, B56 y B57 CALCULADOS MEDIANTE EL PROGRAMA MOPAC

Compuesto	R	R ₁	Hf (Kcal/mol)	E _T (erg/molec) (x10 ¹⁶)	E _e (erg/molec) (x10 ¹⁶)	E _{rep.} (erg/molec) (x10 ¹⁶)	P. I. (Kcal/mol)	μ _x (D)	μ _y (D)	μ _z (D)	μ _T (D)
B52	C ₂ H ₅	H	9,03	-2,10	-1,21	9,94	8,56	-0,13	0,23	-0,91	0,95
B53	C ₆ H ₁₁	H	12,82	-2,64	-1,79	1,52	8,56	0,06	0,11	-1,02	1,03
B54	C ₆ H ₅	H	45,46	-2,56	-1,61	1,36	8,47	0,38	1,12	0,60	1,33
B56	C ₂ H ₅	OCH ₃	-25,79	-2,53	-1,55	1,29	8,71	0,48	-1,42	-2,02	2,52
B57	C ₆ H ₁₁	OCH ₃	-39,82	-3,10	-2,17	1,86	8,71	0,43	-1,58	0,49	1,71

Tabla 39



PRINCIPALES PARÁMETROS DE LAS MOLÉCULAS B67 y B68 CALCULADOS MEDIANTE EL PROGRAMA MOPAC

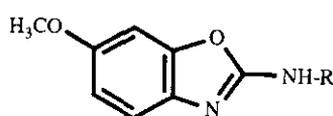
Compuesto	R	R ₁	Hf (Kcal/mol)	E _T (erg/molec) (x10 ⁵)	E _c (erg/molec) (x10 ⁶)	E _{rep.} (erg/molec) (x10 ⁶)	P. I. (Kcal/mol)	μ _x (D)	μ _y (D)	μ _z (D)	μ _T (D)
B67	H	CH ₃	35,41	-2,43	-1,61	1,37	8,58	-2,25	1,86	0	2,92
B68	OCH ₃	H	-27,59	-3,15	-2,15	1,83	8,38	-1,86	2,32	0	2,97

Tabla 40

De los valores indicados en la *tabla 37* puede observarse que los compuesto **B36**, **B37** y **B38** son planos y su momento dipolar está en el plano xy (*Figs. 30* y *31*). De ello cabe deducir la existencia de una total conjugación del anillo bencénico y del de benzoxazol. Asimismo se observa que la introducción de grupos OCH_3 adicionales, no afecta de manera muy notable al potencial de ionización de la molécula. Solamente se refleja en una variación de las componentes μ_x y μ_y .

En el caso de las moléculas **B44**, **B47** y **B48** (*Tabla 38*) se observa que el sistema del heterociclo aromático es plano pero no así la molécula. En las *Figs. 32* y *35* se muestran los momentos dipolares de estas moléculas. Puede observarse, en la series **B44-B48** y **B52-B54**, **B56** y **B57**, que el momento dipolar total tiene una dirección variable dependiendo de la naturaleza del sustituyente y de que el heteroátomo sea O ó S.

Si el heteroátomo es oxígeno el momento dipolar va dirigido hacia el 2º octante (*Figs. 32* y *35*) mientras que si se trata de azufre va dirigido hacia el 8º octante [compuestos **B52** y **B53** (*Fig. 33*)]. La introducción de un nuevo grupo metoxilo cambia el sentido del vector μ (*Fig. 34*). De todo ello cabe deducir que en las estructuras de tipo I el polo negativo de la molécula se encuentra en la zona del oxazol, debido a la



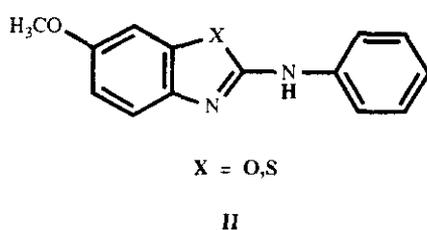
R= alquilo

I

electronegatividad del oxígeno. Por el contrario, en el caso del tiazol, al ser el azufre menos negativo, el momento dipolar se desplaza en dirección y sentido hacia el anillo bencénico (**B52** y **B53**), desplazamiento

que se acentúa, aún más, al introducir un segundo grupo metoxilo (**B56** y **B57**).

En el caso de 2-anilino-6-metoxibenzoxazol (**B48**) y 2-anilino-6-metoxibenzotiazol (**B54**) (**II**) los momentos dipolares se



dirigen hacia valores positivos de z (*Fig. 35*). Ello se debe a la parcial deslocalización de la energía en el grupo fenilamino.

Los compuestos **B67** y **B68** son moléculas totalmente planas, al tener su momento dipolar en el plano xy (*Fig. 36*).

3.2.2. CORRELACIÓN ENTRE LOS RESULTADOS OBTENIDOS POR O.M. Y ALGUNAS PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS Y QUÍMICAS

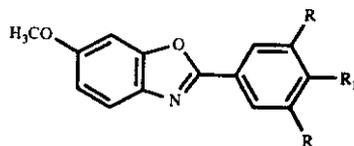
3.2.2.1. CORRELACIÓN ENTRE LA CARGA EFECTIVA Y $\delta^{13}\text{C}$ -RMN

Es de sobra conocido que el apantallamiento electrónico creciente del carbono se correlaciona con su desplazamiento químico. Este criterio se utiliza para analizar la bondad de las hipótesis realizadas para el cálculo por O.M.. Por ello realizamos el ajuste de los valores de $\delta^{13}\text{C}$ (ppm) con la carga de cada átomo, para todos los compuestos ensayados (*Figuras 37-47*) (*Nota: la numeración que aparece en las figuras no se corresponde con la nomenclatura de los compuestos. Por comodidad se ha empleado la indicada en el programa MOPAC*).

La ecuación obtenida para **B48**, que es el que presenta las mejores características para ser usado como sonda fluorescente, ha sido:

$$\delta^{13}\text{C} = 80,6 q + 129,4 \quad r = 0,31$$

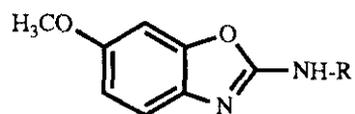
Análogamente se realizó este ajuste para todas las series homólogas, teniendo presente los valores de q (*tablas 24-36*) y $\delta^{13}\text{C}$ (*tablas 60,69,73 y 81*). Las ecuaciones obtenidas fueron:



$$\text{B36 } R=R_1=H \quad \delta^{13}\text{C} = 180,5 q + 142,3 \quad r = 0,7$$

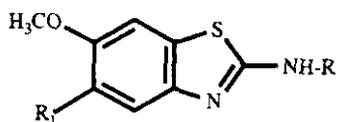
$$\text{B37 } R=H; R_1=\text{OCH}_3 \quad \delta^{13}\text{C} = 125,5 q + 133,9 \quad r = 0,6$$

$$\text{B38 } R=R_1=\text{OCH}_3 \quad \delta^{13}\text{C} = 807,2 q + 237,7 \quad r = 0,9$$



B44 R=CH₃ $\delta^{13}\text{C} = 261,9 q + 117,3$ r = 0,4

B47 R=C₆H₁₁ $\delta^{13}\text{C} = 70,5 q + 67,0$ r = 0,8



B52 R=C₂H₅;R₁=H $\delta^{13}\text{C} = -177,7 q + 83,3$ r = 0,3

B53 R=C₆H₁₁;R₁=H $\delta^{13}\text{C} = -303,3 q + 57,9$ r = 0,3

B56 R=C₂H₅;R₁=OCH₃ $\delta^{13}\text{C} = -265,3 q + 54,2$ r = 0,4

B57 R=C₆H₁₁;R₁=OCH₃ $\delta^{13}\text{C} = -335,9 q + 37,5$ r = 0,5

Compuesto B36

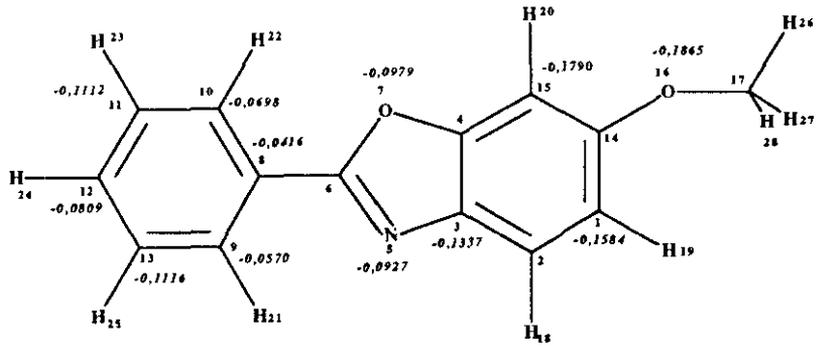


Figura 37

Compuesto B37

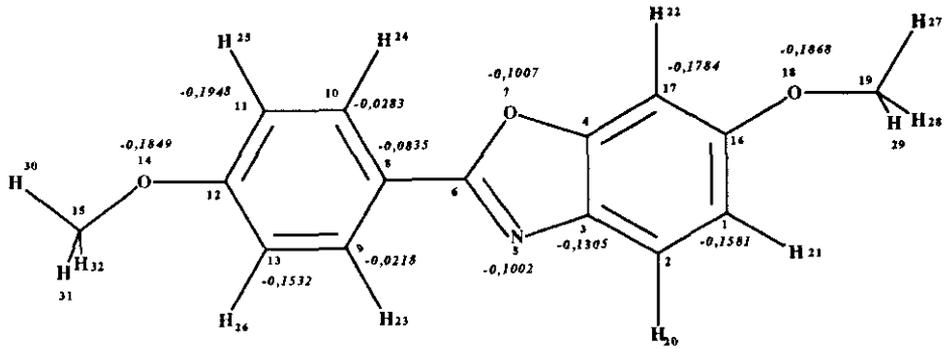


Figura 38

Compuesto B38

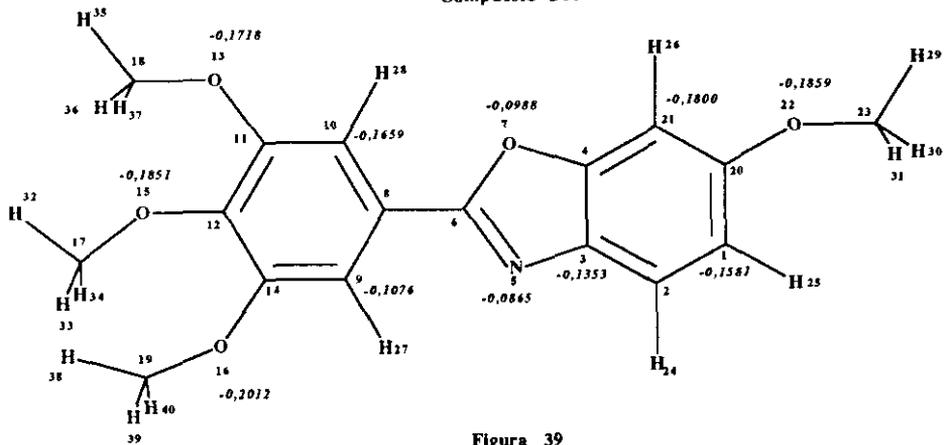
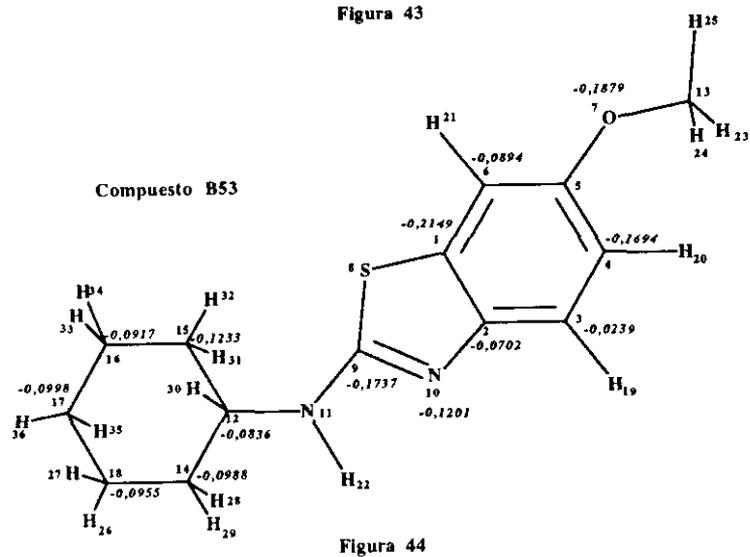
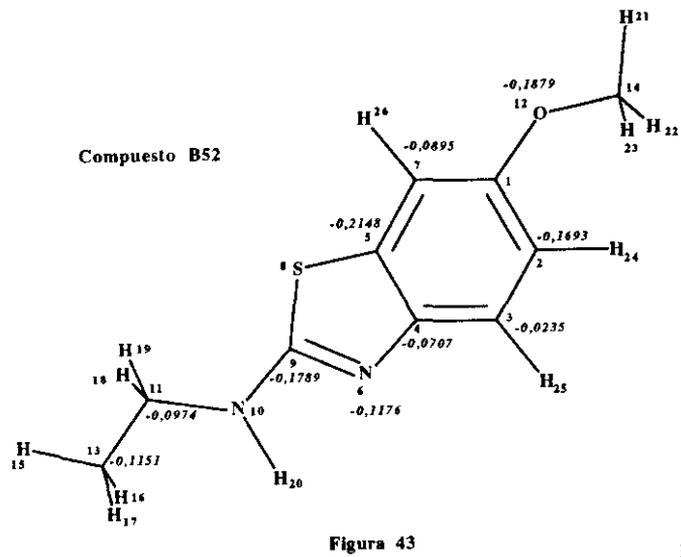
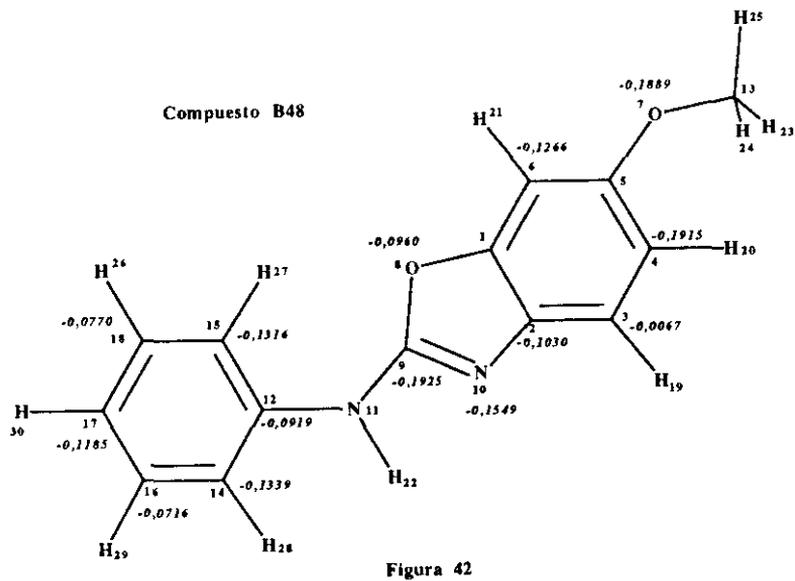
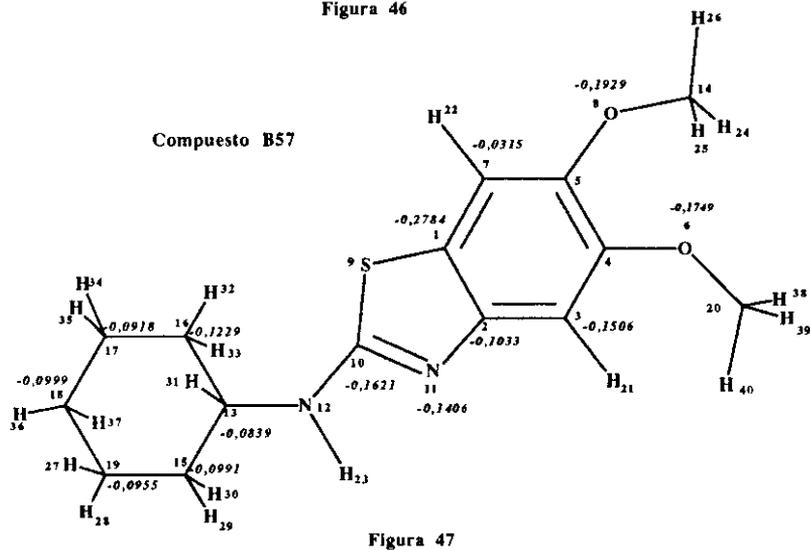
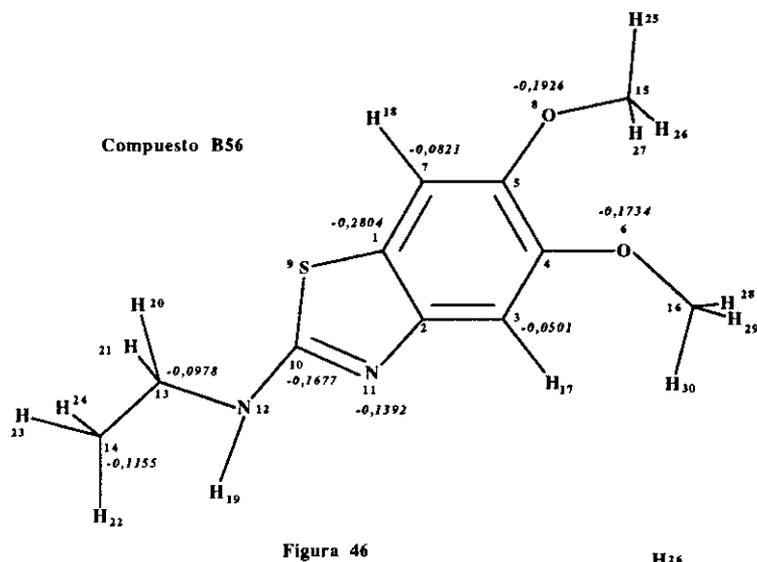
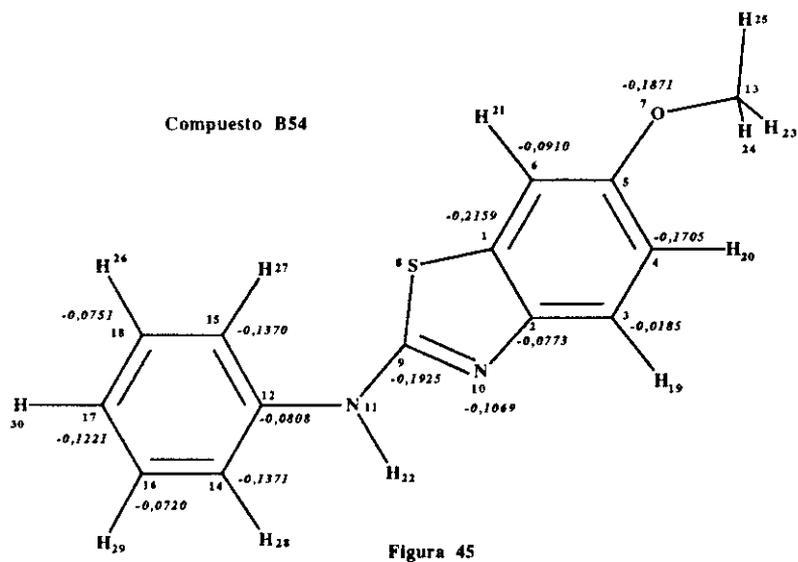


Figura 39





Puede observarse que el ajuste en el caso de las moléculas **B36, B37** y **B38** es mejor que en el caso de los benzotiazoles y benzoxazoles sustituidos con NH-R (**B44-B48** y **B52-B57**). La explicación es evidente, y se relaciona con la bondad del modelo de O.M. para cada tipo de moléculas. Las moléculas **B36, B37** y **B38** son las más conjugadas y con una menor proporción de fenómenos de hiperconjugación (no considerados por el programa MOPAC), por ello la bondad del modelo es grande y el ajuste entre los valores de $\delta^{13}\text{C}$ y q es bueno. Por el contrario, las moléculas **B44, B47, B48, B52, B53, B56** y **B57**, donde la hiperconjugación de los grupos R con el anillo heterocíclico, a través del nitrógeno es grande, presentan unos valores de ajuste pobres.

3.2.2.2. CORRELACIÓN ENTRE LOS RESULTADOS DE O.M. Y LA ORIENTACIÓN EN LA S_E AROMÁTICA

La reacción de sustitución electrofílica aromática es un ejemplo de interacción multicéntrica vía orbitales π . El proceso viene, obviamente, controlado por el orbital LUMO del electrófilo y el HOMO del nucleófilo (anillo aromático) que definen la interacción principal en la ecuación de perturbaciones de KLOPMAN y SALEM^{314,315} [6].

$$\Delta E = - \sum_{ab} (q_a + q_b) \beta_{ab} S_{ab} + \sum_{K>1} \frac{Q_K Q_l}{\epsilon R_{Kl}} + \sum_R \sum_S^{oc\ vac} - \sum_S \sum_R^{oc\ vac} \frac{2 (\sum_{ab} C_{ra} C_{sb} \rho_{ab})^2}{E_R - E_S} \quad [6]$$

donde q_a y q_b son las poblaciones electrónicas en los orbitales atómicos \underline{a} y \underline{b}

β es la integral de resonancia

S es la integral de solapamiento

Q_k y Q_l son las cargas netas de los átomos K y l

α es la constante dieléctrica del microentorno

R_{kl} es la distancia (Å) entre los átomos k y l

C_{ra} y C_{sb} son los coeficientes del orbital atómico \underline{a} ó \underline{b} en el orbital molecular \underline{r} ó \underline{s} , respectivamente

E_R y E_S son las energías de los O.M. R y S.

Dada la complejidad de la ecuación [6] se han desarrollado métodos simplificados que han permitido correlacionar propiedades medibles, por ejemplo, K, ΔG , etc, con parámetros obtenidos directamente del cálculo de O.M.^{313,316,317}. Centrándonos en el caso de la orientación

en la S_E aromática, ésta puede predecirse (supuesto el electrófilo constante) utilizando el concepto de superdeslocalizabilidad introducido por Fukui³¹⁸, que supone que cuando el electrófilo es blando, la contribución del término coulombico a la ecuación [6] es despreciable frente a la del término orbitalario.

Entonces, la orientación en la S_E aromática viene definida por una expresión simplificada [7], derivada del término orbitalario, que es la superdeslocalizabilidad (S_r):

$$S_r = \sum_j^{oc} \frac{C_j^2}{E_j} \quad [7]$$

donde C_j es el coeficiente del átomo a en el O.M. j
 E_j es la energía del O.M. j

Esta ecuación puede reducirse todavía mas, si se tiene presente, solamente, la interacción principal, con lo que S_r se puede escribir como [8]:

$$S_r \approx \frac{C_H^2}{E_H} \quad [8]$$

Utilizando la ecuación [8] se han calculado los valores de S_r para todos los átomos de carbono de cada serie de compuestos.

En las *figuras 48-58* se representan los carbonos que tienen un valor mayor de S_r y del término coulombico, cuyos datos aparecen en la *tabla 41*.

Compuesto	Sr (erg.)	T (culómbico)
B36	-1.7x10 ⁷ -2.0x10 ⁷ -8.2x10 ⁷	-0.1790 (C-15)
B37	-1.6x10 ⁸ -2.2x10 ⁸ -8.3x10 ⁷	-0.1948 (C-11)
B38	-1.4x10 ⁸ -1.8x10 ⁸ -5.0x10 ⁸	-0.1800 (C-21)
B44	-6.1x10 ⁸ -7.0x10 ⁸ -7.4x10 ⁷	-0.1928 (C-4)
B47	-6.0x10 ⁸ -6.9x10 ⁸ -7.5x10 ⁸	-0.1926 (C-4)
B48	-6.0x10 ⁷ -7.2x10 ⁸ -1.1x10 ⁸	-0.1915 (C-4)
B52	-3.2x10 ⁸ -3.9x10 ⁸ -5.6x10 ⁸	-0.1693 (C-2)
B53	-3.8x10 ⁸ -3.9x10 ⁸ -5.7x10 ⁸	-0.1694 (C-4)
B54	-1.9x10 ⁷ -3.2x10 ⁸ -1.3x10 ⁸	-0.1705 (C-4)
B56	-3.3x10 ⁸ -5.6x10 ⁸	-0.0501 (C-3)
B57	-3.4x10 ⁸ -5.5x10 ⁸	-0.1506 (C-3)

Tabla 41

Compuesto B36

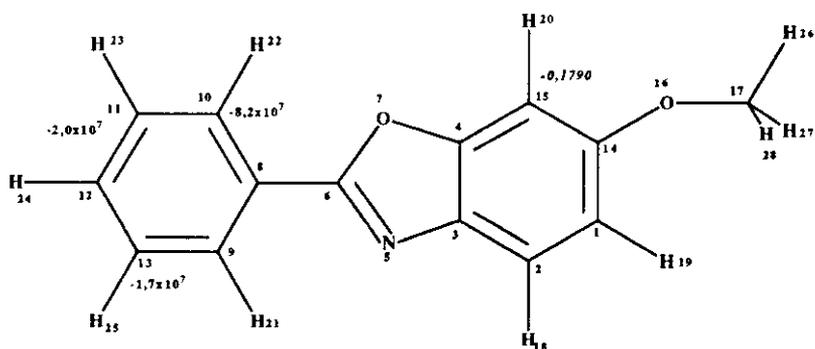


Figura 48

Compuesto B37

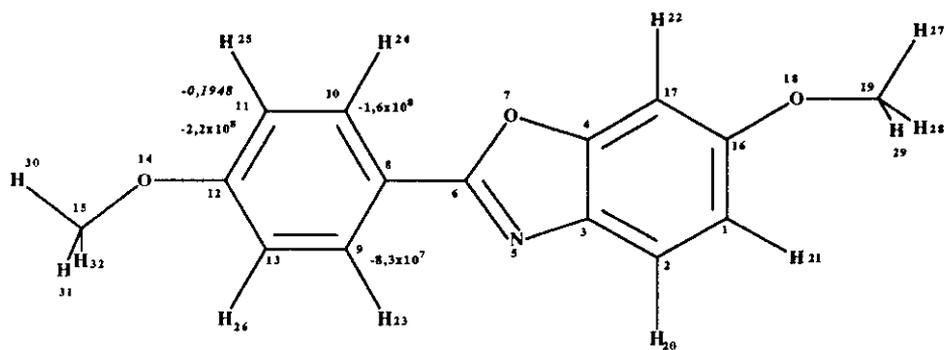


Figura 49

Compuesto B38

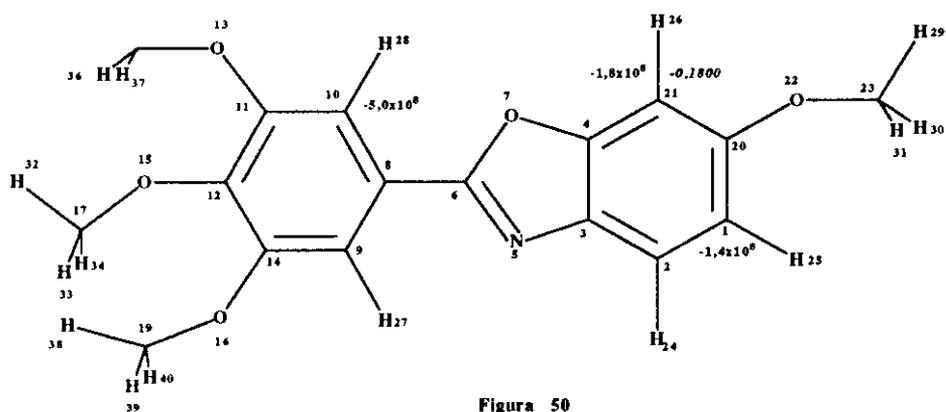


Figura 50

Compuesto B44

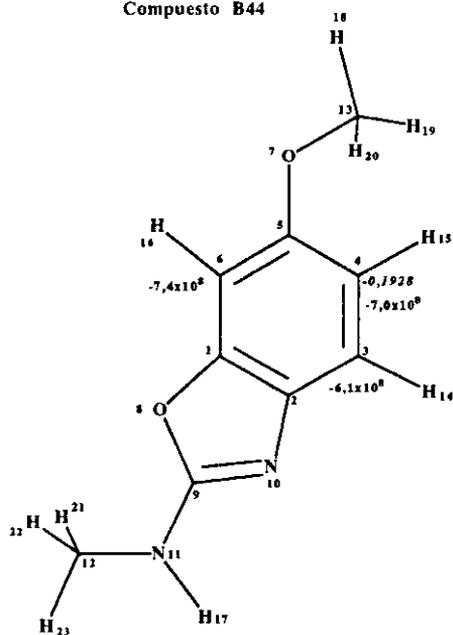


Figura 51

Compuesto B47

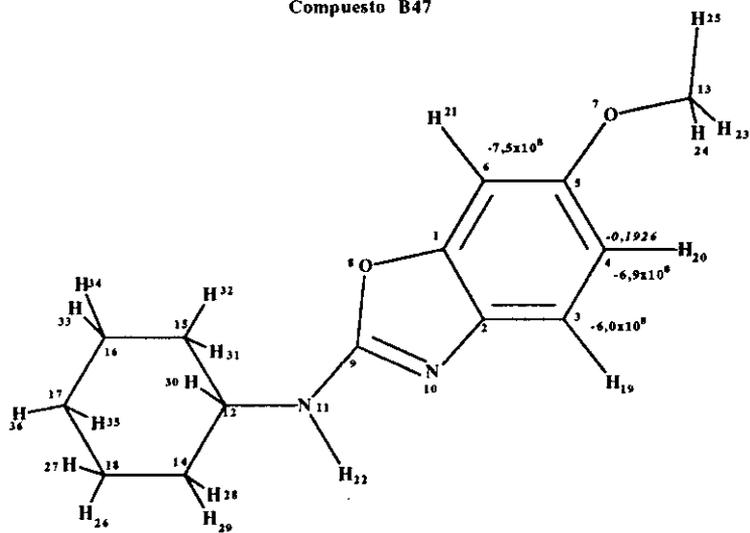


Figura 52

En el caso de los compuestos **B44** y **B47**, donde el sistema conjugado es el mismo, la orientación va dirigida, fundamentalmente, a la posición orto del grupo OCH_3 (C_4 y C_6). En el caso de electrófilos duros, H^+ , NO_2^+ etc, el punto de ataque sería fundamentalmente C_4 , dado la mayor importancia del término culómbico en C_4 que en C_6 .

Cuando se introduce un anillo bencénico como sustituyente del NH, dado que la molécula no es plana (*Figura 53*), la parcial conjugación del par solitario del nitrógeno con el anillo bencénico y la hiperconjugación del enlace N-H, hace que la zona de mayor superdeslocalizabilidad se encuentre en el anillo aromático, pudiendo predecir que esa será la zona de ataque ($\text{C}_{18}, \text{C}_{17}, \text{C}_{16}$). La proporción de ataque a C_{17} (posición para respecto al anillo) aumentará cuánto mayor carga neta tenga el electrófilo, pues C_{17} presenta mayor término culómbico que C_{16} y C_{18} , donde atacarían electrófilos eminentemente blandos.

Por lo que se refiere al anillo de benzoxazol, su carga negativa sobre C_4 es importante, lo cual haría que electrófilos muy duros como T^+ ó D^+ atacaran a esa posición, en competencia con C_{17} , además su término orbitalario es mayor ($\text{C}_4 > \text{C}_{17}$) y aunque tiene menor importancia que en el caso de las moléculas anteriores, podría orientar la S_e aromática hacia esa posición.

En los compuestos **B52** y **B53** se aprecia la misma orientación que en el caso de sus análogos oxigenados, es decir, el C_2 en **B52** y C_4 en **B53** (orto respecto al OCH_3) son los carbonos que tienen mayor término culómbico y orbitalario, si bien los valores de la S_r son menores que en el caso de los benzoxazoles, como cabe esperar de un sistema conjugado con la presencia de orbitales $3d^0$ del S.

En el caso de **B54** el C_4 es el de mayor término culómbico, lo que haría, en el anillo de benzoxazol, a la posición orto respecto al OCH_3 punto de ataque de electrófilos duros. La orientación a $\text{C}_{16}, \text{C}_{17}$ y C_{18} se

mantiene como en **B48**, si bien está mitigada por la presencia de los orbitales $3d^0$ en el sistema conjugado, apreciándose también cierta deslocalizabilidad en los C_{15} y C_{14} , debido al NH en posición orto.

De todo ello cabría deducir que el cambio de O por S, manteniendo la misma orientación, hace al sistema ligeramente menos reactivo frente a la S_E aromática.

La orientación en los compuestos **B56** y **B57** es la esperada por vía clásica. El mayor término orbitalario y culómbico de C_3 haría que la orientación fuera $C_3 > C_7$ para electrófilos duros y sin embargo C_7 tiene mayor término orbitalario. En todo caso, como era de esperar, las zonas de mayor S_r son las correspondientes posiciones orto respecto a los OCH_3 .

En el caso de los fenilbenzoxazoles hay efectos diferentes según el anillo bencénico este sustituido parcial, totalmente o sin sustituir.

Para **B36** y **B38** la S_r iría dirigida al anillo de oxazol y en orto respecto al grupo metoxilo (C_{15} en **B36** y C_{21} en **B38**). Este punto se ve reforzado en su prioridad por tener el mayor término culómbico (lo cual es muy importante en el momento de considerar electrófilos cargados NO_2^+ , H^+ , etc). En el caso de **B36** (sin sustituyentes) el mayor término orbitalario esta localizado en el anillo bencénico (C_{11} y C_{13}).

Curiosamente, si sólo se introduce un grupo OCH_3 en para respecto al anillo aromático (**B37**) se desplaza el lugar de ataque de electrófilos duros hacia el benceno, que es ahora mas rico en electrones, siendo las posiciones de mayor S_r los C_9 y C_{10} y los electrófilos duros atacarían en el C_{11} , que es el de mayor término culómbico.

3.2.3. RELACIÓN ENTRE LA ENERGÍA DE LOS O.M. CALCULADA Y REAL

Las simplificaciones a las que se ve obligado el químico al intentar resolver la ecuación de Schrödinger para moléculas complejas, así como a la suposición de que la molécula se encuentra en estado de reposo, hace que haya una diferencia entre los valores de las energías reales de los O.M. y los calculados para los distintos O.M. por métodos teóricos.

Esta diferencia puede determinarse a partir del salto, detectado en espectroscopía UV-visible, como la banda de absorción a mayor longitud de onda, que se puede describir en la ecuación [9]:

$$E_{UV} = (E_{LUMO} - E_{HOMO}) - \Delta \quad [9]$$

donde Δ es una constante para cada tipo de cromóforo UV, o bien en la ecuación [10], la cual asimila el potencial de ionización a la E_{HOMO} .

$$E_{UV} = (E_{LUMO} - P.I.) - \Delta \quad [10]$$

La bondad de ajuste de los datos experimentales (E_{UV}) a los teóricos, se toma como una medida del ajuste del modelo CLOA a la realidad electrónica de la molécula. Este ajuste se centra en las propiedades de los O.M., en especial en sus coeficientes, mientras que la relación comentada anteriormente, δ^{13C} frente a q (Sección 3.2.2.1.) se centra en la carga efectiva de cada átomo.

En la presente memoria se ha utilizado la ecuación [11] que deriva, evidentemente, de la ecuación [9]:

$$E_{UV} = a \Delta E_{OM} - \Delta \quad [11]$$

donde E_{UV} es la energía de los diferentes saltos, ΔE_{OM} es la diferencia de energía entre los orbitales HOMO-LUMO, HOMO-NLUMO y NHOMO-LUMO, a es la pendiente y Δ es la ordenada en el origen.

Esta expresión, nos permitirá, de manera empírica, asociar cada absorción UV a un salto determinado y comprobar si tenemos una o varias familias de cromóforos UV, en función de los valores de a y de Δ .

En la *figura 59* se muestra el ajuste obtenido entre los valores experimentales y teóricos para el compuesto **B48**.

El valor de la E_{exp} (erg), que se representa en el eje de ordenadas, se ha obtenido a partir de los datos de absorción UV-visible (*Tablas 15-18*), según la ecuación [12]:

$$E = h \nu = h c / \lambda \quad [12]$$

donde h es la constante de Plank ($h = 6,624 \times 10^{-27}$ erg sg), ν es la frecuencia (sg^{-1}), c es la velocidad de la luz ($c = 3 \times 10^{10}$ cm sg^{-1}) y λ es la longitud de onda experimental a la que tiene lugar la absorción (cm).

Asímismo, los valores de ΔE_{OM} (erg), que se representan en el eje de abcisas, corresponden a los saltos energéticos teóricos entre los O.M. HOMO-LUMO, NHOMO-LUMO y HOMO-NLUMO. Los valores de energía, de cada O.M., se obtuvieron a partir del programa MOPAC, en unidades atómicas de energía (Hartree), cuya equivalencia en ergios es la siguiente: 1 Hartree = $4,359 \times 10^{-11}$ erg/moléc.

Se calcula el ΔE y se correlaciona con la E_{exp} .

AJUSTE ENTRE E_{UV} Y $E_{teórica}$ DE O.M. DEL COMPUESTO B48

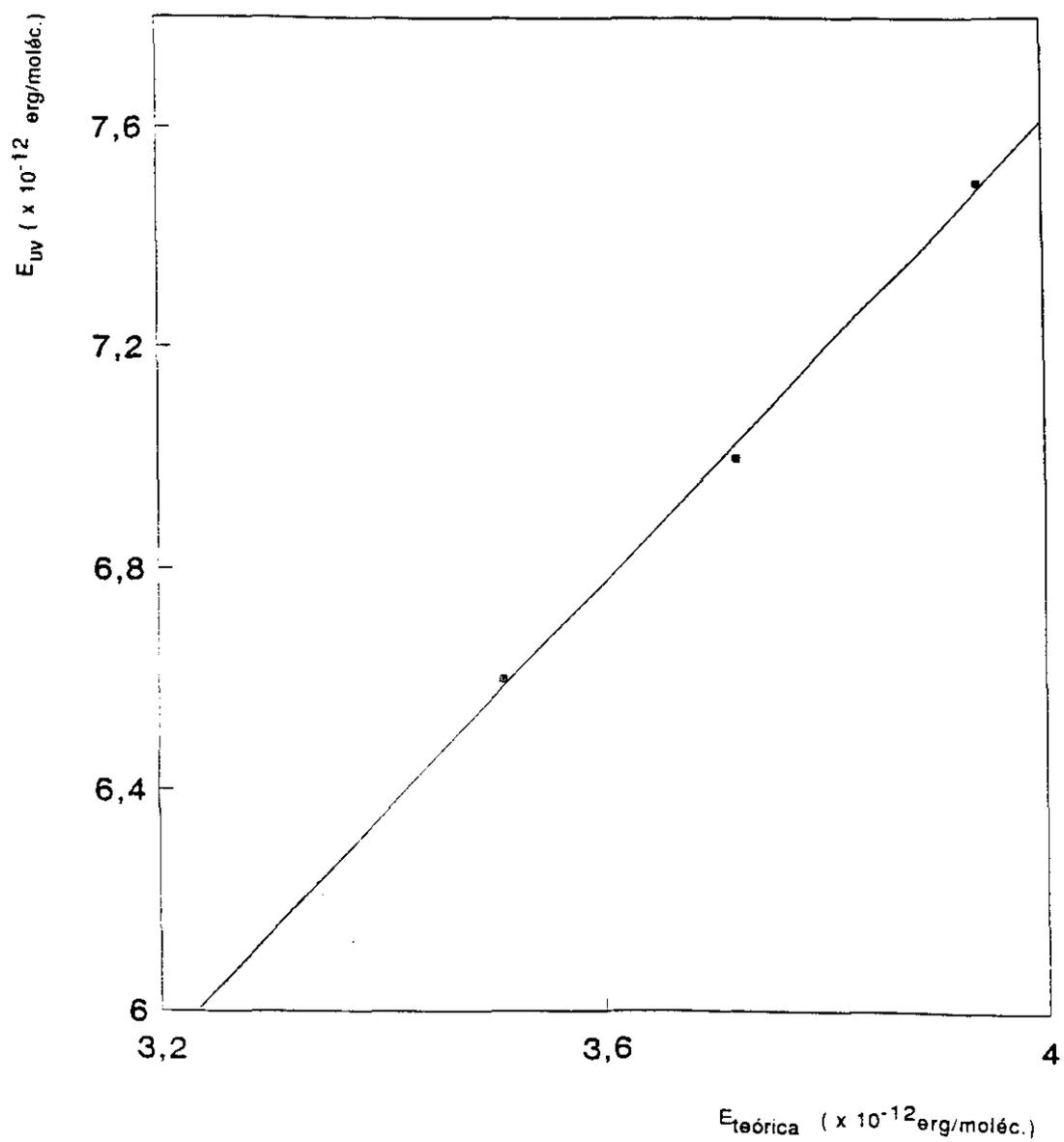


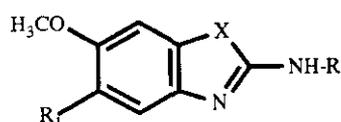
Figura 59

Así, por ejemplo, para el compuesto **B48** (2-fenilamino-6-metoxi-benzoxazol), los valores a representar serían los siguientes:

$$E_{\text{exp}} (\times 10^{-10} \text{ erg/moléc.}) \quad \Delta E_{\text{Teórica}} (\times 10^{-10} \text{ erg/moléc.})$$

0,075	3,94 ($E_{\text{NH-L}}$)
0,070	3,72 ($E_{\text{H-NL}}$)
0,066	3,51 ($E_{\text{H-L}}$)

En los demás casos, se obtuvieron ecuaciones de ajuste similares, indicándose en la *tabla 46* un resumen de los valores de Δ y de a , hallados para los compuestos **B44-B57**, los cuales no presentaron variación en su espectro UV al realizar el espectro en metanol, acetonitrilo y 1,4-dioxano.



DATOS DE Δ , PENDIENTE (a) Y COEFICIENTE DE CORRELACIÓN (r) PARA **B44-B48** Y **B52-B57**

Compuesto	R	R ₁	X	Δ ($\times 10^{-12}$ erg/moléc)	a ($\times 10^{-2}$)	r
B44	CH ₃	H	O	-3,0	2,7	0,99
B47	C ₆ H ₁₁	H	O	-3,0	2,6	0,99
B48	C ₆ H ₅	H	O	-0,76	2,1	0,99
B52	C ₂ H ₅	H	S	-26	10	0,98
B53	C ₆ H ₁₁	H	S	-26	10	0,98
B54	C ₆ H ₅	H	S	-11	5,5	0,94
B56	C ₂ H ₅	OCH ₃	S	-34	11	0,99
B57	C ₆ H ₁₁	OCH ₃	S	-34	11	0,99

Tabla 46

Puede apreciarse:

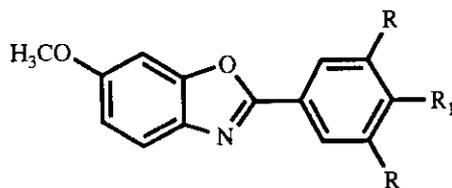
a) el excelente ajuste obtenido en todos los casos.

b) la existencia de dos familias de compuestos, una asociada a los benzoxazoles (**B44-B48**) y otra a los benzotiazoles (**B52-B57**), como se desprende de los valores de Δ y a .

c) de los datos indicados en la *tabla 46*, cabe deducir que en estas moléculas, no planas, no existe una conjugación apreciable entre el anillo de benceno y el heterociclo (compuestos **B48** y **B54**) pues la variación del valor de Δ y a respecto al caso de R = alquilo puede considerarse dentro del error experimental. Esto justifica la desviación de la linealidad observada para estos compuestos, al representar $\delta^{13}\text{C}$ frente a q , y que se ha de atribuir a fenómenos de hiperconjugación existentes en la molécula y no considerados por el programa MOPAC, que afectan de manera importante a la carga real de los átomos.

d) tampoco se aprecia una influencia apreciable, en el patrón electrónico de la molécula, al sustituir el oxígeno por azufre, ni al introducir nuevos grupos metoxilo. De todo ello cabe deducir que los orbitales HOMO y LUMO, así como sus inmediatos NHOMO y NLUMO, están sólo relacionados con el anillo de benzotiazol o benzoxazol, y por tanto, que dicho anillo es el cromóforo a considerar en los espectros UV-visible y de fluorescencia.

En el caso de las moléculas planas **B36-B38** se aprecian muy ligeras variaciones en el espectro UV-visible en función de la constante dieléctrica del medio en que se realizó el espectro. No obstante, estas variaciones se pueden considerar no significativas dentro del error experimental (*Tabla 47*).



Datos de Δ ($\times 10^{-10}$ erg/moléc.), pendiente (a) y coeficiente de correlación (r), en diferentes disolventes de **B36-B38**

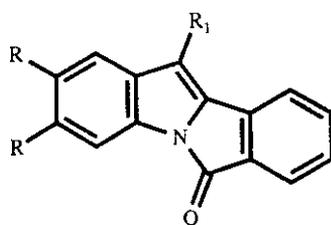
Compuesto	R_1	R	Δ	Δ	Δ	a		r	
			CH ₃ CN	Dioxano	Metanol	($\times 10^{-2}$)			
B36	H	H	-0,2	-0,2	-0,2	7,8 ^a	6,4 ^b	0,89 ^a	0,96 ^b
B37	OCH ₃	H	-0,2	-0,1	-0,2	7,9 ^c	5,5 ^d	0,92 ^c	0,83 ^d
B38	OCH ₃	OCH ₃	-0,2			7,6		0,99	

^a Metanol ^b CH₃CN y Dioxano ^c CH₃CN y Metanol ^d Dioxano

Tabla 47

De ello cabe deducir que el nivel energético de los orbitales moleculares de las moléculas no se ve alterado por la constante dieléctrica del medio, o lo que es lo mismo, que la molécula, en estado fundamental, no sufre alteración de su geometría por efecto del disolvente, ya que esta se traduciría en una alteración de los valores de las integrales de resonancia β y de solapamiento S , y, en consecuencia, en una alteración de los niveles energéticos relativos de los O.M. existentes en la molécula.

En el caso de las estructuras policíclicas **B67** y **B68** se han obtenido valores similares de Δ y a (*Tabla 48*).



Datos de Δ ($\times 10^{-10}$ erg/moléc.), pendiente (a) y (r) para **B67** y **B68**

Compuesto	R	R ₁	Δ	a	r
B67	H	CH ₃	-0,3	0,1	0,99
B68	OCH ₃	H	-0,2	0,1	0,92

Tabla 48

4. PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión, sin corregir, han sido determinados en todos los casos sobre capilar abierto, empleando un aparato Büchi.

Los microanálisis por combustión se han realizado en nuestro Departamento y en el Instituto de Química Orgánica con analizadores elementales Perkin Elmer 2400 CHN y Perkin Elmer 240 B respectivamente.

Las medidas espectroscópicas se han llevado a cabo en los siguientes instrumentos:

a) Infrarrojo (KBr o película líquida sobre NaCl) : Perkin Elmer 577.

b) ^1H -RMN : Hitachi Perkin Elmer R-24 (60 MHz), Varian VXR 300-S (300 MHz), con TMS como patrón interno.

c) ^{13}C -RMN : Varian VXR 300-S (75,43 MHz), con TMS como patrón interno.

d) Masas : Espectrómetro Hitachi Perkin Elmer RMU 6M.

f) Ultravioleta : Shimadzu UV-2100.

g) *Fluorescencia* : Espectrofotómetro de fluorescencia Perkin Elmer MPF-44A.

El seguimiento de las reacciones por cromatografía en capa fina se realizó en placas de silicagel SCHARLAU SiF_{254} . Para las separaciones por cromatografía en columna se ha empleado silicagel (SDS 230-400 mesh).

En las reacciones con radiación ultrasónica se ha utilizado un baño de limpieza por ultrasonido de Bronson Co. (150 W, 50-55 KHz).

Los reactivos empleados, en los procedimientos descritos, son de procedencia comercial, salvo que se indique lo contrario.

BENZANILIDAS (B1-B12)

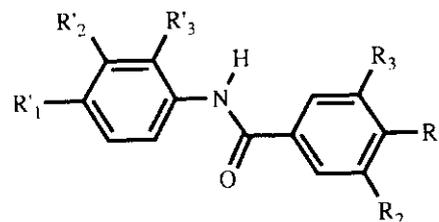
A una solución de 0,025 moles del cloruro de benzoilo correspondiente en 20 ml de tolueno seco, se le añade, gota a gota, una solución de 0,05 moles de anilina sustituida en 20 ml de tolueno seco. La mezcla se calienta a reflujo, con agitación, durante 2 horas.

El precipitado obtenido, que corresponde a la amida esperada, se filtra y se lava sucesivamente con HCl diluido, agua y NaOH diluida. Las aguas madres de la reacción se lavan, a su vez, con HCl diluido, agua y NaOH diluida, se desecan sobre sulfato sódico anhidro y se concentran a vacío, obteniéndose una cantidad adicional de producto.

El producto **B5** precipitó íntegramente de las aguas madres de la reacción; en cambio los productos **B9** y **B11** permanecieron disueltos.

Para el producto **B12** se empleó diclorometano seco como disolvente de la reacción, en lugar de tolueno seco.

Las *tablas 49* y *50* recogen las características físicas y espectroscópicas de las amidas sintetizadas.

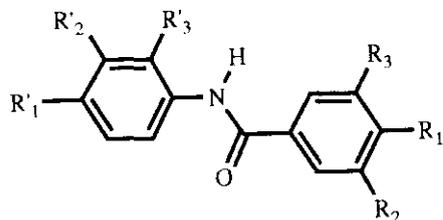


DATOS FÍSICOS Y DE IR DE LOS COMPUESTOS B1-B12

Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R' ₁	R' ₂	R' ₃	Rdto./%	P.f./°C (Etanol)	IR (KBr; $\nu_{\text{cm}^{-1}}$)			P.f./°C (Lit.)
									NH	CO (I)	CO (II)	
B1	H	H	H	H	H	H	85	159-161	3350	1650	1530	161 ³¹⁹
B2	H	H	H	OCH ₃	H	H	98	156-158	3350	1650	1520	156 ²⁴⁰
B3	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H	H	85	199-201	3310	1650	1510	202 ³²⁰
B4	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	52	157-159	3200	1660	1505	158,5-159 ³²¹
B5	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	92	168-169	3250	1650	1510	166 ³²²
B6	H	H	H	H	H	OCH ₃	82	71-72*	3400	1660	1520	66-67 ^{323*}
B7	H	H	H	H	OCH ₃	H	52	111-114	3300	1650	1520	110,5-111,5 ³²⁴
B8	H	H	H	CH ₃	H	H	86	154-157	3300	1650	1520	158 ³²⁵
B9	H	H	H	Cl	H	Cl	61	115-117	3250	1650	1500	115 ³²⁶
B10	H	H	H	H	Cl	H	70	122-124	3250	1650	1525	120-122 ³²⁷
B11	H	H	H	F	H	H	92	181-184	3350	1650	1525	184-185 ³²⁸
B12	H	H	H	(CH ₃) ₂ N	H	H	41	225-226	3250	1650	1520	223-224 ³²⁷

*Recristaliza de éter etílico *MeOH/H₂O

Tabla 49

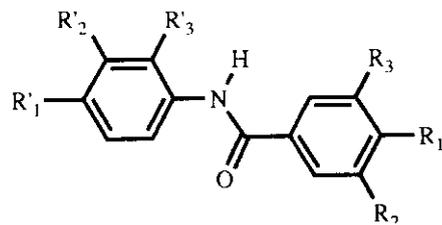


Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R' ₁	R' ₂	R' ₃
B1	H	H	H	H	H	H
B2	H	H	H	OCH ₃	H	H
B3	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H	H
B4	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H
B5	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H
B6	H	H	H	H	H	OCH ₃

DATOS DE ¹H-RMN, δ ppm (TMS), J=Hz DE LOS COMPUESTOS **B1-B6**

Compuesto	Disolv. MHz	NH (s,1H)	H _{2,6}	H _{3,5}	H ₄	H _{2'}	H _{6'}	H _{3'}	H _{5'}	H _{4'}	OCH ₃
B1	DMSO-d ₆ 60	10,55	7,10-8,20 (m,10H)								
B2	DMSO-d ₆ 60	10,20	8,10 (m,2H)	7,70 (m,3H)		7,85 (d,2H,J=9)		7,05 (d,2H,J=9)		----	3,85(s,3H)
B3	DMSO-d ₆ 300	9,96	7,94 (d,2H,J=8,9)	7,05 (d,2H,J=8,9)	----	7,66 (d,2H,J=9)		6,91 (d,2H,J=9)		----	3,83(s,3H) 3,74(s,3H)
B4	CDCl ₃ 300	8,56	7,26 (s,2H)	-----		7,71 (d,2H,J=8,9)		7,04 (d,2H,J=8,9)		----	4,06;4,01; 4,00;3,98 (4s,12H)
B5	DMSO-d ₆ 60	10,10	8,00 (m,2H)	7,55 (m,3H)		7,35 (d,1H,J=4)	7,55 (dd,1H,J=9; J=4)	----	6,95 (d,1H,J=9)	----	3,80(s,6H)
B6	CDCl ₃ 300	8,55	7,88 (m,2H)	7,50 (m,3H)		----	8,55 (dd,1H, J=7,8;J=2)	6,89 (dd,1H, J=7,8;J=1,7)	7,00 (*t*d,1H, J=7,8;J=7,5; J=1,7)	7,06 (*t*d,1H, J=7,8;J=7,5; J=2)	3,89(s,3H)

Tabla 50



Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R' ₁	R' ₂	R' ₃
B7	H	H	H	H	OCH ₃	H
B8	H	H	H	CH ₃	H	H
B9	H	H	H	Cl	H	Cl
B10	H	H	H	H	Cl	H
B11	H	H	H	F	H	H
B12	H	H	H	(CH ₃) ₂ N	H	H

DATOS DE ¹H-RMN (300 MHz;CDCl₃;TMS) δ ppm, J=Hz DE LOS COMPUESTOS **B7-B12**

Compuesto	NH (s,1H)	H _{2,6}	H _{3,5}	H ₄	H _{2'}	H _{6'}	H _{3'}	H _{5'}	H _{4'}	R
B7	7,97	7,84 (m,2H)	7,45 (m,3H)		7,51 (^t t',1H, J=2,4;J=1,8)	7,10 (ddd,1H, J=8,1;J=2,6; J=1,8)	---	7,23 (t,1H, J=8,1)	6,78 (ddd,1H, J=8,1;J=2,4; J=2,6)	3,81(s,3H) OCH ₃
B8	8,04	7,82 (m,2H)	7,43 (m,3H)		7,50 (d,2H,J=8,5)		7,12 (d,2H,J=8,5)	---	---	2,31(s,3H) CH ₃
B9	8,37	7,88 (m,2H)	7,53 (m,3H)		---	8,50 (d,1H,J=8,9)	7,39 (d,1H,J=2,2)	7,28 (dd,1H, J=2,2;J=8,9)	---	---
B10	8,27	7,80 (m,2H)	7,39 (m,2H)	7,21 (m,1H)	7,74 (t,1H,J=2)	7,47 (ddd,1H, J=7,2;J=2; J=3)	---	7,50 (^t t',1H, J=7,2)	7,08 (ddd,1H, J=7,2;J=3; J=2)	---
B11*	10,22	7,98 (m,2H)	7,57 (m,3H)		7,82 (dd,2H,J=9;J=5)		7,22 (dd,2H,J=8,8;J=9)	---	---	---
B12*	10,00	7,96 (m,2H)	7,54 (m,3H)		7,60 (d,2H,J=9)		6,75 (d,2H,J=9)	---	---	2,90(s,6H) (CH ₃) ₂ N

* DMSO-d₆

Tabla 50 (Continuación)

SINTESIS DE N-ETIL-4,4'-DIMETOXIBENZANILIDA (B15)

N-ETIL-p-METOXIFORMANILIDA (B13)

10 g (0,08 moles) de p-anisidina, 17,8 g (0,12 moles) de ortoformiato de etilo y 0,4 g de ácido sulfúrico concentrado se calientan con agitación, en un matraz provisto de refrigerante de destilación, a 105°C durante una hora. Al subir la temperatura en el interior del matraz a 65°C comienza a destilar etanol, recogándose 11,5 ml.

Al cabo de la hora se sube la temperatura del baño a 175°C y se mantiene durante media hora.

La mezcla de la reacción se enfría y destila a vacío recogándose primero a 25°C y 20 mm de Hg ortoformiato de etilo sin reaccionar, obteniéndose posteriormente la formanilida como un aceite amarillo.

Punto de ebullición : 185°C/20 mm; P.e.lit. 160-175°C/7 mm ³²⁸.

Rendimiento : 9,9 g (68%).

IR (KBr) ν : 1670 y 1505 cm^{-1} .

¹H-RMN (60 MHz; CDCl₃) δ ppm : 8,35 (s, 1H, CHO); 7,10 y 7,00 (2d, 4H, J=8 Hz, Ar-H); 3,85 (s, 3H, OCH₃); 3,75 (q, 2H, J=7 Hz, CH₂); 1,10 (t, 3H, J=7 Hz, CH₃).

N-ETIL-p-ANISIDINA (B14)

9,9 g (0,05 moles) de N-etil-p-metoxiformanilida **B13** se calientan a reflujo, en 26 ml de HCl al 10%, durante una hora con agitación vigorosa, observándose la disolución de **B13**. La mezcla de la reacción se enfría en baño de hielo, se neutraliza y se satura con carbonato potásico. El aceite formado se extrae con éter. La fase etérea se lava con

agua de hielo, se seca con sulfato sódico anhidro, se concentra y se purifica por destilación a vacío (Kugelrohr).

Punto de ebullición : 90°C/1 mm; P.e.lit. 88°C/2 mm ³²⁹.

Rendimiento : 6,9 g (82,6%).

IR (KBr) ν : 3370, 1615, 1510 y 1230 cm^{-1} .

¹H-RMN (60 MHz; CDCl_3) δ ppm : 6,70 (d, 2H, J=8 Hz, H-3,5); 6,45 (d, 2H, J=8 Hz, H-2,6); 3,65 (s, 3H, OCH_3); 3,05 (q, 2H, J=7 Hz, CH_2); 1,15 (t, 3H, J=7 Hz, CH_3).

N-ETIL-4,4'-DIMETOXIBENZANILIDA (B15)

Siguiendo el método descrito para los productos **B1-B12** se obtiene **B15** con un rendimiento del 65,6%, que se purifica por destilación a vacío (250°C a 1 mm).

Punto de fusión : 200-202°C

IR (KBr) ν : 1635, 1605, 1570 y 1510 cm^{-1} .

¹H-RMN (300 MHz; CDCl_3) δ ppm : 7,26 (d, 2H, J=8,9 Hz, H-2,6); 6,94 (d, 2H, J=8,9 Hz, H-2',6'); 6,75 (d, 2H, J=8,9 Hz, H-3',5'); 6,65 (d, 2H, J=8,9 Hz, H-3,5); 3,92 (q, 2H, J=7,1 Hz, CH_2); 3,75 (s, 3H, OCH_3); 3,72 (s, 3H, OCH_3); 1,19 (t, 3H, J=7,4 Hz, CH_3).

Análisis elemental de **B15** :

Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: C = 71,57% H = 6,71% N = 4,91%

Encontrado : C = 71,39% H = 6,55% N = 4,61%

p-METOXIACETANILIDA (B16)

3 g (0,024 moles) de p-anisidina se adicionan, con agitación, sobre 4,1 g de anhídrido acético glacial. Al iniciarse la reacción exotérmica se adicionan 3 gotas de ácido sulfúrico concentrado, continuando la

agitación durante 5 minutos. A la mezcla espesa obtenida se adiciona agua y se filtra a vacío.

Rendimiento : 3,5 g (53%).

Punto de fusión : 128-130°C (Etanol); P.f.lit. 130-132°C ³³⁰.

IR (KBr) ν : 3250 (N-H), 1650, 1605, 1560, 1510 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃) δ ppm : 7,99 (s, 1H, NH); 7,38 (d, 2H, J=9 Hz, H-2,6); 6,70 (d, 2H, J=9 Hz, H-3,5); 3,76 (s, 3H, OCH₃); 2,10 (s, 3H, CH₃).

3-ALQUIL O ARIL-1-ARILUREAS (B17-B24)

0,05 moles de isocianato de arilo o alquilo se adicionan a una solución de 0,05 moles de p-anisidina o 3,4-dimetoxianilina disuelta en 20 ml de diclorometano seco con agitación. La mezcla se calienta a reflujo durante 2-6 horas.

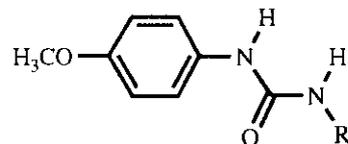
El precipitado formado se filtra y se recristaliza a partir de etanol.

Los datos físicos, analíticos y espectroscópicos se recogen en las *tablas 51 y 52*.

DATOS ANALÍTICOS DE LOS COMPUESTOS **B18-B20** y **B22-B24**

Compuesto	Fórmula	PM	Análisis elemental					
			Calculado			Encontrado		
			N	C	H	N	C	H
B18	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₂	208,2	13,45	63,44	7,74	13,40	63,46	7,76
B19	C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₂	222,3	12,60	64,84	8,17	12,59	65,01	8,20
B20	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂	248,3	11,28	67,72	8,13	11,27	67,73	8,16
B22	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₃	210,2	13,33	57,13	6,71	13,27	57,06	6,75
B23	C ₁₃ H ₂₂ N ₂ O ₃	278,3	10,06	64,73	7,97	9,98	64,80	8,00
B24	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₃	272,3	10,30	66,17	5,92	10,73	66,39	5,89

Tabla 51

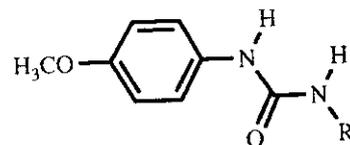


DATOS FÍSICOS Y ESPECTROSCÓPICOS DE LOS COMPUESTOS B17-B21

Compuesto	R	Rdto./%	P.f./°C (Etanol)	IR (KBr; ν_{max} /cm ⁻¹)			¹ H-RMN, δ ppm (TMS), J=Hz						
				NH	C=O	OCH ₃	Disolv. MHz	OCH ₃	N ₁ H	N ₂ H	H _{2,6}	H _{3,5}	R
B17	CH ₃	76	162-164 ^a	3310	1640	1240	DMSO-d ₆ 60	3,95 s	8,50 s	6,20 (q, J=4)	7,60 (d, 2H, J=9)	7,10 (d, 2H, J=9)	2,90 (d, 3H, J=4) CH ₃
B18	CH(CH ₃) ₂	56	147-149	3300	1640	1245	DMSO-d ₆ 60	3,95 s	8,35 s	6,15 d	7,60 (d, 2H, J=9)	7,10 (d, 2H, J=9)	3,95 (m, 1H, CH) 1,35 (d, 6H, J=7) 2xCH ₃
B19	C(CH ₃) ₃	94	129-131	3360 3300	1620	1245	DMSO-d ₆ 60	3,70 s	8,00 s	5,85 s	7,30 (d, 2H, J=9)	6,80 (d, 2H, J=9)	1,25 (s, 9H) 3xCH ₃
B20	C ₆ H ₁₁	91	173-175	3300	1625	1240	CF ₃ COOH 60	3,95 s	c	c	7,30 (d, 2H, J=9)	7,05 (d, 2H, J=9)	2,10-1,00 (m, 11H)
B21	C ₆ H ₅	59	190-192 ^a	3250	1630	1240	DMSO-d ₆ 300	3,71 s	8,57 s	8,46 s	7,37 (d, 2H, J=9)	6,87 (d, 2H, J=9)	7,46 (m, 2H, H _{2,6}) 7,27 (m, 2H, H _{3,5}) 6,95 (m, 1H, H ₄)

^aP.f.lit. 164°C ³³¹ ^bP.f.lit. 191-193°C ³³² c No se ha detectado

Tabla 52



DATOS FÍSICOS Y ESPECTROSCÓPICOS DE LOS COMPUESTOS B22-B24

Compuesto	R	Rdto./%	P.f./°C (Etanol)	IR (KBr; ν_{max} /cm ⁻¹)				¹ H-RMN (300 MHz; DMSO-d ₆ ; TMS) δ ppm, J=Hz					
				NH	C=O	OCH ₃	OCH ₃	N ₁ H	N ₃ H	H ₂	H ₅	H ₆	R
B22	CH ₃	71	169-171	3310 3260	1630	1230	3,70 3,68 (s,6H)	8,29 s	5,89 (q,J=4,5)	7,15 (s,1H)	6,80 (m,2H)		2,62 (d,3H,J=4,5) CH ₃
B23	C ₆ H ₁₁	99	159-161	3310 3280	1630	1240	3,73 3,71 (s,6H)	8,14 s	5,97 (d,J=7,8)	7,19 (d,1H, J _m =2,2)	6,83 (d,1H, J _e =8,8)	6,77 (dd,1H,J=8,8; J=2,2)	3,47(m,1H,H ₁) 1,81(m,2H) 1,69(m,2H) 1,57(m,1H) 1,25(m,5H)
B24	C ₆ H ₅	76	175-178	3280	1620	1235	3,79 3,76 (s,6H)	8,64* s	8,57* s	7,26 (s,1H)	6,92 (m,2H)		7,49 (d,2H,J=8,5;H _{1,2}) 7,32 (^t t',2H,J=7,3; J=8,5;H _{3,4}) 7,01 (^t t''t',1H,J=7,3;H ₅)

* Señales que no pudieron asignarse con seguridad

Tabla 52 (Continuación)

N-(p-DIMETILAMINOFENIL)-N'-FENILUREA (B25)

Siguiendo el método descrito para las ureas **B17-B24**, empleando isocianato de fenilo y p-dimetilaminoanilina, durante 6 h, se obtiene N-(p-dimetilaminofenil)-N'-fenilurea, con rendimiento del 77%.

Punto de fusión : 208-210°C (Etanol); P.f.lit. 207-208°C ³³³.

IR (KBr) ν : 3310, 1650 cm^{-1} .

¹H-RMN (300 MHz; DMSO-d₆) δ ppm : 8,60 y 8,37 (2s, 2H, NH); 7,51 (d, 2H, J=8 Hz, H-2,6); 7,33 (m, 4H, H-2',3',5',6'); 7,01 (t, 1H, J=7,3 Hz, H-4'); 6,76 (d, 2H, J=8 Hz, H-3,5); 2,90 (s, 6H, N(CH₃)₂).

p-METOXIFENILUREA (B26)

3 g (0,018 moles) de clorhidrato de p-anisidina (obtenido a partir de una disolución de p-anisidina en acetona y ácido clorhídrico concentrado) y 1,5 g (0,018 moles) de cianato potásico se suspenden en 20 ml de agua y se calientan 30 minutos a reflujo. El precipitado formado se filtra una vez fría la reacción.

Rendimiento : 2,45 g (79%).

Punto de fusión : 168-170°C (Agua); P.f.lit. 168°C ^{334,298}.

IR (KBr) ν : 3490, 3345, 3300, 1650 cm^{-1} .

¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃) δ ppm : 8,30 (s, 1H, N(1)-H); 7,29 (d, 2H, J=9 Hz, H-2',6'); 6,80 (d, 2H, J=9 Hz, H-3',5'); 5,71 (s, 2H, N(2)-H₂); 3,69 (s, 3H, OCH₃).

N-(p-METOXIFENIL)-p-TOLUENOSULFONAMIDA (B27)

4 g de p-anisidina (0,032 moles), 6,1 g de cloruro de p-toluenosulfonilo (0,032 moles) y 12 g de acetato sódico en 45 ml de etanol 65%

se calientan a reflujo en baño maría durante 4 h. Se concentra, disuelve en éter y se lava con agua para eliminar el acetato sódico. La solución etérea se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra.

Rendimiento : 6,7 g (74%).

Punto de fusión : 111-114°C (Etanol); P.f.lit. 114°C ^{249,250}.

IR (KBr) ν : 3270, 1330, 1160 cm^{-1} .

¹H-RMN (60 MHz; CDCl_3) δ ppm : 7,70 (d, 2H, J=7 Hz, H-2,6); 7,25 (d, 2H, J=7 Hz, H-3,5); 7,10 (d, 2H, J=7 Hz, H-2',6'); 6,75 (d, 2H, J=7 Hz, H-3',5'); 3,75 (s, 3H, OCH_3); 2,35 (s, 3H, CH_3).

p-TOLUENOSULFONAMIDA (B28)

A una solución de trifluoroacetato de talio (4,8 mmoles) en 10 ml de ácido trifluoroacético se adicionan 2,4 mmoles de N-(p-metoxifenil)-p-toluenosulfonamida (B27), agitándose la mezcla de la reacción a temperatura ambiente, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 1 h.

La mezcla de reacción se vierte sobre 30 ml de agua, se basicifica con amoníaco al 22% y se extrae con 4x20 ml de cloroformo. La solución orgánica se lava con agua, se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra.

El residuo se cromatografía por columna de silicagel, empleando tolueno/acetato de etilo (7/3) como eluyente, recogándose la p-toluenosulfonamida como primera fracción ($R_f = 0,4$).

Rendimiento : 190 mg (61%).

Punto de fusión : 135-136°C (H_2O); P.f.lit. 137,5°C ³³⁵.

IR (KBr) ν : 3750 y 3250 (NH_2), 1300, 1150 cm^{-1} .

¹H-RMN (300 MHz; DMSO-d_6) δ ppm : 7,71 (d, 2H, J=8,4 Hz, H-2,6); 7,35 (d, 2H, J=8,4 Hz, H-3,5); 7,27 (s, 2H, NH_2); 2,36 (s, 3H, CH_3).

^{13}C -RMN (75,43 MHz; DMSO- d_6) δ ppm : 142,0 (C-4); 141,6 (C-1); 129,5 (C-3,5); 125,8 (C-2,6); 21,1 (CH_3).

Análisis elemental de **B28** :

Calculado para $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$: C = 49,10% H = 5,30% N = 8,18%

Encontrado : C = 49,13% H = 5,13% N = 7,98%

3-ALQUIL O ARIL-1-ARILTIOUREAS (B29-B35)

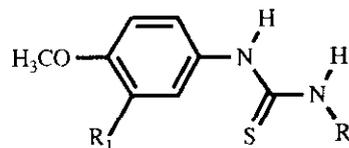
A 0,04 moles de p-anisidina o 3,4-dimetoxianilina, en 20 ml de diclorometano seco, se adicionan 0,04 moles de isotiocianato de arilo o alquilo, con agitación. La mezcla de la reacción se calienta a reflujo durante 2-6 h, formándose un precipitado blanco. En el caso de **B30** las aguas madres se concentran a vacío, obteniéndose un sólido que se recristaliza de etanol.

Los datos físicos y espectroscópicos para **B29-B35** se recogen en las *tablas 53 y 54* y los datos analíticos para **B33-B35** en la *tabla 55*.

DATOS ANALÍTICOS DE LOS COMPUESTOS **B33-B35**

Compuesto	Fórmula	PM	Análisis elemental					
			Calculado			Encontrado		
			N	C	H	N	C	H
B33	$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	226,3	12,38	53,07	6,23	12,01	53,33	6,34
B34	$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	240,3	11,66	55,02	6,71	11,62	55,06	6,74
B35	$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	294,4	9,52	61,20	7,53	9,47	61,12	7,62

Tabla 55

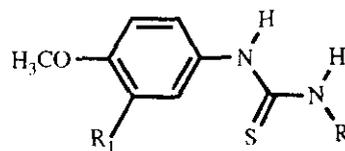


DATOS FÍSICOS Y ESPECTROSCÓPICOS DE LOS COMPUESTOS **B29-B35**

Compuesto	R	R ₁	Rdto./%	P.f./°C (Etanol)	IR (KBr; $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$)		
					NH	C-N	C=S
B29	CH ₃	H	73	170-172 ^a	3360 3180	1610	1245
B30	C ₂ H ₅	H	87	151-153 ^b	3350 3150	1610	1240
B31	C ₆ H ₁₁	H	75	135-137 ^c	3360 3180	1600	1235
B32	C ₆ H ₅	H	91	173-175 ^d	3210	1605	1240
B33	CH ₃	OCH ₃	61	210-212	3330 3150	1590	1230
B34	C ₂ H ₅	OCH ₃	76	180-181	3310 3150	1600	1230
B35	C ₆ H ₁₁	OCH ₃	49	161-163	3300 3160	1600	1230

P.f.lit. ^a170-171°C ³³⁶; 169°C ³³⁷; ^b154-155°C ³³⁸; ^c136-136,5°C ³³⁹; 134°C ³⁴⁰; ^d180°C ³⁴¹

Tabla 53



DATOS DE ^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3 ; TMS) δ ppm, $J=\text{Hz}$ DE LOS COMPUESTOS B29-B35

Compuesto	R	R ₁	OCH ₃	N ₁ H	N ₃ H	H ₂	H ₆	H _{3,5}	R
B29*	CH ₃	H	3,78	9,38	7,48	7,27 (d, 2H, J=8,8)		6,95 (d, 2H, J=8,8)	2,95 (d, 3H, J=4,4; CH ₃)
B30	C ₂ H ₅	H	3,81	8,18	5,86	7,16 (d, 2H, J=8,7)		6,93 (d, 2H, J=8,7)	3,65 (q, 2H, J=7,1; CH ₂) 1,16 (t, 3H, J=7,1; CH ₃)
B31	C ₆ H ₁₁	H	3,81	8,39	5,78	7,15 (d, 2H, J=8,8)		6,92 (d, 2H, J=8,8)	4,22(m, 1H, H ₃) 2,01; 1,60; 1,32; 1,12(4m, 10H, C ₂ H ₄)
B32	C ₆ H ₅	H	3,81	7,91		7,27 (d, 2H, J=8,8)		6,93 (d, 2H, J=8,8)	7,39(m, 3H, H _{3,4,5}) 7,27(m, 2H, H _{2,6})
B33*	CH ₃	OCH ₃	3,77 3,76	9,34	7,47	6,98 (d, 1H, J=2,2)	6,81 (dd, 1H, J=8,5; J=2,2)	6,93 (d, 1H, J=8,5; H ₂)	2,92 (d, 3H, J=4,4; CH ₃)
B34	C ₂ H ₅	OCH ₃	3,89 3,86	8,19	5,96	6,77 (d, 1H, J=2,4)	6,80 (dd, 1H, J=8,6; J=2,4)	6,88 (d, 1H, J=8,6; H ₂)	3,65 (q, 2H, J=7,3; CH ₂) 1,17 (t, 3H, J=7,3; CH ₃)
B35	C ₆ H ₁₁	OCH ₃	3,88 3,84	7,75	5,86	6,77 (d, 1H, J=2,4)	6,73 (dd, 1H, J=8,2; J=2,4)	6,87 (d, 1H, J=8,2; H ₂)	4,22(m, 1H, H ₃) 2,01; 1,62; 1,38; 1,13(4m, 10H, C ₂ H ₄)

* DMSO-d₆

Tabla 54

2-FENIL-6-METOXIBENZOXAZOLES (B36-B38)

MÉTODOS A y B

A una solución de 2,4 mmoles (Método A) o 4,8 mmoles (Método B) de trifluoroacetato de talio en 10 ml de ácido trifluoroacético se adicionan 2,4 mmoles de la correspondiente benzanilida, agitándose la mezcla de la reacción a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 1-2 h.

La mezcla de la reacción se vierte sobre 30 ml de agua, se basicifica con amoníaco al 22% y se extrae con 4x20 ml de éter o cloroformo. La solución orgánica se lava con agua, se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra.

El residuo oleoso se cromatografía por columna de silicagel, recogiendo una primera fracción de producto y recuperándose, en muchos casos, parte de producto de partida.

MÉTODO C

A una solución de 2,4 mmoles de trifluoroacetato de talio y 0,5 mmoles de acetato de paladio en 10 ml de ácido trifluoroacético se adicionan 2,4 mmoles de la correspondiente benzanilida, agitándose la mezcla de la reacción a 70°C durante 1-2 horas.

Para el aislamiento se procede como descrito en el Método A.

MÉTODOS D y E

A una solución de 2,4 mmoles (Método D) o 4,8 mmoles (Método E) de trifluoroacetato de talio en 10 ml de ácido trifluoroacético se

adicionan 2,4 mmoles de la correspondiente benzanilida y se somete a irradiación ultrasónica durante 1 h.

Para el aislamiento se procede como descrito en el Método A.

MÉTODO F

A una solución de trifluoroacetato de talio (2,4 mmoles) en 15 ml de una mezcla de acetonitrilo/tetracloruro de carbono (1/1) y 0,3 ml de trifluoruro de boro eterato se adicionan 2,4 mmoles de la correspondiente benzanilida, agitándose la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 4 horas.

La mezcla de la reacción se concentra, se disuelve en cloroformo y se lava con agua. El residuo obtenido, después de desecar con sulfato sódico anhidro y concentrar la fase clorofórmica, se cromatografía por columna de silicagel.

MÉTODOS G y H

A una solución de acetato de talio [2,4 mmoles (Método G) o 4,8 mmoles (Método H)] en 10 ml de ácido trifluoroacético se adicionan 2,4 mmoles de la correspondiente benzanilida, agitándose la mezcla de la reacción a temperatura ambiente, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 1-2 h.

Para el aislamiento se procede como descrito en el Método A.

Los datos analíticos y de espectrometría de masas de **B37** y **B38** se recogen en las *tablas 56* y *57* respectivamente. Los datos físicos y espectroscópicos para los productos **B36-B38** se recogen en las *tablas 58,59* y *60*.

DATOS ANALÍTICOS DE LOS COMPUESTOS B37, B38 y B42

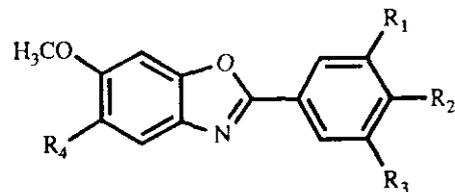
Compuesto	Fórmula	PM	Análisis elemental					
			Calculado			Encontrado		
			N	C	H	N	C	H
B37	C ₁₅ H ₁₃ NO ₃	255,3	5,49	70,60	5,13	5,79	70,58	5,41
B38	C ₁₇ H ₁₇ NO ₃	315,3	4,44	64,76	5,43	4,70	65,01	5,70
B42	C ₁₅ H ₁₃ NO ₃	255,3	5,49	70,60	5,13	5,34	70,21	4,93

Tabla 56

PICOS MÁSCOS MÁS ABUNDANTES DE LOS COMPUESTOS B37 y B38

Compuesto	m/z (%)
B37	256(15); 255(M ⁺ ,99); 241(15); 240(100); 212(20); 197(7); 184(4); 169(4); 135(9); 128(16); 107(10); 92(6); 90(5); 85(5); 84(5); 79(40); 77(9); 76(6); 71(6); 69(9); 63(14); 57(9); 55(9);
B38	316(18); 315(M ⁺ ,100); 301(9); 300(52); 272(10); 268(5); 257(11); 255(4); 242(10); 240(8); 186(9); 171(5); 158(18); 143(14); 128(5); 121(4); 115(3); 93(4); 79(7); 51(4);

Tabla 57



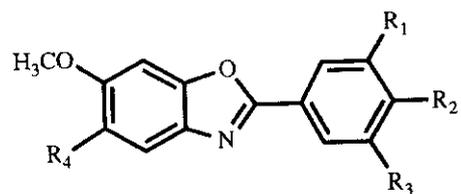
DATOS FÍSICOS, DE IR Y DE UV DE LOS COMPUESTOS B36-B38 y B42

280

Compuesto	R ₁ , R ₃	R ₂	R ₄	Método	Eluyente	R _f (cm)	P.f./°C (Etanol)	Rdto./%	Prod. partida(%)	IR (KBr; ν _{max} /cm ⁻¹)	UV(λ _{max} /nm(logε)) Etanol
B36	H	H	H	A H	Tolueno/acetona (9/1)	0,8	59-61 ^a	16 16	---	1615,1595,1470	254,3 inf.(3,59) 313,3(4,34)
B37	H	OCH ₃	H	A B C D E F G H	Tolueno/acetato de etilo (7/3)	0,7	109-111 111-113	20 42 5 42 60 21 21 40	10 10 20	1620,1600,1500, 1480	237,8 inf.(3,72) 318,0(4,60)
B38	OCH ₃	OCH ₃	H	B E	Tolueno/acetato de etilo (7/3)	0,6	140-143	25 46	8	1625,1590,1505, 1485,1130	247,7 inf.(3,49) 321,3(4,40)
B42	H	OCH ₃	OCH ₃	B D	Tolueno/acetato de etilo 7/3	0,7	131-133 ^b	5 ^c 16 ^d	---	1645,1595,1530, 1505	247,8 inf.(3,71) 324,8(4,36)

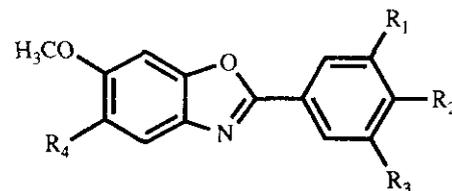
^aP.f.lit. 65-66°C (2-propanol/agua) ²¹⁷; ^cmezcla con 2% de B41;
^bRecristaliza de éter isopropílico; ^dmezcla con 12% de B41

Tabla 58


 DATOS DE $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz; CDCl_3 ; TMS) δ ppm $J=\text{Hz}$ DE LOS COMPUESTOS **B36-B38** y **B42**

Compuesto	R_1, R_3	R_2	R_4	H_4	H_5 dd	H_7	OCH_3 s	Ar
B36	H	H	H	7,62 (d, J=8,7)	6,93 (J=2,4; J=8,7)	7,07 (d, J=2,4)	3,83(3H)	8,18(m, 2H, $H_{2,6}$) 7,48(m, 3H, $H_{3,4,5}$)
B37	H	OCH_3	H	7,59 (d, J=8,7)	6,92 (J=2,3; J=8,7)	7,07 (d, J=2,3)	3,86(3H) 3,85(3H)	8,12(d, 2H, J=8,9; $H_{2,6}$) 6,99(d, 2H, J=8,9; $H_{3,5}$)
B38	OCH_3	OCH_3	H	7,62 (d, J=8,7)	6,95 (J=8,7; J=2,3)	7,10 (d, J=2,3)	3,98(6H) 3,93(3H) 3,87(3H)	7,44(s, 2H, $H_{2,6}$)
B42	H	H	OCH_3	7,27 s	---	7,15 s	3,97(3H) 3,96(3H)	8,19(m, 2H, $H_{2,6}$) 7,51(m, 3H, $H_{3,4,5}$)

Tabla 59



DATOS DE ^{13}C -RMN DESACOPLADO Y ACOPLADO (75,43 MHz; CDCl_3) δppm , $J=\text{Hz}$ DE LOS COMPUESTOS B36-B38 y B42

Compuesto	R_1, R_3	R_2	R_4	C_2 'J	C_6	C_{7a} 'J 'J	C_{3a} 'J 'J	C_4	$C_{1'}$	$C_{3',5'}$ J 'J	$C_{2',6'}$ J 'J	C_4 J	C_5 J 'J	C_7 J 'J	OCH_3 (qJ)
B36	H	H	H	162,1	158,2	151,6	135,8	130,9	127,3	128,8	127,1	119,9	112,7	95,3	55,8
B37	H	OCH_3	H	162,4 s(t) 4,6	157,9 s(m)	151,4 s(dd) 4,6 9,2	135,9 s(dd) 4,6 10,3	161,9 s(m)	119,9 s(t) ($J=8,0$)	114,2 d(d) 161,4 4,6	128,9 d(d) 162,5 6,9	119,5 d 163,7	112,3 d(d) 160,2 4,6	95,5 d(d) 163,7 5,7	55,9 (144,2) 55,4 (144,1)
B38	OCH_3	OCH_3	H	161,9 s(t) 4,9	158,1 s(m)	151,5 s(dd) 3,7 8,6	135,7 s(dd) 4,9 11,0	140,6 s(m)	122,4 s(t) ($J=2,5$)	153,4 s(t) -2,4 ($J';J'$)	104,2 d(d) 163,0 6,7	119,7 d 164,8	112,6 d(d) 161,2 4,9	95,3 d(d) 164,8 4,9	60,9 (145,3) 56,2 (145,3) 2x OCH_3 (145,3) 55,8 (144,1)
B42	H	H	OCH_3	162,2 s(t) 3,8	147,8* s(m)	145,0 s(dd) ≈ 5 ≈ 10	134,8 s(dd) 3,8 7,0	131,9 d(t) $J=160,9$ $J'=7,8$	127,3 s(m)	128,9 d(m) 161,4	126,9 d(m) 160,4	101,7 d 162,9	148,4* s(m)	94,3 d 162,7	56,5 (144,5) 56,4 (144,3)

* Señales que no pudieron asignarse con seguridad

Tabla 60

OBTENCIÓN DE FENILUREA POR TRATAMIENTO DE N-(p-DIMETILAMINOFENIL)-N'FENILUREA CON TRIFLUOROACETATO DE TALIO (B39)

Siguiendo el método B descrito para 2-fenil-6-metoxibenzoxazoles se obtiene fenilurea, por cromatografía en acetato de etilo/tolueno (8/2), como 3ª fracción, con un rendimiento del 8% ($R_f = 0,3$).

Punto de fusión : 148°C; P.f.lit. 147°C ³⁴².

IR (KBr) ν : 3490, 3300, 1660 cm^{-1} .

¹H-RMN (300 MHz; DMSO-d₆) δ ppm : 8,50 (s, 1H, N(1)-H); 7,39 (d, 2H, J = 8,9 Hz, H-2,6); 7,20 ("t", 2H, J = 8,5 Hz, J = 8,9 Hz, H-3,5); 6,88 (t, 1H, J = 8,5 Hz, H-4); 5,83 (s, 2H, NH₂).

¹³C-RMN (300 MHz; DMSO-d₆) δ ppm : 155,9 (C=O); 140,4 (C-1); 128,5 (C-3,5); 120,9 (C-4); 117,6 (C-2,6).

2'-HIDROXIBENZANILIDAS-4'-SUSTITUIDAS (B40,B41) y
2-FENIL-5,6-DIMETOXI-BENZOXAZOL (B42)

Siguiendo los métodos B (1 h) y D (1 h) descritos para los 2-fenilbenzoxazoles **B36-B38** se obtienen los compuestos **B40-B42**. Las características físicas, analíticas y espectroscópicas de **B40** y **B41** están descritas en las *tablas 61,62,63,64* y *65* y para el compuesto **B42** se recogen en las *tablas 56,58,59* y *60*.

DATOS ANALÍTICOS DE LOS COMPUESTOS B40 y B41

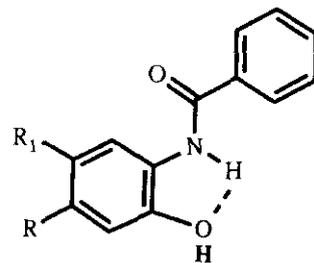
Compuesto	Fórmula	PM	Análisis elemental					
			Calculado			Encontrado		
			N	C	H	N	C	H
B40	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₂	256,3	10,93	70,29	6,29	10,54	69,97	5,91
B41	C ₁₅ H ₁₅ NO ₄	273,3	5,13	65,92	5,53	4,98	65,63	5,27

Tabla 61

DATOS DE ULTRAVIOLETA DE LOS COMPUESTOS B40 y B41

Compuesto	$\lambda_{max}/nm(\log\epsilon)$
	Etanol
B40	228,8(3,73)
B41	204,1(4,04) 216,6 infl.(3,93) 224,6(3,95)

Tabla 62

DATOS FÍSICOS Y DE IR DE LOS COMPUESTOS **B40** y **B41**

Compuesto	R	R ₁	Método	Eluyente	R _f (cm)	P.f./°C (Etanol/agua)	Rdto./%	IR (KBr; ν_{max} /cm ⁻¹)
B40	(CH ₃) ₂ N	H	B	Tolueno/acetato de etilo (6/4)	0,4	185-187	50	3450,3265,1650, 1505,1260,1160
B41	OCH ₃	OCH ₃	B D	Tolueno/acetato de etilo (7/3)	0,1	195-197	2 ^a 12 ^a	3345,1665,1525, 1260,1215,1170

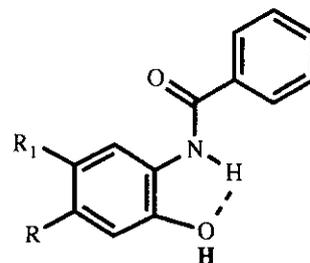
^a mezcla con 5% de **B42**

^b mezcla con 16% de **B42**

B: 2 equiv. Tl(OOCCF₃)₃

D: 1 equiv. Tl(OOCCF₃)₃/ultrasonidos

Tabla 63

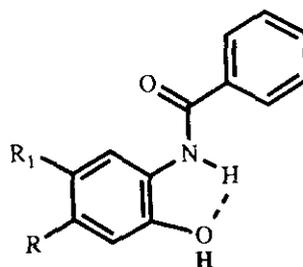


DATOS DE ^1H -RMN(300 MHz; CDCl_3 ; TMS) δ ppm J =Hz DE LOS COMPUESTOS **B40** y **B41**

Compuesto	R	R ₁	H ₃ ^a	H ₅ ^a	H ₆ ^a	R _s	Ar	OH _s	NH
B40	(CH ₃) ₂ N	H	7,24 (d, J=2,4)	7,17 (dd, J=8,4; J=2,4)	7,10 (d, J=8,4)	2,62(6H)	7,81(m, 2H, H _{2,d}) 7,48(m, 1H, H ₄) 7,39(m, 2H, H _{3,d})	8,07	a
B41	OCH ₃	OCH ₃	6,79 s	-----	8,12 s	4,00(3H) 3,85(3H)	7,57(m, 2H, H _{2,d}) 7,47(m, 1H, H ₄) 7,37(m, 2H, H _{3,d})	7,85	a

a No se ha detectado

Tabla 64



Compuesto	R	R ₁
B40	(CH ₃) ₂ N	H
B41	OCH ₃	OCH ₃

DATOS DE ¹³C-RMN DESACOPLADO Y ACOPLADO (75,43 MHz; CDCl₃) δ ppm, J=Hz DE LOS COMPUESTOS **B40** y **B41**

Compuesto	C=O	C _{4'}	C _{5'}	C _{2'} ¹ J ² J	C _{1'} ¹ J ² J	C ₁ ³ J	C ₄ J ² J	C _{3,5} J ² J	C _{2,6} J ² J	C _{6'} J ² J	C _{3'} J	R J
B40	165,8	137,0	112,1	151,6	135,6	134,9	131,6	128,6	127,0	120,9	106,6	45,1
B41	165,6	149,3 s(m)	146,2 s(m)	129,6 s(dd) 4,5 9,5	120,0 s(dd) 4,0 9,0	134,2 s(t) 7,3	131,9 d(t) 161,8 6,5	128,8 d(d) 162,3 8,0	126,7 d(t) 161,1 6,5	106,3 d 162,0 3,5	112,8 d 158,0	56,2 (q.144,6) 56,1 (q.145,2)

Tabla 65

2-ALQUIL O 2-ARILAMINO-6-METOXIBENZOXAZOLES (B43-B48)

A una solución de trifluoroacetato de talio (4,8 mmoles) (Método A) o de acetato de talio (4,8 mmoles) (Método B) en 10 ml de ácido trifluoroacético se adicionan 2,4 mmoles de la correspondiente N₁(4-metoxifenil)urea-N₂-sustituída, agitándose la mezcla de la reacción a temperatura ambiente, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 1-2 h.

La mezcla de la reacción se vierte sobre 30 ml de agua, se basifica con amoníaco al 22% y se extrae con 4x20 ml de éter (o cloroformo). La solución orgánica se lava con agua, se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra. El residuo oleoso o sólido se cromatografía por columna de silicagel, empleando como eluyente tolueno/acetato de etilo (7/3).

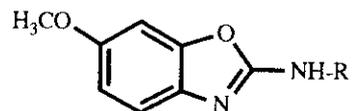
MS, m/z (%) para **B46** : 221 (M⁺ + 1,5); 220 (M⁺,35); 165 (10); 164 (100); 163 (6); 150 (9); 149 (97); 135 (7); 120 (2); 106 (5); 93 (2); 92 (2); 77 (2); 57 (2).

Las *tablas 66,67,68 y 69* recogen las características físicas, analíticas y espectroscópicas de los 2-aminobenzoxazoles sintetizados.

DATOS ANALÍTICOS DE LOS COMPUESTOS B43-B48

Compuesto	Fórmula	PM	Análisis elemental					
			Calculado			Encontrado		
			N	C	H	N	C	H
B43	$C_8H_8N_2O_2$	164,2	17,06	58,52	4,91	17,36	58,45	4,77
B44	$C_9H_{10}N_2O_2$	178,2	15,72	60,67	5,66	15,58	60,42	5,65
B45	$C_{11}H_{14}N_2O_2$	206,2	13,58	64,06	6,84	13,63	64,05	7,02
B46	$C_{12}H_{16}N_2O_2$	220,3	12,72	65,44	7,32	12,85	65,60	7,37
B47	$C_{14}H_{18}N_2O_2$	246,3	11,37	68,27	7,36	11,50	68,28	7,43
B48	$C_{14}H_{12}N_2O_2$	240,2	11,66	69,99	5,03	11,67	69,96	5,04

Tabla 66



DATOS FÍSICOS, DE IR Y DE UV DE LOS COMPUESTOS B43-B48

Compuesto	R	Método	Fracción Rf(cm)	P.f./°C (Recrist.)	Rdto./%	IR (KBr; ν_{max} /cm ⁻¹)	UV(λ_{max} /nm(log ϵ)) Etanol
B43	H	A	3 ^a 0,2	177-179 ^a (Agua)	7	3410,3200,1700, 1660,1490	204,8(4,36) 266,8 inf.(3,61) 290,0(3,70)
B44	CH ₃	A	1 ^a 0,3	107-109 (Éter isopr.)	45	3150,1675,1645, 1595,1485	224,3 inf.(3,59) 245,7(4,12) 268,6 inf.(2,70) 295,1(3,70)
B45	CH(CH ₃) ₂	A B	1 ^a 0,5	54-56 ^b 53-55 ^c	30 49	3200,1645,1620, 1580,1480	224,7 inf.(3,61) 247,2(4,18) 269,4 inf.(3,12) 296,1(3,87)
B46	C(CH ₃) ₃	A B	1 ^a 0,6	87-89 (Éter isopr.)	47 61	3220,1650,1620, 1585,1490	226,1 inf.(3,73) 249,2(4,27) 270,1 inf.(4,03) 299,8(4,07)
B47	C ₄ H ₁₁	A B	1 ^a 0,6	117-118 (2-propanol)	55 51	3150,1670,1640, 1595,1490	225,1 inf.(3,42) 248,1(3,91) 269,5 inf.(2,95) 297,8(3,62)
B48	C ₆ H ₆	A	1 ^a 0,7	128 (Benceno)	41	3150,1685,1600, 1580,1470	237,0 inf.(3,90) 265,5(4,58) 283,0 inf.(4,32) 303,5(4,58)

^aP.f.lit. 178,5-181°C ³⁴³

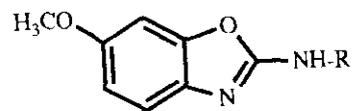
^bÉter isopr.

^cEtOH/Agua

A: 2 equiv. Tl(OOCCF₃)₃

B: 2 equiv. Tl(OOCC₃H₇)₃

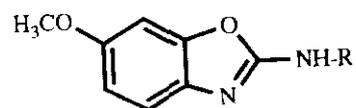
Tabla 67



DATOS DE $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , TMS) δ ppm $J=\text{Hz}$ DE LOS COMPUESTOS **B43-B48**

Compuesto	R	H_4 (d, $J_{4,5}$)	H_5 (dd, $J_{4,5}, J_{7,5}$)	H_7 (d, $J_{5,7}$)	NH s	OCH_3 s	R
B43	H	7,24 (8,5)	6,78 (8,5;2,4)	6,89 (2,4)	≈ 5 (2H)	3,82	----
B44	CH_3	7,25 (8,5)	6,75 (8,5;2,4)	6,86 (2,4)	5,24	3,80	3,08(s)
B45	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	7,23 (8,5)	6,74 (8,5;2,4)	6,86 (2,4)	5,41	3,79	1,31(d, $J=6,3$; $2 \times \text{CH}_3$) 4,03(sep, $J=6,3$; CH)
B46	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$	7,25 (8,5)	6,74 (8,5;2,4)	6,87 (2,4)	5,23	3,80	1,48(s)
B47	C_6H_{11}	7,22 (8,5)	6,74 (8,5;2,4)	6,86 (2,4)	5,73 s(d)	3,79	3,72(m, 1H); 2,10(m, 2H); 1,74(m, 2H); 1,62(m, 1H); 1,33(m, 5H)
B48	C_6H_5	7,36 (8,5)	6,83 (8,5;2,3)	6,95 (2,3)	8,30	3,82	7,57(d, $J=1,2$; $J=8,5$; $\text{H}_{2,6}$) 7,37("t", $J=8,5$; $J=7,3$; $\text{H}_{3,5}$) 7,08(tt, $J_a=7,3$; $J_b=1,1$; H_4)

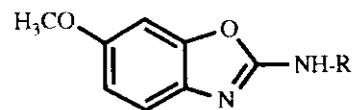
Tabla 68



DATOS DE ^{13}C -RMN DESACOPLADO Y ACOPLADO (75,43 MHz; CDCl_3) δ ppm, $J=\text{Hz}$ DE LOS COMPUESTOS B43 y B48

Compuesto	R	C_2	C_6	C_{7a}	C_{3a}	C_4 J	C_5 J 2J	C_7 J 2J	OCH_3 J	R
B43	H	160,8 s(m)	155,7 s(m)	149,1 s(m)	135,8 s(m)	116,3 d 162,9	110,5 d(d) 159,4 4,5	95,9 d(d) 163,9 6,8	56,0 q 143,5	-----
B48	C_6H_5	157,8 s(m)	155,8 s(m)	148,4 s(m)	135,7 s(m)	116,8 d 163,4	110,8 d(d) 159,9 4,8	95,9 d(d) 163,9 5,5	56,0 q 143,5	138,0(s(t), $^1J=8, \text{C}_1$) 129,3(d(m), $J=159,4, \text{C}_{3,5}$) 123,0(d(m), $J=160,9, \text{C}_4$) 118,2(d(dd), $J=161,2; ^2J=7,6;$ $^3J=5,5, \text{C}_{2,6}$)

Tabla 69



DATOS DE ^{13}C -RMN DESACOPLADO (75,43 MHz; CDCl_3) δ ppm, $J=\text{Hz}$ DE LOS COMPUESTOS **B44**-**B47**

Compuesto	R	C ₂	C ₆	C _{7a}	C _{3a}	C ₄	C ₅	C ₇	OCH ₃	R
B44	CH ₃	162,3	155,1	149,0	136,5	115,9	109,9	95,9	56,0	29,5(CH ₃)
B45	CH(CH ₃) ₂	160,9	154,9	148,6	135,8	115,5	109,9	95,9	56,0	45,3(CH) 23,0(2xCH ₃)
B46	C(CH ₃) ₃	160,3	154,9	148,5	136,7	115,9	109,8	95,7	56,0	51,8(C) 29,1(3xCH ₃)
B47	C ₆ H ₁₁	161,2	154,7	148,7	136,6	115,4	109,7	95,8	55,9	51,9(C ₁) 33,3(C _{1',6'}) 25,4(C ₄) 24,7(C _{3',5'})

Tabla 69 (Continuación)

SINTESIS DE 5-METOXIBENZIMIDAZOL-2-ONA (B50)

4-METOXIBENCENO-1,2-DIAMINA (B49)

5 g (29,7 mmoles) de 2-nitro-p-anisidina se disuelven en 160 ml de etanol en caliente y se hidrogenan a presión normal, en presencia de 100 mg de C/Pd. Se adiciona 1 equivalente de HCl concentrado y la mezcla de la reacción se concentra a vacío obteniéndose 3,9 g (95,1%) de producto.

Punto de fusión : 220-221°C (Etanol/éter); P.f.lit.(2HCl)
227°C ³⁰⁰.

IR (KBr) ν : 2800, 2540, 1625, 1510 cm⁻¹

5-METOXIBENZIMIDAZOL-2-ONA (B50)

3,9 g (0,028 moles) de 4-metoxibenceno-1,2-diamina (B49) se mezclan con 1,7 g de urea (0,028 moles) y se calienta a 150°C. Se produce la fusión de la mezcla, seguida de efervescencia. Se continúa calentando durante 15 minutos.

La mezcla de la reacción fría se disuelve en NaOH 2,5N, se filtra y se acidifica con HCl concentrado. El precipitado obtenido recristaliza de etanol.

Rendimiento : 2,3 g (50%).

Punto de fusión : 252-254°C; P.f.lit. 256-257°C ³⁰⁰.

IR (KBr) ν : 3180-2750, 1740, 1690, 1630, 1610, 1500 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz; DMSO-d₆) δ ppm : 10,45 y 10,60 (2s, 2H, 2NH); 6,80 (d, 1H, J=8 Hz, H-7); 6,52 (m, 1H, J=2,5 Hz, H-4); 6,51 (dd, 1H, J=8 Hz, J=2,5 Hz, H-6); 3,70 (s, 3H, OCH₃).

^{13}C -RMN (75,43 MHz; DMSO- d_6) δ ppm : 155,6 (C-5); 154,3 (C-2); 130,4 (C-3a); 123,5 (C-7a); 108,7 (C-7); 106,0 (C-6); 95,3 (C-4); 55,3 (OCH₃).

2-ALQUILO 2-ARILAMINO-6-METOXIBENZOTIAZOLES (B51-B57)

Seguendo los métodos A y B descritos para los 2-amino-6-metoxibenzoxazoles y empleando las correspondientes tioureas se obtienen los compuestos descritos en las *tablas 70,71,72 y 73*.

UV (Etanol) λ_{max} /nm (log ϵ) para **B52** : 224,2 (4,59); 246,4 infl. (3,48); 269,2 (4,13); 297,4 infl. (3,83); 305,0 (3,51).

UV (Etanol) λ_{max} /nm (log ϵ) para **B56** : 226,5 (4,56); 250,8 infl. (3,75); 275,3 (4,13); 295,3 infl. (4,67); 305,9 (4,99).

Los picos másicos para los compuestos **B51** y **B56** se describen en la *tabla 74*.

PICOS MÁSICOS MÁS ABUNDANTES DE LOS COMPUESTOS **B51** y **B56**

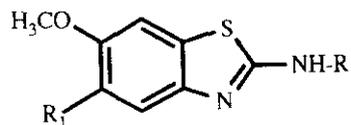
Compuesto	m/z (%)
B51	195(12); 194(M ⁺ ,100); 181(5); 180(10); 179(90); 167(7); 166(4); 152(7); 151(2); 139(15); 110(5); 97(5);
B56	238(M ⁺ ,28); 223(22); 129(22); 100(72); 56(100); 43(17); 42(44);

Tabla 74

DATOS ANALÍTICOS DE LOS COMPUESTOS B51-B57

Compuesto	Fórmula	PM	Análisis elemental					
			Calculado			Encontrado		
			N	C	H	N	C	H
B51	$C_9H_{10}N_2OS$	194,3	14,42	55,65	5,19	14,24	55,60	5,18
B52	$C_{10}H_{12}N_2OS$	208,3	13,45	57,74	5,81	13,37	57,86	5,81
B53	$C_{14}H_{18}N_2OS$	262,3	10,68	64,11	6,92	10,64	63,69	6,96
B54	$C_{14}H_{12}N_2OS$	256,3	10,93	65,61	4,72	10,75	65,42	4,73
B55	$C_{10}H_{12}N_2O_2S$	224,3	12,49	53,55	5,39	12,38	53,28	5,52
B56	$C_{11}H_{14}N_2O_2S$	238,3	11,76	55,44	5,92	11,59	55,30	5,86
B57	$C_{15}H_{20}N_2O_2S$	292,4	9,58	61,61	6,89	9,23	61,84	6,79

Tabla 70

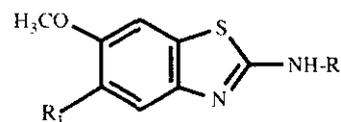


DATOS FÍSICOS Y DE IR DE LOS COMPUESTOS B51-B57

Compuesto	R	R ₁	Método	Eluyente	Rf(cm)	P.f./°C (Éter isopr.)	Rdto./%	IR (KBr; ν _{max} /cm ⁻¹)
B51	CH ₃	H	A	Tolueno/acetato de etilo (7/3)	0,1	195-197	31	3180,1615,1560, 1470,1420
B52	C ₂ H ₅	H	A B	Tolueno/acetato de etilo (5/5)	0,7	113-115	30 40	3200,1610,1590, 1550,1460,1430
B53	C ₆ H ₁₁	H	A B	Tolueno/acetato de etilo (7/3)	0,6	109-111	49 64	3200,1600,1570, 1540,1460,1430
B54	C ₆ H ₅	H	A B	Tolueno/acetato de etilo (7/3)	0,8	116-118	15 30	3180,1610,1600, 1575,1460,1425
B55	CH ₃	OCH ₃	A	CHCl ₃	0,6	145-147	8	3200,1620,1595, 1560,1485,1440, 1410
B56	C ₂ H ₅	OCH ₃	A B	Tolueno/acetato de etilo (7/3)	0,3	157-160	4 34	3160,1600,1580, 1550,1470,1430
B57	C ₆ H ₁₁	OCH ₃	A	Tolueno/CHCl ₃ (5/5)	0,4	100-103	18	3150,1620,1490, 1440

A:2 equiv. Tl(OCCF₃)₃ B:2 equiv. Tl(OOCCH₃)₃ *P.f.lit. 1982C²⁸⁸

Tabla 71



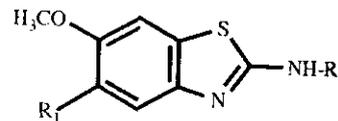
DATOS DE $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz; CDCl_3 ; TMS) δ ppm $J=\text{Hz}$ DE LOS COMPUESTOS **B51-B57**

Compuesto	R	R ₁	H ₄	H ₅	H ₇	NH _s	OCH ₃	R
B51^A	CH ₃	H	7,33 (d, J _{4,5} =8,8)	6,84 (dd, J=8,8; J=2,4)	7,33 (d, J=2,4)	7,74	3,76 (s, 3H)	2,93(d, 3H, J=4,4; CH ₃)
B52	C ₂ H ₅	H	7,42 (d, J _{4,5} =8,8)	6,88 (dd, J=8,8; J=2,4)	7,13 (d, J=2,4)	5,93	3,80 (s, 3H)	3,43(q, 2H, J=7,2; CH ₂) 1,30(t, 3H, J=7,2; CH ₃)
B53	C ₆ H ₁₁	H	7,41 (d, J _{4,5} =8,8)	6,87 (dd, J=8,8; J=2,4)	7,12 (d, J=2,4)	5,52	3,80 (s, 3H)	3,52(m, 1H, H ₁) 2,14(m, 2H); 1,75(m, 2H) 1,63(m, 1H); 1,29(m, 5H)
B54	C ₆ H ₅	H	7,52 (d, J _{4,5} =8,8)	6,94 (dd, J=8,8; J=2,4)	7,16 (d, J=2,4)	b	3,84 (s, 3H)	7,49(m, 2H, H _{2,6}) 7,39(m, 2H, H _{3,5}) 7,14(m, 1H, H ₄)
B55	CH ₃	OCH ₃	7,14 s	----	7,08 s	b	3,90; 3,89 (2s, 6H)	3,09(s, 3H, CH ₃)
B56	C ₂ H ₅	OCH ₃	7,13 s	----	7,08 s	5,50	3,89; 3,88 (2s, 6H)	1,31(t, 2H, J=7,3; CH ₂) 3,43(q, 2H, J=7,3; CH ₂)
B57	C ₆ H ₁₁	OCH ₃	7,12 s	----	7,05 s	8,14	3,89; 3,88 (2s, 6H)	3,47(m, 1H, H ₁) 2,08(m, 2H); 1,79(m, 2H) 1,63(m, 1H); 1,19(m, 5H)

¹DMSO-d₆

b No se ha detectado

Tabla 72



DATOS DE ^{13}C -RMN DESACOPLADO Y ACOPLADO (75,43 MHz; CDCl_3) δ ppm, $J=\text{Hz}$ DE LOS COMPUESTOS B51-B57

Compuesto	R	R ₁	C ₂	C ₅	C _{3a}	C ₆	C _{7a}	C ₄	C ₇	OCH ₃	R
B51^a	CH ₃	H	165,5	113,1	146,9	154,4	131,5	118,5	105,8	55,7	30,7(CH ₃)
B52	C ₂ H ₅	H	166,1 s	113,3 d(d) J=158,8 ³ J=5,5	146,6 (s"t") ³ J=8	154,9 s(m)	131,2 s(d) ³ J=7,0	118,9 d J=161,0	105,4 d(d) J=161,4 ³ J=5,5	55,8 q J=143,5	40,2 (t(q), J=138,0; ³ J=4,5; CH ₂) 14,9 (t(q), J=126,9; ³ J=3,5; CH ₃)
B53	C ₆ H ₁₁	H	165,1	113,2	146,6	154,8	131,2	118,8	105,3	55,8	54,3(C ₁); 33,3(C _{2,6}); 25,4(C ₄); 24,7(C _{3,5})
B55	CH ₃	OCH ₃	168,1	145,5*	148,9	143,9*	119,4	103,5	101,7	56,4 55,9	31,8(CH ₃)
B56	C ₂ H ₅	OCH ₃	166,9	146,2*	148,8	145,3*	120,7	103,7	102,4	56,5 55,9	40,2 (CH ₂) 14,8 (CH ₃)
B57	C ₆ H ₁₁	OCH ₃	167,5	147,0*	150,3	146,9*	117,2	104,7	101,1	57,3 56,9	56,7(C ₁); 37,1(C _{2,6}); 25,8(C ₄); 25,0(C _{3,5})

* Señales que no pudieron asignarse con seguridad

²DMSO-d₆

Tabla 73

2,9-DIMETOXI-6(5H)-FENANTRIDINONA (B58)

Una solución de 500 mg (1,9 mmoles) de N(p-metoxibenzoil)-p-anisidina (**B3**) y 601,6 mg (2,7 mmoles) de acetato de paladio en ácido acético glacial se calienta, bajo atmósfera de nitrógeno, a 110°C, 25 h.

La mezcla de la reacción se filtra y concentra a vacío. El residuo se disuelve en benceno para eliminar restos de acetato de Pd, se filtra, concentra a vacío y se purifica por cromatografía en columna de silicagel, empleando como eluyente tolueno/acetona (7/3); (Rf = 0,3).

Rendimiento : 40 mg (8%)

Punto de fusión : 242-244°C (Acetona).

IR (KBr) ν : 3400, 2910, 2850, 1650, 1605, 1230 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) δ ppm : 11,51 (s, 1H, NH); 8,49 (d, 1H, $J_o = 8,9$ Hz, H-7); 7,55 (d, 1H, $J_m = 2,4$ Hz, H-1); 7,53 (d, 1H, $J_m = 2,8$ Hz, H-10); 7,37 (d, 1H, $J_o = 8,7$ Hz, H-4); 7,13 (dd, 1H, $J_m = 2,4$ Hz, $J_o = 8,7$ Hz, H-3); 7,08 (dd, 1H, $J_m = 2,8$ Hz, $J_o = 8,9$ Hz, H-8); 3,99 (s, 3H, OCH_3); 3,90 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C -RMN (75,43 MHz; CDCl_3) δ ppm : 163,1 (C-9); 162,5 (C-6); 155,3 (C-2); 136,5; 130,8; 128,3 (C-7); 119,3; 119,0; 117,9; 117,2 (C-3); 115,6 (C-8); 106,3 (C-1); 105,0 (C-10); 55,8 y 55,6 (OCH_3 -2,9).

UV (Etanol) $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\log \epsilon$) : 212,4 (4,99); 230,8 infl. (4,75); 247,2 (4,88); 261,6 infl. (4,55); 317,2 infl. (4,00); 338,2 (4,05).

Análisis elemental de **B58** :

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: C = 70,57% H = 5,13% N = 5,49%

Encontrado: C = 70,87% H = 4,91% N = 5,15%

SINTESIS DE 5,6-DIMETOXINDOL (B61)

6-NITROVERATRALDEHIDO (B59)

16 g de veratraldehído se disuelven en 15 ml de ácido acético glacial y se calienta suavemente (50°C) con una mezcla de 19,3 ml de ácido acético y 19,3 ml de HNO₃.

Al comenzar la reacción exotérmica se quita el baño de agua y se deja terminar en campana 1 h, produciéndose un precipitado amarillo. Se vierte en 500 ml de agua y se filtra, lavando con agua.

Rendimiento : 17,9 g (88,2%).

Punto de fusión : 130-132°C (Etanol); P.f.lit. 132-133°C ¹⁶².

IR (KBr) ν : 1690 cm⁻¹ (C=O).

¹H-RMN (60 MHz; CDCl₃) δ ppm : 10,40 (s, 1H, CHO); 7,60 (s, 1H, H-3); 7,40 (s, 1H, H-6); 4,05 (s, 6H, 2xOCH₃).

3,4-DIMETOXI-6,β-DINITROESTIRENO (B60)

MÉTODO A

A una suspensión de 10 g de 6-nitroveratraldehído (B59) en 121,4 ml de metanol y 2,6 ml de nitrometano, en baño de agua a 15°C, se añaden, gota a gota, 4 ml de NaOH al 50%, con agitación, durante 30 minutos.

La reacción se agita durante 2 h. La mezcla de la reacción se añade, con agitación, a una solución de 188 ml de HCl concentrado en 250 ml de agua.

La masa cristalina amarilla obtenida se filtra y lava bien con agua.

La deshidratación del producto obtenido se completa calentando el sólido, suspendido en 25 ml de ácido acético anhidro y 6,25 g de acetato sódico, en baño de vapor durante 15 minutos. La mezcla de la reacción se vierte sobre agua y se filtra al cabo de una hora. Después de lavar bien con agua se obtiene un sólido amarillo.

Rendimiento : 5,2 g (43%).

Punto de fusión : 166-169°C (Etanol); P.f.lit. 166-169°C ¹⁵⁴.

IR (KBr) ν : 1640, 1525, 1340, 1320 cm^{-1} .

¹H-RMN (60 MHz; piridina) δ ppm : 8,75 (d, 1H, J=13 Hz, Ar-CH=CH-NO₂); 8,05 (d, 1H, J=13 Hz, Ar-CH=CH-NO₂); 7,80 (s, 1H, H-3); 7,40 (s, 1H, H-6); 4,05 (s, 6H, 2xOCH₃).

MÉTODO B

Una mezcla de 5 g de 6-nitroveratraldehído (**B59**), 2,3 ml de nitrometano, 1,4 g de acetato amónico y 7,6 ml de ácido acético, se somete a reflujo 2 h y se deja enfriar.

El sólido, de iguales propiedades al obtenido por el método A, se filtra, se lava con agua y se seca, obteniéndose 2,5 g (41,6%) ¹⁵⁵.

5,6-DIMETOXINDOL (B61)

MÉTODO A

A una solución de 1 g de 3,4-dimetoxi-6, β -dinitroestireno **B60** (3,9 mmoles) en ácido acético al 80% (17,5 ml) se le añaden 3,5 g de Fe en polvo. Al calentar ligeramente la mezcla tiene lugar una reacción exotérmica.

La mezcla de la reacción se deja 1 h, se diluye con agua y se extrae con diclorometano. La solución orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se evapora a sequedad.

Se obtiene un aceite que se cromatografía en columna de silicagel, usando diclorometano como eluyente.

Rendimiento : 300 mg (43,4%).

Punto de fusión : 154-156°C (Etanol); P.f.lit. 152-154°C ¹⁵⁶.

IR (KBr) ν : 3350 (NH), 1625, 1500, 1480 cm^{-1} .

¹H-RMN (300 MHz; DMSO-d₆) δ ppm : 7,13 ("t", 1H, J=2,5 Hz, H-2); 7,05 (s, 1H, H-7); 6,92 (s, 1H, H-4); 6,28 ("t"d, 1H, J=2,5 Hz, J=1,2 Hz, H-3); 3,76 (s, 3H, OCH₃); 3,74 (s, 3H, OCH₃).

MÉTODO B

Una mezcla de 2 g de 3,4-dimetoxi-6, β -dinitroestireno **B60** (8 mmoles), 8 g de silicagel (70-270 mesh) (1 g/mmol de **B60**), 6,8 g de Fe en polvo, 48 ml de ácido acético glacial y 80 ml de mezcla benceno:ciclohexano (3:1) se somete a reflujo, bajo atmósfera de N₂, 1 h con agitación.

A los 5 minutos se produce una reacción exotérmica y la mezcla se oscurece, desapareciendo el color oscuro después de 15-20 minutos, lo que indica el final de la reacción. La mezcla de la reacción se enfría a 25°C, se diluye con diclorometano y se filtra. El filtrado se lava con una mezcla de éter/diclorometano (10/90). Los líquidos de filtrado se lavan con solución de metabisulfito sódico, solución de bicarbonato sódico (hasta medio básico) y solución de cloruro sódico. Se seca sobre sulfato sódico y se concentra a vacío.

El producto resultante se cromatografía en columna de silicagel (3,6 g de sílice/mmol de **B60**) empleando diclorometano como eluyente.

Se obtiene un producto, con las mismas propiedades que el obtenido por el método A, en una cantidad de 200 mg (50%).

1-BENZOIL-5,6-DIMETOXINDOL (B62)

A una solución de 0,9 g de 5,6-dimetoxindol **B61** (5,1 mmoles) y 0,033 g de sulfato de hidrógeno y tetrabutilamonio (0,097 mmoles) en 50 ml de diclorometano, se adicionan 0,53 g de NaOH pulverizada (13 mmoles) seguido de una adición, gota a gota, de 1,07 g de cloruro de benzoilo (7,6 mmoles) en 10 ml de diclorometano.

Se deja 5 días con agitación. La mezcla de la reacción se filtra y se lava con diclorometano. Los líquidos de filtrado se concentran, obteniéndose 1,5 g (69,9%).

Punto de fusión : 102-105°C (Etanol).

IR (KBr) ν : 1690 (C=O) cm^{-1} .

1-(4-METOXIBENZOIL)-5,6-DIMETOXINDOL (B63)

Siguiendo el método anteriormente descrito, usando cloruro de p-metoxibenzoilo en lugar de cloruro de benzoilo, se obtiene **B63** con un rendimiento del 75%.

Punto de fusión : 135-138°C (Etanol).

IR (KBr) ν : 1670 (C=O) cm^{-1} .

1-BENZOIL-2-METILINDOL (B64)

Siguiendo el método descrito para **B62** se obtiene **B64** con un rendimiento del 96,1%.

Punto de fusión : 81-83°C (Etanol); P.f.lit. 80-81°C ¹⁷⁷.

IR (KBr) ν : 1685 (C=O) cm^{-1} .

1-BENZOIL-3-METILINDOL (B65)

A una solución de 10 g de escatol (0,076 moles) en 100 ml de éter seco se adicionan 0,18 moles de bromuro de etil magnesio en 400 ml de éter y la mezcla se calienta en baño de vapor hasta que la evolución de etano cese (1 h). La solución se enfría en hielo y se adiciona una solución de 22,5 g (0,16 moles) de cloruro de benzoilo en 100 ml de éter seco, gota a gota, con agitación vigorosa.

La agitación se continúa, dejando que la mezcla de la reacción alcance temperatura ambiente. Se adicionan 100 ml de agua, seguido de 100 ml de ácido acético al 20%.

La mezcla de la reacción se agita hasta que el intermedio de la reacción se descomponga. Se separa la fase etérea, que se lava con solución de bicarbonato sódico y se seca sobre sulfato magnésico. Se evapora el disolvente sin calentar.

Rendimiento : 10,5 g (58,65%).

Punto de fusión : 78°C (Etanol); P.f.lit. 75-76°C ¹⁶⁷.

IR (KBr) ν : 1665 cm^{-1} (C=O).

1-(4-METOXIBENZOIL)-4,6-DIMETOXINDOL-2,3-DICARBOXILATO DE METILO (B66)

Siguiendo el método descrito para **B62** se obtiene **B66** con un rendimiento del 72%.

Punto de fusión : 111-113°C (Etanol).

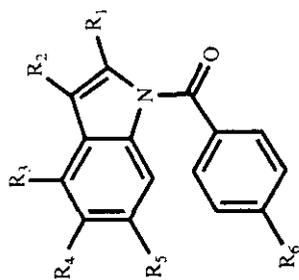
IR (KBr) ν : 1735, 1720, 1690 cm^{-1} .

Los datos espectroscópicos de y **B62-B66** se recogen en la *tablas* 75 y 76 y los datos analíticos para **B62,B63** y **B66** se muestran en la *tabla 77*.

DATOS ANALÍTICOS DE LOS COMPUESTOS **B62,B63** y **B66**

Compuesto	Fórmula	PM	Análisis elemental					
			Calculado			Encontrado		
			N	C	H	N	C	H
B62	$C_{17}H_{15}NO_3$	281,3	4,98	72,84	5,37	5,18	72,63	5,33
B63	$C_{18}H_{17}NO_4$	311,3	4,50	69,44	5,50	3,96	69,46	5,28
B66	$C_{22}H_{21}NO_8$	427,4	3,28	61,82	4,95	3,37	62,16	5,15

Tabla 77

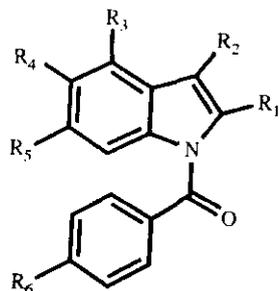


Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀
B62	H	H	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H
B63	H	H	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
B64	CH ₃	H	H	H	H	H	H	H	H	H
B65	H	CH ₃	H	H	H	H	H	H	H	H
B66	COOCH ₃	COOCH ₃	COOCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃

DATOS DE ¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃; TMS) δ ppm J=Hz DE LOS COMPUESTOS B62-B66

Compuesto	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	H ₇	Al	R
B62	7.14 (d, J=3.8)	6.50 (d, J=3.8)	7.03 s	---	---	8.08 s	7.72 (m, 2H, H _{7,8}) 7.57 (m, 1H, H ₉) 7.52 (m, 2H, H _{10,11})	3.98; 3.94 (2s, 6H) 2xOCH ₃
B63	7.21 (d, J=3.7)	6.31 (d, J=3.7)	7.04 s	---	---	8.05 s	7.74 (d, 2H, J=8.5; H _{7,8}) 7.01 (d, 2H, J=8.5; H _{9,10})	3.98; 3.95 3.89 (3s, 9H) 3xOCH ₃
B64	---	6.45 m	7.50 m	7.00 m	7.15 m	7.75 (m, 2H, H _{7,8}) 7.65 (m, 1H, H ₉) 7.55 (m, 2H, H _{10,11})	2.41 (s, 3H) CH ₃	
B65	6.99 s	---	7.43 (d, J=7.8)	7.32 m	8.40 (dd, J ₁₂ =7.8; J=1)	7.64 (m, 2H, H _{7,8}) 7.48 (m, 3H, H _{9,10,11})	2.18 (s, 3H) CH ₃	
B66	---	---	---	6.31 (d, J=2)	6.68 (d, J=2)	7.68 (d, 2H, J=9; H _{7,8}) 6.93 (d, 2H, J=9; H _{9,10})	3.97; 3.89; 3.87; 3.56; (5s, 15H) 5xOCH ₃	

Tabla 75



Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
B62	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H
B64	CH ₃	H	H	H	H	H
B65	H	CH ₃	H	H	H	H
B66	COOCH ₃	COOCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃

DATOS DE ¹³C-RMN (75,43 MHz; CDCl₃) δppm, J=Hz DE LOS COMPUESTOS B62 y B64-B66

Compuesto	C=O	C ₅	C ₆	C _{7a}	C _{1'}	C _{4'}	C _{3a}	C _{2',6'}	C _{3',5'}	C ₄	C ₂	C ₃	C ₇	R
B62	168,6	147,9*	147,0*	130,2	134,5	131,6	123,3	129,0	128,4	108,4	126,1	102,2	99,9	56,1 56,0
B64	169,9	122,6*	119,8	138,0x	135,6x	132,9	129,6	129,8	128,8	122,7*	137,2x	108,6	114,4	15,8
B65	168,0	124,7*	123,4	136,0	134,7	131,3	131,6	128,8	128,2	124,1*	116,2	117,6	118,7	9,4
B66	168,4	95,4	154,5*	139,4	127,0	161,8*	110,2	131,9	114,2	160,0*	124,5	119,4	88,1	165,9x 164,0x (CO-O) 55,9;55,7; 55,5 (3xOCH ₃) 52,6;52,1 (COOCH ₃)

Las señales marcadas con x y * no pudieron asignarse con seguridad

Tabla 76

11-METIL-ISOINDOLO[2,1-a]INDOL-6-ONA (B67)

Una solución de 300 mg de 1-benzoil-3-metilindol **B65** (1,3 mmoles) y 300 mg de acetato de Pd (1,3 mmoles) en 50 ml de ácido acético glacial se calienta a 110°C, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 3 días. Se filtra y se concentra a vacío. El residuo se disuelve en benceno, se filtra y se concentra.

El producto resultante se cromatografía por columna de silicagel.

2,3-DIMETOXI y 2,3,9-TRIMETOXI-ISOINDOLO[2,1-a]INDOL-6-ONA (B68 y B69)

Una suspensión de 1-benzoil-5,6-dimetoxindol **B62** o 1-(4-metoxibenzoil)-5,6-dimetoxindol **B63** (1,1 mmoles) y 337 mg de acetato de Pd (1,5 mmoles) en 50 ml de ácido acético glacial se calienta a reflujo a 110°C, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 4 h (**B68**) o 5 h (**B69**). La mezcla de la reacción se filtra y se concentra a vacío. Al residuo se le añade benceno, se filtra, se concentra nuevamente a vacío y se cromatografía en columna de silicagel.

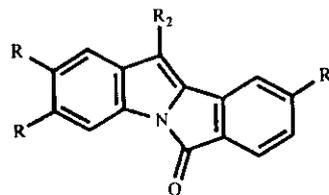
MS, m/z (%) para **B68** : 280 ($M^+ + 1$, 18); 279 (M^+ , 100); 265 (6); 264 (28); 236 (27); 221 (18); 218 (7); 208 (12); 206 (7); 193 (8); 181 (5); 165 (6); 164 (13); 140 (12); 138 (5); 97 (7); 83 (5); 69 (5);

Los datos analíticos de **B68** y **B69** se recogen en la *tabla 78* y los datos físicos y espectroscópicos de los productos **B67-B69** en las *tablas 79,80 y 81*.

DATOS ANALÍTICOS DE LOS COMPUESTOS **B68** y **B69**

Compuesto	Fórmula	PM	Análisis elemental					
			Calculado			Encontrado		
			N	C	H	N	C	H
B68	$C_{17}H_{13}NO_3$	279,3	5,02	73,11	4,70	5,35	72,69	4,76
B69	$C_{18}H_{15}NO_4$	309,3	4,88	69,90	4,53	4,69	69,79	4,94

Tabla 78

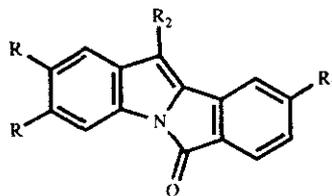


DATOS FÍSICOS, DE IR Y DE UV DE LOS COMPUESTOS B67-B69

Compuesto	R	R ₁	R ₂	Eluyente	Fracción Rf(cm)	P.f./°C (Etanol)	Rdto./%	IR (KBr; ν_{max} /cm ⁻¹)	UV (λ_{max} /nm(log ϵ)) Etanol
								C=O	
B67	H	H	CH ₃	1)Tolueno 2)Acetona	4* 0,6	173-175*	12	1725	207,2(4,52) 220,2 inf.(4,26) 231,8(4,46) 252,4 inf.(4,10) 276,0(4,46) 286,0 inf.(4,07) 290,4(4,12) 297,6 inf.(4,01) 303,0(4,13) 315,4 inf.(3,41) 360,8(3,89)
B68	OCH ₃	H	H	Tolueno/acetato de etilo (9/1)	1* 0,4	175-177	23	1720	217,4(4,64) 235,0(4,48) 248,0 inf.(4,37) 262,8 inf.(4,08) 291,2(4,79) 330,8 inf.(3,40) 366,2(3,75)
B69	OCH ₃	OCH ₃	H	CHCl ₃ /acetato de etilo (8/2)	1* 0,7	202-204	11	1720	204,6(4,33) 235,0(3,73) 250,0(3,70) 263,5 inf.(3,50) 298,8(3,99) 325,0 inf.(3,36) 350,0(3,35)

*P.f.lit. 174-177°C³⁴⁴

Tabla 79

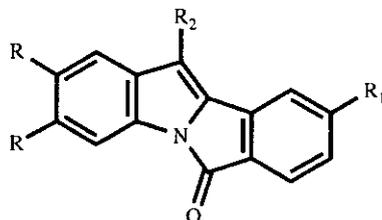


Compuesto	R	R ₁	R ₂
B67	H	H	CH ₃
B68	OCH ₃	H	H
B69	OCH ₃	OCH ₃	H

DATOS DE ¹H-RMN(300 MHz;CDCl₃;TMS) δ ppm J=Hz DE LOS COMPUESTOS **B67-B69**

Compuesto	R, R ₁ , R ₂	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₇	H ₈	H ₉	H ₁₀	H ₁₁
B67	2,11 (s,3H) CH ₃	7,51 (d,J=7,9)	7,19 (*t*d,J=7,6; J=1)	7,30 (*t*d,J=7,6; J=1)	7,87 (d*t*,J=7,8; J=1)	7,75 (d*t*,J=7,6; J=1)	7,35 (*t*d,J=7,6; J=1)	7,54 (*t*d,J=7,6; J=1)	7,73 (d*t*,J=7,6; J=1)	---
B68	3,97;3,99 (2s,6H) 2xOCH ₃	6,88 s	---	---	7,40 s	7,69 (d,J=7,5)	7,24 (*t*d,J=7,5; J=1,2)	7,45 (*t*d,J=7,5; J=1,2)	7,39 (d,J=7,5)	6,45 s
B69	3,97;3,91; 3,89 (3s,9H) 3xOCH ₃	6,90 s	---	---	7,41 s	7,62 (d,J=8,5)	6,74 (dd,J=8,5; J=2,2)	---	6,92 (d,J=2,2)	6,47 s

Tabla 80



Compuesto	R	R ₁	R ₂
B67	H	H	CH ₃
B68	OCH ₃	H	H
B69	OCH ₃	OCH ₃	H

DATOS DE ¹³C-RMN DESACOPLADO Y ACOPLADO (75,43 MHz; CDCl₃) δppm, J=Hz DE LOS COMPUESTOS 67-69

Compuesto	C ₆	C ₂	C ₃	C ₉	C _{10b}	C _{10a}	C _{6a}	C _{11a}	C _{4a}	C ₈	C ₇	C ₁₀	C ₁	C ₁₁	C ₄	R
B67	162,5	126,7x	124,0x	133,8	137,0	134,1*	133,2*	133,7*	133,8*	129,0	125,3	120,5	122,4	113,0	113,3	20,8
B68	162,6 s	149,4* s(m)	146,8* s(m)	133,6 d(d) J=161,2 ¹ J=7,1	137,5 s(m)	135,1 s(m)	133,4 s(dd) ¹ J=8,0 ² J=6,0	128,2 s(m)	126,7 s(m)	127,9 d(d) J=163,1 ¹ J=7,0	125,1 d(d) J=163,1 ¹ J=7,0	120,4 d(d) J=163,2 ¹ J=8,1	104,3 d J=159,1	103,6 d(d) J=175,3 ¹ J=3,0	97,0 d J=164,2	56,3 (q, J=144,0) 56,2 (q, J=145,0) 55,7
B69	164,5	149,4*	146,6*	162,6	137,3	137,1	125,7	128,3	126,5	113,8	126,8	106,4	104,2	103,4	96,7	56,3 56,2 55,7

Las señales marcadas con * y x no pudieron asignarse con seguridad

Tabla 81

SÍNTESIS DE 4,6-DIMETOXINDOL (B73)

DIHIDROXIMALEATO DE METILO (B70)

15 g (0,1 moles) de ácido dihidroximaleico dihidratado se disuelven en metanol seco y se saturan, a 0°C, con corriente de HCl.

La mezcla se deja a temperatura ambiente. Al cabo de 3 h, se filtra el precipitado blanco formado. Las aguas madres se dejan reposar, recogiendo al cabo de 24 h cantidades adicionales de diéster.

Rendimiento : 10,8 g (60%).

Punto de fusión : 173-175°C (Metanol); P.f.lit. 175-177°C¹⁶⁵.

IR (KBr) ν : 3150, 1650 cm^{-1} .

¹H-RMN (60 MHz; CF₃COOH) δ ppm : 10,50 (s, 2H, 2xOH); 4,00 (s, 6H, 2xOCH₃).

4,6-DIMETOXINDOL-2,3-DICARBOXILATO DE METILO (B71)

1,7 g (11,1 mmoles) de 3,5-dimetoxianilina en 17 ml de metanol seco se añaden gota a gota a una solución en reflujo de 2,1 g (11,9 mmoles) de dihidroximaleato de dimetilo (B70) en 42 ml de metanol y 4 gotas de HCl concentrado.

El reflujo se continúa durante 6 h, la mezcla de la reacción se enfría y el precipitado resultante se filtra a vacío.

Rendimiento : 2,5 g (78%).

Punto de fusión : 194-196°C (Metanol); P.f.lit. 195-196°C¹⁶⁴.

IR (KBr) ν : 3310, 2950, 1730, 1690, 1630, 1580, 1540, 1455, 1280, 1210 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz; CDCl_3) δ ppm : 8,85 (s, 1H, NH); 6,38 (d, 1H, $J = 2$ Hz, H-7); 6,19 (d, 1H, $J = 2$ Hz, H-5); 3,97; 3,89; 3,86 y 3,82 (4s, 12H, $4 \times \text{OCH}_3$).

ÁCIDO 4,6-DIMETOXINDOL-2-CARBOXÍLICO (B72)

Una suspensión de 4 g (13,6 mmoles) de 4,6-dimetoxindol-2,3-dicarboxilato de metilo (B71) en 94 ml de solución de NaOH 5N se somete a reflujo durante 8 h.

Una vez enfriada la reacción se diluye con 230 ml de agua y se acidifica con HCl al 10%. El precipitado obtenido se filtra y es suficientemente puro para usarlo en la siguiente reacción.

Rendimiento : 2,6 g (87%).

Punto de fusión : 203-205°C; P.f.lit. 204-205°C (CHCl_3 /éter de petróleo) ¹⁶⁴.

IR (KBr) ν : 3410, 2855, 1684, 1638, 1596, 1542, 1454, 1384, 1288 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz; DMSO-d_6) δ ppm : 11,62 (s, 1H, NH); 6,98 (dd, 1H, $J_{3,7} = 0,7$ Hz, $J_{1,3} = 2,4$ Hz, H-3); 6,49 (d, 1H, $J_{5,7} = 1,9$ Hz, H-7); 6,20 (d, 1H, $J_{5,7} = 1,9$ Hz, H-5); 3,86 y 3,79 (2s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$).

4,6-DIMETOXINDOL (B73) y 4,6-DIMETOXINDOL-2-CARBOXILATO DE ETILO (B74)

Una solución de 2,6 g (11,8 mmoles) de ácido 4,6-dimetoxindol-2-carboxílico (B72) y 13 ml de H_2SO_4 concentrado en 100 ml de etanol absoluto se somete a reflujo durante 4 h.

Una vez enfriada la solución se diluye con agua y se elimina el etanol a vacío.

El residuo resultante se basifica con NaOH al 33% y se extrae con 3x50 ml de cloroformo. La fase orgánica se lava con agua (2x50 ml), se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío, obteniéndose un aceite oscuro (100 mg) que se cromatografía por columna de silicagel, usando como eluyente diclorometano/éter de petróleo (8/2).

Se obtienen dos fracciones, en proporción 4/6, correspondiendo la primera al 4,6-dimetoxindol **B73** ($R_f=0,5$) y la segunda a 4,6-dimetoxindol-2-carboxilato de etilo **B74** ($R_f=0,35$).

B73 :

Rendimiento : 21 mg (1%).

Punto de fusión : 118-119°C (Etanol); P.f.lit. 119°C (Benceno/ciclohexilo) ¹⁶⁴.

IR (KBr) ν : 3430, 1630, 1596, 1520, 1476, 1312, 1214, 1148 cm^{-1} .

¹H-RMN (300 MHz; CDCl_3) δ ppm : 8,08 (s, 1H, NH); 7,00 (dd, 1H, $J_{1,2}=2,4$ Hz, $J_{2,3}=3,2$ Hz, H-2); 6,55 (ddd, 1H, $J_{3,2}=3,2$ Hz, $J_{3,1}=2,2$ Hz, $J_{3,7}=0,7$ Hz, H-3); 6,50 (dd, 1H, $J_{5,7}=2$ Hz, $J_{3,7}=0,7$ Hz, H-7); 6,23 (d, 1H, $J_{5,7}=2$ Hz, H-5); 3,92 y 3,83 (2s, 6H, 2xOCH₃).

B74 :

Rendimiento : 32 mg (1,1%).

Punto de fusión : 138-140°C (Etanol); P.f.lit. 143-144°C (Ciclohexano/benceno) ³⁴⁵.

IR (KBr) ν : 3300, 1670, 1628, 1600, 1520, 1462, 1380, 1280, 1216, 1200 cm^{-1} .

¹H-RMN (300 MHz; CDCl_3) δ ppm : 8,88 (s, 1H, NH); 7,26 (dd, 1H, $J_{3,1}=2,2$ Hz, $J_{3,7}=0,7$ Hz, H-3); 6,43 (dd, 1H, $J_{3,7}=0,7$ Hz, $J_{5,7}=2$ Hz, H-7); 6,18 (d, 1H, $J_{5,7}=2$ Hz, H-5); 4,37 (q, 2H, $J=7,1$ Hz, CH₂); 3,91 y 3,84 (2s, 6H, 2xOCH₃); 1,39 (t, 3H, $J=7,1$ Hz, CH₃).

1-BENZOILINDOLINA (B75)

MÉTODO A

A 10 g de indolina (0,08 moles) en 200 ml de NaOH al 8% y 25 ml de CH_2Cl_2 se añaden, con agitación y enfriamiento en baño de hielo, gota a gota, 9 g de cloruro de benzoilo (0,06 moles) disueltos en 375 ml de CH_2Cl_2 .

Se continúa la agitación en baño de hielo durante 3 h. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con 3x100 ml de CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se lavan sucesivamente con agua (2x75 ml), HCl al 3% (2x75 ml) y agua (2x75 ml).

La fase de cloruro de metileno se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío, obteniéndose un residuo sólido rosado que recristaliza de etanol.

Rendimiento : 13,8 g (97,1%).

Punto de fusión : 119-121°C (Etanol); P.f.lit. 118°C³⁴⁶.

IR (KBr) ν : 1650 (C=O) cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) δ ppm : 3,11 (t, 2H, J=8,3 Hz, H-3); 4,07 (t, 2H, J=8,3 Hz, H-2); 7,02 (m, 2H, H-5,6); 7,21 (d, 2H, J=7,6 Hz, H-4,7); 7,45 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,55 (m, 2H, H-2',6').

MÉTODO B

Una solución de cloruro de benzoilo (0,04 moles) en 60 ml de CHCl_3 se adicionó, gota a gota, con agitación, a una solución de 5 g de indolina (0,04 moles) en 32 ml de piridina y 45 ml de CHCl_3 , en baño de hielo.

Se agita durante 3 h. La solución se lava con HCl 10N, K₂CO₃ 2N y agua, para eliminar exceso de base y ácidos.

Se deseca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra a vacío, obteniéndose un sólido rosa. (Al recristalizar en etanol se obtienen cristales azules que al lavar con etanol quedan claros).

Rendimiento : 4,2 g (42%).

1-(p-METOXIBENZOIL)INDOLINA (B76)

Siguiendo el método A descrito para 1-benzoilindolina (**B75**) se obtiene 1-(p-metoxibenzoil)indolina con un rendimiento del 76%.

Punto de fusión : 112-114°C. (Etanol).

IR (KBr) ν : 1635 (C=O) cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz; CDCl₃) δ ppm : 3,11 (t, 2H, J=8,3 Hz, H-3); 3,86 (s, 3H, OCH₃); 4,12 (t, 2H, J=8,3 Hz, H-2); 6,94 (d, 2H, J=8,5 Hz, H-3',5'); 7,01 (d, 1H, J=7,3 Hz, aromático); 7,11 (m, 2H, aromático); 7,21 (d, 1H, J=7,3 Hz, aromático); 7,55 (d, 2H, J=8,5 Hz, H-2',6').

¹³C-RMN (300 MHz; CDCl₃) δ ppm : 28,0 (C-3); 50,6 (C-2); 55,2 (OCH₃); 113,6 (C-3',5'); 116,7 (C-7); 123,5 (C-5); 124,7 (C-6); 126,9 (C-4); 128,8 (C-1'); 129,2 (C-2',6'); 132,3 (C-3a); 142,7 (C-7a); 161,1 (C-4'); 168,6 (C=O).

Análisis elemental de **B76** :

Calculado para C₁₆H₁₅NO₂ : C=75,87% H=5,97% N=5,46%

Encontrado : C=75,77% H=6,05% N=5,53%

REDUCCIÓN DE 1-BENZOILINDOL

300 mg de 1-benzoilindol (0,0013 moles) en 10 ml de benceno seco se añaden sobre 400 mg de LiAlH_4 (0.01 moles) en 10 ml de éter seco. Se calienta a ebullición 2,5 h y se deja 24 h a temperatura ambiente.

Se destruye el LiAlH_4 con agua de hielo, la fase orgánica se deseca sobre sulfato sódico anhidro y concentra, obteniéndose 300 mg de mezcla de indol y alcohol bencílico, en proporción 1:1.

REDUCCIÓN DE 1-(p-METOXIBENZOIL)-5,6-DIMETOXINDOL

0,9 g (0,0029 moles) de 1(p-metoxibenzoil)5,6-dimetoxindol (**B63**) en 20 ml de benceno seco se añaden, gota a gota, sobre una suspensión agitada de 2,7 g (0,07 moles) de LiAlH_4 en 20 ml de éter seco.

Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla de la reacción, con agitación durante 2-3 h y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 12 h.

Se destruye el LiAlH_4 con agua de hielo, la fase orgánica se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío.

Se obtienen 600 mg de una mezcla de 5,6-dimetoxindol (**B61**) y alcohol p-metoxibencílico, en proporción 1:1.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz; CDCl_3) δ ppm del alcohol : 7,28 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-2', H-6'); 6,88 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-3', H-5'); 4,60 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$); 3,79 (s, 3H, OCH_3); 1,80 (s, 1H, OH).

1-(m-METOXIBENCIL)INDOLINA (B78)

CLORURO DE m-METOXIBENCIOLO (B77)

3g de alcohol m-metoxibencílico (0,02 moles) en 15 ml de tolueno seco se adicionan sobre 7,1 ml de cloruro de tionilo, gota a gota, calentando posteriormente a reflujo durante 3 h.

La mezcla de reacción se vierte sobre agua de hielo, con agitación, se separa la fase orgánica, se lava con agua y se basifica con carbonato sódico diluido. Después se lava con agua hasta pH neutro. Se seca con sulfato sódico anhidro y concentra. Se obtiene un líquido anaranjado que es lo suficientemente puro para la siguiente reacción.

1-(m-METOXIBENCIL)INDOLINA (B78)

Sobre una solución de 1,5 g de indolina (0,013 moles) en tolueno seco se añade 1 g de cloruro de m-metoxibencilo (0,0064 moles) y se calienta a reflujo durante 3 h. En el transcurso de la reacción precipita un sólido rojizo. Se filtra y lava con agua, se deseca sobre sulfato sódico anhidro y concentra.

Se obtiene un líquido oscuro que se purifica por destilación.

Rendimiento : 1,2 g (78%).

Punto de ebullición : 160-165°C/0,5 mm.

IR (KBr) ν : 1608, 1492, 1464, 1450, 1260 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz; CDCl_3) δ ppm : 3,14 (t, 2H, $J=8,3$ Hz, H-3); 3,49 (t, 2H, $J=8,3$ Hz, H-2); 3,97 (s, 3H, OCH_3); 4,39 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$); 6,69 (d, 1H, $J=7,8$ Hz, H-7); 6,85 (t, 1H, $J=7,5$ Hz, H-5); 7,05 (m, 2H, aromático); 7,14 (s, 1H, H-2'); 7,30 (m, 3H, aromático).

^{13}C -RMN (300 MHz; CDCl_3) δ ppm : 28,5 (C-3); 53,6; 55,1; 55,2;
106,9; 112,5; 113,3; 117,7; 120,1; 124,5; 127,3; 129,4; 129,9;
140,1 (C-1'); 152,3 (C-7a); 159,8 (C-3').

Análisis elemental de **B78** :

Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}$: C = 80,31% H = 7,16% N = 5,85%

Encontrado : C = 80,49% H = 7,27% N = 5,70%

5. CONCLUSIONES

- 1.- Con el fin estudiar las reacciones de arilación de indoles e indolinas se ha procedido a la síntesis de diversos N-acil y alquil derivados, lográndose los mejores resultados empleando reacciones de transferencia de fase.

- 2.- Se deduce por datos de la literatura que en los ensayos de ciclación oxidativa de benzoilindoles con acetato de paladio en ácido acético la posición más activada es la 2 del indol, obteniéndose isoindolo[2,1-a]indol-6-onas. La introducción de un sólo activante en la posición 7 del indol en las posiciones 4 ó 6 conduce igualmente a isoindolo[2,1-a]indol-6-onas. La formación de 1,3-dimetoxi-pirrolo[3,2,1-de]fenantridin-7-onas a partir de N-

benzoilindoles-4,6 dimetoxilados descrita en la literatura será por tanto única y en ningún caso generalizable para la síntesis de estos compuestos.

- 3.- Los ensayos de acoplamiento oxidativo de benzoilindoles con mezcla de trifluoroacetato de talio/acetato de paladio (10/1) al igual que los estudios de ciclación en alquil y aril indolinas conducen sólo a mezclas complejas produciéndose al parecer reacciones de polimerización y recuperándose parte de producto de partida.
- 4.- Las reacciones de ciclación de 4,4'-dimetoxibenzanilida con acetato de paladio en ácido acético sólo conduce a 2,9-dimetoxi-6(5*H*)-fenantridona con bajos rendimientos.
- 5.- Los ensayos de ciclación de 4'-metoxibenzanilidas empleando trifluoroacetato de talio en ácido trifluoroacético han conducido a 2-fenil-6-metoxibenzoxazoles.
- 6.- Se ha puesto a punto, por tanto, un nuevo método de síntesis de 2-fenilbenzoxazoles a partir de benzanilidas, empleando como agente oxidante trifluoroacetato de talio en ácido trifluoroacético. Este método presenta la ventaja de realizarse en un sólo paso y en tiempos cortos de reacción.
- 7.- Para que se realice esta síntesis es necesario que el radical anilino posea un sustituyente donador de electrones en posición *para*.

- 8.- La sustitución del trifluoroacetato de talio por acetato de talio, como agente oxidante, conduce a los mismos resultados.
- 9.- Las condiciones óptimas de la reacción se obtienen al emplear dos equivalentes de acetato o trifluoroacetato de talio combinado con irradiación ultrasónica.
- 10.- Se ha propuesto un mecanismo para la formación de benzoxazoles a partir de 4'-metoxibenzanilidas con trifluoroacetato de talio. La dualidad existente entre las posibilidades de formación de productos de talación y de cationes radicales en los derivados aromáticos, se canaliza hacia la formación de estos últimos, si los compuestos aromáticos son portadores de donadores de electrones. La presencia adicional de un disolvente como el ácido trifluoroacético hace que en derivados p-metoxilados se produzca una captura intramolecular del catión radical por parte de la función amídica, que actúa como nucleófilo, produciéndose benzoxazoles.
- 11.- El tratamiento de 3',4'-dimetoxibenzanilida y 4'-N(dimetilamino)-benzanilida con acetato o trifluoroacetato de talio conduce a benzoxazoles y 2'-hidroxi-4',5'-dimetoxi-ó (4'-dimetilamino)benzanilidas. La formación de estos últimos compuestos puede explicarse por el mecanismo al que se ha hecho referencia anteriormente.
- 12.- El tratamiento de N-(p-metoxifenil)-p-toluenosulfonamida con dos equivalentes de trifluoroacetato de talio conduce a p-toluenosulfonamida, por oxidación inicial a quinonimina e hidrólisis posterior.

- 13.- La aplicación de este método de síntesis a N-fenil ureas y Nfenil-tioureas conduce a 2-aminobenzoxazoles y 2-aminobenzotiazoles respectivamente. En el caso de los 2-aminobenzoxazoles este sería el primer método de síntesis que permitiera obtener directamente estos compuestos a partir de acetanilidas en un solo paso. La literatura sólo hace referencia a síntesis a partir de o-aminofenoles.
- 14.- Para descartar la posibilidad alternativa de formación de benzimidazolonas a partir de fenilureas se ha hecho un estudio espectroscópico de ambos tipos de estructuras, que permita establecer diferencias para detectar ambos compuestos. El análisis de los crudos de la reacción no presenta trazas de benzimidazolonas.
- 15.- La ciclación oxidativa de N-(3,4-dimetoxifenil)-N'-alquil ó ariltioureas conduce igualmente a 2-aminobenzotiazoles con buenos rendimientos; en cambio en el caso de las fenilureas sólo se obtienen productos de oxidación. Este hecho se puede atribuir a la mayor nucleofilia del azufre, que favorecería un ataque al anillo aromático.
- 16.- De los estudios realizados por ultravioleta se deduce la planaridad de los sistemas de benzoxazol y benzotiazol cuya geometría no varía por efecto del disolvente.
- 17.- Se han correlacionado los valores de $\delta^{13}\text{C}$ -RMN con los valores de la carga neutra de cada átomo de carbono deducido a partir de cálculos de orbitales moleculares.

18. La variación de la longitud de onda de emisión con la constante dieléctrica del disolvente en el caso de los 2-fenilbenzoxazoles los hace potenciales sondas moleculares. Se ha comprobado que de todos ellos, el 2-fenilamino-6-metoxibenzoxazol se puede utilizar como sonda molecular, en concreto, frente a la α -quimotripsina.

6. BIBLIOGRAFIA

- 1.- E.C. Taylor, J.G. Andrade, G.J.H. Rall y A. McKillop, J. Am. Chem.Soc. **102**, 6513 (1980).
- 2.- R.B. Herbert, J. Chem. Soc., Chem. Comm. **1978**, 794.
- 3.- R.C. Cambie, G.R. Clark, P.A. Craw, P.S. Rutledge y P.D. Woodgate, Aust. J. Chem. **37**, 1775 (1984).
- 4.- E.C. Taylor, J.G. Andrade y A. McKillop, J. Chem. Soc., Chem. Comm. **1977**, 538.
- 5.- P. Magnus, J. Schultz y T. Gallagher, J. Chem. Soc., Chem. Comm. **1984**, 1179.
- 6.- T.-Y. Owen, S.-Y. Wang, S.-Y. Chang, F.-L. Lu, C.L. Yang y B. Hsu, K' o Hsueh T' unq Pao **21**, 285 (1976).
- 7.- R.K.-Y. Zee-Cheng, S.-J. Yan y C.C. Cheng, J. Med. Chem. **21**, 199, 201 (1978).
- 8.- S. Ghosal, S.K. Singh y R. Srivastava, Phytochemistry **25**, 1975 (1986).
- 9.- S. Ghosal, Y. Kumar, S.K. Singh y R. Srivastava, J.Chem.Res. (s) **112**, (1986).

- 10.- S. Ghosal, P.H. Rao, D.K. Jaiswal, Y. Kumar y A.W. Frahm, Phytochemistry **20**, 2003 (1981).
- 11.- S. Ghosal, K.W. Saini, S. Razdan e Y. Kumar, J. Chem. Res. (s) **1985**, 100.
- 12.- E.C. Taylor, J.G. Andrade, G.J.H. Rall y A. McKillop, Tetrahedron Lett. **38**, 3623 (1978).
- 13.- E.C. Taylor, J.G. Andrade, G.J.H. Rall, K. Steliou y G.E. Jagdmann, J. Org. Chem. **46**, 3078 (1981).
- 14.- M. Sainsbury, Tetrahedron **36**, 3327 (1980).
- 15.- G. Bringmann, R. Walter y R. Weirich, Angew. Chem. Int. Ed. **29**, 977 (1990).
- 16.- R. Pschorr, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **29**, 496 (1896).
- 17.- J.P. Leake, Chem. Rev. **56**, 27 (1956).
- 18.- D.F. de Tar, Org. Reactions **9**, 409 (1957).
- 19.- A.J. Floyd, S.F. Dyke y S.E. Ward, Chem. Rev. **76**, 509 (1976).
- 20.- B. Chauncy y E. Gellert, Aust. J. Chem. **22**, 993 (1969).
- 21.- J.R. Beadle, S.H. Korzeniowski, D.E. Rosenberg, B.J. García-Slanga y G.W. Gokel, J. Org. Chem. **49**, 1594 (1984).
- 22.- T. Kametani, T. Sugahara y K. Fukumoto, Tetrahedron **27**, 5367 (1971).
- 23.- T. Caronna, F. Ferrarro y S. Servi, Tetrahedron Lett. **1979**, 657.
- 24.- R. Bolton y G.H. Williams, Chem. Soc. Rev. **15**, 261 (1986).
- 25.- P.E. Fanta, Chem. Rev. **38**, 139 (1946);
- 26.- P.F. Fanta, Chem. Rev. **64**, 613 (1964).
- 27.- P.F. Fanta, Synthesis **1974**, 9.
- 28.- J.F. Normant, Synthesis **1972**, 63.
- 29.- S. Gauthier y J.M.J. Frechet, Synthesis **1987**, 383.
- 30.- A. Rodríguez de Lera, R. Suau y L. Castedo, J. Heterocyclic Chem. **24**, 313 (1987).

- 31.- J. Lindley, T.J. Mason y J.P. Lorimer, Ultrasonics **25**, 45 (1987).
- 32.- M.F. Semmelhack, P.M. Helquist y C.D. Jones, J. Am. Chem. Soc. **93**, 5908 (1971).
- 33.- M.F. Semmelhack, P.M. Helquist, L.D. Lones, L. Keller, L. Mendelson, L. Speltz Ryono, J. Gorzynski Smith y R.D. Stauffer, J. Am. Chem. Soc. **103**, 6460 (1981).
- 34.- M. Meri, Y. Hashimoto e Y. Ban, Tetrahedron Lett. **1980**, 631.
- 35.- Y. Rollin, M. Troupel, D.G. Tuck y J. Perichon, J. Organomet. Chem. **303**, 131 (1986).
- 36.- I. Colon y D.R. Kelsey, J. Org. Chem. **51**, 2627 (1986).
- 37.- R. Vanderesse, J.J. Brunet y P. Caubere, J. Organomet. Chem., **264**, 263 (1984).
- 38.- R.S. Berman y J.K. Kochi, Inorg. Chem. **19**, 248 (1980).
- 39.- H. Matsumoto, S. Inoba y R.D. Rieke, J. Org. Chem. **48**, 840 (1983).
- 40.- F.E. Ziegler, I. Chliwner, K.W. Fowler, S.J. Kanfer, S.J. Kuo y N.D. Sinha, J. Am. Chem. Soc. **102**, 790 (1980).
- 41.- W.I. Taylor y A.R. Battersby, "Oxidative Coupling of Phenols", Marcel Dekker, New York (1967).
- 42.- F. Toda, K. Tanaka y S. Iwata, J. Org. Chem. **54**, 3007 (1989).
- 43.- T.C. Jemty, L.L. Miller e Y. Mazur, J. Org. Chem. **45**, 749 (1980).
- 44.- T.C. Jemty, K.A.Z. Gogins, Y. Mazur y L.L. Miller, J. Org. Chem. **46**, 4545 (1981).
- 45.- H. Laatsch, Liebigs Ann. Chem. **1985**, 2420.

- 46.- D.R. Armstrong, R.J. Breckensidge, C. Cameron, D.C. Nonhebel, P.L. Pauson y P.G. Perkins, Tetrahedron Lett. **24**, 1071 (1983).
- 47.- F.R. Hewgill y J.M. Stewart, J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 **1988**, 1305.
- 48.- B. Halton, A. Maidment, D.L. Officer y J.M. Warnes, Aust. J. Chem. **37**, 2119 (1984).
- 49.- G.E. Schneiders y R. Stevenson, J. Org. Chem. **46**, 2969 (1981).
- 50.- M. Murase, T. Takeya y S. Tobinaga, Heterocycles **15**, 709 (1981).
- 51.- S.M. Kupchan, A.J. Liepa, V. Kameswaran y R.F. Bryan, J. Am. Chem. Soc. **95**, 6861 (1973).
- 52.- R.E. Damon, R.H. Schlessinger y J.F. Blount, J. Org. Chem. **41**, 3772 (1977).
- 53.- J. Hartenstein y G. Satzinger, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **16**, 730 (1977).
- 54.- S.M. Kupchan, O.P. Dhingra, C.K. Kim y V. Kameswaran, J. Org. Chem. **43**, 2521 (1978).
- 55.- J.S. Sawyer y T.L. Macdonald, Tetrahedron Lett. **29**, 4839 (1981).
- 56.- P. Magnus, J. Schultz y T. Gallagher, J. Am. Chem. Soc. **107**, 4984 (1985).
- 57.- R.C. Cambie, M.G. Dunlop, P.S. Rutledge y P.D. Woodgate, Synth. Comm. **10**, 827 (1980).
- 58.- A.A. Adesomoju, W.A. Davis, R. Rajaraman, J.C. Pelletier y M.P. Cava, J. Org. Chem. **49**, 3220 (1984).
- 59.- G.A. Olah, I. Hashimoto y H.C. Lin, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **74**, 4121 (1977).
- 60.- A. McKillop, A.G. Turrell y E.C. Taylor, J. Org. Chem. **42**, 764 (1977).
- 61.- L.M. Stock, K.-T. Tse, L.J. Vorvick y S.A. Waltsrum, J. Org. Chem. **46**, 1757 (1981).

- 62.- Y. Landais, A. Lebrun, V. Lenain y J.P. Robin, Tetrahedron Lett. **28**, 5161 (1987).
- 63.- Y. Landais, D. Rambault y J.P. Robin, Tetrahedron Lett. **28**, 543 (1987).
- 64.- Y. Landais y J.P. Robin, Tetrahedron Lett. **27**, 1785 (1986).
- 65.- J.P. Robin e Y. Landais, J. Org. Chem. **53**, 225 (1988).
- 66.- S.D. Ibekwe y J. Myatt, J. Organomet. Chem. **31**, C65 (1971).
- 67.- W. Mowat, A. Shortland, G. Yagupsky, N.J. Hill, M. Yagupsky y G. Wilkinson, J. Chem. Soc., Dalton Trans **1972**, 533.
- 68.- L.E. Manzer, R.C. Gerhart, L.J. Guggenberger y J.F. Whitney, J. Chem. Soc., Chem. Comm. **1976**, 942.
- 69.- C.D. Parker y P.E. Spoerri, Nature **166**, 603 (1950).
- 70.- G. Lenz, Synthesis **1978**, 489.
- 71.- H. Hara, O. Hoshino y B. Umezawa, Tetrahedron Lett. **1972**, 5031.
- 72.- D.E. Ames y A. Opalko, Tetrahedron **40**, 1919 (1984).
- 73.- J. Grimshaw, R.J. Haslett y J.T. Grimshaw, J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 **1977**, 2448.
- 74.- R. van Helden, G. Verberg, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **84**, 1263 (1965).
- 75.- B. Akermark, L. Ebersson, E. Jonsson y E. Petterson, J. Org. Chem. **40**, 1365 (1975).
- 76.- T. Itahara y T. Sakakibara, Synthesis **1978**, 607.
- 77.- R. Grigg, A. Teasdale y V. Sridharan, Tetrahedron Lett. **32**, 3859 (1991).
- 78.- M. Hovorka, J. Günterová y J. Závada, Tetrahedron Lett. **31**, 413 (1990).
- 79.- P.J. Wittek, T.K. Liao y C.C. Cheng, J. Org. Chem. **44**, 870 (1979).

- 80.- D.L. Coffen, B. Schaer, F.T. Bizzaro y J.B. Cheung, J. Org. Chem. **49**, 296 (1984).
- 81.- M. Lourak, R. Vanderesse, Y. Fort y P. Caubere, Tetrahedron Lett. **29**, 545 (1988).
- 82.- M. Lourak, R. Vanderesse, Y. Fort y P. Caubere, J. Org. Chem. **54**, 4844 (1989).
- 83.- M.S. Kharasch y E.K. Fields, J. Am. Chem. Soc. **63**, 2316 (1941).
- 84.- B.M. Trost y T.R. Verhoeven en G. Wilkinson (Ed.): "Comprehensive Organometallic Chemistry", Vol. 8, Pergamon, Oxford 1982, pág. 799.
- 85.- T.R. Kelly, Q. Li y V. Bhushan, Tetrahedron Lett. **31**, 161 (1990).
- 86.- M.A. Siddiqui y V. Snieckus, Tetrahedron Lett. **31**, 1523 (1990).
- 87.- A. McKillop y E.C. Taylor, Endeavour **35**, 88 (1976).
- 88.- E.C. Taylor, J.G. Andrade, G.J.H. Rall y A. McKillop, J. Org. Chem. **43** (18), 3632 (1978).
- 89.- A. McKillop y E.C. Taylor, Chem. Brit. **9**, 4 (1973).
- 90.- E.C. Taylor, G.W. Mclay y A. McKillop, J. Am. Chem. Soc. **90**, 2422 (1968).
- 91.- E.C. Taylor, F. Kienzle, R.L. Robey, A. McKillop y J.D. Hunt, J. Am. Chem. Soc. **93**, 4845 (1971).
- 92.- E.C. Taylor, F. Kienzle, R.L. Robey y A. McKillop, J. Am. Chem. Soc. **92**, 2175 (1970).
- 93.- E.C. Taylor, A.H. Katz y S.I. Alvarado, J. Organomet. Chem. **285**, C9 (1985).
- 94.- E.C. Taylor, H.W. Altland, R.H. Danforth, G. McGillivray y A. McKillop, J. Am. Chem. Soc. **92**, 3520 (1970).
- 95.- E.C. Taylor, R.H. Danforth y A. McKillop, J. Org. Chem. **38**, 2088 (1973).

- 96.- A. McKillop, J.S. Fowler, M.J. Zelesko, J.D. Hunt, E.C. Taylor, F. Kienzle y G. McGillivray, J. Am. Chem. Soc. **93**, 4841 (1971).
- 97.- A. McKillop, J.S. Fowler, M.J. Zelesko, J.D. Hunt, E.C. Taylor y G. McGillivray, Tetrahedron Lett. **1969**, 2427.
- 98.- E.C. Taylor, F. Kienzle y A. McKillop, Organic Synth. **55**, 70 (1976).
- 99.- M. Somei e Y. Saida, Heterocycles **23** (12), 3113 (1985).
- 100.- M. Somei, F. Yamada, M. Kunimoto y C. Kaneko, Heterocycles **22**, 797 (1984).
- 101.- N. Ishikawa y A. Sekiya, Bull. Chem. Soc. Jpn. **47** (7), 1680 (1974).
- 102.- E.C. Taylor, E.C. Bigham, D.K. Johnson y A. McKillop, J. Org. Chem. **42** (2), 362 (1977).
- 103.- S. Uemura, Y. Ikeda y K. Ichikawa, Tetrahedron **28**, 3025, 5499 (1972).
- 104.- K. Ichikawa, Y. Ikeda y S. Uemura, J. Chem. Soc., Chem. Comm. **1971**, 169.
- 105.- S.W. Breuer, G.M. Pickles, J.C. Podsta y F.G. Thorpe, J. Chem. Soc., Chem. Comm. **1975**, 36.
- 106.- M. Somei, T. Kawasaki y T. Ohta, Heterocycles **27**, 2363 (1988).
- 107.- R.B. Herbert, Tetrahedron Lett. **1973**, 1375.
- 108.- E.C. Taylor, A.H. Katz y A. McKillop, Tetrahedron Lett. **25** (48), 5473 (1984).
- 109.- R.A. Hancock y S.T. Orszulik, Tetrahedron Lett. **39**, 3789 (1979).
- 110.- S. Uemura, K. Sohma, M. Okano y K. Ichikawa, Bull. Chem. Soc. Jpn. **44**, 2490 (1971).
- 111.- E.C. Taylor, F. Kienzle y A. McKillop, Synthesis **1972**, 38.

- 112.- E.C. Taylor, F. Kienzle y A. McKillop, J. Am. Chem. Soc. **92**, 6088 (1970).
- 113.- E.C. Taylor, A.H. Katz, S.I. Alvarado y A. McKillop, J. Org. Chem. **51**, 1607 (1986).
- 114.- P.M. Maitles, "The Organic Chemistry of Palladium", Vol 2, pág. 60; Catalytic Reactions, Academic Press, N.Y., London (1971).
- 115.- J.M. Davidson y C. Triggs, J. Chem Soc., A **1968**, 1324.
- 116.- H. Itatani y H. Yoshimoto, J. Org. Chem. **38**, 76 (1973).
- 117.- F.R.C. Clark, R.O.C. Norman, C.B. Thomas y J.S. Wilson, J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 **1974**, 1289.
- 118.- R.B. Miller y T. Moock, Tetrahedron Lett. **1980**, 3319.
- 119.- M.O. Unger y R.A. Fouty, J. Org. Chem. **34**, 18 (1969).
- 120.- A. McKillop, A.G. Turrell, D.W. Young y E.C. Taylor, J. Am. Chem. Soc. **102**, 6504 (1980).
- 121.- A.D. Ryabov, S.A. Deiko, A.K. Yatsimirsky e I.V. Berezin, Tetrahedron Lett. **22** (38), 3793 (1981).
- 122.- A.K. Yatsimirsky, S.A. Deiko y A.D. Ryabov, Tetrahedron **39** (14), 2381 (1983).
- 123.- R.C. Larock y C.A. Fellows, J. Am. Chem. Soc. **104**, 1900 (1982).
- 124.- T. Spencer y F.G. Thorpe, J. Organomet. Chem. **99**, C8 (1975).
- 125.- S. Uemura, M. Miyoshi, M. Wakasugi, M. Okano, O. Itoh, T. Izumi y K. Ichikawa, Bull. Chem. Soc. Jpn. **53**, 553 (1980).
- 126.- S. Uemura, Y. Ikeda y K. Ichikawa, J. Chem. Soc., Chem. Comm. **1971**, 390.
- 127.- I.H. Elson y J.K. Kochi, J. Am. Chem. Soc. **95**, 5060 (1973).

- 128.- A. McKillop, A.G. Turrell y E.C. Taylor, J. Org. Chem. **42** (4), 764 (1977).
- 129.- J.E. Cragg, R.B. Herbert, F.B. Jackson y C.J. Moody, J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 **1982**, 2477.
- 130.- J.E. Cragg y R.B. Herbert, J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 **1982**, 2487.
- 131.- U. Palmquist, A. Nilsson, V.D. Parker y A. Ronlán, J. Am. Chem. Soc. **98**, 2571 (1976).
- 132.- M.A. Schwartz, B.F. Rose, R.A. Holton, S.W. Scott y B. Vishnuvajjala, J. Am. Chem. Soc. **99**, 2571 (1977).
- 133.- M.A. Schwartz, B.F. Rose y B. Vishnuvajjala, J. Am. Chem. Soc. **95**, 612 (1973).
- 134.- M.A. Schwartz e I.S. Mami, J. Am. Chem. Soc. **97**, 1239 (1975).
- 135.- M.A. Schwartz y R.A. Wallace, Tetrahedron Lett. **35**, 3257 (1979).
- 136.- E.C. Taylor, J.G. Andrade, G.J.H. Rall y A. McKillop, J. Org. Chem. **43** (18), 3632 (1978).
- 137.- E.C. Taylor, J.G. Andrade, G.J.H. Rall, I.J. Turchi, K. Steliou, G.E. Jagdmann Jr. y A. McKillop, J. Am. Chem. Soc. **103**, 6856 (1981).
- 138.- A. McKillop, B.P. Swann, M.J. Zelesko y E.C. Taylor, Angew. Chem. Int. Edit **9** (1), 74 (1970).
- 139.- A. McKillop, B.P. Swann y E.C. Taylor, Tetrahedron **26**, 4031 (1970).
- 140.- A. McKillop, D.H. Peny, M. Edwards y E.C. Taylor, J. Org. Chem. **41** (2), 282 (1976).
- 141.- M.M. Combs y M.B. Jones, Chem. Ind. **1972**, 169.
- 142.- Y. Yamada, K. Hosaka, H. Sanjoh y M. Suzuki, J. Chem. Soc., Chem. Comm. **1974**, 661.
- 143.- W. Carruthers y N. Evans, J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 **1974**, 1523.
- 144.- T. Itahara, Synthesis **1979**, 151.
- 145.- T. Itahara, Heterocycles **24**, 2557 (1986).

- 146.- R. Grigg, V. Sridharan, P. Stevenson, S. Sukirthalingam y T. Worakun, Tetrahedron **46**, 4003 (1990).
- 147.- R.F. Heck, Org. React. **27**, Ed. J. Wiley, New York, pág. 345 (1982).
- 148.- M. Somei, Y. Saida, T. Funamoto y T. Ohta, Chem. Pharm. Bull. **35**, 3146 (1987).
- 149.- M. Somei, T. Hasegawa y C. Kaneko, Heterocycles **20** (10), 1983 (1983).
- 150.- M. Somei, Y. Saida y N. Komura, Chem. Pharm. Bull. **34**, 4116 (1986).
- 151.- M. Somei, F. Yamada y K. Naka, Chem. Pharm. Bull. **35**, 1322 (1987).
- 152.- M. Somei, H. Amari e Y. Makito, Chem. Pharm. Bull. **34**, 3971 (1986).
- 153.- V.H. Brown, W.A. Skinner y J.I. De Graw, J. Heterocyclic Chem. **6** (4), 539 (1969).
- 154.- C.F. Huebner, H.A. Troxell y D.C. Schroeder, J. Am. Chem. Soc. **75**, 5887 (1953).
- 155.- F. Benington, R.D. Morin y L.C. Clarck, J. Org. Chem. **24**, 917 (1959).
- 156.- A.K. Sinhababu y R.T. Borchardt, J. Org. Chem. **48** (19), 3347 (1983).
- 157.- G.N. Walker, J. Am. Chem. Soc. **77**, 3844 (1954).
- 158.- H. Plieninger e I. Nógrádi, Chem. Ber. **88**, 1961 (1955).
- 159.- T. Sugasawa, M. Adachi, K. Sasakura y A. Kitagawa, J. Org. Chem. **44**, 578 (1979).
- 160.- A.E. Oxford y H.S. Raper, J. Chem. Soc. **1927**, 417.
- 161.- T. Kametani, T. Ohsawa, M. Jhara, Heterocycles **14**, 277 (1980).
- 162.- W. Borsche y J. Barthenheier, Liebigs Annalen der Chemie **548**, 50 (1941).

- 163.- C.A. Fletscher, Org. Synth. **33**, Ed. J. Wiley, New York, pág. 65 (1953).
- 164.- D.St.C. Black, N. Kumar y L.C.H. Wong, Aust. J. Chem. **39**, 15 (1986).
- 165.- H.H. Fox, J. Org. Chem. **12**, 535 (1947).
- 166.- R.A. Jones en C.W. Bird y G.W.H. Cheeseman (Eds.), "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Vol 4, págs. 219, 224 y 235, A.R. Katritzky y C.W. Rens (Eds. generales), Pergamon Press (1984).
- 167.- M. Ikeda, K. Ohno, S. Mohri, M. Takahashi y Y. Tamura, J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 **3**, 405 (1984).
- 168.- W.J. Welstead, Jr., H.F. Stauffer, Jr., y L.F. Sancilio, J. Med. Chem. **17**, 544 (1974).
- 169.- R. Weissgerber, Chem. Ber. **43**, 3520 (1910).
- 170.- R.J. Sundberg y H.F. Russell, J. Org. Chem. **38**, 3324 (1973).
- 171.- R. Robinson y J.E. Saxton, J. Chem. Soc. **1952**, 976.
- 172.- R. Majimo y T. Shigematsu, Chem. Ber. **57**, 1449 (1924).
- 173.- R.H. Heacock y S. Kaspárek, Adv. Heterocycl. Chem. **10**, 43 (1969).
- 174.- G. Malesani, G. Chiarello, M.G. Ferlin y S. Masiero, J. Heterocyclic Chem. **18**, 613 (1981).
- 175.- B. Oddo y L. Sessa, Gazz. **41** I, 284 (1911).
- 176.- A.R. Katritzky y R. Robinson, J. Chem. Soc. **1955**, 2481.
- 177.- A. Shafiee y S. Sattari, Synthesis **5**, 389 (1911).
- 178.- O. Illi, Synthesis **1979**, 387.
- 179.- V.M. Micovic y M.L. Mihailovic, J. Org. Chem. **18**, 1190 (1953).
- 180.- M. Ikeda, K. Ohno, T. Uno e Y. Tamura, Tetrahedron Lett. **21**, 3403 (1980).
- 181.- H. Iida, S. Aoyagi y C. Kibayashi, J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 **23**, 2503 (1975).
- 182.- J.W. Schulenberg, S. Archer, Organic Reactions **14**, Ed. J. Wiley, New York, pág. 1 (1965).

- 183.- D.St.C. Black, P.A. Keller y N.Kumar, Tetrahedron **49**, 151 (1993).
- 184.- D.St.C. Black, P.A. Keller y N. Kumar, Tetrahedron Lett. **30**, 5807 (1989).
- 185.- R. Passerini, J. Chem. Soc. **1954**, 2256.
- 186.- M.M. Campbell en P.G. Sammes (Ed.), "Comprehensive Organic Chemistry"; Vol 4, pág. 961, D.H.R. Barton, W.D. Ollis. (Eds.); Pergamon Press (1979).
- 187.- A. Ladenburg, Chem. Ber. **9**, 1524 (1876).
- 188.- M.A. Phillips, J. Soc. Chem. Ind. **56**, 474 (1937).
- 189.- St. von Niementowski, Chem. Ber. **30**, 3062 (1897).
- 190.- S. Skraup, Justus Liebigs Ann. Chem. **419**, 1 (1919).
- 191.- S. Skraup y M. Moser, Chem. Ber. **55**, 1080 (1922).
- 192.- E.L. Hölljes y E.C. Wagner, J. Org. Chem. **9**, 31 (1944).
- 193.- E.C. Wagner, J. Org. Chem. **5**, 133 (1940).
- 194.- F.E. King y R.M. Acheson, J. Chem. Soc. **1949**, 1396.
- 195.- J.T. Gupton, K.F. Correia y B.S. Foster, Synth. Comm. **16** (3), 365 (1986).
- 196.- D.W. Hein, R.-J. Alheim y J.J. Leavitt, J. Am. Chem. Soc. **79**, 427 (1957).
- 197.- Y. Kanaoka, T. Hamada y O. Yonemitsu, Chem. Pharm. Bull. Jpn. **18**, 587 (1970).
- 198.- M. Ueda, H. Sugita y M. Sato, J. Polymer. Sci. **24**, 1019 (1986).
- 199.- J.M. Aizpurua y C. Palomo, Bull Soc. Chim. France **2** **1984**, 142.
- 200.- M. Terashima, M. Ishii e Y. Kanaoka, Synthesis **1982**, 484.
- 201.- A.O. Abdelhamid, C. Párkányi, S.M.K. Rashid y W.D. Lloyd, J. Heterocyclic Chem. **25**, 403 (1988).
- 202.- Y.H. Kim, Y.I. Kim, H.S. Chang y D.C. Yoon, Heterocycles **29** (2), 213 (1989).
- 203.- R.J. Perry, B.D. Wilson y R.J. Miller, J. Org. Chem. **57** (10), 2883 (1992).

- 204.- M. Yoshifuji, R. Nagase, T. Kawashima y N. Inamoto, Heterocycles **10**, 57 (1978).
- 205.- F.F. Stephens y J.D. Bower, J. Chem. Soc. **1949**, 2917.
- 206.- F.F. Stephens y J.D. Bower, J. Chem. Soc. **1949**, 2971.
- 207.- S.K. Talapatra, P. Chaudhuri y B. Talapatra, Heterocycles **14**, 1279 (1980).
- 208.- F.F. Stephens y J.D. Bower, J. Chem. Soc. **1950**, 1722.
- 209.- G. Speier, J. Mol. Catal. **41**, 253 (1987).
- 210.- K. Nakagawa, H. Onoue y J. Sugita, Chem. Pharm. Bull. Jpn. **12**, 1135 (1964).
- 211.- I. Bhatnagar y M.V. George, Tetrahedron **24**, 1293 (1968).
- 212.- R.G. Srivastava y P.S. Venkataramoni, Synth. Comm. **18**, 1537 (1988).
- 213.- S. Fujita, K. Koyama e Y. Inagaki, Synthesis **1982**, 62.
- 214.- A.H. Blatt, J. Org. Chem. **20**, 591 (1955).
- 215.- J. Meisenheimer y cols., J. Pr. Chem. **1928**, 119, 31.
- 216.- R. Royer, G. Colin, P. Demerseman, S. Combrisson y A. Cheutin, Bull. Soc. Chim. France **1969**, 2785.
- 217.- M.I. El-Sheikh, A. Marks y E.R. Biehl, J. Org. Chem. **46**, 3256 (1981).
- 218.- J.F. Bunnett y B.F. Hrutfiord, J. Am. Chem. Soc. **83**, 1691 (1961).
- 219.- R.D. Clark y J.M. Caroon, J. Org. Chem. **47** (14), 2084 (1982).
- 220.- M.C.V. Zwan, F.W. Hartner, R.A. Reamer y R. Tull, J. Org. Chem. **43** (3), 509 (1978).
- 221.- L.J. Leyshon y D.G. Saunders, J. Chem. Soc., Chem. Comm. **1971**, 1608.
- 222.- W. Reichen, Helv. Chim. Acta **60** (20), 186 (1977).
- 223.- H. Goeth y H. Schmid, Chimia **20**, 148 (1966).

- 224.- R. Garner, E.B. Mullock y H. Suschitzky, J. Chem. Soc., (C) 1966, 1980.
- 225.- H. Ohmori, C. Ueda, Y. Nobusue, N. Saitou, T. Yokota y M. Masui J. Chem. Soc., Perkin Trans 2 1981, 1599.
- 226.- R.A. Abramovitch, M. Inbasekaran y S. Kato, J. Am. Chem. Soc. 95, 5428 (1973).
- 227.- T.L. Gilchrist, C.J. Harris y F.D. King, J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 1988, 2169.
- 228.- K.S.Y. Lau y D.I. Basiulis, Tetrahedron Lett. 22 (13), 1175 (1981).
- 229.- J.-L. Luche y J. Damians, J. Am. Chem. Soc. 102, 7926 (1980).
- 230.- C. Petrier, A.L. Gomal y J.-L. Luche, Tetrahedron Lett. 23, 3361 (1982).
- 231.- C. Petrier y J.-L. Luche, J. Org. Chem. 50, 910 (1985).
- 232.- B.H. Han y P. Boudjouk, J. Org. Chem. 47, 5031 (1982).
- 233.- J.P. Lorimer y T.J. Mason, J. Chem. Soc., Chem. Comm. 1980, 1135.
- 234.- O.S. Kristol, H. Klotz y R.C. Parker, Tetrahedron Lett. 22, 907 (1981).
- 235.- J.M. Magov, J.P. Lorimer y B.P. Mistry, Tetrahedron Lett. 23, 5363 (1982).
- 236.- J.C. Menéndez, G.G. Trigo y M.M. Söllhuber, Tetrahedron Lett. 27, 3285 (1986).
- 237.- E.C. Couppis y G.E. Klinzing, J. Am. I. Chem. Eng. 20, 485 (1974).
- 238.- M.A. Margulis, Russ. J. Phys. Chem. 50, 1 (1976).
- 239.- N.N. Mel'nikov y G.P. Gracheva, J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.) 7, 467 (1937).
- 240.- H.J. Kabbe, Justus Liebigs Ann. Chem. 656, 204 (1962).
- 241.- E. Hecker y R. Lattrell, Justus Liebigs Ann. Chem. 662, 48 (1963).

- 242.- A. South, Jr., y R.J. Ouellette, J. Am. Chem. Soc. **90**, 7064 (1968).
- 243.- R.J. Ouellette, G. Kordorsky, C. Levin y S. Williams, J. Org. Chem. **34** (12), 4104 (1969).
- 244.- W.D. Ollis, K.L. Ormand e I.O. Sutherland, J. Chem. Soc., (C) **1970**, 119.
- 245.- W.D. Ollis, K.L. Ormand, B.T. Redman, R.J. Roberts e I.O. Sutherland, J. Chem. Soc., (C) **1970**, 125.
- 246.- A. McKillop , D. Bromley y E.C. Taylor, J. Org. Chem. **37** (1), 88 (1972).
- 247.- A. McKillop y E.C. Taylor, Adv. Organomet. Chem. **11**, 147 (1973).
- 248.- F. Henrich y O. Rhodius, Chem. Ber. **35**, 1475 (1902).
- 249.- F. Reverdin, Chem. Ber. **42**, 1523 (1909).
- 250.- J. Halberkann, Chem. Ber. **54**, 1665 (1921).
- 251.- W. Oppolzer y P.J. Dudfield, Helv. Chim. Acta **68**, 216 (1985).
- 252.- J.K. Kochi, R.T. Tang y T. Bernath, J. Am. Chem. Soc. **95**, 7114 (1973).
- 253.- C.L. Perrin, J. Am. Chem. Soc. **99**, 5516 (1977).
- 254.- R.M. Desau, S. Shih y E.I. Heiba, J. Am. Chem. Soc. **92**, 412 (1970).
- 255.- S. Svanholm y V.D. Parker, Tetrahedron Lett. **1972**, 471.
- 256.- R.O.C. Norman, C.B. Thomas y J.S. Wilson, J. Chem. Soc., (B) 518, (1971).
- 257.- R.E. Pratch, J. Am. Chem. Soc. **89**, 3662 (1967).
- 258.- R.A. Sheldon y J.K. Kochi, J. Am. Chem. Soc. **90**, 6688 (1968).
- 259.- C. L. Jenkins y J.K. Kochi, J. Am. Chem. Soc. **94**, 843 (1972).
- 260.- H.C. Brown y R.A. Wirkkaha, J. Am. Chem. Soc. **88**, 1447 (1966).
- 261.- K.G. Salomon y J.K. Kochi, J. Chem. Soc., Chem. Comm. **1972**, 559.

- 262.- S. Fukuzume y J.K. Kochi, J. Am. Chem. Soc. **103**, 7240 (1981).
- 263.- E.I. Heiba, R.M. Dessau y W.J. Koehl, J. Am. Chem. Soc. **91**, 6830 (1969).
- 264.- L. Ebersson y H. Schäfer, Fortschr. Chem. Forsch. **21**, 68 (1971).
- 265.- C.C. Yang, A.E. Phland y W.W. Mansfield, J. Phys. Chem. **76**, 1504 (1972).
- 266.- P. Kovacic y M.B. Jones, Chem. Rev. **87**, 357 (1987).
- 267.- A.J. Bard, A. Ledwith y H.J. Shine, Adv. Phys. Org. Chem. **13**, 155 (1976).
- 268.- O.C. Musgrave, Chem. Rev. **69**, 499 (1969).
- 269.- C.D. Nehitzescu y A.T. Balaban, Chem. Rev. **91**, 2109 (1958).
- 270.- I.M. Matheson, O.C. Musgrave y C.J. Webster, J. Chem. Soc., Chem. Comm. **1965**, 278.
- 271.- M.E. Kurz y G.W. Hage, J. Org. Chem. **42** (25), 4080 (1977).
- 272.- M. Sainsbury y J. Wyatt, J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 **1979**, 108.
- 273.- H. Ohmori, C. Ueda, Y. Nobasne, N. Saitou, T. Yokota y M. Masui, J. Chem. Soc., Perkin Trans 2 **1981**, 1599.
- 274.- S. Ikenoya, M. Masui, H. Ohmori y H. Sayo, J. Chem. Soc., Perkin Trans 2 **1974**, 571.
- 275.- E.H. Rodd, "Chemistry of Carbon Compounds", IV A, pág. 377, Elsevier Publishing Company (1957).
- 276.- D.J. Chadwick en C.W. Bird y G.W.H. Cheeseman (Eds.), "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Vol. 4, pág. 191, A.R. Katritzky y C.W. Rees (Eds. generales), Pergamon Press (1984).
- 277.- T. Nagano, M. Itoh y K. Matsumura, J. Am. Chem. Soc. **75**, 2770 (1953).
- 278.- H.G. Viehe y Z. Janousek, Angew. Chem. (Int. Ed.) **12**, 806 (1973).
- 279.- W. Ried y H.E. Erle, Chem. Ber. **115**, 475 (1982).

- 280.- H. Ogura, S. Mineo y K. Nakagawa, Chem. Pharm. Bull. **29**, 1518 (1981).
- 281.- J. Bendix, Chem. Ber. **11**, 2262 (1878).
- 282.- E.-S.A. Ibrahim, A.-M.M.E. Omar, N.S. Habib, O.M. Aboulwafa y J. Bourdais, J. Heterocyclic Chem. **19**, 761 (1982).
- 283.- A.-M.M.E. Omar, M.G. Kasem, I.M. Laabota y J. Bourdais, J. Heterocyclic Chem. **18**, 499 (1981).
- 284.- A.-M.M.E. Omar, F.A. Ashom y J. Bourdais, J. Heterocyclic Chem. **16**, 1435 (1979).
- 285.- J. Bourdais y A.-M.M.E. Omar, J. Heterocyclic Chem. **17**, 555 (1980).
- 286.- A.R. Katritzky, "Handbook of Heterocyclic Chemistry", pág. 469, Pergamon Press (1985).
- 287.- C.F.H. Allen y J. Van Allen, Org. Syn. Coll. **3**, 76 (1955).
- 288.- T. Takahashi e I. Okeda, J. Pharm. Soc. Japan **71**, 898 (1951).
- 289.- R.R. Gupta, K.G. Ojha y M. Kumar, J. Heterocyclic Chem. **17**, 1325 (1980).
- 290.- M.S.A. El-Meligy y S.A. Mohamed, J. Prakt. Chemie **316**, 154 (1974).
- 291.- C.G. Stuckwisch, J. Am. Chem. Soc. **71**, 3417 (1949).
- 292.- T. Kimijima y S. Miyama, J. Soc. Chem. Ind. Japan **45**, 957 (1942).
- 293.- R.C. Tweit, J. Heterocyclic Chem. **7**, 687 (1970).
- 294.- A.W. Hofmann, Chem. Ber. **20**, 1788 (1887).
- 295.- T. Teitei, Aust. J. Chem. **36**, 2307 (1983).
- 296.- K. Takagi, Chemistry Lett. **1986**, 265.
- 297.- T. Otterbacher y F.C. Whitmore, J. Am. Chem. Soc. **51**, 1909 (1929).
- 298.- R.D. Coghill y T.B. Johnson, J. Am. Chem. Soc. **47**, 185 (1925).
- 299.- R.L. Clark y A.A. Pessolano, J. Am. Chem. Soc. **80**, 1657 (1958).

- 300.- H. Ogura, S. Sugimoto y T. Itoh, Organic Mass Spectrometry, **3**, 1341 (1970).
- 301.- B.J. Millard y A.F. Temple, Org. Mass. Spectrometry, **1**, 285 (1968).
- 302.- F. Eiden, J. Tenczer y H. Melzer, Deut. Apoth. Ztg. **109**, 1646 (1969).
- 303.- F. Eiden y C. Tittel, Deut. Apoth. Ztg. **121**, 431 (1981).
- 304.- F. Eiden y C. Tittel, Deut. Apoth. Ztg. **121**, 2693 (1981).
- 305.- F. Eiden y C. Tittel, Deut. Apoth. Ztg. **121**, 1874 (1981).
- 306.- E. Charlet y P. Finkel, Parfumerie and Kosmetik **64**, 186 (1983).
- 307.- D.H. Liem y L.T. Hilderink, Int. J. Cosm. Sci. **1**, 341 (1979).
- 308.- B.L. Diffey y J. Robson, J. Soc. Cosmet. Chem. **40**, 127 (1989).
- 309.- J.R. Lakowicz, "Principles of Fluorescence Spectroscopy", Plenum Press, New York (1983).
- 310.- G. Weber y F.J. Farris, Biochemistry **18**, 3075 (1979).
- 311.- R.B. MacGregor y G. Weber, Nature **319**, 70 (1986).
- 312.- J.A. Pople y M. Gordon, J. Am. Chem. Soc. **89**, 4253 (1967).
- 313.- S. Kang y D.L. Beveridge, Theoret. Chim. Acta **22**, 312 (1971).
- 314.- G. Klopman, J. Am. Chem. Soc. **90**, 223 (1968).
- 315.- L. Salem, J. Am. Chem. Soc. **90**, 543 (1968).
- 316.- S. Kang y M-H. Cho, Internat. J. Quantum. Chem. Symp. **7**, 319 (1973).
- 317.- A. Llobera, J.V. Sinisterra y J.M. Marinas, Gazzetta Chim. Italiana **113**, 133 (1983).
- 318.- K. Fukui, T. Yonazawa y Nagata, Bull. Chem. Soc. Japan **27**, 423 (1954).

- 319.- W.M. Dehn y A.A. Ball, J. Am. Chem. Soc. **36**, 2091 (1914).
- 320.- H. Schnackenberg y R. Scholl, Chem. Ber. **36**, 654 (1903).
- 321.- W.A. Skinner, J. Kennedy, J.I. De Graw, H. Johnson, J. Med. Chem. **12**, 715 (1969).
- 322.- N.J. Sintov, J.S. Rodia, J.A. Tursich, H.L. Davis y G.L. Webster, J. Am. Chem. Soc. **71**, 3990 (1949).
- 323.- L.H. Amundsen y C.B. Pollard, J. Am. Chem. Soc. **57**, 2005 (1935).
- 324.- W.H. Saunders, Jr., y J.C. Ware, J. Am. Chem. Soc. **80**, 3328 (1958).
- 325.- F.D. Chattaway, K.J.P. Orton y W.H. Hurtley, Chem. Ber. **32**, 3635 (1899).
- 326.- A. Roe y W. Tucker, J. Heterocyclic Chem. **2** (2) 148 (1965).
- 327.- F. Kröhnke, Annalen der Chemie **604**, 203 (1957).
- 328.- B.I. Ardashev y V.I. Minkin, Zhur. Obsheei Khim **28**, 1578 (1958).
- 329.- A. Alberola, A.M^a. González Nogal y R. Pedrosa, An.Quim. **74** (7-8) 1104 (1978).
- 330.- B. Pawlewski, Chem. Ber. **35**, 110 (1901).
- 331.- T.P. Johnston, G.S. Mc Caleb y J.A. Montgomery, J. Med Chem. **6** (6), 669 (1963).
- 332.- J.E.T. Corrie, G.W. Kirby y R.P. Sharma, J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 (7), 1571 (1982).
- 333.- H. Staudinger y R. Endle, Chem. Ber. **50**, 1042 (1917).
- 334.- M. Tanno y S. Sueyoshi, Chem. Pharm. Bull. **35** (4), 1360 (1987).
- 335.- P.V. McKie, J. Chem. Soc., Trans **113**, 799 (1918).
- 336.- L. Doub, L.M. Richardson, D.R. Herbst, M.L. Black, O.L. Stevenson, L.L. Bambas, G.P. Youmans y A.S. Youmans, J. Am. Chem. Soc. **80**, 2205 (1958).
- 337.- H. King y I.M. Tonkin, J. Chem. Soc. **1946**, 1063.

- 338.- G. Vasilev, Farmatsiya 17 (6), 13 (1967).
- 339.- A. Rybár, K. Antos, P. Kristian, J. Masek, A. Martvon, Chem. Zvesti 20 (11), 826 (1966).
- 340.- B.N. Singh, Agric. Biol. Chem. 42 (6), 1285 (1978).
- 341.- H.L. Wheeler, J. Am. Chem. Soc. 23, 223 (1901).
- 342.- T.L. Davis y K.C. Blanchard, J. Am. Chem. Soc. 45, 1816 (1923).
- 343.- T.P. Sycheva, Z.A. Pankina, I.D. Kiseleva y M.N. Shchukina, Khim. Geterotsikl. Soedin (4) 506 (1966).
- 344.- Y. Kanaoka, K. Kayama y Y. Hatanaka, J. Photochemistry 28, 575 (1985).
- 345.- H. Ishii, H. Takeda, T. Hagiwara, M. Sakamoto y K. Kagusuri, J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 1989, 2407.
- 346.- J.V. Braun y W. Sobbecki, Chem. Ber. 44, 2158 (1911).

Presidentes:

r. J.V. Sarmiento Jara

Vocales:

r. S. Vega Novales

r. E. Galiz Blanco

r. F. Garcia Blanco

Secretario:

r. I.I. Molina Morales

Reunido, en el día de hoy, el Tribunal de lo Penal, en el momento de la apertura, para juzgar con fundamento en el artículo 100 del Código de Procedimiento Penal, el recurso de apelación interpuesto por el demandado, Unanimidad en el sentido de la parte de la sentencia que se refiere a la pena.

Se declara Apto Cum Loco para el efecto.

En la ciudad de San Salvador, a los 9 días del mes de Septiembre de 1993.

El Secretario del Tribunal:

Irive Rojas
Su Señoría