

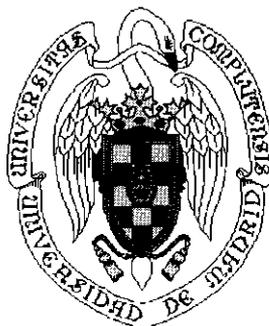
7103



* 5 3 0 9 8 7 4 1 4 2 *

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

X-53-394009-0



Síntesis, Reactividad y Farmacología de
2-Amino-4*H*-piranos y 2-Aminofuranos

Memoria que para optar al grado de
Doctor en Ciencias Químicas presenta

Ana Isabel de Lucas Olivares

Madrid, 2000



INDICACIÓN

A mis padres
A mis hermanos

Este trabajo se ha llevado a cabo en el Departamento de Química Orgánica I de la Universidad Complutense de Madrid en colaboración con la empresa farmacéutica Janssen Research Foundation, bajo la dirección de los Profs. Nazario Martín León y Carlos Seoane Prado y del Dr. Javier Fernández Gadea, Director del Dpto. de Investigación Básica de Janssen (Toledo), a quienes agradezco su ayuda e interés durante estos años. Quiero agradecerles igualmente la confianza que depositaron en mí al concederme la Beca asignada al proyecto de colaboración entre la Universidad Complutense y Janssen con el título "Síntesis y transformaciones de 4H-piranos persustituidos con potencial actividad farmacológica".

Todo este trabajo no hubiera sido posible sin la ayuda de mis compañeros de laboratorio: José Luis, Ángel, Rafa, Alfonso, Úrsula, José, Silvia, M^o Ángeles Martínez, Pilar y Marisa. De forma muy especial quiero dirigirme a los que han estado más cerca de mí: Beti, Mar, Nacho, Luis, M^o Ángeles Herranz, Susana, Eva y Manolo. A todos os doy las gracias por vuestra amistad y por los buenos ratos que hemos pasado juntos.

En esta Tesis doctoral han participado otras personas, cuya ayuda agradezco sinceramente:

Al Dr. Victor Sipido, director de la empresa Janssen, quien se ha preocupado de seguir personalmente este proyecto. Las sugerencias y consejos aportados en las reuniones mantenidas han sido de un gran valor en la realización del presente trabajo. También quiero dar las gracias a Ignacio, quien ha participado en alguna ocasión aportando sus conocimientos en el tema.

Al Prof. Roberto Martínez, por su colaboración en el estudio de masas de los derivados de 4H-pirano y 1,4-dihidropiridina.

A los "resonantes" del Servicio de RMN de la Facultad de C.C. Químicas de la UCM y a su Director el Prof. Antonio Herrera, porque los espectros de ¹³C-RMN acoplado se los debo a ellos.

A la Prof. Margarita Suárez, por transmitirme sus conocimientos en el registro de experimentos bidimensionales HMBC.

A Luis, por su ayuda y colaboración en la obtención de los espectros IR.

Al Servicio de Microanálisis de la UCM.

A mi tutora, la Prof. Margarita Quinteiro, por el interés mostrado en el desarrollo del trabajo durante todo este tiempo.

A M^a Cruz, mi compañera de piso y amiga durante mi estancia aquí en Madrid. Gracias por tu ayuda sincera y por las tertulias tan agradables que hemos mantenido tantas noches en casa, después del trabajo.

A mis amigos, Yoli, Jose, Nieves, Floren, Cani, Pili y Davi, quienes de una u otra forma os habéis preocupado siempre por mi. Vuestro apoyo y cariño han sido de un valor incalculable.

A mi familia, y de una forma muy especial a mis padres, por todo el sacrificio y el cariño recibido durante estos años. A mi hermana Marcela, que ha sabido soportarme en los peores momentos, y a mi hermano Paco, quien a pesar de no haber estado a mi lado estos cuatro años, lo ha estado y lo estará siempre en mi corazón.

Por todo lo que me habéis enseñado, a todos, GRACIAS.

INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Características generales y aplicaciones biológicas del anillo de 4H-pirano.....	4
1.1.1. Características generales.....	4
1.1.2. Aplicaciones biológicas.....	5
1.2. Características generales y aplicaciones biológicas del anillo de 2-aminofurano.....	8
1.2.1. Características generales.....	8
1.2.2. Aplicaciones biológicas.....	9
1.3. Propiedades biológicas de arilpiperazinas y piperidinas.....	12

Capítulo 1. 2-Amino-4H-piranos

1. ANTECEDENTES.....	19
1.1. Métodos de síntesis de 2-amino-4H-piranos.....	21
1.1.1. Ciclación de 5-oxonitrilos.....	21
1.1.1.1. 2-Amino-4-aril-4H-piranos.....	21
1.1.1.2. 2-Amino-4-alkil-4H-piranos.....	27
1.1.1.3. 2-Amino-4H-piranos disustituídos en posición 4.....	28
1.1.1.4. 2-Amino-4H-piranos condensados con sistemas heterocíclicos.....	31
1.1.1.5. 2-Amino-4H-piranos condensados con sistemas carbocíclicos.....	35
1.1.1.6. Síntesis estereoselectiva de 2-amino-4H-piranos.....	37
1.1.2. Cicloadición hetero-Diels-Alder de inaminas a compuestos carbonílicos α,β -insaturados.....	40
1.2. Reactividad de 2-amino-4H-piranos.....	43
1.2.1. Reactividad química.....	43
1.2.1.1. Transformación en sistemas heterocíclicos nitrogenados.....	43
1.2.1.2. Transformación en sistemas heterocíclicos oxigenados.....	48
1.2.1.3. Transformación en sistemas heterocíclicos condensados que mantienen el anillo de 4H-pirano.....	51
1.2.2. Reactividad fotoquímica.....	52
2. EXPOSICIÓN Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	55
<i>Resumen Gráfico</i>	57
2.1. Síntesis de 2-amino-4H-piranos.....	61

2.1.1. 2-Amino-4 <i>H</i> -piranos 3,5-diciano sustituidos.....	61
2.1.1.1. Síntesis de formilderivados precursores.....	61
2.1.1.2. Síntesis de benzoilacetónitrilos.....	63
2.1.1.3. Síntesis de benzoilcinamonitrilos.....	65
2.1.1.4. Síntesis de bencilidenmalononitrilos.....	68
2.1.1.5. 2-Amino-4,6-diaril-3,5-diciano-4 <i>H</i> -piranos.....	69
2.1.2. 2-Amino-4 <i>H</i> -piranos 3-ciano-5-etoxicarbonil sustituidos.....	75
2.1.2.1. Síntesis de α -benzoilcinamatos de etilo.....	75
2.1.2.2. 2-Amino-4-aril-3-ciano-5-etoxicarbonil-4 <i>H</i> -piranos 6 sustituidos.....	76
2.1.3. 2-Amino-4-aril-5-ciano-3-etoxicarbonil-6-fenil-4 <i>H</i> -piranos.....	79
2.1.4. 2-Amino-3-ciano-4-fenil-5-formil-4 <i>H</i> -pirano.....	83
2.1.5. Síntesis de estructuras de <i>bis</i> (4 <i>H</i> -pirano).....	86
2.1.6. Espiroderivados. Síntesis de 2-amino-3,5-diciano-6-fenilpirano- 4-espiro-4'-(1'-etoxicarbonil)piperidina.....	88
2.1.7. Reacción de arilidenmalononitrilos con ácido tetrónico. Formación de derivados de <i>bis</i> [4-hidroxi-2-(5 <i>H</i>)furanonas].....	90
2.1.8. Estudio de 2-amino-4 <i>H</i> -piranos mediante espectrometría de masas.....	93
2.2. Reactividad de 2-amino-4<i>H</i>-piranos.....	95
2.2.1. Reactividad del 2-amino-3-ciano-4-fenil-5-formil-4 <i>H</i> -pirano. Adición 1,2 vs 1,4.....	95
2.2.1.1. Estudio de los derivados 226 mediante espectrometría de masas.....	99
2.2.2. Transformaciones del anillo de 2-amino-4 <i>H</i> -pirano en otros sistemas heterocíclicos.....	102
2.2.2.1. Obtención de 1,4-dihidropiridinas. Oxidación a las correspondientes piridinas.....	102
2.2.2.2. Obtención de piridinas.....	106
2.2.2.3. Obtención de dihidropiridonas. Oxidación a piridonas.....	107
3. PARTE EXPERIMENTAL.....	113
3.1. Técnicas Generales Utilizadas.....	115
3.2. Síntesis de 2-amino-4<i>H</i>-piranos.....	116
3.2.1. 4 <i>H</i> -Piranos 3,5-dicianosustituidos.....	116
3.2.1.1. Síntesis de formilderivados (189).....	116

3.2.1.2. Síntesis de benzoatos de etilo (192).....	119
3.2.1.3. Síntesis de benzoilacetónitrilos (194).....	121
3.2.1.4. Síntesis de α -benzoilcinamonitrilos (195).....	125
3.2.1.5. Síntesis de benzilidenmalononitrilos (197).....	137
3.2.1.6. Síntesis de 2-amino-4,6-diaril-3,5-diciano-4 <i>H</i> -piranos (198).....	140
3.2.2. 4 <i>H</i> -Piranos 3-ciano-5-etoxicarbonil sustituidos.....	152
3.2.2.1. Síntesis de α -benzoilcinamatos de etilo (200).....	152
3.2.2.2. Síntesis de 2-amino-4-aril-3-ciano-5-etoxicarbonil-6-fenil-4 <i>H</i> -piranos (201a,b).....	155
3.2.2.3. Síntesis de 2-amino-4-aril-3-ciano-5-etoxicarbonil-6-metil-4 <i>H</i> -piranos (201c,d).....	156
3.2.3. 4 <i>H</i> -Piranos 5-ciano-3-etoxicarbonil sustituidos.....	159
3.2.3.1. Síntesis de 2-amino-4-aril-5-ciano-3-etoxicarbonil-6-fenil-4 <i>H</i> -piranos (204).....	159
3.2.3.2. Obtención de benzilidencianoacetatos de etilo (205).....	160
3.2.4. Síntesis de 2-amino-3-ciano-4-fenil-5-formil-4 <i>H</i> -pirano (212).....	164
3.2.5. Síntesis de estructuras de <i>bis</i> (4 <i>H</i> -pirano) (215).....	167
3.2.6. Síntesis de espiropiranos (219).....	169
3.2.7. Obtención de <i>bis</i> [4-hidroxi-2(5 <i>H</i>)-furanona-3-il]arilmetanos (221).....	170
3.3. Reactividad de 2-amino-4<i>H</i>-piranos.....	173
3.3.1. Reactividad del 2-amino-3-ciano-4-fenil-5-formil-4 <i>H</i> -pirano (212).....	173
3.3.1.1. Obtención de hidrazonas y <i>p</i> -tosilhidrazonas vía adición 1,2 al formilpirano 212.....	173
3.3.1.2. Obtención de 1,4-dihidropiridinas <i>N</i> -sustituidas vía adición 1,4 al formilpirano 212.....	174
3.3.2. Transformaciones del anillo de pirano en otros sistemas heterocíclicos.....	177
3.3.2.1. Obtención de 4-aril-3,5-diciano-2,6-difenil-1,4-dihidropiridinas (228).....	177
3.3.2.2. Obtención de 4-aril-3,5-diciano-2,6-difenilpiridinas (230).....	180
3.3.2.3. Síntesis de 2-amino-3-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi)fenil-5-etoxicarbonilpiridinas 6-sustituidas (231).....	183
3.3.2.4. Obtención de 4-aril-3,5-diciano-6-fenil-3,4-dihidro-2-piridonas (232).....	185
3.3.2.5. Obtención de 4-aril-3,5-diciano-6-fenil-2-piridonas (233).....	188

Capítulo 2. 2-Aminofuranos

1. ANTECEDENTES.....	195
1.1. Síntesis de 2-aminofuranos.....	197
1.1.1. Ciclación de 4-oxonitrilos.....	197
1.1.1.1. Acilfuranaminas.....	199
1.1.1.2. Etoxicarbonilfuranaminas.....	201
1.1.1.3. Triaril y diarilfuranaminas.....	202
1.1.1.4. Alquilfuranaminas.....	203
1.1.1.5. 4-Ciano y 4-ciano-5-metilfuranaminas. Apertura de anillos de isoxazol.....	204
1.1.1.6. Furanaminas bicíclicas.....	205
1.1.2. Reacción de complejos aminocarbene de cromo.....	207
1.1.3. Derivatización de furanos diferentemente sustituidos.....	209
1.2. Reactividad de 2-aminofuranos.....	215
1.2.1. Transformación en sistemas de 2-oxopirrolona.....	215
1.2.2. Reactividad como dieno en cicloadiciones Diels-Alder.....	216
1.2.3. Reactividad del grupo amino en sistemas de 2-aminofurano.....	217
2. EXPOSICIÓN Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	221
<i>Resumen gráfico.....</i>	<i>223</i>
2.1. Síntesis de 2-aminofuranos.....	225
2.1.1. Síntesis de 2-amino-4,5-diaril-3-cianofuranos.....	225
2.1.2. Síntesis de arilideniminofuranos. Formación de bases de Schiff.....	229
2.1.2.1. Arilideniminofuranos 4-ciano sustituidos.....	229
2.1.2.2. Reacción de α -benzoilcinamatos de etilo con el ión cianuro.....	232
2.1.2.3. Reacción de arilidenacetilacetonas con el ión cianuro.....	234
2.1.2.3.1. Síntesis de 3-ariliden-2,4-pentanodionas.....	234
2.1.2.3.2. Síntesis de 3-acetil-2-aril-4-oxopentanonitrilos.....	235
2.1.2.3.3. Intentos de ciclación a 4-acetil-2-aminofuranos. Obtención de 2-aril-4-oxopentanonitrilos.....	237
2.2. Reactividad de arilideniminofuranos.....	240
2.2.1. Síntesis de pirrolonas <i>N</i> -sustituidas.....	240
3. PARTE EXPERIMENTAL.....	245

3.1. Técnicas Generales Utilizadas.....	247
3.2. Síntesis de 2-aminofuranos.....	247
3.2.1. Síntesis de 2-amino-4,5-diaril-3-cianofuranos (293).....	247
3.2.2. Síntesis de arilideniminofuranos.....	252
3.2.2.1. Síntesis de arilideniminofuranos 4-ciano sustituidos (294 y 295).....	252
3.2.2.2. Reacción de α -benzoilcinamatos de etilo con el ión cianuro.....	260
3.2.2.2.1. Síntesis de 3-ariliden-2,4-pentanodionas (298).....	260
3.2.2.2.2. Síntesis de 3-acetil-2-aril-4-oxopentanonitrilos (299).....	263
3.2.2.2.3. Obtención de 2-aril-4-oxopentanonitrilos (300).....	265
3.3. Reactividad de arilideniminofuranos.....	268
3.3.1. Síntesis de pirrolonas <i>N</i> -sustituidas (304).....	268
 <i>Actividad biológica.....</i>	 <i>271</i>
A.1. Clasificación de los receptores adrenérgicos.....	273
A.2. Antagonistas del receptor α_2 -adrenérgico.....	274
A.3. Resultados biológicos. Relación estructura actividad.....	277
<i>Conclusiones.....</i>	<i>287</i>

Introducción

Los compuestos heterocíclicos son hoy objeto de atención por parte de gran número de químicos orgánicos, tanto por el interés fundamental que presentan como por sus múltiples aplicaciones prácticas. Dentro de este vasto campo se encuentran los núcleos hexagonales semiinsaturados, entre los que es claro exponente el *4H*-pirano.

Igualmente, el núcleo pentagonal de furano, con propiedades aromáticas, se encuentra con relativa frecuencia en productos naturales formando parte de los metabolitos secundarios de plantas, especialmente terpenoides, por lo que presenta un gran interés por sus aplicaciones prácticas y, especialmente, por sus propiedades biológicas.

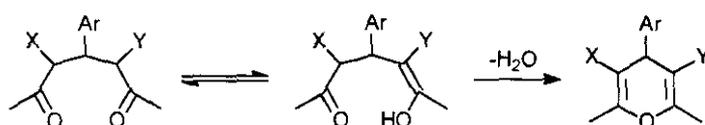
Considerando la experiencia de nuestro grupo de investigación en la síntesis y estudio de estructuras de 2-amino-*4H*-pirano, así como 2-aminofurano, el objeto de la presente memoria es, en un primer Capítulo, la síntesis y caracterización de derivados piránicos que contienen en su esquema de sustitución diferentes farmacóforos y, especialmente, unidades de arilpiperazinas las cuales son interesantes desde el punto de vista de su actividad farmacológica. Mediante reacciones de transformación del anillo de pirano se han obtenido diferentes heterociclos útiles igualmente para el estudio de sus propiedades biológicas. En un segundo Capítulo, se ha abordado la síntesis de 2-aminofuranos y de diferentes sistemas obtenidos por transformación de éstos. De las diversas propiedades que muestran determinados sistemas piránicos y furánicos, deriva el interés en estudiar el comportamiento farmacológico de las distintas estructuras sintetizadas en esta memoria.

A continuación se indican las características generales de los sistemas heterocíclicos fundamentales (*4H*-piranos y 2-aminofuranos) estudiados en la presente memoria, así como su interés desde el punto de vista de sus propiedades biológicas o farmacológicas.

I.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES Y APLICACIONES BIOLÓGICAS DEL ANILLO DE 4H-PIRANO.

I.1.1. Características generales.

La característica más destacada de los 4H-piranos es su inestabilidad debida a su estructura de éter divinílico carente de propiedades aromáticas.¹ A diferencia del furano, el pirano incorpora a su núcleo un carbono saturado, lo que impide la deslocalización del sistema π propia de los ciclos aromáticos. Los cálculos de orbitales moleculares realizados por Bremner² para el 4H-pirano, justifican su inestabilidad en función de la baja integral de resonancia, 0,48 β . Bloch³ y Kuthan⁴ han llevado a cabo estudios de energías de orbitales moleculares mediante los métodos STO-3G y CNDO/2, respectivamente. Posteriormente, Choo y col.⁵ han determinado la función de energía potencial que muestra la planaridad del anillo y la existencia de una débil interacción π entre el enlace C=C y los orbitales antienlazantes del oxígeno.



Esquema 1

Tras varios años de intentos infructuosos encaminados a la síntesis del 4H-pirano,⁶ Brandsma⁷ y Masamune⁸ lograron, de forma independiente y simultánea, su preparación como un líquido incoloro extremadamente inestable. Sin embargo, la presencia sobre el núcleo piránico de sustituyentes atractores de electrones en posiciones 3 y 5 conjugados con los enlaces etilénicos, tiene como consecuencia

1. a) C. Seoane, "La Química de los 4H-Piranos", Monografía de la Real Academia de Ciencias, Madrid, **1982**; b) J. Kuthan, "Pyrans, Thiopyrans and Selenopyrans", *Adv. Heterocyclic Chem.*, **1983**, *34*, 146.
2. J. Bremner, W. Bremner, *J. Chem. Soc.*, **1950**, 2335.
3. M. Bloch, F. Brogli, E. Heilbronner, T.B. Jones, H. Prinzbach, O. Schweikert, *Helv. Chim. Acta*, **1978**, *61*, 1388.
4. J. Kuthan, S. Böhm, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1981**, *46*, 759.
5. J. Choo, J. Laane, R. Majors, J.R. Villareal, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 8396.
6. a) H. Normant, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1951**, *C 115*; b) E. Blaise, H. Gault, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1907**, 129.
7. J. Strating, J.H. Keijer, E. Molenaar, L. Brandsma, *Angew. Chem.*, **1962**, *74*, 465.
8. S. Masamune, N. Castelluci, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 2452.

una considerable estabilización del heterociclo, al estabilizar la forma enólica intermedia necesaria para la ciclación al anillo de 4*H*-pirano (Esquema 1).

I.1.2. Aplicaciones biológicas.

Dentro del grupo de dihidropiranos (Figura 1) destacan por sus aplicaciones biológicas: la rotenona⁹ (1), insecticida natural de gran eficacia; el tetrahidrocannabinol¹⁰ (2), constituyente de la marihuana, que a pesar de sus efectos alucinógenos se ha utilizado como antiemético y analgésico en la terapia del cáncer; la warfarina¹¹ (3), anticoagulante de uso clínico en el tratamiento de ciertas enfermedades tromboembólicas; y el visnadín (4), potente vasodilatador.

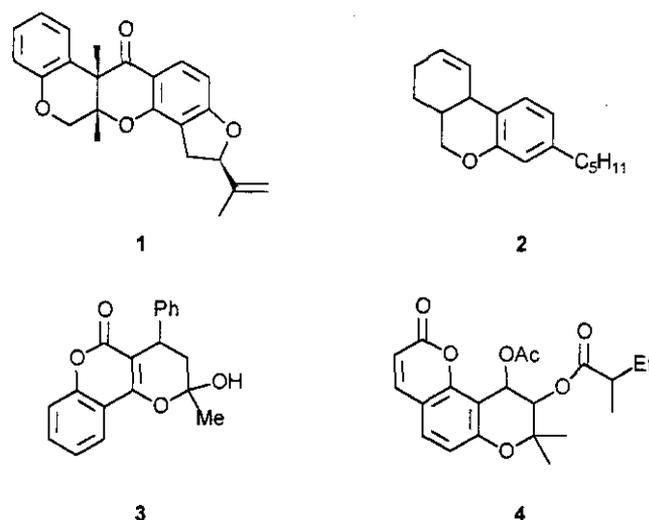
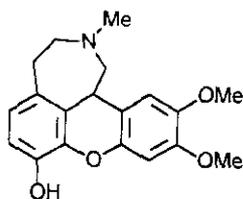


Figura 1

El anillo de 4*H*-pirano, sin embargo, es menos abundante en la naturaleza debido a su inestabilidad. Un ejemplo es la (±)-clavizepina¹² (5) (Figura 2),

9. a) L. Crombie, G.W. Kilbee, D.A. Whiting, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1975**, 1497; b) D.J. Adam, L. Crombie, D.A. Whiting, *J. Chem. Soc. (C)*, **1966**, 542; c) D.J. Adam, L. Crombie, K.S. Siddalingaiah, D.A. Whiting, *Ibid.*, **1966**, 544; d) D.J. Adam, L. Crombie, D.A. Whiting, *Ibid.*, **1966**, 550.
10. R. Mechoulam, N.K. McCallum, S. Burstein, *Chem. Rev.*, **1976**, 76, 75.
11. E.J. Valente, B.D. Santarsiero, V. Schomaker, *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 798.
12. a) H. Ishibashi, K. Takagaki, N. Imada, M. Ikeda, *Synlett*, **1994**, 49; b) R. Vázquez, M.C. de la Fuente, L. Castedo, D. Domínguez, *Ibid.*, **1994**, 433; c) H. Ishibashi, K. Takagaki, N. Imada, M. Ikeda, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 10215.

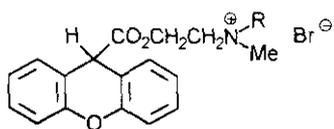
alcaloide con esqueleto de 1-benzopirano-3-benzazepina aislado en 1986,¹³ y que posee actividad biológica como agonista de la dopamina.



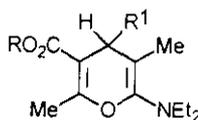
5

Figura 2

Otros 4*H*-piranos que presentan propiedades de interés biológico¹⁴ son la metantelina (**6a**) y la propantelina (**6b**) (Figura 3), compuestos eficaces en el tratamiento de úlceras y molestias gastrointestinales que actúan reduciendo la acidez de las secreciones gástricas. Los aminopiranos **7** presentan interés farmacológico como agentes antihipertensivos.¹⁵



6a: R = Et
6b: R = *i*-Pr



7

Figura 3

El alcaloide acronicina (**8**) (Figura 4), aislado de *Acronychia baueri* SCHOTT (Rutaceae) en 1948,¹⁶ es un agente anticancerígeno.¹⁷ Hace relativamente poco tiempo, Elomri y col.¹⁸ han sintetizado una serie de derivados de acronicina, entre los cuales el compuesto **9** presenta una actividad superior a la de la propia

13. J.M. Boente, L. Castedo, D. Domínguez, M.C. Ferro, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4077.
14. a) J. Lewis, R. Colman, *J. Bacteriol.*, **1974**, 117, 1350; b) J. Lewis, *J. Biol. Chem.*, **1972**, 247, 1861.
15. H. Meyer, F. Bossert, W. Vater, K. Stoepel, *Ger. Offen.*, **1974**, 2.235.406 (*Chem. Abstr.*, **1974**, 80, 120765b).
16. G.K. Hughes, F.N. Lahey, J.R. Price, L.J. Webb, *Nature (London)*, **1948**, 162, 223.
17. a) G.H. Svoboda, *Lloydia*, **1966**, 29, 206; b) G.H. Svoboda, G.A. Poore, P.J. Simpson, G.B. Boder, *J. Pharm. Sci.*, **1966**, 55, 758; c) M. Suffness, G.A. Cordell, "The Alkaloids," **1985**, Vol. XXV, p.1-355, Ed. A. Brossi, Academic Press, New York.
18. A. Elomri, A.L. Skaltsounis, S. Michel, F. Tillequin, M. Koch, Y. Rolland, A. Pierré, G. Atassi, *Chem. Pharm. Bull.*, **1996**, 44(11), 2165.

acronicina. Sin embargo, la fuerte citotoxicidad de **9** en experimentos *in vitro* desaparece en los ensayos *in vivo*.

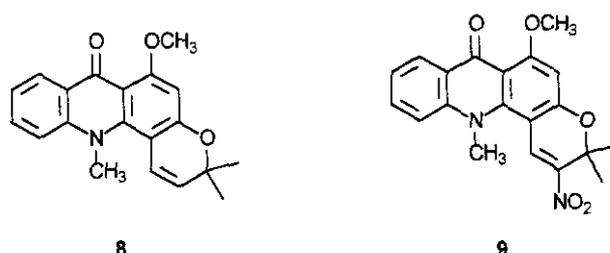
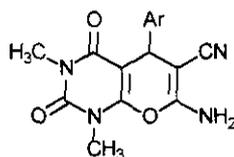


Figura 4

Teniendo en cuenta trabajos previos en los que piranos y pirimidinas, individualmente o en combinación, presentan propiedades biológicas importantes,¹⁹ Zoorob y col. han descrito la síntesis de pirano[2,3-*d*]pirimidinas (**10a** y **10b**) (Figura 5) con una elevada actividad antibacteriana.²⁰



10a: Ar = C₆H₅
10b: Ar = C₆H₄Cl

Figura 5

Otro ejemplo recogido en la literatura es el 3,4-dimetilpirano[2,3-*c*]pirazol-6-ona²¹ (**11**) (Figura 6) el cual posee actividades analgésica y antiinflamatoria. Algunos de sus derivados, tales como los compuestos **12** y **13**, han mostrado una actividad analgésica 10 veces superior a la de la aspirina.²²

19. a) O. Goldberg, A. Luini, I. Teichberg, *J. Med. Chem.*, **1983**, 26, 39; b) K. Mityrina, L. Kulikova, M. Kreshennikova et al., *Khim. Farm. Zh.*, **1981**, 15, 34; c) S. Kuo, L. Hunog, H. Nakamura, *J. Med. Chem.*, **1984**, 27, 539.
20. Zoorob et al., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **1997**, 47 (II), 958.
21. a) L.J. Huang, S.C. Kuo, H.T. Li, *J. Taiwan Pharm. Assoc.*, **1979**, 3J, 47; b) J. Renault, C. Fauran, F. Pellerin, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1963**, 2742; c) C. Musante, L. Fabbrini, *Farmaco, Ed. Sci.*, **1953**, 8, 264; *Chem. Abstr.*, **1952**, 48, 4536e; d) F. Seidel, W. Thier, A. Uber, J. Dittmer, *J. Chem. Ber.*, **1935**, 68B, 1913; e) S. Yasunoba, Y. Sato, Y. Shimeji, S. Kumakura, H. Takagi, *Japan Kokai*, **1975**, 75.151.896 (*Chem Abstr.*, **1976**, 84, 16477m); f) M.A. Khan, M.C. Pagotto, G.P. Ellis, *Heterocycles*, **1977**, 6, 983; g) M.A. Khan, A.G. Cosenza, G.P. Ellis, *J. Heterocycl. Chem.*, **1982**, 19, 1077.
22. S.C. Kuo, L.J. Huang, H. Nakamura, *J. Med. Chem.*, **1984**, 27, 539.

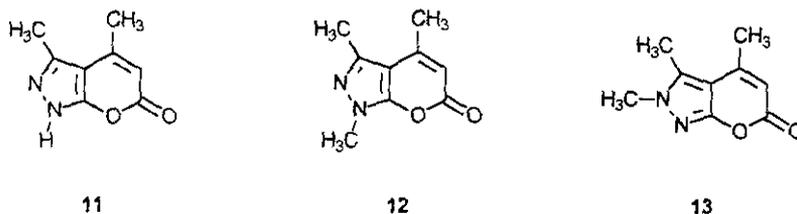


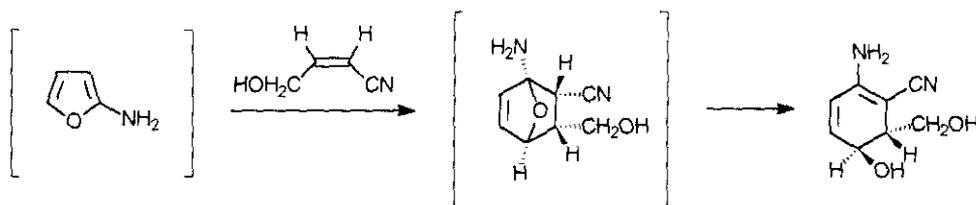
Figura 6

I.2. CARACTERÍSTICAS GENERALES Y APLICACIONES BIOLÓGICAS DEL ANILLO DE 2-AMINOFURANO.

I.2.1. Características generales.

Aunque los furanos son compuestos aromáticos estables, la presencia de un grupo amino en el anillo heterocíclico conduce a una notable inestabilidad.²³ Esto es así especialmente en el caso de las 2-furanaminas, cuya química ha sido poco conocida durante años, aun cuando cálculos mecanocuánticos²⁴ llevados a cabo sobre este tipo de estructuras revelaban su estabilidad termodinámica.²⁵

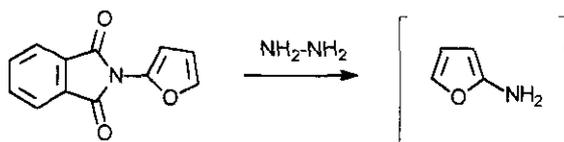
Johnson y col.²⁶ han atrapado dicha furanamina en el medio de reacción en el que se genera, mediante ciclación del isómero *cis* del 4-hidroxiбутенонitrilo, formado, junto con el isómero *trans*, a partir de óxido de propileno clorado. La 2-furanamina no se aísla como tal, y debe ser atrapada con olefinas mediante una cicloadición Diels-Alder, dando lugar, mediante una ruptura del enlace oxígeno-carbono, al compuesto final señalado en el Esquema 2.



Esquema 2

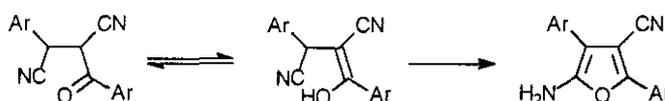
23. a) A.R. Katritzky, C.W. Rees, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", 1984, Vol. 4, Pergamon Oxford; b) A.P. Dunlop, F.N. Peters, "The Furans", 1953, Reinhold, New York.
24. M.J.S. Dewar, N. Bodor, A.J. Harget, *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 2929.
25. E. Poquet, J. Reisch, *Comm. to the 6th Int. Congress of Heterocyclic Chemistry*, 1977, Teheran.
26. F. Johnson, J.P. Heesch, *J. Org. Chem.*, 1967, 32, 1126.

Por otro lado, Reisch y col.²⁷ han detectado la 2-furanamina generada en una síntesis tipo Gabriel (Esquema 3) mediante la técnica de espectrometría de masas acoplada a cromatografía de gases.



Esquema 3

La estabilidad de las 2-furanaminas aumenta considerablemente con la presencia de grupos electroattractores sobre al anillo de furano,²⁸ ya que estos grupos estabilizan la forma enólica del grupo carbonilo necesaria para la ciclación al 2-aminofurano (Esquema 4).



Esquema 4

1.2.2. Aplicaciones biológicas.

La importancia de los compuestos furánicos radica, por una parte, en la prodigalidad con que el núcleo furánico aparece integrado en la estructura de productos naturales,²⁹ generándose en el Reino Vegetal a partir de cadenas terpénicas por modificación de uno de sus extremos.

Asimismo, cabe destacar la presencia del esqueleto de furano en un buen número de compuestos con interés farmacéutico. Así, derivados de 5-nitrofurano 2-sustituidos son empleados como agentes antimicrobiales.³⁰ Algunos de ellos presentan actividad mutagénica y carcinogénica, la cual es atribuida a la reducción del grupo nitro en metabolitos activos. El primero de estos derivados fue el 5-nitro-

-
27. J. Reisch, *Comm. to the 6th Int. Congress of Heterocyclic Chemistry*, 1977, Teheran.
28. a) J.L. Isidor, M.S. Brookhrt, R.L. Mckee, *J. Org. Chem.*, 1973, 38, 612; b) J. Elguero, C. Marzin, A.R. Katritzky, P. Linda, *Adv. Heterocyclic. Chem.*, 1976, Suppl. 1, p. 258, Academic Press, New York; c) A.P. Dunlop, F.N. Peters, "The Furans", 1953, p. 183, Reinhold, New York.
29. J.S. Glasby, "Encyclopaedia of the Terpenoids", 1982, Wiley, New York.
30. a) Swaminathan, G.M. Lower, "Biotransformations and Excretion of Nitrofurans"; b) M. Ichikawa, "Chemistry of Nitrofurans" en *Carcinogenesis*, 1978, Vol. 4, Nitrofurans, Ed. G.T. Bryan Raven Press, New York.

2-furaldehído (**14**). La semicarbazona nitrofurazona (**15**) fue descrita en 1944 y es utilizada como agente antibacteriano tópico para heridas, quemaduras e infecciones superficiales. También se utiliza en la enfermedad africana del sueño. Otros derivados de hidrazona son la nitrofurantoina (**16**), la cual se excreta rápidamente por la orina y se emplea en infecciones del tracto urinario, y la furazolidona (**17**) que ha sido utilizada en infecciones entéricas. La nifuroxima (**18**) es un fungicida y el nifurtimox (**19**) ha sido empleado con éxito en la enfermedad de "Chagas" (tripanosomiasis sudamericana)³¹ (Figura 7).

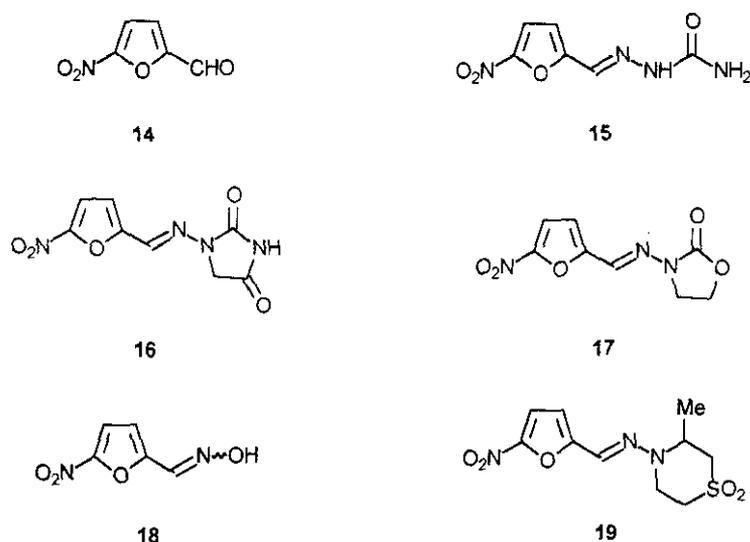


Figura 7

El anillo también aparece en compuestos que actúan como relajantes musculares y depresivos del sistema nervioso central. Tal es el caso del dantroleno sódico (**20**) (Figura 8). Otros, como la ranitidina (**21**), poseen actividad H₂-bloqueante.³² Fármacos que bloquean el receptor H₂, evitando así la secreción de ácido clorhídrico en el estómago, por lo que son adecuados para el tratamiento de úlceras gástricas (Figura 8).

31. A.R. Katrizky, C.W. Rees, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", 1984, Vol. I, Pergamon, Oxford.

32. R. Ganellin, *J. Med. Chem.*, 1981, 24, 913.

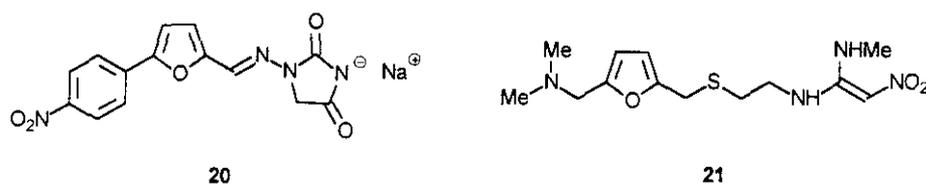


Figura 8

El trimetilpsoraleno (**22**) y sus derivados **23** son ligandos fotoreactivos de ácidos nucleicos³³ (Figura 9).

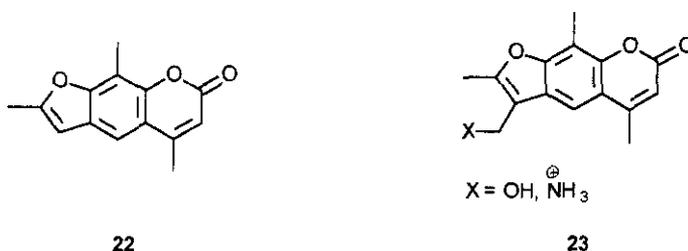


Figura 9

Algunas furocumarinas naturales tales como el psoraleno (**24**) y, especialmente el metoxaleno (**25**) (Figura 10) han sido utilizados durante muchos años en medicina para el tratamiento de la psoriasis y otras enfermedades de la piel.³⁴ El ácido usnico (**26**), un benzofurano modificado, es un fuerte inhibidor del crecimiento de organismos Gram positivos.³⁵ Varias investigaciones sugieren que actúa interfiriendo en la fosforilación oxidativa en el núcleo y, en general, en funciones asociadas con ácidos ribonucleicos.³⁶ La actividad más interesante de este compuesto es su efecto inhibitorio en *Mycobacterium tuberculosis*, en acción conjunta con pequeñas cantidades de estreptomycin (Figura 10).

33. D.R. Bender, J.E. Hearst, H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 2176.

34. P. Nore, E. Honkanen, *J. Heterocycl. Chem.*, **1980**, *17*, 985.

35. J.B. Stark, E.D. Walter, H.S. Owens, *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, 1819.

36. J. Brachet, *Experientia*, **1951**, *7*, 344.

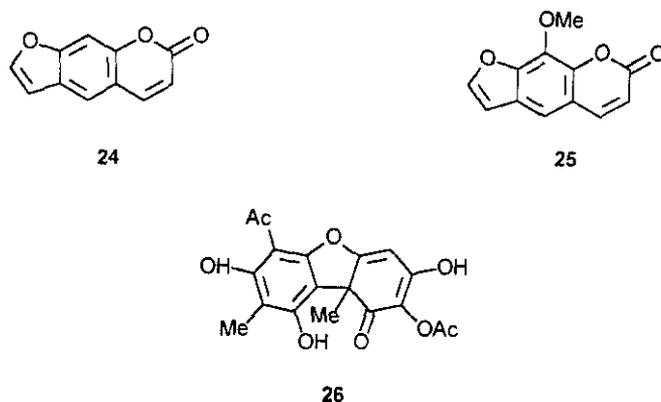


Figura 10

Finalmente, cabe citar la actividad hipertensiva, vasodilatadora y espasmolítica que muestran los 5-cinamoilbenzofuranos, tales como el derivado 27³⁷ (Figura 11).

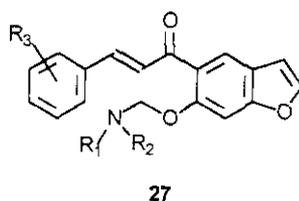
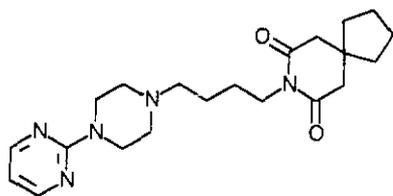


Figura 11

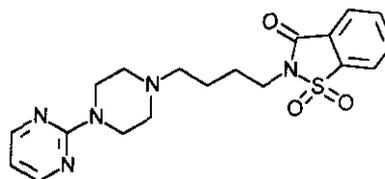
I.3. PROPIEDADES BIOLÓGICAS DE ARILPIPERAZINAS Y PIPERIDINAS.

Las cadenas de arilpiperazina con un grupo amido o imido representan uno de los principales tipos de ligandos del receptor 5-HT_{1A} implicado en desórdenes psiquiátricos, tales como la depresión³⁸ y la ansiedad.³⁹

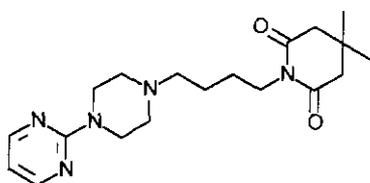
-
37. C. Fauran, G. Raynaud, J. Eberle, B. Pourrias, *Ger. Offen.*, 1.933.178, **1970**, (*Chem. Abstr.*, **1970**, 72, 100486t).
38. a) K. Rasmussen, V.P. Rocco, "Recent Progress in Serotonin 5-HT_{1A} Receptor Modulators", *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, **1995**, Vol. 30, p. 1-9, Ed. J.A. Bristol, Academic Press, New York; b) C.L.E. Broekkamp, D. Leysen, B.W.M.M. Peeters, R.M. Pinder, *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 4615; c) F. Artigas, *Trends Pharmacol. Sci.*, **1993**, 14, 262; d) P. Blier, C. Montigny, *Ibid.*, **1994**, 15, 220.
39. a) J.E. Barret, K.E. Vanover, *Psychopharmacology*, **1993**, 112, 1; b) M. Hamon, *Trends Pharmacol. Sci.*, **1994**, 15, 36.



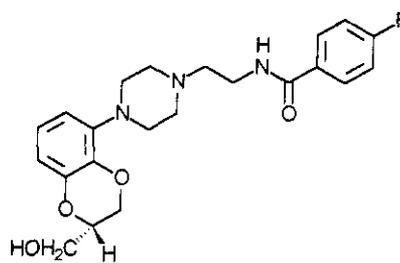
28



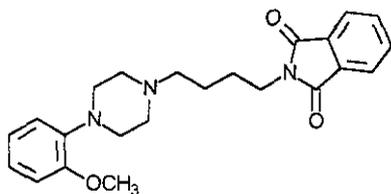
29



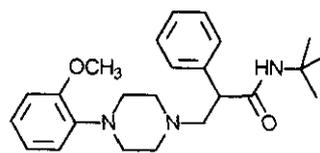
30



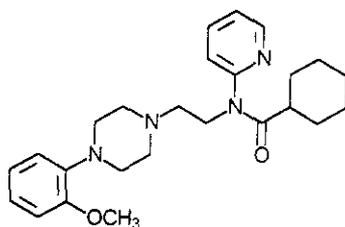
31



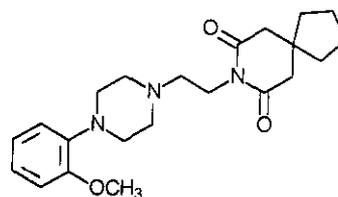
32



33



34



35

Figura 12

Entre ellas tenemos la buspirona (**28**) e ipsapirona (**29**), utilizados actualmente como agentes ansiolíticos,⁴⁰ la gepirona (**30**), el flesinoxan (**31**) y los compuestos denominados NAN-190 (**32**), WAY 100135 (**33**), WAY 100635 (**34**) y BMY 7378 (**35**) (Figura 12).

Las 1-arilpiperazinas y sus 4-alquilderivados, tales como el urapidilo (**36**) y el SL89.0591⁴¹ (**37**), presentan actividad α -bloqueante útil para el tratamiento de la hipertensión (**36**) y de la hipertrofia prostática benigna (**37**) (Figura 13).

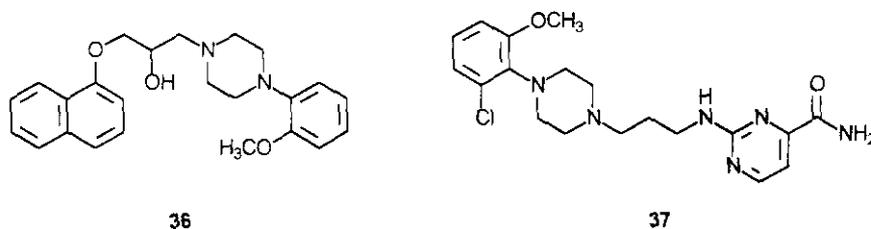


Figura 13

La afinidad en derivados de fenilpiperazina por los receptores α_1 -adrenérgico y 5-HT_{1A} serotoninérgico, ha sido atribuida a interacciones del grupo aromático y el N-4 del anillo de piperazina con los centros activos.⁴² Aunque existen ligandos selectivos α_1 vs 5-HT_{1A}, tales como el prazosin (**38**) y el abanoquil⁴³ (**39**) (Figura 14), es frecuente que los ligandos posean afinidad por ambos receptores simultáneamente. En ellos, el fragmento de 1-arilpiperazina no es el único determinante de la elevada afinidad, siendo el heterociclo terminal el que, en muchos casos, controla la selectividad hacia uno u otro tipo de receptor.

-
40. a) A.S. Eison, M.S. Eison, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **1994**, *18*, 47; b) M.S. Eison, *Psychopathology*, **1989**, *1*, 13.
 41. P. Gerge, F. Borg, S. O'Connor, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **1995**, *30*, 299.
 42. a) M.F. Hibert, M.W. Gittos, D.N. Middlemiss, A.K. Mir, J.R. Fozard, *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 1087; b) M.A. El-Bermawy, H. Lotter, R.A. Glennon, *Med. Chem. Res.*, **1992**, *2*, 290; c) J.L. Mokrosz, B. Duszynska, *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, **1992**, *44*, 527; d) S.F. Campbell, M.J. Davey, J.D. Hardstone, B.N. Lewis, M.J. Palmer, *J. Med. Chem.*, **1987**, *30*, 49.
 43. A. Leonardi, R. Testa, G. Motta, P.G. De Benedetti, P. Hieble, D. Giardinà, "Perspective in Receptor Research", **1996**, p. 135-152, Ed. D. Giardinà, A. Piergentili, M. Pignì, Elsevier Science B. V.

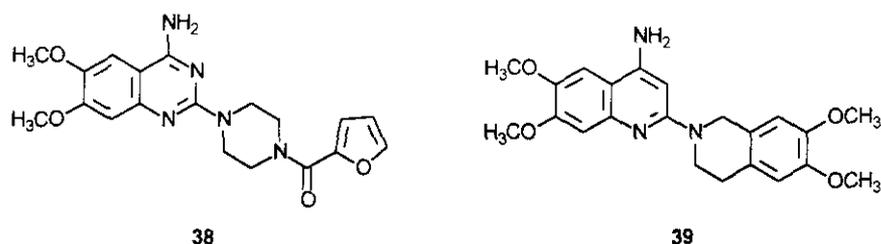


Figura 14

Entre los derivados de piperidina cabe destacar las propiedades analgésicas de compuestos tales como la meperidina (40),⁴⁴ la cetobemidona (41)⁴⁵ y el fentanilo (42)⁴⁶ (Figura 15).

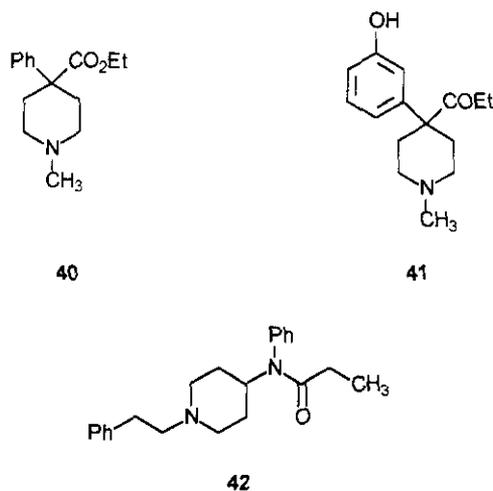


Figura 15

44. a) O. Eisleb, O. Schaumann, *Dtsch. Med. Wochenschr.*, **1939**, 65, 967; b) O. Eisleb, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1941**, 74, 1433; c) O. Eisleb, *Med. Chem. (Leverkusen, Ger.)*, **1942**, 4, 213.
45. H. Kägi, K. Miescher, *Helv. Chim. Acta*, **1949**, 32, 2489.
46. a) P.A.J. Janssen, *Br. J. Anaesth.*, **1962**, 34, 260; b) P.A.J. Janssen, C.J.E. Niemegeers, J.G.H. Dony, *Arzneim.-Forsch.*, **1963**, 13, 502.

Capítulo 1. 2-Amino-4H-piranos

1. Antecedentes

1.1. MÉTODOS DE SÍNTESIS DE 2-AMINO-4H-PIRANOS.

Aunque los primeros procedimientos de síntesis de 4H-piranos eran totalmente particulares y aplicables tan sólo a casos concretos, el avance experimentado en los años más recientes ha permitido el desarrollo de un abanico relativamente amplio de métodos de acceso al anillo piránico.^{1a}

Todos los métodos de síntesis de 2-amino-4H-piranos descritos hasta el momento^{1,47,48,49} utilizan como reactivos compuestos de cadena abierta, y construyen el heterociclo mediante una ciclación o cicloadición que incorpora el heteroátomo. Así, atendiendo al tipo de heterociclación que se lleve a cabo, clasificaremos estos métodos en dos grupos:

1.1.1. Ciclación de 5-oxonitrilos.

1.1.2. Cicloadición hetero-Diels-Alder de inaminas a compuestos carbonílicos α,β -insaturados.

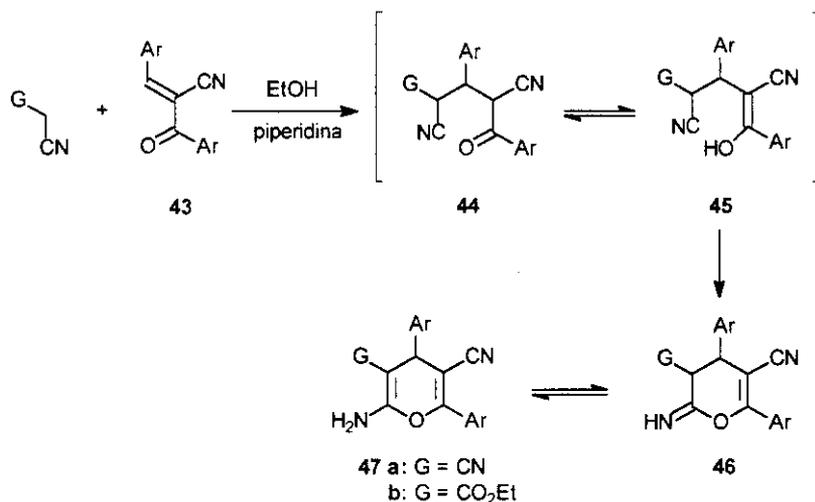
1.1.1. Ciclación de 5-oxonitrilos.

En nuestro grupo de trabajo se ha desarrollado un esquema sintético nuevo basado en la reacción de ciclación *6-exo-dig*⁵⁰ de 5-oxonitrilos⁵¹ generados por condensación de tipo Michael entre derivados carbonílicos α,β -insaturados y compuestos con grupos metilenos activos. Los derivados α,β -insaturados son sustratos asequibles por condensación de Knoevenagel a partir de aldehídos aromáticos y los compuestos correspondientes con grupos metilenos activos. Modificando la sustitución en los sustratos de partida se obtienen piranos diferentemente sustituidos.

1.1.1.1. 2-Amino-4-aril-4H-piranos.

Aplicando la metodología citada anteriormente se ha descrito, en primer lugar, la síntesis de 4H-piranos por reacción de α -benzoilcinamonitrilos con malononitrilo⁵² o cianoacetato de etilo⁵³ (Esquema 5).

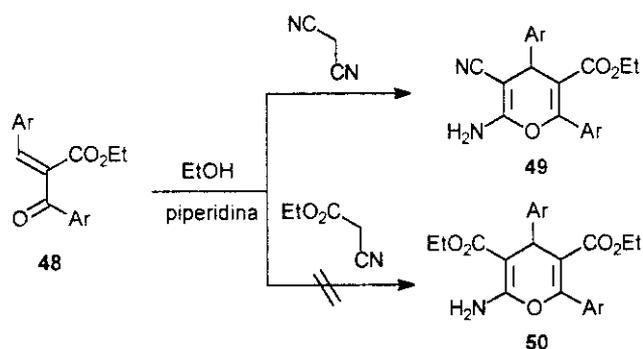
-
47. J.D. Hepworth, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", **1984**, Vol 3, p. 737, Eds. A.R. Katritzky y C.W. Rees, Pergamon Press, Oxford.
 48. N. Martín, M. Quinteiro, C. Seoane, J.L. Soto, *Afinidad*, **1993**, 389.
 49. J. Kuthan, P. Sebek, S. Böhm, "New Developments in the Chemistry of Pyrans", *Adv. Heterocyclic Chem.*, **1995**, 62, 19.
 50. J.E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1976**, 734.
 51. C. Seoane, J.L. Soto, M. Quinteiro, *Heterocycles*, **1980**, 14, 337.
 52. M. Quinteiro, C. Seoane, J.L. Soto, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 21, 1835.
 53. M. Quinteiro, C. Seoane, J.L. Soto, *J. Heterocycl. Chem.*, **1978**, 15, 57.



Esquema 5

La reacción se lleva a cabo en una sola etapa en medio etanólico y empleando piperidina como catalizador básico. Una adición Michael del malononitrilo o del cianoacetato de etilo al benzoilcinamonitrilo **43** origina el aducto **44**. La formación del anillo piránico tiene lugar por ataque del oxígeno del enolato **45**, generado en el medio básico de reacción, al carbono del nitrilo para formar la imina **46** que tautomeriza espontáneamente al sistema enamínico **47a,b** más estable. Hay que señalar que, dependiendo de la sustitución en el sistema carbonílico α,β -insaturado, puede producirse, en ciertos casos, una reacción de eliminación en el aducto Michael que compite con la ciclación al anillo de pirano.⁵³

Esta síntesis se aplicó posteriormente a la reacción de malononitrilo y cianoacetato de etilo con α -benzoilcinamatos de etilo⁵⁴ (Esquema 6).

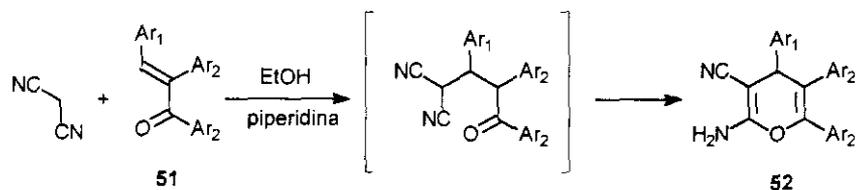


Esquema 6

54. M. Quinteiro, C. Seoane, J.L. Soto, *Rev. Roum. Chim.*, **1979**, *24*, 859.

Los piranos **49** precipitan en el medio de reacción con buen rendimiento y prácticamente puros. Sin embargo, la reacción de los derivados **48** con cianoacetato de etilo no tiene lugar, no pudiéndose aislar las estructuras **50**.

También se ha llevado a cabo la reacción de las 1,2,3-triarilpropenonas **51** con malononitrilo para dar sistemas con un grupo arilo en la posición 5 del anillo de pirano (**52**)⁵⁵ (Esquema 7).

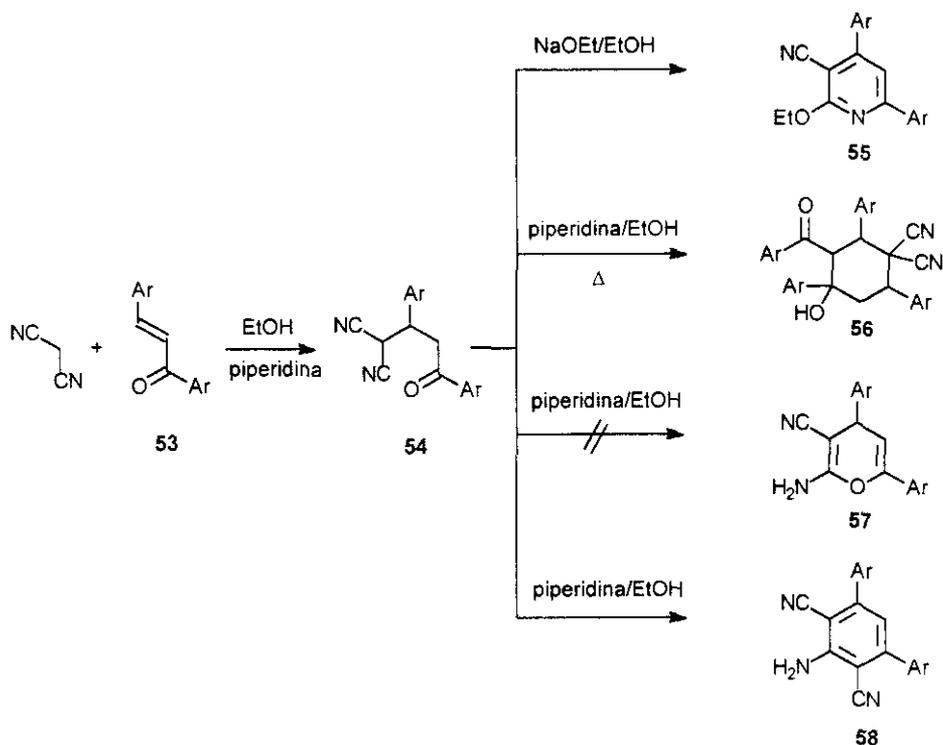


Esquema 7

Es importante señalar la necesidad de un grupo atractor de electrones o capaz de conjugarse en la que será la posición 5 del anillo de pirano, que estabilice suficientemente la forma enólica intermedia necesaria para la formación del anillo de pirano. De hecho, cuando en esta posición existe un átomo de hidrógeno (Esquema 8), la ciclación al anillo de pirano no se produce y se aísla, únicamente, el correspondiente aducto intermedio **54** no ciclado.⁵⁶ El tratamiento posterior del intermedio **54** con una base más fuerte como etóxido sódico en etanol da lugar a la formación de la piridina **55**. Si la reacción se calienta a reflujo con piperidina, el compuesto obtenido es el 3,5-diaril-2-benzoil-4,4-diciano-1-fenilciclohexanol **56**, resultante de una doble adición Michael seguida de una condensación aldólica intramolecular que origina el anillo de ciclohexanol **56**.

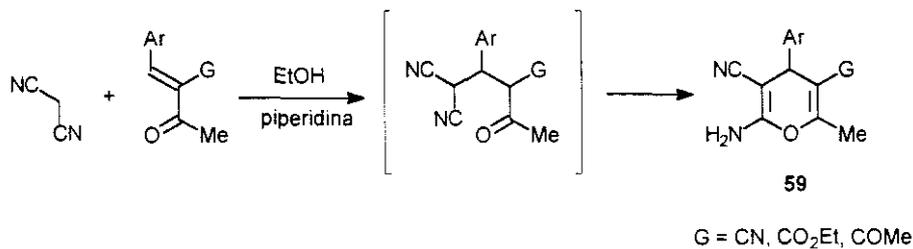
Otros autores⁵⁷ han descrito la formación del pirano **57** por reacción de la chalcona **53** con malononitrilo en etanol, piperidina como base, y a temperatura ambiente. Una reinvestigación de esta reacción⁵⁸ demostró que tal pirano **57** no se forma y, en su lugar, el producto aislado corresponde al compuesto **58**.

55. J.L. Soto, C. Seoane, N. Martín, L.A. Blanco, *Heterocycles*, **1983**, *20*, 803.
 56. J.L. Soto, C. Seoane, J.A. Ciller, *An. Quim.*, **1980**, *76*, 281.
 57. a) D.V. Tyndall, T.A. Nakib, M.J. Meegan, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 2703; b) T.A. Nakib, M.J. Meegan, *J. Chem. Res. (S)*, **1988**, 146.
 58. P. Victory, J.I. Borrel, A. Vidal-Ferran, C. Seoane, J.L. Soto, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 5375.



Esquema 8

En nuestro grupo de trabajo también se ha llevado a cabo la síntesis de piranos con sustituyentes alquilo en la posición 6 del anillo (**59**), manteniendo en 5 grupos electroattractores tales como CN,⁵⁹ CO₂Et⁵⁹ o grupos cetona⁶⁰ (Esquema 9).

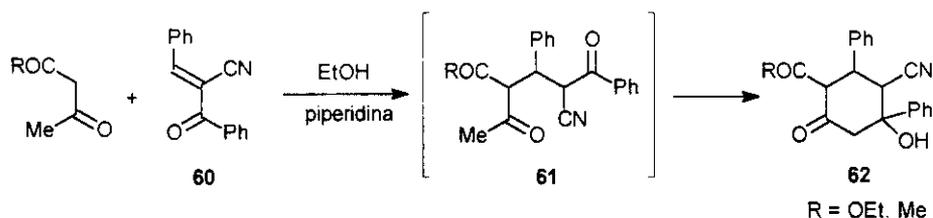


Esquema 9

59. J.L. Soto, C. Seoane, N. Martín, M. Quinteiro, *Heterocycles*, **1984**, 22, 1.

60. M. Quinteiro, J. Chicharro, N. Martín, J.A. Ciller, C. Seoane, J.L. Soto, *Org. Prep. Proced. Int.*, **1986**, 18, 85.

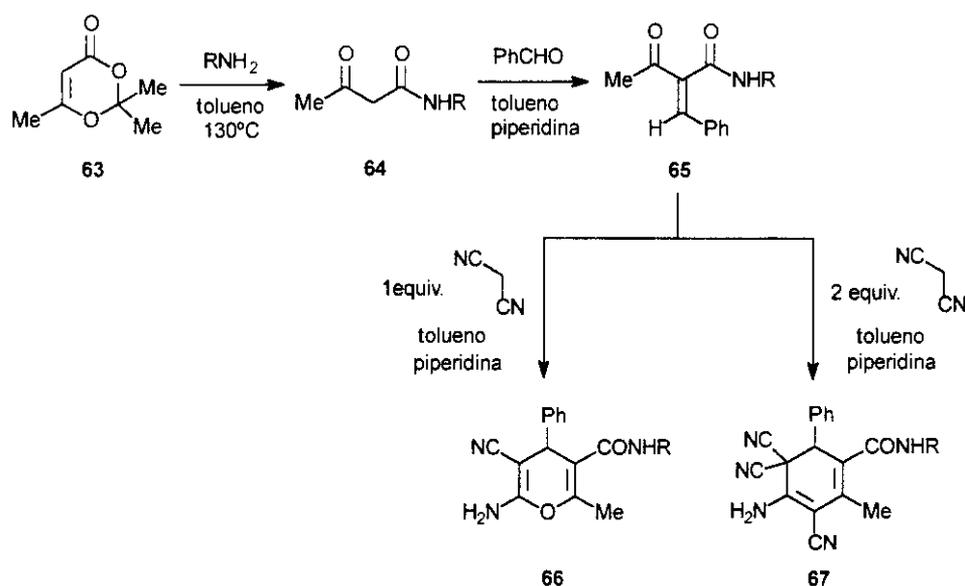
Existe un caso particular en el que un 5-oxonitrilo no cicla al anillo de pirano y, en su lugar, forma un carbociclo (Esquema 10).



Esquema 10

Cuando se trata el α -benzoilcinamonitrilo **60** con acetilacetato de etilo⁵⁹ o acetilacetona,⁶¹ se produce una adición Michael, pero el oxonitrilo resultante **61** experimenta una ciclación aldólica espontánea a la correspondiente 3-hidroxiciclohexanona **62**.

También se ha llevado a cabo la reacción de α -acetilcinamidas con malononitrilo en medio básico, encontrándose que la reacción conduce al anillo piránico o al carbociclo correspondiente, dependiendo de las condiciones experimentales⁶² (Esquema 11).



Esquema 11

61. N. Martín, C. Pascual, C. Seoane, J.L. Soto, *Heterocycles*, **1987**, *26*, 2811.

62. N. Martín, A. Martínez-Grau, C. Seoane, J.L. Marco, A. Albert, F.H. Cano, *Liebigs Ann. Chem.*, **1993**, 801.

Las acetoacetamidas **64** de partida se han preparado por pirólisis de 2,2,6-trimetil-4*H*-1,3-dioxin-4-ona (**63**) en presencia de la amina correspondiente. La posterior condensación de Knoevenagel con benzaldehído conduce a las α -acetilcinamamidas **65**. La reacción de **65** con malononitrilo en cantidades equimoleculares conduce a una mezcla compleja de productos, de la que pudo aislarse y caracterizarse el correspondiente 2-amino-4*H*-pirano **66** con muy bajo rendimiento. Cuando la reacción se lleva a cabo utilizando dos equivalentes de malononitrilo, se produce una ciclación alternativa que conduce al sistema carbocíclico **67**.

Rampa y col.⁶³ han llevado a cabo un estudio sobre la relación estructura-actividad en compuestos derivados del anillo de nifedipina **68** (Figura 16).

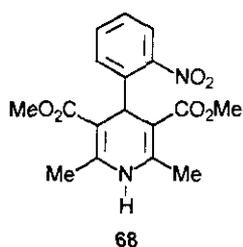
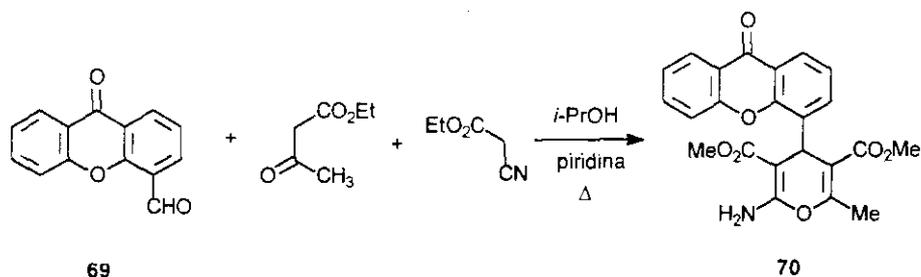


Figura 16

Así, han sintetizado la estructura oxoanálogo **70** a partir del xanten-9-ona-4-carboxaldehído **69**, acetoacetato de etilo y cianoacetato de etilo (Esquema 12).

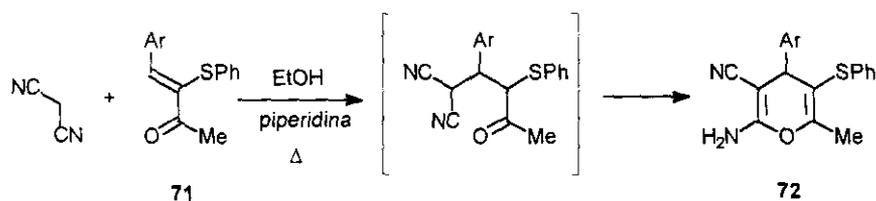


Esquema 12

Los ensayos biológicos llevados a cabo muestran que la sustitución del anillo de 1,4-dihidropiridina por el oxoanálogo **70** lleva consigo una disminución de las propiedades cardiodepresivas.⁶³

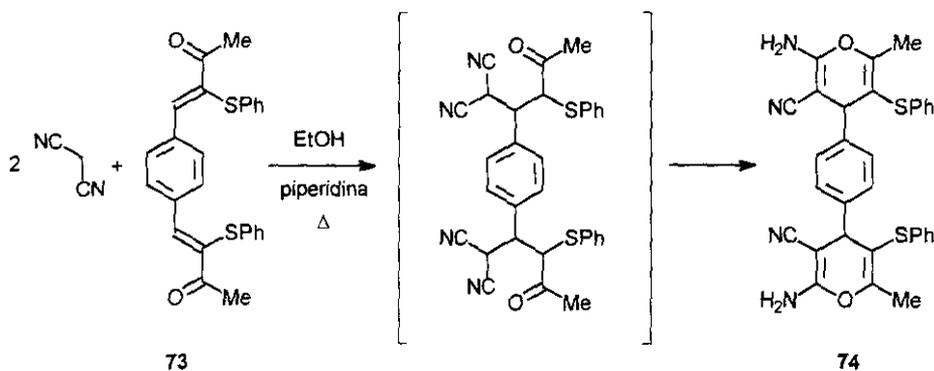
63. A. Rampa, R. Budriesi, A. Bisi, G. Fabbri, P.L. Barili, A. Chiarini, P. Valenti, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **1995**, 45(II), 957.

Recientemente, Bogdanowicz-Szwed y col.⁶⁴ han descrito la síntesis de 2-amino-4*H*-piranos (**72**) con un grupo feniltio en la posición 5 del anillo, por adición Michael de malononitrilo a cetonas α,β -insaturadas que contengan un grupo feniltio en posición α (**71**) (Esquema 13).



Esquema 13

La doble adición Michael de malononitrilo a sustratos que contienen dos grupos carbonilo α,β -insaturados unidos a un anillo de benceno en posiciones 1 y 4 del anillo (**73**), da lugar al 1,4-*bis*(piranil)-benceno (**74**)⁶⁴ (Esquema 14).



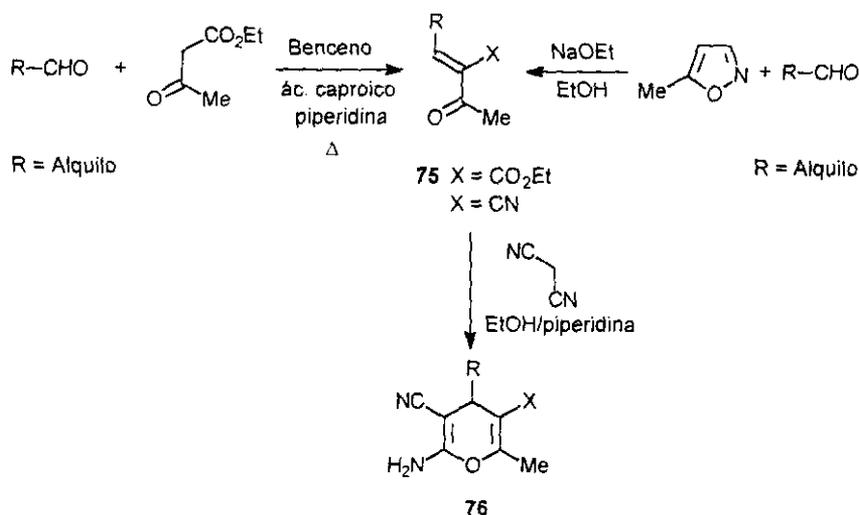
Esquema 14

1.1.1.2. 2-Amino-4-alkil-4*H*-piranos.

La síntesis de piranos 4-alkilsustituídos (**76**) se ha realizado a partir de las propenonas **75**, por reacción de éstas con malononitrilo en las condiciones habituales de reacción^{59,65} (Esquema 15).

64. K. Bogdanowicz-Szwed, A. Budzowski, *Monatsh. Chem.*, **1999**, 130, 545.

65. a) J.A. Ciller, N. Martín, C. Seoane, J.L. Soto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1985**, 2581; b) J.A. Ciller, C. Seoane, J.L. Soto, *Heterocycles*, **1984**, 22, 1989.

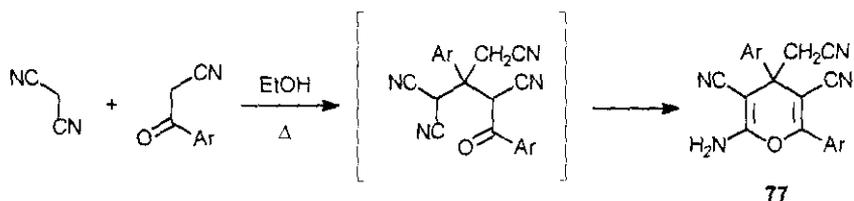


Esquema 15

La propenona **75** ($X = \text{CO}_2\text{Et}$) se ha obtenido por condensación de Knoevenagel de aldehídos alifáticos y acetilacetato de etilo. Cuando X es un grupo ciano no es posible utilizar el mismo procedimiento, debido a la inestabilidad del acetilacetnitrilo y la propenona se genera *in situ* a partir de 5-metilisoxazol, mediante una apertura de anillo en medio básico y en presencia de un aldehído alifático.

1.1.1.3. 2-Amino-4H-piranos disustituídos en posición 4.

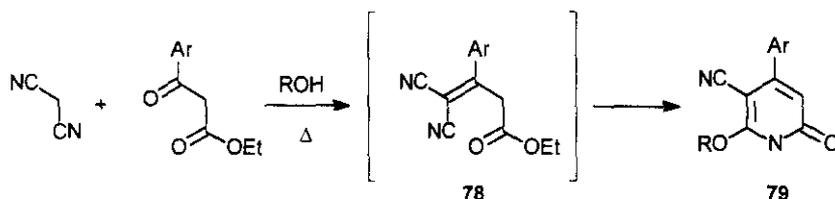
La reacción del benzoilacetnitrilo y sus derivados sustituidos en el anillo bencénico con malononitrilo conduce a una serie de 4H-piranos disustituídos en la posición 4 del anillo piránico.⁶⁶ El proceso transcurre a través de una autocondensación del benzoilacetnitrilo, seguida de una adición Michael de malononitrilo y ciclación al sistema final **77** (Esquema 16).



Esquema 16

66. J.L. Soto, C. Seoane, J.A. Valdés, N. Martín, M. Quinteiro, *An. Quím.*, **1979**, *75*, 152.

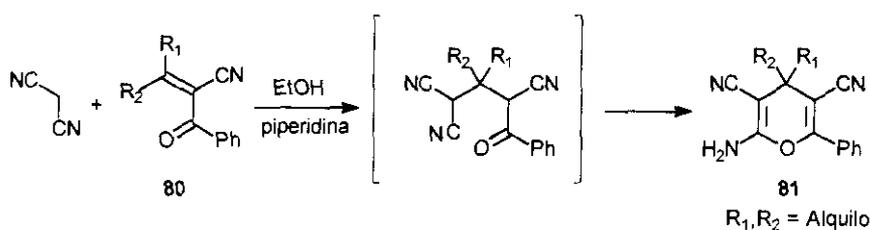
Sin embargo, la reacción de malononitrilo con benzoilacetatos de etilo da lugar a la formación de las α -piridonas **79**,⁶⁶ formadas por condensación de Knoevenagel entre el malononitrilo y el benzoilacetato de etilo seguida de ciclación entre un grupo ciano y el grupo éster del intermedio **78**, con intervención del disolvente (Esquema 17).



Esquema 17

La diferencia de comportamiento de los benzoilacetoneitrilos y los benzoilacetatos de etilo en su reacción con malononitrilo, puede justificarse en función de la acidez de los hidrógenos metilénicos de ambos compuestos. Los benzoilacetoneitrilos con un pK_a de 7-7,5,⁶⁷ son mucho más ácidos que el malononitrilo ($pK_a = 11,2$), lo que explica que ocurra en primer lugar la condensación entre dos moléculas de benzoilacetoneitrilo y que, sólo entonces, se produzca la adición Michael de malononitrilo para dar el pirano **77**. Por otra parte, la menor acidez de los benzoilacetatos de etilo, cuyo pK_a es aproximadamente 11,⁶⁸ hace que sea el malononitrilo quien se condense preferentemente con una molécula del benzoilacetato de etilo y conduzca a la formación de la piridona **79**.

La preparación de 4H-piranos 4,4-dialquilsustituidos⁵⁹ (**81**) se ha llevado a cabo por adición de malononitrilo a las propenonas **80**, obtenidas por condensación de Knoevenagel de cetonas alifáticas con benzoilacetoneitrilo (Esquema 18).

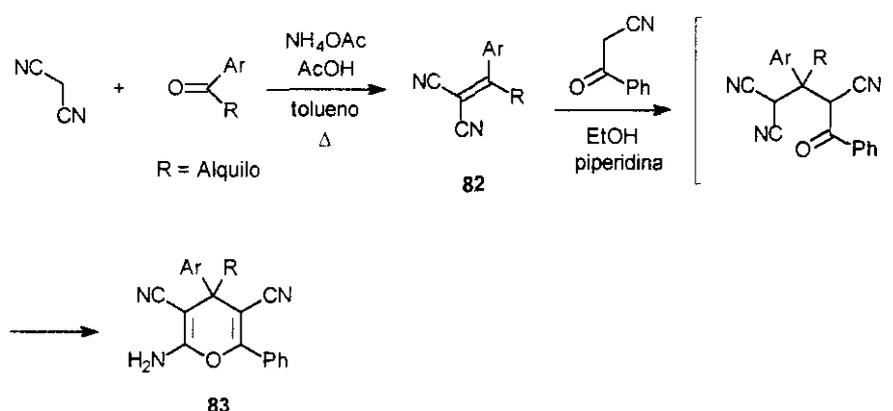


Esquema 18

67. B. Ershov, A. Popova, E. Emelina, *Zh. Org. Khim.*, **1970**, 6, 1143 (*Chem. Abstr.*, **1970**, 73, 6587q).

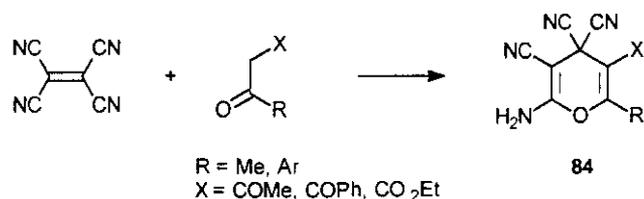
68. V. Pihl, H. Siilbek, T. Tenno, A. Ranne, A. Talvik, *Reakts. Sposobnost Org. Soedin., Tartu Gos. Univ.*, **1968**, 5, 27 (*Chem. Abstr.*, **1968**, 69, 100208s).

Sin embargo, la reacción de alquilarilcetonas con benzoiacetnitrilo no tiene lugar debido, probablemente, a la baja reactividad del carbonilo. Así pues, la obtención de 4*H*-piranos 4-alkil-4-arilsustituídos debe ser abordada por condensación de la cetona con malononitrilo⁶⁹ (Esquema 19). Los intermedios **82** se obtienen así fácilmente, incluso con cetonas altamente impedidas, y reaccionan con benzoiacetnitrilo para dar lugar a los 2-amino-4*H*-piranos 4,4-alkilarilsustituídos **83**.



Esquema 19

En la literatura se encuentran otros trabajos en los que sintetizan 4*H*-piranos 4,4-disustituídos o espiroheterociclos. Así, Rappoport⁷⁰ ha descrito la adición de compuestos 1,3-dicarbonílicos a tetracianoetileno (Esquema 20), obteniendo los 4,4-diciano-4*H*-piranos **84**.



Esquema 20

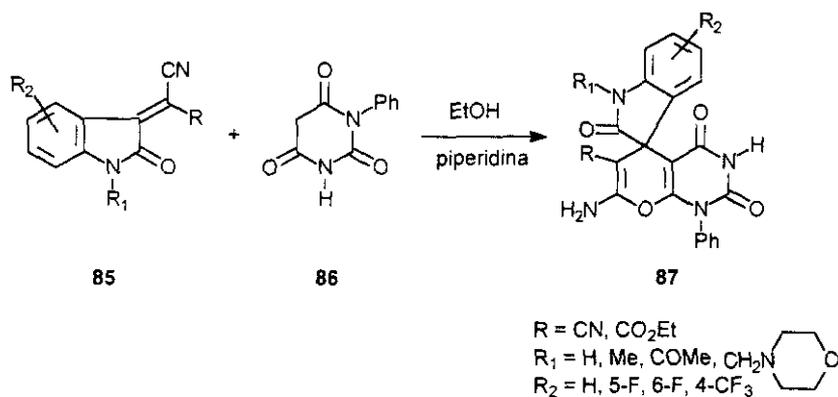
Dada la importancia biológica del sistema de piranopirimidina, Joshi y col.⁷¹ han obtenido los derivados de espiro{3*H*-indol-3,5'-(5*H*)-pirano[2,3-*d*]pirimidina} **87** (Esquema 21), sistema espiránico que incorpora un anillo de indol al anillo de

69. N. Martín-León, J.L. Segura, C. Seoane, J.L. Soto, *J. Chem. Res. (S)*, **1990**, 310.

70. Z. Rappoport, D. Ladkani, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1974**, 2595.

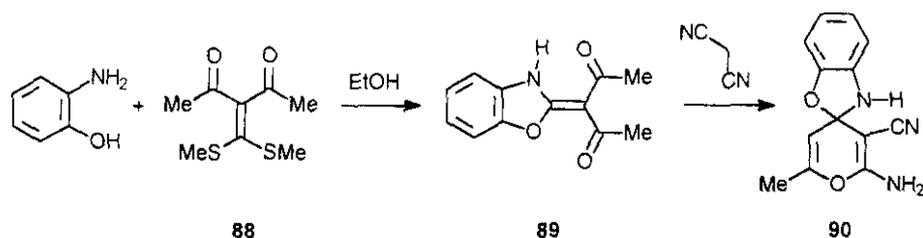
71. K.C. Joshi, R. Jain, S. Nishith, *Heterocycles*, **1990**, 31, 31.

piranopirimidina. La síntesis se ha llevado a cabo por tratamiento del 2-oxindol **85** con ácido fenilbarbitúrico **86**.



Esquema 21

Otro ejemplo de sistema espiránico es el compuesto **90**⁷² (Esquema 22), sintetizado por adición de malononitrilo a 2-(1-acetil-2-oxopropiliden)benzoxazol (**89**), obtenido a partir de 2-aminofenol y 2-acetil-2-oxopropiliden-*S,S*-acetal (**88**).



Esquema 22

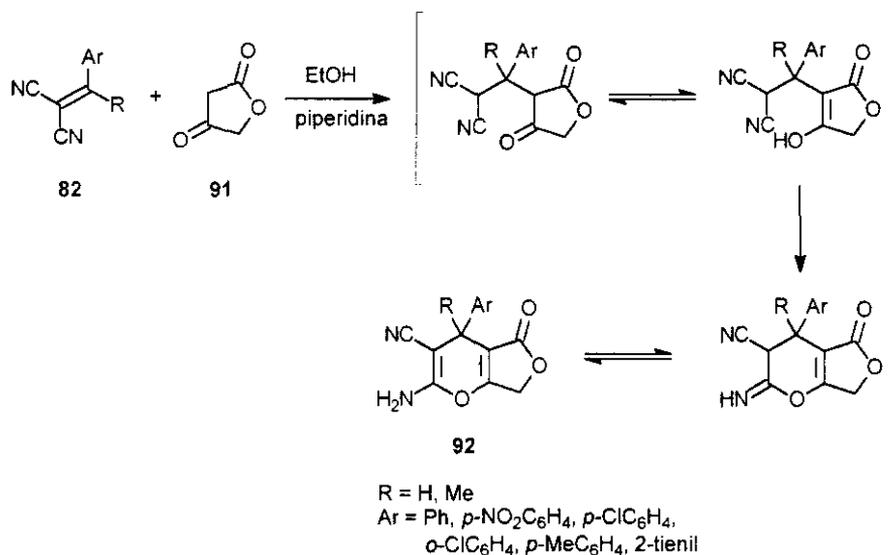
1.1.1.4. 2-Amino-4*H*-piranos condensados con sistemas heterocíclicos.

Existen numerosos compuestos en la naturaleza que contienen unidades de 4-hidroxi-2-furanona, responsable de la actividad farmacológica que exhiben muchos de estos compuestos. Así, en nuestro laboratorio se ha llevado a cabo la síntesis de 4*H*-furo[3,4-*b*]piranos,⁷³ moléculas estructuralmente semejantes, a partir de arilidenmalononitrilos **82** y 2,4(3*H*,4*H*)-furanodiona (ácido tetrónico) **91** en las

72. A.K. El-Shafei, A.M.M. El-Saghier, E.A. Ahmed, *Synthesis*, **1994**, 152.

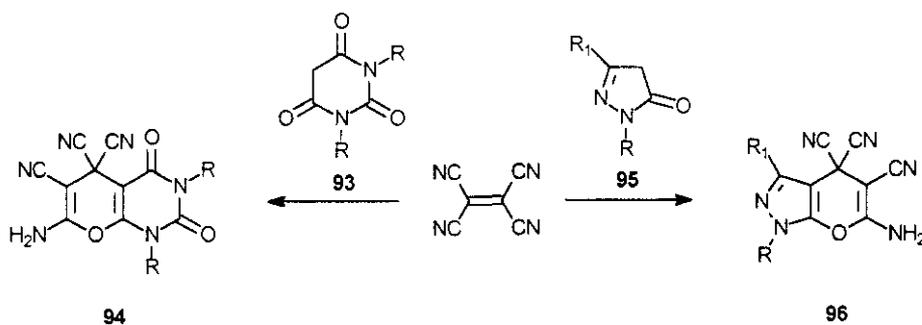
73. N. Martín, J.L. Segura, C. Seoane, J.L. Soto, M. Morales, M. Suárez, *Liebigs Ann. Chem.*, **1991**, 827.

condiciones habituales de reacción (Esquema 23). Aunque el método parece ser bastante general, el rendimiento del 4*H*-furo[3,4-*b*]pirano **92** depende de la naturaleza del sustituyente en el anillo aromático y del tamaño del grupo R.



Esquema 23

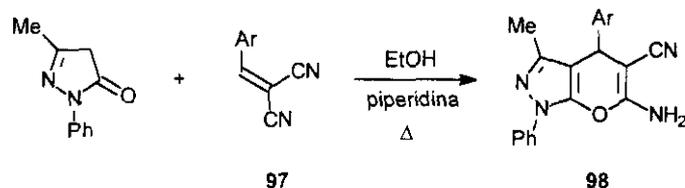
Junek y col.⁷⁴ han llevado a cabo la reacción de tetracianoetileno con ácidos barbitúricos **93** o con 5-pirazolonas 1,3-disustituidas **95** (Esquema 24), obteniendo de esta manera las tetrahidro-2*H*-pirano[2,3-*d*]pirimidinas **94** o los piranopirazoles **96**, respectivamente.



Esquema 24

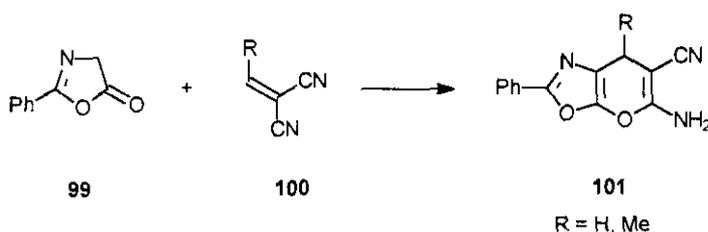
74. H. Junek, H. Aigner, *Chem. Ber.*, 1973, 106, 914.

Estructuras de piranopirazol han sido también preparadas a partir de 5-metil-2-fenil-2,4-dihidropirazol-3-ona por reacción con arilidenmalononitrilos **97** en etanol a reflujo y piperidina⁷⁵ (Esquema 25).



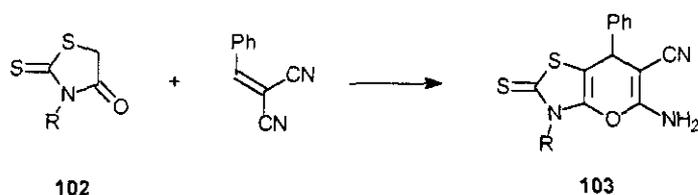
Esquema 25

De forma análoga pueden obtenerse estructuras de piranooxazol (**101**) por reacción de 2-feniloxazol-5(4H)-ona (**99**) con los alquiliden derivados **100** (Esquema 26).⁷⁶



Esquema 26

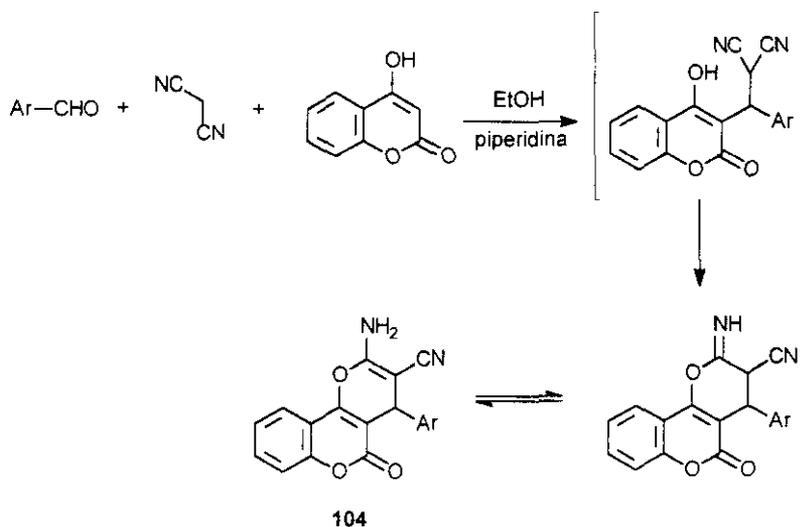
Por otra parte, Mohareb y col.⁷⁷ han fusionado al anillo de 2-aminopirano sistemas de tiazol. Así, la reacción de los derivados de tiazol **102** con bencilidenmalononitrilo origina el pirano[2,3-*d*]tiazol **103** (Esquema 27).



Esquema 27

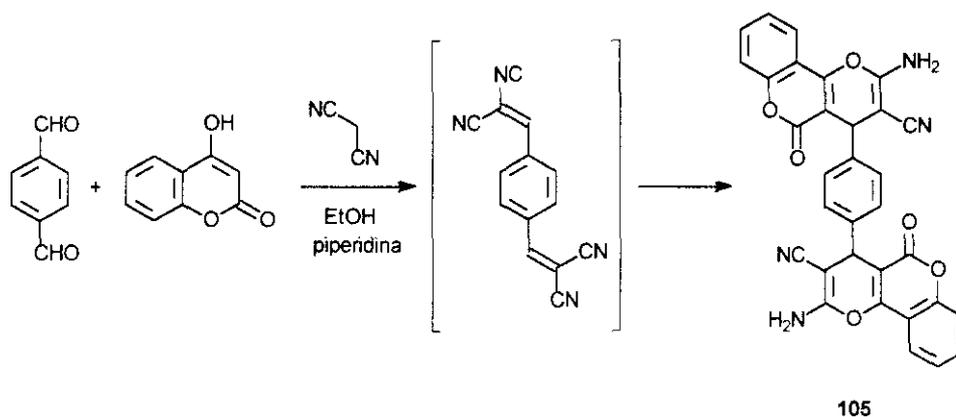
75. Y.A. Mohamed, M.A. Zahran, M.M. Ali, A.M. El-Agrody, U.H. El-Said, *J. Chem. Res. (S)*, **1995**, 322.
76. Z.E. Kandeel, A.M. Farag, A.M. Negm, A.K. Khalafalla, M.A.M. Rasslan, M.H. Elnagdi, *J. Chem. Res. (S)*, **1994**, 416.
77. R.M. Mohareb, H.F. Zohdi, W.W. Wardakhan, *Monastsh. Chem.*, **1995**, 126, 1391.

Shaker⁷⁸ ha llevado a cabo la síntesis de 4*H*-pirano[3,2-*c*]benzopirano-5-onas **104**, con actividad antibacteriana y fungicida, a través de una condensación multicomponente a partir de aldehídos, malononitrilo y 4-hidroxicumarina (Esquema 28).



Esquema 28

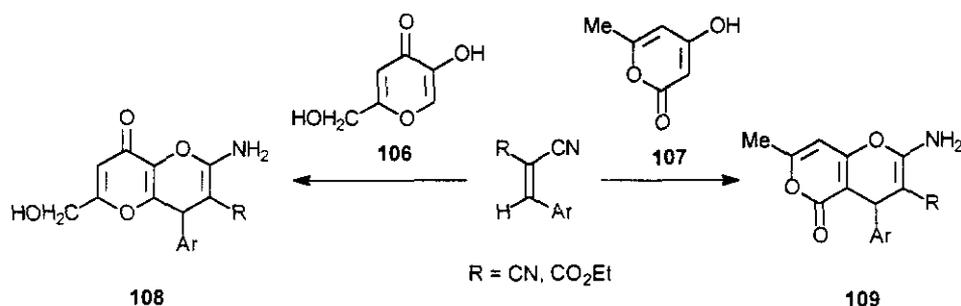
De forma análoga obtiene el 1,4-*bis*(piranil)-benceno **105** a partir de tereftalaldehído, malononitrilo y 4-hidroxicumarina en relación molar 1:2:2 (Esquema 29).



Esquema 29

78. R.M. Shaker, *Pharmazie*, 1996, 51, 148.

La síntesis de derivados condensados de piran-2-ona ha despertado gran interés en los últimos años, ya que muchos de ellos son inhibidores no peptídicos de la proteasa del HIV. Así, se han sintetizado estructuras de piranopiranona (**108**, **109**)⁷⁹ por reacción de arilidenmalononitrilos o arilidencianoacetatos de etilo con ácido kójico (**106**) o con la lactona **107** en etanol a reflujo en presencia de piperidina (Esquema 30).



Esquema 30

1.1.1.5. 2-Amino-4H-piranos condensados con sistemas carbocíclicos.

La necesidad de grupos que estabilicen suficientemente la forma enólica en el aducto Michael para que se produzca la ciclación al 4H-pirano, queda reflejada en la reacción con malononitrilo de los compuestos **110**, **111** y **112** (Figura 17) en medio etanólico y empleando piperidina como catalizador.⁸⁰

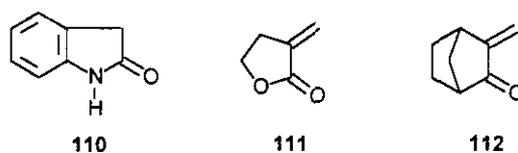
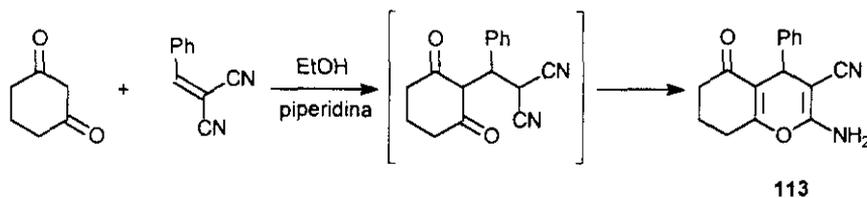


Figura 17

En los tres casos se forma el oxonitrilo correspondiente pero éste no cicla al pirano deseado, ya sea debido al carácter amídico (**110**) o lactónico (**111**) del carbonilo, o bien, a la ausencia de grupos estabilizantes de la forma enólica (**112**). Por el contrario, la reacción de 1,3-ciclohexanodiona con bencilidenmalononitrilo sí da lugar a la formación del pirano **113** correspondiente (Esquema 31).

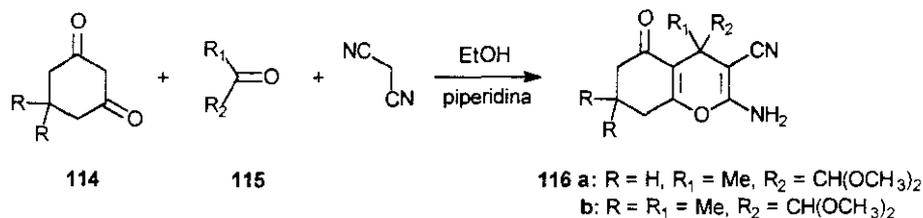
79. M.-Z. Piao, K. Imafuku, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 5301.

80. N. Martín-León, M. Quinteiro, C. Seoane, J.L. Soto, *Liebigs Ann. Chem.*, **1990**, 101.



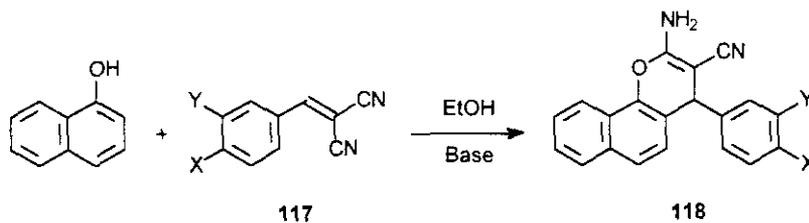
Esquema 31

Okamoto y col.⁸¹ han descrito la preparación de piranos condensados (**116a,b**) (Esquema 32) a partir de las 1,3-ciclohexanodionas **114**, por reacción de éstas con compuestos carbonílicos (**115**) y malononitrilo, basándose en la descripción sintética previa llevada a cabo por otros autores⁸² sobre este tipo de derivados.



Esquema 32

También se han descrito estructuras de 2-aminopirano fusionados con sistemas carbocíclicos aromáticos. Así, la síntesis de 4*H*-nafto[1,2-*b*]piranos **118** (Esquema 33) se ha llevado a cabo por reacción de 1-naftol con los derivados **117**, utilizando piperidina⁸³ o 4-metilmorfolina⁸⁴ como base no catalítica. El mecanismo propuesto comienza por la adición Michael seguida de ciclación del oxígeno del naftol sobre el nitrilo y la consiguiente tautomería imina-enamina.

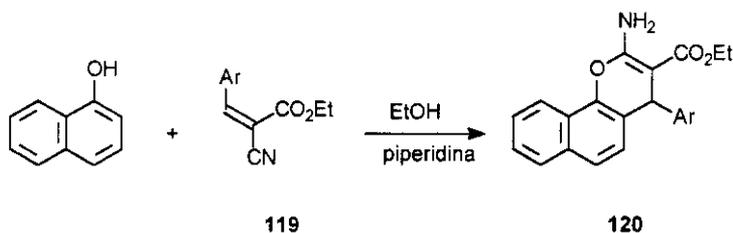


Esquema 33

81. a) Y. Okamoto, T. Okawara, M. Furukawa, *Heterocycles*, **1996**, *43*, 2353; b) Y. Okamoto, Y. Kaneda, T. Yamasaki, T. Okawara, M. Furukawa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 1323.
 82. F.F. Abdel-Latif, M.M. Mashaly, E.H. El-Gawish, *J. Chem. Res. (S)*, **1995**, 178.
 83. A.G.A. Elagamey, F.M.A. El-Taweel, *Indian J. Chem.*, **1990**, *29B*, 885.
 84. J. Bloxham, C.P. Dell, C.W. Smith, *Heterocycles*, **1994**, *38*, 399.

Una búsqueda en la literatura sobre derivados de naftopirano revelaba que la condensación de 1-naftol con arilidencianoacetatos empleando piperidina como catalizador, no conducía a la formación del correspondiente pirano (**120**) (Esquema 34).⁸⁵ Posteriormente, se describió que la misma reacción utilizando piridina como disolvente y como base, sí daba lugar a la formación de la estructura de naftopirano.⁸⁶

Una reinvestigación posterior⁸⁷ ha demostrado que las conclusiones anteriormente citadas son erróneas. Así, la condensación de 1-naftol con arilidencianoacetatos (**119**) utilizando piridina y tras varias horas de reflujo, no da lugar al pirano. Por el contrario, la misma reacción catalizada por piperidina y en condiciones suaves origina el naftopirano (**120**) deseado con excelente rendimiento (Esquema 34).



Esquema 34

1.1.1.6. Síntesis estereoselectiva de 2-amino-4H-piranos.

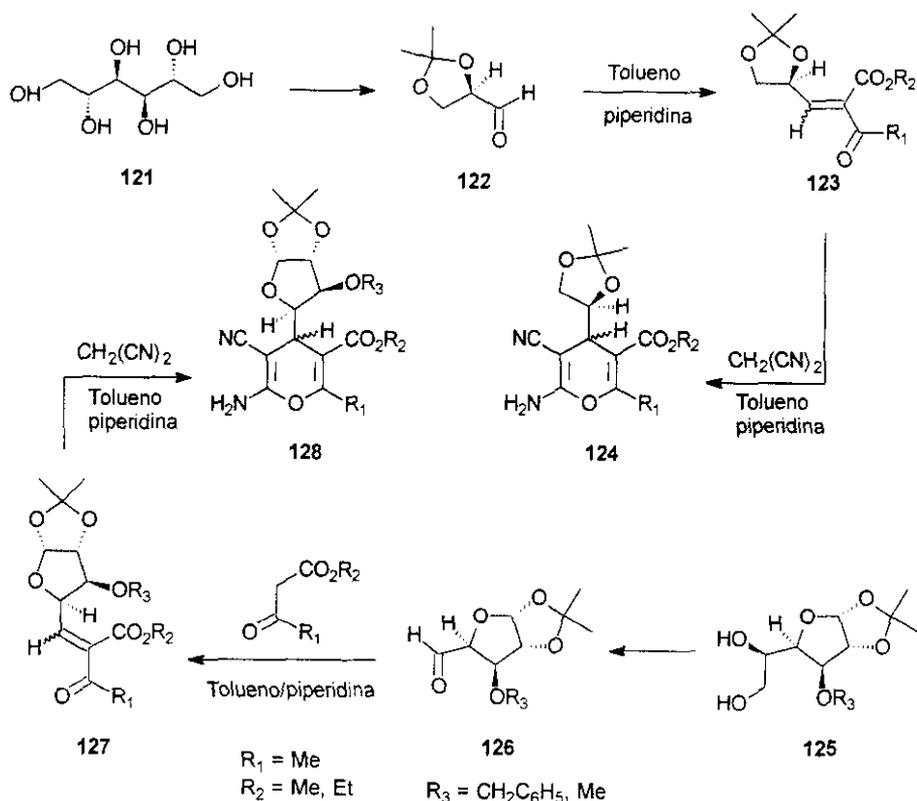
El método general de obtención de 4H-piranos descrito hasta ahora queda limitado a la obtención de la correspondiente mezcla racémica cuando la posición C-4 del anillo piránico soporta distintos sustituyentes. En nuestro grupo de trabajo se ha desarrollado la síntesis estereoselectiva de 2-amino-4H-piranos enantioméricamente puros mediante dos aproximaciones:

A) Adición de tipo Michael de malononitrilo a α -acilacrilatos obtenidos por condensación de Knoevenagel entre un aldehído derivado de monosacáridos y compuestos 1,3-dicarbonílicos (Esquema 35).

85. A.G.A. Elagamey, S.Z. Sawllim, F.M.A. El-Taweel, M.H. Elnagdi, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1988**, 53, 1534.

86. M.H. Elnagdi, A.H.H. Elghandour, M.K.A. Ibrahim, I.S.A. Hafiz, *Z. Naturforsch.*, **1992**, 47b, 572.

87. N. Martín, A. Martínez-Grau, C. Seoane, J.L. Marco, *J. Heterocycl. Chem.*, **1995**, 32, 1225.



Esquema 35

Los monosacáridos son sustratos útiles, baratos y fácilmente asequibles para la síntesis de moléculas ópticamente activas.⁸⁸ Así, a partir de D-manitol (**121**) y D-glucosa (**125**) se obtienen los correspondientes aldehídos **122** y **126**, cuya condensación con distintos β-cetoésteres da lugar a los acrilatos quirales **123** y **127** como mezcla de isómeros Z y E. El tratamiento de estos intermedios con malononitrilo conduce a los 2-amino-4H-piranos **124** y **128** como mezcla de diastereómeros. La cristalización fraccionada permite aislar algunos de los diastereómeros puros, cuya asignación de la configuración (R) se ha determinado por difracción de rayos-X.⁸⁹

88. S. Hanessian, "Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach", 1983, Pergamon Press, Oxford.

89. a) R. González, N. Martín, C. Seoane, J.L. Marco, A. Albert, F.H. Cano, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 3809; b) J.L. Marco, G. Martín, N. Martín, A. Martínez-Grau, C. Seoane, A. Albert, F.H. Cano, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 7133.

Como aldehídos quirales se han empleado también los siguientes compuestos (Figura 18).⁹⁰

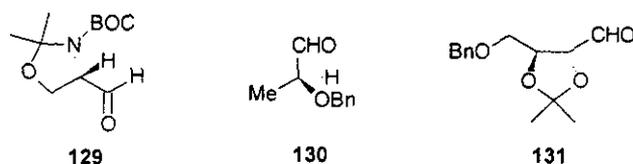
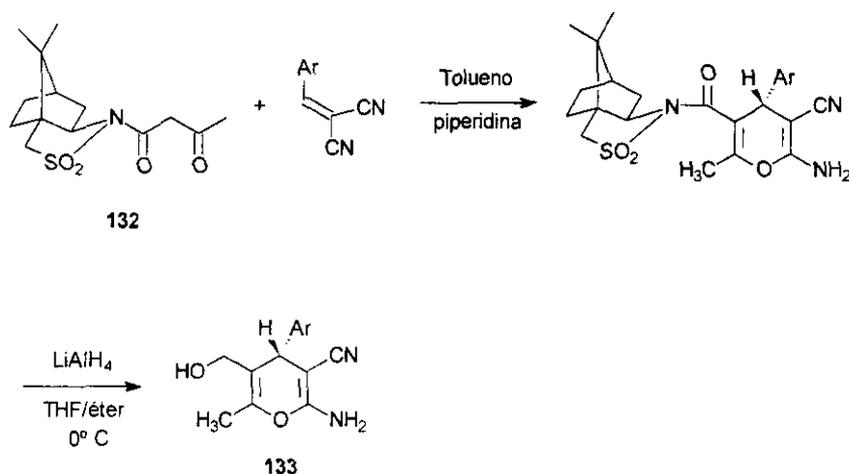


Figura 18

B) Una segunda aproximación a la síntesis asimétrica de 2-amino-4*H*-piranos⁹¹ es mediante la reacción de cinamonitrilos α -sustituidos con reactivos quirales 1,3-dicarbonílicos (132) (Esquema 36).



Esquema 36

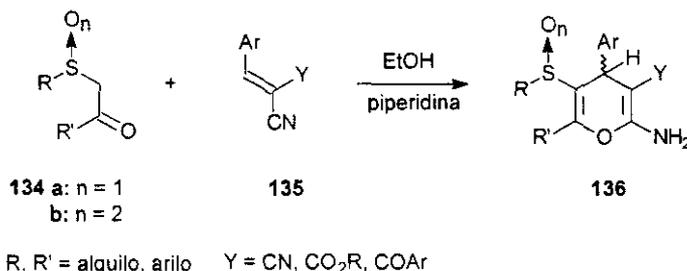
La mezcla de diastereómeros obtenida, tras su separación y liberación del fragmento quiral, permite la obtención del 4*H*-pirano enantioméricamente puro (133). Los mejores resultados se han obtenido utilizando la sultama de Oppolzer como inductor quiral.⁹²

Así, siguiendo esta doble aproximación según que el resto quiral resida en el dador o en el aceptor Michael, también se han sintetizado piranos con grupos éster

90. A. Martínez-Grau, B. Jiménez, N. Martín, C. Seoane, J.L. Marco, *An. Quim.*, **1994**, *90*, 452.
 91. a) N. Martín, A. Martínez-Grau, C. Seoane, J.L. Marco, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 5627; b) J.L. Marco, N. Martín, A. Martínez-Grau, C. Seoane, A. Albert, F.H. Cano, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 3509.
 92. a) W. Oppolzer, *Pure Appl. Chem.*, **1990**, *62*, 1241; b) W. Oppolzer, *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 1969.

en la posición 3 del anillo, utilizando cianoacetato de etilo en lugar de malononitrilo.⁹³

Otros autores⁹⁴ han descrito la síntesis estereoselectiva de 2-amino-4*H*-piranos por reacción de β -cetossulfóxidos y β -cetosulfonas con aceptores Michael altamente estabilizados.



Esquema 37

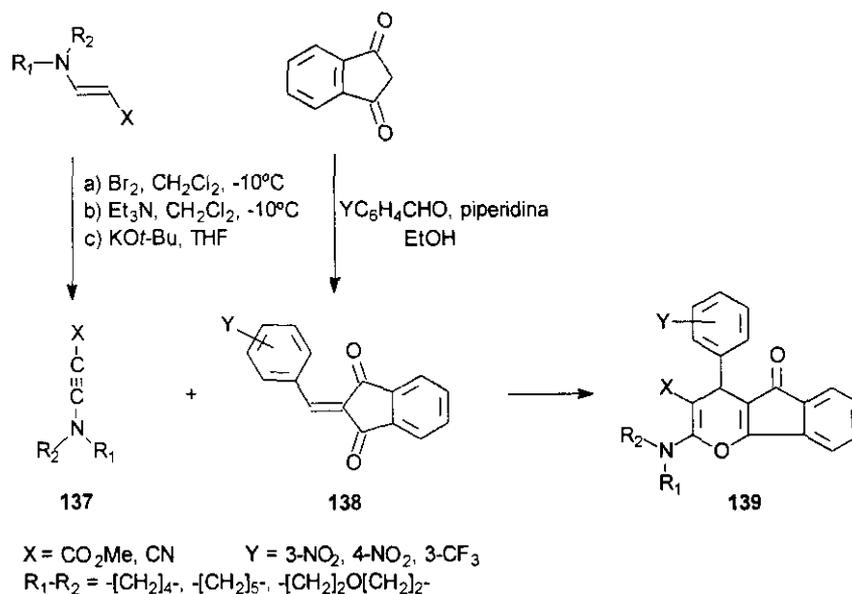
La reacción a partir del correspondiente cetossulfóxido (134a) o cetosulfona (134b) con los aceptores Michael 135 en etanol y usando piperidina como catalizador conduce a la formación de los piranos 136 con buenos rendimientos (Esquema 37). La presencia de un grupo 2-piridilcetona en el sulfóxido o sulfona de partida es importante y, además, tiene un efecto crítico en los rendimientos químicos y en la inducción asimétrica. En el caso de los β -cetossulfóxidos y dependiendo del aceptor Michael, se aíslan los productos resultantes de una adición 1,4 conjugada, en el caso del benzoilcinamonitrilo, o bien, tras una ciclación, los 2-aminopiranos, en el caso de arilidenmalononitrilos.

1.1.2. Cicloadición hetero-Diels-Alder de inaminas a compuestos carbonílicos α,β -insaturados.

Aunque la utilización de enol éteres como filodienos en reacciones hetero-Diels-Alder con 1-oxa-1,3-dienos para constituir anillos de dihidropirano está abundantemente documentada,⁹⁵ las inaminas⁹⁶ han recibido relativamente poca atención como componentes 2π de dicha aproximación.

93. N. Martín, A. Martínez-Grau, C. Seoane, J.L. Marco, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 255.
 94. a) J.L. Marco, I. Fernández, N. Khiar, P. Fernández, A. Romero, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 6678; b) J.L. Marco, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 6575.
 95. a) G. Desimoni, G. Tacconi, *Chem. Rev.*, **1975**, *75*, 651; b) L.F. Tietze, *J. Heterocycl. Chem.*, **1990**, *27*, 47; c) M. Yamauchi, S. Katayama, O. Baba, T. Watanabe, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 3041; d) R.R. Schmidt, B. Haag-Zeino, *Liebigs Ann. Chem.*, **1990**, 1197; e) M. Hojo, R. Masuda, E. Okada, *Synthesis*, **1990**, 347; f) G. Dujardin, S. Molato, E. Brown, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, *4*, 193.

Sin embargo, la cicloadición hetero-Diels-Alder de inaminas a aldehídos,⁹⁷ cetonas⁹⁷ y ésteres⁹⁸ α,β -insaturados constituye una vía simple de acceso a 2-dialquilamino 4H-piranos.



Esquema 38

Bloxham y col. han empleado esta ruta sintética en la obtención de indeno[1,2-*b*]piranos **139**⁹⁹ (Esquema 38), compuestos que han mostrado actividad como inhibidores de la proliferación de fibroblastos sinoviales en las ratas.¹⁰⁰ La reacción se ha llevado a cabo utilizando 2-aryliden-1,3-indandionas **138**¹⁰¹ como componente heterodiénico y las inaminas **137**, funcionalizadas con grupos atractores de electrones y sintetizadas tomando como base un método previamente descrito¹⁰² para la síntesis de inaminas más sencillas.

La reacción es, además, regio y quimioselectiva, lo que se ha comprobado partiendo de heterodienos con dos grupos carbonilo distintos.¹⁰³ Así, la reacción de

96. Sobre la utilidad sintética de inaminas véase: J. Ficini, *Tetrahedron*, **1976**, *32*, 1449.

97. J. Ficini, A. Krief, *Tetrahedron*, **1969**, 1427.

98. J. Ficini, A. Krief, *Tetrahedron*, **1970**, 885.

99. J. Bloxham, C.P. Dell, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 4051.

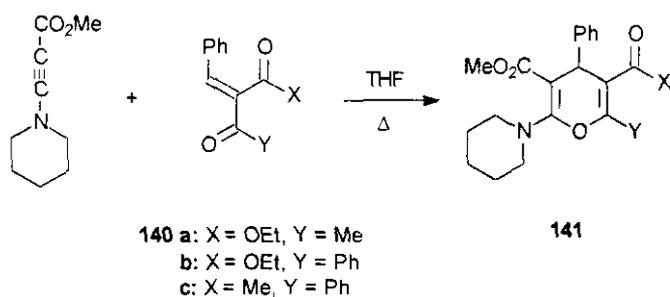
100. J. Bloxham, C.P. Dell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.*, **1993**, 3055.

101. T. Okukawa, K. Suzuki, M. Sekiya, *Chem. Pharm. Bull.*, **1974**, *22*, 448.

102. H.G. Gais, K. Hafner, M. Neuenschwander, *Helv. Chim. Acta*, **1969**, *52*, 2641.

103. C.P. Dell, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 699.

los α -acetil y α -benzoilcinamatos **140a-b** y las 1,3-dicetonas α,β -insaturadas **140c** (Esquema 39) sólo presentan reacción sobre el sistema 4π que lleva el grupo carbonilo en posición *trans* respecto al grupo fenilo, conduciendo a los 2-dialquilamino-4*H*-piranos **141**.



Esquema 39

1.2. REACTIVIDAD DE 2-AMINO-4H-PIRANOS.

1.2.1. Reactividad química.

La carencia de aromaticidad del anillo de 4H-pirano determina que la reactividad del mismo esté muy influida por la naturaleza de los sustituyentes pero, aun así, puede hacerse una clasificación de las reacciones atendiendo a la clase de transformación que sufre el ciclo, si bien cada una de estas reacciones será aplicable, normalmente, solo a piranos con determinados sustituyentes.^{1,104,105,106}

1.2.1.1. Transformación en sistemas heterocíclicos nitrogenados.

Las transformaciones de heterociclos hexagonales oxigenados, tales como sales de pirilio,¹⁰⁷ pironas y compuestos relacionados¹⁰⁸ en piridinas son procesos ampliamente estudiados. Sin embargo, mucho menos conocidas son las transformaciones de piranos en heterociclos nitrogenados.^{104,109} La inestabilidad y la dificultad de preparación del anillo de 4H-pirano eran la causa del escaso trabajo desarrollado en la química de estos compuestos.¹¹⁰

Puesto que no había transformaciones químicas descritas para 2-amino-4H-piranos, en nuestro grupo de trabajo nos propusimos estudiar su comportamiento en medios ácidos y en su reacción con el amoníaco. El tratamiento de 2-amino-4H-piranos (**142**) con ácido nitrosilsulfúrico en ácido acético conduce a la formación de las 2-piridonas **145**¹¹¹ (Esquema 40). La reacción puede interpretarse asumiendo la formación de un intermedio de cadena abierta (**143**) originado por el ataque nucleófilo del agua al anillo de pirano protonado. La ciclación de **143** en el medio

104. J. Kuthan, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1983**, *34*, 276.

105. C. Seoane, J.L. Soto, M. Quinteiro, *J. Prakt. Chem.*, **1986**, *328*, 35.

106. a) D. Armesto, W.H. Horspool, N. Martín, A. Ramos, C. Seoane, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 1231; b) D. Armesto, W.M. Horspool, N. Martín, A. Ramos, C. Seoane, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 3069.

107. H.C. Van der Plas, "Ring Transformations of Heterocycles", **1973**, p. 17-25, Academic Press, London and New York.

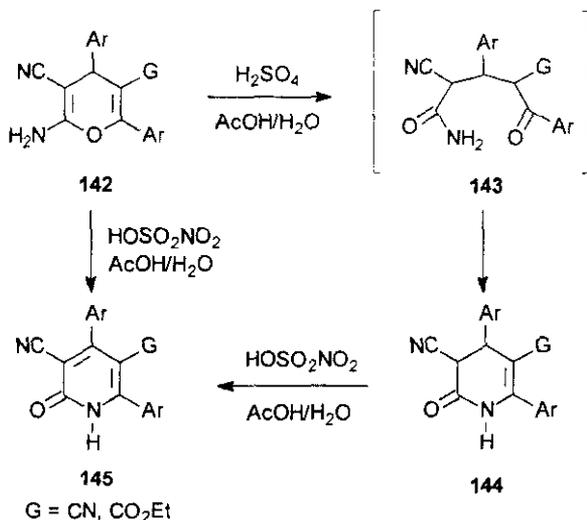
108. a) K. Dimroth, "Neuere Methoden der Präparativen Organischen Chemie", **1960**, Band III, p. 239, Verlag Chemie; b) H. Meislich, en "Pyridine and its Derivatives", **1962**, p. 509, ed. E. Klinsberg, Interscience Publishers, New York and London; c) H. Kato, T. Ogawa, H. Otha, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1960**, *33*, 1467.

109. a) J. Ficini, S. Martinon, J. Besseyre, J. d' Angelo, R.M. Ortuño, *Nouv. J. Chim.*, **1979**, *3*, 785; b) S. Marchalin, J. Kuthan, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **1984**, *49*, 2309.

110. a) J. Wolinsky, H.S. Hauer, *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 3169; b) J.J. Baselier, F. Fournier, J. Berthelot, N.K. Cuong, *Tetrahedron*, **1979**, *75*, 2629.

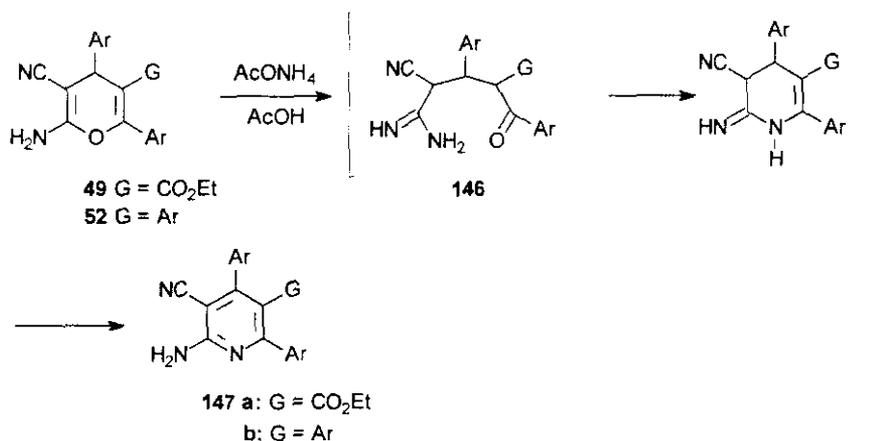
111. C. Seoane, J.L. Soto, P. Zamorano, M. Quinteiro, *J. Heterocycl. Chem.*, **1981**, *18*, 309.

de reacción da lugar a las 3,4-dihidropiridonas **144**, cuya aromatización espontánea conduce a las 2-piridonas **145**. Cuando la reacción se lleva a cabo con ácido sulfúrico en medio acético en ausencia de ácido nitrosilsulfúrico, el proceso es similar pero no se produce la aromatización, aislándose las dihidropiridonas **144**.



Esquema 40

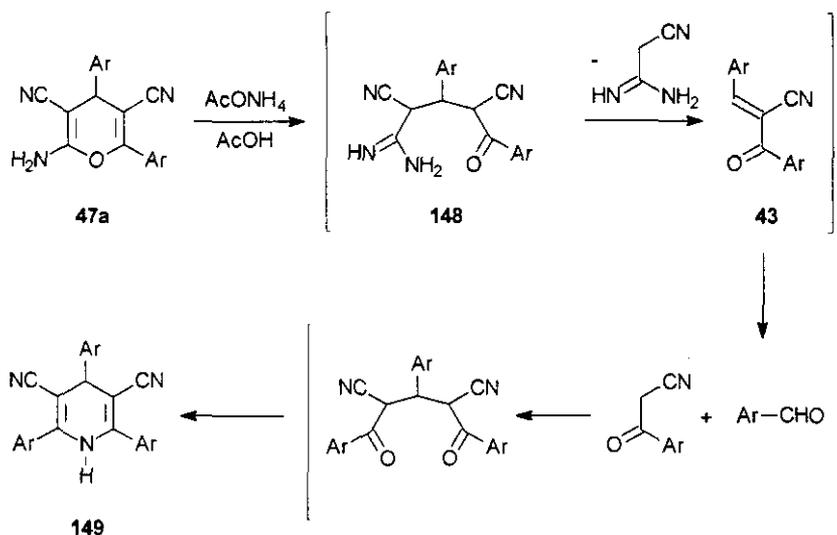
La transformación en anillos de piridina se consigue por tratamiento con acetato amónico en ácido acético de 2-aminopiranos que contienen un grupo éster¹¹¹ (**49**) o un grupo arilo¹¹² (**52**) en la posición 5 del anillo (Esquema 41).



Esquema 41

112. M. Quinteiro, N. Martín, C. Seoane, J.L. Soto. *Heterocycles*, **1986**, *24*, 1675.

La reacción implica el ataque nucleófilo del amoniaco al anillo (**49** ó **52**) protonado, dando lugar a la amidina intermedia **146**. La ciclación de ésta, seguida de una tautomerización imina-enamina y aromatización conduce a las 2-aminopiridinas **147a,b**. Sin embargo, cuando el pirano soporta en la posición 5 un grupo ciano, el proceso es completamente diferente y se obtienen estructuras de 1,4-dihidropiridina (Esquema 42).



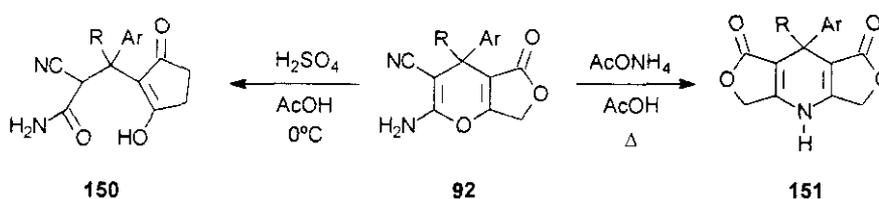
Esquema 42

La amidina **148** resultante de la apertura del anillo, experimenta una eliminación retro-Michael que da lugar a α -benzoilcyaumonitrilo (**43**), el cuál, descompone en el aldehído y en la ω -cianoacetofenona correspondientes. La reacción de estos compuestos en una relación molar 1:2, seguida de ciclación promovida por el amoniaco da lugar a la formación de las 1,4-dihidropiridinas **149**.

El diferente comportamiento de los piranos **49** y **52** con respecto a **47a** puede explicarse en función del mayor carácter atractor de electrones que posee el grupo ciano frente los grupos éster y arilo, tal y como lo reflejan los valores de los pK_a de ω -cianoacetofenonas⁶⁷ y de benzoilacetatos de etilo.⁶⁸ En consecuencia, si el pirano de partida contiene un grupo ciano en la posición 5 (**47a**) la eliminación retro-Michael está favorecida y la reacción conduce a 1,4-dihidropiridinas **149**. Sin embargo, si el pirano contiene un grupo éster o arilo en esa misma posición (**49** y **52**), la eliminación es más difícil y prevalece la ciclación a las 2-aminopiridinas **147a,b**.

Aminopiranos alquilsustituídos en posiciones 4 ó 6 del anillo también experimentan las mismas transformaciones a heterociclos nitrogenados.¹¹³

El comportamiento de los piranos bicíclicos es similar.⁶⁵ Así, el tratamiento de furo[3,4-*b*]piranos (**92**) con ácido sulfúrico produce la apertura del anillo hexagonal originando las oxoamidas de cadena abierta **150**. Sin embargo, la reacción de **92** con acetato amónico en ácido acético da lugar a la formación de las dihidrodifuro[3,4-*b*:3',4'-*e*]piridinas **151**, a través de un proceso de apertura de anillo seguida de una eliminación retro-Michael y posterior ciclación con intervención de una molécula de ácido tetrónico (Esquema 43).



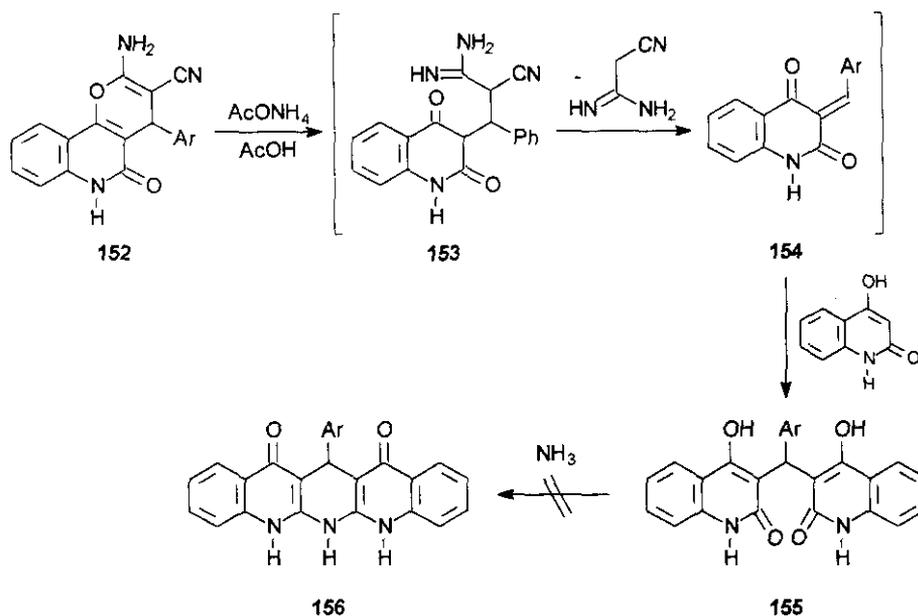
Esquema 43

Otros autores¹¹⁴ han estudiado también el comportamiento de 2-aminopiranos en medio acetato amónico/ácido acético. Así, dada la interesante actividad biológica de estructuras de quinolina en el tratamiento de la malaria,¹¹⁵ Abd El-Nabi ha sintetizado una serie de derivados piránicos (**152**) que contienen anillos de quinolina (Esquema 44). Nuevamente, tras la apertura de anillo producida al tratar el pirano **152** con acetato amónico, se forma la amidina **153**, la cuál experimenta una reacción retro-Michael para dar **154**. El posterior ataque conjugado de la 4-hidroxi-2-quinolona conduce a los derivados **155**. Desafortunadamente no se produce la heterociclación que daría lugar a **156**, hecho que puede justificarse teniendo en cuenta que **155** sólo existe en la forma ceto, como así lo muestran los espectros de ¹H RMN.

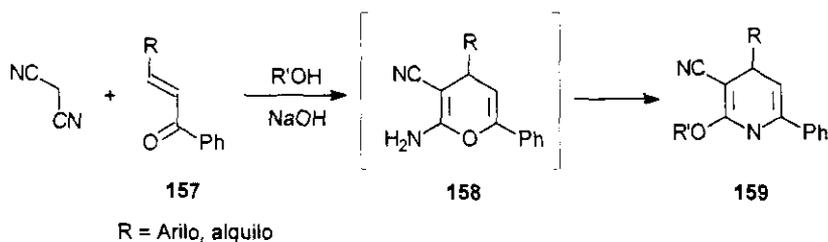
113. M.M. Marugán, N. Martín, C. Seoane, J.L. Soto, *Liebigs Ann. Chem.*, **1989**, 145.

114. H.A. Abd El-Nabi, *Pharmazie*, **1997**, 52, 28.

115. a) J. Greenberg, D.J. Taylor, E.S. Josephson, *J. Infect. Dis.*, **1951**, 88, 163; b) W. Schulemann, *Proc. Roy. Soc. Med.*, **1951**, 25, 897; c) A.I. Lysentko, A.A. Churnosova, A. Godzova, G. Fastovskaja, E. Zalznova, *Med. Parasitol. Parasitic Dis. (USSR)*, **1955**, 24, 132; *Trop. Dis. Bull.*, **1956**, 53, 16; d) T.A. Zhukova, L. Prokopenko, E. Paternak, L. Andreeva, *Med. Parasitol. Parasitic Dis. (USSR)*, **1955**, 24, 141; *Trop. Dis. Bull.*, **1956**, 53, 16.



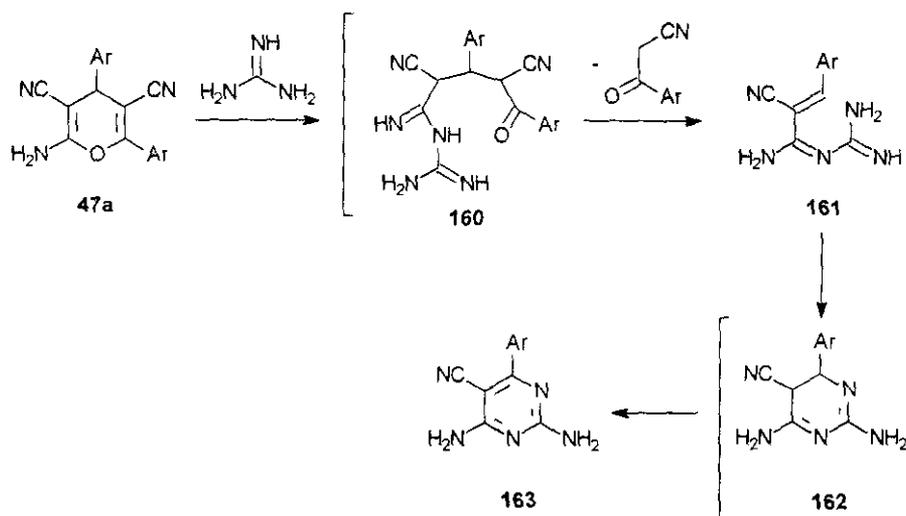
La inestabilidad del anillo de 2-aminopirano en medios fuertemente básicos (NaOH) hace que evolucione hacia anillos de piridina.¹¹⁶ Así, la reacción de malononitrilo con las cetonas α,β -insaturadas **157** en medios alcohólicos y utilizando hidróxido sódico como base da lugar a la formación de las piridinas **159** (Esquema 45).



116. a) T. Al Nakib, D.V. Tyndall, M.J. Meegan, *J. Chem. Res. (S)*, **1988**, 10; b) D.V. Tyndall, T. Al Nakib, M.J. Meegan, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 2703.

El proceso transcurre a través de la formación del 2-amino-4*H*-pirano **158** el cuál, sufre una apertura de anillo seguida de formación del anillo de piridina, cuyo nitrógeno proviene del grupo 2-amino del anillo de pirano.¹¹⁷

En las transformaciones de piranos con acetato amónico en acético se han utilizado también otros nucleófilos, tales como anilina¹¹⁸ y guanidina.¹⁰⁵ El empleo de guanidina origina la transformación de los piranos (**47a**) en las pirimidinas (**163**)¹⁰⁵ (Esquema 46).



Esquema 46

El ataque nucleófilo de la guanidina en la posición 2 del anillo piránico origina una apertura que da lugar al intermedio **160**. Tras un proceso de eliminación se forma **161**, cuya ciclación conduce a la dihidropirimidina **162**. La aromatización espontánea de **162** origina las pirimidinas finales **163**.

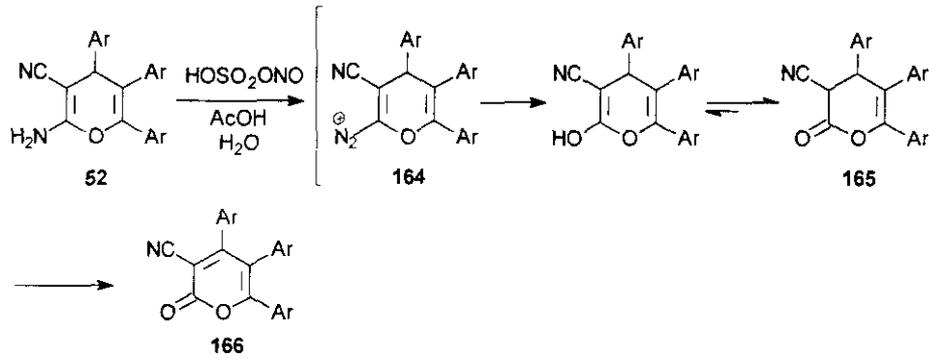
1.2.1.2. Transformación en sistemas heterocíclicos oxigenados.

Como hemos visto en el epígrafe 1.2.1.1., el tratamiento de 2-aminopiranos en medios ácidos da lugar a la formación de sistemas nitrogenados. Sin embargo, dependiendo de la sustitución en el anillo de pirano, pueden obtenerse también estructuras heterocíclicas oxigenadas.

117. a) G. Jones, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", **1984**, vol. 2, pp. 498-501, eds. A.R. Katritzky y C.W. Rees, Pergamon Press, Oxford; b) A.R. Katritzky, *Tetrahedron*, **1980**, 36, 679.

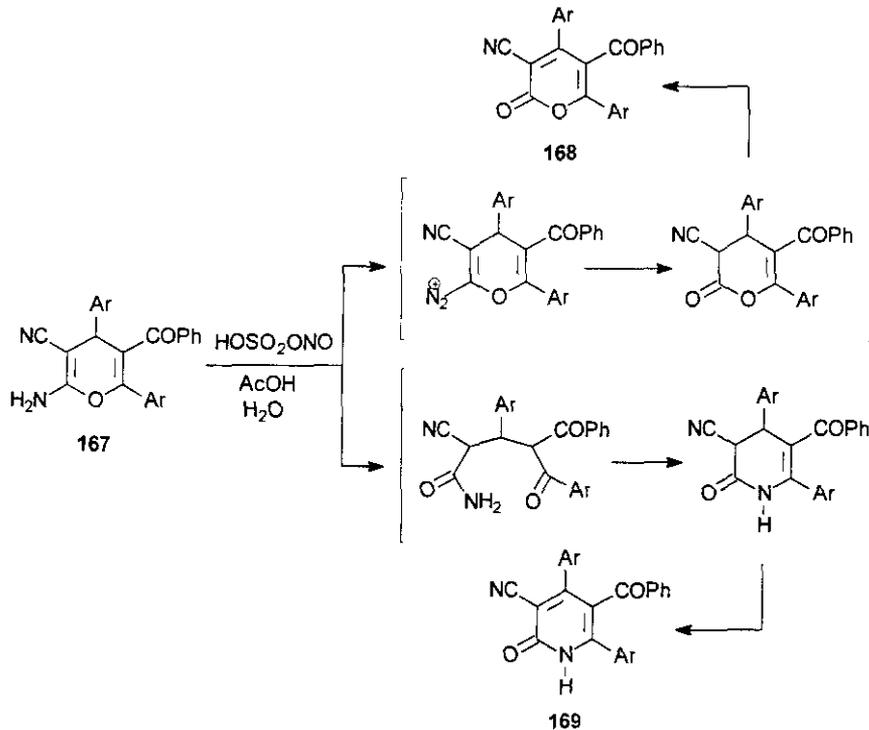
118. Z.E. Kandeel, K.H. Hassan, N.A. Ismail, M.H. Elnagdi, *J. Prakt. Chem.*, **1984**, 326, 248.

Los 2-aminopiranos 4,5,6-triaril sustituidos se transforman en sistemas de α -pirona por tratamiento con ácido nitrosilsulfúrico en ácido acético¹¹² (Esquema 47).



Esquema 47

La reacción implica diazotación del grupo amino en los piranos de partida (52), seguida de tautomería ceto-enólica y aromatización espontánea de los dihidroderivados 165 en el medio oxidante de reacción para dar las α -pironas 166.



Esquema 48

Sin embargo, la reacción de 5-benzoilpiranos (**167**) en idénticas condiciones conduce a la formación de dos compuestos diferentes (Esquema 48). Uno de ellos corresponde a la estructura de 2-pirona (**168**) formada a través de un proceso de diazotación del grupo amino análogo al caso anterior. Junto con esta ruta sintética compite otra consistente en una apertura del anillo que conduce a un heterociclo nitrogenado (**169**). El ataque del agua al anillo piránico (**167**) protonado da lugar a un intermedio de cadena abierta, el cuál cicla de nuevo y tras deshidrogenación rinde las piridonas aromáticas **169**.

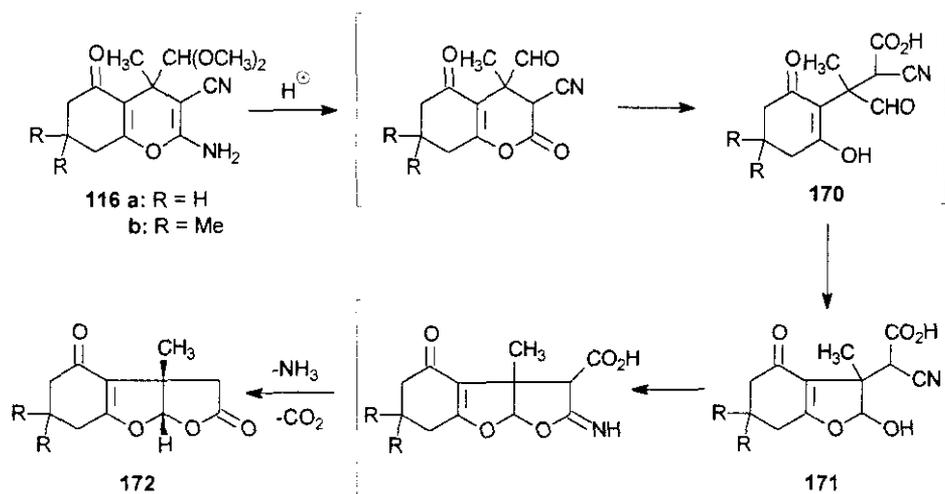
La diferencia en el comportamiento entre **52** y **167** se debe, probablemente, al carácter electroatractor que presenta el grupo benzoilo en **167**, lo que favorece el ataque nucleófilo del agua y la apertura que da lugar a las piridonas **169**.¹¹²

Aún en condiciones ácidas más suaves, el anillo de 2-aminopirano se transforma en el de α -pirona¹¹⁹ con elevados rendimientos (Esquema 49).



Esquema 49

En condiciones similares de reacción, Okamoto y col.⁸¹ hidrolizan estructuras de 2-aminopirano obteniendo furo[2,3-*b*]furanonas (**172**) (Esquema 50).



Esquema 50

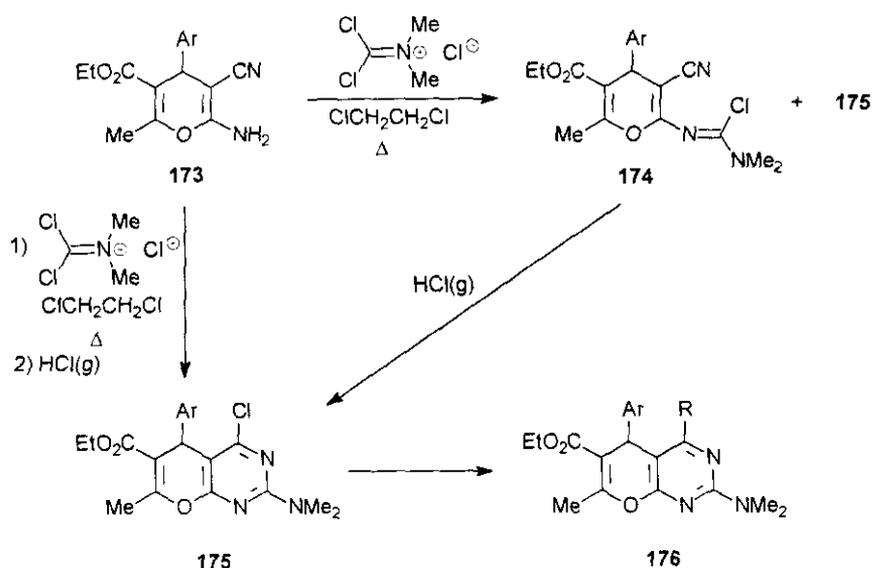
119. J. Morris, G.P.Luke, D.G. Wishka, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3218.

Un posible mecanismo para la formación de las furofuranonas (**172**) considera que en el proceso se produce una hidrólisis ácida del acetal y una apertura de anillo en los sustratos **116a,b** para dar el intermedio **170**, el cuál cicla a la estructura hemiacetal **171**. A continuación, se produce una segunda ciclación en **171** seguida de descarboxilación para dar los productos finales **172**.

1.2.1.3. Transformación en distintos sistemas heterocíclicos condensados que mantienen el anillo de 4H-pirano.

Otro tipo de transformación que experimenta el anillo de 2-amino-4H-pirano es a través de la reactividad de su grupo amino en posición 2 para dar diferentes tipos de sistemas heterocíclicos en los cuáles, se mantiene la unidad de 4H-pirano.

Así, Quintela y col.¹²⁰ obtienen estructuras de piranopirimidinas a partir de 2-aminopiranos diferentemente sustituidos (Esquema 51).



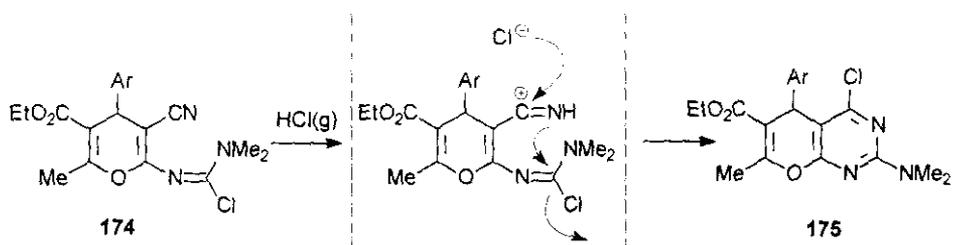
Esquema 51

La reacción de los piranos **173**, obtenidos según nuestro método descrito en la literatura^{59,121} a partir de arilidenmalononitrilos y acetilacetato de etilo, con cloruro de (diclorometileno)-dimetilamonio en 1,2-dicloroetano a reflujo, da lugar a la

120. J.M. Quintela, C. Peinador, M.J. Moreira, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 5901.

121. S.E. Zayed, E.I.A. Elmayed, S.A. Metwally, M.H. Elnagdi, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1991**, *56*, 2175.

formación de una mezcla de los haluros de amida intermedios **174** y las piranopirimidinas **175**. Los intermedios **174** experimentan una ciclación con cloruro de hidrógeno que conduce a los correspondientes heterociclos condensados **175**. La síntesis en un sólo paso utilizando **173** y sales de fosgeniminio y el tratamiento posterior con cloruro de hidrógeno proporciona igualmente las piranopirimidinas sustituidas **175** con buenos rendimientos. El aislamiento de los aductos intermedios **174** hace que la reacción pueda interpretarse a través del proceso recogido en el Esquema 52.¹²²



Esquema 52

La reacción de desplazamiento nucleófilo del átomo de cloro en el compuesto bicíclico **175** (Esquema 51) da lugar a la formación de los correspondientes productos sustituidos **176**.

1.2.2. Reactividad fotoquímica.

Aunque la reactividad fotoquímica de compuestos heterocíclicos ha sido ampliamente estudiada,¹²³ la referente a 4*H*-piranos ha recibido poca atención. Durante muchos años las únicas reacciones fotoquímicas descritas para derivados de 4*H*-pirano eran, por un lado, una migración 1,3-bencilica en derivados piránicos triarilsustituídos (**177**) que conduce al correspondiente isómero 2*H*-pirano (**178**)¹²⁴ (Figura 19).

122. B. Kokel, G. Menichi, M. Hobar-Habart, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 1557.

123. Ver por ejemplo: T.L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", **1992**, 2ª ed., Longman Scientific & Technical.

124. a) K. Dimroth, K. Wolf, H. Kroke, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1964**, 678, 183; b) N.K. Cuong, F. Fournier, J.J.C. Basselier, *R. Seances Acad. Sci., Ser. C*, **1970**, 271, 1626; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1974**, 2117.

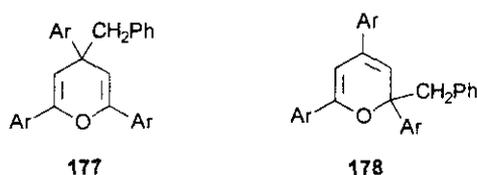


Figura 19

Y, por otro lado, la migración 1,2-arilo en 4,4-difenil-4*H*-piranos sustituidos (**179**) que conduce a un sistema bicíclico (**180**) mediante un proceso de tipo di- π -metano¹²⁵ (Figura 20).

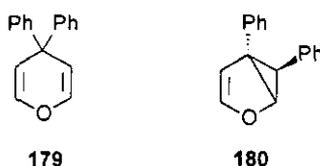
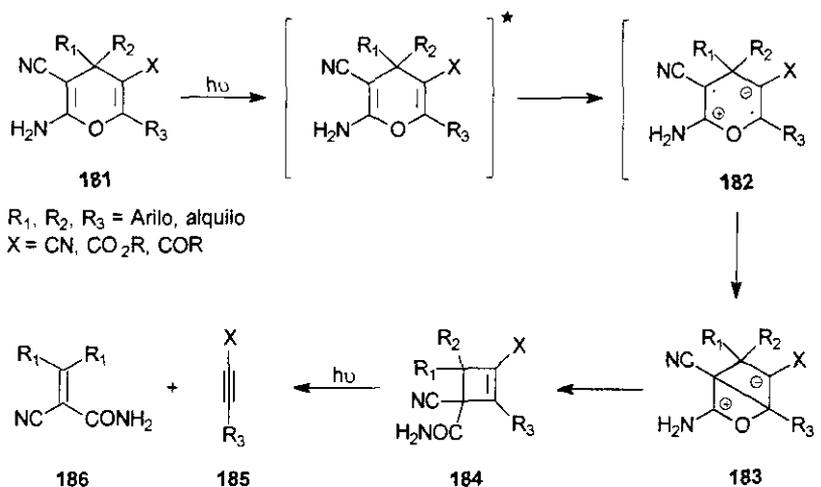


Figura 20

En nuestro grupo de trabajo hemos descrito un nuevo comportamiento fotoquímico del anillo de 4*H*-pirano¹⁰⁶ (Esquema 53).



Esquema 53

La irradiación de 2-amino-3,5-diciano-4*H*-piranos (**181** X = CN) conduce a la formación del anillo de ciclobuteno sustituido (**184** X = CN) en lo que representa

125. D. Gravel, C. Leboeuf, S. Caron, *Can. J. Chem.*, **1977**, *55*, 2373.

una nueva reacción de contracción de anillo, junto con otros dos productos de fragmentación que se identificaron como las correspondientes enamidas (**186**) y propionitrilos (**185** X = CN) (Esquema 53).

Esta reacción supone un nuevo método de obtención de ciclobutenos sustituidos, difícilmente asequibles por otros procedimientos sintéticos, a partir de 2-amino-4*H*-piranos, fácilmente accesibles. La formación del anillo de ciclobuteno (**184**) puede justificarse mediante una transferencia electrónica intramolecular en el estado excitado (**182**) desde el doble enlace rico en electrones, con los átomos de oxígeno y nitrógeno como sustituyentes, al otro doble enlace del anillo piránico deficiente en electrones. El enlace transanular dentro del anión-radical/catión-radical conduce al zwitterion intermedio (**183**) que lleva al anillo de ciclobuteno (**184**).¹⁰⁶

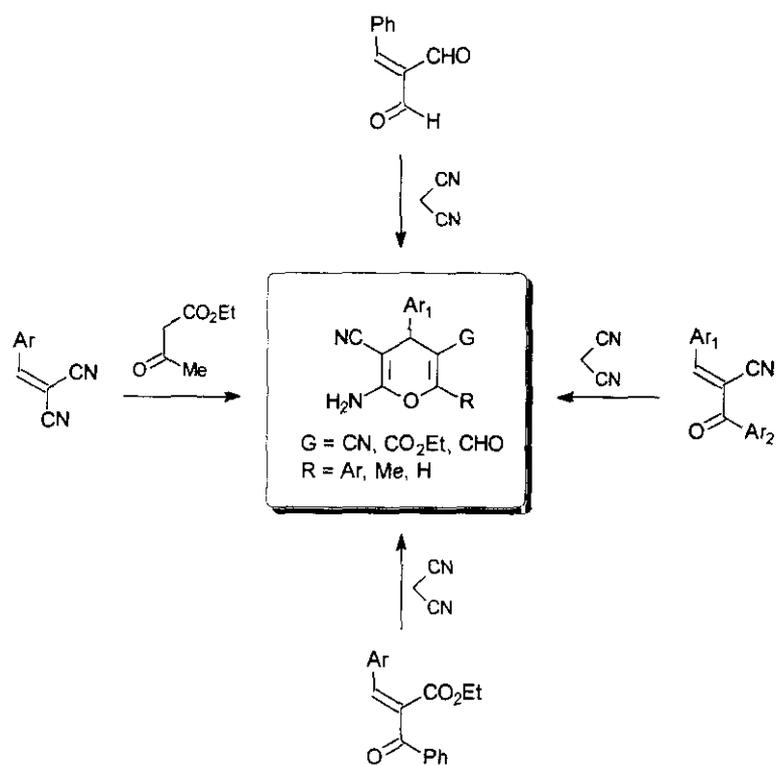
Este estudio se ha extendido a otros 2-amino-4*H*-piranos con distinto esquema de sustitución, con grupos alcóxicarbonilo y acilo como sustituyentes en la crítica posición 5 del anillo piránico, observándose en los casos estudiados un comportamiento general que conduce a los correspondientes anillos de ciclobuteno selectivamente sustituidos,¹²⁶ independientemente de los sustituyentes alquilo o arilo presentes en posiciones 4 y 6 del anillo de pirano.

126. D. Armesto, A. Albert, F.H. Cano, N. Martín, A. Ramos, M. Rodríguez, J.L. Segura, C. Seoane, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 3401.

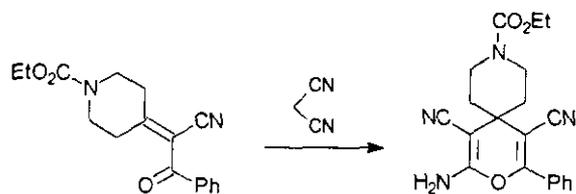
2. Exposición y Discusión de Resultados

Resumen Gráfico.

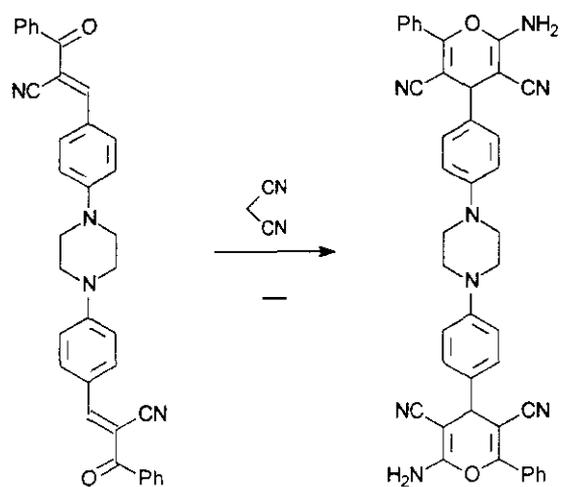
Síntesis de 2-amino-4H-piranos diferentemente sustituidos



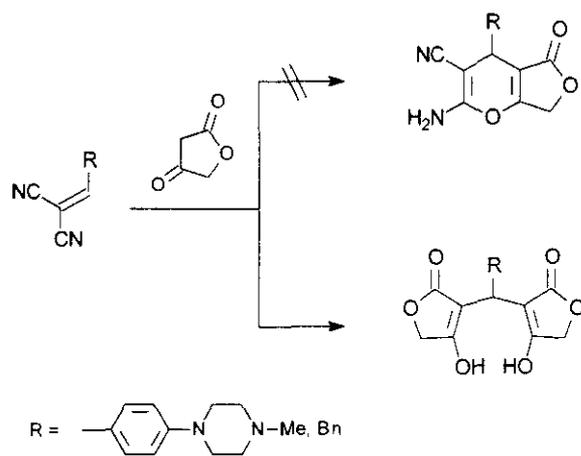
Síntesis de espiropiranos



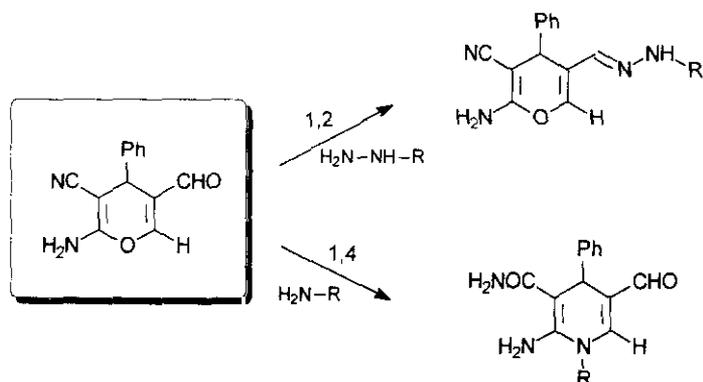
Síntesis de sistemas de bis(4H-pirano)



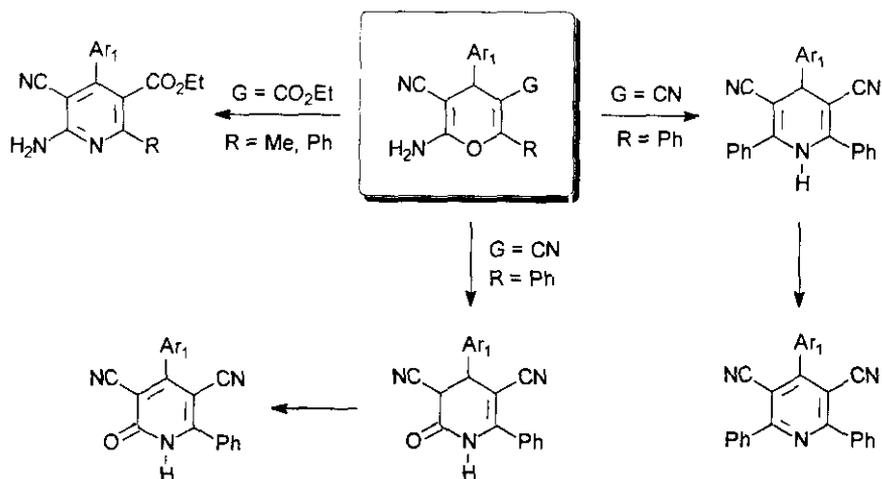
Piranos condensados



Reactividad de 2-amino-4H-piranos. Adición 1,2 vs 1,4

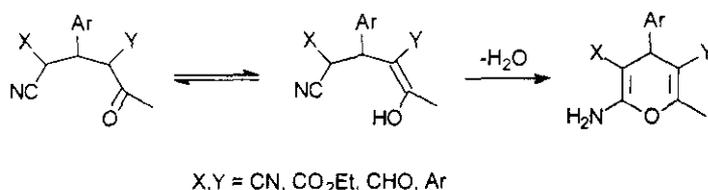


Transformación del anillo de pirano en otros sistemas heterocíclicos.



2.1. SÍNTESIS DE 2-AMINO-4H-PIRANOS.

Como se ha mencionado en los antecedentes de la presente memoria, uno de los métodos más generales de formación de 2-amino-4H-piranos consiste en la ciclación de 5-oxonitrilos.



Esquema 54

En el presente trabajo hemos elegido esta metodología desarrollada en nuestro grupo de investigación como un procedimiento muy versátil para llevar a cabo la síntesis de nuevos sistemas piránicos que contienen en su estructura diferentes farmacóforos con determinadas propiedades biológicas.

2.1.1. 2-Amino-4H-piranos 3,5-diciano sustituidos.

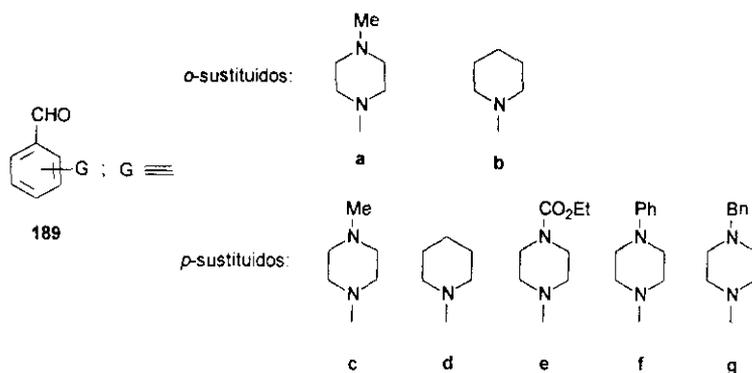
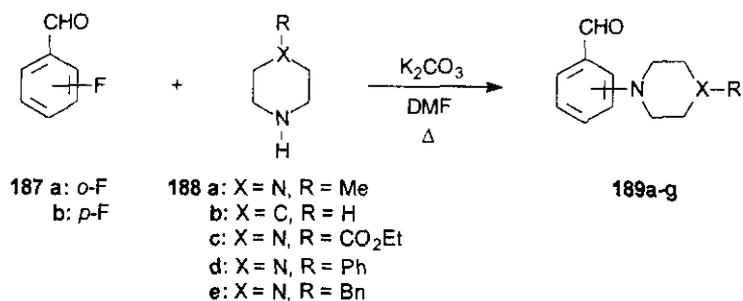
2.1.1.1. Síntesis de formilderivados precursores.

La obtención de los diferentes aldehídos derivados de piperazina y piperidina se ha realizado según el procedimiento sintético indicado en el Esquema 55. La reacción se lleva a cabo añadiendo K₂CO₃ a una disolución del fluorobenzaldehído (**187a** ó **187b**) con el correspondiente derivado de piperazina o piperidina (**188a-e**) en DMF, con calefacción a reflujo durante 4 h. De esta forma se obtienen los productos **189a**,¹²⁷ **189b**,¹²⁸ **189c**,¹²⁹ **189d**,¹³⁰ **189e**,¹³¹ **189g**,¹³² y el derivado no descrito **189f** (Esquema 55).

La caracterización de estos productos se ha llevado a cabo mediante las técnicas analíticas y espectroscópicas habituales. Los datos más significativos del espectro de RMN de ¹H del nuevo derivado **189f** son dos multipletes a 3,57 y 3,36

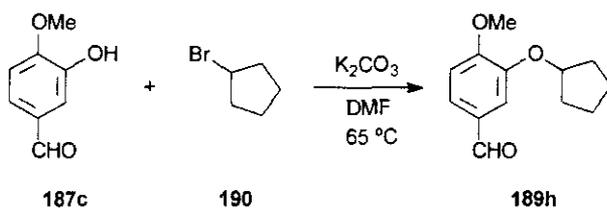
-
127. W.H.N. Nijhuis, W. Verboom, D.N. Reinhoudt, *Synthesis*, **1987**, 641.
 128. G.V. Garner, D.B. Mobbs, H. Suschitzky, J.S. Millership, *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 3693.
 129. A. Tanaka, T. Terasawa, H. Hagihara, Y. Sakuma, N. Ishibe, M. Sawada, H. Takasugi, H. Tanaka, *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 2390.
 130. H. Bader, A.R. Hansen, F.J. McCarty, *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 2319.
 131. E.M. Karpitschka, W. Kloetzer, H. Link, M. Montavon, R. Muessner, *Eur. Pat. Appl.*, **1987**, 200947 (Chem. Abstr., **1987**, *107*, 198319).
 132. H. Kagawa, M. Sagawa, A. Tsunoda, M. Kaji, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, **1995**, 6.347.846 (Chem. Abstr., **1995**, *123*, 127102).

ppm y un singlete a 9,80 ppm correspondientes a los metilenos del anillo de piperazina y al grupo formilo, respectivamente. En el espectro de RMN de ^{13}C el grupo formilo aparece a 190,3 ppm.



Esquema 55

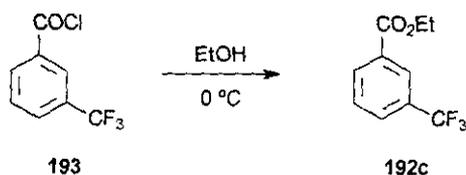
El 3-ciclopentiloxi-4-metoxibenzaldehído (**189h**) ha sido sintetizado siguiendo el procedimiento sintético descrito en la bibliografía.¹³³



Esquema 56

La reacción de 3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (**187c**) con bromuro de ciclopentilo (**190**) y K₂CO₃ en DMF, a 65 °C durante 16 h., da lugar a la formación

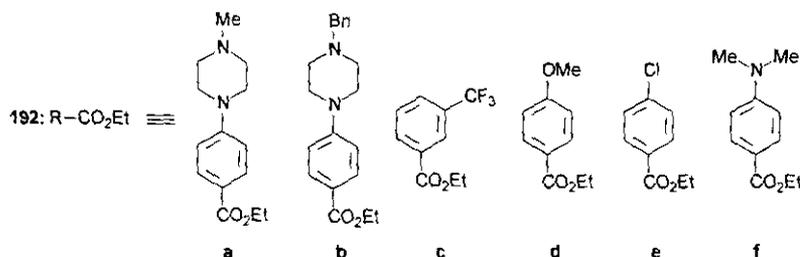
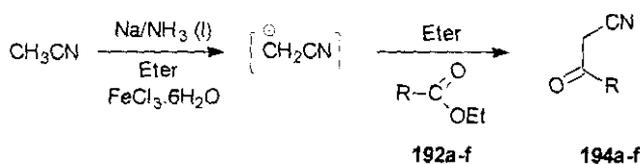
133. G. Scheneider, F. Andrasi, P. Berzsenyi, A. Lazar, S. Elck, I. Polgari. *Ger. Offen.*, **1980**, 2.943.877 (Chem. Abstr., **1980**, 93, 220746).



Esquema 58

De esta forma se obtiene **192c** como un aceite con un rendimiento del 90%.

Una vez sintetizados los ésteres, se ha llevado a cabo la obtención de los benzoilacetonitrilos sustituidos mediante el siguiente Esquema:



Esquema 59

El proceso tiene lugar a través de la formación del carbanión del acetonitrilo mediante la acción del amiduro sódico generado en el medio de reacción a partir de sodio en amoníaco líquido. La reacción del carbanión con los ésteres **192a-f** en éter anhidro da lugar a la formación de los benzoilacetonitrilos como sales sódicas. Para liberar los correspondientes productos neutros es necesario acidular con HCl. Cuando el benzoilacetonitrilo contiene en su estructura restos de arilpiperazina (**194a,b**), éstos se protonan en el medio ácido, lo que dificulta su aislamiento. En estos casos se hace necesaria una neutralización final con una disolución de NaHCO₃ para desprotonar los anillos de piperazina y conseguir, así, los productos finales **194a** y **194b**.

Los derivados **194a-f** se obtienen con una pureza suficiente para su uso en reacciones posteriores. Los rendimientos obtenidos son muy buenos para **194c**,¹³⁷ **194d**,¹³⁸ **194e**⁶⁶ y **194f**⁶⁶ (84-99%) y algo inferiores para los derivados **194a,b** (65-72%) que contienen grupos arilpiperazina.

El propio benzoilacetnitrilo sin sustituir (**194g**) es comercial, no siendo necesaria su preparación para su uso en reacciones posteriores.

La determinación estructural de los nuevos benzoilacetnitrilos sintetizados (**194a,b**) se ha llevado a cabo mediante las técnicas espectroscópicas habituales. En los espectros de RMN de ¹H el grupo metileno unido al ciano aparece como singlete a 3,96 ppm (**194a,b**) y los metilenos de la piperazina aparecen como multipletes a 3,41 y 2,54 ppm (**194a**) y 3,42 y 2,60 ppm (**194b**). Los desplazamientos de los carbonos más significativos se recogen en la Tabla 1. La asignación inequívoca se ha realizado mediante los espectros de ¹³C-RMN acoplado.

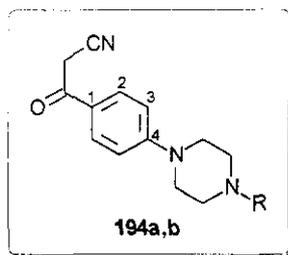


Tabla 1. Datos de desplazamientos químicos (ppm) de ¹³C-RMN para los benzoilacetnitrilos **194a,b**.

Comp.	R	C-1	C-2	C-3	C-4	CH ₂ CN	CN	CO	CH ₂ N
194a	Me	123,8	130,7	113,1	154,8	28,6	114,5	184,6	54,5 46,7
194b	Bn	123,9	130,9	113,2	155,0	28,8	114,7	184,7	52,7 47,0

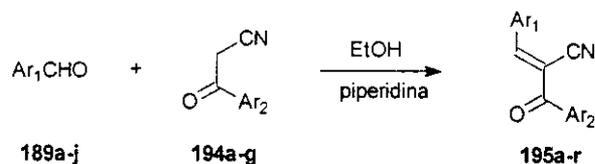
2.1.1.3. Síntesis de benzoilcinamonitrilos.

Los derivados α,β -insaturados precursores de los 5-oxonitrilos necesarios para la obtención de aminopiranos, son sustratos asequibles por condensación de

137. D.N. Ridge, J.W. Hanifin, L.A. Harten, B.D. Johnson, J. Menschik, G. Nicolau, A.E. Sloboda, D.E. Watts, *J. Med. Chem.*, **1979**, *22*, 1385.

138. A. Sonn, *Ber.*, **1918**, *51*, 825.

Knoevenagel a partir de los aldehidos aromáticos y compuestos con grupos metilenos activos, tales como benzoilacetonitrilos¹³⁹ (Esquema 60).



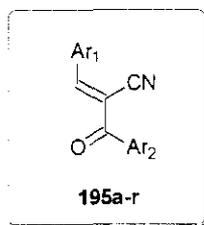
Esquema 60

La reacción se lleva a cabo disolviendo en EtOH el benzoilacetonitrilo (**194g**) o sus derivados sustituidos (**194a-f**) y el correspondiente aldehído aromático (**189a-j**), calentando ligeramente cuando sea necesario. Se adiciona piperidina como catalizador básico obteniéndose, al poco tiempo, los benzoilcinamonitrilos **195a-r** con buenos rendimientos (46-99%) y de los cuáles **195i**¹⁴⁰ ya era conocido. El compuesto **195j** se obtiene como un aceite, el cuál no ha podido ser purificado mediante cromatografía en columna debido a los valores de R_f prácticamente idénticos de reactivos y productos. No obstante, el crudo de reacción ha sido utilizado directamente en etapas sintéticas posteriores.

La caracterización de todos los derivados obtenidos se ha llevado a cabo mediante las técnicas analíticas y espectroscópicas habituales. En el espectro IR, el grupo carbonilo aparece a $1600\text{-}1690\text{ cm}^{-1}$. La banda de tensión $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ aparece entre $2180\text{-}2220\text{ cm}^{-1}$.

En cuanto a su espectro de $^1\text{H-RMN}$ se observa la aparición del grupo $\text{HC}=\text{C}$ como un singlete en torno a 8 ppm.

Los desplazamientos de los carbonos más significativos en los espectros de $^{13}\text{C-RMN}$ aparecen recogidos en la Tabla 2. La asignación inequívoca se ha realizado mediante experimentos DEPT.



139. A. Balaban, G. Michai, C. Nenitzescu, *Tetrahedron*, **1962**, *18*, 257.

140. V.J. Arán, J.L. Soto, *Synthesis*, **1982**, 513.

Tabla 2. Datos de ^{13}C -RMN para los benzoilcinamonitrilos **195a-r**.

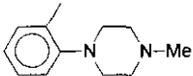
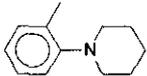
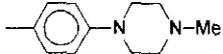
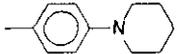
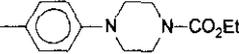
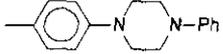
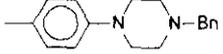
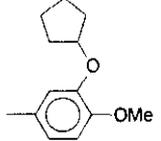
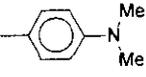
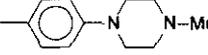
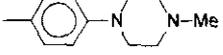
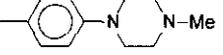
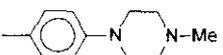
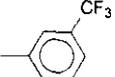
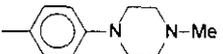
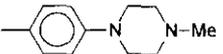
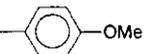
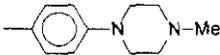
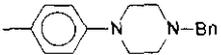
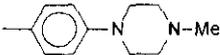
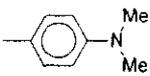
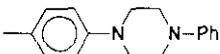
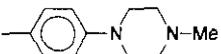
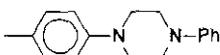
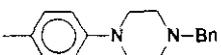
Comp.	Ar ₁	Ar ₂	CO	C=C	HC=C	CN
195a		Ph	189,8	109,5	154,6	116,9
195b		Ph	190,2	109,3	154,1	117,2
195c		Ph	189,8	103,2	155,3	118,7
195d		Ph	190,0	102,0	155,4	119,0
195e		Ph	189,8	104,0	155,3	118,6
195f		Ph	189,6	103,4	155,1	118,5
195g		Ph	190,0	103,2	155,5	118,8
195h		Ph	189,5	106,4	155,8	118,0
195i	Ph		185,7	110,7	153,3	117,5
195j*	Ph		–	–	–	–
195k			187,0	103,8	154,1	119,1
195l			188,3	101,8	155,7	118,5
195m			188,3	102,2	155,4	118,6
195n			188,0	103,3	154,8	119,0

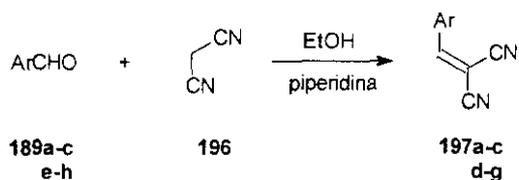
Tabla 2 (cont.).

Comp.	Ar ₁	Ar ₂	CO	C=C	HC=C	CN
195o			187,0	103,7	154,0	119,1
195p			186,8	104,3	153,7	119,3
195q			187,1	104,1	154,2	119,2
195r			187,0	104,1	154,1	119,2

* El compuesto **195j** no ha sido purificado, utilizándose directamente en etapas sintéticas posteriores.

2.1.1.4. Síntesis de bencilidenmalononitrilos.

Este tipo derivados han sido preparados mediante procedimientos descritos en la literatura¹⁴¹ a partir de aldehídos aromáticos (**189a-c,e-h**) y malononitrilo (**196**) (Esquema 61).



Esquema 61

Los productos **197a**,¹²⁷ **197b**,¹⁴² **197c**¹⁴³ y **197d-g** se obtienen como sólidos de elevada pureza. Los rendimientos son, en general, muy buenos (superiores al 80%) excepto para los derivados que contienen el sustituyente 4-(4-metil-1-piperazinil)fenil donde son algo inferiores (50-60%).

Así, en los espectros IR, los grupos ciano conjugados aparecen a 2210-2230 cm^{-1} .

141. a) R.L. Brandon, P.D. Gardner, *J. Org. Chem.*, **1957**, *22*, 1704; b) B.B. Corson, R.W. Stoughton, *J. Am. Chem. Soc.*, **1928**, *50*, 2825; c) Para una revisión general sobre "Propiedades y Reacciones de Ildidenmalononitrilos", véase: F. Freeman, *Chem. Rev.*, **1980**, *80*, 329.

142. W. Verboom, D.N. Reinhoudt, R. Visser, S. Harkema, *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 269.

143. J.S.A. Brunskill, A. De, G.M.F. Vas, *Synth. Commun.*, **1978**, *8*, 1.

En los espectros de $^1\text{H-RMN}$ aparece, al igual que en los derivados de benzoilcinamonitrilo, el protón vinílico ($\text{HC}=\text{C}$) como un singlete entre 7,48-8,13 ppm.

La asignación de los desplazamientos químicos de los carbonos en los espectros de $^{13}\text{C-RMN}$ (Tabla 3) se ha llevado a cabo mediante experimentos DEPT y por comparación con los valores obtenidos para otros bencilidenmalononitrilos recogidos en la bibliografía.¹²⁷

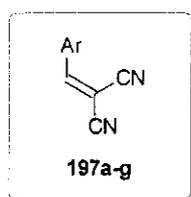
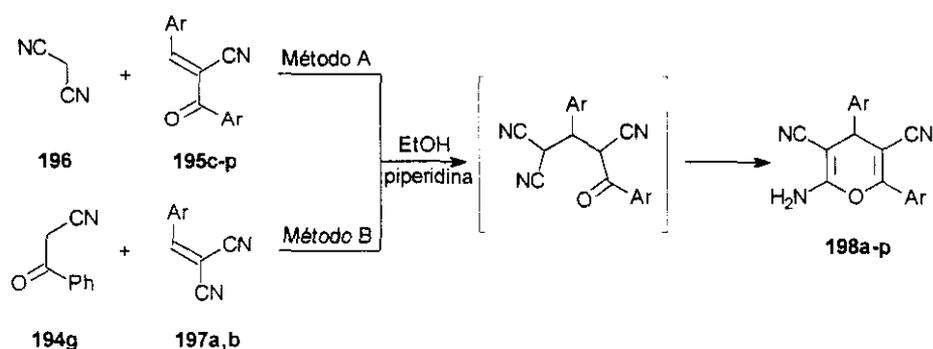


Tabla 3. Datos de $^{13}\text{C-RMN}$ para los derivados 197a-g.

Comp.	Ar	$\text{C}=\text{C}(\text{CN})_2$	$\text{HC}=\text{C}$	CN
197a		81,6	157,2	114,2 y 112,7
197b		80,8	157,3	114,2 y 112,7
197c		73,9	158,1	115,7 y 114,6
197d		74,5	157,9	115,2 y 114,1
197e		74,2	158,1	115,5 y 114,5
197f		73,6	158,0	115,6 y 114,5
197g		77,9	159,1	114,5 y 113,5

2.1.1.5. 2-Amino-4,6-diaril-3,5-diciano-4H-piranos.

La síntesis de 2-amino-4H-piranos se ha llevado a cabo mediante dos aproximaciones sintéticas (Métodos A y B), tal y como se recoge en el Esquema 62.



Esquema 62

La reacción se lleva a cabo en medio básico, utilizando piperidina como catalizador. El 5-oxonitrilo se genera en el medio de reacción por adición Michael de malononitrilo **196** a los benzoilcinamonitrilos **195c-p** (Método A) o bien a partir de benzoilacetoneitrilo **194g** y bencilidenmalononitrilos **197a,b** en las mismas condiciones básicas de reacción (Método B). Una vez formado el 5-oxonitrilo, éste cicla espontáneamente a través de su forma enólica y tras una tautomería imina-enamina se obtienen los 2-amino-4H-piranos **198a-p** (Esquema 62).

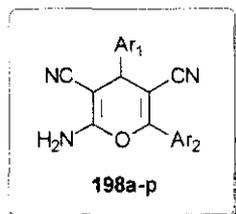
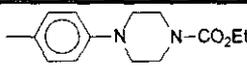
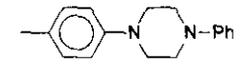
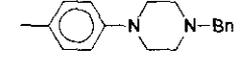
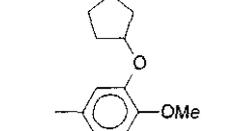
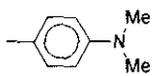
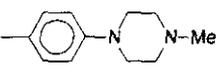
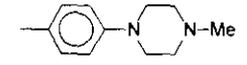
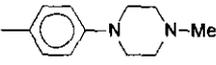
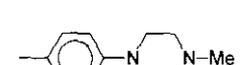
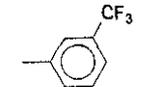
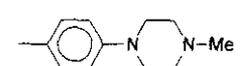
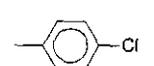
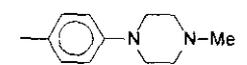
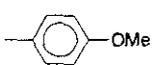
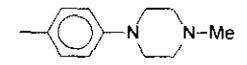
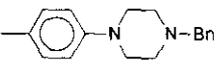
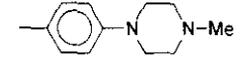
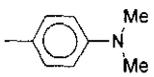


Tabla 4. Rendimientos obtenidos en la preparación de los 2-amino-4H-piranos **198a-p**.

Comp.	Ar ₁	Ar ₂	Método	Rdto. (%)
198a		Ph	B	86
198b		Ph	B	70
198c		Ph	A	90
198d		Ph	A	75

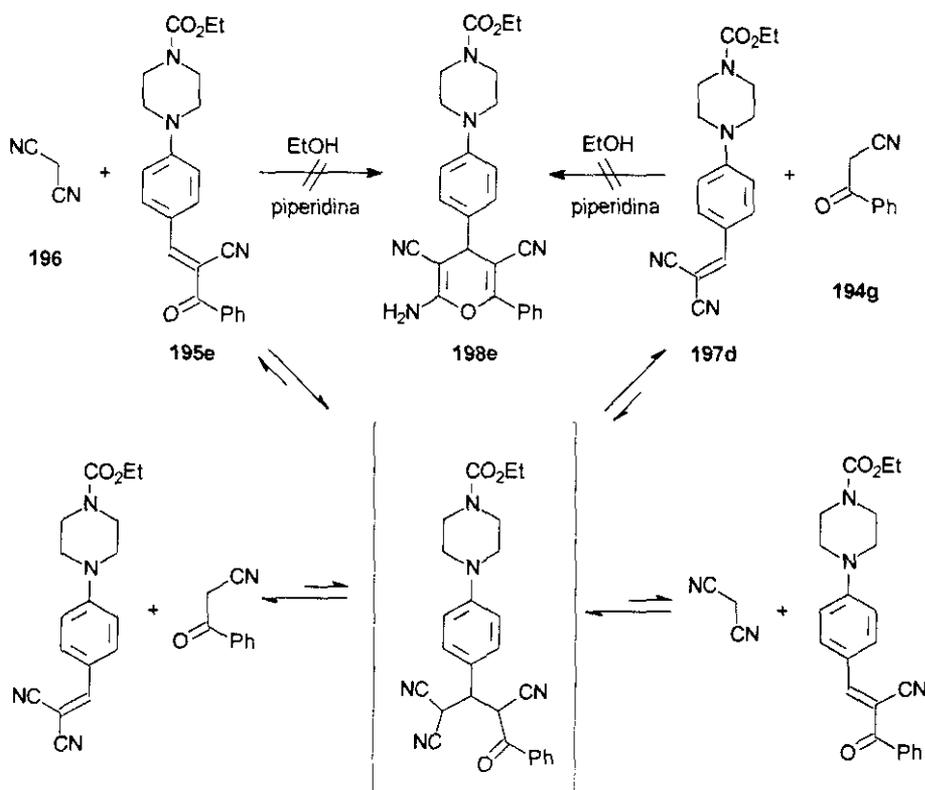
Tabla 4 (cont.).

Comp.	Ar ₁	Ar ₂	Método	Rdto. (%)
198e		Ph	A y B	–
198f		Ph	A	15
198g		Ph	A	80
198h		Ph	A	94
198i	Ph		A	70
198j	Ph		A	60
198k			A	50
198l			A	70
198m			A	77
198n			A	70
198o			A	36
198p			A	75

Ambas aproximaciones (métodos A y B) son igualmente eficaces. Los piranos **198a-p** se obtienen, en general, con buenos rendimientos (60-94%) (Tabla 4) por ambos métodos, siendo los valores más bajos los correspondientes a estructuras con dos sustituyentes arilpiperazina (50% para **198k** y 36% para **198o**). El derivado

198f se obtiene con un rendimiento bajo (15%) debido a que el producto principal aislado es, en este caso, el bencilidenmalononitrilo resultante de la eliminación retro-Michael (82%), el cuál ya había sido sintetizado anteriormente (**197e**). Dado que el método A es el comunmente empleado en la literatura,^{52,53,59,65} se ha optado por la utilización de éste en la mayoría de los piranos sintetizados.

La reacción del benzoilcinamonitrilo **195e** con malononitrilo **196** no conduce a la formación del pirano **198e**, como era de esperar. Tampoco se obtiene a partir del bencilidenmalononitrilo **197d** y benzoilacetnitrilo **194g** (Esquema 63).



Esquema 63

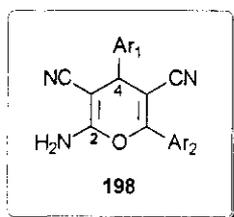
La adición Michael a través de cualquiera de las dos vías conduce al 5-oxonitrilo intermedio, el cuál no cicla al correspondiente pirano **198e**, sino que, en su lugar, experimenta una eliminación retro-Michael. Así, se establece un equilibrio entre los reactivos y los productos resultantes de la eliminación, el cuál se encuentra ligeramente desplazado hacia el bencilidenmalononitrilo derivado **197d** más insoluble (Esquema 63). Este proceso podría explicarse en función de la naturaleza electroattractora del grupo éster de la piperazina que favorece la eliminación en el 5-oxonitrilo frente a la ciclación del mismo a una estructura de 2-amino-4H-pirano.

La caracterización de los nuevos piranos sintetizados se ha llevado a cabo mediante los métodos analíticos y espectroscópicos habituales.

Los espectros IR de los 4*H*-piranos **198a-p** muestran las bandas características de este tipo de sistemas.¹⁴⁴ Por un lado se observan dos o tres bandas intensas a 3640-3020 cm⁻¹ debidas a ν(N-H). Las bandas comprendidas a 2230-2195 cm⁻¹ corresponden a los grupos CN conjugados. A 1685-1670 cm⁻¹ se observa la ν(C=C) de los carbonos C-5 y C-6 del anillo de pirano. Las dos bandas a 1650-1595 cm⁻¹ corresponden a la vibración acoplada del esqueleto del sistema enamionitrilo H₂N-C=C-CN.

En los espectros de ¹H-RMN de los piranos **198a-p** el hidrógeno de la posición 4 (H-4) aparece como un singlete entre 4,24-5,20 ppm. El desplazamiento de la señal del grupo amino, fuertemente condicionada por la naturaleza del disolvente en el que se realiza el espectro,⁵²⁻⁵⁴ se sitúa entre 4,82-4,62 ppm en CDCl₃ y entre 7,24-7,21 en DMSO. A pesar de la pequeña basicidad de este grupo amino, su señal puede identificarse en el espectro por adición de ácido trifluoroacético.

Los datos de ¹³C-RMN aparecen recogidos en la Tabla 5. Se ha intentado llevar a cabo una asignación de los carbonos del anillo de pirano mediante la realización de espectros de ¹³C acoplado, experimentos DEPT y por comparación en los espectros desacoplados de los desplazamientos químicos con los obtenidos para otros 2-amino-4*H*-piranos.¹⁴⁵ Aún así, estos experimentos no permiten la asignación inequívoca de los carbonos C-2 y C-6, muy próximos en sus desplazamientos químicos. Para ello se han aplicado técnicas bidimensionales HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) las cuáles determinan conectividades ¹H-¹³C a larga distancia. Se han registrado varios espectros y en ellos puede establecerse la asignación de C-2 y C-6, puesto que sólo uno de ellos (C-6) correlaciona con los protones aromáticos del fenilo unido a él. El comportamiento observado en todos los espectros es el mismo, lo que ha permitido llevar a cabo la asignación definitiva en todos los 4*H*-piranos sintetizados.



144. J. Bellanato, F. Florencio, S. Garcia Blanco, N. Martín, C. Seoane, *J. Mol. Struct.*, **1987**, 162, 19.

145. C. Pascual, N. Martín, C. Seoane, *Mag. Res. Chem.*, **1985**, 23, 793.

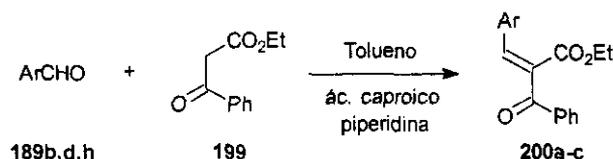
Tabla 5. Datos de ^{13}C -RMN de los 2-amino-4H-piranos 198.

Comp.	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CN
198a	158,7	56,1	40,0	90,3	157,5	119,2 y 117,6
198b	157,6	61,2	34,2	91,4	153,2	118,0 y 117,0
198c	157,7	60,3	40,0	91,2	157,1	118,1 y 117,1
198d	157,5	60,8	39,9	91,4	157,0	118,0 y 117,1
198f	157,73	60,73	40,05	91,37	157,28	118,09 y 117,22
198g	157,5	60,3	39,8	91,2	157,1	117,9 y 117,1
198h	158,5	55,9	39,4	90,4	157,3	119,0 y 117,5
198i	157,9	60,3	40,7	86,0	156,0	118,2 y 116,1
198j	158,7	55,8	38,3	86,1	157,5	119,1 y 118,4
198k	157,6	61,0	39,9	87,9	157,1	118,2 y 118,1
198l	157,4	60,4	39,8	92,6	155,3	117,7 y 116,4
198m	157,4	60,5	39,8	91,6	155,9	117,8 y 116,8
198n	157,7	60,4	39,8	89,4	156,9	118,2 y 117,6
198o	157,8	60,9	40,1	87,9	157,3	118,4 y 118,2
198p	158,4	56,1	40,0	85,4	157,1	119,1 y 118,6

2.1.2. 2-Amino-4H-piranos 3-ciano-5-etoxicarbonil sustituidos.

2.1.2.1. Síntesis de α -benzoilcinamatos de etilo.

Los α -benzoilcinamatos de etilo se han preparado según el procedimiento descrito por Ruheman¹⁴⁶ para el propio α -benzoilcinamato de etilo y para el α -benzoil-*m*-nitrocinamato de etilo, generalizándolo a todos los casos.



Esquema 64

La condensación de Knoevenagel entre aldehídos aromáticos (**189b,d,h**) y benzoilacetato de etilo (**199**) en tolueno y utilizando ácido caproico/piperidina como catalizador da lugar a la formación de los benzoilcinamatos de etilo **200a-c** con rendimientos moderados (50-60%). La purificación de los nuevos derivados obtenidos se ha llevado a cabo mediante cromatografía en columna sobre sílica gel, empleando como eluyente la mezcla hexano/AcOEt en la proporción adecuada.

La menor reactividad de los benzoilacetatos frente a los benzoilacetonitrilos, debido a la menor acidez de sus hidrógenos metilénicos,⁶⁸ origina que, aun en condiciones de reacción más enérgicas (calefacción a reflujo de tolueno durante 24 h., frente a etanol a temperatura ambiente), el rendimiento en su reacción con aldehídos aromáticos sea, en general, más bajo.

La determinación estructural de los nuevos benzoilcinamatos de etilo sintetizados **200a-c** se ha llevado a cabo mediante las técnicas analíticas y espectroscópicas habituales.

En los espectros IR pueden observarse los grupos éster y carbonilo a 1705 y 1670 cm^{-1} (**200a**), 1693 y 1672 cm^{-1} (**200b**), y 1716 y 1666 cm^{-1} (**200c**), respectivamente.

En los espectros de ^1H -RMN aparece la señal característica correspondiente al grupo $\text{HC}=\text{C}$ como un singlete a 8,32 ppm (**200a**), 7,85 ppm (**200b**) y 7,88 ppm (**200c**).

Los valores más característicos de los espectros de ^{13}C -RMN aparecen en la Tabla 6, cuya asignación se ha realizado mediante experimentos DEPT y de ^{13}C acoplado.

146. S. Ruheman, *J. Chem. Soc.*, **1903**, 83, 717.

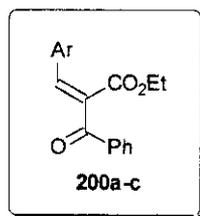
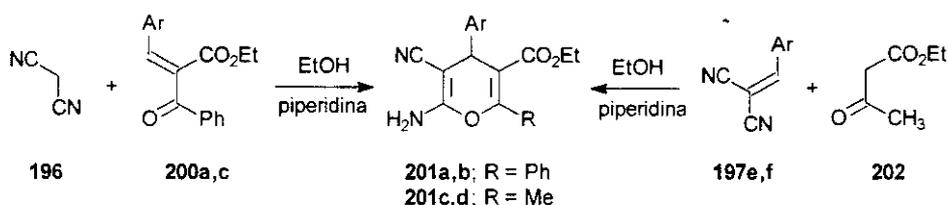


Tabla 6. Desplazamientos de ^{13}C -RMN para los benzoilcinamatos de etilo **200a-c**.

Comp.	Ar	CO	HC=C	CO ₂ Et
200a		195,6	141,6	165,7
200b		190,1	142,8	165,3
200c		196,2	142,8	165,4

2.1.2.2. 2-Amino-4-aryl-3-ciano-5-etoxicarbonil-4H-piranos 6-sustituidos.

La introducción de grupos éster en la estructura del anillo de pirano se ha llevado a cabo mediante el siguiente Esquema:



Esquema 65

El tratamiento de los benzoilcinamatos de etilo **200a,c** con malononitrilo **196** en las condiciones básicas habituales da lugar a la formación de los piranos **201a,b** (Esquema 65). Los rendimientos para **201a** (20%) y **201b** (50%) son inferiores a los obtenidos para los 3,5-diciano derivados análogos **198b** (70%) y **198h** (94%), respectivamente. La presencia de un grupo éster en los sustratos de partida **200a,c** es la causa de la menor reactividad de éstos en comparación con los benzoilcinamonitrilos análogos.

Por otro lado, la síntesis de piranos con un grupo éster en la posición 5 y un grupo alquilo en 6 se ha llevado a cabo en las mismas condiciones de reacción, a partir de los correspondientes bencilidenmalononitrilos **197e,f** y acetilacetato de etilo **202** (Esquema 65). Los rendimientos obtenidos en estos casos son de moderados (50% para **201d**) a buenos (85% para **201c**).

La caracterización de los derivados **201a-d** se ha llevado a cabo mediante las técnicas analíticas y espectroscópicas habituales.

En los espectros IR se observan las bandas características del anillo de pirano, así como las bandas correspondientes a los grupos CN y CO₂Et conjugados (Tabla 7).

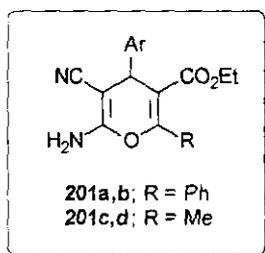


Tabla 7. Datos de IR de los compuestos **201a-d**. Frecuencias (cm⁻¹).

Comp.	Ar	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{CN})$	$\nu(\text{CO})$	$\nu(\text{C=C})$	H ₂ N-C=C-CN
201a		3410 3320 3210	2220	1710	1690	1650 1615
201b		3400 3320 3200	2200	1690	1675	1640 1615
201c		3420 3345 3240	2220	1700	1685	1655 1610
201d		3410 3340 3220	2220	1715	1705	1680 1620

Los datos más significativos de ¹H-RMN figuran en la Tabla 8.

Tabla 8. Datos de $^1\text{H-RMN}$ de los piranos **201a-d**. Desplazamientos químicos (ppm) y constantes de acoplamiento (Hz).

Comp.	H-4	NH ₂ ^c	CH ₂ O	CH ₃	C=C-CH ₃
201a ^a	5,35 (s)	4,42 (s)	3,81 (q) <i>J</i> = 7,0	0,77 (t) <i>J</i> = 7,0	–
201b ^b	4,36 (s)	6,97 (s)	3,75 (q) <i>J</i> = 7,0	0,73 (t) <i>J</i> = 7,0	–
201c ^a	4,40 (s)	4,42 (s)	4,04 (q) <i>J</i> = 7,0	1,13 (t) <i>J</i> = 7,0	2,36 (d) <i>J</i> _{homo} = 0,9
201d ^a	4,36 (s)	4,41 (s)	4,03 (q) <i>J</i> = 7,0	1,12 (t) <i>J</i> = 7,0	2,34 (d) <i>J</i> _{homo} = 1,2

^a Espectro registrado en CDCl₃.

^b Espectro registrado en DMSO.

^c Señal ancha.

Al registrar los espectros de $^1\text{H-RMN}$ en diferentes disolventes deuterados, puede comprobarse como la señal más sensible al cambio de disolvente es la correspondiente al grupo NH₂, característica general en estructuras de 2-amino-4H-pirano.⁵¹⁻⁵³ La posición del protón (H-4) del anillo y las correspondientes a los grupos metileno y metilo del éster permanecen prácticamente inalteradas. En los espectros de los compuestos **201c,d** puede observarse el acoplamiento homoaalílico entre el CH₃ de la posición 6 del anillo y el hidrógeno de la posición 4 con una constante de acoplamiento entre 1,2-0,9 Hz.

Tabla 9. Datos más significativos de $^{13}\text{C-RMN}$ de los derivados **201a-d**.

Comp.	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CN	CO ₂ Et	C=C-CH ₃
201a ^a	158,0	54,7	33,5	110,0	154,5	118,8	166,4	–
201b ^b	159,0	57,1	38,7	109,2	153,6	119,7 ó 119,2	165,6	–
201c ^b	158,4	57,5	37,9	107,7	155,8	119,1	165,6	18,0
201d ^a	157,8	62,9	38,2	108,7	156,6	119,6	166,4	18,7

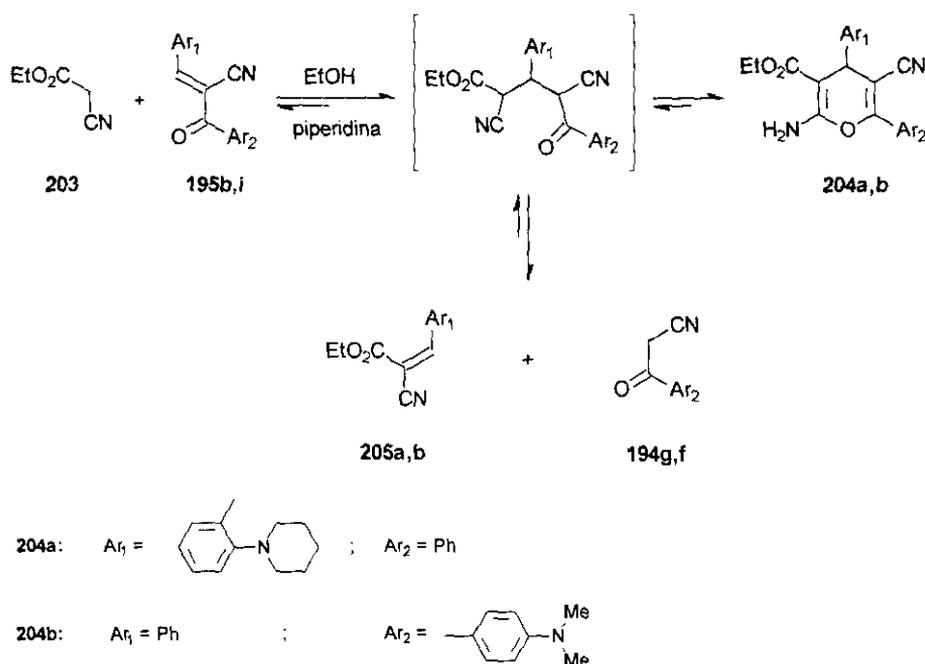
^a Espectro registrado en CDCl₃.

^b Espectro registrado en DMSO.

Los datos de ^{13}C -RMN figuran en la Tabla 9. La asignación de los carbonos se ha establecido mediante la realización de experimentos de ^{13}C acoplado, DEPT y, para la asignación de C-2 y C-6, mediante la aplicación de técnicas bidimensionales HMBC. Aun registrando los espectros en disolventes deuterados diferentes, puede hacerse un análisis comparativo entre ambos, ya que se obtienen valores muy similares para cada tipo de carbono.

2.1.3. 2-Amino-4-aryl-5-ciano-3-etoxicarbonil-6-fenil-4H-piranos.

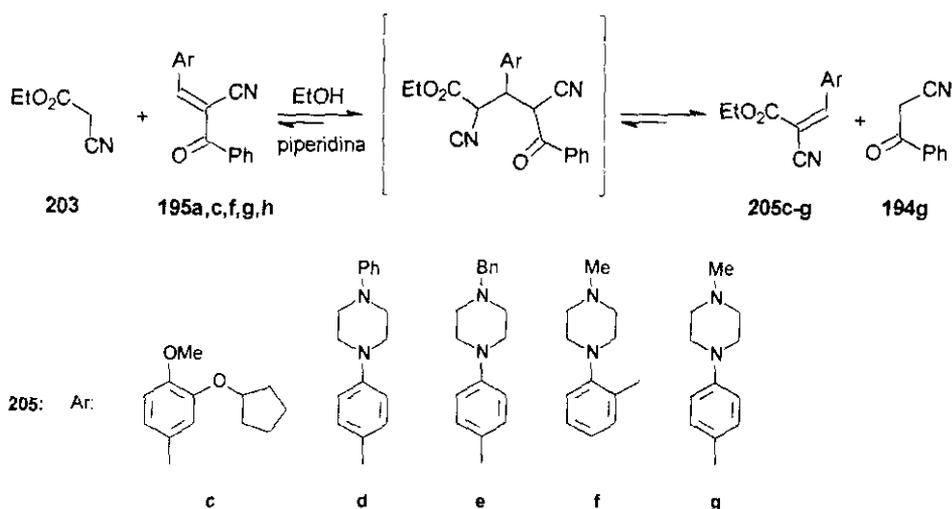
La reacción de los benzoilcinamonitrilos **195b,i** con cianoacetato de etilo **203** en EtOH y empleando piperidina como catalizador da lugar a la formación de los piranos **204a,b** (Esquema 66).



Esquema 66

Los bajos rendimientos obtenidos, del 22% (**204a**) y 20% (**204b**), se deben a que en el proceso se forman, junto con los piranos deseados **204a,b**, los productos **205a,b** y **194g,f** resultantes de la eliminación retro-Michael a partir del oxonitrilo intermedio.

Sin embargo, cuando la reacción se lleva a cabo a partir de los benzoilcinamonitrilos **195a,c,f,g,h**, sólo se forman los correspondientes bencilidencianoacetatos **205c-g** y el benzoilacetoneitrilo **194g** resultantes del proceso retro-Michael (Esquema 67). De todos ellos, **205c** ya era conocido.¹³³



Al seguir la evolución de la reacción por cromatografía en capa fina, puede observarse la presencia de todas las especies señaladas en el Esquema 67. Se trata de un equilibrio desplazado hacia la formación de los bencilidencianoacetatos **205c-g** más insolubles. El hecho de que no se aislen los piranos deseados podría justificarse en función de un equilibrio de precipitación, donde la elevada insolubilidad de los derivados **205c-g** favorece el proceso retro-Michael en el oxonitrilo intermedio frente a su ciclación al correspondiente pirano.

La caracterización de los derivados **204a,b** y **205a-g** se ha realizado utilizando las técnicas analíticas y espectroscópicas habituales.

Los espectros IR de los nuevos derivados sintetizados **204a,b** muestran las bandas típicas de este tipo de compuestos.¹⁴⁷ Las vibraciones de tensión de los enlaces N-H, que se manifiestan normalmente con tres bandas en piranos con grupos CN en la posición 3 del anillo, se ven reducidas a dos cuando el grupo amino se asocia por puentes de hidrógeno con un grupo carbonilo situado en posición 3, como es el caso de los piranos **204a,b**. Estas bandas aparecen a 3440 y 3310 cm^{-1} (**204a**) y 3410 y 3310 cm^{-1} (**204b**). El grupo CN conjugado aparece a 2230 cm^{-1} (**204a**) y 2215 cm^{-1} (**204b**). La banda a 1695 cm^{-1} (**204a**) y 1690 cm^{-1} (**204b**) se atribuye a la tensión $\nu(\text{C}=\text{C})$ del sistema de éter enólico en el anillo de pirano. La banda a 1640 cm^{-1} (**204a**) y 1650 cm^{-1} (**204b**) pertenece a la vibración $\nu(\text{C}=\text{O})$ del éster conjugado. Las dos bandas restantes a 1605 y 1515 cm^{-1} (**204a**) y 1610 y 1535 cm^{-1} (**204b**) provienen de las vibraciones de esqueleto del grupo $\text{C}=\text{C}-\text{NH}_2$, como resultado de vibraciones mixtas a las que contribuyen $\nu(\text{C}=\text{C})$, $\nu(\text{C}-\text{N})$ y $\delta(\text{NH}_2)$. El hecho de que un doble enlace pertenezca al sistema enaminoéster

147. J. Bellanato, F. Florencio, N. Martín, C. Seoane, *J. Mol. Struct.*, **1988**, 172, 63.

quelado origina una disminución en la frecuencia e impide el acoplamiento vibracional entre ambas vibraciones $\nu(\text{C}=\text{C})$ del anillo. Este acoplamiento sí se observa en 4*H*-piranos que contienen el sistema enaminitrilo.¹⁴⁷

Los espectros de ^1H -RMN presentan las señales características para el hidrógeno de la posición 4, que aparece como singlete a 5,19-4,51 ppm, y para el NH_2 como singlete ancho a 6,40-6,24 ppm.

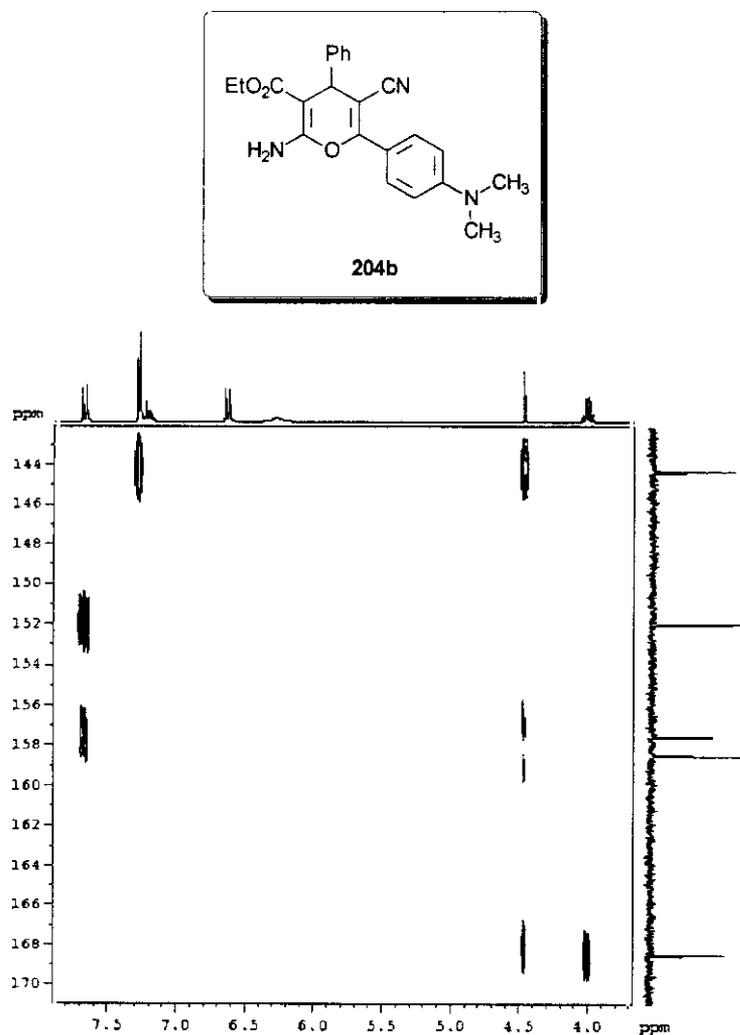


Figura 21 Espectro HMBC del compuesto 204b

Los valores de ^{13}C -RMN aparecen recogidos en la Tabla 10. La asignación de los diferentes carbonos se ha llevado a cabo, al igual que en otras estructuras de 4H-pirano descritas anteriormente, mediante la realización de los ^{13}C acoplados y experimentos DEPT. En los casos en los que no era posible asignar inequívocamente los carbonos C-2 y C-6 se han registrado, además, los experimentos bidimensionales HMBC. En la Figura 21 aparece, como ejemplo representativo, el espectro bidimensional del compuesto **204b**, en el que puede observarse como la señal correspondiente a C-6 (157,5 ppm) correlaciona con los hidrógenos del fenilo unido a él, lo que permite establecer su posición exacta.

Tabla 10. Datos de ^{13}C -RMN para los derivados **204a,b**.

Comp.	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CN	CO ₂ Et
204a	159,3	77,0	34,4	93,7	157,0	117,8	168,6
204b	158,5	78,0	40,0	88,4	157,5	119,2	168,5

En los espectros IR de los compuestos **205a-g**, el grupo CN conjugado aparece a 2230-2220 cm^{-1} y el CO₂Et a 1720-1700 cm^{-1} .

En los espectros de ^1H -RMN puede observarse el hidrógeno vinílico (HC=C) como un singlete a 8,65-8,08 ppm.

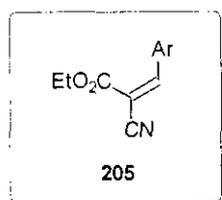
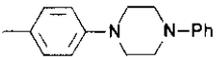
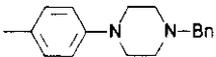
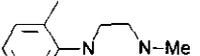
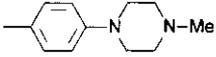


Tabla 11. Datos de ^{13}C -RMN de los productos **205**.

Comp.	Ar	HC=C	C=C(CN)(CO ₂ Et)	CN	CO ₂ Et
205a		152,8	101,4	115,6	162,9
205c		154,7	99,0	116,3	163,1

Tabla 11 (cont.).

Comp.	Ar	HC=C	C=C(CN)(CO ₂ Et)	CN	CO ₂ Et
205d		154,1	96,1	116,9	163,7
205e		154,4	95,9	117,3	164,1
205f		152,7	102,2	115,7	163,0
205g		154,1	95,8	117,0	163,7

Finalmente, la asignación de los diferentes carbonos en los espectros de ¹³C-RMN para los nuevos derivados **205a,c-g** se ha llevado a cabo mediante el registro de experimentos DEPT (Tabla 11). El derivado **205b** no se incluye ya que se trata del ya conocido benzoilcinamato de etilo.

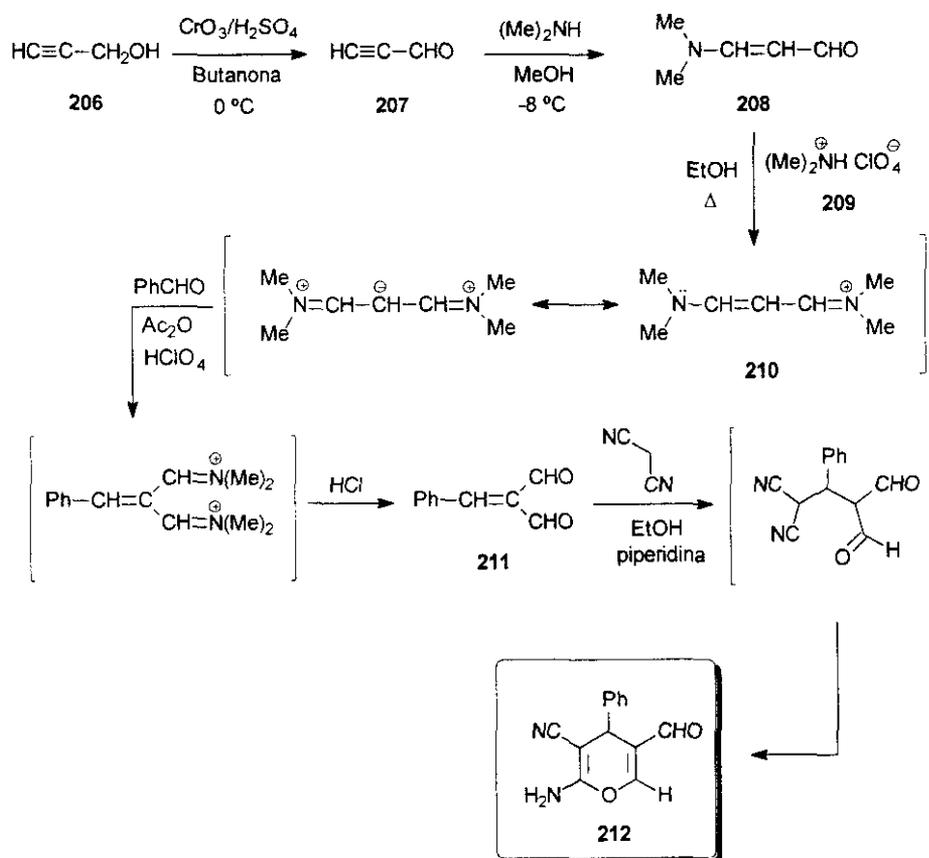
2.1.4. 2-Amino-3-ciano-4-fenil-5-formil-4H-pirano.

En general, los 2-amino-4H-piranos descritos previamente presentaban sustituyentes no fácilmente funcionalizables ya que, incluso el grupo amino común a todos los derivados, posee un marcado carácter imínico. En consecuencia, decidimos preparar 4H-piranos funcionalizados con un grupo formilo en posición 5 del anillo que, además de estabilizar el enolato intermedio previo a la ciclación al sistema piránico, permitiese una posterior funcionalización.

La síntesis de estructuras de 2-amino-4H-pirano con un grupo formilo en la posición 5 del anillo se ha llevado a cabo siguiendo un procedimiento sintético en varias etapas de reacción (Esquema 68). La oxidación del alcohol propargílico **206** utilizando la mezcla oxidante CrO₃/H₂SO₄ a 0 °C da lugar al correspondiente propinal **207**¹⁴⁸ con un rendimiento muy inferior (7%) al descrito en la literatura (91%). Con este resultado, se pensó en la modificación de las condiciones de reacción con la finalidad de mejorar el rendimiento. Así pues, para conseguir en la destilación final una mejor separación entre el propinal (p.e.: 54-57 °C) y el disolvente empleado en la reacción (butanona p.e.: 80 °C), se utilizó un disolvente de mayor punto de ebullición (pentanona p.e.: 102 °C). La destilación se ha llevado a cabo utilizando columnas vigreux de diferentes tamaños y mediante el empleo, en alguna ocasión de una columna de destilación giratoria. En todos los casos el

148. M.G. Veliev, M.M. Guslinov, *Synthesis*, **1980**, 461.

rendimiento obtenido era aproximadamente el mismo. Por otro lado, dado que en el proceso de oxidación se forma una mezcla muy densa difícil de agitar, se probó la utilización de un sistema KPG de agitación mecánica, para conseguir un mayor grado de homogeneidad en la mezcla de reacción, obteniéndose los mismos resultados.



Esquema 68

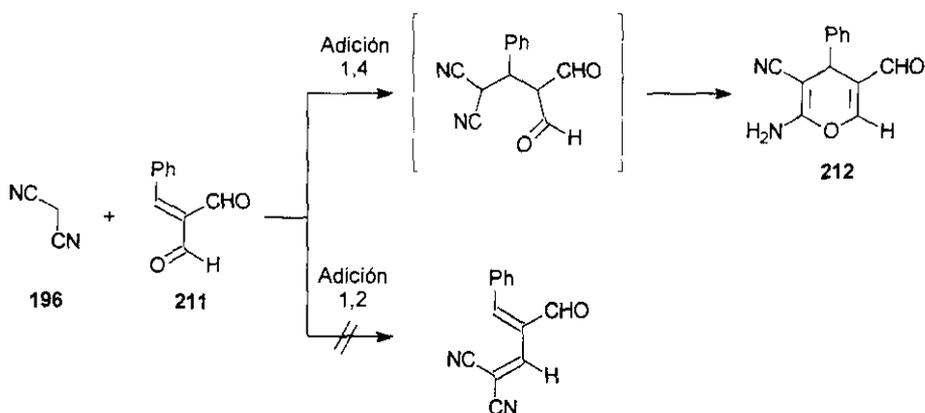
Finalmente, la sustitución del reactivo oxidante por uno diferente como el clorocromato de piridinio (PCC) no produce la oxidación del alcohol al correspondiente aldehído. Así pues, se decidió aplicar las condiciones descritas en la literatura, a pesar del bajo rendimiento obtenido en nuestro caso, ya que se partía de reactivos comercialmente disponibles.

La adición de dimetilamina anhidra a una disolución del propinal **207** en MeOH anhidro da lugar a la formación de 3-dimetilaminopropenal **208**¹⁴⁹ (Esquema 68).

La calefacción a reflujo de **208** y perclorato de dimetilamina **209**¹⁴⁹ en EtOH durante 4 h. origina el perclorato de 3-dimetilaminopropenilidimetilamonio **210**.¹⁴⁹

El tratamiento de una disolución de **210** en Ac₂O a 0 °C con benzaldehído y HClO₄ como catalizador, seguido de hidrólisis en medio ácido (HCl 1:20) conduce a la formación del bencilidenmalonaldehído **211**.¹⁵⁰

Finalmente, la reacción del dialdehído **211** con malononitrilo en las condiciones de catálisis básica habituales da lugar a la formación del nuevo 4*H*-pirano **212** con rendimiento moderado (46%). Cabe destacar en este último paso de reacción que, aun existiendo la posibilidad de una competencia 1,2 vs 1,4 en la adición de malononitrilo al bencilidenmalonaldehído **211**, no se observa la formación del correspondiente producto de adición 1,2, lo que está de acuerdo con resultados previos obtenidos en la bibliografía¹⁵¹ (Esquema 69).



Esquema 69

El derivado **212** ha sido caracterizado mediante las técnicas espectroscópicas y analíticas habituales.

En el espectro IR se observan las bandas típicas del anillo de 4*H*-pirano, así como los grupos CHO y CN conjugados que aparecen a 1665 y 2210 cm⁻¹, respectivamente.

149. S.S. Malhotra, M.C. Whiting, *J. Chem. Soc.*, **1960**, 3812.

150. Z. Arnold, V. Král, D. Dvorák, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 1725.

151. Nazario Martín León, Tesis Doctoral, **1984**.

En el espectro de ^1H -RMN puede verse el aldehído como un singlete a 9,36 ppm. El hidrógeno de la posición 6 del anillo aparece en la zona aromática entre 7,31-7,22 ppm. Los singletes a 4,58 y 4,42 ppm corresponden al grupo NH_2 y al hidrógeno de la posición 4 del anillo, respectivamente.

La asignación de todos los carbonos en el espectro de ^{13}C -RMN ha podido establecerse inequívocamente mediante el empleo de técnicas DEPT y de ^{13}C acoplado (Tabla 12).

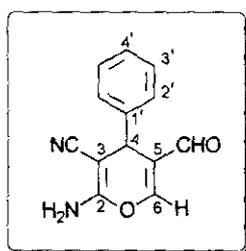


Tabla 12. Datos de ^{13}C -RMN para el 4H-pirano 212.

C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	CN	CHO
158,7	57,6	34,9	121,6	157,3	143,6	128,4	127,4	126,9	119,6	189,7

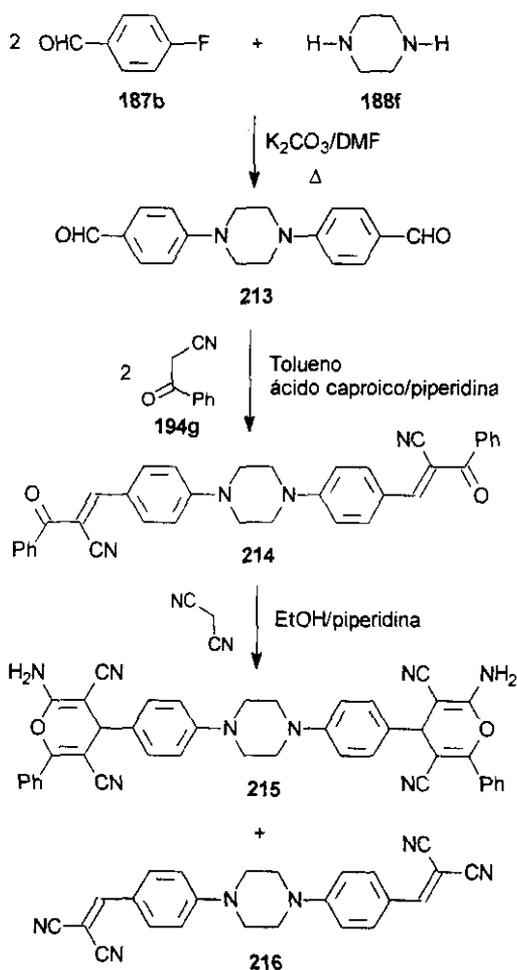
Se han llevado a cabo diferentes ensayos con la finalidad de obtener estructuras análogas a **212** introduciendo grupos arilpiperazina en la posición 4 del anillo, no aislándose en ningún caso el correspondiente pirano. Al igual que en casos anteriores, la formación de productos resultantes de la reacción retro-Michael podría competir con la ciclación al pirano deseado, impidiendo la formación de éste último.

2.1.5. Síntesis de estructuras de bis(4H-pirano).

La funcionalidad simétrica existente en la molécula de piperazina permite llevar a cabo la unión covalente a dos unidades de 4-fluorobenzaldehído, lo que conduce a un dialdehído útil para la preparación de bis(4H-piranos) mediante el esquema general sintético utilizado en nuestro grupo de investigación.

El procedimiento sintético seguido en la obtención de derivados con dos anillos de pirano simétricos en la misma molécula es el que figura en el Esquema 70. Así, la reacción entre el *p*-fluorobenzaldehído **187b** y la piperazina **188f** en una relación estequiométrica 2:1 en DMF a reflujo y utilizando K_2CO_3 da lugar al

dialdehído **213**.¹⁵² El tratamiento de éste con dos equivalentes de benzilacetonitrilo en EtOH/piperidina conduce a **214** con bajo rendimiento, ya que en el proceso también se forma el derivado monocondensado. Sin embargo, cuando la reacción se lleva a cabo en tolueno empleando ácido caproico y piperidina como catalizador, el producto **214** precipita en el medio de reacción con un rendimiento del 94%. La reacción de **214** con malononitrilo en exceso (4 equivalentes) da lugar al bis(pirano) **215**. En el proceso también se aísla el derivado ya conocido **216**,¹⁴³ resultante de una eliminación retro-Michael en el 5-oxonitrilo intermedio. Ambos productos se separan mediante cromatografía en columna sobre sílica gel utilizando como eluyente la mezcla tolueno/AcOEt 4/1 (Esquema 70).



Esquema 70

152. S.N. Thampi, F.W. Schueler, V.B. Haarstad, S.E. O'Quinn, *J. Med. Chem.*, **1967**, *10*, 111.

Todos los compuestos sintetizados en el Esquema 70 han sido caracterizados analítica y espectroscópicamente.

El nuevo *bis*(pirano) **215** presenta, en el espectro IR, las bandas típicas del anillo de 4*H*-pirano. Las señales a 3324 y 3186 cm^{-1} corresponden a $\nu(\text{N-H})$. Los CN conjugados aparecen a 2196 cm^{-1} y la $\nu(\text{C=C})$ de los carbonos C-5 y C-6 aparece a 1675 cm^{-1} . Las dos bandas a 1632 y 1607 cm^{-1} son debidas al sistema enaminoitrilo.

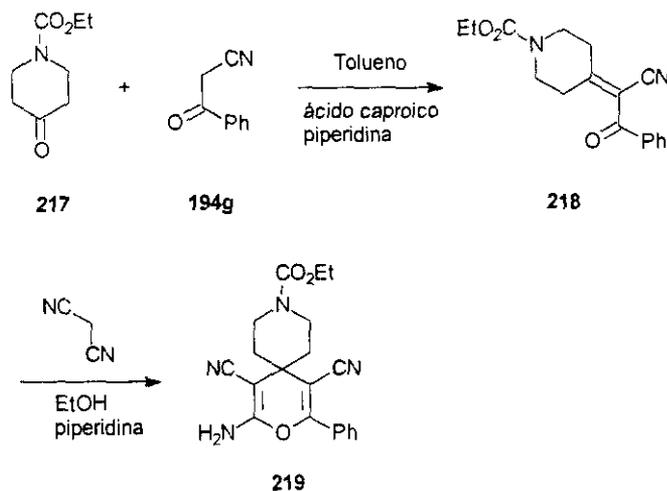
En el espectro de $^1\text{H-RMN}$ pueden observarse las señales características a 4,69 y 4,31 ppm correspondientes a los grupos NH_2 y a los hidrógenos en 4 (H-4 y H-4'), respectivamente.

El espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ no ha podido ser registrado debido a la elevada insolubilidad del producto **215** en los disolventes deuterados utilizados.

Este resultado pone de manifiesto la gran versatilidad sintética que supone la ciclación de 5-oxonitrilos, la cuál permite acceder igualmente a sistemas de *bis*(4*H*-piranos), productos que son poco conocidos en la química de heterociclos.

2.1.6. Espiroderivados. Síntesis de 2-amino-3,5-diciano-6-fenilpirano-4-espiro-4'-(1'-etoxicarbonil)piperidina.

El empleo de cetonas como componente carbonílico en la condensación de Knoevenagel inicial destinada a la obtención 2-amino-4*H*-piranos da lugar a la formación de piranos 4,4'-disustituídos, en particular espiropiranos si se trata de cetonas cíclicas⁵⁹ (Esquema 71).



Esquema 71

En este caso, hemos llevado a cabo la reacción de tipo Knoevenagel a partir de cetonas funcionalizadas con el fin de acceder a sistemas de espiropiranos que presentan una piperidina *N*-funcionalizada en el anillo espiránico. Esta modificación estructural permite acceder a nuevos sistemas derivados de 4*H*-piranos y así, poder evaluar su interés biológico.

En la condensación de Knoevenagel de la *N*-carbetoxipiperidona **217** con benzoilacetonitrilo **194g** se utilizan condiciones más enérgicas que las habituales (EtOH/piperidina) debido a la menor reactividad de cetonas frente a aldehídos. Así, en tolueno a reflujo y utilizando ácido caproico/piperidina se obtiene el compuesto **218**.

En el espectro IR pueden observarse las bandas correspondientes a los grupos CO₂Et y CN a 1703 y 2212 cm⁻¹, respectivamente.

El espectro de ¹³C-RMN muestra la existencia, en disolución, de un equilibrio ceto-enólico. Este equilibrio se observa tanto en CDCl₃ como en DMSO y es la causa de que en el espectro de ¹H-RMN aparezcan numerosas señales, tanto en la zona aromática como en la alifática, lo que hace muy difícil su asignación.

La adición Michael de malononitrilo al derivado **218** en las condiciones habituales (EtOH/piperidina) conduce al espiropirano **219**, caracterizado mediante las técnicas analíticas y espectroscópicas habituales.

En el espectro IR pueden observarse las bandas entre 3380-3200 cm⁻¹ correspondientes a ν(N-H). Los grupos CN aparecen a 2220 y 2200 cm⁻¹ y el CO₂Et a 1690 cm⁻¹. La ν(C=C) de los carbonos C-5 y C-6 se sitúa a 1670 cm⁻¹. Las bandas a 1635 y 1610 cm⁻¹ corresponden al sistema enamionitrilo.

En el espectro de ¹H-RMN, el NH₂ aparece como un singlete ancho a 7,35 ppm. La diferencia con el resto de piranos descritos hasta el momento es la desaparición de la señal característica del hidrógeno de la posición 4 del anillo.

Los datos de ¹³C-RMN se recogen en la Tabla 13. Nuevamente, la asignación de los diferentes carbonos se ha llevado a cabo mediante experimentos de ¹³C acoplado y por comparación con otros piranos sintetizados.

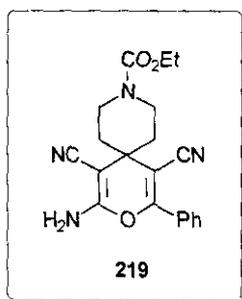


Tabla 13. Datos de ^{13}C -RMN para el compuesto **219**.

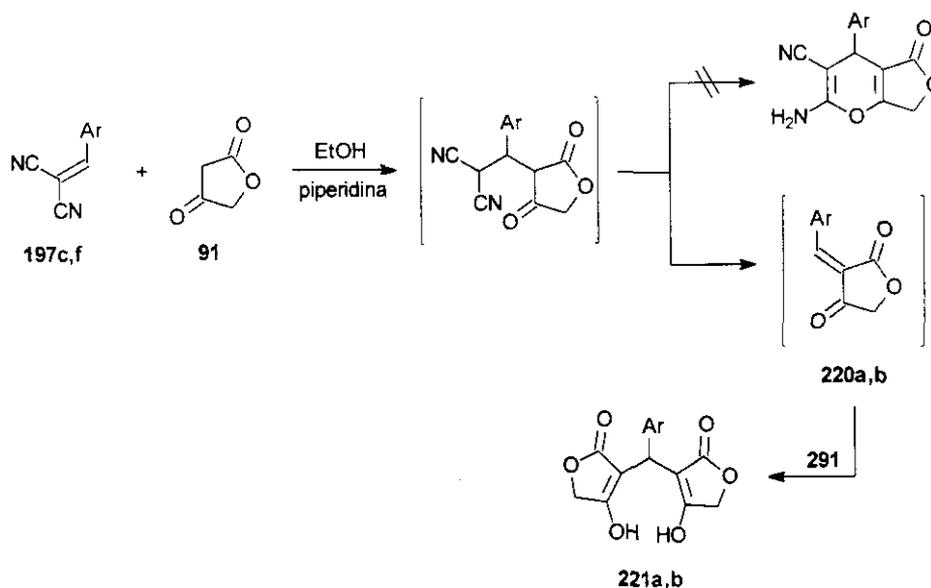
C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CN	CO ₂ Et
160,4	58,6	32,5	95,1	159,1	119,9 117,2	154,6

Se han llevado a cabo diversos intentos con la finalidad de modificar la sustitución sobre el nitrógeno en el derivado **219**. Así, el cambio del grupo éster por un bencilo, utilizando *N*-bencilpiperidona da lugar a una mezcla en la que ninguno de los productos aislados corresponde a la estructura de *4H*-pirano deseada. Este resultado puede resultar sorprendente dada la distancia existente entre el grupo N-CO₂Et de la piperidina y los centros reactivos en la creación del anillo de *4H*-pirano. Sin embargo, a lo largo de esta memoria ya se ha visto que la formación del anillo de *4H*-pirano puede verse dificultada por la competencia de las reacciones de tipo retro-Michael y retro-Knoevenagel, así como por problemas de solubilidad de productos y reactivos que pueden desplazar el equilibrio en el sentido no deseado. Este efecto es especialmente notable en algunos casos que presentan grupos voluminosos en posición 4 del anillo piránico.

2.1.7. Reacción de arilidenmalononitrilos con ácido tetrónico. Formación de derivados de *bis*[4-hidroxi-2(5*H*)furanona].

El interés biológico que presentan determinadas estructuras de pirano fusionadas con el anillo de 2-furanona nos ha llevado a realizar intentos de preparación de las mismas introduciendo, además, el sustituyente arilpiperazina en la posición 4 del anillo de pirano. Para ello se ha seguido el procedimiento descrito en la bibliografía por nuestro grupo de investigación (Esquema 72).⁷³ La reacción de los bencilidenmalononitrilos **197c,f** con la furandiona (ácido β-tetrónico) **91** no da lugar a la formación del pirano deseado. La adición Michael inicial daría lugar a la formación del 5-oxonitrilo intermedio, el cuál experimentaría una eliminación retro-Michael para dar **220a,b**. La reacción de **220a,b** con el ácido tetrónico **254** presente en el medio conduciría a la formación de los compuestos finales **221a,b**.

El proceso parece estar condicionado por la naturaleza electrónica del sustituyente arilo. Tal y como se describe en la bibliografía,⁷³ la reacción no tiene lugar con sustituyentes fuertemente electrodonadores (MeO) sobre el grupo arilo ni con grupos heteroarilo, tales como furilo y pirrolilo. Así pues, el resultado obtenido podría justificarse en función del carácter electrodonador de las arilpiperazinas que impiden la ciclación del oxonitrilo al correspondiente pirano, favoreciendo, en su lugar, la eliminación retro-Michael que conduce a los derivados **221a,b**.



Esquema 72

Los nuevos derivados obtenidos han sido caracterizados analítica y espectroscópicamente.

La ausencia en el espectro de $^1\text{H-RMN}$ del singlete ancho característico del grupo NH_2 nos indujo a pensar que en el proceso no se estaba formando una estructura de 2-aminopirano. El resto de señales encontradas parecían indicar la formación de las estructuras **221a,b** señaladas. La presencia en el espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ de una sola señal correspondiente a un sólo grupo CO lactónico (Tabla 15), así como las bandas entre $3400\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$ debidas al grupo OH confirman la estructura enólica propuesta. En los espectros IR se observan, además, las bandas correspondientes a la $\nu(\text{C=O})$ del grupo lactona a 1720 cm^{-1} (**221a**) y 1740 cm^{-1} (**221b**) y a la $\nu(\text{C=C})$ a 1630 cm^{-1} (**221a**) y 1635 cm^{-1} (**221b**).

Los datos más representativos de $^1\text{H-RMN}$ y de $^{13}\text{C-RMN}$ aparecen en las Tablas 14 y 15, respectivamente. La asignación de los carbonos en los espectros de $^{13}\text{C-RMN}$ se ha llevado a cabo mediante el registro de experimentos DEPT y de ^{13}C acoplado.

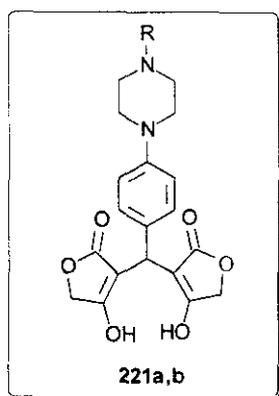


Tabla 14. Datos de $^1\text{H-RMN}$ de los compuestos **221a,b**. Desplazamientos químicos (ppm) y constantes de acoplamiento (Hz).

Comp.	R	Aromáticos	CH	CH ₂ O	CH ₂ N
221a	Me	7,11 (d), 2H $J = 8,4$ 6,81 (d), 2H $J = 8,4$	4,37 (s), 1H	4,29 (s), 4H	3,37-3,26 (m), 8H
221b	Bn	7,12 (d), 2H $J = 8,4$ 6,80 (d), 2H $J = 8,4$	4,37 (s), 1H	4,29 (s), 4H	3,35-3,20 (m), 8H

Tabla 15. Datos de $^{13}\text{C-RMN}$ de los derivados **221a,b**.

Comp.	CO ₂	C=C(OH)(CH ₂)	(CO ₂)(CH)C=C	CH ₂ O	CH ₂ N	CH
221a	180,3	176,5	97,6	67,2	52,0 45,9	31,1
221b	180,7	176,9	98,0	67,7	50,6 46,1	31,6

2.1.8. Estudio de 2-amino-4H-piranos mediante espectrometría de masas.

Los 2-amino-4H-piranos sintetizados muestran iones moleculares M^{*+} de baja intensidad, como puede observarse en el ejemplo mostrado en la Figura 22.

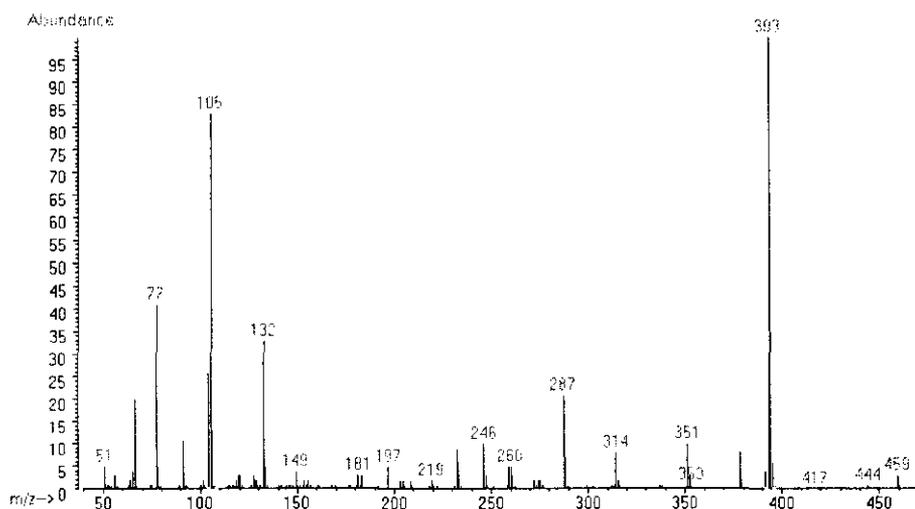
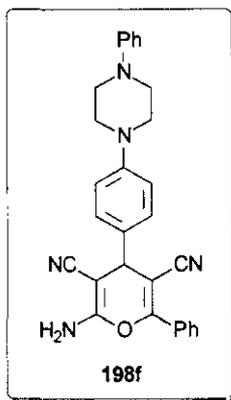
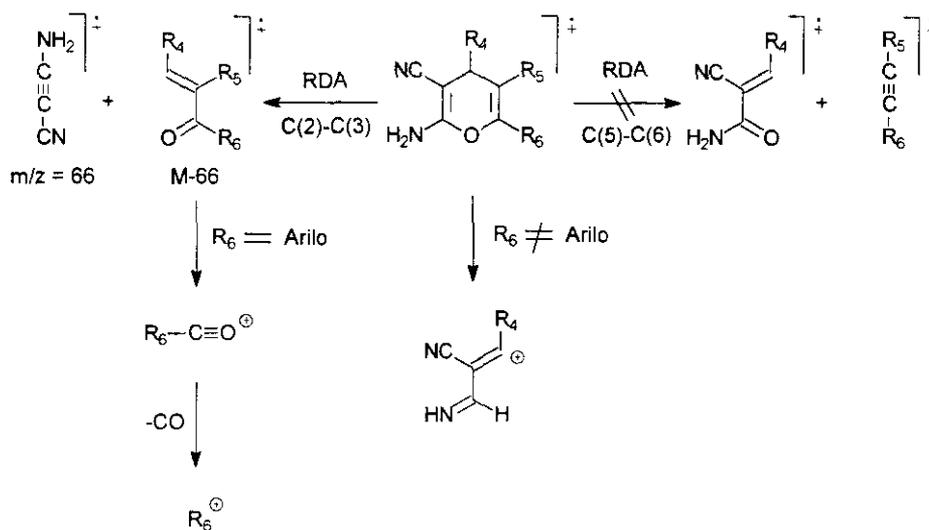


Figura 22. Espectro de masas del derivado **198f**

La fragmentación principal es una retro Diels-Alder sobre el enlace C(2)-C(3) del anillo de pirano. El fragmento diénico $[M-66]$ se observa muy fácilmente, e incluso el fragmento énico (en este caso la cianoetilamina) $m/z = 66$ también es observable. Sin embargo, y de forma sorprendente, la retro Diels-Alder no se produce sobre el enlace C(5)-C(6) del anillo piránico en ninguna extensión detectable (Esquema 73).

La presencia de un grupo arilo en posición 6 favorece, claramente, la retro-Diels-Alder sobre el enlace C(2)-C(3) con formación de un dieno muy estable.

Dicho fragmento diénico es responsable de los iones que aparecen en la zona baja de masas. Así, los iones $m/z = 105$ y $m/z = 77$ son debidos a fragmentaciones sencillas en el dieno dando lugar a especies muy estables como el catión benzoilo y sus productos de fragmentación (catión fenilo) (Esquema 73).



RDA : retro Diels-Alder

Esquema 73

Debe hacerse mención, asimismo, de ciertos fragmentos originados por rotura del anillo de piperazina en aquellos piranos con grupos arilpiperazina en la posición 4. Dichos iones, aunque significativos por su origen, se detectan con muy baja abundancia relativa. Algunos de estos fragmentos aparecen recogidos en la Figura 23.

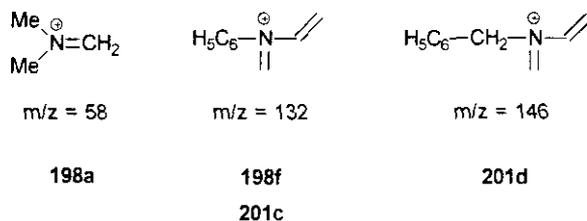


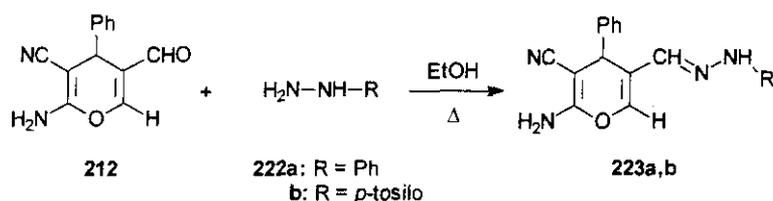
Figura 23

2.2. REACTIVIDAD DE 2-AMINO-4H-PIRANOS.

2.2.1. Reactividad del 2-amino-3-ciano-4-fenil-5-formil-4H-pirano **212**. Adición 1,2 vs 1,4.

El nuevo 2-amino-4H-pirano **212** es un reactivo muy versátil y útil para la derivatización de estructuras de pirano, debido a la presencia de un grupo aldehído en la posición 5 del mismo. Así, se pensó en la transformación de dicho aldehído en las correspondientes bases de Schiff por tratamiento de **212** con diferentes aminas.

La reacción de fenilhidrazina **222a** y *p*-tosilhidrazida **222b** en EtOH a reflujo durante 2-5 h. con el pirano **212** transcurre a través de un proceso de adición 1,2 sobre el grupo aldehído para dar las correspondientes hidrazonas **223a** y *p*-tosilhidrazona **223b** (Esquema 74).



Esquema 74

Los productos **223a,b** precipitan en el medio de reacción con rendimientos moderados (41-65%) y elevada pureza.

En los espectros IR pueden observarse las bandas de $\nu(\text{N-H})$ del grupo hidrazona y del NH_2 entre $3480\text{-}3180\text{ cm}^{-1}$. A 2200 cm^{-1} aparece el CN conjugado. La $\nu(\text{C}=\text{C})$ de los carbonos C-5 y C-6 se sitúa a 1670 cm^{-1} . Las diferentes bandas entre $1640\text{-}1590\text{ cm}^{-1}$ son debidas a la $\nu(\text{C}=\text{N})$ del enlace imínico, así como al sistema enamionitrilo.

En los espectros de $^1\text{H-RMN}$, los hidrógenos de los enlaces $\text{HC}=\text{N}$ y $\text{HC}=\text{C}$ aparecen junto con los aromáticos en el multiplete a 7,35-6,65 ppm (**223a**) y 7,45-7,01 ppm (**223b**). En **223a**, el sustituyente NH_2 también aparece en el multiplete de la zona aromática entre 7,35-6,65 ppm, mientras que en **223b** aparece diferenciado como un singlete ancho a 6,89 ppm. El hidrógeno de la posición 4 aparece como singlete a 4,40 ppm (**223a**) y 4,13 ppm (**223b**).

Los datos de $^{13}\text{C-RMN}$ recogidos en la Tabla 16 han sido asignados mediante técnicas DEPT y de ^{13}C acoplado.

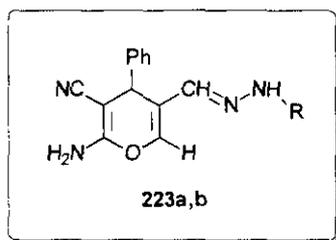


Tabla 16. Datos de ^{13}C -RMN para los derivados 223a,b.

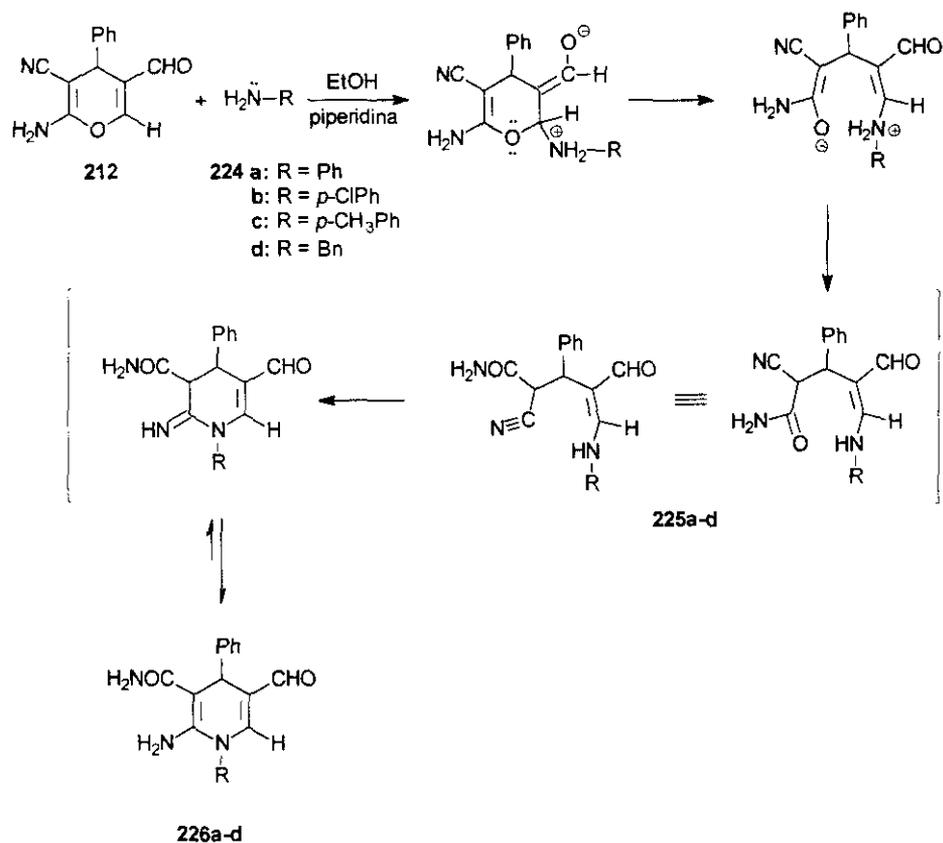
Comp.	R	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	HC=N	CN
223a		159,1	57,0	36,7	117,6	132,5	140,0	119,9
223b		159,2	56,7	35,9	116,3	135,5	142,5	119,6

La asignación de C-6 y HC=N no es posible establecerla mediante las técnicas señaladas anteriormente. Ambos carbonos aparecen en los espectros de ^{13}C acoplados como dupletes con una constante de acoplamiento entre 160-196 Hz. La asignación final indicada en la Tabla 16 sería la más probable teniendo en cuenta los valores teóricos calculados para cada carbono, los cuáles predicen un mayor desapantallamiento para el HC=N frente a HC=C (C-6).

Inesperadamente, la reacción del mismo pirano **212** con aminas tales como anilina **224a**, *p*-cloroanilina **224b**, *p*-toluidina **224c** y *p*-bencilamina **224d** en las mismas condiciones de reacción señaladas en el Esquema 74, no conduce a la formación de las correspondientes bases de Schiff. En su lugar se obtienen las 1,4-dihidropiridinas *N*-sustituidas resultantes de una reacción de transformación de anillo, tal y como se refleja en el Esquema 75. La formación de las dihidropiridinas **226a-d** puede justificarse mediante el proceso señalado en el Esquema 74. A diferencia de las hidrazinas **222a,b** utilizadas anteriormente, las aminas **224a-d** dan lugar a una adición 1,4 sobre el aldehído formándose los intermedios de cadena abierta **225a-d**. Éstos experimentan una ciclación *6-exo-dig* al sistema de dihidropiridina final **226a-d** a través del ataque nucleófilo del grupo NH al grupo CN.

Así pues, dependiendo de la amina utilizada, se establece una competencia entre un proceso de adición 1,2 frente a una adición 1,4 en el sistema carbonílico α,β -insaturado contenido en el pirano **212**. Cuando se utilizan aminas del tipo hidrazina (**222a,b**) se produce una adición 1,2 debido a que las hidrazonas formadas **223a,b** son productos muy estables que se forman rápidamente y precipitan en el medio de reacción. En el caso de aminas del tipo anilina y

derivados (**224a-d**), las bases de Schiff resultantes de la adición 1,2 no serían tan estables como en el caso de las hidrazonas, produciéndose una adición 1,4 conjugada que da lugar a las 1,4-dihidropiridinas **226a-d**.



Esquema 75

Las nuevas dihidropiridinas **226a-d** han sido caracterizadas mediante las técnicas analíticas y espectroscópicas habituales.

En los espectros IR pueden observarse dos bandas entre 1680-1625 correspondientes a los grupos CONH₂ y CHO.

Los datos de ¹H-RMN más significativos aparecen en la Tabla 17.

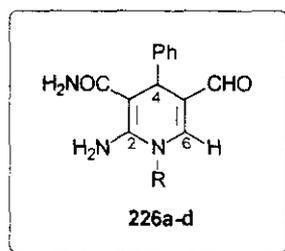


Tabla 17. Datos de $^1\text{H-RMN}$ de los compuestos **226a-d**.

Comp.	R	NH ₂	CONH ₂	CHO	H-4	Aromáticos/ H-6
226a	Ph	4,98 (s)	6,84 (s)	9,15 (s)	4,82 (s)	7,53-7,24 (m)
226b	<i>p</i> -ClPh	5,00 (s)	6,82 (s)	9,18 (s)	4,83 (s)	7,57-7,26 (m)
226c	<i>p</i> -CH ₃ Ph	5,00 (s)	6,83 (s)	9,15 (s)	4,80 (s)	7,51-7,26 (m)
226d	Bn	4,95 (s)	6,83 (s)	9,17 (s)	4,80 (s)	7,43-7,21 (m)/ 6,78 (s)

El desplazamiento químico del hidrógeno en posición 6 del anillo (H-6) sólo es posible determinarlo para **226d** como un singlete a 6,78 ppm. En los derivados **226a-c** la señal correspondiente a H-6 aparece dentro del multiplete aromático.

La asignación de las señales de $^{13}\text{C-RMN}$ se ha llevado a cabo mediante las técnicas DEPT y de ^{13}C acoplado (Tabla 18). La asignación de C-6 en este tipo de derivados se establece fácilmente mediante experimentos DEPT. Sin embargo, el desplazamiento químico para C-2 no ha podido establecerse inequívocamente, ya que el carbono del anillo aromático unido al nitrógeno de la dihidropiridina (C_{ipso}) aparece muy próximo a C-2. En los espectros de ^{13}C acoplados ambos carbonos (C-2 y C_{ipso}) aparecen como sistemas multiplete, a veces solapando con otras señales, lo que hace muy difícil su asignación exacta. Este problema ha podido resolverse, al igual que para los 4*H*-piranos anteriormente descritos, mediante la aplicación de técnicas bidimensionales HMBC.

Tabla 18. Datos de $^{13}\text{C-RMN}$ de los derivados **226a-d**.

Comp.	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CONH ₂	CHO	C _{ipso}
226a	149,9	80,7	34,8	120,4	147,9	171,4	188,7	146,6
226b	150,5	80,7	36,6	121,3	145,6	172,1	188,3	144,8
226c	151,0	80,1	36,6	120,7	146,4	172,3	188,4	145,1
226d	150,2	80,9	34,4	120,0	148,8	164,4	171,3	146,3

El espectro HMBC correspondiente al compuesto **226c** aparece, como ejemplo, en la Figura 24. Puede observarse como el C_{ipso} (145,1 ppm) correlaciona con los protones aromáticos del fenilo al que pertenece, mientras que C-2 (151,0 ppm) lo hace con el protón de la posición 4, al igual que C-6 (146,4 ppm).

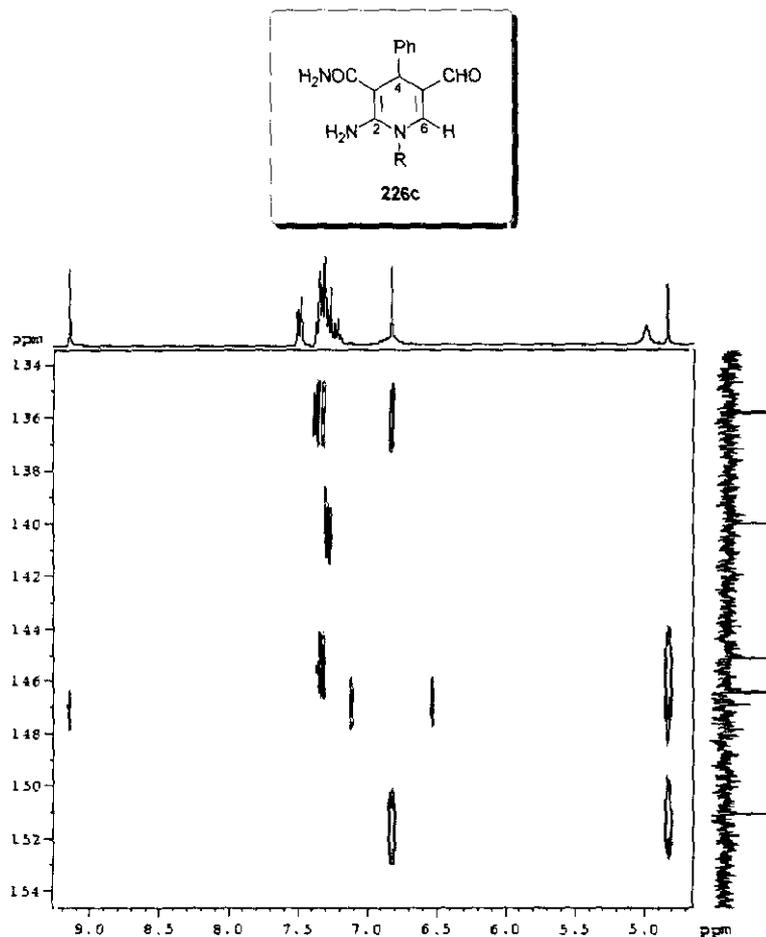
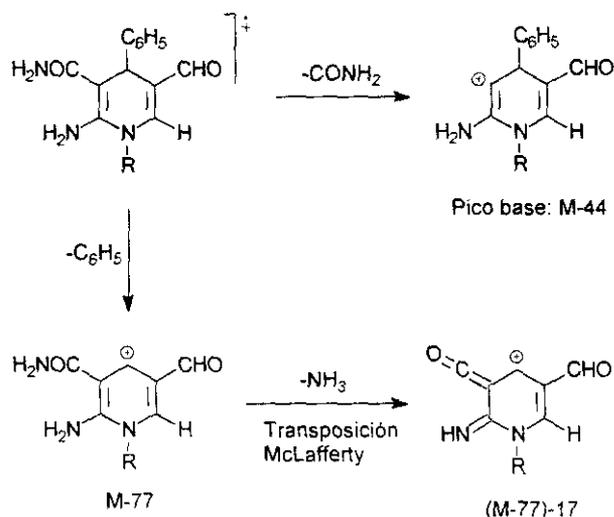


Figura 24. Espectro HMBC del compuesto **226c**

2.2.1.1. Estudio de los derivados **226** mediante espectrometría de masas.

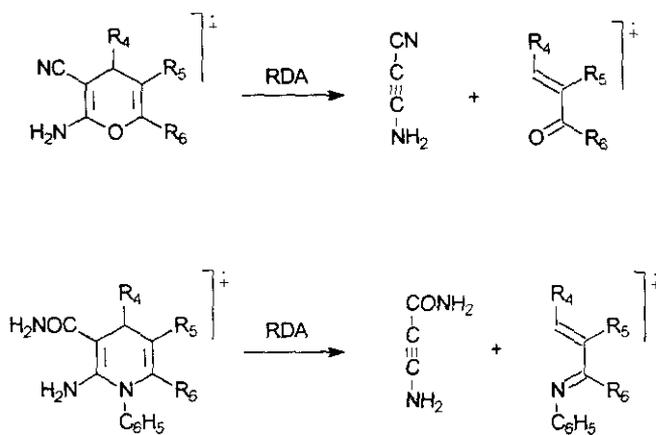
Las *N*-arildihidropiridinas presentan sustanciales diferencias en sus espectros de masas en comparación con los piranos. Así, mientras que los piranos experimentaban procesos retro-Diels Alder importantes, las dihidropiridinas, por el contrario, no sufren dicha fragmentación. Se observan pérdidas de CONH_2 (M-44) y del sustituyente en C-4. Dicha pérdida queda de manifiesto, pues tanto **226a** como **226c** sufren una eliminación de radical fenilo, lo que imposibilita que sea el

sustituyente en el nitrógeno el que se pierda. Cabe destacar que el fragmento originado por la pérdida de $C_6H_5^+$ experimenta a continuación una transposición de McLafferty, con estado de transición de seis eslabones, perdiendo NH_3 . Dicha fragmentación es idéntica al llamado efecto orto en los derivados 1,2-bencénicos (Esquema 76).



Esquema 76

El compuesto **226d** al poseer un grupo bencilo, aunque también sufre las fragmentaciones ya descritas, da lugar como pico base al ión $m/z = 91$ ($C_7H_7^+$).



Esquema 77

Según la bibliografía, la reacción de retro-Diels Alder es muy característica de piranos, siendo mucho menos frecuente en heterociclos nitrogenados.¹⁵³ Ello puede ser debido a la diferente estabilidad de los fragmentos diénicos que se forman en el proceso (Esquema 77). La estabilidad de la cetona α,β -insaturada que se forma en la retro-Diels Alder de piranos es mayor que la del fragmento de 1-azadieno de la dihidropiridina.

En la Figura 25 aparece el espectro de masas del compuesto **226c** donde pueden observarse los picos característicos comentados anteriormente.

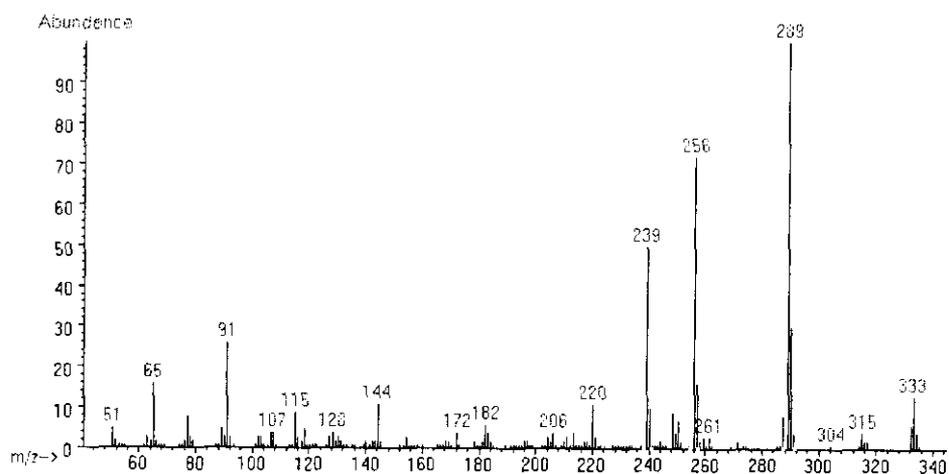
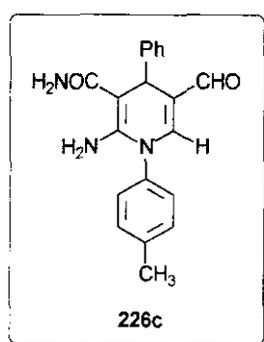


Figura 25. Espectro de masas del derivado **226c**

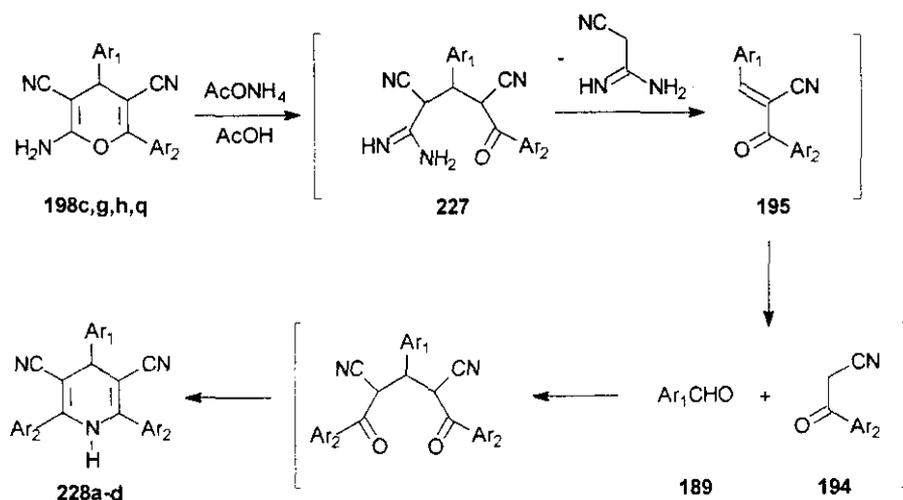
153. F.Turecek, V. Hanus, *Mass Spectrom. Rev.*, **1984**, 3, 85.

2.2.2. Transformaciones del anillo de 2-amino-4H-pirano en otros sistemas heterocíclicos.

Se ha llevado a cabo la síntesis de diferentes sistemas heterocíclicos nitrogenados por transformación de anillos de pirano, siguiendo el procedimiento sintético descrito en la bibliografía por nuestro grupo de investigación.¹¹¹

2.2.2.1. Obtención de 1,4-dihidropiridinas. Oxidación a las correspondientes piridinas.

La obtención de dihidropiridinas se ha llevado a cabo por reacción en AcOH/AcONH₄ a reflujo de los piranos **198c,g,h** descritos en la presente memoria y del pirano ya conocido **198q**,¹⁵⁴ el cuál presenta un grupo 3-piridilo en la posición 4 del anillo piránico (Esquema 78).



Esquema 78

Tal y como se describe en la literatura,¹¹¹ el tipo de transformación que experimenta el anillo de pirano viene determinado por su esquema de sustitución. Cuando el pirano de partida contiene en su estructura sendos grupos CN en las posiciones 3 y 5 del anillo, el tratamiento con AcONH₄ en AcOH da lugar a 1,4-dihidropiridinas. El proceso puede entenderse a través del ataque nucleófilo del amoníaco al anillo de pirano **198c,g,h,q** protonado para dar la amidina intermedia **227**. Ésta experimenta una eliminación retro-Michael para dar el benzoilcinamonitrilo **195**, el cuál descompone en el aldehído **189** y la ω-

154. N. Martín, M. Quinteiro, C. Seoane, J.L. Soto, *Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*, **1987**, *81*, 281.

cianoacetofenona **194**. La reacción de estos compuestos en una relación molar 1:2, seguida de ciclación promovida por el amonio origina las 1,4-dihidropiridinas **228a-d**.

Las nuevas dihidropiridinas obtenidas se han caracterizado mediante las técnicas espectroscópicas y analíticas habituales.

En los espectros IR pueden observarse, entre otras, las bandas correspondientes a la $\nu(\text{N-H})$ entre $3649\text{-}3043\text{ cm}^{-1}$ y la correspondiente al grupo CN conjugado que aparece en el intervalo $2230\text{-}2198\text{ cm}^{-1}$ (Tabla 19).

En los espectros de $^1\text{H-RMN}$, el hidrógeno de la posición 4 (H-4) aparece como un singlete ancho entre $10,24\text{-}10,06\text{ ppm}$ (Tabla 19).

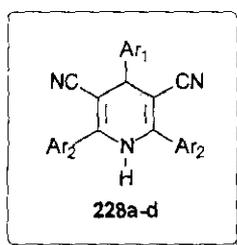


Tabla 19. Datos espectroscópicos de las 1,4-dihidropiridinas **228a-d**.

Comp.	Ar ₁	Ar ₂	$\nu_{\text{N-H}} (\text{cm}^{-1})^a$	$\nu_{\text{CN}} (\text{cm}^{-1})$	$\delta(\text{H-4})$	$\delta(\text{N-H})^b$
228a		Ph	3540 3180 3080	2215	4,52 (s)	10,06 (s)
228b		Ph	3280 3220 3110	2230	4,51 (s)	10,06 (s)
228c		Ph	3275 3223 3080	2203	4,58 (s)	10,09 (s)
228d		Ph	3649 3153 3043	2198	4,87 (s)	10,24 (s)

^a Esta señal aparece junto a bandas de acoplamiento.

^b Señal ancha.

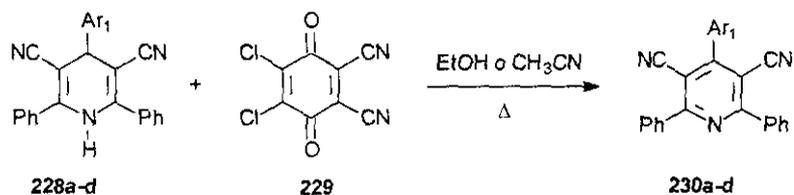
Los datos de $^{13}\text{C-RMN}$ aparecen recogidos en la Tabla 20.

Tabla 20. Datos de ^{13}C -RMN de los compuestos **228a-d**.

Comp.	C-2	C-3	C-4	CN
228a	148,4	83,8	41,6	119,7
228b	148,4	83,8	41,6	119,7
228c	148,5	83,5	41,7	119,4
228d	149,2	82,0	40,0	118,8

La asignación de los desplazamientos químicos para los diferentes carbonos se ha llevado a cabo mediante técnicas DEPT y de ^{13}C acoplado.

La oxidación de las 1,4-dihidropiridinas **228a-d** con 2,3-diciano-5,6-dicloro-*p*-benzoquinona (DDQ) **229** da lugar a las correspondientes piridinas simétricas **230a-d** (Esquema 79).



Esquema 79

Los datos espectroscópicos de ^{13}C -RMN figuran en la Tabla 21.

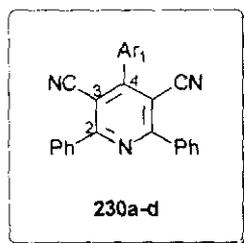
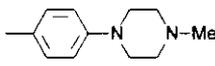
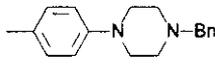
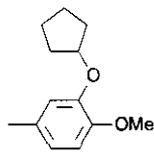
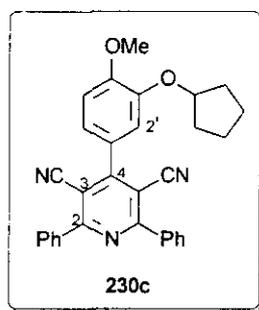


Tabla 21. Datos de ^{13}C -RMN de las piridinas **230a-d**.

Comp.	Ar ₁	C-2	C-3	C-4	CN
230a		162,6	105,7	158,8	116,5
230b		162,9	106,0	159,1	116,8
230c		163,4	106,0	160,2	116,3
230d		163,4	105,8	156,8	115,5

La posición exacta de los carbonos C-2 y C-4 del anillo central de piridina no ha podido establecerse inequívocamente. Ambos carbonos aparecen en los espectros de ^{13}C acoplado como sistemas multiplete muy similares. Los cálculos teóricos predicen un mayor desapantallamiento para C-2, pero la diferencia tan pequeña en el valor de los desplazamientos químicos entre C-2 y C-4 impide su asignación exacta. Al igual que en casos anteriores, el problema puede resolverse mediante la aplicación de técnicas HMBC. En la Figura 26 aparece el espectro bidimensional para el compuesto **230c**, donde puede observarse como el carbono C-4 del anillo de piridina correlaciona con el protón H-2' del fenilo, el cuál aparece en el espectro de ^1H -RMN como un duplete con una constante de acoplamiento de 2,20 Hz. Esto permite establecer la asignación de la señal a 160,2 ppm como la correspondiente a dicho carbono C-4.



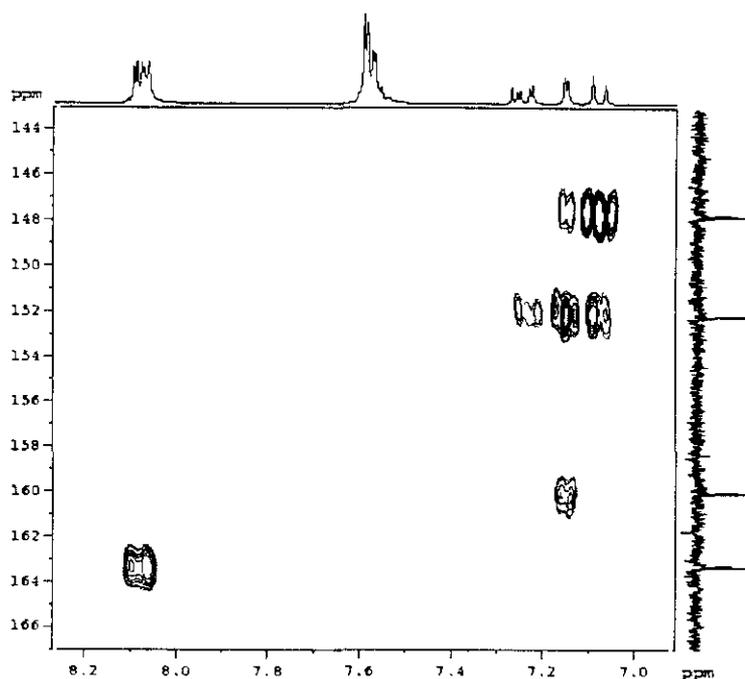
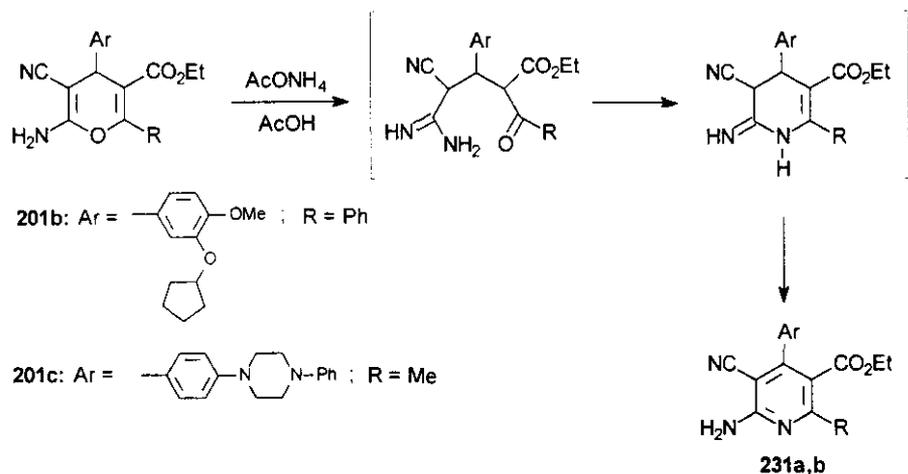


Figura 26. Espectro HBCM del derivado 230c

2.2.2.2. Obtención de piridinas.

Cuando el 4*H*-pirano contiene en su estructura un grupo ciano en la posición 3 y un éster en 5, el tratamiento con AcONH_4 en AcOH da lugar a un proceso diferente al descrito en el apartado 2.2.2.1., conduciendo a la formación de piridinas que presentan el mismo esquema de sustitución que el anillo de 4*H*-pirano del que provienen. Así, la reacción de los piranos **201b,c** con AcONH_4 en AcOH a reflujo da lugar a la formación de una amidina intermedia, la cuál experimenta una ciclación que conduce a las 2-aminopiridinas **231a,b** (Esquema 80).

La diferencia de comportamiento entre los distintos piranos empleados puede atribuirse al mayor carácter electroattractor del grupo CN respecto al CO_2Et , como así lo muestran los valores de pK_a de ω -cianoacetofenonas⁶⁷ y benzoilacetatos de etilo.⁶⁸ Así, si el pirano de partida contiene un grupo CN en la posición 5, se favorece la descomposición retro-Michael y se obtienen las 1,4-dihidropiridinas **228a-d**. Por el contrario, si el pirano contiene un grupo etoxicarbonilo en dicha posición 5, la descomposición es más difícil, produciéndose la ciclación que lleva a la formación de las 2-aminopiridinas **231a,b**.



Esquema 80

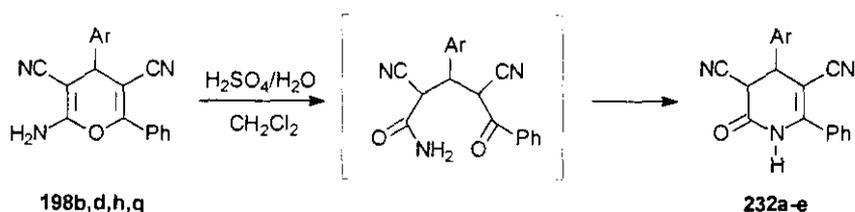
Las nuevas piridinas **231a,b** que presentan grupos arilo de interés biológico tales como derivados de arilpiperazina o arilciclopentiloxi, han sido caracterizadas mediante las técnicas analíticas y espectroscópicas habituales.

Ambos derivados muestran, en los espectros IR, las bandas de $\nu(\text{N-H})$ por encima de 3000 cm^{-1} , la banda correspondiente al grupo CN a 2210 cm^{-1} (**231a**) y 2220 cm^{-1} (**231b**) y la correspondiente al grupo CO_2Et a 1649 cm^{-1} (**231a**) y 1718 cm^{-1} (**231b**).

En el espectro de $^1\text{H-RMN}$ puede observarse la señal característica del grupo NH_2 como un singlete a $5,47\text{ ppm}$ (**231a**) y para el compuesto **231b** aparece en el multiplete aromático entre $7,24\text{-}6,80\text{ ppm}$. El diferente desplazamiento químico observado en uno y otro derivado se debe al registro del espectro en CDCl_3 para **231a** y en DMSO para **231b**. El espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ del compuesto **231b** no ha podido ser registrado debido a su elevada insolubilidad en los disolventes deuterados ensayados.

2.2.2.3. Obtención de dihidropiridonas. Oxidación a piridonas.

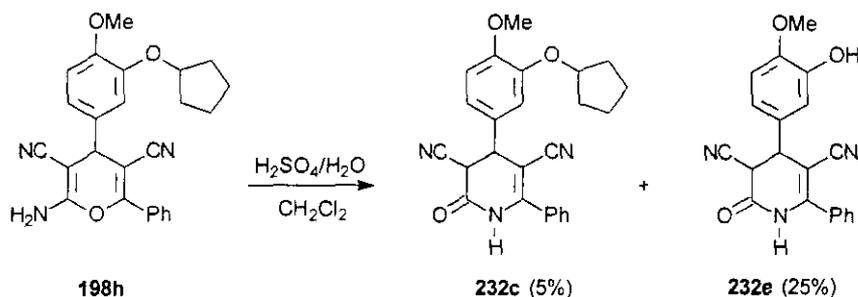
A diferencia de lo ocurrido en la reacción con acetato amónico en ácido acético, el tratamiento de 2-amino-4H-piranos con ácidos conduce, independientemente de su esquema de sustitución, a las correspondientes dihidropiridonas¹¹¹ (Esquema 81).



Esquema 81

No ha sido posible la obtención de las 3,4-dihidropiridonas **232a-e** a partir de los piranos **198b,d,h,q** utilizando H_2SO_4 como medio de reacción¹¹¹ debido a que, en medios fuertemente ácidos, los anillos nitrogenados de piperazina se protonan complicándose notablemente el aislamiento de las correspondientes dihidropiridonas.

Finalmente, atendiendo a la experiencia aportada por la empresa Janssen en Toledo en una serie de reacciones de tipo Friedel-Crafts, la reacción se ha llevado a cabo disolviendo el pirano en CH_2Cl_2 y adicionando H_2SO_4 en cantidades equivalentes (Esquema 81). El proceso transcurre mediante el ataque nucleófilo del agua al anillo de pirano protonado **198b,d,h,q**, originando un intermedio de cadena abierta, el cuál mediante una ciclación da lugar a las 3,4-dihidropiridonas **232a-e** como una mezcla de diastereoisómeros. El tratamiento ácido de **198h** da lugar a la formación de la dihidropiridona **232c** (5%) junto con el derivado mayoritario **232e** (25%), en el que se ha perdido la unidad de ciclopentilo originando un grupo OH (Esquema 82).



Esquema 82

Los nuevos derivados obtenidos **232a-e** presentan en los espectros IRTF varias bandas correspondientes a $\nu(\text{N-H})$ a $3433\text{-}3057\text{ cm}^{-1}$. El grupo CN aparece a $2212\text{-}2201\text{ cm}^{-1}$ y el CO a $1736\text{-}1693\text{ cm}^{-1}$. La banda $\nu(\text{C=C})$ se sitúa a $1626\text{-}1610\text{ cm}^{-1}$ (Tabla 22).

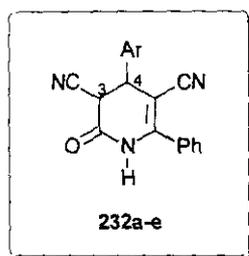


Tabla 22. Datos de IR para los derivados **232a-e**. Frecuencias (cm^{-1}).

Comp.	Ar	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{CN})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=C})$
232a		3209 3121	2208	1693	1622
232b		3230	2208	1718	1610
232c		3246 3194	2201	1736	1618
232d		3402 3057	2203	1716	1626
232e		3433 ^a 3211 3101	2212	1709	1624

^a En esta zona también aparece la banda correspondiente a $\nu(\text{O-H})$.

Los espectros de $^1\text{H-RMN}$ muestran la existencia de los derivados **189a-e** como una mezcla de dos parejas de diastereoisómeros aproximadamente en la misma proporción. Sólo en el caso de **189a**, tras su recristalización en EtOH, pudo aislarse una de las dos parejas de isómeros (Tabla 23).

Tabla 23. Datos de $^1\text{H-RMN}$ para los compuestos **189a-e**.

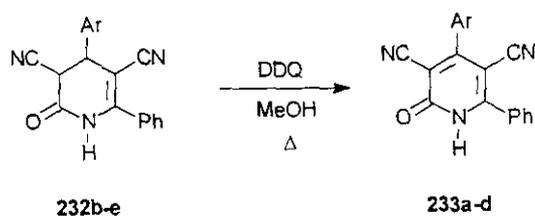
Comp.	N-H	H-3*	H-4*
189a	11,11 (s)	5,26 (d), $J = 8,1$	5,08 (d), $J = 8,1$
189b	11,11 (s) 11,08 (s)	5,16 (d), $J = 7,1$ 4,95 (d), $J = 13,7$	4,31 (d), $J = 7,1$ 4,47 (d), $J = 13,7$

Tabla 23 (cont.).

Comp.	N-H	H-3*	H-4*
232c	11,15 (s)	5,20 (d), $J = 7,0$	4,38 (d), $J = 7,0$
	11,11 (s)	5,05 (d), $J = 13,8$	4,52 (d), $J = 13,8$
232d	11,30 (s)	5,33 (d), $J = 6,9$	4,61 (d), $J = 6,9$
	11,22 (s)	5,17 (d), $J = 14,0$	4,76 (d), $J = 14,0$
232e	11,11 (s)	5,16 (d), $J = 7,1$	4,29 (d), $J = 7,1$
	11,08 (s)	4,96 (d), $J = 13,6$	4,45 (d), $J = 13,6$

* Señales intercambiables.

La oxidación de dihidropiridonas a las correspondientes piridonas puede llevarse a cabo en medios oxidantes como el ácido nitrosilsulfúrico (HOSO_2NO_2).¹¹¹ Sin embargo, la presencia de sustituyentes nitrogenados en la posición 4 del anillo fácilmente protonables en medios ácidos ha llevado al empleo de DDQ como agente oxidante (Esquema 83). Este reactivo ha sido utilizado en la oxidación de *N*-aminodihidropiridonas a las correspondientes *N*-aminopiridonas.¹⁵⁵



Esquema 83

Así, la reacción de los derivados **232b-e** con DDQ en MeOH a reflujo da lugar a la formación de las piridonas **233a-d**.

Los espectros IR de esta serie de piridonas muestran una banda ancha entre $3200\text{-}2500\text{ cm}^{-1}$ típica de 2-piridonas.¹⁵⁶ El grupo CN aparece a 2226 cm^{-1} en todos los compuestos y el CO aparece entre $1663\text{-}1653\text{ cm}^{-1}$.

La señal correspondiente al N-H en los espectros de $^1\text{H-RMN}$ sólo puede observarse para el derivado **233e** como un singlete ancho a $13,61\text{ ppm}$.

155. C. Aparicio, N. Martín, M. Quinteiro, C. Seoane, J.L. Soto, J.A. Valdés, S. Velázquez, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1989**, 1975.

156. a) L.J. Bellamy, "The Infrared Spectra of Complex Molecules", **1975**, p. 314, 3ª Ed., Chapman and Hall, London.; b) F. Ramírez, A.P. Paul, *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 1035; c) J.A. Gibson, W. Kynaston, A.S. Lindsey, *J. Chem. Soc.*, **1955**, 4340.

Los datos de ^{13}C -RMN figuran en la Tabla 24.

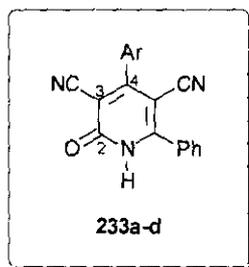


Tabla 24. Datos de ^{13}C -RMN de los derivados 233a-d.

Comp.	Ar	C-2	C-3	C-4*	C-5	C-6*	CN
233a		162,2	101,1	161,8	93,0	157,9	115,9 114,4
233d		160,1	101,8	161,0	92,2	159,3	115,5 115,1

* Señales intercambiables.

La asignación de los carbonos para 233a,d se ha establecido mediante técnicas de ^{13}C -RMN acoplado. No ha sido posible realizar la asignación inequívoca para los carbonos C-4 y C-6 del anillo de piridona, ya que ambos aparecen en los espectros acoplados como sistemas multiplete muy similares. Para los compuestos 233b,c no ha sido posible llevar a cabo la asignación de los carbonos C-2, C-4 y C-6 por comparación con 233a,d debido a la proximidad de las señales.

3. Parte Experimental

3.1. TÉCNICAS GENERALES UTILIZADAS.

- *Cromatografía en capa fina*. La evolución de las reacciones se ha seguido mediante cromatografía en capa fina utilizando cromatofolios Merck (DC-Alufolien, kieselgel 60 F₂₅₄) de 0,2 mm de espesor. Para el revelado se ha utilizado, según los casos, luz ultravioleta de 254 nm o luz visible.

- *Purificación de mezclas de reacción*. La purificación de las mezclas de reacción se ha llevado a cabo por cromatografía de columna sobre gel de sílice (Merck, kieselgel 60, 230-240 mesh o Scharlau 60, 230-240 mesh) utilizando la técnica de media presión.¹⁵⁷

- *Espectroscopia infrarroja*. Los espectros infrarrojos se han registrado en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 781, en pastilla de KBr. Los espectros de IRTF se han realizado en un espectrofotómetro FTIR-8300.

- *Espectroscopia de resonancia magnética nuclear*. Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C se han realizado en equipos Varian XL-300, Bruker Avance-300 o Bruker AC-200. Como referencia interna se ha utilizado tetrametilsilano. Los valores de los desplazamientos químicos (δ) se dan en partes por millón (ppm).

- *Espectrometría de masas*. Los espectros de masas han sido realizados en el servicio de espectroscopia de masas de la Universidad Complutense, por el Dr. Roberto Martínez, mediante ionización por impacto electrónico a 70 eV y con una temperatura de fuente de 250 °C en un espectrómetro HP 5989A dotado de analizador cuadrupolar.

- *Microanálisis*. Los análisis elementales se han realizado en el servicio de Microanálisis de la Universidad Complutense.

- *Disolventes*. Los disolventes utilizados se han purificado y secado siguiendo los métodos habituales en cada caso.^{158, 159}

- *Reactivos*. Los reactivos utilizados, tanto orgánicos como inorgánicos, se han obtenido de diferentes casas comerciales.

157. W.C. Still, M. Kahn, *J. Org. Chem.*, **1978**, *48*, 2923.

158. D.D. Perrin, I.F. Amarego, D.R. Perrin, "Purification of Laboratory Chemicals", Pergamon Press: Oxford, **1980**.

159. L.F. Tietze, TH. Eicher, "Reactions and Syntheses in the Organic Chemistry Laboratory", **1989**.

3.2. SÍNTESIS DE 2-AMINO-4H-PIRANOS.

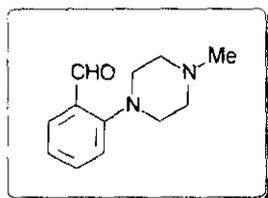
3.2.1. 4H-Piranos 3,5-dicianosustituidos.

3.2.1.1. Síntesis de formilderivados (189).

Procedimiento general.-

Se calienta una mezcla del fluorobenzaldehído comercial (**187a,b**) (40 mmol), el correspondiente derivado de piperazina o piperidina (**188a-e**) (47 mmol) y K_2CO_3 (47 mmol) en DMF (10 mL) durante 4 h., a 152 °C. Transcurrido este tiempo, y una vez fría la mezcla de reacción, se vierte sobre H_2O (100 mL) y se extrae con AcOEt (3 x 75 mL). Se juntan los extractos orgánicos, se lavan con una solución saturada de NH_4Cl (4 x 75 mL) y se secan sobre $MgSO_4$ anhidro. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando una mezcla adecuada de hexano/AcOEt o simplemente AcOEt como eluyente.

2-(4-Metil-1-piperazinil)benzaldehído (**189a**).¹²⁷



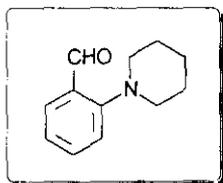
En su purificación por cromatografía en columna se utiliza como eluyente AcOEt.

Rdto.: 60%.

Aceite.

1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$), δ : 10,33 (s, 1H, CHO); 7,81 (m, 1H, aromático); 7,53 (m, 1H, aromático); 7,12 (m, 2H, aromáticos); 3,13 (m, 4H, $2CH_2N$); 2,63 (m, 4H, $2CH_2N$); 2,38 (s, 3H, CH_3N).

2-Piperidinobenzaldehído (**189b**).¹²⁸



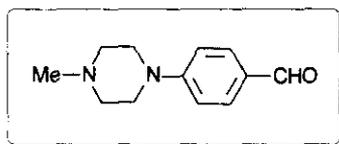
En su purificación por cromatografía en columna se utiliza como eluyente hexano/AcOEt 20/1.

Rdto.: 70%.

Aceite.

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3), δ : 10,30 (s, 1H, CHO); 7,79 (m, 1H, aromático); 7,49 (m, 1H, aromático); 7,07 (m, 2H, aromáticos); 3,04 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 1,81-1,56 (m, 6H, 3CH_2).

4-(4-Metil-1-piperazinil)benzaldehído (189c).¹²⁹



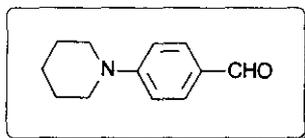
En su purificación por cromatografía en columna se utiliza como eluyente AcOEt.

Rdto.: 80%.

P.F.: 62-64 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ : 9,78 (s, 1H, CHO); 7,76 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 6,92 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 3,42 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,55 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,36 (s, 3H, CH_3N).

4-Piperidinobenzaldehído (189d).¹³⁰



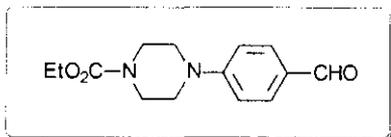
En su purificación por cromatografía en columna se utiliza como eluyente hexano/AcOEt 40/1 aumentando progresivamente la polaridad.

Rdto.: 80%.

P.F.: 61-62 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3), δ : 9,75 (s, 1H, CHO); 7,73 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 6,90 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 3,42 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 1,68 (m, 6H, 3CH_2).

4-(4-Etoxicarbonil-1-piperazinil)benzaldehído (189e).¹³¹



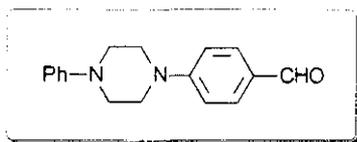
En su purificación por cromatografía en columna se utiliza como eluyente hexano/AcOEt 2/1.

Rdto.: 50%.

Aceite.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃), δ: 9,80 (s, 1H, CHO); 7,77 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz, aromáticos); 6,92 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz, aromáticos); 4,18 (q, 2H, *J* = 7,2 Hz, CH₂O); 3,65 (m, 4H, 2CH₂N); 3,40 (m, 4H, 2CH₂N); 1,29 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz, CH₃).

4-(4-Fenil-1-piperazinil)benzaldehído (189f).



En este caso la purificación se lleva a cabo por recristalización en EtOH.

Rdto.: 86%.

P.F.: 133-135 °C.

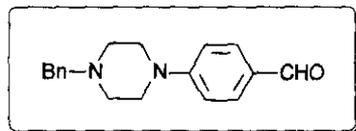
IR (KBr): 2970, 2840, 2740, 1680, 1610, 1570, 1525, 1500, 1455, 1440, 1395, 1240, 1180, 950 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 9,80 (s, 1H, CHO); 7,79 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, aromáticos); 7,31 (m, 2H, aromáticos); 6,97 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, aromáticos); 6,91 (m, 3H, aromáticos); 3,57 (m, 4H, 2CH₂N); 3,36 (m, 4H, 2CH₂N).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃), δ: 190,3 (CHO); 154,7; 150,7 (C_{aromáticos}-N); 131,7; 129,1; 127,2; 120,2; 116,2; 113,5 (aromáticos); 48,8 (CH₂N); 47,0 (CH₂N).

Análisis elemental (C₁₇H₁₈N₂O): C, 76,69% (Calc.: 76,65); H, 6,89% (6,82); N, 10,52% (10,52).

4-(4-Bencil-1-piperazinil)benzaldehído (189g).¹³²



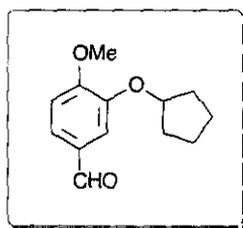
En su purificación por cromatografía en columna se utiliza como eluyente hexano/AcOEt 5/1.

Rdto.: 68%.

P.F.: 84-85 °C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 9,77 (s, 1H, CHO); 7,74 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, aromáticos); 7,40-7,27 (m, 5H, aromáticos); 6,90 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, aromáticos); 3,57 (m, 2H, CH₂N); 3,40 (m, 4H, 2CH₂N); 2,59 (m, 4H, 2CH₂N).

Síntesis de 3-ciclopentiloxi-4-metoxibenzaldehído (189h).



Este compuesto ha sido sintetizado según el método descrito previamente en la literatura.¹³³

Rdto.: 99%.

Aceite.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃), δ: 9,81 (s, 1H, CHO); 7,40 (m, 2H, aromáticos); 6,94 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz, aromático); 4,82 (m, 1H, OCH); 3,90 (s, 3H, CH₃O); 1,97-1,60 (m, 8H, 4CH₂).

3.2.1.2. Síntesis de benzoatos de etilo.

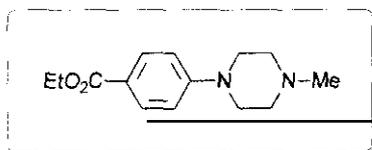
4-Piperazinilbenzoatos de etilo (192).

Procedimiento general.-

Se calienta a reflujo una mezcla de 4-fluorobenzoato de etilo (**191**) (6,72 g, 40mmol), la piperazina *N*-sustituida correspondiente (**188a,e**) (47 mmol) y K₂CO₃ (47 mmol) en DMF (10 mL) durante 24 h. Pasado este tiempo se deja enfriar, se

vierte el crudo de reacción sobre H₂O (100 mL) y se extrae con AcOEt (3 x 75 mL). Se juntan las fases orgánicas, se lavan con una disolución de NH₄Cl (4 x 75 mL) y se secan sobre MgSO₄ anhidro. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se purifica mediante recristalización o bien por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

4-(4-Metil-1-piperazinil)benzoato de etilo (**192a**).



En su purificación por cromatografía en columna se utiliza como eluyente AcOEt.

Rdto.: 65%.

P.F.: 80-81 °C.

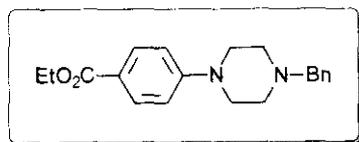
IR (KBr): 2980, 2860, 2820, 2780, 1710, 1620, 1525, 1460, 1390, 1280, 1250, 1200, 1115, 925 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 7,93 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, aromáticos); 6,87 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, aromáticos); 4,33 (q, 2H, *J* = 7 Hz, CH₂O); 3,34 (m, 4H, 2CH₂N); 2,55 (m, 4H, 2CH₂N); 2,35 (s, 3H, CH₃N); 1,37 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz, CH₃).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃), δ: 166,7 (CO₂); 154,1 (C_{aromático}-N); 131,2; 120,2; 113,7 (aromáticos); 60,4 (CH₂O); 54,8 (CH₂N); 47,5 (CH₂N); 46,2 (CH₃N); 14,5 (CH₃).

Análisis elemental (C₁₄H₂₀N₂O₂): C, 67,43% (Calc.: 67,70); H, 7,89% (8,12); N, 10,92% (11,29).

4-(4-Bencil-1-piperazinil)benzoato de etilo (**192b**).¹³⁵



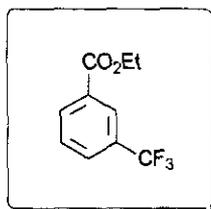
Rdto.: 46%.

P.F.: 102-104 °C (EtOH).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 7,93 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, aromáticos); 7,36-7,27 (m, 5H, aromáticos); 6,86 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, aromáticos); 4,33 (q, 2H, *J* = 7,5 Hz,

CH₂O); 3,57 (s, 2H, CH₂N); 3,34 (m, 4H, 2CH₂N); 2,60 (m, 4H, 2CH₂N); 1,37 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz, CH₃).

3-Trifluorometilbenzoato de etilo (192c).¹³⁶



Se enfría etanol absoluto (8,82 g, 0,192 mol) en baño de hielo. A continuación se adiciona, lentamente y mediante un embudo de adición, el cloruro de ácido correspondiente (**193**) (20 g, 0,096 mol). Una vez adicionado, se deja alcanzar temperatura ambiente y se mantiene con agitación hasta el día siguiente. Pasado este tiempo, se vierte el crudo de reacción sobre H₂O (200 mL). Se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 200 mL) y se separa la fase orgánica, la cual se lava con una disolución de NaHCO₃ y se seca sobre MgSO₄ anhidro. Se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose un aceite.

Rdto.: 90%.

Aceite.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 8,31 (s, 1H, aromático); 8,24 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz, aromático); 7,81 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz, aromático); 7,58 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz, aromático); 4,42 (q, 2H, *J* = 7,0 Hz, CH₂O); 1,42 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz, CH₃).

3.2.1.3. Síntesis de benzoilacetnitrilos (194).

Estos sustratos han sido preparados siguiendo el método general descrito por Eby y Hauser para compuestos análogos.¹³⁴

Procedimiento general.-

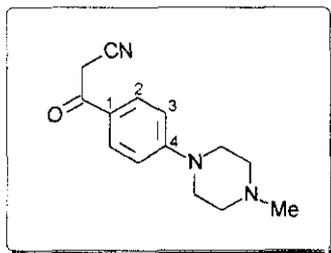
En un matraz provisto de condensador de nieve carbónica-acetona, embudo de adición y agitación magnética, se licúa 1 L de NH₃. Posteriormente se añade un pequeño fragmento de sodio (0,25 g) y una punta de espátula de FeCl₃·6H₂O, manteniendo la agitación hasta que la primera coloración azul desaparece. Entonces se adiciona, lentamente, Na (23 g, 1 mol) y se sigue agitando hasta que se forme una suspensión grisácea de NaNH₂. Se adiciona acetonitrilo anhidro (41,05 g, 1 mol, 52,6 mL) diluído en un volumen igual de éter, en el transcurso de unos 10 minutos. A los 5 minutos se añade el correspondiente benzoato de etilo (**192a-f**) (0,5 mol) diluído con éter, y se agita la mezcla de reacción durante 1 h.

Pasado este tiempo, se deja evaporar el NH_3 , añadiendo el éter necesario para mantener la masa fluida.

Evaporado todo el NH_3 se vierte la solución sobre hielo y se separa la fase acuosa que contiene, disuelta, la sal sódica del benzoilacetonitrilo correspondiente. Esta solución se filtra con zelita para separar coloides y se acidula, cuidadosamente, con HCl 5N. El sólido obtenido se filtra y dada su elevada pureza no necesita ser recrystalizado para reacciones posteriores.

A veces, la sal sódica del benzoilacetonitrilo no es soluble en la fase acuosa. En estos casos, se separa dicha fase acuosa, y para liberar el benzoilacetonitrilo se acidula con HCl conc. hasta que la sal se disuelve totalmente. A continuación se neutraliza con NaHCO_3 , ya que en medios fuertemente ácidos el anillo de piperazina se protona. De esta manera precipita el producto final deseado, el cual se filtra.

***p*-(4-Metil-1-piperazinil)benzoilacetonitrilo (194a).**



Rdto.: 65%.

P.F.: 136-138 °C.

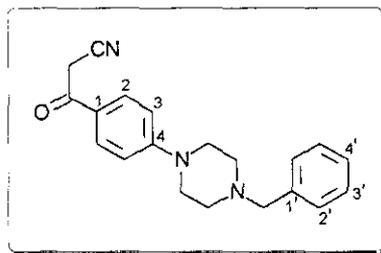
IR (KBr): 2950, 2910, 2850, 2810, 2270, 1675, 1665, 1600, 1530, 1455, 1390, 1340, 1305, 1270, 1245, 1210 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,80 (d, 2H, $J = 9,3$ Hz, aromáticos); 6,86 (d, 2H, $J = 9,3$ Hz, aromáticos); 3,96 (s, 2H, CH_2); 3,41 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,54 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,35 (s, 3H, CH_3N).

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3), δ : 184,6 (CO); 154,8 (C-4); 130,7 (C-2); 123,8 (C-1); 114,5 (CN); 113,1 (C-3); 54,5 (CH_2N); 46,7 (CH_2N); 46,0 (CH_3N); 28,6 (CH_2CN).

Análisis elemental ($\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$): C, 68,93% (Calc.: 69,10); H, 6,84% (7,05); N, 16,89% (17,28).

***p*-(4-Bencil-1-piperazinil)benzoilacetonitrilo (194b).**



Rdto.: 72%.

P.F.: 166-167 °C.

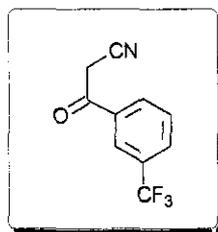
IR (KBr): 2950, 2800, 2260, 1670, 1595, 1550, 1525, 1455, 1435, 1415, 1335, 1230, 1200, 1105 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,81 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 7,36-7,27 (m, 5H, aromáticos); 6,86 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 3,96 (s, 2H, CH_2); 3,57 (s, 2H, ArCH_2N); 3,42 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,60 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$).

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3), δ : 184,7 (CO); 155,0 (C-4); 137,7 (C-1'); 130,9 (C-2); 129,3 (C-2'); 128,5 (C-3'); 127,4 (C-4'); 123,9 (C-1); 114,7 (CN); 113,2 (C-3); 63,0 (ArCH_2N); 52,7 (CH_2N); 47,0 (CH_2N); 28,8 (CH_2CN).

Análisis elemental ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$): C, 75,06% (Calc.: 75,20); H, 6,62% (6,63); N, 12,97% (13,16).

3-Trifluorometilbenzoilacetonitrilo (194c).¹³⁷

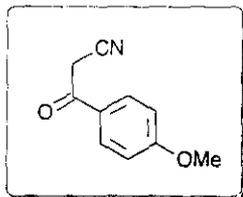


Rdto.: 99%.

P.F.: 57-58 °C.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 8,18 (s, 1H, aromático); 8,13 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, aromático); 7,94 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, aromático); 7,74 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz, aromático); 4,13 (s, 2H, CH_2).

***p*-Metoxibenzoilacetoniitrilo (194d).**¹³⁸

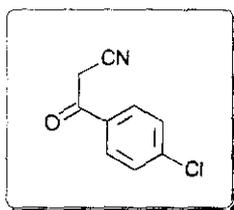


Rdto.: 84%.

P.F.: 129-130 °C.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃), δ: 7,89 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, aromáticos); 6,97 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, aromáticos); 4,03 (s, 2H, CH₂); 3,88 (s, 3H, CH₃O).

***p*-Clorobenzoilacetoniitrilo (194e).**⁶⁶

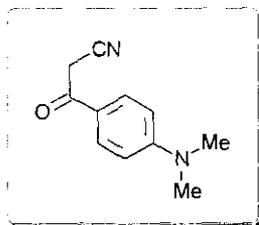


Rdto.: 90%.

P.F.: 128-130 °C.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃), δ: 7,87 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, aromáticos); 7,51 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, aromáticos); 4,07 (s, 2H, CH₂).

***p*-Dimetilaminobenzoilacetoniitrilo (194f).**⁶⁶



Rdto.: 91%.

P.F.: 171-172 °C.

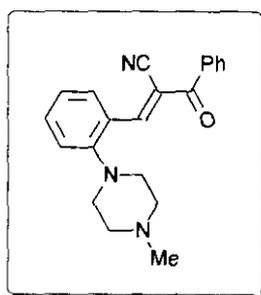
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,80 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 6,66 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 3,95 (s, 2H, CH_2); 3,10 [s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$].

3.2.1.4. Síntesis de α -benzoilcinamonitrilos (195).

Procedimiento general.-

Se disuelven en 40 mL de etanol el derivado de benzoilacetonitrilo (194a-g) (0,01 mol) y el aldehído aromático correspondiente (189a-j) (0,01 mol), calentando ligeramente si es preciso. A continuación, se añaden unas gotas de piperidina. En un intervalo de tiempo comprendido entre 30 minutos y 3-4 h. aparece un precipitado, el cual se filtra, se lava con alcohol frío y se recristaliza de EtOH. En muchos casos la recristalización no es necesaria, pues los productos se obtienen con una pureza suficiente para su uso en reacciones posteriores.

α -Benzoil-*o*-(4-metil-1-piperazinil)cinamonitrilo (195a).



Rdto.: 56%.

P.F.: 159-160 °C.

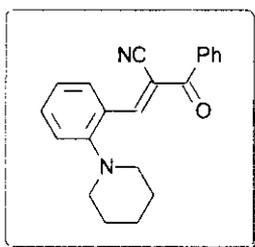
IR (KBr): 3060, 2960, 2840, 2180, 1690, 1600, 1580, 1505, 1480, 1450, 1300, 1235, 1155, 975 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ : 8,51 (s, 1H, $\text{HC}=\text{C}$); 8,32 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, aromático); 7,93 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, aromáticos); 7,71-7,52 (m, 4H, aromáticos); 7,20 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, aromático); 7,13 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, aromático); 3,00 (m, 4H, 2 CH_2); 2,48 (m, 4H, 2 CH_2); 2,31 (s, 3H, CH_3N).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3), δ : 189,8 (CO); 154,6 ($\text{HC}=\text{C}$); 153,5 ($\text{C}_{\text{aromático-N}}$); 134,7; 134,1; 133,0; 129,1; 128,6; 128,5; 125,5; 123,1; 119,3 (aromáticos); 116,9 (CN); 109,5 [$\text{C}=\text{C}(\text{CN})(\text{COPh})$]; 55,1 (CH_2N); 53,4 (CH_2N); 45,9 (CH_3N).

Análisis elemental ($\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$): C, 75,84% (Calc.: 76,09); H, 6,06% (6,39); N, 12,51% (12,69).

α -Benzoil-*o*-piperidincinamonitrilo (195b).



Rdto.: 91%.

P.F.: 118-120 °C.

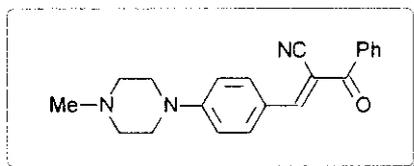
IR (KBr): 2930, 2810, 2220, 1660, 1585, 1485, 1450, 1380, 1355, 1305, 1255, 1230, 1100, 910 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 8,46 (s, 1H, HC=C); 8,31 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, aromático); 7,87 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, aromáticos); 7,56 (m, 4H, aromáticos); 7,12 (m, 2H, aromáticos); 2,89 (m, 4H, 2 CH_2N); 1,58 (m, 6H, 3 CH_2).

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3), δ : 190,2 (CO); 156,2 ($\text{C}_{\text{aromático-N}}$); 154,1 (HC=C); 136,6; 134,2; 133,1; 129,7; 129,3; 128,8; 125,7; 122,6; 119,4 (aromáticos); 117,2 (CN); 109,3 [$\text{C}=\text{C}(\text{CN})(\text{COPh})$]; 55,2 (CH_2N); 26,4 (CH_2); 24,1 (CH_2).

Análisis elemental ($\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$): C, 79,41% (Calc.: 79,71); H, 6,61% (6,38); N, 8,93% (8,86).

α -Benzoil-*p*-(4-metil-1-piperazini)cinamonitrilo (195c).



Rdto.: 93%.

P.F.: 127-129 °C.

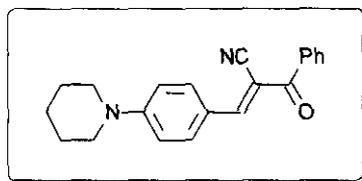
IR (KBr): 2980, 2950, 2850, 2800, 2205, 1650, 1610, 1550, 1505, 1450, 1425, 1360, 1300, 1240, 1200, 1180 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 8,00 (s, 1H, HC=C); 7,99 (d, 2H, $J = 9,3$ Hz, aromáticos); 7,84 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz, aromáticos); 7,58 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, aromático); 7,50 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz, aromáticos); 6,90 (d, 2H, $J = 9,3$ Hz, aromáticos); 3,47 (m, 4H, 2 CH_2N); 2,55 (m, 4H, 2 CH_2N); 2,36 (s, 3H, CH_3N).

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3), δ : 189,8 (CO); 155,3 (HC=C); 154,1 ($\text{C}_{\text{aromático-N}}$); 137,0; 134,2; 132,5; 129,0; 128,4; 121,3 (aromáticos); 118,7 (CN); 113,5 (aromático); 103,2 [$\text{C}=\text{C}(\text{CN})(\text{COPh})$]; 54,5 (CH_2N); 46,6 (CH_2N); 46,0 (CH_3N).

Análisis elemental ($\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$): C, 76,18% (Calc.: 76,09); H, 6,65% (6,39); N, 12,84% (12,69).

α -Benzoil-*p*-piperidinocinamonitrilo (195d).



Rdto.: 99%.

P.F.: 125-127 °C.

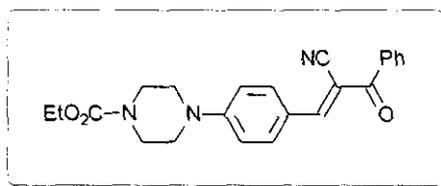
IRTF (KBr): 2918, 2827, 2627, 2204, 1661, 1607, 1545, 1508, 1437, 1392, 1354, 1277, 1248, 1230, 1188, 1171 cm^{-1} .

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3), δ : 7,85 (s, 1H, HC=C); 7,84 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 7,82 (dd, 2H, $J = 7,6$ y $1,0$ Hz, aromáticos); 7,61-7,44 (m, 3H, aromáticos); 6,86 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 3,48 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 1,69 (s ancho, 6H, 3CH_2).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 190,0 (CO); 155,4 (HC=C); 154,1 ($\text{C}_{\text{aromático-N}}$); 137,2; 134,6; 132,3; 128,9; 128,3; 120,3 (aromáticos); 119,0 (CN); 113,2 (aromático); 102,0 [$\text{C}=\text{C}(\text{CN})(\text{COPh})$]; 48,0 (CH_2N); 25,3 (CH_2); 24,3 (CH_2).

Análisis elemental ($\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$): C, 79,76% (Calc.: 79,71); H, 6,40% (6,38); N, 8,89% (8,86).

α -Benzoil-*p*-(4-etoxicarbonil-1-piperazinil)cinamonitrilo (195e).



Rdto.: 85%.

P.F.: 134-135 °C.

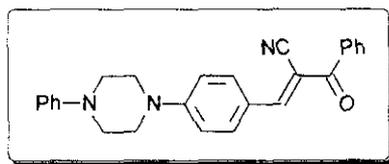
IR (KBr): 3060, 2980, 2910, 2210, 1710, 1645, 1610, 1550, 1520, 1430, 1280, 1220, 1200, 1120, 960 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 8,02 (d, 2H, $J = 9,3$ Hz, aromáticos); 8,00 (s, 1H, $\text{HC}=\text{C}$); 7,86 (m, 2H, aromáticos); 7,56 (m, 3H, aromáticos); 6,91 (d, 2H, $J = 9,3$ Hz, aromáticos); 4,18 (q, 2H, $J = 6,9$ Hz, CH_2O); 3,65 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 3,46 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 1,30 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz, CH_3).

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3), δ : 189,8 (CO); 155,5 (CO_2 ó $\text{C}_{\text{aromático-N}}$); 155,3 ($\text{HC}=\text{C}$); 153,9 ($\text{C}_{\text{aromático-N}}$ ó CO_2); 136,9; 134,3; 132,8; 129,1; 128,5; 121,9 (aromáticos); 118,6 (CN); 113,9 (aromático); 104,0 [$\text{C}=\text{C}(\text{CN})(\text{COPh})$]; 61,8 (CH_2O); 46,7 (CH_2N); 43,1 (CH_2N); 14,7 (CH_3).

Análisis elemental ($\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$): C, 71,04% (Calc.: 70,93); H, 5,84% (5,95); N, 10,89% (10,79).

α -Benzoil-*p*-(4-fenil-1-piperazini)cinamonitrilo (195f).



Rdto.: 88%.

P.F.: 169-171 $^{\circ}\text{C}$.

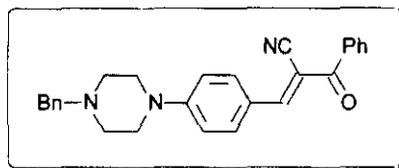
IR (KBr): 3060, 2840, 2210, 1660, 1620, 1600, 1560, 1525, 1505, 1415, 1285, 1235, 1200, 825 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 8,03 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz, aromáticos); 8,02 (s, 1H, $\text{HC}=\text{C}$); 7,85 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, aromáticos); 7,63-7,30 (m, 5H, aromáticos); 6,96 (m, 5H, aromáticos); 3,63 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 3,37 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$).

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3), δ : 189,6 (CO); 155,1 ($\text{HC}=\text{C}$); 153,8; 150,5 ($\text{C}_{\text{aromáticos-N}}$); 136,8; 134,1; 132,4; 129,1; 128,8; 128,3; 121,4; 120,2 (aromáticos); 118,5 (CN); 116,1; 113,4 (aromáticos); 103,4 [$\text{C}=\text{C}(\text{CN})(\text{COPh})$]; 48,7 (CH_2N); 46,6 (CH_2N).

Análisis elemental ($\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$): C, 79,35% (Calc.: 79,35); H, 6,10% (5,90); N, 10,68% (10,68).

α -Benzoil-*p*-(4-bencil-1-piperazinil)cinamonitrilo (195g).



Rdto.: 92%.

P.F.: 103-104 °C.

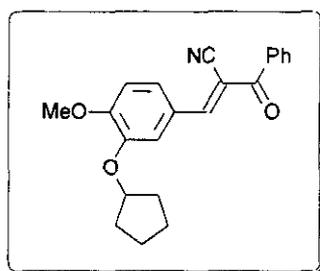
IR (KBr): 3070, 2960, 2820, 2220, 1655, 1610, 1560, 1520, 1450, 1405, 1290, 1240, 1205, 970 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 8,00 (s, 1H, $\text{HC}=\text{C}$); 7,98 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 7,84 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, aromáticos); 7,53 (m, 3H, aromáticos); 7,33 (m, 5H, aromáticos); 6,88 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 3,57 (s, 2H, CH_2N); 3,47 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,59 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$).

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3), δ : 190,0 (CO); 155,5 ($\text{HC}=\text{C}$); 154,3 ($\text{C}_{\text{aromático-N}}$); 137,7; 137,1; 134,4; 132,6; 129,2; 129,1; 128,5; 128,4; 127,4; 121,3 (aromáticos); 118,8 (CN); 113,5 (aromático); 103,2 [$\text{C}=\text{C}(\text{CN})(\text{COPh})$]; 63,0(ArCH_2N); 52,6 (CH_2N); 46,8 (CH_2N).

Análisis elemental ($\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$): C, 79,50% (Calc.: 79,57); H, 6,26% (6,19); N, 10,26% (10,32).

α -Benzoil-3-ciclopentiloxi-4-metoxicinamonitrilo (195h).



Rdto.: 90%.

P.F.: 130-132 °C.

IR (KBr): 2960, 2880, 2220, 1670, 1600, 1580, 1560, 1510, 1440, 1295, 1275, 1245, 1155, 1030 cm^{-1} .

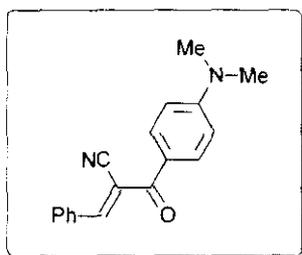
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 8,01 (s, 1H, $\text{HC}=\text{C}$); 7,91 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, aromático); 7,87 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz, aromáticos); 7,62 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz,

aromático); 7,52 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz, aromáticos); 7,42 (dd, 1H, $J = 8,1$ y $2,1$ Hz, aromático); 6,94 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, aromático); 4,87 (m, 1H, OCH); 3,95 (s, 3H, CH₃O); 2,07-1,59 (m, 8H, 4CH₂).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃), δ : 189,5 (CO); 155,8 (HC=C); 155,0; 148,2 (C_{aromáticos}-O); 136,5; 133,1; 129,3; 128,6; 128,3; 124,9 (aromáticos); 118,0 (CN); 114,2; 111,4 (aromáticos); 106,4 [C=C(CN)(COPh)]; 80,8 (OCH); 56,3 (CH₃O); 32,9 (CH₂); 24,4 (CH₂).

Análisis elemental (C₂₂H₂₁NO₃): C, 75,85% (Calc.: 76,06); H, 6,22% (6,09); N, 4,09% (4,03).

α -(*p*-Dimetilaminobenzoil)cinamonitrilo (195i).¹⁴⁰

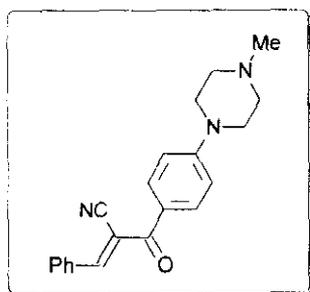


Rdto.: 90%.

P.F.: 151-153 °C.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃), δ : 8,04-7,98 (m, 3H, HC=C y aromáticos); 7,94 (d, 2H, $J = 9,3$ Hz, aromáticos); 7,54-7,50 (m, 3H, aromáticos); 6,70 (d, 2H, $J = 9,3$ Hz, aromáticos); 3,10 [s, 6H, (CH₃)₂N].

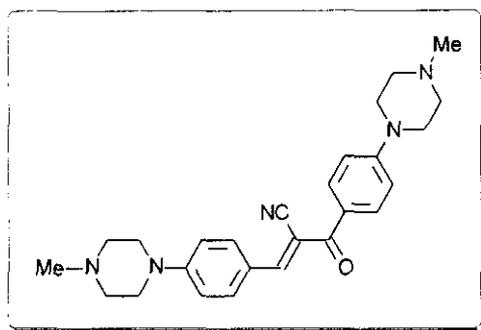
α -[*p*-(4-Metil-1-piperazinil)benzoyl]cinamonitrilo (195j).



Aceite.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ : 8,00 (m, 3H, $\text{HC}=\text{C}$ y aromáticos); 7,92 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, aromáticos); 7,52 (m, 3H, aromáticos); 6,87 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, aromáticos); 3,43 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,55 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,36 (s, 3H, CH_3N).

α -[*p*-(4-Metil-1-piperazinil)benzoil]-*p*-(4-metil-1-piperazinil)cinamonitrilo (195k).



Rdto.: 46%.

P.F.: 144-146 °C.

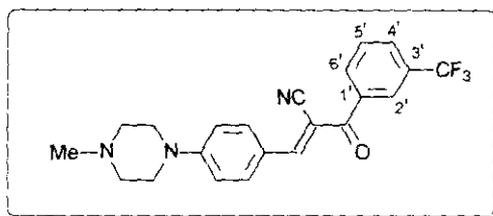
IR (KBr): 2940, 2850, 2810, 2215, 1645, 1600, 1550, 1510, 1455, 1360, 1295, 1260, 1235, 1190, 1140, 1010, 920 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ : 8,00 (d, 2H $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 7,98 (s, 1H, $\text{HC}=\text{C}$); 7,89 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 6,90 (d, 4H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 3,42 (m, 8H, $4\text{CH}_2\text{N}$); 2,56 (m, 8H, $4\text{CH}_2\text{N}$); 2,36 (s, 6H, $2\text{CH}_3\text{N}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3), δ : 187,0 (CO); 154,1 ($\text{HC}=\text{C}$); 154,0; 153,6 ($\text{C}_{\text{aromáticos-N}}$); 133,6; 131,5; 126,1; 121,8 (aromáticos); 119,1 (CN); 113,5; 113,1 (aromáticos); 103,8 [$\text{C}=\text{C}(\text{CN})(\text{COAr})$]; 54,6 (CH_2N); 54,5 (CH_2N); 47,0 (CH_2N); 46,7 (CH_2N); 46,0 (CH_3N).

Análisis elemental ($\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}$): C, 72,83% (Calc.: 72,68); H, 7,13% (7,28); N, 16,05% (16,31).

α -(*m*-Trifluorobenzoil)-*p*-(4-metil-1-piperazinil)cinamonitrilo (195l).



Rdto.: 71%.

P.F.: 152-154 °C.

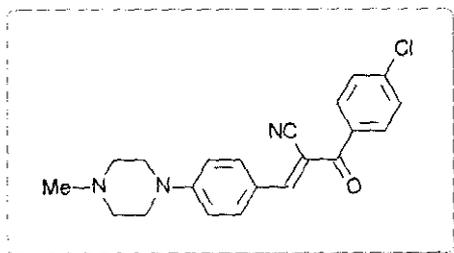
IR (KBr): 2950, 2845, 2800, 2215, 1660, 1620, 1555, 1520, 1450, 1420, 1340, 1300, 1280, 1200, 1140, 1080, 820 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 8,06 (m, 3H, $\text{HC}=\text{C}$ y aromáticos); 8,02 (d, 2H, $J = 9,3$ Hz, aromáticos); 7,83 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, aromático); 7,64 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz, aromático); 6,91 (d, 2H, $J = 9,3$ Hz, aromáticos); 3,52 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,56 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,37 (s, 3H, CH_3N).

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3), δ : 188,3 (CO); 155,7 ($\text{HC}=\text{C}$); 154,2 ($\text{C}_{\text{aromático-N}}$); 137,6; 134,6 (aromáticos); 131,8 ($\text{C-5}'$, $J_{\text{C-F}} = 1,4$ Hz); 131,0 ($\text{C-3}'$, $J_{\text{C-F}} = 33$ Hz); 128,8 (aromático); 128,7 ($\text{C-2}'$ o $\text{C-4}'$, $J_{\text{C-F}} = 3,6$ Hz); 126,2 ($\text{C-4}'$ o $\text{C-2}'$, $J_{\text{C-F}} = 3,9$ Hz); 125,8 (aromático); 124,0 (CF_3 , $J_{\text{C-F}} = 250$ Hz); 118,5 (CN); 113,3 (aromático); 101,8 [$\text{C}=\text{C}(\text{CN})(\text{COAr})$]; 54,4 (CH_2N); 46,5 (CH_2N); 45,9 (CH_3N).

Análisis elemental ($\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$): C, 66,12% (Calc.: 66,14); H, 5,14% (5,05); N, 10,49% (10,52).

α -(*p*-Clorobenzoil)-*p*-(4-metil-1-piperazinil)cinamonitrilo (195m).



Rdto.: 92%.

P.F.: 175-177 °C.

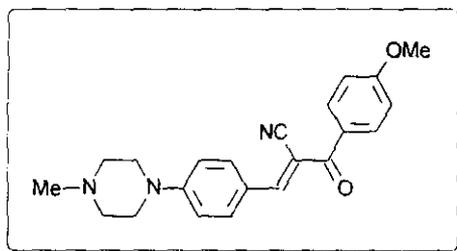
IR (KBr): 2930, 2810, 2220, 1650, 1620, 1600, 1560, 1515, 1450, 1420, 1370, 1295, 1210, 1150, 970 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ : 8,02 (s, 1H, $\text{HC}=\text{C}$); 8,00 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 7,82 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, aromáticos); 7,47 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, aromáticos); 6,90 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 3,49 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,56 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,36 (s, 3H, CH_3N).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3), δ : 188,3 (CO); 155,4 ($\text{HC}=\text{C}$); 154,1 ($\text{C}_{\text{aromático-N}}$); 138,8; 135,2; 134,3; 130,3; 128,6; 121,1 (aromáticos); 118,6 (CN); 113,3 (aromático); 102,2 [$\text{C}=\text{C}(\text{CN})(\text{COAr})$]; 54,4 (CH_2N); 46,5 (CH_2N); 45,9 (CH_3N).

Análisis elemental ($\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}$): C, 68,83% (Calc.: 69,02); H, 5,81% (5,52); N, 11,40% (11,51).

α -(*p*-Metoxibenzoil)-*p*-(4-metil-1-piperazinil)cinamonitrilo (195n).



Rdto.: 91%.

P.F.: 128-129 °C.

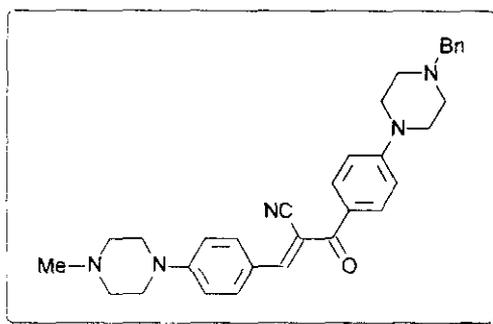
IRTF (KBr): 2936, 2847, 2795, 2195, 1649, 1601, 1554, 1508, 1414, 1313, 1292, 1261, 1234, 1194, 1159, 1142 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,97 (s, 1H, $\text{HC}=\text{C}$); 7,97 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 7,89 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, aromáticos); 6,95 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, aromáticos); 6,88 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 3,86 (s, 3H, CH_3O); 3,44 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,53 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,34 (s, 3H, CH_3N).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3), δ : 188,0 (CO); 163,3 ($\text{C}_{\text{aromático-O}}$); 154,8 ($\text{HC}=\text{C}$); 153,9 ($\text{C}_{\text{aromático-N}}$); 134,0; 131,5; 129,4; 121,5 (aromáticos); 119,0 (CN); 113,7; 113,5 (aromáticos); 103,3 [$\text{C}=\text{C}(\text{CN})(\text{COAr})$]; 55,5 (CH_3O); 54,5 (CH_2N); 46,7 (CH_2N); 46,1 (CH_3N).

Análisis elemental ($\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$): C, 73,03% (Calc.: 73,09); H, 6,71% (6,42); N, 11,53% (11,63).

α -[*p*-(4-Bencil-1-piperazinil)benzoil]-*p*-(4-metil-1-piperazinil)cinamonitrilo (195o).



Rdto.: 87%.

P.F.: 149-151 °C.

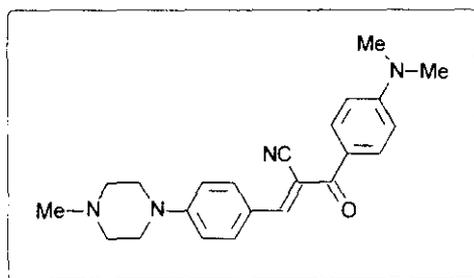
IR (KBr): 2940, 2810, 2200, 1600, 1550, 1510, 1445, 1380, 1295, 1260, 1230, 1190, 1145, 1010, 925 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,99 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, aromáticos); 7,97 (s, 1H, $\text{HC}=\text{C}$); 7,89 (d, 2H $J = 8,7$ Hz, aromáticos); 7,36-7,26 (m, 5H, aromáticos); 6,90 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, aromáticos); 6,88 (d, 2H $J = 8,7$ Hz, aromáticos); 3,57 (s, 2H, CH_2N); 3,45 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 3,39 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,57 (m, 8H, $4\text{CH}_2\text{N}$); 2,36 (s, 3H, CH_3N).

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3), δ : 187,0 (CO); 154,0 ($\text{HC}=\text{C}$); 153,9; 153,6 ($\text{C}_{\text{aromáticos-N}}$); 137,6; 133,5; 131,4; 129,0; 128,1; 127,0; 125,9; 121,7 (aromáticos); 119,1 (CN); 113,5; 113,0 (aromáticos); 103,7 [$\text{C}=\text{C}(\text{CN})(\text{COAr})$]; 62,8 (ArCH_2N); 54,4 (CH_2N); 52,5 (CH_2N); 47,0 (CH_2N); 46,6 (CH_2N); 46,0 (CH_3N).

Análisis elemental ($\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}$): C, 76,21% (Calc.: 76,00); H, 6,85% (6,98); N, 13,87% (13,86).

α -(*p*-Dimetilaminobenzoil)-*p*-(4-metil-1-piperazinil)cinamonitrilo (195p).



Rdto.: 90%.

P.F.: 158-160 °C.

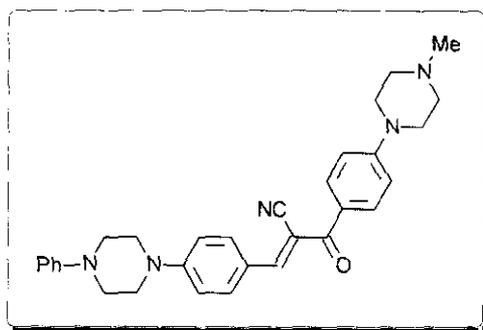
IR (KBr): 2960, 2920, 2840, 2215, 1670, 1640, 1600, 1565, 1515, 1440, 1380, 1290, 1260, 1240, 1185, 1070, 1010, 950 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,99 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 7,97 (s, 1H, $\text{HC}=\text{C}$); 7,93 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 6,91 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 6,70 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 3,45 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 3,09 [s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$]; 2,57 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,37 (s, 3H, CH_3N).

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3), δ : 186,8 (CO); 153,7 ($\text{HC}=\text{C}$); 153,4 ($\text{C}_{\text{aromático-N}}$); 133,4; 131,8; 130,8; 123,8; 122,0 (aromáticos); 119,3 (CN); 113,7; 110,5 (aromáticos); 104,3 [$\text{C}=\text{C}(\text{CN})(\text{COAr})$]; 54,5 (CH_2N); 46,8 (CH_2N); 46,0 (CH_3N); 39,9 [$(\text{CH}_3)_2\text{N}$].

Análisis elemental ($\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}$): C, 72,65% (Calc.: 73,76); H, 6,81% (7,00); N, 14,85% (14,97).

α -[*p*-(4-Metil-1-piperazinil)benzoil]-*p*-(4-fenil-1-piperazinil)cinamonitrilo (195q).



Rdto.: 80%.

P.F.: 167-169 °C.

IRTF (KBr): 2940, 2716, 2201, 1724, 1637, 1597, 1558, 1541, 1510, 1448, 1348, 1286, 1229, 1180 cm^{-1} .

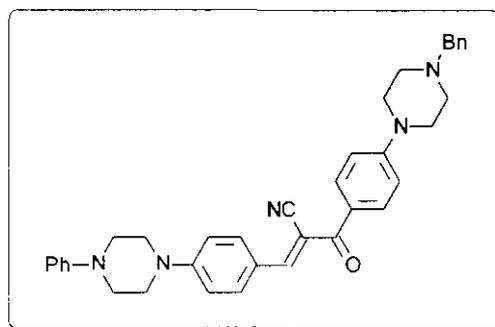
^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3), δ : 8,01 (d, 2H, $J = 9,3$ Hz, aromáticos); 7,98 (s, 1H, $\text{HC}=\text{C}$); 7,91 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, aromáticos); 7,31 (m, 2H, aromáticos); 6,93 (m, 7H, aromáticos); 3,59 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 3,37 (m, 8H, $4\text{CH}_2\text{N}$); 2,55 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,36 (s, 3H, CH_3N).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 187,1 (CO); 154,2 ($\text{HC}=\text{C}$); 154,0; 153,6; 150,7 ($\text{C}_{\text{aromáticos-N}}$); 133,7; 131,6; 129,3; 126,2; 122,1; 120,3 (aromáticos); 119,2 (CN);

116,3; 113,7; 113,2 (aromáticos); 104,1 [C=C(CN)(COAr)]; 54,7 (CH₂N); 48,9 (CH₂N); 47,1 (CH₂N); 46,9 (CH₂N); 46,0 (CH₃N).

Análisis elemental (C₃₁H₃₃N₅O): C, 75,37% (Calc.:75,72); H, 6,83% (6,77); N, 14,10% (14,25).

α -[*p*-(4-Bencil-1-piperazinil)benzoil]-*p*-(4-fenil-1-piperazinil)cinamonitrilo (195r).



Rdto.: 85%.

P.F.: 161-163 °C.

IRTF (KBr): 2818, 2772, 2193, 1639, 1597, 1553, 1502, 1439, 1387, 1354, 1285, 1254, 1227, 1180 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ : 8,01 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 7,99 (s, 1H, HC=C); 7,91 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 7,32 (m, 6H, aromáticos); 6,93 (m, 7H, aromáticos); 3,60 (m, 6H, 3CH₂N); 3,37 (m, 8H, 4CH₂N); 2,61 (m, 4H, 2CH₂N).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃), δ : 187,0 (CO); 154,1 (HC=C); 153,6; 150,7 (C_{aromáticos}-N); 137,7; 133,7; 131,6; 129,2; 129,1; 128,3; 127,2; 126,0; 122,1; 120,3 (aromáticos); 119,2 (CN); 116,2; 113,7; 113,1 (aromáticos); 104,1 [C=C(CN)(COAr)]; 62,9 (ArCH₂N); 52,6 (CH₂N); 48,8 (CH₂N); 47,1 (CH₂N); 46,8 (CH₂N).

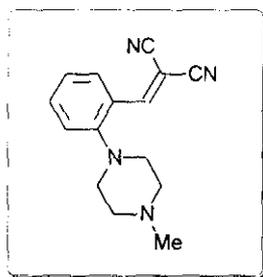
Análisis elemental (C₃₇H₃₇N₅O): C, 78,13% (Calc.: 78,27); H, 6,62% (6,57); N, 12,24% (12,34).

3.2.1.5. Síntesis de bencilidenmalononitrilos (197).

Procedimiento general.-

Se disuelven en 40 mL de EtOH el aldehído correspondiente (**189a-c,e-h**) (0,01 mol) y malononitrilo (**196**) (0,66 g, 0,01 mol), calentando ligeramente si es necesario. A continuación se añaden unas gotas de piperidina. Se mantiene la agitación y en un intervalo de tiempo comprendido entre unos pocos minutos y un par de horas, aparece un sólido, el cual se filtra y se lava con EtOH frío. Los bencilidenmalononitrilos pueden recristalizarse de EtOH, pero la pureza de los productos brutos es suficiente, en general, para ser utilizados en el siguiente paso de síntesis.

o-(4-Metil-1-piperazinil)bencilidenmalononitrilo (**197a**).

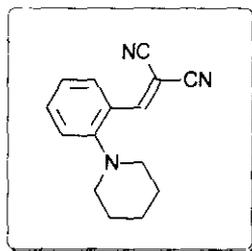


Rdto.: 60%.

P.F.: 115-117 °C (Bibl.: 115-117 °C).¹²⁷

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 8,25-8,00 (m, 2H, HC=C y aromático); 7,70-7,40 (m, 1H, aromático); 7,30-7,00 (m, 2H, aromáticos); 3,97 (m, 4H, 2CH₂N); 2,62 (m, 4H, 2CH₂N); 2,39 (s, 3H, CH₃N).

o-Piperidinobencilidenmalononitrilo (**197b**).

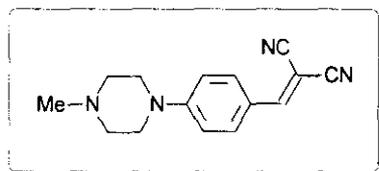


Rdto.: 80%.

P.F.: 120-123 °C (Bibl.: 123-124 °C).¹⁴²

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ : 8,13 (s, 1H, $\text{HC}=\text{C}$); 8,10 (m, 1H, aromático); 7,55 (m, 1H, aromático); 7,15 (m, 2H, aromáticos); 2,95 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 1,95-1,50 (m, 6H, 3CH_2).

***p*-(4-Metil-1-piperazinil)bencilidenmalononitrilo (197c).**¹⁴³

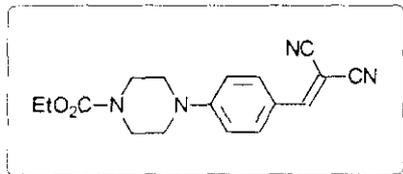


Rdto.: 50%.

P.F.: 156-158 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,82 (d, 2H, $J = 9,3$ Hz, aromáticos); 7,49 (s, 1H, $\text{HC}=\text{C}$); 6,87 (d, 2H, $J = 9,3$ Hz, aromáticos); 3,49 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,54 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,36 (s, 3H, CH_3N).

***p*-(4-Etoxicarbonil-1-piperazinil)bencilidenmalononitrilo (197d).**



Rdto.: 93%.

P.F.: 188-190 °C.

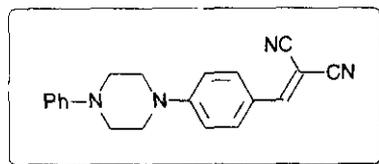
IR (KBr): 2970, 2880, 2210, 1690, 1610, 1565, 1515, 1470, 1430, 1400, 1280, 1230, 1200, 1075 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,84 (d, 2H, $J = 9,3$ Hz, aromáticos); 7,51 (s, 1H, $\text{HC}=\text{C}$); 6,87 (d, 2H, $J = 9,3$ Hz, aromáticos); 4,19 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz, CH_2O); 3,65 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 3,50 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 1,30 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3), δ : 157,9 ($\text{HC}=\text{C}$); 155,2; 154,0 (CO_2 y $\text{C}_{\text{aromático-N}}$); 133,5; 120,9 (aromáticos); 115,2 (CN); 114,1 (CN); 113,3 (aromático); 74,5 [$\text{C}=\text{C}(\text{CN})_2$]; 61,7 (CH_2O); 46,2 (CH_2N); 42,8 (CH_2N); 14,5 (CH_3).

Análisis elemental ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$): C, 65,91% (Calc.: 65,79); H, 5,73% (5,85); N, 18,31% (18,05).

***p*-(4-Fenil-1-piperazinil)bencilidenmalononitrilo (197e).**



Rdto.: 93%.

P.F.: 174-175 °C.

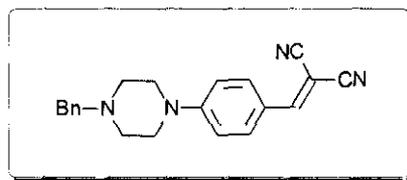
IR (KBr): 2840, 2220, 1600, 1575, 1520, 1495, 1445, 1410, 1270, 1235, 1200, 1030, 1000, 950 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,85 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 7,51 (s, 1H, HC=C); 7,26 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz, aromáticos); 6,93 (m, 5H, aromáticos); 3,64 (m, 4H, 2 CH_2N); 3,37 (m, 4H, 2 CH_2N).

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3), δ : 158,1 (HC=C); 154,4; 150,6 ($\text{C}_{\text{aromáticos-N}}$); 133,8; 129,4; 120,9; 120,5; 116,3 (aromáticos); 115,5 (CN); 114,5 (CN); 113,4 (aromático); 74,2 [$\text{C}=\text{C}(\text{CN})_2$]; 48,8 (CH_2N); 46,6 (CH_2N).

Análisis elemental ($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4$): C, 76,23% (Calc.: 76,40); H, 5,82% (5,77); N, 17,56% (17,83).

***p*-(4-Bencil-1-piperazinil)bencilidenmalononitrilo (197f).**



Rdto.: 99%.

P.F.: 127-129 °C.

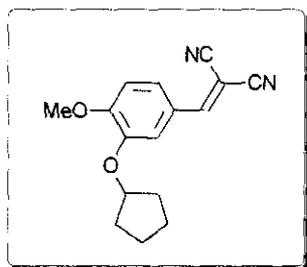
IR (KBr): 2920, 2860, 2230, 1670, 1615, 1580, 1525, 1450, 1400, 1275, 1260, 1240, 1210, 1000 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,81 (d, 2H, $J = 9,3$ Hz, aromáticos); 7,48 (s, 1H, HC=C); 7,35-7,27 (m, 5H, aromáticos); 6,85 (d, 2H, $J = 9,3$ Hz, aromáticos); 3,57 (s, 2H, CH_2N); 3,48 (m, 4H, 2 CH_2N); 2,58 (m, 4H, 2 CH_2N).

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3), δ : 158,0 (HC=C); 154,5 ($\text{C}_{\text{aromático-N}}$); 137,4; 133,7; 129,1; 128,4; 127,4; 120,5 (aromáticos); 115,6 (CN); 114,5 (CN); 113,2 (aromático); 73,6 [$\text{C}=\text{C}(\text{CN})_2$]; 62,8 (ArCH_2N); 52,4 (CH_2N); 46,6 (CH_2N).

Análisis elemental (C₂₁H₂₀N₄): C, 76,81% (Calc.: 76,79); H, 6,27% (6,14); N, 16,84% (17,07).

3-Ciclopentiloxi-4-metoxibencilidenmalononitrilo (197g).



Rdto.: 98%.

P.F.: 139-140 °C.

IRTF (KBr): 3024, 2968, 2872, 2843, 2222, 1583, 1566, 1518, 1464, 1441, 1375, 1342, 1283, 1250, 1205, 1169, 1144, 1018 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 7,71 (d, 1H, J = 2,4 Hz, aromático); 7,62 (s, 1H, HC=C); 7,30 (dd, 1H, J = 8,4 y 2,4 Hz, aromático); 6,93 (d, 1H, J = 8,4 Hz, aromático); 4,81 (m, 1H, OCH); 3,95 (s, 3H, CH₃O); 2,04-1,58 (m, 8H, 4CH₂).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃), δ: 159,1 (HC=C); 155,7; 148,3 (C_{aromáticos}-O); 128,0; 124,1 (aromáticos); 114,5 (CN); 113,5 (CN); 113,0; 111,2 (aromáticos); 80,8 (OCH); 77,9 [C=C(CN)₂]; 56,2 (CH₃O); 32,7 (CH₂); 24,2 (CH₂).

Análisis elemental (C₁₆H₁₆N₂O₂): C, 71,35% (Calc.: 71,61); H, 6,01% (6,01); N, 10,53% (10,45).

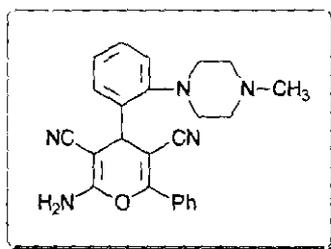
3.2.1.6. Síntesis de 2-amino-4,6-diaril-3,5-diciano-4H-piranos (198).

Método A.- Se disuelve el α-benzoilcinamonitrilo adecuado (**195c-p**) (0,01 mol) en 30 mL de EtOH (calentar ligeramente) y se añade malononitrilo (**196**) (0,66 g, 0,01 mol) y 2-3 gotas de piperidina. La reacción se mantiene con agitación a temperatura ambiente. Transcurrido un tiempo comprendido entre unos minutos y 3-4 h., precipita un sólido en el medio de reacción. El sólido se filtra, se lava con EtOH y se recristaliza del disolvente adecuado.

Método B.- Se disuelve el bencilidenmalononitrilo (**197a,b**) (0,01 mol) en 30 mL de EtOH calentando ligeramente. Se añade benzoilacetoneitrilo (**194g**) (1,45 g, 0,01 mol) y 2-3 gotas de piperidina, manteniendo la reacción con agitación a

temperatura ambiente durante toda la noche. Al día siguiente, aparece un precipitado, el cual se filtra, se lava con EtOH y se recrystaliza del disolvente adecuado.

2-Amino-3,5-diciano-6-fenil-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-4H-pirano (198a).



Rdto.: 86% (Método B).

P.F.: 140-142 °C (CHCl₃).

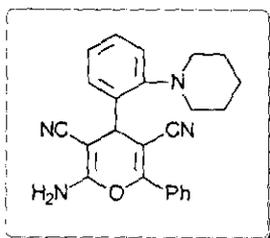
IR (KBr): 3360, 3300, 3020, 2960, 2800, 2220, 2195, 1675, 1650, 1610, 1600, 1495, 1450, 1410, 1370, 1350, 1270, 1240, 1140, 1010 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO), δ: 7,80-7,23 (m, 9H, aromáticos); 7,21 (s ancho, 2H, NH₂); 5,00 (s, 1H, H-4); 2,83 (m, 4H, 2CH₂N); 2,49 (m, 4H, 2CH₂N); 2,20 (s, 3H, CH₃N).

¹³C-RMN (50 MHz, DMSO), δ: 158,7 (C-2); 157,5 (C-6); 151,9 (C_{aromático}-N); 138,7; 131,7; 130,4; 129,6; 129,0; 128,8; 127,9; 126,1; 122,8 (aromáticos); 119,2 (CN); 117,6 (CN); 90,3 (C-5); 56,1 (C-3); 55,1 (CH₂N); 53,06 (CH₂N); 45,9 (CH₃N); 40,0 (C-4).

Análisis elemental (C₂₄H₂₃N₅O): C, 75,37% (Calc.: 75,52); H, 6,08% (5,83); N, 17,59% (17,62).

2-Amino-3,5-diciano-6-fenil-4-(2-piperidinofenil)-4H-pirano (198b).



Rdto.: 70% (Método B).

P.F.: 149-151 °C (EtOH).

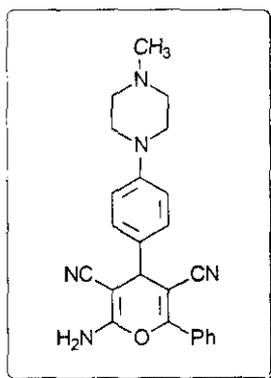
IR (KBr): 3430, 3340, 3160, 2940, 2795, 2200, 2210, 1670, 1595, 1485, 1450, 1395, 1345, 1265, 1215, 1140, 920 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,78-7,18 (m, 9H, aromáticos); 5,20 (s, 1H, H-4); 4,64 (s ancho, 2H, NH_2); 2,88 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 1,71 (m, 4H, 2CH_2); 1,59 (m, 2H, CH_2).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 157,6 (C-2); 153,2 (C-6); 137,3 ($\text{C}_{\text{aromático-N}}$); 131,5; 130,1; 130,0; 129,1; 129,0; 128,6; 127,7; 125,5; 122,5 (aromáticos); 118,0 (CN); 117,0 (CN); 91,4 (C-5); 61,2 (C-3); 55,09 (CH_2N); 34,2 (C-4); 26,5 (CH_2); 24,1 (CH_2).

Análisis elemental ($\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$): C, 75,13% (Calc.: 75,37); H, 5,84% (5,80); N, 14,64% (14,65).

2-Amino-3,5-diciano-6-fenil-4-[4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-4H-pirano (198c).



Rdto.: 90% (Método A).

P.F.: 82-83 °C (EtOH).

IR (KBr): 3380, 3320, 3195, 2820, 2220, 1680, 1620, 1520, 1455, 1410, 1340, 1260, 1245, 1150, 930 cm^{-1} .

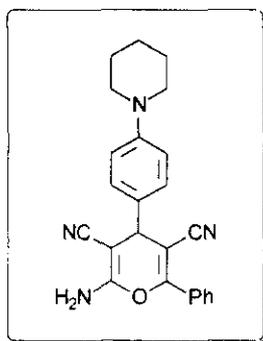
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,75 (m, 2H, aromáticos); 7,56-7,44 (m, 3H, aromáticos); 7,22 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, aromáticos); 6,94 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, aromáticos); 4,76 (s ancho, 2H, NH_2); 4,29 (s, 1H, H-4); 3,24 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,58 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,36 (s, 3H, CH_3N).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 157,7 (C-2); 157,1 (C-6); 151,1 ($\text{C}_{\text{aromático-N}}$); 131,7; 131,4; 130,0; 128,7; 128,5; 127,7 (aromáticos); 118,1 (CN); 117,1 (CN);

116,2 (aromático); 91,2 (C-5); 60,3 (C-3); 55,0 (CH₂N); 48,6 (CH₂N); 46,0 (CH₃N); 40,0 (C-4).

Análisis elemental (C₂₄H₂₃N₅O + ½ CH₃CH₂OH): C, 71,51% (Calc.: 71,43); H, 5,96% (6,19); N, 17,08% (16,67).

2-Amino-3,5-diciano-6-fenil-4-(4-piperidinofenil)-4H-pirano (198d).



Rdto.: 75% (Método A).

P.F.: 170-171 °C (EtOH).

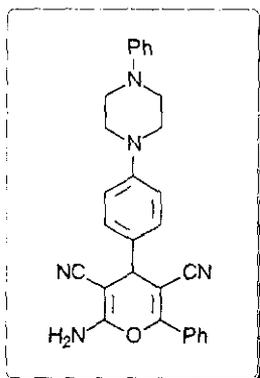
IRTF (KBr): 3448, 3319, 3288, 2937, 2226, 2199, 1682, 1607, 1597, 1512, 1396, 1346, 1261, 1236, 1161 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 7,76-7,73 (m, 2H, aromáticos); 7,50-7,46 (m, 3H, aromáticos); 7,19 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, aromáticos); 6,94 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, aromáticos); 4,76 (s ancho, 2H, NH₂); 4,27 (s, 1H, H-4); 3,19 (m, 4H, 2CH₂N); 1,70-1,58 (m, 6H, 3CH₂).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃), δ: 157,5 (C-2); 157,0 (C-6); 152,0 (C_{aromático}-N); 131,6; 130,6; 130,0; 128,7; 128,4; 127,8 (aromáticos); 118,0 (CN); 117,1 (CN); 116,5 (aromático); 91,4 (C-5); 60,8 (C-3); 50,1 (CH₂N); 39,9 (C-4); 25,7 (CH₂); 24,3 (CH₂).

Análisis elemental (C₂₄H₂₂N₄O): C, 75,32% (Calc.: 75,36); H, 5,60% (5,80); N, 14,67% (14,66).

2-Amino-3,5-diciano-6-fenil-4-[4-(4-fenil-1-piperazinil)fenil]-4H-pirano (198f).



Rdto.: 15% (Método A).

P.F.: 138-140 °C (EtOH).

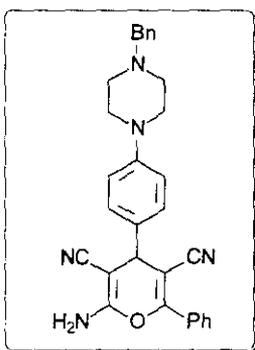
IR (KBr): 3340, 3200, 2840, 2220, 1680, 1605, 1520, 1500, 1455, 1400, 1330, 1265, 1235, 1145, 950 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,76-6,82 (m, 14H, aromáticos); 4,69 (s ancho, 2H, NH_2); 4,31 (s, 1H, H-4); 3,35 (m, 8H, 4 CH_2N).

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3), δ : 157,73 (C-2); 157,28 (C-6); 151,30; 151,23 ($\text{C}_{\text{aromáticos-N}}$); 131,82; 131,80; 130,08; 129,30; 128,84; 128,75; 127,90; 120,20 (aromáticos); 118,09 (CN); 117,22 (CN); 116,61; 116,47 (aromáticos); 91,37 (C-5); 60,73 (C-3); 49,47 (CH_2N); 49,06 (CH_2N); 40,05 (C-4).

Análisis elemental ($\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$): C, 75,47% (Calc.: 75,80); H, 5,86% (5,48); N, 14,80% (15,24).

2-Amino-4-[4-(4-bencil-1-piperazinil)fenil]-3,5-diciano-6-fenil-4H-pirano (198g).



Rdto.: 80% (Método A).

P.F.: 99-100 °C (EtOH).

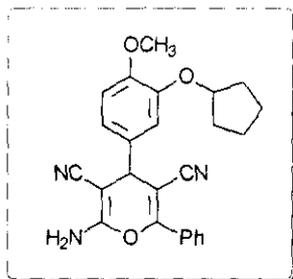
IR (KBr): 3340, 3140, 2995, 2860, 2230, 2220, 1685, 1650, 1620, 1520, 1465, 1410, 1350, 1270, 1260, 1235, 1150, 1010 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,74 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz); 7,48-7,26 (m, 8H, aromáticos); 7,20 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz); 6,91 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz); 4,72 (s ancho, 2H, NH_2); 4,28 (s, 1H, H-4); 3,57 (s, 2H, CH_2N); 3,23 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,60 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$).

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3), δ : 157,5 (C-2); 157,1 (C-6); 151,1 ($\text{C}_{\text{aromáticoN}}$); 137,7; 131,6; 131,2; 129,9; 129,2; 128,6; 128,5; 128,2; 127,7; 127,1 (aromáticos); 117,9 (CN); 117,1 (CN); 116,1 (aromático); 91,2 (C-5); 62,9 (ArCH_2N); 60,3 (C-3); 52,9 (CH_2N); 48,6 (CH_2N); 39,8 (C-4).

Análisis elemental ($\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O} + \frac{1}{2} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$): C, 72,26% (Calc.: 72,58); H, 6,41% (6,05); N, 13,29% (14,11).

2-Amino-3,5-diciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-6-fenil-4H-pirano (198h).



Rdto.: 94% (Método A).

P.F.: 175-177 °C (EtOH).

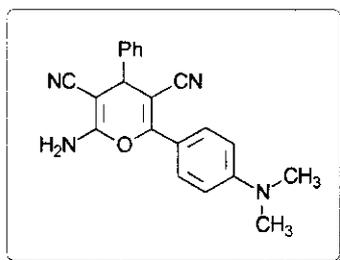
IR (KBr): 3420, 3320, 3300, 3245, 3200, 2960, 2865, 2220, 1680, 1645, 1600, 1520, 1450, 1440, 1400, 1340, 1260, 1240, 1175, 1020 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, DMSO), δ : 7,77-6,82 (m, 8H, aromáticos); 7,24 (s ancho, 2H, NH_2); 4,80-4,72 (m, 1H, OCH); 4,39 (s, 1H, H-4); 3,75 (s, 3H, CH_3O); 1,83, 1,54 (m, 8H, 4CH_2).

^{13}C -RMN (50 MHz, DMSO), δ : 158,5 (C-2); 157,3 (C-6); 149,3; 141,1 ($\text{C}_{\text{aromáticos-O}}$); 134,6; 131,7; 130,3; 128,8; 127,9; 119,8 (aromáticos); 119,0 (CN); 117,5 (CN); 114,5; 112,6 (aromáticos); 90,4 (C-5); 79,6 (OCH); 55,9 (C-3); 55,6 (CH_3O); 39,4 (C-4); 32,2 (CH_2); 23,6 (CH_2).

Análisis elemental ($C_{25}H_{23}N_3O_3$): C, 72,39% (Calc.: 72,62); H, 5,80% (5,61); N, 10,23% (10,16).

2-Amino-3,5-diciano-4-fenil-6-(4-dimetilaminofenil)-4H-pirano (198i).



Rdto.: 70% (Método A).

P.F.: 134-137 °C (EtOH).

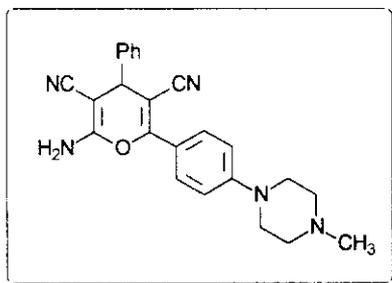
IR (KBr): 3500, 3350, 3180, 2920, 2220, 2200, 1680, 1635, 1610, 1530, 1455, 1415, 1380, 1340, 1265, 1215, 1155, 1045 cm^{-1} .

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ : 7,70 (d, 2H, $J = 9,3$ Hz, aromáticos); 7,38-7,35 (m, 5H, aromáticos); 6,68 (d, 2H, $J = 9,3$ Hz, aromáticos); 4,76 (s ancho, 2H, NH_2); 4,31 (s, 1H, H-4); 3,05 [s, 6H, $(CH_3)_2N$].

^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$), δ : 157,9 (C-2); 156,0 (C-6); 152,3 ($C_{aromático-N}$); 141,3; 130,8; 129,0; 128,1; 127,6 (aromáticos); 118,2 (CN); 116,1 (CN); 111,0; 110,8 (aromáticos); 86,0 (C-5); 60,3 (C-3); 40,7 (C-4); 39,9 [$(CH_3)_2N$].

Análisis elemental ($C_{21}H_{18}N_4O + 1CH_3CH_2OH$): C, 70,88 % (Calc.: 71,13); H, 6,06% (6,18); N, 15,16% (14,43).

2-Amino-3,5-diciano-4-fenil-6-[4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-4H-pirano (198j).



Rdto.: 60% (Método A).

P.F.: 154-157 °C (EtOH).

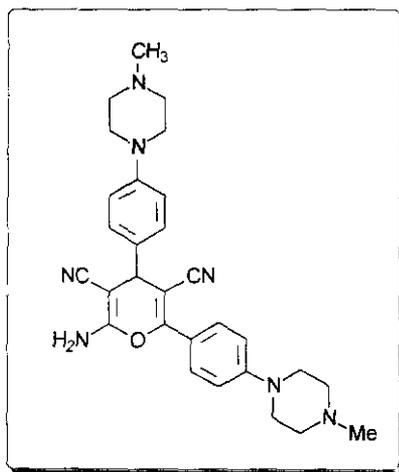
IR (KBr): 3360, 3300, 3050, 2820, 2220, 2200, 1680, 1650, 1610, 1520, 1455, 1415, 1270, 1245, 1140, 1010 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,70 (d, 2H, $J = 9,3$ Hz, aromáticos); 7,38-7,33 (m, 5H, aromáticos); 6,90 (d, 2H, $J = 9,3$ Hz, aromáticos); 4,71 (s ancho, 2H, NH_2); 4,33 (s, 1H, H-4); 3,35 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,56 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,36 (s, 3H, CH_3N).

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3), δ : 158,7 (C-2); 157,5 (C-6); 152,8 ($\text{C}_{\text{aromático-N}}$); 142,8; 129,0; 128,9; 127,8; 127,6 (aromáticos); 119,1 (CN); 118,4 (CN); 118,3; 113,6 (aromáticos); 86,1 (C-5); 55,8 (C-3); 54,3 (CH_2N); 46,7 (CH_2N); 45,7 (CH_3N); 38,3 (C-4).

Análisis elemental ($\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$): C, 72,36% (Calc.: 72,52); H, 5,59% (5,83); N, 17,31% (17,62).

2-Amino-3,5-diciano-4,6-bis[4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-4H-pirano (198k).



Rdto.: 50% (Método A).

P.F.: 134-136 °C (EtOH).

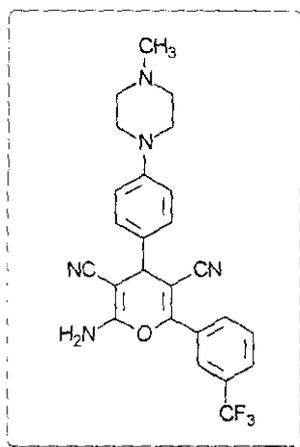
IR (KBr): 3370, 2940, 2850, 2810, 2215, 2200, 1670, 1640, 1615, 1520, 1455, 1400, 1340, 1300, 1250, 1145, 1010 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,68 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 7,20 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, aromáticos); 6,92 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, aromáticos); 6,89 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 4,65 (s ancho, 2H, NH_2); 4,25 (s, 1H, H-4); 3,33 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 3,23 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,56 (m, 8H, $4\text{CH}_2\text{N}$); 2,35 (s, 6H, $2\text{CH}_3\text{N}$).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 157,6 (C-2); 157,1 (C-6); 153,0; 151,0 ($\text{C}_{\text{aromáticos-N}}$); 131,8; 129,0; 128,5; 119,1 (aromáticos); 118,2 (CN); 118,1 (CN); 116,2; 114,0 (aromáticos); 87,9 (C-5); 61,0 (C-3); 55,1 (CH_2N); 54,7 (CH_2N); 48,7 (CH_2N); 47,4 (CH_2N); 46,2 (CH_3N); 39,9 (C-4).

Análisis elemental ($\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}$): C, 70,08% (Calc.: 70,28); H, 6,63% (6,71); N, 19,53% (19,78).

2-Amino-3,5-diciano-6-(3-trifluorometilfenil)-4-[4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-4H-pirano (198I).



Rdto.: 70% (Método A).

P.F.: 107-109 °C (EtOH).

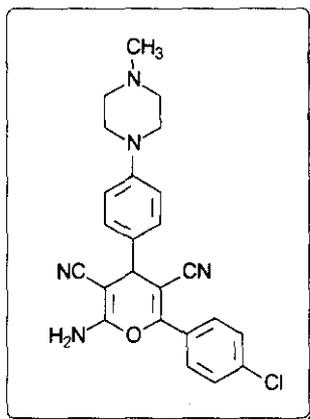
IR (KBr): 3360, 3170, 2960, 2820, 2220, 1685, 1620, 1520, 1460, 1410, 1350, 1320, 1255, 1180, 1140, 1080 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 8,01 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, aromático); 7,96 (s, 1H, aromático); 7,78 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, aromático); 7,62 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz, aromático); 7,21 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, aromáticos); 6,94 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, aromáticos); 4,82 (s ancho, 2H, NH_2); 4,31 (s, 1H, H-4); 3,26 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,60 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,37 (s, 3H, CH_3N).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 157,4 (C-2); 155,3 (C-6); 151,0 ($\text{C}_{\text{aromático-N}}$); 133,6; 131,1; 130,9; 130,7; 129,4; 128,5; 128,2; 124,4 (aromáticos y CF_3); 117,7 (CN); 116,4 (CN); 116,2; 113,2 (aromáticos); 92,6 (C-5); 60,4 (C-3); 54,8 (CH_2N); 48,3 (CH_2N); 45,9 (CH_3N); 39,8 (C-4).

Análisis elemental ($\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_5\text{O} + 1\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): C, 63,29% (Calc.: 63,40); H, 5,27% (5,47); N, 13,57% (13,69).

2-Amino-3,5-diciano-6-(*p*-clorofenil)-4-[4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-4*H*-pirano (198m).



Rdto.: 77% (Método A).

P.F.: 107-108 °C (EtOH).

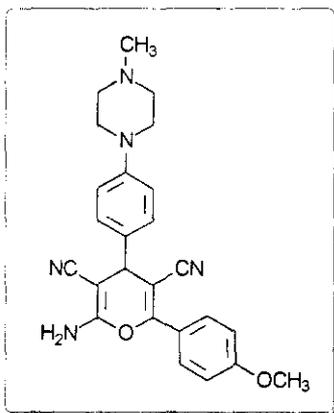
IR (KBr): 3360, 3340, 3140, 2960, 2830, 2215, 1675, 1645, 1615, 1600, 1520, 1455, 1405, 1325, 1300, 1250, 1150, 1140, 1100, 1020 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,69 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 7,45 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 7,18 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 6,95 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 4,78 (s ancho, 2H, NH_2); 4,28 (s, 1H, H-4); 3,23 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,57 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,35 (s, 3H, CH_3N).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 157,4 (C-2); 155,9 (C-6); 151,1 ($\text{C}_{\text{aromático-N}}$); 137,8; 131,0; 129,1; 129,0; 128,5; 128,3 (aromáticos); 117,8 (CN); 116,8 (CN); 116,2 (aromático); 91,6 (C-5); 60,5 (C-3); 55,0 (CH_2N); 48,5 (CH_2N); 46,1 [$(\text{CH}_3)_2\text{N}$]; 39,8 (C-4).

Análisis elemental ($\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}$): C, 66,53% (Calc.: 66,74); H, 5,51% (5,13); N, 16,38% (16,21).

2-Amino-3,5-diciano-4-[4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-6-(*p*-metoxifenil)-4H-pirano (198n).



Rdto.: 70% (Método A).

P.F.: 104-105 °C (EtOH).

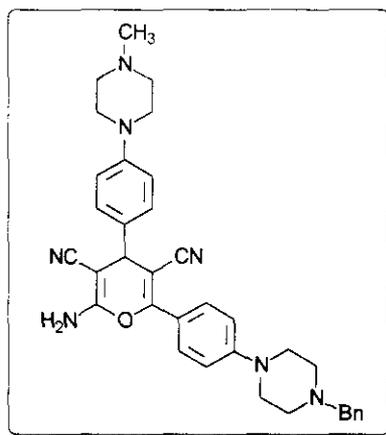
IR (KBr): 3340, 3160, 2940, 2830, 2215, 1680, 1640, 1615, 1520, 1460, 1410, 1305, 1260, 1245, 1190, 1140, 1035 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,71 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 7,20 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, aromáticos); 6,94 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 6,92 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, aromáticos); 4,77 (s ancho, 2H, NH_2); 4,25 (s, 1H, H-4); 3,85 (s, 3H, CH_3O); 3,23 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,57 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,35 (s, 3H, CH_3N).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 162,0 ($\text{C}_{\text{aromático-O}}$); 157,7 (C-2); 156,9 (C-6); 151,0 ($\text{C}_{\text{aromático-N}}$); 131,6; 129,4; 128,5; 122,1 (aromáticos); 118,2 (CN); 117,6 (CN); 116,2; 114,0 (aromáticos); 89,4 (C-5); 60,4 (C-3); 55,4 (CH_3O); 54,9 (CH_2N); 48,5 (CH_2N); 46,0 (CH_3N); 39,8 (C-4).

Análisis elemental ($\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2 + 1\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$): C, 68,01% (Calc.: 68,49); H, 5,92% (6,55); N, 15,10% (14,80).

2-Amino-6-[4-(4-bencil-1-piperazinil)fenil]-3,5-diciano-4-[4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-4H-pirano (198o).



Rdto.: 36% (Método A).

P.F.: 108-110 °C (EtOH).

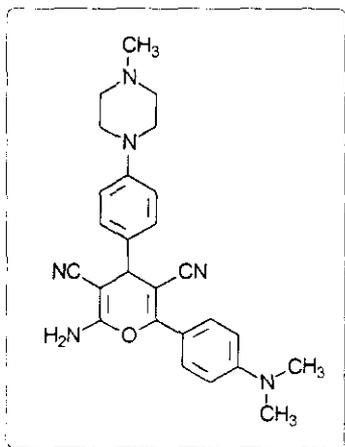
IR (KBr): 3640, 3360, 3180, 2940, 2830, 2220, 1675, 1640, 1615, 1520, 1455, 1400, 1340, 1240, 1210, 1145, 1005 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,68 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 7,35-7,27 (m, 5H, aromáticos); 7,20 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, aromáticos); 6,92 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, aromáticos); 6,87 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 4,62 (s ancho, 2H, NH_2); 4,25 (s, 1H, H-4); 3,57 (s, 2H, CH_2N); 3,33 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 3,24 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,58 (m, 8H, $4\text{CH}_2\text{N}$); 2,36 (s, 3H, CH_3N).

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3), δ : 157,8 (C-2); 157,3 (C-6); 153,2; 151,1 ($\text{C}_{\text{aromáticos-N}}$); 137,8; 132,1; 129,3; 129,1; 128,6; 128,4; 127,4; 119,1 (aromáticos); 118,4 (CN); 118,2 (CN); 116,3; 114,0 (aromáticos); 87,9 (C-5); 63,1 (ArCH_2N); 60,9 (C-3); 55,2 (CH_2N); 52,8 (CH_2N); 48,8 (CH_2N); 47,6 (CH_2N); 46,2 (CH_3N); 40,1 (C-4).

Análisis elemental ($\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}$): C, 73,19% (Calc.: 73,53); H, 6,32% (6,52); N, 16,83% (17,15).

2-Amino-3,5-diciano-6-(*p*-dimetilaminofenil)-4-[4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-4*H*-pirano (198p).



Rdto.: 75% (Método A).

P.F.: 95-97 °C (EtOH).

IRTF (KBr): 3317, 3277, 3184, 2814, 2203, 1676, 1609, 1527, 1514, 1400, 1373, 1342, 1263, 1242, 1205, 1175, 1144 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,68 (d, 2H, $J = 9,3$ Hz, aromáticos); 7,20 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, aromáticos); 6,92 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, aromáticos); 6,67 (d, 2H, $J = 9,3$ Hz, aromáticos); 4,66 (s ancho, 2H, NH_2); 4,24 (s, 1H, H-4); 3,22 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 3,03 [s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$]; 2,58 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,35 (s, 3H, CH_3N).

^{13}C -RMN (50 MHz, DMSO), δ : 158,4 (C-2); 157,1 (C-6); 151,9; 150,2 ($\text{C}_{\text{aromáticos-N}}$); 132,8; 128,6; 128,0 (aromáticos); 119,1 (CN); 118,6 (CN); 115,9; 115,3; 110,9 (aromáticos); 85,4 (C-5); 56,1 (C-3); 54,4 (CH_2N); 47,6 (CH_2N); 45,5 (CH_3N); 39,9 [$(\text{CH}_3)_2\text{N}$]; 39,8 (C-4).

Análisis elemental ($\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}$): C, 70,69% (Calc.: 70,89); H, 6,13% (6,41); N, 18,83% (19,08).

3.2.2. 4*H*-Piranos 3-ciano-5-etoxicarbonil sustituidos.

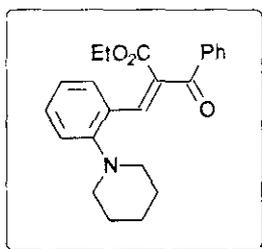
3.2.2.1. Síntesis de α -benzoilcinamatos de etilo (200).

Procedimiento general.-

A una disolución de benzoilacetato de etilo (**199**) (6,0 g, 0,031 mol) en 50 mL de tolueno se añade el aldehído correspondiente (**189b,d,h**) (0,031 mol), 0,29 g de ácido caproico y 0,11 g de piperidina como catalizador. La mezcla se refluxe con eliminación azeotrópica de agua del medio (Dean-Stark) durante 24 h. Una vez

fría, la mezcla de reacción se lava 4 veces con una disolución de NaHCO_3 (10%), luego con H_2O y finalmente con AcOH (5%). Se elimina el tolueno a presión reducida y el producto de reacción se cromatografía en columna sobre sílica gel utilizando la mezcla hexano/ AcOEt como eluyente. Se obtiene un aceite que solidifica al añadir unas gotas de EtOH .

α -Benzoil-*o*-piperidinocinamato de etilo (200a).



En su purificación por cromatografía en columna se utiliza como eluyente hexano/ AcOEt 20/1.

Rdto.: 50%.

P.F.: 83-84 °C.

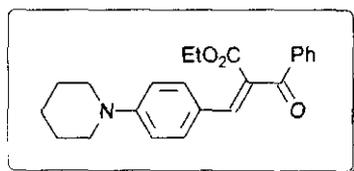
IR (KBr): 2920, 2800, 1705, 1670, 1605, 1590, 1480, 1440, 1345, 1240 cm^{-1} .

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3), δ : 8,32 (s, 1H, $\text{HC}=\text{C}$); 7,94 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, aromáticos); 7,58-7,42 (m, 3H, aromáticos); 7,27-7,16 (m, 2H, aromáticos); 6,97 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, aromático); 6,76 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz, aromático); 5,73 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, CH_2O); 2,96 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 1,79 (m, 4H, 2CH_2); 1,63 (m, 2H, CH_2); 1,18 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, CH_3).

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3), δ : 195,6 (CO); 165,7 (CO_2); 154,5 ($\text{C}_{\text{aromático-N}}$); 141,6 ($\text{HC}=\text{C}$); 137,2; 133,6; 131,1; 130,0; 129,8; 129,1; 128,8; 127,1; 122,0; 118,7 [aromáticos y $\text{C}=\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})(\text{COPh})$]; 61,2 (CH_2O); 54,6 (CH_2N); 26,5 (CH_2); 24,3 (CH_2); 14,1 (CH_3).

Análisis elemental ($\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_3$): C, 75,03% (Calc.: 75,99); H, 6,98% (6,94); N, 3,85% (3,86).

α -Benzoil-*p*-piperidinocinamato de etilo (200b).



En su purificación por cromatografía en columna se utiliza como eluyente hexano/AcOEt 10/1.

Rdto.: 50%.

P.F.: Aceite.

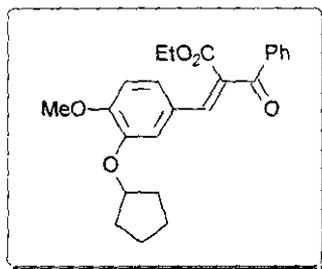
IR (KBr): 3080, 2936, 2853, 1693, 1672, 1593, 1518, 1464, 1449, 1323, 1227, 1178, 920 cm^{-1} .

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3), δ : 7,98 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 7,85 (s, 1H, HC=C); 7,52-7,39 (m, 3H, aromáticos); 7,24 (d, 2H, $J = 10$ Hz, aromáticos); 6,68 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 4,18 (q, 2H, $J = 7,3$ Hz, CH_2O); 3,20 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 1,60 (m, 6H, 3CH_2); 1,14 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz, CH_3).

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3), δ : 190,1 (CO); 165,3 (CO_2); 152,4 ($\text{C}_{\text{aromático-N}}$); 142,8 (HC=C); 133,4; 132,3; 131,8; 129,0; 128,6; 127,1; 114,1; 113,2 (aromáticos y $\text{C}=\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})(\text{COPh})$); 60,9 (CH_2O); 48,5 (CH_2N); 25,2 (CH_2); 24,2 (CH_2); 14,0 (CH_3).

Análisis elemental ($\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_3$): C, 75,87% (Calc.: 76,03); H, 6,68% (6,89); N, 4,07 % (3,86).

α -Benzoil-3-ciclopentiloxi-4-metoxicinamato de etilo (200c).



En su purificación por cromatografía en columna se utiliza como eluyente hexano/AcOEt 10/1.

Rdto.: 55%.

P.F.: 78-80 $^{\circ}\text{C}$.

IRTF (KBr): 3049, 2960, 2935, 2868, 2847, 1716, 1666, 1595, 1514, 1433, 1256, 1217, 1194, 1165, 1144, 1090 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 8,00 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz, aromáticos); 7,88 (s, 1H, HC=C); 7,60 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, aromático); 7,47 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz, aromáticos); 7,00 (dd, 1H $J = 8,4$ y $2,1$ Hz, aromático); 6,80 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, aromático); 6,75 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, aromático); 4,28 (m, 1H, OCH); 4,21 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz,

CH₂O); 3,80 (s, 3H, CH₃O); 1,69-1,58 (m, 8H, 4CH₂); 1,17 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz, CH₃).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃), δ: 196,2 (CO); 165,4 (CO₂); 152,0; 147,6 (C_{aromáticos}-O); 142,8 (HC=C); 136,4; 133,9; 129,3; 128,9; 128,5; 125,6; 125,2; 115,0; 111,3 [aromáticos y C=C(CO₂Et)(COPh)]; 80,3 (OCH); 61,4 (CH₂O); 56,0 (CH₃O); 32,5 (CH₂); 24,0 (CH₂); 14,1 (CH₃).

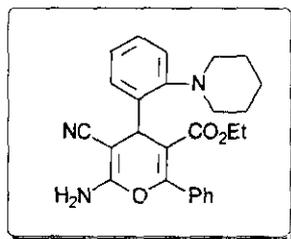
Análisis elemental (C₂₄H₂₆O₅): C, 72,84% (Calc.: 73,06); H, 6,77% (6,65).

3.2.2.2. Síntesis de 2-amino-4-aryl-3-ciano-5-etoxicarbonil-6-fenil-4*H*-piranos (201).

Procedimiento general.-

Se disuelve el α-benzoilcinamato de etilo (200a,c) (0,01 mol) en 30 mL de EtOH, calentando ligeramente, y se añade malononitrilo (196) (0,66 g, 0,01 mol) y 2-3 gotas de piperidina. A los pocos minutos se forma un precipitado, el cual se filtra y se recristaliza de EtOH.

2-Amino-3-ciano-5-etoxicarbonil-6-fenil-4-(2-piperidinofenil)-4*H*-pirano (201a).



Rdto.: 20%.

P.F.: 149-151 °C.

IR (KBr): 3410, 3320, 3210, 2940, 2820, 2220, 1710, 1690, 1650, 1615, 1490, 1450, 1405, 1375, 1345, 1270, 1240, 1220, 1080 cm⁻¹.

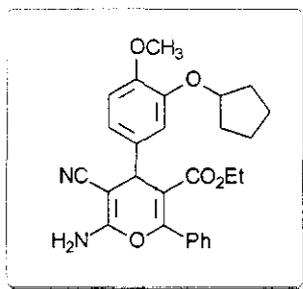
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 7,47-7,05 (m, 9H, aromáticos); 5,35 (s, 1H, H-4); 4,42 (s ancho, 2H, NH₂); 3,81 (q, 2H, *J* = 7,0 Hz, CH₂O); 3,10-2,80 (m, 4H, 2CH₂N); 1,90-1,70 (m, 4H, 2CH₂); 1,60-1,50 (m, 2H, CH₂); 0,77 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz, CH₃).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃), δ: 166,4 (CO₂); 158,0 (C-2); 154,5 (C-6); 152,6 (C_{aromático}-N); 139,2; 133,5; 129,8; 128,3; 128,2; 128,1; 128,0; 125,0; 122,2

(aromáticos); 118,8 (CN); 110,0 (C-5); 62,7 (CH₂O); 60,6 (CH₂N); 54,7 (C-3); 33,5 (C-4); 26,5 (CH₂); 24,3 (CH₂); 13,3 (CH₃).

Análisis elemental (C₂₆H₂₇N₃O₃): C, 72,41% (Calc.: 72,71); H, 6,57% (6,34); N, 9,98% (9,78).

2-Amino-3-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-5-etoxicarbonil-6-fenil-4H-pirano (201b).



Rdto.: 50%.

P.F.: 168-170 °C.

IR (KBr): 3400, 3320, 3200, 2960, 2200, 1690, 1675, 1640, 1615, 1600, 1510, 1395, 1375, 1340, 1275, 1250, 1140, 1095 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO), δ: 7,43-6,74 (m, 8H, aromáticos); 6,97 (s ancho, 2H, NH₂); 4,80-4,65 (m, 1H, OCH); 4,36 (s, 1H, H-4); 3,75 (q, 2H, J = 7,0 Hz, CH₂O); 3,71 (s, 3H, CH₃O); 2,85-1,50 (m, 8H, 4CH₂); 0,73 (t, 3H, J = 7,0 Hz, CH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, DMSO), δ: 165,6 (CO₂); 159,0 (C-2); 153,6 (C-6); 148,7; 146,7 (C_{aromáticos}-O); 136,3; 133,1; 129,8; 128,3; 128,1 (aromáticos); 119,7; 119,2 (CN y aromático); 114,1; 112,3 (aromáticos); 109,2 (C-5); 79,4 (OCH); 60,1 (CH₂O); 57,1 (C-3); 55,5 (CH₃O); 38,7 (C-4); 32,2 (CH₂); 23,5 (CH₂); 13,2 (CH₃).

Análisis elemental (C₂₇H₂₈N₂O₅): C, 70,22% (Calc.: 70,42); H, 6,05% (6,13); N, 6,07% (6,08).

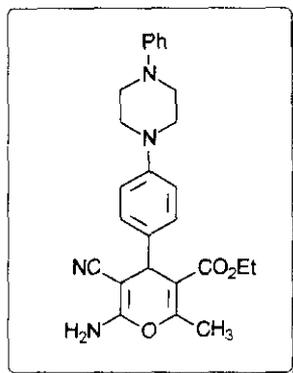
3.2.2.3. Síntesis de 2-amino-4-aril-3-ciano-5-etoxicarbonil-6-metil-4H-piranos.

Procedimiento general.-

Se disuelve el correspondiente bencilidenmalononitrilo (**197e,f**) (3,18 mmol) en 20-30 mL de EtOH calentando suavemente. Cuando el sustrato de partida no es soluble en EtOH, la reacción se lleva a cabo en CHCl₃. A continuación, se añade acetilacetato de etilo (**202**) (0,415 g, 3,18 mmol) y 2 gotas de piperidina. Se

mantiene la reacción a temperatura ambiente durante 24-72 h., siguiéndose por cromatografía de capa fina. Transcurrido este tiempo, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre sílica gel, empleando una mezcla adecuada de tolueno/AcOEt como eluyente.

2-Amino-3-ciano-5-etoxicarbonil-4-[4-(4-fenil-1-piperazinil)fenil]-6-metil-4H-pirano (201c).



En su purificación por cromatografía en columna se utiliza como eluyente tolueno/AcOEt 10/1.

Rdto.: 85%.

P.F.: 165-167 °C.

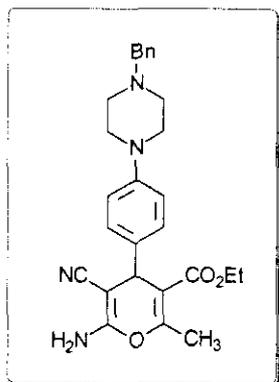
IR (KBr): 3420, 3345, 3240, 3000, 2845, 2220, 1700, 1685, 1655, 1610, 1520, 1460, 1420, 1390, 1380, 1340, 1270, 1240, 1070 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,30 (m, 2H, aromáticos); 7,12 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, aromáticos); 7,01-6,86 (m, 5H, aromáticos); 4,42 (s ancho, 2H, NH_2); 4,40 (s, 1H, H-4); 4,04 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz, CH_2O); 3,32 (s ancho, 8H, $4\text{CH}_2\text{N}$); 2,36 (d, 3H, $J = 0,9$ Hz, $\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$); 1,13 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz, CH_3).

^{13}C -RMN (50 MHz, DMSO), δ : 165,6 (CO_2); 158,4 (C-2); 155,8 (C-6); 150,9; 149,7; 135,4; 128,9; 127,8; 119,8 (aromáticos); 119,1 (CN); 115,6; 115,5 (aromáticos); 107,7 (C-5); 60,1 (CH_2O); 57,5 (C-3); 48,3 (CH_2N); 37,9 (C-4); 18,0 ($\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$); 13,8 (CH_3).

Análisis elemental ($\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$): C, 69,87% (Calc.: 70,25); H, 6,57% (6,35); N, 12,28% (12,60).

2-Amino-4-[4-(4-bencil-1-piperazinil)fenil]-3-ciano-5-etoxicarbonil-6-metil-4H-pirano (201d).



En su purificación por cromatografía en columna se utiliza como eluyente tolueno/AcOEt 4/1.

Rdto.: 50%.

P.F.: 133-135 °C.

IR (KBr): 3410, 3340, 3220, 2850, 2220, 1715, 1705, 1680, 1620, 1520, 1460, 1390, 1270, 1250, 1230, 1190, 1140, 1075 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,32 (m, 5H, aromáticos); 7,07 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 6,82 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 4,41 (s ancho, 2H, NH_2); 4,36 (s, 1H, H-4); 4,03 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz, CH_2O); 3,56 (s, 2H, CH_2N); 3,17 (m, 4H, 2 CH_2N); 2,59 (m, 4H, 2 CH_2N); 2,34 (d, 3H, $J = 1,2$ Hz, $\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$); 1,12 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz, CH_3).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 166,49 (CO_2); 157,81 (C-2); 156,61 (C-6); 150,76 ($\text{C}_{\text{aromático-N}}$); 138,32; 135,27; 129,66; 128,68; 128,66; 127,56 (aromáticos); 119,60 (CN); 116,38 (aromático); 108,71 (C-5); 63,48 (ArCH_2N); 62,95 (C-3); 61,04 (CH_2O); 53,50 (CH_2N); 49,44 (CH_2N); 38,26 (C-4); 18,79 ($\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$); 14,38 (CH_3).

Análisis elemental ($\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$): C, 70,58% (Calc.: 70,72); H, 6,71% (6,59); N, 11,92% (12,22).

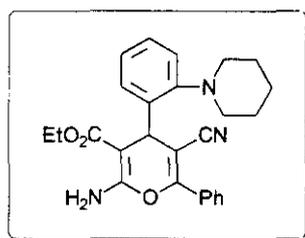
3.2.3. 4H-Piranos 5-ciano-3-etoxicarbonil sustituidos.

3.2.3.1. Síntesis de 2-amino-4-aryl-5-ciano-3-etoxicarbonil-6-fenil-4H-piranos (204).

Procedimiento general.-

A una disolución del α -benzoilcinamonitrilo correspondiente (**195b,i**) (0,01 mol) en 30 mL de EtOH se añade cianoacetato de etilo (**203**) (1,13 g, 0,01 mol) y 2-3 gotas de piperidina. Transcurridas unas horas precipita un sólido en el medio de reacción. Se filtra y se recristaliza de EtOH. A veces el producto final no precipita en el medio. En estos casos, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna sobre sílica gel, utilizando como eluyente la mezcla hexano/AcOEt adecuada.

2-Amino-5-ciano-3-etoxicarbonil-6-fenil-4-(2-piperidinofenil)-4H-pirano (204a).



En su purificación por cromatografía en columna se utiliza como eluyente hexano/AcOEt 5/1.

Rdto.: 22%.

P.F.: 168-170 °C.

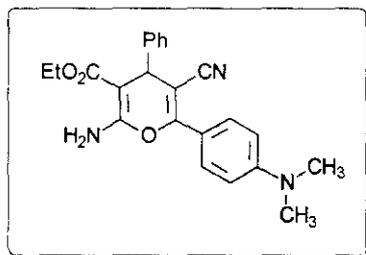
IR (KBr): 3440, 3310, 2940, 2900, 2230, 1695, 1640, 1605, 1515, 1490, 1455, 1410, 1390, 1300, 1250, 1230, 1220, 1095 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,73-7,13 (m, 9H, aromáticos); 6,40 (s ancho, 2H, NH_2); 5,19 (s, 1H, H-4); 4,20-4,03 (m, 1H, CH_2O); 4,02-3,90 (m, 1H, CH_2O); 3,10-2,70 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 1,80-1,60 (m, 4H, 2CH_2); 1,60-1,55 (m, 2H, CH_2); 1,07 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, CH_3).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 168,6 (CO_2); 159,3 (C-2); 157,0 (C-6); 153,0 ($\text{C}_{\text{aromático-N}}$); 140,1; 140,0; 130,7; 129,0; 128,4; 128,1; 127,9; 125,1; 122,7 (aromáticos); 117,8 (CN); 93,7 (C-5); 77,0 (C-3); 59,7 (CH_2O); 55,0 (CH_2N); 34,4 (C-4); 26,4 (CH_2); 24,3 (CH_2); 14,3 (CH_3).

Análisis elemental ($C_{26}H_{27}N_3O_3$): C, 72,66% (Calc.: 72,71); H, 6,43% (6,34); N, 9,73% (9,78).

2-Amino-5-ciano-3-etoxicarbonil-4-fenil-6-(*p*-dimetilaminofenil)-4*H*-pirano. (204b).



Rdto.: 20%.

P.F.: 186-188 °C (EtOH).

IR (KBr): 3410, 3310, 2980, 2800, 2215, 1690, 1650, 1610, 1535, 1375, 1340, 1295, 1265, 1235, 1205, 1095, 1030 cm^{-1} .

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ : 7,71 (d, 2H, $J = 9,3$ Hz, aromáticos); 7,32-7,20 (m, 5H, aromáticos); 6,68 (d, 2H, $J = 9,3$ Hz, aromáticos); 6,24 (s ancho, 2H, NH_2); 4,51 (s, 1H, H-4); 4,05 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz, CH_2O); 3,03 [s, 6H, $(CH_3)_2N$]; 1,12 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz, CH_3).

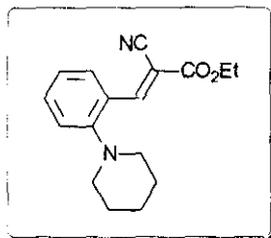
^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$), δ : 168,5 (CO_2); 158,5 (C-2); 157,5 (C-6); 152,0 ($C_{aromático-N}$); 144,3; 128,9; 128,4; 127,7; 126,9 (aromáticos); 119,2 (CN); 116,8; 111,0 (aromáticos); 88,4 (C-5); 78,0 (C-3); 59,7 (CH_2O); 40,0 [C-4 y $(CH_3)_2N$]; 14,1 (CH_3).

Análisis elemental ($C_{23}H_{23}N_3O_3$): C, 70,87% (Calc.: 70,93); H, 5,97% (5,95); N, 10,80% (10,79).

3.2.3.2. Obtención de bencilidencianoacetatos de etilo (205).

La reacción de los α -benzoilcinamonitrilos **195a,c,f,g,h** con cianoacetato de etilo (**203**) en las mismas condiciones que las descritas en el epígrafe 3.2.3.1. da lugar, en estos casos, a la formación de los correspondientes bencilidencianoacetatos.

***o*-Piperidinobencilidencianoacetato de etilo (205a).**



En su purificación por cromatografía en columna se utiliza como eluyente hexano/AcOEt 5/1.

Rdto.: 70%.

Aceite.

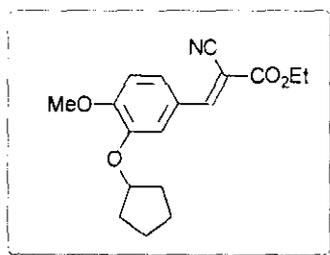
IRTF (KBr): 3040, 2937, 2820, 2224, 1715, 1593, 1483, 1445, 1371, 1352, 1304, 1257, 1234, 1200, 1167, 1103, 1084 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 8,65 (s, 1H, HC=C); 8,17 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, aromático); 7,47 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, aromático); 7,10 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, aromático); 7,08 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, aromático); 4,39 (q, 2H, $J = 6,9$ Hz, CH_2O); 2,93 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 1,77 (m, 4H, 2CH_2); 1,63 (m, 2H, CH_2); 1,41 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz, CH_3).

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3), δ : 162,9 (CO_2); 155,6 ($\text{C}_{\text{aromático-N}}$); 152,8 (HC=C); 133,6; 129,3; 124,9; 122,1; 118,8 (aromáticos); 115,6 (CN); 101,4 [$\text{C}=\text{C}(\text{CN})(\text{CO}_2\text{Et})$]; 62,2 (CH_2O); 54,9 (CH_2N); 26,1 (CH_2); 23,9 (CH_2); 14,0 (CH_3).

Análisis elemental ($\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$): C, 71,43% (Calc.: 71,79); H, 7,20% (7,09); N, 9,78% (9,86).

3-Ciclopentiloxi-4-metoxibencilidencianoacetato de etilo (205c).

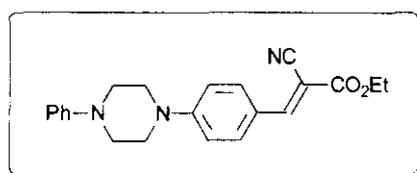


Rdto.: 77%.

P.F.: 109-111 $^{\circ}\text{C}$ (EtOH).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ : 8,14 (s, 1H, $\text{HC}=\text{C}$); 7,81 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz, aromático); 7,41 (dd, 1H, $J = 8,4$ y $1,8$ Hz, aromático); 6,93 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, aromático); 4,82 (m, 1H, OCH); 4,38 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz, CH_2O); 3,94 (s, 3H, CH_3O); 2,18-1,61 (m, 8H, 4CH_2); 1,40 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, CH_3).

***p*-(4-Fenil-1-piperazinil)bencilidencianoacetato de etilo (205d).**



Rdto.: 75%.

P.F.: 131-133 °C (EtOH).

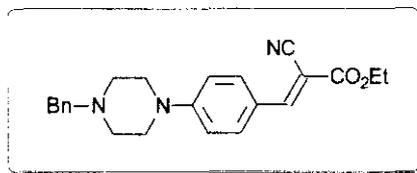
IR (KBr): 2980, 2830, 2230, 1720, 1610, 1580, 1525, 1500, 1440, 1400, 1370, 1285, 1240, 1200, 1100, 950 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ : 8,10 (s, 1H, $\text{HC}=\text{C}$); 7,97 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 7,30 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz, aromáticos); 6,95 (m, 5H, aromáticos); 4,35 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz, CH_2O); 3,60 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 3,35 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 1,38 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3), δ : 163,7 (CO_2); 154,1 ($\text{HC}=\text{C}$); 153,7; 150,6 ($\text{C}_{\text{aromáticos-N}}$); 133,7; 129,1; 121,2; 120,2 (aromáticos); 116,9 (CN); 116,1; 113,5 (aromáticos); 96,1 [$\text{C}=\text{C}(\text{CN})(\text{CO}_2\text{Et})$]; 62,0 (CH_2O); 48,7 (CH_2N); 46,7 (CH_2N); 14,1 (CH_3).

Análisis elemental ($\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$): C, 72,98% (Calc.: 73,09); H, 6,71% (6,42); N, 11,51% (11,63).

***p*-(4-Bencil-1-piperazinil)bencilidencianoacetato de etilo (205e).**



Rdto.: 65%.

P.F.: 126-127 °C (EtOH).

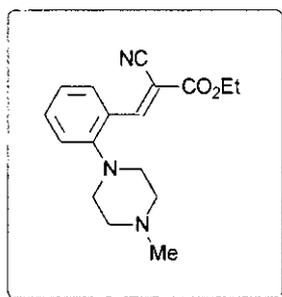
IR (KBr): 2960, 2830, 2220, 1720, 1615, 1590, 1525, 1460, 1400, 1375, 1290, 1235, 1200, 1100, 830 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 8,08 (s, 1H, HC=C); 7,93 (d, 2H, $J = 9,3$ Hz, aromáticos); 7,35-7,26 (m, 5H, aromáticos); 6,87 (d, 2H, $J = 9,3$ Hz, aromáticos); 4,34 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz, CH_2O); 3,57 (s, 2H, CH_2N); 3,43 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,59 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 1,38 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, CH_3).

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3), δ : 164,1 (CO_2); 154,4 (HC=C); 154,2 ($\text{C}_{\text{aromático-N}}$); 137,8; 134,0; 129,3; 128,5; 127,4; 121,2 (aromáticos); 117,3 (CN); 113,6 (aromático); 95,9 [$\text{C}=\text{C}(\text{CN})(\text{CO}_2\text{Et})$]; 63,1 (ArCH_2N); 62,2 (CH_2O); 52,7 (CH_2N); 46,9 (CH_2N); 14,4 (CH_3).

Análisis elemental ($\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$): C, 73,74% (Calc.: 73,60); H, 6,57% (6,66); N, 11,12% (11,20).

***o*-(4-Metil-1-piperazinil)encilidencianoacetato de etilo (205f).**



Rdto.: 82%.

Aceite.

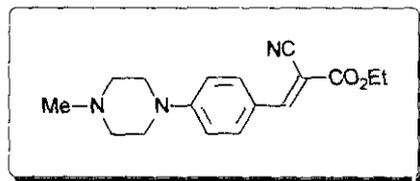
IR (KBr): 3068, 2939, 2839, 2222, 1728, 1595, 1483, 1454, 1286, 1259, 1196, 928 cm^{-1} .

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3), δ : 8,65 (s, 1H, HC=C); 8,17 (dd, 1H, $J = 8,1$ y $0,9$ Hz, aromático); 7,54-7,41 (m, 1H, aromático); 7,22-7,08 (m, 2H, aromáticos); 4,38 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, CH_2O); 3,01 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,63 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,37 (s, 3H, CH_3N); 1,41 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, CH_3).

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3), δ : 163,0 (CO_2); 154,5 ($\text{C}_{\text{aromático-N}}$); 152,7 (HC=C); 133,9; 129,7; 125,3; 123,0; 119,1 (aromáticos); 115,7 (CN); 102,2 [$\text{C}=\text{C}(\text{CN})(\text{CO}_2\text{Et})$]; 62,5 (CH_2O); 55,3 (CH_2N); 53,6 (CH_2N); 46,1 (CH_3N); 14,3 (CH_3).

Análisis elemental ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$): C, 68,45% (Calc.: 68,19); H, 7,24% (7,07); N, 13,67% (14,04).

***p*-(4-Metil-1-piperazinil)bencilidencianoacetato de etilo (205g).**



Rdto.: 80%.

P.F.: 109-110 °C (EtOH).

IR (KBr): 2940, 2850, 2810, 2220, 1700, 1615, 1585, 1520, 1460, 1390, 1290, 1240, 1205, 1145, 830 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 8,09 (s, 1H, $\text{HC}=\text{C}$); 7,94 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 6,89 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 4,35 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz, CH_2O); 3,45 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,56 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,36 (s, 3H, CH_3N); 1,38 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, CH_3).

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3), δ : 163,7 (CO_2); 154,1 ($\text{HC}=\text{C}$); 153,8 ($\text{C}_{\text{aromático-N}}$); 133,7; 121,0 (aromáticos); 117,0 (CN); 113,4 (aromático); 95,8 [$\text{C}=\text{C}(\text{CN})(\text{CO}_2\text{Et})$]; 61,9 (CH_2O); 54,4 (CH_2N); 46,6 (CH_2N); 45,9 (CH_3N); 14,1 (CH_3).

Análisis elemental ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$): C, 68,24% (Calc.: 68,20); H, 6,94% (7,07); N, 14,00% (14,04).

3.2.4. Síntesis de 2-amino-3-ciano-4-fenil-5-formil-4*H*-pirano (212).

Propinal (207).

A una disolución a 0 °C de propinol (206) (9 g, 0,16 mol) en 25 mL de butanona, se adiciona lentamente una solución de CrO_3 (15 g) en H_2SO_4 (10 mL) y H_2O (30 mL). Se mantiene la temperatura a 20-25 °C enfriando la reacción en baño de hielo. Una vez adicionada la mezcla oxidante, se mantiene la reacción con agitación durante 4h. Pasado este tiempo se diluye con H_2O (7 mL). Se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae con éter (30 mL). Se juntan las fases orgánicas, se secan sobre MgSO_4 y se filtran. El crudo de reacción se purifica mediante destilación.

Rdto.: 7%.

P.E.: 54-57 °C (Bibl.: 55-57 °C).¹⁴⁸

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 9,23 (s, 1H, CHO); 3,56 (s, 1H, $\text{HC}\equiv\text{C}$).

3-Dimetilaminopropenal (208).

Se disuelve propinal (207) (8 g, 0,148 mol) en 20 mL de MeOH anhidro y se enfría a -8 °C. Se adiciona una disolución de dimetilamina anhidra (8 g) en 20 mL de MeOH anhidro en un período de 30 minutos. Transcurridas 18 h., manteniendo la temperatura a -5 °C, se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se purifica mediante destilación a vacío.

Rdto.: 70%.

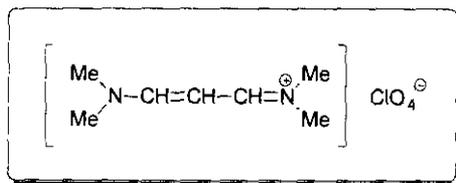
P.E.: 72-74 °C / 0,05 mm.¹⁴⁹

Perclorato de dimetilamina (209).

Se mezclan una disolución al 25% (370 g) de dimetilamina y ácido perclórico al 60% (300 g), enfriando en baño de hielo. A continuación se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose la sal en forma de agujas higroscópicas.

P.F.: 180-183 °C (Bibl.: 180-182 °C).¹⁴⁹

Perclorato de 3-dimetilaminopropenilidendimetilamonio (210).

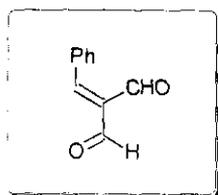


Se refluxe una mezcla de 3-dimetilaminopropenal (208) (1,5 g) y perclorato de dimetilamina (209) (2,3 g) en 5 mL de EtOH durante 4h. El producto final precipita en el medio al dejar enfriar la reacción. Se recristaliza de EtOH.

Rdto.: 90%.

P.F.: 119-121 °C (Bibl.: 120 °C).¹⁴⁹

Bencilidenmalonaldehído (211).



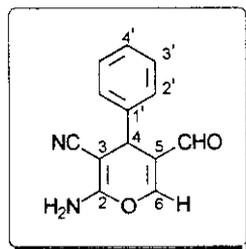
A una disolución a 0 °C de perclorato de 3-dimetilaminopropenilidendimetilamonio (**210**) (9,10 g, 0,04 mol) en Ac₂O (60 mL), se adiciona HClO₄ al 70% (5 mL) seguido de benzaldehído (4,66 g, 0,044 mol). La reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 1 día, al cabo del cual precipita un sólido en el medio de reacción. Se filtra y se lava con éter. El sólido se diluye con HCl (50 mL, 1:20), benceno (150 mL) y CH₂Cl₂ (75 mL) agitando durante varias horas hasta su completa disolución. El producto se aísla por extracción con CH₂Cl₂ (3 x 75 mL). Se juntan las fases orgánicas, se secan sobre MgSO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose un aceite.

Rdto.: 80%.

P.E.: 94 °C / 25 Pa.¹⁵⁰

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 10,19 (s, 1H, CHO); 10,06 (s, 1H, CHO); 8,21 (s, 1H, HC=C); 7,62-7,41 (m, 5H, aromáticos).

2-Amino-3-ciano-4-fenil-5-formil-4H-pirano (**212**).



Se disuelve bencilidenmalonaldehído (**211**) (0,01 mol) en 30 mL de EtOH y se añade malononitrilo (0,66 g, 0,01 mol) y 2-3 gotas de piperidina. A los pocos minutos se forma un precipitado, el cual se filtra y se recristaliza de EtOH.

Rdto.: 46%.

P.F.: 192 °C (desc.).

IR (KBr): 3360, 3310, 3195, 2880, 2210, 1665, 1605, 1495, 1455, 1405, 1380, 1300, 1225, 1195 cm⁻¹.

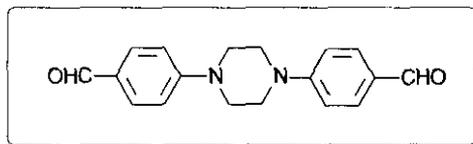
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 9,36 (s, 1H, CHO); 7,31-7,22 (m, 6H, 5aromáticos y HC=C); 4,58 (s ancho, 2H, NH₂); 4,42 (s, 1H, H-4).

¹³C-RMN (75 MHz, DMSO), δ: 189,7 (CHO); 158,7 (C-2); 157,3 (C-6); 143,6 (C-1'); 128,4 (C-2'); 127,4 (C-3'); 126,9 (C-4'); 121,6 (C-5); 119,6 (CN); 57,6 (C-3); 34,9 (C-4).

Análisis elemental (C₁₃H₁₀N₂O₂): C, 68,54% (Calc.: 69,02); H, 4,61% (4,46); N, 12,30 % (12,38).

3.2.5. Síntesis de estructuras de *bis(4H-pirano)*.

4,4'-(1,4-Piperazinil)dibenzaldehído (213).



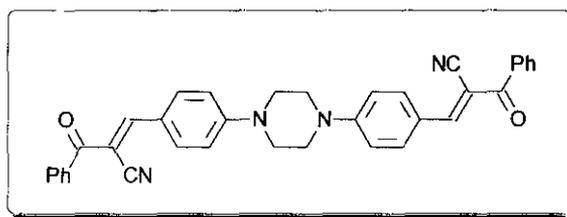
Este derivado ha sido sintetizado según el procedimiento descrito en la bibliografía.¹⁵²

Rdto.: 40%.

P.F.: 196-198 °C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 9,81 (s, 2H, 2CHO); 7,80 (d, 4H, *J* = 9,0 Hz, aromáticos); 6,93 (d, 4H, *J* = 9,0 Hz, aromáticos); 3,63 (s, 8H, 4CH₂N).

1,4-Bis[(α-benzoil)-*p*-cinamonitril]piperazina (214).



A una disolución del dialdehído **213** (1 g, 3,40 mmol) en 30 mL de tolueno se adiciona benzoilacetnitrilo (**194g**) (0,99 g, 6,80 mmol) y unas gotas de ácido caproico y piperidina como catalizador. La mezcla se refluxe con eliminación azeotrópica del agua del medio (Dean-Stark) durante 2-3 h. A continuación se deja enfriar y aparece un precipitado el cual se filtra.

Rdto.: 94%.

P.F.: 240 °C.

IRTF (KBr): 3040, 2829, 2199, 1659, 1601, 1504, 1443, 1398, 1275, 1173, 1032, 930 cm⁻¹.

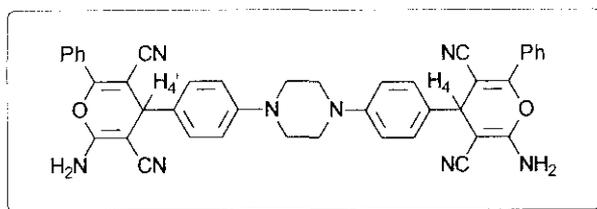
¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃), δ: 8,06 (d, 4H, *J* = 9,0 Hz, aromáticos); 8,04 (s, 2H, 2HC=C); 7,87 (d, 4H, *J* = 7,1 Hz, aromáticos); 7,55 (m, 6H, aromáticos); 6,92 (d, 4H, *J* = 9,0 Hz, aromáticos); 3,72 (s ancho, 8H, 4CH₂N).

Análisis elemental (C₃₆H₂₈N₄O₂): C, 78,55% (Calc.: 78,83); H, 5,32% (5,11); N, 9,97% (10,22).

Reacción del derivado **214** con malononitrilo.

A una suspensión del compuesto **214** (1 g, 1,82 mmol) en 25 mL de EtOH se adiciona malononitrilo (0,48 g, 7,28 mmol) y 2-3 gotas de piperidina. Se mantiene la reacción con agitación a temperatura ambiente durante varias horas, hasta que no se observe evolución por cromatografía en capa fina. A continuación, se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna sobre sílica-gel empleando tolueno/AcOEt 4/1 como mezcla eluyente. Se aislan, así, el *bis*(4*H*-pirano) **215** y el producto **216**.¹⁴³

1,4-*Bis*[4-(2-amino-3,5-diciano-6-fenil-4*H*-piran-4-il)fenil]piperazina (**215**).



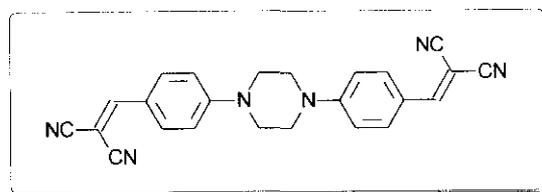
Rdto.: 20%.

P.F.: 180 °C (desc.).

IR (KBr): 3324, 3186, 2919, 2850, 2825, 2196, 1675, 1632, 1607, 1514, 1497, 1448, 1398, 1332, 1260, 1182, 1040, 946 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 7,75-6,98 (m, 18H, aromáticos); 4,69 (s ancho, 4H, 2NH₂); 4,31 (s, 2H, H-4 y H-4'); 3,37 (s, 8H, 4CH₂N).

1,4-*Bis*[4-(2,2-dicianovinilfenil)piperazina] (**216**).



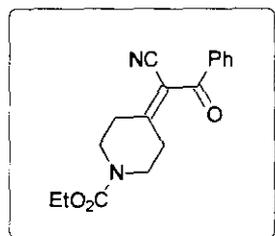
Rdto.: 80%.

P.F.: 238 °C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 7,89 (d, 4H, *J* = 9,3 Hz, aromáticos); 7,55 (s, 2H, 2HC=C); 6,87 (d, 4H, *J* = 9,3 Hz, aromáticos); 3,75 (m, 8H, 4CH₂N).

3.2.6. Síntesis de espiropiranos (219).

2-Benzoil-2-[4-(*N*-etoxicarbonil)piperidiliden]acetonitrilo (218).



Se disuelve benzoilacetonitrilo (194g) (0,85 g, 5,85 mmol) y etoxicarbonilpiperidona (217) (1 g, 5,85 mmol) en 30 mL de tolueno. Se añaden unas gotas de ácido caproico y piperidina y se calienta a reflujo durante 30 h. Transcurrido este tiempo se deja enfriar y el crudo de reacción se lava 4 veces con una disolución de NaHCO₃ (10%), luego con H₂O y finalmente con AcOH (5%). Se extrae la fase orgánica, se seca sobre MgSO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida. El producto de reacción se cromatografía en columna sobre sílica gel utilizando como eluyente la mezcla hexano/AcOEt en proporción 2/1. Se obtiene un sólido el cual se recristaliza de EtOH.

Rdto.: 40%.

P.F.: 198-200 °C.

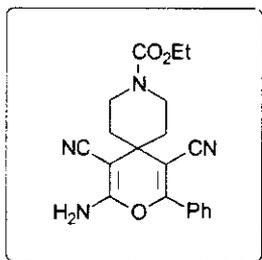
IRTF (KBr): 3454, 2932, 2876, 2212, 1703, 1674, 1446, 1421, 1383, 1348, 1284, 1242, 1136, 1101 cm⁻¹.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃), δ: 8,02-7,98 (m, 1H, aromático); 7,72-7,39 (m, 4H, aromáticos); 4,26-1,23 (m, 13H, 2CH₂N, 2CH₂, CH₂O y CH₃).

¹³C-RMN (50 MHz, DMSO), δ: 188,2; 170,6; 154,8; 154,3; 142,5; 135,8; 134,5; 129,4; 129,1; 128,2; 125,9; 118,3; 115,9; 111,9; 78,8; 61,5; 60,8; 48,8; 44,9; 32,5; 14,6; 14,3.

Análisis elemental (C₁₇H₁₈N₂O₃): C, 68,05% (Calc.: 68,43); H, 6,11% (6,08); N, 9,48% (9,39).

2-Amino-3,5-diciano-6-fenilpirano-4-espiro-4'-(1'-etoxicarbonil)piperidina. (219).



Se disuelve 2-benzoil-2-[4-(*N*-etoxicarbonil)piperiliden]acetonitrilo (**218**) (1,7 g, 5,70 mmol) en 20 mL de EtOH (calentar ligeramente). Se adiciona malononitrilo (0,38 g, 5,70 mmol) y 2 gotas de piperidina. Transcurridos unos minutos, el producto final precipita en el medio de reacción. Se filtra y se recrystaliza de EtOH.

Rdto.: 82%.

P.F.: 168-171 °C.

IR (KBr): 3380, 3320, 3200, 2995, 2220, 2200, 1690, 1670, 1635, 1610, 1595, 1490, 1480, 1450, 1410, 1325, 1290, 1250, 1220, 1150 cm^{-1} .

^1H -RMN (200 MHz, DMSO), δ : 7,82-7,77 (m, 2H, aromáticos); 7,60-7,54 (m, 3H, aromáticos); 7,35 (s ancho, 2H, NH_2); 4,07 (q, 2H $J = 7,1$ Hz, CH_2O); 3,83-3,75 (m, 2H, CH_2N); 3,62-3,55 (m, 2H, CH_2N); 1,90-1,86 (m, 4H, 2CH_2); 1,20 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, CH_3).

^{13}C -RMN (50 MHz, DMSO), δ : 160,4 (C-2); 159,1 (C-6); 154,6 (CO_2); 131,6; 130,1; 128,5; 128,2 (aromáticos); 119,9 (CN); 117,2 (CN); 95,1 (C-5); 60,7 (CH_2O); 58,6 (C-3); 39,5 (CH_2N); 37,0 (CH_2N); 32,5 (C-4); 14,4 (CH_3).

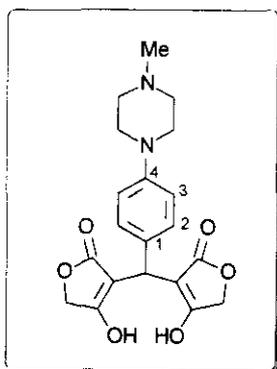
Análisis elemental ($\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$): C, 65,88% (Calc.: 65,92); H, 5,47% (5,53); N, 15,27% (15,37).

3.2.7. Obtención de bis[4-hidroxi-2(5*H*)-furanona-3-il]arilmetanos (221**).**

Procedimiento general.-

Se disuelve el correspondiente bencilidenmalononitrilo (**197c,f**) (3,18 mmol) en 20 mL de EtOH calentando ligeramente. Se adiciona ácido tetrónico (**91**) (318 mg, 3,18 mmol) y 2 gotas de piperidina. Transcurridos unos minutos aparece un precipitado, el cual se filtra y se lava con CHCl_3 , obteniéndose con una pureza adecuada para su caracterización.

Bis[4-hidroxi-2(5H)-furanona-3-il]-4-(4-metil-1-piperazinil)fenilmetano (221a).



Rdto.: 20%.

P.F.: 220 °C (desc.).

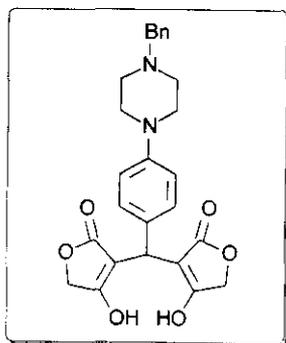
IR (KBr): 3400, 3020, 2940, 2850, 2750, 2640, 2500, 1720, 1630, 1520, 1450, 1410, 1350, 1300, 1260, 1200, 1100, 1040 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, DMSO), δ : 7,11 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, aromáticos); 6,81 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, aromáticos); 4,37 (s, 1H, CH); 4,29 (s, 4H, $2\text{CH}_2\text{O}$); 3,37-3,26 (m, 8H, $4\text{CH}_2\text{N}$); 2,79 (s, 3H, CH_3N).

^{13}C -RMN (75 MHz, DMSO), δ : 180,3 (CO_2); 176,5 [$\text{C}=\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_2)$]; 147,1 (C-4); 137,1 (C-1); 127,0 (C-2); 115,5 (C-3); 97,6 [$(\text{CO}_2)(\text{CH})\text{C}=\text{C}$]; 67,2 (CH_2O); 52,0 (CH_2N); 45,9 (CH_2N); 42,0 (CH_3N); 31,1 (CH).

Análisis elemental ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$): C, 62,00% (Calc.: 62,18); H, 5,60% (5,70); N, 7,19% (7,25).

Bis[4-hidroxi-2(5H)-furanona-3-il]-4-(4-bencil-1-piperazinil)fenilmetano (221b).



Rdto.: 45%.

P.F.: 220 °C.

IR (KBr): 3400, 3000, 2920, 2820, 2720, 2600, 1740, 1635, 1520, 1450, 1400, 1350, 1260, 1030, 1000, 935 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, DMSO), δ : 7,48 (s, 5H, aromáticos); 7,12 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, aromáticos); 6,80 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, aromáticos); 4,37 (s, 1H, CH); 4,29 (s, 6H, 2 CH_2O y CH_2N); 3,35-3,20 (m, 8H, 4 CH_2N).

^{13}C -RMN (75 MHz, DMSO), δ : 180,7 (CO_2); 176,9 [$\text{C}=\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_2)$]; 147,4; 137,6; 131,2; 129,5; 128,9; 127,4; 116,0 (aromáticos); 98,0 [$(\text{CO}_2)(\text{CH})\text{C}=\text{C}$]; 67,7 (CH_2O); 59,0 (ArCH_2N); 50,6 (CH_2N); 46,1 (CH_2N); 31,6 (CH).

Análisis elemental ($\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$): C, 67,25% (Calc.: 67,53); H, 5,66% (5,63); N, 6,04% (6,06).

3.3. REACTIVIDAD DE 2-AMINO-4H-PIRANOS.

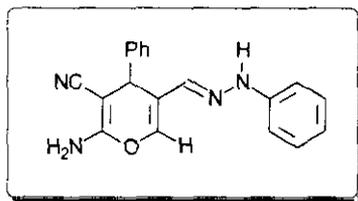
3.3.1. Reactividad del 2-amino-3-ciano-4-fenil-5-formil-4H-pirano (212).

3.1.1.1. Obtención de hidrazonas y *p*-tosilhidrazonas (223) vía adición 1,2 al formilpirano (212).

Procedimiento general.-

Se calienta una suspensión de 2-amino-3-ciano-4-fenil-5-formil-4H-pirano (212) (100 mg, 0,44 mmol) en 15 mL de EtOH hasta su completa disolución. A continuación se adiciona fenilhidrazina (222a) (48 mg, 0,44 mmol) o bien *p*-tosilhidrazida (222b) (83 mg, 0,44 mmol), según corresponda, y se mantiene a reflujo durante un periodo de 2-5 h., siguiendo la reacción por cromatografía de capa fina. El producto final precipita al enfriar la reacción con una elevada pureza, lo que hace que no sea necesaria su recrystalización

Fenilhidrazona de 2-amino-3-ciano-4-fenil-5-formil-4H-pirano (223a).



Rdto.: 65%.

P.F.: 215-217 °C.

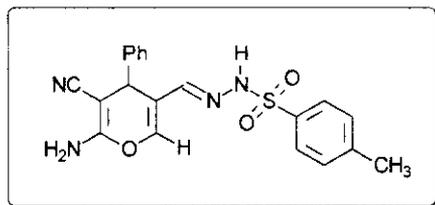
IR (KBr): 3480, 3380, 3290, 2200, 1670, 1625, 1590, 1575, 1495, 1400, 1260, 1240, 1180, 1125, 910 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, DMSO), δ : 9,99 (s, 1H, NH); 7,35-6,65 (m, 14H, 10aromáticos, NH_2 , $\text{HC}=\text{N}$ y $\text{HC}=\text{C}$); 4,40 (s, 1H, H-4).

^{13}C -RMN (75 MHz, DMSO), δ : 159,1 (C-2); 144,8; 144,7 (aromáticos); 140,0 ($\text{HC}=\text{N}$); 132,5 (C-6); 128,5; 127,7; 126,9; 125,9 (aromáticos); 119,9 (CN); 117,9 (aromático); 117,6 (C-5); 111,2 (aromático); 57,0 (C-3); 36,7 (C-4).

Análisis elemental ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$): C, 72,04% (Calc.: 72,15); H, 5,10% (5,06); N, 17,79% (17,72).

***p*-Tosilhidrazona de 2-amino-3-ciano-4-fenil-5-formil-4*H*-pirano (223b).**



Rdto.: 41%.

P.F.: 198-199 °C.

IR (KBr): 3440, 3340, 3180, 2200, 1670, 1640, 1600, 1500, 1410, 1320, 1235, 1170, 1060, 960 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, DMSO), δ : 11,10 (s, 1H, NH); 7,45-7,01 (m, 11H, 9aromáticos, HC=N y HC=C); 6,89 (s ancho, 2H, NH₂); 4,13 (s, 1H, H-4); 2,35 (s, 3H, CH₃).

^{13}C -RMN (75 MHz, DMSO), δ : 159,0 (C-2); 144,1; 143,5; 143,4 (aromáticos); 142,5 (HC=N); 135,5 (C-6); 129,0; 127,8; 126,7; 126,5; 126,1 (aromáticos); 119,6 (CN); 116,3 (C-5); 56,7 (C-3); 35,9 (C-4); 20,1 (CH₃).

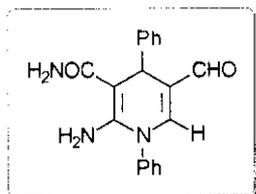
Análisis elemental (C₂₀H₁₈N₄O₃S): C, 60,88% (Calc.: 60,91); H, 4,79% (4,57); N, 14,08% (14,21).

3.3.1.2. Obtención de 1,4-dihidropiridinas *N*-sustituidas (226) vía adición 1,4 al formilpirano (212).

Procedimiento general.-

Se calienta una suspensión de 2-amino-3-ciano-4-fenil-5-formil-4*H*-pirano (212) (100 mg, 0,44 mmol) en 15 mL de EtOH hasta su completa disolución. A continuación se adiciona la amina correspondiente (224a-d) (0,44 mmol) y se refluxe la mezcla durante 2-6 h., según los casos. Se deja enfriar y aparece un precipitado de pureza suficiente para su uso y caracterización.

2-Amino-3-carbamoil-1,4-difenil-5-formil-1,4-dihidropiridina (226a).



Rdto.: 38%.

P.F.: 209-211 °C.

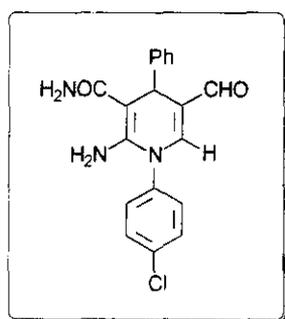
IR (KBr): 3480, 3400, 3310, 2870, 2840, 1675, 1650, 1585, 1470, 1385, 1255, 1190, 1180, 1080 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 9,15 (s, 1H, CHO); 7,53-7,24 (m, 11H, 10aromáticos y H-6); 6,84 (s, 2H, CONH_2); 4,98 (s, 2H, NH_2); 4,82 (s, 1H, H-4).

^{13}C -RMN (50 MHz, DMSO), δ : 188,7 (CHO); 171,4 (CONH_2); 149,9 (C-2); 147,9 (C-6); 146,6 ($\text{C}_{\text{aromático-N}}$); 139,0; 129,8; 128,4; 127,7; 127,4; 127,3; 125,7 (aromáticos); 120,4 (C-5); 80,7 (C-3); 34,8 (C-4).

Análisis elemental ($\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$): C, 75,97% (Calc.: 76,11); H, 5,29% (5,62); N, 13,97% (14,21).

2-Amino-3-carbamoil-1-(*p*-clorofenil)-4-fenil-5-formil-1,4-dihidropiridina. (226b).



Rdto.: 40%.

P.F.: 188-189 °C.

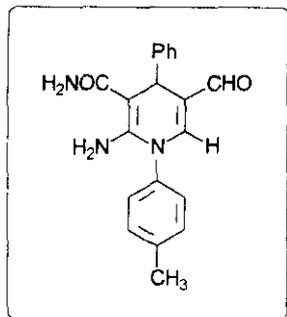
IR (KBr): 3480, 3460, 3140, 2830, 1680, 1655, 1580, 1480, 1400, 1250, 1190, 1095, 1020 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 9,18 (s, 1H, CHO); 7,57-7,26 (m, 10H, 9aromáticos y H-6); 6,82 (s, 2H, CONH_2); 5,00 (s, 2H, NH_2); 4,83 (s, 1H, H-4).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 188,3 (CHO); 172,1 (CONH_2); 150,5 (C-2); 145,6 (C-6); 144,8 ($\text{C}_{\text{aromático-N}}$); 137,0; 135,7; 130,7; 129,1; 128,8; 127,6; 127,1 (aromáticos); 121,3 (C-5); 80,7 (C-3); 36,6 (C-4).

Análisis elemental ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2$): C, 64,28% (Calc.: 64,59); H, 4,38% (4,53); N, 11,89% (11,90).

2-Amino-3-carbamoyl-4-fenil-5-formil-1-(p-tolil)-1,4-dihidropiridina (226c).



Rdto.: 30%.

P.F.: 199-200 °C.

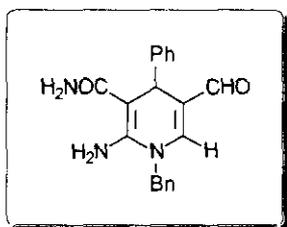
IR (KBr): 3440, 3360, 1650, 1570, 1510, 1475, 1410, 1375, 1330, 1255, 1190, 1110, 1030 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 9,15 (s, 1H, CHO); 7,51-7,26 (m, 10H, 9aromáticos y H-6); 6,83 (s, 2H, CONH_2); 5,00 (s, 2H, NH_2); 4,80 (s, 1H, H-4); 2,45 (s, 3H, CH_3).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 188,4 (CHO); 172,3 (CONH_2); 151,0 (C-2); 146,4 (C-6); 145,1 ($\text{C}_{\text{aromático-N}}$); 140,0; 135,8; 131,0; 128,7; 127,6; 127,5; 127,0 (aromáticos); 120,7 (C-5); 80,1 (C-3); 36,6 (C-4); 21,3 (CH_3).

Análisis elemental ($\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$): C, 71,76% (Calc.: 72,07); H, 6,06% (5,71); N, 12,44% (12,61).

2-Amino-1-bencil-3-carbamoyl-4-fenil-5-formil-1,4-dihidropiridina (226d).



Rdto.: 51%.

P.F.: 200-202 °C.

IR (KBr): 3450, 3340, 3160, 1670, 1625, 1490, 1460, 1390, 1260, 1205, 1190, 1150, 1100 cm^{-1} .

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 9,17 (s, 1H, CHO); 7,43-7,21 (m, 10H, aromáticos); 6,83 (s, 2H, CONH₂); 6,78 (s, 1H, H-6); 4,95 (s, 2H, NH₂); 4,87 (d, 1H, *J* = 26,4 Hz, CH₂); 4,82 (d, 1H, *J* = 26,4 Hz, CH₂); 4,80 (s, 1H, H-4).

¹³C-RMN (75 MHz, DMSO), δ: 171,3 (CHO); 164,4 (CONH₂); 150,2 (C-2); 148,8 (C-6); 146,3 (C_{aromático}-N); 136,6; 128,1; 127,2; 127,1; 126,9; 126,8; 125,3 (aromáticos); 120,0 (C-5); 80,9 (C-3); 51,3 (CH₂N); 34,4 (C-4).

Análisis elemental (C₂₀H₁₉N₃O₂): C, 71,82% (Calc.: 72,07); H, 5,88% (5,71); N, 12,28% (12,61).

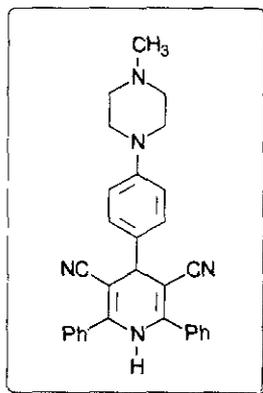
3.3.2. Transformaciones del anillo de pirano en otros sistemas heterocíclicos.

3.3.2.1. Obtención de 4-aril-3,5-diciano-2,6-difenil-1,4-dihidropiridinas (228).

Procedimiento general.-

Se calienta a reflujo una mezcla del pirano correspondiente (**198c,g,h,q**) (3 mmol) en 15 mL de AcOH glacial y AcONH₄ (12 mmol) durante 3-4 h., siguiendo la reacción por cromatografía de capa fina. El producto final precipita en el medio de reacción, o bien se aísla vertiendo el crudo de reacción sobre H₂O. Se filtra el sólido así obtenido y se recristaliza del disolvente adecuado.

3,5-Diciano-2,6-difenil-4-[4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-1,4-dihidropiridina. (228a).



Rdto.: 15%.

P.F.: 251-253 °C (EtOH).

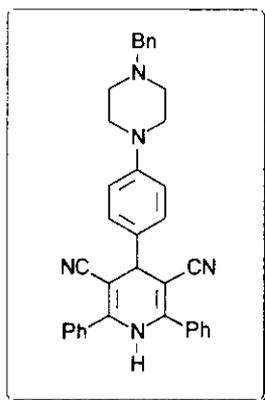
IR (KBr): 3540, 3180, 3080, 2980, 2960, 2860, 2820, 2215, 1650, 1620, 1525, 1355, 1300, 1250, 1200, 1160 cm⁻¹.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO), δ : 10,06 (s, 1H, NH); 7,62-7,47 (m, 10H, aromáticos); 7,27 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, aromáticos); 7,02 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, aromáticos); 4,52 (s, 1H, H-4); 3,17 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,45 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,22 (s, 3H, CH_3N).

^{13}C -RMN (75 MHz, DMSO), δ : 150,6 ($\text{C}_{\text{aromático-N}}$); 148,4 (C-2); 134,5; 132,4; 130,7; 128,7; 128,5; 128,2 (aromáticos); 119,7 (CN); 115,6 (aromático); 83,8 (C-3); 54,6 (CH_2N); 47,8 (CH_2N); 45,8 (CH_3N); 41,6 (C-4).

Análisis elemental ($\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_5$): C, 78,30% (Calc.: 78,75); H, 6,33% (5,95); N, 14,98% (15,31).

4-[4-(4-Bencil-1-piperazinil)fenil]-3,5-diciano-2,6-difenil-1,4-dihidropiridina. (228b).



Rdto.: 25%.

P.F.: 207-209 °C (EtOH).

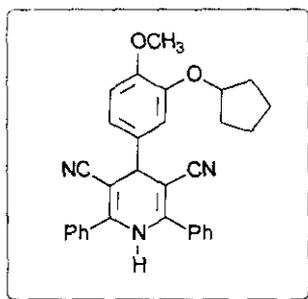
IR (KBr): 3280, 3220, 3110, 2960, 2840, 2230, 1655, 1620, 1510, 1465, 1400, 1300, 1245, 1200, 1020 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, DMSO), δ : 10,06 (s, 1H, NH); 7,61-7,32 (m, 15H, aromáticos); 7,26 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, aromáticos); 7,00 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, aromáticos); 4,51 (s, 1H, H-4); 3,52 (s, 2H, CH_2N); 3,18 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,49 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$).

^{13}C -RMN (75 MHz, DMSO), δ : 150,6 ($\text{C}_{\text{aromático-N}}$); 148,4 (C-2); 138,0; 134,5; 132,4; 130,7; 129,0; 128,7; 128,5; 128,2; 128,1; 127,0 (aromáticos); 119,7 (CN); 115,6 (aromático); 83,8 (C-3); 62,1 (ArCH_2N); 52,6 (CH_2N); 47,9 (CH_2N); 41,6 (C-4).

Análisis elemental ($\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{N}_5$): C, 80,86% (Calc.: 81,01); H, 6,26% (5,86); N, 12,73% (13,13).

3,5-Diciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2,6-difenil-1,4-dihidropiridina. (228c).



Rdto.: 40%.

P.F.: 230-232 °C (Hexano/AcOEt).

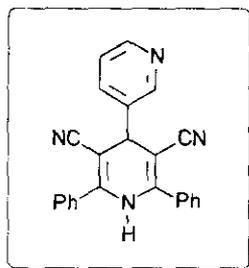
IRTF (KBr): 3275, 3223, 3080, 2932, 2203, 1634, 1578, 1510, 1491, 1445, 1271, 1250, 1234, 1132 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, DMSO), δ : 10,09 (s, 1H, NH); 7,63-7,50 (m, 10H, aromáticos); 7,05-6,95 (m, 3H, aromáticos); 4,78 (m, 1H, OCH); 4,58 (s, 1H, H-4); 3,78 (s, 3H, CH_3O); 1,98-1,56 (m, 8H, 4 CH_2).

^{13}C -RMN (50 MHz, DMSO), δ : 149,2 ($\text{C}_{\text{aromático-O}}$); 148,5 (C-2); 147,1 ($\text{C}_{\text{aromático-O}}$); 136,4; 132,2; 130,5; 128,5; 128,4 (aromáticos); 119,4 (CN y aromático); 113,9; 112,5 (aromáticos); 83,5 (C-3); 79,4 (OCH); 55,4 (CH_3O); 41,7; (C-4); 32,1 (CH_2); 23,4 (CH_2).

Análisis elemental ($\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$): C, 78,43% (Calc.: 78,61); H, 6,03% (5,75); N, 8,75% (8,88).

3,5-Diciano-2,6-difenil-4-(*m*-piridil)-1,4-dihidropiridina (228d).



Rdto.: 30%.

P.F.: 289-291 °C (CH_3CN).

IRTF (KBr): 3649, 3153, 3043, 2777, 2198, 2149?, 1670, 1641, 1593, 1506, 1479, 1427, 1286, 1182, 1029 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, DMSO), δ : 10,24 (s ancho, 1H, NH); 8,68 (m, 1H, aromático); 8,61-8,59 (m, 1H, aromático); 7,94-7,92 (m, 1H, aromático); 7,65-7,47 (m, 11H, aromáticos); 4,87 (s, 1H, H-4).

^{13}C -RMN (75 MHz, DMSO), δ : 149,2 (C-2); 148,8; 148,2; 138,7; 135,1; 131,6; 130,4; 128,3; 128,0; 124,0 (aromáticos); 118,8 (CN); 82,0 (C-3); 40,0 (C-4).

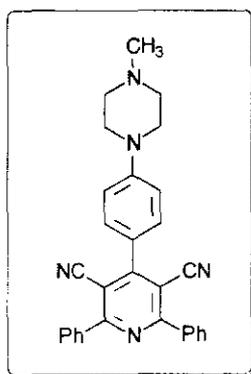
Análisis elemental ($\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_4$): C, 79,71% (Calc.: 79,98); H, 4,63% (4,47); N, 15,59% (15,54).

3.3.2.2. Obtención de 4-aril-3,5-diciano-2,6-difenilpiridinas (230).

Procedimiento general.-

Se disuelve la correspondiente 1,4-dihidropiridina (**228a-d**) (1,06 mmol) en 20 mL de EtOH o bien en CH_3CN , según los casos, calentando hasta su completa disolución. Se adiciona 2,3-diciano-5,6-dicloro-*p*-benzoquinona (DDQ) (**229**) (240 mg, 1,06 mmol). La mezcla se refluxe durante 5-24 h. Transcurrido este tiempo se deja enfriar la reacción, obteniéndose así un sólido, el cual se filtra y se recristaliza del disolvente adecuado. En algún caso el producto final se purifica mediante cromatografía en columna sobre sílica gel utilizando el disolvente adecuado como eluyente.

3,5-Diciano-2,6-difenil-4-[4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]piridina (230a).



Rdto.: 60%.

P.F.: 220 °C (desc.).

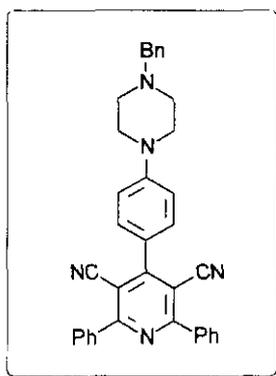
IRTF (KBr): 3421, 2926, 2851, 2228, 1605, 1529, 1512, 1491, 1448, 1387, 1248, 1153, 700 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO), δ : 8,03-8,00 (m, 4H, aromáticos); 7,74 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, aromáticos); 7,64-7,58 (m, 6H, aromáticos); 7,20 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, aromáticos); 3,51 (m, 2H, CH_2N); 2,94 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,57 (s, 3H, CH_3N).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, DMSO), δ : 162,6 (C-2 o C-4); 158,8 (C-4 o C-2); 152,1 ($\text{C}_{\text{aromático-N}}$); 136,5; 130,8; 130,7; 129,3; 128,4; 122,2 (aromáticos); 116,5 (CN); 113,6 (aromático); 105,7 (C-3); 54,3 (CH_2N); 46,5 (CH_2N); 45,5 (CH_3N).

Análisis elemental ($\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_5$): C, 78,92% (Calc.: 79,08); H, 5,62% (5,53); N, 15,46% (15,38).

4-[4-(4-Bencil-1-piperazinil)fenil]-3,5-diciano-2,6-difenilpiridina (230b).



Rdto.: 40%.

P.F.: 194-196 °C (EtOH).

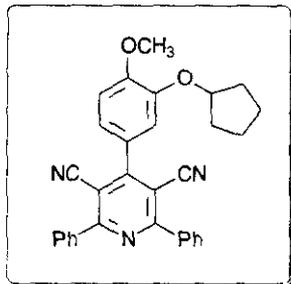
IRTF (KBr): 3421, 2775, 2226, 1607, 1508, 1491, 1456, 1387, 1250, 1229, 700 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO), δ : 8,02-7,99 (m, 4H, aromáticos); 7,71 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, aromáticos); 7,62-7,59 (m, 6H, aromáticos); 7,35-7,33 (m, 5H, aromáticos); 7,13 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, aromáticos); 3,53 (s, 2H, CH_2N); 3,34 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,53-2,48 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, DMSO), δ : 162,9 (C-2 o C-4); 159,1 (C-4 o C-2); 152,4 ($\text{C}_{\text{aromático-N}}$); 138,1; 136,8; 131,1; 131,0; 129,6; 129,1; 128,7; 128,3; 127,1; 122,5 (aromáticos); 116,8 (CN); 113,9 (aromático); 106,0 (C-3); 62,1 (ArCH_2N); 52,5 (CH_2N); 46,9 (CH_2N).

Análisis elemental ($\text{C}_{36}\text{H}_{29}\text{N}_5$): C, 81,30% (Calc.: 81,32); H, 5,38% (5,50); N, 13,32% (13,18).

3,5-Diciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2,6-difenilpiridina (230c).



Rdto.: 51%.

P.F.: 211-213 °C (CH₃CN).

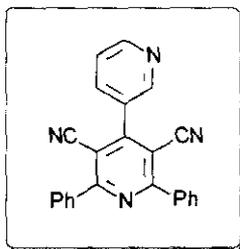
IRTF (KBr): 2959, 2841, 2226, 1597, 1527, 1508, 1493, 1446, 1379, 1273, 1244, 1140, 769 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 8,09-8,06 (m, 4H, aromáticos); 7,59-7,55 (m, 6H, aromáticos); 7,23 (dd, 1H, *J* = 8,28 y 2,20 Hz, aromático); 7,13 (d, 1H, *J* = 2,20 Hz, aromático); 7,07 (d, 1H, *J* = 8,28 Hz, aromático); 4,88 (m, 1H, OCH); 3,96 (s, 3H, CH₃O); 2,02-1,58 (m, 8H, 4CH₂).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃), δ: 163,4 (C-2 o C-4); 160,2 (C-4 o C-2); 152,4; 148,0 (C_{aromáticos}-O); 136,6; 131,3; 129,6; 128,8; 125,6; 122,2 (aromáticos); 116,3 (CN); 115,3; 111,9 (aromáticos); 106,0 (C-3); 80,8 (OCH); 56,1 (CH₃O); 33,0 (CH₂); 24,2 (CH₂).

Análisis elemental (C₃₁H₂₅N₃O₂): C, 78,57% (Calc.: 78,95); H, 5,57% (5,35); N, 8,89% (8,92).

3,5-Diciano-2,6-difenil-4-(*m*-piridil)piridina (230d).



En su purificación por cromatografía en columna se utiliza como eluyente hexano/AcOEt 1/2.

Rdto.: 25 %.

P.F.: 228-230 °C (CH₃CN).

IRTF (KBr): 3443, 2224, 1587, 1570, 1531, 1520, 1479, 1417, 1377, 1024, 827, 764, 698 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 8,90 (m, 2H, aromáticos); 8,11-7,99 (m, 5H, aromáticos); 7,62-7,57 (m, 7H, aromáticos).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 163,4 (C-2 o C-4); 156,8 (C-4 o C-2); 152,0; 149,0; 136,4; 136,0; 131,6; 129,9; 129,5; 128,8; 123,6 (aromáticos); 115,5 (CN); 105,8 (C-3).

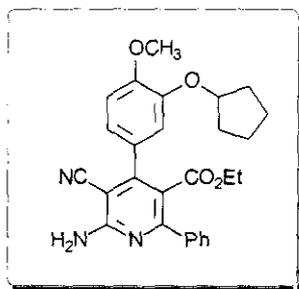
Análisis elemental ($\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{N}_4$): C, 80,02% (Calc.: 80,42); H, 4,32% (3,94); N, 15,36% (15,64).

3.3.2.3. Síntesis de 2-amino-3-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi)fenil-5-etoxicarbonilpiridinas 6-sustituidas (231).

Procedimiento general.-

Se disuelve el pirano 3-ciano-5-etoxicarbonil sustituido correspondiente (201b,c) (3 mmol) en 15 mL de AcOH glacial, se añade AcONH_4 (0,924 g, 12 mmol) y se refluje la mezcla durante 3h. Se deja enfriar y, a continuación, se vierte el crudo de reacción sobre H_2O (100 mL). Si se forma un precipitado se filtra y en caso contrario se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). Se juntan las fases orgánicas y se secan sobre MgSO_4 . Se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose un aceite que solidifica al adicionar unas gotas de hexano y etanol.

2-Amino-3-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi)fenil-5-etoxicarbonil-6-fenilpiridina (231a).



Rdto.: 17 %.

P.F.: 160-162 °C.

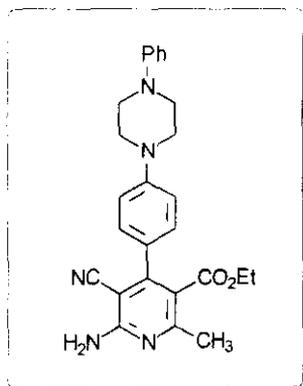
IRTF (KBr): 3421, 3342, 3246, 2953, 2841, 2210, 1649, 1601, 1580, 1556, 1514, 1470, 1445, 1416, 1254, 1132 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,58-7,56 (m, 2H, aromáticos); 7,44-7,42 (m, 3H, aromáticos); 6,97-6,92 (m, 3H, aromáticos); 5,47 (s, 2H, NH_2); 4,78 (m, 1H, OCH); 3,89 (s, 3H, CH_3O); 3,86 (q, 2H, $J = 7,05$ Hz, CH_2O); 1,94-1,58 (m, 8H, 4 CH_2); 0,82 (t, 3H, $J = 7,05$ Hz, CH_3).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 170,0; 167,4; 159,9; 158,9; 154,2; 150,9; 147,5; 138,7; 129,5; 128,4; 128,0; 127,4; 120,6; 116,1; 114,3; 111,5; 90,2; 80,4 (OCH); 61,4 (CH_2O); 56,0 (CH_3O); 32,8 (CH_2); 24,1 (CH_2); 13,4 (CH_3).

Análisis elemental ($\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$): C, 70,47% (Calc: 70,87); H, 6,08% (5,95); N, 8,97% (9,19).

2-Amino-3-ciano-5-etoxicarbonil-4-[4-(4-fenil-1-piperazinil)fenil]-6-metilpiridina (231b).



Rdto.: 20%.

P.F.: 179 °C (desc.).

IRTF (KBr): 3387, 3327, 3176, 2829, 2220, 1718, 1655, 1601, 1558, 1520, 1387, 1275, 1232, 1178 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, DMSO), δ : 7,24-6,80 (m, 11H, 9aromáticos y NH_2); 3,92 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz, CH_2O); 3,36 (m, 8H, 4 CH_2N); 2,34 (s, 3H, $\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$); 0,85 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, CH_3).

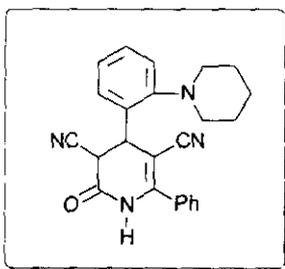
Análisis elemental ($\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$): C, 70,46% (Calc.: 70,71); H, 6,25% (6,17); N, 15,23% (15,87).

3.3.2.4. Obtención de 4-aryl-3,5-diciano-6-fenil-3,4-dihidro-2-piridonas (232).

Procedimiento general.-

Se disuelve el correspondiente 2-amino-4-aryl-3,5-diciano-6-fenil-4H-pirano (198b,d,h,q) (1,21 mmol) en 25 mL de CH₂Cl₂. Se adiciona, gota a gota, H₂SO₄ (475 mg, 4,84 mmol). Se mantiene la reacción con agitación a temperatura ambiente durante 4-6 h., siguiéndose por cromatografía en capa fina. Pasado este tiempo, se adiciona H₂O (25 mL), se separa la fase orgánica y se seca sobre MgSO₄. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna sobre sílica gel, empleando una mezcla adecuada de hexano/AcOEt como eluyente. Los compuestos **232** se obtienen como mezcla de isómeros.

3,5-Diciano-6-fenil-4-(2-piperidinofenil)-3,4-dihidro-2-piridona (232a).



En su purificación por cromatografía en columna se utiliza como eluyente hexano/AcOEt 2/1.

Rdto.: 20%.

P.F.: 247 °C (desc.) (EtOH).

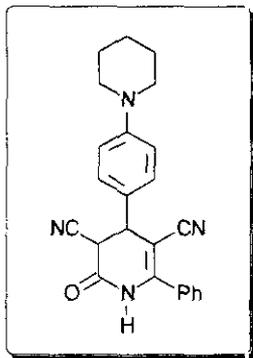
IRTF (KBr): 3209, 3121, 2941, 2854, 2810, 2208, 1693, 1622, 1599, 1491, 1477, 1377, 1281, 1213, 777 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO), δ: 11,11 (s, 1H, NH); 7,59-7,20 (m, 9H, aromáticos); 5,26 (d, 1H, J = 8,1 Hz, CH); 5,08 (d, 1H, J = 8,1 Hz, CH); 2,80 (s ancho, 4H, 2CH₂); 1,66 (s ancho, 6H, 3CH₂).

¹³C-RMN (50 MHz, DMSO), δ: 162,9; 162,3; 153,4; 153,2; 151,3; 133,0; 131,9; 131,7; 130,9; 130,7; 129,7; 129,2; 128,5; 128,4; 128,2; 125,6; 125,1; 122,8; 122,3; 118,5; 117,6; 115,7; 114,9; 88,7; 87,1; 54,2; 54,1; 36,6; 26,0; 25,7; 23,4.

Análisis elemental (C₂₄H₂₂N₄O): C, 74,98% (Calc.: 75,36); H, 5,82% (5,80); N, 14,25% (14,66).

3,5-Diciano-6-fenil-4-(4-piperidinofenil)-3,4-dihidro-2-piridona (232b).



En su purificación por cromatografía en columna se utiliza como eluyente hexano/AcOEt 4/1.

Rdto.: 90%.

P.F.: 174-176 °C.

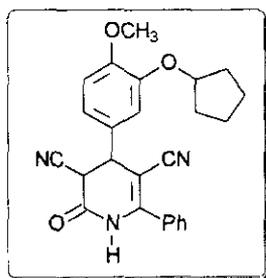
IRTF (KBr): 3230, 2934, 2855, 2208, 1718, 1610, 1516, 1452, 1348, 1267, 1238, 1159, 1026, 920 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, DMSO), δ : 11,11 (s); 11,08 (s); 7,56-7,52 (m); 7,25 (d, $J = 8,8$ Hz); 7,13 (d, $J = 8,8$ Hz); 6,95 (d, $J = 8,8$ Hz); 5,16 (d, $J = 7,1$ Hz); 4,95 (d, $J = 13,7$ Hz); 4,47 (d, $J = 13,7$ Hz); 4,31 (d, $J = 7,1$ Hz); 3,17 (m); 1,56 (m).

^{13}C -RMN (50 MHz, DMSO), δ : 162,9; 162,6; 151,3; 151,2; 150,9; 150,7; 131,5; 130,9; 128,9; 128,8; 128,5; 128,4; 128,3; 128,2; 126,7; 124,4; 118,9; 118,2; 115,7; 115,5; 115,3; 115,1; 89,2; 87,6; 48,8; 39,3; 38,9; 38,5; 38,0; 25,1; 25,0; 23,7.

Análisis elemental ($\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$): C, 75,58% (Calc.: 75,36); H, 6,06% (5,80); N, 14,54% (14,66).

3,5-Diciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-6-fenil-3,4-dihidro-2-piridona. (232c).



En su purificación por cromatografía de columna se utiliza como eluyente hexano/AcOEt 2/1.

Rdto.: 5%.

P.F.: 196-198 °C (hexano/AcOEt).

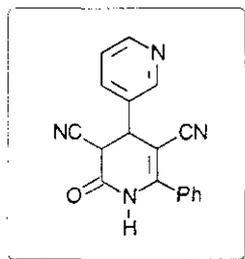
IRTF (KBr): 3246, 3194, 2935, 2876, 2201, 1736, 1618, 1514, 1466, 1443, 1429, 1364, 1260, 1236, 775 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, DMSO), δ : 11,15 (s); 11,11 (s); 7,56-6,82 (m); 5,20 (d, $J = 7,0$ Hz); 5,05 (d, $J = 13,8$ Hz); 4,80 (m); 4,69 (m); 4,52 (d, $J = 13,8$ Hz); 4,38 (d, $J = 7,0$ Hz); 3,75 (s); 1,87-1,55 (m).

^{13}C -RMN (50 MHz, DMSO), δ : 162,9; 162,6; 151,1; 151,0; 149,7; 149,6; 147,0; 131,8; 131,6; 131,0; 128,8; 128,6; 128,5; 128,4; 128,2; 127,6; 120,9; 119,6; 118,4; 115,8; 115,1; 114,7; 113,8; 112,5; 111,9; 89,1; 87,8; 79,5; 55,4; 55,3; 41,9; 41,0; 40,5; 32,2; 32,0; 23,5.

Análisis elemental ($\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$): C, 72,56% (Calc.: 72,61); H, 5,58% (5,61); N, 9,94% (10,17).

3,5-Diciano-6-fenil-4-(*m*-piridil)-3,4-dihidro-2-piridona (232d).



Rdto.: 25%.

P.F.: 233-235 °C (MeOH).

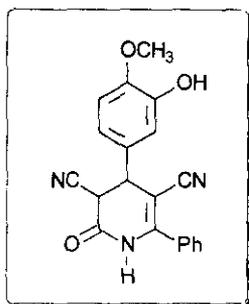
IRTF (KBr): 3402, 3057, 2203, 1716, 1626, 1599, 1526, 1431, 1369, 1277, 1229, 779 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, DMSO), δ : 11,30 (s); 11,22 (s); 8,67-8,56 (m); 7,93-7,45 (m); 5,33 (d, $J = 6,9$ Hz); 5,17 (d, $J = 14,0$ Hz); 4,76 (d, $J = 14,0$ Hz); 4,61 (d, $J = 6,9$ Hz).

^{13}C -RMN (50 MHz, DMSO), δ : 162,3; 162,0; 152,0; 151,7; 149,8; 149,6; 148,7; 135,9; 135,0; 132,6; 131,4; 131,2; 131,0; 130,8; 128,4; 128,3; 128,2; 124,1; 123,7; 117,3; 115,3; 87,4; 40,5; 40,0; 39,8; 38,8.

Análisis elemental ($C_{18}H_{12}N_4O$): C, 71,81% (Calc.: 71,98); H, 3,93% (4,03); N, 18,20% (18,66).

3,5-Diciano-6-fenil-4-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2-piridona (232e).



En su purificación por cromatografía en columna se utiliza como eluyente hexano/AcOEt 2/1.

Rdto.: 25%.

P.F.: 185-187 °C (hexano/AcOEt).

IRTF (KBr): 3433, 3211, 3101, 2933, 2212, 1709, 1624, 1516, 1499, 1489, 1356, 1288, 1244, 777 cm^{-1} .

1H -RMN (300 MHz, DMSO), δ : 11,11 (s); 11,08 (s); 9,26 (s); 9,11 (s); 7,58-6,74 (m); 5,16 (d, $J = 7,1$ Hz); 4,96 (d, $J = 13,6$ Hz); 4,45 (d, $J = 13,6$ Hz); 4,29 (d, $J = 7,1$ Hz); 3,77 (s).

^{13}C -RMN (75 MHz, DMSO), δ : 163,0; 162,7; 151,1; 151,0; 148,0; 147,7; 146,9; 146,6; 131,9; 131,7; 131,0; 130,9; 129,2; 128,7; 128,6; 128,5; 128,3; 128,1; 119,4; 118,6; 118,1; 115,9; 115,5; 115,2; 114,5; 112,5; 112,1; 89,2; 87,9; 55,6; 55,5; 41,2; 41,1.

Análisis elemental ($C_{20}H_{15}N_3O_3$): C, 69,14% (Calc.: 69,54); H, 4,79% (4,38); N, 11,94% (12,17).

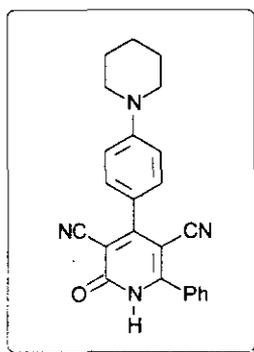
3.3.2.5. Obtención de 4-aril-3,5-diciano-6-fenil-2-piridonas (233).

Procedimiento general.-

Se disuelve la correspondiente 3,4-dihidro-2-piridona (**232**) (1 mmol) en 20 mL de MeOH, calentando hasta su disolución. Se adiciona DDQ (227 mg, 1 mmol) y se refluxe la mezcla durante 30-60 minutos. Transcurrido este tiempo, se deja enfriar formándose un precipitado, el cual se aísla por filtración con una pureza adecuada para su uso y caracterización. En los casos en los que no precipite el producto final, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se

cromatografía en columna sobre sílica gel, utilizando, como eluyente, una mezcla adecuada de disolventes.

3,5-Diciano-6-fenil-4-(4-piperidinofenil)-2-piridona (233a).



En su purificación por cromatografía en columna se utiliza como eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 3/1.

Rdto.: 40%.

P.F.: 260 °C (desc.).

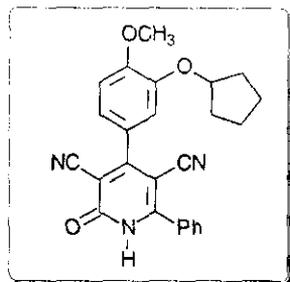
IRTF (KBr): 3440, 3060, 2932, 2853; 2226, 1653, 1603, 1553, 1520, 1491, 1445, 1389, 1240, 1126 cm^{-1} .

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3), δ : 7,85 (d, 2H, $J = 7,4$ Hz, aromáticos); 7,68-7,63 (m, 3H, aromáticos); 7,57 (d, 2H $J = 8,8$ Hz, aromáticos); 6,99 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, aromáticos); 3,37-3,34 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 1,68 (m, 6H, 3CH_2).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 162,2 (C-2); 161,8 (C-4 o C-6); 157,9 (C-6 o C-4); 153,5 ($\text{C}_{\text{aromático-N}}$); 133,1; 130,5; 129,9; 129,4; 128,9; 120,5 (aromáticos); 115,9 (CN); 114,4 (CN); 113,9 (aromático); 101,1 (C-3); 93,0 (C-5); 48,5 (CH_2N); 25,4 (CH_2); 24,3 (CH_2).

Análisis elemental ($\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$): C, 75,46% (Calc.: 75,76); H, 5,66% (5,30); N, 14,78% (14,73).

3,5-Diciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-6-fenil-2-piridona (233b).



Rdto.: 60%.

P.F.: 267-269 °C.

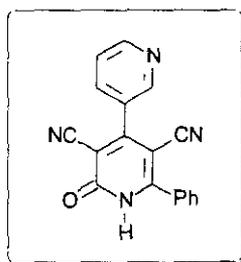
IRTF (KBr): 3445, 2937, 2853, 2783, 2226, 1663, 1597, 1585, 1553, 1518, 1495, 1472, 1445, 1267 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, DMSO), δ : 7,75-7,72 (m, 2H, aromáticos); 7,56-7,54 (m, 3H, aromáticos); 7,16-7,12 (m, 3H, aromáticos); 4,82-4,80 (m, 1H, OCH); 3,82 (s, 3H, CH_3O); 1,89-1,56 (m, 8H, 4 CH_2).

^{13}C -RMN (75 MHz, DMSO), δ : 165,1; 161,2; 160,4 (C-2, C-4 y C-6); 151,4; 146,8 ($\text{C}_{\text{aromáticos-O}}$); 133,7; 131,3; 129,2; 128,6; 126,6; 121,6; 117,5 (aromáticos); 116,5 (CN); 115,0 (CN); 112,0; 100,0 (C-3); 90,8 (C-5); 79,9 (OCH); 55,8 (CH_3O); 32,5 (CH_2); 23,8 (CH_2).

Análisis elemental ($\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$): C, 72,85% (Calc.: 72,96); H, 5,15% (5,15); N, 10,03% (10,22).

3,5-Diciano-6-fenil-4-(*m*-piridil)-2-piridona (233c).



En su purificación por cromatografía en columna se utiliza como eluyente AcOEt/MeOH 15/1.

Rdto.: 97%.

P.F.: 235 °C (desc.).

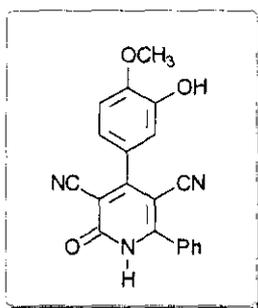
IRTF (KBr): 3403, 2854, 2652, 2226, 1655, 1560, 1545, 1437, 1375, 1340, 1229, 1080, 991, 897 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, DMSO), δ : 8,73-8,71 (m, 2H, aromáticos); 8,02-7,99 (m, 1H, aromático); 7,90-7,88 (m, 2H, aromáticos); 7,78-7,50 (m, 4H aromáticos).

^{13}C -RMN (50 MHz, DMSO), δ : 167,7; 164,2; 156,0 (C-2, C-4 y C-6); 150,3; 148,8; 137,4; 136,2; 131,6; 129,7; 128,5; 127,9; 123,3 (aromáticos); 118,6 (CN); 117,5 (CN); 95,9 (C-3); 87,8 (C-5).

Análisis elemental ($\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$): C, 72,32% (Calc.: 72,46); H, 3,46% (3,38); N, 18,69% (18,79).

3,5-Diciano-6-fenil-4-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-piridona (233d).



Rdto.: 80%.

P.F.: 294 °C (desc.).

IRTF (KBr): 3414, 2928, 2851, 2785, 2226, 1655, 1616, 1587, 1518, 1495, 1445, 1381, 1281 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, DMSO), δ : 13,61 (s, 1H, NH); 9,52 (s, 1H, aromático); 7,73-7,58 (m, 4H, aromáticos); 7,10-7,03 (m, 3H, aromáticos); 3,85 (s, 3H, CH_3O).

^{13}C -RMN (50 MHz, DMSO), δ : 161,0 (C-4 o C-6); 160,1 (C-2); 159,3 (C-6 o C-4); 150,0; 146,4 ($\text{C}_{\text{aromáticos-O}}$); 132,0; 130,9; 129,3; 128,7; 126,0; 120,1; 116,0 (aromáticos); 115,5 (CN); 115,1 (CN); 112,0 (aromático); 101,8 (C-3); 92,2 (C-5); 55,7 (CH_3O).

Análisis elemental ($\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$): C, 69,82% (Calc.: 69,95); H, 4,04% (3,82); N, 11,92% (12,24).

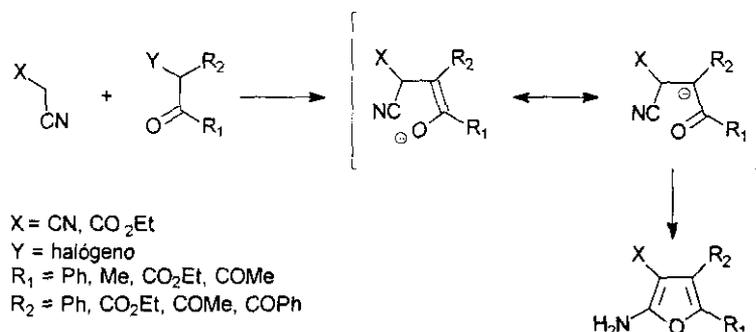
Capítulo 2. 2-Aminofuranos

1. Antecedentes

1.1. SÍNTESIS DE 2-AMINOFURANOS.

1.1.1. Ciclación de 4-oxonitrilos.

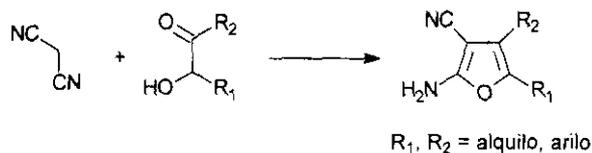
Un método general de síntesis de 2-aminofuranos descrito en la literatura utiliza la reacción de compuestos α -halocarbonílicos, adecuadamente sustituidos, con sales sódicas de malononitrilo, cianoacetato de alquilo¹⁶⁰ o cianoacetona.¹⁶¹ En todos estos casos la reacción transcurre a través de la formación de un carbanión en la posición 3 de un intermedio 4-oxobutanonitrilo (Esquema 84).



Esquema 84

La ciclación no tiene lugar^{160d} en ausencia de grupos capaces de conjugarse en dicha posición 3, estabilizando así la estructura final de 2-aminofurano.

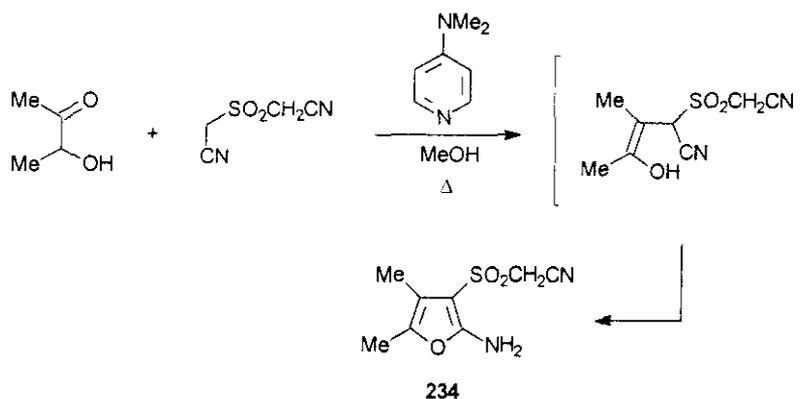
Otra aproximación a la síntesis de 2-aminofuranos se basa en la condensación de Knoevenagel de malononitrilo y benzoinas¹⁶² (Esquema 85).



Esquema 85

160. a) G. Westoo, *Acta Chem. Scand.*, **1959**, *13*, 692; b) F. Korte, K. Trautner, *Chem. Ber.*, **1962**, *95*, 307; c) T.I. Temnikova, R.N. Kovalevskaya, *Zh. Org. Khim.*, **1965**, *1*, 612 (*Chem. Abstr.*, **1965**, *63*, 2994); d) T.I. Temnikova, Yu. A. Sharanin, *Zh. Org. Khim.*, **1966**, *2*, 2018 (*Chem. Abstr.*, **1967**, *66*, 75474); e) T.I. Temnikova, Yu.A. Sharanin, V.S. Karavan, *Zh. Org. Khim.*, **1967**, *3*, 681 (*Chem. Abstr.*, **1967**, *67*, 43778); f) T. Kato, H. Kimura, K. Tauji, *Chem. Pharm. Bull.*, **1978**, *26*, 3880.
161. J.F. Blount, D.L. Coffen, D.A. Katonak, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 3821.
162. a) K. Gewald, *Chem. Ber.*, **1966**, *99*, 1002; b) T. Hayashi, M. Kagawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1970**, *43*, 3290 (*Chem. Abstr.*, **1971**, *74*, 125304); c) J. W. Ducker, M.P. Gunter, *Aust. J. Chem.*, **1974**, *27*, 2229.

Así, pueden prepararse estructuras de furano por condensación de acetoina con un arilsulfonilacetnitrilo en condiciones básicas.¹⁶³ De igual manera, y más recientemente, Stephens y col.¹⁶⁴ han llevado a cabo la condensación de acetoina con sulfonildiacetonitrilo en metanol, utilizando 4-dimetilaminopiridina como catalizador, obteniendo el aminofurano **234** (Esquema 86).



Esquema 86

El empleo de benzoina en lugar de acetoina no da lugar al correspondiente difenilfurano, lo que está de acuerdo con resultados previos¹⁶⁵ sobre la dificultad que presentan sulfonilacetnitrilos en su condensación con alquil aril cetonas.

Conocida la inestabilidad¹⁶⁶ del sistema de 2-aminofurano como tal y la disminución que se produce en dicha inestabilidad con la presencia de grupos electroattractores en el anillo,²⁸ Arán y Soto^{140,167} han descrito la síntesis de 2-amino-4-cianofuranos (**235**) mediante adición conjugada de cianuro de hidrógeno a sistemas carbonílicos α,β -insaturados (**43**). Tras la adición se produce una ciclación espontánea al 2-aminofurano (**235**), el cuál es razonablemente estable y puede ser aislado como un sólido cristalino (Esquema 87). Esta reacción podría constituir una ruta general para la obtención de 2-furanaminas, ya que podrían emplearse una amplia variedad de compuestos carbonílicos puesto que, en principio, únicamente se necesita el grupo propenona para que la ciclación tenga lugar. Desafortunadamente, esto no es así. La presencia de un grupo ciano sobre el

163. J.R. Ross, J.W. Sowell, Sr., *J. Heterocycl. Chem.*, **1987**, 24, 757.

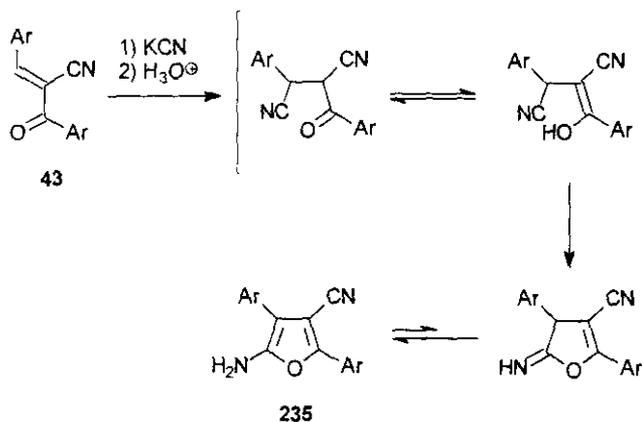
164. C.E. Stephens, J.W. Sowell, Sr., *J. Heterocycl. Chem.*, **1997**, 34, 857.

165. H. Dressler, J.E. Graham, *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 985.

166. M.V. Sargent, T.M. Cresp, "Comprehensive Organic Chemistry", **1979**, Vol. 4, p.725-727, Ed. D.H.R. Barton, Pergamon Press.

167. V.J. Arán, J.L. Soto, *An. Quim.*, **1983**, 79C, 340.

anillo heterocíclico parece ser esencial para que se produzca la ciclación.¹⁶⁸ Así pues, se ha llevado a cabo un estudio de la influencia de los diferentes sustituyentes en la estabilidad del anillo, lo que permite hacer una clasificación en función del esquema de sustitución que presente el 2-aminofurano final.



Esquema 87

1.1.1.1. Acilfuranaminas.

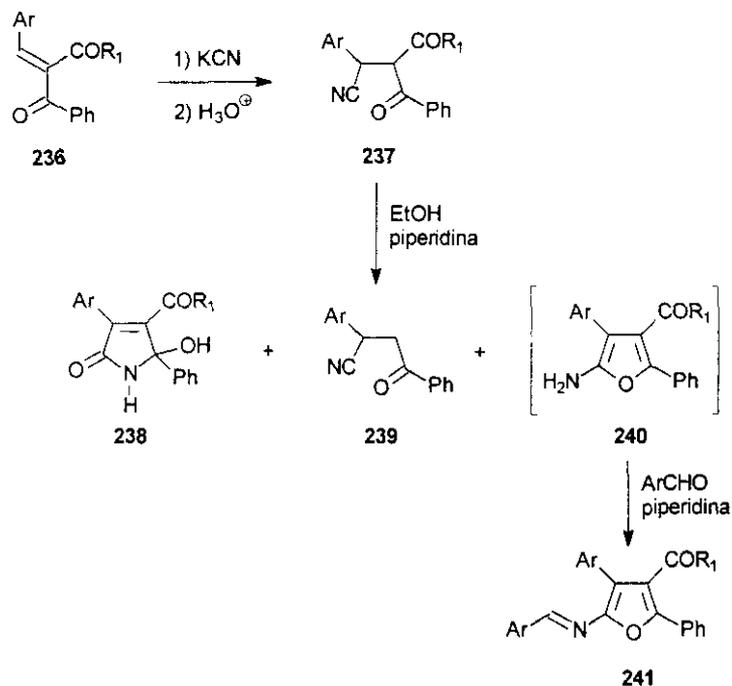
Como primer paso se llevó a cabo la síntesis de furanos a partir de 2-acilpropenonas.¹⁶⁹ Así, los derivados **236** (Esquema 88) experimentan, fácilmente, la adición conjugada del anión cianuro para dar los oxobutanonitrilos **237**, cuya ciclación debería dar lugar a las 2-furanaminas **240**, según lo visto anteriormente.^{140,167} Sin embargo, el comportamiento de **237** es diferente. El tratamiento con piperidina en etanol da lugar a las 2-pirrolonas **238** junto con los 2,4-diaril-4-oxobutanonitrilos **239**. Éstos se obtienen mediante una eliminación retro-Claisen con participación del disolvente en un proceso en el que se pierde uno de los grupos acilo del oxobutanonitrilo intermedio. La ciclación de **237** a las furanaminas **240** tiene lugar, probablemente, pero éstas resultan inestables y sufren una transformación de anillo que será comentada más adelante.

Puesto que la inestabilidad de 2-furanaminas se debe al grupo amino libre y a sus propiedades electrodonadoras, si este grupo reaccionara simultáneamente en el proceso de ciclación con un reactivo capaz de originar un derivado estable, se podría aislar el anillo de aminofurano. Efectivamente, los furanos se aíslan cuando se lleva a cabo la ciclación de **237** en presencia de un aldehído aromático. De esta

168. J.A. Ciller, N. Martín, C. Seoane, J.L. Soto, *Trends Heterocycl. Chem.*, **1990**, *1*, 19.

169. J.A. Ciller, C. Seoane, J.L. Soto, *Liebigs Ann. Chem.*, **1985**, 51.

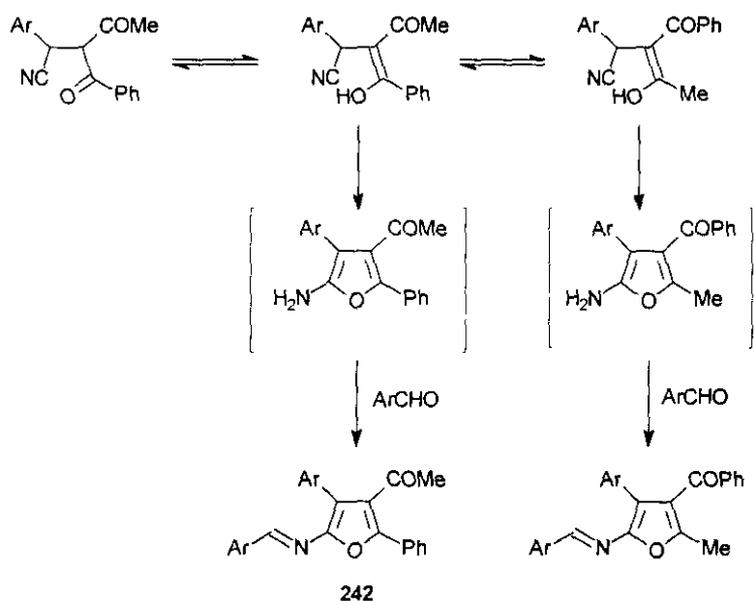
manera, el anillo de 2-furanamino resulta estabilizado mediante la formación de los bencilidenamino derivados **241** (Esquema 88). Aún incluso en estas condiciones, se produce apertura del anillo obteniéndose, junto con el furano deseado, pequeñas cantidades de la pirrolona **238**. El rendimiento del furano puede optimizarse llevando a cabo la reacción en condiciones anhidras y en atmósfera inerte, para evitar así la formación de la pirrolona.¹⁷⁰



Esquema 88

Cuando los grupos acilo de la propenona son diferentes, tenemos dos carbonilos no equivalentes que pueden reaccionar con el grupo amino.⁶⁰ Esta situación da lugar a ciclaciones alternativas las cuáles, dependiendo de la regioselectividad, pueden originar dos posibles furanos. Siempre se obtienen ambos isómeros, siendo el mayoritario (**242**) el que se forma a partir del tautómero enólico cuyo doble enlace está conjugado con los dos sustituyentes (Esquema 89).

170. J.L. Soto, J.A. Ciller, N. Martín, M. Quinteiro, C. Seoane, *Rev. Real Acad. Ciencias*, **1986**, *80*, 173.



Esquema 89

1.1.1.2. Etoxicarbonilfuranaminas.

Hay que señalar que aunque se puede acceder fácilmente a derivados carboxílicos de furanos por métodos clásicos, tales como la síntesis de Feist-Benary o la de Paal-Knorr,¹⁷¹ la incorporación de un grupo amino no es fácil,¹⁷² lo que hace que haya poca bibliografía sobre derivados aminofuranocarboxílicos.^{160f,173} Estos derivados podrían conseguirse por ciclación de 2-etoxicarbonil-4-oxonitrilos obtenidos, éstos últimos, mediante adición conjugada de cianuro de hidrógeno a α -acilcinamatos de etilo. Sin embargo, esta ciclación no se produce,¹⁷⁴ siendo el producto final el obtenido tras la adición de cianuro.

La ciclación al anillo de furano se consigue por tratamiento de los 4-oxonitrilos **243** con piperidina en presencia de un aldehído aromático.¹⁷⁵ De esta

171. D.M.X. Donnelly, M.J. Meegan, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", 1984, Vol. 4, p. 657, Eds. A.R. Katritzky, C.W. Rees, Pergamon, Oxford.

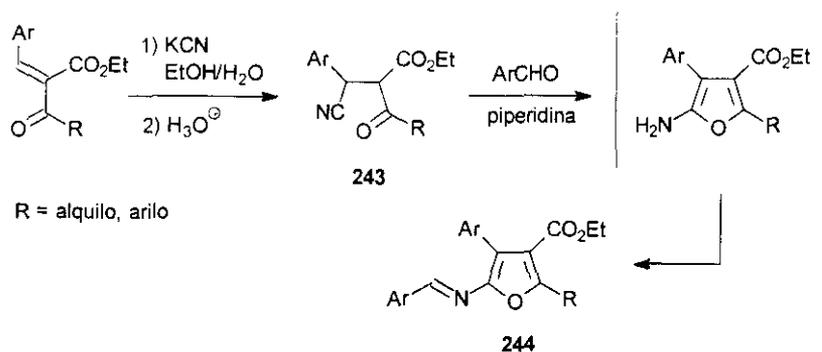
172. M.V. Sargent, T.M. Cresp, "Comprehensive Organic Chemistry", 1979, Vol. 4, p. 725, Ed. D. Barton, Pergamon, Oxford.

173. L. Capuano, W. Fischer, *Chem. Ber.*, 1976, 102, 212.

174. S. Ruheman, *J. Chem. Soc.*, 1904, 85, 1456.

175. J.A. Ciller, C. Seoane, J.L. Soto, B. Yruretagoyena, *J. Heterocycl. Chem.*, 1986, 23, 1583.

manera, el aminofurano resultante se convierte en su base de Schiff **244**, compuesto estable que puede aislarse por filtración (Esquema 90).



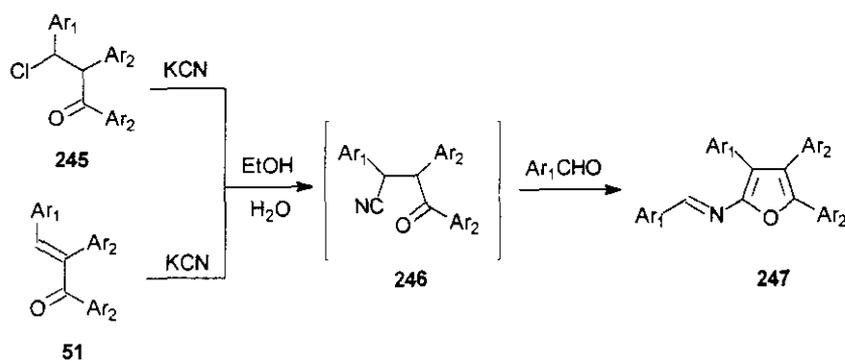
Esquema 90

Los compuestos **243** se obtienen como una mezcla de diastereómeros, pero la quiralidad se pierde en la ciclación conduciendo, ambos isómeros, al mismo resultado.

Tampoco se consigue aislar las furanaminas libres a partir de la base de Schiff. Así, la hidrólisis ácida de **244** da lugar a productos de descomposición y en el tratamiento en medio básico sólo pudo identificarse, como producto de reacción, ácido benzoico resultante de una apertura de anillo.

1.1.1.3. Triaril y diarilfuranaminas.

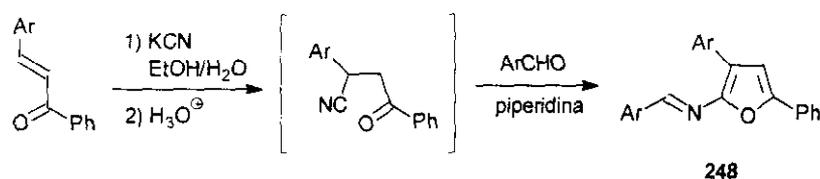
También es posible la ciclación de 4-oxonitrilos triarilsustituídos (**246**) en presencia de aldehídos aromáticos.⁵⁵ En este caso, el oxonitrilo correspondiente (**246**) se puede generar mediante dos rutas alternativas, bien por adición de cianuro a un sistema de propenona (**51**), o bien por sustitución nucleófila en las propenonas saturadas (**245**) (Esquema 91).



Esquema 91

Aunque los furanos resultantes (247) no contienen grupos electroattractores, su estabilidad está favorecida por la conjugación de los grupos arilo, en particular el de la posición 4. El aldehído aromático utilizado en la reacción debe contener el mismo grupo arilo (Ar_1) que el empleado previamente en la preparación de 51, para evitar así la posibilidad de que una descomposición retro-Knoevenagel proporcione otro aldehído diferente al medio de reacción que conduciría a una mezcla de dos furanos finales.

Con la finalidad de saber si la síntesis tiene lugar cuando en dicha posición 4 hay un átomo de hidrógeno, se ha llevado a cabo la reacción de cianuro con bencilidenacetofenona (Esquema 92).

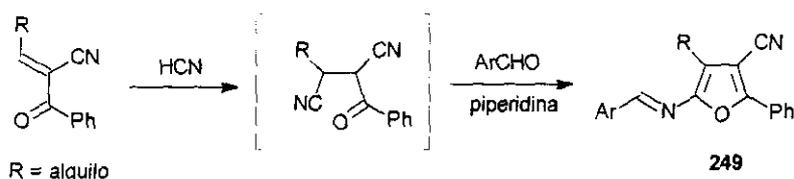


Esquema 92

También en este caso la reacción se detiene en el oxonitrilo, pero de nuevo, la intervención de un aldehído estabiliza el anillo furánico permitiendo su aislamiento (248).¹⁶⁹

1.1.1.4. Alquilfuranaminas.

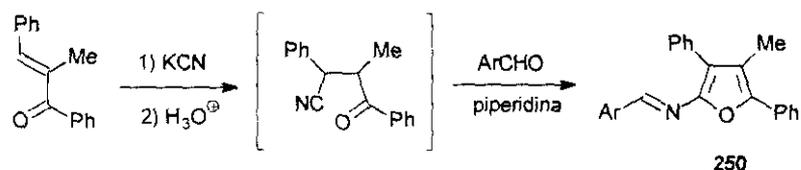
Una vez demostrado que la ciclación es posible sin la necesidad de un grupo estabilizante en la posición 4 del anillo heterocíclico, conviene saber si el proceso sirve para la obtención de furanaminas con grupos alquilo, en lugar de sustituyentes arilo. Para ello se han utilizado 2-cianopropenonas alquil sustituidas como sustratos de partida, ya que siendo el grupo ciano el que mejor estabiliza el anillo, cualquier dificultad que se produzca en la ciclación se deberá, únicamente, a la presencia de los grupos alquilo (Esquema 93).



Esquema 93

La adición de cianuro a las alquilcianopropenonas da lugar al 4-oxonitrilo intermedio el cuál no se aísla pero, en las condiciones de ciclación, conduce a las *N*-arilidenfuranaminas 249.

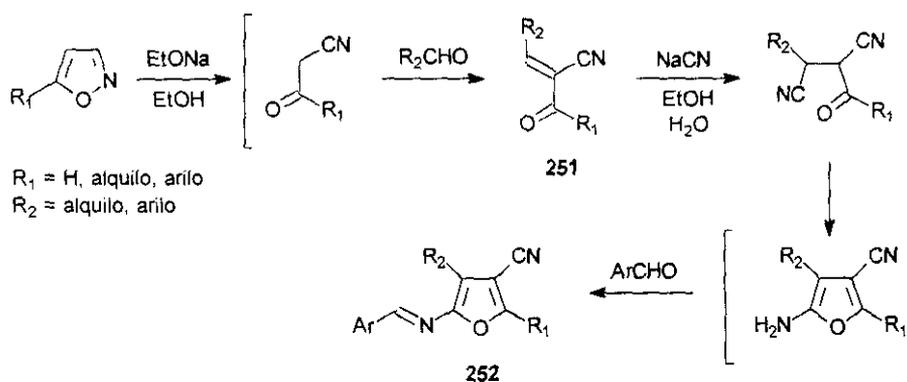
También se han obtenido, a partir de 2-metilpropenonas, derivados de furanamina con un grupo metilo en la posición 4 del anillo furánico (**250**)⁶⁰ (Esquema 94).



Esquema 94

1.1.1.5. 4-Ciano y 4-ciano-5-metilfuranaminas. Apertura de anillos de isoxazol.

La síntesis de furanaminas menos sustituidas y la síntesis de anillos que contengan dos grupos alquilo no puede llevarse a cabo por los métodos generales descritos hasta el momento. La razón es que los sustratos de partida, los β -oxonitrilos alifáticos necesarios para obtener las 5-alquil-2-furanaminas no son estables. Sin embargo, es conocido¹⁷⁶ que la apertura de isoxazoles puede dar lugar a este tipo de compuestos (Esquema 95).



Esquema 95

La apertura de derivados de isoxazol en presencia de aldehídos, alifáticos o aromáticos, da lugar a los 2-acilpropenenitrilos **251**, estables o no dependiendo del esquema de sustitución. En cualquier caso, la reacción *in situ* con cianuro y un

176. "Comprehensive Organic Chemistry", 1979, Vol. 2, p. 533, Vol. 4, p. 999, Ed. D. Barton, Pergamon, Oxford.

aldehído aromático permite la obtención de alquil o dialquilfuranaminas como bases de Schiff (**252**).¹⁷⁷

También difíciles de obtener eran los anillos de furanamina sin sustitución en la posición contigua al heteroátomo, los cuáles pueden sintetizarse ahora fácilmente a partir del propio isoxazol (Esquema 95). El compuesto carbonílico intermedio (**251**) es ahora un aldehído, cuya mayor reactividad en relación con las cetonas origina que, junto con la adición conjugada, pueda darse una adición 1,2 a dicho aldehído. Por ello, en la reacción con cianuro se forma la cianhidrina correspondiente, aunque siempre como producto minoritario.

1.1.1.6. Furanaminas bicíclicas.

A pesar de la cantidad de trabajo publicado en heterociclos que contienen dos anillos de cinco eslabones fusionados, la bibliografía es notablemente menos abundante cuando se trata de anillos de furano.¹⁷⁸

En nuestro grupo de trabajo hemos llevado a cabo la síntesis de sistemas bicíclicos de furo[2,3-*b*]furanos (**255**) que contienen un grupo amino en un carbono cabeza de puente,¹⁷⁹ como resultado de la sencilla pero inesperada reacción del bromomalononitrilo con ω -cianoacetofenonas. Esta estructura bicíclica contiene un agrupamiento funcional poco frecuente [-O-C-(NH₂)-O-], un acetal de amida primaria. Aunque estos tres heteroátomos unidos a un carbono tetraédrico podrían causar inestabilidad en el sistema, los derivados **255** se obtienen como sólidos cristalinos razonablemente estables (Esquema 96). La interpretación mecanística de este proceso no es sencilla debido a la química compleja que presenta el bromomalononitrilo¹⁸⁰ (Esquema 96). Sin embargo, parece necesaria la formación del intermedio **254**, constituido por dos unidades de la cianoacetofenona y una de malononitrilo. La ciclación de **254** conduce a un anillo de iminofurano, el cuál tras ciclación posterior origina el sistema bicíclico **255**.

Se podrían sugerir varias posibilidades para la formación del intermedio **254**, teniendo en cuenta que se necesita un mol de bromomalononitrilo por mol de ω -

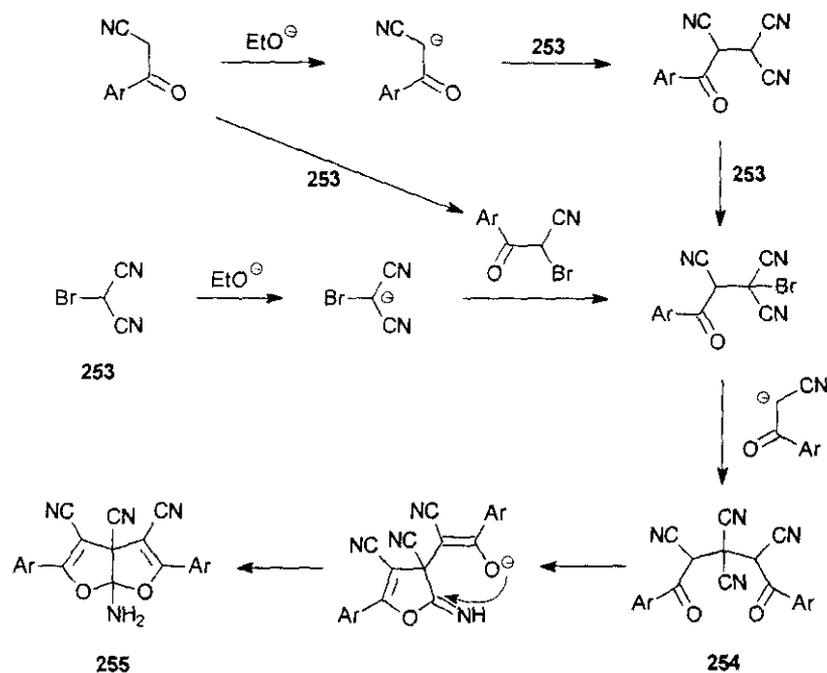
177. J.A. Ciller, N. Martín, C. Seoane, J.L. Soto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1985**, 2581.

178. a) M.P. Cava, M.V. Lakshmikantham, "Two Fused Five-Membered Rings, Each Containing One Heteroatom", "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", **1984**, Vol. 4, p. 1037, Eds. A.R. Katritzky, C.W. Rees, Pergamon, New York; b) T. Fujimaki, R. Nagase, R. Yamaguchi, H. Otomasu, *Chem. Pharm. Bull.*, **1985**, 33, 2663.

179. V.J. Arán, N. Martín, C. Seoane, J.L. Soto, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 5341.

180. Para una revisión de la química de bromo- y halogenomalononitrilos, véase: F. Freeman, *Synthesis*, **1981**, 925.

cianoacetofenona. Medio mol de bromomalononitrilo actúa como reactivo y el otro medio como agente de bromación. La formación de **254** puede explicarse, además, por bromación y sustitución nucleófila, mediante un mecanismo de transferencia de un electrón. Los valores similares de pK_a para ω -cianoacetofenona (7,5)⁶⁷ y bromomalononitrilo (7,58)¹⁸¹ no permiten la eliminación de ninguna de las dos posibilidades propuestas.



Esquema 96

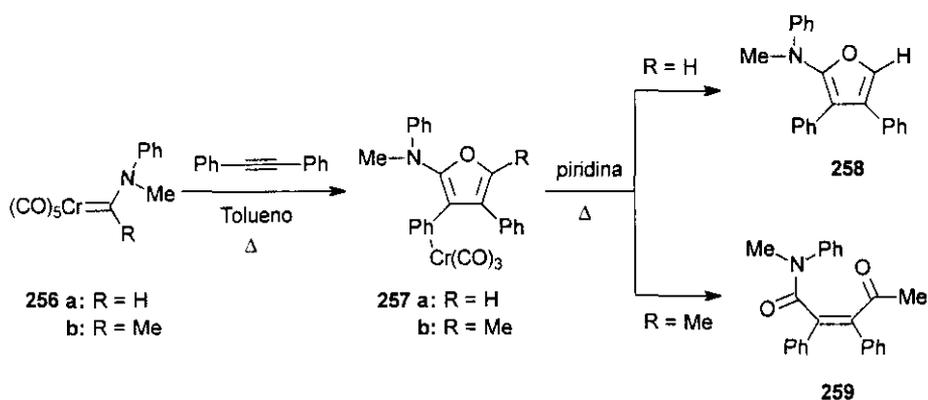
Como conclusión puede decirse que la generación *in situ* y la ciclación de 4-oxonitrilos constituye una ruta general de obtención de furanaminas. Si los sustituyentes son capaces de estabilizar suficientemente el anillo, se aíslan los derivados con el grupo amino libre. Sin embargo, y más frecuentemente, se hace necesaria la estabilización del anillo de furanamina mediante la formación de la correspondiente base de Schiff.

181. F. Hilbert, F.A. Long, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 2647.

1.1.2. Reacción de complejos aminocarbeno de cromo.

En el estudio de la interacción de complejos aminocarbeno con alquinos, Bouancheau y col.¹⁸² han obtenido, entre otros compuestos, diversas estructuras de aminofurano.

Así, la reacción del complejo aminocarbeno de cromo **256a** con difenilacetileno en tolueno a reflujo da lugar a la formación de un complejo $\text{Cr}(\text{CO})_3$ de un aminofurano (**257a**). Refluyendo **257a** en piridina origina el compuesto **258** cuya estructura se ha determinado por difracción de rayos-X (Esquema 97).



Esquema 97

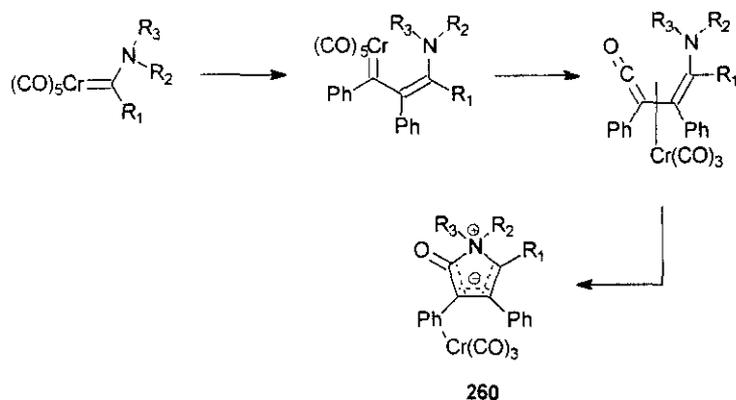
En las mismas condiciones, el complejo **256b** da lugar a una mezcla de cuatro productos siendo, de nuevo, uno de ellos un complejo de un aminofurano (**257b**). Sin embargo, en este caso, calentando **257b** en piridina no se obtiene el esperado aminofurano libre, sino una cetoamida (**259**), como producto de su oxidación al aire (Esquema 97).

La formación de aminofuranos a partir de los complejos **256a,b** constituye un ejemplo de la diversidad de rutas de reacción que pueden originarse en la interacción de dichos complejos con alquinos. En este caso, la transformación que tiene lugar es una migración del átomo de nitrógeno disustituido del carbono del carbeno al carbono del grupo carbonilo insertado. La formación de aminofuranos a partir de complejos aminocarbeno de hierro ya había sido observada anteriormente por Semmelhack.¹⁸³

182. C. Bouancheau, A. Parlier, M. Rudler, H. Rudler, J. Vaissermann, J.-C. Daran, *Organometallics*, **1994**, *13*, 4708.

183. M.F. Semmelhack, J. Park, *Organometallics*, **1986**, *5*, 2550.

Posteriormente, los mismos autores¹⁸⁴ proponen un mecanismo para la formación de estos aminofuranos en la reacción de iluros de nitrógeno con azufre. El iluro de nitrógeno (**260**) se forma a partir del complejo aminocarbeno y del alquino mediante una inserción de éste último y de CO seguida de una reacción intramolecular entre el nitrógeno trisustituido y el complejo de cetena (Esquema 98).

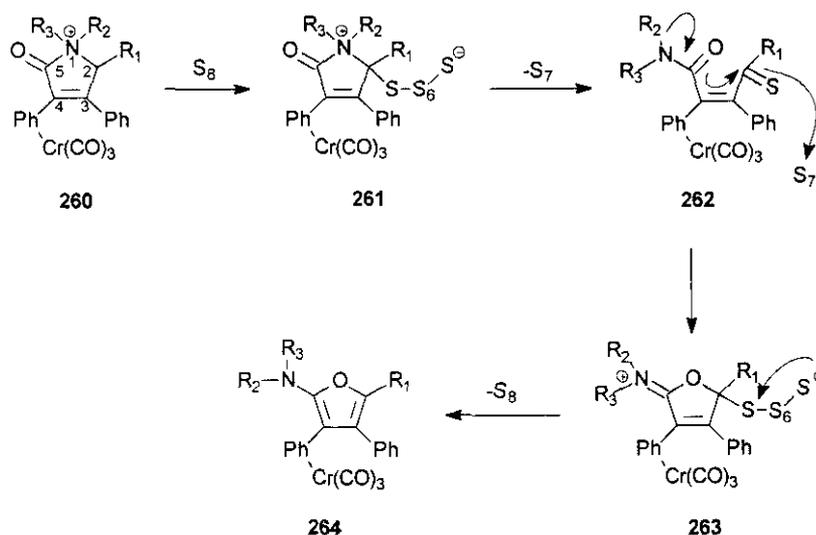


Esquema 98

El tratamiento de **260** con azufre (S_8) en benceno a reflujo da lugar a los complejos de aminofurano **264**. El azufre reacciona con los iluros de nitrógeno (**260**) de la misma forma que con los iluros de fósforo.¹⁸⁵ Al igual que se ha descrito para el caso del fósforo, se produce una apertura de un enlace carbono-heteroátomo [C(2)-N(1)] seguida de la formación de un enlace carbono-oxígeno [O(1)-C(2)], para dar el complejo **264**. La reacción tiene lugar, probablemente, mediante una apertura y cierre de anillo asistida por el azufre en el complejo **260**. El primer paso es la formación de un doble enlace carbono-azufre (**260**→**261**→**262**) seguido de la adición nucleófila del átomo de oxígeno del grupo amida a la tiona con eliminación, finalmente, de S_8 (**262**→**263**→**264**) (Esquema 99).

184. C. Bouancheau, M. Rudler, E. Chelain, H. Rudler, J. Vaissermann, J.-C. Daran, *J. Organomet. Chem.*, **1995**, 496, 127.

185. A. Schonberg, K.H. Brosowski, E. Singer, *Chem. Ber.*, **1962**, 95, 2144.



Esquema 99

El intermedio **262**, si se forma, debe comportarse como los alquenonil carbenos **265** o como los metal carbenoides **266**, estructuras que dan lugar a la formación de anillos de furano¹⁸⁶ (Figura 27).

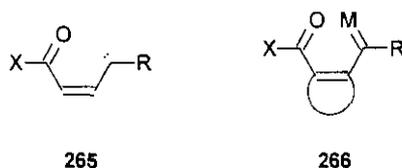


Figura 27

1.1.3. Derivatización de furanos diferentemente sustituidos.

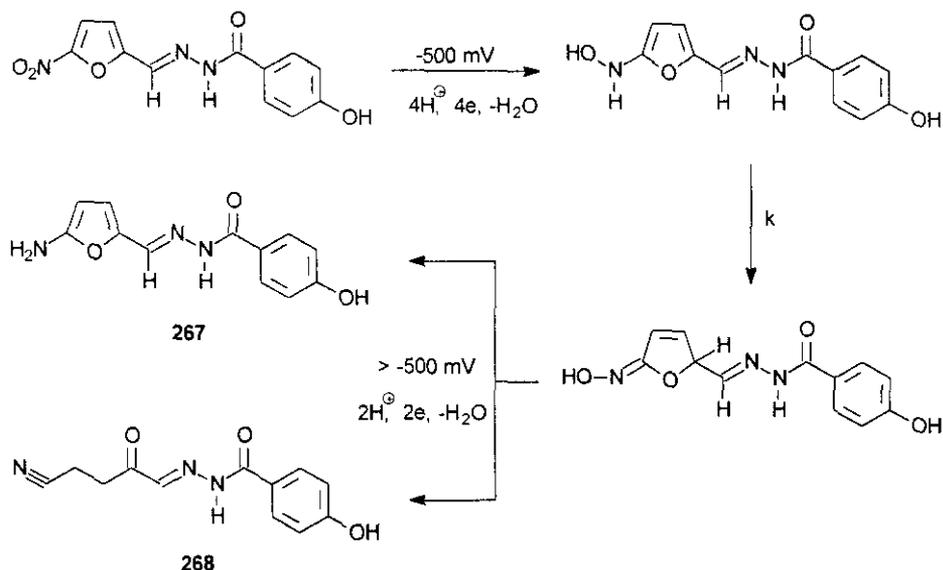
Una ruta distinta de generar 2-aminofuranos es aquella en la que el anillo heterocíclico ya aparece constituido en el sustrato de partida, obteniéndose el grupo amino mediante transformación de diferentes grupos químicos presentes en el anillo furánico.

Largeron y col.¹⁸⁷ han llevado a cabo la síntesis de 5-aminofuranos mediante reducción electroquímica de 5-nitrofuranos sustituidos. Anteriormente, sólo dos

186. a) A. Padwa, M. Akiba, C.S. Cou, L. Cohen, *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 183; b) A. Padwa, F.R. Kinder, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 21.

187. M. Largeron, M.-B. Fleury, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 631.

autores habían llevado a cabo una reducción catalítica de 5-nitrofuranos, utilizando paladio sobre carbono en medios alcohólicos anhidros o en disolventes no hidroxílicos.¹⁸⁸



Esquema 100

En el proceso electroquímico encuentran que el producto inicial de reducción,¹⁸⁷ el derivado hidroxilamina, experimenta una tautomería para dar las oximas *cis* y *trans*, resultado que está de acuerdo con la hipótesis propuesta previamente por Gavin y col.¹⁸⁹ La oxima *cis* se reduce posteriormente para dar los amino derivados (**267**), mientras que la oxima *trans* sufre una eliminación *trans* de agua, originando una apertura de anillo que conduce al nitrilo **268** (Esquema 100). El aislamiento de la hidroxilamina intermedia, metabolito que parece ser responsable de la acción mutagénica y carcinogénica de los 5-nitrofuranos, resulta imposible debido a su rápida tautomerización (*k*). Los aminofuranos **267** son estables en estado sólido. Descomponen lentamente en medios hidroalcohólicos pero, en cualquier caso, no dan lugar a los ciano derivados de cadena abierta **268**. Esta conclusión parece no estar de acuerdo con la de Beckett y Robinson,¹⁹⁰ los cuáles, en un estudio previo, afirman que los aminofuranos son tan inestables que,

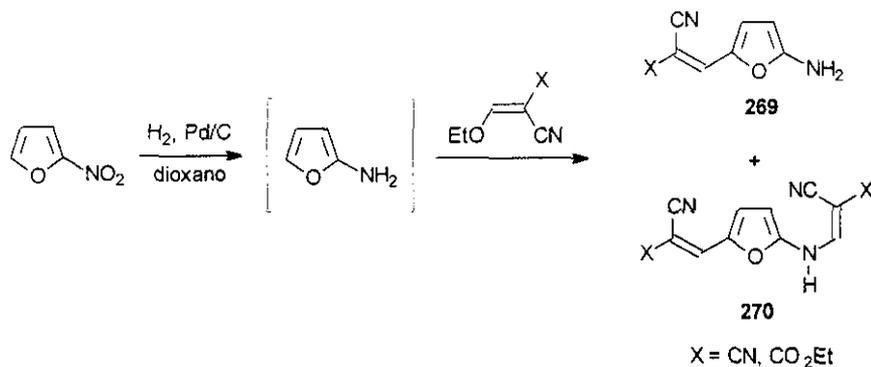
188. a) K. Tatsumi, H. Nakabeppu, Y. Takahashi, S. Kitamura, *Arch. Biochem. Biophys.*, **1984**, *234*, 112; b) F.F. Ebetino, J.J. Carroll, G. Gever, *J. Med. Pharm. Chem.*, **1962**, *5*, 513.

189. J.J. Gavin, F.F. Ebetino, R. Freedman, W.E. Waterbury, *Arch. Biochem. Biophys.*, **1966**, *113*, 399.

190. A. Beckett, A. Robinson, *J. Med. Pharm. Chem.*, **1959**, *1*, 135.

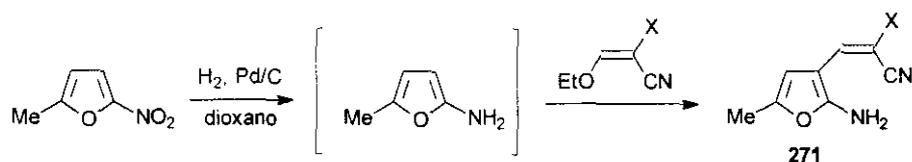
inmediatamente, se produce en ellos la apertura de anillo para dar los ciano derivados.

Lythgoe y col.¹⁹¹ han llevado a cabo la obtención de aminofuranos empleando métodos de síntesis de aminoimidazoles.¹⁹² A través de una reducción catalítica de nitrofuranos, usando hidrógeno y paladio sobre carbono, obtienen una mezcla compleja de la que no es posible asignar, por resonancia magnética nuclear de protón, las señales correspondientes al aminofurano. Estas observaciones confirman la elevada inestabilidad de estos compuestos cuando no contienen grupos electroattractores en el anillo. Así pues, la utilización de estas especies en síntesis ha de ser en reacciones rápidas de disoluciones recién preparadas de los aminofuranos con reactivos adecuados. Así, el tratamiento de una disolución reducida de 2-nitrofurano con etoximetilencianoacetato de etilo o etoximetilencianonitrilo da lugar a la formación de los aminofuranos **269** y sus derivados **270** (Esquema 101).



Esquema 101

Cuando la posición 5 del anillo furánico está ocupada, la condensación tiene lugar en la posición 3 del mismo (Esquema 102).



Esquema 102

191. D. J. Lythgoe, I. McClenaghan, C.A. Ramsden, *J. Heterocycl. Chem.*, **1993**, *30*, 113.

192. a) A.H.M. Al-Shaar, D.W. Gilmour, D. J. Lythgoe, I. McClenaghan, C.A. Ramsden, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 551; b) A.H.M. Al-Shaar, R.K. Chambers, D.W. Gilmour, D. J. Lythgoe, I. McClenaghan, C.A. Ramsden, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1992**, 2779.

No obstante, los rendimientos obtenidos utilizando este método son bajos (5-15%), y el valor sintético de esta aproximación queda limitado hasta que se lleve a cabo la optimización de las condiciones de reacción.

Los 2-aminofuranos son nucleófilos *N,C*-ambidentados, los cuáles pueden, en principio, reaccionar por el nitrógeno (NH₂) o por uno de los átomos de carbono del anillo. Según la teoría de orbitales moleculares frontera, el 2-aminofurano debería reaccionar con electrófilos blandos, tales como el etoximetilencianoacetato de etilo o etoximetilmalononitrilo, en la posición donde el coeficiente HOMO sea mayor. Cálculos AM1¹⁹³ revelan que el mayor coeficiente HOMO (-0,52) reside en la posición 5 del aminofurano, lo que justifica la formación de los productos **269**. El coeficiente en la posición 3 es ligeramente más pequeño (0,49) que el de la posición 5, lo que explica que cuando la posición 5 está ocupada la reacción transcurra en la posición 3. El coeficiente HOMO en el átomo de nitrógeno es mucho más pequeño (-0,39) que sobre los átomos de carbono, lo que determina que no se observen productos resultantes de la reacción sobre dicho nitrógeno.

Una síntesis distinta de 2-aminofuranos es la que utiliza, como sustratos de partida, sistemas furánicos con sustituyentes azido.¹⁹⁴ Esta síntesis hace uso también de hexametildisilatio (HMDST), un conocido agente de tiónación de compuestos carbonílicos,¹⁹⁵ que reacciona con *o*-azido aldehídos heteroaromáticos en acetonitrilo y en presencia de HCl o ácidos de Lewis para dar *o*-azido tioaldehídos. El HMDST también sirve para llevar a cabo reducciones selectivas de azido aldehídos heterocíclicos a los correspondientes amino aldehídos en medios metanólicos y en ausencia de catalizadores ácidos.¹⁹⁶ Así, la reacción de 2-azido-3-formilbenzo[*b*]furano¹⁹⁷ con HMDST en acetonitrilo da lugar a la formación del derivado **272** (Esquema 103).

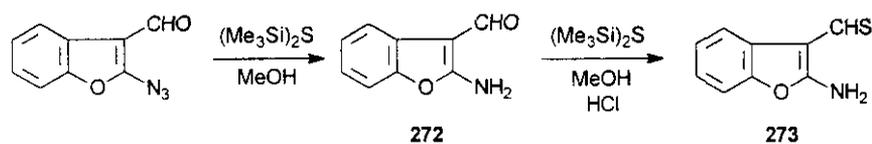
193. M.J.S. Dewar, E.G. Zoebisch, E.F. Healy, J.J.P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 3902.

194. A. Capperucci, A. Degl'Innocenti, M. Funicello, P. Scafato, P. Spagnolo, *Synthesis*, **1996**, 1185.

195. a) A. Capperucci, A. Degl'Innocenti, A. Ricci, A. Mordini, G. Reginato, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 7323; b) A. Degl'Innocenti, A. Capperucci, A. Mordini, G. Reginato, A. Ricci, F. Cerreta, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 873; c) D.C. Smith, S.W. Lee, P.L. Fuchs, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 348.

196. A. Capperucci, A. Degl'Innocenti, M. Funicello, G. Mauriello, P. Scafato, P. Spagnolo, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 2254.

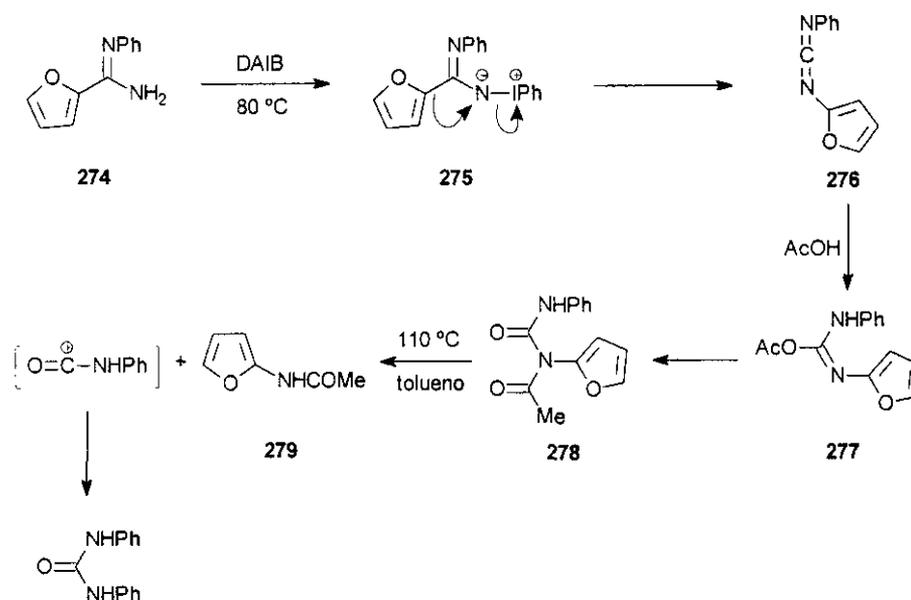
197. J. Becher, K. Pluta, N. Krake, K. Brondum, N.J. Christensen, M.V. Vinader, *Synthesis*, **1989**, 530.



Esquema 103

La transformación del aminoaldehído en el aminotioaldehído **273** ha de llevarse a cabo en metanol, ya que en acetonitrilo se obtiene una mezcla compleja de la que sólo es posible aislar pequeñas cantidades del aminotioaldehído deseado **273**.

Más recientemente, Ramsden y col.¹⁹⁸ han descrito la reacción de amidinas *N*-sustituidas con distintos reactivos de yodo (Esquema 104).



Esquema 104

Los productos de reacción son diferentes dependiendo del reactivo de yodo empleado, de la sustitución en la amidina y de la temperatura de reacción. Así, el tratamiento de la amidina **274** con diacetoxyiodobenceno (DAIB) a 80 °C da lugar a la formación de la *N*-acilurea **278**. La calefacción de ésta última a 110 °C en tolueno en presencia de anilina origina la eliminación de isocianato de fenilo, el cual se atrapa como difenilurea, y la formación de la *N*-(2-furil)acetamida **279**

198. C.A. Ramsden, H.L. Rose, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1997, 2319.

(Esquema 104). La reacción transcurre a través de la formación inicial del iluro intermedio **275**, el cuál sufre una transposición de carbono a nitrógeno, análoga a la transposición de Hofmann, para dar la especie carbodiimida **276**. Este intermedio **276** cuando reacciona con ácido acético, formado a partir del DAIB, origina la *O*-acetilurea **277** mediante una protonación en el átomo de nitrógeno más básico,¹⁹⁹ que en el caso de la carbodiimida **274** es el *N*-fenilo. Sobre el intermedio **277** se produce una migración del grupo acetilo al átomo de nitrógeno no protonado menos básico, para dar lugar a la formación de la *N*-acilurea **278**.

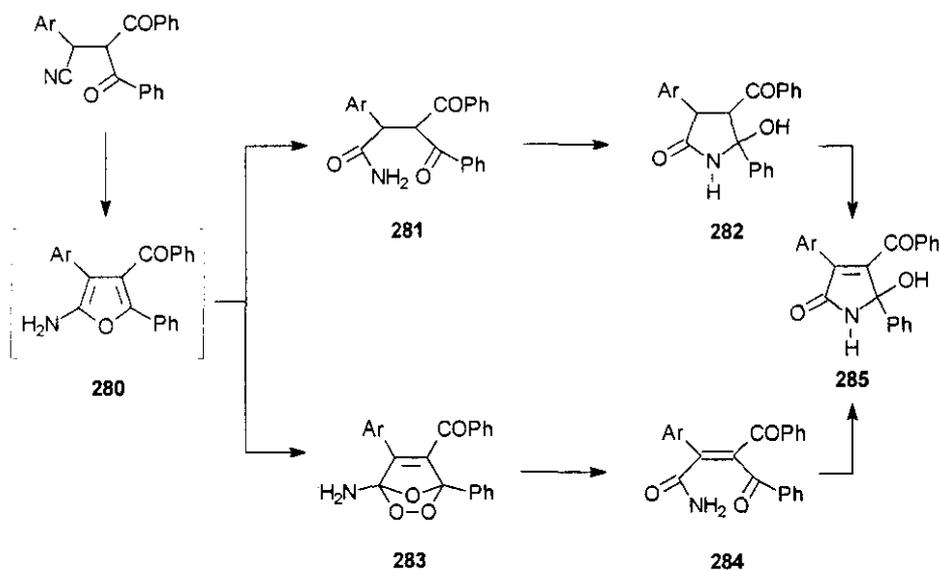
199. H.G. Khorana, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 2081.

1.2. REACTIVIDAD DE 2-AMINOFURANOS.

1.2.1. Transformación en sistemas de 2-oxopirrolona.

Los derivados 2-oxopirrolona pueden obtenerse por tratamiento de diacilnitrilos en medios básicos.¹⁶⁹ En estas condiciones se forma el correspondiente 2-aminofurano (**280**), el cuál resulta inestable y experimenta una apertura de anillo mediante ataque nucleófilo del agua dando lugar a la formación de una cetoamida (**281**). La ciclación espontánea de ésta conduce a un anillo nitrogenado (**282**), el cuál, tras una oxidación origina la pirrolona **285**. Resultados similares se han obtenido en transformaciones de anillo descritas para otros heterociclos relacionados.¹⁵⁸

Alternativamente y de acuerdo con las transformaciones de anillo recogidas en la literatura para *N*-furilcarbamatós vía furanendoperóxidos,²⁰⁰ la formación de **285** puede interpretarse a través de una cicloadición de oxígeno singlete con la 2-furanamina para dar un furanendoperóxido (**283**). La posterior apertura de anillo da lugar a una 4-oxobutenamida (**284**), cuya ciclación origina la pirrolona **285** (Esquema 105).



Esquema 105

Esta transformación no es exclusiva de aminofuranos con el esquema de sustitución que presenta el compuesto **280**. Ha sido observada también en otros aminofuranos estables, en general, pero cuya estabilidad no es ilimitada y,

200. K. Yakushijin, M. Kozuka, Y. Ito, R. Suzuki, H. Furukawa, *Heterocycles*, **1980**, *14*, 1073.

transcurrido un tiempo se transforman también en anillos de pirrolona, de acuerdo con el comportamiento general de estos heterociclos^{140,167,201} (Esquema 106).

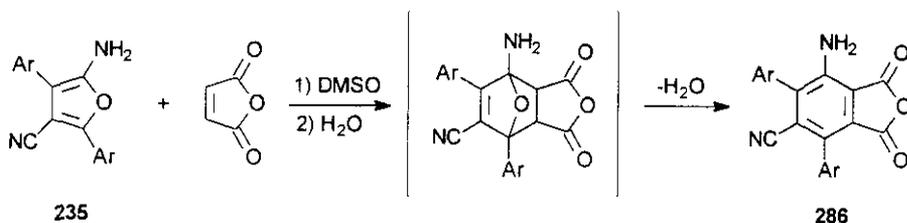


Esquema 106

1.2.2. Reactividad como dienos en cicloadiciones Diels-Alder.

El comportamiento de los furanos como dienos en reacciones de Diels-Alder²⁰² es de carácter general.

El tratamiento de 2-aminofuranos (**235**) con anhídrido maleico da lugar a la formación del anhídrido ftálico persustituido **286**^{140,167} (Esquema 107).



Esquema 107

Transformaciones análogas habían sido observadas anteriormente por otros autores.^{162a,203}

Himbert y col.²⁰⁴ han descrito la reacción de Diels-Alder intramolecular entre sistemas aromáticos, tales como el 2-aminofurano, y sistemas alénicos. Así, la reacción del cloruro de 2-metil-2,3-butadienoilo con 2-amino-3-ciano-4,5-difenilfurano en trietilamina da lugar a la alenamida intermedia **287**, la cuál no ha podido ser aislada. Como resultado de la alta reactividad del núcleo furánico como sistema diénico, el intermedio **287** forma inmediatamente el compuesto tricíclico **288**, el cuál resulta acilado por la acción del cloruro de ácido residual y, tras

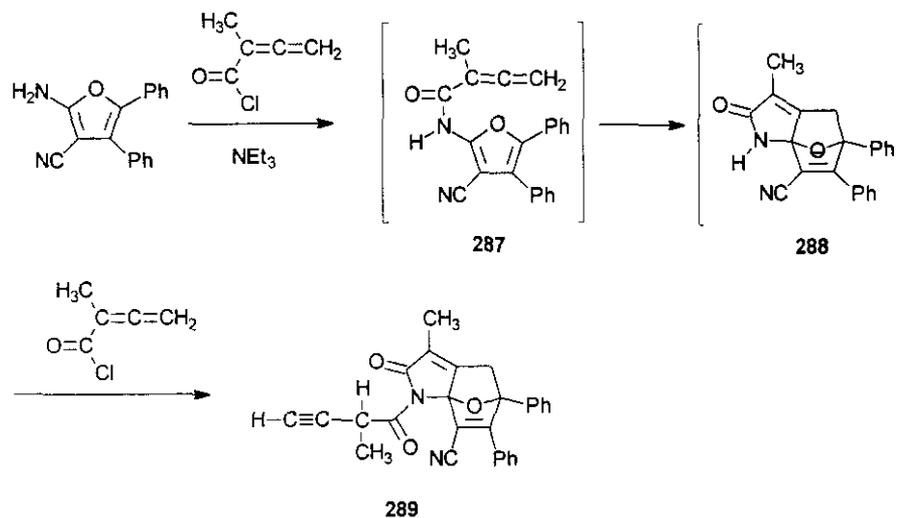
201. M. Sánchez, J.M. Guerra, *Opt. Commun.*, **1981**, *40*, 144.

202. A.S. Onishchenko, "Diene Synthesis" **1964**, p. 556-566, Israel Program for Scientific Translations, Jerusalem.

203. Ya.L. Danyushevskii, M.A. Marakatkina, Ya.L. Gol'dfarb, *Zh. Org. Khim.*, **1968**, *4*, 474 (*Chem. Abstr.*, **1968**, *68*, 114225).

204. G. Himbert, H.-J. Schlindwein, *Liebigs Ann./Recueil*, **1997**, 435.

isomerización del aleno en el medio básico al grupo propargilo, se obtiene el derivado final **289**. Puesto que en el proceso se forma un nuevo centro quiral, se obtiene una mezcla 1:1 de diastereómeros (Esquema 108).



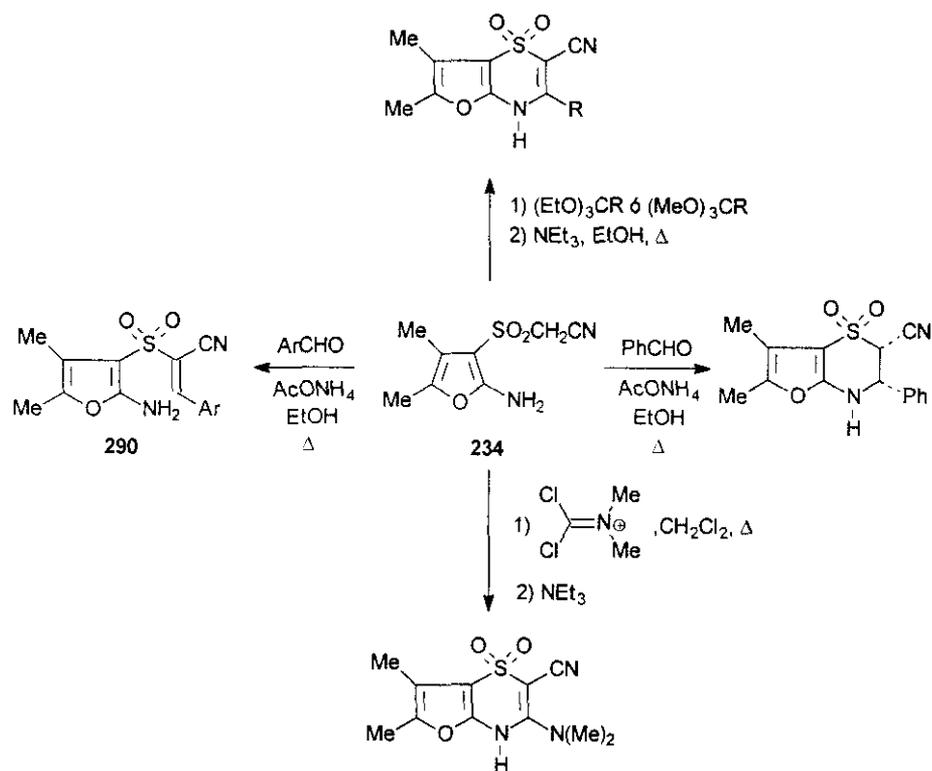
Esquema 108

1.2.3. Reactividad del grupo amino en sistemas de 2-aminofurano.

El sistema de 2-aminofurano puede reaccionar a través del grupo amino para dar diferentes sistemas heterocíclicos condensados, los cuáles mantienen la unidad de furano.

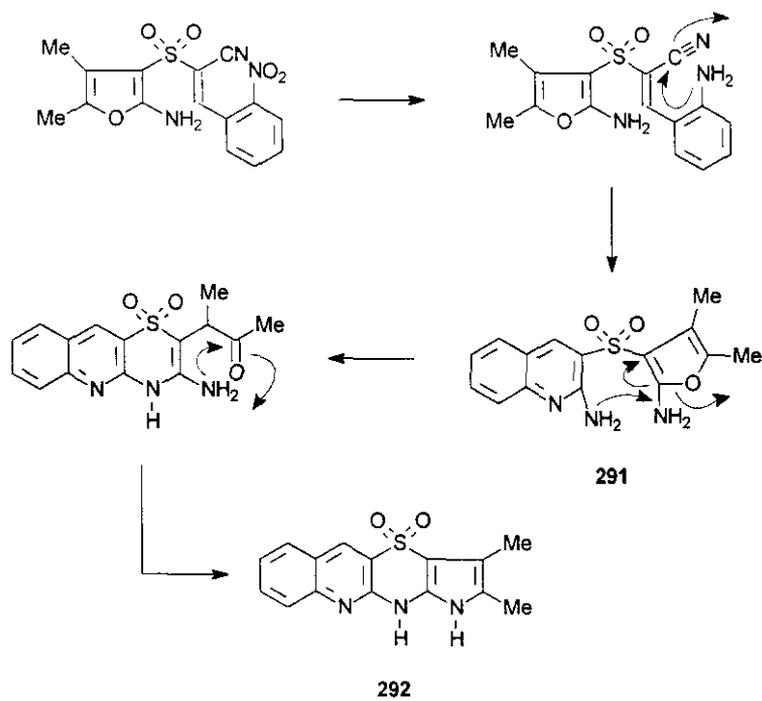
Stephens y col.¹⁶⁴ han derivatizado el 2-amino-3-cianometilsulfonil-4,5-dimetilfurano (**234**) mediante reacciones de ciclación para obtener diversos 1,1-dióxidos de furo[3,2-*b*]tiazina (Esquema 109).

Cabe destacar del Esquema 109 que la condensación de (**234**) con benzaldehídos sustituidos da lugar a los cinamonitrilos no ciclados **290**.



Esquema 109

Se puede llevar a cabo una ciclación reductiva de alguno de los derivados **290**, lo que lleva a la formación de sistemas tetracíclicos (Esquema 110). El proceso comienza con la ciclación reductiva a la aminoquinolina **291**. Tras una adición-eliminación en el núcleo furánico se produce una apertura del mismo que lleva a la formación del anillo de pirrol, obteniéndose así el compuesto **292**.

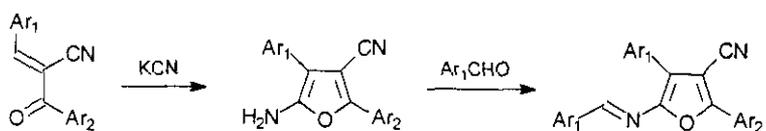


Esquema 110

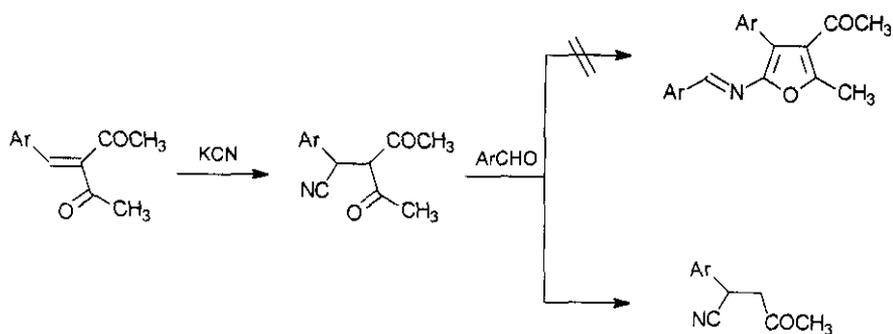
2. Exposición y Discusión de Resultados

Resumen Gráfico.

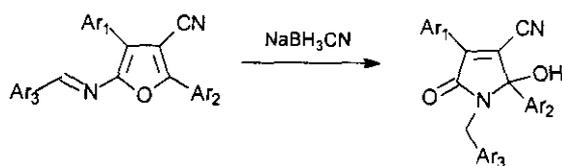
Síntesis de 2-aminofuranos y de sus correspondientes bases de Schiff



Reacción de acetilpropenonas con el ión cianuro

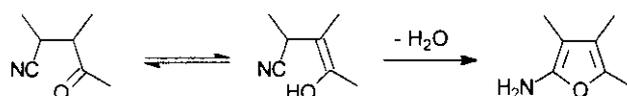


Reactividad de arilideniminofuranos



2.1. SÍNTESIS DE 2-AMINOFURANOS.

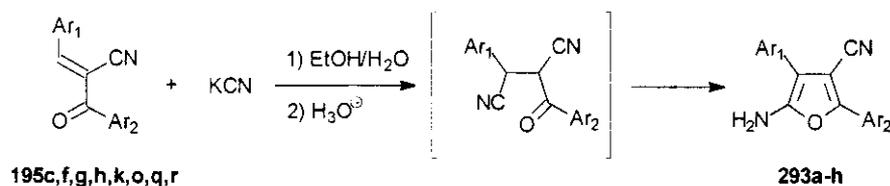
La obtención de 2-aminofuranos se ha llevado a cabo mediante ciclación de 4-oxonitrilos, un método sintético muy útil ya comentado en los antecedentes de la presente memoria. La experiencia de nuestro grupo de trabajo en la aplicación de este método de síntesis, así como el hecho de que muchos de los intermedios necesarios son los mismos que los utilizados en la obtención de 2-amino-4*H*-piranos, nos impulsó a la utilización de esta ruta de síntesis (Esquema 111), con los resultados que se exponen a continuación.



Esquema 111

2.1.1. Síntesis de 2-amino-4,5-diaril-3-cianofuranos.

Se ha llevado a cabo la síntesis de 2-aminofuranos introduciendo en su esquema de sustitución uno, y hasta dos grupos arilpiperazina dado el interés farmacológico que presentan estos sistemas. Así, los benzoilcinamonitrilos **195c,f,g,h,k,o,q,r** sintetizados en el Capítulo 1 para la obtención de piranos, son útiles, igualmente, para la obtención de 2-aminofuranos mediante su reacción con una disolución acuosa de KCN. La reacción tiene lugar por adición Michael del ión cianuro, seguido de ciclación *5-exo-dig* por ataque del oxígeno enólico al grupo ciano. Los furanos precipitan en el medio, después de acidular con HCl (5%), con rendimientos moderados (20-67%) y una elevada pureza, lo que permite su uso posterior sin necesidad de recristalización (Esquema 112).



Esquema 112

Los 2-aminofuranos **293a-h** obtenidos poseen una estabilidad limitada. Sus disoluciones se oscurecen con el tiempo, al igual que ocurre en estado sólido si se dejan estar en presencia de la luz. En ausencia de ésta son más estables.

El compuesto **293d** se obtiene como un aceite, el cuál se utiliza sin purificación previa en la siguiente etapa de reacción ya que se descompone rápidamente. En la parte experimental sólo figura el espectro de ¹H-RMN.

El proceso de acidulación ha de llevarse a cabo adicionando cuidadosamente el HCl, debido a la presencia de anillos nitrogenados, los cuáles podrían experimentar una protonación dificultando así su aislamiento posterior.

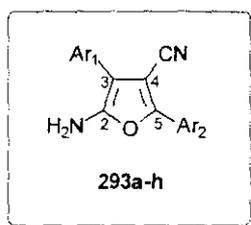


Tabla 25. Datos de ¹H-RMN de los derivados 293a-h.

Comp.	Ar ₁	Ar ₂	NH ₂ ^a	CH ₂ N
293a		Ph	4,11 (s), 2H	3,26 (m), 4H 2,59 (m), 4H
293b		Ph	4,12 (s), 2H	3,38 (m), 8H
293c		Ph	4,10 (s), 2H	3,25 (m), 4H 2,63 (m), 4H
293d		Ph	4,17 (s), 2H	-
293e			4,01 (s), 2H	3,30 (m), 8H 3,25 (m), 8H
293f			3,99 (s), 2H	3,27 (m), 8H 2,60 (m), 8H
293g			4,01 (s), 2H	3,38 (s) ancho, 8H 3,31 (m), 4H 2,59 (m), 4H
293h			4,00, s, 2H	3,38 (s) ancho, 8H 3,30 (m), 4H 2,62 (m), 4H

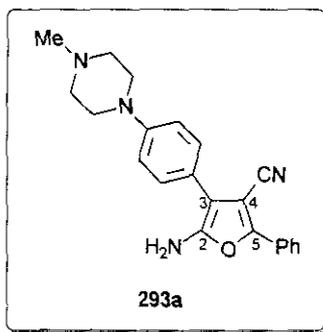
^a Señal ancha.

Los nuevos furanos **293a-h** obtenidos se han caracterizado mediante las técnicas analíticas y espectroscópicas habituales.

Los espectros IR presentan como característica las bandas correspondientes al grupo CN conjugado que aparece entre 2226-2212 cm^{-1} .

En todos los espectros de $^1\text{H-RMN}$ aparece la señal correspondiente al grupo NH_2 como un singlete entre 4,12-3,99 ppm. Además, los grupos CH_2N de los anillos de piperazina aparecen entre 3,38-2,59 ppm como una, dos o tres señales, dependiendo de la sustitución en el anillo (Tabla 25).

Se ha realizado un estudio de los espectros de $^{13}\text{C-RMN}$ con la finalidad de establecer una asignación para los diferentes carbonos de la estructura de furano. Los datos aparecen en la Tabla 26. La asignación de los carbonos se ha llevado a cabo mediante técnicas de ^{13}C -acoplado y por comparación con los valores calculados para cada uno de ellos. Los carbonos C-3 y C-4 se asignan fácilmente, ya que en los espectros acoplados C-3 aparece como un multiplete acoplado con los hidrógenos del anillo aromático del sustituyente en dicha posición 3, mientras que C-4 aparece como un singlete. Los valores calculados para ambos carbonos también predicen un mayor desapantallamiento para C-3 respecto a C-4. Sin embargo, la asignación de C-2 y C-5 no es tan sencilla. Ambas señales aparecen muy próximas en sus valores de desplazamientos químicos y, además, en la misma zona del espectro aparecen también las señales correspondientes a los carbonos aromáticos unidos al nitrógeno de la piperazina ($\text{C}_{\text{aromático-N}}$). Los espectros acoplados aparecen muy complicados en esta zona entre 152,6-148,6 ppm, siendo muy difícil su asignación inequívoca. Este problema podría resolverse mediante la técnica bidimensional HMBC, la cuál ha sido aplicada al compuesto **293a** (Figura 28). A pesar de la proximidad de las señales correspondientes a C-2 y C-5, su asignación inequívoca ha podido establecerse ya que sólo el carbono C-5 (150,1) correlaciona con los protones aromáticos del fenilo al que aparece unido.



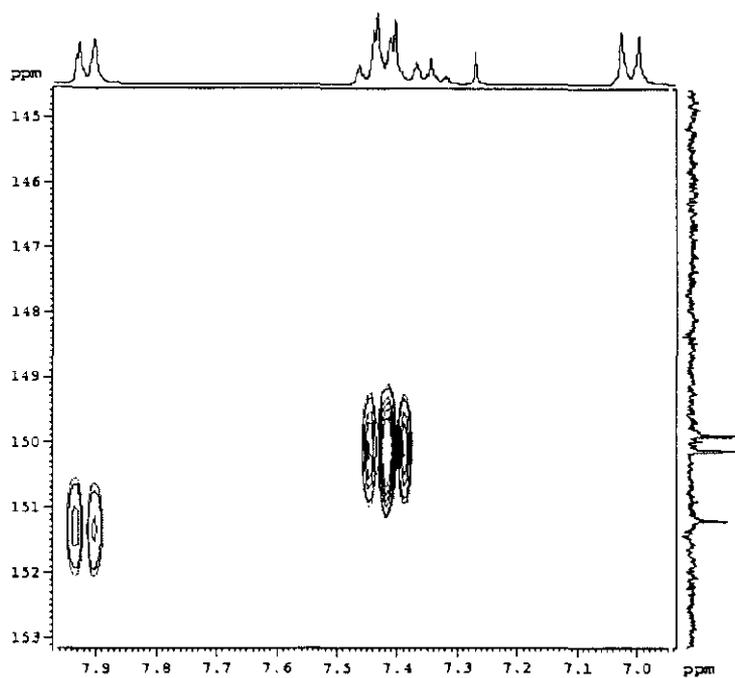


Figura 28. Espectro HMBC del compuesto 293a

En el caso de **293g** no se ha podido establecer el valor de δ para C-2 y C-5, dándose el intervalo global en el que aparecen.

Tabla 26. Datos de ^{13}C -RMN para los aminofuranos **293**.

Comp.	C-2	C-3	C-4	C-5	CN
293a	149,9	102,1	93,3	150,1	115,6
293b	149,9	102,0	93,3	150,1	115,6
293c	150,1	102,3	92,7	150,4	115,7
293e	148,8	101,9	90,6	150,0	116,2
293f	148,8	102,3	90,6	150,0	116,3
293g	151,3-148,6 ^a	96,3	89,2	151,3-148,6 ^a	116,0
293h	148,7	102,0	90,5	150,0	116,2

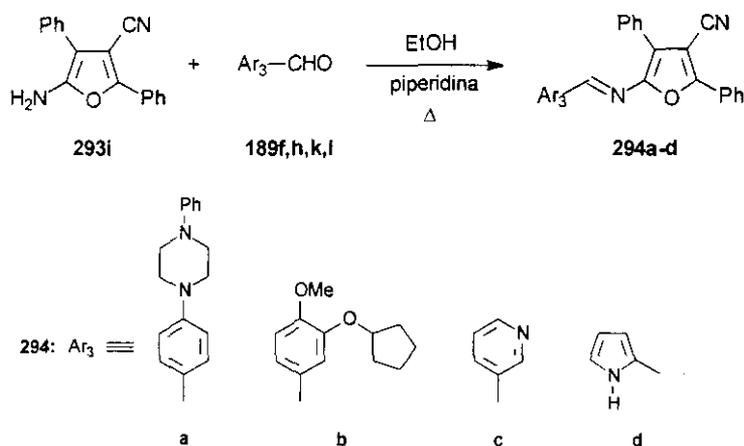
^a Para el compuesto **293g** no ha podido establecerse la posición exacta de los carbonos C-2 y C-5 debido a que aparecen muy próximas y junto a otra señales correspondientes a carbonos aromáticos.

2.1.2. Síntesis de arilideniminofuranos. Formación de bases de Schiff.

2.1.2.1. Arilideniminofuranos 4-ciano sustituidos.

Una posibilidad para modificar la sustitución en la posición 2 del anillo de furano es derivatizar el grupo amino presente en dicha posición mediante la formación de arilidenimino derivados o bases de Schiff.

En primer lugar, se han sintetizado una serie de bases de Schiff por reacción del ya conocido 2-amino-4-ciano-3,5-difenilfurano **293i**¹⁴⁰ con diferentes aldehídos aromáticos en EtOH y utilizando piperidina como catalizador (Esquema 113).



Esquema 113

Como aldehídos aromáticos se han utilizado los sintetizados en el Capítulo 1 de la presente memoria **189f** y **189h** y los comerciales 3-piridilcarboxaldehído **189k** y 2-pirrolilcarboxaldehído **189l**.

Los nuevos derivados **294a-d** se obtienen como sólidos cristalinos muy estables. Su caracterización se ha llevado a cabo mediante las técnicas analíticas y espectroscópicas habituales. En los espectros IRTF puede verse la banda característica del grupo CN conjugado que aparece entre 2228-2218 cm^{-1} .

En los espectros de ^1H -RMN aparece, como señal característica, el singlete debido al hidrógeno imínico entre 8,82-8,63 ppm. Además, en el compuesto **294d** puede observarse la señal correspondiente al N-H del anillo de pirrol como un singlete ancho a 9,28 ppm.

El estudio de los espectros de ^{13}C -RMN ha permitido la asignación de los diferentes carbonos del anillo de furano, así como de los grupos CN y HC=N (Tabla 27). Para ello, se han realizado, además, experimentos DEPT y de ^{13}C acoplado y se han utilizado también los valores calculados para cada uno de los carbonos.

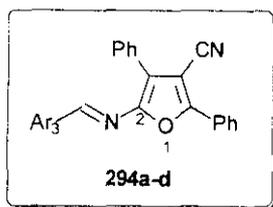
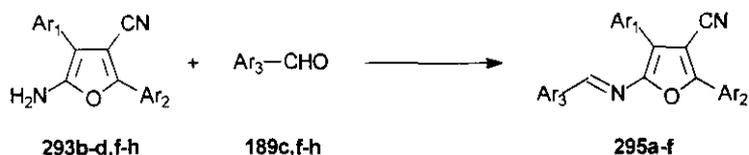


Tabla 27. Datos de ^{13}C -RMN para los arilideniminoderivados **294a-d**.

Comp.	Ar ₃	C-2	C-3	C-4	C-5	HC=N	CN
294a		150,7	118,1	93,7	155,2	155,8	115,4
294b		150,2	118,9	93,6	155,7	155,6	115,3
294c		149,3	121,9	94,1	156,5	152,8	114,8
294d		150,5	117,7	93,9	155,0	145,6	115,3

La posición del hidrógeno imínico se determina fácilmente mediante técnicas DEPT, ya que las restantes señales que aparecen próximas en el espectro de ^{13}C -RMN son debidas a carbonos cuaternarios. El carbono C-2 del anillo de furano aparece en todos los espectros de ^{13}C acoplado como un duplete con una constante de acoplamiento entre 11,75-12,13 Hz, debido al acoplamiento con el hidrógeno imínico. Los carbonos C-5 y C-3 aparecen en dichos espectros acoplados como duplete de dupletes o bien como triplete, por acoplamiento con los hidrógenos de los sustituyentes aromáticos en sendas posiciones 3 y 5, mientras que el carbono C-4 aparece como singlete.

Por otro lado, también se han derivatizado los 2-aminofuranos **293b-d,f-h** sintetizados en el apartado 2.1.1. obteniéndose los arilideniminofuranos **295a-f**, algunos de los cuales contienen en su estructura dos y hasta tres fragmentos de arilpiperazina (Esquema 114) presentando, por tanto, gran interés para su posterior estudio farmacológico.



Esquema 114

Se han empleado distintos disolventes dependiendo de la solubilidad del sustrato de partida. Así, para los aminofuranos **293f-h**, los cuáles poseen dos sustituyentes arilpiperazina, debido a su insolubilidad en EtOH, la reacción se ha llevado a cabo en CHCl_3 precipitando el derivado final **295d-f** mediante la adición de EtOH.

Los compuestos **295a-f** presentan en sus espectros IR las bandas características ya comentadas anteriormente para los derivados **294a-d** (Tabla 28).

Igualmente, en los espectros de $^1\text{H-RMN}$ aparece la señal correspondiente al hidrógeno imínico como un singlete entre 8,74-8,65 ppm (Tabla 28).

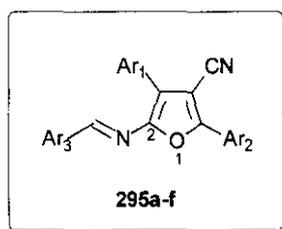


Tabla 28. Datos espectroscópicos para los derivados **295a-f**.

Comp.	$\text{Ar}_1 \equiv \text{Ar}_3$	Ar_2	$\nu(\text{CN})$	$\delta(\text{HC=N})$
295a		Ph	2222	8,74 (s)
295b		Ph	2220	8,69 (s)
295c		Ph	2224	8,73 (s)
295d			2216	8,65 (s)
295e			2216	8,68 (s)
295f			2210	8,67 (s)

Los datos más significativos de ^{13}C -RMN aparecen en la Tabla 29. La asignación de los diferentes carbonos se ha llevado a cabo mediante técnicas DEPT y de ^{13}C acoplado, y por comparación, en algunos casos, de los espectros más complejos con los más sencillos de interpretar.

Tabla 29. Datos de ^{13}C -RMN para los compuestos **295a-f**.

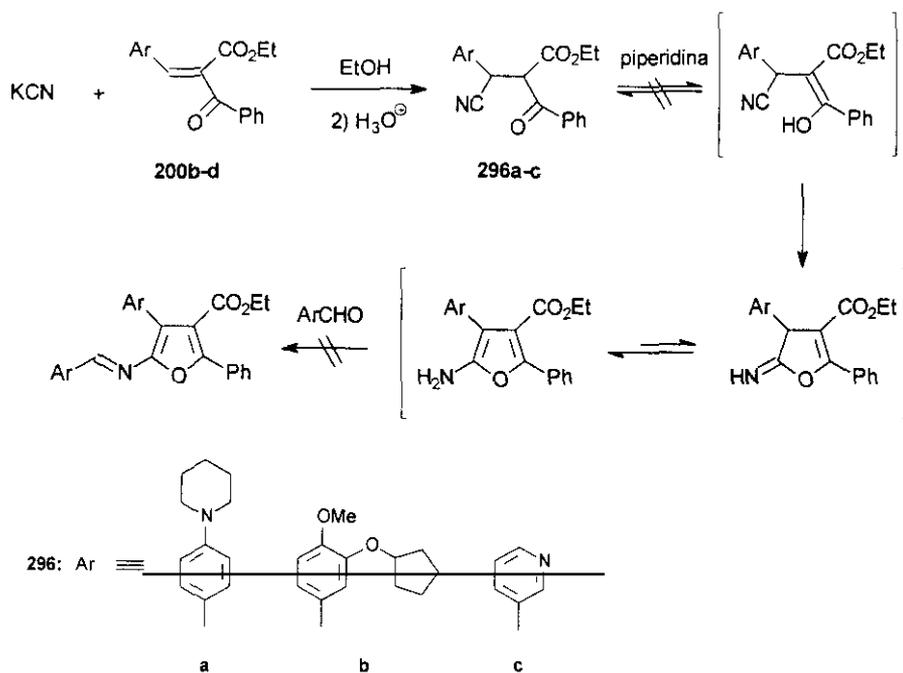
Comp.	C-2	C-3	C-4	C-5	HC=N	CN
295a	150,1	118,3	93,6	155,2	154,8	115,7
295b	150,1	118,2	93,6	155,1	154,7	115,8
295c	149,75	119,01	93,74	155,35	155,40	115,45
295d	149,0	118,2	90,8	156,2	153,6	116,5
295e	149,02	118,21	90,88	156,17	153,62	116,44
295f	149,0	118,3	90,8	156,3	153,6	116,5

Al igual que en los espectros acoplados de los derivados **294a-d**, el carbono C-2 aparece acoplado con el hidrógeno imínico con una constante de acoplamiento entre 11,75-12,13 Hz.

Comparando los datos de ^{13}C -RMN de los 2-aminofuranos (Tabla 26) con las bases de Schiff (Tablas 27 y 29) puede observarse como el carbono del anillo furánico que más altera su posición al derivatizar el grupo amino es el de la posición 3 (C-3), cuyo desplazamiento químico pasa de 95-100 ppm en los aminofuranos a 118-120 ppm en los arilideniminofuranos. El carbono C-5 se altera en menor medida (150-151 ppm en los derivados con el grupo amino libre y 155-156 ppm en las bases de Schiff) y C-2 y C-4 permanecen prácticamente invariables, situándose C-2 entre 149-151 ppm y C-4 entre 90-94 ppm en ambos tipos de derivados.

2.1.2.2. Reacción de α -benzoilcinamatos de etilo con el ión cianuro.

La introducción de un grupo etoxicarbonilo en la posición 4 del anillo de furano requiere la utilización, como sustratos de partida, de los cinamatos de etilo sintetizados en la presente memoria. El Esquema sintético utilizado es el siguiente:



Esquema 115

La obtención de los 2-aryl-3-etoxicarbonil-4-oxobutanonitrilos **296a-c** supone la adición conjugada de ácido cianhídrico a los cinamatos de etilo **200b-d**, utilizando KCN en exceso en disolución acética. La reacción transcurre a temperatura ambiente por simple adición de los reactivos en EtOH como disolvente. Los derivados **296a-c** presentan dos centros quirales y se obtienen como mezcla de diastereoisómeros, lo que dificulta su cristalización, obteniéndose como aceites utilizados directamente en la siguiente etapa de ciclación.

La adición del ácido cianhídrico al α -acetilcinamato de etilo se conoce desde principios de siglo,¹⁷⁴ siendo el producto final de reacción el correspondiente oxonitrilo. Sin embargo, su ciclación a la correspondiente furanamina nunca ha sido descrita, a pesar de que el grupo etoxicarbonilo debería contribuir a la estabilización del anillo furánico. La ciclación no es espontánea y sólo se consigue estabilizando la furanamina en forma de base de Schiff, lo que en principio se logra sin más que efectuar la ciclación de los 2-aryl-3-etoxicarbonil-4-oxobutanonitrilos en medio básico y en presencia de un aldehído aromático.¹⁷⁵ Sin embargo, en los ensayos llevados a cabo sólo se obtuvo una mezcla compleja de la que no pudo aislarse, en ningún caso, la correspondiente base de Schiff.

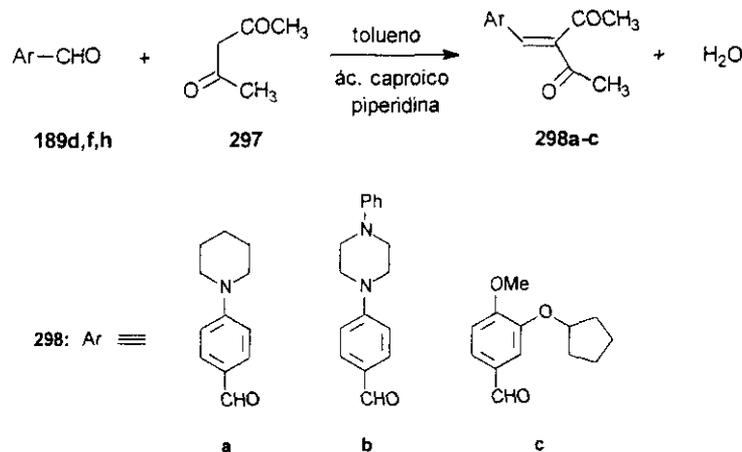
2.1.2.3. Reacción de arilidenacetilacetonas con el ión cianuro.

Ante la dificultad de introducir un grupo éster en furanos que contengan a la vez grupos arilo fuertemente electrodonadores, nos propusimos llevar a cabo la sustitución del grupo CN esta vez por un grupo acetilo (COCH_3). Éste debería estabilizar por conjugación la forma enólica del cetónitrilo intermedio y, además, dado su carácter atractor de electrones- estabilizar también los 2-aminofuranos correspondientes. Sin embargo, la reacción de las acetilpropenonas con ácido cianhídrico se detiene en los cetónitrilos intermedios. Éstos podrían ciclar, posteriormente, a los aminofuranos por tratamiento con aldehídos aromáticos y piperidina como catalizador, quedando el grupo amino como *N*-arilidenderivado. Sin embargo, los ensayos realizados condujeron a la obtención de productos de cadena abierta, tal y como se describe en los apartados siguientes.

2.1.2.3.1. Síntesis de 3-ariliden-2,4-pentanodionas.

La síntesis de estos productos se ha realizado siguiendo el método general de Pratt.²⁰⁵

Se hace reaccionar el aldehído aromático (**189d,f,h**) con el compuesto que presenta el grupo metileno activo, en este caso la acetilacetona **297**, en tolueno, utilizando ácido caproico y piperidina como catalizadores y con eliminación continua del agua desprendida en la reacción (Dean-Stark) (Esquema 116).



Esquema 116

205. E.F. Pratt, E. Werble, *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, *72*, 4639.

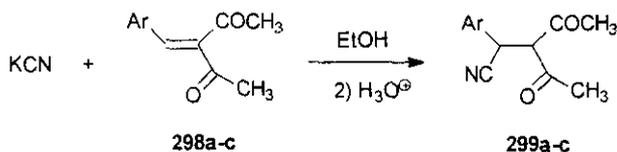
Parece ser que el paso inicial es la formación de la imina o sal de iminio a partir del aldehído aromático y la piperidina.²⁰⁶ La reacción posterior con el anión enolato o enol derivado de la acetilacetona, produce un compuesto amínico intermedio, que por eliminación de piperidina rinde el producto final **298a-c**.

Los nuevos productos **298a-c** presentan, en sus espectros IR, dos bandas correspondiente a los grupos carbonilo a 1705 y 1652 cm^{-1} (**298a**), 1701 y 1647 cm^{-1} (**298b**) y 1707 y 1647 cm^{-1} (**298c**).

En los espectros de $^1\text{H-RMN}$ pueden observarse las señales correspondientes al hidrógeno vinílico ($\text{HC}=\text{C}$) como un singlete entre 7,40-7,37 ppm y las debidas al grupo COCH_3 también como singletes entre 2,41-2,34 ppm.

2.1.2.3.2. Síntesis de 3-acetil-2-aril-4-oxopentanitrilos.

La obtención de los 4-oxopentanitrilos se ha llevado a cabo mediante la adición de una disolución acuosa de KCN sobre una suspensión de las acetilpropenonas **298a-c** en EtOH. Se sigue la evolución de la reacción por cromatografía en capa fina observándose, transcurrida aproximadamente 1 h., la desaparición del producto de partida. Entonces, se adiciona gota a gota una disolución de HCl (5%) hasta que se produce la precipitación de los oxonitrilos **299a-c** (Esquema 117).



Esquema 117

Los 4-oxopentanitrilos son productos aislables los cuáles no ciclan espontáneamente al correspondiente aminofurano, al contrario de lo que ocurre con los 5-oxonitrilos, los cuáles no se aíslan y ciclan en el medio de reacción para dar los correspondientes 2-aminopiranos.

El tiempo de reacción parece ser crítico, siendo aproximadamente de 1 h. Si es inferior, la reacción no se completa, obteniéndose junto al oxonitrilo parte del sustrato de partida, y si es superior se obtiene el oxonitrilo impurificado con otros productos resultantes de procesos retro-Claisen.¹⁶⁹

206. a) T.I. Crowel, D.W. Peck, *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, 1075; b) E.H. Cordes, W.P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 826; c) D.N. Robertson, *J. Org. Chem.*, **1960**, 25, 47; d) C. Schroeder, S. Preis, K.P. Link, *Tetrahedron Lett.*, **1960**, 13, 23; e) G. Charles, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1963**, 1159, 1566, 1573, 1576; f) G. Wittig, H.D. Frommeld, P. Suchanek, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1963**, 2, 683.

Los derivados **299a-c** muestran, en los espectros IRTF, las bandas de tensión correspondientes a dos grupos CO a 1732 y 1707 cm^{-1} y la del grupo CN a 2235 cm^{-1} (**299a**), 2237 (**299b**) y 2233 (**299c**). La bandas $\nu(\text{CO})$ en los derivados **299a-c** aparecen a mayor frecuencia que en los compuestos **298a-c** como consecuencia de la pérdida de conjugación en los primeros.

Los espectros de ^1H -RMN y de ^{13}C -RMN revelan la existencia en disolución de un equilibrio tautomérico en los derivados **299a-c**. En los de ^{13}C -RMN aparecen tres señales entre 199,4-192,2 ppm correspondientes a tres grupos CO, lo que indica la existencia del citado equilibrio. Este tipo de equilibrio ha sido descrito en la literatura para compuestos relacionados como son los benzoilacetatos de etilo.²⁰⁷



Tabla 30. Datos de ^1H -RMN de los derivados **299a-c**.

Comp.	Ar	H-2*	H-3*	H-2'
299a		4,46 (d), $J = 10,7$	4,31 (d), $J = 10,7$	5,09 (s)
299b		4,50 (d), $J = 10,7$	4,32 (d), $J = 10,7$	5,10 (s)
299c		4,47 (d), $J = 10,7$	4,29 (d), $J = 10,7$	5,10 (s)

* Señales intercambiables.

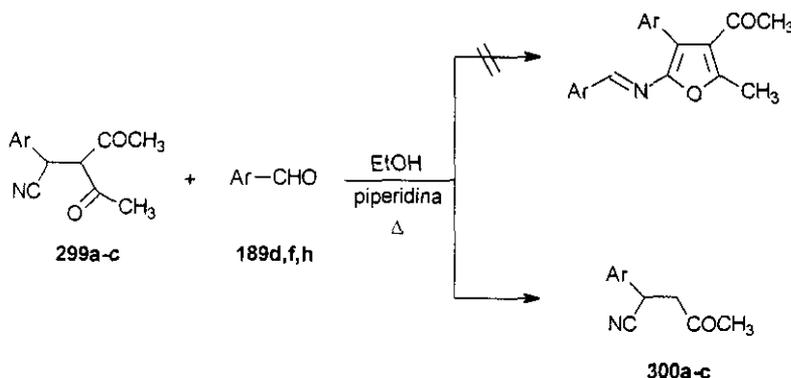
En los espectros de ^1H -RMN (Tabla 30), los hidrógenos de las posiciones 2 y 3 de la cadena de pentanonitrilo (H-2 y H-3) aparecen, en el tautómero ceto, como dupletes con una constante de acoplamiento de 10,7 Hz. En la forma enólica, el hidrógeno de la posición 2 (H-2') aparece como un singlete entre 5,10-5,09 ppm.

207. S. Rosenfeld, A. Williams, *J. Chem. Ed.* 1991, 68, 66.

2.1.2.3.3. Intentos de ciclación a 4-acetil-2-aminofuranos. Obtención de 2-aril-4-oxopentanonitrilos.

El hecho de que la adición de cianuro de hidrógeno a las 2-acetilpropenonas conduzca a los 4-oxonitrilos, a diferencia de lo que ocurría en la misma adición a los α -benzoilcinamonitrilos,^{140,167} en los que no se aislaba el oxonitrilo intermedio al producirse la ciclación espontánea a furanamina, ponía de manifiesto que habría dificultades para la formación de los 2-aminofuranos correspondientes, debido, posiblemente, a su inestabilidad. Como la inestabilidad de los aminofuranos hay que atribuirla al grupo amino y a su capacidad electrodonadora, es necesario estabilizar dicho aminofurano mediante la formación de la correspondiente base de Schiff.¹⁶⁹

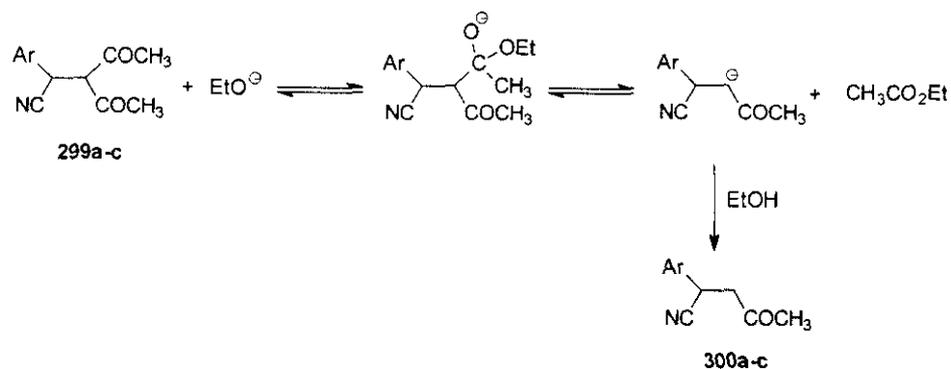
Sorprendentemente, en los ensayos llevados a cabo a partir de los oxopentanonitrilos **299a-c** con los aldehídos aromáticos **189d,f,h** en EtOH y usando piperidina como catalizador no se han obtenido, en ningún caso, los correspondientes arilideniminoderivados. De las diversas fracciones separadas por cromatografía en columna se obtienen los aldehídos aromáticos **189d,f,h**, que se recuperan sin reaccionar, los derivados **300a-c**, en los cuáles se ha producido la pérdida de una unidad acetilo, y trazas de otros productos no identificados. Así pues, los derivados **300a** (46%), **300b** (50%) y **300c** (46%) se obtienen con rendimientos moderados (Esquema 118).



Esquema 118

Este resultado puede interpretarse a través de un proceso retro-Claisen con intervención del EtOH del medio, tal y como se formula en el Esquema 119.

En los espectros IR de los derivados **300a-c** se observa una única banda correspondiente a $\nu(\text{CO})$ a 1705 cm^{-1} (**300a**), 1715 cm^{-1} (**300b**) y 1711 cm^{-1} (**300c**), en relación a las dos observadas para los compuestos **299a-c**. La banda a 2237 cm^{-1} (**300a**), 2235 cm^{-1} (**300b**) y 2233 cm^{-1} (**300c**) corresponde al grupo CN no conjugado, el cuál aparecía prácticamente a la misma frecuencia en los derivados **299a-c**.



Esquema 119

Los datos más significativos de $^1\text{H-RMN}$ figuran en la Tabla 31.

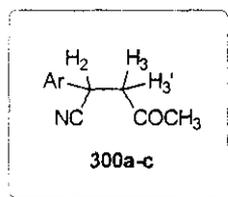


Tabla 31. Datos de $^1\text{H-RMN}$ para los derivados 300a-c.

Comp	Ar	H-2	H-3	H-3'	COCH ₃
300a		4,25 (dd), 1H $J_{3,2} = 7,7$ $J_{3',2} = 6,3$	3,18-3,10 (m), 5H ^a	2,92 (dd), 1H $J_{3,3'} = 17,8$ $J_{2,3'} = 6,3$	2,16
300b		4,29 (dd), 1H $J_{3,2} = 7,7$ $J_{3',2} = 6,3$	3,16 (dd), 1H $J_{3',3} = 17,8$ $J_{2,3} = 7,7$	2,95 (dd), 1H $J_{3,3'} = 17,8$ $J_{2,3'} = 6,3$	2,18
300c		4,27 (dd), 1H $J_{3,2} = 7,6$ $J_{3',2} = 6,5$	3,16 (dd), 1H $J_{3',3} = 18,1$ $J_{2,3} = 7,6$	2,94 (dd), 1H $J_{3,3'} = 18,1$ $J_{2,3'} = 6,5$	2,18

^a El hidrógeno H-3 aparece junto con las señales de la piperazina (2CH₂N) como un multiplete.

En los espectros de $^1\text{H-RMN}$ puede observarse como los hidrógenos del CH₂ (H-3 y H-3') son diasterotópicos. Aparecen acoplados entre sí con una constante de

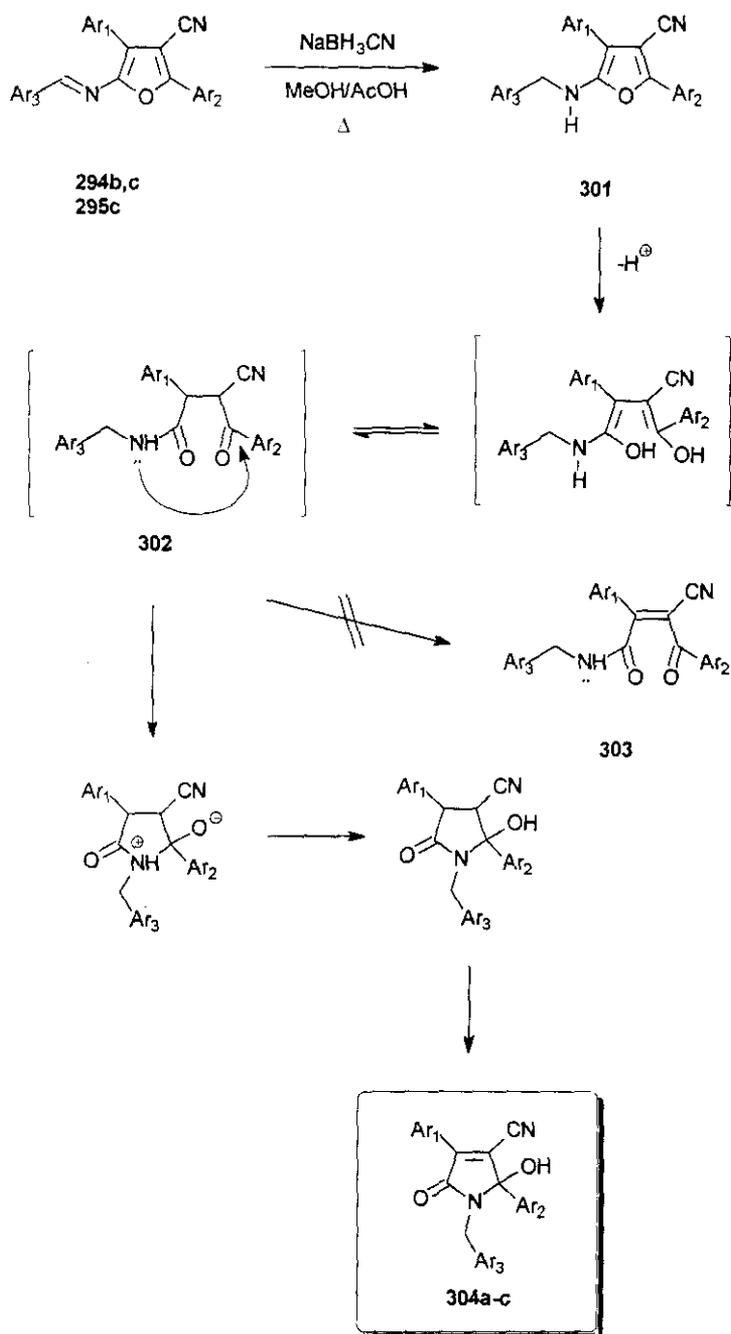
acoplamiento geminal entre 18,1-17,8 Hz. A su vez se acoplan con el hidrógeno H-2 con unas constantes $J_{3,2} = 7,7-7,6$ Hz y $J_{3',2} = 6,6-6,3$ Hz.

Los datos de ^{13}C -RMN de los productos **300a-c** se recogen en la Tabla 32.

Tabla 32. Datos de ^{13}C -RMN de los compuestos **300a-c**.

Comp.	CO	CN	CH ₂ CO	CH	COCH ₃
300a	203,3	120,7	48,7	30,6	29,9
300b	203,4	120,8	48,8	30,8	30,1
300c	203,3	120,6	48,9	31,1	30,0

La mayor parte de los carbonos pueden asignarse mediante experimentos DEPT, excepto las señales correspondientes al CH y al COCH₃, para cuya asignación se registraron los espectros de ^{13}C acoplado.



Esquema 121

La formación de los compuestos **304a-c** puede justificarse asumiendo la reducción del enlace imínico para dar un anillo de aminofurano **301**, el cuál resulta

inestable y experimenta una apertura de anillo por ataque nucleófilo del agua al anillo protonado para dar **302**. La ciclación *5-exo-trig* del intermedio **302** en el medio de reacción seguida de aromatización espontánea conduce a las pirrolonas *N*-sustituidas finales **304a-c**. En una vía alternativa, **302** podría experimentar una aromatización para dar el derivado conjugado **303** como producto final (Esquema 121). Sin embargo, la señal en el espectro de ^{13}C -RMN a 166,4 ppm correspondiente a un grupo amida y no a uno cetónico que debería aparecer a campos más bajos, confirma la estructura de pirrolona propuesta.

Los derivados **304a-c** han sido caracterizados analítica y espectroscópicamente.

En los espectros IRTF pueden observarse las bandas correspondientes a $\nu(\text{CN})$ y $\nu(\text{CO})$ entre 2232-2219 cm^{-1} y 1707-1701 cm^{-1} respectivamente (Tabla 33).

La característica común en los espectros de ^1H -RMN es el grupo metileno contiguo al nitrógeno (CH_2N), cuyos hidrógenos, diastereotópicos, aparecen acoplados con una constante geminal de aproximadamente 15 Hz (Tabla 33).

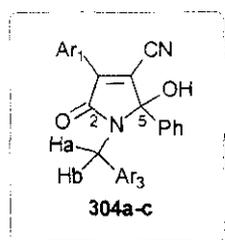


Tabla 33. Datos espectroscópicos de las pirrolonas **304a-c**.

Comp.	Ar ₁	Ar ₃	$\nu(\text{CN})$	$\nu(\text{CO})$	H _a	H _b
304a	Ph		2230	1707	4,75, d, 1H $J = 14,9$	3,97, d, 1H $J = 14,9$
304b	Ph		2219	1707	4,47, d, 1H $J = 15,0$	4,02, d, 1H $J = 15,0$
304c			2232	1701	4,65, m, 2H*	4,00, d, 1H $J = 14,9$

* El hidrógeno H_a aparece junto con el CH del anillo de ciclopentilo como un multiplete.

En los espectros de ^{13}C -RMN ha sido posible la asignación de los carbonos C-2, C-4 y C-5 del anillo de pirrolona mediante técnicas de ^{13}C acoplado. Sin embargo, dado que C-3 aparece como multiplete en una zona del espectro acoplado muy compleja debido a la presencia de los carbonos aromáticos, no es posible establecer su posición mediante esta técnica (Tabla 34).

Tabla 34. Datos de ^{13}C -RMN de los compuestos **304a-c**.

Comp.	C-2	C-4	C-5	CN
304a	166,3	125,4	90,8	113,3
304b	166,4	126,4	90,9	113,5
304c	166,7	121,7	90,6	114,2

3. Parte Experimental

3.1. TÉCNICAS GENERALES UTILIZADAS.

Las técnicas experimentales empleadas han sido descritas en el apartado 3.1. del Capítulo 1 de la presente memoria.

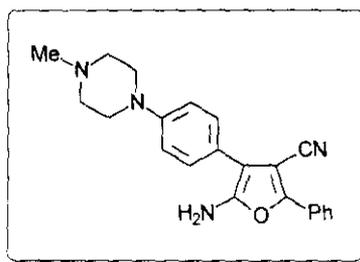
3.2. SÍNTESIS DE 2-AMINOFURANOS.

3.2.1. Síntesis de 2-amino-4,5-diaril-3-cianofuranos (293).

Procedimiento general.-

Se suspende el correspondiente α -benzoilcinamonitrilo (195c,f,g,h,k,o,q,r) (0,02 mol) en 40 mL de EtOH, y se añade KCN (0,022 mol) en solución acuosa concentrada. La mezcla se calienta ligeramente hasta disolución total, y una vez fría, se acidula cuidadosamente con HCl (5%) hasta la formación de un precipitado amarillo. El producto se filtra obteniéndose con una pureza suficiente para su uso posterior.

2-Amino-4-ciano-5-fenil-3-[4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]furano (293a).



Rdto.: 35%.

P.F.: 187 °C (desc.).

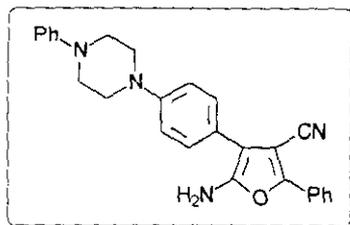
IRTF (KBr): 3438, 3029, 2933, 2714, 2226, 1643, 1606, 1560, 1519, 1490, 1448, 1292, 1238, 1136, 766 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,92 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, aromáticos); 7,44-7,29 (m, 5H, aromáticos); 7,02 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, aromáticos); 4,11 (s ancho, 2H, NH_2); 3,26 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,59 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,37 (s, 3H, CH_3N).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 151,2 ($\text{C}_{\text{aromático-N}}$); 150,1 (C-5); 149,9 (C-2); 128,9; 128,7; 128,4; 128,2; 124,3; 121,1; 116,3 (aromáticos); 115,6 (CN); 102,1 (C-3); 93,3 (C-4); 54,9 (CH_2N); 48,6 (CH_2N); 46,1 (CH_3N).

Análisis elemental ($\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$): C, 73,51% (Calc.: 73,71); H, 5,89% (6,19); N, 15,25% (15,64).

2-Amino-4-ciano-5-fenil-3-[4-(4-fenil-1-piperazinil)fenil]furano (293b).



Rdto.: 20%.

P.F.: 174 °C (desc.).

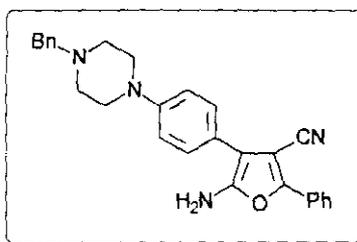
IRTF (KBr): 3448, 3354, 3040, 2825, 2220, 1641, 1597, 1520, 1493, 1450, 1227, 943, 766, 693 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,93 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, aromáticos); 7,48-7,29 (m, 7H, aromáticos); 7,08 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, aromáticos); 7,01 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, aromáticos); 6,92 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, aromático); 4,12 (s ancho, 2H, NH_2); 3,38 (m, 8H, 4 CH_2).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 151,3; 151,1 ($\text{C}_{\text{aromáticos-N}}$); 150,1 (C-5); 149,9 (C-2); 129,2; 128,9; 128,8; 128,3; 128,2; 124,3; 121,4; 120,1; 116,6; 116,3 (aromáticos); 115,6 (CN); 102,0 (C-3); 93,3 (C-4); 49,3 (CH_2N); 49,0 (CH_2N).

Análisis elemental ($\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$): C, 76,74% (Calc.: 77,11); H, 5,68% (5,76); N, 13,25% (13,33).

2-Amino-3-[4-(4-bencil-1-piperazinil)fenil]-4-ciano-5-fenilfurano (293c).



Rdto.: 60%.

P.F.: 145-147 °C (EtOH).

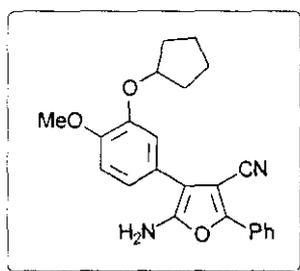
IRTF (KBr): 3356, 3010, 2814, 2772, 2220, 1635, 1599, 1558, 1519, 1489, 1452, 1340, 1254, 1227, 741 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,92 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, aromáticos); 7,44-7,35 (m, 10H, aromáticos); 7,00 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, aromáticos); 4,10 (s ancho, 2H, NH_2); 3,59 (s, 2H, ArCH_2N); 3,25 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,63 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3), δ : 151,4 ($\text{C}_{\text{aromático-N}}$); 150,4 (C-5); 150,1 (C-2); 138,1; 129,3; 129,0; 128,9; 128,5; 128,4; 128,3; 127,3; 124,4; 121,1; 116,4 (aromáticos); 115,7 (CN); 102,3 (C-3); 92,7 (C-4); 63,2 (ArCH_2N); 53,1 (CH_2N); 48,9 (CH_2N).

Análisis elemental ($\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}$): C, 76,95% (Calc.: 77,38); H, 6,14% (6,03); N, 12,49% (12,90).

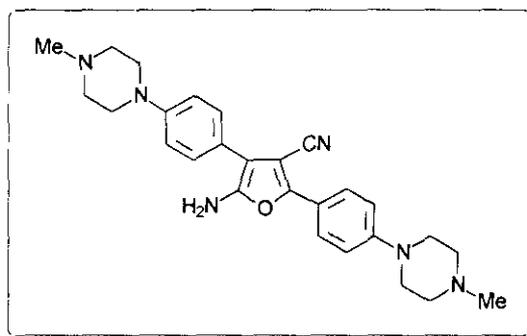
2-Amino-4-ciano-3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-5-fenilfurano (293d).



Aceite.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,92 (m, 2H, aromáticos); 7,47-7,33 (m, 3H, aromáticos); 7,07-6,93 (m, 3H, aromáticos); 4,84 (m, 1H, OCH); 4,17 (s ancho, 2H, NH_2); 3,88 (s, 3H, CH_3O); 1,97-1,60 (m, 8H, 4CH_2).

2-Amino-4-ciano-3,5-bis[4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]furano (293e).



Rdto.: 54%.

P.F.: 195 °C (desc.).

Capítulo 2. Parte experimental

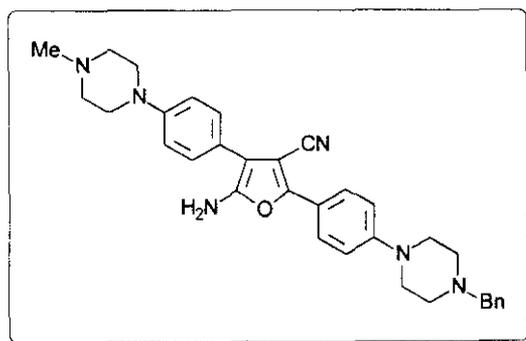
IRTF (KBr): 3270, 3095, 2936, 2805, 2748, 2215, 1868, 1771, 1733, 1699, 1683, 1576, 1520, 1293, 1199, 1078, 1051, 921 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,82 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 7,42 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, aromáticos); 7,00 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, aromáticos); 6,94 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 4,01 (s ancho, 2H, NH_2); 3,30 (m, 8H, $4\text{CH}_2\text{N}$); 3,25 (m, 8H, $4\text{CH}_2\text{N}$); 2,36 (s, 6H, $2\text{CH}_3\text{N}$).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 152,4; 151,1 ($\text{C}_{\text{aromáticos-N}}$); 150,0 (C-5); 148,8 (C-2); 128,1; 125,7; 121,5; 119,2; 116,3 (aromáticos); 116,2 (CN); 115,1 (aromático); 101,9 (C-3); 90,6 (C-4); 55,0 (CH_2N); 54,8 (CH_2N); 48,7 (CH_2N); 48,0 (CH_2N); 46,1 (CH_3N).

Análisis elemental ($\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}$): C, 70,89% (Calc.: 71,01); H, 6,67% (7,07); N, 18,72% (18,41).

2-Amino-5-[4-(4-bencil-1-piperazinil)fenil]-4-ciano-3-[4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]furano (293f).



Rdto.: 57%.

P.F.: 190 $^{\circ}\text{C}$ (desc.).

IRTF (KBr): 3400, 3095, 2935, 2800, 2698, 2569, 2214, 1635, 1606, 1575, 1506, 1338, 1276, 1141, 1058, 840, 794 cm^{-1} .

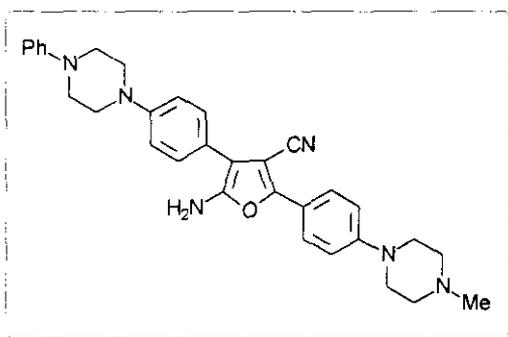
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,81 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 7,41 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, aromáticos); 7,36-7,26 (m, 5H, aromáticos); 6,99 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, aromáticos); 6,92 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 3,99 (s ancho, 2H, NH_2); 3,57 (s, 2H, ArCH_2N); 3,27 (m, 8H, $4\text{CH}_2\text{N}$); 2,60 (m, 8H, $4\text{CH}_2\text{N}$); 2,37 (s, 3H, CH_3N).

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3), δ : 152,6; 151,3 ($\text{C}_{\text{aromáticos-N}}$); 150,0 (C-5); 148,8 (C-2); 137,9; 129,2; 128,3; 128,2; 127,2; 125,7; 121,6; 119,2; 116,4 (aromáticos);

116,3 (CN); 115,1 (aromático); 102,3 (C-3); 90,6 (C-4); 63,0 (ArCH₂N); 55,0 (CH₂N); 52,9 (CH₂N); 48,8 (CH₂N); 48,1 (CH₂N); 46,1 (CH₃N).

Análisis elemental (C₃₃H₃₆N₆O): C, 74,46% (Calc.: 74,44); H, 6,76% (6,77); N, 15,33% (15,79).

2-Amino-4-ciano-3-[4-(4-fenil-1-piperazinil)fenil]-5-[4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]furano (293g).



Rdto.: 48%.

P.F.: 190 °C (desc.).

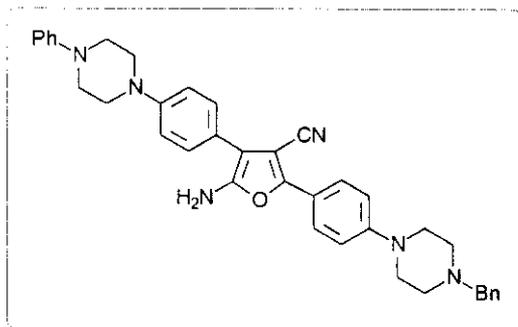
IRTF (KBr): 3420, 3030, 2813, 2711, 2216, 1635, 1596, 1577, 1558, 1541, 1519, 1506, 1380, 1321, 1201, 1078, 987, 792 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 7,83 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, aromáticos); 7,45 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, aromáticos); 7,32 (t, 2H, *J* = 8,1 Hz, aromáticos); 7,06 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, aromáticos); 7,01 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz, aromáticos); 6,96-6,89 (m, 3H, aromáticos); 4,01 (s ancho, 2H, NH₂); 3,38 (s ancho, 8H, 4CH₂N); 3,31 (m, 4H, 2CH₂N); 2,59 (m, 4H, 2CH₂N); 2,37 (s, 3H, CH₃N).

¹³C-RMN (75 MHz, DMSO), δ: 151,3; 150,5; 150,2; 149,7; 148,6 (C_{aromáticos}-N, C-5, C-2); 128,5; 127,2; 124,3; 121,2; 118,7; 117,7 (aromáticos); 116,0 (CN); 115,4; 115,2; 114,5 (aromáticos); 96,3 (C-3); 89,2 (C-4); 53,9 (CH₂N); 47,9 (CH₂N); 47,8 (CH₂N); 46,6 (CH₂N); 45,2 (CH₃N).

Análisis elemental (C₃₂H₃₄N₆O): C, 73,82% (Calc.: 74,09); H, 6,44% (6,61); N, 15,96% (16,21).

2-Amino-5-[4-(4-bencil-1-piperazinil)fenil]-4-ciano-3-[4-(4-fenil-1-piperazinil)fenil]furano (293h).



Rdto.: 67%.

P.F.: 189 °C (desc.).

IRTF (KBr): 3420, 3010, 3354, 2825, 2775, 2704, 2578, 2212, 1643, 1608, 1560, 1450, 1342, 1251, 1226, 1101, 1031, 997, 821 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,82 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 7,45 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, aromáticos); 7,37-7,27 (m, 7H, aromáticos); 7,06 (d, 2H $J = 8,7$ Hz, aromáticos); 7,01 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, aromáticos); 6,95-6,88 (m, 3H, aromáticos); 4,00 (s ancho, 2H, NH_2); 3,59 (s, 2H, ArCH_2N); 3,38 (s ancho, 8H, $4\text{CH}_2\text{N}$); 3,30 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,62 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 152,6; 151,3; 151,2 ($\text{C}_{\text{aromáticos-N}}$); 150,0 (C-5); 148,7 (C-2); 137,9; 129,2; 128,3; 128,2; 127,2; 125,7; 121,9; 120,1; 119,1; 116,6; 116,4 (aromáticos); 116,2 (CN); 115,1 (aromático); 102,0 (C-3); 90,5 (C-4); 63,0 (ArCH_2N); 52,8 (CH_2N); 49,3 (CH_2N); 49,1 (CH_2N); 48,1 (CH_2N).

Análisis elemental ($\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}$): C, 76,74% (Calc.: 76,77); H, 6,39% (6,40); N, 13,83% (14,14).

3.2.2. Síntesis de arilideniminofuranos.

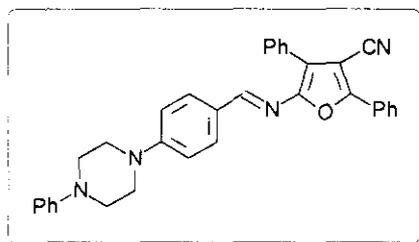
3.2.2.1. Síntesis de arilideniminofuranos 4-ciano sustituidos (294 y 295).

Procedimiento general.-

Se disuelve el 2-aminofurano (**293b-d,f-i**) (4 mmol) en 20 mL de un disolvente adecuado (EtOH, CH_3CN o CHCl_3), calentando ligeramente. Se adiciona el correspondiente aldehído aromático (**189c,f,g,h,k,l**) (4 mmol) y 2 gotas de piperidina y se calienta a reflujo durante 24 h. Transcurrido este tiempo se deja enfriar, apareciendo un precipitado, el cuál se filtra y se recristaliza del disolvente adecuado. Cuando la reacción se lleva a cabo en CHCl_3 , el producto final se

precipita con EtOH. Las bases de Schiff obtenidas son productos muy coloreados que van desde el amarillo-naranja hasta el rojo en los derivados con tres fragmentos de arilpiperazina.

4-Ciano-3,5-difenil-2-[p-(4-fenil-1-piperazinil)encilidenimino]furano (294a).



Rdto.: 50% (en EtOH).

P.F.: 201-202 °C (CH₃CN).

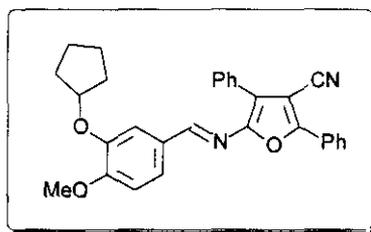
IRTF (KBr): 3075, 2829, 2762, 2613, 2345, 2222, 1599, 1575, 1541, 1517, 1429, 1319, 1271, 1157, 1072, 914, 877, 678 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 8,77 (s, 1H, HC=N); 8,12 (d, 2H, *J* = 7,5 Hz, aromáticos); 7,97 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz, aromáticos); 7,84 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, aromáticos); 7,53-6,98 (m, 13H, aromáticos); 3,54 (m, 4H, 2CH₂N); 3,37 (m, 4H, 2CH₂N).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃), δ: 155,8 (HC=N); 155,2 (C-5); 153,3; 150,9 (C_{aromáticos}-N); 150,7 (C-2); 130,8; 130,0; 129,9; 129,2; 129,0; 128,8; 128,4; 128,1; 127,8; 126,7; 125,5; 120,2 (aromáticos); 118,1 (C-3); 116,2 (aromático); 115,4 (CN); 114,4 (aromático); 93,7 (C-4); 49,0 (CH₂N); 47,5 (CH₂N).

Análisis elemental (C₃₄H₂₈N₄O): C, 79,98% (Calc.: 80,28); H, 5,62% (5,55); N, 11,02% (11,02).

4-Ciano-2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxibencilidenimino)-3,5-difenilfurano (294b).



Rdto.: 45% (en EtOH).

P.F.: 174-175 °C (EtOH).

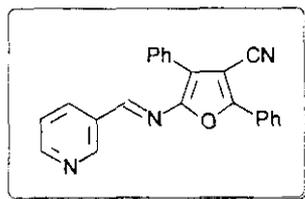
IRTF (KBr): 3085, 2955, 2850, 2224, 1583, 1510, 1431, 1269, 1166, 1026, 768 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 8,76 (s, 1H, HC=N); 8,13 (d, 2H, $J = 9,3$ Hz, aromáticos); 7,98 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, aromáticos); 7,60-7,35 (m, 8H, aromáticos); 6,94 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, aromático); 4,84 (m, 1H, OCH); 3,93 (s, 3H, CH_3O); 2,03-1,66 (m, 8H, 4CH_2).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 155,7 (C-5); 155,6 (HC=N); 153,4 ($\text{C}_{\text{aromático-O}}$); 150,2 (C-2); 148,1 ($\text{C}_{\text{aromático-O}}$); 130,2; 129,8; 129,2; 129,0; 128,9; 128,3; 128,0; 127,9; 125,6; 124,4 (aromáticos); 118,9 (C-3); 115,3 (CN); 112,2; 111,0 (aromáticos); 93,6 (C-4); 80,4 (OCH); 56,0 (CH_3O); 32,8 (CH_2); 24,2 (CH_2).

Análisis elemental ($\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$): C, 77,56% (Calc.: 77,89); H, 5,90% (5,67); N, 6,03% (6,06).

4-Ciano-3,5-difenil-2-(3-piridilmetilenimino)furano (294c).



Rdto.: 55% (en EtOH).

P.F.: 172-173 °C (EtOH).

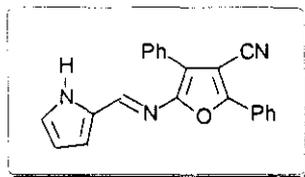
IRTF (KBr): 3080, 2881, 2218, 1583, 1541, 1448, 1396, 1172, 1024, 983, 806, 712 cm^{-1} .

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3), δ : 9,03 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz, aromático); 8,82 (s, 1H, HC=N); 8,68 (dd, 1H, $J = 4,6$ y $1,7$ Hz, aromático); 8,24 (dt, 1H, $J = 8,1$ y $1,7$ Hz, aromático); 8,12 (m, 2H, aromáticos); 7,90 (m, 2H, aromáticos); 7,51-7,37 (m, 7H, aromáticos).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 156,5 (C-5); 152,8 (HC=N); 152,1; 151,1 (aromáticos); 149,3 (C-2); 134,8; 131,7; 130,7; 129,1; 129,0; 128,7; 128,6; 128,5; 127,5; 125,8; 123,9 (aromáticos); 121,9 (C-3); 114,8 (CN); 94,1 (C-4).

Análisis elemental ($\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$): C, 78,77% (Calc.: 79,06); H, 4,73% (4,33); N, 11,78% (12,03).

4-Ciano-3,5-difenil-2-(2-pirrolilmetilenimino)furano (294d).



Rdto.: 45% (en EtOH).

P.F.: 209-210 °C (EtOH).

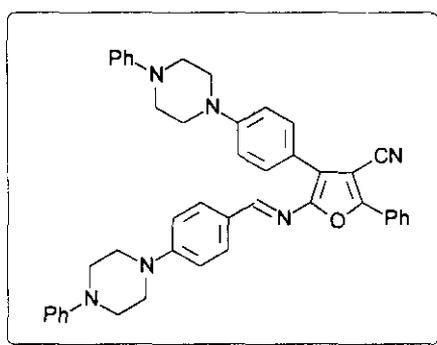
IRTF (KBr): 3090, 2228, 1597, 1576, 1562, 1547, 1497, 1391, 1303, 1124, 1034, 950, 881, 769 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 9,28 (s ancho, 1H, NH); 8,63 (s, 1H, HC=N); 8,09 (m, 2H, aromáticos); 7,84 (m, 2H, aromáticos); 7,55-7,37 (m, 6H, aromáticos); 7,06 (m, 1H, aromático); 6,81 (m, 1H, aromático); 6,37 (m, 1H, aromático).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 155,0 (C-5); 150,5 (C-2); 145,6 (HC=N); 130,9; 130,1; 129,9; 129,1; 128,9; 128,5; 128,0; 127,9; 125,5; 124,3; 118,2 (aromáticos); 117,7 (C-3); 115,3 (CN); 111,6 (aromático); 93,9 (C-4).

Análisis elemental ($\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$): C, 78,13% (Calc.: 78,31); H, 4,68% (4,48); N, 12,33% (12,46).

4-Ciano-5-fenil-2-[p-(4-fenil-1-piperazinil)bencilidenimino]-3-[4-(4-fenil-1-piperazinil)fenil]furano (295a).



Rdto.: 26% (en CH_3CN).

P.F.: 232-234 °C (CH_3CN).

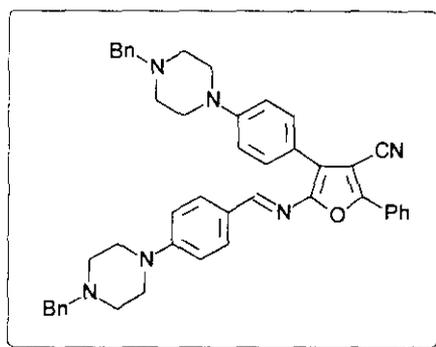
IRTF (KBr): 3085, 2827, 2222, 1599, 1572, 1539, 1522, 1504, 1446, 1388, 1331, 1227, 1178, 943 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 8,74 (s, 1H, HC=N); 8,12 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz, aromáticos); 7,93 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 7,85 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, aromáticos); 7,55-7,46 (m, 3H, aromáticos); 7,32 (t, 4H, $J = 7,5$ Hz, aromáticos); 7,11 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 7,04-6,99 (m, 6H, aromáticos); 6,92 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz, aromáticos); 3,56-3,35 (m, 16H, $8\text{CH}_2\text{N}$).

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3), δ : 155,2 (C-5); 154,8 (HC=N); 153,2; 151,2; 151,0; 150,6 ($\text{C}_{\text{aromáticos-N}}$); 150,1 (C-2); 130,7; 130,0; 129,8; 129,3; 129,2; 129,0; 128,3; 127,1; 125,6; 121,2; 120,3; 120,1 (aromáticos); 118,3 (C-3); 116,4; 116,3 (aromáticos); 115,7 (CN y aromático); 114,6 (aromático); 93,6 (C-4); 49,3 (CH_2N); 49,1 (CH_2N); 48,8 (CH_2N); 47,7 (CH_2N).

Análisis elemental ($\text{C}_{44}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}$): C, 78,87% (Calc.: 79,00); H, 6,02% (6,03); N, 12,31% (12,57).

2-[*p*-(4-Bencil-1-piperazinil)bencilidenimino]-3-[4-(4-bencil-1-piperazinil)fenil]-4-ciano-5-fenilfurano (295b).



Rdto.: 38% (en EtOH).

P.F.: 119-121 °C.

IRTF (KBr): 3090, 2812, 2769, 2615, 2220, 1607, 1570, 1541, 1520, 1491, 1450, 1385, 1225, 1176, 1138 cm^{-1} .

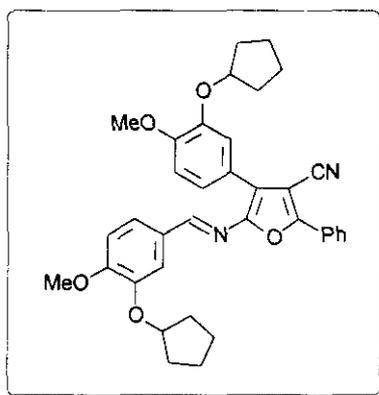
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 8,69 (s, 1H, HC=N); 8,09 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, aromáticos); 7,89 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, aromáticos); 7,79 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, aromáticos); 7,51-7,27 (m, 13H, aromáticos); 7,03 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, aromáticos); 6,92 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, aromáticos); 3,60 (s, 2H, CH_2N); 3,58 (s, 2H, CH_2N); 3,38-3,35 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 3,32-3,29 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,66-2,60 (m, 8H, $4\text{CH}_2\text{N}$).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 155,1 (C-5); 154,7 (HC=N); 153,3; 150,7 ($\text{C}_{\text{aromáticos-N}}$); 150,1 (C-2); 137,9; 137,7; 130,6; 129,9; 129,6; 129,2; 129,1; 129,0; 128,4; 128,3; 127,3; 127,2; 126,7; 125,5; 120,7 (aromáticos); 118,2 (C-3); 115,8

(CN); 115,4; 114,3; 113,4 (aromáticos); 93,6 (C-4); 63,1 (ArCH₂N); 63,0 (ArCH₂N); 53,0 (CH₂N); 52,7 (CH₂N); 48,5 (CH₂N); 47,5 (CH₂N).

Análisis elemental (C₄₆H₄₄N₆O): C, 79,06% (Calc.: 79,27); H, 6,42% (6,37); N, 11,83% (12,07).

4-Ciano-2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxibencilidanimino)-3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-5-fenilfurano (295c).



Rdto.: 50% (en EtOH).

P.F.: 167-169 °C.

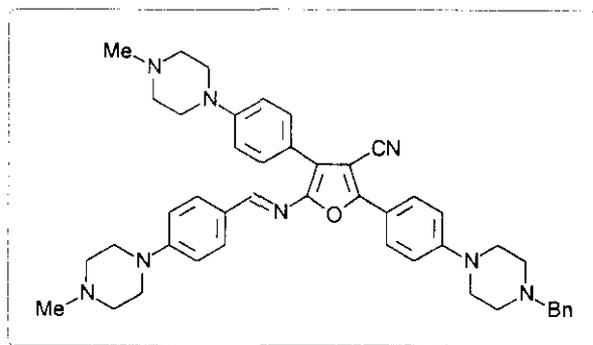
IRTF (KBr): 3080, 2959, 2831, 2224, 1568, 1553, 1510, 1433, 1267, 1256, 1227, 1167, 1155, 1136, 1026, 858 cm⁻¹.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃), δ: 8,73 (s, 1H, HC=N); 8,12 (d, 1H, *J* = 1,7 Hz, aromático); 8,09 (d, 1H, *J* = 1,7 Hz, aromático); 7,55-7,45 (m, 6H, aromáticos); 7,39 (dd, 1H, *J* = 8,3 y 1,7 Hz, aromático); 6,98 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz, aromático); 6,92 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz, aromático); 4,93-4,79 (m, 2H, 2OCH); 3,92 (s, 3H, CH₃O); 3,91 (s, 3H, CH₃O); 2,03-1,60 (m, 16H, 8CH₂).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃), δ: 155,40 (HC=N); 155,35 (C-5); 153,46; 149,96 (C_{aromáticos}-O); 149,75 (C-2); 148,07; 147,56 (C_{aromáticos}-O); 130,09; 129,26; 128,97; 128,01; 125,54; 124,18; 122,34; 121,51 (aromáticos); 119,01 (C-3); 115,45 (CN); 115,43; 112,87; 111,72; 111,10 (aromáticos); 93,74 (C-4); 80,56 (OCH); 80,46 (OCH); 56,01 (CH₃O); 55,99 (CH₃O); 32,90 (CH₂); 32,76 (CH₂); 24,07 (CH₂); 24,04 (CH₂).

Análisis elemental (C₃₆H₃₆N₂O₅): C, 74,76% (Calc.: 74,97); H, 6,30% (6,30); N, 4,94% (4,86).

5-[4-(4-Bencil-1-piperazinil)fenil]-4-ciano-2-[*p*-(4-metil-1-piperazinil) bencilidenimino]-3-[4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]furano (295d).



Rdto.: 47% (en CHCl_3).

P.F.: 160 °C (desc.) (EtOH).

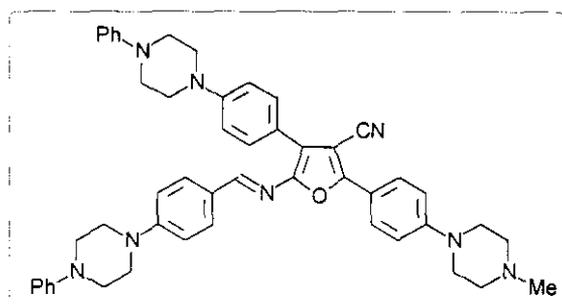
IRTF (KBr): 3040, 2935, 2797, 2216, 1607, 1541, 1500, 1450, 1379, 1230, 1167, 1140, 1007 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 8,65 (s, 1H, HC=N); 8,00 (d, 2H, $J = 7,7$ Hz, aromáticos); 7,89 (d, 2H, $J = 7,7$ Hz, aromáticos); 7,79 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, aromáticos); 7,37-7,27 (m, 5H, aromáticos); 7,03 (d, 2H, $J = 7,7$ Hz, aromáticos); 6,98-6,95 (m, 4H, aromáticos); 3,59 (s, 2H, CH_2N); 3,35 (m, 12H, $6\text{CH}_2\text{N}$); 2,61 (m, 12H, $6\text{CH}_2\text{N}$); 2,38 (s, 6H, $2\text{CH}_3\text{N}$).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 156,2 (C-5); 153,6 (HC=N); 153,0; 152,0; 150,5 ($\text{C}_{\text{aromáticos-N}}$); 149,0 (C-2); 137,8; 130,3; 130,4; 129,7; 129,6; 129,2; 128,3; 127,1; 127,0; 121,2; 118,5 (aromáticos); 118,2 (C-3); 116,5 (CN); 115,5; 114,7; 114,5 (aromáticos); 90,8 (C-4); 63,0 (ArCH_2N); 55,0 (CH_2N); 54,8 (CH_2N); 52,7 (CH_2N); 48,5 (CH_2N); 47,7 (CH_2N); 47,6 (CH_2N); 46,1 (CH_3N).

Análisis elemental ($\text{C}_{45}\text{H}_{50}\text{N}_8\text{O}$): C, 74,80% (Calc.: 75,17); H, 6,99% (7,01); N, 15,33% (15,59).

4-Ciano-2-[4-(4-fenil-1-piperazinil)benzilidenimino]-3-[4-(4-fenil-1-piperazini)fenil]-5-[4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]furano (295e).



Rdto.: 50% (en CHCl_3).

P.F.: 140 °C (desc.) (BuOH).

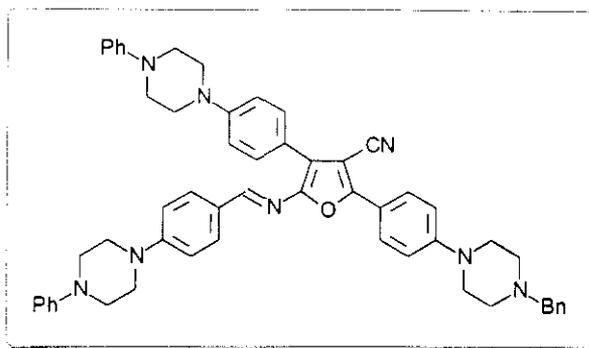
IRTF (KBr): 3040, 2824, 2216, 1605, 1578, 1541, 1500, 1448, 1429, 1383, 1338, 1227, 1176, 945 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 8,68 (s, 1H, HC=N); 8,02 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 7,94 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 7,83 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, aromáticos); 7,32 (t, 4H, $J = 7,8$ Hz, aromáticos); 7,10 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, aromáticos); 7,04-6,98 (m, 8H, aromáticos); 6,92 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz, aromáticos); 3,54-3,50 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 3,46-3,44 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 3,40-3,35 (m, 12H, $6\text{CH}_2\text{N}$); 2,62-2,58 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 2,39 (s, 3H, CH_3N).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 156,17 (C-5); 153,62 (HC=N); 152,94; 151,83; 151,20; 150,95; 150,49 ($\text{C}_{\text{aromáticos-N}}$); 149,02 (C-2); 130,39; 129,70; 129,21; 129,16; 127,36; 126,93; 121,52; 120,21; 120,05; 118,65 (aromáticos); 118,21 (C-3); 116,44 (CN); 116,33; 116,30; 115,73; 114,83; 114,62 (aromáticos); 90,88 (C-4); 54,70 (CH_2N); 49,32 (CH_2N); 49,08 (CH_2N); 48,86 (CH_2N); 47,74 (CH_2N); 47,61 (CH_2N); 46,03 (CH_3N).

Análisis elemental ($\text{C}_{49}\text{H}_{50}\text{N}_8\text{O}$): C, 76,57% (Calc.: 76,72); H, 6,55% (6,57); N, 14,27% (14,62).

5-[4-(4-Bencil-1-piperazinil)fenil]-4-ciano-2-[4-(4-fenil-1-piperazinil) bencilidenimino]-3-[4-(4-fenil-1-piperazinil)fenil]furano (295f).



Rdto.: 30% (en CHCl_3).

P.F.: 243-245 °C.

IRTF (KBr): 3040, 2824, 2210, 1607, 1541, 1500, 1448, 1429, 1385, 1340, 1227, 1178, 1167, 945 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 8,67 (s, 1H, $\text{HC}=\text{N}$); 8,01 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, aromáticos); 7,93 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, aromáticos); 7,82 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, aromáticos); 7,38-7,27 (m, 9H, aromáticos); 7,10 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, aromáticos); 7,04-6,92 (m, 10H, aromáticos); 3,60 (s, 2H, CH_2N); 3,52 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 3,44 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$); 3,40-3,36 (m, 12H, $6\text{CH}_2\text{N}$); 2,64 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{N}$).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 156,3 (C-5); 153,6 ($\text{HC}=\text{N}$); 153,0; 152,0; 151,2; 151,0; 150,5 ($\text{C}_{\text{aromáticos}}-\text{N}$); 149,0 (C-2); 137,8; 130,5; 130,4; 129,8; 129,7; 129,2; 128,3; 127,4; 127,2; 127,0; 126,9; 121,6; 120,3; 120,1; 118,5 (aromáticos); 118,3 (C-3); 116,5 (CN); 116,4; 115,8; 114,8; 114,7 (aromáticos); 90,8 (C-4); 63,0 (ArCH_2N); 52,8 (CH_2N); 49,3 (CH_2N); 49,2 (CH_2N); 49,1 (CH_2N); 48,9 (CH_2N); 47,8 (CH_2N).

Análisis elemental ($\text{C}_{55}\text{H}_{54}\text{N}_8\text{O}$): C, 78,28% (Calc.: 78,34); H, 6,62% (6,46); N, 13,38% (13,30).

3.2.2.2. Reacción de α -benzoilcinamatos de etilo con el ión cianuro.

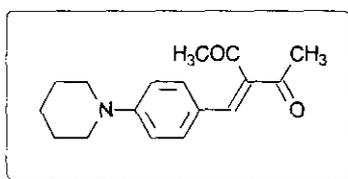
3.2.2.2.1. Síntesis de 3-ariliden-2,4-pentanodionas (298).

Procedimiento general.-

Se sigue en todos los casos un procedimiento análogo al descrito por E.F. Pratt.²⁰⁵

Se mezclan acetilacetona (**297**) (6,2 g, 62 mmol), el aldehído aromático (**189d,f,h**) correspondiente (62 mmol), ácido caproico (0,5 mL) y piperidina (0,2 mL) en 100 mL de tolueno. La mezcla se calienta a reflujo con separación continua de agua (Dean-Stark) durante 24 h. A continuación, y una vez fría la disolución, se lava con NaHCO₃ (10%), después con AcOH (5%) y finalmente con H₂O. Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre sílica gel utilizando una mezcla adecuada de hexano/AcOEt como eluyente.

3-(4-Piperidinobenciliden)-2,4-pentanodiona (298a).



En su purificación por cromatografía en columna se utiliza como eluyente hexano/AcOEt 8/1.

Rdto.: 77%.

P.F.: 94-96 °C.

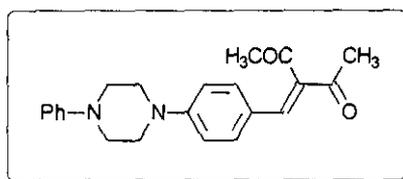
IRTF (KBr): 2976, 2935, 2820, 1705, 1652, 1597, 1556, 1518, 1387, 1352, 1269, 1257, 1229, 1200, 1175 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 7,37 (s, 1H, HC=C); 7,28 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, aromáticos); 6,83 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, aromáticos); 3,33-3,31 (m, 4H, 2CH₂N); 2,38 (s, 3H, CH₃); 2,36 (s, 3H, CH₃); 1,65 (m, 6H, 3CH₂).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃), δ: 206,8 (CO); 196,2 (CO); 152,7 (C_{aromático}-N); 140,4 (HC=C); 138,3 [C=C(COCH₃)₂]; 132,0; 121,3; 114,2 (aromáticos); 48,4 (CH₂N); 31,5 (CH₃); 26,1 (CH₃); 25,2 (CH₂); 24,1 (CH₂).

Análisis elemental (C₁₇H₂₁NO₂): C, 74,96% (Calc.: 75,23); H, 7,86% (7,81); N, 5,29% (5,16).

3-[4-(4-Fenil-1-piperazinil)benciliden]-2,4-pentanodiona (298b).



En su purificación por cromatografía en columna se utiliza como eluyente hexano/AcOEt 5/1.

Rdto.: 60%.

P.F.: 119-121 °C.

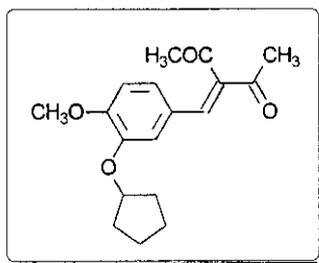
IRTF (KBr): 2831, 1701, 1647, 1597, 1516, 1499, 1448, 1392, 1354, 1325, 1302, 1257, 1229, 1200, 1176 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,40 (s, 1H, HC=C); 7,36-7,29 (m, 4H, aromáticos); 6,99-6,89 (m, 5H, aromáticos); 3,51-3,47 (m, 4H, 2 CH_2N); 3,36-3,33 (m, 4H, 2 CH_2N); 2,41 (s, 3H, CH_3); 2,36 (s, 3H, CH_3).

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3), δ : 206,6 (CO); 196,3 (CO); 152,3; 150,8 ($\text{C}_{\text{aromáticos-N}}$); 140,1 (HC=C); 139,2 [$\text{C}=\text{C}(\text{COCH}_3)_2$]; 131,9; 129,2; 122,7; 120,2; 116,3; 114,5 (aromáticos); 49,0 (CH_2N); 47,4 (CH_2N); 31,6 (CH_3); 26,2 (CH_3).

Análisis elemental ($\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$): C, 75,67% (Calc.: 75,82); H, 7,03% (6,95); N, 8,01% (8,04).

3-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxibenciliden)-2,4-pentanodiona (298c).



En su purificación por cromatografía en columna se utiliza como eluyente hexano/AcOEt 4/1.

Rdto.: 75%.

P.F.: 93-95 °C.

IRTF (KBr): 3393, 2957, 2841, 1707, 1647, 1597, 1578, 1518, 1445, 1391, 1275, 1256, 1227, 1167, 1138, 1026 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,40 (s, 1H, HC=C); 7,00 (dd, 1H, $J = 8,3$ y 2,2 Hz, aromático); 6,92 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, aromático); 6,86 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, aromático); 4,73-4,69 (s, 1H, OCH); 3,89 (s, 3H, CH_3O); 2,41 (s, 3H, CH_3); 2,34 (s, 3H, CH_3); 1,97-1,62 (m, 8H, 4 CH_2).

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3), δ : 206,2 (CO); 196,3 (CO); 152,3; 147,7 ($\text{C}_{\text{aromáticos-O}}$); 140,6 [$\text{C}=\text{C}(\text{COCH}_3)_2$]; 140,0 (HC=C); 125,3; 124,2; 114,8; 111,5

(aromáticos); 80,4 (OCH); 55,9 (CH₃O); 32,7 (CH₂); 31,7 (CH₃); 26,3 (CH₃); 24,1 (CH₂).

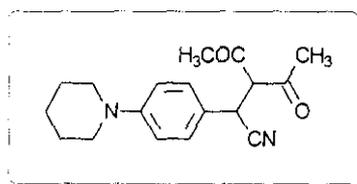
Análisis elemental (C₁₈H₂₂O₄): C, 71,08% (Calc.: 71,49); H, 7,31% (7,34).

3.2.2.2. Síntesis de 3-acetil-2-aryl-4-oxopentanonitrilos (299).

Procedimiento general.-

A una suspensión de la 3-aryliden-2,4-pentanodiona correspondiente (298a-c) (19 mmol) en 30 mL de EtOH, se añade un exceso de KCN (la misma cantidad en gramos que la propenona) disuelto en H₂O. Se mantiene la reacción con agitación a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se adiciona gota a gota una disolución de HCl (5%) hasta la aparición de un precipitado, el cuál se filtra y se recristaliza del disolvente adecuado.

3-Acetil-2-(4-piperidinofenil)-4-oxopentanonitrilo (299a).



Rdto.: 60%.

P.F.: 95-97 °C (EtOH).

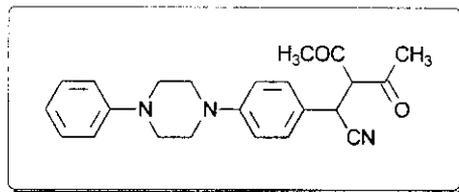
IRTF (KBr): 2947, 2926, 2818, 2235, 1732, 1707, 1616, 1541, 1522, 1456, 1364, 1250, 1190, 1128 cm⁻¹.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃), δ: 7,20-7,11 (m); 6,95-6,85 (m); 5,09 (s); 4,46 (d, *J* = 10,7 Hz); 4,31 (d, *J* = 10,7 Hz); 3,20-3,14 (m); 2,32 (s); 2,14 (s); 1,98 (s); 1,71-1,63 (m).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃), δ: 199,3 (CO); 199,0 (CO); 192,3 (CO); 152,0; 151,7; 128,7; 126,8; 124,0; 121,1; 119,3; 116,3; 116,2; 107,2; 71,6; 49,9; 49,7; 35,0; 33,8; 30,9; 29,6; 25,5; 25,4; 24,1; 23,9.

Análisis elemental (C₁₈H₂₂N₂O₂): C, 71,98% (Calc.: 72,44); H, 7,25% (7,44); N, 9,18% (9,39).

3-Acetil-2-[4-(4-fenil-1-piperazinil)-4-oxopentanitrilo (299b).



Rdto.: 65%.

P.F.: 100-102 °C (EtOH).

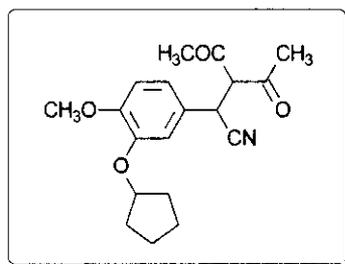
IRTF (KBr): 2835, 2741, 2237, 1732, 1707, 1684, 1599, 1578, 1518, 1497, 1450, 1418, 1364, 1232, 1190, 1161 cm^{-1} .

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3), δ : 7,31-7,19 (m); 7,00-6,91 (m); 5,10 (s); 4,50 (d, $J = 10,7$ Hz); 4,32 (d, $J = 10,7$ Hz); 3,35 (s ancho); 2,33 (s); 2,15 (s); 1,99 (s).

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3), δ : 199,4 (CO); 199,2 (CO); 192,2 (CO); 151,4; 151,2; 129,3; 129,1; 128,3; 127,0; 125,0; 122,5; 120,4; 119,9; 116,5; 116,4; 107,0; 71,9; 49,4; 49,0; 48,7; 35,2; 34,0; 31,1; 30,9; 30,0; 29,8; 24,1.

Análisis elemental ($\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$): C, 65,28% (Calc.: 73,56); H, 6,02% (6,72); N, 10,78% (11,20).

3-Acetil-2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-4-oxopentanitrilo (299c).



Rdto.: 85%.

P.F.: 129-131 °C (EtOH).

IRTF (KBr): 2960, 2941, 2872, 2837, 2233, 1732, 1707, 1591, 1522, 1446, 1427, 1360, 1261, 1221, 1178, 1140 cm^{-1} .

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3), δ : 6,84 (d, $J = 7,1$ Hz); 6,77 (s); 5,10 (s); 4,76 (m); 4,47 (d, $J = 10,7$ Hz); 4,29 (d, $J = 10,7$ Hz); 3,83 (s); 2,32 (s); 2,15 (s); 1,98 (s); 1,98-1,62 (m).

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3), δ : 199,1 (CO); 198,7 (CO); 192,2 (CO); 150,2; 148,0; 126,2; 123,9; 120,2; 119,0; 118,1; 114,3; 112,7; 112,0; 106,8; 80,4; 71,5; 55,9; 55,8; 35,4; 34,0; 32,6; 32,5; 31,0; 29,5; 24,0; 23,9; 23,8.

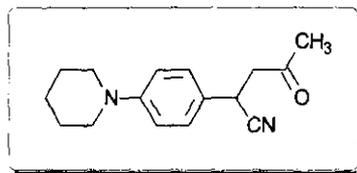
Análisis elemental ($\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4$): C, 69,12% (Calc.: 69,27); H, 6,90% (7,04); N, 4,14% (4,25).

3.2.2.3. Obtención de 2-aryl-4-oxopentanonitrilos (300).

Procedimiento general.-

Se mezclan cantidades equimoleculares (6 mmol) de 3-acetil-2-aryl-4-oxopentanonitrilo (**299a-c**) y el aldehído correspondiente (**189d,f,h**) en 20 mL de EtOH absoluto. Se añaden unas gotas de piperidina y se refluxe la mezcla durante 5 h., siguiendo la reacción por cromatografía en capa fina. Transcurrido este tiempo se deja enfriar la reacción, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna sobre sílica gel, utilizando como eluyente una mezcla adecuada de hexano/AcOEt.

2-(4-Piperidinofenil)-4-oxopentanonitrilo (300a).



En su purificación por cromatografía en columna se utiliza como eluyente hexano/AcOEt 4/1.

Rdto.: 46%.

P.F.: 79-81 °C.

IRTF (KBr): 2932, 2855, 2802, 2237, 1705, 1612, 1518, 1443, 1373, 1337, 1234, 1217, 1182, 1128, 1043 cm^{-1} .

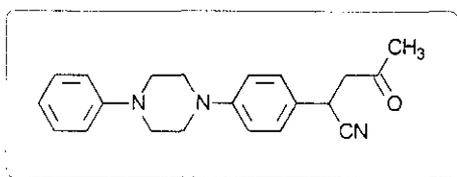
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,20 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, aromáticos); 6,89 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, aromáticos); 4,25 (dd, 1H, $J = 7,7$ y 6,3 Hz, CH); 3,18-3,10 (m, 5H, 2 CH_2N y CH_2); 2,92 (dd, 1H, $J = 17,8$ y 6,3 Hz, CH_2); 2,16 (s, 3H, CH_3); 1,71-1,56 (m, 6H, 3 CH_2).

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3), δ : 203,3 (CO); 151,8 ($\text{C}_{\text{aromático-N}}$); 127,9; 124,4 (aromáticos); 120,7 (CN); 116,3 (aromático); 50,0 (CH_2N); 48,7 (CH_2CO); 30,6 (CH); 29,9 (COCH_3); 25,5 (CH_2); 24,1 (CH_2).

Capítulo 2. Parte experimental

Análisis elemental ($C_{16}H_{20}N_2O$): C, 74,59% (Calc.: 74,95); H, 7,80% (7,87); N, 10,65% (10,93).

2-[4-(4-Fenil-1-piperazinil)fenil]-4-oxopentanitrilo (300b).



En su purificación por cromatografía en columna se utiliza como eluyente hexano/AcOEt 4/1.

Rdto.: 50%.

P.F.: 112-114 °C.

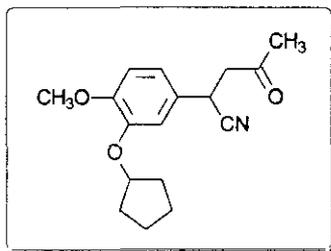
IRTF (KBr): 2915, 2852, 2816, 2235, 1715, 1599, 1518, 1499, 1454, 1392, 1325, 1234, 1180, 1157, 1032, 943 cm^{-1} .

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ : 7,36-7,25 (m, 4H, aromáticos); 7,02-6,92 (m, 5H, aromáticos); 4,29 (dd, 1H, $J = 7,7$ y 6,3 Hz, CH); 3,35 (s ancho, 8H, 4 CH_2N); 3,16 (dd, 1H, $J = 7,7$ y 17,8 Hz, CH_2); 2,95 (dd, 1H, $J = 17,8$ y 6,3 Hz, CH_2); 2,18 (s, 3H, CH_3).

^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$), δ : 203,4 (CO); 151,2; 151,1 ($C_{aromáticos-N}$); 129,3; 128,3; 125,7 (aromáticos); 120,8 (CN); 120,2; 116,5; 116,4 (aromáticos); 49,3 (CH_2N); 49,0 (CH_2N); 48,8 (CH_2CO); 30,8 (CH); 30,1 ($COCH_3$).

Análisis elemental ($C_{21}H_{23}N_3O$): C, 75,24% (Calc.: 75,63); H, 6,95% (6,96); N, 12,33% (12,61).

2-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-4-oxopentanitrilo (300c).



En su purificación por cromatografía en columna se utiliza como eluyente hexano/AcOEt 4/1.

Rdto.: 46%.

P.F.: 85-87 °C.

IRTF (KBr): 2966, 2941, 2870, 2233, 1711, 1591, 1524, 1448, 1431, 1369, 1354, 1265, 1234, 1176, 1140, 1022 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 6,84 (s ancho, 3H, aromáticos); 4,78 (m, 1H, OCH); 4,27 (dd, 1H, $J = 7,6$ y $6,5$ Hz, CH); 3,84 (s, 3H, CH_3O); 3,16 (dd, 1H, $J = 18,1$ y $7,6$ Hz, CH_2); 2,94 (dd, 1H, $J = 18,1$ y $6,5$ Hz, CH_2); 2,18 (s, 3H, CH_3); 1,96-1,62 (m, 8H, 4CH_2).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 203,3 (CO); 149,9; 148,0 ($\text{C}_{\text{aromáticos-O}}$); 127,1 (aromático); 120,6 (CN); 119,4; 113,9; 112,1 (aromáticos); 80,6 (OCH); 56,1 (CH_3O); 48,9 (CH_2CO); 32,7 (CH_2); 31,1 (CH); 30,0 (COCH_3); 24,0 (CH_2).

Análisis elemental ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$): C, 70,80% (Calc.: 71,04); H, 7,38% (7,37); N, 4,78% (4,88).

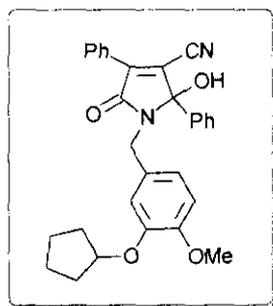
3.3. REACTIVIDAD DE ARILIDENIMINOFURANOS.

3.3.1. Síntesis de pirrolonas *N*-sustituidas (304).

Procedimiento general.-

Se suspende la correspondiente base de Schiff (**294b,c** ó **295**) (1 mmol) en 35 mL de MeOH/AcOH (25:10) y se calienta a reflujo. A continuación, se adiciona poco a poco NaBH₃CN (1,238 mmol) y se mantiene la calefacción hasta disolución total de la mezcla. Entonces se apaga la calefacción, y una vez fría la mezcla, se vierte sobre una disolución saturada de NaHCO₃ (50 mL). Se extrae con AcOEt (3 x 100 mL), se separa la fase orgánica y se lava con una disolución saturada de sal. Se seca sobre Na₂SO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna sílica gel utilizando una mezcla adecuada de hexano/AcOEt como eluyente.

4-Ciano-1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxibencil)-3,5-difenil-5-hidroxi-2-oxo-3-pirrolina (304a).



En su purificación por cromatografía en columna se utiliza como eluyente hexano/AcOEt 6/1.

Rdto.: 60%.

P.F.: 84-86 °C.

IRTF (KBr): 2933, 2850, 2230, 1707, 1686, 1593, 1512, 1448, 1398, 1259, 1236, 1134, 1001 cm⁻¹.

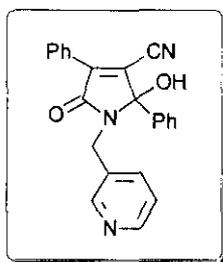
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 8,07 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz, aromáticos); 7,58-7,41 (m, 8H, aromáticos); 6,79 (d, 2H, *J* = 7,1 Hz, aromáticos); 6,67 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, aromático); 4,75 (d, 1H, *J* = 14,9 Hz, CH₂N); 4,66 (m, 1H, OCH); 3,97 (d, 1H, *J* = 14,9 Hz, CH₂N); 3,78 (s, 3H, CH₃O); 1,84-1,58 (m, 8H, 4CH₂).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃), δ: 166,3 (C-2); 149,5; 147,0; 143,0; 134,5; 131,6; 129,4; 129,3; 129,0; 128,8; 128,5; 128,0; 126,2 (aromáticos y C-3); 125,4 (C-4);

112,2; 116,8 (aromáticos); 113,3 (CN); 111,9 (aromático); 90,8 (C-5); 81,0 (OCH); 56,1 (CH₃O); 43,7 (CH₂N); 32,7 (CH₂); 24,0 (CH₂).

Análisis elemental (C₃₀H₂₈N₂O₄): C, 74,82% (Calc.: 74,97); H, 6,16% (5,88); N, 5,62% (5,83).

4-Ciano-3,5-difenil-5-hidroxi-2-oxo-1-(3-piridilmetil)-3-pirrolina (304b).



En su purificación por cromatografía en columna se utiliza como eluyente hexano/AcOEt 1/1.

Rdto.: 65%.

P.F.: 172-174 °C.

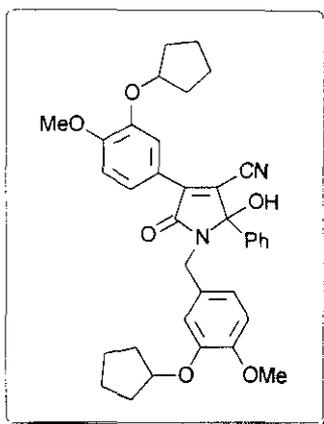
IRTF (KBr): 3440, 3050, 2812, 2219, 1707, 1653, 1630, 1558, 1448, 1387, 1310, 1144, 1068, 960 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 8,39-8,38 (m, 1H, aromático); 8,09-8,00 (m, 3H, aromáticos); 7,72-7,68 (m, 1H, aromático); 7,57-7,45 (m, 8H, aromáticos); 7,12-7,08 (m, 1H, aromático); 4,47 (d, 1H, J = 15,0 Hz, CH₂N); 4,02 (d, 1H, J = 15,0 Hz, CH₂N).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃), δ: 166,4 (C-2); 148,3; 146,6; 142,9; 138,2; 135,2; 133,7; 131,6; 129,6; 129,3; 129,0; 128,9; 128,0 (aromáticos y C-3); 126,4 (C-4); 126,3; 123,8 (aromáticos); 113,5 (CN); 90,9 (C-5); 41,8 (CH₂N).

Análisis elemental (C₂₃H₁₇N₃O₂): C, 74,86% (Calc.: 75,18); H, 5,07% (4,67); N, 11,30% (11,44).

4-Ciano-1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxibencil)-3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-5-fenil-5-hidroxi-2-oxo-3-pirrolina (304c).



En su purificación por cromatografía en columna se utiliza como eluyente hexano/AcOEt 4/1.

Rdto.: 58%.

P.F.: 92-94 °C.

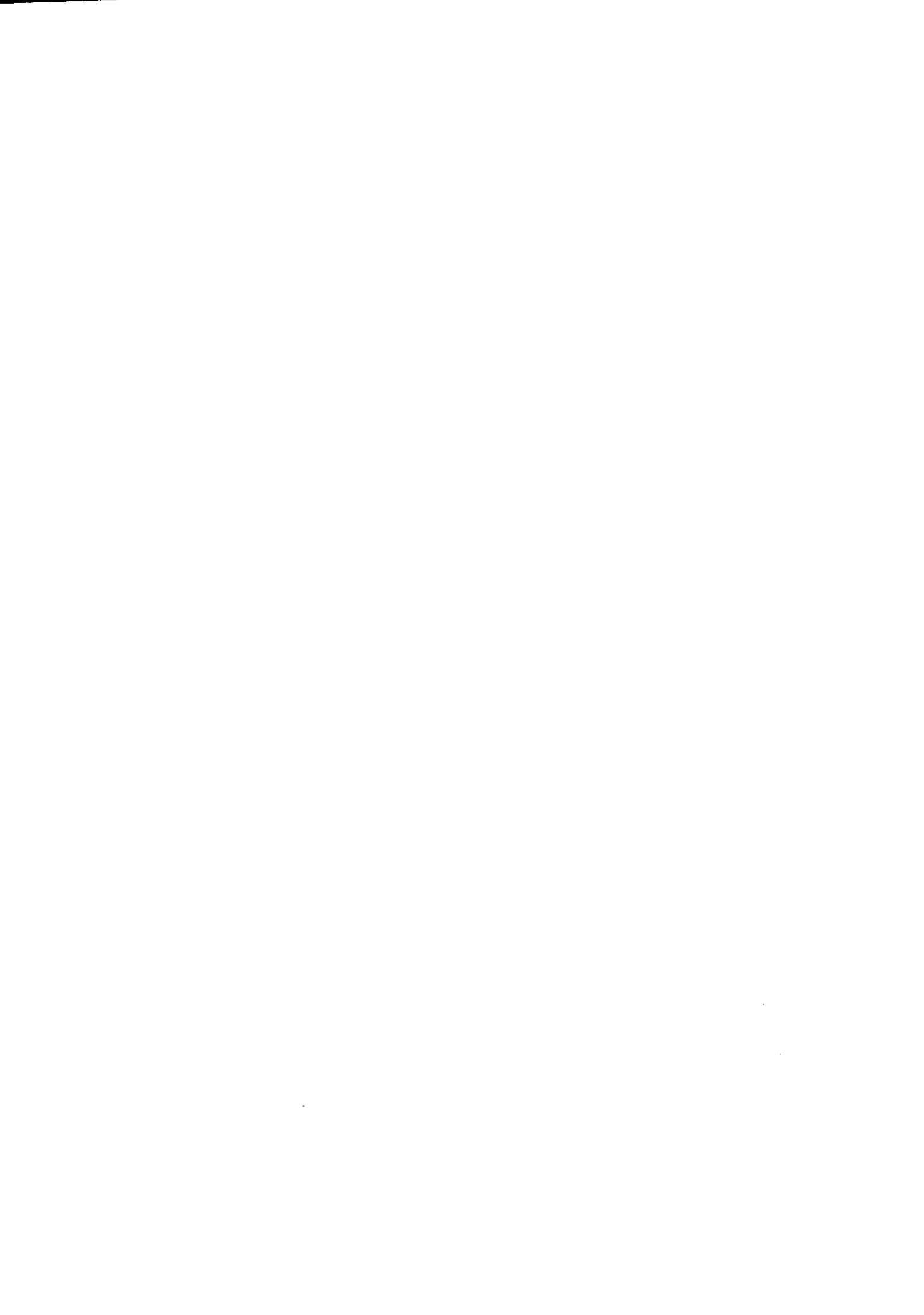
IRTF (KBr): 2935, 2852, 2232, 1701, 1686, 1593, 1514, 1441, 1400, 1263, 1232, 1136, 1067, 1001 cm^{-1} .

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,88 (dd, 1H, $J = 8,6$ y $2,0$ Hz, aromático); 7,78 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz, aromático); 7,40-7,37 (m, 5H, aromáticos); 6,85 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz, aromático); 6,79 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz, aromático); 6,74 (dd, 1H, $J = 8,3$ y $1,8$ Hz, aromático); 6,63 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, aromático); 4,82 (m, 1H, OCH); 4,65 (m, 2H, OCH y CH_2N); 4,00 (d, 1H, $J = 14,9$ Hz, CH_2N); 3,89 (s, 3H, CH_3O); 3,77 (s, 3H, CH_3O); 2,03-1,62 (m, 16H, 8 CH_2).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 166,7 (C-2); 153,0; 149,4; 147,5; 147,1; 141,9; 134,9; 129,3 (2C); 128,9; 126,3; 123,1; 121,9 (aromáticos y C-3); 121,7 (C-4); 120,8; 116,5 (aromáticos); 114,2 (CN); 114,1; 111,7; 111,3 (aromáticos); 90,6 (C-5); 80,8 (OCH); 80,6 (OCH); 56,1 (CH_3O); 56,0 (CH_3O); 43,7 (Ar CH_2N); 32,9 (CH_2); 32,8 (CH_2); 24,2 (CH_2); 24,1 (CH_2).

Análisis elemental ($\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6$): C, 72,32% (Calc.: 72,69); H, 6,53% (6,44); N, 4,49% (4,71).

Actividad Biológica



ESTUDIO DE PROPIEDADES BIOLÓGICAS.

En los últimos años se ha obtenido una abundante información sobre las catecolaminas (dopamina, norepinefrina y epinefrina), transmisores que actúan en los diferentes sistemas neuronales que contiene el cerebro, debido a la importancia de las interacciones entre dichas catecolaminas y muchos de los fármacos utilizados en el tratamiento de la hipertensión y diversos desórdenes mentales.²⁰⁹ Así, en la búsqueda de nuevos productos que muestren actividad como antidepressivos se han ensayado los diferentes heterociclos y algunos de los productos intermedios de cadena abierta sintetizados en la presente memoria. Dentro de los ensayos biológicos de tipo "receptor binding" llevados a cabo por la empresa farmacéutica Janssen Research Foundation sobre receptores adrenérgicos (α), serotoninérgicos (5-HT), dopaminérgicos (D) y de histamina (H), se ha encontrado, en determinadas estructuras, una *actividad moderada como antagonistas del receptor adrenérgico α_2 implicado en procesos de depresión.*

En primer lugar se hará una descripción de las características de este tipo de receptores, así como de fármacos con actividad antagonista α_2 y, finalmente, se comentarán los resultados obtenidos en los diferentes productos sintetizados estableciendo entre ellos una relación estructura-actividad.

A.1. Clasificación de los receptores adrenérgicos.

Receptores adrenérgicos distintos, aun siendo estructuralmente similares, regulan procesos psicológicos diferentes controlando la síntesis o liberación de una gran variedad de segundos mensajeros.

Ahlquist²¹⁰ propuso la existencia de más de un receptor adrenérgico y la denominación α y β para receptores en la musculatura lisa donde las catecolaminas producen respuestas excitatorias e inhibitorias, respectivamente.

Los receptores β -adrenérgicos han sido subdivididos en β_1 (en miocardio) y β_2 (en musculatura lisa).²¹¹ Recientemente se ha aislado un tercer receptor adrenérgico β_3 .²¹²

209. Goodman & Gilman's, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Año, Ed. 9, p. 118, P.B. Molinoff, R.W. Ruddon, Mc Graw Hill.

210. R.P. Ahlquist, *Am. J. Physiol.*, **1948**, *153*, 586.

211. A.M. Lands, A. Arnold, J.P. McAuliff, F.P. Luduena, T.G. Brown, *Nature*, **1967**, *214*, 597.

212. a) L.J. Emorine, S. Marullo, M.-M. Briend-Sutren, G. Patey, K. Tate, C. Delavier-Klutchko, A.D. Strosberg, *Science*, **1989**, *245*, 1118; b) J.G. Granneman, K.N. Lahners, A. Chaudhry, *Mol. Pharmacol.*, **1993**, *44*, 264.

La clasificación inicial de los receptores α -adrenérgicos en α_1 y α_2 se estableció, a partir de consideraciones funcionales y anatómicas. Bylund²¹³ propuso, a su vez, una subdivisión para α_1 en tres subtipos de receptores α_{1A} , α_{1B} y α_{1D} , y otros tres para α_2 que son α_{2A} , α_{2B} y α_{2C} (Tabla 35).

Tabla 35. Subtipos de receptores α -adrenérgicos.

Subtipo Farmacológico	Agonistas Selectivos	Antagonistas Selectivos	Localización en tejidos
α_{2A}	Oximetazolina	–	Corteza cerebral, espina dorsal
α_{2B}	–	Prazosin ^a ; ARC 239 ^b	Hígado, riñón
α_{2C}	–	Prazosin ^a ; ARC 239 ^b	Corteza cerebral

^a Prazosin es también antagonista selectivo de receptores α_1 -adrenérgicos.

^b ARC 239 bloquea al subtipo α_{2B} con mayor potencia que al subtipo α_{2C} .

Los receptores adrenérgicos α_2 y β_2 juegan un papel importante en regular la liberación del neurotransmisor de las terminaciones nerviosas simpáticas. Los presinápticos α_2 pueden también mediar la inhibición de la liberación de otros neurotransmisores distintos a la norepinefrina en los sistemas nerviosos central y periférico. Ambos se encuentran también localizados en posiciones postsinápticas como en muchos tipos de neuronas del cerebro.

A.2. Antagonistas del receptor α_2 -adrenérgico.

Existen muchos tipos de compuestos que interfieren en la función del sistema nervioso simpático. Algunos son importantes en medicina clínica, particularmente en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Los antagonistas de receptores adrenérgicos inhiben la interacción de norepinefrina, epinefrina y otras sustancias simpaticomiméticas con dichos receptores.

Los receptores α_2 -adrenérgicos juegan un papel importante en la regulación de la actividad del sistema nervioso simpático, tanto central como periférico. El bloqueo de dichos receptores con antagonistas selectivos, tales como la yohimbina, pueden incrementar el flujo de salida simpático y potenciar la eliminación de norepinefrina de las terminaciones nerviosas, conduciendo a la activación de los

213. D.B. Bylund, *FASEB J.*, 1992, 6, 832.

receptores α_1 y β_1 en el corazón y sistema vascular periférico con el consecuente aumento de la presión sanguínea.²¹⁴

Los fármacos antagonistas α_2 son potencialmente utilizados en el tratamiento de enfermedades como la depresión, el deterioro de la memoria dependiente de la edad, la impotencia y la disfunción sexual y en una variedad de desórdenes vasculares.²¹⁵ Algunos de estos fármacos aparecen en la Figura 29.

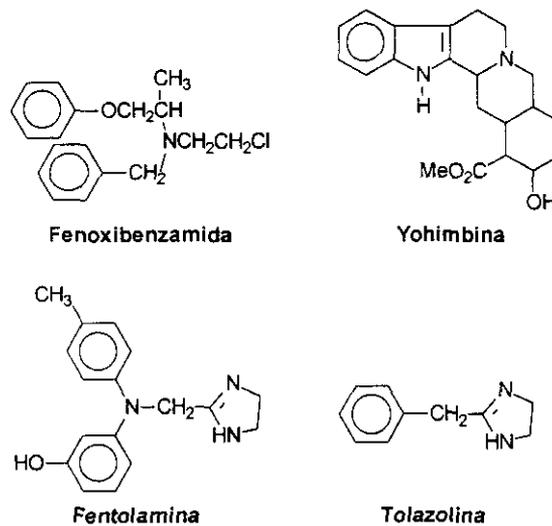


Figura 29

La fenoxibenzamida es una haloalquilamina que bloquea irreversiblemente ambos receptores adrenérgicos α_1 y α_2 . Su principal uso es en el tratamiento de Pheochromocytomas, tumores de la médula adrenal y neuronas simpáticas que secretan enormes cantidades de catecolaminas a la circulación. El resultado es una hipertensión que puede ser episódica y severa. Este fármaco controla la hipertensión y minimiza otros efectos negativos de las catecolaminas.

La fentolamina, una imidazolina, es un antagonista que presenta afinidades similares por los receptores α_1 y α_2 y también por los 5-HT. Sus efectos en el sistema cardiovascular son muy similares a los de la fenoxibenzamida. La tolazolina es un derivado relacionado pero algo menos potente. Ambos estimulan la musculatura lisa gastrointestinal y aumentan la secreción de ácido gástrico. Se

214. D. Robertson, M.R Goldberg, A.S. Hoffister, D. Wade, R.M. Robertson, *Am. J. Med.*, **1983**, *74*, 193.

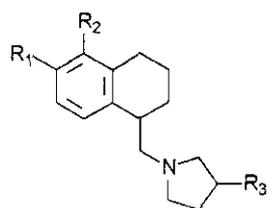
215. J.R. Prous, "The Year's Drug News", Therapeutic Targets, **1995**, Prous Science.

utilizan también para controlar la hipertensión en pacientes con Pheochromocytoma.

La yohimbina, al contrario que los anteriores, es un antagonista selectivo del receptor α_2 . Se introduce rápidamente en el SNC donde actúa aumentando la presión sanguínea y la velocidad del corazón. Es también antagonista de receptores 5-HT y se ha utilizado en el tratamiento de la disfunción sexual masculina.

Otros fármacos no comercializados aún y que están siendo evaluados actualmente como antagonistas α_2 en el tratamiento de la depresión son los que aparecen en la Figura 31.

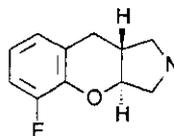
Fase: Ensayos biológicos
Código:



R₁, R₂ = -OCH₂CH₂O-, -OCH₂O
R₃ = tienil, fenil

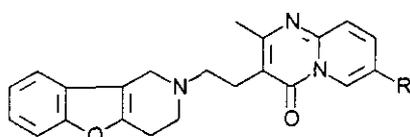
Abbott

Fase: Ensayos biológicos
Código:



Glaxo Wellcome

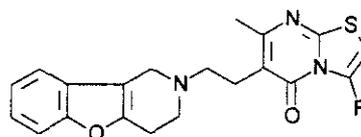
Fase: Ensayos biológicos
Código:



R = H, Me

Janssen

Fase: Ensayos biológicos
Código:



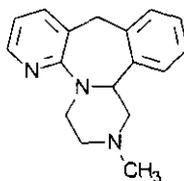
R = H, Me

Janssen

Figura 31

En ellos aparecen estructuras de pirano o furano incorporadas a otros sistemas heterocíclicos.

La mirtazepina es un fármaco antagonista α_2 comercializado en 1994 para el tratamiento de la depresión (Figura 30).



Mirtazepina
(Organon)

Figura 30

Como puede observarse, este compuesto contiene en su estructura la unidad de arilmetilpiperazina, sustituyente que aparece en muchos de los derivados sintetizados en el presente trabajo.

A.3. Resultados biológicos. Relación estructura-actividad.

Se han llevado a cabo ensayos biológicos *in vitro* de tipo receptor binding²¹⁶ sobre los siguientes tipos de receptores humanos:

- adrenérgicos α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} , β_1 y β_2 ;
- serotoninérgicos 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT1B, 5-HT1D;
- dopamina D2L, D3 y D4.2;
- histamina-H1.

Por un lado se comentará la actividad encontrada en los 4H-piranos (Tabla 36) y por otro, la encontrada en furanos, heterociclos nitrogenados e intermedios de cadena abierta (Tabla 37).

1) Anillo de 4H-pirano.

Los valores que se dan en la Tabla 36 corresponden al logaritmo de la concentración de sustrato que es capaz de producir una inhibición del 50% (pIC50) de la acción de los diferentes subtipos de receptores α_2 (α_{2A} , α_{2B} , α_{2C}). El receptor

216. J.E. Leysen, W. Gommeren, L. Heylen, W.H.M.L. Luyten, I. Van der Weyer, P. Vanhoenacker, G. Haegeman, A. Schotte, P. Van Gompel, R. Wouters, A.S. Lesage, *Mol. Pharmacol.*, **1996**, *50*, 1567.

α_{2B} parece estar asociado a efectos secundarios de tipo cardiovascular, buscándose estructuras que no presenten afinidad por este receptor.

Los compuestos que aparecen en la Tabla 36 con valores de pIC50 iguales a 6 o superiores, presentan una actividad moderada a nivel micromolar. Los valores de pIC50 menores de 6 indican que el compuesto es inactivo.

Los datos obtenidos nos permiten establecer ciertas relaciones entre la estructura de los compuestos estudiados y la actividad.

Tabla 36. Actividades de 4H-piranos como antagonistas de receptores α_2 .

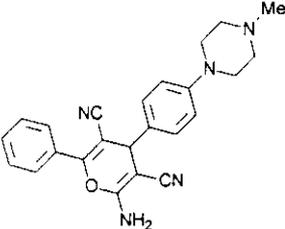
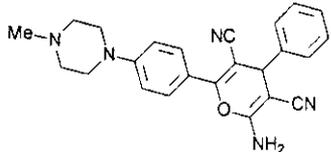
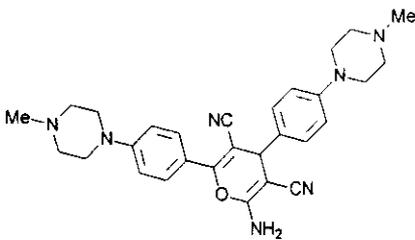
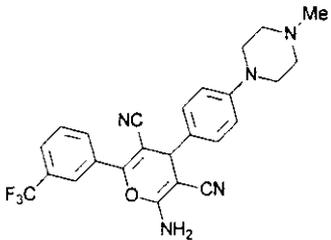
Comp.	Estructura	pIC50	pIC50	pIC50
		receptor α_{2A}	receptor α_{2B}	receptor α_{2C}
198c		6,93	5,87	6,64
198j		6,10	< 6,00	6,10
198k		< 6,00	< 6,00	< 6,00
198l		6,50	5,50	5,80

Tabla 36 (cont.).

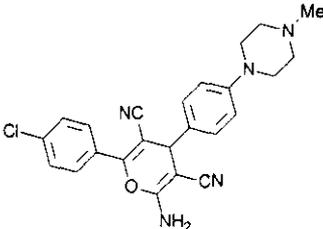
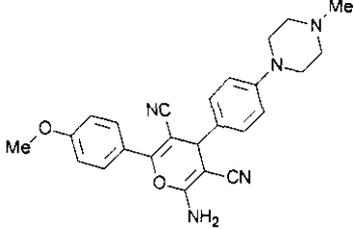
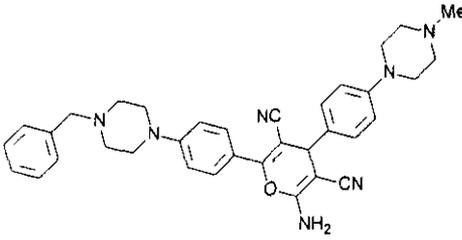
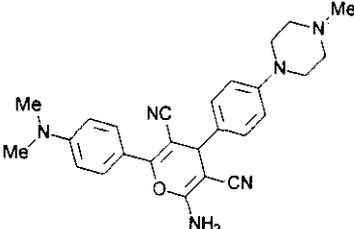
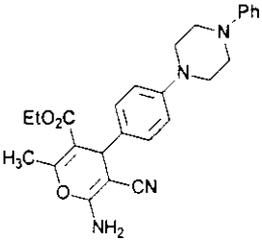
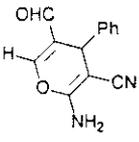
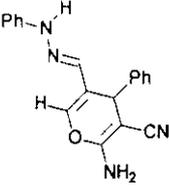
Comp.	Estructura	pIC ₅₀	pIC ₅₀	pIC ₅₀
		receptor α_{2A}	receptor α_{2B}	receptor α_{2C}
198m		< 6,00	6,00	5,50
198n		6,10	< 6,00	< 6,00
198o		6,40	< 6,00	6,25
198p		< 6,00	< 6,00	< 6,00

Tabla 36 (cont.).

Comp.	Estructura	pIC50	pIC50	pIC50
		receptor α_{2A}	receptor α_{2B}	receptor α_{2C}
201c		< 6,00	< 6,00	< 6,00
212		< 6,00	< 6,00	< 6,00
223a		< 6,00	< 6,00	< 6,00

Vamos a tomar como estructura general la representada en la Figura 32 y determinar de qué manera afecta la variación de los sustituyentes a la actividad.

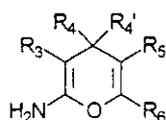


Figura 32

Comparando las estructuras activas con las no activas recogidas en la Tabla 36 se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- Todas las estructuras piránicas que muestran actividad contienen sendos grupos CN en las posiciones 3 y 5 del anillo. La sustitución de alguno de los CN por otros sustituyentes tales como CO₂Et (**201c**), CHO (**212**) o CH=N-NH-R (**223a**) origina la pérdida de la actividad.
- El fragmento arilpiperazina en la posición 4 ó 6 del anillo parece estar muy relacionado con la aparición de la actividad. De todos los fragmentos de

piperazina probados (*N*-Me, *N*-Bn y *N*-Ph), sólo aquellos piranos con un grupo *p*-(*N*-metilpiperazinil)fenil resultan activos. Si este grupo se encuentra en la posición 4 del anillo, la presencia de otro sustituyente (*N*-metilpiperazinil)fenil (**198k**) o del *p*-dimetilaminofenil (**198p**) en la posición 6 da lugar a inactividad.

- Se han ensayado derivados con grupos Me (**201c**) e H (**212**) en la posición 6 del anillo piránico y en ningún caso muestran actividad. Ésta sólo aparece en compuestos con grupos arilo en 6. Además, si se comparan los valores de pIC50 de los compuestos activos, puede observarse una mayor actividad en el compuesto **198c**, el cuál contiene un grupo fenilo en dicha posición 6. La introducción de distintos sustituyentes sobre dicho fenilo, independientemente de su naturaleza electrónica, conduce a una disminución de la actividad. Este hecho podría justificarse teniendo en cuenta factores de tipo estérico.

2) Estructuras intermedias 195l y 195o, anillo de furano y anillo de 1,4-dihidropiridina.

Los datos que pueden extraerse del análisis de los valores de pIC50 recogidos en la Tabla 37 son los siguientes:

Tabla 37. Actividades de intermedios sintéticos, furanos y heterociclos nitrogenados como antagonistas de receptores α_2 .

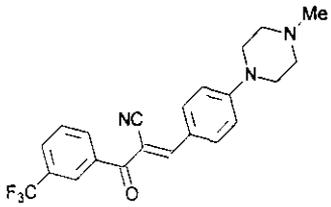
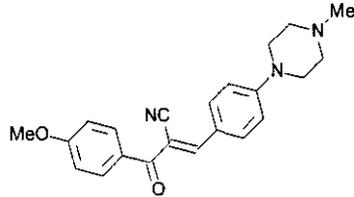
Comp.	Estructura	pIC50	pIC50	pIC50
		receptor α_{2A}	receptor α_{2B}	receptor α_{2C}
195l		5,70	6,20	5,90
195n		< 6,00	< 6,00	< 6,00

Tabla 37 (cont).

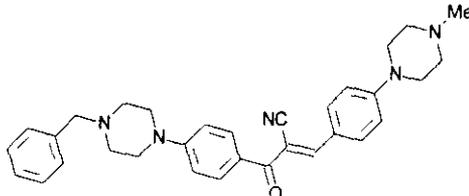
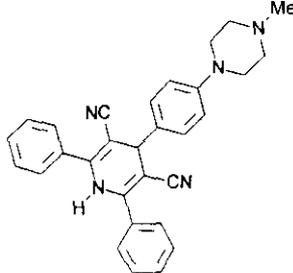
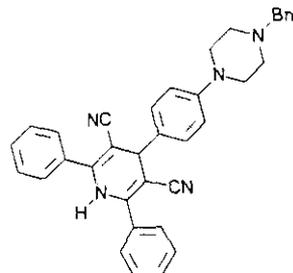
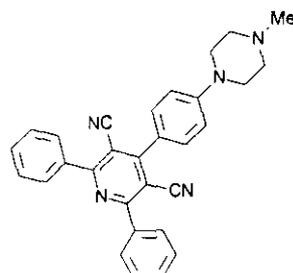
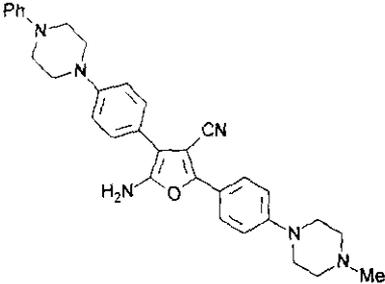
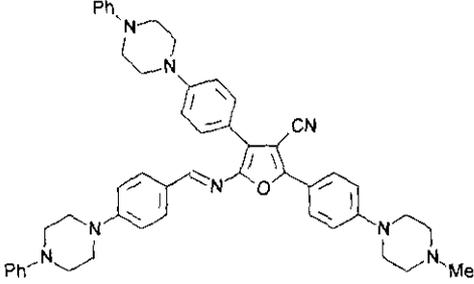
Comp.	Estructura	pIC ₅₀	pIC ₅₀	pIC ₅₀
		receptor α_{2A}	receptor α_{2B}	receptor α_{2C}
195o		6,50	< 6,00	5,80
228a		5,80	5,60	6,20
228b		< 6,00	< 6,00	< 6,00
230a		< 6,00	< 6,00	< 6,00

Tabla 37 (cont.).

Comp.	Estructura	pIC ₅₀	pIC ₅₀	pIC ₅₀
		receptor α_{2A}	receptor α_{2B}	receptor α_{2C}
293g		5,80	6,40	5,10
295e		< 6,00	< 6,00	< 6,00

Intermedios sintéticos.

- De todos los intermedios ensayados (bencilidenmalononitrilos, bencilidencianoacetatos de etilo, benzoilcinamonitrilos y benzoilacetatos de etilo), sólo los benzoilcinamonitrilos presentan actividad biológica moderada.
- Al igual que en los piranos, aparece nuevamente el fragmento *p*-(*N*-metilpiperazinil)fenil en aquellos derivados activos.
- Comparando ambas estructuras intermedias **195i** y **195o** entre sí podemos ver como el cambio de un sustituyente trifluorometil por un *p*-(*N*-bencilpiperazinil)fenil introduce una mejora en la actividad, pues el compuesto pasa de ser activo en α_{2B} a ser inactivo en dicho receptor. Sin embargo, el cambio por sustituyentes *p*-clorofenil o *p*-metoxifenil (**195n**) da lugar a la pérdida de la actividad.
- La estructura **195i** resulta poco interesante al ser activa en el receptor α_{2B} . Sin embargo, si la comparamos con **198i** (Tabla 36) podemos observar

como la presencia del anillo central de 2-amino-4*H*-pirano produce un cambio interesante en la actividad hacia el receptor α_{2A} .

Anillo de dihidropiridina y piridina.

- La 1,4-dihidropiridina **228a** presenta una actividad algo más pronunciada sobre el receptor α_{2C}
- En este tipo de derivados puede observarse como la presencia del fragmento *p*-(*N*-metilpiperazinil)fenil parece determinar la aparición de la actividad. Cuando este sustituyente no aparece en el esqueleto de dihidropiridina (**228b**) el compuesto resulta inactivo.
- También parece importante la presencia del grupo NH libre, pues la piridina análoga **230a** no resulta activa.

Anillo de furano.

- La primera conclusión que se puede obtener a la vista de los resultados recogidos en la Tabla 37 es que el grupo amino libre parece determinante en la aparición de la actividad (**293g**). Las correspondientes Bases de Shiff (**295e**) ensayadas, en las que el grupo amino aparece formando los arilidenimino derivados, no presentan actividad.
- Nuevamente aparecen sustituyentes arilpiperazina en los compuestos activos.
- En general, puede decirse que los 2-aminofuranos son sistemas menos interesantes como antagonistas α_2 que los 2-amino-4*H*-piranos, ya que el tipo de actividad que desarrollan es sobre el receptor α_{2B} .

Finalmente, para el compuesto más activo **198c** se han repetido los ensayos biológicos sobre los receptores α_{2A} y α_{2C} obteniéndose así, los márgenes de exactitud del método experimental. En la Tabla 38 se recogen estos valores así como las actividades encontradas en los demás receptores ensayados.

Tabla 38. Actividades encontradas para el compuesto **198c** en los distintos receptores ensayados.

Receptor	pIC50
α_{2A}	6,93 \pm 0,12
α_{2C}	6,64 \pm 0,19
5-HT1A	< 6,00
5-HT1B	< 6,00
5-HT1D	< 6,00
D2L	< 6,00
D3	< 6,00
D4.2	< 6,00
H1	< 6,00

Como conclusión puede decirse que determinadas estructuras de 2-amino-4H-pirano y ciertas 1,4-dihidropiridinas presentan una actividad antagonista del receptor adrenérgico α_2 como antidepresivos, actividad que, aun siendo moderada, es selectiva en los receptores α_{2A} y α_{2C} , evitando los efectos secundarios producidos por los compuestos activos en α_{2B} .

Conclusiones

Los resultados obtenidos en el presente trabajo pueden resumirse en las siguientes conclusiones:

- 1.- En un primer Capítulo, se ha llevado a cabo la síntesis de sistemas de 2-amino-4*H*-pirano mediante ciclación *6-exo-dig* de 5-oxonitrilos, los cuáles contienen en su estructura diferentes farmacóforos derivados de arilpiperazinas interesantes desde el punto de vista de su actividad biológica.
- 2.- Se ha modificado sistemáticamente la sustitución sobre el esqueleto de 2-amino-4*H*-pirano obteniendo una gran variedad de estructuras finales útiles para el estudio de sus propiedades farmacológicas.
- 3.- El estudio de espectrometría de masas permite establecer como fragmentación principal una retro-Diels-Alder sobre el enlace C(2)-C(3) del anillo de pirano. Sin embargo, y de forma sorprendente, este proceso no se produce sobre el enlace C(5)-C(6) en ninguna extensión detectable.
- 4.- Se ha derivatizado el 2-amino-3-ciano-4-fenil-5-formil-4*H*-pirano mediante reacción con diferentes aminas. Los resultados obtenidos muestran la existencia de una competencia entre la adición 1,2 al grupo formilo conjugado y la adición 1,4 a dicho sistema insaturado. Aminas del tipo fenilhidrazina y *p*-tosilhidrazida dan lugar a una adición 1,2, mientras que las del tipo anilina y derivados originan una adición 1,4 que conduce a la apertura del anillo piránico para dar estructuras de 1,4-dihidropiridina *N*-sustituidas.
- 5.- Las 1,4-dihidropiridinas *N*-sustituidas muestran, en los espectros de masas, pérdidas de CONH₂ y del sustituyente en C-4 del anillo. En ningún caso experimentan la retro-Diels-Alder característica de piranos, lo que puede atribuirse a la diferente estabilidad de los fragmentos diénicos que se forman en el proceso. La estabilidad de la cetona α,β -insaturada que se forma en la retro-Diels-Alder de piranos es mayor que la del fragmento de 1-azadieno de la dihidropiridina.
- 6.- Se han preparado diferentes sistemas heterocíclicos nitrogenados por transformación de anillos de pirano en distintas condiciones de reacción.
- 7.- El tratamiento de 4*H*-piranos que contienen sendos grupos ciano en las posiciones 3 y 5 del anillo en acetato amónico y ácido acético da lugar a estructuras de 1,4-dihidropiridina. Sin embargo, cuando el pirano contiene un grupo éster en la posición 5, y en las mismas condiciones de reacción, el proceso conduce a la formación de estructuras de 2-aminopiridina, las cuáles mantienen el mismo esquema de sustitución que el 4*H*-pirano de partida. El diferente carácter atractor de electrones del grupo ciano respecto al éster puede ser la causa del diferente comportamiento encontrado entre los distintos piranos empleados.

8.- El tratamiento de 2-amino-4*H*-piranos con ácidos conduce, independientemente de su esquema de sustitución, a sistemas de dihidropiridina, las cuáles han sido posteriormente oxidadas a las correspondientes 2-piridonas mediante el empleo de 2,3-diciano-5,6-dicloro-*p*-benzoquinona (DDQ).

9.- En un segundo Capítulo, se ha abordado la síntesis de aminofuranos mediante ciclación 5-*exo-dig* de 4-oxonitrilos, generados a su vez por adición Michael del ión cianuro a los sistemas de benzoilcinamonitrilo intermedios utilizados previamente en la síntesis de 4*H*-piranos. Al igual que en éstos, también se han introducido sobre el esqueleto de furano, farmacóforos derivados de piperazina y piperidina con la finalidad de evaluar el comportamiento biológico de los furanos finales.

10.- La derivatización de los 2-aminofuranos por reacción del grupo amino con diferentes aldehídos aromáticos da lugar a los correspondientes arilideniminofuranos o bases de Schiff, cuya estabilidad resulta superior a la de furanos con el grupo amino libre. Sin embargo, todos los intentos llevados a cabo para introducir grupos cetona o éster en sustitución del ciano de la posición 4, manteniendo sustituyentes arilpiperazina en alguna de las restantes posiciones, dan lugar a la formación de compuestos de cadena abierta. Este resultado puede atribuirse a la competencia que se establece entre procesos de tipo retro-Claisen y la esperada ciclación a los aminofuranos.

11.- La reducción del enlace imínico de las bases de Schiff sintetizadas mediante el empleo de cianoborohidruro sódico conduce a la inesperada transformación del anillo de furano en estructuras de pirrolonas *N*-sustituídas. El proceso podría interpretarse asumiendo la reducción del enlace imínico, resultando una estructura altamente inestable que experimentaría una apertura de anillo y tras una posterior ciclación daría lugar, como productos finales, a las pirrolonas señaladas.

12. Se ha llevado a cabo un estudio de las propiedades biológicas de los diferentes heterociclos sintetizados, encontrándose que estructuras de 2-amino-4*H*-pirano y 1,4-dihidropiridina que contienen en su estructura sustituyentes *N*-metilpiperazinilfenil presentan una actividad moderada como antagonistas del receptor adrenérgico α_2 implicado en procesos de depresión. Dicha actividad es selectiva en los receptores α_{2A} y α_{2C} , evitando los efectos secundarios producidos por los compuestos activos en α_{2B} .

