

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTA DE FARMACIA

Ponente: Sr. Dr. _____

TRIBUNAL

Presidente: Sr. Dr. J. Viente Sinisterra Gago

Vocal: Sr. Dr. M^{ca} Luz Lopez Rodriguez

Vocal: Sr. Dr. Margarita Para Alvarez

Vocal: Sr. Dr. Roberto Pelliciani

Secretario: Sr. Dr. Mercedes T. Grande

**SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE DIAZAQUINOMICINA A
DERIVADOS DE
1,8-DIAZANTRACENO-2,9,10-TRIONA**

TESIS DOCTORAL

M^a PILAR LÓPEZ-ALVARADO GUTIÉRREZ

Madrid, 1995.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTA DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA

**SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE DIAZAQUINOMICINA A
DERIVADOS DE
1,8-DIAZANTRACENO-2,9,10-TRIONA**

Memoria que para optar al Grado de Doctor de Farmacia presenta

M^a Pilar LÓPEZ-ALVARADO GUTIÉRREZ

Director: Dr. D. José Carlos Menéndez Ramos.

Madrid, Noviembre de 1995.



FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA
Y FARMACÉUTICA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
CIUDAD UNIVERSITARIA
28040 MADRID

DÑA. CARMEN AVENDAÑO LÓPEZ, CATEDRÁTICA Y DIRECTORA DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA DE LA FACULTAD DE FARMACIA EN LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

CERTIFICA: Que el trabajo contenido en la presente Memoria bajo el título de:

"SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE DIAZAQUINOMICINA A
DERIVADOS DE 1,8-DIAZAANTRACENO-2,9,10-TRIONA"

que para optar al Grado de Doctor en Farmacia presenta **DÑA. M^a PILAR LÓPEZ-ALVARADO GUTIÉRREZ**, ha sido realizado en los laboratorios de este Departamento bajo la dirección del Dr. D. José Carlos Menéndez Ramos, Profesor Titular del Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica de la Facultad de Farmacia.

Y para que conste donde proceda, expido y firmo el presente certificado en Madrid a veintitres de Octubre de mil novecientos noventa y cinco.

Fdo. Carmen Avendaño López.

ÍNDICE

1.- INTRODUCCIÓN.	1
1.1.- Quinonas naturales con actividad antitumoral.	3
1.2.- Diazaquinomicina A.	7
1.3.- Objetivos.	10
2.- SÍNTESIS DE 2,5,8(1H)-QUINOLINATRIONAS.	13
2.1.- Revisión bibliográfica.	15
2.2.- Síntesis de 2,5,8(1H)-quinolinatrionas: Objetivos de nuestro trabajo.	28
2.3.- Síntesis de β -oxotioésteres.	43
2.3.1.- Optimización de la síntesis del acetotioacetato de <i>S-terc</i> butilo.	51
2.3.2.- Funcionalización del acetotioacetato de <i>S-terc</i> butilo.	53
<i>a) Reacciones de alquilación.</i>	53
<i>b) Reacción de acilación.</i>	56
<i>c) Reacción de arilación.</i>	57
<i>d) Intento de carbamoilación.</i>	58
<i>e) Intento de fluoración.</i>	59
2.3.3.- Tautomería oxo-enol en los β -oxotioésteres sintetizados.	61
2.4.- Síntesis de 2,5-dimetoxi- β -oxoanilidas.	71
2.5.- Reacción de Knorr y oxidación. Síntesis de 2,5,8(1H)-quinolinatrionas sustituidas en 3 y 4.	81
2.5.1.- Ciclación de β -oxoanilidas: Reacción de Knorr	81

2.5.2.- Oxidación a quinona del sistema de dimetoxicarboestirilo.	87
2.5.2.1.- Antecedentes.	87
2.5.2.2.- Oxidación de 2(1H)-quinolinonas.	90
2.6.- Síntesis de 1-aril y 3-aril-2,5,8(1H)-quinolinatrionas.	99
2.6.1.- Introducción.	99
2.6.2.- Arilación de compuestos nitrogenados: Antecedentes.	102
2.6.3.- Estudios preliminares a la obtención de aril-2,5,8(1H)-quino- linatrionas: N-Arilación de amidas por triacetatos de arilplomo.	114
2.6.4.- Síntesis de 1-aril y 3-aril-2,5,8(1H)-quinolinatrionas.	127
2.6.5.- N-Arilación de azoles por triacetatos de arilplomo.	148
3.- SÍNTESIS DE 1,8-DIAZANTRACENO-2,9,10-TRIONAS.	160
3.1.- 1-Azadienos en procesos hetero Diels-Alder.	161
3.1.1.- Introducción.	161
3.1.2.- 1-Azadienos en reacciones Diels-Alder de demanda electrónica inversa.	163
3.1.3.- 1-Azadienos en reacciones Diels-Alder de demanda electrónica normal.	164
3.1.4.- Reactividad de 1-azadienos frente a quinolinaquinonas.	168
3.2.- Reactividad de 2,5,8(1H)-quinolinatrionas frente a 1-dimetilamino-1- azadienos.	169
4.- ESTUDIOS BIOLÓGICOS	189
5.- PARTE EXPERIMENTAL.	199
5.1.- Alquilación de 3-oxotiobutanoato de <i>S</i> -tercbutilo en C ₂ .	206
5.1.1.- Alquilación con yoduro de metilo.	207
5.1.2.- Alquilación con bromuro de bencilo.	209
5.1.3.- Alquilación con bromuro de alilo.	211
5.2.- Alquilación de 3-oxotiobutanoato de <i>S</i> -tercbutilo en C ₄ .	213
5.3.- Metilación en un solo paso de 3-oxotiobutanoato de <i>S</i> -tercbutilo	

en C ₂ y C ₄ .	218
5.4.- Alquilación en C ₂ de otros β-oxotioésteres.	220
5.5.- Acetilación de 3-oxotiobutanoato de <i>S-terc</i> butilo en C ₂ .	222
5.6.- Arilación de 3-oxotiobutanoato de <i>S-terc</i> butilo en C ₂ .	225
5.7.- Carbamoilación de 3-oxotiobutanoato de <i>S-terc</i> butilo en C ₂ .	226
5.8.- Fluoración de 3-oxotiobutanoato de <i>S-terc</i> butilo en C ₂ .	227
5.9.- Síntesis general de 2',5'-dimetoxi-3-oxoanilidas.	230
5.10.- Síntesis general de 5,8-dimetoxicarboestirilos.	244
5.11.- Síntesis general de 2,5,8(1 <i>H</i>)-quinolinatrionas a partir de 5,8-dimetoxi-carboestirilos.	254
5.12.- Síntesis general de amidas <i>N</i> -ariladas.	262
5.13.- Síntesis general de carboestirilos arilados en 1 y/o 3.	284
5.13.1.- Arilación del carboestirilo.	285
5.13.2.- Arilación del 5-metoxicarboestirilo.	286
5.13.3.- Arilación del 8-metoxicarboestirilo.	290
5.13.4.- Arilación del 5,8-dimetoxicarboestirilo.	293
5.14.- Desmetilación de 5- y 8-metoxicarboestirilos.	294
5.15.- Síntesis de 1-aril y 3-aril-2,5,8(1 <i>H</i>)-quinolinatrionas.	299
5.16.- Método general para la <i>N</i> -arilación de azoles.	304
5.17.- Método general para la <i>N</i> -arilación de aniones de azoles.	315
5.18.- Reacción de Diels-Alder entre 1-dimetilamino-1-azadienos y 2,5,8(1 <i>H</i>)-quinolinatrionas. Método general.	327
5.18.1- Síntesis de 1-azadienos. Método general.	327
5.18.2- Cicloadiciones con la dimetilhidrazona de la metacroleína.	329
a) Reacción con la 3,4-dimetil-1 <i>H</i> -2,5,8-quinolinatriona.	329
b) Reacción con la 3-bencil-4-metil-1 <i>H</i> -2,5,8-quinolinatriona	331
c) Reacción con la 4-etil-1 <i>H</i> -2,5,8-quinolinatriona	332
d) Reacción con la 4-(2-feniletíl)-1 <i>H</i> -2,5,8-quinolinatriona	336
e) Reacción con la 4-(3'-butenil)-1 <i>H</i> -2,5,8-quinolinatriona	337
f) Reacción con la <i>N</i> -(<i>p</i> -tolil)-1 <i>H</i> -2,5,8-quinolinatriona	338
g) Reacción con la 3-(<i>p</i> -tolil)-1 <i>H</i> -2,5,8-quinolinatriona.	342
5.18.3- Cicloadiciones con la dimetilhidrazona del crotonaldehído.	343
a) Reacción con la 3,4-dimetil-1 <i>H</i> -2,5,8-quinolinatriona	343

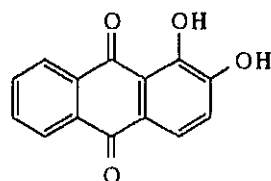
Indice.

<i>b) Reacción con la 4-etil-1H-2,5,8-quinolinatriona</i>	345
<i>c) Reacción con la 4-propil-1H-2,5,8-quinolinatriona</i>	347
<i>d) Reacción con la N-(p-tolil)-1H-2,5,8-quinolinatriona</i>	350
<i>e) Reacción con la 3-(p-tolil)-1H-2,5,8-quinolinatriona</i>	351
5.18.4- Cicloadiciones con la dimetilhidrazona del 2-metil-2-hexenal	352
5.19.- Oxidación de 5,8-dihidro diazaantraceno-2,9,10-trionas.	356
6.- ESPECTROS	363
7.- CONCLUSIONES	453

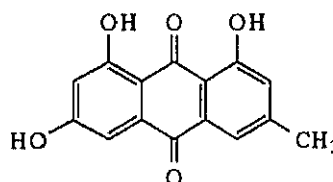
1 - INTRODUCCIÓN.

1.1.- QUINONAS NATURALES CON ACTIVIDAD ANTITUMORAL.

Los productos naturales con estructura quinónica son bien conocidos desde los momentos iniciales de la fitoquímica, existiendo fundamentalmente dos tipos de estructuras: los derivados de naftoquinona y los de antraquinona. Estos últimos son, sin duda, los que han encontrado un número mayor de aplicaciones; así, por una parte, algunos derivados de antraquinona, como la alizarina, se han empleado como colorantes rojos desde la antigüedad¹. Además, el uso como laxantes de la raíz de ruibarbo (*Rheum officinalis*) y otras drogas vegetales se basa en la presencia en ellas de determinadas antraquinonas, como la emodina.



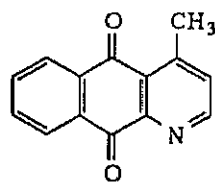
Alizarina
(*Rubia tinctorum*)



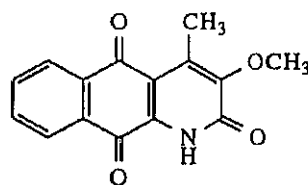
Emodina
(*Rheum officinalis*,
Rumex spp, *Rhamnus* spp.)

En los últimos años se ha producido un espectacular desarrollo de la química de las quinonas heterocíclicas² promovido, sobre todo, por el interés de sus propiedades biológicas. Dentro de esta línea, se ha descrito el aislamiento a partir de fuentes naturales de algunas 1-azaantraquinonas, entre ellas los alcaloides cleistofolina³ y dielsiquinona⁴ y los pigmentos de hongos fomazarina e isofomazarina⁵.

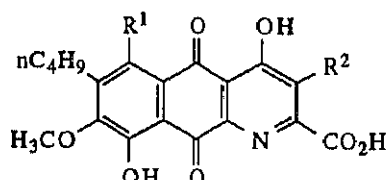
-
- 1 P. F. Gordon, P. Gregory, *Organic Chemistry in Colour*, Springer Verlag, 1987.
 - 2 a) R. W. Middleton, J. Parridge, "Heterocyclic Quinones", en S. Patai, Z. Rappoport (eds.), *The Chemistry of the Quinonoid Compounds*, vol. 2, 1019. John Wiley and Sons (1988). b) M. Tisler, "Heterocyclic Quinones", en A. R. Katritzky (ed.), *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 45, 90 (1989). c) R. H. Thomson, en J. Apsimon (ed.), *The Total Synthesis of Natural Products*, vol. 8, p. 311. Academic Press (1992).
 - 3 P. G. Waterman, J. Muhammad, *Phytochemistry*, 24, 523 (1985).
 - 4 M. O. F. Soulat, A. E. G. Santane, A. B. de Oliveira, G. D. de Oliveira, *Phytochemistry*, 25, 1691 (1986).
 - 5 D. W. Cameron, K. R. Deutcher, G. I. Pentrill, D. E. Hunt, *Aust. J. Chem.*, 35, 1451 (1982).



Cleistofolina



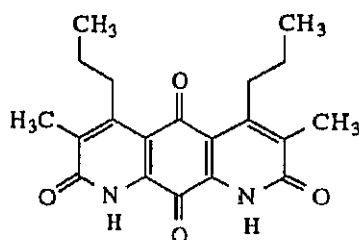
Dielsiquinona



$R^1 = H$ $R^2 = OH$ Fomazarina

$R^1 = OH$ $R^2 = H$ Isofomazarina

Por otra parte, el antibiótico diazaquinomicina A⁶, que está relacionado directamente con los objetivos de este trabajo, es el único producto natural con estructura de 1,8-diazaantraquinona.



Diazaquinomicina A

Una propiedad común a muchos derivados quinónicos es su actividad antitumoral. Es de gran interés la descrita para los antibióticos de la familia de las antraciclinas⁷, como la adriamicina y la daunomicina. Otras quinonas naturales con propiedades antitumorales son la mitomicina C⁸, larreantina⁹, saframycinas¹⁰, estreptonigrina y lavendamicina¹¹, así como algunas iminoquinonas, como la wakayina¹² y la anfidmedina¹³. Este último compuesto es uno de los muchos derivados naturales del sistema de piridoacridina¹⁴ con

6 a) S. Omura, Y. Iwai, K. Hinotozawa, H. Tanaka, Y. Takahashi, A. Nakagawa, *J. Antibiotics*, **35**, 1425 (1982). b) S. Omura, A. Nakagawa, H. Aoyama, K. Hinotozawa, H. Saro, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3643 (1983).

7 C. C. Cheng, R. K. Y. Zee-Cheng, en G. P. Ellis, G. B. West (eds): *Progress in Medicinal Chemistry*, **20**, 83 (1983).

8 Y. Kishi, *J. Nat. Prod.*, **42**, 551 (1979).

9 M. F. Comber, M. V. Sargent, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2783 (1991).

10 R. M. Williams, T. Glinka, M. E. Flanagan, R. Gallegos, H. Coffman, D. Pei, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 733 (1992).

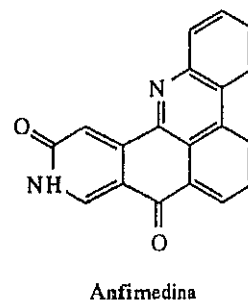
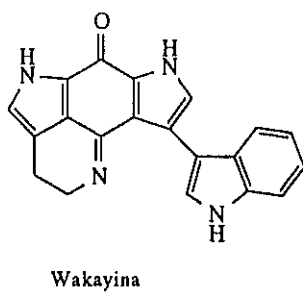
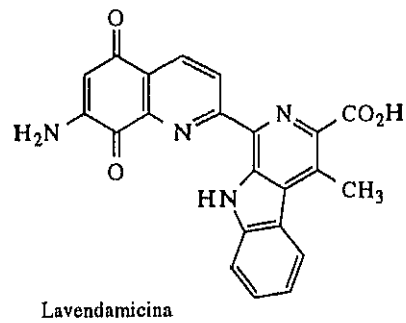
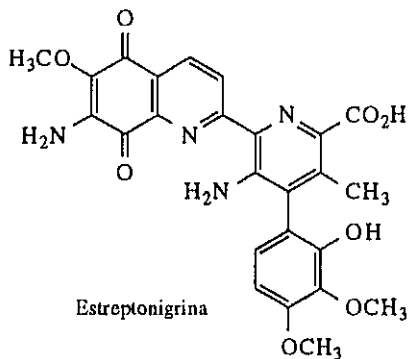
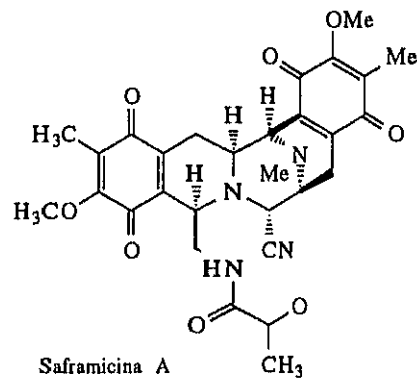
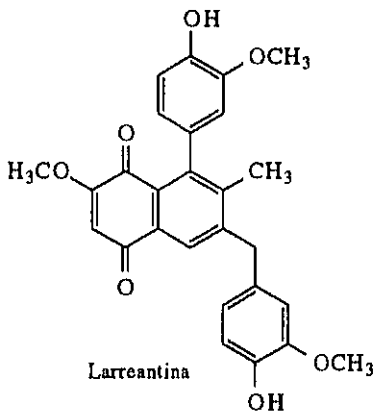
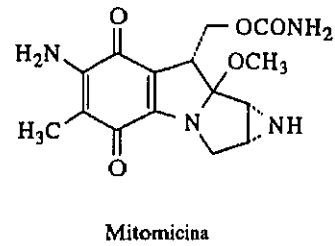
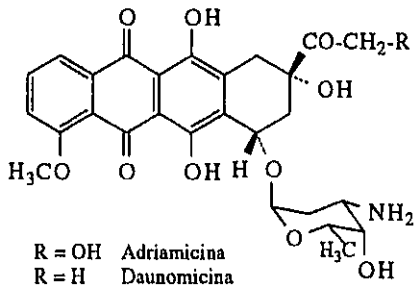
11 a) S. J. Gould, S. M. Weinreb, *Progress Chem. Nat. Prod.*, **41**, 77 (1982). b) S. M. Weinreb, en T. Lindberg (ed): *Strategies and Tactics in Organic Synthesis*, **1**, 385. Academic Press (1984). c) D. L. Boger, en T. Lindberg (ed.). *Strategies and Tactics in Organic Synthesis*, **2**, 2 (1989). d) W. A. Remers. *The Chemistry of Antitumour Antibiotics*, cap. 7. John Wiley and Sons (1988).

12 B. R. Copp, C. M. Ireland, L. R. Barrows, *J. Org. Chem.*, **56**, 4596 (1991).

13 C. Subramanyam, M. Noguchi, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, **54**, 5580 (1989).

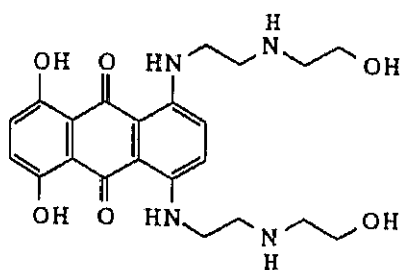
14 a) M. Alvarez, M. Salas, J. A. Joule, *Heterocycles*, **32**, 759 (1991). b) M. Alvarez, J. A. Joule, *Heterocycles*, **34**, 2385 (1992). c) T. F. Molinski, *Chem. Rev.*, **93**, 1825 (1993). d) Jun'ichi, M. Ishibashi, *Chem. Rev.*, **93**, 1753 (1993).

actividad antitumoral que han sido estudiados durante los últimos diez años, habiéndose especulado con la idea de que la producción de metabolitos citotóxicos puede ser un mecanismo de defensa de determinados organismos marinos^{14a}.

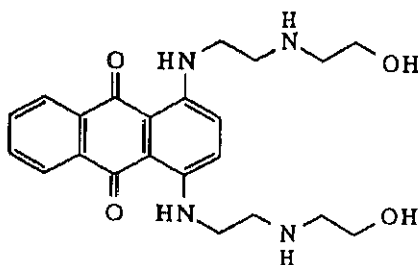


Introducción.

Los estudios sobre el mecanismo de acción de estos antitumorales naturales han llevado a teorías muy interesantes desde el punto de vista del diseño de nuevos agentes activos¹⁵. Así, la investigación sobre la actividad antitumoral de la mitomicina ha permitido postular el mecanismo conocido como "alquilación reductora", que permite predecir dicha actividad en estructuras de tipo metilenquinona¹⁶. Análogamente, las investigaciones sobre la relación estructura-actividad en las antraciclina condujeron al desarrollo de la mitoxantrona y ametantrona¹⁷.



Mitoxantrona



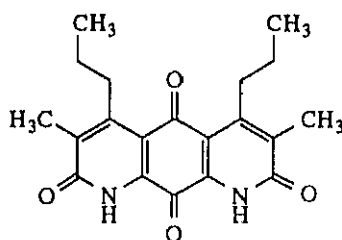
Ametantrona

- 15 a) W. A. Remers, *J. Nat. Prod.*, **48**, 173 (1985). b) J. T. Fischer, P. A. Aristoff, *Progress Drug Res.*, **32**, 108 (1988). c) R. B. Silverman, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, capítulos 6 y 8. Academic Press (1992).
- 16 a) T. S. Lin, B. A. Teicher, A. C. Sartorelli, *J. Med. Chem.*, **23**, 1237 (1980). b) K. Ramakrishnam, J. Fischer, *J. Med. Chem.*, **29**, 1215 (1986). c) E. B. Skibo, *J. Org. Chem.*, **51**, 522 (1986). d) E. B. Skibo, J. H. Gilchrist, *J. Org. Chem.*, **53**, 4209 (1988). e) R. H. Lemus, E. B. Skibo, *J. Org. Chem.*, **53**, 6099 (1988). f) R. J. Drierbergen, J. den Hartigh, J. J. M. Haalthmis, A. Hulshoff, W. J. van Oort, S. J. P. Kelder, W. Verbamm, D. N. Reinhardt, M. Bor, W. E. van der Linden, *Anal. Chim. Acta*, **232**, 251 (1991). g) R. C. Boruah, E. Skibo, *J. Med. Chem.*, **37**, 1625 (1994).
- 17 C. C. Cheng, R. K. Y. Zee-Cheng, en G. P. Ellis, G. B. West (eds): *Progress in Medicinal Chemistry*, **20**, 83 (1983).

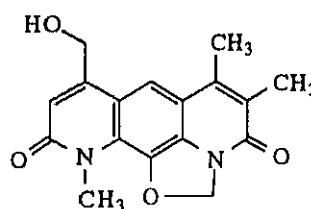
1.2.- DIAZAQUINOMICINA A.

Durante el estudio rutinario de la actividad como antimetabolitos de una serie de productos secundarios del metabolismo bacteriano, el grupo de Omura¹⁸ aisló de una cepa de *Streptomyces* un compuesto con actividad sobre las bacterias Gram positivas, que fue denominado diazaquinomicina A. Este nuevo antibiótico demostró la propiedad de comportarse como un antagonista del ácido fólico; investigaciones posteriores¹⁹ probaron que este efecto se debía a inhibición de la timidilato sintetasa bacteriana.

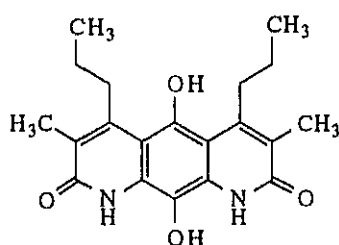
La estructura de la diazaquinomicina A resultó ser especialmente interesante, por tratarse de la primera vez que se encontraba en un producto natural la unidad de 1,8-diaza-2,7,9,10-antracenotetraona, si bien el antibiótico nibomicina²⁰ tiene una estructura relacionada. Un producto minoritario aislado del mismo cultivo resultó ser la hidroquinona derivada de la reducción de la diazaquinomicina A, y recibió, por tanto, el nombre de diazaquinomicina B.



Diazaquinomicina A



Nibomicina



Diazaquinomicina B

El mecanismo de acción de la diazaquinomicina A es muy interesante desde el punto de vista del diseño de nuevos antitumorales, ya que la timidilato sintetasa cataliza la

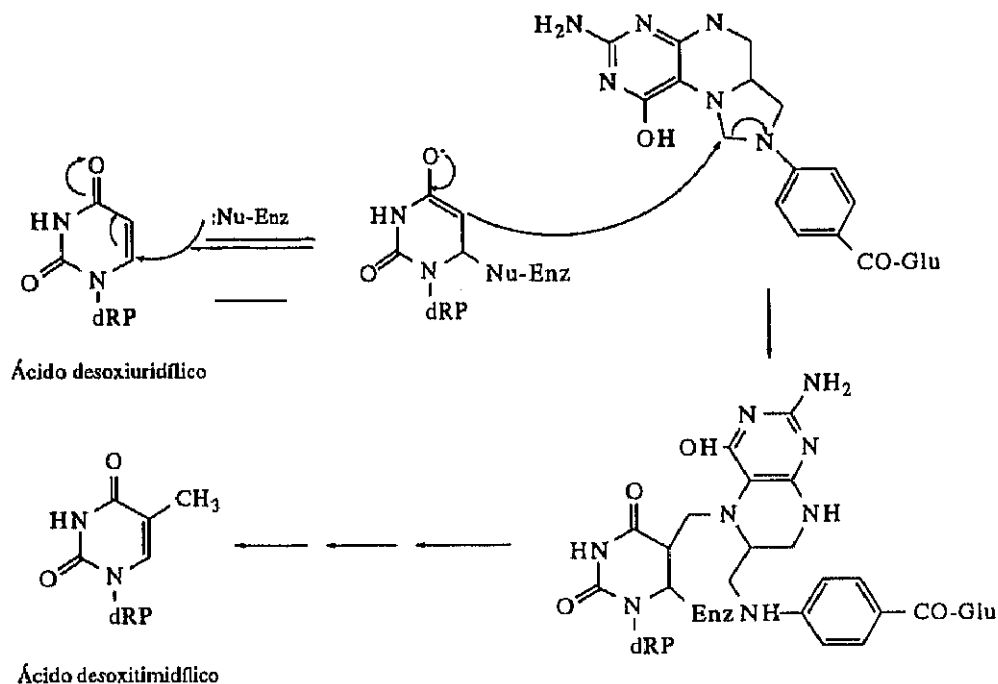
18 S. Omura, *Microbiol. Rev.*, **50**, 259 (1986).

19 a) S. Omura, M. Murata, K. Kimura, S. Matsakura, T. Nishihara, H. Tanaka, *J. Antibiotics*, **38**, 1016 (1985). b) M. Murata, T. Miyasaka, H. Tanaka, S. Omura, *J. Antibiotics*, **38**, 1025 (1985).

20 a) R. L. Rinehart, G. Leadbetter, R. A. Larson, R. M. Forbis, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 6994 (1970). b) R. M. Forbis, R. L. Rinehart, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 5003 (1973). c) H. Lee, W. K. Anderson, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 4405 (1991)

Introducción.

metilación del uracilo a timina, que es una de las etapas limitantes de la biosíntesis de las bases pirimidínicas. El mecanismo molecular generalmente aceptado para la transformación del ácido desoxiuridílico en desoxitimidílico²¹ supone un ataque nucleofílico de la enzima a la posición 6 del uracilo, lo cual facilita el ataque posterior del carbono 5 sobre el grupo metileno del ácido 5, 10-metilentetrahidrofólico, que es el agente metilante.



Como consecuencia de este mecanismo, los planteamientos tradicionales en la búsqueda de inhibidores de timidilato sintetasa se han basado en:

a) *Analogía con el sustrato*, lo que ha dado lugar al 5-fluorouracilo, su 2'-desoxirribonucleósido (floxuridina) y sus profármacos²².

b) *Analogía con el cofactor*. Así, se han descrito numerosos derivados y análogos del ácido tetrahidrofólico con capacidad de inhibir la timidilato sintetasa²³.

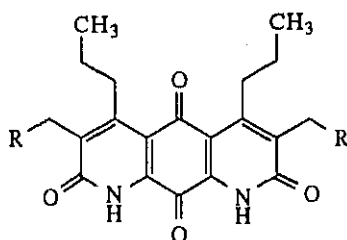
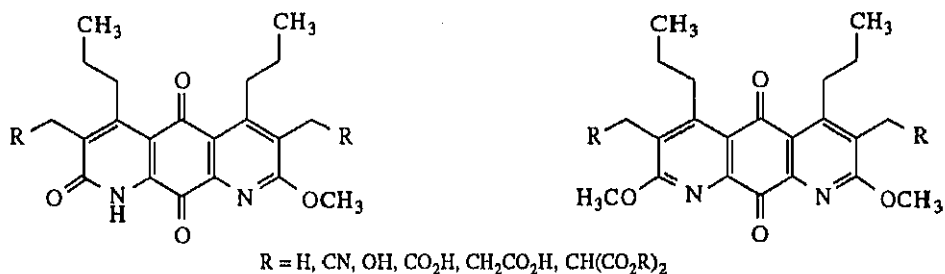
Debido al reducido número de tipos de estructuras con capacidad de inhibir la timidilato sintetasa, el descubrimiento de la diazaquinomicina resulta de gran interés, por tratarse potencialmente de una nueva cabeza de serie. La diazaquinomicina como tal no es activa como antitumoral, lo que se ha atribuido a problemas de absorción debidos a su

21 a) C. Walsh. *Enzymatic Reaction Mechanisms*. W. H. Freeman (1979). b) H. Dugas. *Bioorganic Chemistry. A Chemical Approach to Enzyme Action* (2^a ed.). Springer Verlag (1989).

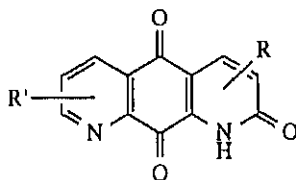
22 J. B. Hobbs. "Enzymes and Other Molecular Targets", en P. G. Sammes (ed.): *Comprehensive Medicinal Chemistry*, 2, 299 (C. Hansch, coordinador general). Pergamon Press (1990).

23 a) K. Pawelecak, T. R. Jones, M. Kempny, A. L. Jackman, D. R. Newel, L. Kryzanowski, B. Rzeszotarska, *J. Med. Chem.*, 32, 160 (1989). b) E. C. Taylor, W. B. Young, R. Chaudhari, H. H. Patel, *Heterocycles*, 36, 1897 (1993).

baja solubilidad acuosa. Pese a ello, las investigaciones realizadas sobre su manipulación estructural han sido muy escasas. Así, el grupo de Omura²⁴ ha descrito la preparación de los derivados semisintéticos que se representan a continuación, de cuyo estudio ha concluido que es indispensable la presencia de un sistema de doble lactama para que exista inhibición de timidilato sintetasa y actividad antitumoral *in vitro*.



Por otra parte, nuestro grupo está desarrollando un proyecto destinado a la preparación de análogos de diazaquinomicina basado fundamentalmente en procesos de cicloadición sobre derivados de carbostirilquinona²⁵. Algunos de los análogos monolactámicos de diazaquinomicina así obtenidos, cuya estructura general se representa a continuación, han presentado, pese a los datos de Omura, una excelente actividad citotóxica *in vitro*, con valores de CI₅₀ unas 30 veces inferiores al de diazaquinomicina y 200 veces inferiores al de 5-fluorouracilo. Los resultados de actividad antitumoral *in vitro* han sido también excelentes, con valores de CI₅₀ del orden de 10⁻⁸ M en los tumores estudiados²⁶.



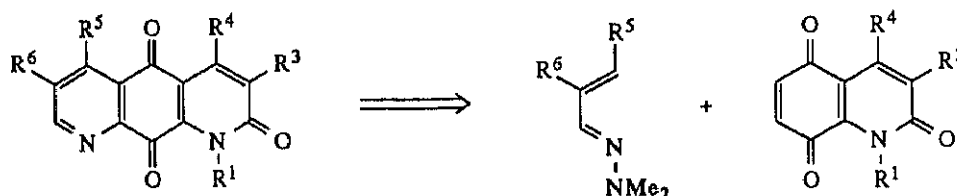
24 K. Tsuzuki, T. Yakozuka, M. Murata, H. Tanaka, S. Omura, *J. Antibiotics*, **42**, 727 (1989).

25 a) C. Gesto, E. de la Cuesta, C. Avendaño, *Tetrahedron*, **45**, 4477 (1989). b) J. M. Pérez, L. Vidal, M. T. Grande, J. C. Menéndez, C. Avendaño, *Tetrahedron*, **50**, 7923 (1994). c) J. M. Pérez, J. C. Menéndez, C. Avendaño, *Tetrahedron*, **51**, 6573 (1995).

26 a) C. Gesto, E. de la Cuesta, C. Avendaño, F. Emling, *J. Pharm. Sci.*, **815** (1992). b) C. Avendaño, M. A. Alonso, M. Espada, D. García-Grávalos, J. C. Menéndez, B. Ocaña, J. M. Pérez, Eur. Pat. Appl. EP 574,195 (15-12-1993). *Chem. Abstr.*, **120**, 270358e (1994).

1.3.- OBJETIVOS.

Sobre los antecedentes descritos anteriormente, se ha planteado una generalización de la síntesis de análogos monolactámicos de diazaquinomicina con estructura de 1,8-diazaantraceno-2,9,10-triona a través de reacciones de tipo hetero Diels-Alder entre 1-azadienos y carbostirilquinonas:



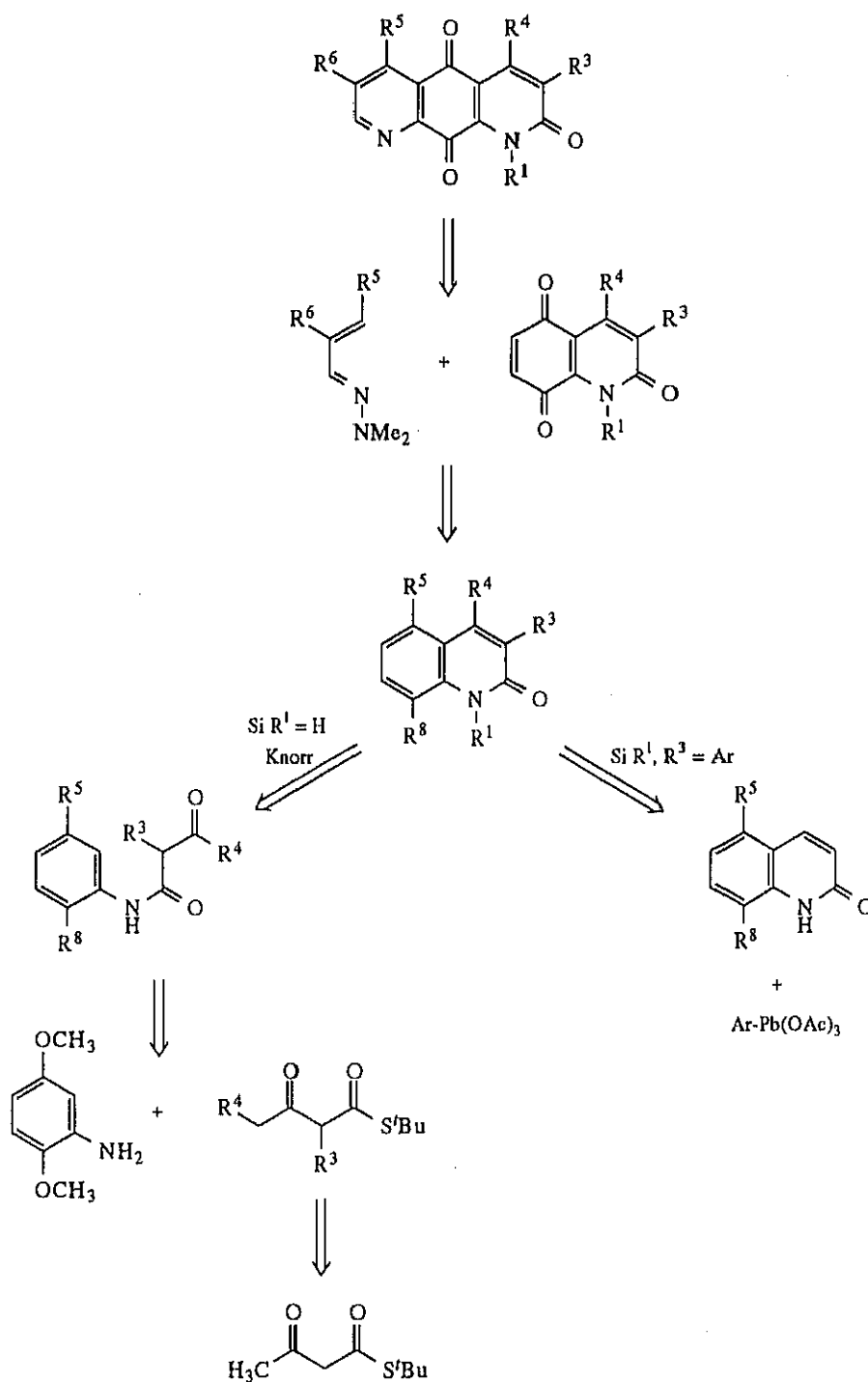
La principal limitación de una desconexión de este tipo radica en la escasez de métodos bibliográficos que permitan la síntesis de las quinonas de partida. Aunque nuestro grupo ha desarrollado algunas reacciones de este tipo, la mayor parte de ellas permiten únicamente el acceso a derivados 3-sustituídos del sistema de carbostirilquinona. Por tanto, para poder disponer de la mayor variación estructural posible en los sustituyentes R³ y R⁴ se consideró necesaria la puesta a punto de un método general de síntesis de sistemas de carbostirilquinona sustituidos en la posiciones 3 y 4. Este objetivo se llevó a cabo a través de la β-oxoacilación de 2,5-dimetoxianilina con β-oxotioésteres seguida de ciclación de Knorr y desmetilación oxidativa, y se desarrolla en los apartados 2.3, 2.4 y 2.5.

Por otra parte, la introducción de sustituyentes voluminosos y altamente lipófilos, como los grupos arilo, es una estrategia habitual en la búsqueda de fármacos antagonistas de un determinado receptor, y se basa en la posibilidad de que dichos grupos proporcionen lugares de anclaje a zonas del receptor adyacentes al sitio activo, dando lugar a complejos más estables que los que forma el sustrato natural. Además, algunos 5-aril derivados del sistema de 1,8-diazaantraceno-2,9,10-triona han mostrado, además de excelente actividad *in vitro* contra numerosos tipos de tumores, una interesante selectividad hacia células de carcinoma de colon, uno de los tumores menos sensibles a la quimioterapia²⁷. Por estas razones, se ha considerado interesante poner a punto la preparación de 1-aril y 3-aril derivados de dicho sistema. Como se describe en el apartado

27 a) G. R. Pettit, W. C. Fleming, K. D. Paull, *J. Org. Chem.*, **33**, 1089 (1968). b) C. Avendaño, C. Gesto, E. de la Cuesta, *Synthesis*, 727 (1991). c) M. M. Blanco, C. Avendaño, N. Cabezas, J. C. Menéndez, *Heterocycles*, **36**, 1387 (1993). d) M. A. Alonso, M. M. Blanco, C. Avendaño, J. C. Menéndez, *Heterocycles*, **36**, 2315 (1993). e) O. Martín, E. de la Cuesta, C. Avendaño, *Tetrahedron*, **51**, 7547 (1995). f) P. Ferrer, C. Avendaño, M. M. Söllhuber, *Liebigs Ann. Chem.*, en prensa.

2.6, la consecución de este objetivo ha requerido la puesta a punto de la arilación de nitrógenos amídicos por ariltriacetatos de plomo. El carácter novedoso de esta metodología nos ha inducido a estudiar su extensión a sistemas nitrogenados heterocíclicos.

Se resumen a continuación las principales estrategias utilizadas en este trabajo.



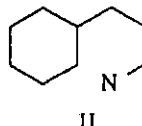
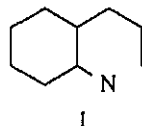
**2 - SÍNTESIS DE
2,5,8(1*H*)-QUINOLINATRIONAS.**

2.1.- REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE MÉTODOS DE SÍNTESIS DE DERIVADOS DE CARBOSTIRILO.

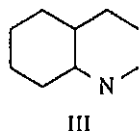
Se designan como "carbostirilos" los derivados de 1H-quinolin-2-ona, que es el tautómero predominante en el sistema de 2-hidroxiquinolina. Existen numerosas revisiones sobre los diferentes aspectos de la síntesis de derivados de quinolina¹, pero ninguna que contemple las principales rutas adaptables a la síntesis de derivados de carbostirilo, por lo que resumiremos a continuación dichos métodos. De acuerdo con la forma de construcción de este sistema, pueden agruparse de la siguiente manera:

-Formación de un enlace

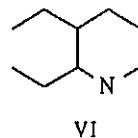
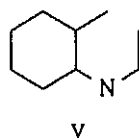
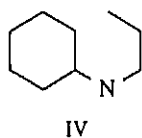
α respecto al N



β respecto al N

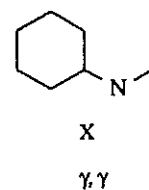
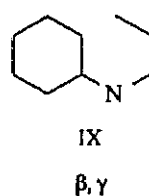
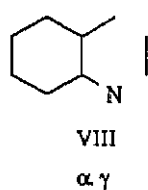
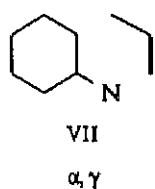


γ respecto al N

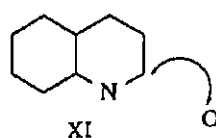


¹ a) G. Jones, en J. Boulton y A. McKillop (eds.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 2, 395. (A. R. Katritzky, C. W. Rees, coordinadores generales). Pergamon Press, (1984). b) P. A. Claret, A. G. Osborne, en G. Jones (ed.), *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 32(2), 1. John Wiley and Sons (1982). c) J. V. Greenhill, en Quinolines, 32(3), *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, John Wiley and Sons (1990).

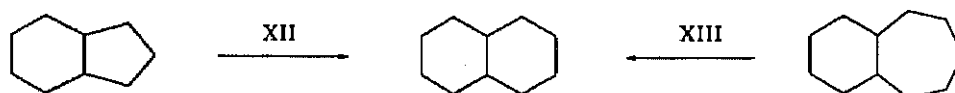
-Formación de dos enlaces



-Funcionalización de otras quinolinas



-Transformación de otros ciclos



Así los principales tipos de reacciones que permiten el acceso a sistemas de carbostirilo son:

- Métodos que crean un enlace:

Tipo I:

2.1.1.- Ciclación de derivados de ácidos *o*-nitrocinámicos.

Tipo II:

2.1.2.- Ciclación de cinamamidas y compuestos relacionados.

Tipo III:

2.1.3.- Ciclación intramolecular de *N*-(*o*-acilaril) carbamatos.

Tipo IV:

2.1.4.- Ciclación de *N*-arilacrilamidas.

Tipo V:

2.1.5.- Condensación intramolecular de *o*-acilanilidas. Síntesis de Camps.

2.1.6.- Ciclación de (*o*-acilamino) cinamatos.

2.1.7.- Ciclación de sales de 2-(α -oxoacilamino) benciltrifenilfosfonio.

2.1.8.- Ciclación de arilaminocarbamoil alenos.

2.1.9.- Alquilaciones intramoleculares de Friedel-Crafts.

2.1.10.- Síntesis de Knorr.

2.1.11.- Ciclación de malondianilidas.

Tipo VI:

2.1.12.- Ciclación de 5-acil-6-(dialquilaminoetil)-2-piridonas.

- Métodos que crean dos enlaces:

Tipo VII:

2.1.13.- Reacción entre enaminas y propiolatos.

2.1.14.- Reacción de Heck entre *o*-halogenoanilidas y derivados de ácido α,β -insaturados.

Tipo VIII:

2.1.15.- Reacción de Friedländer.

2.1.16.- Reacción entre anhídridos isatoicos y compuestos con metileno activo.

Tipo IX:

2.1.17.- Ciclación de isocianatos de arilo.

Tipo X:

2.1.18.- Reacción de Vilsmeier-Haack de anilidas.

Síntesis de 2,5,8(1H)-quinolinatrionas.

- Otros métodos:

Tipo XI:

2.1.19.- Funcionalización de otros derivados de quinolina.

Tipo XII:

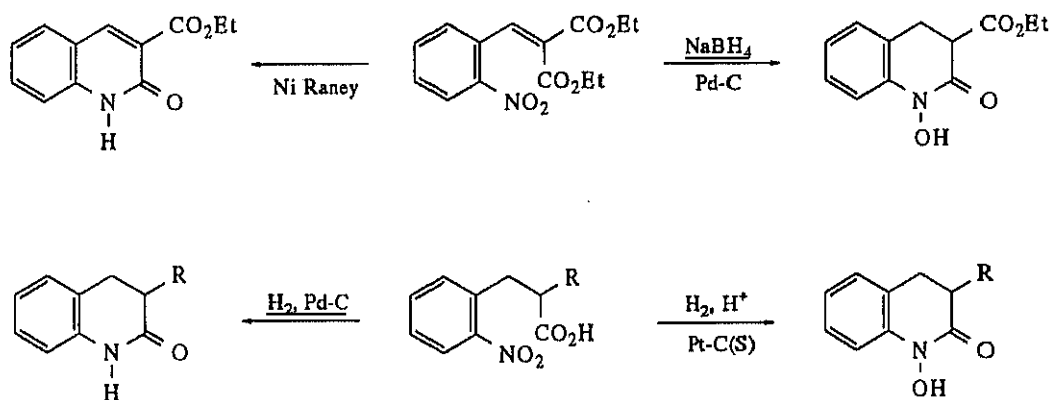
2.1.20.- Reacciones de expansión de anillo.

Tipo XIII:

2.1.21.- Reacciones de contracción de anillo.

2.1.1.- Ciclación de derivados de ácidos *o*-nitrocinámicos.

La reducción de ácidos *o*-nitrocinámicos o sus derivados conduce, en función del catalizador empleado, a derivados de carbostirilo o 1-hidroxi-3,4-dihidrocarbostirilo². Análogamente la hidrogenación de ácidos β-(*o*-nitrofenil) propiónicos puede controlarse a través de cambios en el catalizador para que produzca 3,4-dihidrocarbostirilos³ o sus 1-hidroxi derivados⁴.

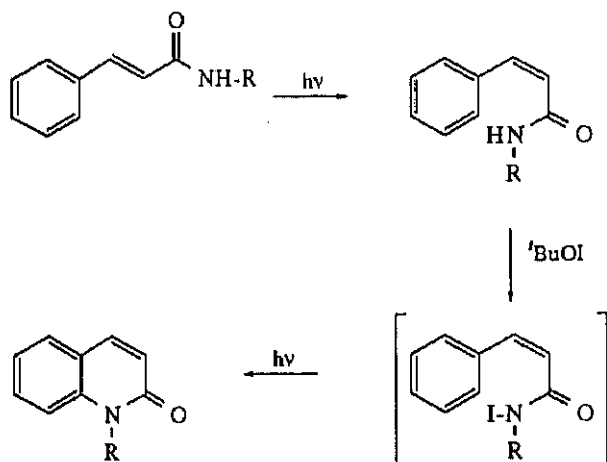


2.1.2.- Ciclación de cinamamidas y compuestos relacionados.

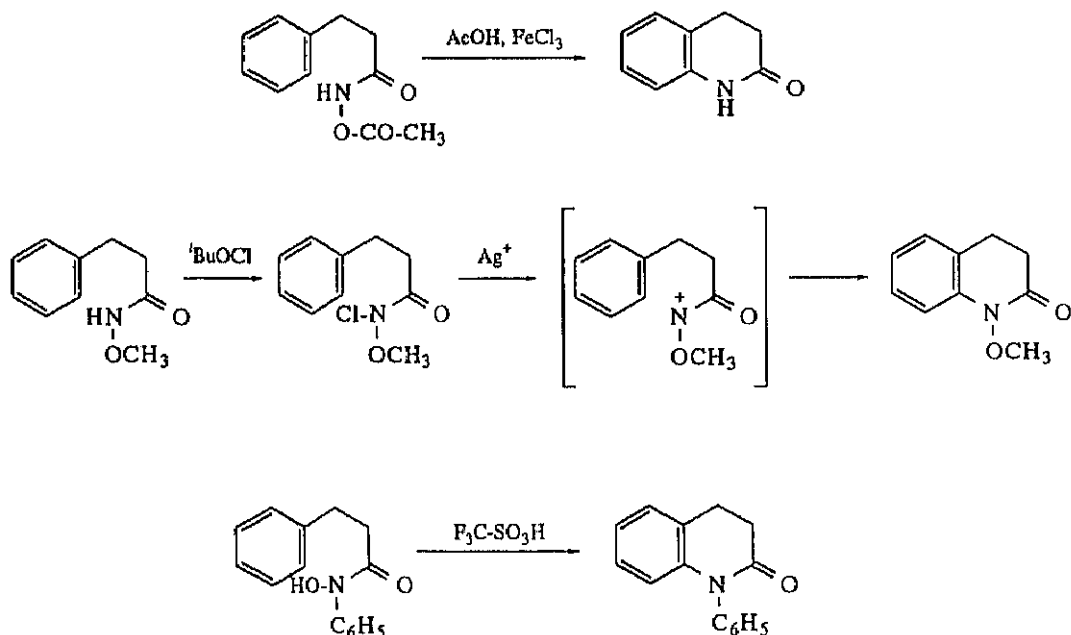
Compuestos derivados de *cis*-*N*-alquilcinamamida pueden ciclarse por vía fotoquímica en presencia de hipoyodito de *ter*cbutilo, con *N*-yodoamidas como intermedios. Pueden emplearse también isómeros *trans*, ya que se isomerizan en las condiciones de reacción^{5,6}:

- 2 R. T. Coutts, *J. Chem. Soc.(C)*, 713 (1969).
- 3 a) G. Decodts, M. Wakselman, *Eur. J. Med. Chem.*, 18, 107 (1983). b) M. Tomiura, E. Yo, H. Ogawa, S. Yamashita, Y. Yabuuchi, K. Nakagawa, *Chem. Pharm. Bull.*, 34, 682, (1986). c) R. S. Mali, V. J. Yadav, *Synthesis*, 82, (1984). d) L.-C. Chen, J.-H. Lin, S. S. Wu, *J. Chin. Chem. Soc.*, 31, 413 (1984).
- 4 a) T. J. Mc Cord, C. E. Du Bose, P. L. Shafer, A. L. Danis, *J. Heterocycl. Chem.* 21, 643 (1984). b) R. M. Davis, A. L. Davis, *J. Heterocycl. Chem.*, 22, 141 (1985).
- 5 S. A. Glover, A. Goosen, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 2353 (1974).
- 6 S. A. Glover, A. Goosen, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1348 (1977).

Síntesis de 2,5,8(1H)-quinolinatrionas.



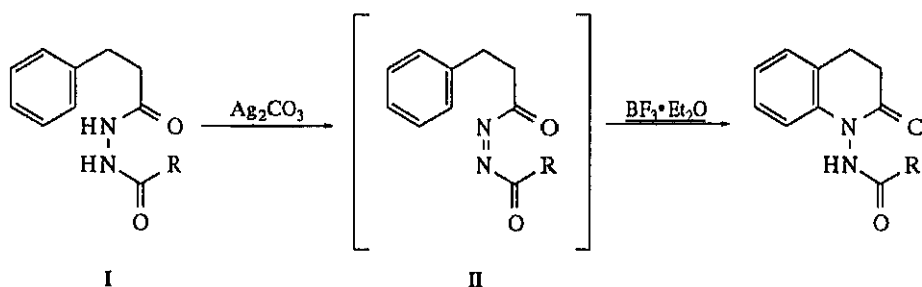
Existe una serie de rutas relacionadas en las que hay un grupo saliente en el nitrógeno de la amida de partida y la ciclación final se logra a través de un mecanismo de sustitución aromática electrófila. Los productos de partida pueden ser *N*-aciloxi, *N*-cloro-*N*-alcoxi⁷ o *N*-fenil-*N*-hidroxi⁸ derivados de 3- fenilpropanamidas:



También se puede considerar dentro de este apartado la ciclación de las hidracidas I en presencia de carbonato de plata y trifluoruro de boro, presumiblemente con el derivado azodicarbonílico II como intermedio⁹:

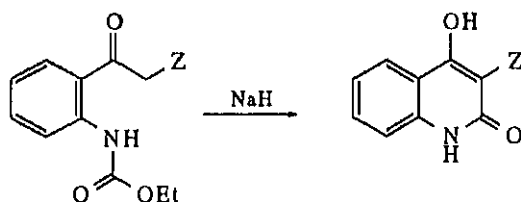
7 a) S. A. Glover, A. Goosen, C. W. Mc Cleland, J. L. Schoonraad, *Tetrahedron* **43**, 2577 (1987). b) M.Kawase, Y. Kikugawa, *J. Org.Chem.*, **54**, 3394 (1989).

8 G. Capozzi, A. Chimini, S. Grasso, G. Romeo, *Heterocycles*, **22**, 1759 (1984).



2.1.3.- Ciclación intramolecular de carbamatos de *N*-(*o*-acilaril).

La reacción de este tipo de compuestos con bases no acuosas conduce a derivados de 4-hidroxicarboestirilo, siempre que la formación del anión enolato sea facilitada por medio de la presencia de grupos aceptores electrónicos situados en posición α respecto al grupo acilo¹⁰.



2.1.4.- Ciclación de *N*-arilacrilamidas.

Existen varios tipos de reacciones que permiten obtener el esqueleto de carboestirilo a partir de derivados de *N*-arilacrilamida. En primer lugar, la irradiación con luz ultravioleta en este tipo de compuestos conduce a 3,4-dihidrocarboestirilos a través de un proceso de ciclación electrocíclica conrotatoria seguido de una transposición sigmatrópica 1,5-suprafacial¹¹. Esta reacción ha sido aplicada a la síntesis total de ciertos alcaloides¹².

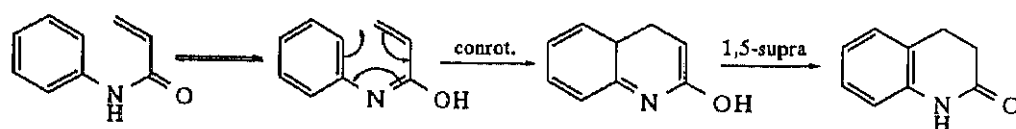
9 D.-T. V. Clemente, A. M. Lobo, S. Prabhakar, M.-J. Marcelo-Courto, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 2043 (1994).

10 J. L. García Ruano, C. Pedregal, J. H. Rodríguez, *Heterocycles*, **32**, 2151 (1991).

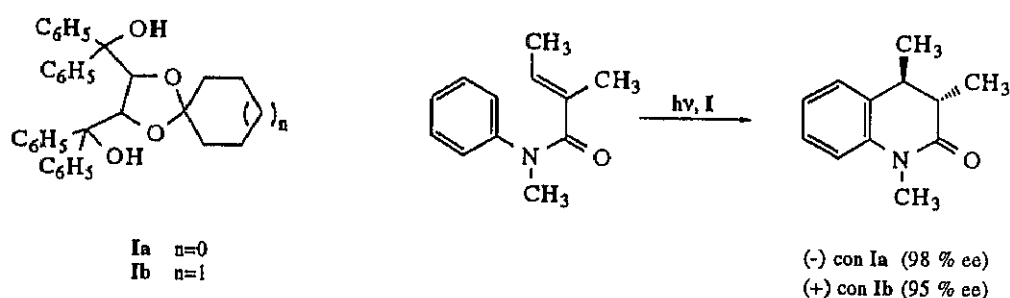
11 a) Y. Ogata, K. Takaki, I. Ishino, *J. Org Chem.*, **36**, 3975 (1971). b) G. R. Lenz, *Synthesis*, 489 (1978).

12 I. Ninomiya, T. Naito, en A. Brossi (ed.) *The Alkaloids*, **22**, 189, Academic Press (1973).

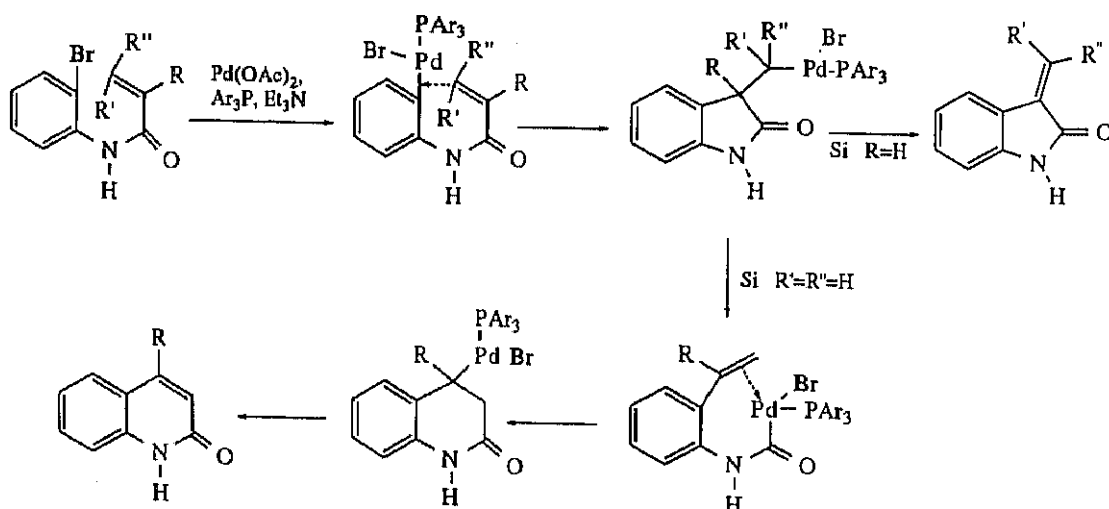
Síntesis de 2,5,8(1H)-quinolinatrionas.



Es posible controlar la estereoquímica del proceso si éste se lleva a cabo sobre compuestos de inclusión formados a partir del producto de partida y estructuras quirales como por ejemplo los compuestos **I**, obtenidos a partir del ácido tartárico¹³:



Por otra parte, la reacción de Heck permite transformar *N*-(*o*-halógenoaril)-acrilamidas en carbostirilos, pasando por intermedios de organopaladio¹⁴:

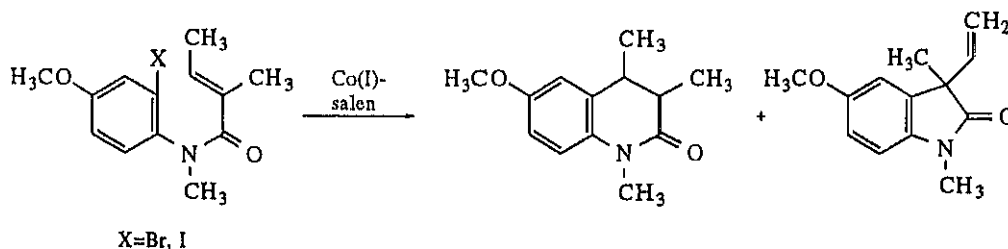


Sustratos similares han sido ciclados por vía radicalaria en presencia de especies de cobalto (I), originándose mezclas de 3,4-dihidrocabostirilos y oxindoles¹⁵.

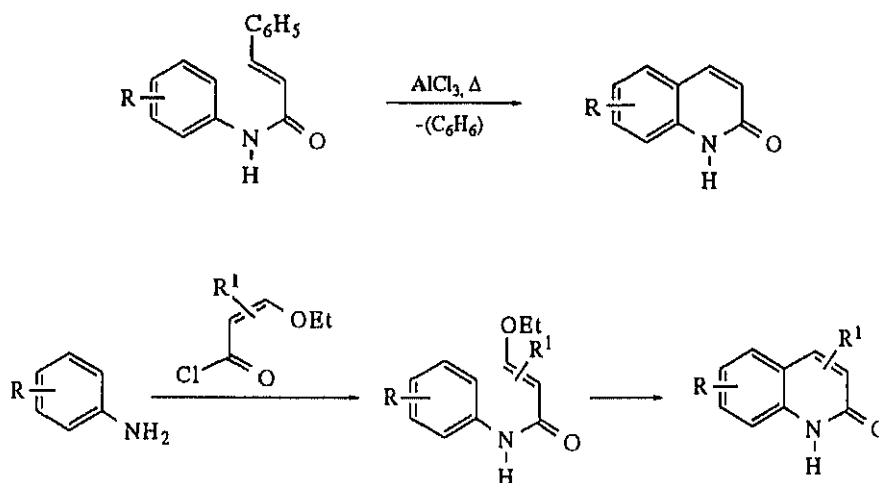
13 a) T. Naito, Y. Tada, I. Ninomiya, *Heterocycles*, **22**, 237 (1984). b) K. Tanaka, O. Kakinoki, F. Toda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1053 (1992).

14 M. O. Terpka, R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 5281 (1979).

15 A. J. Clark, *Tetrahedron*, **33**, 6875 (1992).

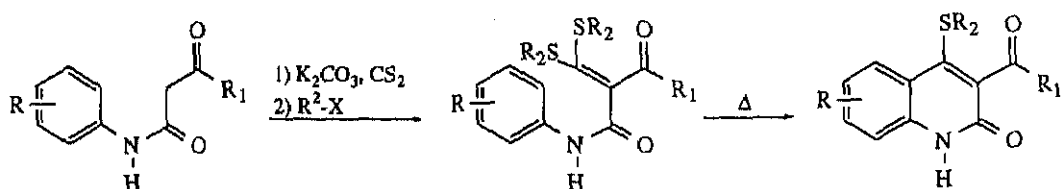


También se han preparado sistemas de carbostirilo por reacciones de ciclación de Friedel-Crafts de anilidas del ácido cinámico¹⁶. En un proceso similar, pueden prepararse carbostirilos a partir de anilinas y haluros de 3-alcoxi-2-alquenocarbonilo, a través de una ciclación tipo Friedel-Crafts¹⁷ o fotoquímica¹⁸.



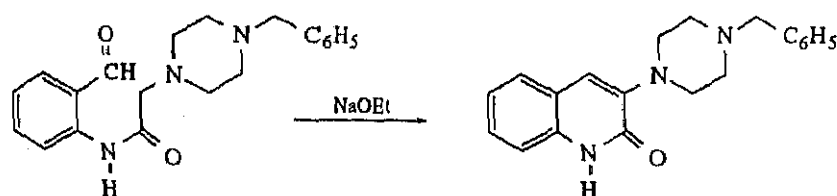
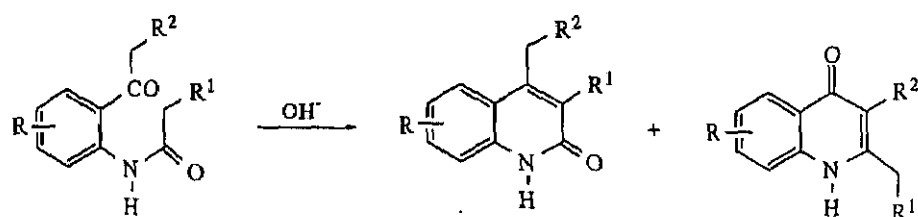
Por último, la ciclación térmica de ditioacetales de acil (arilcarbamoil) cetenas¹⁹ guarda cierta relación con la síntesis de Pomeranz-Frisch de isoquinolinas:

- 16 a) T. Manimaran, T. K. Thiruvengadam, V. T. Ramakrishnan, *Synthesis*, 739 (1975). b) T. Fujikoa, S. Teramoto, T. Mori, T. Hosokawa, T. Sumida, M. Tominaga, Y. Yabuchi. *J. Med. Chem.*, 35, 3607 (1992).
- 17 a) F. Effenberger, W. Hartmann, *Chem. Ber.*, 102, 3260 (1969). b) C. T. Alabaster, A. S. Bell, S. F. Campbell, P. Ellis, C. G. Henderson, D. A. Henderson, D. A. Roberts, K. S. Ruddock, C. M. R. Samuels, M. M. Stefaniak, *J. Med. Chem.*, 31, 2048 (1988). c) C. T. Alabaster, A. S. Bell, S. F. Campbell, P. Ellis, C. G. Henderson, D. S. Morris, D. A. Roberts, K. S. Ruddock, C. M. R. Samuels, M. M. Stefaniak, *J. Med. Chem.*, 32, 575 (1989).
- 18 S. P. Rajendran, V. Ariswaran, M. Ramesh, P. Shanmugam, *Synthesis*, 160 (1982).
- 19 C. S. Pak, E. B. Choi, *Synthesis*, 1291 (1992).



2.1.5.- Condensación intramolecular de *o*-acilanilidas. Síntesis de Camps.

El tratamiento de *o*-acilanilidas con una base conduce a mezclas de quinolin-2-onas y quinolin-4-onas²⁰. Esta falta de quimioselectividad hace que la reacción sea poco útil como método de síntesis de carbostirilos, a no ser que se utilicen sustratos que no permitan el segundo modo de ciclación, como las *o*-formilanilidas²¹, *o*-arilcarbonilanilidas²² y los derivados del ácido (*o*-aminoaril) glioxílico (reacción de Pfitzinger)²³, o bien que la posición α de la anilida esté activada por un grupo aceptor electrónico²⁴.



En procesos similares, la ciclación en medio básico de *o*-alcoxicarbonilanilidas conduce a derivados de 4-hidroxicarbostirilo²⁵ (ver también apartado 2.1.11), y la de *o*-cianoanilidas a 4-aminocarbostirilos²⁶:

20 D. J. Gale, J. F. K. Wilshire, *Aust. J. Chem.*, **27**, 1295 (1974).

21 M. Tominaga, E. Yo, H. Ogawa, S. Yamashita, Y. Yabuchi, K. Nakagawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 2100 (1984).

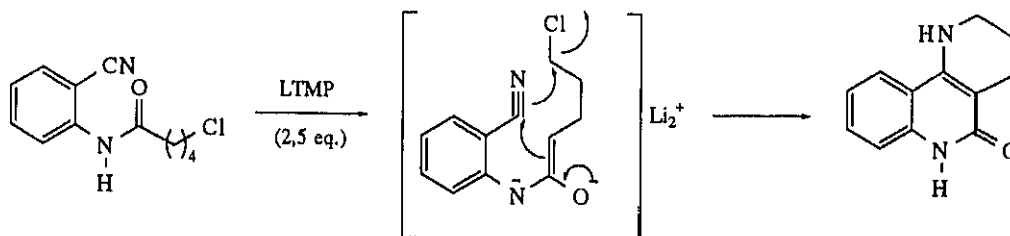
22 F. Bahr, H. Usbeck, *Pharmazie*, **36** H, 10 (1981).

23 B. A. Johnsen, K. Undheim, *Acta Chem. Scand. B*, **38**, 109 (1984).

24 C. Upton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1225 (1986)

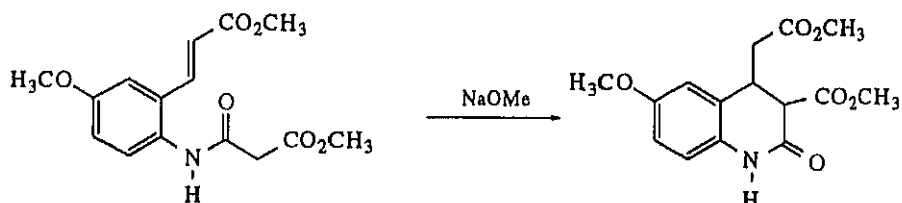
25 a) M. Ramesh, P. Shanmugan, *Indian J. Chem.*, **24B**, 602, (1985). b) H.-G. Stemplinger, K. Rothe, *Liebigs Ann. Chem.*, 813 (1992).

26 F. J. Vinick, M. C. Desai, S. Jung, P. Thadeio, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 787 (1989).



2.1.6.- Ciclación de (*o*-acilamino) cinamatos.

El tratamiento de estos compuestos con una base conduce a 3,4-dihidrocarbostírilos, a través de una reacción de Michael intramolecular²⁷.



2.1.7.- Ciclación de sales de 2-(α -oxoacilamino) benciltrifenilfosfonio.

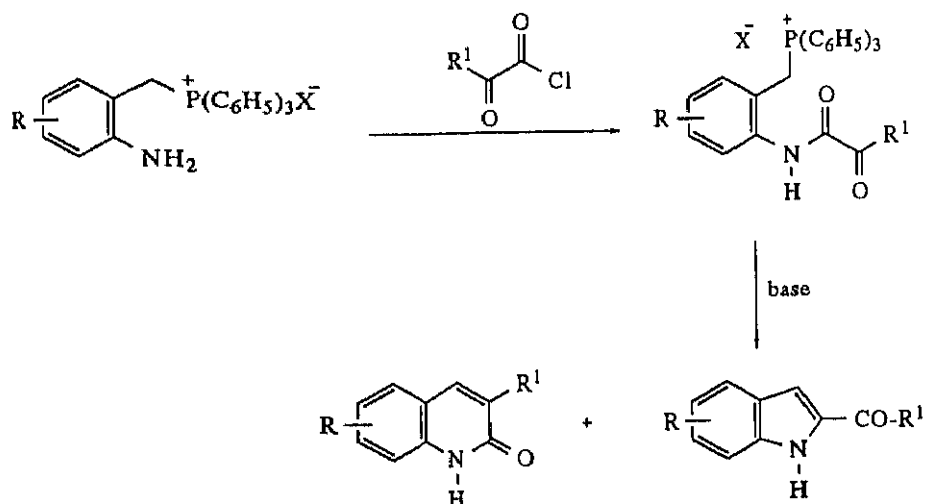
Esta clase de sustratos pueden ciclarse por tratamiento con una base, a través de una reacción de Wittig intramolecular. Sin embargo, el proceso no es quimioselectivo y se obtienen mezclas de carbostírilos y 2-acilindoles^{28, 29}.

27 a) C. F. Koelsch, C. R. Stephens, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 2209 (1950). b) D. M. Fiuk, R. C. Allen, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2103 (1992).

28 L. Capuano, A. Ahlhelm, H. Hartmann, *Chem. Ber.*, **119**, 2069 (1986).

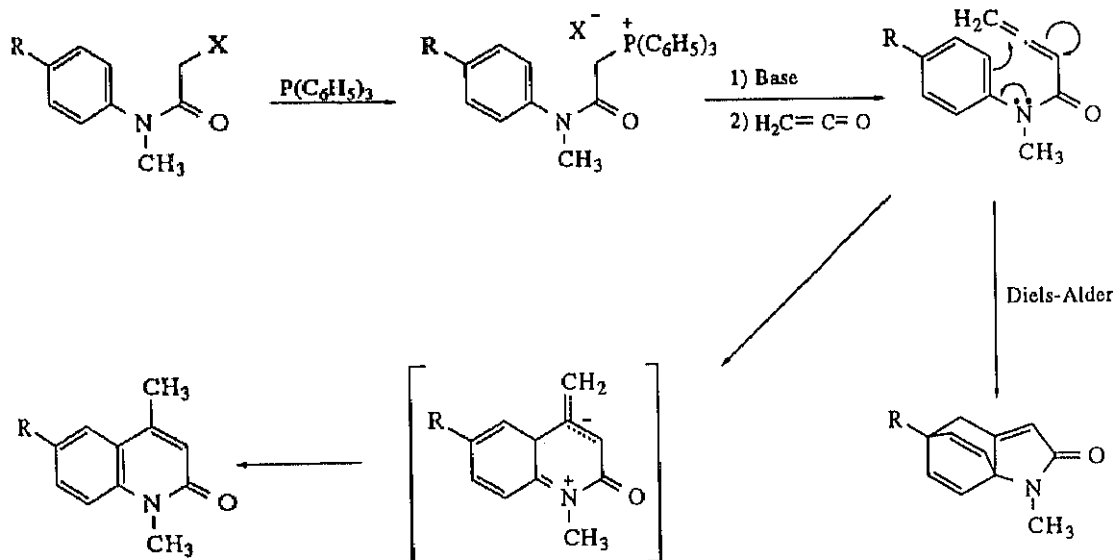
29 a) P. Ferrer, *Tesis de licenciatura*, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense, (1995). b) P. Ferrer, C. Avendaño, M. M. Söllhuber, *Liebigs Ann. Chem.*, en prensa.

Síntesis de 2,5,8(1H)-quinolinatrionas.



2.1.8.- Ciclación de arilaminocarbonil alenos.

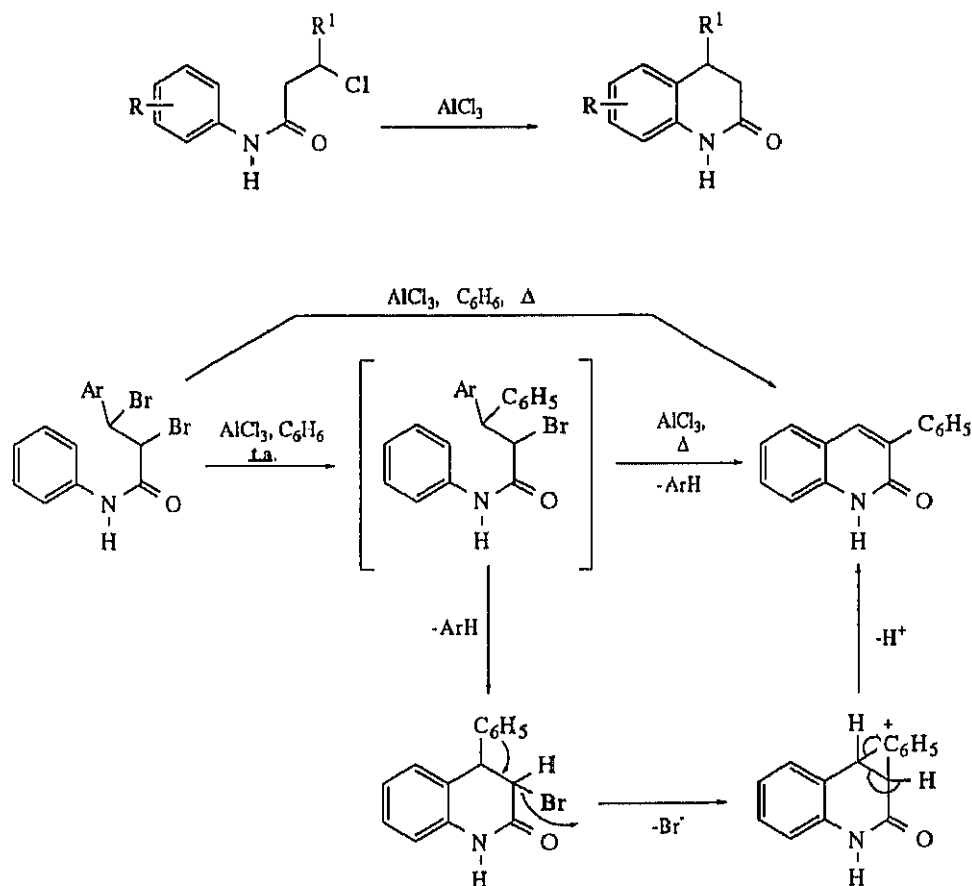
Estos compuestos son accesibles por reacción de Wittig entre iluros procedentes de α -haloanilidas y cetena. Su termólisis conduce a mezclas de carbostirilos y productos tricíclicos procedentes de una reacción intramolecular de Diels-Alder³⁰:



³⁰ K. Diehl, G. Himbert, L. Henn, *Chem. Ber.*, 119, 2430 (1986).

2.1.9.- Alquilaciones intramoleculares de Friedel-Crafts.

El tratamiento de β -cloroanilidas con ácidos de Lewis fue uno de los primeros métodos aplicados a la preparación de 3,4-dihidrocarbostirilos³¹. La utilidad de esta reacción ha sido puesta en duda por Kametani³², el cual ha descrito la existencia de transposiciones de grupos metilo situados sobre el anillo aromático durante el proceso de ciclación. No obstante, Fuller ha demostrado que, salvo que se empleen condiciones más severas de lo necesario, este fenómeno sólo ocurre en *o*-metilanilidas³³. Sí está bien establecida, en cambio, la migración de grupos arilo situados en la posición β de la anilida³⁴:



31 E. Mayer, L. van Zütphen, H. Phillips, *Chem. Ber.*, 60, 856 (1927).

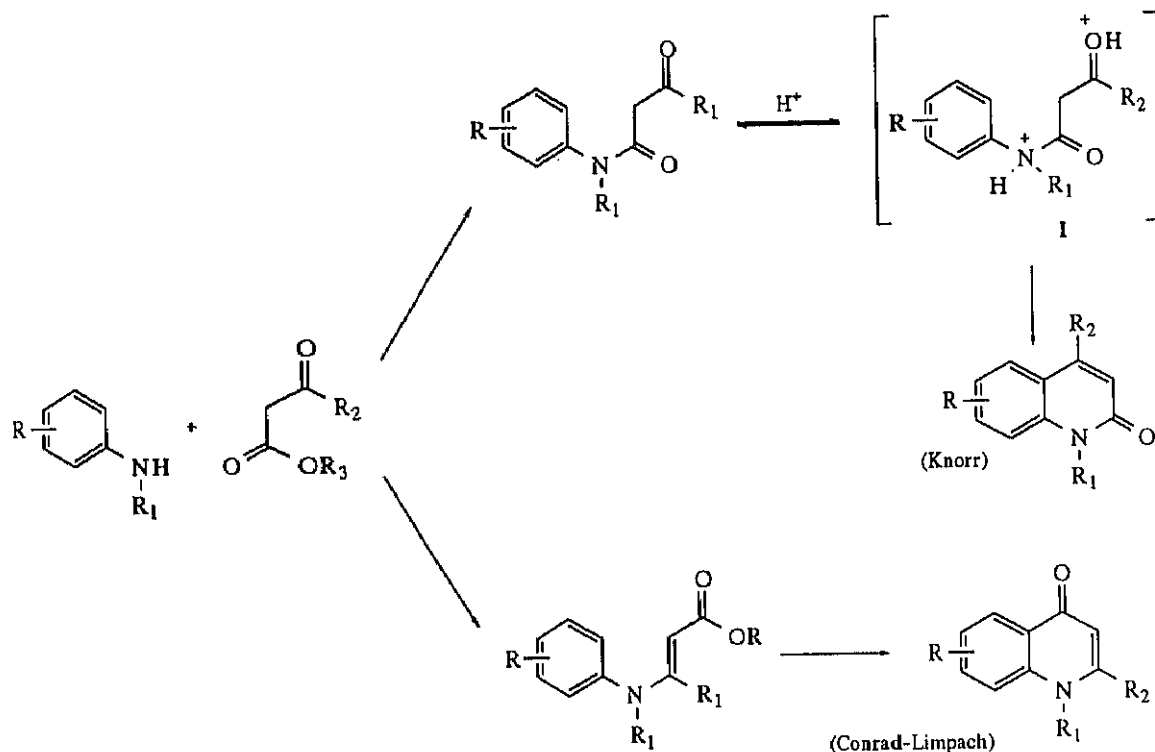
32 T. Kametani, H. Nemoto, *Chem. Pharm. Bull.*, 15, 1910 (1967).

33 M. W. Fuller, R. H. Quacchia, J. A. Weigold, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 771 (1992).

34 a) M. Natarajan, T. Manimaran, V. T. Ramakrishnan, *Ind. J. Chem.*, 23B, 529 (1984). b) M. Natarajan, V. T. Ramakrishnan, *Ind. J. Chem.*, 23B, 720 (1984).

2.1.10.- Síntesis de Knorr.

La reacción entre arilaminas y β -oxoésteres puede originar, dependiendo de las condiciones empleadas, β -oxoanilidas o arilaminoacrilatos. La ciclación de las primeras conduce a carbostirilos (síntesis de Knorr) y la de los segundos a 4-quinolonas (síntesis de Conrad-Limpach):



La ciclación de Knorr se realiza normalmente en medios ácidos altamente concentrados³⁵ (H₂SO₄, APP), lo cual es incompatible con numerosos grupos funcionales³⁶. Este hecho ha llevado a sugerir una especie diprotonada I como intermedio de la ciclación. No obstante, se conocen también ejemplos de ciclaciones térmicas³⁷. Una doble ciclación de Knorr ha servido para lograr la única síntesis total de la diazaquinomicina descrita hasta la fecha³⁸, aunque esta técnica ha fallado en la preparación de otros productos naturales relacionados, como la nibomicina^{39,40}.

35 a) A. K. Mallams, S. S. Israelstam, *J. Org. Chem.*, **29**, 3584, (1964) b) C. Avendaño, E. de la Cuesta, C. Gesto. *Synthesis*, 727 (1991).

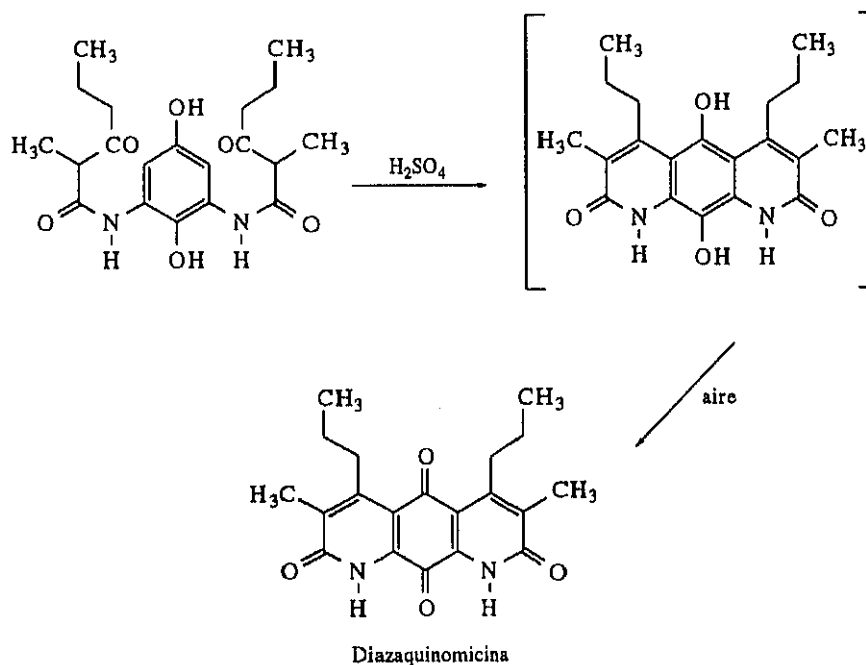
36 Y. Kametani, K. Kisagawa, M. Hiragi, K. Wakisaka, *Heterocycles*, **2**, 349 (1974).

37 L. L. Woods, M. M. Fooladi, *J. Chem. Eng. Data*, **13**, 440 (1968). Citado en *Theilheimer* **24**, 772 (1970).

38 T. R. Kelly, J. A. Field, Q. Li, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 3545 (1988).

39 K. L. Rinehart, G. Leadbetter, R. A. Larson, R. M. Forbis, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 6994 (1970).

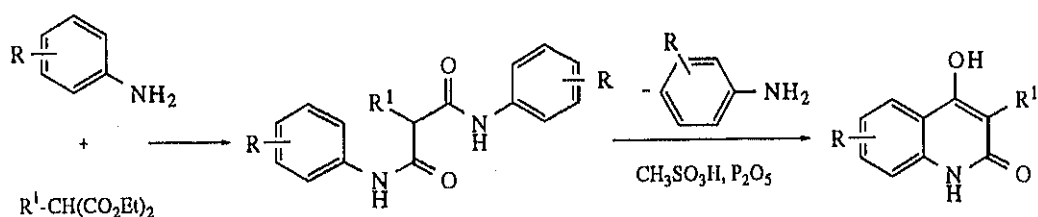
40 R. M. Forbis, K. L. Rinehart, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 5003 (1973).



También se ha descrito la preparación por esta ruta de carbostirilos no sustituidos en las posiciones 3 y 4 empleando como agente acilante inicial el dimetilacetal del ácido formilacético⁴¹, en un proceso que puede considerarse una variante de la síntesis de Pomeranz-Frisch de isoquinolinas⁴².

2.1.11.- Ciclación de malondianilidas.

En un método que recuerda a la reacción de Knorr, aunque mecanísticamente ha resultado ser muy diferente, se pueden obtener 4-hidroxicarbostirilos por tratamiento de *N, N'*-diarilmalonodiamidas con ácido metanosulfónico y pentóxido de fósforo⁴³.

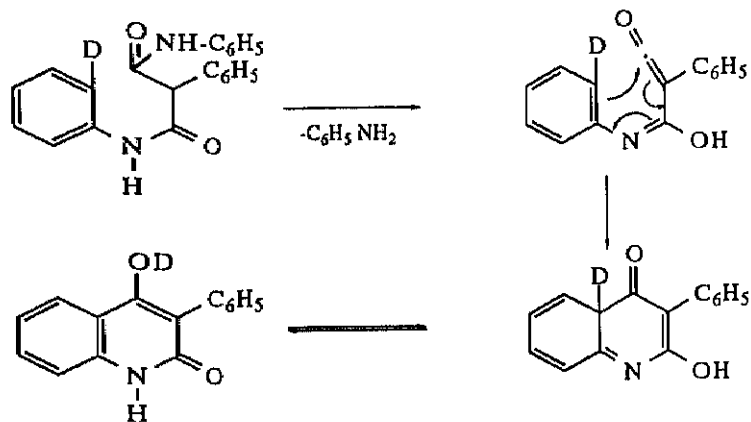


41 T. Persignand, F. Laure, D. Glondet, J. C. Pascal, *Synth. Commun.*, **22**, 2877 (1992).

42 W. J. Grenster, *Org. React.*, **6**, 191 (1951).

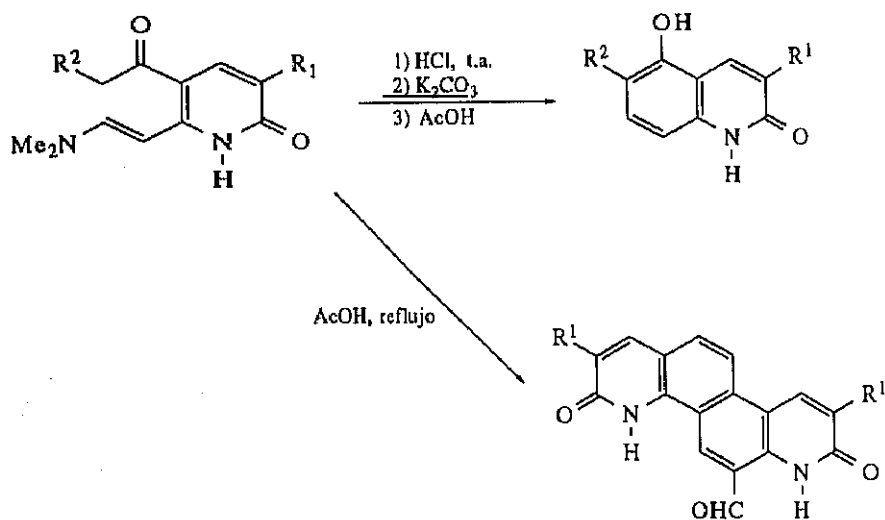
43 a) R. F. Abdulla, P. L. Unger, *Tetrahedron Lett.*, 1881 (1974). b) S. Yamaguchi, Y. Yoshimoto, R. Murai, F. Masuda, Y. Kawase, *J. Heterocycl. Chem.*, **21**, 737 (1984). c) T. Kappe, A. S. Karem, W. Stadlbauer, *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 857 (1988).

El mecanismo de esta reacción⁴⁴ se ha estudiado a través de la ciclación de sustratos marcados isotópicamente, y pasa por un intermedio de tipo ceteno que se cicla a través de un estado de transición cíclico:



2.1.12.- Ciclación de 5-acil-6-(2-dialquilaminoetenil)-2-piridonas.

El tratamiento de este tipo de sustratos con ácido clorhídrico concentrado a temperatura ambiente conduce a derivados de 5-hidroxicarboestirilo⁴⁵, intermedios de la síntesis de algunos antagonistas β -adrenérgicos⁴⁶. Medios ácidos más débiles, como ácido acético a reflujo, provocan la dimerización del producto de partida antes de su ciclación.



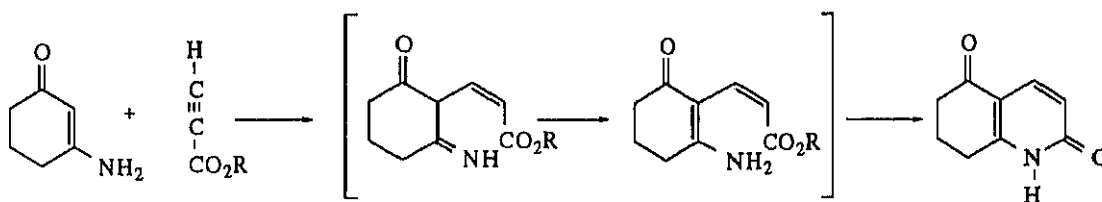
44 E. Ziegler, H. Sterk, W. Steiger, *Monatsch. Chem.*, 101, 762 (1970).

45 B. Singh, *Synthesis*, 279 (1992).

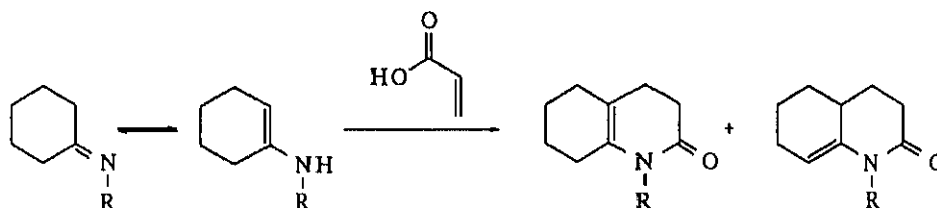
46 K. Nakagawa, M. Murakami, S. Yoshizaki, M. Tominaga, H. Mori, Y. Yabuchi, S. I. Shintani, *J. Med. Chem.*, 17, 529, (1973).

2.1.13.- Reacción entre enaminas y propiolatos.

Se ha descrito⁴⁷ la posibilidad de aprovechar la reactividad tipo enamina de 3-aminocetonas α , β -insaturadas para introducir electrófilos en posición 2. El uso de propiolatos⁴⁸ conduce a precursores que pueden ciclarse fácilmente a derivados de carbostirilo por amidificación. Una reacción similar sobre el ácido acrílico ha permitido una síntesis eficaz del 5-hidroxicarbostirilo⁴⁹.



La presencia del grupo carbonilo es innecesaria, ya que se conocen reacciones similares sobre enaminas derivadas de ciclohexanona⁵⁰:



2.1.14.- Reacción de Heck entre *o*-halogenoanilidas y derivados de ácido α , β -insaturados.

Los maleatos y fumaratos pueden unirse a haloderivados aromáticos mediante el empleo de la reacción de Heck con acetato de paladio en medio básico. Si la reacción se lleva a cabo sobre *o*-halógenoarilanilinas, una amidificación intramolecular posterior conduce a derivados de carbostirilo⁵¹:

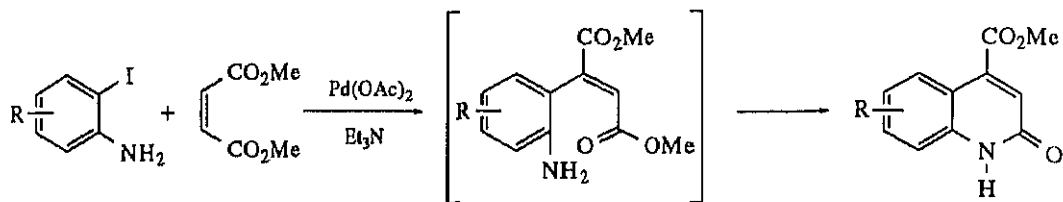
47 M. Chesest, X. Lusinchi, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 725 (1989).

48 M. A. T. Sluyter, U. K. Pandit, W. N. Speckamp, H. O. Huisman, *Tetrahedron Lett.*, **87**, (1966).

49 T. Shono, Y. Matsumura, S. Kashimura, *J. Org. Chem.*, **46**, 3719 (1981).

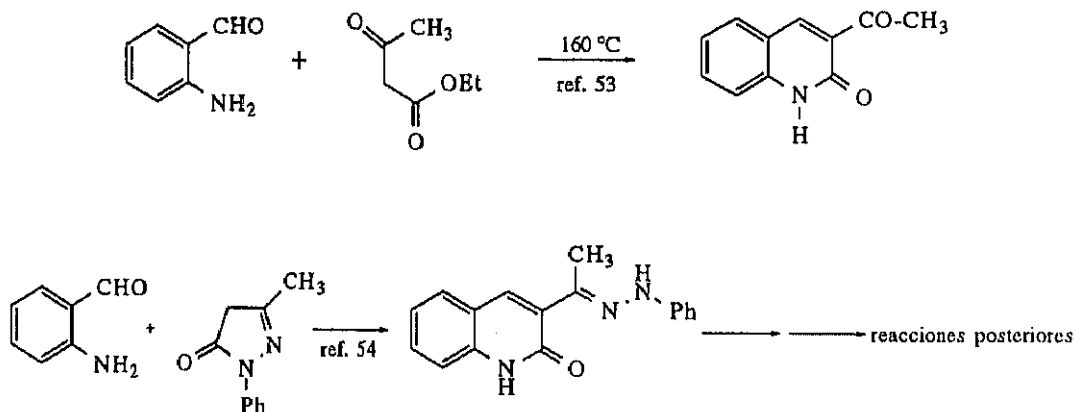
50 K. Paulvaman, J. R. Stille, *J. Org. Chem.*, **57**, 5319 (1992).

51 N. A. Cortese, C. G. Ziegler, B. J. Hrujez, R. F. Heck, *J. Org. Chem.*, **43**, 2952 (1978).



2.1.15.- Reacción de Friedländer.

Se trata de uno de los métodos clásicos para la síntesis de quinolinas⁵², y consiste en el tratamiento de *o*-aminobenzaldehidos con ésteres, preferentemente activados mediante la presencia de grupos aceptores electrónicos en α ^{53,54}.



La principal limitación en el uso de la reacción de Friedländer radica en las dificultades de síntesis y de manejo de los derivados de *o*-aminobenzaldehido, que son compuestos generalmente inestables. Por ello, este método está relativamente poco explotado⁵⁵, pese a su antigüedad. Recientemente, nuestro grupo⁵⁶ ha demostrado la posibilidad de emplear la reacción de Friedländer en la síntesis de derivados de carbostirilquinona

Debido a la citada inestabilidad de los precursores de la reacción de Friedländer, puede resultar útil emplearlos en forma enmascarada. Por ejemplo se ha descrito el empleo de sales de benzo[*c*]isotiazolio como material de partida de una síntesis de carbostirilos de tipo Friedländer⁵⁷.

52 C.-C. Cheng, S. J. Yan, *Organic Reactions*, 28, 37 (1982).

53 J. Tröger, C. Cohaus, *J. Prakt. Chem.*, 117, 97 (1927).

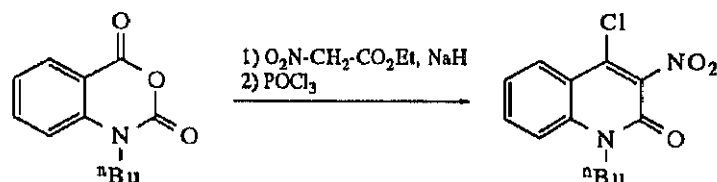
54 D. Tomasik, P. Tomasik, R. A. Abramovitch, *J. Heterocycl. Chem.*, 20, 1539 (1983).

55 a) I. S. Cho, L. Gong, J. M. Muchowski, *J. Org. Chem.*, 56, 7288 (1991). b) R. P. Thummel, *Synlett*, 1 (1992).

56 a) M. del Mar Blanco. Tesina de licenciatura. Facultad de Farmacia, Universidad Complutense, Marzo de 1992. b) M. M. Blanco, C. Avendaño, N. Cabezas, J. C. Menéndez. *Heterocycles*, 36 (6), 1387 (1993).

2.1.16.- Reacción entre anhídridos isatoicos y compuestos con metileno activo.

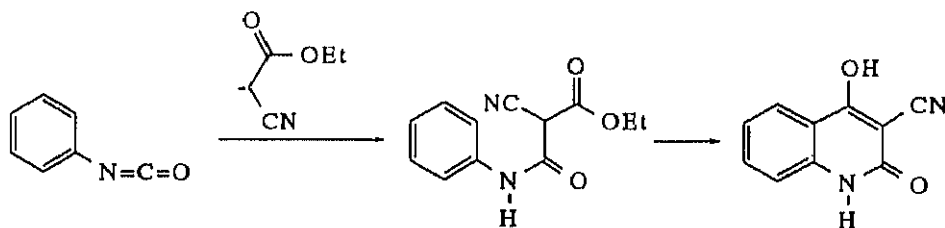
El tratamiento de 3,1-benzoxazina-2,4-dionas ("anhídridos isatoicos") con aniones enolato estabilizados conduce a 2-quinolonas⁵⁸:



2.1.17.- Ciclación de isocianatos de arilo.

a) Adición de carbaniones estabilizados.

Es posible obtener derivados de 4-hidroxicarboestirilo por tratamiento de isocianatos de arilo con carbaniones procedentes del éster malónico o compuestos relacionados y posterior acilación intramolecular de tipo Friedel-Crafts⁵⁹. Una secuencia análoga permite transformar isotiocianatos de arilo en tiocarboestirilos (2-tioquinolinas)⁶⁰.



En un proceso relacionado, el tratamiento de isocianatos de arilo con iluros de fósforo estabilizados derivados del éster malónico ha conducido también a carboestirilos⁶¹.

57 D. Johnson, H. Suschitzky, *Tetrahedron Lett.*, 4277 (1974)

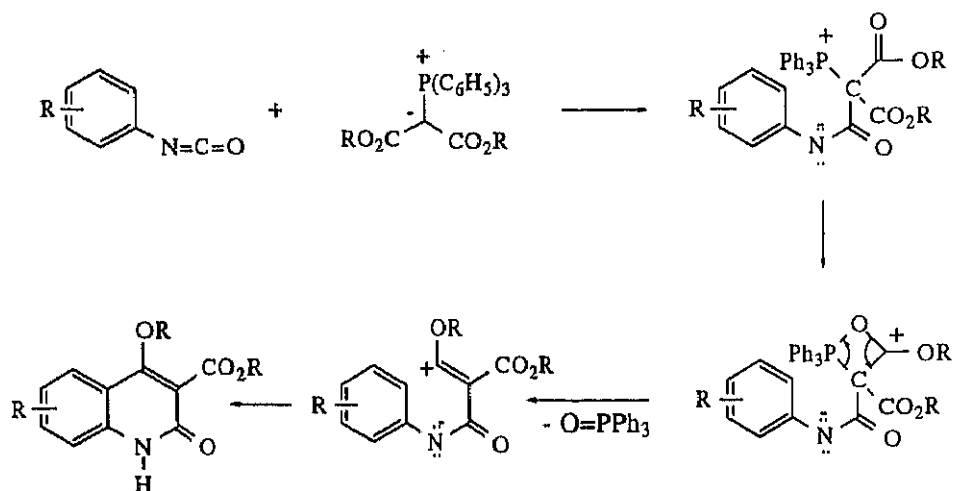
58 a) G. M. Coppola, G. E. Hardtmann, *J. Heterocycl. Chem.*, 16, 1605 (1979). b) G. M. Coppola, *J. Heterocycl. Chem.*, 21, 769 (1984). c) G. M. Coppola, *Synth. Commun.*, 15, 135 (1985). d) G. M. Coppola, *J. Heterocycl. Chem.*, 22, 1087 (1985). e) F. Suzuki, T. Kuroda, Y. Nakasato, H. Manabe, K. Ohmari, S. Kitamura, S. Ichikawa, *J. Med. Chem.*, 35, 4045 (1992).

59 R. F. Abdulla, P. L. Unger, *Tetrahedron Lett.*, 1781 (1974).

60 H. Juneck, A. Metallidis, E. Ziegler, *Org. Prep. Proc. Int.*, 2, 161 (1970).

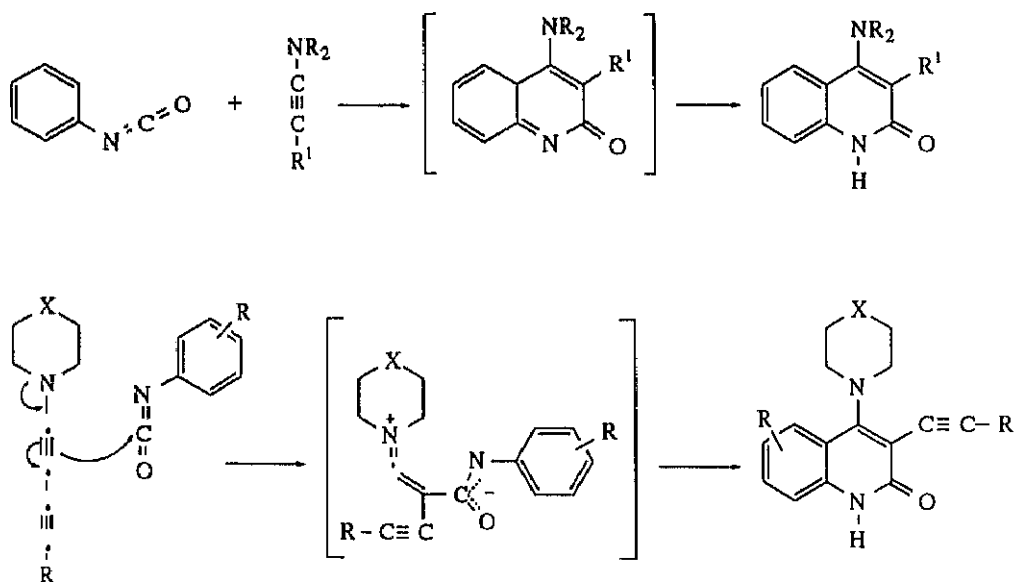
61 H. Wittmann, D. Sobhi, *Z. Naturforsch.*, 30, 766 (1975).

Síntesis de 2,5,8(1H)-quinolinatrionas.



b) Adición de inaminas.

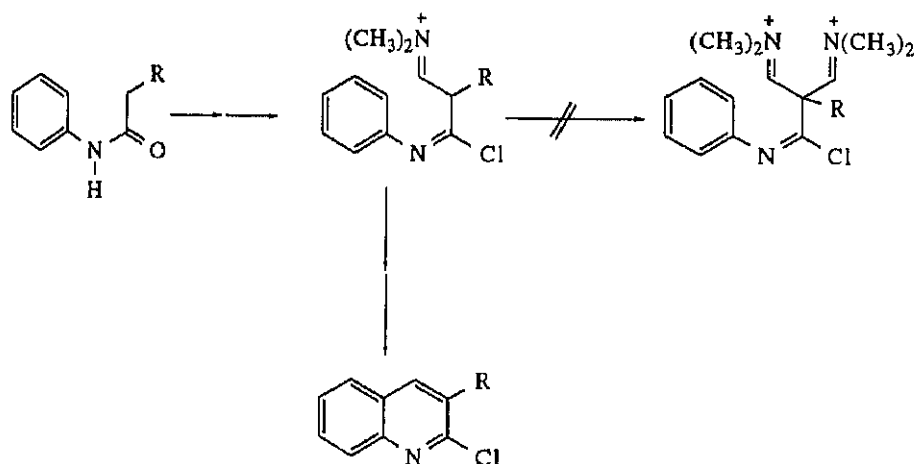
Los isocyanatos de arilo reaccionan con inaminas para dar carbostirilos⁶² probablemente a través de intermedios iónicos:



62 a) M. E. Kuehne, P. J. Sheeran, *J. Org. Chem.*, 33, 4406 (1968). b) M. Barz, M. Feustel, G. Himbert, G. Maas, *Liebig Ann. Chem.*, 221 (1987).

Por una parte, los derivados de acetanilida originan como producto mayoritario 3-formilquinolinas a través de un mecanismo que se inicia con la C-formilación del imicloruro procedente de la reacción entre la acetanilida y el oxicloruro de fósforo para dar I. Este intermedio puede formilarse por segunda vez gracias al carácter de enamina del derivado de desprotonación de I. La ciclación e hidrólisis del sistema diformilado II conduce al producto observado.

Por otra parte, existen también algunos resultados⁶⁵ que indican la posibilidad de emplear anilidas sustituidas en C₂, lo que conduce a una síntesis general de quinolinas sustituidas en 3. Desde el punto de vista mecanístico, la principal diferencia entre esta reacción y la que parte de acetanilidas es que la presencia de un sustituyente en el carbono vecino al grupo carbonilo evita la doble formilación de éste porque hace imposible la formación de un sistema de estructura semejante a la del intermedio II citado anteriormente:



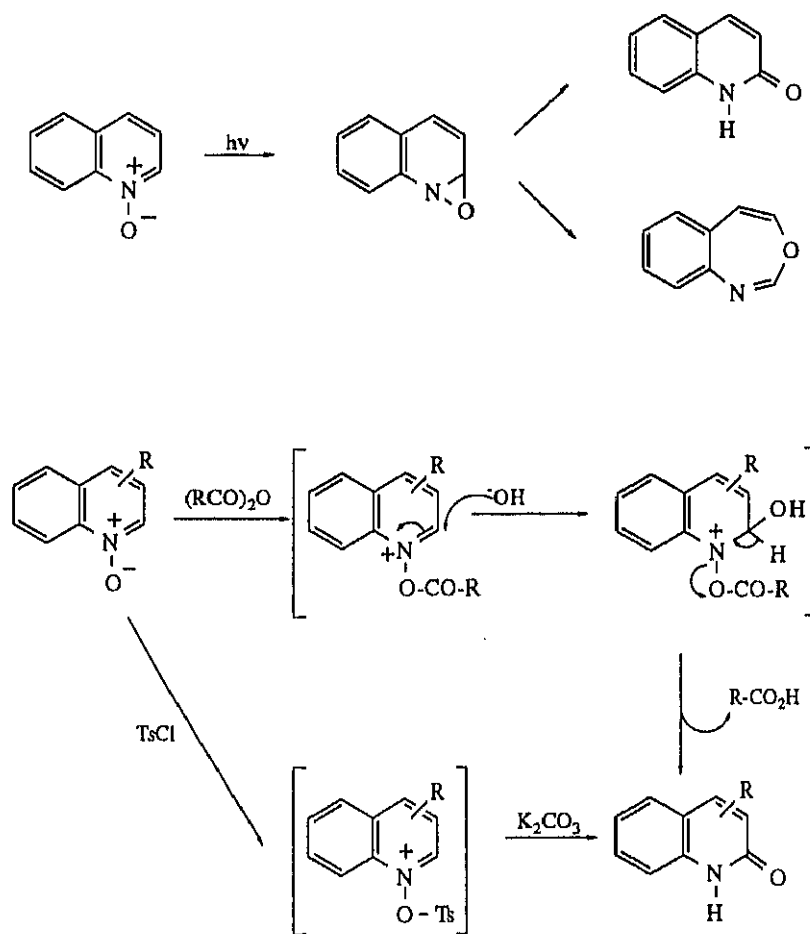
La reacción no es de un valor totalmente general, y se ha descrito la obtención de formamidinas como productos secundarios en algunos casos⁶⁶. No obstante, nuestro grupo la ha aplicado a la síntesis de precursores de carbostirilquinonas^{65d}.

⁶⁵ a) O. Meth-Cohn, S. Rhonati, B. Tarnowski, *Tetrahedron Lett.*, 4885 (1979) b) J. P. Chupp, S. Metz, *J. Heterocycl. Chem.*, 16, 65 (1979). c) O. Meth-Cohn, J. Rhonati, B. Tarnowski, A. Robinson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1537 (1981). d) M. A. Alonso, M. M. Blanco, C. Avendaño, J. C. Menéndez, *Heterocycles*, 36, 2315 (1993).
⁶⁶ a) O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowski, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1520 (1981). b) M. A. Alonso, J. I. Úbeda, C. Avendaño, J. C. Menéndez, M. Villacampa, *Tetrahedron*, 49, 10997 (1993).

2.1.19.- Funcionalización de otros derivados de quinolina.

Se conocen varios métodos que permiten obtener carbostirilos por oxidación selectiva de la posición 2 de derivados de quinolina. Los principales son:

a) Transposiciones en *N*-óxidos de quinolina⁶⁷. Éstas pueden lograrse por vía fotoquímica⁶⁸ o por reacción con agentes acilantes en medio básico como anhídrido acético/hidróxido potásico⁶⁹ o hidróxido amónico⁷⁰, o bien cloruro de tosilo/carbonato potásico⁷¹:



67 Revisión sobre algunos agentes de *N*-oxidación: H. Heaney, *Aldrichim. Acta*, **26**, 35 (1993).

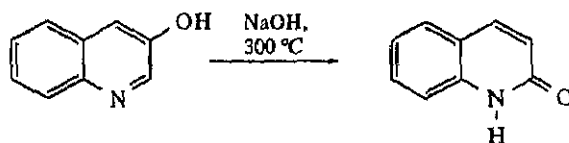
68 a) O. Buchardt, K. B. Tomer, V. Madsen, *Tetrahedron Lett.*, 1311 (1971). b) A. Albini, G. F. Bertinelli, G. Minoli, *Tetrahedron Lett.*, 3761 (1979).

69 a) G. R. Pettit, W. C. Fleming, K. D. Paull, *J. Org. Chem.*, **32**, 1089 (1968). b) F. Suzuki, T. Kuroda, Y. Nakasato, H. Manabe, K. Ohmori, S. Kitamura, S. Ichikawa, T. Ohno, *J. Med. Chem.*, **35**, 4045 (1992). c) Y. Kitahara, S. Nakahara, M. Shimizu, T. Yonezawa, A. Kubo, *Heterocycles*, **36**, 1909 (1993).

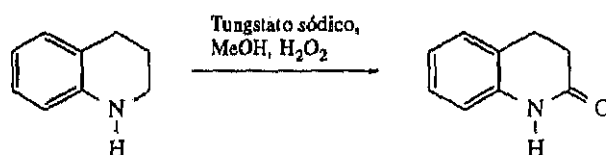
70 J. De Ruiter, A. N. Brubaker, W. L. Whitmer, J. L. Stein, *J. Med. Chem.*, **29**, 2024 (1986).

71 Y. Miura, S. Takaku, M. Humana, *Heterocycles*, **34**, 1055 (1992).

b) Isomerización de 3-hidroxiquinolinas, en condiciones de fusión alcalina⁷²:

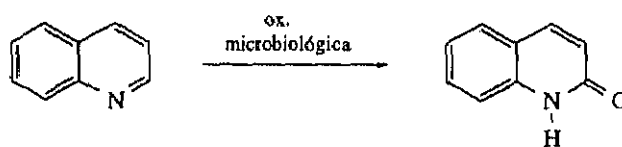


c) También se ha descrito la oxidación de tetrahydroquinolinas a dihidrocarbostirilos⁷³:



Así mismo, es sencillo el acceso a sistemas de carbostirilo por hidrólisis ácida o básica de 2-fluoro⁷⁴, 2-cloro⁷⁵, 2-amino⁷⁶ y 2-alcoxiquinolinas⁷⁷.

d) Otra forma de funcionalizar la quinolina consiste en una hidroxilación microbiológica, por incorporación del átomo de oxígeno del agua, bajo condiciones tanto aeróbicas como anaeróbicas, llevada a cabo por distintas especies de *Pseudomonas*⁷⁸.



72 K. M. Dyumaer, E. P. Popota, *Khim. Geterosikl. Soedin*, 859 (1973), *Chem. Abstr.*, 79, 78567 (1974).

73 S. Rocen, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 3789 (1987).

74 M. S. Solomon, P. B. Hopkins, *Tetrahedron Lett.*, 32, 3297 (1991).

75 M. A. Alonso, M. M. Blanco, C. Avendaño, J. C. Menéndez, *Heterocycles*, 36, 2315 (1993).

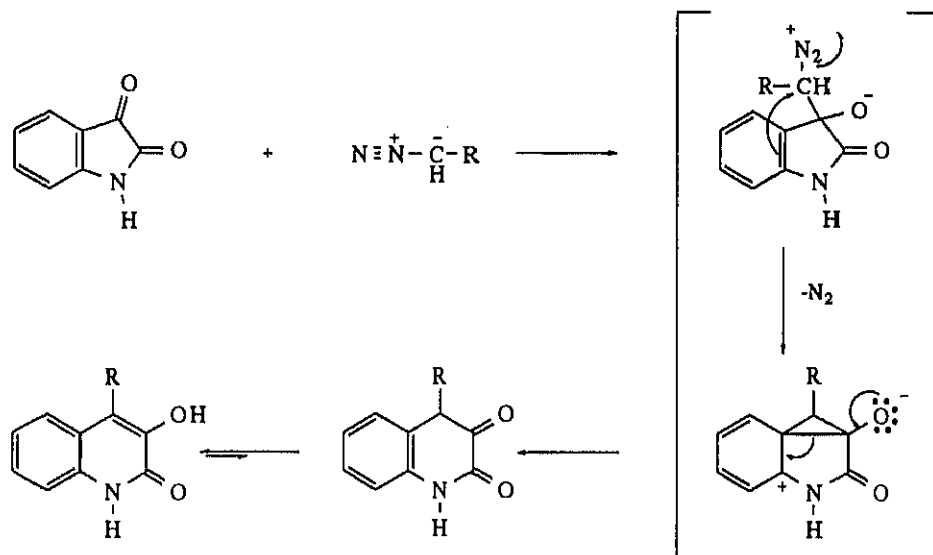
76 F. Eiden, K. Berndt, *Arch. Pharm.*, 319, 338 (1986).

77 K. Tsuzuki, T. Yokozuka, M. Murata, H. Tanaka, S. Omura, *J. Antibiotics*, 42, 727 (1989).

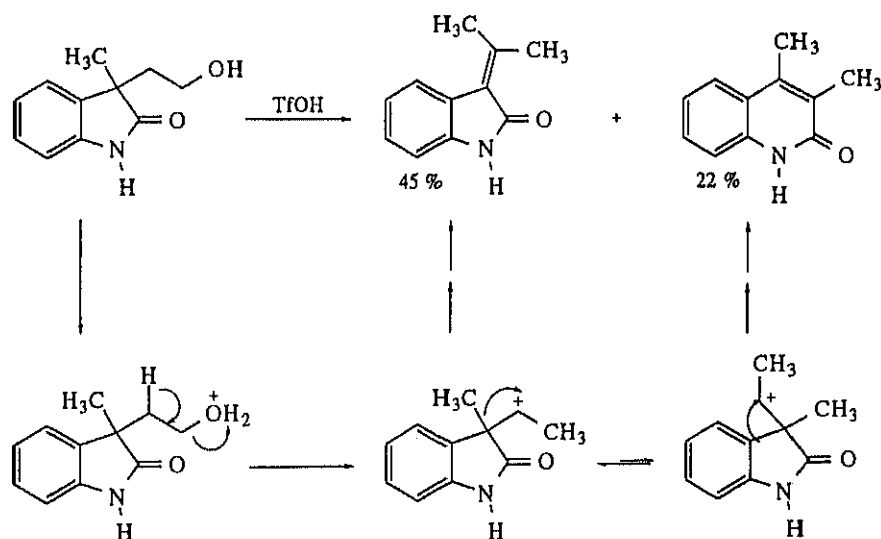
78 a) W. E. Pereira, C. E. Rostad, T. J. Leiker, D. M. Updegraff, J. L. Bennett, *Appl. Environ. Microbiol.*, 54, 827 (1988). b) G. Schwarz, R. Bauder, M. Speer, T. O. Rommel, F. Lingens, *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*, 370, 1183 (1989). c) M. Blaschke, A. Kretzer, C. Schaefer, M. Nagel, J. R. Andreasen, *Arch. Microbiol.*, 155, 164 (1991).

2.1.20.- Reacciones de expansión de anillo.

El tratamiento de isatinas o sus derivados con diazoalcanos conduce a carbostirilos⁷⁹, presumiblemente a través del mecanismo que se resume a continuación:



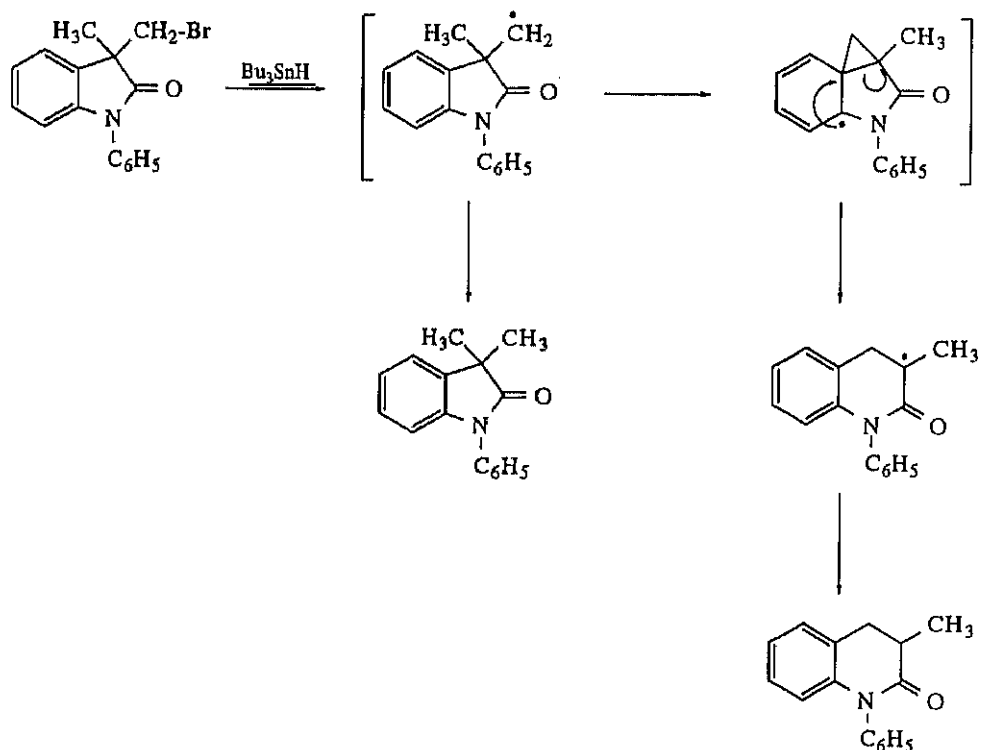
Otro caso en el que puede lograrse la expansión de anillo de 2-indolinonas es la reacción de β-hidroxietil derivados de este sistema con ácido trifluorometanosulfónico. Resulta una mezcla de 3-isopropiliden-2-indolinonas y carbostirilos⁸⁰:



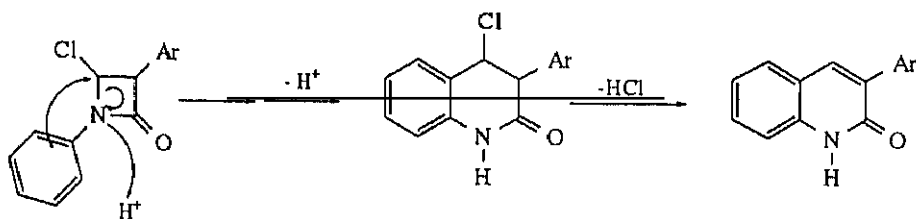
79 a) G. B. Bennett, R. B. Mason, M. I. Shapiro, *J. Org. Chem.*, **43**, 4383 (1978). b) Y. Mohamed, Abd. El-Kerim, M. N. Gohar, F. F. Abdel-Latif, M. Z. A. Badr, *Pharmazie*, **40**, 312 (1985). c) B. A. Johnson, K. Undheim, *Acta Chem. Scand. B*, **38**, 109 (1984).

80 T. Noyoze, Y. Shibanuma, T. Nakai, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 2986 (1983).

Por último, se han descrito expansiones de anillo en 3-bromometil indolinonas por vía radicalaria⁸¹:



Un segundo tipo de compuestos sobre los que se han practicado reacciones de expansión de anillo son las *N*-aril- β -lactamas, cuyo tratamiento con ácidos conduce a sistemas de carbostirilo⁸²:

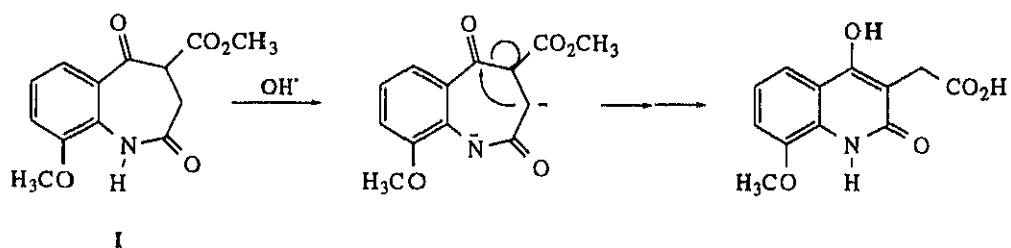


81 W. R. Bowman, P. J. Westlake, *Tetrahedron*, **48**, 4027 (1992).

82 a) M. Davis, M. J. Hudson, *J. Heterocycl. Chem.* **20**, 1707 (1983). b) C. Nicole, P. Uriac, J. Huet, L. Toupet, *Tetrahedron*, **48**, 1081 (1992). c) D. Johnson, H. Suzchizky, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 4277 (1974).

2.1.21.- Reacciones de contracción de anillo.

Derivados de benzo[b]azepina de estructura **I** han sido transformados en carbostirilos por contracción del anillo heptagonal promovida por una base⁸³.



83 M. Ramesh, P. Shanmugam *Indian. J. Chem.*, 24 B, 602 (1985).

2.2.- SÍNTESIS DE 2,5,8-QUINOLINATRIONAS: OBJETIVOS DE NUESTRO TRABAJO.

La consideración de los diversos métodos descritos en el apartado 2.1 permite concluir que, a pesar de su elevado número, no hay una ruta general que permita acceder a sistemas de carbostirilo sustituidos en las posiciones 3,4. Una reacción que suele dar buenos resultados y que permitiría, en principio, alcanzar este objetivo es la síntesis de Knorr. Sin embargo, este tipo de ciclación se ha aplicado fundamentalmente a la preparación de carbostirilos sustituidos en posición 4⁸⁴, quizá porque las β -oxoanilidas disustituidas necesarias como material de partida para el caso general no son fácilmente accesibles. La justificación del método escogido por nosotros para lograr su preparación requiere considerar brevemente los antecedentes bibliográficos sobre síntesis de β -oxoanilidas.

Algunos sistemas de β -oxoamida tienen interés como antimicrobianos⁸⁵, antifúngicos⁸⁶, y repelentes de insectos⁸⁷. Además, son precursores sintéticos de numerosos sistemas heterocíclicos, como pirrol-2-carboxamidas⁸⁸, 1,2,3-triazoles⁸⁹, pirazolininas⁹⁰ y piridazino[1,6]indoles⁹¹. Por estas razones, se han puesto a punto varios métodos de síntesis para este tipo de compuestos, que pueden resumirse en los siguientes apartados:

84 Revisión: G. Jones, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **32**(1), 137 (1977).

85 A. T. Babayan, G. O. Torosyan, G. G. Gekchyan, R. T. Grigoryan, G. T. Pis'ko, O. V. Gudz, *Fiziol. Aktiv. Veshchestva*, **15**, 66 (1983). *Chem. Abstr.* 101, 6951 u (1984).

86 F. Gozzo, L. Garlashedi, P. M. Boschi, A. Zagni, J. C. Overeem, L. de Vries, *Pest. Sci.*, **16**, 277 (1985).

87 C. Goasdane y R. Conffignal, *Synthesis*, 954 (1979).

88 J. B. Paine, D. Dolphin, *J. Heterocycl. Chem.*, **12**, 1317 (1975).

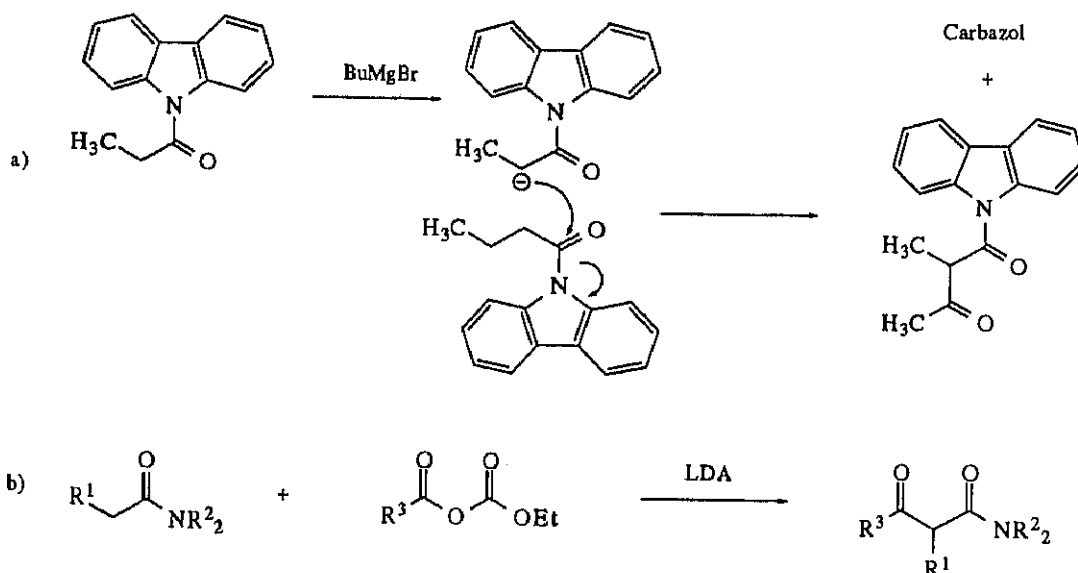
89 E. Klingberg, *Synthesis*, 475 (1972).

90 T. Naito, T. Yoshikawa, S. Kitahara, N. Aoki, *Chem. Pharm. Bull.*, **17**, 1467 (1969)

91 M. Somei, M. Matsubara, M. Natsume, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 2891 (1975).

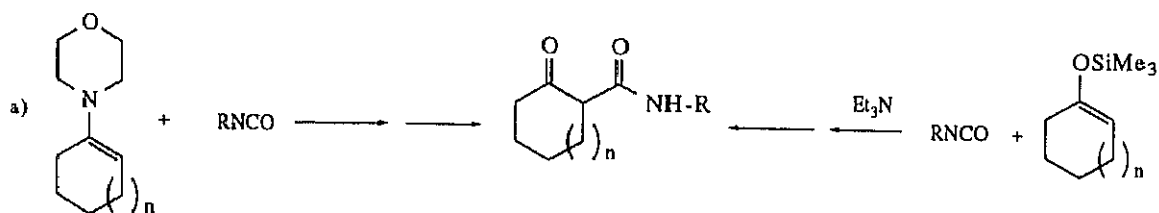
a) Acilación en α de amidas.

El tratamiento de amidas *N,N*-disustituidas con agentes acilantes en medio básico ha permitido la obtención de sus β -oxo derivados. Se han descrito reacciones de autocondensación similares a la condensación de Claisen de ésteres⁹² (a), y también el uso de carbonatos de acilo como agentes de acilación⁸⁷ (b):



b) Carbamoilación de C-nucleófilos derivados de compuestos carbonílicos.

La reacción de enaminas⁹³, éteres de enol⁹⁴ o enolatos de litio⁹⁵ con isocianatos conduce a β -oxoamidas *N*-sustituidas. En una estrategia relacionada, la reacción de Wittig entre α -oxoaluros de fósforo e isocianatos proporciona α -acilceteniminas, que se hidrolizan fácilmente a β -oxoamidas⁹⁶.



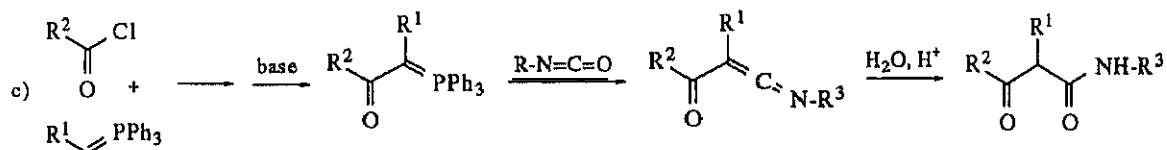
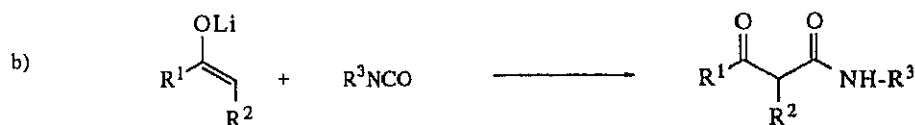
92 F. Babudri, F. Ciminale, L. Di Nunno, S. Florio, *Tetrahedron*, **38**, 557 (1982).

93 S. Hünig, K. Hübner, E. Benzing, *Chem. Ber.*, **95**, 926 (1962).

94 I. Ojima, S. Inaba, *Tetrahedron Lett.*, 4271 (1973).

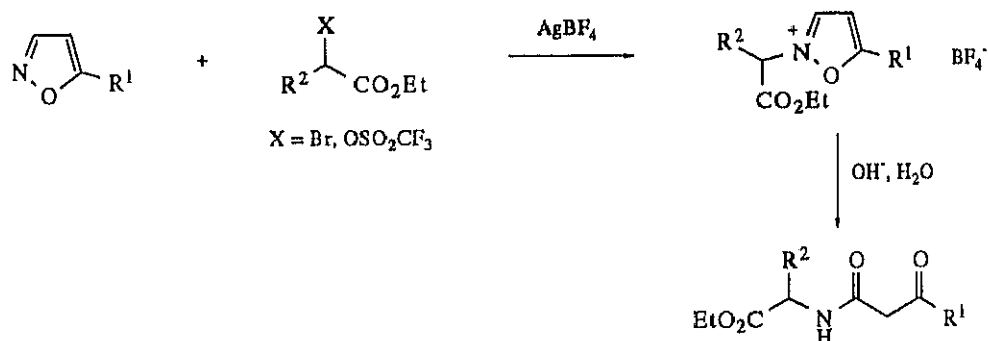
95 S. B. Hendi, M. S. Hendi, J. F. Wilfe, *Synth. Commun.*, **17**, 13 (1987).

96 H. J. Bestmann, K. Kumar, *Chem. Ber.*, **116**, 2708 (1983).



c) Hidrólisis de sales de isoxazolio.

En 1966, el grupo de Woodward⁹⁷ publicó una síntesis de β-oxoamidas basada en la hidrólisis básica de sales de isoxazolio. Otros grupos han aprovechado esta reacción para la síntesis de productos naturales^{98, 99}.



d) Acetoacetilación de aminas.

La introducción directa del grupo acetoacetilo o sus derivados sobre el nitrógeno de aminas es probablemente el método más eficaz para la preparación de β-oxoamidas. Los reactivos más sencillos que permiten lograr esta transformación son los β-oxoésteres; sin embargo, su utilización plantea un problema de quimioselectividad, ya que cuando se tratan derivados de anilina con β-oxoésteres el ataque nucleofílico puede tener lugar sobre el carbonilo cetónico (control cinético) o sobre el grupo éster (control termodinámico) para dar, respectivamente, un aminocrotonato o una anilida¹⁰⁰.

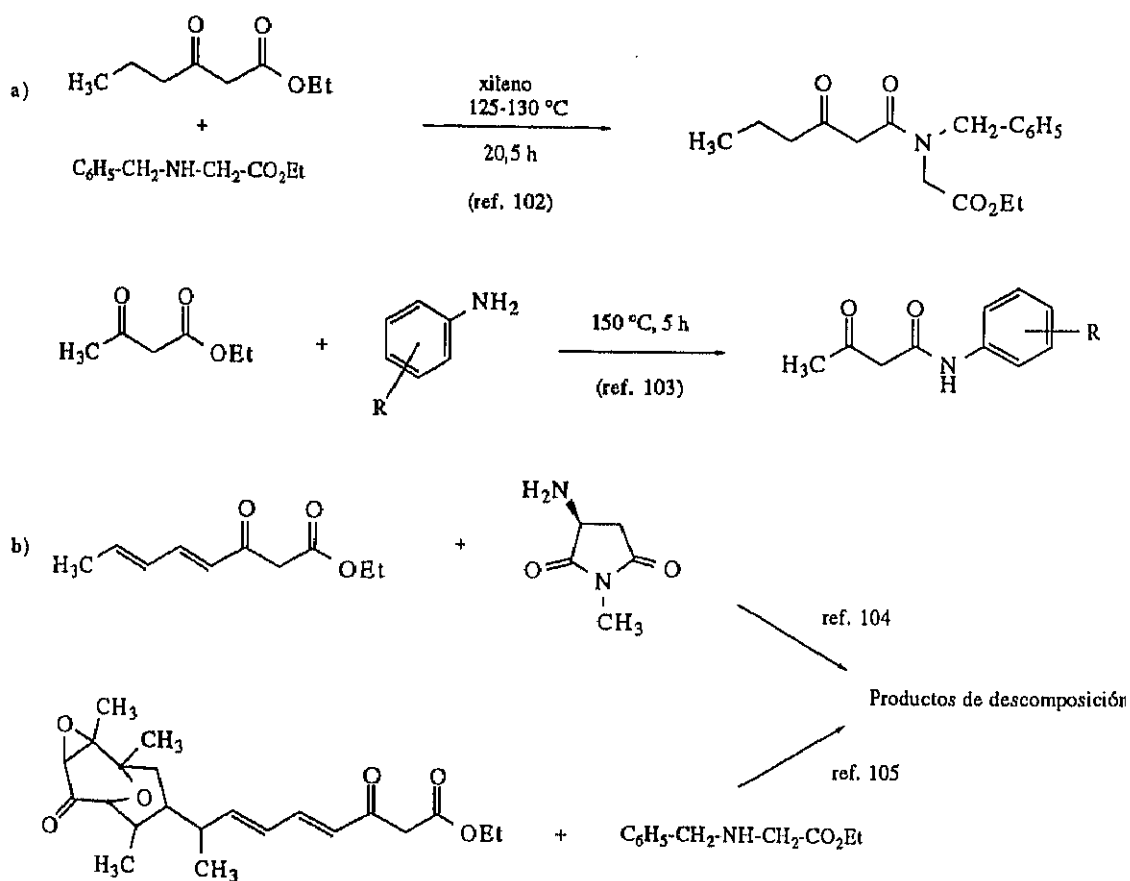
97 R. B. Woodward, R. A. Olofson, *Tetrahedron*, **7**, 415 (1966).

98 P. De Shong, N. E. Lowmaster, O. Baralt, *J. Org. Chem.*, **48**, 1149 (1983).

99 P. De Shong, S. Ramesh, V. Elango, J. J. Pérez, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 5219 (1985).

Síntesis de 2,5,8(1H)-quinolinatrionas.

Con algunas excepciones, como en el caso de la reacción de Friedländer¹⁰¹, es difícil seleccionar las condiciones experimentales que llevan al segundo proceso, pero las temperaturas necesarias son altas y los tiempos de reacción prolongados (esquema a)^{102,103}. Estas condiciones vigorosas son con frecuencia incompatibles con la estabilidad de los productos de partida^{104,105} (esquema b), por lo que se ha intentado buscar condiciones de reacción más suaves. Ha tenido cierto éxito el empleo de amidas mixtas estaño^{II}, generadas *in situ* por reacción entre la amina de partida y la sal de estaño con hexametildisilazano. Esta especie reacciona con los β-oxoésteres a temperatura ambiente aunque el tiempo de reacción es prolongado y se necesita un gran exceso de la amina¹⁰⁶. No se ha investigado la generalidad de esta reacción (esquema c).



100 Revisión de la química de los β-oxoésteres: S. Benetti, R. Romagnoli, C. De Risi, G. Spalluto, V. Zanirato, *Chem. Rev.* **95**, 1065 (1995).

101 a) G. A. Reynolds, C. R. Hauser, *Org. Synth.*, v. c. 3, 374 (1955). b) W. M. Lauer, C. E. Kaslow, *Org. Synth.*, v. c. 3, 58 (1955). c) E. A. Fehnel, J. A. Deymp, M. B. Dandson, *J. Org. Chem.*, **23**, 1996 (1958). d) E. M. Hawes, D. K. J. Gorecki, *J. Heterocycl. Chem.*, **11**, 151 (1974). e) E. M. Hawes, D. K. J. Gorecki, D. D. Johnson, *J. Med. Chem.*, **16**, 373 (1973). f) M. M. Blanco, C. Avendaño, N. Cabezas, J. C. Menéndez, *Heterocycles*, **36**, 1387 (1993).

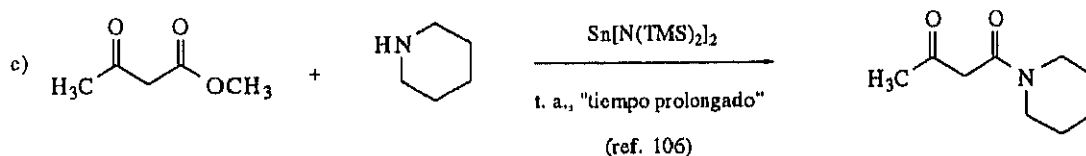
102 K. Matsuo, M. Kimura, T. Kinuta, N. Takai, K. Tanaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 4197 (1984).

103 C. R. Hanser, G. A. Reynolds, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 2402 (1948).

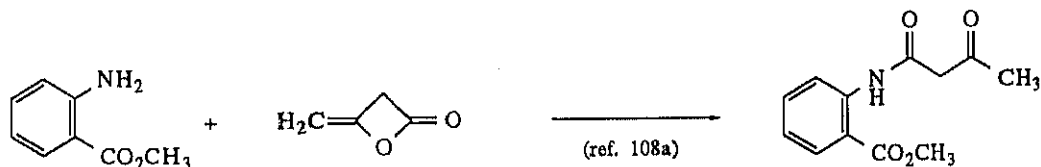
104 D. Cartwright, V. J. Lee, K. L. Rinehart, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 4237 (1978).

105 V. J. Lee, A. R. Brantman, T. R. Herrin, K. L. Rinehart, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 4225 (1978).

106 W.-B. Wang, E. J. Roskamp, *J. Org. Chem.*, **57**, 6101 (1992).



La **dicetena**¹⁰⁷ reacciona con aminas para dar β -oxobutiramidas con buen rendimiento. Aunque ha sido un método utilizado para lograr la acetoacetilación de aminas^{102,108}, tiene graves inconvenientes. En primer lugar, la dicetena es un reactivo volátil, poco estable y altamente tóxico, que no siempre puede conseguirse comercialmente. Además, su uso presenta el inconveniente de no permitir la preparación de β -oxoamidas sustituidas, ya que las dicetenas sustituidas, salvo excepciones¹⁰⁹, no son fácilmente asequibles.



A causa de las limitaciones de la dicetena, se han desarrollado algunos reactivos equivalentes a ella y más versátiles. Los principales son los **derivados de 1,3-dioxin-4-ona**. El 2,2,6-trimetilderivado se obtuvo inicialmente por tratamiento de la dicetena con acetona¹¹⁰, y posteriormente se han desarrollado algunas otras reacciones que permiten el acceso a otros derivados¹¹¹. Una de ellas se basa en el tratamiento de β -oxoésteres o β -oxoácidos con acetona en presencia de ácido sulfúrico (esquema a)^{112,113,114}; es probablemente el método más empleado pero no es general, ya que no permite el acceso a derivados 5-monosustituidos^{114a,115}. La transformación de otros ciclos, como los derivados de 2,3-furanodiona¹¹⁶ (esquema b) o del ácido de Meldrum^{114a,117} (esquema

107 R. J. Clemens, *Chem. Rev.*, **86**, 241 (1986).

108 a) R. N. Lacey, *J. Chem. Soc.*, 850 (1954). b) S. A. Harris, L. V. Fisher, K. Folkers, *J. Med. Chem.*, **8**, 478 (1965). c) T. Kato, *Acc. Chem. Res.*, **7**, 265 (1974). e) T. Kato, K. Tabei, E. Kawashima, *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 1544 (1976).

109 S. C. Zimmermann, B. F. Duerr, *J. Org. Chem.*, **57**, 2215 (1992).

110 M. F. Carroll, A. R. Bader, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 5400 (1953).

111 Revisión: M. Sato, *Yakugaku Zasshi*, **108**, 805 (1988)

112 M. Sato, H. Ogasawara, K. Sekiguchi, C. Kaneko, *Heterocycles*, **22**, 2563 (1984)

113 M. Sato, K. Sekiguchi, C. Kaneko, *Chem. Lett.*, 1057 (1985).

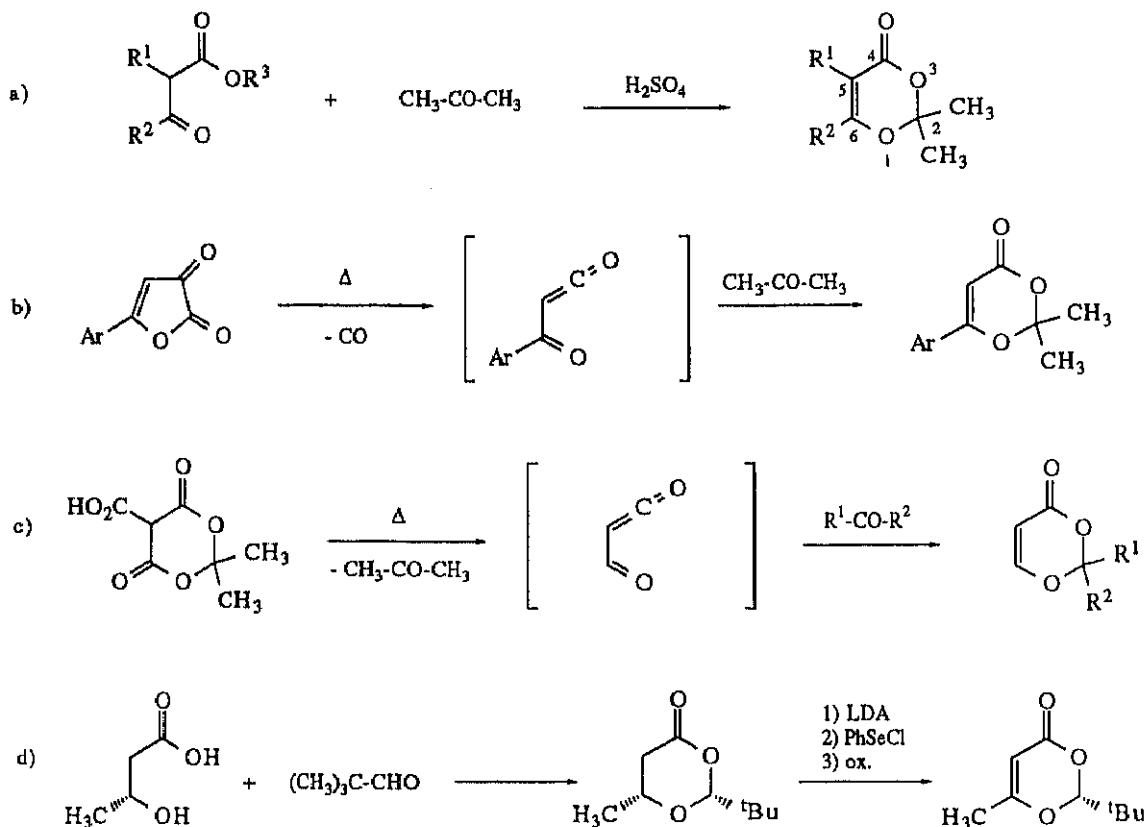
114 a) M. Sato, H. Ogasawara, K. Oi, T. Kato, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 1896 (1983). b) M. Sato, N. Yoneda, C. Kaneko, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 621 (1986). c) M. Sato, C. Kaneko, T. Iwaoka, Y. Kobayashi, T. Iida, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 699 (1991).

115 M. Sato, N. Yoneda, C. Kaneko, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 4577 (1986).

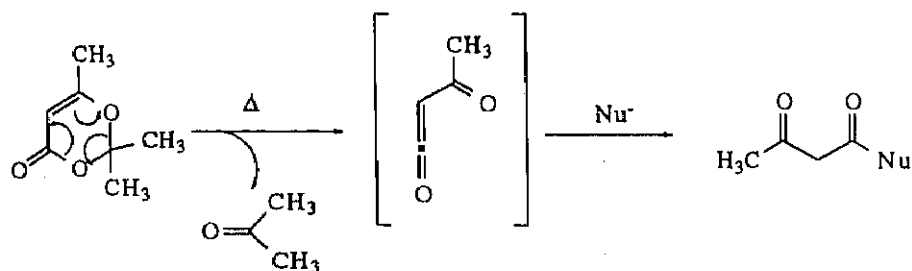
116 Y. S. Adreichikov, V. L. Gein, A. P. Kozlov, O. V. Vinokurova, *Zh. Org. Khim.*, **24**, 210 (1986). *Chem. Abstr.*, **110**, 231542j (1989).

117 M. Sato, N. Yoneda, N. Katagiri, H. Watanabe, C. Kaneko, *Synthesis*, **34**, 672 (1986).

c) constituyen rutas alternativas. Se han preparado también 1,3-dioxin-4-onas quirales¹¹⁸ a partir de β -hidroxiácidos (esquema d).



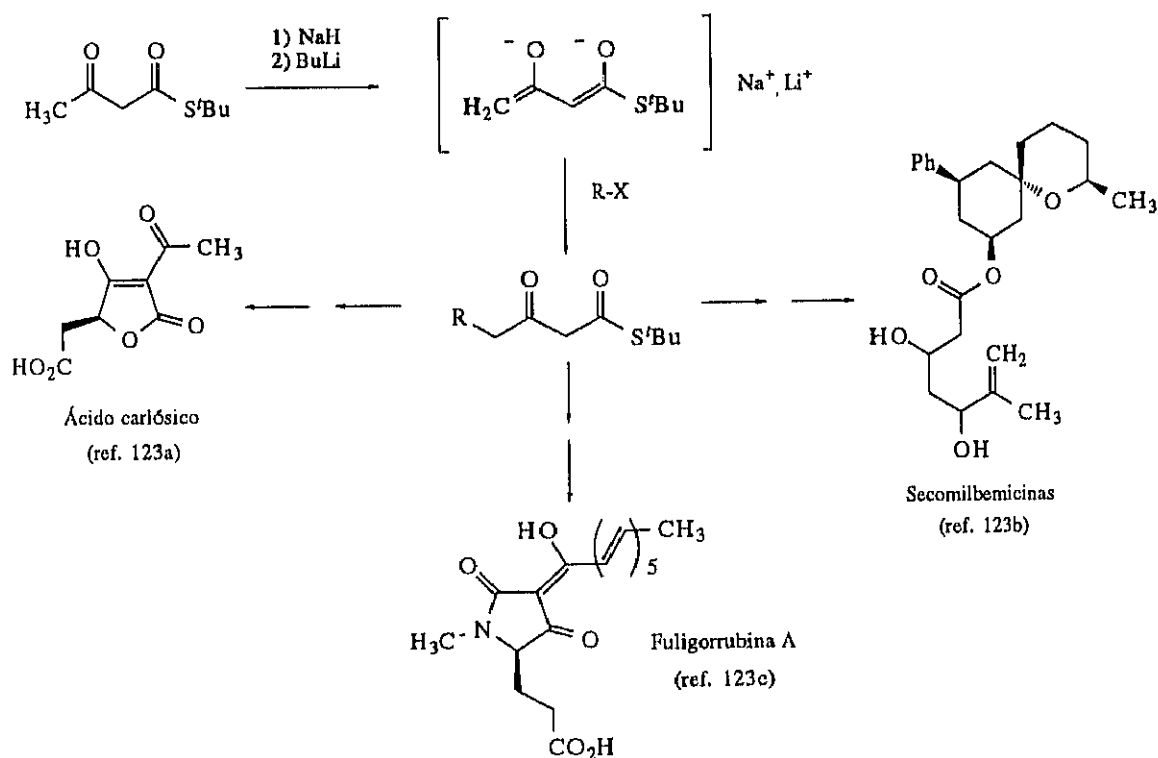
La 2,2,6-trimetil-1,3-dioxin-4-ona actúa generando en el medio una especie acetoacetilante en un proceso de descomposición térmica de tipo retro-Diels-Alder¹¹⁹. Este intermedio de acetilcetena, al ser atacado por reactivos nucleófilos, da lugar a los correspondientes β -oxoderivados.



118 a) D. Seebach, J. Zimmermann, *Helv. Chim. Acta*, **69**, 1147 (1986). b) J. Zimmermann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta*, **70**, 1104 (1987). c) D. Seebach, J. Zimmermann, U. Gysel, R. Ziegler, T.-K. Ha, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 4763 (1988).

119 a) J. A. Hyatt, *J. Org. Chem.*, **49**, 5102 (1984). b) J. A. Hyatt, P. L. Feldman, R. J. Clemens, *J. Org. Chem.*, **49**, 5105 (1984). c) R. L. Clemens, J. A. Hyatt, *J. Org. Chem.*, **50**, 2431 (1985). d) R. J. Clemens, J. S. Witzeman, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 2186 (1989).

Por último, debe mencionarse el desarrollo de los β -oxotioésteres como agentes de acetoacetilación. Similarmente a lo que sucede en los β -oxoésteres¹²⁰, una de las principales características químicas del acetotioacetato de *S*-tercbutilo es su capacidad para generar un monoanión en posición 2 por tratamiento con un equivalente de una base, o bien un dianión en posiciones 2 y 4 por reacción del monoanión con un segundo equivalente de base. La reactividad de este dianión está regulada fundamentalmente por factores estéricos, por lo que tiende a reaccionar regioselectivamente por el carbono 4¹²¹. Además, la función tioéster puede transformarse con facilidad en éster o amida en presencia de determinados cationes como cobre, mercurio y plata^{121,122}. Por combinar estas dos propiedades, el acetotioacetato de *S*-tercbutilo se ha utilizado como punto de partida en la preparación de numerosos productos naturales como el ácido carlósico, la fuligorrubina A, *seco*-análogos de las milbemicinas¹²³, etc., así como de diversas estructuras macrocíclicas¹²⁴.



120 L. Weiler, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 6702 (1970).

121 C. M. J. Fox, S. V. Ley, *Org. Synth.*, **66**, 108 (1987).

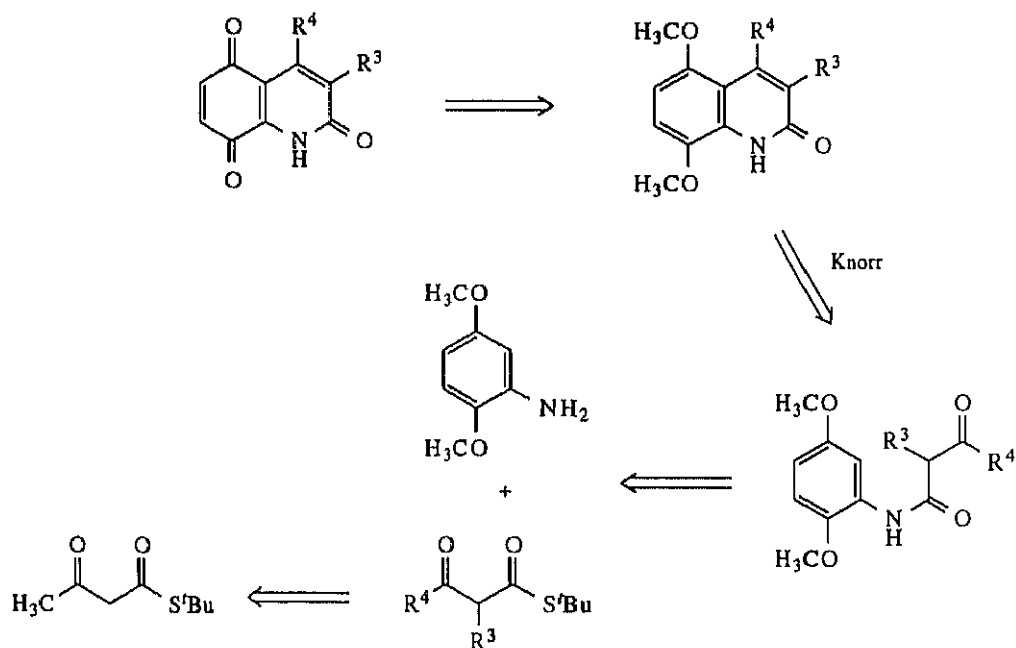
122 a) S. Masamune, *Aldrichim. Acta*, **11**, 23 (1978). b) S. V. Ley, P. R. Woodward, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 2431 (1987).

123 a) P. M. Booth, C. M. J. Fox, S. V. Ley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 121 (1987). b) T. Clarke, S. V. Ley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 131 (1987). c) S. V. Ley, M. Trudell, D. J. Wadsworth, *Tetrahedron*, **47**, 8285 (1991). d) S. V. Ley, S. C. Smith, P. R. Woodward, *Tetrahedron*, **48**, 1145 (1992). e) R. Roy, A. W. Rey, *Synlett*, 448 (1990). f) K. M. J. Brands, A. A. Meekel, U. K. Pandit, *Tetrahedron*, **47**, 2005 (1991).

124 P. M. Booth, H. B. Broughton, M. J. Ford, C. M. J. Fox, S. V. Ley, A. M. Z. Slawin, D. J. Williams, P. R. Woodward, *Tetrahedron*, **45**, 7565 (1989).

En conclusión, la dicetena y algunos derivados de 1,3-dioxin-4-ona son buenos agentes para lograr la β -oxoacilación de anilinas pero presentan el problema de que no son fácilmente asequibles y muy pocos son comerciales y, por tanto, no pueden servir de base para un método general de β -oxoacilación. Por otra parte, los β -oxoésteres presentan la limitación de la dificultad de lograr regioselectividad en el ataque nucleófilo por parte de las aminas. Dado que este problema no existe en el caso de los β -oxotioésteres, estos compuestos parecen ser reactivos ideales para la β -oxoacilación.

Como se ha mencionado, la mayor parte de los estudios sobre la aplicación sintética del acetotioacetato de *S*-tercbutilo se centran en su alquilación regioselectiva en C₄ por tratamiento de su dianión con bromuros de alquilo primarios. Cabe esperar también que el monoanión pueda reaccionar con electrófilos en posición 2 y que ambas reacciones puedan combinarse para dar lugar a sistemas 2,4-disustituídos. Sorprendentemente, esta química no ha sido apenas estudiada, y su desarrollo ha sido el primer objetivo de este trabajo según se resume en el esquema 1.



Esquema 1

2.3.- SÍNTESIS DE β -OXOTIOÉSTERES.

2.3.1.- Optimización de la síntesis del acetotioacetato de *S-terc*butilo.

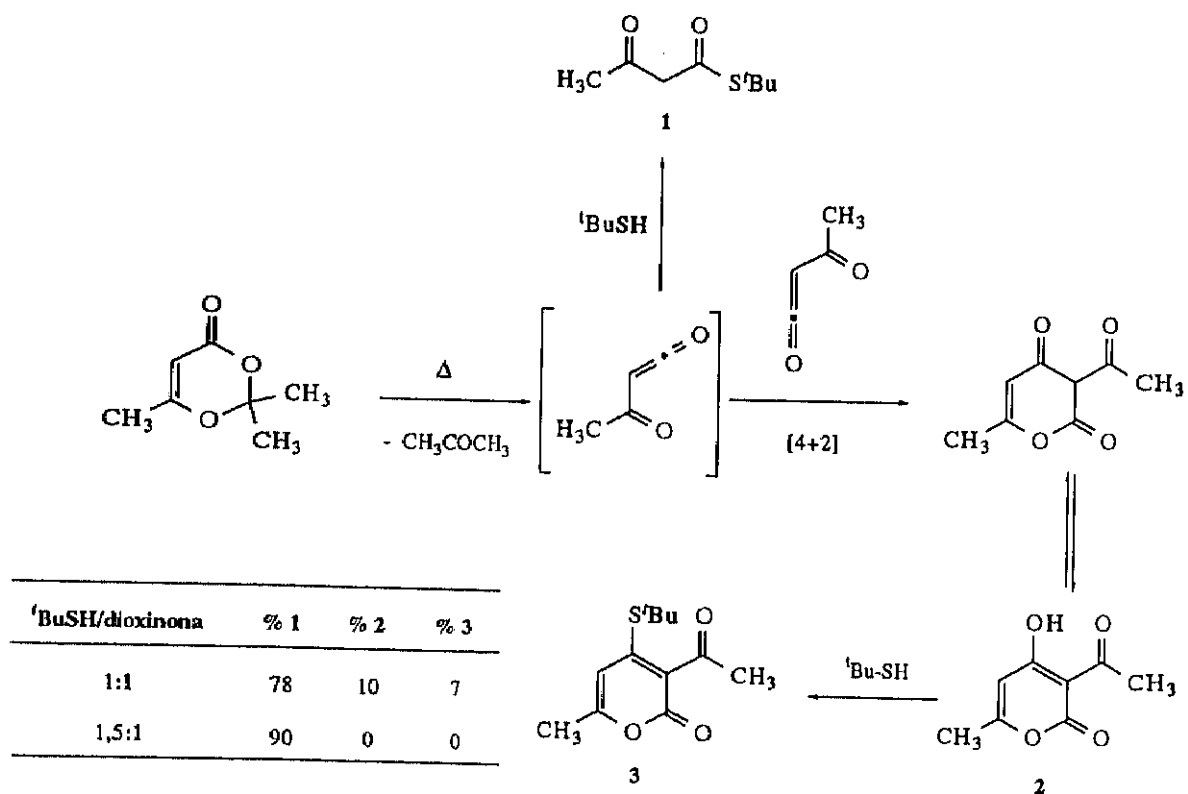
Dentro de nuestro objetivo consistente en realizar un estudio sistemático de la reacción del acetotioacetato de *S-terc*butilo con electrófilos, así como de la aplicación de los así tioésteres obtenidos a la síntesis de β -oxoanilidas, nos propusimos como primer paso optimizar la preparación del producto de partida. El mejor método de síntesis del acetotioacetato de *S-terc*butilo de acuerdo con la bibliografía, utiliza el tratamiento de la dicetena con el anión del *terc*butiltiol, y proporciona un rendimiento del 57 %¹²¹. En un intento de evitar el uso de dicetena, y continuando algunos estudios previos de nuestro grupo acerca del comportamiento de las 1,3-dioxin-4-onas como agentes de acetoacetilación¹²⁵, hemos puesto a punto un método alternativo que se basa en la adición nucleófila del *terc*butiltiol sobre la acetilcetena, generada *in situ* por descomposición térmica de la 2,2,6-trimetil-1,3-dioxin-4-ona. Este tipo de reacción se lleva a cabo normalmente a 120 °C, temperatura de descomposición de la 1,3-dioxin-4-ona, y en un matraz abierto para eliminar del medio la acetona que se va formando a medida que aparece la acetilcetena, por lo que impediría en principio el uso de nucleófilos volátiles como el *terc*butiltiol. Sin embargo, hemos comprobado que es posible llevar a cabo la reacción con excelentes resultados empleando condiciones de reflujo.

En los ensayos iniciales se observó que cantidades equimoleculares de los productos de partida a reflujo durante 12 h daban lugar al producto deseado (compuesto **1**) con un rendimiento del 78 %, junto con un 10% de ácido dehidroacético (**2**) y un 7 % del compuesto **3**. La aparición de estos dos últimos productos se puede explicar por la presencia de un exceso de acetilcetena en el medio, ocasionada por la evaporación parcial

¹²⁵ C. Gesto, E. de la Cuesta, C. Avendaño, *Synthesis*, 727 (1991).

Síntesis de 2,5,8(1H)-quinolinatrionas.

del tior durante el reflujo. Una cicloadición [4+2] entre dos moléculas de acetilcetena explica la formación del ácido dehidroacético (2), y la reacción de éste con el *terc*butiltior explica la formación del compuesto 3. Por ello, se consideró necesario utilizar un exceso de *terc*butiltior y realizar adiciones periódicas de este compuesto durante el proceso de calentamiento para compensar pérdidas por evaporación. En estas condiciones, el acetotioacetato de *S-terc*butilo fue el único producto de reacción y se aisló con un rendimiento del 90 % (esquema 2). Este método es mucho más sencillo que el publicado¹²⁰, ya que se evita el empleo de una atmósfera inerte y disolventes secos, y permite además realizar la reacción en una escala de decenas de gramos sin pérdida de rendimiento.

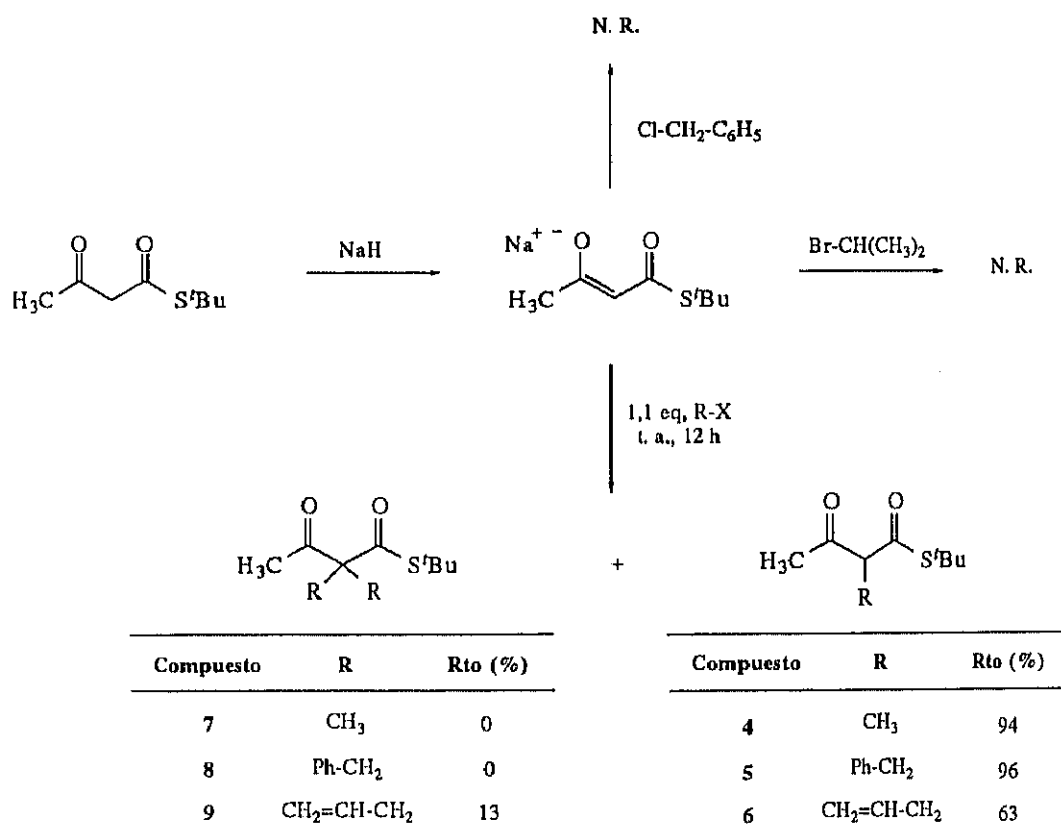


Esquema 2

2.3.2.- Funcionalización del acetotioacetato de S-tercbutilo.

a) *Reacciones de alquilación.*

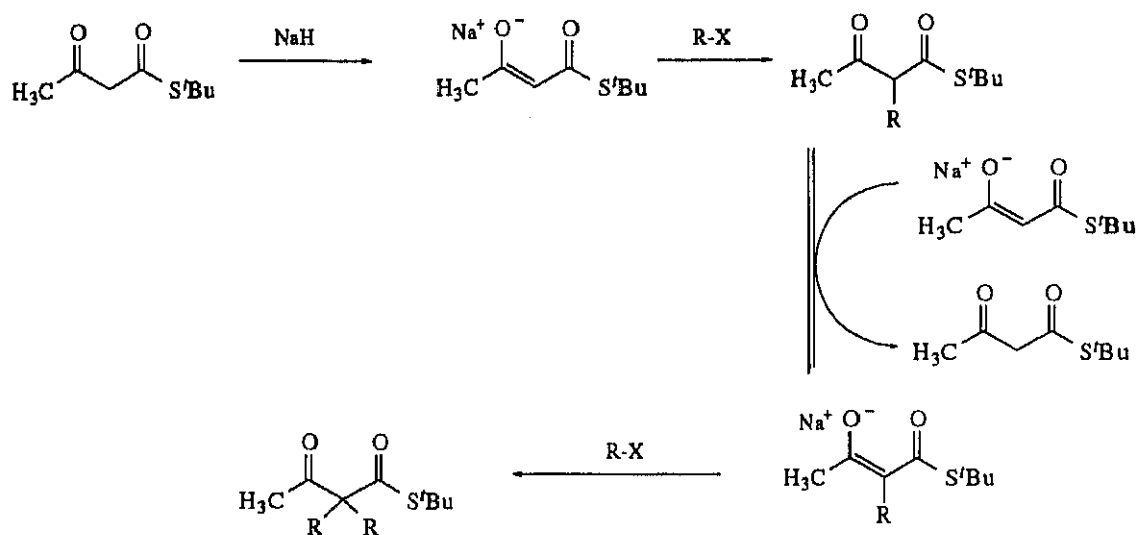
El tratamiento del compuesto **1** con un equivalente de hidruro sódico a 0 °C en dimetoxietano rigurosamente anhidro conduce a la formación de un monoanión por desprotonación de la posición C-2. En las condiciones utilizadas (temperatura ambiente), este intermedio resultó ser inerte frente a cantidades equimoleculares de cloruros de alquilo y bromuros de alquilo secundarios, pero reaccionó con bromuros o yoduros de alquilo primarios originando los derivados de monosustitución **4-6** como productos mayoritarios, aunque no siempre pudo evitarse la formación de productos secundarios de disustitución **7-9** (esquema 3). Se observó una dependencia entre la concentración del medio y la composición de la mezcla final de productos de reacción, en el sentido de favorecerse la dialquilación a altas concentraciones¹²⁶.



Esquema 3

¹²⁶ Los resultados del esquema 3 se obtuvieron utilizando una concentración 0,19 M de **1**. Soluciones más concentradas ([**1**] = 0,72 M) llevaron a la obtención de **7** y **8** como productos únicos. En estas condiciones, la reacción con bromuro de alilo proporcionó una mezcla de **9** y **6** en proporción 2:1. La presencia de trazas de agua en el disolvente favorece también la dialquilación.

La obtención de productos de dialquilación es una reacción secundaria habitual en la reacción de enolatos con haluros de alquilo^{127,128}, y se interpreta normalmente a través de un equilibrio de transferencia protónica entre el producto de monoalquilación y aniones enolato aún no alquilados (esquema 4). Aunque se conocen algunas técnicas experimentales que minimizan la dialquilación¹²⁹, se consideró innecesario un estudio más detallado de optimización del proceso ya que disponíamos de condiciones que proporcionaban rendimientos adecuados de los productos monoalquilados deseados.



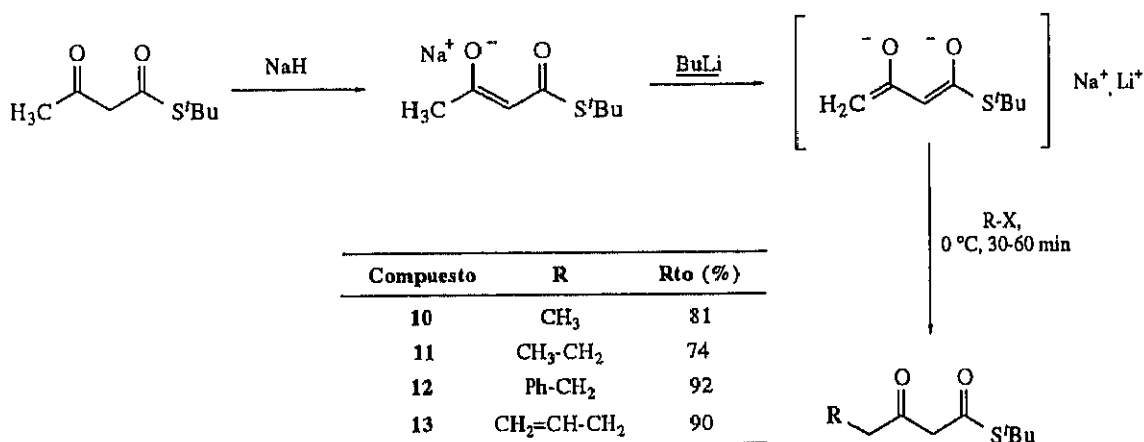
Esquema 4

La alquilación de la posición 4 se realizó según las condiciones descritas en la bibliografía¹²¹, consistentes en la formación del dianión de 1 por adición sucesiva de un equivalente de hidruro sódico y un equivalente de butil litio. Este dianión, por reacción con yoduro de metilo y bromuros de etilo, bencilo y alilo a 0 °C durante 30-60 min, conduce a los tioésteres 10-13, respectivamente (esquema 5).

127 L. M. Jackman, B. C. Lange, *Tetrahedron*, **33**, 2737 (1977).

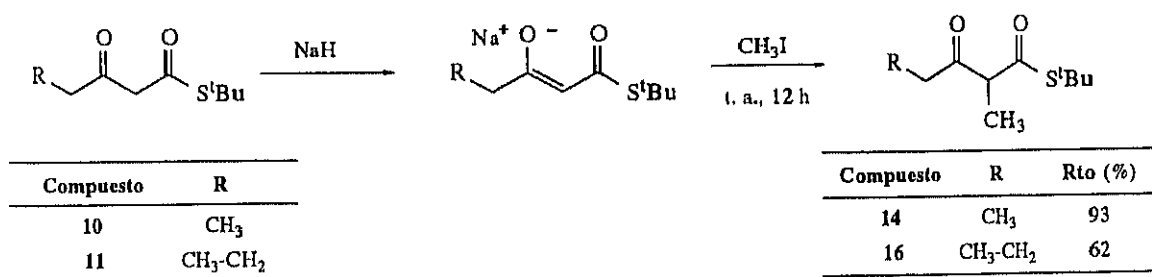
128 D. Caine, en G. Pattenden (ed.) *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 3, p. 1 (B. M. Trost, I. Fleming, editores generales). Pergamon Press, 1991.

129 a) P. A. Tardella, *Tetrahedron Lett.*, 1117 (1969). b) Y. Morita, M. Suzuki, R. Noyori, *J. Org. Chem.*, **54**, 1785 (1989). c) T. Shono, S. Kashimura, M. Sawamura, T. Soejima, *J. Org. Chem.*, **53**, 907 (1988).



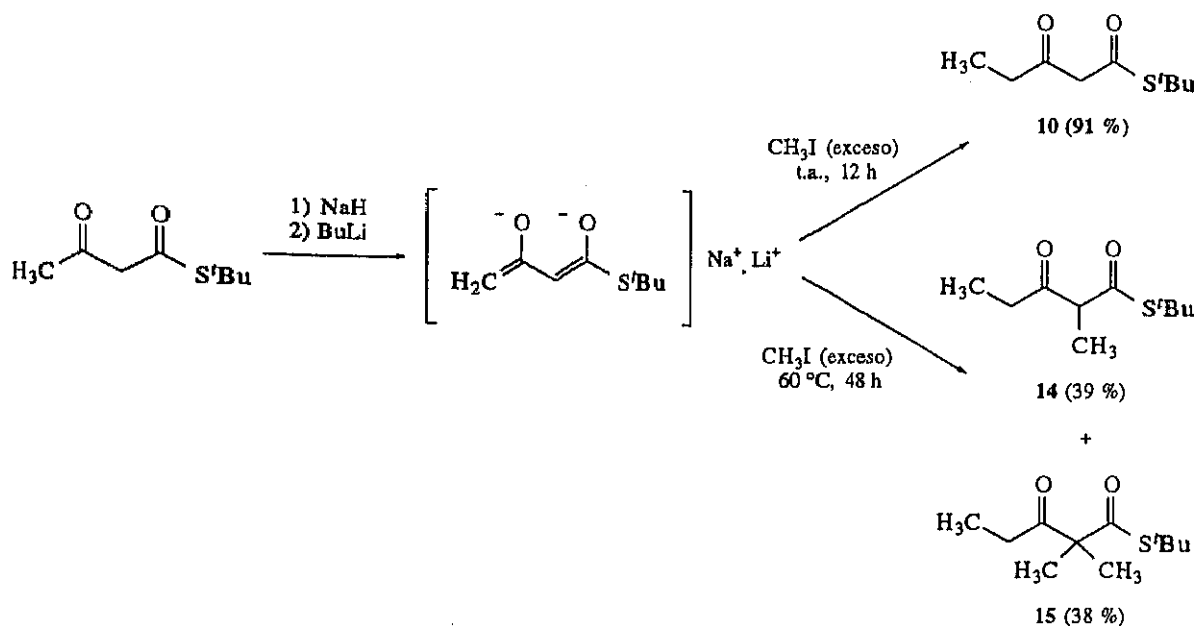
Esquema 5

La reacción de los enolatos de sodio de los compuestos **10** y **11** previamente obtenidos con un equivalente de yoduro de metilo condujo a los derivados **14** y **16** con buen rendimiento (esquema 6.a). En cambio, cuando se investigó la posibilidad de introducir en una sola operación los dos radicales alquilo en las posiciones 2 y 4 del dianión, los resultados no fueron tan satisfactorios. Las condiciones empleadas para la alquilación del monoanión obtenido a partir de **1** e hidruro sódico (t. a., 12 h; ver esquema 3) fueron insuficientes en este caso, y se necesitó calentar a 60 °C durante 48 h con un mínimo de 2,5 equivalentes de yoduro de metilo para llegar a **14**, observándose de nuevo la formación de un producto de dialquilación (**15**) (esquema 6.b).



Esquema 6.a

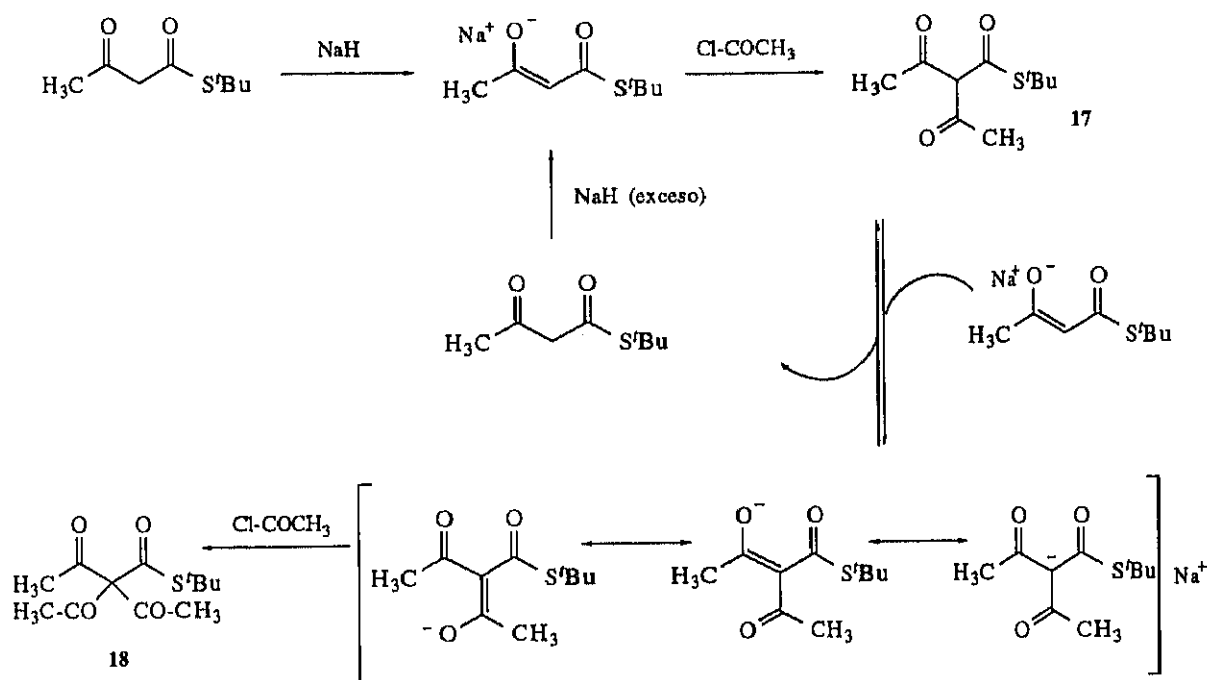
Síntesis de 2,5,8(1H)-quinolinatrionas.



Esquema 6.b

b) Reacción de acilación.

El tratamiento del enolato de sodio de 1 con cloruro de acetilo proporcionó una mezcla del tioéster de partida (1) y el producto disustituido en posición 2 (compuesto 18) con rendimiento moderado (40 %), no encontrándose el producto de monoacilación 17. La causa de este comportamiento debe buscarse en la mayor acidez de 17 respecto a 1 y la consiguiente transferencia de un protón desde el enolato de 1 al producto de monoacilación, favorecida por la gran estabilidad del anión derivado de éste al tratarse de un compuesto tricarbónico. En cambio, si se lleva a cabo la misma reacción en presencia de exceso de base y agente acilante, se obtiene una mezcla de 17 (52 %) y 18 (46 %), lo que puede atribuirse a que estas condiciones permiten que el tioéster 1 sobrante tras el intercambio protónico sea reciclado (esquema 7).

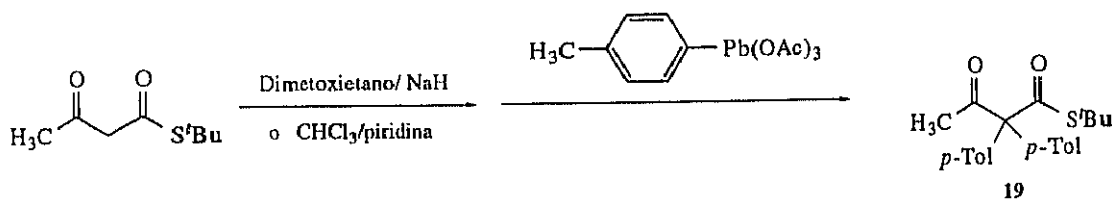


Esquema 7

c) Reacción de arilación.

En un intento de obtener tioésteres arilados en la posición 2, se trató el acetotioacetato de *S*-tercbutilo 1 con triacetato de *p*-tolilplomo. Este tipo de organometálico es una especie aromática electrófila capaz de ser atacada por enolatos de β-oxoésteres¹³⁰, aspecto que se comentará más ampliamente en el apartado 2.6.

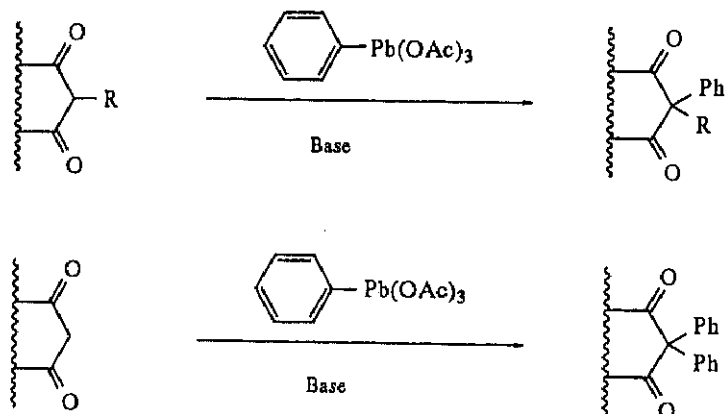
En la reacción de 1 con cantidades equimoleculares del reactivo de plomo en presencia de una base, como hidruro sódico o piridina, se aisló el producto de diarilación 19 con un rendimiento del 22 %, junto con producto de partida sin reaccionar.



Esquema 8

130 J. T. Pinhey, *Aust. J. Chem.*, **44**, 1353 (1991).

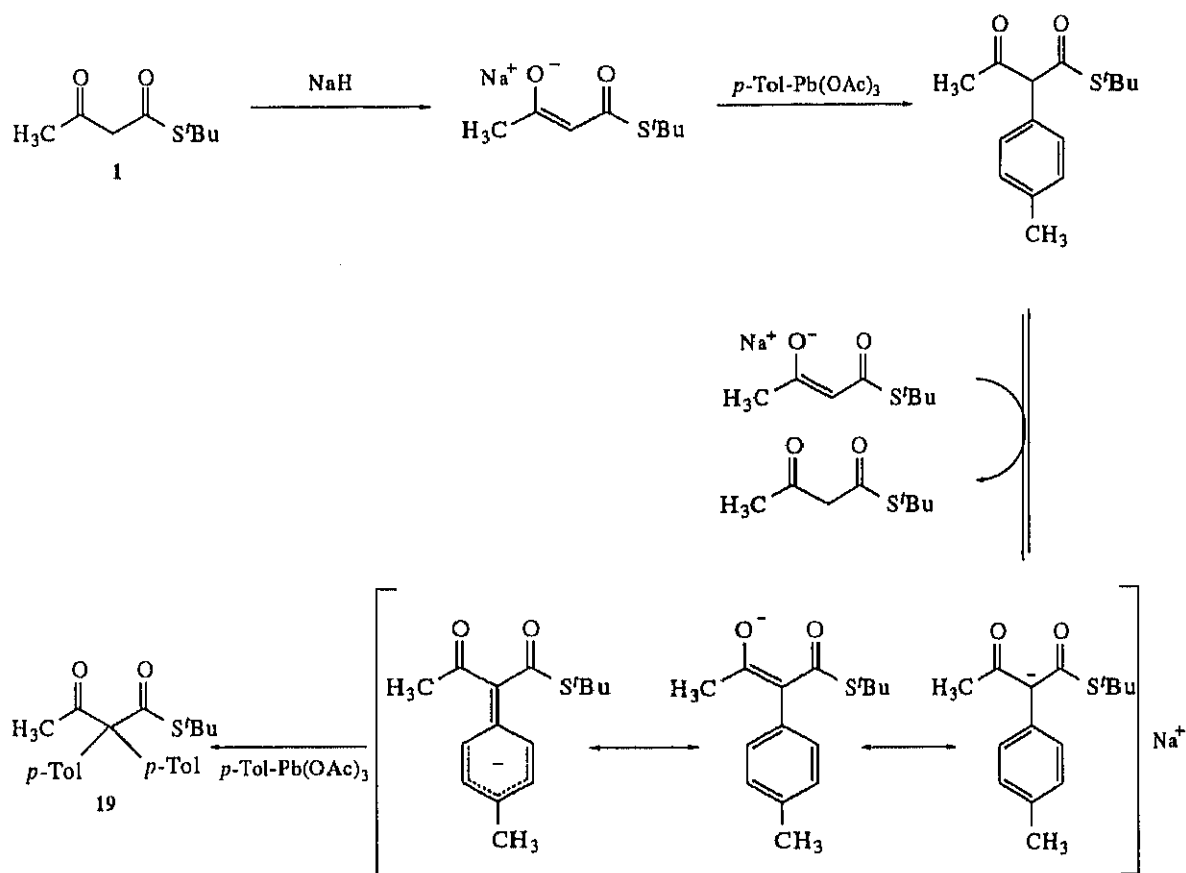
Este hecho concuerda con los datos descritos en la bibliografía sobre reactividad de β -oxoésteres¹³¹ u otros compuestos β -dicarbonílicos¹³² frente a triacetatos de arilplomo o carbonatos y dicloruros de triarilbismuto¹³³. Todos estos reactivos conducen al producto diarilado sobre la posición central del sistema. La monoarilación ha sido posible únicamente cuando el compuesto β -dicarbonílico de partida estaba previamente alquilado en dicha posición (esquema 9).



Esquema 9

Al igual que en el caso de la acilación, la causa de este comportamiento puede encontrarse en la alta estabilidad del enolato derivado de las moléculas monoariladas, en las que existe una mayor deslocalización de la carga negativa que en el enolato de 1. Esto favorece el intercambio protónico indicado en el esquema 10, que conduce finalmente a una doble arilación.

- 131 a) G. L. May and J. T. Pinhey, *Aust. J. Chem.*, **35**, 1859-71 (1982). b) J. Morgan y J. T. Pinhey, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1673 (1993). c) J. Morgan, I. Buys, T. W. Hambley, J. T. Pinhey, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1677 (1993). d) D. M. X. Donnelly, J.-P. Finet, B. A. Rattigan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1729 (1993). e) M. J. Koen, J. Morgan y J. T. Pinhey, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2383 (1993).
- 132 B. A. Rowe y J. T. Pinhey, *Aust. J. Chem.*, **32**, 1561 (1979).
- 133 J.-P. Finet, *Chem. Rev.*, **89**, 1487 (1989).



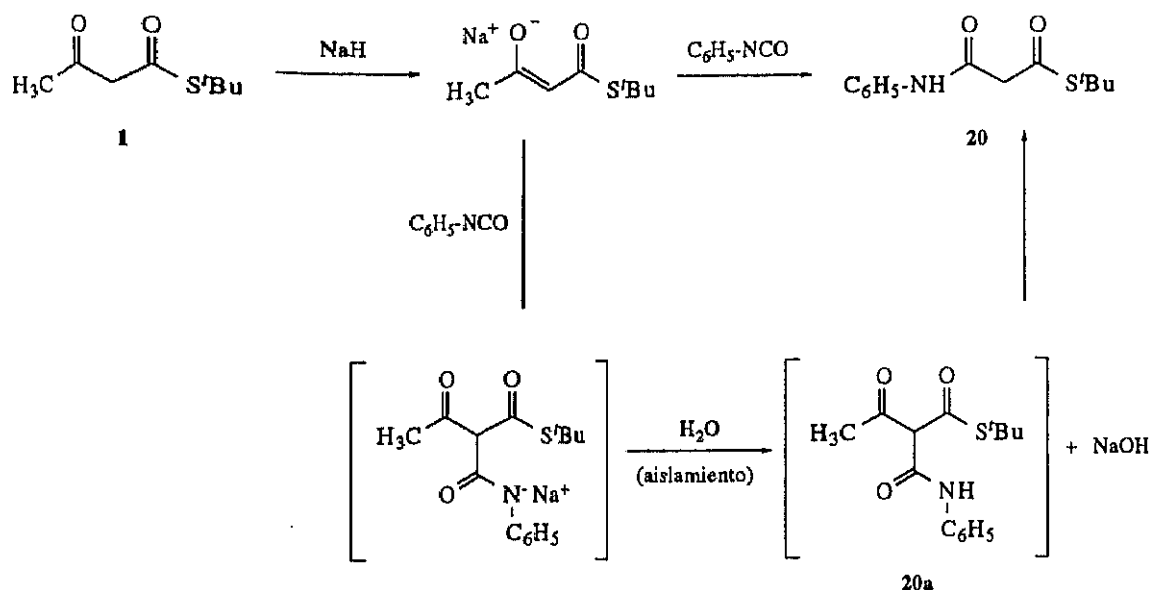
Esquema 10

d) Intento de carbamoilación.

Cuando se trató el monoanión de **1** con isocianato de fenilo, el único producto aislado fue **20**, procedente de la carbamoilación del monoanión de **1** seguida de una degradación de tipo retro-Claisen del compuesto **20a** (esquema 11). Este último proceso puede guardar relación con la formación de hidróxido sódico al verter sobre agua la mezcla de reacción durante el proceso de aislamiento, ya que es bien conocida la suma facilidad con que los compuestos tricarbónflicos experimentan degradaciones de tipo retro-Claisen en presencia de trazas de base¹³⁴.

134 a) R. L. Shriner, A. G. Schmidt, L. J. Roll, *Org. Synth.* v. c. 2, 266 (1943). b) J. M. Straley, A. C. Adams. *Org. Synth.* v. c. 4, 415 (1963).

Síntesis de 2,5,8(1H)-quinolinatrionas.



e) Intento de fluoración.

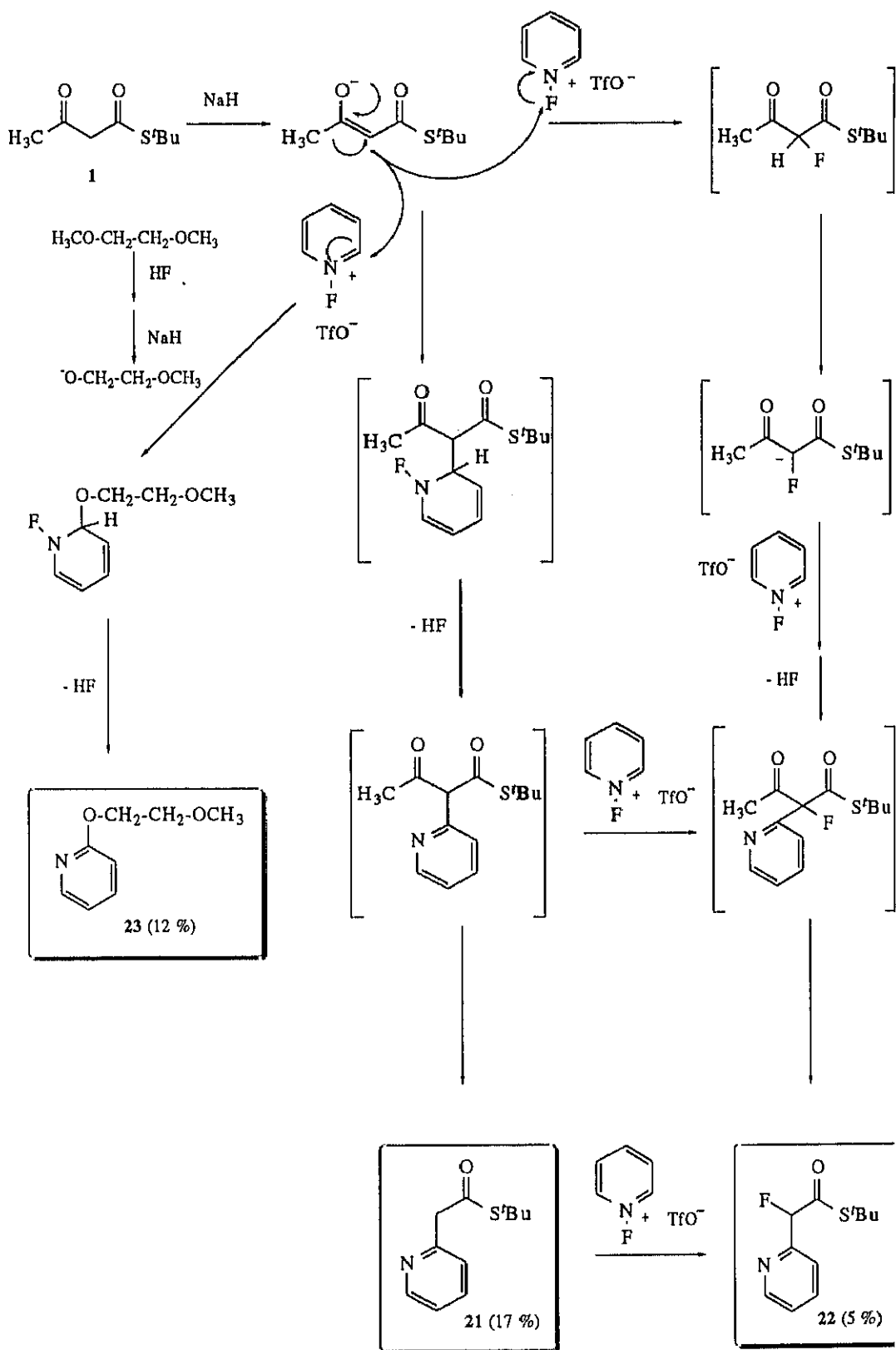
Las sales de *N*-fluoropiridinio, tales como triflato de *N*-fluoropiridinio, han sido utilizadas con éxito para la fluoración de posiciones nucleofílicas^{135,136}. Concretamente, el triflato de *N*-fluoropiridinio halogena la forma enólica de β-oxoésteres y sus sililéteres con excelentes resultados¹³⁷, por tratamiento a reflujo en diclorometano durante 48 h. Sin embargo, su reacción con acetotioacetato de *S*-*tert*butilo (**1**) en 1,2-dimetoxietano a reflujo, produce únicamente una descomposición progresiva del producto de partida.

Basándonos en el empleo de otras sales de *N*-fluoropiridinio para la fluoración de enolatos de cetonas en unas condiciones de reacción similares a las empleadas por nosotros para la alquilación del acetotioacetato de *S*-*tert*butilo, se trató el enolato derivado del tioéster **1** con el triflato de *N*-fluoropiridinio. Sin embargo, estas condiciones condujeron a una mezcla compleja de productos representada en el esquema 12.

135 a) F. A. Davis and W. Han, *Tetrahedron Lett.* **32**, 1631 (1991). b) A. J. Poss, M. Van Der Puy, D. Nalewajek, G. A. Shia, W. J. Wagner, R. L. Frenette, *J. Org. Chem.*, **56**, 5962-5964, (1991).

136 Algunas revisiones sobre reactivos de fluoración: a) J. T. Welch, *Tetrahedron*, **43**, 3123 (1987). b) J. Mann, *Chem. Soc. Rev.*, **16**, 381 (1987). c) C. D. Hewitt, M. I. Silvester, *Aldrichim. Acta*, **21**, 3 (1988). d) E. Differding, W. Frick, R. W. Lang, M. C. Schmidt, S. Veenstra, H. Greuter, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **99**, 647 (1990). e) J.T. Welch, *Fluorine in Bioorganic Chemistry*. John Wiley and Sons (1991). f) J. A. Wilkinson, *Chem. Rev.*, **92**, 505 (1992).

137 T. Umemoto, K. Tomita, K. Kawada, *Organic Synthesis*, **69**, 129-143 (1991). T. Umemoto, K. Kawada, K. Tomita *Tetrahedron Lett.* **27**, 4465 (1986).

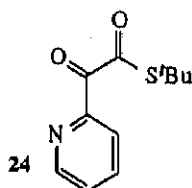


Esquema 12

El producto mayoritario **21** proviene de una adición nucleofílica del C₂ del acetotioacetato de *S*-tercbutilo sobre la posición 2 del anillo de piridinio, seguida de la eliminación de una molécula de fluoruro de hidrógeno y una desacetilación de tipo retro-Claisen como la observada en el apartado anterior. El único producto fluorado que se aisló fue el compuesto **22**, que se forma probablemente a partir de **1** por fluoración de su 2-(2-piridil) derivado seguida de desacetilación, o bien por arilación-desacetilación del 2-fluoro derivado de **1**.

El producto de reacción **23** procede del ataque nucleofílico de una molécula del disolvente, previamente desmetilada, a la posición 2 de la piridina, lo que indica que ésta es la posición más electrófila del reactivo ante cualquiera de los aniones presentes en el medio.

El compuesto **22** es inestable, y en un intento de purificación por cromatografía en columna de gel de sílice se transformó en el derivado oxidado **24**.

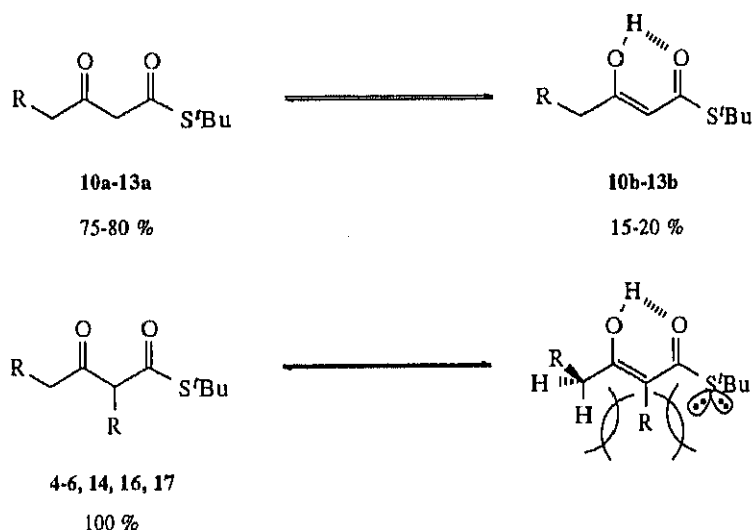


2.3.3.- Tautomería oxo-enol en los β -oxotioésteres sintetizados.

La tautomería es una característica presente en la mayoría de los compuestos β -dicarbonílicos. No obstante, no existe más que un estudio sobre la tautomería de los β -oxotioésteres, realizado por espectrofotometría infrarroja¹³⁸, por lo cual consideramos interesante realizar un breve examen de la tautomería de los β -oxotioésteres sintetizados por nosotros empleando ^1H - y ^{13}C -RMN como técnicas analíticas.

Nuestros datos demuestran que el fenómeno de tautomería es más patente en los derivados no sustituidos en el C_2 (compuestos **10-13**), lo cual coincide con lo descrito en la bibliografía para otros compuestos β -dicarbonílicos¹³⁹. Como se puede observar en los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C del compuesto **10**, tomado como representante de los tioésteres no ramificados, el porcentaje de forma enólica representa aproximadamente un 15 % del total de las moléculas y resulta prácticamente independiente de la concentración y de la polaridad del medio (tablas 2.3.1 y 2.3.2). En el espectro de ^1H -RMN son significativas las señales del protón a 12,9 ppm, correspondiente al OH del tautómero enol, y a 5,3 ppm, asignable al protón C_2 -H.

En los β -oxotioésteres con sustituyentes en la posición 2, como el compuesto **5**, no se observa la presencia de forma enol en ninguna de las condiciones estudiadas salvo una pequeña proporción en una muestra recientemente preparada del metil derivado **4**. La ausencia de formas enólicas en estos casos puede atribuirse a efectos estéricos en la forma enol (esquema 13).



Esquema 13

138 B. Kurgane, A. Grinvalde, J. Stradins, M. Brakmane, S. Hillers, *Zh. Org. Khim.*, **10**, 2306 (1974).

139 a) M. T. Rogers, J. L. Burdett, *Can. J. Chem.*, **43**, 1516 (1965). b) G. Allen, R. A. Dwek, *J. Chem. Soc. (B)*, 161 (1966).

TABLA 2.3.1

Disolvente	DMSO	MeOD	Cl ₃ CD	Acetona-d ₆	Piridina-d ₅
% enol	6,8	11,2	12,0	14,1	14,8

TABLA 2.3.2

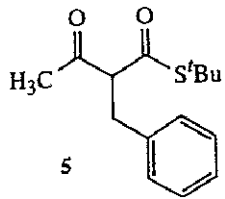
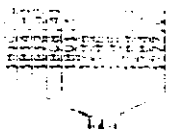
Concentración mol/l	0,05	0,1	0,27	0,53	1,1
% enol	11,3	12,0	12,0	14,8	15,4

A continuación se reproducen los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN de los compuestos **5** y **10** elegidos como representantes de los β-oxotioésteres sustituidos en C₂ y C₄, respectivamente. Los datos espectrocópicos de ¹H-RMN y ¹³C-RMN de los β-oxotioésteres sintetizados se resumen en las tablas 2.3.3 y 2.3.4.

HERTZ

69

INTEGRAL

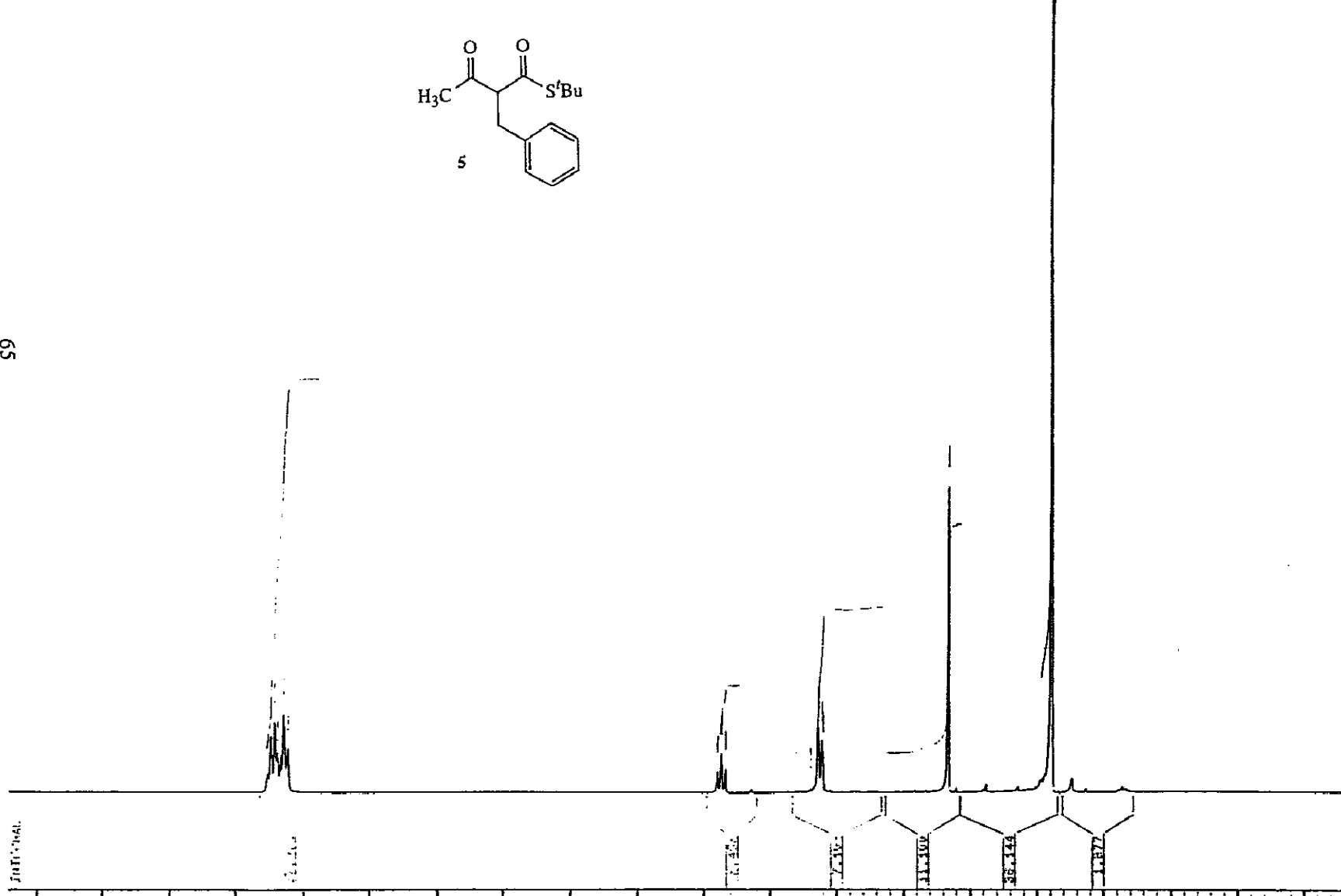


872.51
867.21
801.42

747.01
742.71
737.42

438.64
427.25
468.70

410.04
404.74
399.44
394.14
388.84
383.54
378.24
392.23



AA0209.108
AU PROG:
X00.AU
DATE 2-6-94

SF 250.133
SY 250.0
Q1 4311.814
SI 32768
TD 32768
SW 5000.000
HZ/PT .305

FW 0.0
RD 0.0
AQ 3.277
RG 3
NS 16
TE 237

PR 6300
VS 2714.499
EP 6BL P0

TE 0.300
EP 0.0
CX 55.00
CY 20.00
PI 9.200P
PS -1.799P
HZ/CM 71.463
SPH/CM .226
SH 2858.37

Sintesis de 2,5,8(1H)-quinolintrionas.

1.41

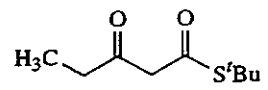
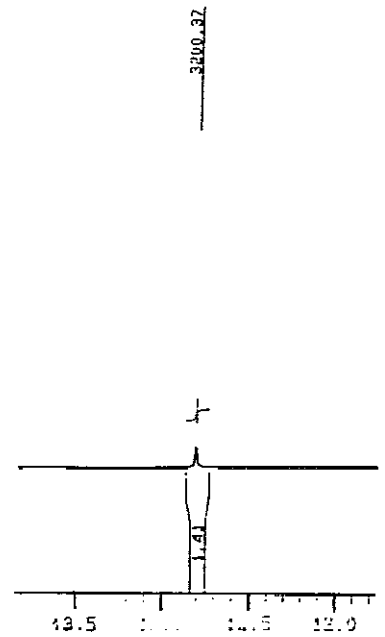
2.40150

1.41
1.41
1.41

2.0694
1.41
1.41

1.0678
1.0678
1.0678
1.0678
1.0678
1.0678
1.0678
1.0678
1.0678
1.0678

1.41
1.41
1.41
1.41



10



AA0815.122
 AU PROG:
 X00.AU
 DATE 9-2-94

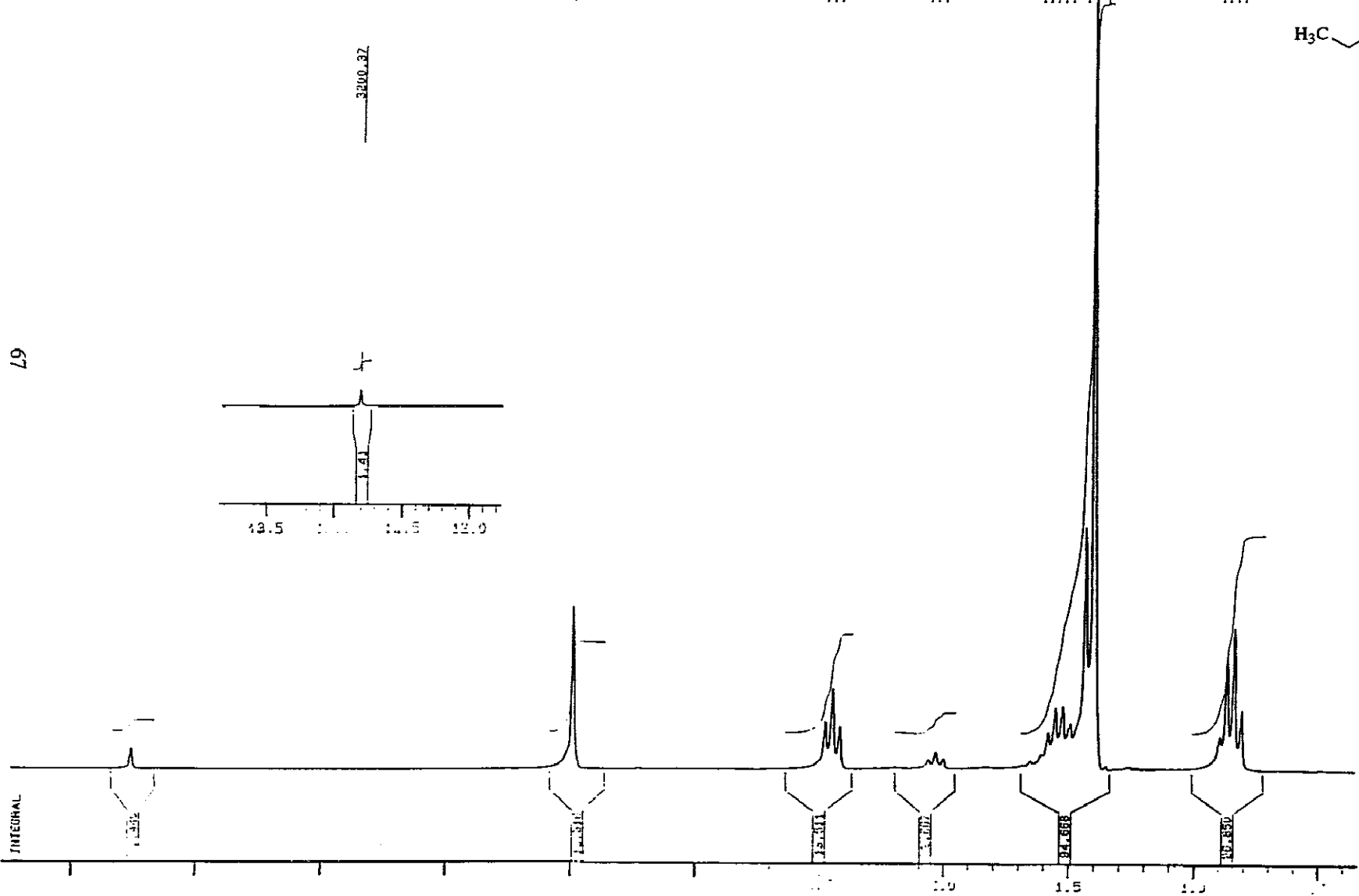
SF 250.133
 SY 250.0
 O1 4311.814
 SI 32768
 TD 32768
 SW 5000.000
 HZ/PT .305

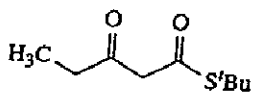
PH 0.0
 RD 0.0
 AQ 3.277
 RG 2
 NS 4
 TE 297

FW 6300
 O2 2714.499
 DP 63L P0

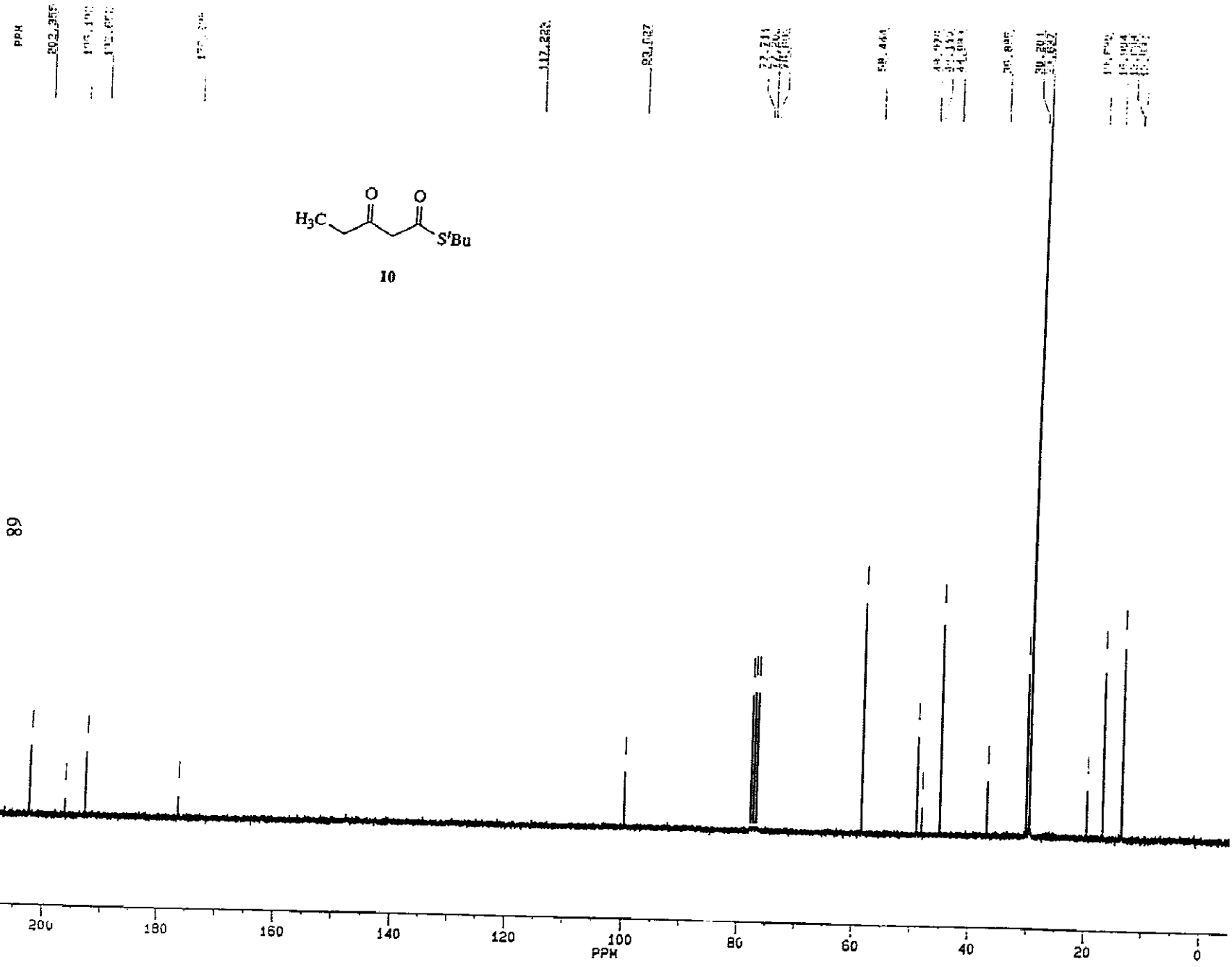
LB .300
 GB 0.0
 CX 35.00
 CY 20.00
 F1 5.737P
 F2 .350P
 HZ/CM 58.496
 PPM/CM .154
 SR 2959.18

Synthesis de 2,5,8(1H)-quinolintrioxanas.





10



AA0808.122
 AU PROC;
 X02-AU
 DATE 9-2-94

SF 62.896
 SY 62.0
 Q1 2266.997
 SI 65536
 TD 65536
 SW 15625.000
 HZ/PT .477

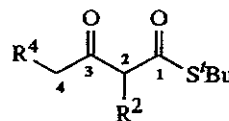
FW 0.0
 RD 0.0
 AG 2.097
 RG 400
 NS 100
 TE 297

FW 19600
 OZ 3871.265
 DP 17H 00

LB .600
 GB 0.0
 CX 35.00
 CY 20.00
 F1 210.004P
 F2 -4.996P
 HZ/CH 386.361
 PPM/CM 6.143
 SR -4050.53

TABLA 2.3.3.a. Asignaciones de ^{13}C -RMN de la forma *oxo* (a) de los β -oxotioésteres (en CDCl_3).

Compuesto	R ²	R ⁴
1a	H	H
4a	CH ₃	H
5	C ₆ H ₅ -CH ₂	H
6	CH ₂ =CH-CH ₂	H
10a	H	CH ₃
11a	H	CH ₂ CH ₃
12a	H	C ₆ H ₅ -CH ₂
13a	H	CH ₂ =CH-CH ₂
14	CH ₃	CH ₃
16	CH ₃	CH ₂ CH ₃
17	CH ₃ -CO	H



Compuesto	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	R ²	R ⁴
1a	192,38	58,95	200,05	29,95	48,77	29,37	-	-
4a	197,13	62,64	202,77	28,16	48,68	29,52	13,28 (CH ₃)	-
5	195,47	70,34	201,58	29,48	49,18	29,59	137,95 (C ₁); 129,05* (C ₂); 128,60* (C ₃); 126,74 (C ₄); 34,84 (CH ₂)	-
6	195,44	68,16	201,65	28,85	49,08	29,51	32,86 (C ₁); 133,79 (C ₂); 117,56 (C ₃)	-
10a	192,70	58,03	202,90	36,39	48,94	29,53	-	7,46 (CH ₃)
11a	192,65	58,44	202,35	44,99	48,98	29,64	-	13,59 (CH ₂); 16,90 (CH ₃)
12a	192,58	58,60	201,51	44,70	49,17	29,70	-	140,69 (C ₁); 128,63* (C ₂); 128,44* (C ₃); 126,38 (C ₄); 29,49 (CH ₂)
13a	192,29	58,18	201,22	41,88	48,78	29,41	-	27,15 (C ₅); 136,43 (C ₆); 115,29 (C ₇)
14	197,20	61,71	205,02	34,50	48,68	29,53	13,48 (CH ₃)	7,67 (C ₅)
16	196,84	61,87	204,53	42,87	48,46	29,40	13,20* (C ₂ -CH ₃)	16,79 (C ₅), 13,37* (C ₆)
17	186,95	115,29	167,70*	21,22*	47,94	29,64	154,86* (CO-CH ₃); 20,94* (CO-CH ₃)	-

* y * Señales con asignaciones intercambiables.

TABLA 2.3.3.b. Asignaciones de ^{13}C -RMN de la forma *oxo* (a) de los β -oxotioésteres (en CDCl_3 ; J en Hz).

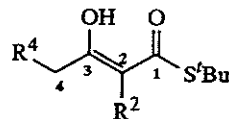
Compuesto	$\text{C}_2\text{-H}$	$\text{C}_4\text{-H}$	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	R^2	R^4
1a	3,58 (s)	2,26 (s)	1,48 (s)	-	-
4a	3,66 (c, $J = 0,5$)	2,26 (s)	1,52 (s)	1,36 (d, $J = 6,0$; CH_3)	-
5	3,86 (t, $J = 7,4$)	2,15 (s)	1,38 (s)	7,27-7,11 (m, Ar-H); 3,12 (dd, $J = 1,9$ y 8,8 CH_2)	-
6	3,68 (t, $J = 6,0$)	2,26 (s)	1,50 (s)	2,62 (t, $J = 6,3$; $\text{C}_1\text{-H}$); 5,80-5,67 (ddt, $J = 17,1$; 10,2 y 6,6; $\text{C}_2\text{-H}$); 5,13 (dd, $J = 17,4$ y 1,8; $\text{C}_3\text{-H}_{\text{trans}}$); 5,07 (dd, $J = 10,2$ y 1,2; $\text{C}_3\text{-H}_{\text{cis}}$)	-
10a	3,56 (s)	2,57 (c, $J = 7,2$)	1,48 (s)	-	1,07 (t, $J = 7,2$; CH_3)
11a	3,48 (s)	2,44 (t, $J = 7,2$)	1,40 (s)	-	1,53 (sext, $J = 7,3$; CH_2); 0,84 (t, $J = 7,4$; CH_3)
12a	3,47 (s)	2,80 (sa)	1,38 (s)	-	7,19-7,08 (m, Ar-H); 2,80 (sa, CH_2)
13a	3,48 (s)	2,55 (t, $J = 7,3$)	1,37 (s)	-	2,23 (c, $J = 6,7$; $\text{C}_5\text{-H}$); 5,70 (ddt, $J = 17,0$; 10,3 y 6,5; $\text{C}_6\text{-H}$); 4,99-4,86 (m, $J = 17,1$; 9,6 y 1,6; $\text{C}_7\text{-H}_{\text{cis}}$ y trans)
14	3,62 (c, $J = 6,8$)	2,65-2,40 (m)	1,43 (s)	1,28 (dd, $J = 7,2$ y 0,6; CH_3)	1,02 (td, $J = 7,2$ y 0,6; $\text{C}_5\text{-H}$)
16	3,63 (c, $J = 6,9$)	2,50 (t, $J = 7,3$)	1,46 (s)	1,35 (d, $J = 7,0$; CH_3)	1,57 (sext, $J = 7,3$ y 1,57; $\text{C}_5\text{-H}$), 0,88 (t, $J = 7,4$; $\text{C}_6\text{-H}$)
17	5,70 (d, $J = 1,0$)	2,19* (s)	1,41 (s)	1,91* (d, $J = 0,9$; CO-CH_3)	-

* Señales con asignaciones intercambiables.

TABLA 2.3.4.a.

Asignaciones de ^{13}C -RMN de la forma *enol* (b) de los β -oxotioésteres sustituidos en C_4 (en CDCl_3).

Compuesto	R^2	R^4
1b	H	H
10b	H	CH_3
11b	H	CH_2CH_3
12b	H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2$
13b	H	$\text{CH}_2=\text{CH-CH}_2$



Compuesto	C_1	C_2	C_3	C_4	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	R^4
1b	172,76	100,01	195,87	20,84	47,87	29,94	-
10b	177,50	98,54	196,20	27,96	48,10	30,10	10,38 (CH_3)
11b	176,30	99,63	196,19	36,88	48,11	30,20	19,68 (CH_2); 13,69 (CH_3)
12b	175,04	99,95	196,42	36,87	48,32	30,26	140,63 (C_1); 128,38 ($\text{C}_{2,6,3,5}$); 126,30 (C_4); 32,49 (CH_2)
13b	175,09	99,53	196,00	34,06	47,93	29,96	136,48 (C_6); 115,46 (C_7)

TABLA 2.3.4.b.

Asignaciones de ^1H -RMN de la forma *enol* (b) de los β -oxotioésteres sustituidos en C_4 (en CDCl_3 ; J en Hz)

Compuesto	OH	$\text{C}_2\text{-H}$	$\text{C}_4\text{-H}$	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	R^2	R^4
1b	12,90 (s)	5,35 (s)	1,90 (s)	1,51 (s)	-	-
4b	13,97 (d, $J = 0,5$)	-	2,20 (s)	1,51 (s)	1,77 (s, CH_3)	-
10b	12,89 (sa)	5,34 (s)	2,18 (c, $J = 7,5$)	1,51 (s)	-	1,07 (t, $J = 7,2$; $\text{C}_5\text{-H}$)
11b	12,80 (sa)	5,25 (s)	2,03 (t, $J = 7,2$)	1,43 (s)	-	1,23-1,14 (m, $\text{C}_5\text{-H}$); 0,84 (t, $J = 7,4$; $\text{C}_6\text{-H}$)
12b	12,86 (sa)	5,25 (s)	2,17* (m)	1,43 (s)	-	2,35* (t, $J = 7,7$; $\text{C}_5\text{-H}$); 7,19-7,08 (m, Ar-H)
13b	12,78 (sa)	5,24 (s)	2,15-2,08 (m, $J = 7,3$)	1,41 (s)	-	2,15-2,08 (m, $J = 7,3$; $\text{C}_5\text{-H}$); 5,70 (ddt, $J = 17,0$; 10,3 y 6,5; $\text{C}_5\text{-H}$); 4,99-4,86 (m, $J = 17,1$; 9,6 y 1,6; $\text{C}_7\text{-H}_{\text{cis}}$ y <i>trans</i>)

* Señales con asignaciones intercambiables.

2.4.- SÍNTESIS DE 2,5-DIMETOXI-β-OXOANILIDAS.

Como hemos mencionado anteriormente, los β-oxotioésteres se consideran unos buenos agentes de β-oxoacilación, debido a la facilidad de su transformación en ésteres o amidas cuando se tratan con alcoholes o aminas, respectivamente, en presencia de determinados cationes como cobre, mercurio y plata¹⁴⁰. Sin embargo, estas reacciones no han sido estudiadas más que en β-oxotioésteres lineales, y uno de nuestros objetivos era extender esta química a compuestos ramificados en posición 2. El catalizador utilizado por nosotros ha sido el trifluoroacetato de plata (**25**), que puede prepararse fácilmente a partir de óxido de plata y ácido trifluoroacético¹⁴¹, y actualmente es comercial.



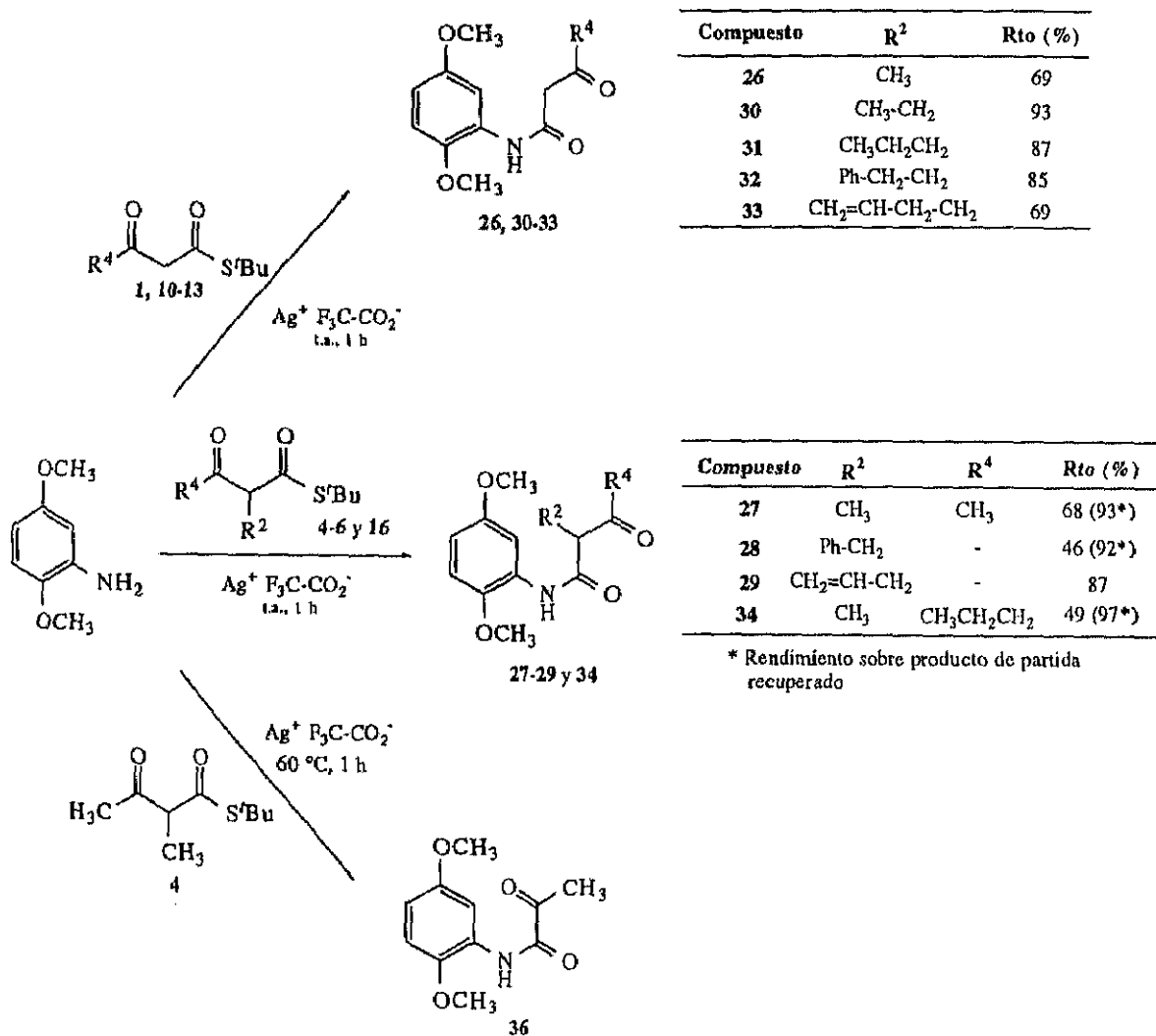
Al tratar los tioésteres descritos en el apartado anterior con la 2,5-dimetoxianilina se observaron tres tipos de comportamiento, dependiendo del grado de sustitución de su posición 2. Los derivados no sustituidos (compuestos **10-13**) reaccionaron a temperatura ambiente en aproximadamente una hora, originando las anilidas **26, 30-33** con rendimientos excelentes. No obstante, el aislamiento de los productos de reacción es más sencillo si se deja reposar la mezcla de reacción durante 24 h antes de ser tratada para su purificación, ya que de esta forma se logra la precipitación de la mayor parte de las sales de plata, que, en caso de no eliminarse previamente, interfieren en la purificación por cromatografía. En cambio, los tioésteres sustituidos en posición 2 (compuestos **4-6** y **16**) necesitaron tiempos de reacción mucho más largos (24-48 h) y ni siquiera en esas condiciones se logró completar la reacción. Se obtuvieron así los productos **27-29** y **34**.

140 a) S. V. Ley y P. R. Woodward, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 2431 (1987). b) C. M. J. Fox, S. V. Ley, *Org. Synth.*, **66**, 108 (1987).

141 D. E. Janssen, C. V. Wilson. *Org. Synth.*, **36**, 47 (1956).

Síntesis de 2,5,8(1H)-quinolinatrionas.

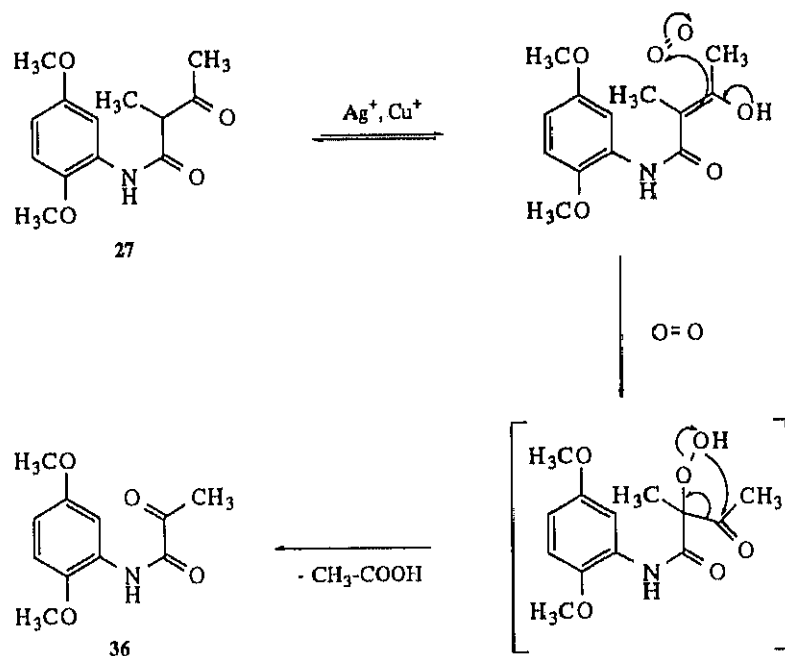
condiciones se logró completar la reacción. Se obtuvieron así los productos **27-29** y **34**. Cuando se aumentó la temperatura hasta 60 °C en la reacción del tioéster **4**, se observó que el tioéster de partida continuaba sin reaccionar completamente, y además, la amida ya formada se descomponía completamente para originar un derivado desacetilado y oxidado en su posición 2 (compuesto **36**). Este fenómeno de desacetilación oxidativa se debe a la sustitución en posición 2, ya que no se observó en la reacción correspondiente de los tioésteres lineales **1** y **10**, incluso a 100 °C durante 24 h. Finalmente, los tioésteres 2,2-disustituídos **7-9** y **15** no reaccionaron en absoluto con la 2,5-dimetoxianilina en las condiciones ensayadas (t. a., 24 h; 100 °C, 24 h) (esquema 14).



Esquema 14

La aparición del producto **36** resulta interesante por no existir antecedentes de una descomposición análoga en otras β -oxoanilidas, para las que sólo se conocía hasta ahora una degradación por vía fotoquímica a cetonas e isocianatos de arilo¹⁴². No debe atribuirse a que la presencia de especies nucleófilas en el medio de reacción, como la 2,5-dimetoxianilina, pueda provocar una degradación de tipo retro-Claisen, porque no se detecta traza alguna de 2,5-dimetoxiacetanilida. Además, la degradación también ocurre en ausencia de la amina, y también cuando el trifluoroacetato de plata se reemplaza por acetato de cobre (II). Este último catión se utiliza habitualmente para fijar el tautómero enol de los compuestos β -dicarbonílicos por formación de un quelato^{143,144}.

Este hecho, junto con la mayor facilidad de degradación de aquellas β -oxoanilidas que presentan mayor porcentaje de tautómero enol (ver página 128), permite proponer que la especie que se oxida es el enol. Análogamente a lo descrito para otras cetonas y enolatos¹⁴⁵, puede sugerirse una etapa inicial de adición de oxígeno atmosférico, seguida de eliminación de una molécula de ácido acético:



Esquema 15

142 a) T. Mukaiyama, M. Tokizawa, H. Nohira, H. Takai, *J. Org. Chem.*, **26**, 4381 (1961). b) J. Reisch, D. Niemeyer, *Tetrahedron*, **27**, 4637 (1971). c) A. F. M. Fahmy, H. A. Badday, A. N. Alkhateeb, *Indian J. Chem. Sect. B*, **20 B**, 489 (1981).

143 A. Kettrup, J. Abshagen, *Monatsch. Chem.*, **106**, 55 (1975).

144 Tautomería oxo-enol en β -oxoanilidas: a) A. Kettrup, H. Marsmann, *Z. Anal. Chem.*, **260**, 243 (1972). b) A. Kettrup, J. Abshagen, *Z. Anal. Chem.*, **268**, 357 (1974). c) A. D. Tanejca, K. P. Srivastava, M. C. Gupta, *J. Chinese Chem. Soc.*, **19**, 115 (1972). d) L. Hevesi, A. Bruylants, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 4066 (1971). e) P. Umpathy, C. J. Jose, D. N. Sen, *J. Indian Chem. Soc.*, **48**, 8 (1971).

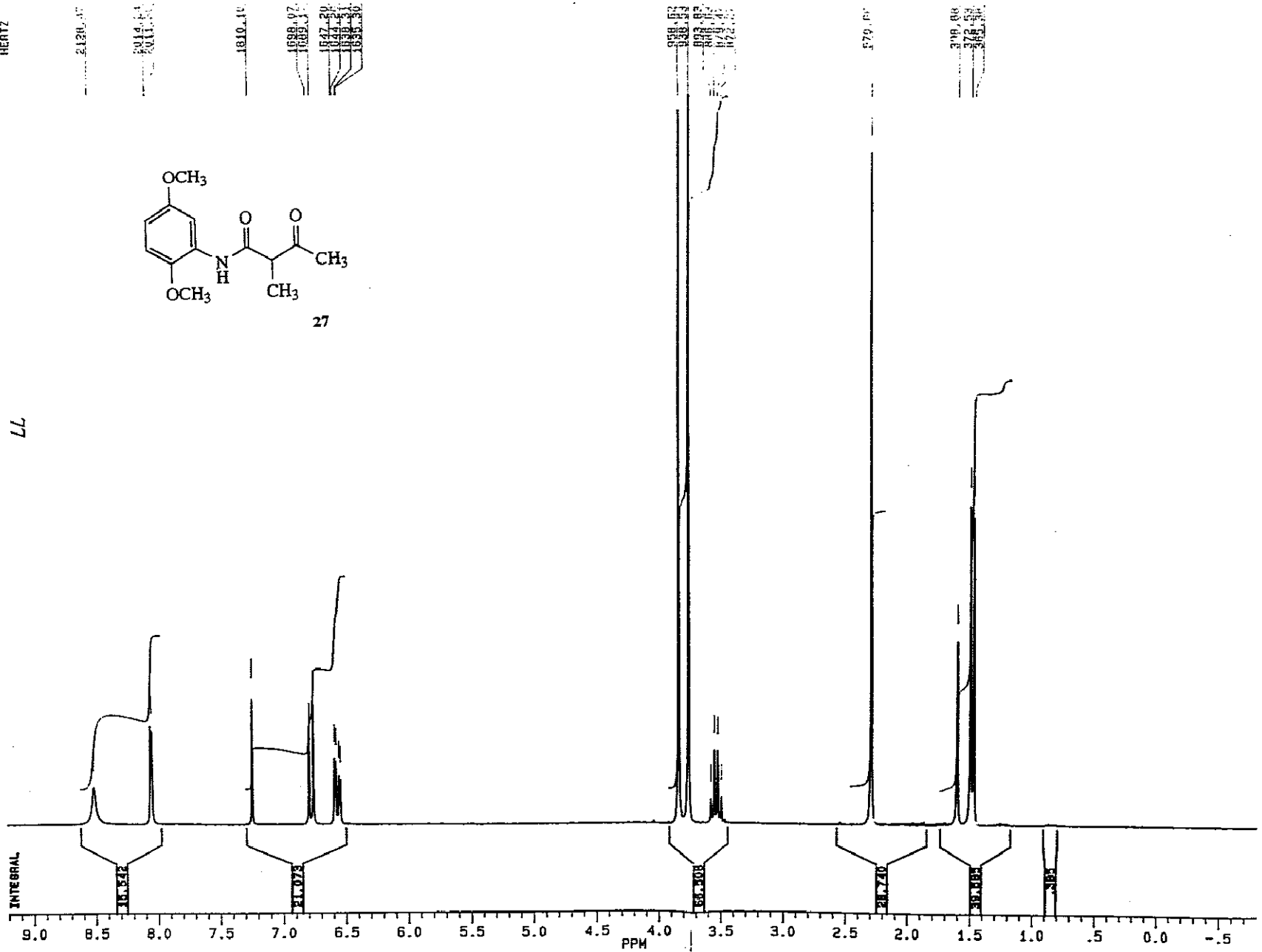
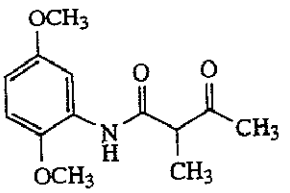
145 A. B. Jones, en S. V. Ley (ed.), *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 7, p. 151 (B. M. Trost, I. Fleming, eds. generales). Pergamon Press, 1991.

Síntesis de 2,5,8(1H)-quinolinatrionas.

A continuación se reproducen los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto **27**, elegido como representante de las β -oxoanilidas, y del derivado **36** obtenido en su desacetilación oxidativa. Los datos espectrocópicos de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de las β -oxoanilidas sintetizadas se resumen en las tablas 2.4.1 y 2.4.2.



AA240S.103
AU PROG:
X00.AU
DATE 25-10-94
SF 250.133
SY 250.0
O1 4311.814
SI 32768
TD 32768
SM 5000.000
HZ/PT .305
PW 0.0
RD 0.0
AQ 3.277
RG 40
NS 16
TE 297
FW 6300
O2 2714.499
DP 63L P0
LB .300
GB 0.0
CX 35.00
CY 20.00
F1 9.200P
F2 -.799P
HZ/CM 71.463
PPM/CM .286
SR 2858.87



2120.47
2014.54
2011.54
1810.14
1688.97
1689.1
1647.89
1644.89
1643.89
1635.39

79.43
75.26
74.26
73.16
72.16

77

INTEGRAL

PPM



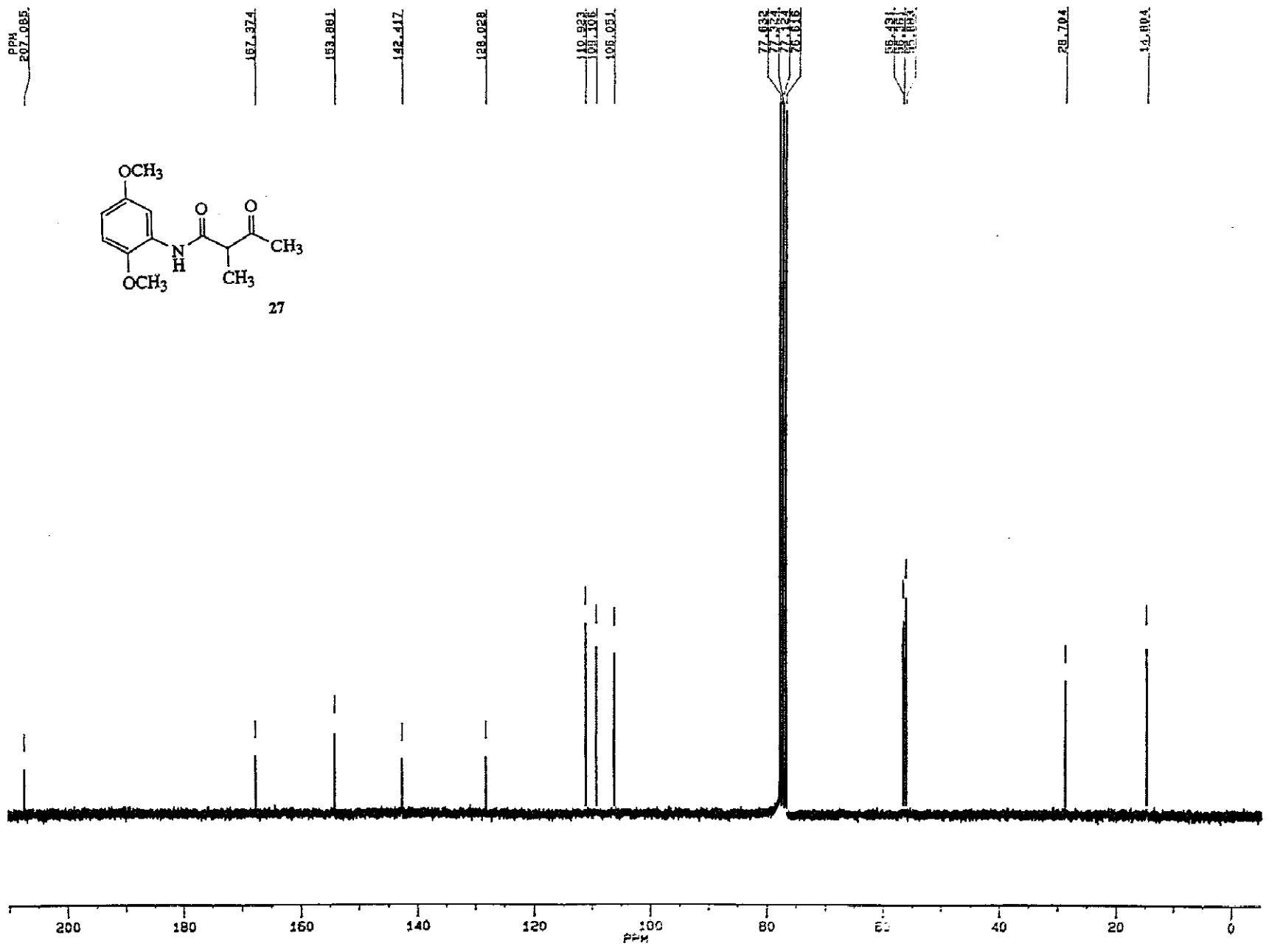
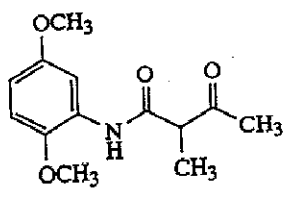
AA2415.103
 AU PROG:
 X02.AU
 DATE 25-10-94

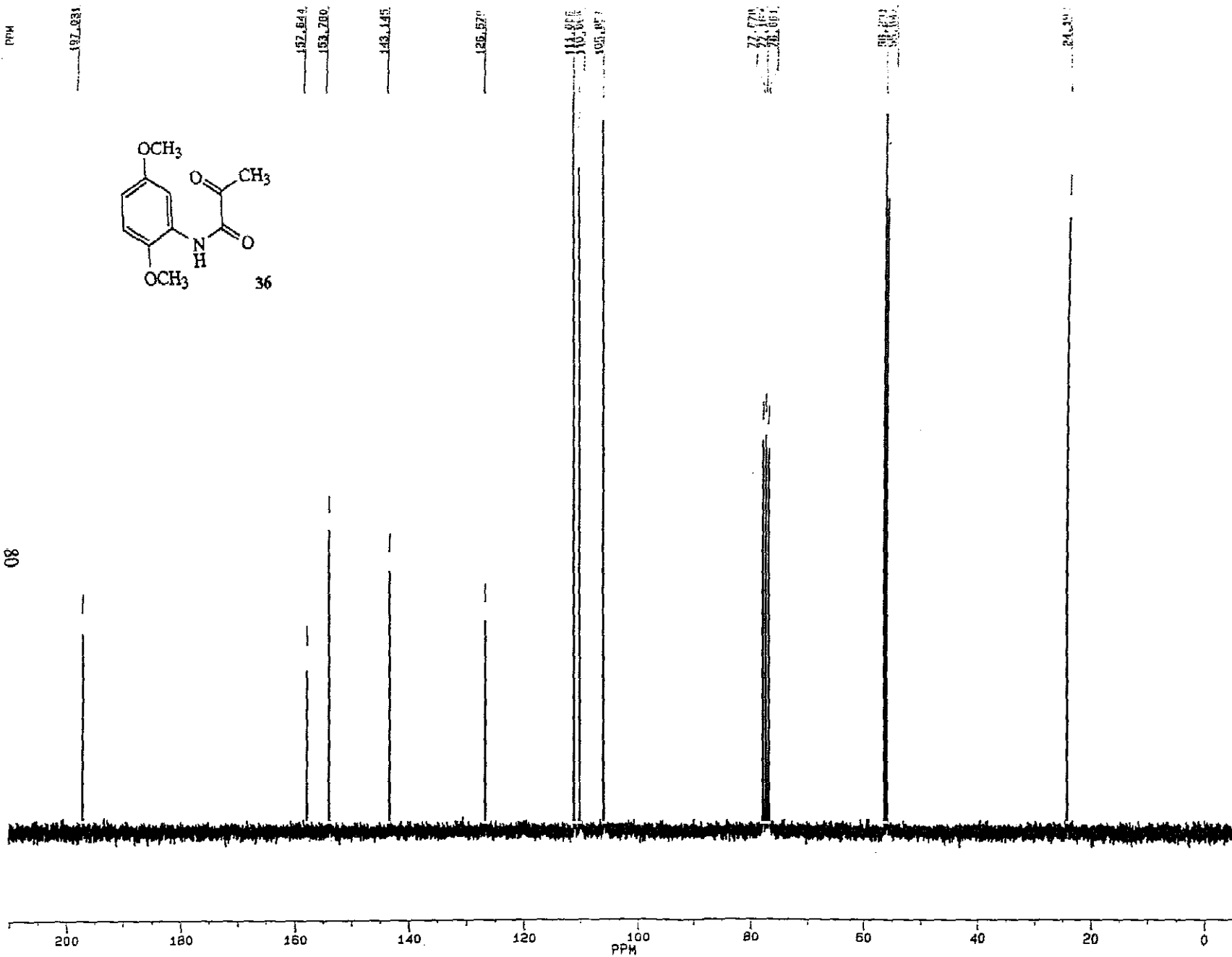
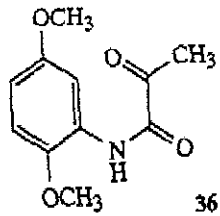
SF 62.896
 SY 62.0
 O1 2268.997
 SI 65536
 TD 65536
 SW 15625.000
 HZ/PT .477

PW 0.0
 RD 0.0
 AQ 2.097
 RG 400
 NS 6000
 TE 297

FW 19600
 D2 3871.265
 DP 17H 00

LB .600
 GB 0.0
 CX 35.00
 CY 20.00
 F1 210.004P
 F2 -4.996P
 HZ/CM 386.361
 PPM/CM 6.143
 SR -4050.53





AA121S:110
AU PROG:
X02.AU
DATE 13-7-93

SF 62.896
SY 62.0
Q1 2266.997
SI 65536
TD 65536
SW 15625.000
HZ/PT .477

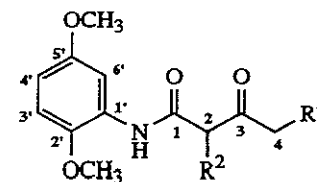
PW 0.0
RD 0.0
AG 2.097
RG 400
NS 512
TE 297

FW 19600
Q2 3871.265
DP 17H 00

LB .500
GB 0.0
CX 35.00
CY 20.00
F1 210.004P
F2 -4.996P
HZ/CM 366.361
PPM/CM 6.143
SR -4050.53

TABLA 2.4.1. Asignaciones de ^{13}C -RMN de las β -oxoanilidas (en CDCl_3).

Compuesto	R ²	R ⁴
26	H	CH ₃
27	CH ₃	H
28	C ₆ H ₅ -CH ₂	H
29	CH ₂ =CH-CH ₂	H
30	H	CH ₃
31	H	CH ₃ -CH ₂
32	H	C ₆ H ₅ -CH ₂
33	H	CH ₂ =CH-CH ₂
34	CH ₃	CH ₃ -CH ₂



Compuesto	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C _{2'-OCH₃}	C _{5'-OCH₃}	C _{1'}	C _{2'}	C _{3'}	C _{4'}	C _{5'}	C _{6'}	R ²	R ⁴
26	163,50	55,84	204,49	31,17	50,83	56,49	128,14	142,63	111,01	108,80	153,81	106,53	-	-
27	167,37	56,36*	207,08	28,70	55,88	56,43*	128,03	142,41	110,92	109,11 ^b	153,88	106,05	14,80 (CH ₃)	-
28	165,77	64,18	206,32	30,15	55,67	56,24	127,72	142,28	110,77	108,84	153,63	106,03	36,62 (CH ₂); 137,56 (C _{1'}); 128,66* (C _{2',6'}); 128,62* (C _{3',5'}); 126,82 (C _{4'})	-
29 ^a	166,03	61,68	206,03	29,54	55,61	56,19	127,65	142,34	110,74	108,79	153,57	106,13	34,29 (C _{1'}); 133,60 (C _{2'}); 118,05 (C _{3'})	-
30	163,41	49,64	206,99	37,19	55,64	56,31	127,96	142,00	110,76	108,53	153,57	106,26	-	7,34 (C ₅)
31	163,49	49,81	206,55	45,70	55,59	56,27	127,93	142,44	110,77	108,50	153,55	106,32	-	16,72 (C ₅); 13,40 (C ₆)
32	163,19	50,18	205,37	45,23	55,61	56,29	127,89	142,40	110,78	108,62	153,59	106,30	-	29,21 (C ₅); 140,11 (C _{1'}); 128,45* (C _{2',6'}); 128,15* (C _{3',5'}); 126,18 (C _{4'})
33	163,28	50,05	205,59	42,82	55,62	56,29	127,92	142,43	110,79	108,57	153,59	106,32	-	27,20 (C ₅); 136,21 (C ₆); 115,65 (C ₇)
34	167,42	55,39	209,10	43,30	55,58	56,20	127,85	142,27	110,70	108,66	153,60	105,92	14,94 (CH ₃)	16,69 (C ₅), 13,39 (C ₆)

^a En este compuesto se ha mantenido la numeración utilizada en otras β -oxoanilidas en lugar de la sistemática.

^b Parcialmente oculta debajo de los dos metoxilos.

* Señales con asignaciones intercambiables.

TABLA 2.4.2. Asignaciones de ^1H -RMN de las β -oxoanilidas (en CDCl_3 ; J en Hz).

Compuesto	$\text{C}_2\text{-H}$	$\text{C}_4\text{-H}$	$\text{C}_2\text{-OCH}_3$	$\text{C}_5\text{-OCH}_3$	$\text{C}_3\text{-H}$	$\text{C}_4\text{-H}$	$\text{C}_6\text{-H}$	NH	R^2	R^4
26	3,55 (s)	2,22 (s)	3,73 (s)	3,82 (s)	6,76 (d, $J = 8,9$)	6,54 (dd, $J = 8,9$ y $3,0$)	8,03 (d, $J = 3,0$)	9,24 (sa)	-	-
27	3,19 (c, $J = 7,2$)	2,28 (s)	3,75 (s)	3,83 (s)	6,77 (d, $J = 8,9$)	6,56 (dd, $J = 8,9$ y $2,9$)	8,05 (d, $J = 2,9$)	8,51 (sa)	1,47 (d, $J = 7,2$; CH_3)	-
28	3,78 ^b	2,14 (s)	3,75 (s)	3,79 (s)	6,75 (d, $J = 8,9$)	6,56 (dd, $J = 8,9$ y $3,0$)	8,02 (d, $J = 3,0$)	8,46 (sa)	7,29-7,17 (m, Ar^{H}); 3,25 (m, CH_2)	-
29 ^a	3,56 (t, $J = 7,3$)	2,25 (s)	3,72 (s)	3,80 (s)	6,75 (d, $J = 8,9$)	6,54 (dd, $J = 3,0$ y $8,9$)	8,00 (d, $J = 3,0$)	8,58 (sa)	2,66 (t, $J = 7,2$; $\text{C}_1\text{-H}$); 5,80- 5,67 (ddt, $J = 17,1$; 10,1 y 6,9; $\text{C}_2\text{-H}$); 5,11 (dd, $J = 17,1$; y 1,4; $\text{C}_3\text{-H}_{\text{trans}}$); 5,04 (dd, $J = 10,1$; y 1,1; $\text{C}_3\text{-H}_{\text{cis}}$)	-
30	3,57 (s)	2,62 (q, $J = 7,1$)	3,76 (s)	3,87 (s)	6,79 (d, $J = 8,7$)	6,57 (dd, $J = 8,7$ y $3,0$)	8,06 (d, $J = 3,0$)	9,35 (sa)	-	1,10 (t, $J = 7,0$; $\text{C}_5\text{-H}$)
31	3,55 (s)	2,54 (t, $J = 7,2$)	3,74 (s)	3,84 (s)	6,78 (d, $J = 8,8$)	6,55 (dd, $J = 8,9$ y $3,0$)	8,03 (d, $J = 3,0$)	9,34 (sa)	-	1,64 (m, $J = 7,4$ y $7,2$; $\text{C}_5\text{-H}$); 0,92 (t, $J = 7,4$; $\text{C}_6\text{-H}$)
32	3,54 (s)	2,92 (sa)	3,76 (s)	3,86 (s)	6,79 (d, $J = 8,9$)	6,58 (dd, $J = 8,9$ y $3,0$)	8,05 (d, $J = 3,0$)	9,23 (sa)	-	2,92 (sa; $\text{C}_5\text{-H}$); 7,30-7,16 (m, Ar^{H})
33	3,63 (s)	2,69 (t, $J = 7,2$)	3,76 (s)	3,86 (s)	6,80 (d, $J = 8,9$)	6,57 (dd, $J = 8,9$ y $3,0$)	8,05 (d, $J = 3,0$)	9,27 (sa)	-	2,37 (c, $J = 7,0$; $\text{C}_5\text{-H}$); 5,80 (ddt, $J = 16,8$; 10,3 y 6,5; $\text{C}_6\text{-H}$); 5,05 (dd, $J = 17,1$; y 1,6; $\text{C}_7\text{-H}_{\text{trans}}$); 5,00 (dd, $J = 10,2$; y 1,6; $\text{C}_7\text{-H}_{\text{cis}}$)
34	3,55 (c, $J = 7,2$)	2,55 (td, $J = 7,2$ y 2,5)	3,73 (s)	3,82 (s)	6,76 (d, $J = 8,9$)	6,54 (dd, $J = 8,9$ y $3,0$)	8,03 (d, $J = 3,0$)	8,61 (sa)	1,45 (d, $J = 7,2$; CH_3)	1,59 (sext, $J = 7,3$; $\text{C}_5\text{-H}$); 0,85 (t, $J = 7,4$; $\text{C}_6\text{-H}$)

^a En este compuesto se ha mantenido la numeración utilizada en otras β -oxoanilidas en lugar de la sistemática.

^b Parcialmente oculta debajo de los dos metoxilos.

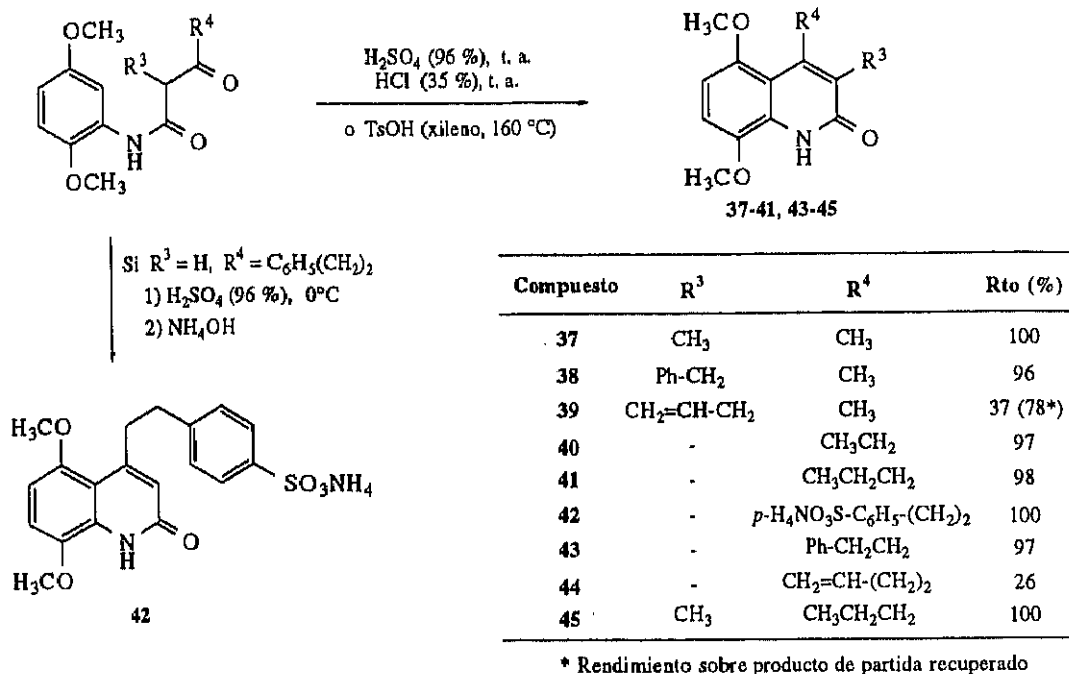
2.5.- REACCIÓN DE KNORR Y OXIDACIÓN.
SÍNTESIS DE 2,5,8-(1H)-QUINOLINATRIONAS
SUSTITUIDAS EN 3 Y 4.

2.5.1.- Ciclación de β -oxoanilidas: Reacción de Knorr.

El tratamiento de las amidas mono- y disustituidas sintetizadas en el apartado 2.4 con diversos medios ácidos condujo en todos los casos a los correspondientes derivados de 2,5,8(1H)-quinolinona, con rendimientos cuantitativos en la mayoría de los casos.

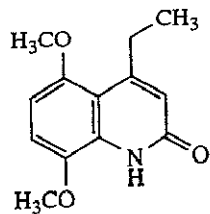
Las β -oxoanilidas **26**, **27**, **30**, **31** y **34**, que presentan sustituyentes alquílicos, se ciclaron a temperatura ambiente en presencia de ácido sulfúrico concentrado durante 50 min-3 h, mientras que los derivados que presentaban anillos aromáticos (compuestos **28** y **32**) tuvieron que tratarse con ácido clorhídrico para evitar la sulfonación en *para*- de los restos fenílicos. Esta reacción requirió tiempos de reacción muy prolongados (4-7 días), posiblemente por la menor concentración del ácido empleado. Debido a esta lentitud, se realizó un intento de ciclación del compuesto **32** con ácido sulfúrico a 0 °C, pero se obtuvo el esperado compuesto sulfonado **42**, aislado en forma de sal amónica a causa del tratamiento posterior del crudo de reacción. Por último, cuando las amidas **29** y **33**, que poseen un doble enlace en las cadenas situadas en C₂ y C₄, se trataron con ácidos próticos, como los empleados en las reacciones anteriores, o con ácidos de Lewis, como el tricloruro de aluminio, dieron lugar a una mezcla compleja de productos, entre los que no se encontraron los carbostirilos deseados. Un intento de ciclación térmica en ausencia de disolvente a 200 °C tampoco dio el resultado esperado. Estos compuestos se ciclaron al fin, con rendimientos aceptables, por calentamiento a reflujo en xileno durante 3 h en presencia de cantidades catalíticas de ácido *p*-toluenosulfónico.

Síntesis de 2,5,8(1H)-quinolíntrionas.

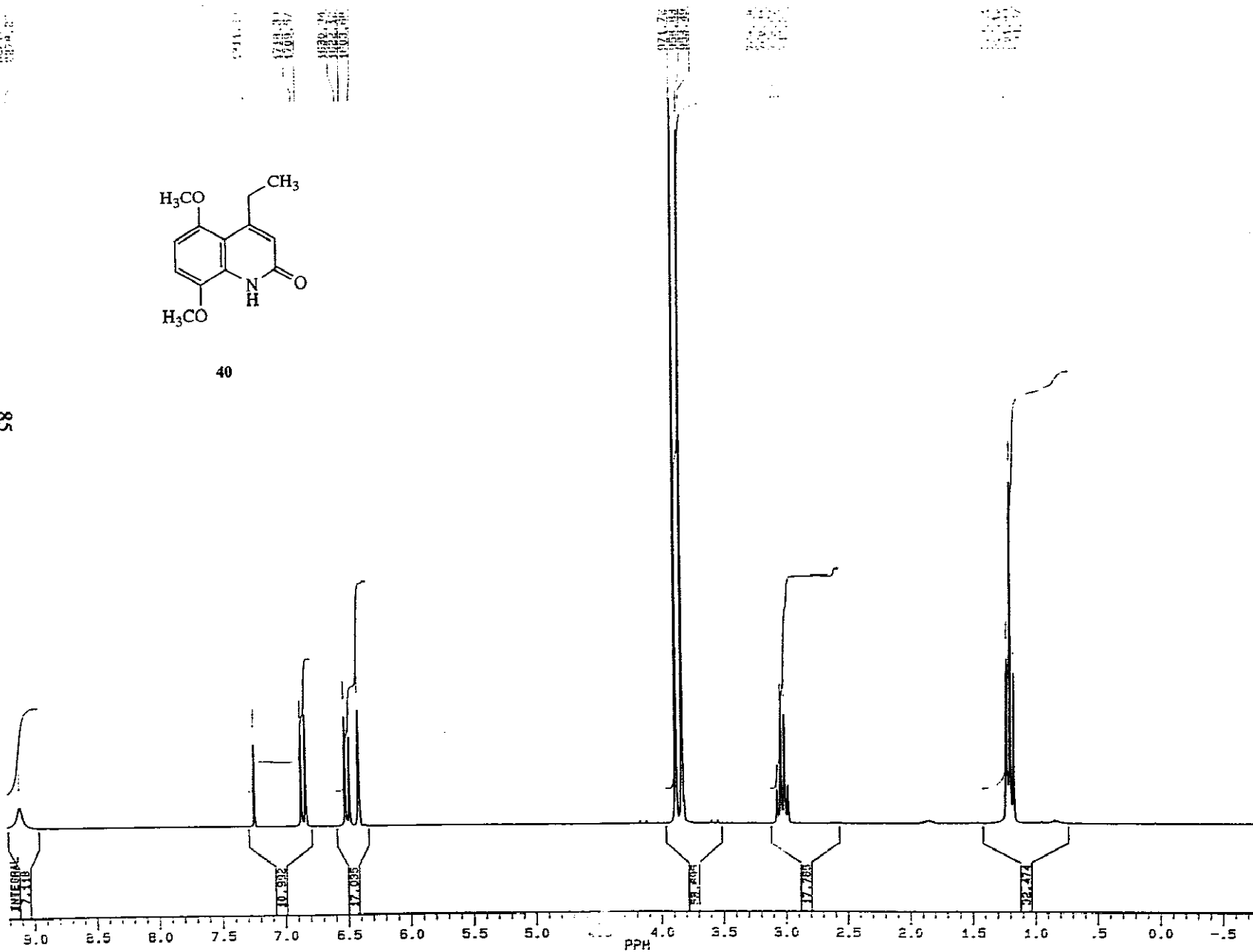


Esquema 16

A continuación se reproducen los espectros de $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$ del compuesto 40, elegido como representante de los 5,8-dimetoxicarbostirilos. Los datos espectrocópicos de $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$ de los 5,8-dimetoxicarbostirilos sintetizados se resumen en las tablas 2.5.1 y 2.5.2.



40



AA1902.144
 AU PROG:
 X09.AU
 DATE 19-10-95

SF 250.138
 SY 250.0
 O1 4211.814
 S1 82703
 TD 22708
 SW 5000.000
 HZ/PT .305

PW 0.0
 RD 0.0
 AG 3.277
 RG 20
 NS 16
 TE 297

FW 6500
 O2 2714.499
 DP 63L P0

LB .300
 GB 0.0
 CX 35.00
 CY 20.00
 F1 9.202P
 F2 7.798P
 HZ/CM 71.463
 PPM/CM 286
 SF 2858.87

Sintesis de 2,5,8-trimetil-1H-quinolin-4(1H)-ona.



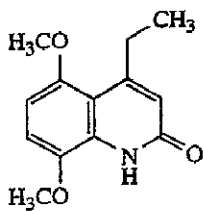
AA1218.144
 AU PROG:
 X02-AU
 DATE 19-10-93

SF 22.896
 SY 62.0
 O1 2258.997
 SI 65536
 TI 65536
 SW 15625.000
 HZ/PT .477

PW 0.0
 RD 0.0
 AG 2.097
 RG 400
 NS 1024
 TE 297

FW 19200
 OZ 3871.265
 DF 17H 00

LE .600
 GB 0.0
 CX 35.00
 CY 20.00
 F1 210.004P
 F2 -4.996P
 HZ/CM 386.361
 PPM/CM 6.143
 SR -4050.53



40

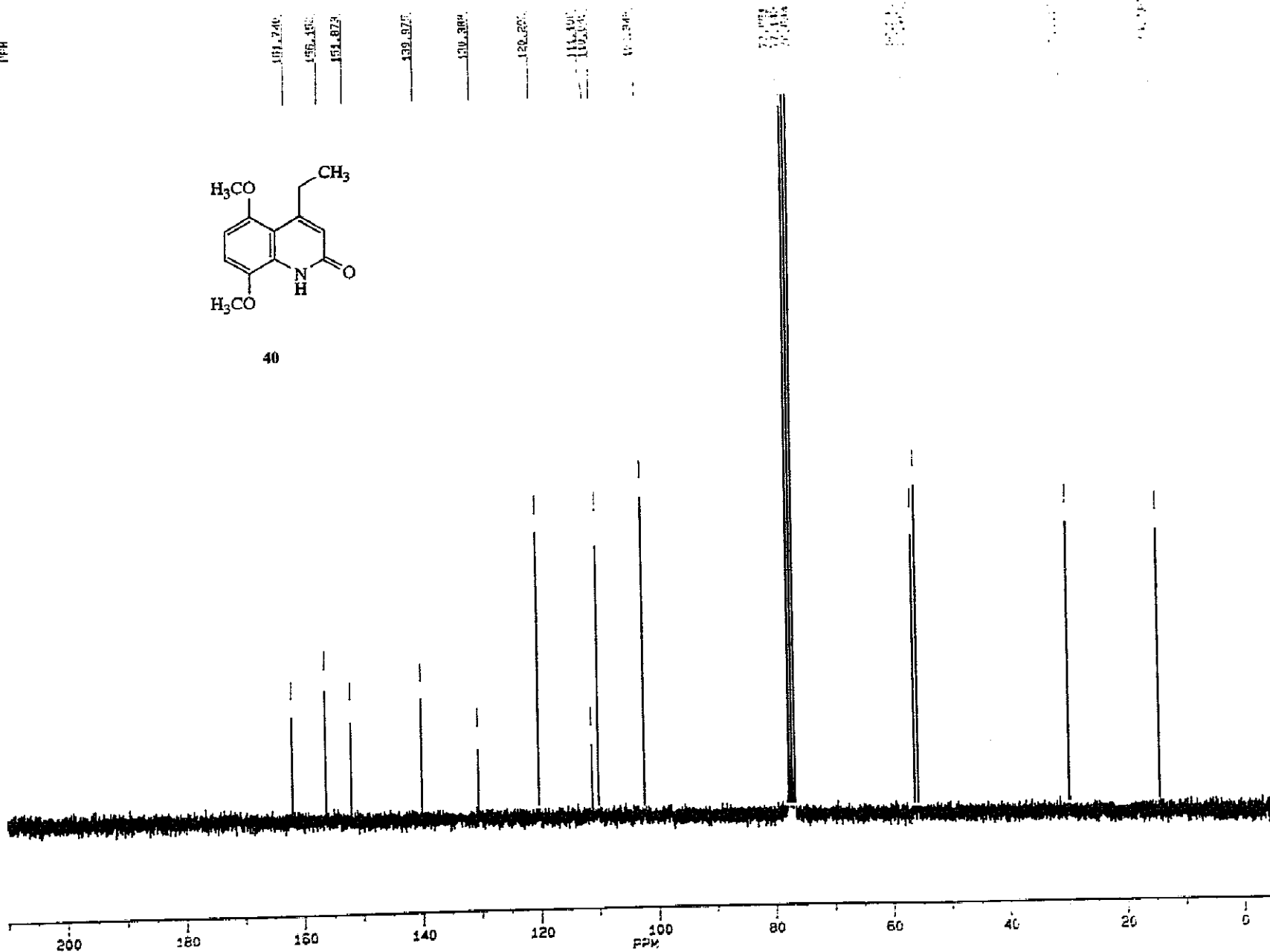
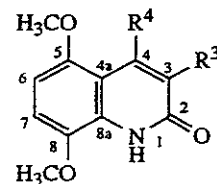


TABLA 2.5.1. Asignaciones de ^{13}C -RMN de los carbostirilos sustituidos en C_3 y C_4 (en CDCl_3).

Compuesto	R^3	R^4
37	CH_3	CH_3
38	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2$	CH_3
39	$\text{CH}_2=\text{CH-CH}_2$	CH_3
40	H	C_2H_5
41	H	C_3H_7
42	H	$\text{NH}_4\text{O}_3\text{S-C}_6\text{H}_5\text{-(CH}_2)_2$
43	H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CH}_2$
44	H	$\text{CH}_2=\text{CH-(CH}_2)_2$
45	CH_3	C_3H_7



Compuesto	C_2	C_3	C_4	C_{4a}	C_5	C_6	C_7	C_8	C_{8a}	2 OMe	R^3	R^4
37	161,33	126,91	139,37	111,79	151,36	102,19	108,38	144,69	127,85	55,89 y 55,49	12,62 (CH_3)	19,54 (CH_3)
38	161,49	130,13	139,60	112,83	151,92	102,44	109,13	146,63	128,59	56,17 y 55,66	31,97 (CH_2); 139,94 (C_1); 128,20* ($\text{C}_{2,6}$); 128,12* ($\text{C}_{3,5}$); 125,63 (C_4)	20,10 (CH_3)
40	161,74	120,20	139,97	111,11	156,52	102,35	110,04	151,87	130,39	56,39 y 55,76	-	30,01 (C_1); 14,62 (C_2)
41	161,33	120,87	139,68	110,70	158,30	102,06	109,76	151,50	130,00	56,07 y 55,47	-	38,84 (C_1); 23,45 (C_2); 13,93 (C_3)
42 ^a	164,58	120,21	143,20	113,31	157,49	105,93	112,82	152,49	130,79	58,19 y 57,45	-	40,25 (C_1); 38,19 (C_2); 147,17 (C_1); 130,87* ($\text{C}_{2,6}$); 128,17* ($\text{C}_{3,5}$); 142,27 (C_4)
43	161,33	121,37	139,81	110,57	153,24	102,15	109,95	151,26	130,25	56,11 y 55,53	-	38,89 (C_1); 36,95 (C_2); 141,46 (C_1); 128,29* ($\text{C}_{2,6}$); 128,17* ($\text{C}_{3,5}$); 125,91 (C_4)
44	161,75	117,04	^b	110,96	152,73	102,91	110,20	151,25	129,33	56,50 y 56,12	-	32,33 (C_1); 29,68 (C_2); 136,29 (C_3); 116,37 (C_4)
45	161,60	127,10	139,60	111,35	151,10	102,25	108,48	148,98	128,42	56,08 y 55,72	12,22 (CH_3)	34,19 (C_1); 22,82 (C_2); 14,59 (C_3)

^a Espectro realizado en D_2O

^b No se aprecia

TABLA 2.5.2. Asignaciones de ^1H -RMN de los carbostirilos sustituidos en C_3 y C_4 (en CDCl_3 ; J en Hz)

Compuesto	NH	$\text{C}_3\text{-H}$	$\text{C}_6\text{-H}$	$\text{C}_7\text{-H}$	2 OCH_3	R^3	R^4
37	9,21 (sa)	-	6,38 (d, $J = 8,8$)	6,88 (d, $J = 8,8$)	3,80 (s) y 3,73 (s)	2,14 (s, CH_3)	2,51 (s, CH_3)
38	9,33 (sa)	-	6,49 (d, $J = 8,8$)	6,82 (d, $J = 8,8$)	3,89 (s) y 3,79 (s)	7,24-7,20 y 7,17-7,01 (m, Ph-H); 4,16 (s, $\text{C}_3\text{-CH}_2\text{-Ph}$)	2,62 (s, CH_3)
39	8,27 (sa)	-	6,51 (d, $J = 8,7$)	6,83 (d, $J = 8,8$)	3,91 (s) y 3,88 (s)	3,36 ($J = 6,0$ $\text{C}_1\text{-H}$); 5,99-5,83 (m, $J = 17,1$; 10,1 y 6,2; $\text{C}_2\text{-H}$); 4,92 (dd $J = 9,9$ y 1,6; $\text{C}_3\text{-H}_{\text{cis}}$); 5,00 (dd $J = 17,1$ y 1,7; $\text{C}_3\text{-H}_{\text{trans}}$)	2,39 (s, CH_3)
40	9,11 (sa)	6,41 (s)	6,51 (d, $J = 8,8$)	6,86 (d, $J = 8,8$)	3,83 (s) y 3,88 (s)	-	3,02 (q, $J = 7,3$; CH_2); 1,21 (t, $J = 7,3$; CH_3)
41	9,24 (sa)	6,39 (s)	6,51 (d, $J = 8,8$)	6,86 (d, $J = 8,8$)	3,90 (s) y 3,85 (s)	-	2,94 (t, $J = 7,3$; $\text{C}_4\text{-CH}_2$); 1,61 (sext, $J = 7,4$; CH_2); 1,00 (t $J = 7,3$; CH_3)
42 ^a	#	5,89 (s)	6,12 (d, $J = 9,0$)	6,52 (d, $J = 9,0$)	3,58 (s) y 3,33 (s)	-	2,39 (sa, $\text{C}_4\text{-CH}_2$); 2,00 (sa, $\text{C}_4\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 7,63 (d, $J = 7,9$; $\text{C}_{35}\text{-H}$); 6,89 (d, $J = 8,0$; $\text{C}_{26}\text{-H}$)
43	9,34 (sa)	6,40 (s)	6,55 (d, $J = 8,8$)	6,89 (d, $J = 8,7$)	3,90 (s) y 3,88 (s)	-	3,28 (t def., $J = 7,3$ y 8,6; $\text{C}_4\text{-CH}_2$); 2,88 (t def., $J = 7,4$ y 8,5; $\text{C}_4\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 7,33-7,20 (m, Ph-H)
44	8,41 (sa)	6,18 (s)	6,56 (d, $J = 8,8$)	6,89 (d, $J = 8,8$)	3,93 (s) y 3,91 (s)	-	2,71 (t, $J = 7,1$; $\text{C}_1\text{-H}$); 2,46 (dd, $J = 7,2$ y 6,8; $\text{C}_2\text{-H}$); 5,86 (ddt, $J = 17,0$; 10,3 y 6,5; $\text{C}_3\text{-H}$); 5,11 (dd, $J = 16,9$ y 1,5; $\text{C}_4\text{-H}_{\text{trans}}$); 5,05 (dd, $J = 10,1$ y 1,3; $\text{C}_4\text{-H}_{\text{cis}}$)
45	9,27 (sa)	-	6,50 (d, $J = 8,8$)	6,79 (d, $J = 8,8$)	3,88 (s) y 3,84 (s)	2,24 (s, CH_3)	3,05 (t, $J = 7,9$; $\text{C}_4\text{-CH}_2$); 1,55 (sext, $J = 7,9$; $\text{C}_4\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 1,03 (t, $J = 7,3$; $\text{C}_4\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$)

2.5.2.- Oxidación a quinona del sistema de dimetoxicarboestirilo.

2.5.2.1.- Antecedentes.

Los orto y para dioles pueden ser fácilmente oxidados a *orto*- y *para*-quinonas¹⁴⁶. En este apartado nos limitaremos a enumerar y comentar brevemente las propiedades de los principales reactivos empleados para la oxidación a quinonas de derivados de fenoles y aminas aromáticas.

a) Nitrosodisulfonato de potasio (sal de Fremy)¹⁴⁷ [(K O₃S)₂ NO]

La obtención de quinonas por empleo de este agente es una reacción rápida y que tiene lugar bajo condiciones suaves. Su principal limitación se debe a la necesidad de emplear un medio acuoso, lo que ha sido parcialmente superado mediante el empleo de condiciones de transferencia de fase¹⁴⁸ y el desarrollo de derivados solubles en medios orgánicos¹⁴⁹. Todo ello hace de la sal de Fremy el reactivo de elección para la oxidación de monofenoles a quinonas a escala de laboratorio. La suavidad de las condiciones de la reacción hace que ésta sea compatible con la presencia de gran variedad de grupos funcionales y, por tanto, de gran utilidad en la síntesis total de productos naturales complejos^{149,150}.

b) Nitrato cérico-amónico¹⁵¹ [(NH₄)₂ Ce (NO₃)₆]

Este reactivo encuentra su mayor aplicación en la transformación de 1,4-dialcoxibencenos en *p*-benzoquinonas (desmetilación oxidativa)¹⁵². Las hidroquinonas

146 Revisiones: a) R. H. Thomson, en S. Patai (ed.), *The Chemistry of the Quinonoid Compounds*, v. 1, parte 1, p. 111. John Wiley and Sons, 1974. b) T. Laird, en D. H. R. Barton, W. D. Ollis (eds), *Comprehensive Organic Chemistry*, v. 1, p. 1213. Pergamon Press, 1979. c) K. Krohn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 25, 790 (1986). d) R. W. Middleton, J. Parridge, en S. Patai, Z. Rappoport (eds), *The Chemistry of the Quinonoid Compounds*, v. 2, parte 2, p. 1019. John Wiley and Sons, 1988. e) P. J. Dudfield, en S. V. Ley (ed.), *Comprehensive Organic Synthesis*, v. 7, p. 345 (B. M. Trost, I. Fleming, coordinadores generales). Pergamon Press, 1991.

147 H. Zimmer, D. C. Lankin, S. W. Horgan, *Chem. Rev.*, 71, 229 (1971).

148 a) A. S. Kende, F. H. Ebetino, *Tetrahedron Lett.*, 25, 923 (1984). b) D. L. Boger, M. Yasuda, L. A. Mitscher, S. D. Drake, P. A. Kitos, S. C. Thompson, *J. Med. Chem.*, 30, 1918 (1987).

149 a) G. L. Olson, H. C. Cheng, K. Morgan, E. Sancy, *J. Org. Chem.*, 45, 803 (1980). b) A. R. Mackenzie, C. J. Moody, C. W. Rees, *Tetrahedron*, 42, 3259 (1986).

150 a) A. P. Kozikowski, K. Sugiyama, J. P. Sprinser, *J. Org. Chem.*, 46, 2426 (1981). b) L. R. MacGee, P. N. Confalone, *J. Org. Chem.*, 53, 3695 (1988).

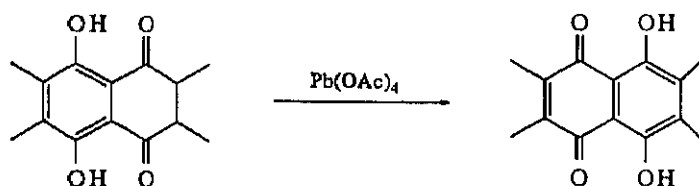
151 T-L. Ho, *Synthesis*, 347 (1973).

152 En algunos casos, el nitrato cérico amónico ha oxidado monometoxibencenos con una posición orto libre a la correspondiente o-quinona¹⁵⁴.

son también buenos sustratos¹⁵¹, incluso en casos en los que otros oxidantes fallado¹⁵³, especialmente si el reactivo se maneja soportado sobre gel de sílice¹⁵⁴. ; descrito que la adición del N-óxido del ácido piridina-2,6-dicarboxílico (PDANO) ca las oxidaciones de dialcoxibencenos a quinonas¹⁵⁵. Lo mismo que la sal de Fren nitrato cérico amónico ha demostrado ser útil en la síntesis total de productos natu complejos¹⁵⁶.

c) *Tetracetato de plomo* [Pb(OAc)₄]

Se trata de un agente de enorme aplicación en síntesis orgánica que, en el terre la oxidación de 1,4-hidroquinonas, ha sido empleado¹⁵⁷ para lograr isomerizaci oxidativas del tipo siguiente:



d) *Oxígeno (aire).*

Es bien conocida la capacidad del aire para lograr la transformación de *o*-hidroquinonas así como *o*- y *p*-aminofenoles, en las correspondientes quinonas. que la reacción sea eficaz como método de síntesis, suele ser necesaria catálisis básic o ácida¹⁵⁹, aunque también se ha descrito¹⁶⁰ que la adición de sales de cobre (II) fa esta reacción. La oxidación de dialcoxiarenos por este método debe ir precedida por etapa de desalquilación¹⁶⁰.

153 J. Barter, W. R. Phillips, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2374 (1973).

154 A. Fischer, G. N. Henderson, *Synthesis*, 641 (1985).

155 a) L. Syper, K. Kloc, J. Mlochowski, *Synthesis*, 521 (1979). b) J.-L. Lim, S. Chirayil, R. P. Thummel, *J. Org. Chem.* 1492 (1991). c) A. Kubo, Y. Kitahara, S. Nakahara, R. Numata, *Chem. Pharm. Bull.*, 31, 341 (1983).

156 a) E. J. Corey, A. Tramontano, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 5599 (1981). b) D. J. Hart, H. -C. Huang, *J. Am. Chem.* 110,1634 (1988). c) A. Kubo, H. Yamato, K. Masubuchi, M. Nakamura, *J. Org. Chem.*, 53, 4295 (1988). d) Broadhurst, C. H. Hassall, G. J. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2239 (1982).

157 a) P. C. Bulmann-Page, S. V. Ley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1847 (1984). b) R. C. Gupta, D. A. Jackson, R. J. Stc D. J. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 525 (1985).

158 a) T. R. Kelly, J. A. Field, Q. Li, *Tetrahedron Lett.*, 29, 3545 (1989). b) W. C. Fleming, G. R. Pettit, *J. Org. Chem.*, 36 (1971).

159 G. N. Kurilo, N. L. Rostova, A. A. Cherkasova, K. F. Turchin, L. M. Aleskseeva, A. N. Carimev, *Khim Geterosikl S.* 1374 (1980). *Chem. Abstr.*, 94, 121229 (1981).

160 M. P. Gore, S. J. Gould, D. D. Weller, *J. Org. Chem.*, 56, 2289 (1991).

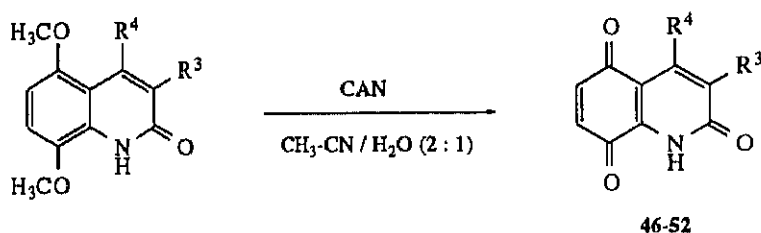
e) Otros agentes.

Es imposible una enumeración de todos los reactivos que han resultado útiles en la síntesis de quinonas por oxidación de precursores aromáticos. Deben mencionarse, entre otros, el ácido nítrico¹⁶¹, dióxido de manganeso¹⁶², trifluoroacetato de talio¹⁶³, óxido de plata¹⁶⁴, peryodato sódico¹⁶⁵, varios reactivos de cromo¹⁶⁶, óxido de selenio¹⁶⁷, peróxido de hidrógeno en medio básico¹⁶⁸, o bien en presencia de especies de selenio¹⁶⁹, y ácido o anhídrido bencenoselenínico¹⁷⁰.

-
- 161 S. K. Mukerjee, T. Saroja, T. R. Seshadri, *Tetrahedron*, **24**, 6527 (1968).
162 M. Yasuda, D. L. Boger, *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 1253 (1987).
163 M. Tashiro, K. Koya, T. Yamato, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 3707 (1982).
164 a) T. R. Kelly, M. Behforouz, A. M. Echevarren, J. Vaya, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2331 (1983). b) L. A. Al. Razzak, D. Schwepler, C. J. Decedue, J. Balzarini, E. De Clerq, M. P. Mertes, *J. Med. Chem.*, **30**, 409 (1987).
165 K. V. Rao, *J. Heterocycl. Chem.*, **14**, 653 (1977).
166 a) C. A. Townsend, S. B. Christensen, S. G. Davies, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2477 (1988). b) F. P. Cossfo, M. C. López, C. Palomo, *Tetrahedron*, **43**, 3963 (1987).
167 L. M. Harwood, A. J. Oxford, C. Thomson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1303 (1991).
168 B. M. Bhawal, S. P. Khanapure, H. Zhang, E. R. Biehl, *J. Org. Chem.*, **56**, 2846 (1991).
169 D. V. Pratt, F. Ruan, P. B. Hopkins, *J. Org. Chem.*, **52**, 5053 (1987).
170 D. H. R. Barton, J-P Finet, M. Thomas, *Tetrahedron*, **44**, 6397 (1988).

2.5.2.2.- Oxidación de 2(1H)-quinolinonas.

Todas las 5,8-dimetoxi-2(1H)-quinolonas sintetizadas se trataron, para la oxidación de las posiciones 5 y 8 a un sistema quinónico, con nitrato cérico amónico (CAN). Este agente, que es capaz de oxidar directamente los grupos metoxilo sin necesidad de una desmetilación previa, ha sido utilizado en el pasado por nuestro grupo¹⁷¹ para la síntesis de diversas quinonas. Nuestros resultados se resumen en el esquema 17.



Compuesto	R ³	R ⁴	Rto (%)
46	CH ₃	CH ₃	83
47	Ph-CH ₂	CH ₃	83
48	H	CH ₃ CH ₂	85
49	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂	92
50	H	Ph-CH ₂ CH ₂	89
51	H	CH ₂ =CH-(CH ₂) ₂	43
52	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂	85

Esquema 17

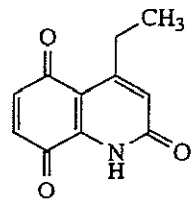
El método original (método A), consistente en el tratamiento de una suspensión del carbostirilo de partida en una mezcla de agua-acetonitrilo en proporción 1:2, con nitrato cérico amónico, se ha mejorado resolviendo previamente la quinolona en el acetonitrilo y el CAN en agua antes de mezclar las dos fases (método B). De esta forma se ha conseguido disminuir los tiempos de reacción y la cantidad de oxidante empleada, así como aumentar ligeramente los rendimientos (tabla 2.5.3)

171 a) M. M. Blanco, C. Avendaño, N. Cabezas, J. C. Menéndez, *Heterocycles*, 36, 1387 (1993). b) M. A. Alonso, M. M. Blanco, C. Avendaño, J. C. Menéndez, *Heterocycles*, 36, 2315 (1993).

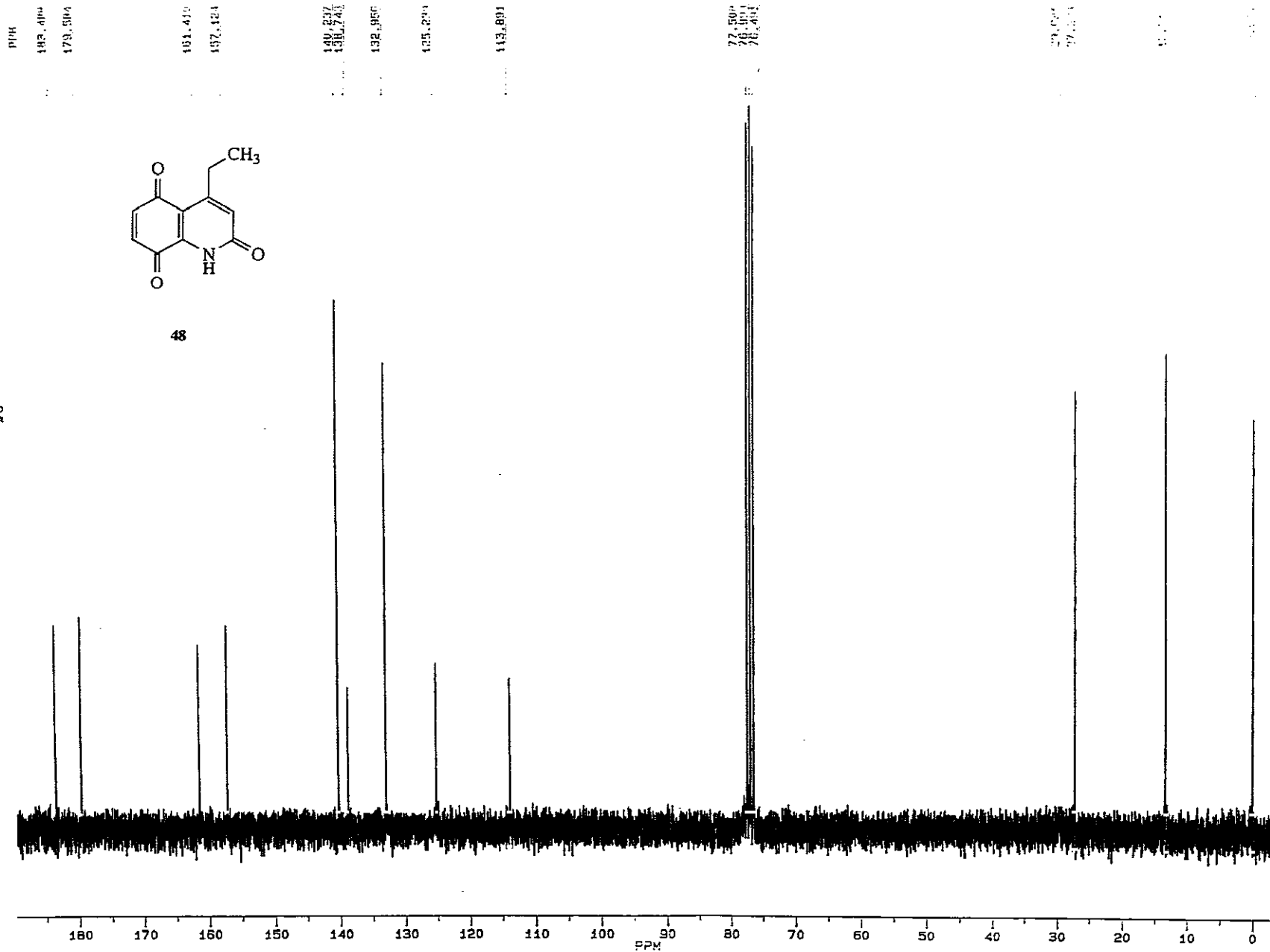
TABLA 2.5.3.

Compuesto	Método A			Método B		
	CAN (eq)	tiempo (h)	Rto. (%)	CAN (eq)	tiempo (h)	Rto. (%)
46	3	5	78	2	0,5	83
50	3	5	83	2	3	89

A continuación se reproducen los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto **48**, elegido como representante de las 2,5,8(1H)-quinolinatrionas. Los datos espectrocópicos de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de las carbostirilquinonas sustituidas en C_3 y C_4 sintetizadas, se resumen en las tablas 2.5.4 y 2.5.5.



48



AA221F.108
DATE 25-10-93

SF 62.896
SY 62.0
Q1 2268.997
SI 65536
TD 65536
SM 15625.000
HZ/PT .477

PW 2.8
RD 2.000
AQ 2.097
RG 400
NS 344
TE 297

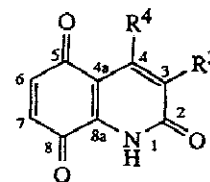
FW 19600
O2 3871.265
DP 17H CPD

LB .300
GB 0.0
CX 35.00
CY 20.00
F1 189.576P
F2 -3.529P
HZ/CM 347.015
PPM/CM 5.517
SR -4041.22

Síntesis de 2,5,8(1H)-quinolinonas.

TABLA 2.5.4. Asignaciones de ¹³C-RMN de las carbostirilquinonas sustituidas en C₃ y C₄ (en CDCl₃).

Compuesto	R ³	R ⁴
46	CH ₃	CH ₃
47	C ₆ H ₅ -CH ₂	CH ₃
48	H	C ₂ H ₅
49	H	C ₃ H ₇
50	H	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂
51	H	CH ₂ =CH-(CH ₂) ₂
52	CH ₃	C ₃ H ₇



Compuesto	C ₂	C ₃	C ₄	C _{4a}	C ₅	C ₆	C ₇	C ₈	C _{8a}	R ³	R ⁴
46	160,94	135,12*	145,94	114,56	179,57	140,19	132,67	184,23	135,74*	12,82 (CH ₃)	17,39 (CH ₃)
47	160,94	136,16*	147,54	114,76	179,35	140,54	132,66	184,04	137,77*	32,02 (CH ₂); 138,37 (C ₁); 128,60* (C _{2',6'}); 128,56* (C _{3',5'}); 126,37 (C _{4'});	17,85 (CH ₃)
48	161,41	125,24	157,12	113,90	179,58	140,24	132,96	183,49	138,74	-	27,22 (C ₁); 13,31 (C ₂)
49	161,36	126,14	155,62	113,92	179,54	140,19	132,96	183,43	138,85	-	35,95 (C ₁); 22,50 (C ₂); 13,86 (C ₃)
50	160,79	126,27	154,43	113,68	179,37	140,24	132,94	183,32	138,75	-	36,20 (C ₁); 35,72 (C ₂); 140,44 (C _{1'}); 128,45* (C _{2',6'}); 128,40* (C _{3',5'}); 126,70 (C _{4'})
51	166,63	115,75*	147,94	113,25	169,52	139,31	137,43	182,86	^a	-	38,04 (C ₁); 33,59 (C ₂); 136,65 (C ₃); 115,41* (C ₄)
52	161,22	134,89	150,02	113,91	179,57	140,38	132,42	183,83	136,18	12,35 (CH ₃)	31,71 (C ₁); 22,24 (C ₂); 14,34 (C ₃)

^a No se aprecia

* y * Señales con asignaciones intercambiables.

TABLA 2.5.5. Asignaciones de ^1H -RMN de las carbostirilquinonas sustituidas en C_3 y C_4 (en CDCl_3 ; J en Hz).

Compuesto	NH	$\text{C}_3\text{-H}$	$\text{C}_6\text{-H}$	$\text{C}_7\text{-H}$	R^3	R^4
46	10,35 (sa)	-	6,80 (d, $J = 10,2$)	6,86 (d, $J = 10,2$)	2,23 (s, CH_3)	2,58 (s, CH_3)
47	8,87 (sa)	-	6,78 (d, $J = 10,2$)	6,85 (d, $J = 10,2$)	7,32-7,18 (m, Ph-H) 4,09 (s, $\text{C}_3\text{-CH}_2\text{-Ph}$)	2,60 (s, CH_3)
48	9,85 (sa)	6,68 (s)	6,83 (d, $J = 10,2$)	6,90 (d, $J = 10,2$)	-	3,03 (c, $J = 7,5$; CH_2); 1,15 (t, $J = 7,5$; CH_3)
49	11,39 (sa)	6,60 (s)	6,75 (d, $J = 10,2$)	6,84 (d, $J = 10,2$)	-	2,89 (t, $J = 7,2$; $\text{C}_1\text{-H}$); 1,51 (sext, $J = 7,5$; $\text{C}_2\text{-H}$); 0,95 (t, $J = 7,3$; $\text{C}_3\text{-H}$)
50	10,35 (sa)	6,60 (s)	6,82 (d, $J = 10,2$)	6,90 (d, $J = 10,2$)	-	3,25 (t def., $J = 7,4$ y $8,3$; $\text{C}_1\text{-H}$); 2,83 (t def., $J = 7,6$ y 8,2; $\text{C}_2\text{-H}$); 7,29-7,19 (m, Ar-H)
51	11,72 (sa)	6,98 (s)	6,95 (d, $J = 10,4$)	7,05 (d, $J = 10,4$)	-	2,98 (t, $J = 7,4$; $\text{C}_1\text{-H}$); 2,50 (dd, $J = 7,4$ y $6,7$; $\text{C}_2\text{-H}$); 5,82 (ddt, $J = 16,8$; $10,3$ y $6,6$; $\text{C}_3\text{-H}$); 5,03 (dd, $J = 17,0$ y $1,6$; $\text{C}_4\text{-H}_{trans}$); 4,98 (dd, $J = 10,1$ y $1,5$; $\text{C}_4\text{-H}_{cis}$)
52	9,47 (sa)	-	6,76 (d, $J = 10,2$)	6,84 (d, $J = 10,2$)	2,22 (s, CH_3)	2,99 (t, $J = 7,9$; $\text{C}_4\text{-CH}_2$); 1,49 (sext, $J = 7,8$; $\text{C}_4\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 1,06 (t, $J = 7,3$; $\text{C}_4\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$)

2.6.- SÍNTESIS DE 1-ARIL Y 3-ARIL-2,5,8(1H)-QUINOLINATRIONAS.

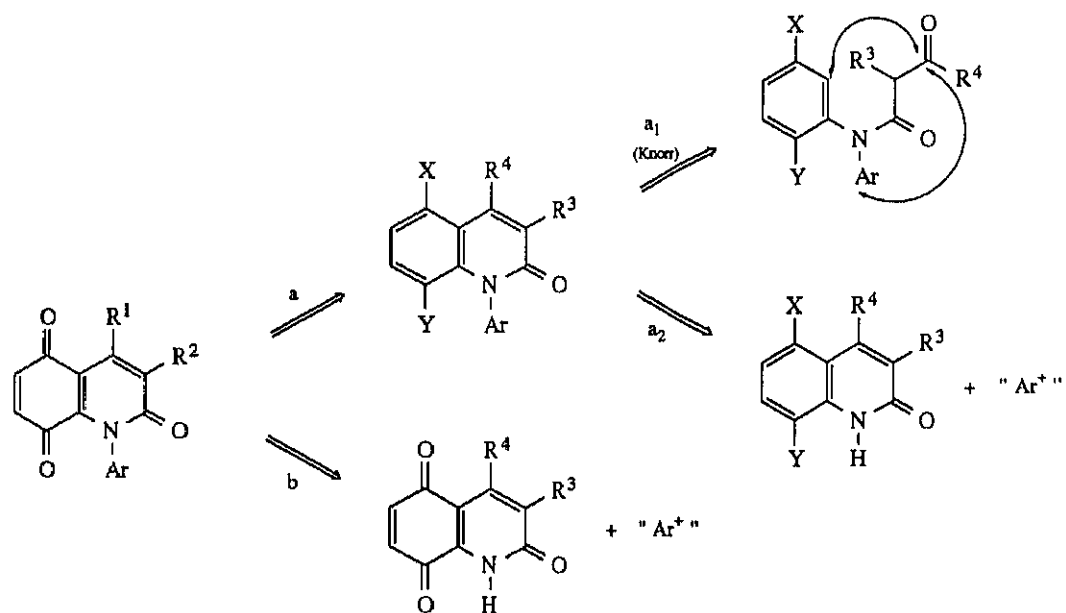
2.6.1.- Introducción.

Nuestro segundo objetivo relacionado con la síntesis de 2,5,8(1H)-quinolinatrionas es la preparación de 1-aril y 3-aril derivados de este sistema. Se pueden plantear para ello varias estrategias, que se resumen en los esquemas 18 y 19. Por una parte, la preparación de 1-aril-2,5,8(1H)-quinolinatrionas (esquema 18) puede llevarse a cabo por oxidación de 1-arilcarbostirilos adecuadamente sustituidos en las posiciones 5 y 8 (X, Y = OH, OR, NH₂, etc.) (alternativa a), o bien por arilación directa de quinonas no sustituidas en el nitrógeno (alternativa b). A su vez, la primera ruta puede iniciarse a través de la ciclación de Knorr de *N*-aril- β -oxoanilidas (a₁) o de la arilación de carbostirilos (a₂). De estas tres posibilidades decidimos no estudiar la estrategia a₁ porque la ciclación de Knorr utilizada como etapa clave debe proporcionar dos productos diferentes, por reacción de cada uno de los dos anillos aromáticos unidos al átomo de nitrógeno del producto de partida. Una búsqueda bibliográfica no reveló antecedentes de regioselectividad en ciclaciones similares de *N, N*-diarilacetoacetamidas¹⁷².

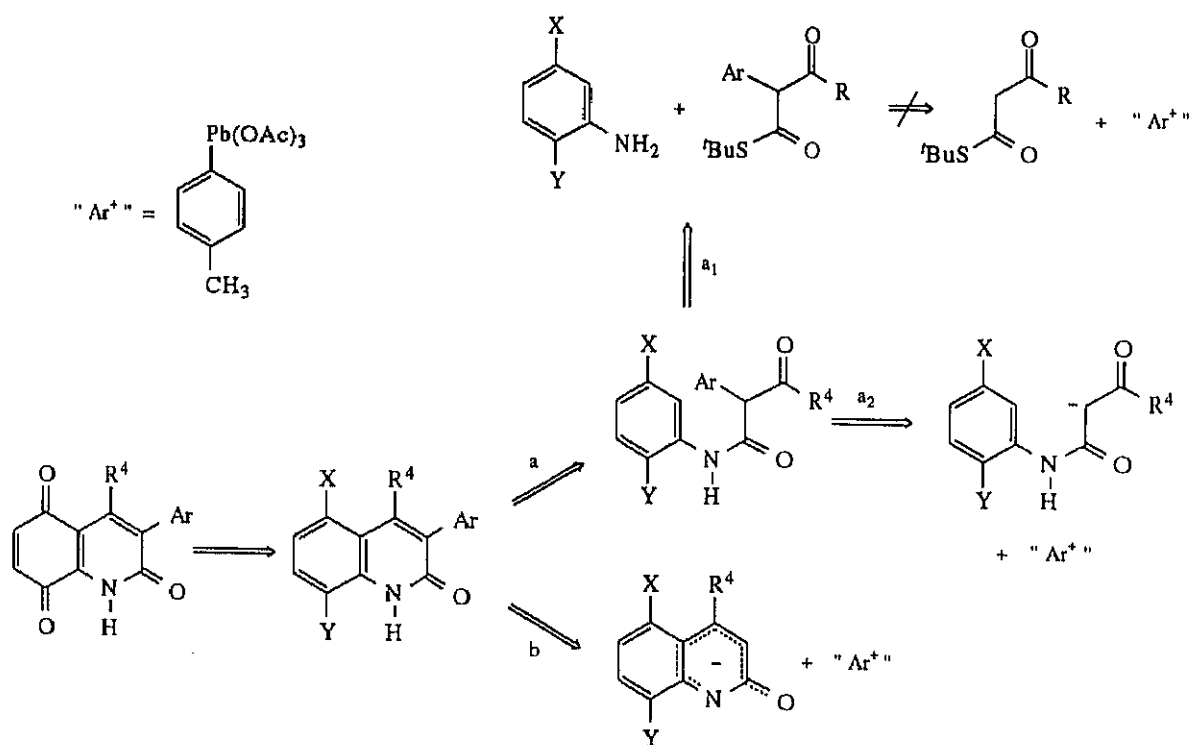
En cuanto a la obtención de 3-aril-2,5,8(1H)-quinolinatrionas, se pueden plantear dos métodos alternativos para acceder a los carbostirilos de partida: ciclación de Knorr de α -aril- β -oxoanilidas (ruta a, esquema 19), o bien arilación directa del anión del carbostirilo no sustituido (ruta b, esquema 19), ya que C-3 es una de las posiciones sobre las que cabe esperar que se deslocalice la carga negativa. La primera opción requiere poner a punto condiciones que permitan la arilación en C₂ de un precursor de naturaleza de β -oxotioéster, y ha resultado inviable (ver apartado 2.3.2.c).

172 a) B. M. Dubinin, G. V. Chelintsov, *J. Gen. Chem. (USSR)* **7**, 2365 (1937). *Chem. Abstr.*, **32**, 2123-2 (1638) b) V. V. Perkalin, O. M. Lerner, *J. Gen. Chem. (USSR)*, **21**, 1995 (1951) *Chem. Abstr.*, **46**, 8115 c (1952). c) Gevaert Photo-Producter N. V. Belg. 634, 930 (1963). *Chem. Abstr.*, **62**, 13289 (1965)

Síntesis de 2,5,8(1H)-quinolinatrionas.



Esquema 18



Esquema 19

En resumen, las estrategias elegidas requieren la puesta a punto de métodos de *N*-arilación de nitrógenos amídicos, o bien de *C*-arilación de estructuras de β -oxoanilida o carbostirilo. Los reactivos de arilación electrófila seleccionados por nosotros han sido los ariltriacetatos de plomo, como se justificará en el apartado 2.6.2. La reacción entre especies aniónicas derivadas de sistemas de carbostirilo y estos reactivos de arilación plantea un problema complejo, dado el posible carácter de nucleófilos tridentados de estos compuestos. Por este motivo, se decidió iniciar los estudios de arilación sobre estructuras amídicas modelo.

A continuación se exponen los resultados obtenidos, precedidos por una breve revisión bibliográfica de los principales métodos de arilación de compuestos nitrogenados.

2.6.2.- Arilación de compuestos nitrogenados: Antecedentes.

La búsqueda de métodos de arilación es un campo muy atractivo para estudios sintéticos y mecanísticos^{173,174}. Las investigaciones más recientes se han enfocado principalmente hacia el uso de compuestos organometálicos, entre los cuales caben destacar especies de arilpaladio¹⁷⁵, derivados pentavalentes de arilbismuto¹⁷⁶ y triacetatos de arilplomo¹⁷⁷. La mayoría de estos estudios han sido dirigidos hacia reacciones de *C*-arilación, mientras que la *N*-arilación por este tipo de reactivos está todavía prácticamente sin estudiar. Existen, no obstante, algunos métodos tradicionales de *N*-arilación, debido a la importancia de las mono-, di- y triarilaminas y amidas como precursores sintéticos.

La mayor parte de los métodos de *N*-arilación implican el empleo de arilos "electrófilos", aunque también se conocen algunos procesos de "arilación nucleófila". En este breve resumen de los métodos de *N*-arilación, se han clasificado las reacciones como sigue:

A- Arilación por agentes nucleófilos.

a) *Reacción de nitroderivados con haluros de arilmagnesio.*

B- Arilación por agentes electrófilos.

b) *Sales de diariliodonio.*

c) *Arinos.*

d) *2-Carboxi-N-arilpiridinos.*

e) *Haluros de arilo.*

f) *Arilnitrenios*

g) *Fenoles y arilaminas*

h) *Complejos de π -aril tricarbonilhierro.*

i) *Derivados de arilbismuto.*

j) *Derivados de arilplomo.*

173 Revisión de los métodos de arilación más recientes: R. A. Abramovitch, D. H. R. Barton, J.-P. Finet, *Tetrahedron*, **44**, 3039 (1988).

174 D. H. R. Barton, *Aldrichim. Acta*, **23**, 3 (1990).

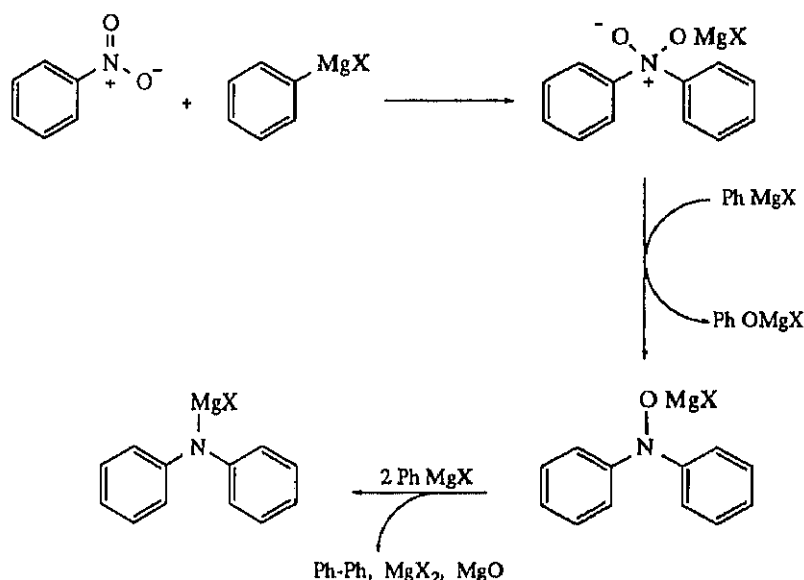
175 a) J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **25**, 508 (1986). b) W. J. Scott, J. E. McMurry, *Acc. Chem. Res.*, **21**, 47 (1988). c) V. N. Kalinia, *Synthesis*, 413 (1992).

176 Revisión: J.-P. Finet, *Chem. Rev.*, **89**, 1457 (1989).

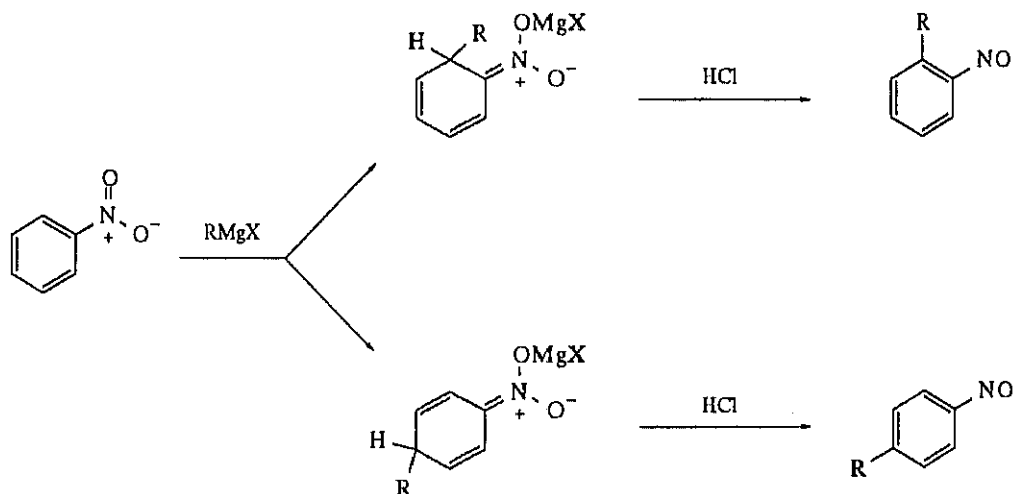
177 Revisión: J. T. Pinhey, *Aust. J. Chem.*, **44**, 1353 (1991).

a) Reacción de nitroderivados con haluros de arilmagnesio.

La reacción entre bromuro de fenilmagnesio y nitrobenceno proporciona una mezcla de difenilamina, fenol y bifenilo¹⁷⁸, en un proceso cuyo mecanismo¹⁷⁹ se resume a continuación:



Los magnesianos alquílicos, por el contrario, no son sustratos adecuados para procesos de *N*-alquilación, porque tienden a adicionarse a posiciones conjugadas con el grupo nitro¹⁸⁰:



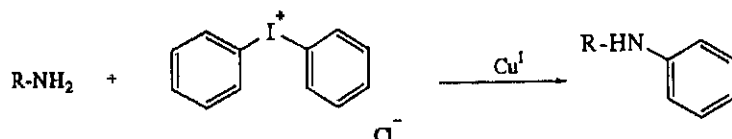
¹⁷⁸ H. Gilman, R. McCracken, *J. Am. Chem. Soc.*, 49, 1052 (1927).

¹⁷⁹ Y. Yost, H. R. Gutmann, C. C. Muscoplat, *J. Chem. Soc.*, C, 2120 (1971).

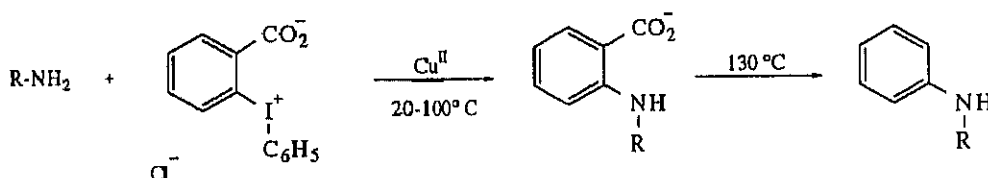
¹⁸⁰ G. Bartoli, *Acc. Chem. Res.*, 17, 109 (1984).

b) Sales de diariliodonio.

Las sales de diariliodonio son reactivos adecuados para procesos de *O*-, *C*- y *N*-arilación catalizados por especies de cobre (I)^{181,182} o por vía fotoquímica¹⁸³. Su principal limitación estriba en las reacciones laterales debidas al mecanismo radicalario del proceso, para el que se ha propuesto una especie Ar_2I^* como intermedio:



La introducción de un grupo carboxilato en la posición *o*- del anillo aromático conduce a sustratos capaces de reaccionar con *N*-nucleófilos (fundamentalmente aminas y sulfonamidas) bajo catálisis por cobre (II) y a temperaturas intermedias, condiciones en las que disminuye la generación de productos secundarios¹⁸⁴. El grupo carboxilato puede eliminarse por pirólisis, si es necesario.

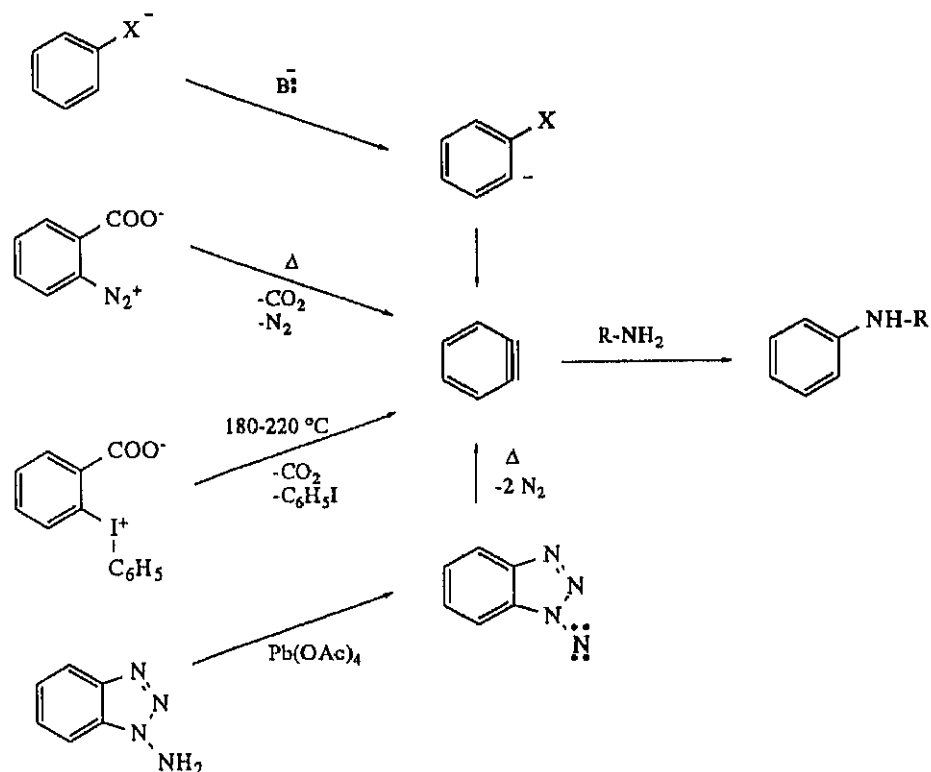


c) Arinos.

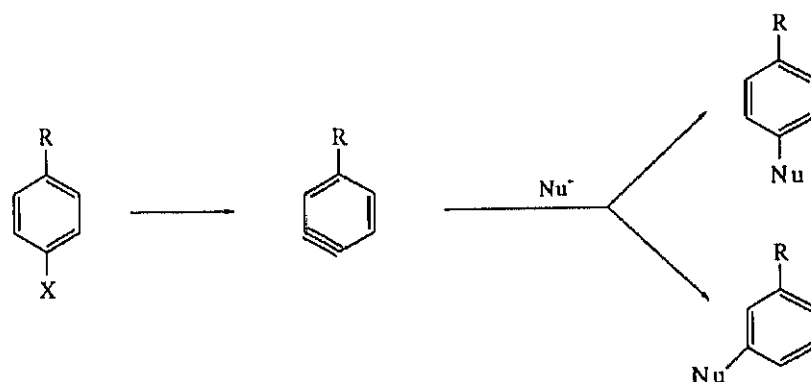
El tratamiento de haluros de arilo con amiduros¹⁸⁵ u otras bases^{186,187}, la pirólisis a alta temperatura de sales de 2-carboxibencenodiazonio¹⁸⁸ o de 2-carboxidifeniliodonio¹⁸⁹ y la descomposición térmica de nitrenos generados a partir de derivados de 1-aminobenzotriazol^{190,191} son algunas de las técnicas disponibles para la generación de

- 181 a) M. C. Caserio, D. L. Glusker, J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 336 (1959). b) R. M. Moriarty, Y. Y. Ku, M. Sultana, A. Tuncay, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3071 (1987).
 182 Revisiones: a) A. Varvoglis, *Synthesis*, 709, (1984). b) R. M. Moriarty, R. K. Vaid, *Synthesis*, 431 (1990). c) O. Prakash, S. P. Singh, *Aldrichim. Acta*, **27**, 15 (1994).
 183 Y. Bi, D. C. Neckers, *Tetrahedron*, **33**, 1139 (1992).
 184 R. A. Scherrer, H. R. Beatty, *J. Org. Chem.*, **47**, 2127 (1980).
 185 H. Heaney, *Chem. Rev.*, **62**, 81 (1962).
 186 M. F. Moreau-Hochu, P. Caubère, *Tetrahedron*, **33**, 955 (1977).
 187 P. Caubère, *Top. Curr. Chem.*, **73**, 49 (1987).
 188 L. Friedman, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 3071 (1967).
 189 J. B. S. Bonilha, N. Petragani, V. G. Toscano, *Chem. Ber.*, **111**, 2510 (1978).
 190 G. Wiyig, R. W. Hoffmann, *Org. Synthesis*, **47**, 4 (1967).

estructuras tipo arino. La extremada electrofilia de estos intermedios¹⁹² hace que sean sustratos adecuados para el ataque nucleofílico por un nitrógeno, que queda así arilado:



La principal limitación de esta metodología reside en la obtención de mezclas de productos cuando se utilizan arinos sustituidos:

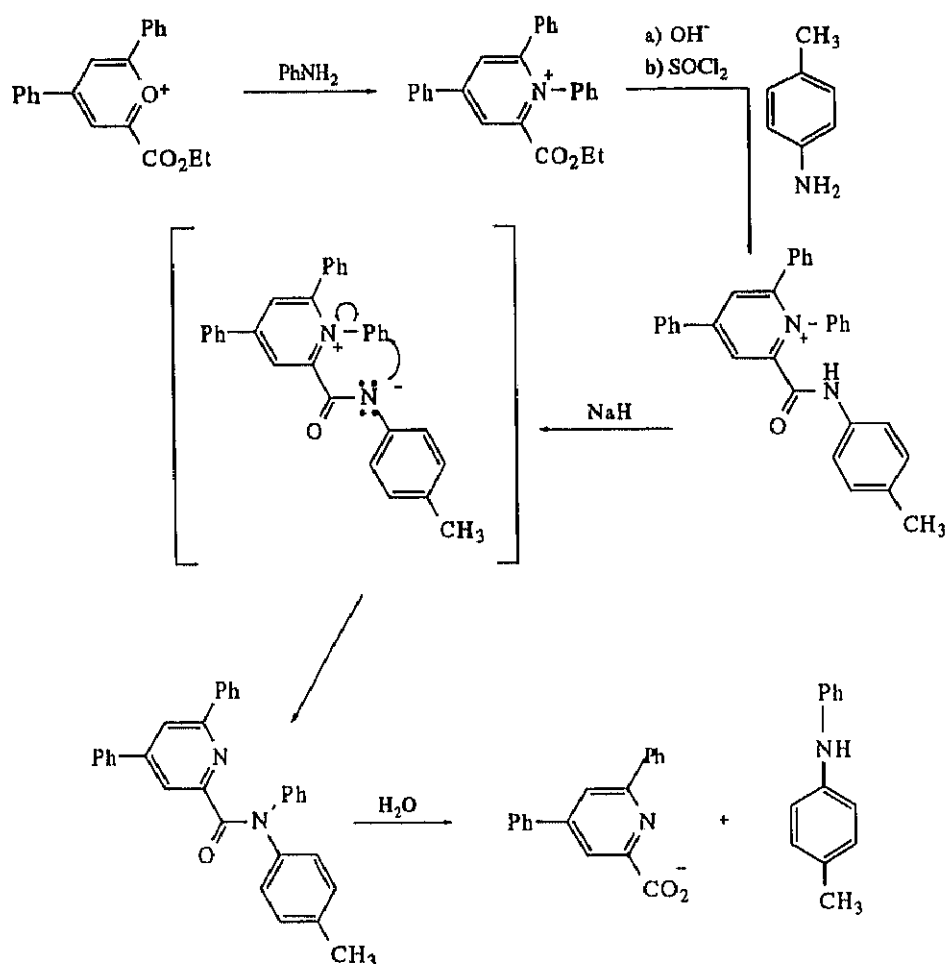


191 C. W. Rees, R. C. Storr. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 193 (1965).

192 a) T. L. Gilchrist, C. W. Rees, *Carbenes, Nitrenes and Arynes*. Nelson (1969). b) T. L. Gilchrist: "Arynes", en S. Patai, Z. Rappoport (eds.): *The Chemistry of Functional Groups*, suplemento C, 1, cap. 11. John Wiley and Sons (1983). c) H. C. Van der Plas, F. Roeterdink: "Six-Membered Didehydroheteroarenes", en S. Patai, Z. Rappoport (eds.): *The Chemistry of Functional Groups*, suplemento C, 1, cap. 12. John Wiley and Sons (1983).

d) 2-Carboxi-N-arilpiridínios.

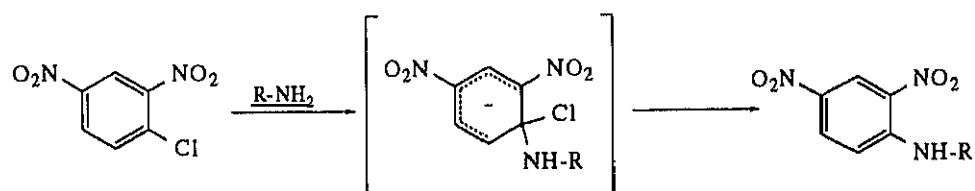
Katritzky¹⁹³ ha descrito una secuencia de reacciones que permite el acoplamiento indirecto de dos arilaminas, según se indica a continuación. La etapa clave del proceso es la transposición de grupo arilo que ocurre cuando se trata con una base fuerte un compuesto con estructura de 1-aril-2-arilcarbamoilpiridinio, procedente a su vez de la reacción de una sal de 2-etoxicarbonilpirilio y dos aminas aromáticas distintas.



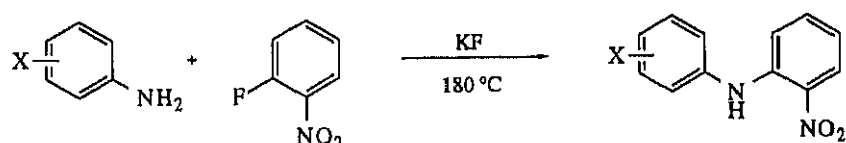
e) Haluros de arilo.

Es el método que ha servido para la preparación de la mayor parte de las difenilaminas descritas en la bibliografía. En ausencia de catálisis, las aminas pueden reaccionar con haluros aromáticos portadores de grupos aceptores electrónicos, siguiendo un mecanismo de tipo adición-eliminación:

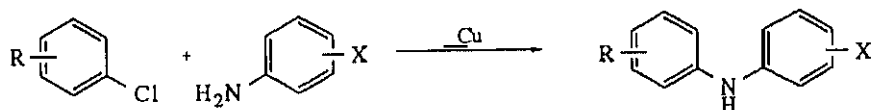
193 A. R. Katritzky, A. J. Cozens, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I*, 2611 (1983).



De todos los haluros, los fluoruros son los que proporcionan mejores resultados, sobre todo cuando se emplean aminas aromáticas, siempre y cuando se utilice fluoruro potásico para captar el fluoruro de hidrógeno liberado durante la reacción¹⁹⁴.



La reacción de desplazamiento del halógeno por nucleófilos en derivados halogenados aromáticos no reactivos puede ser catalizada por metales; entre ellos, el cobre o algunas de sus sales, en un proceso conocido como reacción de Ullmann-Goldberg^{195, 196} para distinguirla de la reacción de acoplamiento de diarilos¹⁹⁷, de la síntesis de diariléteres a partir de fenóxidos y haluros de arilo¹⁹⁸ y de la síntesis de acridinas a partir de anilinas, fenoles y formaldehído¹⁹⁹, también debidas a Ullmann:



A pesar de conocerse desde principios de siglo, continúan aportándose periódicamente mejoras experimentales a esta reacción, como uso de catalizadores modificados²⁰⁰, la supresión del disolvente y catalizador básico²⁰¹, o la utilización de

194 a) R. L. Lantz, P. Obelainne, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 311 (1956). b) J.J. Kulagowski, C. W. Rees, *Synthesis*, 215 (1980).
c) J. H. Garvin, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I*, 1331 (1988).

195 R. G. R. Bacon, H. A. O. Hill, *Quart. Rev. Chem. Soc.*, 95, (1964).

196 J. Lindley, *Tetrahedron*, 40 1433 (1984).

197 a) W. E. Bechmann, R. A. Hoffman, *Organic Reactions*, 2, 244 (1947). b) P. E. Fanta, *Chem. Rev.*, 64, 613 (1964). c) P. E. Fanta, *Synthesis*, 9 (1974).

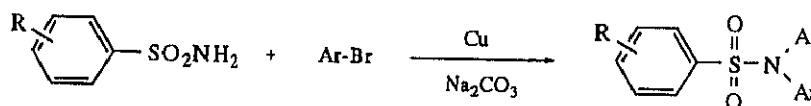
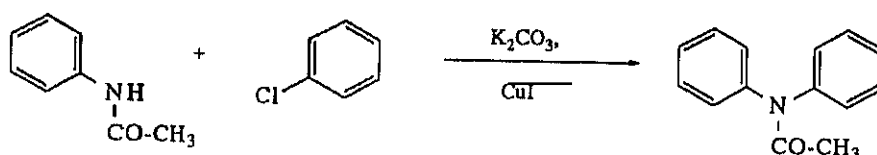
198 B. P. Mundy, M. E. Ellerd, *Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis*, p. 224. John Wiley and Sons (1988).

199 A. Hassner, C. Stumer, *Organic Synthesis Based on Named and Unnamed Reactions*, p. 394. Pergamon Press, 1994.

200 P. H. Gore, G. K. Hugnes, *J. Chem. Soc.*, 1615 (1959).

201 T. Yamamoto, Y. Kurata, *Can. J. Chem.*, 61, 86 (1983).

catálisis ultrasónica²⁰². No obstante, la reacción de Ullmann-Goldberg todavía necesita condiciones extremas y en muchos casos se plantean dificultades cuando se pretende obtener diarilaminas, ya que no suele ser fácil evitar la arilación de éstas en las condiciones de trabajo. En un intento de superar estos problemas, se ha estudiado la posibilidad de reemplazar el cobre por otros metales como níquel²⁰³ y cobalto²⁰⁴, sin demasiado éxito. Otra variante útil de la reacción de Ullmann-Goldberg consiste en emplear sales de litio de aminas débilmente nucleófilas²⁰⁵. Condiciones similares permiten la *N*-arilación de carboxamidas²⁰⁶ (reacción de Goldberg), sulfonamidas²⁰⁷ e imidas²⁰⁸.



Una diferencia importante entre las arilaciones de tipo Ullmann y las realizadas en ausencia de cobre radica en el orden de facilidad de desplazamiento de los distintos halógenos, que es $I > Br > Cl > F$ en las reacciones catalizadas y en el inverso en las no catalizadas²⁰⁹.

f) Arilnitrenios

La descomposición en medio ácido de arilazidas conduce a especies transitorias con estructura de arilnitrenio. Estos intermedios pueden ser captados por derivados aromáticos originando con frecuencia mezclas de productos de *C*- y *N*-arilación²¹⁰.

202 J. Lindley, J. P. Lorimer, T. J. Mason, *Ultrasonics*, **24**, 292 (1986).

203 P. H. Gore, G. K. Hugnes, *J. Chem. Soc.*, 1615 (1959).

204 R. Cramer, O. R. Coulson, *J. Org. Chem.*, **40**, 2267 (1975).

205 O. Nounhoeffer, P. Hertmann, *Chem. Ber.*, **94**, 2511 (1961).

206 a) H. S. Freeman, J. R. Butler, L. D. Freeman, *J. Org. Chem.* **43**, 4975 (1978). b) T. Yamamoto, Y. Kurata, *Chem. Ind.*, 737 (1981). c) A. Greiner, *Synthesis*, 312 (1989).

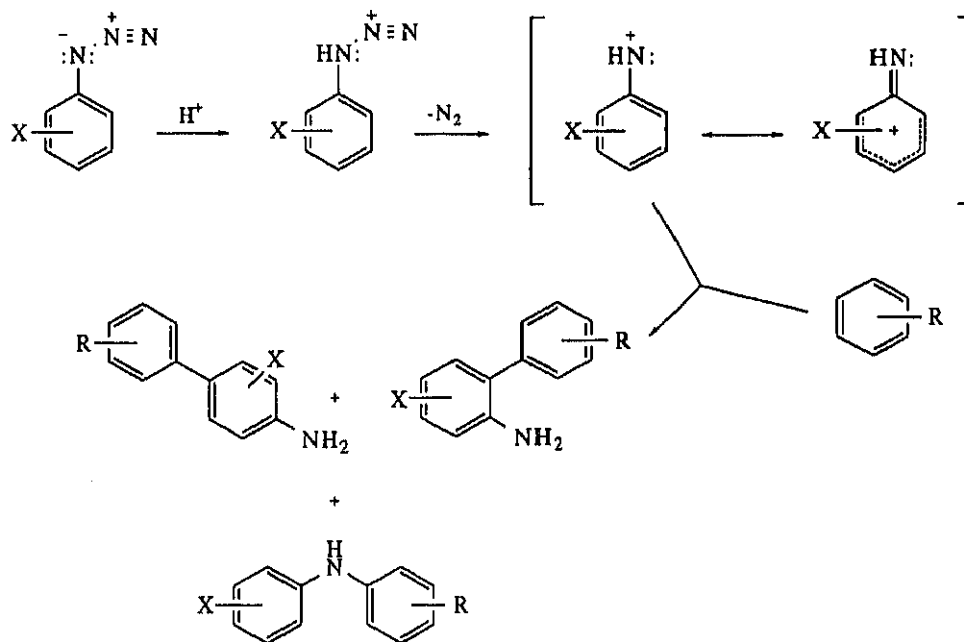
207 I. G. C. Coutts, M. Hamblin, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I*, 2445 (1975).

208 a) M. Sato, S. Ebine, *Synthesis*, 472 (1981). b) R. G. R. Bacon, A. Karin, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I*, 272 (1973).

209 J. F. Bunnett, R. E. Zahler, *Chem. Rev.*, **49**, 273 (1951).

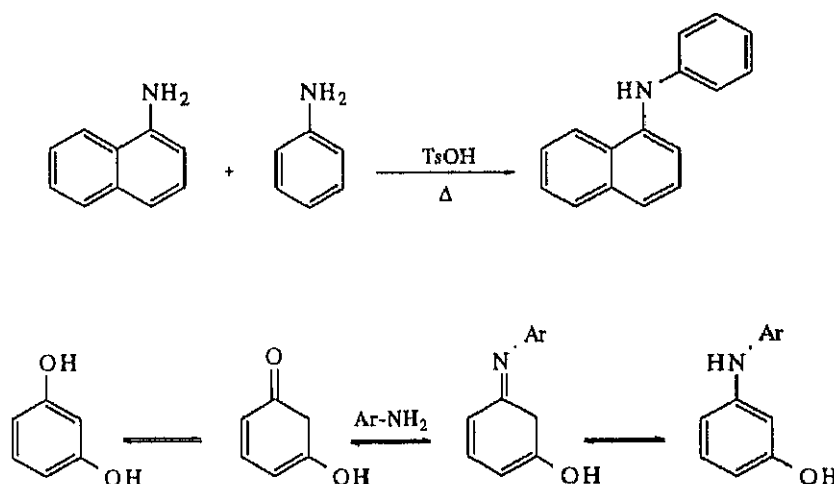
210 R. A. Abramovitch, A. Hawi, J. A. R. Rodríguez, T. R. Trombeta, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 283 (1952).

Todavía no se ha logrado controlar las condiciones de forma que predomine uno u otro de los productos:



g) Fenoles y arilaminas.

Uno de los métodos tradicionales para la preparación de diarilaminas es el calentamiento en medio ácido y a altas temperaturas de mezclas de arilaminas²¹¹, o bien de fenoles y arilaminas²¹²:

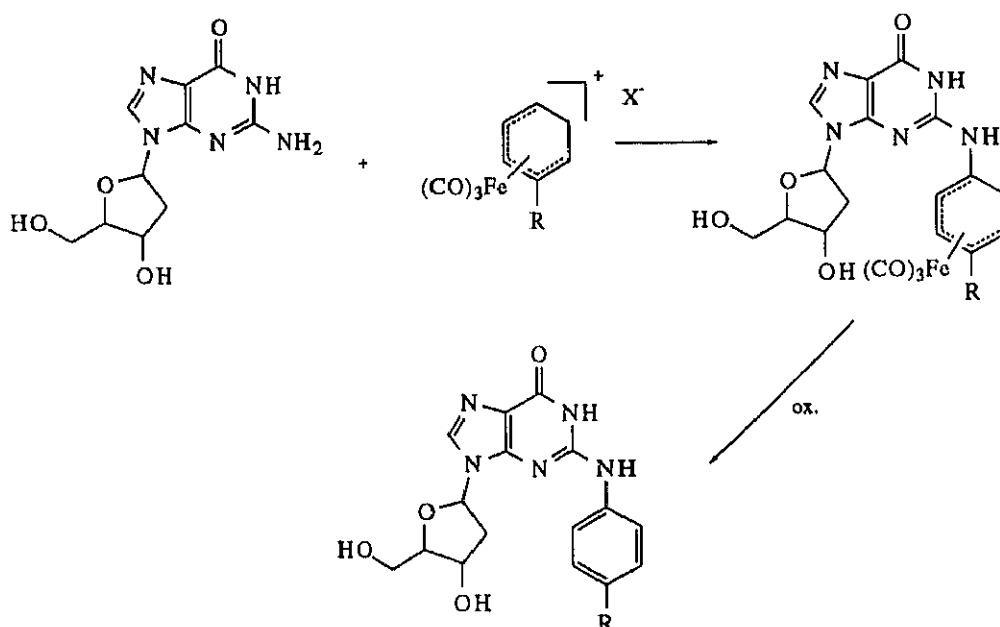


211 N. P. Buu-Höi, *J. Chem. Soc.*, 4346 (1952).

212 C. A. Buehler, D. A. Pearson, *Survey of Organic Synthesis*, 1, p. 450 John Wiley and Sons (1970).

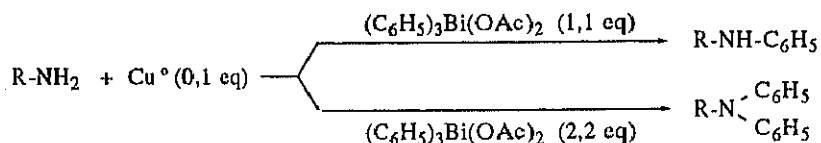
h) Complejos de π -aril tricarbonilhierro.

El tratamiento de aminas y otros *N*-nucleófilos con determinados complejos π de hierro²¹³ conduce a la formación de enlaces nitrógeno-carbono. Una reacción de este tipo se ha empleado, por ejemplo, para la arilación quimioselectiva del grupo C₂-NH₂ de la 2'-desoxiguanosina²¹⁴:



i) Derivados de arilbismuto.

Algunas especies de bismuto (V) pueden utilizarse para arilar aminas a temperatura ambiente, en un proceso catalizado por cobre. El más importante es el diacetato de trifenilbismuto, que se ha empleado para la mono- y diarilación de aminas diversas²¹⁵:

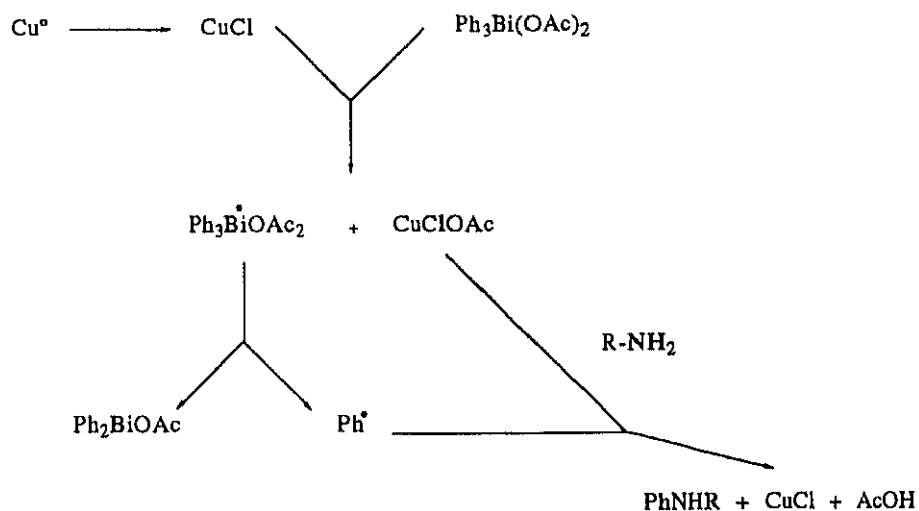


213 Revisión: H.-J. Knölker, *Synlett.*, 371 (1992).

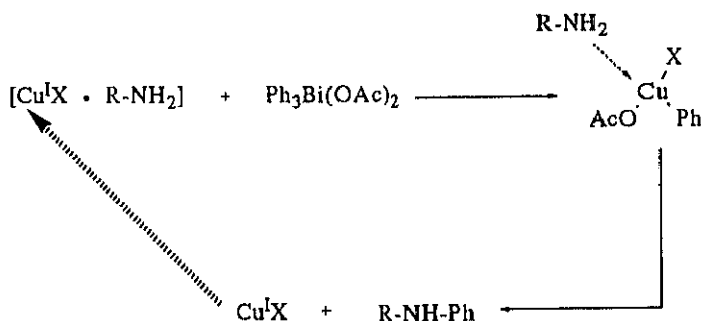
214 a) G. A. Potter, R. Mc Cagne, M. Jarman, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 637 (1992). b) R. A. Brown, S. I. S. Fernando, R. M. G. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I*, 197 (1994).

215 a) D. H. R. Barton, J.-P. Finet, J. Khamsi, *Tetrahedron Lett.*, 27, 3615 (1986). b) D. H. R. Barton, J.-P. Finet, J. Khamsi, *Tetrahedron Lett.*, 28, 887 (1987). c) D. H. R. Barton, J.-P. Finet, J. Khamsi, *Tetrahedron Lett.*, 29, 1115 (1988). d) D. H. R. Barton, J.-P. Finet, J. Khamsi, *Tetrahedron Lett.*, 30, 937 (1989). e) J.-P. Finet, *Chem. Rev.*, 89, 1457 (1989).

Se han propuesto dos tipos de mecanismo para racionalizar esta reacción. La aparición de radicales fenilo, detectada por espectroscopía de espín electrónico, ha llevado a Dodonov²¹⁶ a sugerir un mecanismo radicalario:



Por otra parte, Barton^{215a} ha propuesto un mecanismo alternativo, basado en la oxidación de una especie de cobre (I) por el diacetato de trifenilbismuto, tras comprobar que la adición de difeniletileno y otros compuestos capaces de atrapar radicales libres no afecta a la arilación²¹⁷.



Esta reacción puede darse también si se emplea como agente arilante trifenilbismuto, aunque en este caso son necesarias cantidades estequiométricas de acetato de cobre (II)²¹⁸. Se ha propuesto una oxidación *in situ* del trifenilbismuto por el acetato de cobre (II), seguida de una transferencia de arilo catalizada por cobre^{215a}:

216 V. A. Dodonov, A. V. Guschchin, T. G. Brilkina, *Zh. Obisch. Khim.*, **55**, 2514 (1985).

217 D. H. R. Barton, J.-P. Finet, C. Giannotti, F. Halley, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I*, 241 (1987).

218 a) D. H. R. Barton, J. P. Finet, J. Khamsi, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 887 (1987). b) A. Banti, M. Bartoletti, E. Bellora, M. Turconi, *Synthesis*, 775 (1994).



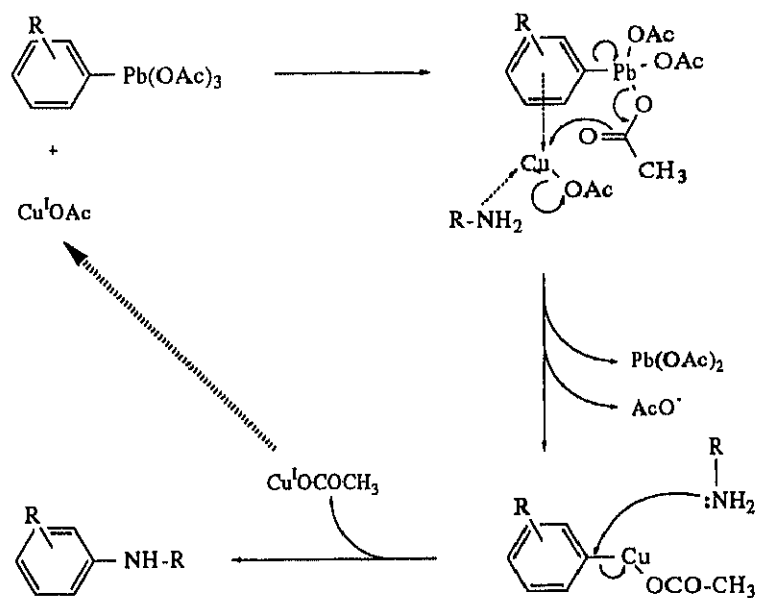
j) Ariltriacetatos de plomo.

El grupo de Pinhey²¹⁹ y algunos otros^{220,221} han demostrado ampliamente la posibilidad de utilizar acetatos de arilplomo como agentes de C- y O-arilación, sin lograr, en cambio, poner a punto condiciones para su empleo en procesos de N-arilación, excepto en el caso del anión azida²²². La existencia de numerosas similitudes entre el comportamiento químico de los compuestos de organobismuto y los de organoplomo ha llevado a Barton a investigar el efecto de la catálisis por sales de cobre sobre la reacción entre aminas y arilacetatos de plomo. Sus resultados^{223,224} demuestran que los ariltriacetatos de plomo son excelentes reactivos para la monoarilación a temperatura ambiente de aminas, en presencia de cantidades equimoleculares de cobre (II). Presentan, no obstante, una reactividad algo inferior a los agentes de bismuto, lo que se manifiesta, por ejemplo, en su incapacidad para arilar el indol²²⁵. El mecanismo propuesto es análogo al mencionado en el apartado anterior:



- 219 a) H. C. Bell, J. R. Kalman, G. L. May, J. T. Pinhey, S. Sternhell, *Aust. J. Chem.*, **32**, 1531 (1979). b) H. C. Bell, J. T. Pinhey, S. Sternhell, *Aust. J. Chem.*, **32**, 1551 (1979). c) H. C. Bell, G. L. May, J. T. Pinhey, S. Sternhell, *Tetrahedron Lett.*, **17**, 4303 (1976). d) J. T. Pinhey, B. A. Rowe, *Aust. J. Chem.*, **32**, 1561 (1979). e) J. T. Pinhey, B. A. Rowe, *Aust. J. Chem.*, **33**, 113 (1980). f) J. T. Pinhey, B. A. Rowe, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 5365 (1982). g) D. J. Ackland, J. T. Pinhey, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5331 (1985). h) H. C. Bell, J. T. Pinhey, S. Sternhell, *Aust. J. Chem.*, **35**, 2237 (1982). i) G. L. May, J. T. Pinhey, S. Sternhell, *Aust. J. Chem.*, **35**, 1859 (1982). j) J. T. Pinhey, B. A. Rowe, *Aust. J. Chem.*, **36**, 1789 (1983). k) R. P. Kozyrod, J. T. Pinhey, *Aust. J. Chem.*, **38**, 713 (1985). l) R. P. Kozyrod, J. Morgan, J. T. Pinhey, *Aust. J. Chem.*, **44**, 369 (1991). m) C. J. Morgan, J. T. Pinhey, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I*, 1673 (1993). o) J. Morgan, I. Buys, T. W. Hambley, J. T. Pinhey, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I*, 1677 (1993). p) M. J. Koen, J. Morgan, J. T. Pinhey, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I*, 2383 (1993).
- 220 K. Orito, K. Yorita, H. Suginome, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 5999 (1991).
- 221 a) D. H. R. Barton, D. M. X. Donnelly, J.-P. Finet, P. J. Guiry, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 7449 (1990). b) D. M. X. Donnelly, J.-P. Finet, P. J. Guiry, R. M. Hutchinson, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I*, 2851 (1990). c) D. M. X. Donnelly, J.-P. Finet, J. M. KIELTY, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3835 (1991). d) D. H. R. Barton, D. M. X. Donnelly, J.-P. Finet, P. J. Guiry, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I*, 1365 (1992). e) D. M. X. Donnelly, J.-P. Finet, B. A. Rattigan, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I*, 1729 (1993). f) D. M. X. Donnelly, J. M. KIELTY, A. COSMONS, J.-P. Finet, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I*, 2069 (1993). g) D. M. X. Donnelly, B. M. FITZPATRICK, J.-P. Finet, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I*, 1792 (1994). h) D. M. X. Donnelly, B. M. FITZPATRICK, S. M. RYAN, J.-P. Finet, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I*, 1797 (1994). i) D. H. R. Barton, D. M. X. Donnelly, P. J. Guiry, J.-P. Finet, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I*, 2921 (1994).
- 222 M.-L. Huber, J. T. Pinhey, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I*, 721 (1990).
- 223 a) D. H. R. Barton, N. Yadav-Bhatnagar, J. P. Finet, J. Khamsi, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3111 (1987). b) D. H. R. Barton, D. M. X., Donnelly, J. P. Finet, P. J. Guiry, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1377 (1989).
- 224 D. H. R. Barton, D. M. X. Donnelly, J.-P. Finet, P. J. Guiry, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I*, 2095 (1991).
- 225 D. H. R. Barton, J. P. Finet, J. Khamsi, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1115 (1988).

Síntesis de 2,5,8(1H)-quinolinatrionas.

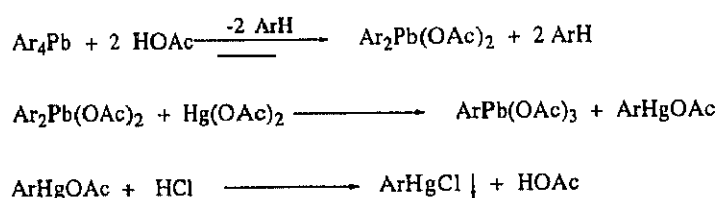


2.6.3. - Estudios preliminares a la obtención de arilquinolinatrionas:
N-arilación de amidas por triacetatos de arilplomo.

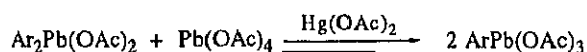
El principal método tradicional de arilación de amidas es la reacción de Goldberg, que, como ya se ha comentado, está restringida a haluros de arilo activados, requiere elevadas temperaturas y con frecuencia proporciona rendimientos sólo moderados. Aunque el uso de derivados de diarylodonio ha servido como alternativa en algunos casos, continúa habiendo una necesidad clara de un método suave y general para la N-arilación de amidas y compuestos relacionados, y nos planteamos su desarrollo como uno de nuestros objetivos. Se inició el estudio sobre estructuras amídicas modelo, para pasar más adelante a investigar la arilación de carbostirilos o sus precursores con estructura de acetoacetanilida.

De entre todos los posibles reactivos de arilación descritos en el apartado anterior, se escogieron los ariltricarboxilatos de plomo. Estos compuestos se conocen desde la preparación del triacetato de fenilplomo por Kocheshkov en 1952 y se pueden preparar a través de dos tipos de métodos:

a) Reacciones de intercambio de metal, entre las cuales destaca la reacción de arilplomo con acetato de arilmercurio (II)²²⁶:

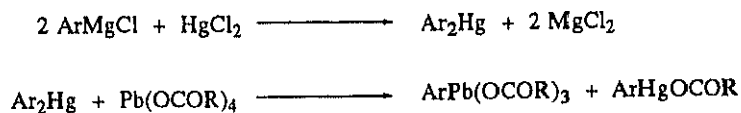


Un problema que se plantea es la dificultad de la separación del tricarboxilato de arilplomo y el acetato de arilmercurio, que generalmente se resuelve por cristalización fraccionada o bien transformando éste en el cloruro correspondiente, insoluble en agua por adición de ácido clorhídrico. Se puede evitar este último proceso si en la segunda reacción se reemplaza el diacetato de mercurio por tetraacetato de plomo y una cantidad catalítica de diacetato de mercurio:

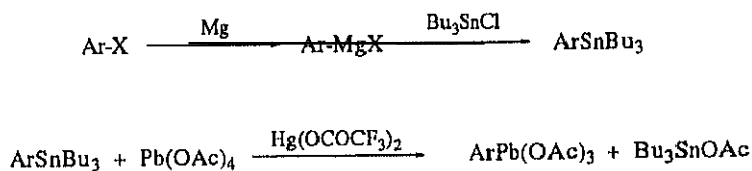


²²⁶ E. M. Panov, H. Kocheshkov, *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, 85, 1037 (1952). *Chem. Abstr.* 47, 6365 (1953).

Otra reacción interesante es la que dan los diarilmercurios con tetracarboxilatos de plomo. Los reactivos de diarilmercurio se obtienen fácilmente por tratamiento de magnesianos con cloruro de mercurio (II). Su reacción con tetracarboxilatos de plomo conduce a una mezcla de ariltriacetato de plomo y un arilacetato de mercurio^{227,228}, de la que se purifica el compuesto deseado como se indicó en el apartado anterior:



Los métodos anteriores presentan, además de problemas de purificación del arilacetato de plomo, una limitación importante: uno de los grupos arilo del producto de partida se pierde en forma de acetato de arilmercurio, lo cual puede ser inaceptable si el compuesto aromático de partida es difícil de obtener. Si bien se conocen algunas reacciones que permiten reciclar los acetatos de arilmercurio²²⁹, la mejor solución a este problema la constituye el método de síntesis de triacetatos de arilplomo descrito por Pinhey, consistente en el tratamiento de arilbutilestaños con tetraacetatos de plomo en presencia de bis(trifluoroacetato) de mercurio²³⁰. Esta reacción da buen resultado con sustratos aromáticos desactivados.



Más recientemente se ha encontrado que los ácidos arilborónicos¹⁵⁸ (o sus ésteres) desarrollan un intercambio metal-metal con tetraacetato de plomo más rápido que los estannanos. La reacción se lleva a cabo por agitación del ácido borónico con tetraacetato de plomo en presencia de cantidades catalíticas de una sal de mercurio (II), y también se puede aplicar a compuestos con anillos aromáticos tanto ricos como pobres en electrones²³¹. El aislamiento del triacetato de arilplomo es más difícil que cuando se parte de arilestannanos y por esto los rendimientos pueden ser más bajos. Sin embargo, este

227 R. Criege, P. Diomroth, R. Schempf, *Chem.Ber.*, **90**, 1337 (1957).

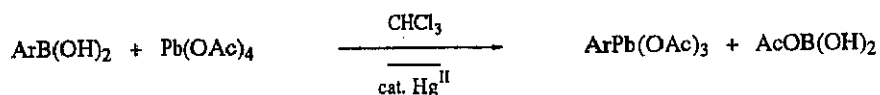
228 R. P. Kozyrod, J. T. Pinhey, *Aust. J. Chem.*, **38**, 1155 (1985).

229 D. de Vos, D. C. van Beelen, H. O. van der Kooi, J. Wolters, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas.*, **94**, 100 (1985).

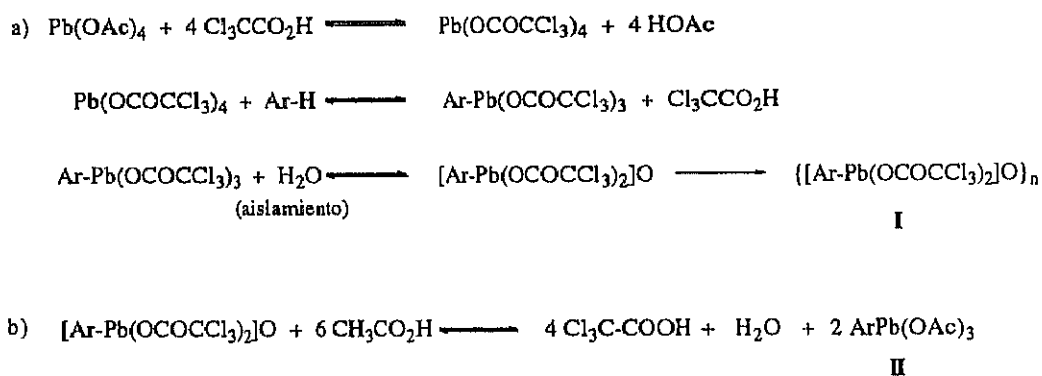
230 R. P. Kozyrod, J. Morgan, J. T. Pinhey, *Aust. J. Chem.*, **38**, 1147 (1985).

231 J. Morgan, J. T. Pinhey, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 715 (1990).

método es ideal para la síntesis *in situ* de triacetatos de arilplomo usados en reacciones con nucleófilos, en las que es más fácil transferir el grupo arilo que en las reacciones con derivados de diarilmercurio.



b) Plumbilación directa de sistemas aromáticos. El plomo, junto con el talio y el mercurio, pertenece al grupo de los metales que pueden formar enlaces covalentes con un sistema aromático como consecuencia de una reacción de sustitución electrófila. El procedimiento habitualmente empleado²³² consiste en tratar el sistema aromático con tetraacetato de plomo, en presencia de un ácido haloacético. Tiene así lugar la serie de equilibrios esquematizada a continuación, que debería conducir a un tris(haloacetato) de arilplomo. Sin embargo, este compuesto se transforma en el oligómero I como consecuencia de la adición de agua durante el aislamiento. I puede transformarse en el triacetato de arilplomo II por tratamiento con ácido acético.

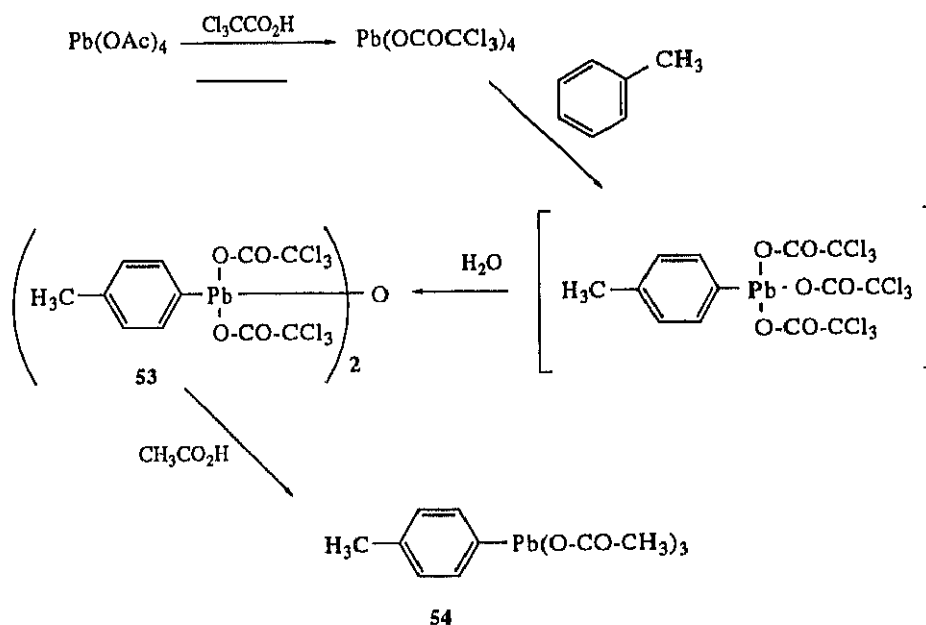


La reacción de plumbilación es bastante general²³³, y falla únicamente en sistemas donde haya grupos fuertemente electrón-atrayentes. La introducción directa de plomo en heterociclos está mucho menos estudiada.

232 a) J. R. Campbell, J. R. Kalman, J. T. Pinhey, *Tetrahedron Lett.*, 1763 (1972). b) J. R. Kalman, J. T. Pinhey, S. Sternhell, *Tetrahedron Lett.*, 5369 (1972). c) H. C. Bell, J. R. Kalman, J. T. Pinhey, S. Sternhell, *Aust. J. Chem.*, 32, 1521 (1979). d) D. de Vos, W. A. A. van Berneveld, D. C. Beelen, O. van der Kooij, J. Wolters, A. van der Gen, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas.*, 94, 97 (1975).

233 a) L. C. Willemsens, D. de Vos, J. Spierenburg, J. Wolters, *J. Organometal. Chem.*, 39, C61 (1972). b) D. de Vos, J. Spierenburg, J. Wolters, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 91, 1465 (1972). c) D. de Vos, F. E. H. Boschman, J. Wolters, A. van der Gen, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 92, 467 (1973). d) D. de Vos, J. Wolters, A. van der Gen, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 92, 701 (1973). e) H. C. Bell, J. R. Kalman, J. T. Pinhey, S. Sternhell, *Tetrahedron Lett.*, 853 (1974).

En nuestro caso, se eligió el método de plumbilación directa, puesto que está mucho más estudiado que los otros y se adapta perfectamente a nuestras necesidades. El esquema 20 muestra las reacciones que condujeron a la síntesis de triacetato de *p*-tolilplomo **54**, con el oligómero **53** como intermedio. La elección de **54** como agente de arilación modelo se justifica por su carácter cristalino, su aceptable estabilidad y la simplificación que ofrece la presencia del grupo *p*-tolilo a la hora de interpretar los espectros de RMN de los productos de reacción.



Esquema 20

En las páginas siguientes se reproducen los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto **54**.

Para el estudio inicial con modelos, se trataron diversas estructuras con nitrógeno amídico (carboxamidas, sulfonamidas, imidas, e hidantoínas), con un ligero exceso del triacetato de *p*-tolilplomo **54**, en diclorometano o mezclas de diclorometano y dimetilformamida, a temperaturas entre 60-90 °C. Excepto en el caso de las imidas, fue necesario utilizar los productos de partida en forma de sal sódica. Como se aprecia en la tabla 2.6.3.1, se obtuvieron los productos de *N*-arilación con excelentes rendimientos. La velocidad de reacción fue inferior en el caso de las carboxamidas, debido probablemente a su menor acidez.

Synthesis de 2,5,8(1H)-quinolintrionas.



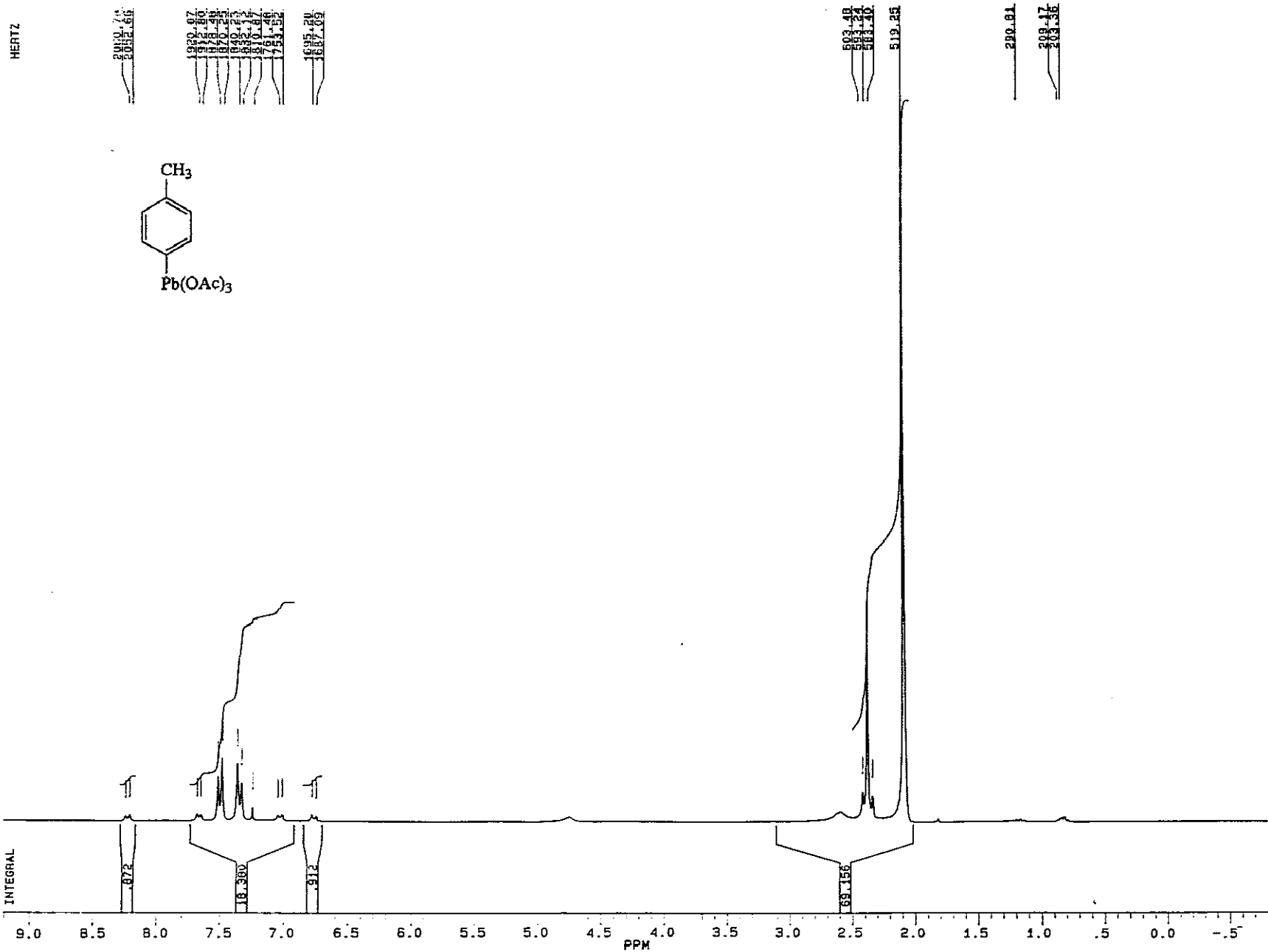
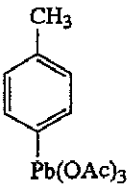
AA030S.118
 AU PROG:
 X00.AU
 DATE 4-5-95

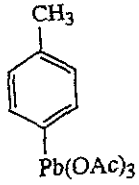
SF 250.133
 SY 250.0
 O1 4311.814
 SI 32768
 TD 32768
 SM 5000.000
 HZ/PT .305

PW 0.0
 RD 0.0
 AQ 3.277
 RG 10
 NS 16
 TE 297

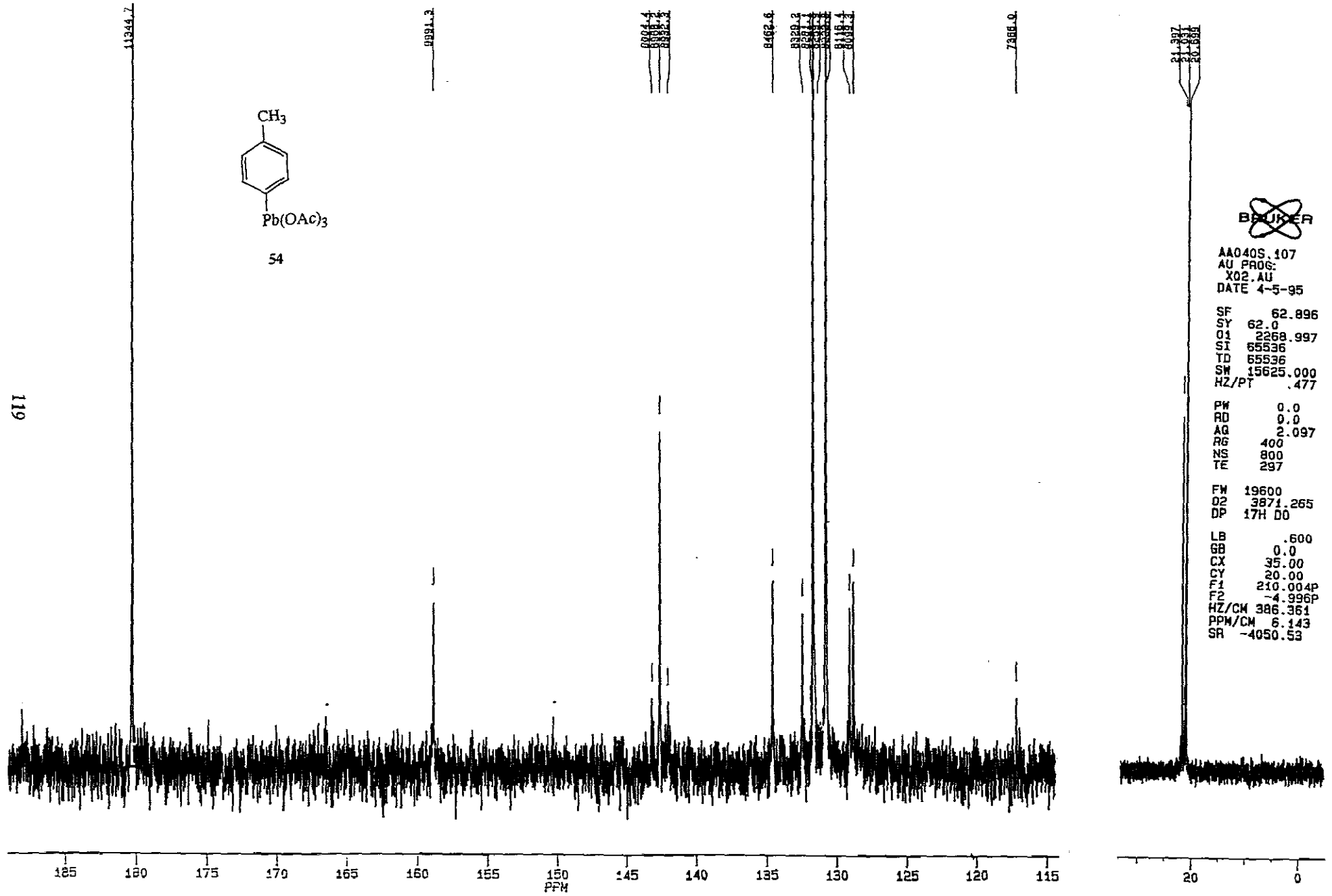
FW 6300
 O2 2714.499
 DP 63L P0

LB .300
 BB 0.0
 CX 35.00
 CY 20.00
 F1 9.200P
 F2 -7.999P
 HZ/CM 71.463
 PPM/CM .286
 SR 2858.87





54



BRUKER

AA040S.107
 AU PROG:
 X02.AU
 DATE 4-5-95

SF 62.896
 SY 62.0
 Q1 2268.997
 SI 65536
 TD 65536
 SW 15625.000
 HZ/PT .477

PW 0.0
 RD 0.0
 AQ 2.097
 RG 400
 NS 800
 TE 297

FM 19600
 O2 3871.265
 DP 17H D0

LB .600
 GB 0.0
 CX 35.00
 CY 20.00
 F1 210.004P
 F2 -4.996P
 HZ/CM 386.361
 PPM/CM 6.143
 SR -4050.53

Síntesis de 2,5,8-(H)-quinolinonas.

TABLA 2.6.3.1

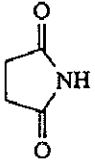
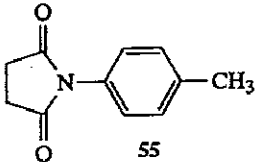
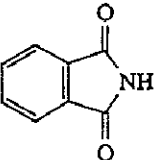
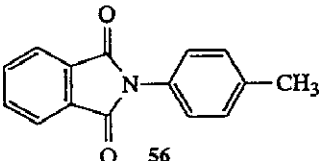
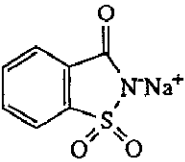
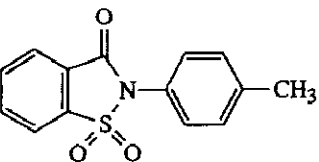
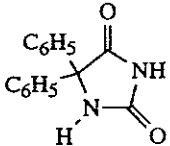
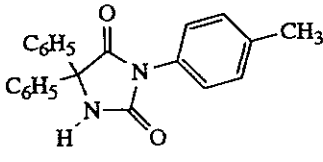
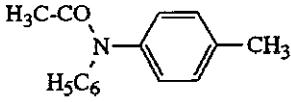
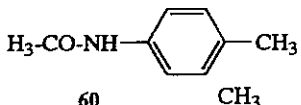
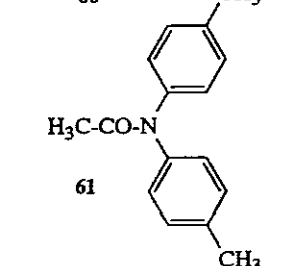
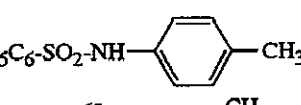
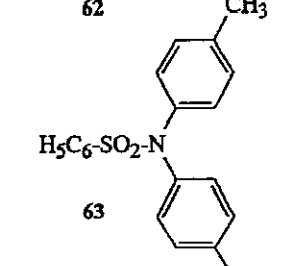
Prod. Partida	Eqs. de NaH (54)	Tiempo/h	Temp./°C	Solvente	Rto.(%) ^o	Producto(s)	
	-	1,2	7	70°C	CH ₂ Cl ₂ -DMF (2:0.5)	86	 55
	1,2	1,2	1	70°C	CH ₂ Cl ₂ -DMF (3:0.5)	82	 56
	•	1,2	5	60°C	CH ₂ Cl ₂ -DMF (1:1.5)	98	 57
	1,2	1,2	7	80°C	CH ₂ Cl ₂ -DMF (3:1)	75	 58
CH ₃ -CO-NH-C ₆ H ₅	2	1,2	48	80°C	CH ₂ Cl ₂	75 (89)*	 59

TABLA 2.6.3.1 (cont.)

Prod. Partida	Eqs. de NaH (54)	Tiempo/h	Temp.°C	Solvente	Rto. (%) [⊙]	Producto(s)
CH ₃ -CO-NH ₂	1,1	1,1	16	CH ₂ Cl ₂	76	 60
	1,1	1,1	16	CH ₂ Cl ₂	10	 61
CH ₃ -CO-NH ₂	2,1	2,1	48	CH ₂ Cl ₂	10	60
	2,1	2,1	48	CH ₂ Cl ₂	60	61
C ₆ H ₅ -SO ₂ -NH ₂	1,1	1,1	5	CH ₂ Cl ₂ -DMF (3:1)	73	 62
	1,1	1,1	5	CH ₂ Cl ₂ -DMF (3:1)	9	 63
C ₆ H ₅ -SO ₂ -NH ₂	2,4	2,4	6	CH ₂ Cl ₂ -DMF (3:1)	85	63

⊙ Adquirido como sal sódica

⊙ Rendimientos sobre productos aislados y purificado

* Rendimiento sobre producto de partida recuperado

Síntesis de 2,5,8(1H)-quinolinatrionas.

En aquellos compuestos que poseen dos enlaces N-H, como la acetamida y la bencenosulfonamida, se ha logrado un buen control del proceso en cuanto a la relación de producto monoarilado/diarilado. Así, la utilización de un ligero exceso del reactivo de arilación conduce mayoritariamente a los compuestos monoarilados (**60** y **62**), mientras que en presencia de dos equivalentes del triacetato de *p*-tolilplomo se obtienen casi exclusivamente los producto de diarilación (**61** y **63**).

La única limitación que presenta este método es que es imprescindible la presencia de diclorometano o cloroformo en el medio de reacción, por tratarse de los dos solventes en que el triacetato de *p*-tolilplomo presenta una mayor solubilidad. Así, la ciclohexanoespirohidantofna, la *p*-aminobenzamida y la sulfanilamida en medio neutro no pudieron arilarse por ser insolubles en estas condiciones.

Como complemento del estudio de *N*-arilación de amidas, se ha investigado su regioselectividad sobre compuestos que presentan en la misma molécula unidades de amina y amida (tabla 2.6.3.2). En el caso de aminocarboxamidas, el nitrógeno de amina se arila de forma quimioselectiva en todas las condiciones ensayadas. Por ejemplo, la 4-aminoacetanilida se transformó en la 4-(*p*-tolilamino)acetanilida tanto en medio neutro como en presencia de un equivalente de hidruro sódico, lo cual refleja la baja reactividad de las carboxamidas, ya puesta de manifiesto en los estudios iniciales descritos en la tabla 2.6.3.1. En cambio, amidas más reactivas, como las sulfonamidas, han dado lugar a resultados diferentes. Así, la sulfanilamida no reacciona con el triacetato de *p*-tolilplomo en medios neutros por problemas de solubilidad, como hemos comentado antes, pero en medio básico (piridina o trietilamina) a 40 °C, se arila quimioselectivamente en el nitrógeno amfídico.

El criterio utilizado para la asignación de estas estructuras ha sido la comparación de sus espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H - y ^{13}C - con los de los productos **60** y **62**. Así, se confirma la reacción sobre el nitrógeno de la amina en el caso de la 4-aminoacetanilida por dos motivos. Por una parte, la presencia de dos señales en el espectro de ^1H -RMN a 7,66 (CONH) y 5,63 (-NH-) ppm, deuterables, con un área correspondiente a un protón cada una, en lugar de una sola señal de dos protones a $\delta \sim 5,5$ ppm como sería el caso si se hubiese arilado el nitrógeno de la amida (compuesto **64**). Por otra parte, en el espectro de ^{13}C -RMN, la señal correspondiente al nuevo carbono aromático unido al nitrógeno ($\text{C}_{1''}$), no concuerda con la encontrada en el producto de la arilación de la amida (a 135 ppm), sino que está más desapantallada (a 141 ppm) como es propio de los carbonos unidos a un nitrógeno de tipo amfídico.

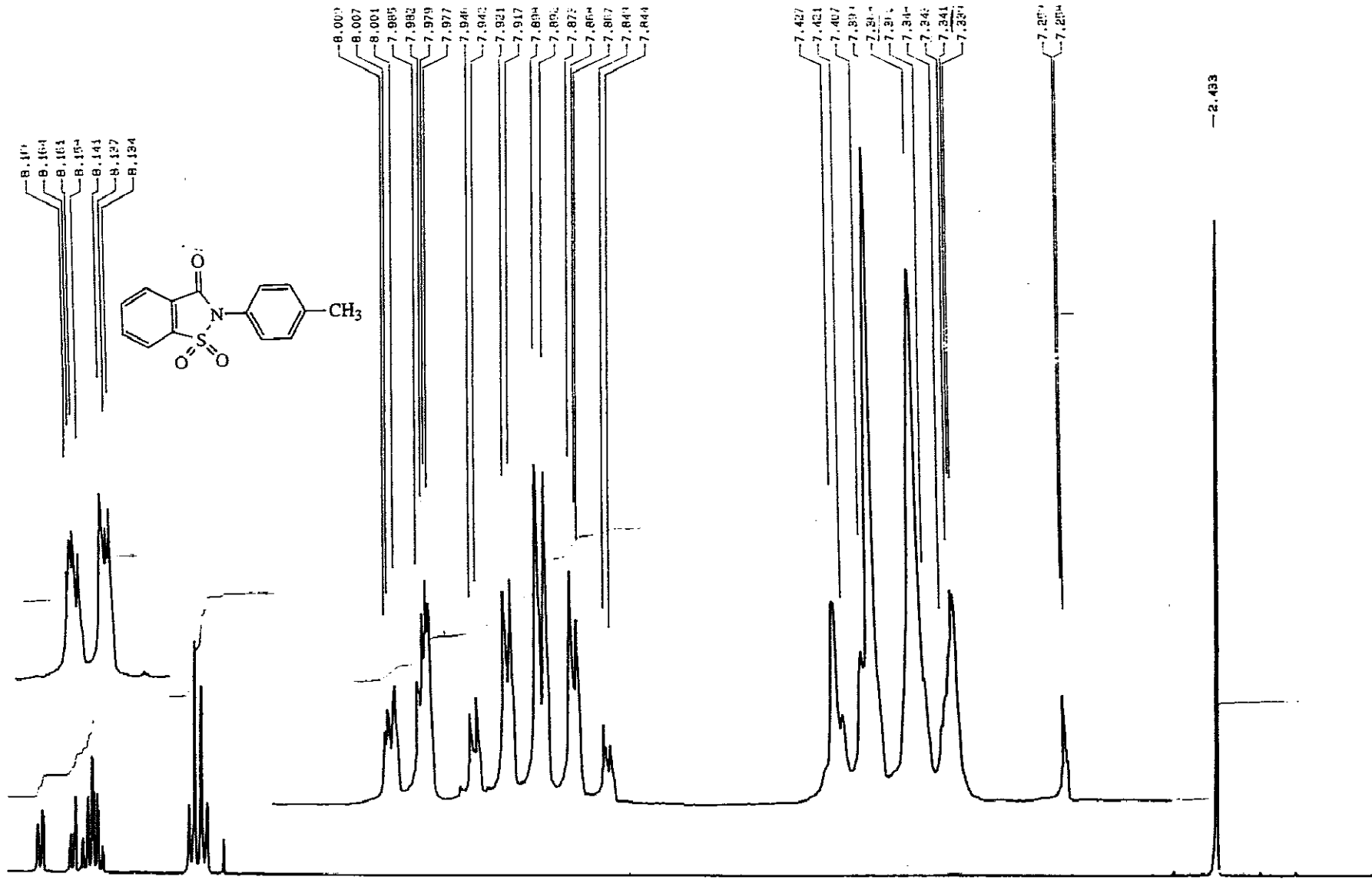
TABLA 2.6.3.2.

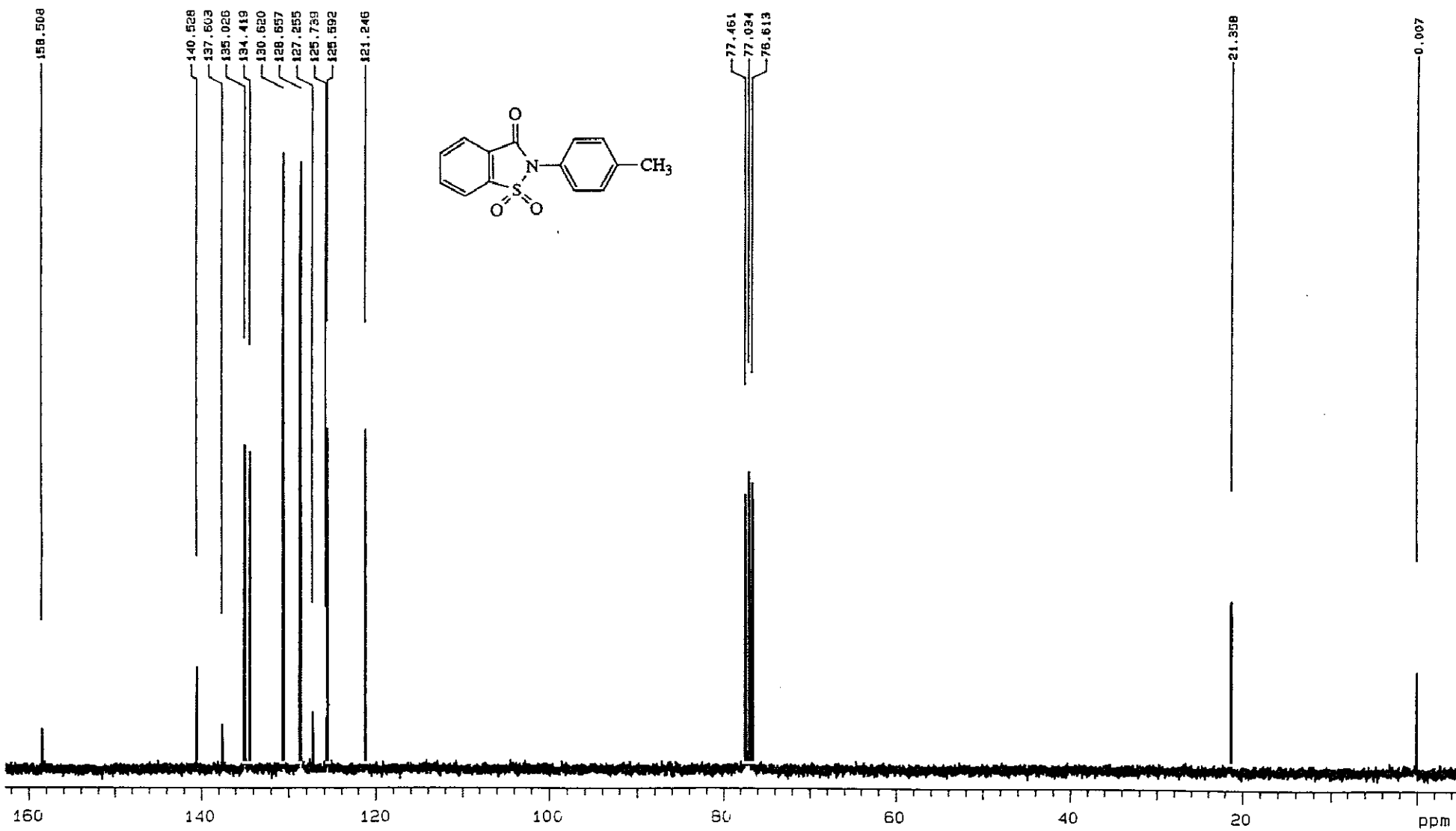
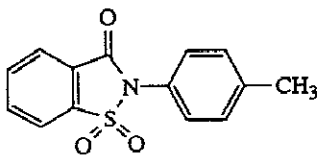
Prod. Partida	Eqs. de NaH	(1)	Tiempo/h	Temp.°C	Solvente	Rto.(%) [○]	Producto(s)
<chem>CC(=O)Nc1ccc(N)cc1</chem>	-	1,8	1	25	CH ₂ Cl ₂	79	<chem>CC(=O)Nc1ccc(Nc2ccc(C)cc2)cc1</chem> 64
<chem>CC(=O)Nc1ccc(N)cc1</chem>	1,1	1,8	20	90	CH ₂ Cl ₂	13(53)	64
<chem>Nc1ccc(S(=O)(=O)N)cc1</chem>	1,1 pir o TEA	1,1	16	40	CH ₂ Cl ₂	70	<chem>Nc1ccc(S(=O)(=O)Nc2ccc(C)cc2)cc1</chem> 65
		gotas ác. acético	1,1	48	60	CH ₂ Cl ₂	trazas

○ Rendimientos sobre productos aislados y purificados

La confirmación de la estructura por ^1H -RMN en el caso del compuesto **65** es más complicada debido a que en la molécula de partida cada grupo NH_2 susceptible de ser arilado presenta el mismo número de hidrógenos. Se observa, no obstante, que de las dos señales deuterables que presenta la sulfanilamida de partida a 6,00 y 5,14, es la correspondiente al grupo NH_2 de la amida la que se desplaza, permaneciendo a 6,36 ppm una señal de área igual a dos hidrógenos. Por comparación de su espectro de ^{13}C -RMN con el del compuesto obtenido al arilar la bencenosulfonamida (**62**), se comprueba que el nuevo carbono aromático unido a nitrógeno (134,12 ppm) tiene un desplazamiento químico muy similar al C_1 de **62** (135,74 ppm), lo que nos confirma su unión al NH_2 de la sulfonamida.

A continuación se reproducen los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto **57**, elegido como representante de las amidas *N*-ariladas.

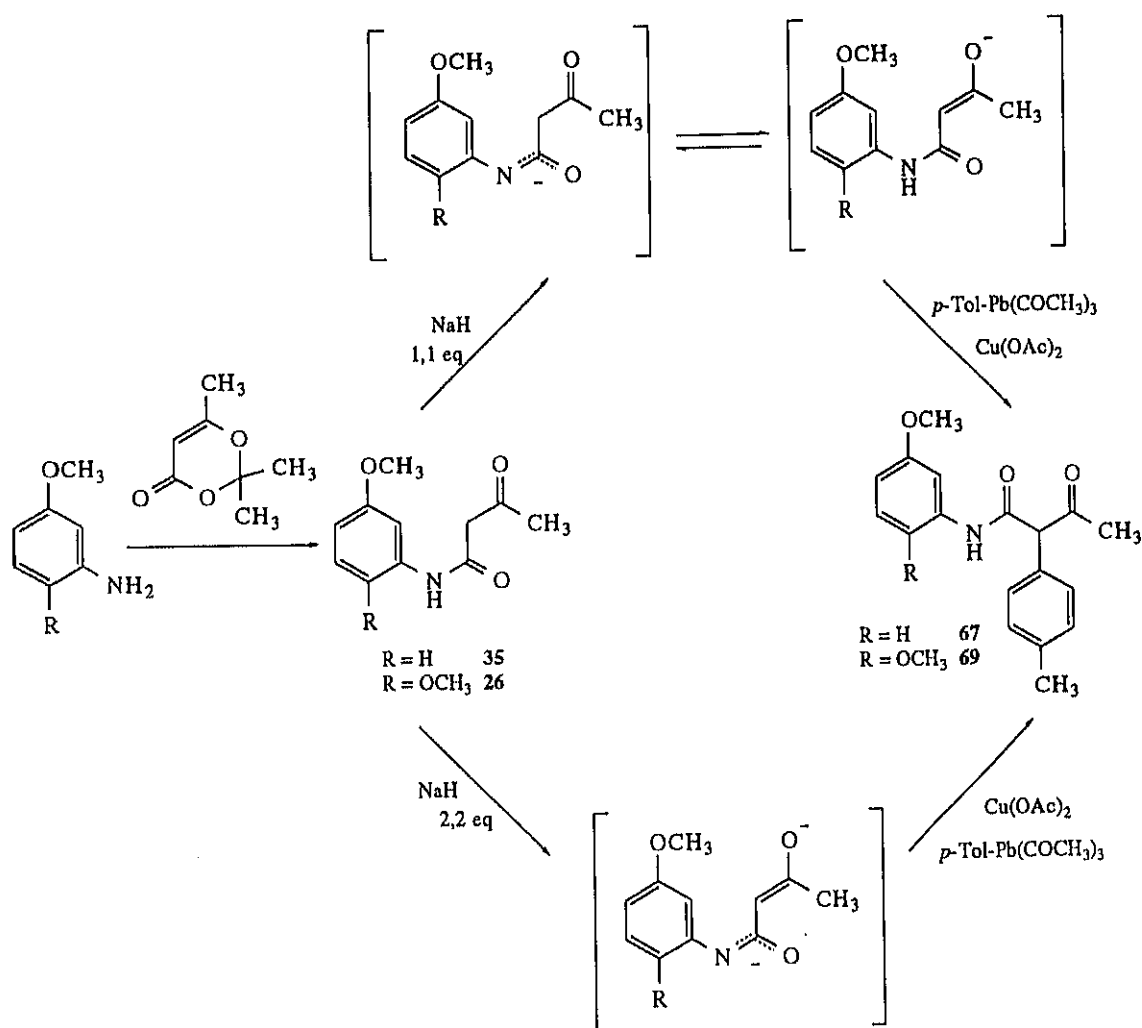




2.6.4.- Síntesis de 1-aril- y 3-aril-2,5,8(1H)-quinolinatrionas.

Se han tratado distintos carbostirilos y sus precursores potenciales con estructura de β -oxoanilidas en las condiciones establecidas en el apartado anterior para la arilación de las amidas usadas como modelo.

El primer producto de partida de nuestro estudio, la *N*-(2,5-dimetoxifenil)-3-oxobutanamida (**26**), se obtuvo por acetoacetilación de la 2,5-dimetoxianilina con 2,2,6-trimetil-1,3-dioxin-4-ona. Cuando se trató el compuesto **26** con un equivalente de hidruro sódico, seguido de triacetato de *p*-tolilplomo y una cantidad catalítica de acetato de cobre (II), se obtuvo de forma selectiva el producto de *C*-arilación en el carbono 3 (compuesto **69**), a pesar de que la acidez similar²³⁴ del nitrógeno y del carbono 3 permite pensar en la presencia de una mezcla de dos monoaniones en equilibrio.

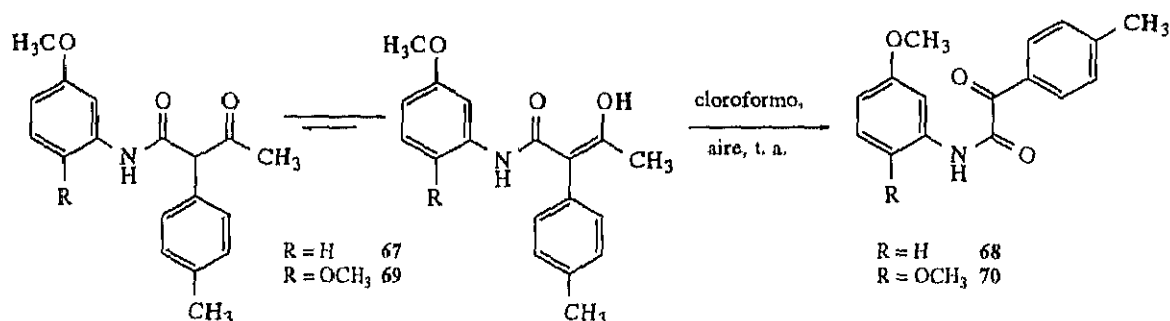


Esquema 21

234 A. Albert, E. P. Serjeant. *The Determination of Ionization Constants*. Chapman and Hall, 1984.

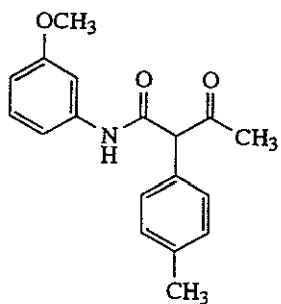
El empleo de dos equivalentes de base, condiciones en las que debe existir un dianión como intermedio, no modificó el resultado. Esta quimioselectividad no puede atribuirse a un mayor impedimento del átomo de nitrógeno, ya que la 3-metoxiacetoacetanilida (compuesto 35), preparada análogamente, dio un resultado similar, y debe explicarse más bien sobre la base del carácter "blando" de los triacetatos de *p*-tolilplomo como electrófilos, que hace que se unan preferentemente al carbono, más "blando" como nucleófilo que el nitrógeno (esquema 21).

Los derivados *C*-arilados 67 y 69 se descomponen rápida y espontáneamente por oxidación acompañada de pérdida de un grupo acetilo, por lo que no pudo intentarse su ciclación a los correspondientes sistemas de 3-(*p*-tolil)-2-quinolona. Esta descomposición es semejante a la observada en las acetilacetanilidas sustituidas en posición 2, comentada en el apartado 2.4.



Esquema 22

La inestabilidad de los compuestos 67 y 69 está probablemente relacionada con el hecho de ser las únicas β -oxoanilidas sintetizadas por nosotros en las que existe un elevado porcentaje de tautómero enol, como se aprecia en los correspondientes espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN (páginas 129-131), y que debe atribuirse a la elevada conjugación de dicha estructura. Puede proponerse el mecanismo que se resume en el esquema 23 análogo al propuesto en la página 74 para explicar la degradación de la amida 27 en presencia de sales de Ag^+ o Cu^{2+} .



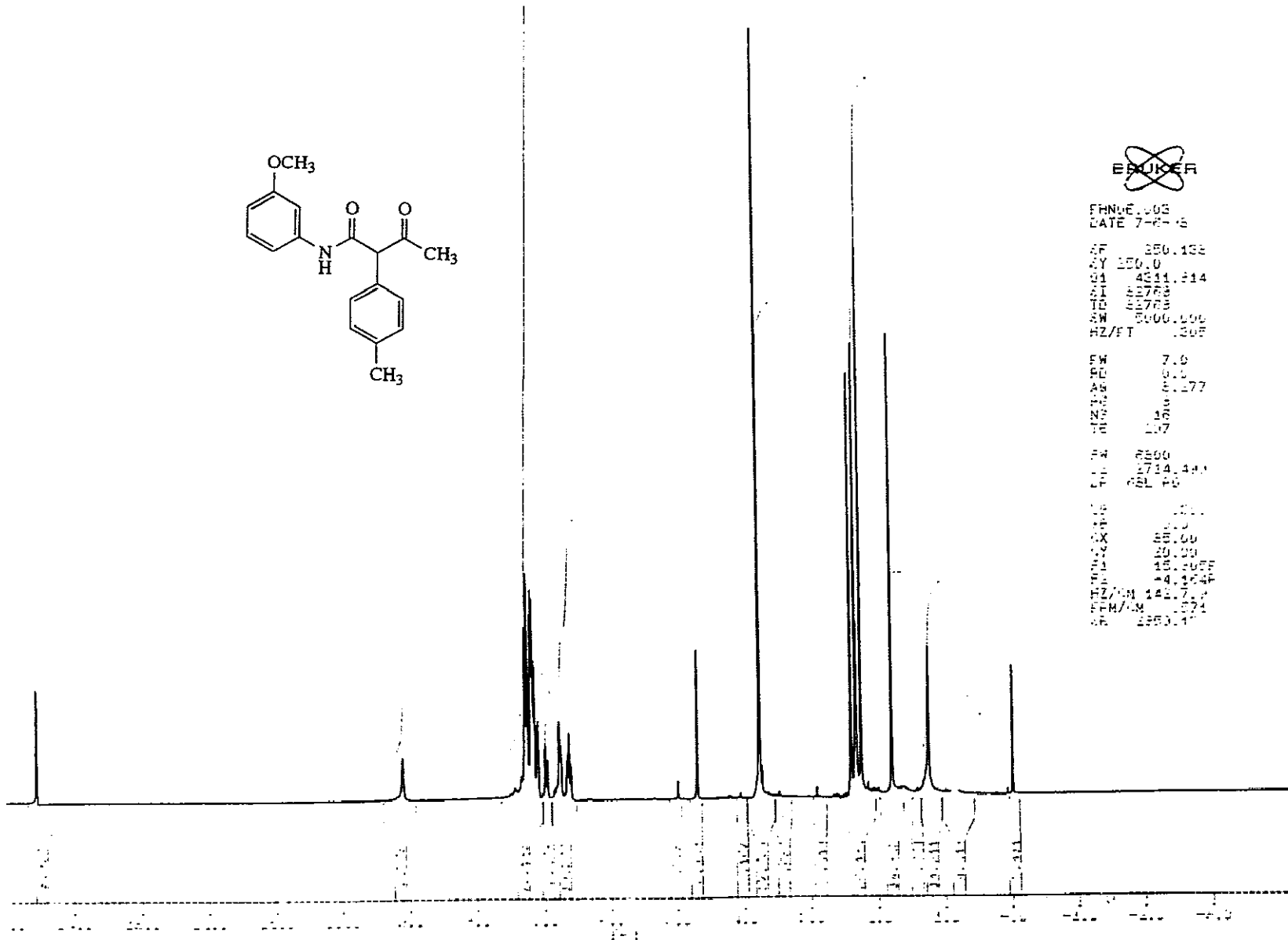
BRUKER
 FHN061008
 DATE 7-6-18

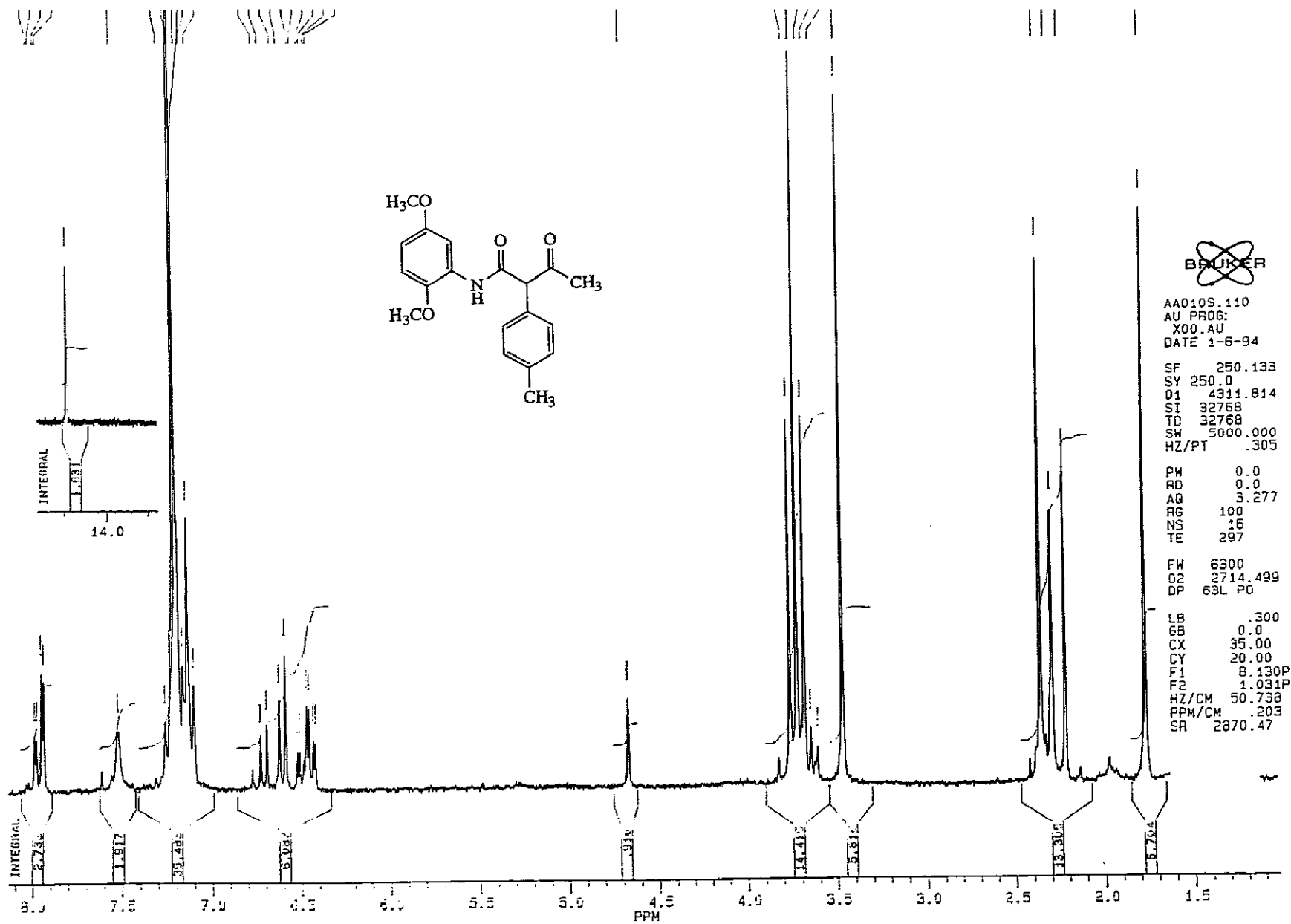
AF 350.138
 AY 150.0
 Q1 4311.814
 Q2 4378.8
 TD 32708
 SW 2000.100
 HZ/FT 130F

FW 7.0
 PD 0.1
 AG 8.177
 PG 5
 NS 16
 TS 107

F4 3500
 L1 2714.444
 L2 361.45

CS 101
 CD 100
 CX 33.00
 PC 20.00
 PR 18.1000
 RE 4.4000
 HZ/CM 140.754
 FM/CM 1.071
 AF 350.138





~~BRUKER~~

AA0105.110
 AU PR06:
 X00.AU
 DATE 1-6-94

SF 250.133
 SY 250.0
 O1 4311.814
 SI 32768
 TD 32768
 SW 5000.000
 HZ/PT .305

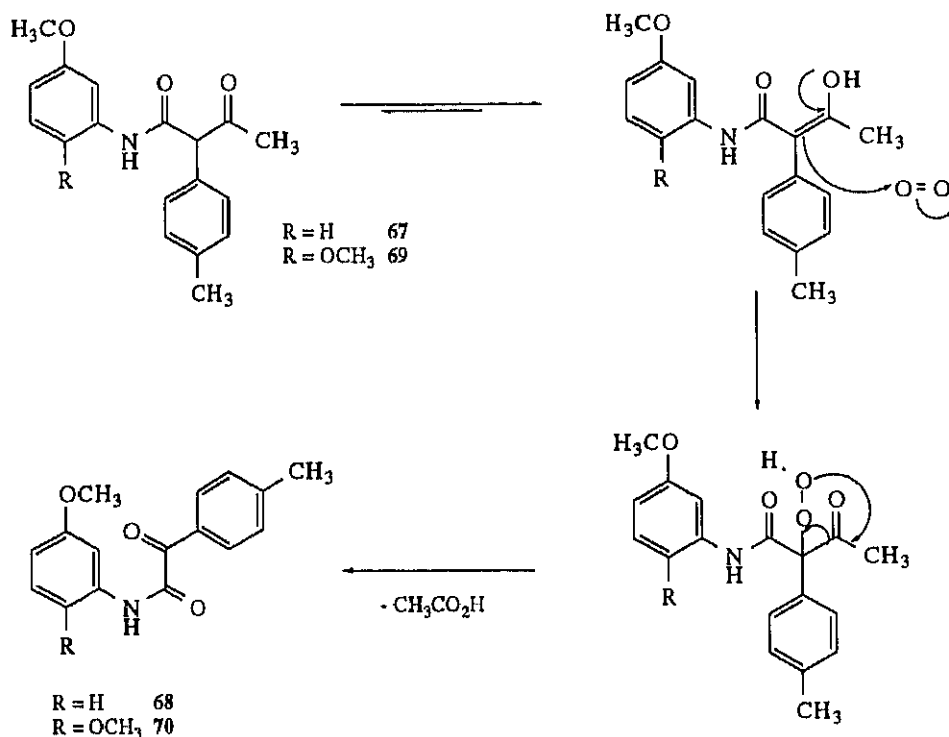
PW 0.0
 RD 0.0
 AQ 3.277
 RG 100
 NS 16
 TE 297

FW 6300
 D2 2714.499
 DP 63L PD

LB .300
 GB 0.0
 CX 35.00
 CY 20.00
 F1 8.130P
 F2 1.031P
 HZ/CM 50.738
 PPM/CM .203
 SR 2670.47

Síntesis de 2,5,8-trimethoxy-1-(4-metilfenil)quinolin-1(1H)-ona.

Síntesis de 2,5,8(1H)-quinolinatrionas.



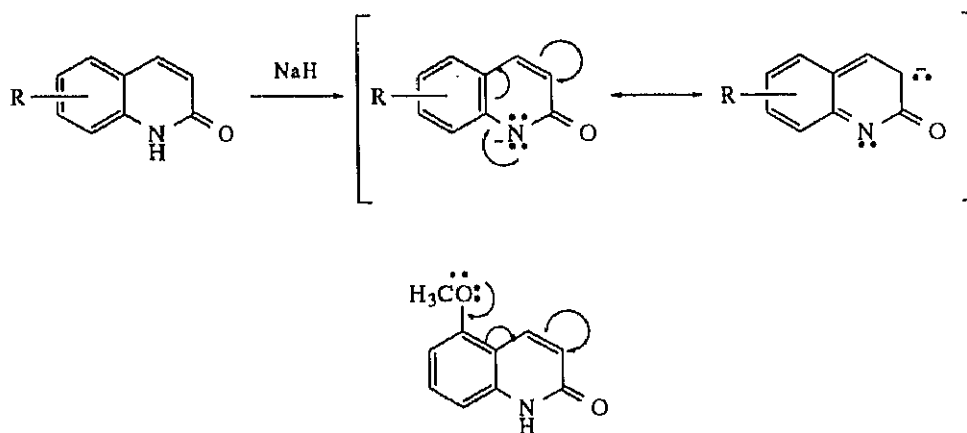
Esquema 23

Debido a la inestabilidad de las 3-arylacetanilidas se decidió estudiar la arilación directa de sistemas de carbostirilo. El más sencillo de éstos, la 2(1H)-quinolinona, se ariló selectivamente en el nitrógeno, con un rendimiento de un 62 %, por reacción de su anión con triacetato de *p*-tolilplomo a 90 °C durante 24 h en presencia de acetato de cobre. En vista de este resultado, se decidió practicar la misma reacción sobre derivados de 2(1H)-quinolinona funcionalizados en las posiciones 5 y/o 8 con grupos metoxilo, con objeto de poder proceder a una posterior oxidación a sistemas de 2,5,8-(1H)-quinolinatriona. Así, el 5-metoxicarbostirilo²³⁵, tratado en condiciones similares a las anteriores durante 4 h, se arila mayoritariamente en el nitrógeno (compuesto **74**) con un rendimiento del 37 % (80 % basado en producto de partida no recuperado), aunque se aprecian pequeñas cantidades del producto de arilación en 3 (**75**) (4 %) y del de *N*, 3-diarilación (**76**) (7 %) (esquema 24). Un tratamiento más prolongado hace aumentar el porcentaje de producto de diarilación (**76**) a expensas de **74**, no consiguiéndose consumir completamente el producto de partida.

235 M. Fernández, E. de la Cuesta, C. Avendaño. *Heterocycles*, **38**, 2615 (1994).

El 8-metoxicarbostirilo²³⁶ da lugar a los derivados *N*-tolil (**78**) y 3-tolil (**79**) en proporción 1:2 (7 % de **78**; 27 % basado en producto de partida no recuperado y 16% de **79**; 58 % basado en producto de partida no recuperado). Por último, el 5,8-dimetoxicarbostirilo²³⁷, después de 48 h, se arila únicamente en la posición 1 con un rendimiento del 18 % (59 % basado en producto de partida recuperado) sin que se observe el producto de C₃-arilación (esquema 24).

Estos resultados pueden racionalizarse a través de una combinación de efectos electrónicos y estéricos. Así, la aparición de productos de arilación en C₃ se explica a través de la deslocalización hacia dicha posición de la carga negativa del nitrógeno en el monoanión del sistema de carbostirilo. Esto permite que C₃ pueda competir con el nitrógeno como nucleófilo, especialmente cuando el nitrógeno está impedido estéricamente (8-metoxicarbostirilo). La presencia de un metoxilo en C₅, por otra parte, dificulta la participación de C₃ en la reacción, como se observa en la arilación del 5-metoxi- y el 5,8-dimetoxicarbostirilo, lo cual puede atribuirse a que la conjugación entre C₅ y C₃, hace que el efecto donador del metoxilo desestabilice una carga negativa situada en C₃. La conjunción de ambos tipos de factores explica la baja reactividad del 5,8-dimetoxicarbostirilo (esquema 25).



Esquema 25

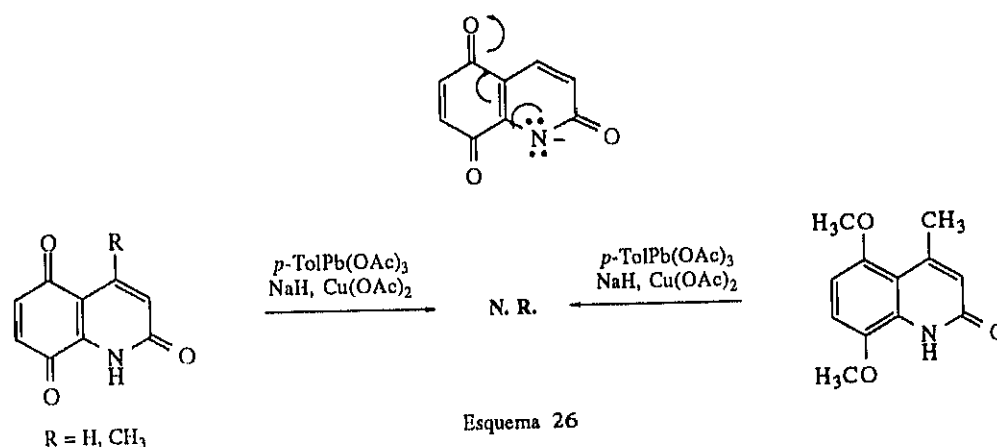
Al igual que en el caso de las amidas del apartado 2.6.3, las aminas y, como veremos más adelante (apartado 2.6.5), los azoles, es fundamental la presencia de cobre (II) en el medio para que sea posible la arilación sobre el nitrógeno, como se ha podido comprobar

²³⁶ C. Gesto, E. de la Cuesta, C. Avendaño. *Synth. Commun.*, 20, 35 (1991).

²³⁷ J. I. Úbeda. Tesis doctoral, en curso.

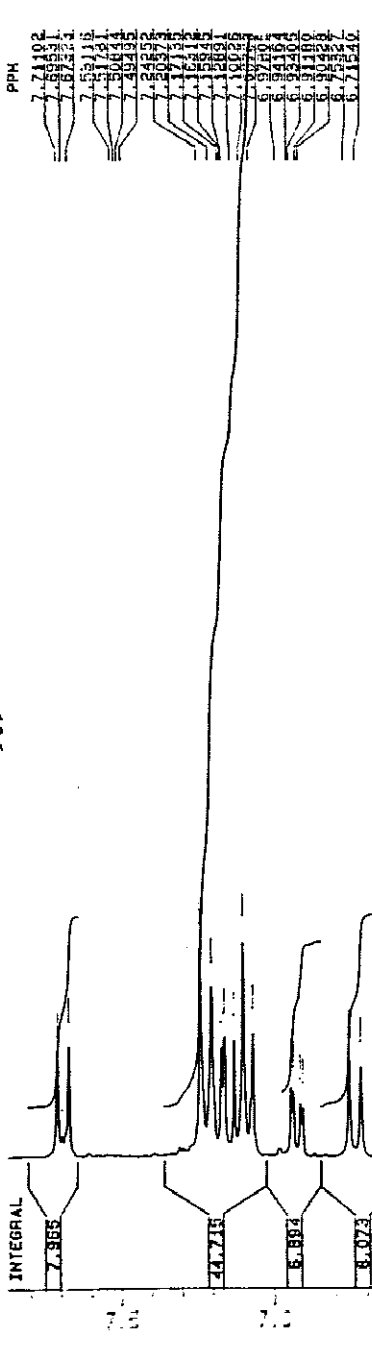
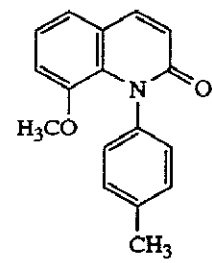
al tratar el 8-metoxicarbostirilo con el compuesto **54** e hidruro sódico en ausencia de acetato de cobre; en estas condiciones, el único producto de reacción aislado es la 3-(*p*-tolil)-2(1H)-quinolinona (**79**) con un rendimiento del 13 % (66% sobre producto de partida recuperado). Este factor permite, por tanto, un buen control de la quimioselectividad de la arilación.

Una elevada deslocalización de la carga negativa en el anión derivado del producto de partida impide su arilación. Así, fueron infructuosos todos los intentos de arilación directa de la carbostirilquinona y de su 4-metilderivado. El fracaso de esta última reacción puede también guardar relación con la acidez de los hidrógenos del grupo metilo²³⁸, que competirían con el nitrógeno por la base; en concordancia con esta hipótesis, se ha observado que el 4-metil-5,8-dimetoxicarbostirilo no reacciona con el *p*-toliltriacetato de plomo (esquema 26).



A continuación se reproducen los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN de los compuestos **78** y **79**, elegidos como representantes de los *N*-aril y C₃-arilcarbostirilos. Los datos espectroscópicos de ¹H-RMN y ¹³C-RMN de los arilcarbostirilos sintetizados se resumen en las tablas 2.6.4.1 y 2.6.4.2.

Sintesis de 2,5,8(1H)-quinolinonas.



3.28221

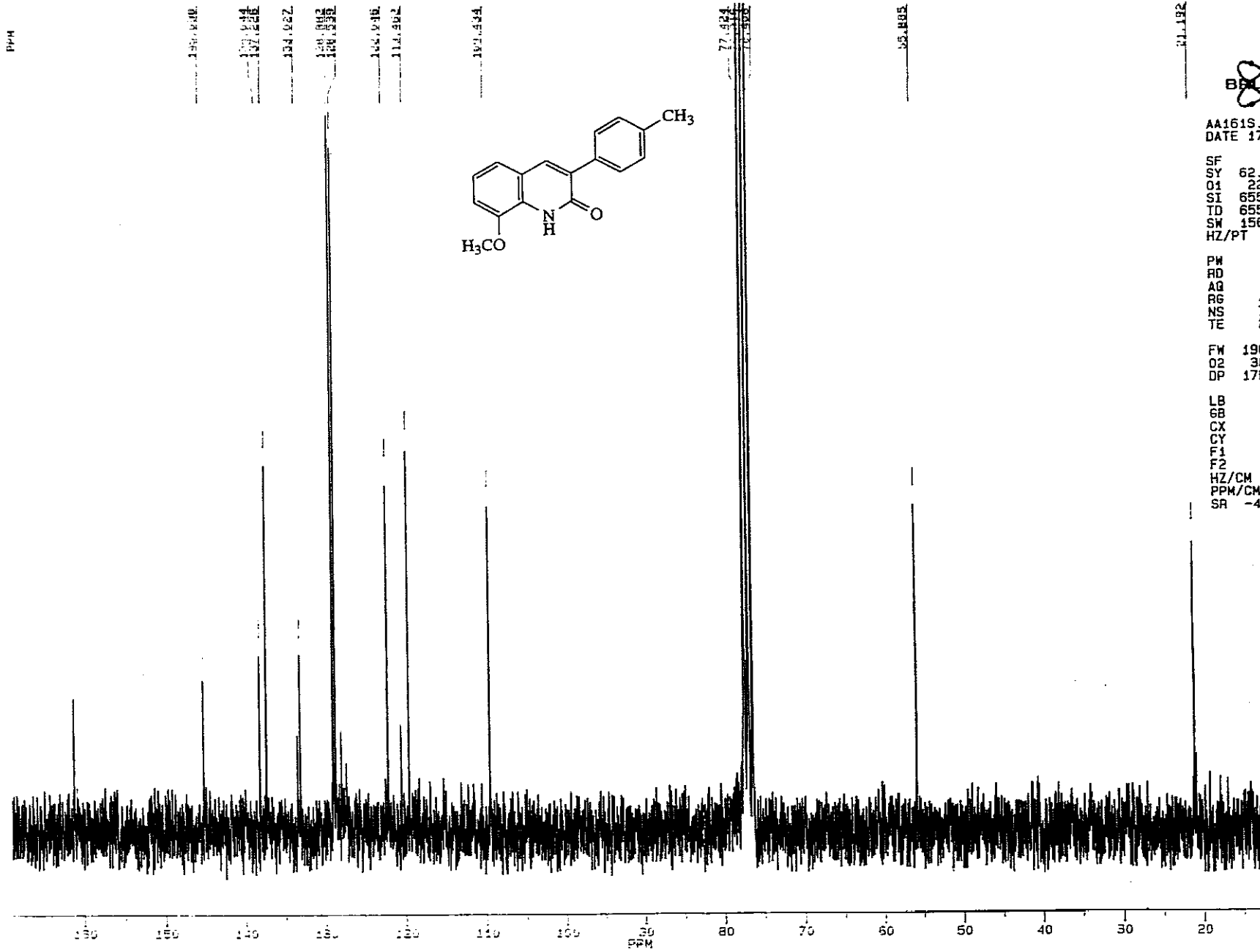
4.00816
5.34306
5.30182
5.23487

BRUKER
 KD18305X.SMX
 ROW 0
 DATE 18-5-94
 SF 250.133
 SY 250.0
 O1 4311.814
 SI 32768
 TD 32768
 SW 5000.000
 HZ/PT .305
 PW 7.0
 RD 0.0
 AQ 3.277
 RG 32
 NS 16
 TE 297
 FW 6300
 O2 2714.499
 DP 63L P0
 LB .300
 GB 0.0
 CX 35.00
 CY 20.00
 F1 7.876P
 F2 2.201P
 HZ/CM 40.554
 PPM/CM .162
 SR 2859.13

136

INTEGRAL

PPM



AA161S.115
DATE 17-5-94

SF 62.896
SY 62.0
Q1 2268.997
SI 65536
TD 65536
SM 15625.000
HZ/PT .477

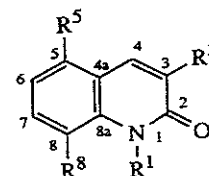
PW 2.8
RD 2.000
AQ 2.097
RG 400
NS 784
TE 297

FW 19600
O2 3871.265
DP 17H CPD

LB 1.000
GB 0.0
CX 35.00
CY 20.00
F1 168.947P
F2 12.718P
HZ/CM 280.748
PPM/CM 4.464
SR -4036.93

TABLA 2.6.4.1. Asignaciones de ^{13}C -RMN de los 1 y 3 *p*-tolilcarbostirilos (en CDCl_3).

Compuesto	R ¹	R ³	R ⁵	R ⁸
71	H	H	H	H
72	<i>p</i> -Tol	H	H	H
73	H	H	OCH ₃	H
74	<i>p</i> -Tol	H	OCH ₃	H
75	H	<i>p</i> -Tol	OCH ₃	H
76	<i>p</i> -Tol	<i>p</i> -Tol	OCH ₃	H
77	H	H	H	OCH ₃
78	<i>p</i> -Tol	H	H	OCH ₃
79	H	<i>p</i> -Tol	H	OCH ₃
80	H	H	OCH ₃	OCH ₃
81	<i>p</i> -Tol	H	OCH ₃	OCH ₃



Compuesto	OMe	C ₂	C ₃	C ₄	C _{4a}	C ₅	C ₆	C ₇	C ₈	C _{8a}	CH ₃ -C _{4'}	C _{1'}	C _{2',6'}	C _{3',5'}	C _{4'}
71 ^a	-	162,1	121,9*	140,3	119,1	127,9	121,8*	130,4	115,2	138,9	-	-	-	-	-
72	-	162,62	122,37*	139,84	120,44	128,36	122,34*	130,24	116,17	141,40	21,44	139,01	128,55	131,03	135,02
73	56,01 (C ₅)	162,14	120,66	134,31	109,48	155,72	102,86	131,58	107,97	140,29	-	-	-	-	-
74	55,99 (C ₅)	162,58	120,37	133,96	110,98	156,09	102,65	130,55	108,67	142,40	21,42	138,65	128,34	130,68	135,20
75	55,82 (C ₅)	163,24	133,61	132,65	111,27	156,04	102,58	130,77	108,08	138,99*	21,43	128,87	128,77#	128,87#	137,71*
76 ^b	55,85 (C ₅)	161,85	133,79	131,06	111,27	156,22	102,62	130,06	108,56	141,82	21,23	138,48	128,47	130,62	135,92
77	56,10 (C ₈)	162,19	122,23*	140,46	120,02	119,63	122,66*	110,19	145,58	128,62	-	-	-	-	-
78	56,79 (C ₈)	163,34	122,33*	140,03	116,89	121,39	122,81*	114,96	147,77	128,62	21,17	139,37	127,18	128,86	136,83
79	55,88 (C ₈)	162,20	133,03	137,23	120,32	119,46	122,05	109,43	145,09	133,45	21,19	127,95	128,54*	128,88*	138,04
80	56,34 (C ₅) 55,91 (C ₈)	162,27	121,04	135,56	111,09	149,93	101,39	110,54	139,75	129,57	-	-	-	-	-
81	58,22 (C ₅) 55,90 (C ₈)	163,41	120,71	134,25	112,80	150,62	102,89	117,21	141,80	132,39	21,18	139,19	127,13	128,93	136,88

^a Espectro realizado en DMSO^b Señales del grupo C₃-*p*-tolil: 21,25 (CH₃-C_{4'}); 128,76 (C_{1'}); 128,64 (C_{2',6'}); 128,92 (C_{3',5'}); 137,66 (C_{4'})

* y # Señales con asignaciones intercambiables.

TABLA 2.6.4.2. Asignaciones de $^1\text{H-RMN}$ de los 1 y 3 *p*-tolilcarbostirilos (en CDCl_3 ; J en Hz)

Compuesto	NH	C ₃ -H	C ₄ -H	C ₅ -H	C ₆ -H	C ₇ -H	C ₈ -H	OMe	C _{2'} ,6''-H	C _{3'} ,5''-H	CH ₃ -Ar
71 ^a	c	6,54 (d, $J=9,0$)	7,92 (d, $J=9,0$)	7,67 (dd, $J=7,8$ y $0,9$)	7,19 (m)	7,52 (m)	7,35 (d, $J=8,0$)	-	-	-	-
72	-	6,79 (d, $J=9,6$)	7,78 (d, $J=9,6$)	7,59 (dd, $J=7,7$ y $1,3$)	7,23-7,15 (m, $J=8,6$ y $1,0$)	7,34 (td, $J=8,6$ y $1,5$)	6,70 (d, $J=8,3$)	-	7,17 (d, $J=8,2$)	7,40 (d, $J=8,1$)	2,47 (s)
73	11,75 (sa)	6,41 (d, $J=9,7$)	8,01 (d, $J=9,7$)	-	6,72* (d, $J=8,1$)	7,41 (t, $J=8,2$)	6,88* (d, $J=8,1$)	3,88-C ₅ (s)	-	-	-
74	-	6,72 (d, $J=9,8$)	8,23 (d, $J=9,8$)	-	6,62 (d, $J=8,1$)	7,23 (t, $J=8,3$)	6,25 (d, $J=8,5$)	3,96-C ₅ (s)	7,14 (d, $J=8,2$)	7,38 (d, $J=8,1$)	2,45 (s)
75	11,60 (sa)	-	8,24 (s)	-	6,55 (d, $J=8,1$)	7,31 (t, $J=8,2$)	6,87 (d, $J=8,2$)	3,88-C ₅ (s)	7,21 (d, $J=8,0$)	7,66 (d, $J=8,0$)	2,34 (s)
76 ^b	-	-	8,38 (s)	-	6,62 (d, $J=8,1$)	7,29-7,15 (m)	6,25 (d, $J=8,6$)	3,96-C ₅ (s)	7,22* (d, $J=8,0$)	7,36 (d, $J=8,0$)	2,44 (s)
77	9,32 (sa)	6,64 (d, $J=9,6$)	7,70 (d, $J=9,6$)	7,13-7,06 (m)	7,13-7,06 (m)	6,98-6,90 (m)	-	3,94-C ₈ (s)	-	-	-
78	-	6,73 (d, $J=9,4$)	7,69 (d, $J=9,4$)	7,19 (dd, $J=10,2$ y $2,1$)	7,13 (t, $J=7,6$)	6,92 (dd, $J=7,5$ y $1,9$)	-	3,28-C ₈ (s)	7,08 (d, $J=8,2$)	7,22 (d, $J=9,7$)	2,40 (s)
79	9,30 (sa)	-	7,81 (s)	7,18 (dd, $J=8,0$ y $1,4$)	7,12 (t, $J=7,8$)	6,94 (dd, $J=7,6$ y $1,4$)	-	3,97-C ₈ (s)	7,24 (d, $J=7,9$)	7,63 (d, $J=8,1$)	2,38 (s)
80	9,24 (sa)	6,59 (d, $J=9,7$)	8,09 (d, $J=9,8$)	-	6,47 (d, $J=8,7$)	6,85 (d, $J=8,7$)	-	3,89-C ₅ (s) 3,86-C ₈ (s)	-	-	-
81	-	6,68 (d, $J=9,8$)	8,19 (d, $J=9,8$)	-	6,49 (d, $J=8,8$)	6,89 (d, $J=8,8$)	-	3,89-C ₅ (s) 3,19-C ₈ (s)	7,08 (d, $J=8,3$)	7,22 (d, $J=9,1$)	2,39 (s)

^a Espectro realizado en DMSO

^b Señales del grupo C₃-*p*-tolil: 2,36 (CH₃-C₄); 7,17* (C_{2'},6''-H); 7,72 (C_{3'},5''-H)

^c No se observa

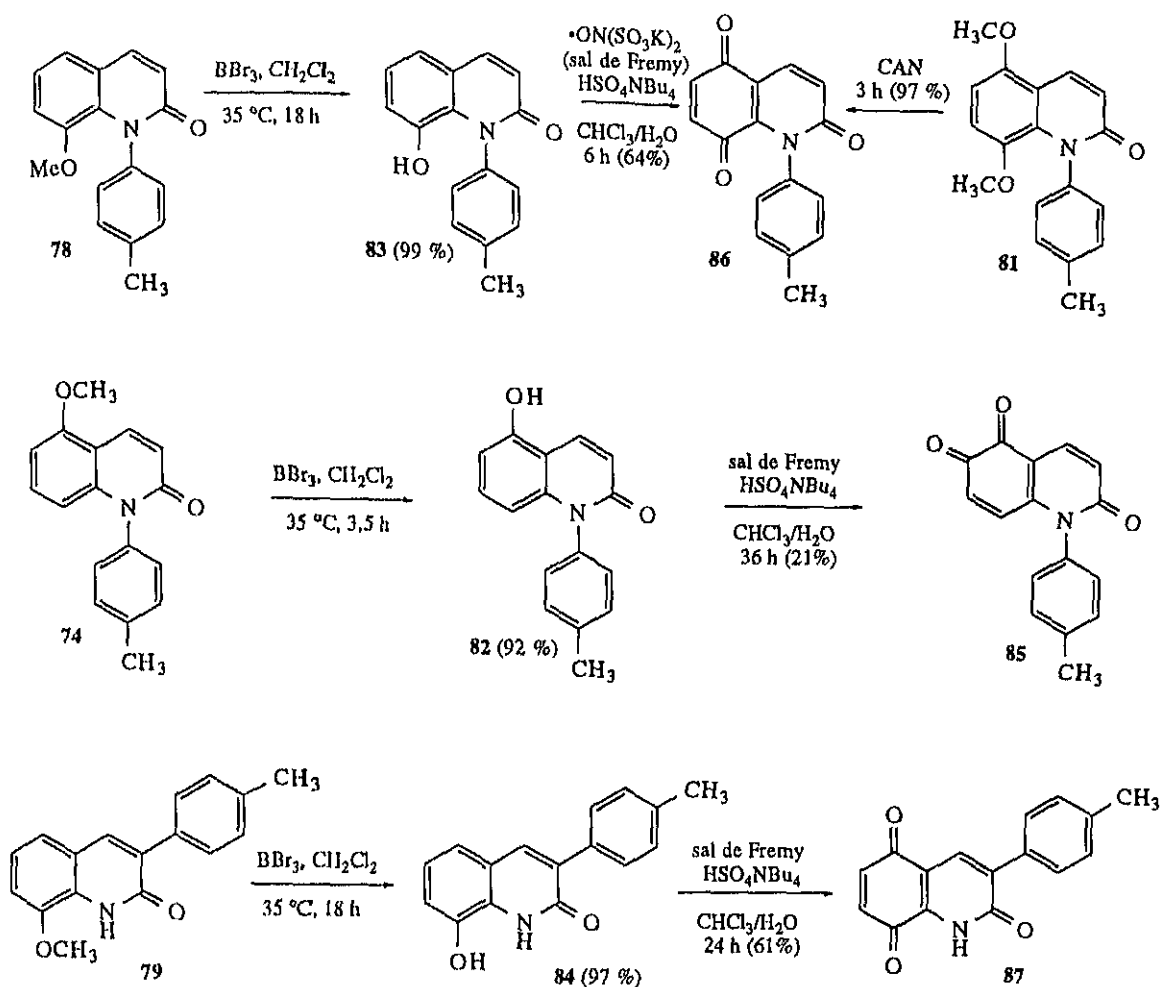
* y # Señales con asignaciones intercambiables.

Los *N*-aril y 3-arilcarbostirilos se oxidaron dando lugar a las respectivas quinonas. Así, el producto **81** se transformó en la 1-(*p*-tolil)-2,5,8-quinolinatriona (**86**) por tratamiento durante 3 h a temperatura ambiente con nitrato cérico amónico (CAN), con un rendimiento del 97 %. A este mismo compuesto se puede acceder por desmetilación de **78** con tribromuro de boro seguida de oxidación con sal de Frémy del derivado hidroxilado **83** así obtenido. Esta oxidación se llevó a cabo en un sistema bifásico (agua/cloroformo) y en presencia de cantidades catalíticas de bisulfato de tetrabutilamonio a temperatura ambiente. En general las oxidaciones con sal de Fremy han requerido mayores tiempos de reacción y proporcionan rendimientos más bajos (64 % de **86**) que la desmetilación oxidativa efectuada por CAN.

El tratamiento del derivado *N*-arilado del 5-hidroxicarbostirilo (**82**) en iguales condiciones no condujo al derivado de *p*-carbostirilquinona esperado, sino a un sistema de *o*-quinona (compuesto **85**). Este hecho puede atribuirse al impedimento estérico ocasionado por el anillo aromático presente en la posición 1 del producto de partida, que dificulta el acceso del reactivo a la posición 8 e impide la introducción del átomo de oxígeno que daría lugar a la *p*-quinona deseada. La identificación de ambos isómeros se llevó a cabo por espectroscopía de ¹³C-RMN, ya que en el sistema *orto*-quinónico ambos carbonilos aparecen más próximos en el espectro, a 179,01 y 178,32 ppm, mientras que en la *p*-quinona **86** el carbonilo de la posición 8 se encuentra más desapantallado ($\delta = 182,58$ ppm, que el del C₅, a $\delta = 179,56$ ppm²³⁹).

La oxidación con sal de Fremy del compuesto **79**, procedente de la desmetilación del derivado arilado en 3, llevó a la correspondiente 2,5,8-quinolinatriona (**87**) con buen rendimiento (61 %).

239 E. Breitmaier, W. Woelker. *Carbon-13 NMR Spectroscopy* (3ª ed.), p. 222. VCH (1987).

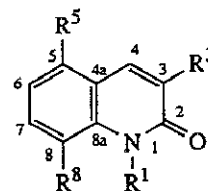


Esquema 27

A continuación se reproducen los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto **86**, elegido como representante de las *N*-aril carbostirilquinonas. Los datos espectroscópicos de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de los arilhidroxicarbostirilos y sus quinonas derivadas se resumen en las tablas 2.6.4.3 y 2.6.4.4.

TABLA 2.6.4.3.

Compuesto	R ¹	R ³	R ⁵	R ⁸
82	<i>p</i> -Tol	H	OH	H
83	<i>p</i> -Tol	H	H	OH
84	H	<i>p</i> -Tol	H	OH



Asignaciones de ¹³C-RMN de los 1 y 3 *p*-tolilhidroxicarboestirilos (en piridina-d₅).

Compuesto	C ₂	C ₃	C ₄	C _{4a}	C ₅	C ₆	C ₇	C ₈	C _{8a}	CH ₃ -C ₄	C ₁	C _{2,6}	C _{3,5}	C ₄
82	162,43	119,39	135,00	110,78	155,78	106,82	131,06	107,55	143,00	21,92	138,21	128,76	130,53	135,92
83	162,98	123,02	140,61	117,10	146,53	123,17	119,81	<i>a</i>	130,24	20,75	140,24	128,61*	128,67*	136,31
84	161,43	134,05	137,08	120,86	118,07	121,75	114,14	144,28	132,45	20,47	128,51	128,39*	128,78*	135,40

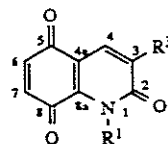
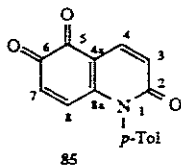
^a No se detecta

Asignaciones de ¹H-RMN de los 1 y 3 *p*-tolilhidroxicarboestirilos (en piridina-d₅; *J* en Hz).

Compuesto	NH	C ₃ -H	C ₄ -H	C ₅ -H	C ₆ -H	C ₇ -H	C ₈ -H	OH	C _{2,6} -H	C _{3,5} -H	CH ₃ -Ar
82*	-	6,73 (d, <i>J</i> = 9,7)	8,21 (d, <i>J</i> = 9,8)	-	6,58 (d, <i>J</i> = 7,9)	7,15-7,06 (m)	6,17 (d, <i>J</i> = 8,5)	-	7,14 (d, <i>J</i> = 8,1)	7,36 (d, <i>J</i> = 7,4)	2,43 (s)
82	-	6,56 (d, <i>J</i> = 9,7)	8,27 (d, <i>J</i> = 9,7)	-	6,58 (d, <i>J</i> = 7,4)	6,53-6,89 (m)	5,97 (d, <i>J</i> = 8,4)	-	6,96 (d, <i>J</i> = 8,0)	7,08 (d, <i>J</i> = 8,0)	2,11 (s)
83	-	7,04 (d, <i>J</i> = 9,5)	7,95 (d, <i>J</i> = 9,5)	7,43-7,31 (m)	7,28 (t, <i>J</i> = 7,5)	7,43-7,31 (m)	-	10,17 (sa)	7,61 (d, <i>J</i> = 8,1)	7,43-7,31 (m)	2,36 (s)
84	9,27 (sa)	-	8,12 (s)	7,49 (dd, <i>J</i> = 7,6 y 1,1)	7,23 (t, <i>J</i> = 7,8)	7,38* (d, <i>J</i> = 8,0)	-	9,27 (sa)	7,39* (d, <i>J</i> = 8,0)	8,13 (d, <i>J</i> = 8,0)	2,38 (s)

* En CDCl₃

TABLA 2.6.4.4.



Compuesto	R ¹	R ³
86	<i>p</i> -Tol	H
87	H	<i>p</i> -Tol

Asignaciones de ¹³C-RMN de los 1 y 3 *p*-tolilcarbostirilquinonas (en CDCl₃).

Compuesto	C ₂	C ₃	C ₄	C _{4a}	C ₅	C ₆	C ₇	C ₈	C _{8a}	CH ₃ -C _{4'}	C _{1'}	C _{2',6'}	C _{3',5'}	C _{4'}
85	162,07	121,54	136,26	114,05	179,01*	178,32*	130,73	134,95	147,00	21,42	140,46	127,92	130,88	132,84
86	162,26	126,37	137,03	117,15	179,56	135,41*	134,86*	182,58	138,74	21,28	139,09	126,62	130,08	135,34
87	160,60	131,45	138,09	115,22	178,94	134,82	131,62	182,27	138,21	21,26	139,58	128,39	129,06	135,41

Asignaciones de ¹H-RMN de los 1 y 3 *p*-tolilcarbostirilquinonas (en CDCl₃; *J* en Hz)

Compuesto	NH	C ₃ -H	C ₄ -H	C ₆ -H	C ₇ -H	C ₉ -H	C _{2',6'} -H	C _{3',5'} -H	CH ₃ -Ar
85	-	6,72 (d, <i>J</i> = 9,6)	8,06 (d, <i>J</i> = 9,6)	-	6,88 (d, <i>J</i> = 10,8)	6,34 (d, <i>J</i> = 10,8)	7,16 (d, <i>J</i> = 8,2)	7,41 (d, <i>J</i> = 8,2)	2,47 (s)
86	-	6,93 (d, <i>J</i> = 9,6)	8,05 (d, <i>J</i> = 9,6)	6,64 (d, <i>J</i> = 10,2)	6,82 (d, <i>J</i> = 10,2)	-	7,00 (d, <i>J</i> = 8,3)	7,30 (d, <i>J</i> = 8,2)	2,43 (s)
87	9,36 (sa)	-	8,03 (s)	6,90 (d, <i>J</i> = 1,2)	6,90 (d, <i>J</i> = 1,2)	-	7,25 (d, <i>J</i> = 7,0)	7,66 (d, <i>J</i> = 8,1)	2,38 (s)



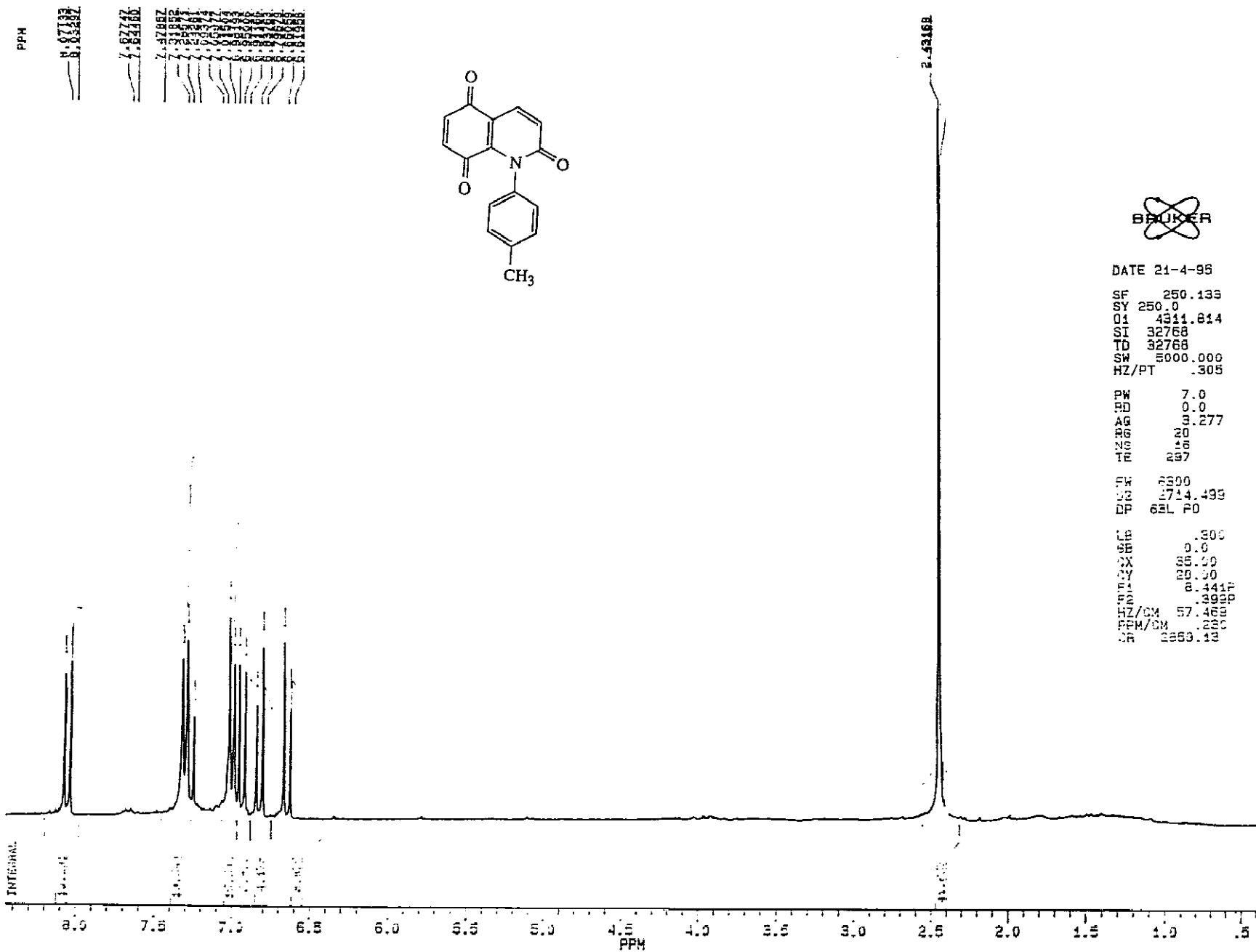
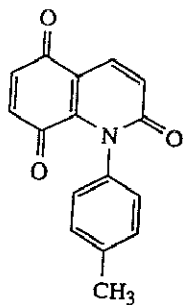
DATE 21-4-98

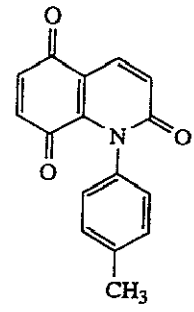
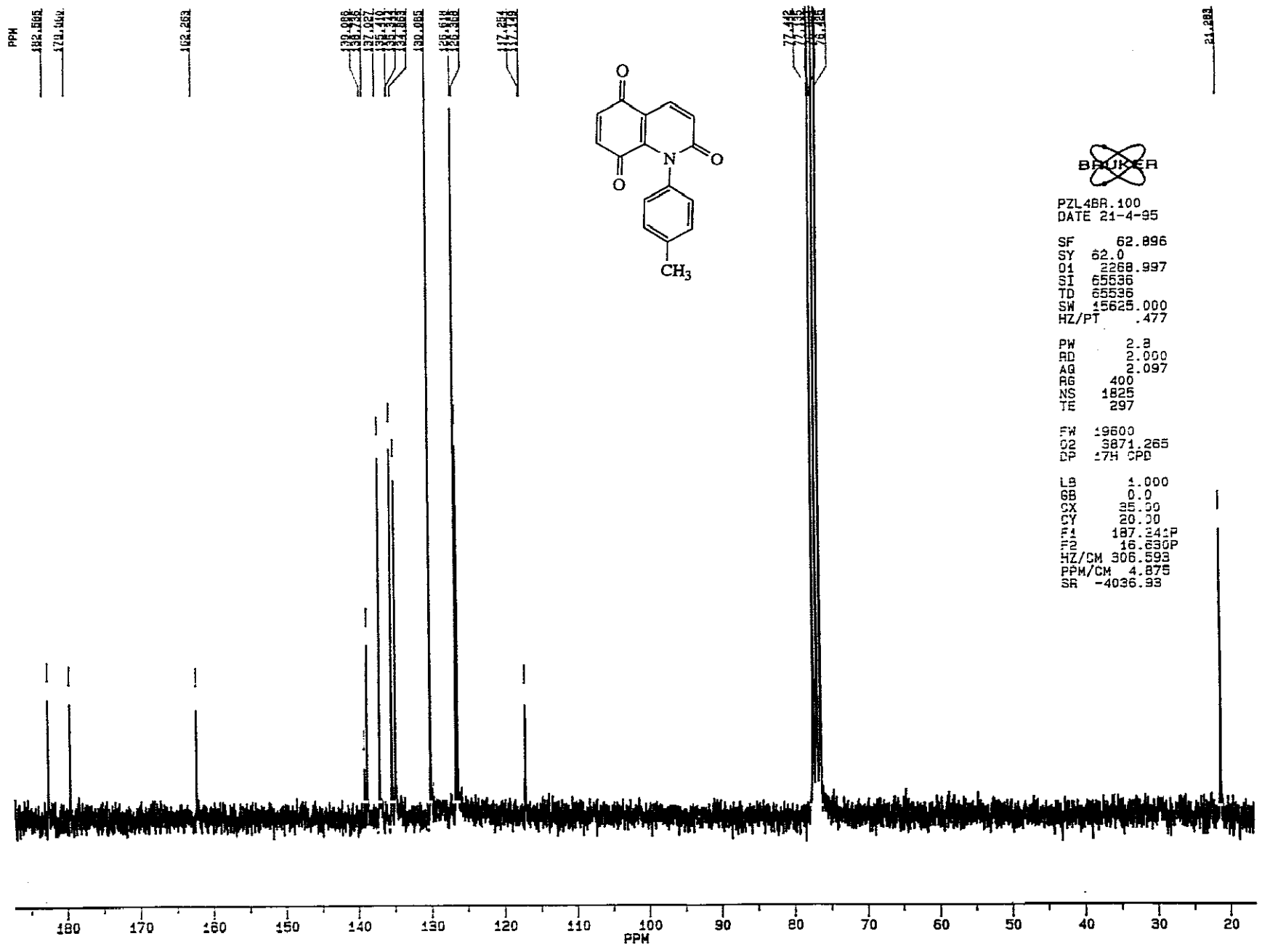
SF 250.133
SY 250.0
Q1 4311.814
SI 32768
TD 32768
SW 5000.000
HZ/PT .305

PW 7.0
RD 0.0
AQ 3.277
RG 20
NS 16
TE 297

FW 6300
SE 1714.499
DP 63L P0

LB .800
GB 0.0
CX 35.00
CY 20.00
F1 8.441P
F2 .3992P
HZ/CM 57.468
PPM/CM 230
CR 3863.13





PZL4BR.100
 DATE 21-4-95
 SF 62.896
 SY 62.0
 O1 2268.997
 SI 65536
 TD 65536
 SW 15625.000
 HZ/PT .477
 PW 2.8
 RD 2.000
 AQ 2.097
 RG 400
 NS 1825
 TE 297
 FW 19600
 O2 3871.265
 CP 17H CPD
 LB 1.000
 GB 0.0
 CX 35.00
 CY 20.00
 F1 187.241P
 F2 16.830P
 HZ/CM 306.593
 PPM/CM 4.875
 SR -4036.93

Síntesis de 2,5,8(1H)-quinolinonas.

2.6.5. - N-Arilación de azoles por triacetatos de arilplomo.

La puesta a punto de un método general de *N*-arilación de amidas por triacetatos de arilplomo nos llevó a considerar la posibilidad de extender esta química a otros sustratos nitrogenados. Aunque no guardaba relación directa con los objetivos iniciales de esta tesis, consideramos de interés realizar un breve estudio de la reactividad de estos organometálicos hacia heterociclos nitrogenados, dada la importancia práctica de muchos *N*-aril heterociclos y las numerosas deficiencias de los métodos disponibles para su preparación²⁴⁰. Este estudio se centró en la *N*-arilación de azoles y sus benzoderivados.

Los *N*-arilazoles son compuestos relevantes debido a su actividad biológica. Por ejemplo, algunos *N*-arilimidazoles se usan como inhibidores de fosfodiesterasa III²⁴¹. Un elevado número de *N*-arilpirazoles y *N*-pirroles tienen actividad antiinflamatoria²⁴². Algunos *N*-arilimidazoles y *N*-arilpirazoles con cadenas laterales polihidroxílicas disminuyen los niveles de colesterol ligado a LDL por inhibición de la HMG-CoA reductasa²⁴³; los 1-(polifluorofenil)imidazoles tienen una aplicación potencial como inhibidores de otras enzimas²⁴⁴. Algunos *N*-fenilindoles y pirazoles *p*-sustituidos relacionados con el antagonista de la angiotensina II-1 L-158809²⁴⁵ muestran actividad similar a la del compuesto de referencia²⁴⁶. Hay *N*-arilpirazoles que se utilizan como agentes antipsoriásicos y antirreumáticos²⁴⁷. Algunos *N*-aril-1,2,3-benzotriazoles, como el octrizol, también se comportan como filtros solares²⁴⁸. Por último, la *N*-arilación ha sido usada también para proteger el anillo de imidazol de la histidina²⁴⁹.

240 Esta situación contrasta con la gran variedad de métodos existentes para la *C*-arilación de heterociclos. Algunos ejemplos recientes: a) G. M. Carrera, G. S. Sheppard, *Synthesis*, 93 (1994). b) M. Amat, S. Hadida, J. Bosch, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 793 (1994). c) M. Chahma, C. Combellas, A. Thiébault, *Synthesis*, 366 (1994). d) C. A. Quesnelle, O. B. FAMILONI, V. Snieckns, *Synlett*, 394 (1994).

241 Ver, por ejemplo: a) I. Sircar, B. L. Durell, J. Bibowski, J. A. Bristol, D. B. J. Evans, *Med. Chem.*, **28**, 1405 (1985). b) I. Sircar, G. C. Morrison, S. E. Burke, R. Skeean, R. E. Weishaar, *J. Med. Chem.*, **30**, 1724 (1987). Para una revisión general de inhibidores de fosfodiesterasa, ver: R. E. Weishaar, J. E. Bristol, en P. G. Sammes, Ed. *Comprehensive Medicinal Chemistry*, **2**, 501. Pergamon Press (1991).

242 a) R. A. Newberry, *Brit. Pat.* 1,373,212 (1975). *Chem. Abstr.*, **82**, 72987t (1975). b) R. Riedel, *Arzneim.-Forsch.*, **31**, 655 (1981).

243 F. G. Kathawala, H. in Van der Goot, G. Domány, L. Pallos, H. Timmerman, Eds. *Trends in Medicinal Chemistry '88*, 709. Elsevier (1989).

244 C. F. Wilkinson, K. Hetnarski, L. J. Hicks, *Pest. Biochem. Physiol.*, **4**, 299 (1974).

245 J. Hodges, J. Hamby, J. Blankley, *Drugs Future*, **17**, 575 (1992).

246 S. R. Stabler, Jahangir, *Synth. Commun.*, **24**, 123 (1994).

247 R. Bruno, G. Montay, in J. B. Taylor, Ed. *Comprehensive Medicinal Chemistry*, **5**, 71. Pergamon Press (1991).

248 P. N. Craig, in C. J. Drayton, Ed. *Comprehensive Medicinal Chemistry*, **8**, 730. Pergamon Press (1991).

249 a) S. Shalziel, M. Fridkin, *Biochemistry*, **9**, 5122, (1970). b) R. J. Bell, J. H. J. Jones, *Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2336, (1974).

A pesar de su interés, la preparación de *N*-arilazoles plantea numerosos problemas porque los heterociclos nitrogenados no son un buenos sustratos para los tradicionales agentes de arilación descritos en el apartado 2.6.2. Así, la reacción de Ullmann puede utilizarse solamente con haluros de arilo activados, necesita condiciones drásticas de reacción y frecuentemente proporciona bajos rendimientos²⁵⁰. Aunque técnicas recientes, como el uso de microondas²⁵¹ y ultrasonidos, o bien catálisis por transferencia de fase sin disolvente²⁵², han mejorado los resultados con algunos compuestos, la reacción de Ullmann y otras similares continúan lejos de ser una solución general al problema de la arilación de azoles. Algunos otros agentes de arilación que han sido utilizados son los arinos²⁵³, sales de arilyodonio²⁵⁴ y organobismutos²⁵⁵ y también se conocen ejemplos de arilaciones fotoquímicas²⁵⁶; el benzotriazol reacciona con haluros de arilo muy activados en ausencia de catálisis²⁵⁷. En cualquier caso, el sustrato normalmente utilizado en todos estos antecedentes es el indol y sus derivados mediante la transformación de arilaminas en arilazoles²⁵⁸. Hay, por tanto, una clara necesidad de un método general que permita la *N*-arilación de azoles de manera eficaz, para lo cual nosotros proponemos el empleo de los triacetatos de arilplomo.

Los únicos *N*-nucleófilos orgánicos sobre los que se había ensayado la reactividad de los triacetatos de arilplomo previamente a nuestro trabajo eran las aminas aromáticas²⁵⁹. En cuanto a los azoles, el único antecedente de su reactividad con los triacetatos de arilplomo fue un intento fallido de arilación del indol con triacetato de fenilplomo en las mismas condiciones que las empleadas para la arilación de arilaminas²⁵⁹.

Como se muestra en el esquema 28 y en la tabla 2.6.5.1, el pirazol, el imidazol y sus benzoderivados reaccionan limpiamente con triacetato de *p*-tolilplomo para dar los correspondientes derivados *N*-monoarilados con excelentes rendimientos. Las condiciones de reacción requieren el tratamiento a reflujo de una solución del azol de partida en diclorometano y un ligero exceso (1,1 eq) de triacetato de *p*-tolilplomo en

250 a) J. Lindley, *Tetrahedron*, **40** 1433 (1984). b) T. Yamamoto, Y. Kurata, *Can. J. Chem.*, **61**, 86 (1983). c) P. E. Fanta, *Chem. Rev.*, **64**, 613 (1964).

251 A. Molina, J. J. Vaquero, J. L. García Navío, J. Álvarez-Builla, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 2673 (1993).

252 M. L. Corrada, J. Elguero, J. de la Fuente, C. Pardo, M. Ramos, *Synth. Commun.*, **23**, 1947 (1993).

253 M. E. Kuehne, T. Kitagawa, *J. Org. Chem.*, **29**, 1270 (1964).

254 R. M. Moriarty, Y. Y. Ku, M. Sultana, A. Tuncay, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3071 (1987).

255 a) D. H. R. Barton, J. C. Blazejewski, B. Charpiot, J.-P. Finet, W. B. Motherwell, M. T. B. Papoula, S. P. J. Stanforth, *Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2667 (1985). b) D. H. R. Barton, J.-P. Finet, J. Khamisi, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1115 (1988). c) J.-P. Finet, *Chem. Rev.*, **89**, 1457 (1989).

256 K. I. Seki, K. Ohkura, K. Matsuda, M. Terashima, Y. Yanaoka, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 4693 (1988).

257 A. R. Katritzky, J. Wu, *Synthesis*, 597 (1994).

258 Ejemplos: a) E. Klingsberg, *Synthesis*, 475 (1972). b) J. Halland, R. W. Dolan, *J. Org. Chem.*, **43**, 4608 (1978). c) D. Hellwinkel, T. Kistenmacher, *Liebigs Ann. Chem.*, 945 (1989).

259 a) D. H. R. Barton, Yadav-Bhatnagar; J.-P. Finet, J. Khamisi, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3111 (1987). b) D. H. R. Barton, D. M. X., Donnelly, J. P. Finet, P. J. Guiry, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1377 (1989). c) D. H. R. Barton, D. M. X., Donnelly, J.-P. Finet, P. J. Guiry, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2095 (1991).

presencia de cantidades catalíticas de acetato de cobre (II), seguido de un aislamiento con una solución de sulfuro de hidrógeno en agua para eliminar las especies de cobre. En el caso del indazol, los dos productos de arilación esperados (89 y 90) se aislaron en una proporción 3 a 1, lo cual está de acuerdo con las reactividades relativas de los dos tautómeros del indazol²⁶⁰. Las arilaciones fueron sólo ligeramente sensibles al impedimento estérico y a los efectos electrónicos de grupos próximos al átomo de nitrógeno reaccionante, como se observa comparando los resultados obtenidos para el bencimidazol (92) y 2-fenilimidazol (93).

Los resultados para el 1,2,4-triazol y 1,2,3-benzotriazol fueron menos satisfactorios probablemente debido a la combinación de efectos electrón-atrayentes de dos átomos de nitrógeno de tipo piridínico; la necesidad de forzar las condiciones para que la arilación tuviera lugar hizo que se obtuvieran mezclas complejas, de las cuales se aislaron los productos de arilación deseados 94, 95, 96 y 97 con rendimientos sólo moderados. Afortunadamente, la sal sódica del 1,2,4-triazol preparada por adición de un ligero exceso de hidruro sódico al producto de partida, reaccionó limpiamente con 54, dando lugar al 1-arilderivado 94 como único producto de reacción con un rendimiento del 81%. El anión del 1,2,3-benzotriazol, sin embargo, es menos reactivo frente a 54 y su reacción no pudo completarse. También, debido a la lentitud de la arilación, se aislaron dos productos secundarios de reacción junto con los derivados *N*-arilados deseados, el tetraquis(*p*-tolil)plomo (98), probablemente un producto de descomposición de 54, y el bis(1,2,3-benzotriazol-1-il)metano (99), formado por la reacción del anión del benzotriazol con el diclorometano usado como disolvente. La identificación de los dos productos de arilación del 1,2,4-triazol (compuestos 94 y 95) fue sencilla gracias a la simetría de 95, que presenta en su espectro de ¹H-RMN un único singlete del anillo del triazol; un criterio similar apoyado también por los datos de ¹³C-RMN, fue aplicado para distinguir los compuestos 96 y 97.

A continuación se reproducen los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN de los compuestos 96 y 97, elegidos como representantes de los *N*-arilazoles.

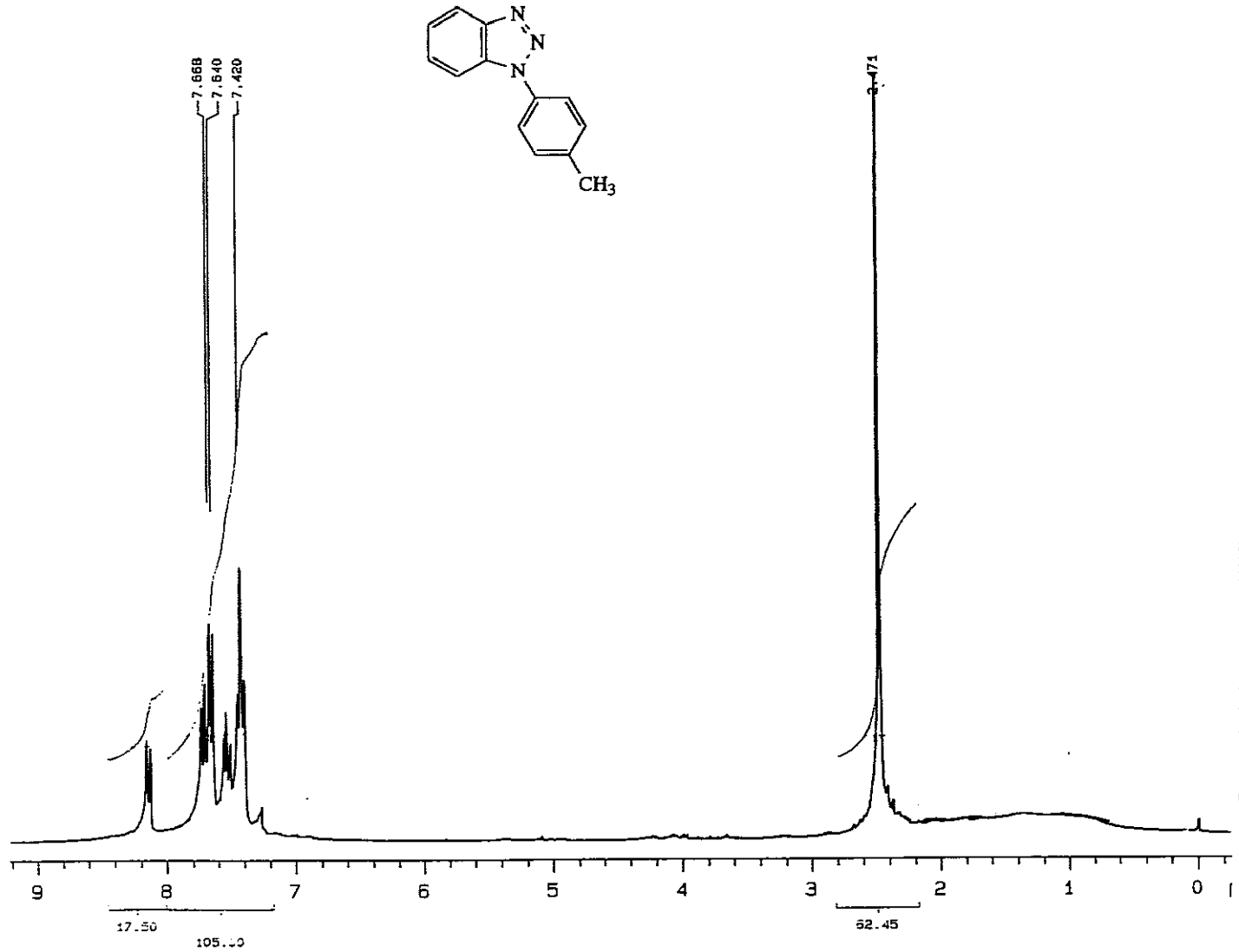
260 a) B. M. Adger, S. Bradbury, M. Keating, C. W. Rees, R. C. Storr, M. T. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 31 (1975).
b) R. M. Claramunt, J. Elguero, R. Garcerán, *Heterocycles*, 23, 2895 (1985).

```

BT
exp1 pulse sequence: std1h

SAMPLE          DEC. & VT
date    Aug 21 91  dn          H1
solvent CDC13   dof          0
file     exp    dm           nnn
ACQUISITION
sfrq    299.949  dmf          200
tn      H1      dlp          20
at      3.744   PROCESSING
np      29952   wtf file
sw      4000.0  proc         ft
fb      2200   fn           not used
bs      16     math         f
pw      18.0
d1      0     werr
tof     0     wexp
nt      32    wbs
ct      32    wnt
alock   n     DISPLAY
gain    not used sp         -174.3
        FLAGS  wp         2937.2
il      n     vs          185
in      n     sc           0
ap      y     wc          300
hs      nn    hzmm        9.79
        is         2259.67
        rf1        922.2
        rfp         0
        th         49
        ins        1.000
nm      :dc  ph

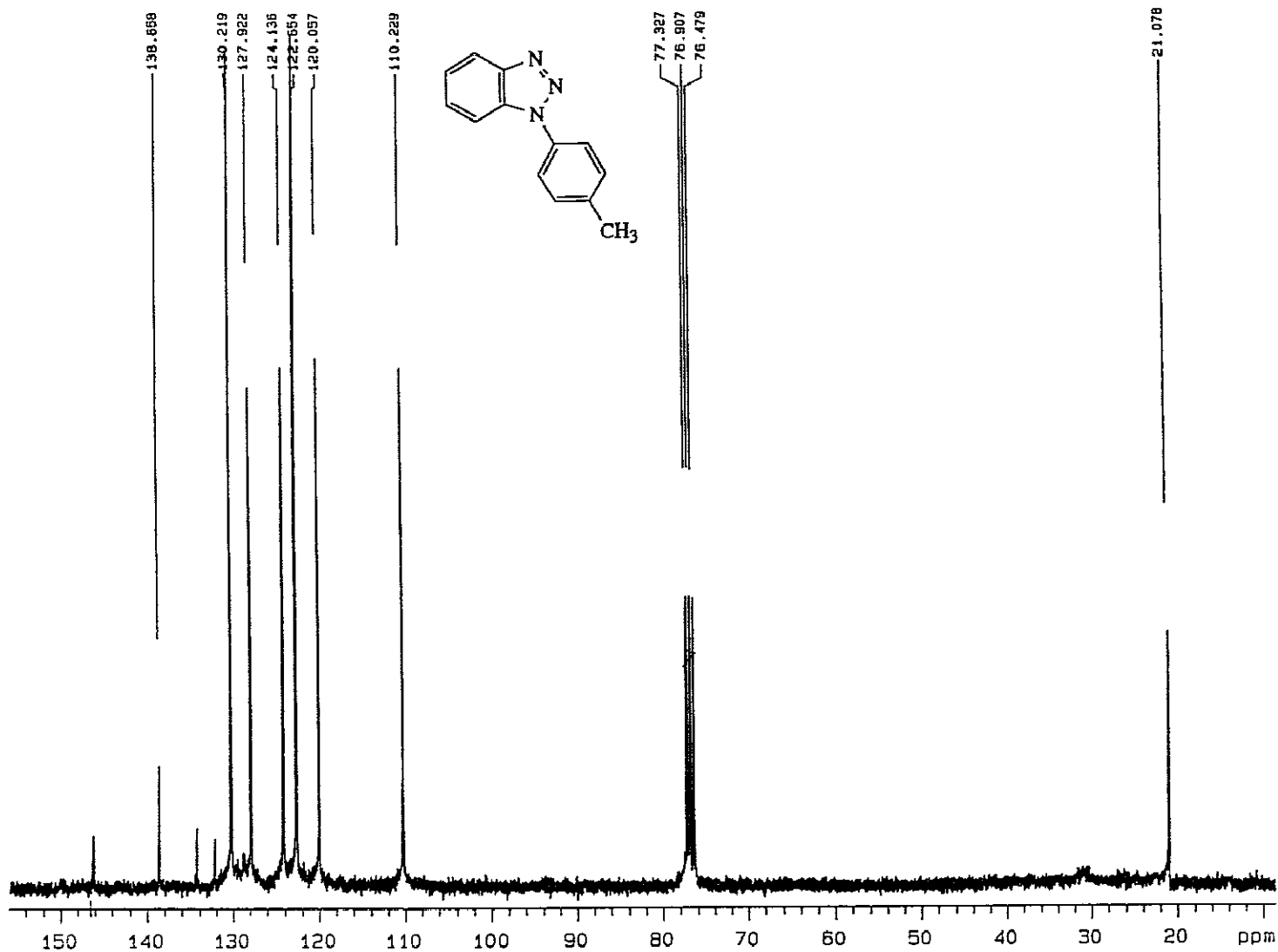
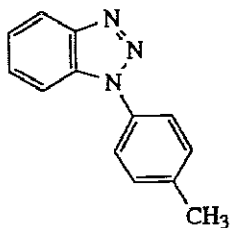
```



BT

exp2 pulse sequence: st015c

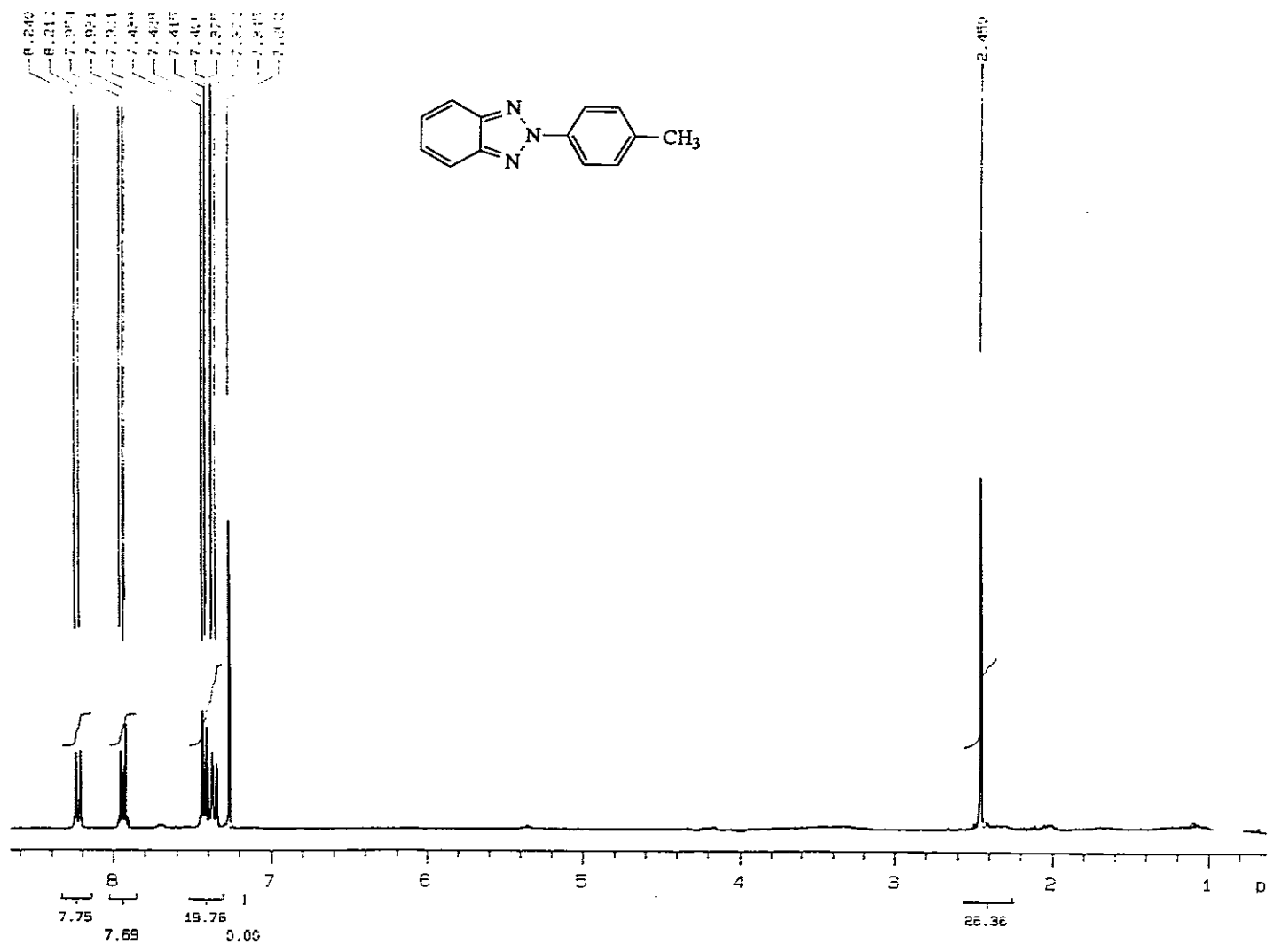
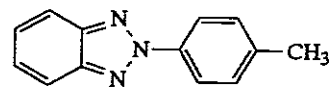
SAMPLE		DEC. s VT	
date	Aug 21 31	in	H1
solvent	CDCl3	sol	0
file	exp	dm	yyy
ACQUISITION		s	
sfrq	75.429	dmf	5562
tn	013	shp	69
at	1.240	PROCESSING	
nb	59392	ib	1.00
sw	16501.7	atfile	
fb	9100	proc	ft
bs	16	fn	not used
pw	10.0	math	f
d1	2.000		
tef	0	werr	
nt	3072	wexp	
ct	3072	wbs	
alock	n	wnt	
gain	not used	DISPLAY	
FLAGs		sp	577.6
il	n	wp	11183.6
in	n	ve	200
dp	y	sc	0
hs	nn	wc	300
		hzmm	37.25
		ls	500.60
		rfl	6625.0
		rfs	5300.5
		tn	25
		lrs	1.000
		nm	no ph



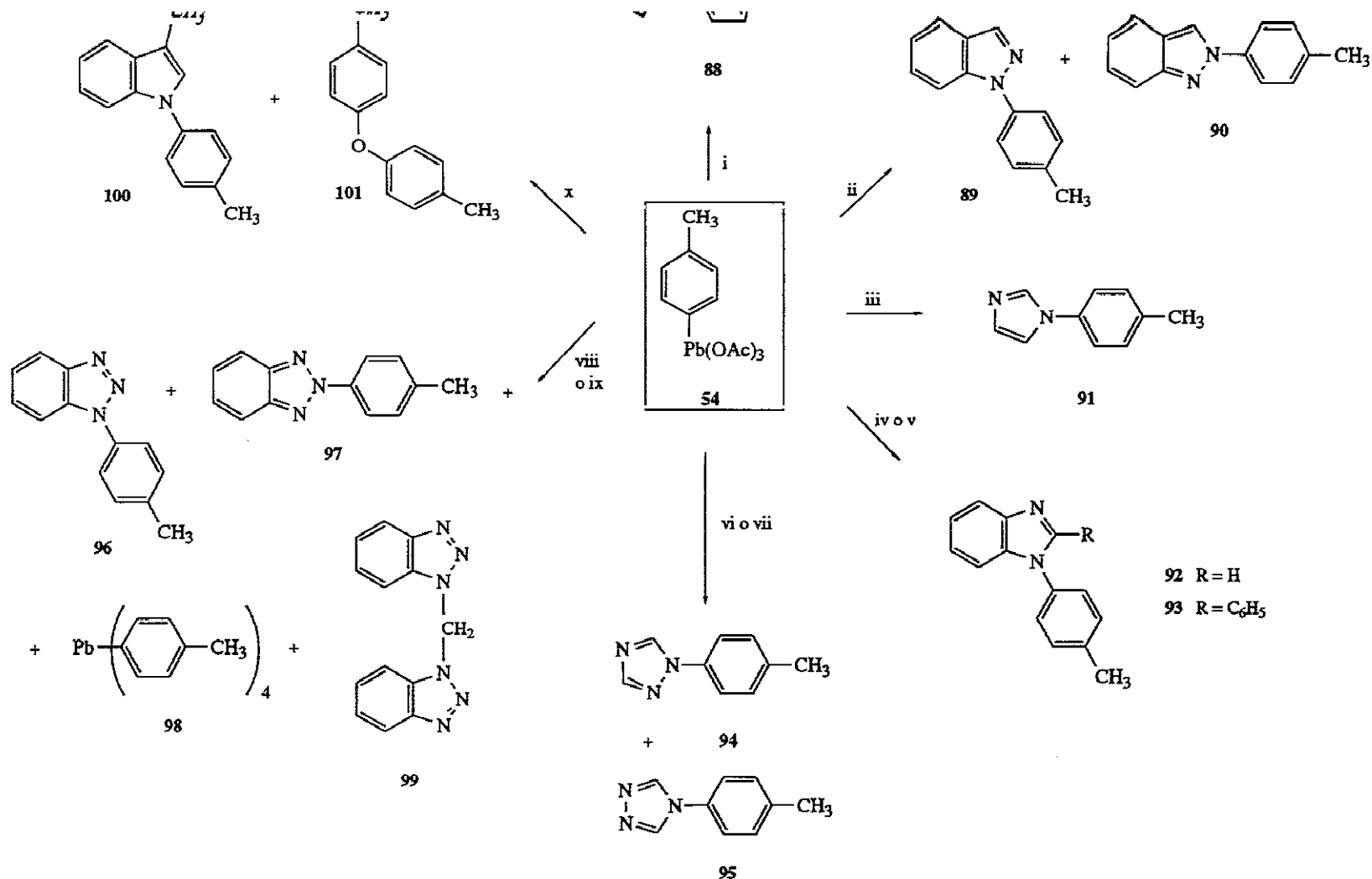
```

B*
exp2 pulse sequence: std1h

SAMPLE          DEC. & VT
date    Oct 21 91  dn      H1
solvent  CDC13   dof      0
file    /home/ser-  dm     nnn
vicia/BT-m, H+, 2110 dmm   c
.fid    dmf      200
ACQUISITION    dlp      20
sfrq    299.949  PROCESSING
tn      H1      wtfile
at      3.744   proc      ft
np      29952   fn        not used
sw      4000.0  math      f
fb      2200
bs      16     werr
pw      18.0   wexp
di      0      wbs
tof     0      wnt
nt      32     DISPLAY
ct      32     sp        119.6
alock   n      wp        2477.0
gain    not used vs      649
        FLAGS   sc      0
il      n      wc      300
in      n      hzmm    8.26
dp      y      is      1541.38
hs      nm     rfl     921.9
        rfp     0
        th     15
        ins    1.000
        nm     cdc  ph
    
```



Síntesis de 2,5,8(1H)-quinolintriazinas.



Reactivos y condiciones: i. Pirazol, Cu(OAc)₂, 90 °C, 4 h. ii. Indazol, Cu(OAc)₂, 25 °C, 16 h. iii. Imidazol, Cu(OAc)₂, 90 °C, 6 h.
 iv. Benzimidazol, Cu(OAc)₂, 90 °C, 4.5 h. v. Benzimidazol, Cu(OAc)₂, difeniletileno, 90 °C, 5.5 h. vi. 1,2,4-Triazol, Cu(OAc)₂, 80 °C, 24 h.
 vii. 1,2,4-Triazol, NaH, Cu(OAc)₂, 85 °C, 24 h. viii. 1,2,3-Benzotriazol, Cu(OAc)₂, 140 °C, 38 h. ix. 1,2,3-Benzotriazol, NaH, Cu(OAc)₂, 80 °C, 48 h.
 x. 3-Metilindol, NaH, Cu(OAc)₂, 50 °C, 16 h.

Esquema 28

Para la arilación del 3-metilindol, un tratamiento similar de una solución de su anión con **54** dio lugar a la formación de una mezcla inseparable de dos productos de reacción, que se identificaron como el derivado *N*-arilado del indol **100** con un rendimiento moderado (19 %, 24 % respecto al 3-metilindol recuperado) y bis(*p*-tolil) éter **101**, que proviene probablemente de la descomposición oxidativa de **54**. Los intentos previos de arilación del indol con triacetato de fenilplomo habían fallado²³⁹, pero se conocía la reactividad de los indoles con reactivos de organobismuto, cuya reacción con indol proporciona el 3-arilindol y con el anión del indol el 3,3-diarilderivado²⁶¹; análogamente, el 3-metilindol se ariló en su posición 3²⁶², pero la reacción tuvo lugar sobre el nitrógeno en presencia de especies de cobre con rendimiento moderado (21 %)²⁶³.

En cuanto al mecanismo de la arilación de los azoles, se puede considerar similar al propuesto por Barton y col. para la arilación de aminas con triacetatos de arilplomo catalizada por cobre^{259b,c}, puesto que nuestras arilaciones cumplen las siguientes condiciones: a) La reacción no tiene lugar en ausencia de sales de cobre y b) la adición de grandes cantidades de un inhibidor de radicales libres, como el 1,1-difeniletieno (DPE), tiene poco efecto en la reacción, lo cual excluye un mecanismo de radicales libres (tabla 2.6.5.1, apartado e).

Estudios de quimioselectividad:

Las condiciones experimentales necesarias para la arilación de los azoles son más fuertes que las requeridas por las arilaminas²³⁹. No obstante, surge la pregunta de si el tratamiento con el triacetato de *p*-tolilplomo podría permitir la arilación quimioselectiva de un grupo amino en un aminoazol; se eligió la 2-fenil-1*H*-bencimidazol-6(5)-amina (**105**) como modelo para estos estudios. Este compuesto se preparó por reducción con cloruro de estaño en ácido clorhídrico del correspondiente nitro derivado **104**, obtenido por tratamiento del 2-fenilbencimidazol (**102**)²⁶⁴ con ácido nítrico fumante. Esta última era una reacción conocida, aunque los datos de la publicación inicial impiden una asignación estructural completa, y se consideró también como estructura alternativa la de 2-(4-nitrofenil)bencimidazol²⁶⁵. Nuestros datos espectroscópicos confirman la estructura **104**,

261 D. H. R. Barton, J.-C. Blazejewski, B. Charpiot, J.-P. Finet, W. B. Motherwell, M. T. Barros Papoula, S. P. Stanforth, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2667 (1985).

262 D. H. R. Barton, J.-P. Finet, C. Gianotti, F. Halley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 241 (1987).

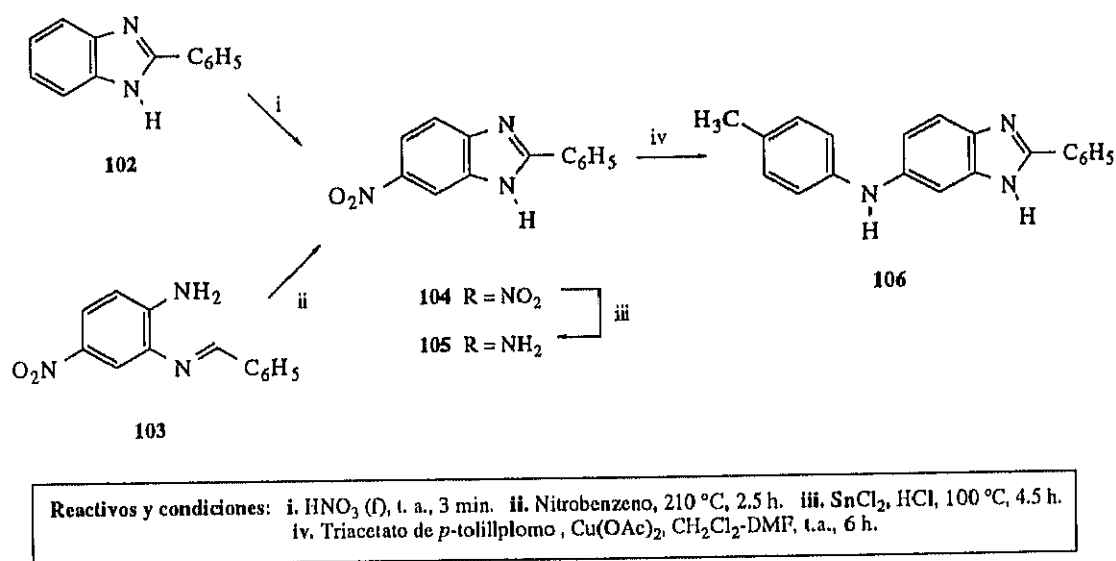
263 D. H. R. Barton, J.-P. Finet, J. Khamsi, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1115 (1988).

264 D. W. Hein, R. J. Alheim, J. Leavitt, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 427 (1957).

265 H. Hübner, *Liebigs Ann. Chem.*, 308 (1881).

ya que pueden observarse en su espectro de $^1\text{H-RMN}$ las señales esperadas para los protones $\text{C}_{4(7)}\text{-H}$ (7,78, d, $J = 8,8$ Hz), $\text{C}_{5(6)}\text{-H}$ (8,15, dd, $J = 8,8$ y 2,2 Hz) y $\text{C}_{7(4)}\text{-H}$ (8,24, d, $J = 2,2$ Hz) y no se aprecian las señales asignables a un sistema aromático AA'XX'. El compuesto **104** también puede prepararse por ciclación oxidativa de la 2-bencilidenamino-4-nitroanilina (**103**) a reflujo en nitrobenzeno, lo cual sirvió también para la confirmación de esta estructura.

Cuando el aminobencimidazol **105** se trató con un ligero exceso de triacetato de *p*-tolilplomo a temperatura ambiente y en presencia de acetato de cobre (II), la arilación tuvo lugar selectivamente en el grupo amino, obteniéndose **106** como único producto (esquema 29). Por tanto, se deduce que es posible la arilación quimioselectiva de grupos amino aromáticos en presencia de un átomo de nitrógeno bencimidazólico por tratamiento con **54**.



Esquema 29

Puede concluirse que la arilación de los diazoles y triazoles o de sus aniones con triacetato de *p*-tolilplomo es muy favorable en comparación con la reacción de Ullmann ya que nuestro método emplea condiciones mucho más suaves y los rendimientos son por regla general excelentes y reproducibles. Además, la gran variedad de triacetatos de arilplomo disponibles actualmente aumenta el campo de la arilación con respecto a la reacción de Ullmann, la cual sólo permite trabajar con haluros de arilo activados. Se conocen otros métodos para la arilación de azoles, pero su uso está restringido principalmente a los derivados del indol, donde nuestro método da peores resultados.

TABLA 2.6.5.1

	Producto de partida	Compuesto	Rto.(%)*	Condiciones		
				Tiempo (h)	Temperatura (°C)	Disolvente
a	Pirazol	88	86	4	90	CH ₂ Cl ₂ -DMF (2:1)
b	Indazol	89	58	16	25	CH ₂ Cl ₂
		90	29			
c	Imidazol	91	82	6	90	CH ₂ Cl ₂ -DMF (2:1)
d	Benzimidazol	92	98	4,5	90	CH ₂ Cl ₂
e	Benzimidazol-DPE	92	88	5,5	90	CH ₂ Cl ₂
f	2-Fenilbenzimidazol	93	75	4,5	90	CH ₂ Cl ₂ -DMF (10:1)
g	1,2,4-Triazol	94	18	24	80	CH ₂ Cl ₂ -DMF (2:3)
		95	5			
h	1,2,4-Triazol-NaH	94	81	24	85	CH ₂ Cl ₂ -DMF (6:1)
		95	0			
i	1,2,3-Benzotriazol	96	23	38	140	CH ₂ Cl ₂
		97	6			
j	1,2,3-Benzotriazol-NaH	96	14 (47)#	48	85	CH ₂ Cl ₂
		97	2 (6)#			
k	3-Metilindol-NaH	100	19(24)#	16	50	CH ₂ Cl ₂

* Rendimiento sobre producto final aislado y purificado

Rendimiento sobre producto de partida recuperado

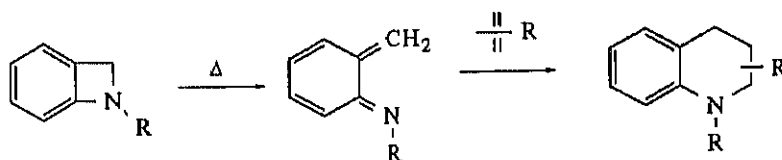
**3 - SÍNTESIS DE
1,8-DIAZANTRACENO-2,9,10-TRIONAS.**

3.1.- EMPLEO DE 1-AZADIENOS EN PROCESOS HETERO DIELS-ALDER. ANTECEDENTES.

3.1.1.- Introducción.

La presencia de un átomo de nitrógeno en la posición 1 de un dieno conduce a un sistema de menor densidad electrónica, y por tanto menos reactivo que el dieno original en reacciones de Diels-Alder convencionales. Por esta razón, el estudio de la reactividad de 1-azadienos frente a dienófilos ha sido muy tardío, y todavía en la actualidad el desarrollo de los 1-azadienos como reactivos sintéticos es muy inferior al experimentado por reactivos relacionados, como los 2-azadienos y otros heterodienos¹.

Uno de los primeros ejemplos que se encuentran en la bibliografía, debido a Burgess y McCullagh², es la síntesis de tetrahydroquinolinas por reacción entre 2-metileniminas cíclicas generadas *in situ* y alquenos. La versatilidad del método quedó demostrada a través de su empleo como etapa clave de la síntesis total de la gefirotoxina³ y otros productos naturales:



Además de los problemas relacionados con la mayor o menor densidad electrónica del sistema diénico, la reacción de tipo hetero Diels-Alder es menos favorable desde el punto

- 1 Revisiones generales de las aplicaciones sintéticas de heterodienos: a) D. L. Boger, *Tetrahedron*, **39**, 2869 (1983). b) D. L. Boger, *Chem. Rev.*, **86**, 781 (1986). c) D. L. Boger, S. M. Weinreb, *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*. Academic Press (1987). d) D. L. Boger, en L. A. Paquette (ed.), *Comprehensive Organic Synthesis*, vol 5, p. 451 (B. M. Trost, I. Fleming, eds. generales). Pergamon Press (1991) e) J. Barluenga, M. Tomás, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **57**, 1 (1993).
- 2 E. M. Burgess, L. McCullagh, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 1580 (1966).
- 3 Y. Ito, E. Nakajo, M. Nakatsuka, T. Saegusa, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2881 (1983).

de vista termodinámico que la reacción que emplea carbodienos, lo cual se atribuye a la pérdida del enlace C=N del producto de partida⁴. Si se trata de forzar las condiciones de reacción, se tropieza con un nuevo problema: los productos de reacción son inestables, como consecuencia de su estructura de enaminas endocíclicas incluidas en ciclos hexagonales⁵, a no ser que el doble enlace pertenezca a un sistema aromático, como sucede en el ejemplo ya mencionado debido a Burgess y McCullagh.

Para promover o acelerar la participación de 1-azadienos en reacciones de tipo Diels-Alder, se han empleado tres tipos de estrategias:

a) Introducción de grupos aceptores, para acentuar el carácter deficitario electrónico del sistema y favorecer su empleo en reacciones de demanda electrónica inversa, es decir, aquellas controladas por la interacción $HOMO_{dienófilo}-LUMO_{dieno}$.

b) Introducción de grupos donadores electrónicos fuertes, con objeto de superar la deficiencia de carga creada por el átomo de nitrógeno y permitir la actuación del azadieno como donador electrónico en reacciones Diels-Alder "normales" ($HOMO_{dieno}-LUMO_{dienófilo}$).

c) Participación del sistema de 1-azadieno en procesos Diels-Alder intramoleculares, en las cuales el factor entrópico es favorable y hace viables ciertas reacciones cuya versión intermolecular no ocurre.

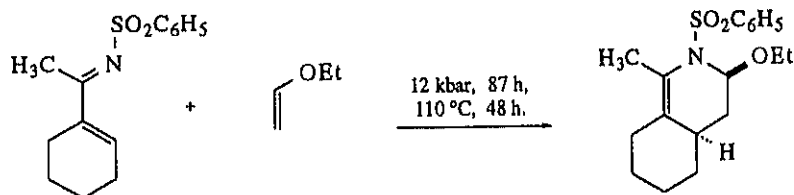
En los apartados que siguen se exponen con mayor extensión los avances realizados en el empleo de 1-azadienos en procesos hetero Diels-Alder.

4 M. Teng, F. W. Fowler, *J. Org. Chem.*, **55**, 5646 (1990).

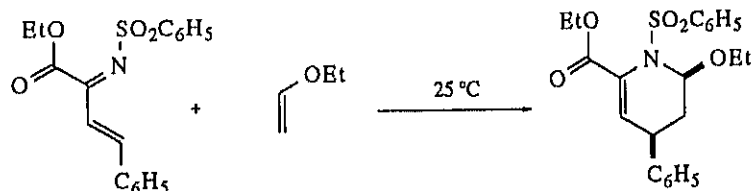
5 P. Beeken, F. W. Fowler, *J. Org. Chem.*, **45**, 1336 (1980).

3.1.2.- 1-Azadienos en reacciones Diels-Alder de demanda electrónica inversa.⁶

La introducción de grupos aceptores electrónicos en el átomo de nitrógeno permite incrementar el carácter deficitario de los sistemas de 1-azadieno. Si este grupo, además, es voluminoso, sirve también para dificultar adiciones de tipo 1,2 sobre el sistema imínico y, por tanto, promueve la participación del dieno en procesos de cicloadición 4 + 2. Dentro de esta aproximación, se han estudiado especialmente dos tipos de derivados: los *N*-acil-1-aza-1,3-butadienos y sus *N*-sulfonil análogos. Los primeros han resultado ser extremadamente inestables y no han podido aislarse, salvo en el caso de tratarse de α -ciano derivados⁷. Por tanto, se suelen preparar y utilizar *in situ*, generalmente en procesos intramoleculares. En cuanto a los *N*-sulfonil-1-aza-1,3-butadienos, han resultado ser fáciles de preparar y aislar, y proporcionan excelentes resultados en cicloadiciones [4+2] térmicas o promovidas por altas presiones⁸; por ejemplo:



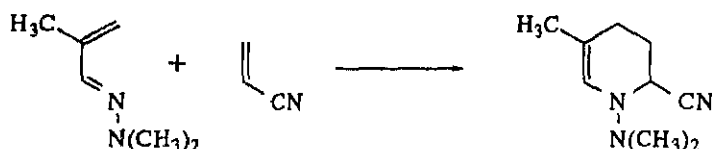
La introducción en estos compuestos de un segundo grupo aceptor electrónico permite lograr cicloadiciones a temperatura ambiente⁹:



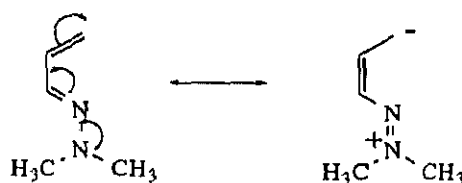
- 6 Revisiones sobre heterodienos en reacciones Diels-Alder de demanda electrónica inversa: a) D. L. Boger, M. Patel, *Progress Heterocycl. Chem.*, **1**, 30 (1989). b) D. L. Boger, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **99**, 599 (1990).
- 7 a) M. Teng, F. W. Fowler, *J. Org. Chem.*, **55**, 5646 (1990). b) N. J. Sisti, F. W. Fowler, D. S. Grierson, *Synlett*, 816 (1991). c) C. Trione, L. M. Toledo, S. D. Kuduk, F. W. Fowler, D. S. Grierson, *J. Org. Chem.*, **58**, 2075 (1993).
- 8 a) D. L. Boger, A. M. Kasper, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 1517 (1989). b) D. L. Boger, W. L. Corbett, T. T. Curran, A. M. Kasper, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 1713 (1991). c) D. L. Boger, S. Nakahara, *J. Org. Chem.*, **56**, 880 (1991).
- 9 a) D. L. Boger, W. L. Corbett, J. M. Wiggins, *J. Org. Chem.*, **55**, 2999 (1990). b) D. L. Boger, W. L. Corbett, *J. Org. Chem.*, **58**, 2068 (1993).

3.1.3.- 1-Azadienos en reacciones Diels-Alder de demanda electrónica normal.

El carácter deficitario electrónico de los sistemas de 1-azadieno puede superarse a través de la introducción de sustituyentes donadores electrónicos sobre el átomo de nitrógeno, a fin de que puedan dar reacciones Diels-Alder de demanda electrónica normal. El grupo de Ghosez¹⁰ ha demostrado que las *N, N*-dimetilhidrazonas de aldehidos α , β -insaturados pueden participar en reacciones de Diels-Alder con dienófilos de baja densidad electrónica:

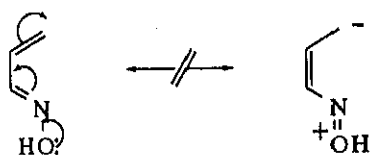


La condición para que un grupo donador electrónico pueda promover una reacción de este tipo es que alguno de sus pares no enlazantes sea capaz de interactuar con el sistema π del azadieno:

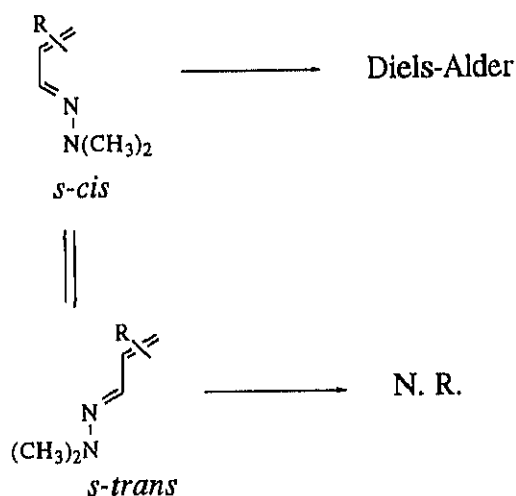


Esta interacción se pone de manifiesto en el espectro UV-visible del azadieno. Así, las *N, N*-dimetilhidrazonas empleadas por Ghosez muestran un máximo de absorción hacia $\lambda = 276$ nm; mientras que otros derivados de aldehidos α , β -insaturados, como las oximas, que no experimentan reacciones Diels-Alder, absorben a $\lambda = 224$ nm. Esto indica que el sistema π conjugado es menos extendido y que, por tanto, no existe interacción entre los dobles enlaces del azadieno y el átomo de oxígeno. En otras palabras, éste no se comporta como donador electrónico:

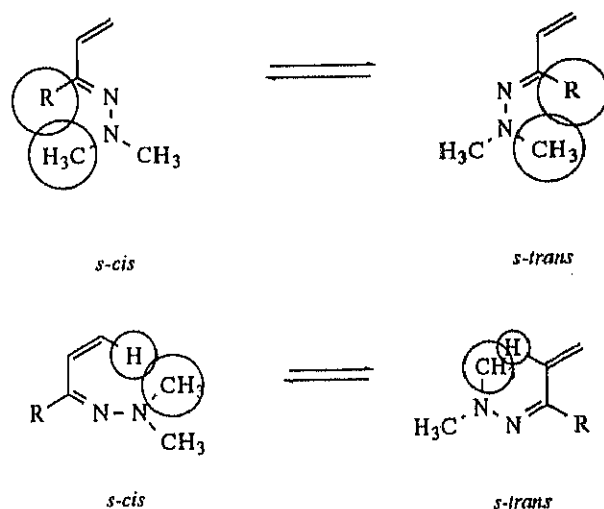
¹⁰ a) B. Serkx-Poncin, A.-M. Hesbain-Frisque, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.*, 23, 3261 (1982). b) L. Ghosez, B. Serkx-Poncin, M. Rivera, P. Bayard, F. Sainte, A. Demoulin, A.-M. Frique-Hesbain, A. Mockel, L. Muñoz, C. Bernard-Henriet, *Lect. Heterocycl. Chem.*, 8, 69 (1985).



Un factor que ha puesto de manifiesto una influencia decisiva sobre la reactividad de las *N,N*-dimetilhidrazonas como azadienos es su conformación. A este respecto, es bien conocido que la reacción de Diels-Alder sólo ocurre sobre el confórmero *s-cis* del dieno:

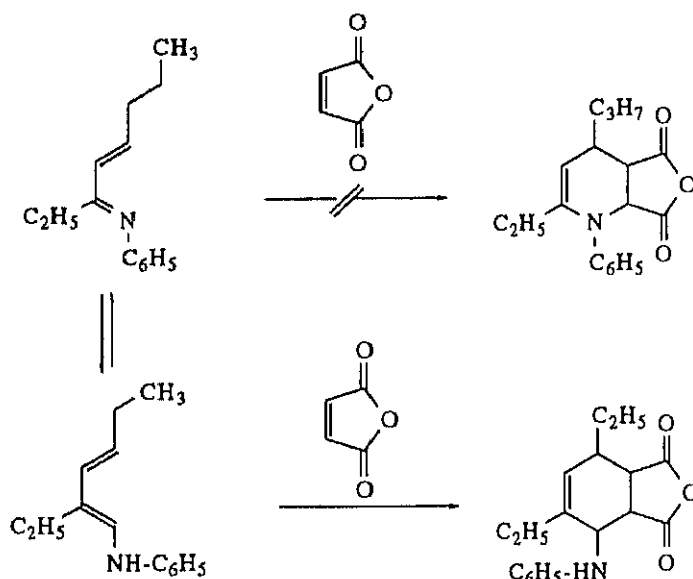


Este hecho ha sido relacionado con la falta de reactividad de las dimetilhidrazonas derivadas de cetonas. Según Ghosez, se debe a que, para estos compuestos, tanto el isómero 1-*Z* como el 1-*E* presentan problemas de inhibición estérica de la resonancia, ya que en todas las conformaciones existen interacciones repulsivas que afectan a uno de los grupos metilo:



Como consecuencia, el grupo dimetilamino no es coplanar con la nube π del dieno, y no actúa como donador hacia ésta. Los 1-azadienos sustituidos en posición 2 absorben a 224 nm en el UV-visible, lo que confirma la falta de interacción entre el nitrógeno y el sistema diénico.

Esta baja reactividad de los 1-azadienos sustituidos en posición 2 explica el resultado negativo de uno de los primeros intentos de llevar a cabo un proceso hetero Diels-Alder¹¹, que se desvió hacia una cicloadición del tautómero tipo enamina del azadieno:



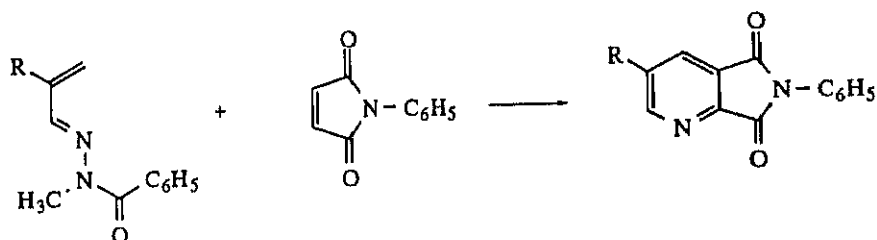
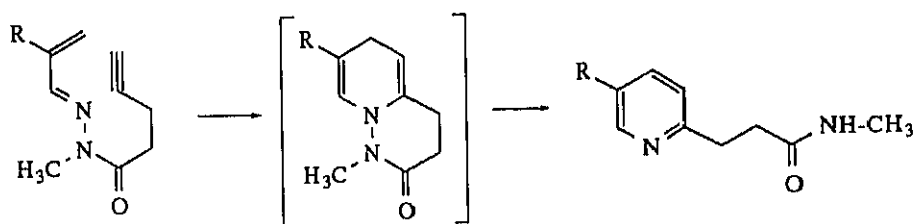
Las dimetilhidrazonas descritas por Ghosez se han empleado con éxito por numerosos grupos¹². No se habían encontrado alternativas hasta que, recientemente, el grupo de Gilchrist¹³ y el nuestro¹⁴ han descrito la posibilidad de emplear 1-azadienos activados mediante grupos donadores más débiles que el dimetilamino en reacciones de demanda electrónica normal, intra e intermoleculares. Pueden citarse, entre estos nuevos azadienos, las *N*-acil hidrazonas de aldehidos α , β -insaturados:

11 H. R. Snyder, H. Cohen, W. J. Tapp, *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 3560 (1939).

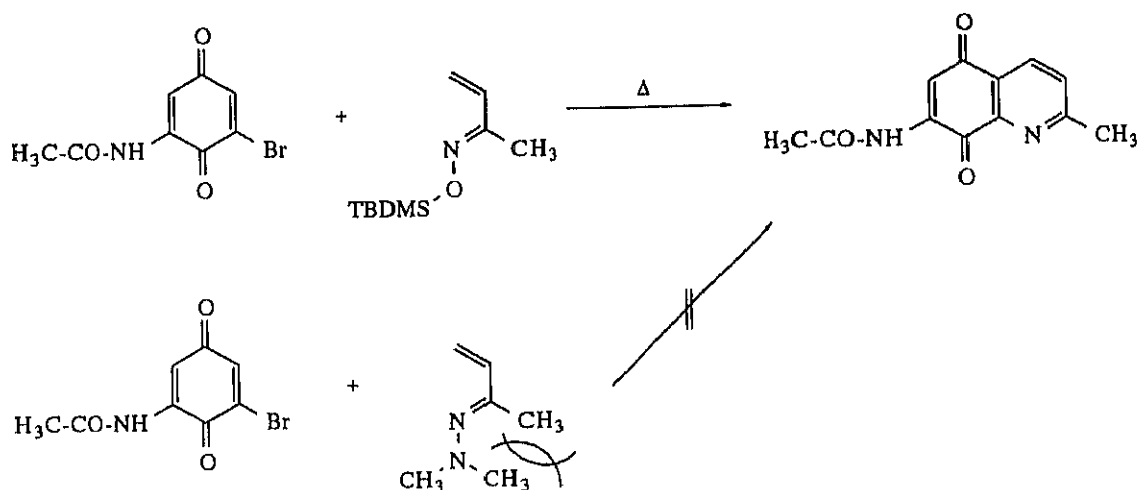
12 a) K. T. Potts, E. B. Walsh, D. Bhattacharjee, *J. Org. Chem.*, **52**, 2285 (1987). b) A. Waldner, *Helv. Chim. Acta*, **71**, 493 (1988). c) M. Chigr. H. Fillion, A. Rougry, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5913 (1988). d) R. E. Dolle, W. Armstrong, A. N. Shaw, R. Novelli, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 6349 (1988). e) S. S. Hegedus, M. R. Sestrick, E. T. Michaelson, P. Harrington, *J. Org. Chem.*, **54**, 4141 (1989). f) C. Gesto, E. de la Cuesta, C. Avendaño, *Tetrahedron*, **45**, 4477 (1989). g) A. Echevarren, *J. Org. Chem.*, **55**, 4255 (1990). h) E. Gómez-Bengoa, A. M. Echevarren, *J. Org. Chem.*, **56**, 3497 (1991). i) P. Nebois, H. Fillion, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1307 (1991).

13 S. J. Allcock, T. L. Gilchrist, F. D. King, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 125 (1991).

14 J. M. Pérez, C. Avendaño, J. C. Menéndez, *Tetrahedron*, **51**, 6573 (1995).



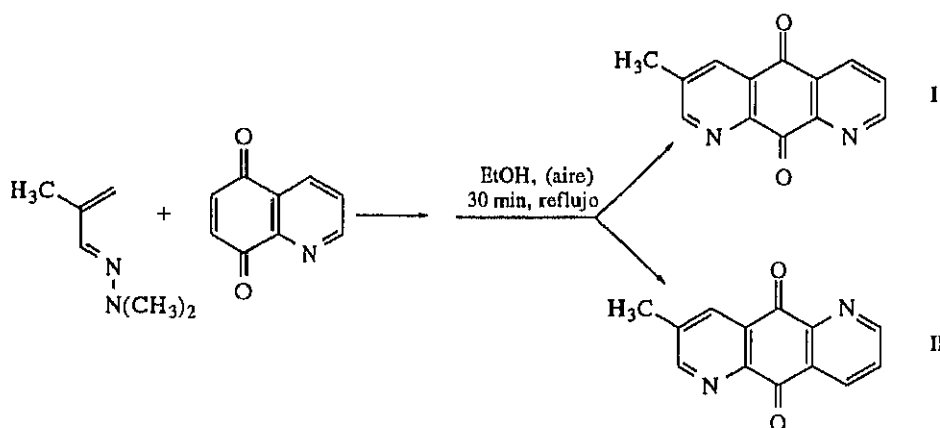
El último avance en el desarrollo de nuevos 1-azadienos ha consistido en el descubrimiento del grupo *terc*butildimetilsililoxi como un donador electrónico capaz de reemplazar al grupo dimetilamino, al menos frente a dienófilos altamente reactivos¹⁵. Su principal ventaja radica en que permite el uso de azadienos sustituidos en la posición 2:



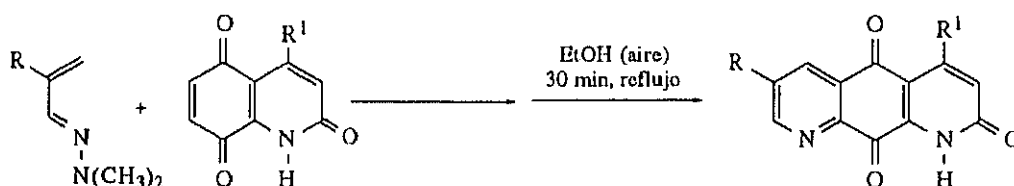
15 M. Behforouz, Z. Gu, W. Cai, M. A. Horn, M. Ahmadian, *J. Org. Chem.*, **58**, 7089 (1993).

3.1.4.- Reactividad de 1-azadienos frente a quinolinaquinonas.

Previamente al trabajo de nuestro grupo en el campo de los análogos de diazaquinomicina, el único antecedente sobre la reactividad de 1-azadienos frente a derivados de quinolinaquinona se debía a Potts¹⁶. Este autor demostró que, la presencia del átomo de nitrógeno heterocíclico causa una diferencia de densidad electrónica entre los dos carbonilos, suficiente para hacer que la cicloadición sea altamente regioselectiva, favoreciendo el regioisómero I. En una revisión de la misma reacción, nuestro grupo encontró la formación de cantidades variables de II, dependiendo de la condiciones de reacción¹⁷.



Al examinar una reacción similar sobre la carbostirilquinona, se encontró una regioselectividad completa en favor del sistema de 1,8-diazaantraquinona:



¹⁶ K. T. Potts, E. B. Walsh, D. Bhattacharjee, *J. Org. Chem.*, **52**, 2285 (1987).

¹⁷ a) C. Gesto, E. de la Cuesta, C. Avendaño, *Tetrahedron*, **45**, 4477 (1989). b) M. Villacampa, J. M. Pérez, C. Avendaño, J. C. Menéndez, *Tetrahedron*, **50**, 10047 (1994).

3.2.-REACTIVIDAD DE 2,5,8(1H)-QUINOLINATRIONAS FRENTE A 1-DIMETILAMINO-1-AZADIENOS.

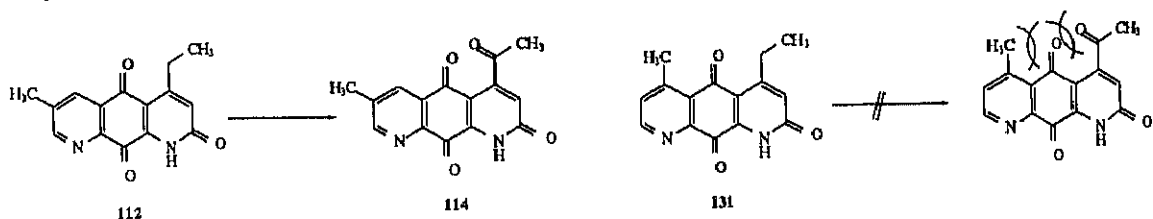
Para finalizar la serie de reacciones que conducen a los análogos de diazaquinomicina objeto de esta tesis, se han practicado reacciones de tipo hetero Diels-Alder entre las carbostirilquinonas descritas en el apartado 2 y tres 1-azadienos de alta densidad electrónica: las dimetilhidrazonas de la metacroleína (107), del crotonaldehído (108)¹⁸ y del 2-metil-2-hexenal (127)¹⁹ que mostraron comportamientos diferentes. En las primeras reacciones del 3-metil-1-azadieno 107, empleando las quinonas 46 y 48, se aislaron mezclas de los aductos aromatzados 109 y 112 y productos secundarios 110 y 113, procedentes de la adición de dimetilamina a la quinona de partida. Las reacciones en que se empleó el azadieno 108 condujeron a mezclas de 5,8-dihidro-1,8-diazaantraceno-2,9,10-trionas y productos secundarios de adición de dimetilamina a las quinonas de partida, en proporción muy superior a lo observado para 107 (esquema 1)²⁰.

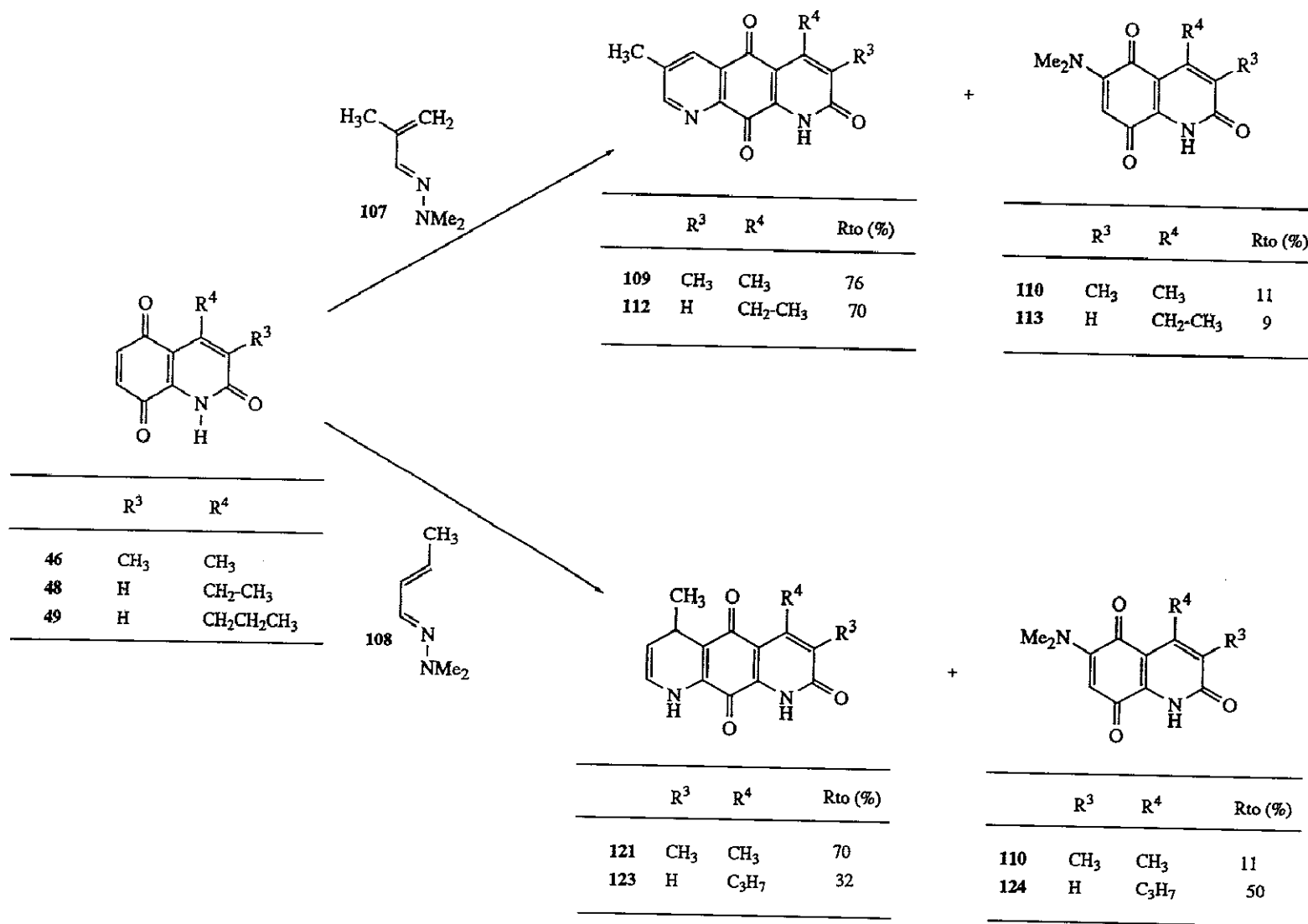
El diferente comportamiento de ambos dienos puede justificarse suponiendo que tras la reacción de Diels-Alder pueden seguirse dos caminos alternativos. El aducto inicial I puede experimentar una eliminación a II seguida de isomerización, proporcionando 5,8-dihidro derivados III y una molécula de dimetilamina, que conduce a los productos secundarios IV por adición sobre la quinona de partida que aún no haya reaccionado con el azadieno, seguida de oxidación (ruta a). Alternativamente, I puede evolucionar por tautomería a la hidroquinona V previamente a la eliminación de dimetilamina que da VI y oxidación final a VII (ruta b).

18 Preparados a partir de los correspondientes aldehídos siguiendo el método descrito en: A. Waldner, *Helv. Chim. Acta*, 71, 486 (1988).

19 Preparación del 2-metil-2-hexenal: S. Satsumabayashi, K. Nakajo, R. Soneda, S. Motoki, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 43, 1586 (1970).

20 En la reacción de 107 con la quinona 48, junto con el compuesto 112 se aisló una pequeña proporción de un derivado oxidado en la posición benélica del C₄ (compuesto 114). Una vez purificado el compuesto 112, se observó una rápida descomposición a 114 en un proceso de oxidación fotoquímica que no se produjo en el isómero sustituido en la posición 5, probablemente por un problema de impedimento estérico.





Esquema I

Si se utilizan azadienos sustituidos en posición 3, como el compuesto **107**, tienen lugar preferentemente las reacciones de la ruta *b*, todas ellas muy rápidas, lo que hace que la quinona de partida se consuma antes de que tenga lugar la adición de dimetilamina y que, por tanto, las cantidades de productos secundarios **III** sean mínimas. En cambio, si el azadieno está sustituido en C₄, como sucede con **108**, la ruta *b* está dificultada debido a efectos estéricos en la estructura **VI**, cuya planaridad hace que aparezcan interacciones entre los grupos R₄, R₅ y C₁₀-OH. Por tanto, la reacción sigue fundamentalmente la ruta *a*, en la cual la isomerización de **II** a **III** hace que el proceso global sea lo bastante lento para permitir que, antes de completarse, ocurra la adición de dimetilamina a la quinona de partida y se aislen cantidades importantes de productos secundarios **IV**.

La ruta alternativa *c* puede descartarse, ya que intermedios muy similares a **VIII** han sido aislados en algunas reacciones de **107** y **108** con quinonas halogenadas, resultando ser estables en las condiciones de nuestra reacción²¹ (esquema 2).

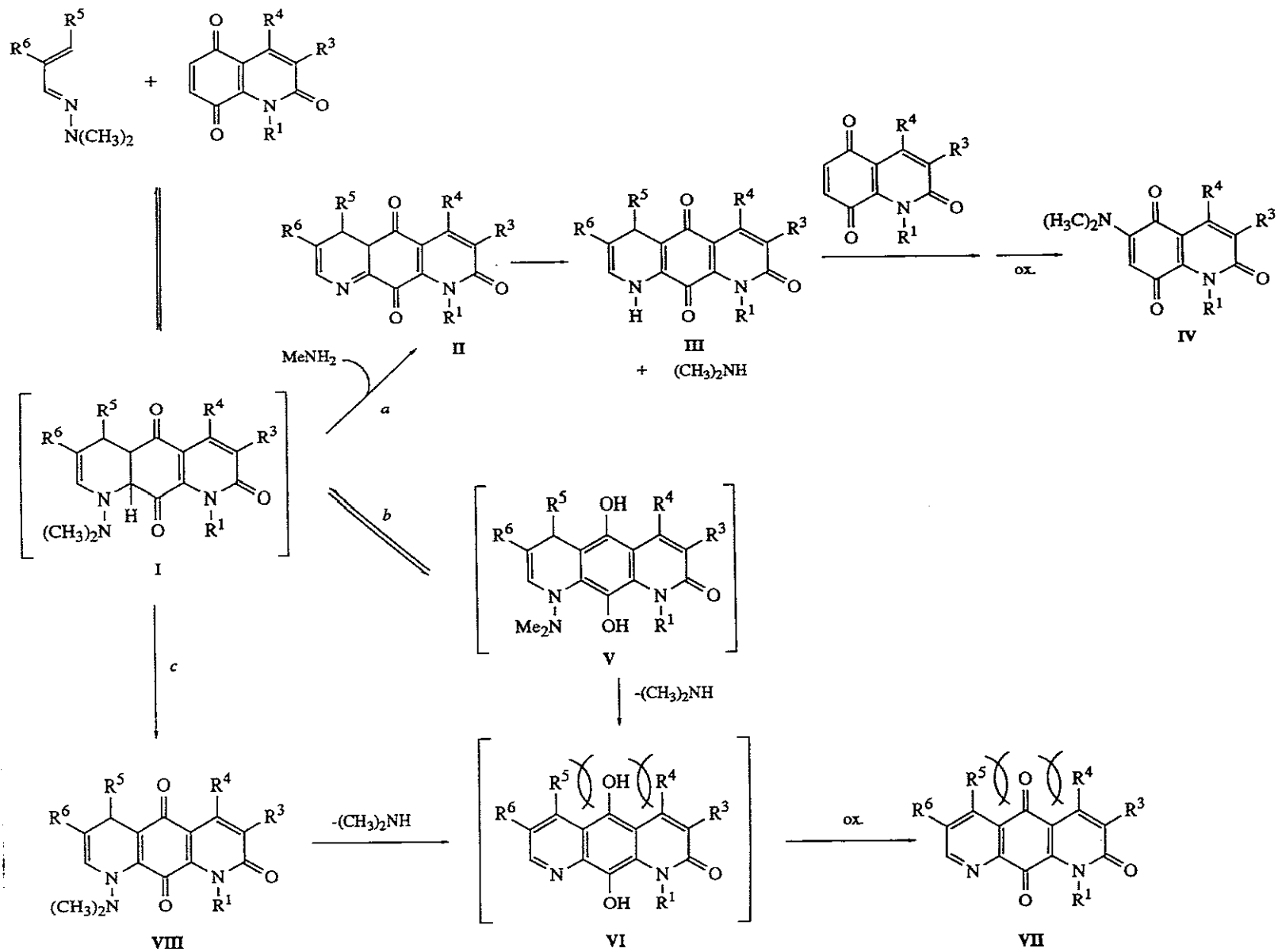
La principal limitación de esta ruta hacia sistemas de 1,8-diazaantraceno-2,9,10-triona radica en los rendimientos moderados obtenidos como consecuencia de la desviación de una parte considerable de la quinona de partida hacia la formación de productos secundarios de adición de dimetilamina, problema que también ha sido mencionado por otros autores que han utilizado 1-dimetilamino-1-azadienos²². Aunque se han realizado algunos intentos de solucionar este problema a través de la eliminación de la dimetilamina por borboteo de un gas inerte o por adición de ácidos de Lewis²³, los resultados fueron poco satisfactorios. Sin embargo, estando ya muy avanzado el presente trabajo, se desarrolló en una tesis doctoral paralela²⁴ un procedimiento experimental que evita la aparición de productos secundarios, consistente en colocar la quinona, soportada sobre gel de sílice, en la parte superior de una columna de cromatografía y eluir a su través el azadieno (método B). La aplicación de esta técnica lleva a los resultados resumidos en las tablas 3.2.1.-3.2.3.

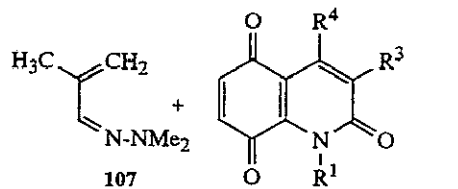
21 a) J. M. Pérez, tesis doctoral (en curso). b) M. M. Blanco, tesis doctoral (en curso).

22 a) K. T. Potts, E. B. Walsh, D. J. Bhattacharjee, *J. Org. Chem.*, **52**, 2285 (1987). b) P. Nebois, O. Cherkaoui, L. Benameur, H. Fillion, B. Fenet, *Tetrahedron*, **50**, 8457 (1994).

23 J. M. Pérez, C. Avendaño, J. C. Menéndez, *Tetrahedron*, **51**, 6573 (1995).

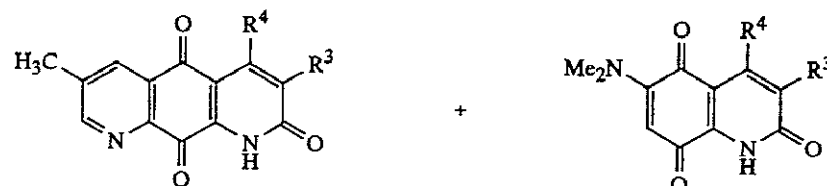
24 J. M. Pérez, tesis doctoral (en curso).



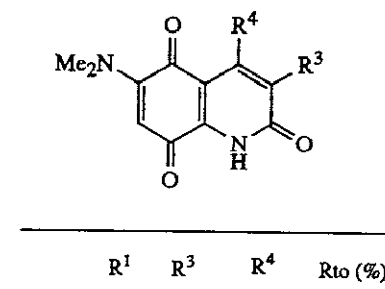


	R ¹	R ³	R ⁴
46	H	CH ₃	CH ₃
47	H	CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₃
48	H	H	CH ₂ -CH ₃
50	H	H	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅
51	H	H	CH ₂ CH ₂ CH=CH ₂
86	<i>p</i> -tol	H	H
87	H	<i>p</i> -tol	H

TABLA 3.2.1.



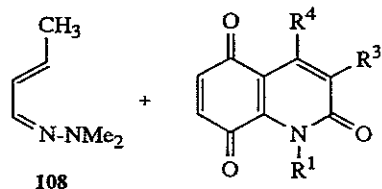
	R ¹	R ³	R ⁴	Método	Rto (%)
109	H	CH ₃	CH ₃	A	76
111	H	CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₃	B	68
112	H	H	CH ₂ -CH ₃	A	70#
115	H	H	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	A	49
				B	82
116	H	H	CH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	B	52
117	<i>p</i> -tol	H	H	B	52
120	H	<i>p</i> -tol	H	B	94



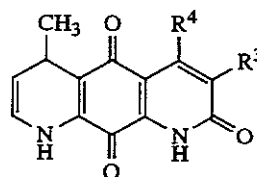
	R ¹	R ³	R ⁴	Rto (%)
110	H	CH ₃	CH ₃	11
-	-	-	-	-
113	H	H	CH ₂ -CH ₃	9
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
119	<i>p</i> -tol	H	H	9
-	-	-	-	-

El compuesto 112 se oxida rápidamente al compuesto 114.

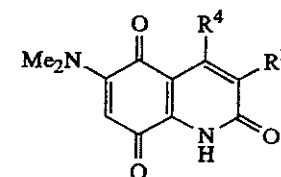
TABLA 3.2.2.



	R ¹	R ³	R ⁴
46	H	CH ₃	CH ₃
48	H	H	CH ₂ -CH ₃
49	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃
86	<i>p</i> -tol	H	H
87	H	<i>p</i> -tol	H



	R ¹	R ³	R ⁴	Método	Rto (%)
121	H	CH ₃	CH ₃	A	32
				B	70
122	H	H	CH ₂ -CH ₃	A	29
				B	84
123	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	A	32
				B	92
125	<i>p</i> -tol	H	H	B	80
126	H	<i>p</i> -tol	H	B	64*



	R ³	R ⁴	Método	Rto (%)
110	CH ₃	CH ₃	A	42
			B	6
113	H	CH ₂ -CH ₃	A	59
			B	0
124	H	C ₃ H ₇	A	50
			B	0

* El compuesto dihidro es inestable y se aromatiza espontáneamente durante el aislamiento a 126.

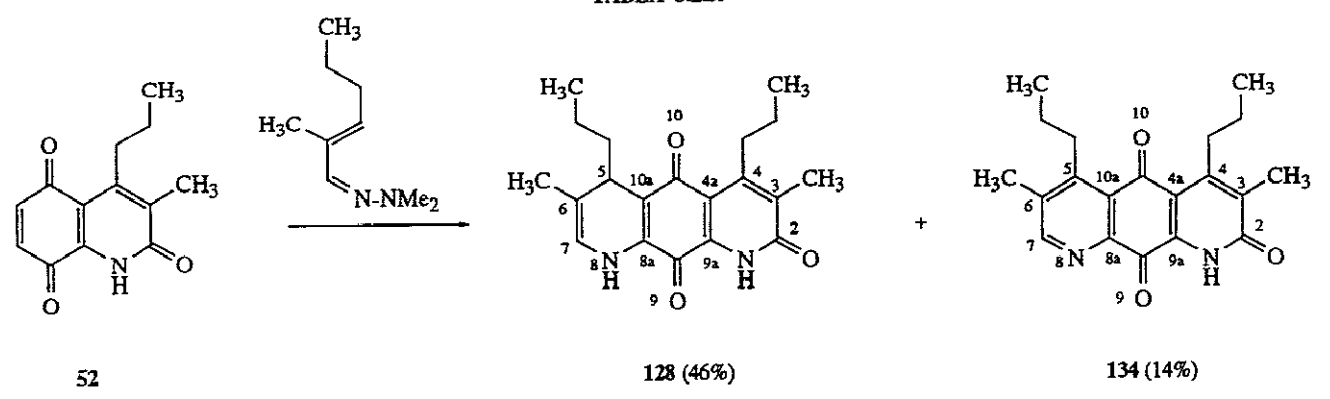


TABLA 3.2.3.

Los 5,8-dihidro diazaantraceno-2,9,10-trionas sustituidas en posición 5, a diferencia de sus isómeros de sustitución en 6, son estables²⁵. Su transformación en los correspondientes sistemas aromáticos tuvo que realizarse en condiciones oxidativas. Se han empleado tres tipos de reacciones de oxidación (esquema 3): a) por el oxígeno del aire en condiciones neutras y a alta temperatura; b) oxidación por el aire en medio básico y a temperatura ambiente, y c) oxidación con una suspensión de dióxido de manganeso en diclorometano a temperatura ambiente, que resultó ser el método de elección.



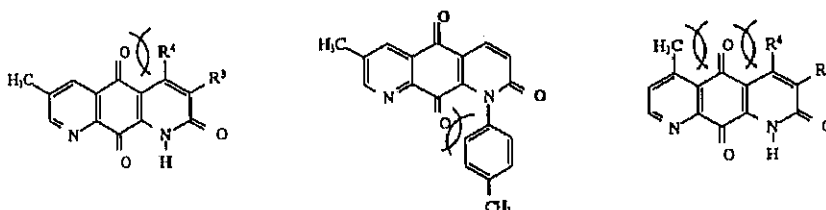
Pdto. de partida	R ¹	R ³	R ⁴	Método*	Pdto. final	Rto (%)
121	H	CH ₃	CH ₃	B	129	74
122	H	H	CH ₂ -CH ₃	A	131	82
123	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	C	132	92
125	<i>p</i> -tol	H	H	C	133	94

*Método A: Xileno, 3 h, 145 °C.
 Método B: NaOH 10 %, t. a., 30 min
 Método C: MnO₂, CH₂Cl₂, t. a., 30 min-24 h

Esquema 3

Las reacciones hetero Diels-Alder realizadas fueron normalmente regioselectivas, de acuerdo con la experiencia previa de nuestro grupo en reacciones similares²⁶, conduciendo únicamente a la estructura de 1,8-diazaantraceno-2,9,10-triona.

25 En ocasiones se han aislado pequeñas cantidades de dihidro derivados en los que R⁵ = H, pero son inestables y rápidamente se aromatizan, con excepción del caso en que R¹ = *p*-CH₃-C₆H₄. Estas diferencias se pueden atribuir a la interacción entre R⁵ y C₁₀=O o bien entre R¹ y C₉=O en la estructura aromática.



26 a) C. Gesto, E. de la Cuesta, C. Avendaño, *Tetrahedron*, **45**, 4477 (1989). b) J. M. Pérez, C. Avendaño, J. C. Menéndez, *Tetrahedron*, **51**, 6573 (1995).

Síntesis de 1,8-diazaantraceno-2,9,10-trionas.

La regioselectividad de este proceso contrasta con lo encontrado para la 5,8-quinolinaquinona²⁷, y puede atribuirse a dos circunstancias:

a) La deficiencia electrónica creada en el carbonilo C₈ como consecuencia de su conjugación con el grupo C₂=O y de la existencia de un enlace de hidrógeno intramolecular con N¹-H^{3a}.

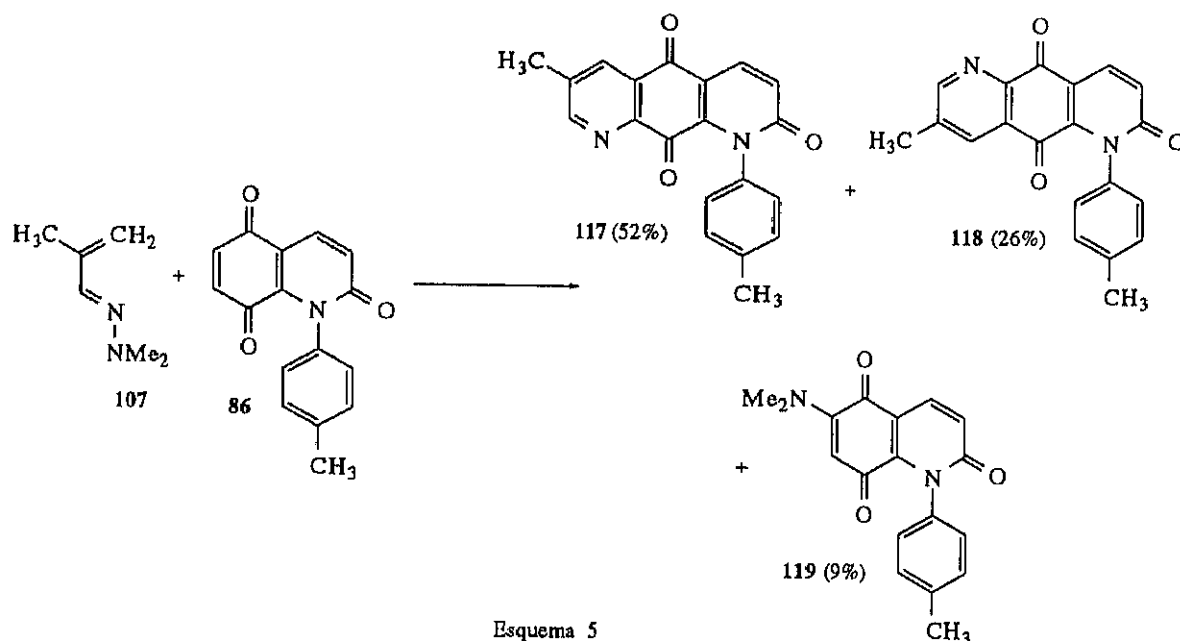
b) La conjugación del carbonilo en C₅ con el nitrógeno lactámico.

La conjunción de ambos factores hace que el fragmento C₆=C₇-C₈=O se comporte como un sistema carbonílico aislado y altamente electrón-deficiente, lo cual dirige la cicloadición hacia su extremo "electrófilo" en C₆ (esquema 4).



Esquema 4

Sin embargo, la reacción de la 1-(*p*-tolil)-1-*H*-2,5,8-quinolinatriona (**86**) con el dieno **107** permitió aislar, junto con el aducto esperado (**117**), cantidades importantes de su regioisómero derivado de 1,5-diazaantraceno-2,9,10-triona (**118**) (**117**:**118** = 2:1) (esquema 5).



Esquema 5

27 a) C. Gesto., Tesis doctoral, Universidad Complutense de Madrid, 1991. b) M. Villacampa, J. M. Pérez, C. Avendaño, J. C. Menéndez, *Tetrahedron*, 50, 10047 (1994).

La presencia de un grupo arilo en la posición 1 de la quinona **86** puede alterar el segundo de los efectos comentados como consecuencia de la cesión parcial de la carga del nitrógeno hacia el anillo aromático. Puede razonarse también que la presencia de un sustituyente en la posición 1 debe afectar a la coplanaridad del sistema de carbostirilquinona, dificultando los efectos conjugativos descritos anteriormente²⁸, y, por último, que la pérdida del enlace N¹-H puede ser también perjudicial para la regioselectividad (esquema 6).

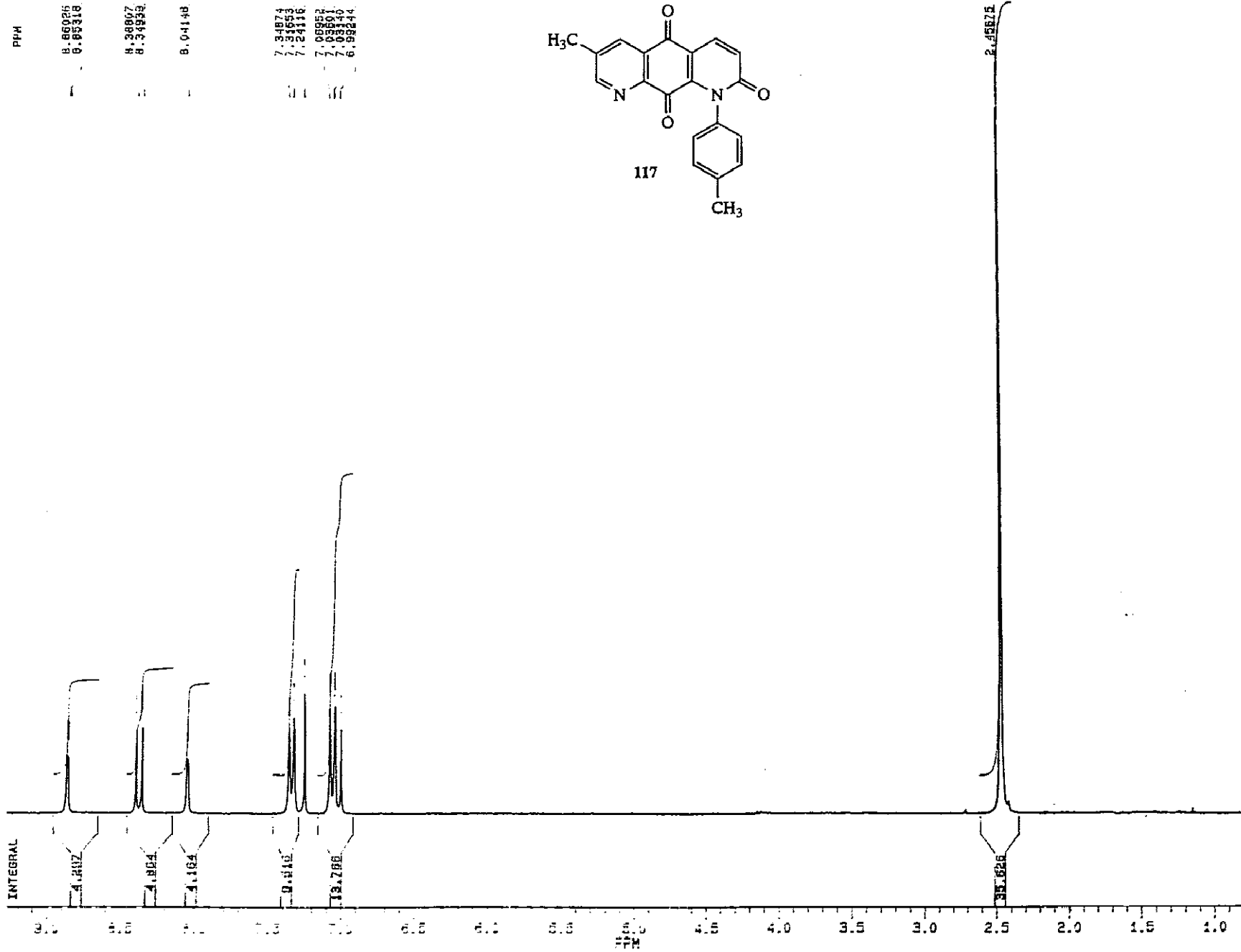


Esquema 6

A continuación se reproducen los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN de los compuestos **117** y **125** elegidos como representantes de las 1,8-diazaantraceno-2,9,10-trionas y de sus 5,8-dihidro derivados, respectivamente. Los datos espectrocópicos de ¹H-RMN y ¹³C-RMN de los aductos de Diels-Alder sintetizados se resumen en las tablas 3.2.4-3.2.6.

²⁸ Un efecto similar puede explicar el aislamiento de una traza del compuesto **130** tras la reacción de la quinona **46** y el dieno **108**, seguida de oxidación.





AA240S.114
DATE 25-4-95

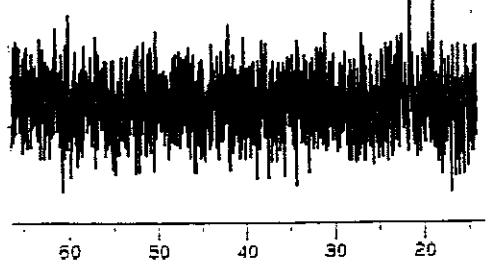
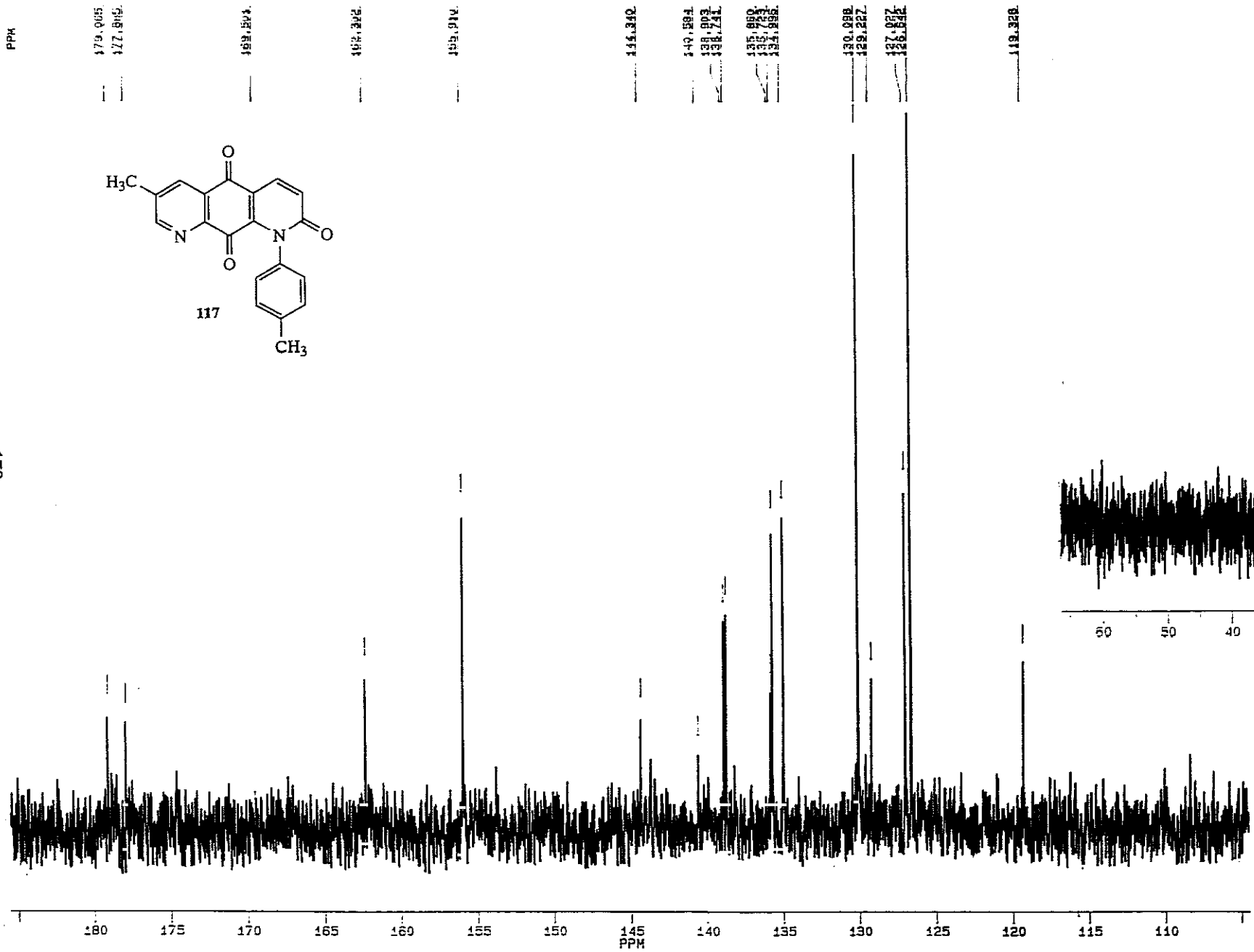
SF 250.133
SY 250.0
O1 4311.814
SI 32768
TD 32768
SW 5000.000
HZ/PT .305

PW 7.0
RD 0.0
AB 3.277
RG 64
NS 16
TE 297

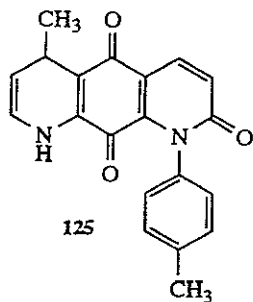
FW 6300
O2 2714.499
DP 63L P0

LB .300
GB 0.0
CX 35.00
CY 20.00
F1 9.271P
F2 .821P
HZ/CM 60.390
PPM/CM .241
SR 2859.13

Synthesis de 1,8-diazantraceno-2,9,10-trione.



PPM

177.406
177.396141.711
141.701
141.691
141.681138.182
138.172
138.162
138.152114.897
114.887
114.87777.818
77.808
77.798
77.78826.054
26.044
26.034
26.024

AA0215.105
AU PROG:
X02.AU
DATE 4-6-95

SF 62.896
SY 62.0
O1 2268.997
SI 65536
TD 65536
SN 15625.000
HZ/PT .477

PW 0.0
RD 0.0
AQ 2.097
RG 400
NS 16000
TE 297

FW 19600
O2 3871.265
DP 17H D0

LB .600
GB 0.0
CX 35.00
CY 20.00
F1 210.004P
F2 -4.996P
HZ/CM 386.361
PPM/CM 6.143
SR -4050.53

Synthesis de 1,8-diazamtraceno-2,9,10-trionas.

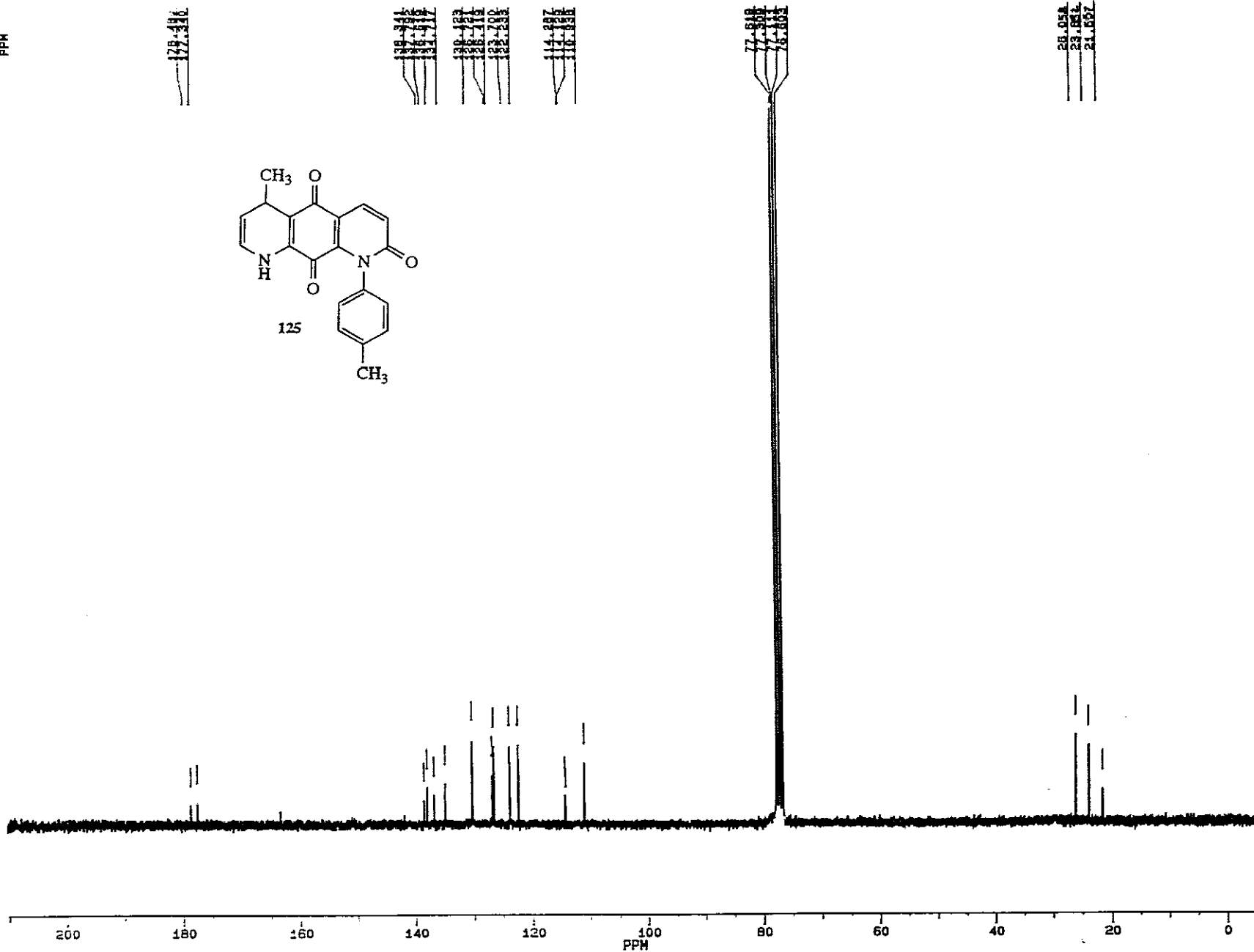
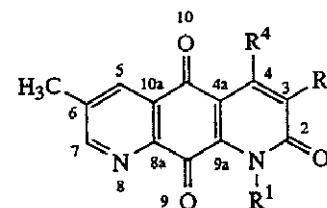


TABLA 3.2.4.a. Asignaciones de $^1\text{H-RMN}$ de las 1,8-diazantraceno-2,9,10-trionas no sustituidas en C_5 (en CDCl_3 ; J en Hz).

Compuesto	R^1	R^3	R^4	R^6	R^7
109	H	CH_3	CH_3	CH_3	H
111	H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2$	CH_3	CH_3	H
112	H	H	C_2H_5	CH_3	H
114	H	H	COCH_3	CH_3	H
115	H	H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CH}_2$	CH_3	H
116	H	H	$\text{CH}_2\text{=CH-(CH}_2)_2$	CH_3	H
117	<i>p</i> -Tol	H	H	CH_3	H
118	<i>p</i> -Tol	H	H	H	CH_3
120	H	<i>p</i> -Tol	H	CH_3	H



Comp.	NH	$\text{C}_3\text{-H}$	$\text{C}_4\text{-H}$	$\text{C}_5\text{-H}$	$\text{C}_6\text{-H}$	$\text{C}_7\text{-H}$	$\text{C}_8\text{-H}$	$\text{C}_6\text{-CH}_3$	$\text{C}_7\text{-C}$	R^1			R^3	R^4
										$\text{C}_{2,6}\text{-H}$	$\text{C}_{3,5}\text{-H}$	$\text{CH}_3\text{-Ar}$		
109	9,71 (sa)	-	-	8,30 (d, $J=1,6$)	-	8,84 (d, $J=1,6$)	-	2,55 (s)	-	-	-	-	2,26 (d, $J=0,6$; CH_3)	2,67 (d, $J=0,6$; CH_3)
111	9,72 (sa)	-	-	8,29 (s)	-	8,84 (s)	-	2,55 (s)	-	-	-	-	4,14 (s, CH_2); 7,24 (sa, Ph-H)	2,70 (s)
112	9,71 (sa)	6,75 (s)	-	8,33 (d, $J=1,7$)	-	8,87 (d, $J=1,7$)	-	2,58 (s)	-	-	-	-	-	-
114	9,83 (sa)	6,66 (s)	-	8,33 (sa)	-	8,92 (sa)	-	2,59 (s)	-	-	-	-	-	2,57 (s, CO-CH_3)
115	9,75 (sa)	6,67 (s)	-	8,39 (s)	-	8,90 (s)	-	2,60 (s)	-	-	-	-	-	-
116	<i>a</i>	7,32 (s)	-	8,54 (s)	-	9,12 (s)	-	2,44 (s)	-	-	-	-	-	3,17 (t deform., $J=8,1$ y 7,2; $\text{C}_1\text{-H}$); 2,76 (t deform., $J=7,5$ y 6,7; $\text{C}_2\text{-H}$); 6,08 (ddt, $J=$ 16,8; 10,3 y 6,7; $\text{C}_3\text{-H}$); <i>b</i>
117	-	7,01 (d, $J=9,7$)	8,37 (d, $J=9,7$)	8,04 (d, $J=1,7$)	-	8,86 (d, $J=1,8$)	-	2,46 (s)	-	7,05 (d, $J=8,3$)	7,33 (d, $J=8,1$)	2,46 (s)	-	-
118	-	7,00 (d, $J=9,8$)	8,26 (d, $J=9,6$)	-	8,76 (sa)	-	8,27 (sa)	-	2,51 (s)	7,04 (d, $J=8,6$)	7,29 (d, $J=8,1$)	2,41 (s)	-	-
120	9,70 (sa)	-	8,23 (s)	8,35 (d, $J=1,7$)	-	8,88 (d, $J=1,7$)	-	2,39 (s)	-	-	-	-	7,27 (d, $J=8,3$; $\text{C}_2\text{-H}$); 7,22 (d, $J=8,2$; $\text{C}_3\text{-H}$); 2,57 (s, $\text{C}_4\text{-CH}_3$)	-

a No se detecta

b La señal debida a $\text{C}_4\text{-H}$ no se detecta, por quedar oculta bajo la señal del agua disuelta en la piridina. En CDCl_3 aparece como sigue: 5,06 (d, $J=17,2$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}_{trans}$), 5,02 (d, $J=10,3$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}_{cis}$) ppm

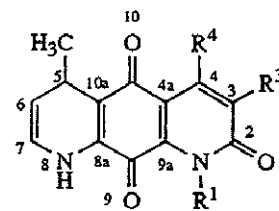
TABLA 3.2.4.b. Asignaciones de ^{13}C -RMN de las 1,8-diazaantraceno-2,9,10-trionas no sustituidas en C_5 (en CDCl_3)

Comp.	C_2	C_3	C_4	C_{4a}	C_5	C_6	C_7	C_8	C_{8a}	C_9	C_{9a}	C_{10}	C_{10a}	R^1	R^3	R^4	CH_3 - $\text{C}_{6(7^*)}$
109	162,92	140,42	148,31	116,65	α	145,58	155,69	-	146,07	182,95	141,33	178,31	128,23	-	13,74 (CH_3)	19,29 (CH_3)	19,88
111	160,59	138,18*	147,63	116,05	135,22	140,46	155,28	-	143,63	181,26	138,33*	176,33	130,89	-	32,23 (CH_2); 138,76* (C_1); 128,59# ($\text{C}_{2,\delta}$); 128,34# ($\text{C}_{3,\delta}$); 126,41 (C_4)	18,45 (CH_3)	19,21
112	162,15	125,64	156,31	114,71	135,60	143,75	154,94	-	144,81	181,31	139,66	177,39	130,35	-	-	26,53 (C_1); 12,40(C_2)	16,98
114	162,49	122,31	152,16	113,47	134,90	143,47	155,33	-	145,40	180,03	139,70	176,56	129,05	-	-	200,58 (COCH_3); 30,06 (CO-CH_3)	18,21
115	160,94	126,00	154,65	114,48	134,58	142,98	153,67	-	144,23	181,21	139,26	176,59	130,21	-	-	36,45 ($\text{C}_4\text{-CH}_2$); 35,56 (Ph-CH_2); 141,10 (C_1); 128,48* ($\text{C}_{2,\delta}$); 128,29* ($\text{C}_{3,\delta}$); 128,20 (C_4)	18,51
117	162,30	127,03	135,00*	119,33	135,72*	140,58	155,91	-	144,34	179,06	138,90#	177,88	129,23	-	21,34 ($\text{CH}_3\text{-C}_4$); 138,74# (C_1); 126,64 ($\text{C}_{2,\delta}$); 130,10 ($\text{C}_{3,\delta}$); 135,86 (C_4)	-	18,78
118	162,38	126,82	134,04*	118,30	-	155,60	141,90	135,16*	127,48	180,17	139,29#	176,31	145,80	-	21,42 ($\text{CH}_3\text{-C}_4$); 138,67# (C_1); 126,55 ($\text{C}_{2,\delta}$); 130,09 ($\text{C}_{3,\delta}$); 135,60 (C_4)	-	19,07*
120	160,32	139,28*	131,77	116,52	134,95	140,18	155,43	-	144,94	179,75	139,99*	175,84	129,48	-	21,39 ($\text{CH}_3\text{-C}_4$); 131,48 (C_1); 128,58 ($\text{C}_{2,\delta}$); 129,25 ($\text{C}_{3,\delta}$); 137,41* (C_4)	-	119,16

^a No se detecta

TABLA 3.2.5.a. Asignaciones de ^{13}C -RMN de las 5,8-dihidro-1,8-diazaantraceno-2,9,10-trionas (en piridina-d₅).

Compuesto	R ¹	R ³	R ⁴
121	H	CH ₃	CH ₃
122	H	H	C ₂ H ₅
123	H	H	C ₃ H ₇
125	<i>p</i> -Tol	H	H
128	H	CH ₃	C ₃ H ₇



Comp.	C ₂	C ₃	C ₄	C _{4a}	C ₅	C ₆	C ₇	C _{8a}	C ₉	C _{9a}	C ₁₀	C _{10a}	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
121	161,90	<i>a</i>	145,39	115,04*	26,22	107,88	124,07	138,18	184,28	134,47	177,11	114,26*	-	12,92 (CH ₃)	17,59 (CH ₃)	24,63 (CH ₃)	-
122	162,43	125,38	156,42	114,43	26,28	108,00	124,24	138,22	183,65	135,74	177,32	114,35	-	-	27,95 (C ₁); 14,30 (C ₂)	24,73 (CH ₃)	-
123	162,15	126,13	154,70	114,26	26,13	107,00	124,07	139,93	183,48	138,07	179,45	114,26	-	-	36,60 (C ₁); 23,28 (C ₂); 14,30 (C ₃)	24,56 (CH ₃)	-
125b	162,96	123,48	126,51	114,07#	26,06	110,72	122,02	136,40*	178,26	137,58*	177,12	113,91#	21,56 (CH ₃ -C ₄); 138,13* (C ₁); 126,20 (C _{2,6}); 129,91 (C _{3,5}); 134,50 (C ₄)	-	-	23,88 (CH ₃)	-
128b	161,22	134,20*	151,06	114,83	35,64*	116,00	119,37	136,47*	183,57	135,81*	175,97	112,56	-	12,82* (CH ₃)	35,89* (C ₁); 22,69 (C ₂); 14,66* (C ₃)	32,19 (C ₁); 18,89 ^o (C ₂); 14,44* (C ₃)	18,64 ^o (CH ₃)

a No se detecta.

b Espectro realizado en CDCl₃.

*, *, *, ^o y # Señales con asignaciones intercambiables.

TABLA 3.2.5.b. Asignaciones de ^1H -RMN de las 5,8-dihidro-1,8-diazaantraceno-2,9,10-trionas (en piridina- d_5 ; J en Hz).

Compuesto	NH	C ₃ -H	C ₄ -H	C ₅ -H	C ₆ -H	C ₇ -H	C ₈ -H	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
121	9,99 (sa)	-	-	4,09 (m)	5,14 (t, $J = 6,1$)	6,63 (dd, $J = 7,6$ y 4,5)	-	-	2,47 (s, CH ₃)	2,80 (s, CH ₃)	1,49 (d, $J = 6,5$; CH ₃)	-
122	10,12 (sa)	6,98 (s)	-	4,08 (cd, $J = 6,4$ y 6,5)	5,13 (dd, $J = 7,5$ y 4,8)	6,65 (dd, $J = 7,6$ y 4,5)	-	-	-	3,29 (m, C ₁ -H); 1,34 (t, $J = 6,5$; C ₂ -H)	1,46 (d, $J = 6,5$; CH ₃)	-
123	10,10 (sa)	6,98 (s)	-	4,08 (cd, $J = 6,4$ y 6,5)	5,13 (m)	6,64 (dd, $J = 7,6$ y 4,5)	-	-	-	3,24 (m, C ₁ -H); 1,79 (sext, $J = 7,4$; C ₂ -H); 1,15 (t, $J = 7,3$; C ₃ -H)	1,47 (d, $J = 6,6$; CH ₃)	-
125 ^b	6,79	6,79 (d, $J = 9,6$)	8,01 (d, $J = 9,6$)	3,48-3,43 (m)	4,92 (m)	6,10 (dd, $J = 7,7$ y 4,4)	-	7,28 (d, $J = 7,9$; C _{2,6} -H); 6,97 (d, $J = 7,3$; C _{3,5} -H); 2,42 (s, C ₄ -CH ₃)	-	-	0,98 (d, $J = 6,6$; CH ₃)	-
128 ^b	9,79 (sa)	-	-	3,62 (t, $J = 4,7$)	-	6,06 (d, $J = 4,2$)	6,64 (sa)	-	2,23 (s, CH ₃)	3,21-2,95 (m, C ₁ -H); 1,51-1,42 (m, C ₂ -H); 1,06 (t, $J = 7,1$; C ₃ -H)	1,34-1,24 (m, C ₁ -H); 1,51-1,42 (m, C ₂ -H); 0,94-0,76 (m, C ₃ -H)	1,74 (s, CH ₃)

^b Espectro realizado en CDCl₃.

	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁸
126	H	<i>p</i> -Tol	H	CH ₃	H	-
129	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	-
130	H	CH ₃	CH ₃	-	H	CH ₃
131	H	H	C ₂ H ₅	CH ₃	H	-
132	H	H	C ₃ H ₇	CH ₃	H	-
133	<i>p</i> -Tol	H	H	CH ₃	H	-
134	H	CH ₃	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	CH ₃	-

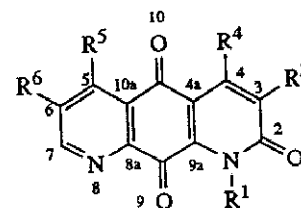


TABLA 3.2.6.a. Asignaciones de ¹³C-RMN de los 1,8-diazaantraceno-2,9,10-trionas sustituidas en 5 y 6 (en CDCl₃).

Comp.	C ₂	C ₃	C ₄	C _{4a}	C ₅	C ₆	C ₇	C _{8a}	C ₉	C _{9a}	C ₁₀	C _{10a}	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
129	160,63	136,05	145,91	117,70	151,01	132,38	152,91	146,86	183,88	136,99	172,58	129,62	-	13,18 (CH ₃)	18,00 (CH ₃)	22,55 (CH ₃)	-
131	160,53	129,96	157,44	116,57	151,44	132,76	153,19	146,98	183,19	139,13	177,08	129,45	-	-	27,90 (C ₁); 13,79 (C ₂)	22,94 (CH ₃)	-
132	160,61	127,78	155,80	116,61	151,38	132,61	153,08	147,07	183,08	139,26	176,92	^a	-	-	36,50 (C ₁); 22,76* (C ₂); 13,99 (C ₃)	22,84* (CH ₃)	-
133	162,16	126,42	135,26	117,81	150,23	130,70	153,49	147,64	179,87	135,63	179,30	128,69	21,54 (CH ₃ -C ₄); 138,73 (C ₁); 126,87 (C _{2,6}); 129,87 (C _{3,5}); 130,78 (C ₄)	-	-	22,88 (CH ₃)	-
134	160,96	136,08*	152,82	117,97	149,93	136,35*	154,20	145,36	184,26	139,57	177,08	129,55	-	12,73 (CH ₃)	32,07* (C ₁); 22,65 ^o (C ₂); 14,58* (C ₃)	31,68* (C ₁); 22,58 ^o (C ₂); 14,38* (C ₃)	17,25 (CH ₃)

^a No se detecta

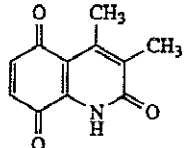
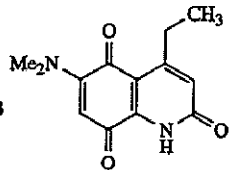
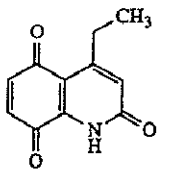
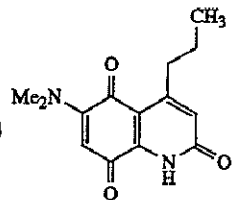
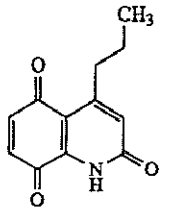
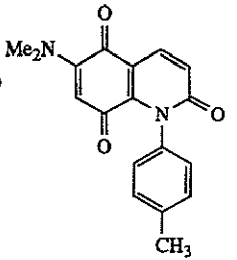
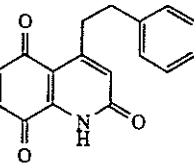
*, *, ^o, * señales con asignaciones intercambiables.

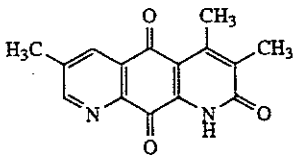
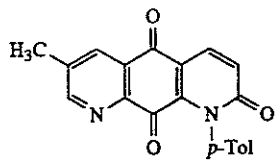
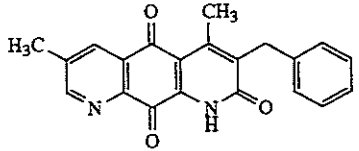
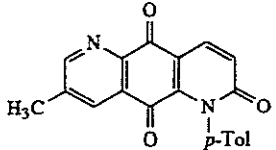
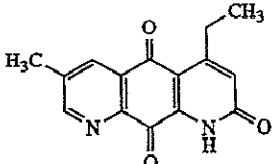
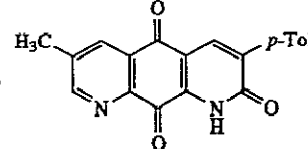
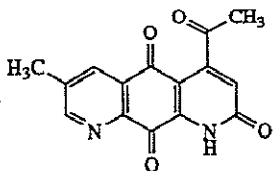
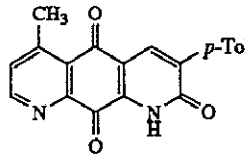
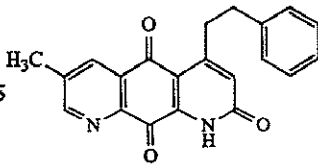
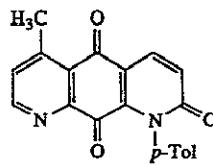
4 - ACTIVIDAD BIOLÓGICA.

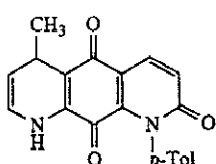
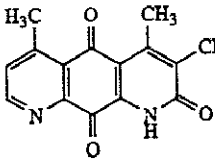
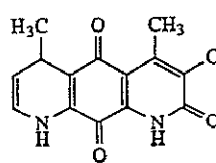
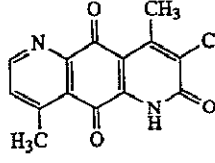
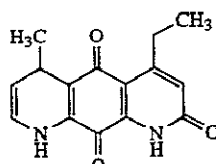
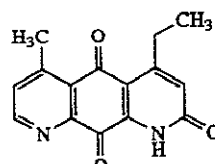
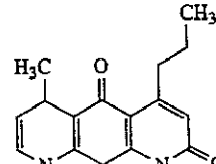
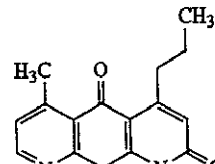
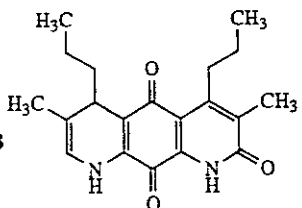
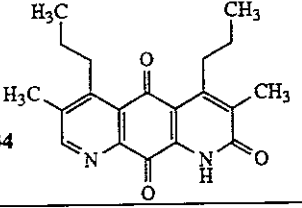
4.- ACTIVIDAD BIOLÓGICA.

Las pruebas de actividad biológica han sido realizadas en los laboratorios Pharmamar bajo la dirección de la Dra. Dolores García Grávalos. Los ensayos se han realizado sobre cultivos celulares de linfoma de ratón (P-388), carcinoma de pulmón humano (A-549), carcinoma de colon humano (HT-29) y melanoma humano (MEL-28). Prácticamente la totalidad de los productos ensayados han demostrado una excelente actividad antitumoral *in vitro*. Los resultados de estos ensayos se representan en las páginas siguientes.

Así mismo, con el fin de determinar el mecanismo de la acción antitumoral, se han realizado ensayos bioquímicos sobre diversas enzimas: no observándose una especial afinidad por ninguna de ellas.

COMPUESTO	P-388	A-549	HT-29	COMPUESTO	P-388	A-549	HT-29	MEL-28		
46		9,85	9,85	9,85	113		20,32	4,06	10,16	4,06
48		9,85	9,85	24,63	124		19,23	9,61	19,23	9,61
49		11,51	11,52	23,04	119		32,47	16,23	32,47	16,23
50		8,96	8,96	17,92						

COMPUESTO		P-388	A-549	HT-29	MEL-28	COMPUESTO		P-388	A-549	HT-29	MEL-28
109		3,73	0,37	1,87	0,37	117		0,76	0,76	0,76	0,76
111		14,5	0,29	2,9	0,29	118		7,57	1,51	7,57	1,51
112		3,73	0,17	0,75	0,37	120		1,52	0,30	1,52	0,30
114		8,87	3,54	8,87	3,54	126		3,03	0,30	0,36	0,30
115		2,91	0,15	1,45	0,15	133		3,03	1,51	0,30	0,30

COMPUESTO	P-388	A-549	HT-29	MEL-28	COMPUESTO	P-388	A-549	HT-29	MEL-28
 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)c3c(c2)c(=O)c4c3c[nH]4C5=CC=C(C)N5</chem>	3,01	3,01	3,01	3,01	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)c3c(c2)c(=O)c4c3c[nH]4C5=CC=C(C)N5</chem>	9,26	0,37	1,85	0,37
 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)c3c(c2)c(=O)c4c3c[nH]4C5=CC=C(C)N5</chem>	9,26	0,37	1,85	0,37	 <chem>Cc1ccc2c(c1)c(=O)c3c(c2)c(=O)c4c3c[nH]4C5=CC=C(C)N5</chem>	37,03	3,70	9,26	3,70
 <chem>CCCc1ccc2c(c1)c(=O)c3c(c2)c(=O)c4c3c[nH]4C5=CC=C(C)N5</chem>	3,70	0,93	1,85	1,85	 <chem>CCCc1ccc2c(c1)c(=O)c3c(c2)c(=O)c4c3c[nH]4C5=CC=C(C)N5</chem>	3,70	0,37	0,93	0,37
 <chem>CCCc1ccc2c(c1)c(=O)c3c(c2)c(=O)c4c3c[nH]4C5=CC=C(C)N5</chem>	1,76	0,42	1,76	0,42	 <chem>CCCc1ccc2c(c1)c(=O)c3c(c2)c(=O)c4c3c[nH]4C5=CC=C(C)N5</chem>	8,87	0,35	3,54	0,35
 <chem>CCCc1ccc2c(c1)c(=O)c3c(c2)c(=O)c4c3c[nH]4C5=CC=C(C)N5</chem>	1,76	0,88	1,76	1,76	 <chem>CCCc1ccc2c(c1)c(=O)c3c(c2)c(=O)c4c3c[nH]4C5=CC=C(C)N5</chem>	1,78	0,44	0,44	0,88

De los resultados de las tablas anteriores puede deducirse que en general los aductos de tres ciclos presentan una mayor actividad que los derivados de quinolinaquinona de dos ciclos y éstos mayor que los productos de adición de la dimetilamina a los sistemas de 2(1*H*)-quinilinatrina.

La presencia de sustituyentes en posición 1 disminuye la actividad así como la selectividad.

Los compuestos aromatzados son más activos que los derivados de 5,8-dihidro-1,8-diazaantraceno-2,9,10-trionas.

En general presentan una mayor actividad sobre tumores sólidos, más difíciles de tratar por componerse de células de crecimiento más lento que sobre los difusos.

Actividad biológica.

5 - PARTE EXPERIMENTAL.

Los puntos de fusión se han determinado en capilar abierto, empleando un aparato de inmersión Büchi, o un microscopio "Reichert" modelo 723 con platina calentadora, y figuran sin corregir.

Los microanálisis por combustión se han obtenido en el Servicio de Microanálisis Elemental de la Universidad Complutense, utilizando un analizador elemental Perkin Elmer 2400 CHN.

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

a) Infrarrojo: Perkin Elmer 283, Perkin Elmer 577, Perkin Elmer Paragon 1000 y Buck Instruments 500, con las muestras sólidas en forma de comprimidos (bromuro potásico) o líquidas en pastillas de cloruro sódico.

b) ¹H-RMN: Hitachi-Perkin Elmer R-24 B (60 MHz), Bruker AC-250 (250 MHz) y Varian VXR-300 (300 MHz), en solución en CDCl₃, d₆-DMSO y d₅-piridina, con TMS como patrón interno.

c) ¹³C-RMN: Bruker AC-250 (62,9 MHz) y Varian VXR-300 (75,4 MHz), en solución en CDCl₃, d₆-DMSO y d₅-piridina.

d) Masas: Hewlett-Packard 5989A, con introducción directa de las muestras en la cámara de ionización y por impacto electrónico (potencial de ionización, 70 eV).

Para el seguimiento de las reacciones por cromatografía en capa fina se emplearon placas Scharlau Cf 530, con indicador fluorescente, utilizando para visualizar las manchas una lámpara Camag UV-II (254 y 366 nm), o bien agentes de revelado como el reactivo Dragendorff¹, o cloruro de paladio al 5 %. Las separaciones por cromatografía líquida preparativa se llevaron a cabo en columnas de gel de sílice SDS 60 ACC y Scharlau Ge 048, empleando la técnica "flash"².

¹ E. Stahl (ed.), *Thin-Layer Chromatography. A Laboratory Handbook*. Springer Verlag (1969).

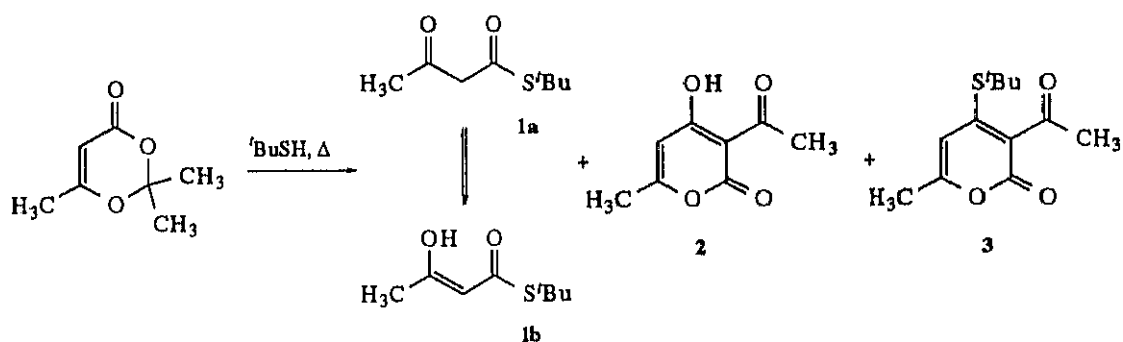
² L. M. Harwood, C. J. Moody. *Experimental Organic Chemistry. Principles and Practice*. Blackwell (1989).

Parte experimental.

Todos los reactivos empleados son de procedencia comercial (Panreac, Probus, Scharlau, Merck, Fluka, Aldrich) y se han empleado sin purificar, salvo que se indique lo contrario. Los disolventes se han purificado por los procedimientos habituales³. La expresión "éter de petróleo" se refiere a la fracción de punto de ebullición 40-60 °C.

³ D. D. Perrin, W. L. F. Armarego. *The Purification of Laboratory Chemicals*, 3^a ed. Pergamon Press (1988).

* 3-Oxotiobutanoato de *S*-tercbutilo (1)



Una solución de 2,2,6-trimetil-4*H*-1,3-dioxin-3-ona (20 g; 0,14 mol) recientemente destilada (70 °C, 1 torr) en *t*butiltiol (12,6 g; 0,14 mol) se mantuvo a reflujo durante doce horas en un baño de aceite a 120 °C, con adiciones periódicas de *t*butiltiol (6 g en total) a intervalos de 4 h para compensar las pérdidas por evaporación. El exceso de tiol se destila a baja presión y el residuo se purifica por destilación en horno de bolas (90 °C; 0,7 torr, lit⁴, 95-100 °C; 0,9 torr) o por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo-éter etílico (95:5). Se obtienen 24,3 g (90 %) de 1, en forma de un aceite de color ámbar.

Cuando se utilizaron cantidades equimoleculares de los productos de partida, se obtuvo, después de una cromatografía en columna del crudo de reacción en las condiciones descritas anteriormente, un 78 % de 1, un 10% de 3-acetil-4-hidroxi-6-metil-2-piranona (ácido dehidroacético, 2) y un 7 % de 3-acetil-4-*terc*butiltio-6-metil-2-piranona (3).

4 C. M. J. Fox, S. V. Ley, *Org. Synth.*, 66, 108 (1987).

Parte experimental.

Datos de 1:



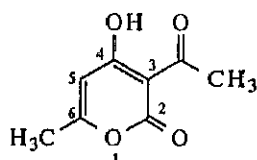
Punto de ebullición: 90 °C; 0,7 torr; lit⁴, 95-100 °C; 0,9 torr.

IR (NaCl): 1725 (C=O; **1a**), 1675 (^tBuS-C=O; **1a**) y 1620 (C=C; **1b**) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz, 70 % tautómero *oxo* (**1a**), 30 % tautómero *enol* (**1b**)) δ: 12,90 (s, 1H, OH, **1b**); 5,35 (s, 1H, C₂-H, **1b**); 3,58 (s, 2H, C₂-H, **1a**); 2,26 (s, 3H, C₄-H, **1a**); 1,90 (s, 3H, C₄-H, **1b**); 1,51 (s, 9H, ^tBu, **1b**); 1,48 (s, 9H, ^tBu, **1a**) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 200,05 (C₃, **1a**); 195,87 (C₃, **1b**); 192,38 (C₁, **1a**); 172,76 (C₁, **1b**); 100,01 (C₂, **1b**); 58,95 (C₂, **1a**); 48,77 (C(CH₃)₃, **1a**); 47,87 (C(CH₃)₃, **1b**); 29,95 y 29,94 (C(CH₃)₃, **1b** y C₄, **1a**); 29,37 (C(CH₃)₃, **1a**); 20,84 (C₄, **1b**) ppm.

Datos de 2:



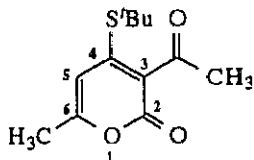
Punto de fusión: 110-112 °C (hexano). Lit⁵ 111-113 °C.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 5,93 (d, 1H, *J* = 0,9 Hz, C₅-H); 2,65 (s, 3H, COCH₃); 2,26 (d, 3H, *J* = 0,9 Hz, C₆-CH₃) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 205,15 (COCH₃); 180,94 (C₄); 168,96 (C₂); 161,13 (C₆); 101,32 (C₅); 99,72 (C₃); 30,02 (C₆-CH₃); 20,61 (COCH₃) ppm.

⁵ Catálogo de Aldrich (1994-95), pág. 440.

Datos de 3:



Análisis elemental:

-Calculado para $C_{12}H_{16}SO_3$, $M=240$: -C-60,00; H-6,66.

-Encontrado: -C-59,86; H-6,90.

Punto de fusión: 72-74 °C (éter de petróleo).

IR (KBr): 1660 y 1620 (C=O) cm^{-1} .

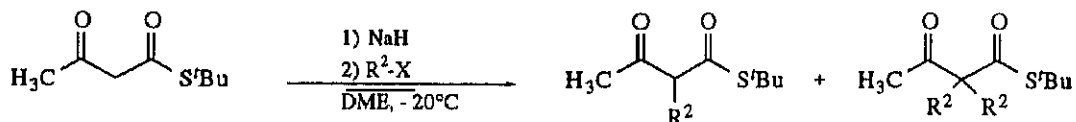
1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 6,13 (d, 1H $J = 1,2$ Hz, C_5 -H); 2,34 (s, 3H, $COCH_3$); 2,24 (d, 3H, $J = 1,2$ Hz, C_6 - CH_3); 1,55 (s, 9H, tBu) ppm.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 191,16 ($COCH_3$); 175,65 (C_2); 164,10 y 164,83 (C_4 y C_6); 126,88 (C_3); 114,29 (C_5); 49,20 ($C(CH_3)_3$); 29,49 ($C(CH_3)_3$); 19,45 y 18,08 (C_6 - CH_3 y $COCH_3$) ppm.

MS, m/z (%): 240 (M^+), 183, 150, 123, 95, 66.

5.1.- ALQUILACIÓN DE 3-OXOTIIBUTANOATO DE *S*-TERCBUTILO EN C₂.

Método general



- a) A una suspensión de 0,253-0,379 g (6,322-9,480 mmoles; 1,1 eq) de hidruro sódico al 60 %, lavado previamente con éter de petróleo anhidro (2 x 10 ml), en 30-40 ml de 1,2-dimetoxietano anhidro a -20 °C en atmósfera inerte, se adiciona gota a gota, con una cánula, una solución de 1-1,5 g (5,747-8,621 mmoles) de 3-oxotibutanoato de *S*-tercbutilo **1** en 5 ml de 1,2-dimetoxietano. La solución se agita durante 5-10 min dejando subir poco a poco la temperatura hasta 0 °C y a continuación se añaden 6,034-9,052 mmoles (1,05 eq) del haluro de alquilo correspondiente. Se deja agitando durante 14 h a temperatura ambiente y, pasado este tiempo, la mezcla de reacción se lava con una solución saturada de cloruro amónico (2 x 50 ml), la cual se extrae con éter etílico (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se unen y se lavan de nuevo con una solución saturada de cloruro sódico (2 x 50 ml), se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo-éter etílico (99:1). En algunos casos se obtienen pequeñas cantidades de un producto secundario procedente de la dialquilación de **1**.
- b) A una suspensión de 0,044-0,379 g (1,1-9,480 mmoles; 1,1 eq) de hidruro sódico al 60 %, lavado previamente con éter de petróleo anhidro (2 x 10 ml), en 3-12 ml de 1,2-dimetoxietano anhidro a -20 °C en atmósfera inerte, se adiciona gota a gota, con una cánula, una solución de 0,174-1,5 g (1-8,621 mmoles) de 3-oxotibutanoato de *S*-tercbutilo **1** en 1 ml de 1,2-dimetoxietano. La solución se agita durante 5-10 min dejando subir poco a poco la temperatura hasta 0 °C y a continuación se añaden 1,05-9,052 mmoles (1,05 eq) del haluro de alquilo correspondiente. Se deja agitando durante 14 h a temperatura ambiente y el aislamiento se realiza del mismo modo que en el método a.

5.1.1.- Alquilación con yoduro de metilo.

Datos de la reacción (método a):

Producto de partida (1): 0,20 g (1,15 mmoles).

Hidruro sódico al 60 %: 0,051 g (1,26 mmoles).

Yoduro de metilo: 0,171 g (1,21 mmoles).

Rendimiento: 0,203 g (94 %) de 4 (aceite).

Datos de la reacción (método b):

Producto de partida (1): 1,50 g (8,62 mmoles).

Hidruro sódico al 60 %: 0,379 g (9,48 mmoles).

Yoduro de metilo: 1,281 g (9,05 mmoles).

Rendimiento: 1,118 g (69 %) de 4 y 0,278 g (16 %) de 7 (aceites).

* 2-Metil-3-oxo-tiobutanoato de S-tercbutilo (4):



Análisis elemental:

-Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{SO}_2$, $M=188$: -C-57,46; H-8,56.

-Encontrado: -C-57,11; H-8,42.

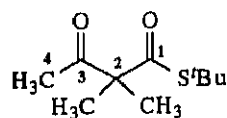
IR (NaCl): 1723 (C=O), 1670 ($^t\text{BuS-C=O}$) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz, 90 % tautómero *oxo* (4a), 10 % tautómero *enol* (4b)) δ : 13,97 (d, 1H, $J = 0,5$ Hz, OH, 4b); 3,66 (c, 1H, $J = 5,8$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$, 4a); 2,26 (s, 3H, $\text{C}_4\text{-H}$, 4a); 2,20 (s, 3H, $\text{C}_4\text{-H}$, 4b); 1,77 (s, 3H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$, 4b); 1,52 (s, 9H, ^tBu , 4a); 1,51 (s, 9H, ^tBu , 4b); 1,36 (d, 3H, $J = 6,0$ Hz, $\text{C}_2\text{-CH}_3$, 4a) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 202,77 (C_3); 197,13 (C_1); 62,64 (C_2); 48,68 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 29,52 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 28,16 (C_4); 13,28 ($\text{C}_2\text{-CH}_3$) ppm.

Parte experimental.

* 2,2-Dimetil-3-oxotiobutanoato de S-tercbutilo (7)



Análisis elemental:

-Calculado para $C_{10}H_{18}SO_2$, $M=202$: -C-59,37; H-8,97.

-Encontrado: -C-59,13; H-8,65.

IR (NaCl): 1724 (C=O), 1671 ($tBuS-C=O$) cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 2,16 (s, 3H, C_4 -H); 1,47 (s, 9H, tBu); 1,37 (s, 6H, $(CH_3)_2-C_2$) ppm.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 205,78 (C_3); 201,79 (C_1); 64,06 (C_2); 48,30 ($C(CH_3)_3$); 29,61 ($C(CH_3)_3$); 25,83 (C_4); 22,07 ($(CH_3)_2-C_2$) ppm.

5.1.2.- Alquilación con bromuro de bencilo.

Datos de la reacción (método a):

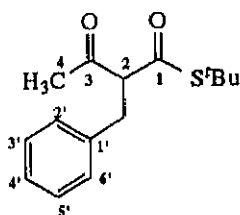
Producto de partida (1): 1,00 g (5,75 mmoles).

Hidruro sódico al 60 %: 0,253 g (6,32 mmoles).

Bromuro de bencilo: 1,032 g (6,03 mmoles).

Rendimiento: 1,450 g (96 %) de **5** (aceite).

*** 2-Bencil-3-oxo-tiobutanoato de S-tercbutilo (5):**



Análisis elemental:

-Calculado para $C_{15}H_{20}SO_2$, $M=264$: -C-68,14; H-7,62.

-Encontrado: -C-68,05; H-7,63.

IR (NaCl): 1740 (C=O), 1684 ($tBuS-C=O$) cm^{-1} .

1H -RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 7,27-7,11 (m, 5H, Ar-H); 3,86 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz, C₂-H); 3,12 (dd, 2H, $J = 1,9$ y 8,8 Hz, C₂-CH₂-); 2,15 (s, 3H, C₄-H); 1,38 (s, 9H, tBu) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 201,58 (C₃); 195,47 (C₁); 137,95 (C_{1'}); 129,05 (C_{2',6'}*); 128,60 (C_{3',5'}*); 126,74 (C_{4'}); 70,34 (C₂); 49,18 (C(CH₃)₃); 34,84 (C₂-CH₂); 29,59 (C(CH₃)₃); 29,48 (C₄) ppm.

Parte experimental.

Datos de la reacción (método b):

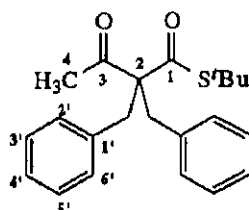
Producto de partida (1): 0,174 g (1 mmol).

Hidruro sódico al 60 %: 0,044 g (1,1 mmoles).

Bromuro de bencilo: 0,188 g (1,05 mmoles).

Rendimiento: 40 mg (42 %) de **8** (aceite).

*** 2,2-Dibencil-3-oxo-tiobutanoato de S-tercbutilo (8):**



Análisis elemental:

-Calculado para $C_{22}H_{26}SO_2$, $M=354$: -C-74,54; H-7,39.

-Encontrado: -C-74,38; H-7,38.

IR (NaCl): 1722 (C=O), 1667 ($tBuS-C=O$) cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 7,34-7,04 (m, 10H, Ar-H); 3,28 (c AB, 4H, $J = 12,0$ Hz, C_2-CH_2); 2,19 (s, 3H, C_4-H); 1,48 (s, 9H, tBu) ppm.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 204,88 (C_3); 200,57 (C_1); 136,09 ($C_{1'}$); 130,15 ($C_{2',6'}$); 128,35 ($C_{3',5'}$); 126,91 (C_4); 73,00 (C_2); 49,33 ($C(CH_3)_3$); 37,64 (C_2-CH_2); 29,70 ($C(CH_3)_3$); 27,92 (C_4) ppm.

5.1.3.- Alquilación con bromuro de alilo.

Datos de la reacción (método a):

Producto de partida (1): 1,00 g (5,75 mmoles).

Hidruro sódico al 60 %: 0,253 g (6,32 mmoles).

Bromuro de alilo: 0,730 g (6,03 mmoles).

Rendimiento: 0,775 g (63 %) de **6** y 0,189 g (13 %) de **9** (aceites).

Datos de la reacción (método b):

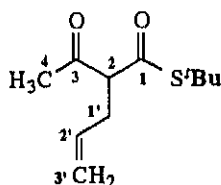
Producto de partida (1): 0,10 g (0,575 mmoles).

Hidruro sódico al 60 %: 25 mg (0,632 mmoles).

Bromuro de alilo: 73 mg (0,603 mmoles).

Rendimiento: 69 mg (56 %) de **6** y 41 mg (28 %) de **9**.

* 2-Acetil-4-tiopentenoato de *S*-tercbutilo (6):⁶



Análisis elemental:

-Calculado para C₁₁H₁₈SO₂, M=214: -C-61,64; H-8,46.

-Encontrado: -C-61,38; H-8,23.

IR (NaCl): 1720 (C=O), 1672 (^tBuS-C=O) cm⁻¹.

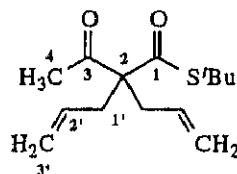
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 5,80-5,67 (ddt, 1H, *J* = 17,1; 10,2 y 6,6 Hz, C₂-H); 5,13 (dd, 1H, *J* = 17,4 y 1,8 Hz, C₃-H_{trans}); 5,07 (dd, 1H, *J* = 10,2 y 1,2 Hz, C₃-H_{cis}); 3,68 (t, 1H, *J* = 6,0 Hz, C₂-H); 2,62 (t, 2H, *J* = 6,3 Hz, C₁'-H); 2,26 (s, 3H, C₄-H); 1,50 (s, 9H, ^tBu) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 201,65 (C₃); 195,44 (C₁); 133,79 (C₂); 117,56 (C₃); 68,16 (C₂); 49,08 (C(CH₃)₃); 32,86 (C₂-CH₂); 29,51 (C(CH₃)₃); 28,85 (C₄) ppm.

⁶ Para facilitar la comparación de **6** con otros β-oxoésteres sintetizados, se mantiene la misma numeración pese a no ser la sistemática.

Parte experimental.

* 2-Acetil-2-alil-4-tiopentenoato de S-tercbutilo (9):6



Análisis elemental:

-Calculado para C₁₄H₂₂SO₂, M=254: -C-66,10; H-8,71.

-Encontrado: -C-66,23; H-8,51.

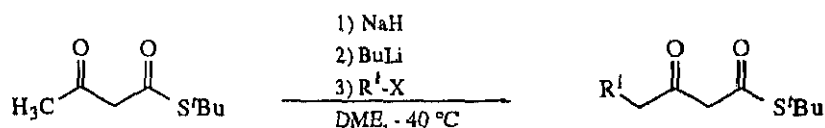
IR (NaCl): 1721 (C=O), 1672 (^tBuS-C=O) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 5,60-5,46 (ddt, 2H, J = 17,1; 9,7 y 7,3 Hz, C_{2'}-H); 5,04 (d, 2H, J = 17,5 Hz, C_{3'}-H_{trans}); 5,03 (d, 2H, J = 9,7 Hz, C_{3'}-H_{cis}); 2,58 (m, 4H, C_{1'}-H); 2,13 (s, 3H, C₄-H); 1,46 (s, 9H, ^tBu) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 203,71 (C₃); 199,47 (C₁); 131,70 (C_{2'}); 119,36 (C_{3'}); 70,82 (C₂); 48,86 (C(CH₃)₃); 35,42 (C₂-CH₂); 29,66 (C(CH₃)₃); 26,68 (C₄) ppm.

5.2.- ALQUILACIÓN DE 3-OXOTIIBUTANOATO DE S-TERCBUTILO EN C₄.

Método general:



A una suspensión de 0,253-0,758 g (6,322-18,965 mmoles; 1,1 eq) de hidruro sódico al 60 %, lavado previamente con éter de petróleo anhidro (2 x 10 ml), en 30-70 ml de 1,2-dimetoxietano anhidro a -20°C en atmósfera inerte, se adiciona gota a gota con una cánula una solución de 1-3 g (5,747-17,241 mmoles) de 3-oxotiobutanoato de S-tercbutilo (1) en 50 ml de 1,2-dimetoxietano. La solución se agita durante 5-10 min dejando subir poco a poco la temperatura hasta 0 °C. A continuación se enfría de nuevo hasta -40 °C y se añaden 3,95-11,85 ml de una solución 1,6 M de butil litio en hexano (6,322-18,965 mmoles; 1,1 eq) gota a gota, apreciándose desprendimiento de hidrógeno a la vez que la disolución va tomando un color rojo teja. Se mantiene la agitación hasta alcanzar -20 °C y se completa la formación del anión durante 10 min más a esta temperatura. Pasado este tiempo se vuelve a enfriar a -40 °C y se añaden 6,034-18,103 mmoles (1,05 eq) del haluro de alquilo correspondiente. Se continúa la agitación durante 30 min a 0 °C y a continuación se lava la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (2 x 50 ml) y se extrae con éter etílico (2 x 100 ml). La fase orgánica se lava de nuevo con una solución saturada de cloruro sódico (2 x 50 ml), se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo-éter etílico (99:1).

Parte experimental.

* 3-Oxotiopentanoato de S-tercbutilo (10):



Datos de la reacción:

Producto de partida (1): 1,50 g (8,62 mmoles).

Hidruro sódico al 60 %: 0,379 g (9,48 mmoles).

BuLi 1,6 M: 5,9 ml (9,48 mmoles).

Yoduro de metilo: 1,281 g (9,05 mmoles).

Rendimiento: 1,313 g (81 %) de **10** (aceite).

Datos de 10:

Análisis elemental:

-Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{SO}_2$, $M=188$: -C-57,44; H-8,51.

-Encontrado: -C-57,90; H-8,20.

IR (NaCl): 1724 (C=O, **10a**), 1678 (^tBuS-C=O, **10a**), 1615 (C=C; **10b**) cm^{-1} .

¹H-RMN (CDCl_3 , 300 MHz, 85 % tautómero *oxo* (**10a**), 15 % tautómero *enol* (**10b**)) δ : 12,89 (sa, 1H, OH, **10b**); 5,34 (s, 1H, C₂-H, **10b**); 3,56 (s, 2H, C₂-H, **10a**); 2,57 (c, 2H, $J = 7,2$ Hz; C₄-H, **10a**); 2,18 (c, 2H, $J = 7,5$ Hz, C₄-H, **10b**); 1,51 (s, 9H, ^tBu, **10b**); 1,48 (s, 9H, ^tBu, **10a**); 1,07 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, C₅-H, **10a** y **10b**) ppm.

¹³C-RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 202,90 (C₃, **10a**); 196,20 (C₃, **10b**); 192,70 (C₁, **10a**); 177,50 (C₁, **10b**); 98,54 (C₂, **10b**); 58,03 (C₂, **10a**); 48,94 (C(CH₃)₃, **10a**); 48,10 (C(CH₃)₃, **10b**); 36,39 (C₄, **10a**); 30,10 (C(CH₃)₃, **10b**); 29,53 (C(CH₃)₃, **10a**); 27,96 (C₄, **10b**); 10,38 (C₅, **10b**); 7,46 (C₅, **10a**) ppm.

* 3-Oxotiohexanoato de *S*-tercbutilo (11):



Datos de la reacción:

Producto de partida (1): 3,00 g (17,24 mmoles).

Hidruro sódico al 60 %: 0,758 g (18,96 mmoles).

BuLi 1,6 M: 11,85 ml (18,96 mmoles).

Bromuro de etilo: 1,972 g (18,10 mmoles).

Rendimiento: 2,577 g (74 %) de 11 (aceite).

Datos de 11:

Análisis elemental:

-Calculado para $C_{10}H_{18}SO_2$, $M=202$: -C-59,36; H-8,96.

-Encontrado: -C-58,96; H-8,62.

IR (NaCl): 1732 (C=O, 11a), 1684 ($tBuS-C=O$, 11a), 1624 (C=C, 11b) cm^{-1} .

1H -RMN (CDCl₃, 250 MHz, 81 % tautómero *oxo* (11a), 19 % tautómero *enol* (11b)) δ : 12,80 (sa, 1H, OH, 11b); 5,25 (s, 1H, C₂-H, 11b); 3,48 (s, 2H, C₂-H, 11a); 2,44 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz, C₄-H, 11a); 2,03 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz, C₄-H, 11b); 1,53 (sext, 2H, $J = 7,3$ Hz, C₅-H, 11a); 1,43 (s, 9H, tBu , 11b); 1,40 (s, 9H, tBu , 11a); 1,23-1,14 (m, 2H, C₅-H, 11b); 0,84 (t, 3H; $J = 7,4$ Hz, C₆-H, 11a y 11b) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 202,35 (C₃, 11a); 196,19 (C₃, 11b); 192,65 (C₁, 11a); 176,30 (C₁, 11b); 99,63 (C₂, 11b); 58,44 (C₂, 11a); 48,98 (C(CH₃)₃, 11a); 48,11 (C(CH₃)₃, 11b); 44,99 (C₄, 11a); 36,88 (C₄, 11b); 30,20 (C(CH₃)₃, 11b); 29,64 (C(CH₃)₃, 11a); 19,68 (C₅, 11b); 16,90 (C₅, 11a); 13,69 (C₆, 11b); 13,59 (C₆, 11a) ppm.

* 5-Fenil-3-oxopentanoato de S-tercbutilo (12):



Datos de la reacción:

Producto de partida (1): 1,50 g (8,62 mmoles)

Hidruro sódico al 60 %: 0,379 g (9,48 mmoles).

BuLi 1,6 M: 5,9 ml (9,48 mmoles).

Bromuro de bencilo: 1,547 g (9,05 mmoles)

Rendimiento: 2,094 g (92 %) de **12** (aceite).

Datos de 12:

Análisis elemental:

-Calculado para $C_{15}H_{20}SO_2$, $M=264$: -C-68,15; H-7,63.

-Encontrado: -C-68,47; H-7,86.

IR (NaCl): 1724 (C=O, **12a**), 1674 ($tBuS-C=O$, **12a**), 1616 (C=C; **12b**) cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$, 250 MHz, 89 % tautómero *oxo* (**12a**), 11 % tautómero *enol* (**12b**)) δ : 12,86 (sa, 1H, OH, **12b**); 7,19-7,08 (m, 5H, Ar-H, **12a** y **12b**); 5,25 (s, 1H, C_2 -H, **12b**); 3,47 (s, 2H, C_2 -H, **12a**); 2,80 (sa, 4H, C_4 -H y C_5 -H, **12a**); 2,35 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz, C_5 -H*, **12b**); 2,17 (m, 2H, C_4 -H* **12b**); 1,43 (s, 9H, tBu , **12b**); 1,38 (s, 9H, tBu , **12a**) ppm.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 201,51 (C_3 , **12a**); 196,42 (C_3 , **12b**); 192,58 (C_1 , **12a**); 175,04 (C_1 , **12b**); 140,69 (C_1 , **12a**); 140,63 (C_1 , **12b**); 128,63 ($C_{2'6'}$ *, **12a**); 128,44 ($C_{3'5'}$ *, **12a**); 128,38 ($C_{2'6'}$ y $C_{3'5'}$, **12b**); 126,38 (C_4 , **12a**); 126,30 (C_4 , **12b**); 99,95 (C_2 , **12b**); 58,60 (C_2 , **12a**); 49,17 ($C(CH_3)_3$, **12a**); 48,32 ($C(CH_3)_3$, **12b**); 44,70 (C_4 , **12a**); 36,87 (C_4 , **12b**); 32,49 (C_5 , **12b**); 30,26 ($C(CH_3)_3$, **12b**); 29,70 ($C(CH_3)_3$, **12a**); 29,49 (C_5 , **12a**) ppm.

* **3-Oxo-6-tioheptenoato de S-tercbutilo (13):**



Datos de la reacción:

Producto de partida (1): 1,50 g (8,62 mmoles).

Hidruro sódico al 60 %: 0,379 g (9,48 mmoles).

BuLi 1,6 M: 5,9 ml (9,48 mmoles).

Bromuro de alilo: 1,094 g (9,05 mmoles).

Rendimiento: 1,660 g (90 %) de **13** (aceite).

Datos de 13:

Análisis elemental:

-Calculado para $C_{11}H_{18}SO_2$, $M=214$: -C-61,64; H-8,46.

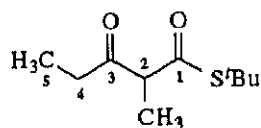
-Encontrado: -C-61,74; H-7,97.

IR (NaCl): 1724 (C=O, **13a**), 1674 ($^t\text{BuS-C=O}$, **13a**), 1615 (C=C; **13b**) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz, 79 % tautómero *oxo* (**13a**), 21 % tautómero *enol* (**13b**)) δ : 12,78 (sa, 1H, OH, **13b**); 5,70 (ddt, 1H, $J = 17,0$; 10,3 y 6,5 Hz, $\text{C}_6\text{-H}$, **13a** y **13b**); 5,24 (s, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$, **13b**); 4,99-4,86 (m, 2H, $J = 17,1$; 9,6 y 1,6 Hz, $\text{C}_7\text{-H}_{\text{cis y trans}}$, **13a** y **13b**); 3,48 (s, 2H, $\text{C}_2\text{-H}$, **13a**); 2,55 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$, **13a**); 2,23 (c, 2H, $J = 6,7$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$, **13a**); 2,15-2,08 (m, 4H, $J = 7,3$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$ y $\text{C}_5\text{-H}$, **13b**); 1,41 (s, 9H, ^tBu , **13b**); 1,37 (s, 9H, ^tBu , **13a**) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 201,22 (C_3 , **13a**); 196,00 (C_3 , **13b**); 192,29 (C_1 , **13a**); 175,09 (C_1 , **13b**); 136,48 (C_6 , **13b**); 136,43 (C_6 , **13a**); 115,46 (C_7 , **13b**); 115,29 (C_7 , **13a**); 99,53 (C_2 , **13b**); 58,18 (C_2 , **13a**); 48,78 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$, **13a**); 47,93 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$, **13b**); 41,88 (C_4 , **13a**); 34,06 (C_4 , **13b**); 29,96 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$, **13b**); 29,41 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$, **13a**); 27,15 (C_5 , **13a** y **13b**) ppm.

Datos de 14:



Análisis elemental:

-Calculado para $C_{10}H_{18}SO_2$, $M=216$: -C-59,37; H-8,97.

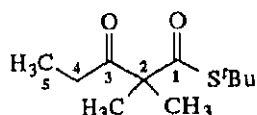
-Encontrado: -C-59,15; H-9,12.

IR (NaCl): 1728 (C=O), 1674 ($tBuS-C=O$) cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 3,62 (c, 1H, $J = 6,8$ Hz, C_2 -H); 2,65-2,40 (m, 2H, C_4 -H); 1,43 (s, 9H, tBu); 1,28 (dd, 3H, $J = 7,2$ y 0,6 Hz, C_2 - \underline{CH}_3); 1,02 (td, 3H, $J = 7,2$ y 0,6 Hz, C_5 -H) ppm.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 205,02 (C_3); 197,20 (C_1); 61,71 (C_2); 48,68 ($\underline{C}(\underline{CH}_3)_3$); 34,50 (C_4); 29,53 ($\underline{C}(\underline{CH}_3)_3$); 13,48 (C_2 - \underline{CH}_3); 7,67 (C_5) ppm.

Datos de 15:



Análisis elemental:

-Calculado para $C_{11}H_{20}SO_2$, $M=216$: -C-61,07; H-9,32.

-Encontrado: -C-61,19; H-8,94.

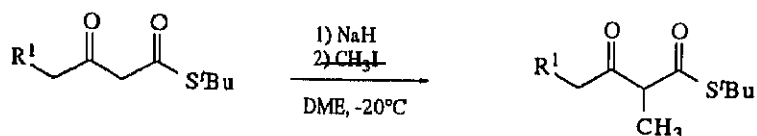
IR (NaCl): 1721 (C=O), 1673 ($tBuS-C=O$) cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 2,44 (c, 2H, $J = 7,2$, C_4 -H); 1,40 (s, 9H, tBu); 1,31 (s, 6H, $(\underline{CH}_3)_2-C_2$); 1,00 (t, 3H, $J = 7,2$, C_5 -H) ppm.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 208,59 (C_3); 201,93 (C_1); 63,81 (C_2); 48,27 ($\underline{C}(\underline{CH}_3)_3$); 31,39 (C_4); 29,79 ($\underline{C}(\underline{CH}_3)_3$); 22,31 ($(\underline{CH}_3)_2-C_2$); 8,40 (C_5) ppm.

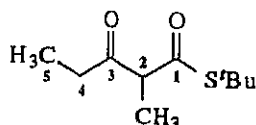
5.4.- ALQUILACIÓN EN C₂ DE OTROS β-OXOTIOÉSTERES

Método general:



A una suspensión de 0,045-0,260 g (1,117-6,498 mmoles; 1,05 eq) de hidruro sódico al 60 %, lavado previamente con éter de petróleo anhidro (2 x 10 ml), en 40 ml de 1,2-dimetoxietano anhidro a -20°C en atmósfera inerte, se adiciona gota a gota, con una cánula, una solución de 0,20-1,25 g (1,064-6,188 mmoles) del tioéster correspondiente en 2-5 ml de 1,2-dimetoxietano. La solución se agita durante 5-10 min dejando subir poco a poco la temperatura hasta 0 °C y a continuación se añaden 0,159-0,922 g (1,117-6,498 mmoles; 1,05 eq) de yoduro de metilo. Se deja agitando durante 14 h a temperatura ambiente. Pasado este tiempo la mezcla de reacción se lava con una solución saturada de cloruro amónico (2 x 50 ml), la cual se extrae con éter etílico (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se unen y se lavan de nuevo con una solución saturada de cloruro sódico (2 x 50 ml), se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo-éter etílico (99:1).

* ~~2-metil-3-oxotio-pentanoato de S-terebutilo (14)~~



Datos de la reacción:

Producto de partida (10): 0,200 g (1,064 mmoles).

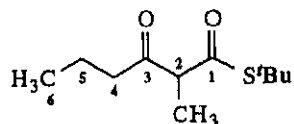
Hidruro sódico al 60 %: 0,045 g (1,117 mmoles).

Yoduro de metilo: 0,159 g (1,117 mmoles).

Rendimiento: 0,200 g (93 %) de 14.

Los datos del compuesto 14 se encuentran en la página anterior.

* 2-metil-3-oxotiohexanoato de S-tercbutilo (16)



Datos de la reacción:

- Producto de partida (11):** 1,25 g (6,1881 mmoles).
Hidruro sódico al 60 %: 0,260 g (6,4975 mmoles).
Yoduro de metilo: 0,921 g (6,4975 mmoles).
Rendimiento: 0,827 g (62 %) de 16, en forma de aceite.

Datos de 16:

Análisis elemental:

- Calculado para $C_{11}H_{20}SO_2$, $M=216$: -C-61,07; H-9,32.
 -Encontrado: -C-62,96; H-9,13.

IR (NaCl): 1725 (C=O), 1673 (t BuS-C=O) cm^{-1} .

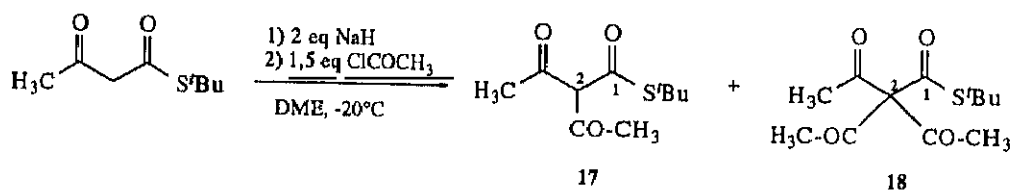
1H -RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 3,63 (c, 1H, $J = 6,9$ Hz, C_2 -H); 2,50 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, C_4 -H); 1,57 (sext, 2H, $J = 7,3$ Hz, C_5 -H); 1,46 (s, 9H, t Bu); 1,35 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, C_2 - \underline{CH}_3); 0,88 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz, C_6 -H) ppm.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 204,53 (C_3); 196,84 (C_1); 61,87 (C_2); 48,46 ($\underline{C}(\underline{CH}_3)_3$); 42,87 (C_4); 29,40 ($C(\underline{C}H_3)_3$); 16,79 (C_5); 13,37* (C_6); 13,20* (C_2 - $\underline{C}H_3$) ppm.

5.5.- ACETILACIÓN DE 3-OXOTIOBUTANOATO DE *S*-TERCBUTILO EN C₂.

A una suspensión de 1,1-2,05 eq de hidruro sódico al 60 %, lavado previamente con éter de petróleo anhidro (2 x 10 ml), en 10 ml de 1,2-dimetoxietano anhidro a -20°C en atmósfera inerte, se adiciona gota a gota, con una cánula, una solución de 3-oxotioacetato de *S*-tercbutilo (1) en 2 ml de 1,2-dimetoxietano. La solución se agita durante 5-10 min dejando subir poco a poco la temperatura hasta 0 °C y a continuación se añaden 1,1-1,5 eq de cloruro de acetilo y se continúa la agitación durante 10 h a temperatura ambiente. Pasado este tiempo la mezcla de reacción se lava con una solución saturada de cloruro amónico (2 x 25 ml), la cual se extrae con éter etílico (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se unen y se lavan de nuevo con una solución saturada de cloruro sódico (2 x 25 ml), se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo-diclorometano (8:2).

a) En presencia de dos equivalentes de hidruro sódico.



Datos de la reacción:

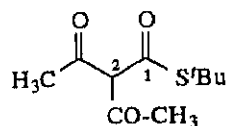
Producto de partida (1): 100 mg (0,575 mmoles).

Hidruro sódico al 60 %: 47 mg (1,178 mmoles; 2,05 eq).

Cloruro de acetilo: 68 mg (0,862 mmoles; 1,5 eq).

Rendimiento: 64 mg (52 %) de 2,2-diacetiltioacetato de *S*-tercbutilo (17) y 51 mg (46 %) de 2,2,2-triacetiltioacetato de *S*-tercbutilo (18) (aceites).

Datos de 17:



Análisis elemental:

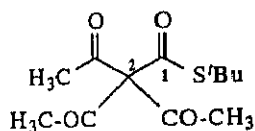
-Calculado para $C_{10}H_{16}SO_3$, $M=216$: -C-55,53; H-7,45.
 -Encontrado: -C-55,14; H-7,61.

IR (NaCl): 1770 (C=O), 1678 ($tBuS-C=O$) cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 5,70 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz, C_2-H); 2,19 (s, 3H, 1 $CO-CH_3$); 1,91 (d, 3H, $J = 0,9$ Hz, 1 $CO-CH_3$); 1,41 (s, 9H, tBu) ppm.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 186,95 (C_1); 167,70 y 154,86 (2 $CO-CH_3$); 115,29 (C_2); 47,94 ($C(CH_3)_3$); 29,64 ($C(CH_3)_3$); 21,22 y 20,94 (2 $CO-CH_3$) ppm.

Datos de 18:



Análisis elemental:

-Calculado para $C_{12}H_{18}SO_4$, $M=258$: -C-55,79; H-7,02.
 -Encontrado: -C-55,91; H-7,14.

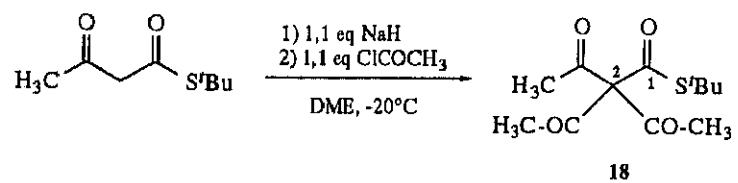
IR (NaCl): 1770 (C=O), 1698 ($tBuS-C=O$) cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 2,27, 2,26 y 2,13 (3 s, 3 x 3H, 3 $CO-CH_3$), 1,49 (s, 9H, tBu) ppm.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 194,14 (C_1); 192,45, 167,50 y 160,84 (3 $CO-CH_3$); 131,42 (C_2); 49,29 ($C(CH_3)_3$); 29,45 ($C(CH_3)_3$); 29,73, 20,82 y 19,32 (3 $CO-CH_3$) ppm.

Parte experimental.

b) En presencia de un equivalente de hidruro sódico.



Datos de la reacción:

Producto de partida (1): 174 mg (1,00 mmoles), de los que se recuperan 100 mg

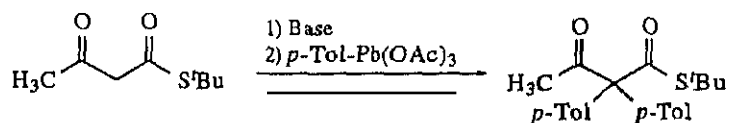
Hidruro sódico al 60 %: 44 mg (1,10 mmoles; 1,1 eq).

Cloruro de acetilo: 86 mg (1,1 mmoles; 1,1 eq).

Rendimiento: 41 mg (29 %) de 18.

Los datos del compuesto 18 se encuentran en la página anterior.

5.6.- ARILACIÓN DE 3-OXOTIIBUTANOATO DE *S*-TERCBUTILO EN C₂.



Método A:

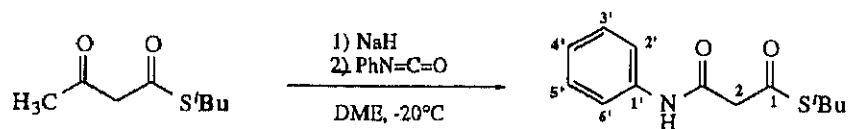
A una solución de 0,1 g (0,575 mmoles) de 3-oxotiotbutanoato de *S*-tercbutilo (1) en 5 ml de cloroformo, se adiciona 45 mg (0,632 mmoles; 1,1 eq) de piridina. La solución se agita durante 5-10 min a temperatura ambiente y a continuación se añaden 0,301 g (0,632 mmoles; 1,1 eq) de triacetato de *p*-tolilplomo. La mezcla de reacción se deja agitando durante 22 h a 40 °C y a continuación se lava con una solución saturada de cloruro amónico (2 x 10 ml), la cual se extrae con cloroformo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se unen se secan con sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo-éter etílico (99:1), obteniéndose 45 mg de 1 y 22 mg (20 %) de 2,2-bis(*p*-tolil)3-oxotiotbutanoato de *S*-tercbutilo (19).

Método B:

A una suspensión de 63 mg (1,58 mmoles; 1,1 eq) de hidruro sódico al 60 %, lavado previamente con éter de petróleo anhidro (2 x 10 ml), en 8 ml de diclorometano anhidro a -20°C en atmósfera inerte, se adiciona gota a gota, con una cánula, una solución de 0,250 g (1,437 mmoles) de 3-oxotiotbutanoato de *S*-tercbutilo (1) en 2 ml de diclorometano. La solución se agita durante 5-10 min dejando subir poco a poco la temperatura hasta 0 °C y a continuación se añaden 0,750 g (1,58 mmoles; 1,1 eq) de triacetato de *p*-tolilplomo. Se deja agitando durante 14 h a temperatura ambiente. Pasado este tiempo la mezcla de reacción se lava con una solución saturada de cloruro amónico (2 x 25 ml), la cual se extrae con éter etílico (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se unen y se lavan de nuevo con una solución saturada de cloruro sódico (2 x 25 ml), se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo-diclorometano (9:1), obteniéndose 170 mg de 1 y 61 mg (22 %) de 19.

¹H-RMN (CDCl₃, 60 MHz) δ: 7,20 (d, 4H, *J* = 8 Hz, C_{3',5'}); 6,90 (d, 4H, *J* = 8 Hz, C_{2',6'}); 2,35 (s, 9H, 2 Ar-CH₃ y CO-CH₃); 1,30 (s, 9H, ^tBu) ppm.

5.7.- CARBAMOILACIÓN DE 3-OXOTIIBUTANOATO DE *S*-TERCBUTILO EN C₂.



A una suspensión de 48 mg (1,206 mmoles; 1,05 eq) de hidruro sódico al 60 %, lavado previamente con éter de petróleo anhidro (2 x 10 ml), en 10 ml de 1,2-dimetoxietano anhidro a -20°C en atmósfera inerte, se adiciona gota a gota, con una cánula, una solución de 0,20 g (1,149 mmoles) de 3-oxotibutanoato de *S*-tercbutilo en 2 ml de 1,2-dimetoxietano. La solución se agita durante 5-10 min dejando subir poco a poco la temperatura hasta 0 °C y a continuación se añaden 0,144 g (1,206 mmoles; 1,05 eq) de isocianato de fenilo. Se deja agitando durante 18 h a temperatura ambiente. Pasado este tiempo la mezcla de reacción se lava con una solución saturada de cloruro amónico (2 x 25 ml), la cual se extrae con éter etílico (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se unen y se lavan de nuevo con una solución saturada de cloruro sódico (2 x 25 ml), se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo-diclorometano (1:1), obteniéndose 0,173 g (60 %; 73 % sobre producto de partida recuperado) de fenilcarbamoilacetato de *S*-tercbutilo (20).

Análisis elemental:

-Calculado para C₁₃H₁₇NSO₂, M=251: -C-62,12; H-6,81; N-5,57.

-Encontrado: -C-61,96; H-6,67; N-5,47.

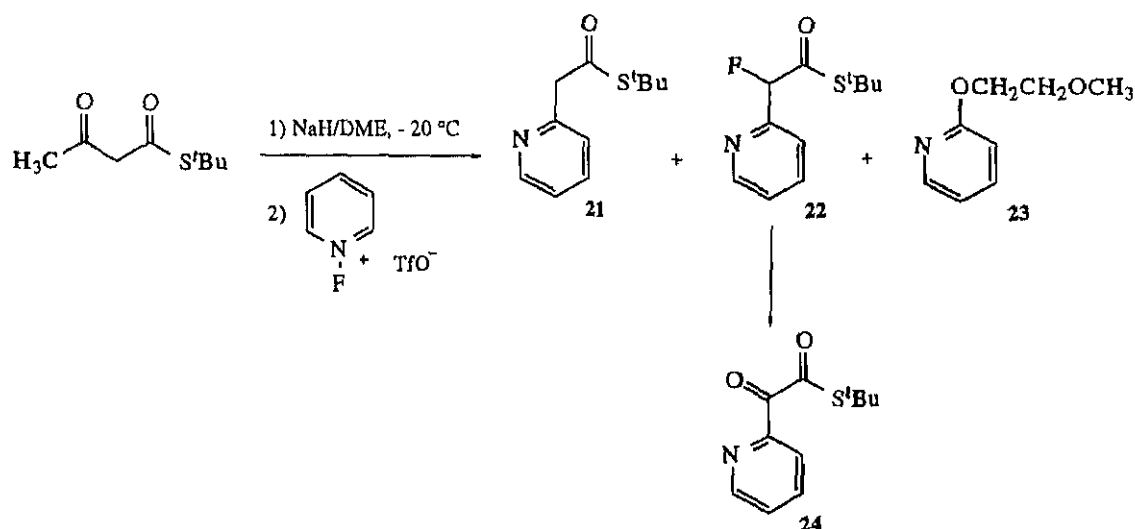
Punto de fusión: 81-83 °C.

IR (KBr): 3315 (NH), 1684 (^tBuS-C=O), 1658 (NH-C=O) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 8,88 (sa, 1H, NH); 7,51 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz, C_{2',6'}-H); 7,21 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz, C_{3',5'}-H); 7,07 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz, C_{4'}-H); 3,56 (s, 2H, C₂-H); 1,46 (s, 9H, ^tBu) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ: 196,11 (C₁); 162,80 (CO-NH); 137,45 (C_{1'}); 128,84 (C_{3',5'}); 124,43 (C_{4'}); 120,02 (C_{2',6'}); 51,24 (C₂); 49,28 (C(CH₃)₃); 29,48 (C(CH₃)₃) ppm.

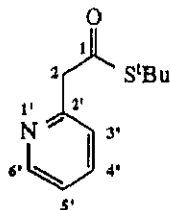
5.8.- FLUORACIÓN DE 3-OXOTIIBUTANOATO DE *S*-TERCBUTILO EN C₂.



A una suspensión de 81 mg (2,112 mmoles; 1,05 eq) de hidruro sódico al 60 %, lavado previamente con éter de petróleo anhidro (2 x 10 ml), en 12 ml de 1,2-dimetoxietano anhidro a -20°C en atmósfera inerte, se adiciona gota a gota, con una cánula, una solución de 0,350 g (2,011 mmoles) de 3-oxotibutanoato de *S*-tercbutilo (1) en 3 ml de 1,2-dimetoxietano. La solución se agita durante 5-10 min, dejando subir poco a poco la temperatura hasta 0 °C, y a continuación se añaden 0,521 g (2,112 mmoles; 1,05 eq) de triflato de *N*-fluoropiridinio y se continúa la agitación durante 2,5 h a temperatura ambiente. Pasado este tiempo, la mezcla de reacción se lava con una solución saturada de cloruro amónico (2 x 25 ml), la cual se extrae con éter etílico (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se unen y se lavan de nuevo con una solución saturada de cloruro sódico (2 x 25 ml), se secan con sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo-éter etílico (9:1), obteniéndose 83 mg (20 %) de 2-(2-piridil)tioacetato de *S*-tercbutilo (21), 24 mg (5 %) de 2-fluoro-2-(2-piridil)tioacetato de *S*-tercbutilo (22) y 2-(2-metoxietoxi)piridina (23). El compuesto 22 es inestable, y en un intento de purificación por cromatografía en columna de gel de sílice se transformó en 2-oxo-2-(2-piridil)tioacetato de *S*-tercbutilo (24).

Parte experimental.

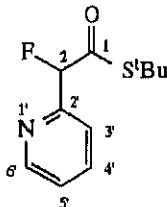
Datos de 21:



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 8,58 (dd, 1H, $J = 4,9$ y $0,8$ Hz, $\text{C}_{6'}$ -H); 7,66 (td, 1H, $J = 7,7$ y $1,8$ Hz, $\text{C}_{4'}$ -H); 7,30 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, $\text{C}_{3'}$ -H); 7,20 (ddd, 1H, $J = 7,6$, $5,1$ y $1,0$ Hz, $\text{C}_{5'}$ -H); 3,97 (s, 2H, C_2 -H); 1,46 (s, 9H, ^tBu) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 196,76 (C_1); 154,30 (C_2); 149,66 ($\text{C}_{6'}$); 136,71 ($\text{C}_{4'}$); 124,16 ($\text{C}_{3'}$); 122,26 ($\text{C}_{5'}$); 53,53 (C_2); 48,55 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 29,79 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm.

Datos de 22:

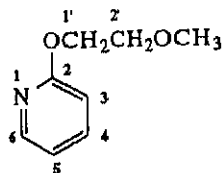


$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 8,65 (d, 1H, $J = 4,1$ Hz, $\text{C}_{6'}$ -H); 7,77 (td, 1H, $J = 7,7$ y $1,6$ Hz, $\text{C}_{4'}$ -H); 7,50 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, $\text{C}_{3'}$ -H); 7,32 (dd, 1H, $J = 7,5$ y $4,9$ Hz, $\text{C}_{5'}$ -H); 5,84 (d, 1H, $J = 47,4$ Hz, C_2 -H); 1,48 (s, 9H, ^tBu) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 196,17 (C_1); 154,14 (C_2); 149,72 ($\text{C}_{6'}$); 137,17 ($\text{C}_{4'}$); 124,20 ($\text{C}_{3'}$); 121,34 ($\text{C}_{5'}$); 95,56 (d, C_2 , $J_{\text{C-F}} = 760$ Hz); 48,72 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 29,79 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm.

$^{19}\text{F-RMN}$ (CDCl_3 , 235 MHz) δ : -182,19 (d, 1F, $J = 47,2$ Hz, C_2 -F).

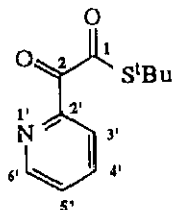
Datos de 23:



¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 8,13 (dd, 1H, *J* = 5,0 y 1,9 Hz, C₆-H); 7,77 (ddd, 1H, *J* = 8,4, 7,1 y 1,9 Hz, C₄-H); 6,86 (dd, 1H, *J* = 7,1 y 5,1 Hz, C₅-H); 6,81 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz, C₃-H); 4,47 (t, 2H, *J* = 4,6 Hz, C₂'-H); 3,75 (t, 2H, *J* = 4,6 Hz, C₁'-H); 3,44 (s, 3H, OCH₃) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ: 163,50 (C₂); 146,60 (C₆); 138,48 (C₄); 116,75 (C₃); 111,34 (C₅); 71,00 (C₁); 64,76 (C₂); 59,03 (OCH₃) ppm.

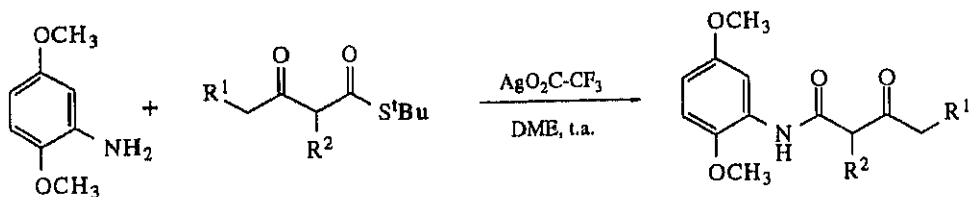
Datos de 24:



¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 8,71 (d, 1H, *J* = 4,1 Hz, C₆'-H); 8,02 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz, C₃'-H); 7,82 (td, 1H, *J* = 7,7 y 1,3 Hz, C₄'-H); 7,46 (dd, 1H, *J* = 7,0 y 5,1 Hz, C₅'-H); 1,56 (s, 9H, ^tBu) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ: 194,04 (C₂); 187,75 (C₁); 150,48 (C₂); 150,01 (C₆); 137,23 (C₄); 127,95 (C₃); 124,89 (C₅); 50,20 (C(CH₃)₃); 30,04 (C(CH₃)₃) ppm.

5.9.- SÍNTESIS GENERAL DE 2',5'-DIMETOXI-3-OXOANILIDAS.

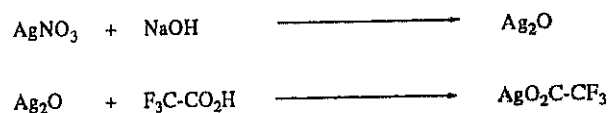


Una solución del β -oxotioéster adecuado (0,750-0,300 g; 1,595-3,713 mmoles) y 2,5-dimetoxianilina (0,256-0,625 g; 1,675-4,084 mmoles; 1,05-1,1 eq) en 1,2-dimetoxietano (5-15 ml), se trata con 0,282-0,656 g (1,276-2,970 mmoles) de trifluoroacetato de plata y se agita durante 10 min a temperatura ambiente⁷. A continuación se vuelven a añadir otros 0,141-0,328 g (0,638-1,49 mmoles) de la sal de plata (1,2 eq en total) y la suspensión se agita durante toda la noche a temperatura ambiente⁸. La suspensión, de color marrón oscuro, se decanta del residuo precipitado de sales de plata, el cual se lava con éter de petróleo (3 x 20-50 ml). Las fases orgánicas se unen y evaporan y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente desde diclorometano puro hasta éter etílico puro.

⁷ Es importante no calentar la mezcla de reacción en aquellos derivados con R² \neq H para conseguir la total desaparición del producto de partida, ya que temperaturas superiores a los 70 °C producen una desacetilación oxidativa de la amida final (27). Este hecho no se observa en los productos con R² = H, aun calentando por encima de 100 °C. (Ver página 72)

⁸ La reacción termina, en la mayoría de los casos, en las primeras 1,5 h. Sin embargo, si se intenta aislar en ese momento el producto final, el rendimiento es inferior debido a interferencia en el proceso de purificación por parte de especies de plata todavía en solución.

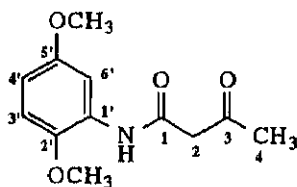
* Trifluoroacetato de plata (25)⁹



Una solución de 20 g (0,12 moles) de nitrato de plata en 10 ml de agua se añade a 20 ml de una disolución de 20 ml de hidróxido sódico 6 N (4,7 g, 0,12 moles) y se agita a temperatura ambiente durante 90 min en ausencia de luz. El precipitado negro de óxido de plata obtenido se filtra y se lava varias veces con agua hasta que las aguas de lavado dejan de ser básicas. Este precipitado vuelve a suspenderse en 30 ml de agua y a continuación se añaden en dos veces, lentamente y con agitación, 18 ml de ácido trifluoroacético (0,24 moles). La disolución obtenida se filtra y se evapora el disolvente. El producto bruto se decolora disolviéndolo en 150 ml de éter y filtrando esta disolución por carbón activo. El líquido filtrado se evapora, obteniéndose 22,36 g (86 %) de **25** en forma de un sólido blanco cristalino, que se conserva en nevera y protegido de la luz.

⁹ D. E. Janssen, C. V. Wilson, *Org. Synth.*, 36, 47 (1956).

* **N-(2,5-dimetoxifenil)-3-oxobutanamida (26):**



Datos de la reacción:

Producto de partida (1): 1,00 g (5,74 mmoles)

2,5-dimetoxianilina: 0,920 g (6,00 mmoles, 1,05 eq)

1,2-Dimetoxietano: 20 ml

Trifluoroacetato de plata: 1,52 g (6,90 mmoles) en dos porciones de 1,01 y 0,510 g.

Rendimiento: 0,94 g (69 %) de **26**

Datos de 26:

Punto de fusión: 71-72 °C (éter etílico). Lit¹⁰, 70-72 °C.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 9,24 (sa, 1H, NH); 8,03 (d, 1H, *J* = 3,0 Hz, C₆-H); 6,76 (d, 1H, *J* = 8,9 Hz, C₃-H); 6,54 (dd, 1H, *J* = 8,9 y 3,0 Hz, C₄-H); 3,82 (s, 3H, C₅-OMe); 3,73 (s, 3H, C₂-OMe); 3,55 (s, 2H, C₂-H); 2,28 (s, 3H, C₄-H) ppm¹¹.

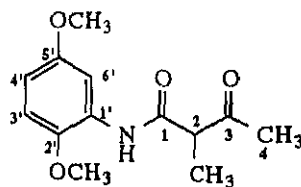
¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ: 204,49 (C₃); 163,50 (C₁); 153,81 (C₅); 142,63 (C₂); 128,14 (C₁); 111,01 (C₃); 108,80 (C₄); 106,53 (C₆); 56,49 (C₅-OMe); 55,84 (C₂); 50,83 (C₂-OMe); 31,17 (C₄) ppm¹².

¹⁰ C. Gesto, E. de la Cuesta, C. Avendaño. *Synthesis*, 727 (1991).

¹¹ Se observan, además, algunas señales asignables a una pequeña proporción (11 %) del tautómero enol de **26**: δ = 13,54 (sa, 1H, OH); 5,00 (s, 1H, C₂-H); 3,78 (s, 3H, C₅-OMe); 3,74 (s, 3H, C₂-OMe); 1,92 (s, 1H, C₄-H) ppm.

¹² Se observan, además, algunas señales asignables a una pequeña proporción del tautómero enol de **26**: δ = 110,81 (C₂), 56,27 (OMe) y 21,58 (C₄) ppm.

* *N*-(2,5-dimetoxifenil)-2-metil-3-oxobutanamida (27):



Datos de la reacción:

Producto de partida (4): 0,300 g (1,595 mmoles), del que se recuperan 0,100 g.

2,5-dimetoxianilina: 0,256 g (1,675 mmoles, 1,05 eq)

1,2-Dimetoxietano: 5 ml

Trifluoroacetato de plata: 0,423 g (1,914 mmoles) en dos porciones de 0,282 y 0,141 g.

Rendimiento: 0,272 g (68 %; 93 % sobre producto de partida recuperado) de **27**.

Datos de 27:

Análisis elemental:

-Calculado para $C_{13}H_{17}NO_4$, $M=251$: -C-62,13; H-6,82; N-5,57.

-Encontrado: -C-62,04; H-6,68; N-5,84.

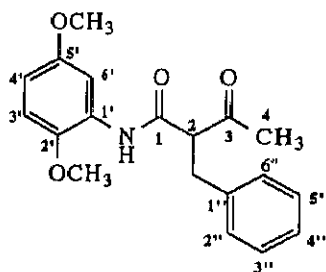
Punto de fusión: 84-86 °C (éter etílico).

IR (KBr): 3223 (NH), 1720 (C=O), 1654 (CO-N), 1279 (OCH₃) cm^{-1} .

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ : 8,51 (sa, 1H, NH); 8,05 (d, 1H, $J = 2,9$ Hz, C_{6'}-H); 6,77 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz, C_{3'}-H); 6,56 (dd, 1H, $J = 8,9$ y $2,9$ Hz, C_{4'}-H); 3,83 (s, 3H, C_{5'}-OMe); 3,75 (s, 3H, C_{2'}-OMe); 3,19 (c, 1H, $J = 7,2$ Hz, C₂-H); 2,28 (s, 3H, C₄-H); 1,47 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, C₂-CH₃) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ : 207,08 (C₃); 167,37 (C₁); 153,88 (C_{5'}); 142,41 (C_{2'}); 128,03 (C_{1'}); 110,92 (C_{3'}); 109,11 (C_{4'}); 106,05 (C_{6'}); 56,43* (C_{5'}-OMe); 56,36* (C_{2'}); 55,88 (C_{2'}-OMe); 28,70 (C₄); 14,80 (C₂-CH₃) ppm.

* **N-(2,5-dimetoxifenil)-2-bencil-3-oxobutanamida (28):**



Datos de la reacción:

Producto de partida (5): 0,500 g (1,893 mmoles), del que se recuperan 0,250 g

2,5-dimetoxianilina: 0,304 g (1,988 mmoles, 1,05 eq)

1,2-Dimetoxietano: 12 ml

Trifluoroacetato de plata: 0,502 g (2,267 mmoles) en dos porciones de 0,335 y 0,167 g.

Rendimiento: 0,285 g (46 %; 92 % sobre producto de partida recuperado) de **28**.

Datos de 28:

Análisis elemental:

-Calculado para $C_{19}H_{21}NO_4$, $M=327$: -C-69,71; H-6,46; N-4,28.

-Encontrado: -C-69,75; H-6,32; N-4,62.

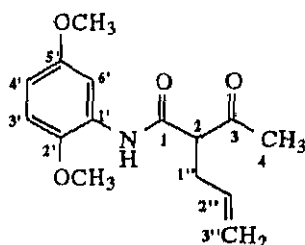
Punto de fusión: 116-118 °C (éter etílico: éter de petróleo, 2:8)

IR (NaCl): 3320 (NH), 1732 (C=O), 1664 (CO-N), 1240 (OCH₃) cm^{-1} .

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 8,46 (sa, 1H, NH); 8,02 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz, C_{6'}-H); 7,29-7,17 (m, 5H, Ar''-H); 6,75 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz, C_{3'}-H); 6,56 (dd, 1H, $J = 8,9$ y $3,0$ Hz, C_{4'}-H); 3,79 (s, 3H, C_{5'}-OMe); 3,78 (parcialmente oculta debajo de los dos metoxilos, 1H, C_{2'}-H); 3,75 (s, 3H, C_{2'}-OMe); 3,25 (m, 2H, C₂-CH₂); 2,14 (s, 3H, C₄-H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 206,32 (C₃); 165,77 (C₁); 153,63 (C_{5'}); 142,28 (C₂); 137,56 (C_{1''}); 128,66* (C_{2'',6''}); 128,62* (C_{3'',5''}); 127,72 (C_{1'}); 126,82 (C_{4''}); 110,77 (C_{3'}); 108,84 (C_{4'}); 106,03 (C_{6'}); 64,18 (C₂); 56,24 (C_{5'}-OMe); 55,67 (C_{2'}-OMe); 36,62 (C₂-CH₂); 30,15 (C₄) ppm.

* *N*-(2,5-dimetoxifenil)-2-acetil-4-pentenamida (29):¹³



Datos de la reacción:

Producto de partida (6): 0,20 g (0,934 mmoles)

2,5-dimetoxianilina: 0,157 g (1,028 mmoles, 1,1 eq)

1,2-Dimetoxietano: 5 ml

Trifluoroacetato de plata: 0,247 g (1,122 mmoles) en dos porciones de 0,165 y 0,082 g.

Rendimiento: 0,223 g (87%) de 29.

Datos de 29:

Análisis elemental:

-Calculado para $C_{15}H_{19}NO_4$, $M=277$: -C-64,97; H-6,91; N-5,05.

-Encontrado: -C-64,57; H-6,73; N-4,74.

Punto de fusión: 79-81 °C (éter etílico)

IR (NaCl): 3276 (NH), 1724 (C=O), 1648 (CO-N), 1224 (OCH₃) cm⁻¹.

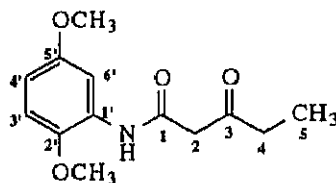
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,58 (sa, 1H, NH); 8,00 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz, C_{6'}-H); 6,75 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz, C_{3'}-H); 6,54 (dd, 1H, $J = 3,0$ y 8,9 Hz, C_{4'}-H); 5,80-5,67 (ddt, 1H, $J = 17,1$; 10,1 y 6,9 Hz, C_{2''}-H); 5,11 (dd, 1H, $J = 17,1$ y 1,4 Hz, C_{3''}-H_{trans}); 5,04 (dd, 1H, $J = 10,1$ y 1,1 Hz, C_{3''}-H_{cis}); 3,80 (s, 3H, C_{5'}-OMe); 3,72 (s, 3H, C_{2'}-OMe); 3,56 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz, C₂-H); 2,66 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz, C_{1''}-H); 2,25 (s, 3H, C₄-H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃ 75 MHz) δ: 206,03 (C₃); 166,03 (C₁); 153,57 (C_{5'}); 142,34 (C₂); 133,60 (C_{2''}); 127,65 (C_{1'}); 118,05 (C_{3''}); 110,74 (C₃); 108,79 (C₄); 106,13 (C_{6'}); 61,68 (C₂); 56,19 (C_{5'}-OMe); 55,61 (C₂-OMe); 34,29 (C_{1''}); 29,54 (C₄) ppm.

¹³ En este compuesto se ha mantenido la numeración utilizada en otras β-oxoanilidas en lugar de la sistemática.

Parte experimental.

* *N*-(2,5-dimetoxifenil)-3-oxopentanamida (30):



Datos de la reacción:

Producto de partida (10): 0,400 g (2,13 mmoles)

2,5-dimetoxianilina: 0,340 g (2,23 mmoles, 1,05 eq)

1,2-Dimetoxietano: 7 ml.

Trifluoroacetato de plata: 0,561 g (2,55 mmoles) en dos porciones de 0,351 y 0,210 g.

Rendimiento: 0,497 g (93 %) de 30.

Datos de 30:

Análisis elemental:

-Calculado para $C_{13}H_{17}NO_4$, $M=251$: -C-62,13; H-6,82; N-5,57.

-Encontrado: -C-61,98; H-6,70; N-5,47.

Punto de fusión: 64-66 °C (éter etílico)

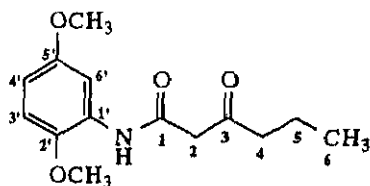
IR (KBr): 3280 (NH), 1720 (C=O), 1680 (CO-N), 1260 (OCH₃) cm^{-1} .

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ : 9,35 (sa, 1H, NH); 8,06 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz, C_{6'}-H); 6,79 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz, C_{3'}-H); 6,57 (dd, 1H, $J = 8,7$ y 3,0 Hz, C_{4'}-H); 3,87 (s, 3H, C_{5'}-OMe); 3,76 (s, 3H, C_{2'}-OMe); 3,57 (s, 2H, C₂-H); 2,62 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, C₄-H); 1,10 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz, C₅-H) ppm¹⁴.

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ : 206,99 (C₃); 163,41 (C₁); 153,57 (C_{5'}); 142,00 (C₂); 127,96 (C_{1'}); 110,76 (C_{3'}); 108,53 (C_{4'}); 106,26 (C_{6'}); 56,31 (C_{5'}-OMe); 55,64 (C_{2'}-OMe); 49,64 (C₂); 37,19 (C₄); 7,34 (C₅) ppm.

¹⁴ Se observan, además, algunas señales asignables a una pequeña proporción del tautómero enol de 30: $\delta = 5,02$ (s, 1H, C₂-H) ppm.

* *N*-(2,5-dimetoxifenil)-3-oxohexanamida (31):



Datos de la reacción:

Producto de partida (11): 0,750 g (3,713 mmoles)

2,5-dimetoxianilina: 0,625 g (4,084 mmoles, 1,1 eq)

1,2-Dimetoxietano: 15 ml

Trifluoroacetato de plata: 0,984 g (4,46 mmoles) en dos porciones de 0,656 y 0,328 g.

Rendimiento: 0,856 g (87 %) de **31**.

Datos de 31:

Análisis elemental:

-Calculado para $C_{14}H_{19}NO_4$, $M=265$: -C-63,38; H-7,22; N-5,28.

-Encontrado: -C-63,67; H-7,28; N-4,83.

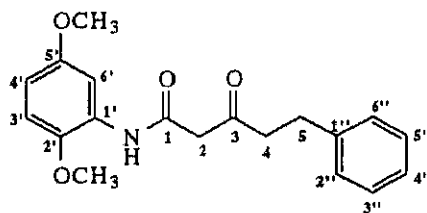
IR (NaCl): 3330 (NH), 1716 (C=O), 1684 (CO-N), 1224 (OCH₃) cm^{-1} .

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 9,34 (sa, 1H, NH); 8,03 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz, C₆-H); 6,78 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, C₃-H); 6,55 (dd, 1H, $J = 8,9$ y $3,0$ Hz, C₄-H); 3,84 (s, 3H, C₅-OMe); 3,74 (s, 3H, C₂-OMe); 3,55 (s, 2H, C₂-H); 2,54 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz, C₄-H); 1,64 (m, 2H, $J = 7,2$ y $7,4$ Hz, C₅-H); 0,92 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz, C₆-H) ppm¹⁵.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 206,55 (C₃); 163,49 (C₁); 153,55 (C₅); 142,44 (C₂); 127,93 (C₁); 110,77 (C₃); 108,50 (C₄); 106,32 (C₆); 56,27 (C₅-OMe); 55,59 (C₂-OMe); 49,81 (C₂); 45,70 (C₄); 16,72 (C₅); 13,40 (C₆) ppm.

¹⁵ Se observan, además, algunas señales asignables a una pequeña proporción del tautómero enol de **31**: $\delta = 5,01$ (s, 1H, C₂-H) ppm.

* *N*-(2,5-dimetoxifenil)-5-fenil-3-oxopentanamida (32):



Datos de la reacción:

Producto de partida (12): 0,750 g (2,841 mmoles)

2,5-dimetoxianilina: 0,478 g (3,125 mmoles, 1,1 eq)

1,2-Dimetoxietano: 15 ml

Trifluoroacetato de plata: 0,751 g (3,404 mmoles) en dos porciones de 0,501 y 0,250 g.

Rendimiento: 0,789 g (85 %) de **32**.

Datos de 32:

Análisis elemental:

-Calculado para $C_{19}H_{21}NO_4$, $M=327$: -C-69,71; H-6,46; N-4,28.

-Encontrado: -C-69,39; H-6,53; N-4,20.

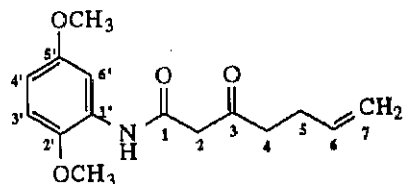
IR (NaCl): 3330 (NH), 1714 (C=O), 1680 (CO-N), 1221 (OCH₃) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 9,23 (sa, 1H, NH); 8,05 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz, C_{6'}-H); 7,30-7,16 (m, 5H, Ar''-H); 6,79 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz, C_{3'}-H); 6,58 (dd, 1H, $J = 8,9$ y $3,0$ Hz, C_{4'}-H); 3,86 (s, 3H, C_{5'}-OMe); 3,76 (s, 3H, C_{2'}-OMe); 3,54 (s, 2H, C₂-H); 2,92 (sa, 4H, C₄-H y C₅-H) ppm¹⁶.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 205,37 (C₃); 163,19 (C₁); 153,59 (C_{5'}); 142,40 (C_{2'}); 140,11 (C_{1''}); 128,45* (C_{2'',6''}); 128,15* (C_{3'',5''}); 127,89 (C_{1'}); 126,18 (C_{4''}); 110,78 (C_{3'}); 108,62 (C_{4'}); 106,30 (C_{6'}); 56,29 (C_{5'}-OMe); 55,61 (C_{2'}-OMe); 50,18 (C₂); 45,23 (C₄); 29,21 (C₅) ppm.

¹⁶ Se observan, además, algunas señales asignables a una pequeña proporción del tautómero enol de **32**: $\delta = 4,98$ (s, 1H, C₂-H) ppm.

* *N*-(2,5-dimetoxifenil)-3-oxo-6-heptenanamida (33):



Datos de la reacción:

Producto de partida (13): 0,750 g (3,504 mmoles)

2,5-dimetoxianilina: 0,590 g (3,855 mmoles, 1,1 eq)

1,2-Dimetoxietano: 15 ml

Trifluoroacetato de plata: 0,929 g (4,20 mmoles) en dos porciones de 0,619 y 0,310 g.

Rendimiento: 0,935 g (96 %) de **33**.

Datos de 33:

Análisis elemental:

-Calculado para $C_{15}H_{19}NO_4$, $M=277$: -C-64,97; H-6,91; N-5,05.

-Encontrado: -C-64,98; H-7,11; N-4,89.

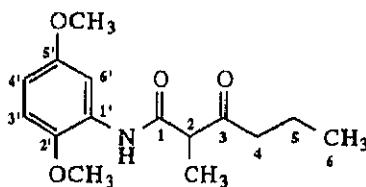
IR (NaCl): 3297 (NH), 1715 (CO), 1679 (CO-N), 1222 (OCH₃) cm^{-1} .

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 9,27 (sa, 1H, NH); 8,05 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz, C₆-H); 6,80 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz, C₃-H); 6,57 (dd, 1H, $J = 8,9$ y 3,0 Hz, C₄-H); 5,80 (ddt, 1H, $J = 16,8$; 10,3 y 6,5 Hz, C₆-H); 5,05 (dd, 1H, $J = 17,1$ y 1,6 Hz, C₇-H_{trans}); 5,00 (dd, 1H, $J = 10,2$ y 1,6 Hz C₇-H_{cis}); 3,86 (s, 3H, C₅-OMe); 3,76 (s, 3H, C₂-OMe); 3,63 (s, 2H, C₂-H); 2,69 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz, C₄-H); 2,37 (c, 2H, $J = 7,0$ Hz, C₅-H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 205,59 (C₃); 163,28 (C₁); 153,59 (C₅); 142,43 (C₂); 136,21 (C₆); 127,92 (C₁); 115,65 (C₇); 110,79 (C₃); 108,57 (C₄); 106,32 (C₆); 56,29 (C₅-OMe); 55,62 (C₂-OMe); 50,05 (C₂); 42,82 (C₄); 27,20 (C₅) ppm.

Parte experimental.

* *N*-(2,5-dimetoxifenil)-2-metil-3-oxohexanamida (34):



Datos de la reacción:

Producto de partida (16): 0,460 g (2,129 mmoles), del que se recuperan 0,231 g

2,5-dimetoxianilina: 0,342 g (2,236 mmoles, 1,05 eq)

1,2-Dimetoxietano: 10 ml

Trifluoroacetato de plata: 1,564 g (2,554 mmoles) en dos porciones de 0,376 y 1,188 g

Rendimiento: 0,290 g (49 %; 97 % sobre producto de partida recuperado) de 34.

Datos de 34:

Análisis elemental:

-Calculado para $C_{15}H_{21}NO_4$, $M=279$: -C-64,50; H-7,58; N-5,01.

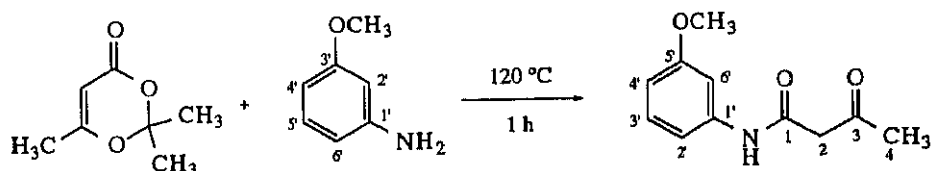
-Encontrado: -C-64,59; H-7,59; N-5,09.

IR (NaCl): 3380 (NH), 1732 (C=O), 1692 (CO-N), 1232 (OCH₃) cm^{-1} .

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 8,61 (sa, 1H, NH); 8,03 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz, C₆-H); 6,76 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz, C₃-H); 6,54 (dd, 1H, $J = 8,9$ y $3,0$ Hz, C₄-H); 3,82 (s, 3H, C₅-OMe); 3,73 (s, 3H, C₂-OMe); 3,55 (c, 1H, $J = 7,2$ Hz, C₂-H); 2,55 (td, 2H, $J = 7,2$ y $2,5$ Hz, C₄-H); 1,59 (sext, 2H, $J = 7,3$ Hz, C₅-H); 1,45 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, C₂-CH₃); 0,87 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz, C₆-H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 209,10 (C₃); 167,42 (C₁); 153,60 (C₅); 142,27 (C₂); 127,85 (C₁); 110,70 (C₃); 108,66 (C₄); 105,92 (C₆); 56,20 (C₅-OMe); 55,58 (C₂-OMe); 55,39 (C₂); 43,30 (C₄); 16,69 (C₅); 14,94 (C₂-CH₃); 13,39 (C₆) ppm.

* **N-(3-Metoxifenil)-3-oxobutanamida (35):**



Una mezcla de *m*-anisidina (3 g, 24,35 mmoles) y 2,2,6-trimetil-4*H*-1,3-dioxin-3-ona (3,63 g; 25,57 mmoles; 1,05 eq), se calienta en matraz abierto durante 1 h a 120 °C. A continuación se purifica el crudo de reacción en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano, obteniéndose 3,63 g (72 %) de la amida **35**.

Análisis elemental:

-Calculado para C₁₁H₁₃NO₃, M=207: -C-63,75; H-6,32; N-6,76.

-Encontrado: -C-63,84; H-6,20; N-6,82.

Punto de fusión: 76-77 °C (acetona/éter petróleo)

IR (KBr): 3150 (NH), 1676 (C=O), 1624 (CO-N) cm⁻¹.

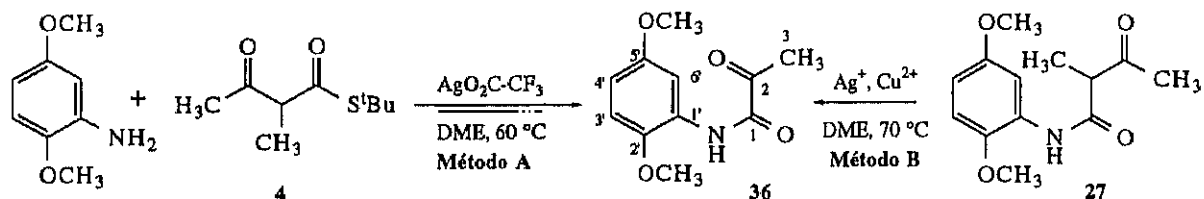
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 9,22 (sa, 1H, NH); 7,27 (m, 1H, *J* = 2,7 y 1,8 Hz, C_{2'}-H); 7,18 (t, 1H, *J* = 8,1 Hz, C_{5'}-H); 7,03 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz, C_{6'}-H); 6,66 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz, C_{4'}-H); 3,75 (s, 3H, C₃-OMe); 3,54 (s, 2H, C₂-H); 2,26 (s, 3H, C₄-H) ppm¹⁷.

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 204,20 (C₃); 161,90 (C₁); 159,59 (C_{3'}); 138,31 (C_{1'}); 129,23 (C_{5'}); 111,96 (C_{6'}); 109,85 (C_{4'}); 105,52 (C₂); 54,81 (C₃-OMe); 49,89 (C₂); 30,57 (C₄) ppm.

¹⁷ Se observan, además, algunas señales asignables a una pequeña proporción (12 %) del tautómero enol de **35**: δ = 4,98 (s, 1H, C₂-H), 1,92 (s, 1H, C₄-H) ppm.

Parte experimental.

* **N-(2,5-dimetoxifenil)-2-oxopropanamida (36):**



Método A:

Una solución de 0,400 g (2,13 mmoles) de 2-metil-3-oxo-butanoato de *S-terc*butilo y 0,340 g (2,23 mmoles, 1,05 eq) de 2,5-dimetoxianilina en 7 ml de 1,2-dimetoxietano a 60 °C, se trata con 1,412 g (6,39 mmoles; 3 eq) de trifluoroacetato de plata distribuidos en cuatro porciones, añadidas cada 10 min. La suspensión, de color marrón oscuro, se agita durante 1,5 h, se decanta del residuo precipitado de sales de plata y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente desde diclorometano hasta cloroformo, obteniéndose 0,422 g (89 %) de 36.

Método B:

Una suspensión de 35 mg (0,139 mmoles) de *N*-(2,5-dimetoxifenil)-2-metil-3-oxobutanamida (27) y acetato de cobre (II) (28 mg; 0,153 mmoles; 1,1 eq) o trifluoroacetato de plata (34 mg; 0,153 mmoles; 1,1 eq) en 3 ml de 1,2-dimetoxietano se agita durante 2 h a 70 °C y a continuación se evapora. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano, obteniéndose 20 mg (64 %; 86 % sobre producto de partida recuperado) de 36.

Análisis elemental:

-Calculado para C₁₁H₁₃NO₄, M=223: -C-59,18; H-5,87; N-6,27.

-Encontrado: -C-59,15; H-5,73; N-6,12.

Punto de fusión: 91-93 °C (éter etílico)

IR (KBr): 3415 (NH_{asoc.}), 3375 (NH_{libre.}), 1725 (C=O), 1694 (CO-N), 1221 (OCH₃) cm⁻¹.

Parte experimental.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 9,38 (sa, 1H, NH); 8,12 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$); 6,82 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$); 6,64 (dd, 1H, $J = 3,0$ y $8,9$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$); 3,86 (s, 3H, $\text{C}_5\text{-OMe}$); 3,80 (s, 3H, $\text{C}_2\text{-OMe}$); 2,57 (s, 3H, $\text{C}_3\text{-H}$) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 197,03 (C_2); 157,64 (C_1); 153,78 (C_5); 143,14 (C_2); 126,58 (C_1); 111,01 (C_3); 110,01 (C_4); 105,86 (C_6); 56,29 ($\text{C}_5\text{-OMe}$); 55,84 ($\text{C}_2\text{-OMe}$); 24,19 (C_3) ppm.

5.10.- SÍNTESIS GENERAL DE 5,8-DIMETOXICARBOSTIRILOS.



Método A: Ciclación con ácido sulfúrico concentrado.

Una solución de las *N*-(2,5-dimetoxifenil)-3-oxobutanamidas **26**, **27**, **30-32** ó **34** (0,30-0,15 g; 1,195-0,537 mmoles) en ácido sulfúrico al 96% (2-3 ml) se agita a temperatura ambiente durante 50 min-3 h, se vierte sobre hielo, se basifica con una solución acuosa de hidróxido amónico al 25 % y se extrae con cloroformo (3 x 25-50 ml). La solución clorofórmica se lava con una solución saturada de cloruro sódico (25-50 ml), se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. El residuo se purifica en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente desde éter etílico-acetato de etilo (1:1) hasta acetato de etilo solo, obteniéndose las correspondientes 5,8-dimetoxi-2(1*H*)-quinolinonas, sustituidas en posición 4 solamente o bien 3,4-disustituidas.

Método B: Ciclación con ácido clorhídrico concentrado.

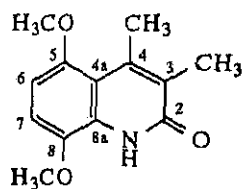
Una suspensión de las amidas **28** ó **32** (0,30 g; 0,917 mmoles) en ácido clorhídrico al 35% (25 ml) se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 4-7 días. El aislamiento del producto se realiza del mismo modo indicado anteriormente y el residuo se purifica en columna de gel de sílice, eluyendo con éter etílico.

Método C: Ciclación con ácido *p*-toluenosulfónico.

El compuesto **29** ó **33** (70-90 mg; 0,252-0,325 mmoles) se cicla por calentamiento a refujo en xileno a 185 °C durante 3-4 h en presencia de ácido *p*-toluenosulfónico (50-60 mg, 1 eq). Esta solución se lava con agua (2 x 30-50 ml) y la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. El residuo se purifica en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo.

Parte experimental.

* 3,4-Dimetil-5,8-dimetoxi-2(1H)-quinolinona (37):



Datos de la reacción (método A):

Producto de partida (27): 0,30 g (1,195 mmoles).

Acido sulfúrico 96%: 3 ml

Tiempo: 3 h

Rendimiento: 0,278 g (100%) de 37.

Datos de 37:

Análisis elemental:

-Calculado para $C_{13}H_{15}NO_3$, $M=233$: -C-66,94; H-6,48; N-6,00.

-Encontrado: -C-66,50; H-6,39; N-5,94.

Punto de fusión: 182-183 °C.

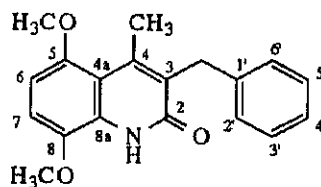
IR (KBr): 3414 (NH), 1633 (C=O), 1251 (OCH₃) cm^{-1} .

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 9,21 (sa, 1H, NH); 6,68 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, C₇-H); 6,38 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, C₆-H); 3,80 y 3,73 (2 s, 6H, 2 OMe); 2,51 (s, 3H, C₄-CH₃); 2,14 (s, 3H C₃-CH₃) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 161,33 (C₂); 151,36 (C₅); 144,69 (C₈); 139,37 (C₄); 127,85 (C_{8a}); 126,91 (C₃); 111,79 (C_{4a}); 108,38 (C₇); 102,19 (C₆); 55,89 y 55,49 (2 OMe); 19,54 (C₄-CH₃); 12,62 (C₃-CH₃) ppm.

Parte experimental.

* **3-Bencil-4-metil-5,8-dimetoxi-2-(1H)quinolinona (38):**



Datos de la reacción (método B):

Producto de partida (28): 0,30 g (0,917 mmoles)

Ácido clorhídrico 35%: 25 ml

Tiempo: 7 días

Rendimiento: 0,272 g (96%) de **38**.

Datos de 38:

Análisis elemental:

-Calculado para $C_{19}H_{19}NO_3$, $M=309$: -C-73,77; H-6,19; N-4,53.

-Encontrado: -C-73,52; H-6,05; N-4,12.

Punto de fusión: 172-174 °C (acetona)

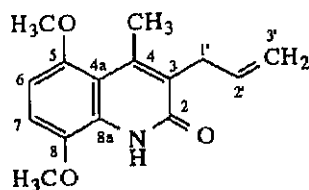
IR (KBr): 3410 (NH), 1632 (C=O), 1268 (OCH₃) cm^{-1} .

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 9,33 (sa, 1H, NH); 7,24-7,20 y 7,17-7,01 (m, 5H, C₆H₅-CH₂); 6,82 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, C₇-H); 6,49 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, C₆-H); 4,16 (s, 2H, CH₂-Ph); 3,89 y 3,79 (2 s, 6H, 2 OMe); 2,62 (s, 3H, C₄-CH₃) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 161,49 (C₂); 151,92 (C₅); 146,63 (C₈); 139,94 (C₁); 139,60 (C₄); 130,13 (C₃); 128,59 (C_{8a}); 128,20* (C_{2',6'}); 128,12* (C_{3',5'}); 125,63 (C_{4'}); 112,83 (C_{4a}); 109,13 (C₇); 102,44 (C₆); 56,17 y 55,66 (2 OMe); 31,97 (Ph-CH₂); 20,10 (C₄-CH₃) ppm.

Parte experimental.

* 4-(3'-Butenil)-5,8-dimetoxi-2-(1H)quinolinona (39):



Datos de la reacción (método C):

Producto de partida (29): 0,070 g (0,252 mmoles), del que se recuperan 0,037 g

Ácido *p*-toluenosulfónico: 0.050 g (1 eq)

Xileno: 30 ml

Tiempo: 4 h.

Rendimiento: 0,024 g (37%; 78% sobre producto de partida recuperado) de 39.

Datos de 39:

Análisis elemental:

-Calculado para $C_{15}H_{17}NO_3$, $M=259$: -C-69,48; H-6,60; N-5,40.

-Encontrado: -C-69,09; H-6,39; N-5,06.

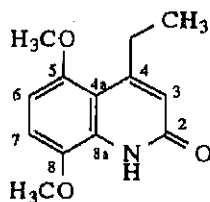
Punto de fusión: 196-198 °C (acetona)

IR (KBr): 3402 (NH), 1630 (C=O), 1260 (OCH₃) cm^{-1} .

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 8,27 (sa, 1H, NH); 6,83 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz, C₇-H); 6,51 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz, C₆-H); 5,99-5,83 (m, 1H, $J = 17,1$; 10,1 y 6,2 Hz, C₂'-H); 5,00 (dd, 1H, $J = 17,1$ y 1,7 Hz, C₃'-H_{trans}); 4,92 (dd, 1H, $J = 9,9$ y 1,6 Hz, C₃'-H_{cis}); 3,91 y 3,88 (2 s, 6H, 2 OMe); 3,36 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz, C₁'-H); 2,39 (s, 3H, C₄-CH₃) ppm.

Parte experimental.

* 4-Etil-5,8-dimetoxi-2(1H)-quinolinona (40):



Datos de la reacción (método A):

Producto de partida (30): 0,29 g (1,16 mmoles)

Acido sulfúrico 96%: 2 ml

Tiempo: 50 min.

Rendimiento: 0,263 g (97%) de 40.

Datos de 40:

Análisis elemental:

-Calculado para $C_{13}H_{15}NO_3$, $M=233$: -C-66,94; H-6,48; N-6,00.

-Encontrado: -C-66,97; H-6,43; N-5,90.

Punto de fusión: 149-151 °C (acetona)

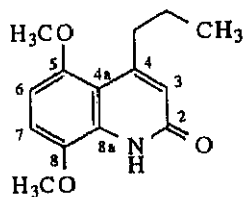
IR (KBr): 3160 (NH), 1690 (C=O), 1270 (OCH₃) cm^{-1} .

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 9,11 (sa, 1H, NH); 6,86 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, C₇-H); 6,51 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, C₆-H); 6,41 (s, 1H, C₃-H); 3,88 y 3,83 (2 s, 6H, 2 OMe); 3,02 (q, 2H, $J = 7,3$ Hz, C₄-CH₂-CH₃); 1,21 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz, C₄-CH₂-CH₃) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 161,74 (C₂); 156,52 (C₅); 151,87 (C₈); 139,97 (C₄); 130,39 (C_{8a}); 120,20 (C₃); 111,11 (C_{4a}); 110,04 (C₇); 102,35 (C₆); 56,39 y 55,76 (2 OMe); 30,01 (CH₂-CH₃); 14,62 (CH₂-CH₃) ppm.

Parte experimental.

* 4-Propil-5,8-dimetoxi-2(1H)-quinolinona (41):



Datos de la reacción (método A):

Producto de partida (31): 0,30 g (1,132 mmoles).

Acido sulfúrico 96%: 3 ml

Tiempo: 90 min.

Rendimiento: 0,274 g (98%) de 41.

Datos de 41:

Análisis elemental:

-Calculado para $C_{14}H_{17}NO_3$, $M=247$: -C-67,99; H-6,93; N-5,66.

-Encontrado: -C-67,63; H-6,74; N-5,11.

Punto de fusión: 137-139 °C (acetona)

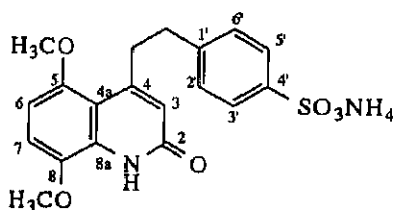
IR (KBr): 3410 (NH), 1664 (C=O), 1268 (OCH₃) cm^{-1} .

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 9,24 (sa, 1H, NH); 6,86 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, C₇-H); 6,51 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, C₆-H); 6,39 (s, 1H, C₃-H); 3,90 y 3,85 (2 s, 6H, 2 OMe); 2,94 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, C₄-CH₂); 1,61 (sext, 2H, $J = 7,4$ Hz, C₄-CH₂-CH₂); 1,00 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz, C₄-CH₂-CH₂-CH₃) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 161,33 (C₂); 158,30 (C₅); 151,50 (C₈); 139,68 (C₄); 130,00 (C_{8a}); 120,87 (C₃); 110,70 (C_{4a}); 109,76 (C₇); 102,06 (C₆); 56,07 y 55,47 (2 OMe); 38,84 (CH₂-CH₂-CH₃); 23,45 (CH₂-CH₂-CH₃); 13,93 (CH₂-CH₂-CH₃) ppm.

Parte experimental.

* p-2-(5,8-Dimetoxi-2-oxo-(1H)quinolin-4-il)etilbencenosulfonato de amonio (42):



Datos de la reacción (método A):

Producto de partida (32): 0,300 g (0,917 mmoles)

Acido sulfúrico 96%: 3 ml

Tiempo: 30min

Rendimiento: 0,275 g (100 %) de **42**.

Datos de 42:

Análisis:

-Calculado para $C_{19}H_{22}N_2SO_6$, $M=309$: -C-56,14; H-5,45; N-6,89.

-Encontrado: -C-56,18; H-5,63; N-7,05

Punto de fusión: 284-6 °C (metanol)

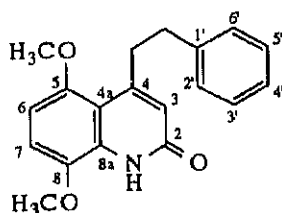
IR (KBr): 3146 (NH_4^+), 1646 (CO), 1401, 1189 y 1108 (SO_3^-) cm^{-1} .

1H -RMN (D_2O , 250 MHz) δ : 7,63 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz, $C_{3,5}$ -H); 6,89 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, $C_{2,6}$ -H); 6,52 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz, C_7 -H); 6,12 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz, C_6 -H); 5,89 (s, 1H, C_3 -H); 3,58 y 3,33 (2 s, 6H, 2 OMe); 2,39 (sa, 2H, C_4 -CH₂); 2,00 (sa, 2H, C_4 -CH₂-CH₂) ppm.

^{13}C -RMN (D_2O , 63 MHz) δ : 164,58 (C_2); 157,49 (C_5); 152,49 (C_8); 147,17 (C_1); 143,20 (C_4); 142,27 (C_4); 130,87* ($C_{2,6}$); 130,79 (C_{8a}); 128,17* ($C_{3,5}$); 120,21 (C_3); 113,31 (C_{4a}); 112,82 (C_7); 105,93 (C_6); 58,19 y 57,45 (2 OMe); 40,25 (CH₂- C_4); 38,19 (C_4 -CH₂-CH₂) ppm.

Parte experimental.

* **4-Fenetil-5,8-dimetoxi-2(1H)-quinolinona (43):**



Datos de la reacción (método B):

Producto de partida (32): 0,30 g (0,917 mmoles)

Ácido clorhídrico 35%: 25 ml

Tiempo: 4 días

Rendimiento: 0,275 g (97%) de 43.

Datos de 43:

Análisis elemental:

-Calculado para C₁₉H₁₉NO₃, M=309: -C-73,77; H-6,19; N-4,53.

-Encontrado: -C-73,48; H-6,10; N-4,16.

Punto de fusión: 142-144 °C (acetona)

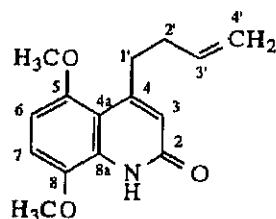
IR (KBr): 3414 (NH), 1654 (C=O), 1266 (OCH₃) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 9,34 (sa, 1H, NH); 7,33-7,20 (m, 5H, *J* = 7,3 Hz, Ph-H); 6,89 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz, C₇-H); 6,55 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz, C₆-H); 6,40 (s, 1H, C₃-H); 3,90 y 3,88 (2 s, 6H, 2 OMe); 3,28 (t deformado, 2H, *J* = 7,3 y 8,6 Hz, C₄-CH₂); 2,88 (t deformado, 2H, *J* = 7,4 y 8,5 Hz, Ph-CH₂) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ: 161,33 (C₂); 153,24 (C₅); 151,26 (C₈); 141,46 (C₁); 139,81 (C₄); 130,25 (C_{8a}); 128,29* (C_{2',6'}); 128,17* (C_{3',5'}); 125,91 (C_{4'}); 121,37 (C₃); 110,57 (C_{4a}); 109,95 (C₇); 102,15 (C₆); 56,11 y 55,53 (2 OMe); 38,89 (CH₂-C₄); 36,95 (Ph-CH₂) ppm.

Parte experimental.

* 4-(3'-Butenil)-5,8-dimetoxi-2(1H)-quinolinona (44):



Datos de la reacción (método C):

Producto de partida (33): 0,090 g (0,325 mmoles)

Ácido *p*-toluenosulfónico: 60 mg (1 eq)

Xileno: 40 ml

Tiempo: 3 h.

Rendimiento: 0,022 g (26%) de 44.

Datos de 44:

Análisis elemental:

-Calculado para $C_{15}H_{17}NO_3$, $M=259$: -C-69,48; H-6,61; N-5,40.

-Encontrado: -C-69,32; H-6,61; N-5,62.

Punto de fusión: 160-162 °C (acetona)

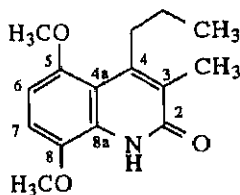
IR (KBr): 3423 (NH), 1633 (C=O), 1263 (OCH₃) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 8,41 (sa, 1H, NH); 6,89 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, C₇-H); 6,56 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, C₆-H); 6,18 (sa, 1H, C₃-H); 5,86 (ddt, 1H, $J = 17,0$; 10,3 y 6,5 Hz, C₃-H); 5,11 (dd, 1H, $J = 16,9$ y 1,5 Hz, C₄-H_{trans}); 5,05 (dd, 1H, $J = 10,1$ y 1,3 Hz C₄-H_{cis}); 3,93 y 3,91 (2 s, 6H, 2 OMe); 2,71 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz, C₁-H); 2,46 (dd, 2H, $J = 7,2$ y 6,8 Hz, C₂-H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 161,75 (C₂); 152,73 (C₅); 151,25 (C₈); 136,29 (C₃); 116,37 (C₄); 129,33 (C_{8a}); 117,04 (C₃); 110,96 (C_{4a}); 110,20 (C₇); 102,91 (C₆); 56,50 y 56,12 (2 OMe); 32,33 (C₁); 29,68 (C₂) ppm. C₄ no se aprecia.

Parte experimental.

* 3-Metil-4-propil-5,8-dimetoxi-2(1H)-quinolinona (45):



Datos de la reacción (método A):

Producto de partida (34): 0,150 g (0,537 mmoles).

Acido sulfúrico 96%: 2 ml

Tiempo: 3 h

Rendimiento: 0,140 g (100%) de 45.

Datos de 45:

Análisis elemental:

-Calculado para $C_{15}H_{19}NO_3$, $M=261$: -C-68,96; H-7,27; N-5,36.

-Encontrado: -C-68,68; H-7,31; N-5,18.

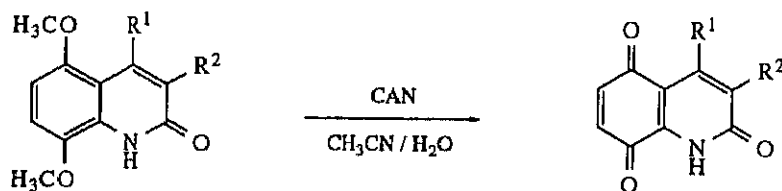
Punto de fusión: 171-173 °C.

IR (KBr): 3190 (NH), 1644 (C=O), 1268 (OCH₃) cm^{-1} .

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 9,27 (sa, 1H, NH); 6,79 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, C₇-H); 6,50 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, C₆-H); 3,88 y 3,84 (2 s, 6H, 2 OMe); 3,05 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz, C₄-CH₂); 2,24 (s, 3H, C₃-CH₃); 1,55 (sext, 2H, $J = 7,9$ Hz, C₄-CH₂-CH₂); 1,03 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz, C₄-CH₂-CH₂-CH₃) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 161,60 (C₂); 151,10 (C₅); 148,98 (C₈); 139,60 (C₄); 128,42 (C_{8a}); 127,10 (C₃); 111,35 (C_{4a}); 108,48 (C₇); 102,25 (C₆); 56,08 y 55,72 (2 OMe); 34,19 (CH₂-CH₂-CH₃); 22,82 (CH₂-CH₂-CH₃); 14,59 (CH₂-CH₂-CH₃); 12,22 (C₃-CH₃) ppm.

5.11.- SÍNTESIS GENERAL DE 2,5,8(1H)-QUINOLINATRIONES A PARTIR DE 5,8-DIMETOXICARBOSTIRILOS.



Método A:

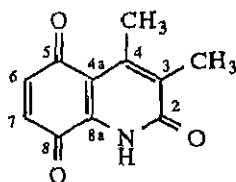
Una solución de las 5,8-dimetoxi-2(1H)-quinolinonas **37**, **38**, **40**, **41** ó **43-45** (20-184 mg; 0,065-0,704 mmoles) en una mezcla 2:1 de acetonitrilo-agua se trata con nitrato cérico amónico (CAN) (0,106-1,159 g; 0,194-0,211 mmoles, 3 eq). La solución se agita a temperatura ambiente durante 30 min-5 h, se diluye con agua (10-20 ml) y se extrae con cloroformo (3 x 20-50 ml). La fase clorofórmica se lava con agua (2 x 25-50 ml), se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía rápida¹⁸ en columna de gel de sílice, eluyendo con éter etílico, o bien por sublimación (compuestos **41** y **45**).

Método B:

Una solución de las 5,8-dimetoxi-2-(1H)quinolinonas **38** ó **43** (0,020-0,155 g; 0,065-0,501 mmoles) en acetonitrilo (2-10 ml), se trata con una solución acuosa (1-5 ml) de nitrato cérico amónico (0,071-0,549 g; 0,129-1,00 mmoles; 2 eq). Si es necesario, se puede calentar ligeramente para conseguir la disolución total del producto de partida antes de añadir el agente oxidante, siempre que la adición de éste se realice a temperatura ambiente. El aislamiento posterior se realiza del mismo modo que en el método anterior. En el caso de la oxidación de los compuestos **39** y **42**, no fue posible extraer la quinona del medio acuoso.

¹⁸ En caso contrario, las quinonas obtenidas se descomponen en la columna.

* 3,4-Dimetil-1H-2,5,8-quinolinatriona (46):



Datos de la reacción (método A):

Producto de partida (37): 0,10 g (0,429 mmoles)

Acetonitrilo/agua: 4/2 ml

CAN: 0,71 g (1,29 mmoles).

Tiempo: 3 h

Rendimiento: 72 mg (83%) de 46.

Datos de 46:

Análisis elemental:

-Calculado para $C_{11}H_9NO_3$, $M=203$: -C-65,02; H-4,46; N-6,89.

-Encontrado: -C-65,01; H-4,75; N-6,67.

Punto de fusión: 183-185 °C (sublima a 120 °C).

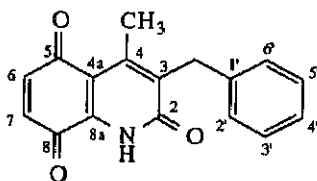
IR (KBr): 3419 (NH), 1637 (C=O) cm^{-1} .

1H -RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 10,35 (sa, 1H, NH); 6,86 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz, C₇-H); 6,80 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz, C₆-H); 2,58 (s, 3H, C₄-CH₃); 2,23 (s, 3H, C₃-CH₃) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 184,23 (C₈); 179,57 (C₅); 160,94 (C₂); 145,94 (C₄); 140,19 (C₆); 135,74* (C_{8a}); 135,12* (C₃); 132,67 (C₇); 114,56 (C_{4a}); 17,39 (C₄-CH₃); 12,82 (C₃-CH₃) ppm.

Parte experimental.

* 3-Bencil-4-metil-1H-2,5,8-quinolinatriona (47):



Datos de la reacción:

Producto de partida (38): 20 mg (0,065 mmoles)

Acetonitrilo/agua: 2/1 ml

CAN: Método A: 106 mg (0,194 mmoles)

Método B : 071 mg (0,129 mmoles)

Tiempo: Método A: 5 h

Método B: 30 min

Rendimiento: 14 mg (78 %) de 47.

Datos de 47:

Análisis elemental:

-Calculado para $C_{17}H_{13}NO_3$, $M=279$: -C-73,11; H-4,69; N-5,01.

-Encontrado: -C-72,79; H-4,60; N-4,96.

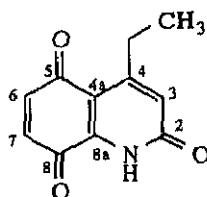
Punto de fusión: 172-174°C.

IR (KBr): 3402 (NH), 1699, 1632 (C=O) cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 8,87 (sa, 1H, NH); 7,32-7,18 (m, 5H, Ph-H); 6,85 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz, C_7 -H); 6,78 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz, C_6 -H); 4,09 (s, 2H, C_3 - \underline{CH}_2); 2,60 (s, 3H, C_4 - \underline{CH}_3) ppm.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 184,04 (C_8); 179,35 (C_5); 160,94 (C_2); 147,54 (C_4); 140,54 (C_6); 138,37 ($C_{1'}$); 137,77* (C_{8a}); 136,16* (C_3); 132,66 (C_7); 128,60* ($C_{2'6'}$); 128,56* ($C_{3'5'}$); 126,37 ($C_{4'}$); 114,76 (C_{4a}); 32,02 (C_3 - \underline{CH}_2); 17,85 (C_4 - \underline{CH}_3) ppm.

* 4-Etil-1H-2,5,8-quinolinatriona (48):



Datos de la reacción (método A):

Producto de partida (40): 0,1 g (0,43 mmoles)

Acetonitrilo/agua: 2/1 ml

CAN: 0,71 g (1,29 mmoles).

Tiempo: 30 min.

Rendimiento: 74 mg (85%) de **48**.

Datos de 48:

Análisis elemental:

-Calculado para $C_{11}H_9NO_3$, $M=203$: -C-65,02; H-4,46; N-6,89.

-Encontrado: -C-65,40; H-4,90; N-6,59.

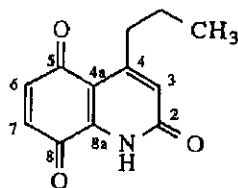
Punto de fusión: 149-151 °C.

IR (KBr): 3450 (NH), 1670, 1660 (C=O) cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 9,85 (sa, 1H, NH); 6,90 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz, C_7 -H); 6,83 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz, C_6 -H); 6,68 (s, 1H, C_3 -H); 3,03 (c, 2H, $J = 7,5$ Hz, C_4 - CH_2 - CH_3); 1,15 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz, C_4 - CH_2 - CH_3) ppm.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 183,49 (C_8); 179,58 (C_5); 161,41 (C_2); 157,12 (C_4); 140,24 (C_6); 138,74 (C_{8a}); 132,96 (C_7); 125,24 (C_3); 113,90 (C_{4a}); 27,22 (CH_2 - CH_3); 13,31 (CH_2 - CH_3) ppm.

* 4-Propil-1H-2,5,8-quinolinatriona (49):



Datos de la reacción (método A):

Producto de partida (41): 0,1 g (0,404 mmoles)

Acetonitrilo/agua: 6/3 ml

CAN: 0,665 g (1,213 mmoles).

Tiempo: 1 h

Rendimiento: 80 mg (92%) de 49.

Datos de 49:

Análisis elemental:

-Calculado para $C_{12}H_{11}NO_3$, $M=217$: -C-66,35; H-5,10; N-6,45.

-Encontrado: -C-66,68; H-5,14; N-6,81.

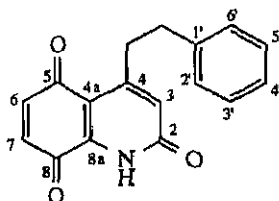
Punto de fusión: 166-168 °C (sublima a 162 °C).

IR (KBr): 3450 (NH), 1660, 1641 (C=O) cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 11,39 (sa, 1H, NH); 6,84 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz, C_7 -H); 6,75 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz, C_6 -H); 6,60 (s, 1H, C_3 -H); 2,89 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz, C_4 -CH $_2$); 1,51 (sext, 2H, $J = 7,5$ Hz, C_4 -CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_3$); 0,95 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz, C_4 -CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_3$) ppm.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 183,43 (C_8); 179,54 (C_5); 161,36 (C_2); 155,62 (C_4); 140,19 (C_6); 138,85 (C_{8a}); 132,96 (C_7); 126,14 (C_3); 113,92 (C_{4a}); 35,95 (C_4 -CH $_2$); 22,50 (CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_3$); 13,86 (CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_3$) ppm.

* 4-Fenetil-1H-2,5,8-quinolinatriona (50):



Datos de la reacción:

Producto de partida (43): 0,165 g (0,546 mmoles)

Acetonitrilo/agua: 10/5 ml

CAN: Método A: 0,90 g (1,64 mmoles; 3 eq)

Método B : 0,58 g (1,06 mmoles; 1,9 eq)

Tiempo: Método A: 5 h

Método B: 3 h

Rendimiento: Método A: 126 mg (83%) de **50**.

Método B: 132 mg (89%) de **50**.

Datos de 50:

Análisis elemental:

-Calculado para $C_{17}H_{13}NO_3$, $M=279$: -C-73,11; H-4,69; N-5,01.

-Encontrado: -C-73,49; H-4,70; N-4,86.

Punto de fusión: 163-165 °C.

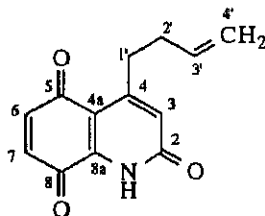
IR (KBr): 3414 (NH), 1651 (C=O) cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 10,35 (sa, 1H, NH); 7,29-7,19 (m, 5H, Ph-H); 6,90 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz, C_7 -H); 6,82 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz, C_6 -H); 6,60 (s, 1H, C_3 -H); 3,25 (t deformado, 2H, $J = 7,4$ y 8,3 Hz, C_4 - CH_2); 2,83 (t deformado, 2H, $J = 7,6$ y 8,2 Hz, Ph- CH_2) ppm.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 183,32 (C_8); 179,37 (C_5); 160,79 (C_2); 154,43 (C_4); 140,44 (C_1); 140,24 (C_6); 138,75 (C_{8a}); 132,94 (C_7); 128,45* ($C_{2,6'}$); 128,40* ($C_{3,5'}$); 126,70 (C_4'); 126,27 (C_3); 113,68 (C_{4a}); 36,20 (C_4 - CH_2); 35,72 (Ph- CH_2) ppm.

Parte experimental.

* 4-(3'-Butenil)-1H-2,5,8-quinolinatriona (51):



Datos de la reacción (método A):

Producto de partida (44): 35 mg (0,135 mmoles)

Acetonitrilo/agua: 4/2 ml

CAN: 0,222 g (0,405 mmoles)

Tiempo: 5 h

Rendimiento: 13 mg (43%) de **51**.

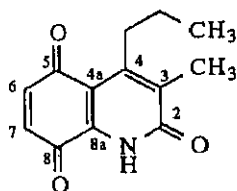
Datos de 51:

IR (KBr): 1642 (C=O) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 11,72 (s, 1H, NH); 7,05 (d, 1H, $J = 10,4$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); 6,98 (s, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$); 6,95 (d, 1H, $J = 10,4$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$); 5,82 (ddt, 1H, $J = 16,8$; 10,3 y 6,6 Hz, $\text{C}_3\text{-H}$); 5,03 (dd, 1H, $J = 17,0$ y 1,6 Hz, $\text{C}_4\text{-H}_{trans}$); 4,98 (dd, 1H, $J = 10,1$ y 1,5 Hz $\text{C}_4\text{-H}_{cis}$); 2,98 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz, $\text{C}_4\text{-CH}_2$); 2,50 (dd, 1H, $J = 7,4$ y 6,7 Hz, $\text{C}_2\text{-H}$) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 182,86 (C_8); 169,52 (C_5); 166,63 (C_2); 147,94 (C_4); 139,31 (C_6); 137,43 (C_7); 136,65 (C_3); 115,75 (C_3^*); 115,41 (C_4^*); 113,25 (C_{4a}); 38,04 (C_1); 33,59 (C_2) ppm.

* 3-Metil-4-propil-1H-2,5,8-quinolinatriona (52):



Datos de la reacción (método A):

Producto de partida (45): 0,184 g (0,704 mmoles)

Acetonitrilo/agua: 10/5 ml

CAN: 1,159 g (2,115 mmoles)

Tiempo: 3 h

Rendimiento: 138 mg (85 %) de **52**.

Datos de 52:

Análisis elemental:

-Calculado para $C_{13}H_{13}NO_3$, $M=231$: -C-67,53; H-5,63; N-6,06.

-Encontrado: -C-67,56; H-6,03; N-5,80.

Punto de fusión: 144-146 °C.

IR (KBr): 3450 (NH), 1652(C=O) cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 9,47 (sa, 1H, NH); 6,84 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz, C_7 -H); 6,76 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz, C_6 -H); 2,99 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz, C_4 - $\underline{CH_2}$); 2,22 (s, 3H, C_3 - $\underline{CH_3}$) 1,49 (sext, 2H, $J = 7,8$ Hz, C_4 - $\underline{CH_2-CH_2-CH_3}$); 1,06 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz, C_4 - $\underline{CH_2-CH_2-CH_3}$) ppm.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 183,83 (C_8); 179,57 (C_5); 161,22 (C_2); 150,02 (C_4); 140,38 (C_6); 136,18 (C_{8a}); 134,89 (C_3); 132,42 (C_7); 113,91 (C_{4a}); 31,71(C_4 - $\underline{CH_2}$); 22,24 (C_4 - $\underline{CH_2-CH_2-CH_3}$); 14,34 (C_4 - $\underline{CH_2-CH_2-CH_3}$); 12,35 (C_3 - $\underline{CH_3}$) ppm.

5.12.- SÍNTESIS GENERAL DE AMIDAS N-ARILADAS.

Método A:

Sobre una solución de la amida (0,05-0,10 g, 0,505-0,680 mmoles) en diclorometano-dimetilformamida secos (2-3 ml) a 60-70 °C se adicionan 1,2 eq de *p*-toliltriacetato de plomo (0,288-0,388 g, 0,606-0,816 mmoles) y 10-12 mg de acetato de cobre disueltos en 3-5 ml de diclorometano seco. Al cabo de 1-7 h, tras las cuales se observa que prácticamente se ha evaporado todo el disolvente, se corta la reacción adicionando 20 ml de agua sulfhídrica y 30 ml de cloroformo. Esta mezcla se deja agitando durante 30 min a temperatura ambiente y se filtra por una capa de celite, que se lava con cloroformo (3 x 25 ml). El filtrado se decanta y la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora. El residuo se purifica en columna de gel de sílice, utilizando el eluyente indicado en cada caso.

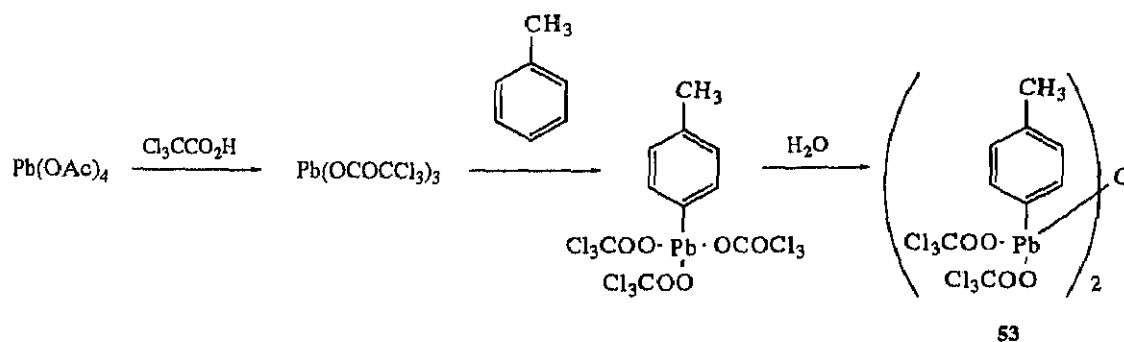
Método B:

A una suspensión de hidruro sódico al 60% (17-32 mg, 0,420-0,816 mmoles; 1,1-2,4 eq), lavado previamente con éter de petróleo seco (2 x 10 ml), en 3 ml de diclorometano seco a 60-90 °C, se adiciona una solución de la amida (0,05-0,10 g, 0,29-0,68 mmoles) en diclorometano-dimetilformamida secos (2-3 ml) y se deja agitando a esta temperatura durante 10 min. A continuación se añaden 1,1-2,4 equivalentes de *p*-toliltriacetato de plomo (0,199-0,388 g, 0,420-0,816 mmoles) y 10-12 mg de acetato de cobre disueltos en 3-5 ml de diclorometano seco. Al cabo de 4-48 h se aísla el producto de la reacción siguiendo el mismo tratamiento indicado en el método A.

Método C:

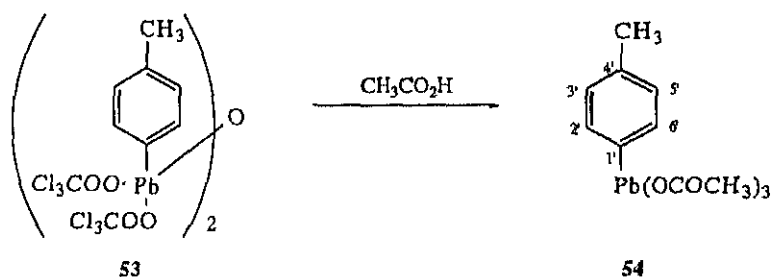
A una solución de la amida (25-50 mg, 0,424-0,370 mmoles) en diclorometano seco (2-3 ml) a 80 °C se adicionan 18-36 g (0,444-0,890 mmoles; 1,1-2,4 eq) de hidruro sódico al 60% y se deja agitando a esta temperatura durante 10 min. A continuación se añaden 1,1-2,4 eq de *p*-toliltriacetato de plomo (0,221-0,423 g, 0,466-0,890 mmoles) y 10-12 mg de acetato de cobre disueltos en 3-5 ml de diclorometano seco. Al cabo de 16-48 h se aísla el producto de la reacción siguiendo el mismo proceso indicado en los métodos anteriores.

* *p*-Toliltriacetato de plomo (54).



Una solución de ácido tricloroacético (33 g, 0,198 moles) en cloroformo (80 ml) se adiciona sobre 18 g (0,041 moles) de acetato de plomo anhidro¹⁹ y se agita hasta lograr la total disolución del acetato de plomo. La solución obtenida se trata con tolueno (200 ml), adquiriendo inmediatamente un color anaranjado, que va palideciendo a medida que avanza la reacción. La solución se agita a temperatura ambiente durante 5-10 h, hasta que la adición de una gota del medio de reacción sobre 0,5 ml de agua no provoca la formación de un precipitado marrón de tetraacetato de plomo. En ese momento, se lava la reacción con agua (2 x 250 ml) y se evapora la fase orgánica. El residuo recristaliza disolviéndolo en cloroformo (20 ml) y adicionando éter de petróleo (250 ml) hasta completar la precipitación del plumboxano **53** en forma de cristales de color amarillo pálido. Rendimiento, 17,22 g (73 %).

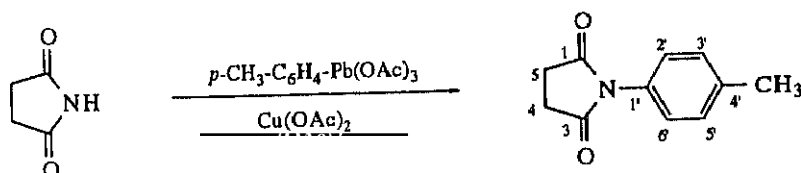
IR (KBr): 3050, 1650 (C=O), 1480, 820 (C-Cl), 540 (Pb-O).



Una solución de **53** (0,5 g, 0,39 mmoles) en cloroformo (4 ml) y ácido acético (2 ml) se agita a temperatura ambiente durante 15-20 min, hasta obtener una solución

¹⁹ Para eliminar el ácido acético con que se estabiliza el producto comercial, en ocasiones es necesario mantener el tetraacetato de plomo durante una hora en un desecador a vacío en presencia de hidróxido sódico. El tetraacetato de plomo así tratado es sumamente inestable al contacto con el aire.

* *N*-(*p*-Tolil)succinimida (55)



Datos de la reacción (método A):

Producto de partida : 0,05 g (0,505 mmoles) de succinimida.

Diclorometano/dimetilformamida: 2/0,5 ml

***p*-Toliltriacetato de plomo:** 0,288 g (0,606 mmoles; 1,2 eq)

Temperatura: 70° C

Tiempo: 7 h

Eluyente de cromatografía: éter etílico

Rendimiento: 82 mg (86 %) de **55**.

Datos de 55:

Análisis elemental:

-Calculado para C₁₁H₁₁NO₂, M=189: -C-69,82; H-5,86; N-7,40.

-Encontrado: -C-69,49; H-5,88; N-7,37.

Punto de fusión: 156-157 °C (etanol)

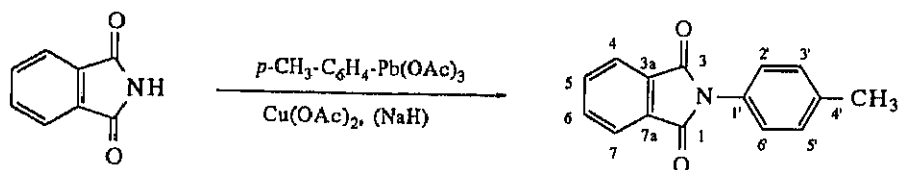
IR (KBr): 1710 (C=O) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,28 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz, C_{2',6'}-H); 7,15 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz, C_{3',5'}-H); 2,89 (s, 4H, C₄-H y C₅-H); 2,38 (s, 3H, C_{4'}-CH₃) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 176,23 (C₁ y C₃); 138,64 (C_{1'}); 129,75 (C_{3',5'}); 129,06 (C_{4'}); 126,13 (C_{2',6'}); 28,38 y 28,27 (C₄ y C₅); 21,08 (C_{4'}-CH₃) ppm.

Parte experimental.

* *N*-(*p*-Tolil)ftalimida (56)



Datos de la reacción:

Producto de partida : 0,1 g (0,680 mmoles) de ftalimida.

Diclorometano/dimetilformamida: 3/0,5 ml

***p*-Toliltriacetato de plomo:** 0,388 g (0,816 mmoles; 1,2 eq)

Temperatura: 70° C

Eluyente de cromatografía: éter de petróleo/diclorometano (9:1).

Rendimiento: 132 mg (82 %) de 56.

Método A: Tiempo: 6 h

Método B: Tiempo: 1 h

Hidruro sódico al 60%: 0,032 g (0,816 mmoles; 1,2 eq)

Datos de 56:

Análisis elemental:

-Calculado para C₁₅H₁₁NO₂, M=237: -C-75,93; H-4,67; N-5,90.

-Encontrado: -C-75,56; H-4,94; N-5,76.

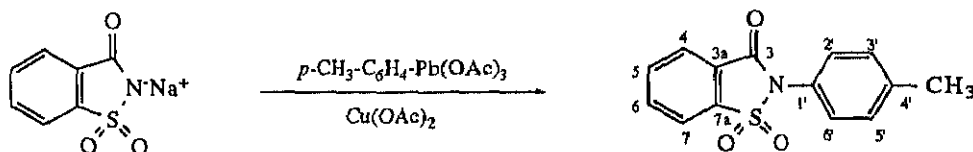
Punto de fusión: 201-203 °C (etanol)

IR (KBr): 1728 (C=O) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,98-7,92 (m, 2H, C₄-H y C₇-H); 7,81-7,75 (m, 2H, C₅-H y C₆-H); 7,31 (s, 4H, C_{2',6'}-H y C_{3',5'}-H); 2,41 (s, 3H, C_{4'}-CH₃) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 167,44 (C₁ y C₃); 138,18 (C_{1'}); 134,30 (C₅ y C₆); 131,76 (C_{3a} y C_{7a}); 129,77 (C_{3',5'}); 128,86 (C_{4'}); 126,43 (C_{2',6'}); 123,67 (C₄ y C₇); 21,21 (C_{4'}-CH₃) ppm.

* 2-(*p*-Tolil)-1,1-dioxido-1,2-benzo[*d*]isotiazol-3(2*H*)-ona (57)



Datos de la reacción (método A):

Producto de partida : 0,10 g (0,487 mmoles) de sacarina sódica.

Diclorometano/dimetilformamida: 1/1,5 ml

***p*-Toliltriacetato de plomo:** 0,278 g (0,585 mmoles; 1,2 eq)

Temperatura: 60° C

Tiempo: 5 h

Eluyente de cromatografía: eter de petróleo/eter etílico (95:5)

Rendimiento: 130 mg (98 %) de **57**.

Datos de 57:

Análisis elemental:

-Calculado para C₁₄H₁₁NO₂S, M=273: -C-61,53; H-4,05; N-5,12.

-Encontrado: -C-61,14; H-4,25; N-5,07.

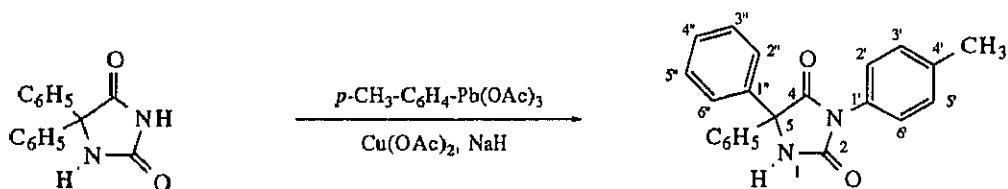
Punto de fusión: 198-200 °C (etanol).

IR (KBr): 1740 (C=O), 1316 y 1184 (SO₂) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,17-8,13 (m, 1H, C₄-H); 8,01-7,98 (m, 1H, C₇-H); 7,89 (qd, 2H, *J* = 7,5 y 1,2 Hz, C₅-H y C₆-H); 7,41 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, C_{2',6'}-H); 7,35 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz, C_{3',5'}-H); 2,43 (s, 3H, C₄-CH₃) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 158,51 (C₃); 140,53 (C_{7a}); 137,60 (C₁); 135,03 (C₅); 134,42 (C₆); 130,62 (C_{3',5'}); 128,66 (C_{2',6'}); 127,25 (C_{3a}); 125,74 (C₄); 125,59 (C₇); 121,25 (C₄); 21,36 (C₄-CH₃) ppm.

* **3-(*p*-Tolil)-5,5-difenilhidantoína (58)**



Datos de la reacción (método B):

Producto de partida : 0,10 g (0,397 mmoles) de 5,5-difenilhidantofna.

Diclorometano/dimetilformamida: 3/1 ml

Hidruro sódico al 60%: 0,019 g (0,476 mmoles; 1,2 eq)

***p*-Toliltriacetato de plomo:** 0,226 g (0,476 mmoles; 1,2 eq)

Temperatura: 80° C

Tiempo: 7 h

Eluyente de cromatografía: diclorometano

Rendimiento: 0,101 mg (75 %) de 58.

Datos de 58

Análisis elemental:

-Calculado para C₂₂H₁₈N₂O₂, M=342: -C-77,17; H-5,30; N-8,18.

-Encontrado: -C-76,82; H-5,19; N-7,87.

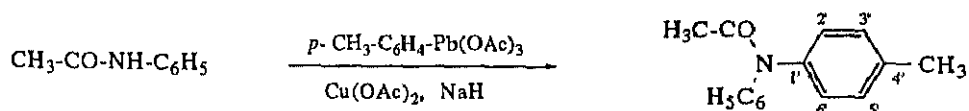
Punto de fusión: 202-204 °C (etanol)

IR (KBr): 3260 (NH), 1776 y 1728 (2 C=O) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,88 (s, 1H, NH); 7,44-7,41 (m, 4H) y 7,34-7,32 (m, 6H) (2 C₆H₅); 7,23 (s, 4H, C_{3',5'}-H y C_{2',6'}-H); 2,35 (s, 3H, C₄-CH₃) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 172,23 (C₄); 155,90 (C₂); 145,01 (C_{1'}); 139,13* (C_{1''}); 138,38* (C_{4'}); 129,64 (C_{3',5'}); 128,78 (C_{3'',5''}); 128,54 (C_{2',6'}); 126,85 (C_{2'',6''}); 126,13 (C_{4''}); 69,86 (C₅); 21,12 (C₄-CH₃) ppm.

* *N*-(*p*-Tolil)acetanilida (59)²¹



Datos de la reacción (método C):

Producto de partida : 0,05 g (0,370 mmoles) de acetanilida, de la que se recuperan 7 mg.

Diclorometano: 3 ml

Hidruro sódico al 60%: 0,018 g (0,444 mmoles; 1,2 eq)

***p*-Toliltriacetato de plomo:** 0,352 g (0,740 mmoles; 2 eq)

Temperatura: 80° C

Tiempo: 48 h

Eluyente de cromatografía: hexano/diclorometano (98:2)

Rendimiento: 62 mg (75 %; 89 % sobre producto de partida recuperado) de 59.

Datos de 59:

Análisis elemental:

-Calculado para C₁₅H₁₅NO, M=225: -C-79,97; H-6,71; N-6,22.

-Encontrado: -C-79,52; H-7,06; N-6,16.

IR (NaCl): 1670 (C=O) cm⁻¹.

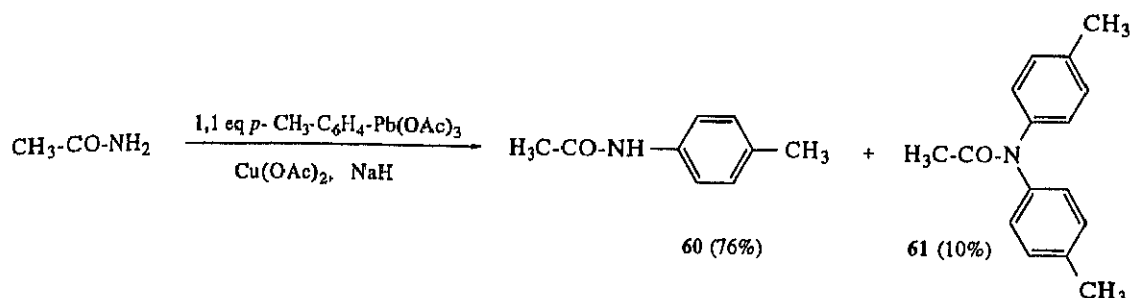
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 7,26-7,14 (m, 9H, Ar-H); 2,32 (sa, 3H, C₄'-CH₃); 2,03 (s, 3H, C₂-H) ppm.²²

²¹ La formación del anión debe realizarse, en este caso, por adición del hidruro sódico a la mezcla de reacción formada por la amida y el reactivo de arilación durante el calentamiento, en lugar de añadir el triacetato de *p*-tolilplomo sobre la sal sódica de la acetamida o acetanilida formada previamente, como en el resto de los compuestos ensayados.

²² El espectro de resonancia magnética nuclear de ¹³C presenta bandas anchas difíciles de asignar, posiblemente por efectos conformacionales.

Arlación de la acetamida²³

a) Un equivalente de triacetato de *p*-tolilplomo.



Datos de la reacción (método C):

Producto de partida : 25 mg (0,424 mmoles) de acetamida.

Diclorometano: 3 ml

Hidruro sódico al 60%: 0,019 g (0,466 mmoles; 1,1 eq)

p-Toliltriacetato de plomo: 0,221 g (0,466 mmoles; 1,1 eq)

Temperatura: 80° C

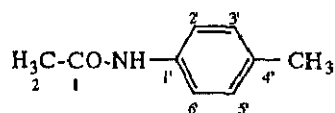
Tiempo: 16 h

Eluyente de cromatografía: hexano/diclorometano (8:2)

Rendimiento: 48 mg (76 %) de *p*-metilacetanilida (60) y 10 mg (10 %) de *N,N*-di(*p*-tolil)acetamida (61).

²³ La formación del anión debe realizarse, en este caso, por adición del hidruro sódico a la mezcla de reacción formada por la amida y el reactivo de arilación durante el calentamiento, en lugar de añadir el triacetato de *p*-tolilplomo sobre la sal sódica de la acetamida o acetanilida formada previamente, como en el resto de los compuestos ensayados.

* *p*-Metilacetanilida (60)



Análisis elemental:

-Calculado para $C_9H_{11}NO$, $M=149$: -C-72,45; H-7,43; N-9,38.

-Encontrado: -C-72,14; H-7,54; N-8,98.

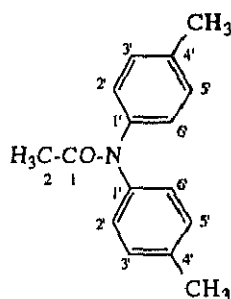
Punto de fusión: 144-146 °C (eter etílico)

IR (KBr): 3260 (NH), 1672 (CO) cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 7,36 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, $C_{2',6'}$ -H); 7,12 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, $C_{3',5'}$ -H); 7,04 (sa, 1H, NH); 2,31 (s, 3H, $C_{4'}$ - CH_3); 2,16 (s, 3H, C_2 -H) ppm.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 168,20 (C_1); 135,23 ($C_{1'}$); 133,94 ($C_{4'}$); 129,46 ($C_{3',5'}$); 119,96 ($C_{2',6'}$); 24,55 ($C_{4'}$ - CH_3); 20,84 (C_2) ppm.

* *N,N*-Bis(*p*-tolil)acetamida (61)



Análisis elemental:

-Calculado para $C_{16}H_{17}NO$, $M=239$: -C-80,30; H-7,16; N-5,85.

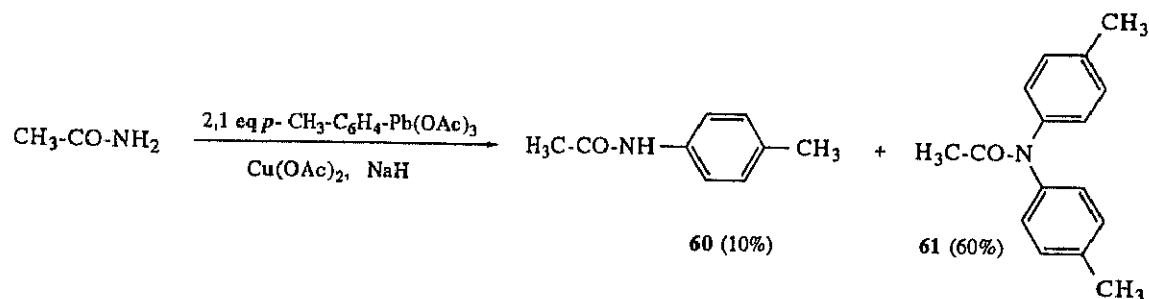
-Encontrado: -C-80,38; H-7,42; N-5,74.

IR (NaCl): 1671 (C=O) cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 7,15 (sa, 8H, Ar-H); 2,35 (sa, 6H, 2 x $C_{4'}$ - CH_3); 2,05 (s, 3H, C_2 -H) ppm.²⁴

Parte experimental.

b) Dos equivalentes de triacetato de *p*-tolilplomo.



Datos de la reacción (método C):

Producto de partida : 25 mg (0,424 mmoles) acetamida.

Diclorometano: 3 ml

Hidruro sódico al 60%: 0,036 g (0,890 mmoles; 2,1 eq)

***p*-Toliltriacetato de plomo:** 0,423 g (0,890 mmoles; 2,1 eq)

Temperatura: 80° C

Tiempo: 48 h

Eluyente de cromatografía: hexano/diclorometano (8:2)

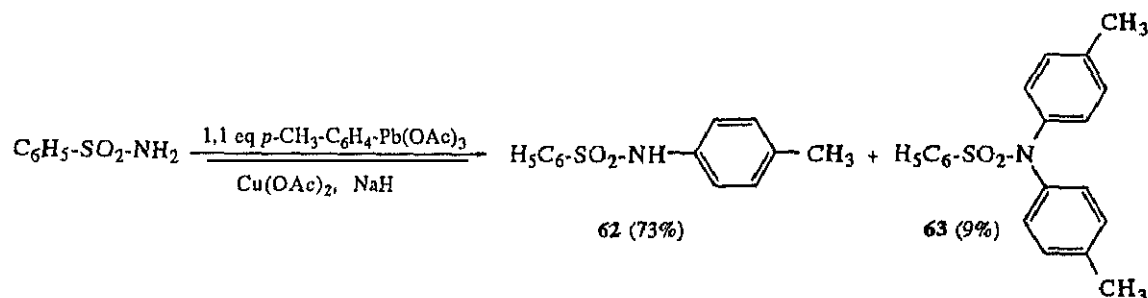
Rendimiento: 6 mg (10 %) de *p*-metilacetanilida (**60**) y 61 mg (60 %) de *N,N*-di(*p*-tolil)acetamida (**61**)

Los datos de los compuestos **60** y **61** se encuentran en la página anterior.

24 El espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C presenta bandas anchas difíciles de asignar, posiblemente por efectos conformacionales.

Arlación de la bencenosulfonamida.²⁵

a) Un equivalente de triacetato de *p*-tolilplomo (método B):



Datos de la reacción

Producto de partida : 0,06 g (0,382 mmoles) de bencenosulfonamida.

Diclorometano/dimetilformamida: 3/1 ml

Hidruro sódico al 60%: 0,017 g (0,420 mmoles; 1,1 eq)

***p*-Toliltriacetato de plomo:** 0,199 g (0,420 mmoles; 1,1 eq)

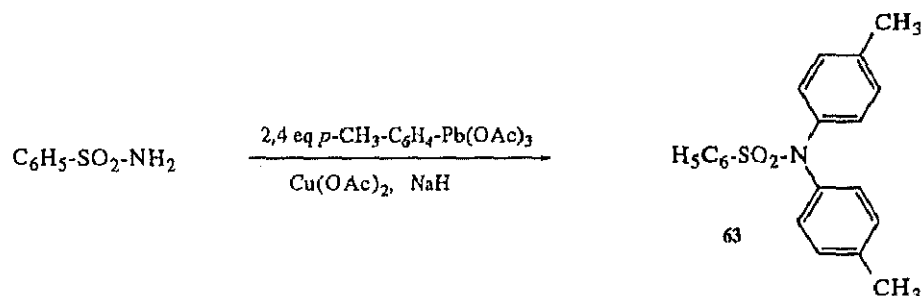
Temperatura: 90° C

Tiempo: 5 h

Eluyente de cromatografía: diclorometano/hexano (1:1)

Rendimiento: 69 mg (73 %) de *N*-(*p*-tolil)bencenosulfonamida (62) y 11 mg (9 %) de *N,N*-bis(*p*-tolil)bencenosulfonamida (63)

b) Dos equivalentes de triacetato de *p*-tolilplomo (método B):



Producto de partida : 0,05 g (0,318 mmoles) de bencenosulfonamida.

Diclorometano/dimetilformamida: 3/1 ml

Hidruro sódico al 60%: 0,031 g (0,763 mmoles; 2,4 eq)

***p*-Toliltriacetato de plomo:** 0,362 g (0,763 mmoles; 2,4 eq)

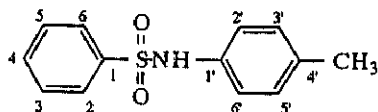
Tiempo: 6 h

Rendimiento: 91 mg (85 %) de *N,N*-bis(*p*-tolil)bencenosulfonamida (63)

²⁵ Si intenta aplicarse a la bencenosulfonamida el procedimiento de adición descrito para la acetamida y la acetanilida, se obtiene únicamente el producto de diarilación, junto con un 50 % del producto de partida sin reaccionar.

Parte experimental.

* *N*-(*p*-Tolil)bencenosulfonamida (62)



Análisis elemental:

-Calculado para $C_{13}H_{13}NO_2S$, $M=247$: -C-63,13; H-5,30; N-5,66.

-Encontrado: -C-62,85; H-5,25; N-5,28.

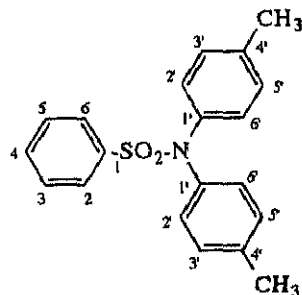
Punto de fusión: 117-119 °C (etanol).

IR (KBr): 3310 (NH), 1316 y 1172 (SO_2), 740 (S-N) cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 7,75 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz, C_2 -H y C_6 -H); 7,53 (tt, 1H, $J = 7,3$ y 2,0 Hz, C_4 -H); 7,43 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz, C_3 -H y C_5 -H); 7,03 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, $C_{2',6'}$ -H); 6,95 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, $C_{3',5'}$ -H); 6,74 (sa, 1H, NH); 2,27 (s, 3H, $C_{4'}$ - CH_3) ppm.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 139,08 (C_1); 135,74 (C_1); 133,61 ($C_{4'}$); 133,03 (C_4); 129,99 ($C_{3',5'}$); 129,08 ($C_{3,5}$); 127,34 ($C_{2',6'}$); 122,64 ($C_{2,6}$); 21,97 ($C_{4'}$ - CH_3) ppm.

* *N, N*-Bis(*p*-tolil)benzenosulfonamida (63)



Análisis elemental:

-Calculado para $C_{20}H_{19}NO_2S$, $M=337$: -C-71,19; H-5,67; N-4,15.

-Encontrado: -C-71,07; H-5,63; N-4,04.

Punto de fusión: 158-159 °C (etanol).

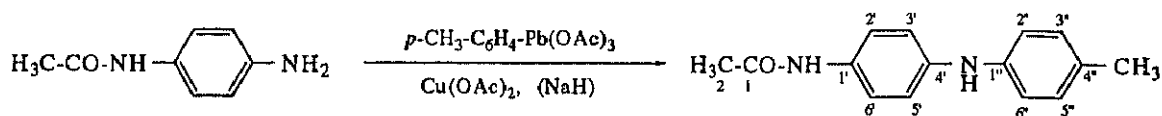
IR (KBr): 1348 y 1156 (SO_2), 710 (S-N) cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 7,70 (dd, 2H, $J = 8,1$ y $1,6$ Hz, C_2 -H y C_6 -H); 7,58 (tt, 1H, $J = 7,8$ y $2,0$ Hz, C_4 -H); 7,47 (td, 2H, $J = 7,9$ y $1,2$ Hz, C_3 -H y C_5 -H); 7,14 (d, 4H, $J = 8,8$ Hz, $C_{2,6}$ -H); 7,02 (d, 4H, $J = 8,5$ Hz, $C_{3,5}$ -H); 2,30 (s, 6H, C_4 - CH_3) ppm.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 140,59 (C_1); 138,92 (C_1); 137,45 (C_4); 132,60 (C_4); 129,87 ($C_{3,5}$); 128,81 ($C_{3,5}$); 128,14 ($C_{2,6}$); 127,72 ($C_{2,6}$); 21,01 (C_4 - CH_3) ppm.

Parte experimental.

* 4-(N-(p-Tolil)amino)acetanilida (64)



Datos de la reacción:

Método A:

Producto de partida : 0,05 g (0,208 mmoles) de 4-aminoacetanilida

Diclorometano: 2 ml

p-Toliltriacetato de plomo: 0,174 g (0,375 mmoles; 1,8 eq)

Temperatura: 25° C

Tiempo: 1 h

Eluyente de cromatografía: éter etílico

Rendimiento: 75 mg (97 %) de 64²⁶.

Datos de 64:

Análisis elemental:

-Calculado para C₁₅H₁₆N₂O, M=240: -C-74,97; H-6,71; N-11,65.

-Encontrado: -C-74,74; H-6,70; N-11,49.

Punto de fusión: 141-143 °C (cloroformo deuterado)

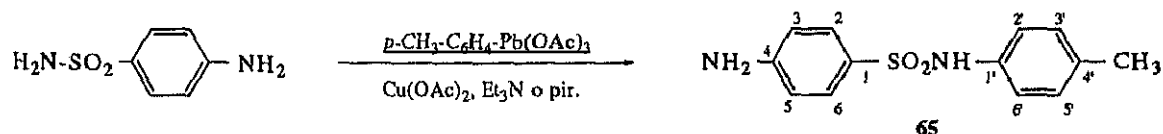
IR (KBr): 3320 (2 NH), 1650 (C=O) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 7,66 (sa, 1H, N^{1'}-H); 7,34 (d, 2H, J = 8,8 Hz, C_{2',6'}-H); 7,06 (d, 2H, J = 8,2 Hz, C_{3'',5''}-H); 6,95 (d, 2H, J = 8,8 Hz, C_{3',5'}-H); 6,94 (d, 2H, J = 8,3 Hz, C_{2'',6''}-H); 5,63 (sa, 1H, N^{4'}-H); 2,29 (s, 3H, C_{4'}-CH₃); 2,13 (s, 3H, C₂-H) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ: 168,51 (C₁); 140,55 (C_{1''}); 140,39 (C_{4'}); 130,79 (C_{1'}); 130,41 (C_{4''}); 129,77 (C_{3'',5''}); 121,84 (C_{3',5'}); 118,05 (C_{2'',6''}); 117,68 (C_{2',6'}); 24,19 (C_{4'}-CH₃); 20,58 (C₂) ppm.

26 **Método B:** Producto de partida : 0,05 g (0,208 mmoles), del que se recuperan 38 mg. Hidruro sódico al 60%: 9 mg (0,229 mmoles; 1,1 eq). Temperatura: 90° C. Tiempo: 20 h. Rendimiento: 10 mg (13 %; 53 % sobre producto de partida recuperado) de 64.

* *N*¹-(*p*-Tolil)sulfanilamida (65)



Sobre una solución de 0,05 g (0,290 mmoles) de sulfanilamida en 5 ml de diclorometano a 40 °C, se adicionan 1,1 eq de piridina o trietilamina, 0,152 g (0,319 mmoles; 1,1 eq) de *p*-toliltriacetato de plomo y 10 mg de acetato de cobre disueltos en 3 ml de diclorometano. Al cabo de 16 h se corta la reacción adicionando 20 ml de agua sulfhídrica y 30 ml de cloroformo. Esta mezcla se deja agitando durante 30 min a temperatura ambiente y se filtra por una capa de celite, que se lava con cloroformo (3 x 25 ml). El filtrado se decanta y la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora. El residuo se purifica en columna de gel de sílice, eluyendo con cloroformo, obteniéndose 53 mg (70 %) de **65**²⁷.

Análisis elemental:

-Calculado para C₁₃H₁₄N₂O₂S, M=240: -C-59,52; H-5,38; N-10,68.
 -Encontrado: -C-59,33; H-5,33; N-10,49.

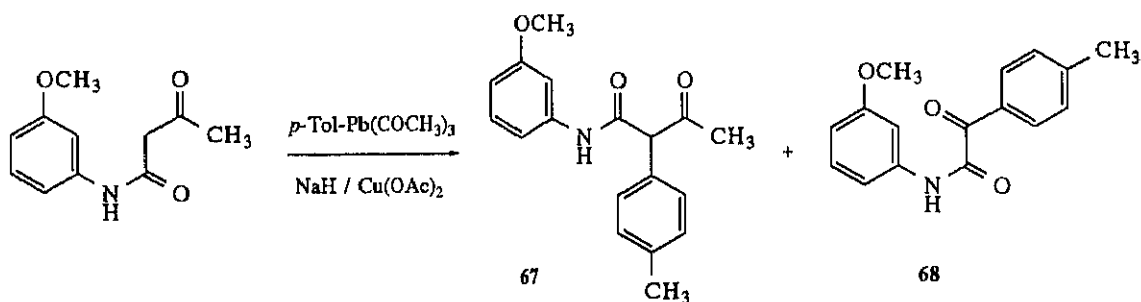
IR (KBr): 3410 y 3250 (NH₂), 3330 (NH-SO₂), 1340 y 1160 (SO₂) cm⁻¹.

¹H-RMN (acetona-d₆, 250 MHz) δ: 7,86 (sa, 1H, N¹-H); 7,73 (d, 2H, *J* = 7,6 Hz, C₂-H y C₆-H); 7,18 (sa, 4H, C_{2',3',5',6'}-H); 7,12 (d, 2H, *J* = 7,6 Hz, C₃-H y C₅-H); 6,36 (sa, 2H, N⁴-H); 2,33 (s, 3H, C₄-CH₃) ppm.

¹³C-RMN (acetona-d₆, 63 MHz) δ: 149,17 (C₄); 139,75 (C₁); 134,12 (C_{1'}); 132,77 (C_{4'}); 130,64 (C_{3',5'}); 128,68 (C_{2,6}); 121,33 (C_{2',6'}); 114,59 (C_{3,5}); 20,72 (C₄-CH₃) ppm.

²⁷ Si se lleva a cabo la reacción en presencia de una cantidad catalítica de ácido acético, se obtiene un 1 % de *N*⁴-(*p*-tolil)sulfanilamida (**66**) junto con producto de partida recuperado. ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 7,79 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz, C₂-H y C₆-H); 7,41 (d, 2H, *J* = 7,9 Hz, C₃-H y C₅-H); 7,01 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, C_{3',5'}-H); 6,95 (sa, 1H, N⁴-H); 6,71 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, C_{2',6'}-H); 4,85 (sa, 2H, N¹-H); 2,39 (s, 3H, C₄-CH₃) ppm.

Arlación de la *N*-(3-metoxifenil)-3-oxobutanamida



Datos de la reacción (método B):

Producto de partida : 0,10 g (0,483 mmoles)

Diclorometano: 5 ml

Hidruro sódico al 60%: 0,021 mg (0,531 mmoles; 1,1 eq)

***p*-Toliltriacetato de plomo:** 0,252 g (0,531 mmoles; 1,1 eq)

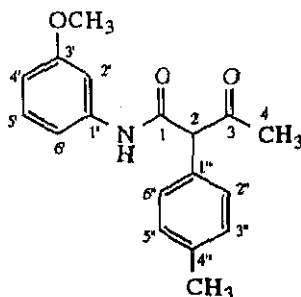
Temperatura: 90 °C

Tiempo: 8 h

Eluyente de cromatografía: eter de petróleo/diclorometano (8:2)

Rendimiento: 45 mg (31 %) de 2-(*p*-tolil)-*N*-(3-metoxifenil)-3-oxobutanamida (67) y 25 mg (19 %) de 2-(*p*-tolil)-*N*-(3-metoxifenil)-2-oxoacetamida (68).

* 2-(*p*-Tolil)-*N*-(3-metoxifenil)-3-oxobutanamida (67):



Análisis elemental:

-Calculado para $C_{18}H_{19}NO_3$, $M=297$: -C-72,71; H-6,44; N-4,71.

-Encontrado: -C-72,51; H-6,63; N-4,38.

IR (NaCl): 3281 (NH), 1722 (C=O), 1668 (N-C=O), 1292 (OCH₃) cm^{-1} .

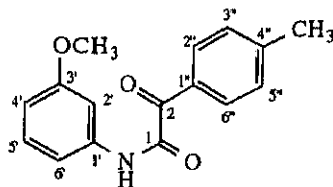
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz, 58% tautómero *oxo* (67a), 42% tautómero *enol* (67b)²⁸) δ : 14,54 (s, 1H, OH, 67b), 9,09 (sa, 1H, NH, 67a); 7,28 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz, C_{2'}-H, 67a); 7,25 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz, C_{2''}-H, 67b); 7,21-7,14 (m, 8H, C_{2'',6''}-H y C_{3'',5''}-H, 67a y 67b); 7,11-7,08 y 6,99-6,96 (2 m, 2H, C_{5'}-H, 67a y 67b); 6,79-6,75 (m, 2H, C_{6'}-H, 67a y 67b); 6,66-6,59 (m, 2H, C_{4'}-H, 67a y 67b); 4,70 (s, 1H, C_{2'}-H, 67a); 3,77 (2 s, 6H, C_{3'}-OMe, 67a y 67b); 2,41 (s, 3H, C_{4''}-CH₃, 67b); 2,34 (s, 3H, C_{4'}-H, 67a); 2,26 (s, 3H, C_{4''}-CH₃, 67a); 1,81 (s, 3H, C_{4'}-H, 67b) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 206,34 (C₃, 67a); 172,65 (C₃, 67b); 170,64 (C₁, 67b); 166,01 (C₁, 67a); 160,01 (C_{3'}, 67b); 159,98 (C_{3'}, 67a); 138,68* (C_{4''}, 67a); 138,52* (C_{1''}, 67a); 138,36* (C_{4''}, 67b); 138,15* (C_{1''}, 67b); 131,71 (C_{1''}, 67b); 131,46 (C_{3'',5''}, 67b); 130,42 (C_{1''}, 67a); 130,16 (C_{2'',6''}, 67b); 129,53 (C_{5'}, 67b); 129,49 (C_{3'',5''}, 67a); 128,72 (C_{5'}, 67a); 128,26 (C_{2'',6''}, 67a); 112,47 (C_{6'}, 67b); 112,13 (C_{6'}, 67a); 110,55 (C_{4'}, 67a); 110,00 (C_{4'}, 67b); 106,09 (C_{2'}, 67b); 105,48 (C_{2'}, 67a); 104,87 (C₂, 67b); 65,09 (C₂, 67a); 55,26 y 55,25 (C_{3'}-OMe, 67a y 67b); 30,19 (C₄, 67a); 21,22 (C₄, 67b); 21,06 (C_{4''}-CH₃, 67a); 20,12 (C_{4''}-CH₃, 67b) ppm.

28 Esta proporción corresponde a una solución recientemente preparada. Después de 24 h en solución, se observa un aumento de la forma enólica hasta un 67 %.

Parte experimental.

* 2-(p-Tolil)-N-(3-metoxifenil)-2-oxoacetamida (68):



Análisis elemental:

-Calculado para $C_{16}H_{15}NO_3$, $M=269$: -C-71,36; H-5,61; N-5,20.

-Encontrado: -C-71,24; H-5,23; N-5,26.

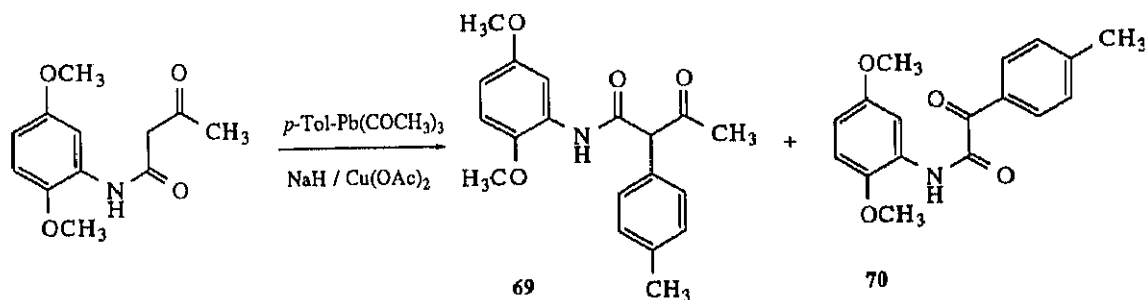
Punto de fusión: 106-107 °C (etanol)

IR (KBr): 3446 ($NH_{asoc.}$), 3342 (NH_{libre}), 1685 (C=O), 1660 (N-C=O), 1274 (OCH_3) cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 8,97 (sa, 1H, NH); 8,34 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, $C_{2'',6''}$ -H); 7,46 (t, 1H, $J = 2,2$ Hz, $C_{2'}-H$); 7,33-7,29 (m, 3H, $C_{3'',5''}$ -H y $C_{6'}-H$); 7,14 (t, 1H, $J = 8,5$ Hz, $C_{5'}-H$); 6,75 (dd, 1H, $J = 7,9$ y $2,4$ Hz, $C_{4'}-H$); 3,85 (s, 3H, $C_{3'}-OCH_3$); 2,45 (s, 3H, $C_{4''}-CH_3$) ppm.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 186,62 (C_2); 160,12 (C_1); 158,96 (C_3); 145,89 (C_1); 137,76 (C_4); 131,56 ($C_{3'',5''}$); 130,42 ($C_{1''}$); 129,80 (C_5); 129,24 ($C_{2'',6''}$); 112,00 (C_6); 111,12 (C_4); 105,26 (C_2); 55,26 (C_3-OCH_3); 21,85 ($C_{4''}-CH_3$) ppm.

Arilación de la *N*-(2,5-dimetoxifenil)-3-oxobutanamida



Datos de la reacción (método B):

Producto de partida : 0,10 g (0,422 mmoles), del que se recuperan 50 mg.

Diclorometano: 5 ml

Hidruro sódico al 60%: 0,018 mg (0,464 mmoles; 1,1 eq)

***p*-Toliltriacetato de plomo:** 0,220 g (0,464 mmoles; 1,1 eq)

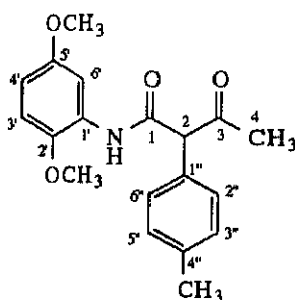
Temperatura: 90° C

Tiempo: 4 h

Eluyente de cromatografía: eter de petróleo/diclorometano (9:1)

Rendimiento: 15 mg (11 %; 22 % sobre producto de partida recuperado) de 2-(*p*-tolil)-*N*-(2,5-dimetoxifenil)-3-oxobutanamida (**69**) y 10 mg (8 %; 16 % sobre producto de partida recuperado) de 2-(*p*-tolil)-*N*-(2,5-dimetoxifenil)-2-oxoacetamida (**70**).

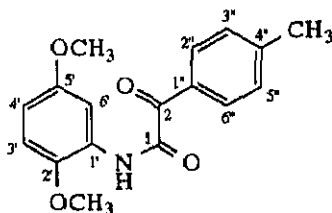
* 2-(*p*-Tolil)-N-(2,5-dimetoxifenil)-3-oxobutanamida (69):



¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz, 67% tautómero *oxo* (**69a**), 33% tautómero *enol* (**69b**)²⁹) δ: 14,46 (s, 1H, OH, **69b**); 9,32 (sa, 1H, NH, **69a**); 7,98 (d, 1H, *J* = 3,0 Hz, C_{6'}-H, **69a**); 7,93 (d, 1H, *J* = 3,0 Hz, C_{6'}-H, **69b**); 7,52 (sa, 1H, NH, **69b**); 7,25-7,15 (m, 6H, C_{2'',6''}-H y C_{3'',5''}-H, **69a** y C_{2'',6''}-H, **69b**); 7,11 (d, 2H, *J* = 7,9 Hz, C_{3'',5''}-H, **69b**); 6,71 (d, 1H, *J* = 8,9 Hz, C_{3'}-H, **69a**); 6,60 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz, C_{3'}-H, **69b**); 6,49 (dd, 1H, *J* = 9,0 y 3,0 Hz, C_{4'}-H, **69a**); 6,44 (dd, 1H, *J* = 8,8 y 2,9 Hz, C_{4'}-H, **69b**); 4,67 (s, 1H, C₂-H, **69a**); 3,75 (s, 3H, C_{5'}-OMe, **69a**); 3,71 (s, 3H, C_{5'}-OMe, **69b**); 3,67 (s, 3H, C_{2'}-OMe, **69a**); 3,46 (s, 3H, C_{2'}-OMe, **69b**); 2,35 (s, 3H, C_{4''}-CH₃, **69b**); 2,28* (s, 3H, C₄-H, **69a**); 2,21* (s, 3H, C_{4''}-CH₃, **69a**); 1,76 (s, 3H, C₄-H, **69b**) ppm.

²⁹ Esta proporción corresponde a una solución recientemente preparada.

* 2-(p-Tolil)-N-(2,5-dimetoxifenil)-2-oxoacetamida (70):



Análisis elemental:

-Calculado para $C_{17}H_{17}NO_4$, $M=299$: -C-68,21; H-5,72; N-4,68.
 -Encontrado -C-68,42; H-6,09; N-4,36.

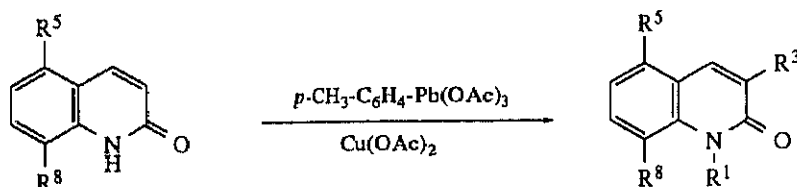
Punto de fusión: 101-102 °C (acetona/éter petróleo)

IR (KBr): 3456 ($NH_{asoc.}$), 3375 (NH_{libre}), 1700 (C=O), 1656 (N-C=O), 1290 cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 9,48 (sa, 1H, NH); 8,25 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz, $C_{2'',6''}$ -H); 8,14 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz, $C_{6'}-H$); 7,23 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz, $C_{3'',5''}$ -H); 6,77 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz, $C_{3'}-H$); 6,58 (dd, 1H, $J = 8,9$ y 3,0 Hz, $C_{4'}-H$); 3,81 (s, 3H, $C_{5'}-OCH_3$); 3,74 (s, 3H, $C_{2'}-OCH_3$); 2,37 (s, 3H, $C_{4''}-CH_3$) ppm.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 186,75 (C_2); 159,20 (C_1); 153,73 (C_5); 145,72* ($C_{4''}$); 143,00* (C_2); 131,52 ($C_{3'',5''}$); 130,17 ($C_{1''}$); 129,28 ($C_{2'',6''}$); 127,03 (C_1); 110,92 (C_3); 109,87 (C_4); 105,90 (C_6); 56,23 y 55,81 ($C_{5'}-OCH_3$ y $C_{2'}-OCH_3$); 21,90 ($C_{4''}-CH_3$) ppm.

5.13.- SÍNTESIS GENERAL DE CARBOSTIRILOS ARILADOS EN 1 Y/O 3



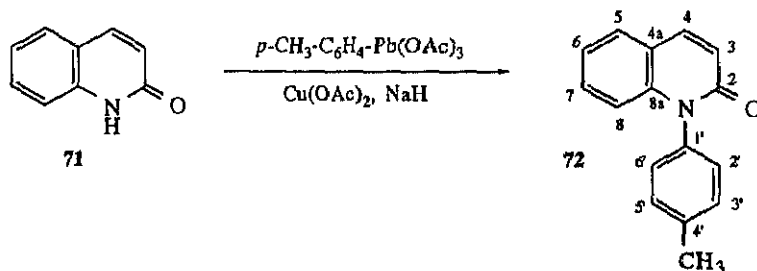
Método A:

A una suspensión de hidruro sódico al 60 % (16-100 mg, 0,41-2,51 mmoles; 1,1 eq), lavado previamente con éter de petróleo seco (2 x 10 ml), en 3 ml de diclorometano seco a 90 °C se adiciona una solución del carbostirilo (77-400 mg; 0,380-2,286 mmoles) en diclorometano seco (2-3 ml) y se deja agitando a esta temperatura durante 10 min. A continuación se añaden 1,1 eq de *p*-toliltriacetato de plomo (0,20-1,20 g; 0,41-2,51 mmoles) y 10-12 mg de acetato de cobre disueltos en 3-5 ml de diclorometano seco. Al cabo de 4-48 h se corta la reacción adicionando 20 ml de una solución acuosa diluida de sulfuro de hidrógeno y 30 ml de cloroformo. Esta mezcla se deja agitando durante 30 min a temperatura ambiente y se filtra por una capa de celite, que se lava con cloroformo (3 x 25 ml). El filtrado se decanta y la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora. El residuo se purifica en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente desde diclorometano puro, cloroformo puro hasta éter etílico puro, obteniéndose los correspondientes 1-(*p*-tolil), 3-(*p*-tolil) y/o 1,3-bis(*p*-tolil) derivados.

Método B:

El método es igual al descrito en el método A, a excepción de la adición de acetato de cobre.

5.13.1.- Arilación del carbostirilo (71)



Datos de la reacción (método A):

Producto de partida: 0,1 g (0,689 mmoles) de 2(1H)-quinolinona comercial.

Hidruro sódico al 60 %: 30 mg (0,758 mmoles; 1,1 eq)

p-Toliltriacetato de plomo: 0,360 g (0,758 mmoles; 1,1 eq)

Tiempo: 24 h

Rendimiento: 100 mg (62 %) de 72.

* N-(p-Tolil)-2-quinolinona (72)

Análisis elemental:

-Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}$, $M=235$: -C-81,68; H-5,57; N-5,95.

-Encontrado: -C-81,39; H-5,20; N-5,69.

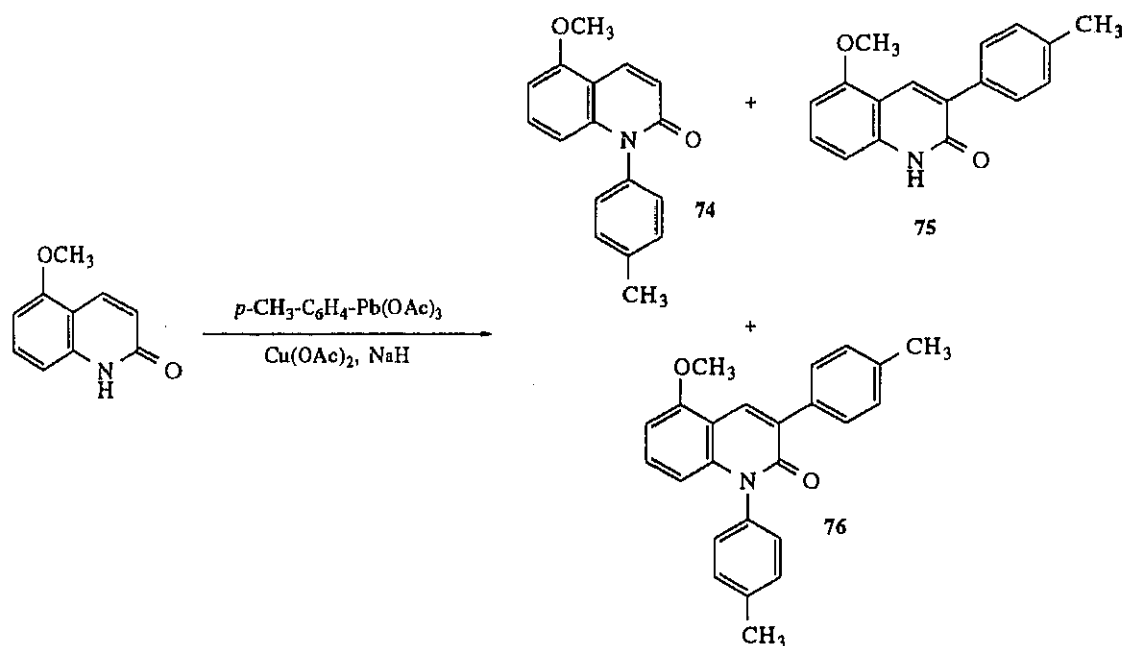
Punto de fusión: 139-141 °C (éter etílico)

IR (KBr): 1656 (C=O) cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7,78 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$); 7,59 (dd, 1H, $J = 7,7$ y 1,3 Hz, $\text{C}_5\text{-H}$); 7,40 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, $\text{C}_{3',5'}\text{-H}$); 7,34 (td, 1H, $J = 8,6$ y 1,5 Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); 7,23-7,15 (m, 1H, $J = 8,6$ y 1,0 Hz, $\text{C}_6\text{-H}$); 7,17 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz, $\text{C}_{2',6'}\text{-H}$); 6,79 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$); 6,70 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$); 2,47 (s, 3H, $\text{C}_{4'}\text{-CH}_3$) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 162,62 (C_2); 141,40 (C_{8a}); 139,84 (C_4); 139,01 (C_1); 135,02 ($\text{C}_{4'}$); 131,03 ($\text{C}_{3',5'}$); 130,24 (C_7); 128,55 ($\text{C}_{2',6'}$); 128,36 (C_5); 122,37* (C_3); 122,34* (C_6); 120,44 (C_{4a}); 116,17 (C_8); 21,44 ($\text{C}_{4'}\text{-CH}_3$) ppm.

5.13.2.- Arlación del 5-metoxicarboestirilo (73).



Datos de la reacción (método A):

Producto de partida : 0,150 g (0,86 mmoles) de 5-metoxi-2(1H)-quinolinona³⁰, del que se recuperan 0,080 g.

Hidruro sódico al 60 %: 38 mg; (0,94 mmoles; 1,1 eq)

p-Toliltriacetato de plomo: 0,448 g; (0,94 mmoles; 1,1 eq)

Tiempo: 4 h

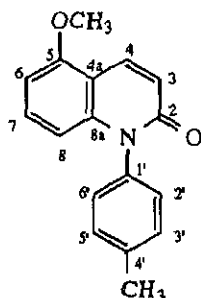
Rendimiento (74): 85 mg (37 %; 80 % sobre producto de partida recuperado) de 5-metoxi-N-(p-tolil)-2(1H)-quinolinona.

Rendimiento (75): 8 mg (4 %; 7 % sobre producto de partida recuperado) de 5-metoxi-3-(p-tolil)-2(1H)-quinolinona.

Rendimiento (76): 20 mg (7 %; 13 % sobre producto de partida recuperado) de 5-metoxi-1,3-bis(p-tolil)-2(1H)-quinolinona.

³⁰ M. Fernández, E. de la Cuesta, C. Avendaño. *Heterocycles*, **38**, 2615 (1994).

* 5-Metoxi-N-(p-tolil)-2(1H)-quinolinona (74).



Análisis elemental:

-Calculado para C₁₇H₁₅NO₂, M=265: -C-76,96; H-5,70; N-5,28.

-Encontrado: -C-76,87; H-5,47; N-4,97.

Punto de fusión: 198-200 °C (éter etílico)

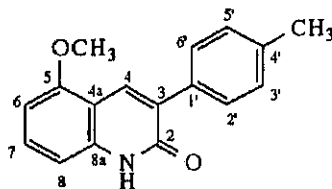
IR (KBr): 1653 (C=O), 1265 (OCH₃) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 8,23 (d, 1H, J = 9,8 Hz, C₄-H); 7,38 (d, 2H, J = 8,1 Hz, C_{3',5'}-H); 7,23 (t, 1H, J = 8,3 Hz, C₇-H); 7,14 (d, 2H, J = 8,2 Hz, C_{2',6'}-H); 6,72 (d, 1H, J = 9,8 Hz, C₃-H); 6,62 (d, 1H, J = 8,1 Hz, C₆-H); 6,25 (d, 1H, J = 8,5 Hz, C₈-H); 3,96 (s, 3H, C₅-OCH₃); 2,45 (s, 3H, C_{4'}-CH₃) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ: 162,58 (C₂); 156,09 (C₅); 142,40 (C_{8a}); 138,65 (C₁); 135,20 (C₄); 133,96 (C₄); 130,68 (C_{3',5'}); 130,55 (C₇); 128,34 (C_{2',6'}); 120,37 (C₃); 110,98 (C_{4a}); 108,67 (C₈); 102,65 (C₆); 55,99 (C₅-OCH₃); 21,42 (C_{4'}-CH₃) ppm.

Parte experimental.

* 5-Metoxi-3-(p-tolil)-2(1H)-quinolinona (75).



Análisis elemental:

-Calculado para $C_{17}H_{15}NO_2$, $M=265$: -C-76,96; H-5,70; N-5,28.

-Encontrado: -C-76,75; H-5,63; N-5,00.

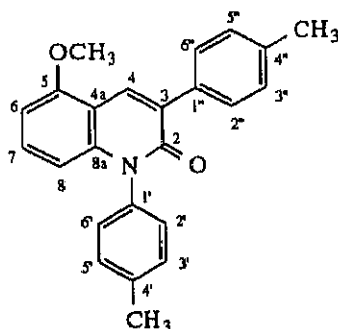
Punto de fusión: 240-242 °C (éter etílico) (sublima a 220-222 °C).

IR (KBr): 3429 (N-H), 1646 (C=O), 1262 (OCH₃) cm^{-1} .

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 11,60 (sa, 1H, NH); 8,24 (s, 1H, C₄-H); 7,66 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, C_{3',5'}-H); 7,31 (t, 1H, $J = 8,2$ Hz, C₇-H); 7,21 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, C_{2',6'}-H); 6,87 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, C₈-H); 6,55 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, C₆-H); 3,88 (s, 3H, C₅-OCH₃); 2,34 (s, 3H, C₄-CH₃) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 163,24 (C₂); 156,04 (C₅); 138,99* (C_{8a}); 137,71* (C₄); 133,61 (C₃); 132,65 (C₄); 130,77 (C₇); 128,87 (C₁); 128,87* (C_{3',5'}); 128,77* (C_{2',6'}); 111,27 (C_{4a}); 108,08 (C₈); 102,58 (C₆); 55,82 (C₅-OCH₃); 21,43 (C₄-CH₃) ppm.

* 5-Metoxi-1,3-bis(*p*-tolil)-2(1*H*)-quinolinona (76).



Análisis elemental:

-Calculado para $C_{24}H_{21}NO_2$, $M=355$ -C-81,10; H-5,95; N-3,94.

-Encontrado: -C-81,24; H-5,87; N-3,97.

Punto de fusión: 214-216 °C (éter etílico)

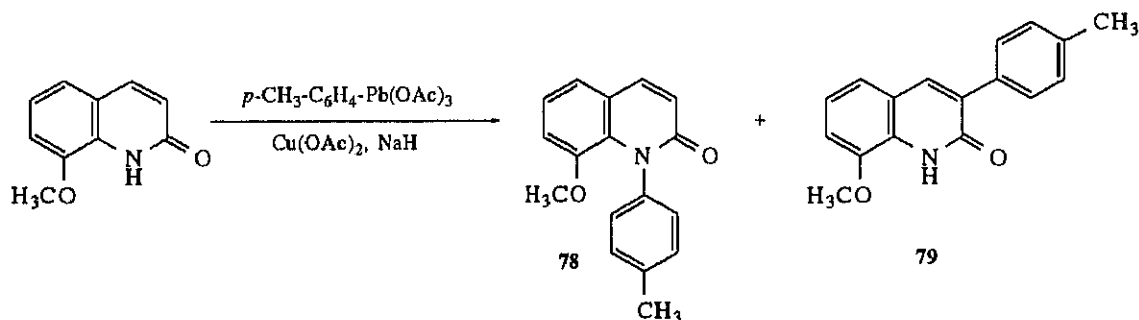
IR (KBr): 1650 (C=O), 1281 (OCH₃) cm^{-1} .

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 8,38 (s, 1H, C₄-H); 7,72 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, C_{3'',5''}-H); 7,36 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, C_{3',5'}-H); 7,29-7,15 (m, 1H, C₇-H); 7,22* (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, C_{2',6''}-H); 7,17* (d, 2H, $J = 7,9$ Hz, C_{2'',6''}-H); 6,62 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, C₆-H); 6,25 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz, C₈-H); 3,96 (s, 3H, C₅-OCH₃); 2,44 (s, 3H, C_{4'}-CH₃); 2,36 (s, 3H, C_{4''}-CH₃) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 161,85 (C₂); 156,22 (C₅); 141,82 (C_{8a}); 138,48 (C₁); 137,66 (C_{4''}); 135,92 (C_{4'}); 133,79 (C₃); 131,06 (C₄); 130,62 (C_{3',5'}); 130,06 (C₇); 128,92 (C_{3'',5''}); 128,76 (C_{1''}); 128,64 (C_{2'',6''}); 128,47 (C_{2',6'}); 111,27 (C_{4a}); 108,56 (C₈); 102,62 (C₆); 55,85 (C₅-OCH₃); 21,23 y 21,25 (2 CH₃-C_{4'} y C_{4''}) ppm.

5.13.3.- Arlilación del 8-metoxicarboestirilo (77).

a) En presencia de cantidades catalíticas de acetato de cobre.



Datos de la reacción (método A):

Producto de partida : 0,400 g (2,286 mmoles) 8-metoxi-2(1H)-quinolinona³¹,
del que se recuperan 0,285 g.

Hidruro sódico al 60 %: 100 mg (2,51 mmoles; 1,1 eq)

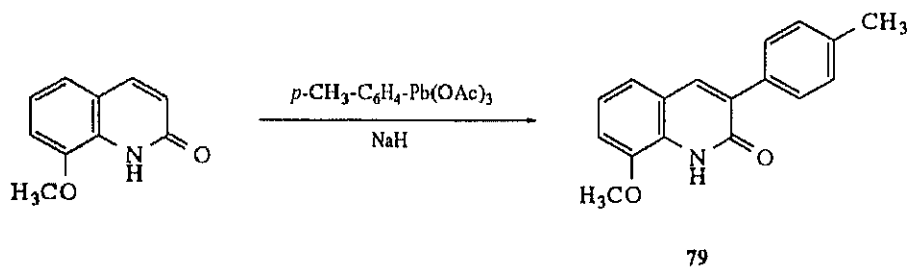
p-Toliltriacetato de plomo: 1,20 g (2,51 mmoles; 1,1 eq)

Tiempo: 48 h

Rendimiento de 78: 45 mg (7 %; 27 % sobre producto de partida recuperado).

Rendimiento de 79: 95 mg (16 %; 58% sobre producto de partida recuperado).

b) En ausencia de acetato de cobre.



Datos de la reacción (método B):

Producto de partida : 50 mg (0,286 mmoles) 8-metoxi-2(1H)-quinolinona,
del que se recuperan 40 mg.

Hidruro sódico al 60 %: 13 mg (0,314 mmoles; 1,1 eq)

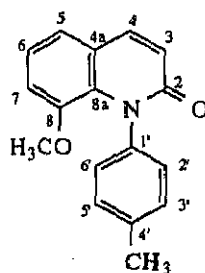
p-Toliltriacetato de plomo: 298 mg (0,628 mmoles; 2,2 eq)

Tiempo: 48 h

Rendimiento: 10 mg de 79 (13 %; 66% sobre producto de partida recuperado).

31 C. Gesto, E. de la Cuesta, C. Avendaño. *Synth. Commun.*, 20, 35 (1991).

* 8-Metoxi-N-(p-tolil)-2(1H)-quinolinona (78).



Análisis elemental:

-Calculado para $C_{17}H_{15}NO_2 \cdot 1/2 C_4H_{10}O$, $M=265+37$: -C-75,47; H-6,66; N-4,63.

-Encontrado: -C-75,11; H-6,25; N-4,53.

Punto de fusión: 163-165 °C (éter etílico)

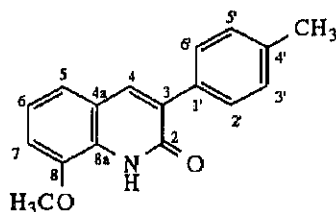
IR (KBr): 1660 (C=O), 1256 (OCH₃) cm^{-1}

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 7,69 (d, 1H, $J = 9,4$ Hz, C₄-H); 7,22 (d, 2H, $J = 9,7$ Hz, C_{3',5'}-H); 7,19 (dd, 1H, $J = 10,2$ y $2,1$ Hz, C₅-H); 7,13 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz, C₆-H); 7,08 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz, C_{2',6'}-H); 6,92 (dd, 1H, $J = 7,5$ y $1,9$ Hz, C₇-H); 6,73 (d, 1H, $J = 9,4$ Hz, C₃-H); 3,28 (s, 3H, C₈-OCH₃); 2,40 (s, 3H, C_{4'}-CH₃) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 163,34 (C₂); 147,77 (C₈); 140,03 (C₄); 139,37 (C_{1'}); 136,83 (C_{4'}); 128,86 (C_{3',5'}); 128,62 (C_{8a}); 127,18 (C_{2',6'}); 122,81* (C₆); 122,33* (C₃); 121,39 (C₅); 116,89 (C_{4a}); 114,96 (C₇); 56,79 (C₈-OCH₃); 21,17 (C_{4'}-CH₃) ppm.

Parte experimental.

* 8-Metoxi-3-(*p*-tolil)-2(1*H*)-quinolinona (79).



Análisis elemental:

-Calculado para $C_{17}H_{15}NO_2 \cdot 1/2 C_4H_{10}O$, $M=265+37$: -C-75,47; H-6,66; N-4,63.

-Encontrado: -C-75,29; H-6,34; N-4,53.

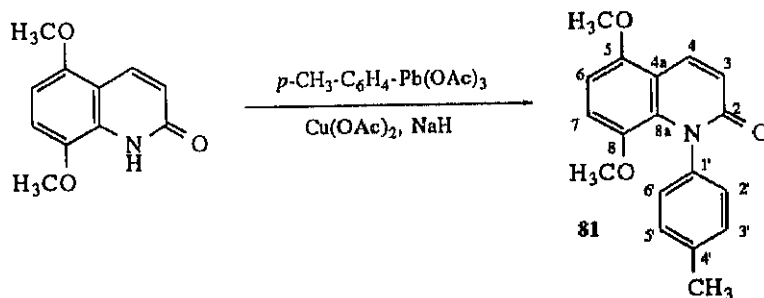
Punto de fusión: 171-173 °C (éter etílico)

IR (KBr): 3460 (N-H), 1648 (C=O), 1268 (OCH₃) cm^{-1}

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 9,30 (sa, 1H, NH); 7,81 (s, 1H, C₄-H); 7,63 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, C_{3',5'}-H); 7,24 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz, C_{2',6'}-H); 7,18 (dd, 1H, $J = 8,0$ y 1,4 Hz, C₅-H); 7,12 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz, C₆-H); 6,94 (dd, 1H, $J = 7,6$ y 1,4 Hz, C₇-H); 3,97 (s, 3H, C₈-OCH₃); 2,38 (s, 3H, C_{4'}-CH₃) ppm

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ : 162,20 (C₂); 145,09 (C₈); 138,04 (C_{4'}); 137,23 (C₄); 133,45 (C_{8a}); 133,03 (C₃); 128,88* (C_{3',5'}); 128,54* (C_{2',6'}); 127,95 (C_{1'}); 122,05 (C₆); 120,32 (C_{4a}); 119,46 (C₅); 109,43 (C₇); 55,88 (C₈-OCH₃); 21,19 (C_{4'}-CH₃) ppm.

5.13.4.- Arilación del 5,8-dimetoxicarboestirilo (80).



Datos de la reacción (método A):

Producto de partida : 77 mg (0,38 mmoles), 5,8-dimetoxi-2(1H)-quinolinona³², del que se recuperan 53 mg.

Hidruro sódico al 60 %: 16 mg (0,41 mmoles; 1,1 eq)

p-Toliltriacetato de plomo: 0,204 g (0,41 mmoles; 1,1 eq)

Tiempo: 48 h.

Rendimiento: 20 mg (18 %; 59 % sobre producto de partida recuperado) de **81**.

*** 5,8-Dimetoxi-N-(p-tolil)-2(1H)-quinolinona (81).**

Análisis elemental:

-Calculado para C₁₈H₁₇NO₃, M=295: -C-73,20; H-5,80; N-4,74.

-Encontrado: -C-72,86; H-5,87; N-4,67.

Punto de fusión: 173-175 °C

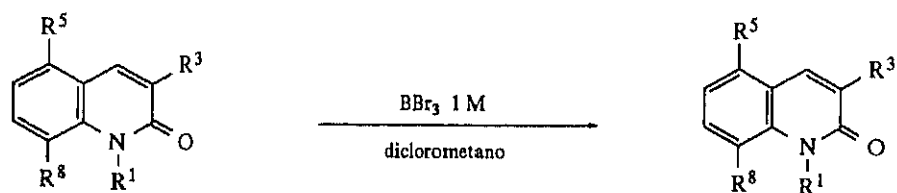
IR (KBr): 1663 (C=O), 1266 (OCH₃) cm⁻¹

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 8,19 (d, 1H, J = 9,8 Hz, C₄-H); 7,22 (d, 2H, J = 9,1 Hz, C_{3',5'}-H); 7,08 (d, 2H, J = 8,3 Hz, C_{2',6'}-H); 6,89 (d, 1H, J = 8,8 Hz, C₇-H); 6,68 (d, 1H, J = 9,8 Hz, C₃-H); 6,49 (d, 1H, J = 8,8 Hz, C₆-H); 3,89 (s, 3H, C₅-OCH₃); 3,19 (s, 3H, C₈-OCH₃); 2,39 (s, 3H, C_{4'}-CH₃) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ: 163,41 (C₂); 150,62 (C₅); 141,80 (C₈); 139,19 (C₁); 136,88 (C₄); 134,25 (C₄); 132,39 (C_{8a}); 128,93 (C_{3',5'}); 127,13 (C_{2',6'}); 120,71 (C₃); 117,21 (C₇); 112,80 (C_{4a}); 102,89 (C₆); 58,22 y 55,90 (2 OCH₃); 21,18 (C_{4'}-CH₃) ppm.

32 J. I. Úbeda. Tesis doctoral, en curso.

5.14.- DESMETILACIÓN DE 5- Y 8-METOXICARBOSTIRILOS

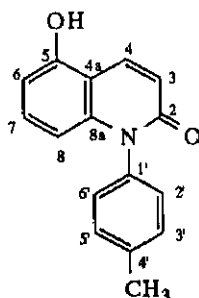


Compuesto	R ₁	R ₃	R ₅	R ₈
74	<i>p</i> -Tol	H	OCH ₃	H
78	<i>p</i> -Tol	H	H	OCH ₃
79	H	<i>p</i> -Tol	H	OCH ₃

Compuesto	R ₁	R ₃	R ₅	R ₈
82	<i>p</i> -Tol	H	OH	H
83	<i>p</i> -Tol	H	H	OH
84	H	<i>p</i> -Tol	H	OH

Sobre una disolución del metoxycarbostirilo (30-60 mg; 0,11-0,23 mmoles) en diclorometano (5-15 ml) a 0 °C se adicionan gota a gota 3,2 eq de una disolución de tribromuro de boro 1M en diclorometano. A continuación se deja subir la temperatura hasta temperatura ambiente y se agita la reacción a 35-40 °C en baño de agua durante 3,5-18 h. Pasado este tiempo se concentra la mezcla de reacción y el residuo se suspende en cloroformo (20 ml) y se lava con agua (2 x 10 ml). La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 15 ml) y el conjunto de fases orgánicas se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra. El residuo se purifica en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo.

* 5-Hidroxi-N-(p-tolil)-2(1H)-quinolinona (82).



Datos de la reacción:

Producto de partida (74): 40 mg (0,15 mmoles)

Diclorometano: 10 ml

Tribromuro de boro 1M en diclorometano: 0,48 ml (0,48 mmoles; 3,2 eq)

Tiempo: 3,5 h.

Rendimiento: 34 mg (92 %) de **82**.

Datos de 82:

Análisis elemental:

-Calculado para $C_{18}H_{17}NO_3$, $M=251$: -C-73,20; H-5,80; N-4,74.

-Encontrado: -C-73,55; H-5,54; N-4,34.

Punto de fusión: 301-303 °C (acetato de etilo)

IR (KBr): 3277 (OH), 1637 (C=O) cm^{-1}

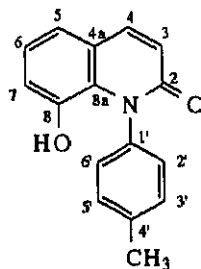
1H -RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 8,21 (d, 1H, $J = 9,8$ Hz, C₄-H); 7,36 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz, C_{3',5'}-H); 7,15-7,06 (m, 1H, C₇-H); 7,14 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, C_{2',6'}-H); 6,73 (d, 1H, $J = 9,7$ Hz, C₃-H); 6,58 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, C₆-H); 6,17 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, C₈-H); 2,43 (s, 3H, C₄'-CH₃) ppm.

1H -RMN (piridina-d₅, 250 MHz) δ : 8,27 (d, 1H, $J = 9,7$ Hz, C₄-H); 7,08 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, C_{3',5'}-H); 6,96 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, C_{2',6'}-H); 6,89-6,53 (m, 1H, C₇-H); 6,56 (d, 1H, $J = 9,7$ Hz, C₃-H); 6,58 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz, C₆-H); 5,97 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, C₈-H); 2,11 (s, 3H, C₄'-CH₃) ppm.

Parte experimental.

^{13}C -RMN (piridina- d_5 , 63 MHz) δ : 162,43 (C_2); 155,78 (C_5); 143,00 (C_{8a}); 138,21 (C_1); 135,92 (C_4); 135,00 (C_4); 131,06 (C_7); 130,53 ($\text{C}_{3,5}$); 128,76 ($\text{C}_{2,6}$); 119,39 (C_3); 110,78 (C_{4a}); 107,55 (C_8); 106,82 (C_6); 21,93 (C_4 - CH_3) ppm.

* 8-Hidroxi-1-(*p*-tolil)-2(1*H*)-quinolinona (83).



Datos de la reacción:

Producto de partida (78): 30 mg (0,113 mmoles)

Diclorometano: 5 ml

Tribromuro de boro 1M en diclorometano: 0,362 ml (0,362 mmoles; 3,2 eq)

Tiempo: 18 h.

Rendimiento: 28 mg (99 %) de **83**.

Datos de 83:

Análisis elemental:

-Calculado para $C_{16}H_{13}NO_2$; M=251: -C-76,47; H-5,21; N-5,57.

-Encontrado: -C-76,66; H-4,83; N-5,28.

Punto de fusión: >300 °C (acetato de etilo).

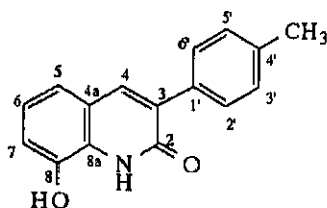
IR (KBr): 3421 (O-H, N-H), 1624 (C=O) cm^{-1} .

1H -RMN (piridina- d_5 , 250 MHz) δ : 10,17 (sa, 1H, OH); 7,95 (d, 1H, $J = 9,5$ Hz, C_4 -H); 7,61 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, $C_{2',6'}$ -H); 7,43-7,31 (m, 4H, $C_{3',5'}$ -H, C_5 -H y C_7 -H); 7,28 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, C_6 -H); 7,04 (d, 1H, $J = 9,5$ Hz, C_3 -H); 2,36 (s, 3H, $C_{4'}$ -CH $_3$) ppm

^{13}C -RMN (piridina- d_5 , 63 MHz) δ : 162,98 (C_2); 146,53 (C_5); 140,61 (C_4); 140,24 ($C_{1'}$); 136,31 ($C_{4'}$); 130,24 (C_{8a}); 128,67* ($C_{3',5'}$); 128,61* ($C_{2',6'}$); 123,17 (C_6); 123,02 (C_3); 122,00 (C_5); 119,81 (C_7); 117,10 (C_{4a}); 20,75 ($C_{4'}$ -CH $_3$) ppm.

Parte experimental.

* **8-Hidroxi-3-(*p*-tolil)-2-(1*H*)-quinolinona (84).**



Datos de la reacción:

Producto de partida (79): 60 mg (0,23 mmoles)

Diclorometano: 15 ml

Tribromuro de boro 1M en diclorometano: 0,72 ml (0,72 mmoles; 3,2 eq)

Tiempo: 18 h.

Rendimiento: 55 mg (97 %) de 84.

Datos de 84:

Análisis elemental:

-Calculado para $C_{16}H_{13}NO_2$; $M=251$: -C-76,47; H-5,21; N-5,57.

-Encontrado: -C-76,80; H-5,42; N-5,19.

Punto de fusión: 285-286 °C (acetato de etilo). Sublima a 250 °C.

IR (KBr): 3446 (O-H, N-H), 1641 (C=O) cm^{-1}

1H -RMN (piridina- d_5 , 250 MHz) δ : 9,27 (sa, 2H, NH y OH); 8,13 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, $C_{3',5'}$ -H); 8,12 (s, 1H, C_4 -H); 7,49 (dd, 1H, $J = 7,6$ y $1,1$ Hz, C_5 -H); 7,38* (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, C_7 -H); 7,39* (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, $C_{2',6'}$ -H); 7,23 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz, C_6 -H); 2,38 (s, 3H, $C_{4'}$ -CH₃) ppm.

^{13}C -RMN (piridina- d_5 , 63 MHz) δ : 161,43 (C_2); 144,28 (C_8); 137,08 (C_4); 135,40 (C_4); 134,05 (C_3); 132,45 (C_{8a}); 128,78* ($C_{3',5'}$); 128,51 ($C_{1'}$); 128,39* ($C_{2',6'}$); 121,75 (C_6); 120,86 (C_{4a}); 118,07 (C_5); 114,14 (C_7); 20,47 ($C_{4'}$ -CH₃) ppm.

5.15.- SÍNTESIS DE 1-ARIL Y 3-ARIL-2,5,8(1H)- QUINOLINATRIONAS.

Método A: Oxidación de 5- y 8-hidroxicarboestirilos

Sobre una disolución del hidroxicarboestirilo **82-84** (32-47 mg; 0,12-0,188 mmoles) en cloroformo o cloroformo/metanol (10-20/1 ml) a 0 °C se adicionan gota a gota 1,4-6,2 eq de una disolución violeta de nitrosodisulfonato potásico (sal de Fremy), acetato sódico trihidrato (28-51 mg (0,206-0,375 mmoles); 1,8-3,1 eq) y bisulfato de tetrabutilamonio (21-48 mg (0,066-0,15 mmoles); 0,6-1,25 eq) en agua. A continuación se deja subir la temperatura sin quitar el baño de hielo y se agita vigorosamente a 35-40 °C en baño de agua durante 24-36 h. Pasado este tiempo se decanta y concentra la fase orgánica. El residuo se vuelve a disolver en cloroformo (20 ml), se lava con agua (2 x 10 ml), se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente.

Método B: Oxidación de 5,8-dimetoxicarboestirilos

Una solución de la 5,8-dimetoxi-2-(1H)quinolinona **81** en acetonitrilo, se trata con una solución acuosa de 1,5 equivalentes de nitrato cérico amónico. Si es necesario, se puede calentar ligeramente para conseguir la disolución total del producto de partida antes de añadir el agente oxidante, siempre que la adición de éste se realice a temperatura ambiente. La solución se agita a temperatura ambiente durante 3 h, se diluye con agua (10 ml) y se extrae con cloroformo (3 x 20 ml). La fase clorofórmica se lava con agua (2 x 20 ml), se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía rápida en columna de gel de sílice, eluyendo con éter etílico.

* 1-(p-tolil)-2,5,6-quinolinatriona (85).



Datos de la reacción (método A):

Producto de partida (82): 32 mg (0,12 mmoles) de 5-hidroxi-1-(p-tolil)carbostirilo.

Cloroformo: 10 ml

Sal de Fremy: 0,20 g (0,75 mmoles; 6,2 eq)

Acetato sódico•3 H₂O: 0,051 g (0,375 mmoles; 3,1 eq)

Bisulfato de tetrabutilamonio: 0,048 g (0,15 mmoles; 1,25 eq)

Agua: 9 ml

Tiempo: 36 h.

Rendimiento: 7 mg (21 %) de 85.

Datos de 85:

Punto de fusión: 172-174 °C

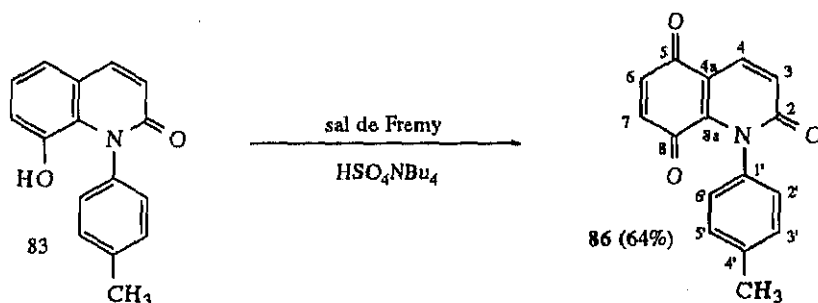
IR (KBr): 1694 (C=O, o-quinona), 1648 (HN-C=O) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 8,06 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz, C₄-H); 7,41 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz, C_{3',5'}-H); 7,16 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz, C_{2',6'}-H); 6,88 (d, 1H, *J* = 10,8 Hz, C₇-H); 6,72 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz, C₃-H); 6,34 (d, 1H, *J* = 10,8 Hz, C₈-H); 2,47 (s, 3H, C₄-CH₃) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ: 179,01* (C₅); 178,32* (C₆); 162,07 (C₂); 147,00 (C_{8a}); 140,46 (C₁); 136,26 (C₄); 134,95 (C₈); 132,84 (C₄); 130,88 (C_{3',5'}); 130,73 (C₇); 127,92 (C_{2',6'}); 121,54 (C₃); 114,05 (C_{4a}); 21,42 (C₄-CH₃) ppm.

* 1-(*p*-tolil)-2,5,8-quinolinatriona (86).

Método A: Oxidación de 8-hidroxi-1-(*p*-tolil)carbostirilo (83).



Datos de la reacción:

Producto de partida (83): 28 mg (0,111 mmoles) de 8-hidroxi-1-(*p*-tolil)carbostirilo.

Cloroformo: 10 ml

Sal de Fremy: 0,042 mg (0,156 mmoles; 1,4 eq)

Acetato sódico•3 H₂O: 0,028 g (0,206 mmoles; 1,8 eq)

Bisulfato de tetrabutilamonio: 0,021 g (0,066 mmoles; 0,6 eq)

Agua: 8 ml

Tiempo: 6 h.

Rendimiento: 19 mg (64 %) de 86.

Datos de 86:

Análisis elemental:

-Calculado para C₁₆H₁₁NO₃•1/2 C₄H₈O₂, M=265+44: -C-69,89; H-4,88; N-4,53.

-Encontrado: -C-69,49; H-4,72; N-4,24.

Punto de fusión: 199-201 °C (acetato de etilo).

IR (KBr): 1685 (C=O, *p*-quinona), 1654 (N-C=O) cm⁻¹.

Parte experimental.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 8,05 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$); 7,30 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz, $\text{C}_{3',5'}\text{-H}$); 7,00 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, $\text{C}_{2',6'}\text{-H}$); 6,93 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$); 6,82 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); 6,64 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$); 2,43 (s, 3H, $\text{C}_4\text{-CH}_3$) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 182,58 (C_8); 179,56 (C_5); 162,26 (C_2); 139,09 ($\text{C}_{1'}$); 138,74 (C_{8a}); 137,03 (C_4); 135,41* (C_6); 135,34 (C_4); 134,86* (C_7); 130,08 ($\text{C}_{3',5'}$); 126,62 ($\text{C}_{2',6'}$); 126,37 (C_3); 117,15 (C_{4a}); 21,28 ($\text{C}_4\text{-CH}_3$) ppm.

Método B: Oxidación de 5,8-dimetoxi-1-(*p*-tolil)carbostirilo (80).



Datos de la reacción:

Producto de partida (81): 0,016 g (0,054 mmoles) de 5,8-dimetoxi-1-(*p*-tolil)-2(*1H*)-quinolinona

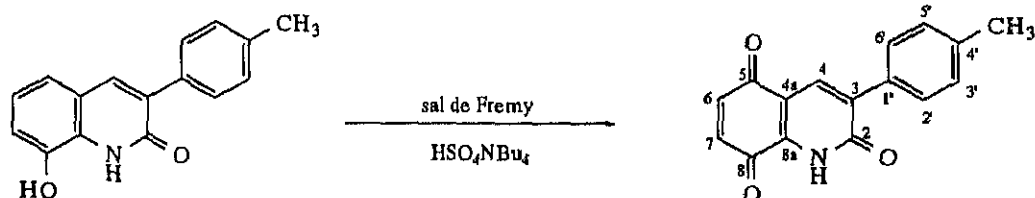
Acetonitrilo/agua: 2/1 ml

CAN: 0,044 g (0,081 mmol; 1,5 eq).

Tiempo: 3 h.

Rendimiento: 14 mg (97 %) de **86**.

* 3-(*p*-tolil)-1*H*-2,5,8-quinolinatriona (87).



Datos de la reacción (método A):

Producto de partida (84): 47 mg (0,188 mmoles) de hidroxil-1-(*p*-tolil)carbostirilo.

Cloroformo/metanol: 20/1 ml

Sal de Fremy: 0,071 g (0,266 mmoles; 1,4 eq)

Acetato sódico•3 H₂O: 0,047 g (0,345 mmoles; 1,8 eq)

Bisulfato de tetrabutilamonio: 0,036g (0,113 mmoles; 0,6 eq)

Agua: 13 ml

Tiempo: 24 h.

Rendimiento: 30 mg (61 %) de 87.

Datos de 87:

Análisis elemental:

-Calculado para C₁₆H₁₁NO₃, M=265: -C-72,44; H-4,18; N-5,28.

-Encontrado: -C-72,07; H-4,02; N-4,94.

Punto de fusión: descompone a 211 °C

IR (KBr): 3447 (NH), 1654 (C=O, *p*-quinona), 1636 (HN-C=O) cm⁻¹

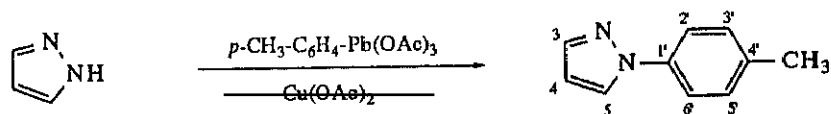
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 9,36 (sa, 1H, NH); 8,03 (s, 1H, C₄-H); 7,66 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz, C_{3',5'}-H); 7,25 (d, 2H, *J* = 7,0 Hz, C_{2',6'}-H); 6,90 (d, 2H, *J* = 1,2 Hz, C₆-H y C₇-H); 2,38 (s, 3H, C_{4'}-CH₃) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ: 182,27 (C₈); 178,94 (C₅); 160,60 (C₂); 139,58 (C₁); 138,21 (C_{8a}); 138,09 (C₄); 135,41 (C_{4'}); 134,82 (C₆); 131,62 (C₇); 131,45 (C₃); 129,06 (C_{3',5'}); 128,39 (C_{2',6'}); 115,22 (C_{4a}); 21,26 (C_{4'}-CH₃) ppm.

5.16.- MÉTODO GENERAL PARA LA N-ARILACIÓN DE AZOLES.

Una solución o suspensión del azol de partida (0,37-0,84 mmoles), triacetato de *p*-tolilplomo (1,1 eq) y acetato de cobre (II) (10 mg) en diclorometano (2-5 ml) se calienta a reflujo en un baño de aceite a 65-90 °C durante los tiempos indicados en cada caso. La mezcla de reacción, de color verde, se diluye con cloroformo (20 ml) y se adiciona sobre 50 ml de una disolución acuosa de ácido sulfhídrico; se forma así un sistema bifásico que se agita vigorosamente durante una hora y después se filtra por celite para eliminar las sales inorgánicas insolubles. La fase clorofórmica, de color amarillo claro, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con el disolvente indicado en cada caso.

* 1-(*p*-Tolil)pirazol (88).



Datos de la reacción:

Producto de partida: 0,050 g (0,735 mmoles) de pirazol.

***p*-Toliltriacetato de plomo:** 0,384 g (0,809 mmoles)

Tiempo: 4 h.

Temperatura: 90 °C.

Disolvente: Diclorometano (10 ml) y dimetilformamida (5 ml).

Eluyente de cromatografía: Cloroformo

Rendimiento: 0,100 g (86 %)

Datos de 88:

Análisis elemental:

-Calculado para C₁₀H₁₀N₂, M=158: -C- 75,92; H- 6,37; N- 17,70.

-Encontrado: -C- 75,59; H- 6,35; N- 17,26.

Punto de fusión: 30-31 °C.

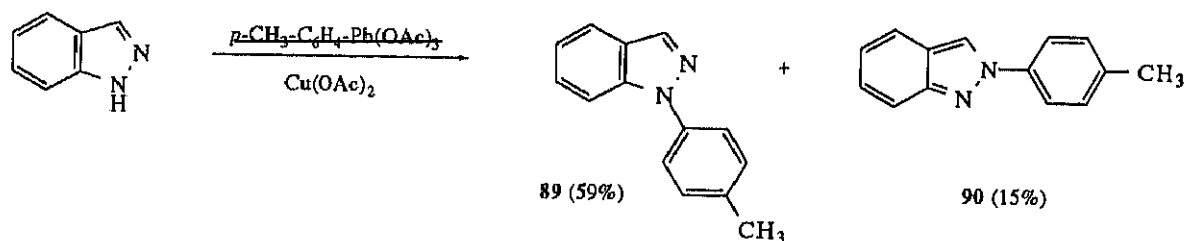
IR (KBr): 3050, 2950, 1525, 1390 cm⁻¹;

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,87 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz, C₅-H); 7,70 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz, C₃-H); 7,56 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz, C_{3',5'}-H); 7,25 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz, C_{2',6'}-H); 6,44 (m, 1H, C₄-H); 2,37 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,4 MHz) δ: 140,76 (C₃); 138,02 (C_{4'}); 136,22 (C_{1'}); 129,91 (C_{3',5'}); 126,65 (C₅); 119,20 (C_{2',6'}); 107,28 (C₄); 20,90 (CH₃) ppm.

Parte experimental

* 1-(p-Tolil)-1H-indazol (89) y 2-(p-tolil)-2H-indazol (90).



Datos de la reacción:

Producto de partida: 0,100 g (0,846 mmoles) de indazol.

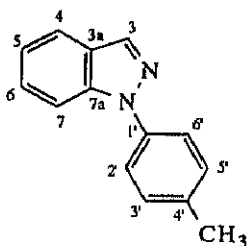
p-Toliltriacetato de plomo: 0,442 g (0,931 mmoles)

Tiempo y temperatura: 15 min a 65 °C y 16 h a temperatura ambiente.

Eluyente de cromatografía: Diclorometano.

Rendimiento: 0,104 g (59 %) de **89** y 0,027 g (15 %) de **90** (88 % total)

Datos de **89**:



Análisis elemental:

-Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2$, $M=208$: -C- 80,74; H- 5,80; N- 13,45.

Encontrado: -C- 80,66; H- 6,09; N- 13,12.

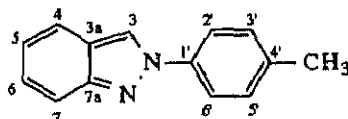
Punto de fusión: 63-65 °C.

IR (KBr): 3050, 2935, 1540 cm^{-1}

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,17 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$); 7,77 (dt, 1H, $J = 8,1$ y 0,9 Hz, $\text{C}_4\text{-H}$); 7,70 (dq, 1H, $J = 8,4$ y 0,9 Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); 7,59 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, $\text{C}_{3',5'}\text{-H}$); 7,39 (td, 1H, $J = 8,7$ y 1,2 Hz, $\text{C}_6\text{-H}$); 7,31 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, $\text{C}_{2',6'}\text{-H}$); 7,19 (td, 1H, $J = 8,1$ y 0,9 Hz, $\text{C}_5\text{-H}$); 2,42 (s, 3H, CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4 MHz) δ : 138,69 (C_4); 137,63 (C_{7a}); 136,36 (C_1); 134,88 (C_3); 129,83 ($\text{C}_{3',5'}$); 126,81 (C_6); 125,04 (C_{3a}); 122,61 ($\text{C}_{2',6'}$); 121,19 (C_{4*}); 121,10 (C_{5*}); 110,25 (C_7); 20,9 (CH_3) ppm.

Datos de 90:



Análisis elemental:

-Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2$, $M=208$: -C- 80,74; H- 5,80; N- 13,45.

-Encontrado: -C- 80,46; H- 6,02; N- 13,09.

Punto de fusión: 92-94 °C.

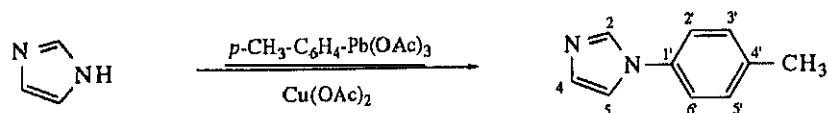
IR (KBr): 3050, 2920, 1525 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,37 (d, 1H, $J = 0,9$ Hz, C_3 -H); 7,81-7,76 (m, 3H, C_4 -H y $\text{C}_{3',5'}$ -H); 7,70 (dt, 1H, $J = 8,7$ y $0,9$ Hz, C_7 -H); 7,34-7,28 (m, 3H, C_6 -H y $\text{C}_{2',6'}$ -H); 7,11 (ddd, 1H, $J = 8,7$, $6,6$ y $0,9$ Hz, C_5 -H); 2,42 (s, 3H, CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 138,15 (C_4); 137,82 (C_{7a}); 129,99 ($\text{C}_{3',5'}$); 126,56 (C_6); 122,59 (C_{3a}); 122,21 (C_3); 120,77 ($\text{C}_{2',6'}$); 120,21 (C_4 y C_5); 117,75 (C_7); 20,95 (CH_3) ppm.

Parte experimental

* 1-(*p*-Tolil)imidazol (91).



Datos de la reacción:

Producto de partida: 0,050 g (0,735 mmoles) de imidazol.

***p*-Toliltriacetato de plomo:** 0,384 g (0,809 mmoles)

Tiempo: 6 h.

Temperatura: 90 °C.

Disolvente: Diclorometano (10 ml) y dimetilformamida (5 ml).

Eluyente de cromatografía: Cloroformo

Rendimiento: 0,095 g (82 %) de 91.

Datos de 91:

Análisis elemental:

-Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2$, $M=158$: -C- 75,92; H- 6,37; N- 17,70.

-Encontrado: -C- 75,56; H- 6,40; N- 17,32.

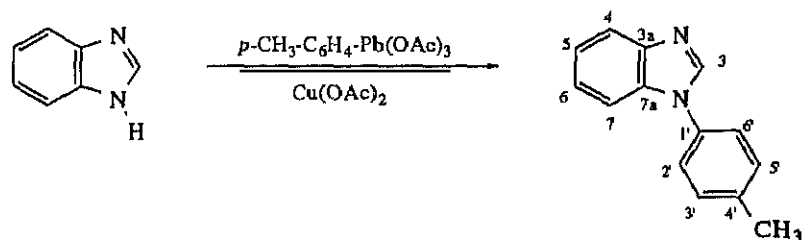
Punto de fusión: 30 °C.

IR (NaCl): 3120, 3040, 2930, 1525, 1390 cm^{-1}

^1H -RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7,60-7,10 (m, 5H, C₂-H y tolil); 6,99 (m, 1H, C₄-H); 6,83 (m, 1H, C₅-H); 2,40 (s, 3H, CH₃) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl₃, 75,4 MHz) δ : 137,60 (C_{4'} y C₂); 130,31 (C_{3',5'}); 129,73 (C₄); 121,39 (C_{2',6'}); 115,38 (C₅); 20,83 (CH₃) ppm.

* 1-(*p*-Tolil)bencimidazol (92).



Datos de la reacción:

Producto de partida: 0,100 g (0,847 mmoles) de bencimidazol.

***p*-Toliltriacetato de plomo:** 0,443 g (0,932 mmoles).

Tiempo: 4,5 h.

Temperatura: 90 °C.

Eluyente de cromatografía: Diclorometano

Rendimiento: 0,172 g (98 %) de **92** (aceite).

Datos de 92:

Análisis elemental:

-Calculado para C₁₄H₁₂N₂, M=208: -C- 80,74; H- 5,80; N- 13,45.

-Encontrado: -C- 80,37; H- 5,96; N- 13,11.

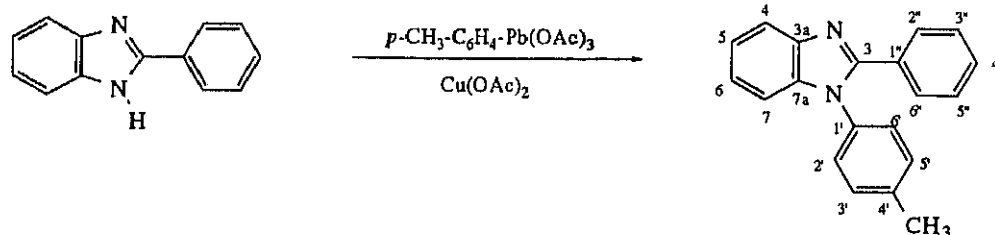
IR (NaCl): 3050, 1520, 1485, 1450 cm⁻¹

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,07 (m, 1H, C₂-H); 7,79 (m, 1H, C₄-H); 7,42 (m, 1H, C₇-H); 7,26 (m, 6H, C₅-H, C₆-H, C_{2',6'}-H, C_{3',5'}-H); 2,44 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 75,4 MHz) δ: 144,15 (C_{3a}); 138,09 (C₂ y C_{4'}); 133,59 (C_{7a}); 130,47 (C_{3',5'} y C_{1'}); 123,84 (C_{2',6'}); 123,58 (C₆); 122,66 (C₅); 120,28 (C₄); 110,52 (C₇); 21,01 (CH₃) ppm.

Parte experimental

* 2-Fenil-1-(*p*-tolil)bencimidazol (93).



Datos de la reacción:

Producto de partida: 0,100 g (0,515 mmoles) de 2-fenilbencimidazol.

***p*-Toliltriacetato de plomo:** 0,269 g (0,567 mmoles).

Tiempo: 4,5 h.

Temperatura: 90 °C.

Disolvente: Diclorometano (2 ml) y dimetilformamida (0.5 ml).

Eluyente de cromatografía: Éter de petróleo/ acetato de etilo (99:1)

Rendimiento: 110 g (75 %) de 93.

Datos de 93:

Análisis elemental:

-Calculado para $C_{20}H_{16}N_2$, $M=284$: -C- 84,51; H- 5,63; N- 9,86.

-Encontrado: -C- 84,43; H- 5,51; N- 9,77.

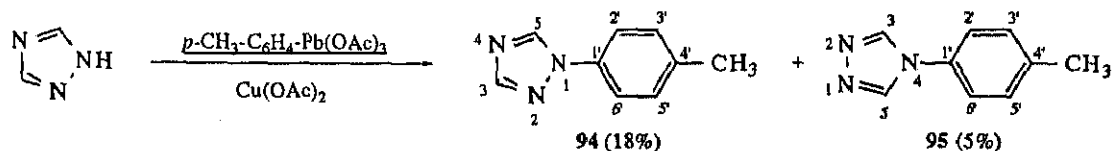
Punto de fusión: 95-97 °C.

IR (KBr): 3040, 1600, 1505 cm^{-1}

1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 7,88 (m, 1H, C_4 -H); 7,58 (dd, 2H, $J = 7,8$ y 2,0 Hz, $C_{2'',6''}$ -H); 7,34-7,12 (m, 6H, C_5 -H, C_6 -H, C_7 -H, $C_{3'',5''}$ -H y $C_{4''}$ -H); 7,31 (d, 2H, $J = 8,4$, $C_{3',5'}$ -H); 7,18 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, $C_{2',6'}$ -H); 2,44 (s, 3H, CH_3) ppm.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75,4 MHz) δ : 152,38 (C_2); 142,91 (C_{3a}); 138,52 (C_4); 134,33 (C_{7a}); 130,86 ($C_{1''}$); 130,41 ($C_{3',5'}$); 129,41 ($C_{2'',6''}$); 129,33 ($C_{4''}$); 128,22 ($C_{3'',5''}$); 127,13 ($C_{2',6'}$); 126,36 ($C_{1''}$); 123,19 (C_6); 122,84 (C_5); 119,75 (C_4); 110,48 (C_7); 21,20 (CH_3) ppm.

* 1-(*p*-Tolil)-1*H*-1,2,4-triazol (94) y 4-(*p*-tolil)-4*H*-1,2,4-triazol (95).



Datos de la reacción (ver también página 299):

Producto de partida: 0,050 g (0,724 mmoles) de 1,2,4-triazol.

***p*-Toliltriacetato de plomo:** 0,378 g (0,797 mmoles).

Tiempo: 24 h

Temperatura: 80 °C.

Eluyente de cromatografía: Éter de petróleo-éter etílico (9:1).

Rendimiento: 21 mg (18 %) de **94** y 5 mg (5 %) de **95** (aceites).

Datos de 94:

Análisis elemental:

-Calculado para C₉H₉N₃, M=159: -C- 67,92; H- 5,66; N- 26,41.

-Encontrado: -C- 68,19; H- 5,89; N- 26,12.

Punto de fusión: 57-59 °C.

IR (NaCl, CHBr₃): 1575, 1400 cm⁻¹

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,55 (s, 1H, C₃-H); 8,11 (s, 1H, C₅-H); 7,55 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, C_{3',5'}-H); 7,31 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, C_{2',6'}-H); 2,42 (s, 3H, CH₃) ppm.

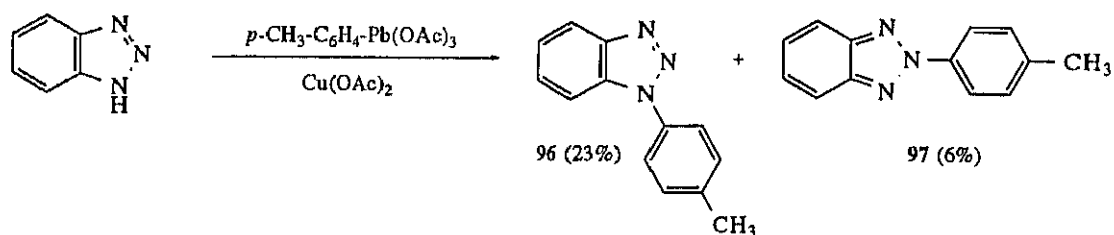
¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ: 152,33 (C₃); 140,64 (C₅); 138,21 (C_{4'}); 134,56 (C_{1'}); 130,17 (C_{3',5'}); 119,94 (C_{2',6'}); 20,96 (CH₃) ppm.

Datos de 95:

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,37 (s, 2H, C₃-H y C₅-H); 6,91 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, C_{3',5'}-H); 6,72 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, C_{2',6'}-H); 2,55 (s, 3H, CH₃) ppm.

Parte experimental

* 1-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-benzotriazol (96) y 2-(*p*-tolil)-2*H*-1,2,3-benzotriazol (97).



Datos de la reacción (ver también página 300):

Producto de partida: 0,100 g (0,840 mmoles) de 1,2,3-benzotriazol.

***p*-Toliltriacetato de plomo:** 0,439 g (0,924 mmoles).

Tiempo: 38 h

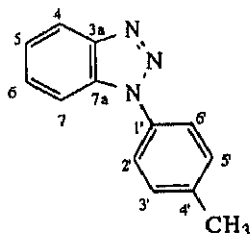
Temperatura: 140 °C.

Disolvente: Dimetilformamida.

Eluyente de cromatografía: Éter de petróleo-éter etílico (9:1).

Rendimiento: 40 mg (23 %) de **96** y 10 mg (6 %) de **97** (29 % total)

Datos de 96:



Análisis elemental:

-Calculado para $C_{13}H_{11}N_3$, $M=209$: -C- 74,64; H- 5,26; N- 20,09.

-Encontrado: -C- 74,37; H- 5,34; N- 20,29.

Punto de fusión: 89-91 °C.

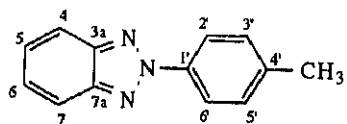
IR (KBr): 1525, 1460 cm^{-1}

1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 8,13 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, C_4 -H); 7,72 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, C_7 -H); 7,64 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, $C_{3',5'}$ -H); 7,53 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz, C_6 -H); 7,45-7,39 (m, 3H, C_5 -H y $C_{2',6'}$ -H); 2,47 (s, 3H, CH_3) ppm.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 146,25 (C_{3a}); 138,66 ($C_{4'}$); 134,15 (C_{7a}); 132,10 ($C_{1'}$); 130,22 ($C_{3',5'}$); 127,92 (C_6); 124,14 (C_5); 122,65 ($C_{2',6'}$); 120,06 (C_4); 110,23 (C_7); 21,08 (CH_3) ppm.

Parte experimental

Datos de 97:



Análisis elemental:

-Calculado para $C_{13}H_{11}N_3$, $M=209$: -C- 74,64; H- 5,26; N- 20,09.

-Encontrado: -C- 74,78; H- 5,18; N- 20,04.

Punto de fusión: 108-110 °C.

IR (KBr): 1512, 1455 cm^{-1}

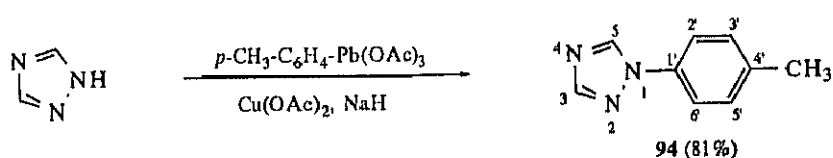
1H -RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 8,23 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, $C_{3',5'}$ -H); 7,93-7,89 (m, 2H, C_4 -H y C_7 -H); 7,41-7,37 (m, 2H, C_5 -H y, C_6 -H); 7,34 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, $C_{2',6'}$ -H); 2,38 (s, 3H, CH_3) ppm.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 144,79, (C_{3a} y C_{7a}); 139,07 ($C_{4'}$); 133,33 ($C_{1'}$); 129,89 ($C_{3',5'}$); 126,90 ($C_{2',6'}$); 120,37 (C_5 y C_6); 118,16 (C_4 y C_7); 21,08 (CH_3) ppm.

5.17.- MÉTODO GENERAL PARA LA N-ARILACIÓN DE ANIONES DE AZOLES.

Una solución o suspensión del azol de partida (0,38-2,10 mmoles) en diclorometano (1-5 ml) se adiciona sobre una suspensión de hidruro sódico (17-93 mg de una suspensión comercial al 60 % en parafina, previamente lavada con 2 x 10 ml éter de petróleo seco, 0,42-2,31 mmoles de hidruro sódico) en diclorometano (3 ml). Después de 10 min a temperatura ambiente se observa que el desprendimiento de hidrógeno ha cesado y se añade una solución de triacetato de *p*-tolilplomo (0,34 to 2,31 mmoles; 1,1 eq) y acetato de cobre (II) (10 mg) en diclorometano. La mezcla de reacción se calienta a las temperaturas y durante los tiempos indicados en cada caso y después de enfriarse se diluye con cloroformo (20 ml) y se adiciona sobre 50 ml de una disolución acuosa de ácido sulfhídrico; se forma así un sistema bifásico que se agita vigorosamente durante una hora y después se filtra por celite para eliminar las sales inorgánicas insolubles. La fase clorofórmica, de color amarillo claro, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con el disolvente indicado en cada caso.

5.17.1.- Arilación del 1,2,4-triazol.



1,2,4-triazol: 50 mg (0,72 mmoles)

***p*-Toliltriacetato de plomo:** 0,376 g (0,792 mmoles).

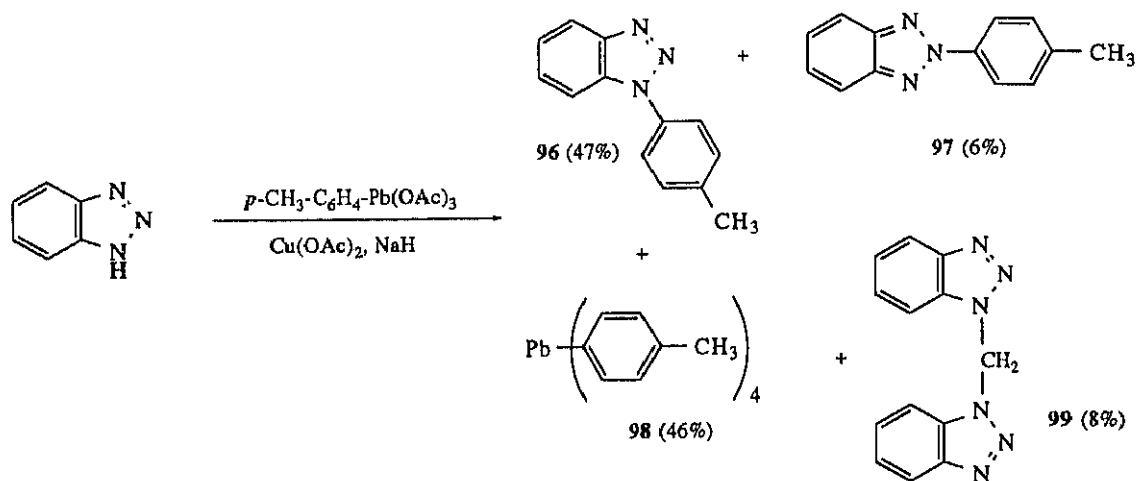
Tiempo: 24 h

Temperatura: 85 °C

Eluyente de cromatografía: Diclorometano

Rendimiento: 93 mg (81 %) de **94** (ver datos en página 295).

5.17.2.- Arilación del 1,2,3-benzotriazol.



Benzotriazol: 250 mg (2,10 mmoles), de los que se recuperan 177 mg.

***p*-Toliltriacetato de plomo:** 1,100 g (2,31 mmoles).

Tiempo: 48 h

Temperatura: 85 °C

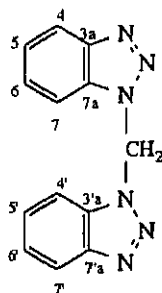
Eluyente de cromatografía: Gradiente de éter de petróleo/diclorometano (99:1)-diclorometano.

Rendimiento: 60 mg (14 %, 47 % basado en producto de partida recuperado) de **96**; 7mg (2 %, 6 % basado en producto de partida recuperado) de **97**; 150 mg (46 %) de **98** y 20 mg (8 %) de **99**.

Datos de 96 y 97: ver página 296.

Parte experimental

* Bis(1,2,3-benzotriazol-1-il)metano (99).



Análisis elemental:

-Calculado para $C_{13}H_{10}N_6$, $M=250$: -C- 62,39; H- 4,03; N-33,58

-Encontrado: -C- 62,46; H- 4,15; N-33,39

Punto de fusión: 194-195 °C. Ref.³⁴ 192-193 °C.

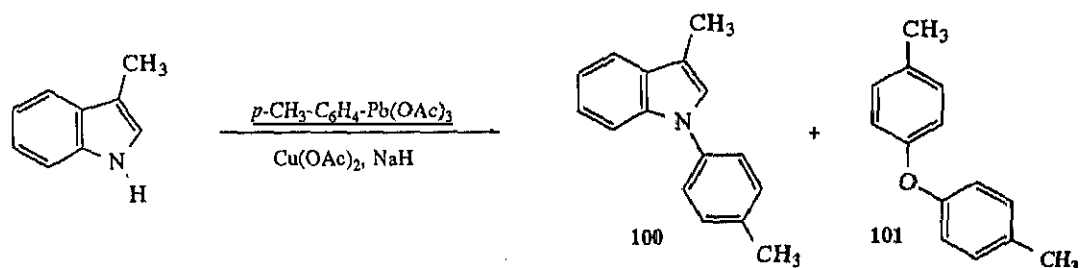
¹H-RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 8,02 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, C_4 -H y C_4' -H); 7,87 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, C_7 -H y C_7' -H); 7,52 (dd, 2H, $J = 7,1$ y 8,2 Hz, C_6 -H y C_6' -H); 7,41 (s, 2H, CH_2); 7,37 (dd, 2H, $J = 7,1$ y 8,1 Hz, C_5 -H y C_5' -H) ppm.

¹³C-RMN ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 146,45 (C_{3a}); 132,27 (C_{7a}); 128,93 (C_6); 125,02 (C_5); 120,32 (C_4); 109,92 (C_7); 58,12 (CH_2) ppm.

MS, m/z (%): 250 (M^+ , 6), 222 (18), 180 (5), 132 (25), 104 (20), 91 (12), 77 (100).

34 a) J. H. Burckhalter, V. C. Stevens, L. A. R. Hall. *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 3868 (1952). b) L. Ávila, J. Elguero, S. Juliá, J. M. del Mazo, *Heterocycles*, 20, 1787 (1983).

5.17.3.- Arlación del 3-metilindol.



Datos de la reacción:

3-Metilindol: 30 mg (0,38 mmoles)

***p*-Toliltriacetato de plomo:** 0,199 g (0,418 mmoles).

Tiempo: 48 h

Temperatura: 85 °C

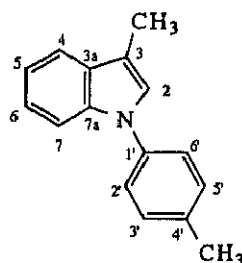
Eluyente de cromatografía: Éter de petróleo

Producto de partida recuperado: 10 mg

Rendimiento: 35 mg de una mezcla de **100** y bis (*p*-tolil) éter (**101**) en relación 1:1,35 por $^1\text{H-RMN}$ (19 % de **100**; 24 % basado en producto de partida recuperado).

Parte experimental

* 3-Metil-1-(p-tolil)indol (100)

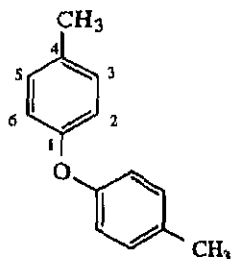


$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7,61 (dd, 1H, $J = 7,0$ y $1,5$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$); 7,52 (dd, 1H, $J = 6,9$ y $1,3$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); 7,36 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, $\text{C}_{3',5'}\text{-H}$); 7,29 (dd, 2H, $J = 8,4$ Hz, $\text{C}_{2',6'}\text{-H}$); 7,23 (td, 1H, $J = 7,0$ y $1,5$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$); 7,10 (s, 1H, parcialmente oculta por la señal $\text{C}_{3',5'}\text{-H}$ del compuesto **101**); 7,20 (td, 1H, $J = 6,7$ y $1,3$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$); 2,42 (s, 3H, $\text{C}_{4'}\text{-CH}_3$); 2,38 (d, 3H, $J = 1,0$ Hz, $\text{C}_3\text{-CH}_3$) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 137,35 (C_{7a}); 135,94 ($\text{C}_{4'}$); 135,7 ($\text{C}_{1'}$); 130,00 ($\text{C}_{3',5'}$); 129,49 (C_{3a}); 125,51 (C_2); 123,87 ($\text{C}_{2',6'}$); 122,12 (C_5); 119,49 (C_4^*); 119,04 (C_6^*); 112,32 (C_3); 110,28 (C_7); 21,00 ($\text{C}_{4'}\text{-CH}_3$); 9,58 ($\text{C}_3\text{-CH}_3$) ppm.

MS, m/z (%): 221 (M^+ , 100); 204 (14); 128 (12); 91 (5); 77 (15); 65 (10); 51 (8).

* Bis (*p*-tolil) éter (101) (purificado de la mezcla por cromatografía en columna, eluyendo con éter de petróleo).



IR (KBr): 2922, 1230 (C-O), 1071 cm⁻¹.

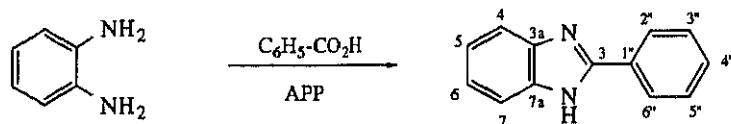
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 7,10 (d, 4H, *J* = 8,2 Hz, C_{3,5}-H); 6,86 (d, 4H, *J* = 8,3 Hz, C_{2,6}-H); 2,31 (s, 6H, CH₃) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ: 155,17 (C₁); 132,33 (C₄); 130,02 (C_{3,5}); 118,46 (C_{2,6}); 20,56 (CH₃) ppm.

MS, *m/z* (%): 198 (M⁺, 100); 183 (5); 168 (2); 107 (5); 91 (92); 77 (11); 65 (39); 51 (6).

Parte experimental

* 2-Fenilbencimidazol (102).



Cantidades equimoleculares de *o*-fenilenodiamina (20 g; 0,185 moles) y ácido benzoico (22,6 g; 0,185 moles) se mezclan con ácido polifosfórico hasta formar una pasta homogénea, que se calienta a 175 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se deja enfriar lentamente y cuando se encuentra aproximadamente a 100 °C se vierte rápidamente sobre unos 200-300 ml de agua. El precipitado obtenido se recoge por filtración y se agita con una solución acuosa al 10 % de carbonato sódico (300 ml) y a continuación con agua (300 ml) hasta que se consume el exceso de ácido, se filtra y se deja secar a vacío a 60 °C, obteniéndose 34,9 g (97 %) de **102** puro.

Análisis elemental:

-Calculado para $C_{13}H_{10}N_2$, $M=194$: -C- 65,27; H- 3,76; N- 17,57.

-Encontrado: -C- 65,03; H- 3,71; N- 17,49.

Punto de fusión: 293-295 °C (etanol); Lit³⁵, 294,5-295,5 °C.

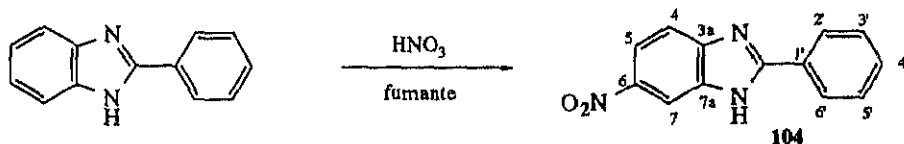
IR (KBr): 3200-2300 (N-H), 1650 (C=N), 1600 cm^{-1}

¹H-RMN (DMSO- d_6 , 270 MHz) δ : 8,18 (dd, 2H, $J = 8,4$ y $0,6$ Hz, $C_{2',6'}$ -H); 7,65 (m, 1H, C_4 -H); 7,60-7,45 (m, 4H, C_4 -H, C_5 -H, C_6 -H, C_7 -H); 7,25-7,15 (m, 2H, $C_{3',5'}$ -H) ppm.

³⁵ D. W. Hein, R. J. Alheim, J. J. Leavitt, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 427 (1957).

* 2-Fenil-6(5)-nitro-1H-bencimidazol (104)

Método A:



Una solución de 2-fenilbencimidazol (**102**) (10 g, 51,5 mmoles) en ácido nítrico fumante (25 ml) se agita a temperatura ambiente durante 3 min. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo picado (150 g) y el precipitado de color amarillo se filtra y lava con una solución de hidróxido amónico al 1 %. El sólido, que contiene el producto **104** y algo de **102** sin reaccionar, se disuelve en la mínima cantidad posible de ácido acético a reflujo (20 ml) y esta solución se vierte sobre hielo picado (100 g). El crudo precipitado de **104** se filtra y se recrystaliza en etanol, obteniéndose 8,62 g (70 %) de **104** en forma de agujas amarillas.

Análisis elemental:

-Calculado para $C_{13}H_9N_3O_2$, $M=239$: -C- 65,27; H- 3,76; N- 17,57.
 -Encontrado: -C- 65,03; H- 3,71; N- 17,49.

Punto de fusión: 213-215 °C (etanol); Lit³⁶, 196 °C.

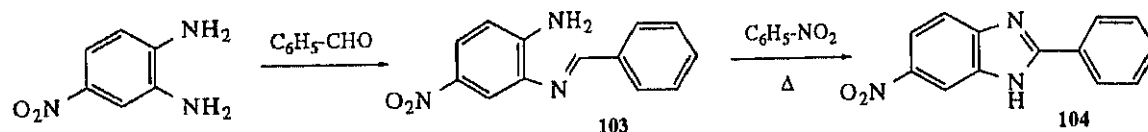
IR (KBr): 3500-2400 (N-H), 1630 (C=N), 1510, 1340 (NO₂) cm^{-1}

¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ : 8,49 (sa, 1H, NH); 8,24 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, C₇-H); 8,35-8,20 (m, 1H, C₄-H); 8,15 (dd, 1H, $J = 8,8$ y 2,2 Hz, C₅-H); 7,78 (da, 1H, $J = 8,8$ Hz, C₄-H); 7,66-7,58 (m, 4H, C_{2',6'}-H y C_{3',5'}-H) ppm.

³⁶ H. Hübner, *Liebigs Ann.*, 208, 308 (1881).

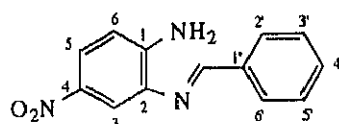
Parte experimental

Método B:



Una solución de 4-nitro-1,2-fenilenodiamina (550 mg, 3,6 mmol) y benzaldehído (0,38, 3,6 mmoles) en etanol (10 ml) se agita a reflujo durante 90 min y después a temperatura ambiente 12 h. El precipitado amarillo de 2-bencilidenamino-4-nitroanilina (**103**) (650 mg) se filtra y se lava con etanol. Una parte de este precipitado (500 mg) se disuelve en nitrobenceno (4,5 ml) y se deja a reflujo durante 2,5 h en un baño de aceite a 210 °C. El precipitado que se forma se filtra, se junta al residuo obtenido de la evaporación del nitrobenceno a presión reducida y se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con cloroformo, seguida de recristalización en etanol. Se obtienen así 200 mg de **104** (40 %).

Datos de 103:

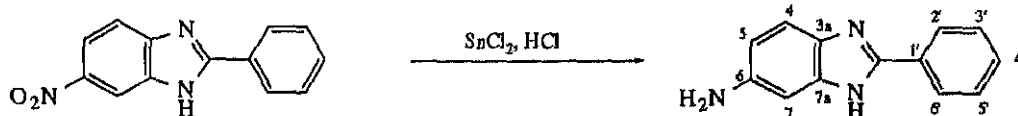


Punto de fusión: 141-143 °C

IR (KBr): 3470 y 3360 (N-H), 1630 (C=N), 1610, 1480 y 1290 (NO_2) cm^{-1}

1H -RMN (DMSO- d_6 , 60 MHz) δ : 9,30-6,50 (m, 8H, Ar-H); 3,40 (s, 2H, NH_2) ppm.

* 2-Fenil-1H-bencimidazol-6(5)-amina (105).



Una suspensión de **104** (2 g, 8,36 mmoles) y cloruro de estaño dihidratado (7,66 g, 40 mmoles de SnCl_2) en ácido clorhídrico acuoso al 35 % (20 ml) se calienta, con agitación magnética, a 100 °C durante 4,5 h. Una vez enfriada la mezcla de reacción se basifica con hidróxido amónico al 20 % y se extrae con cloroformo (4 x 80 ml). El residuo se lava con acetato de etilo (15 ml), obteniéndose 1,20 g (69 %) de la amina pura **105**.

Análisis elemental:

-Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3$, $M=209$: -C- 74,64; H- 5,26; N- 20,09.
 -Encontrado: -C- 74,58; H- 5,19; N- 20,01.

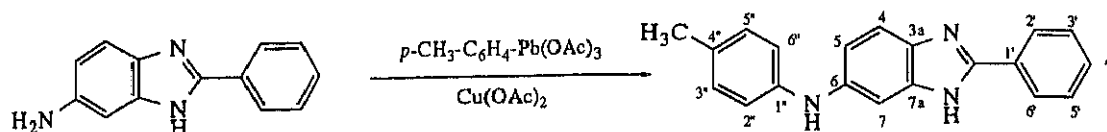
Punto de fusión: 291-293 °C (acetato de etilo)

IR (KBr): 3470 y 3380 (NH_2), 3300-2300 ($\text{N}_1\text{-H}$), 1635, 1610 cm^{-1}

^1H -RMN (DMSO-d_6 , 270 MHz) δ : 8,34 (s, 1H, $\text{N}_1\text{-H}$); 8,10 (dd, 2H, $J = 7,1$ y 1,2 Hz, $\text{C}_{2',6'}\text{-H}$); 7,60-7,25 (m, 3H, $\text{C}_{3',5'}\text{-H}$ y $\text{C}_{4'}\text{-H}$); 7,28 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$); 6,70 (sa, 1H, $\text{C}_7\text{-H}$); 6,55 (dd, 1H, $J = 8,5$ y 1,6 Hz, $\text{C}_5\text{-H}$); 4,91 (s, 2H, NH_2) ppm.

Parte experimental

* 2-Fenil-6(5)-(p-tolilamino)bencimidazol (106).



Una solución de la amina **105** (380 mg, 1,81 mmoles), triacetato de *p*-tolilplomo (1,12 g, 2,35 mmoles) y acetato de cobre (II) (40 mg) en diclorometano (15 ml) y dimetilformamida (20 ml) se agita a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se filtra a través de una capa de alúmina, el filtrado se evapora y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etiloéter de petróleo (8:2) hasta acetato de etilo, obteniéndose 265 mg (50 %) de **106**. Otra posibilidad es verter la mezcla de reacción sobre 50 ml de una solución saturada de ácido sulfhídrico en agua, agitar vigorosamente el sistema bifásico durante 1 h y filtrarlo por celite para eliminar las sales inorgánicas insolubles. La fase acuosa se extrae con cloroformo (3 x 50 ml) y la combinación de todas las fases orgánicas se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice como antes obteniéndose prácticamente el mismo rendimiento de **106**.

Análisis elemental:

-Calculado para $C_{20}H_{17}N_3$, $M=299$: -C- 80,26; H- 5,68; N- 14,04.

-Encontrado: -C- 80,14; H- 5,53; N- 14,09.

IR (KBr): 3370 (NH), 3100-2700, 1610, 1510 cm^{-1}

1H -RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 8,11 (dd, 2H, $J = 7,1$ y $1,5$ Hz, $C_{2',6'}-H$); 7,96 (sa, 1H, N_1-H); 7,58-7,44 (m, 5H, C_4-H , C_7-H , $C_{3',5'}-H$ y $C_{4'}-H$); 7,23 (sa, 1H, NH); 7,06 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, $C_{3'',5''}-H$); 7,00 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, $C_{2'',6''}-H$); 6,95 (dd, 1H, $J = 8,6$ y $1,5$ Hz, C_5-H); 2,25 (s, 3H, CH_3) ppm.

**5.18.- REACCIÓN DE DIELS-ALDER ENTRE 1-DIMETILAMINO-1-AZADIENOS Y 2,5,8(1H)-QUINOLINATRIONAS.
MÉTODO GENERAL.**

Método A:

A una solución de 12-120 mg (0,052-0,553 mmoles) de la quinona correspondiente en 3-20 ml de cloroformo se adicionan 9-66 mg (0,079-0,591 mmoles; 1,05-2 eq) de la dimetilhidrazona de la metacroleína (107) o del crotonaldehído (108). La solución se agita a temperatura ambiente durante 30 min-1 h y se evapora y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente desde diclorometano puro, éter etílico puro hasta acetato de etilo puro.

Método B³⁷:

Sobre la quinona correspondiente soportada en gel de sílice se hace eluir rápidamente la dimetilhidrazona de la metacroleína (107) o del crotonaldehído (108) e inmediatamente después se realiza una cromatografía flash en columna eluyendo con un gradiente desde diclorometano puro, éter etílico puro hasta acetato de etilo puro.

5.18.1- Síntesis de 1-azadienos. Método general.³⁸

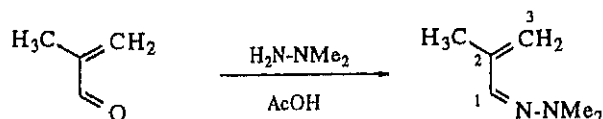
A una disolución agitada magnéticamente de 0,95 ml (1 g; 7,5 mmol) del aldehído α,β -insaturado apropiado en éter etílico seco (10 ml) se adiciona una cantidad catalítica de ácido acético (0,2 ml). Se calienta a reflujo en baño a 45 °C en ausencia de humedad, durante 30 minutos, adicionándose en este período dos equivalentes de *N,N*-dimetilhidracina. Cuando se comprueba la desaparición del producto inicial por cromatografía en capa fina, se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se lava con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 1 ml). La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora, obteniéndose como producto final la dimetilhidrazona deseada, que se caracteriza espectroscópicamente y se emplea sin posterior purificación.

³⁷ Desarrollado en un trabajo paralelo: J. M. Pérez, tesis doctoral, en curso.

³⁸ A. Waldner, *Helv. Chim. Acta*, 71, 486 (1988).

Parte experimental

* Dimetilhidrazona de la metacroleína (107).



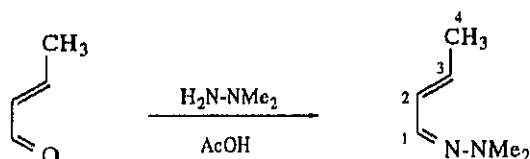
A partir de 1,18 ml (1 g, 14,2 mmoles) de la metacroleína y 2,16 ml (1,71 g, 28,13 mmoles) de dimetilhidracina se obtienen 1,15 g (73 %) de la dimetilhidrazona 107, que es un líquido volátil cuyas soluciones deben evaporarse a presión atmosférica.

IR (NaCl): 1575 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7,03 (s, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$); 5,09 y 5,01 (2 s, 2H, $\text{C}_3\text{-H}$); 2,82 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 1,88 (s, 3H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 142,70 (C_2); 137,09 (C_1); 115,42 (C_3); 42,91 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 17,77 ($\text{C}_2\text{-CH}_3$) ppm.

* Dimetilhidrazona del crotonaldehído (108).



A partir de 1,18 ml (1 g, 14,2 mmoles) de crotonaldehído y 2,16 ml (1,71 g, 28,13 mmoles) de dimetilhidracina se obtienen 1,20 g (76 %) de la dimetilhidrazona 108, que es un líquido volátil cuyas soluciones deben evaporarse a presión atmosférica.

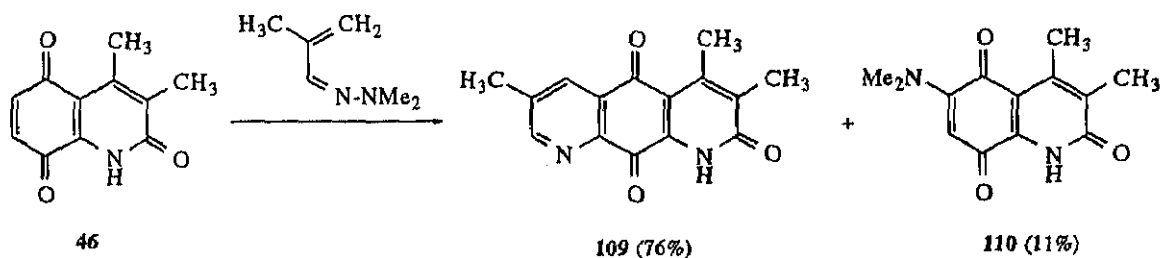
IR (NaCl): 1575 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7,01 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, $\text{C}_1\text{-H}$); 6,20 (ddd, 1H, $J_{2,3} = 15,4$ Hz, $J_{2,1} = 8,8$ Hz, $J_{2,4} = 1,5$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$ (desaparece por irradiación en $\text{C}_4\text{-H}$)); 5,82 (m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$; por irradiación en $\text{C}_4\text{-H}$ se transforma en d, 1H, $J_{3,2} = 15,3$ Hz); 2,81 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 1,84 (dd, 3H, $J_{4,3} = 13,3$ Hz, $J_{4,2} = 1,5$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 136,93 (C_1); 130,28 (C_2^*); 130,08 (C_3^*); 47,29 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 18,08 (C_4) ppm. Las asignaciones intercambiables se han indicado con *.

5.18.2- Cicloadiciones con la dimetilhidrazona de la metacroleína (107)

a) Reacción con la 3,4-dimetil-1H-2,5,8-quinolinatriona (46)



Datos de la reacción (método A):

Producto de partida (46): 15 mg (0,074 mmoles)

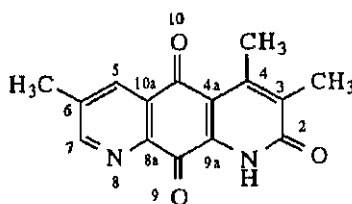
Cloroformo: 2 ml

Dimetilhidrazona de la metacroleína: 10 mg (0,089 mmoles; 1,2 eq.)

Rendimiento: 15 mg (76 %) de **109** y 2 mg (11 %) de 6-dimetilamino-3,4-dimetil-1H-2,5,8-quinolinatriona (**110**).

Parte experimental

* 3,4,6-Trimetil-1H-1,8-diazaantraceno-2,9,10-triona (109).



Análisis elemental:

-Calculado para $C_{15}H_{12}N_2O_3$, $M=268$: -C-67,15; H-4,51; N-10,44.

-Encontrado -C-66,86; H-4,25; N-10,45.

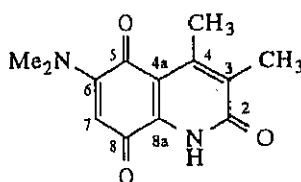
Punto de fusión: > 300 °C.

IR (KBr): 3428 (NH), 1628 (C=O) cm^{-1}

1H -RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 9,71 (sa, 1H, NH); 8,84 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz C_7 -H); 8,30 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz, C_5 -H); 2,67 (d, 3H, $J = 0,6$ Hz, C_4 - CH_3); 2,55 (s, 3H, C_6 - CH_3); 2,26 (d, 3H, $J = 0,6$ Hz, C_3 - CH_3) ppm.

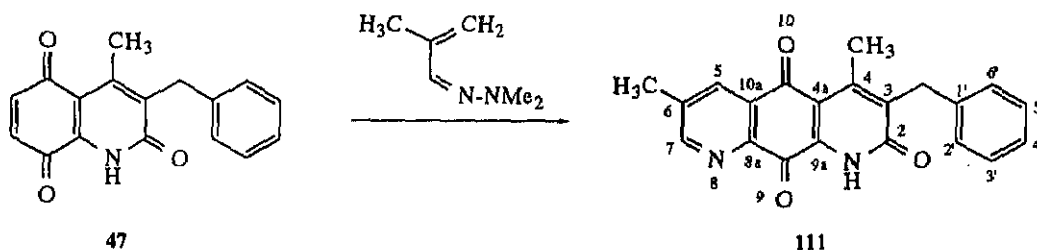
^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 182,95 (C_9); 178,31 (C_{10}); 162,92 (C_2); 155,69 (C_7); 148,31 (C_4); 146,07 (C_{8a}); 145,58 (C_6); 141,33 (C_{9a}); 140,42 (C_3); 128,23 (C_{10a}); 116,65 (C_{4a}); 19,88 (C_6 - CH_3); 19,26 (C_4 - CH_3); 13,74 (C_3 - CH_3) ppm. (C_5 no se aprecia).

* 6-dimetilamino-3,4-dimetil-1H-2,5,8-quinolinatriona (110).



1H -RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 5,62 (s, 1H, C_7 -H); 3,21 (sa, 6H, NMe_2); 2,63 (s, 3H, C_4 - CH_3); 2,30 (s, 3H, C_3 - CH_3) ppm.

b) Reacción con la 3-bencil-4-metil-1H-2,5,8-quinolinatriona (47)



Datos de la reacción (método B):

Producto de partida (47): 18 mg (0,065 mmoles)

Dimetilhidrazona de la metacroleína: 15 mg (0,129 mmoles; 2 eq)

Rendimiento: 15 mg (68 %) de 111.

* 3-Bencil-4,6-dimetil-1H-1,8-diazaantraceno-2,9,10-triona (111):

Análisis elemental:

-Calculado para $C_{21}H_{16}N_2O_3$, $M=344$: -C-73,24; H-4,68; N-8,13.

-Encontrado -C-73,09; H-4,48; N-7,95.

Punto de fusión: 260-262 °C.

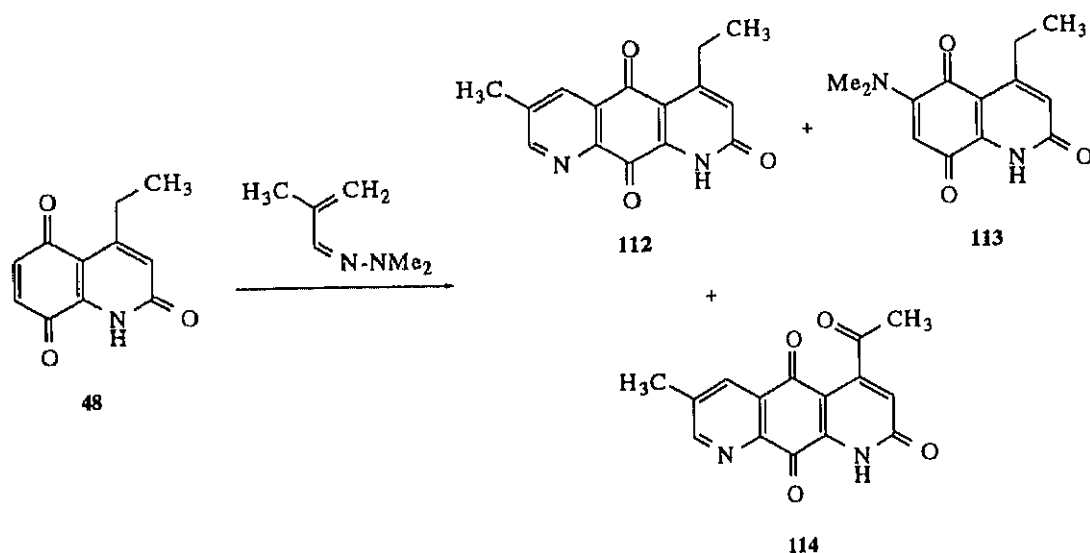
IR (KBr): 3421 (NH), 1641 (C=O) cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 9,72 (sa, 1H, NH); 8,84 (s, 1H, C_7 -H); 8,29 (s, 1H, C_5 -H); 7,24 (sa, 5H, Ph-H); 4,14 (s, 2H, C_3 - \underline{CH}_2); 2,70 (s, 3H, C_4 - \underline{CH}_3); 2,55 (s, 3H, C_6 - \underline{CH}_3) ppm.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 181,26 (C_9); 176,33 (C_{10}); 160,59 (C_2); 155,28 (C_7); 147,63 (C_4); 143,63 (C_{8a}); 140,46 (C_6); 138,76 ($C_{1'}$ *); 138,33 (C_{9a} *); 138,18 (C_3 *); 135,22 (C_5); 130,89 (C_{10a}); 128,59* ($C_{2',6'}$); 128,34* ($C_{3',5'}$); 126,41 ($C_{4'}$); 116,05 (C_{4a}); 32,23 (\underline{CH}_2 - C_3); 19,21 (C_6 - \underline{CH}_3); 18,45 (C_4 - \underline{CH}_3) ppm.

Parte experimental

c) Reacción con la 4-etil-1H-2,5,8-quinolinatriona (48)



Datos de la reacción (método A):

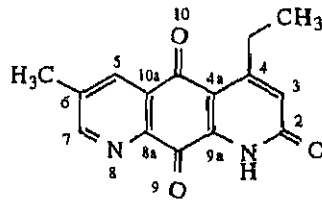
Producto de partida (48): 50 mg (0,246 mmoles)

Cloroformo: 3 ml

Dimetilhidrazona de la metacroleína: 33 mg (0,296 mmoles; 1,2 eq)

Rendimiento: 46 mg (70 %) de 112, 6 mg (9 %) de 6-dimetilamino-4-etil-1H-2,5,8-quinolinatriona (113) y 5 mg (11 %) de 4-acetil-6-metil-1H-1,8-diazaantraceno-2,9,10-triona (114).

* 4-Etil-6-metil-1*H*-1,8-diazaantraceno-2,9,10-triona (112):



112

Análisis elemental:

-Calculado para $C_{15}H_{12}N_2O_3$, $M=268$: -C-67,16; H-4,51; N-10,44.

-Encontrado -C-66,86; H-4,29; N-10,03.

Punto de fusión: 301-303 °C (acetato de etilo).

IR (KBr): 3460 (NH), 1640 (C=O) cm^{-1} .

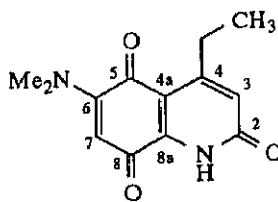
1H -RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 9,71 (sa, 1H, NH); 8,87 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz, C_7 -H); 8,33 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz, C_5 -H); 6,75 (s, 1H, C_3 -H); 3,15 (c, 2H, $J = 7,3$ Hz, C_4 - CH_2 - CH_3); 2,58 (s, 3H, C_6 - CH_3); 1,28 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz, C_4 - CH_2 - CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (d_5 -piridina, 63 MHz) δ : 181,31 (C_9); 177,39 (C_{10}); 162,15 (C_2); 156,31 (C_4); 154,94 (C_7); 144,81 (C_{8a}); 143,75 (C_6); 139,66 (C_{9a}); 135,60 (C_5); 130,35 (C_{10a}); 125,64 (C_3); 114,71 (C_{4a}); 26,53 (CH_2 - CH_3); 16,98 (C_6 - CH_3); 12,40 (CH_2 - CH_3) ppm.

Este producto es inestable y en solución se oxida rápidamente a 4-acetil-6-metil-1*H*-1,8-diazaantraceno-2,9,10-triona (114).

Parte experimental

* 6-Dimetilamino-4-etil-1H-2,5,8-quinolinatriona (113):



113

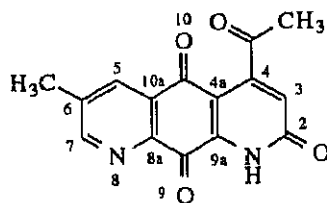
Punto de fusión: 242-243 °C (acetato de etilo).

IR (KBr): 3432 (NH), 1654 (C=O) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 6,51 (s, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$); 5,69 (s, 1H, $\text{C}_7\text{-H}$); 3,27 (sa, 6H, NMe_2); 2,97 (c, 2H, $J = 7,0$ Hz, $\text{C}_4\text{-CH}_2\text{-CH}_3$); 1,22 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, $\text{C}_4\text{-CH}_2\text{-CH}_3$) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 63 MHz) : 181,25 (C_8); 174,42 (C_5); 161,25 (C_2); 156,98 (C_4); 154,52 (C_6); 141,56 (C_{8a}); 122,49 (C_3); 112,81 (C_{4a}); 100,49 (C_7); 27,30 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 13,71 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ppm.

* 4-Acetil-6-metil-1H-1,8-diazaantraceno-2,9,10-triona (114).



114

Análisis elemental:

-Calculado para $C_{15}H_{10}N_2O_4$, $M=282$: -C-63,83; H-3,57; N-9,92.
 -Encontrado: -C-63,94; H-3,46; N-9,42.

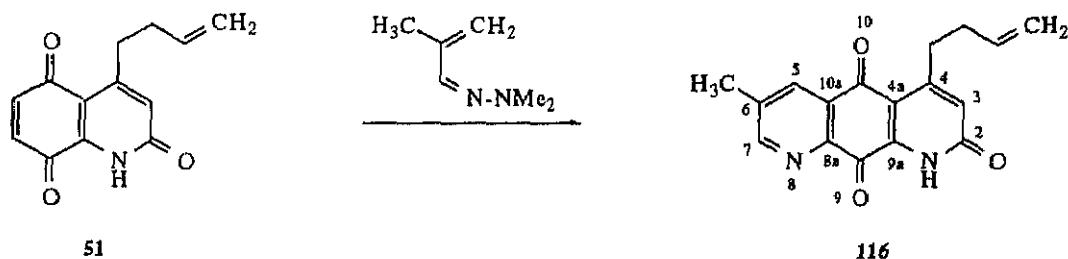
Punto de fusión: > 300 °C.

IR (KBr): 3570 (NH), 1715 (CO-CH₃), 1650 (C=O, *p*-quinona) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 9,83 (sa, 1H, NH); 8,92 (sa, 1H, C₇-H); 8,33 (sa, 1H, C₅-H); 6,66 (s, 1H, C₃-H); 2,59 (s, 3H, C₆-CH₃); 2,57 (s, 3H, C₄-CO-CH₃) ppm.

¹³C-RMN (d₅-piridina, 63 MHz) δ : 200,58 (CO-CH₃); 180,03 (C₉); 176,56 (C₁₀); 162,49 (C₂); 155,33 (C₇); 152,16 (C₄); 145,40 (C_{8a}); 143,47 (C₆); 139,70 (C_{9a}); 134,90 (C₅); 129,05 (C_{10a}); 122,31 (C₃); 113,47 (C_{4a}); 30,06 (CO-C₆-CH₃); 18,21 (C₆-CH₃) ppm.

e) Reacción con la 4-(3'-butenil)-1H-2,5,8-quinolinatriona (51)



Datos de la reacción (método B):

Producto de partida (51): 12 mg (0,052 mmoles)

Dimetilhidrazona de la metacroleína: 12 mg (0,105 mmoles; 2 eq.)

Rendimiento: 8 mg (52 %) de 116.

* 4-(3'-Butenil)-6-metil-1H-1,8-diazaantraceno-2,9,10-triona (116)

Punto de fusión: > 300 °C.

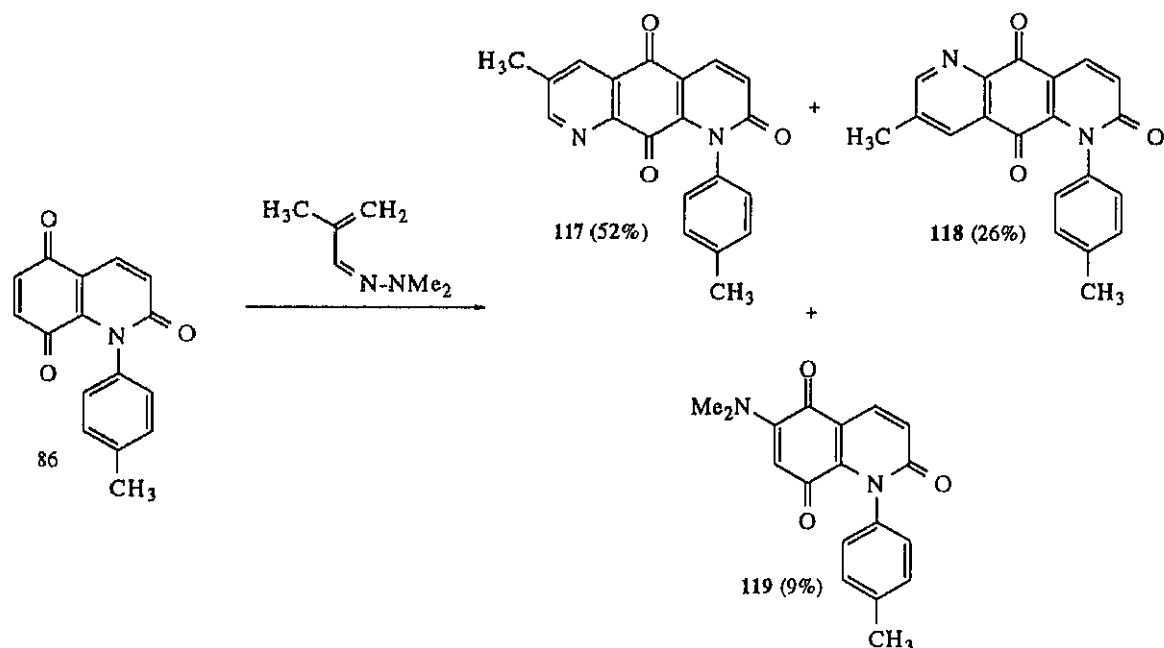
IR (KBr): 1644 (C=O) cm⁻¹.

¹H-RMN (d₅-piridina, 250 MHz)³⁹ δ: 9,12 (s, 1H, C₇-H); 8,54 (s, 1H, C₅-H); 7,32 (s, 1H, C₃-H); 6,08 (ddt, 1H, J = 16,8; 10,3 y 6,7 Hz, C_{3'}-H); 3,17 (t deform., 2H, J = 7,2 y 8,1 Hz, C₄-CH₂); 2,76 (t deform., 2H, J = 6,7 y 7,5 Hz, C₂-H); 2,44 (s, 3H, C₆-CH₃) ppm

³⁹ La señal debida a C₄-H no se detecta, por quedar oculta bajo la señal del agua disuelta en la piridina. En CDCl₃ aparece como sigue: 5,06 (d, J = 17,2 Hz, C₄-H_{trans}), 5,02 (d, J = 10,3 Hz, C₄-H_{cis}) ppm.

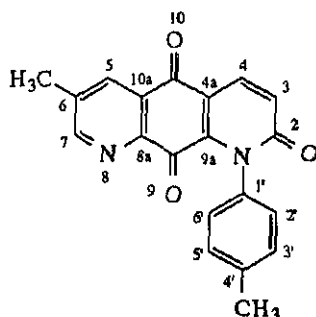
Parte experimental

f) Reacción con la *N*-(*p*-tolil)-1*H*-2,5,8-quinolinatriona (86).



Tras llevar a cabo la reacción de Diels-Alder sobre 19 mg (0,072 mmoles) de **86** y 16 mg (0,143 mmoles; 2 eq) de **107** según el método B, el producto bruto de reacción se disuelve en 10 ml de diclorometano y se añaden 62 mg (0,717 mmoles; 10 eq) de óxido de manganeso activado al 85 %. La solución se agita a temperatura ambiente durante 24 h y se filtra por una capa de celite, que se lava dos veces con 30 ml de cloroformo. El conjunto de fases orgánicas se evapora y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente desde cloroformo puro hasta acetato de etilo puro, obteniéndose 12 mg (52 %) de 6-metil-*N*-(*p*-tolil)-1,8-diazaantraceno-2,9,10-triona (**117**), 6 mg (26 %) de 7-metil-*N*-(*p*-tolil)-1,5-diazaantraceno-2,9,10-triona (**118**) y 2 mg (9 %) de 6-dimetilamino-*N*-(*p*-tolil)-1*H*-2,5,8-quinolinatriona (**119**).

* 6-Metil-N-(p-tolil)-1,8-diazaantraceno-2,9,10-triona (117):



Análisis elemental:

-Calculado para $C_{20}H_{14}N_2O_3$, $M=330$: -C-72,72; H-4,27; N-8,48.

-Encontrado -C-72,58; H-3,96; N-8,12.

Punto de fusión: > 300 °C (cloroformo).

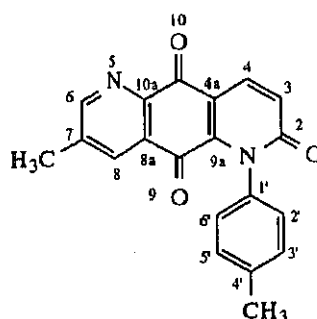
IR (KBr): 1684 (C=O, *p*-quinona), 1665 (HN-C=O) cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 8,86 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz, C_7 -H); 8,37 (d, 1H, $J = 9,7$ Hz, C_4 -H); 8,04 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz, C_5 -H); 7,33 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, $C_{3',5'}$ -H); 7,05 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, $C_{2',6'}$ -H); 7,01 (d, 1H, $J = 9,7$ Hz, C_3 -H); 2,46 (s, 6H, $C_{4'}-CH_3$ y C_6-CH_3) ppm.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 179,06 (C_9); 177,88 (C_{10}); 162,30 (C_2); 155,91 (C_7); 144,34 (C_{8a}); 140,58 (C_6); 138,90* (C_{9a}); 138,74* ($C_{1'}$); 135,86 (C_4); 135,72* (C_5); 135,00* (C_4); 130,10 ($C_{3',5'}$); 129,23 (C_{10a}); 127,03 (C_3); 126,64 ($C_{2',6'}$); 119,33 (C_{4a}); 21,34 ($C_{4'}-CH_3$); 18,78 (C_6-CH_3) ppm.

Parte experimental

* 7-Metil-N-(p-tolil)-1,5-diazaantraceno-2,9,10-triona (118):



Análisis elemental:

-Calculado para C₂₀H₁₄N₂O₃, M=330: -C-72,72; H-4,27; N-8,48.

-Encontrado -C-72,63; H-4,02; N-8,57.

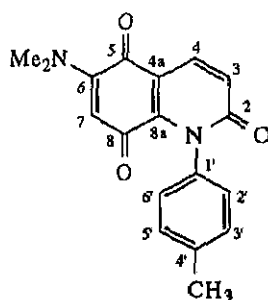
Punto de fusión: 300-302 °C (cloroformo) (sublima a 250°C).

IR (KBr): 1694 (C=O, *p*-quinona), 1657 (HN-C=O) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 8,76 (sa, 1H, C₆-H); 8,27 (sa, 1H, C₈-H); 8,26 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz, C₄-H); 7,29 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz, C_{3',5'}-H); 7,04 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, C_{2',6'}-H); 7,00 (d, 1H, *J* = 9,8 Hz, C₃-H); 2,51 (s, 3H, C₇-CH₃); 2,41 (s, 3H, C_{4'}-CH₃) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ: 180,17 (C₉); 176,31 (C₁₀); 162,38 (C₂); 155,60 (C₆); 145,80 (C_{10a}); 141,90 (C₇); 139,29 (C_{9a}); 138,67 (C₁); 135,60 (C₄); 135,16* (C₈); 134,04* (C₄); 130,09 (C_{3',5'}); 127,48 (C_{8a}); 126,82 (C₃); 126,55 (C_{2',6'}); 118,30 (C_{4a}); 21,42 (C_{4'}-CH₃); 19,07 (C₇-CH₃) ppm.

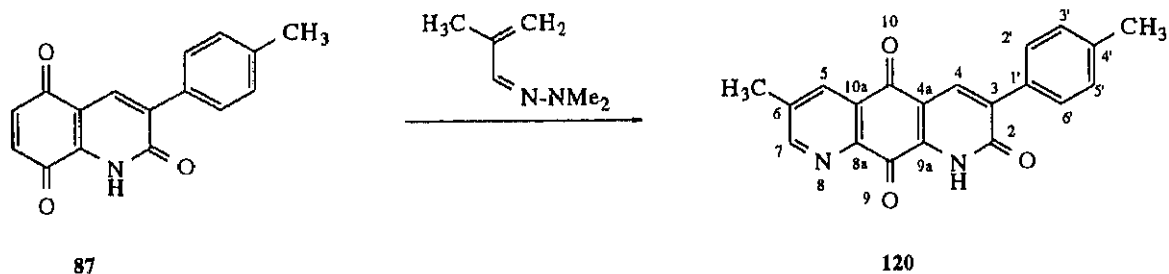
* 6-Dimetilamino-N-(p-tolil)-1H-2,5,8-quinolinatriona (119):



¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 8,12 (d, 1H, *J* = 9,5 Hz, C₄-H); 7,29 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz, C_{3,5}-H); 7,04 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, C_{2,6}-H); 6,81 (d, 1H, *J* = 9,5 Hz, C₃-H); 6,35 (s, 1H, C₇-H); 3,65 (sa, 6H, NMe₂); 2,43 (s, 3H, C₄-CH₃) ppm.

Parte experimental

g) Reacción con la 3-(*p*-tolil)-1*H*-2,5,8-quinolinatriona (87)



Datos de la reacción (método B):

Producto de partida (83): 14 mg (0,053 mmoles)

Dimetilhidrazona de la metacroleína: 12 mg (0,105 mmoles; 2 eq)

Rendimiento: 16 mg (94 %) de 120.

* 6-Metil-3-(*p*-tolil)-1*H*-1,8-diazaantraceno-2,9,10-triona (120):

Análisis elemental:

-Calculado para C₂₀H₁₄N₂O₃, M=330: -C-72,72; H-4,27; N-8,48.

-Encontrado -C-72,63; H-3,90; N-8,69.

Punto de fusión: 298-300 °C.

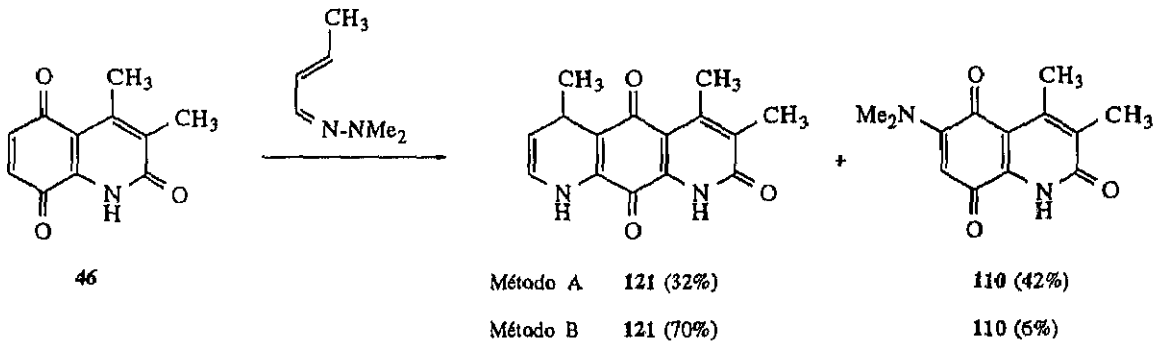
IR (KBr): 3421 (NH), 1684, 1654 (HN-C=O y *p*-quinona) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 9,70 (s, 1H, NH); 8,88 (d, 1H, *J* = 1,7 Hz, C₇-H); 8,35 (d, 1H, *J* = 1,7 Hz, C₅-H); 8,23 (s, 1H, C₄-H); 7,22 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz, C_{3',5'}-H); 7,27 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, C_{2',6'}-H); 2,57 (s, 3H, C₄-CH₃); 2,39 (s, 3H, C₆-CH₃) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ: 179,75 (C₉); 175,84 (C₁₀); 160,32 (C₂); 155,43 (C₇); 144,94 (C_{8a}); 140,18 (C₆); 139,99* (C_{9a}); 139,28* (C₃); 137,41* (C_{4'}); 134,95 (C₅); 131,77 (C₄); 131,48 (C₁); 129,48 (C_{10a}); 129,25 (C_{3',5'}); 128,58 (C_{2',6'}); 116,52 (C_{4a}); 21,39 (C₄-CH₃); 19,16 (C₆-CH₃) ppm.

5.18.3- Cicloadiciones con la dimetilhidrazona del crotonaldehído (108)

a) Reacción con la 3,4-dimetil-1H-2,5,8-quinolinatriona (46)



Datos de la reacción (método A):

Producto de partida (46): 72 mg (0,355 mmoles)

Cloroformo: 20 ml

Dimetilhidrazona del crotonaldehído: 44 mg (0,390 mmoles; 1,1 eq)

Rendimiento: 30 mg (32 %) de 121 y 37 mg (42 %) de 6-dimetilamino-3,4-dimetil-1H-2,5,8-quinolinatriona (110).

Datos de la reacción (método B):

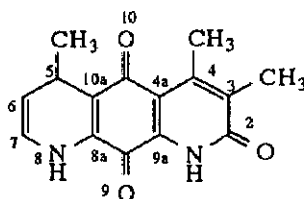
Producto de partida (46): 45 mg (0,222 mmoles)

Dimetilhidrazona del crotonaldehído: 50 mg (0,444 mmoles; 2 eq.)

Rendimiento: 42 mg (70 %) de 121 y 3 mg (6 %) de 6-dimetilamino-3,4-dimetil-1H-2,5,8-quinolinatriona (110).

Parte experimental

* 5,8-Dihidro-3,4,5-trimetil-1H-1,8-diazaantraceno-2,9,10-triona (121):



Análisis elemental:

-Calculado para $C_{15}H_{14}N_2O_3$, $M=270$: -C-66,65; H-5,22; N-10,36.

-Encontrado -C-66,23; H-5,18; N-10,27.

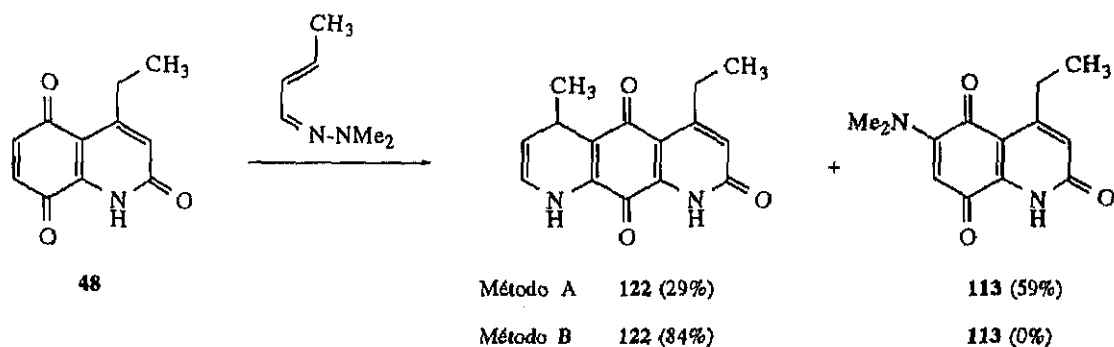
Punto de fusión: > 300 °C. (Sublima a 196-198 °C).

IR (KBr): 3426, 3285 (NH), 1648, 1630 (C=O) cm^{-1} .

1H -RMN (d_5 -piridina, 250 MHz) δ : 9,99 (sa, 1H, NH); 6,63 (dd, 1H, $J = 4,5$ y 7,6 Hz, C_7 -H); 5,14 (t, 1H, $J = 6,1$ Hz, C_6 -H); 4,09 (m, 1H, C_5 -H); 2,80 (s, 3H, C_4 - CH_3); 2,47 (s 3H, C_3 - CH_3); 1,49 (d, 3H, $J = 6,5$ Hz, C_5 - CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (d_5 -piridina, 63 MHz) δ : 184,28 (C_9); 177,11 (C_{10}); 161,90 (C_2); 145,39 (C_4); 138,18 (C_{8a}); 134,47 (C_{9a}); 124,07 (C_7); 115,04* (C_{4a}); 114,26* (C_{10a}); 107,88 (C_6); 26,22 (C_5); 24,63 (C_5 - CH_3); 17,59 (C_4 - CH_3); 12,92 (C_3 - CH_3) ppm. (C_3 no se aprecia).

b) Reacción con la 4-etil-1H-2,5,8-quinolinatriona (48)



Datos de la reacción (método A):

Producto de partida (48): 90 mg (0,443 mmoles)

Cloroformo: 5 ml

Dimetilhidrazona del crotonaldehído: 55 mg (0,491 mmoles; 1,1 eq)

Rendimiento : 34 mg (29 %) de 122 y 64 mg (59 %) de 6-dimetilamino-4-etil-1H-2,5,8-quinolinatriona (113).

Datos de la reacción (método B):

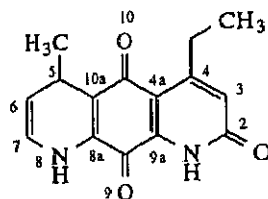
Producto de partida (48): 60 mg (0,295 mmoles)

Dimetilhidrazona del crotonaldehído: 66 mg (0,591 mmoles; 2 eq)

Rendimiento: 66 mg (84 %) de 122.

Parte experimental

* 5,8-Dihidro-4-etil-5-metil-1H-1,8-diazaantraceno-2,9,10-triona (122):



122

Análisis elemental:

-Calculado para $C_{15}H_{14}N_2O_3$, $M=270$: -C-66,65; H-5,22; N-10,36.

-Encontrado -C-66,17; H-5,24; N-9,97.

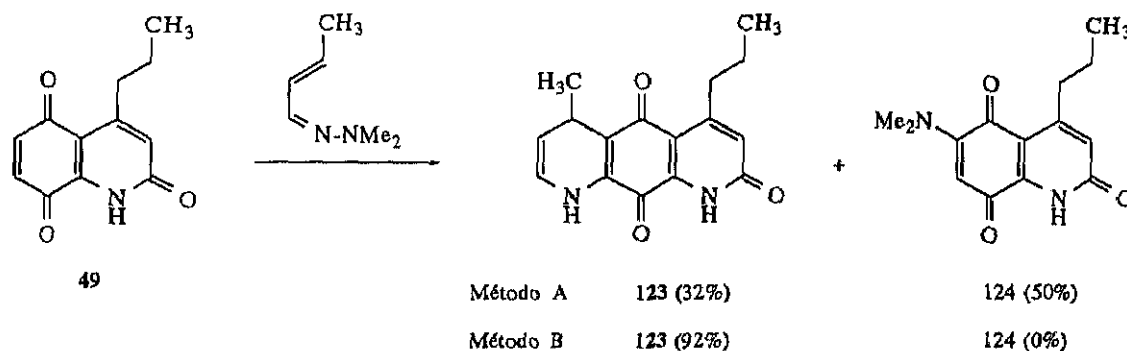
Punto de fusión: > 295 °C (éter etílico/acetato de etilo, 9:1).

IR (KBr): 3580 (NH), 1655, 1645 (C=O) cm^{-1} .

1H -RMN (d_5 -piridina, 250 MHz) δ : 10,12 (sa, 1H, NH); 6,98 (s, 1H, C_3 -H); 6,65 (dd, 1H, $J = 7,6$ y $4,5$ Hz, C_7 -H); 5,13 (dd, 1H, $J = 7,5$ y $4,8$ Hz, C_6 -H); 4,08 (cd, 1H, $J = 6,4$ y $6,5$ Hz, C_5 -H); 3,29 (m, 2H, C_4 - CH_2 - CH_3); 1,46 (d, 3H, $J = 6,5$ Hz, C_5 - CH_3); 1,34 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz, C_4 - CH_2 - CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (d_5 -piridina, 63 MHz) δ : 183,65 (C_9); 177,32 (C_{10}); 162,43 (C_2); 156,42 (C_4); 138,22 (C_{8a}); 135,74 (C_{9a}); 125,38 (C_3); 124,24 (C_7); 114,43 (C_{4a}); 114,35 (C_{10a}); 108,00 (C_6); 27,95 (CH_2 - CH_3); 26,28 (C_5); 24,73 (C_5 - CH_3); 14,30 (CH_2 - CH_3) ppm.

c) Reacción con la 4-propil-1H-2,5,8-quinolinatriona (49)



Datos de la reacción (método A):

Producto de partida (49): 120 mg (0,553 mmoles)

Cloroformo: 50 ml

Dimetilhidrazona del crotonaldehído: 65 mg (0,580 mmoles; 1,05 eq) en 10 ml de cloroformo.

Rendimiento : 50 mg (32 %) de 123 y 72 mg (50 %) de 6-dimetilamino-4-propil-1H-2,5,8-quinolinatriona (124).

Datos de la reacción (método B):

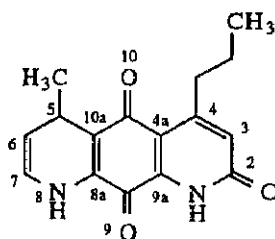
Producto de partida (49): 25 mg (0,088 mmoles)

Dimetilhidrazona del crotonaldehído: 20 mg (0,176 mmoles; 2 eq)

Rendimiento: 30 mg (92 %) de 123.

Parte experimental

* 5,8-Dihidro-5-metil-4-propil-1H-1,8-diazaantraceno-2,9,10-triona
(123):



123

Análisis elemental:

-Calculado para $C_{16}H_{16}N_2O_3$, $M=284$: -C-67,59; H-5,67; N-9,85.

-Encontrado -C-67,80; H-5,56; N-10,26.

Punto de fusión: 234-236 °C⁴⁰ (sublima a 188-190 °C).

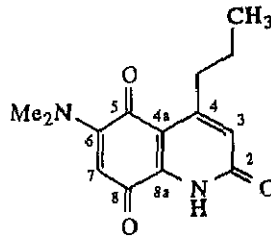
IR (KBr): 3401 (NH), 1660, 1625 (C=O) cm^{-1} .

¹H-RMN (d_5 -piridina, 250 MHz) δ : 10,10 (sa, 1H, NH); 6,98 (s, 1H, C₃-H); 6,64 (dd, 1H, $J = 7,6$ y $4,5$ Hz, C₇-H); 5,13 (m, 1H, C₆-H); 4,08 (cd, 1H, $J = 6,4$ y $6,5$ Hz, C₅-H); 3,24 (m, 2H, C₄-CH₂); 1,79 (sext, 2H, $J = 7,4$ Hz, C₄-CH₂-CH₂); 1,47 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz, C₅-CH₃); 1,15 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz, C₄-CH₂-CH₂-CH₃) ppm.

¹³C-RMN (d_5 -piridina, 63 MHz) δ : 183,48 (C₉); 179,45 (C₁₀); 162,15 (C₂); 154,70 (C₄); 139,93 (C_{8a}); 138,07 (C_{9a}); 126,13 (C₃); 124,07 (C₇); 114,26 (C_{4a} y C_{10a}); 107,00 (C₆); 36,60 (CH₂-C₄); 26,13 (C₅); 24,56 (C₅-CH₃); 23,28 (C₄-CH₂-CH₂); 14,30 (C₄-CH₂-CH₂-CH₃) ppm.

⁴⁰ Coincide con el del derivado aromatizado 130. Durante el calentamiento se observa un cambio de aspecto de los cristales, debido probablemente a la oxidación 123→130.

* 6-dimetilamino-4-propil-1H-2,5,8-quinolinatriona (124).



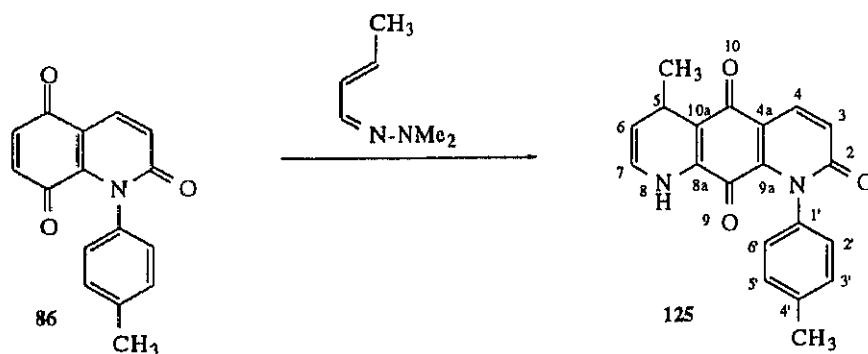
124

IR (KBr): 3446 (NH), 1655 (C=O) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 9,79 (sa, 1H, NH); 6,43 (s, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$); 5,55 (s, 1H, $\text{C}_7\text{-H}$); 2,96 y 2,94 (2 s, 6H, NMe_2); 2,88 (m, 2H, $\text{C}_4\text{-CH}_2$); 1,62-1,41 (m, 2H, $\text{C}_4\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$); 0,99 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, $\text{C}_4\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$) ppm.

Parte experimental

d) Reacción con la N-(p-tolil)-1H-2,5,8-quinolinatriona (86)



Datos de la reacción (método B):

Producto de partida (86): 19 mg (0,072 mmoles)

Dimetilhidrazona del crotonaldehído: 16 mg (0,143 mmoles; 2 eq)

Rendimiento: 19 mg (80 %) de 125.

* 5,8-Dihidro-5-metil-N-(p-tolil)-1,8-diazaantraceno-2,9,10-triona (125):

Análisis elemental:

-Calculado para C₂₀H₁₆N₂O₃, M=332: -C-72,28; H-4,85; N-8,43.

-Encontrado -C-72,21; H-4,96; N-8,22.

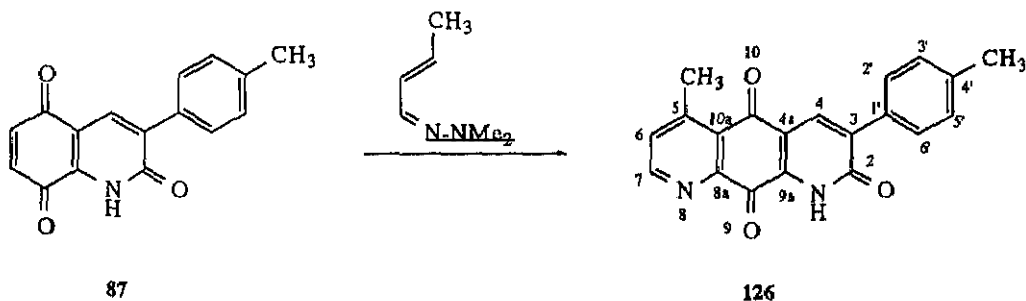
Punto de fusión: 136-138 °C.

IR (KBr): 1641 (C=O) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 8,01 (d, 1H, J = 9,6 Hz, C₄-H); 7,28 (d, 2H, J = 7,9 Hz, C_{2',6'}-H); 6,97 (d, 2H, J = 7,3 Hz, C_{3',5'}-H); 6,79 (d, 2H, J = 9,6 Hz, C₃-H y NH); 6,10 (dd, 1H, J = 7,7 y 4,4 Hz, C₇-H); 4,92 (m, 1H, C₆-H); 3,48-3,43 (m, 1H, C₅-H); 2,42 (s, 3H, C₄-CH₃); 0,98 (d, 3H, J = 6,6 Hz, C₅-CH₃) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ: 178,26 (C₉); 177,12 (C₁₀); 162,96 (C₂); 138,13* (C₁); 137,58* (C_{9a}); 136,40* (C_{8a}); 134,50 (C₄); 129,91 (C_{3',5'}); 126,51 (C₄); 126,20 (C_{2',6'}); 123,48 (C₃); 122,02 (C₇); 114,07* (C_{4a}); 113,91* (C_{10a}); 110,72 (C₆); 26,06 (C₅); 23,88 (C₅-CH₃); 21,56 (C₄-CH₃) ppm.

d) Reacción con la 3-(*p*-tolil)-1*H*-2,5,8-quinolinatriona (87)



Datos de la reacción (método B):

Producto de partida (87): 10 mg (0,038 mmoles)

Dimetilhidrazona del crotonaldehído: 9 mg (0,105 mmoles; 2 eq)

Rendimiento: 8 mg (64 %) de 126.

* 5-Metil-3-(*p*-tolil)-1*H*-1,8-diazaantraceno-2,9,10-triona (126):

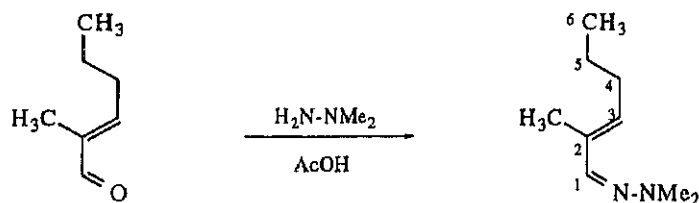
¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 9,62 (sa, 1H, NH); 8,85 (d, 1H, *J* = 4,9 Hz, C₇-H); 8,22 (s, 1H, C₄-H); 7,72 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz, C_{2',6'}-H); 7,51 (d, 1H, *J* = 5,3 Hz, C₆-H); 7,26 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, C_{3',5'}-H); 2,88 (s, 3H, C₅-CH₃); 2,39 (s, 3H, C₄-CH₃) ppm.

Parte experimental

5.18.4- Cicloadiciones con la dimetilhidrazona del 2-metil-2-hexenal

(127)

* Dimetilhidrazona del 2-metil-2-hexenal (127):



A partir de 0,680 g (14,2 mmoles) del 2-metil-2-hexenal⁴¹ y 0,92 ml (0,729 g, 28,13 mmoles) de dimetilhidracina se obtienen 0,884 g (95 %) de la dimetilhidrazona 127, que es un líquido volátil cuyas soluciones deben evaporarse a presión atmosférica.

Análisis elemental:

-Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2$, $M=154$: -C-70,19; H-11,78; N-18,17.

-Encontrado -C-69,83; H-11,58; N-17,82.

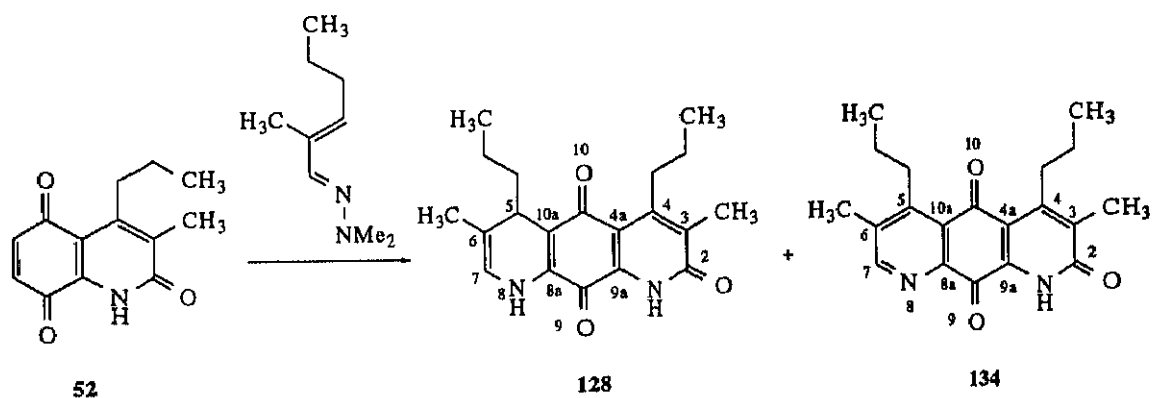
IR (NaCl): 1572 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7,03 (s, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$); 5,54 (t, 1H, $J = 7,4\text{ Hz}$, $\text{C}_3\text{-H}$); 2,79 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2,14 (c, 2H, $J = 7,4\text{ Hz}$, $\text{C}_4\text{-H}$); 1,81 (s, 3H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$); 1,41 (sext, 2H, $J = 7,2\text{ Hz}$, $\text{C}_5\text{-H}$); 0,91 (t, 3H, $J = 7,2\text{ Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 63 MHz) δ : 140,83 (C_1); 134,49 (C_3); 133,49 (C_2); 43,32 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 30,35 (C_4); 22,80 (C_5); 13,97 (C_6); 11,79 ($\text{C}_2\text{-CH}_3$) ppm.

41 Preparación del 2-metil-2-hexenal: S. Satsumabayashi, K. Nakajo, R. Soneda, S. Motoki, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 43, 1586 (1970).

Reacción con la 3-metil-4-propil-1H-2,5,8-quinolinatriona (52)



Datos de la reacción (método B):

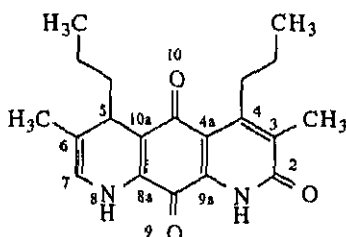
Producto de partida (52): 40 mg (0,173 mmoles)

Dimetilhidrazona del 2-metil-2-hexenal: 53 mg (0,346 mmoles; 2 eq)

Rendimiento: 27 mg (46 %) de **128** y 14 mg (24 %) de **134**.

Parte experimental

* **5,8-Dihidro-3,5-dimetil-4,5-dipropil-1,8-diazaantraceno-2,9,10-triona**
(128);



Análisis elemental:

-Calculado para $C_{20}H_{24}N_2O_3$, $M=340$: -C-70,56; H-7,10; N-8,23.

-Encontrado -C-70,38; H-6,95; N-8,01.

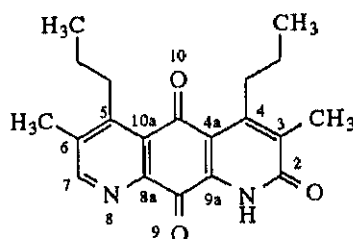
Punto de fusión: 179-180 °C.

IR (KBr): 3420 (NH), 1654, 1636 (C=O) cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 9,79 (sa, 1H, NH); 6,64 (sa, 1H, C_8 -H); 6,06 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz, C_7 -H); 3,62 (t, 1H, $J = 4,7$ Hz, C_5 -H); 3,21-2,95 (m, 2H, C_4 - \underline{CH}_2); 2,23 (s, 3H, C_3 - \underline{CH}_3); 1,74 (s, 3H, C_6 - \underline{CH}_3); 1,51-1,42 (m, 4H, C_4 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 y C_5 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2); 1,34-1,24 (m, 2H, C_5 - \underline{CH}_2); 1,06 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, C_4 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_3); 0,94-0,76 (m, 3H, C_5 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_3) ppm.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 183,57 (C_9); 175,97 (C_{10}); 161,22 (C_2); 151,06 (C_4); 136,47* (C_{8a}); 135,81* (C_{9a}); 134,20* (C_3); 119,37 (C_7); 116,00 (C_6); 114,83 (C_{4a}); 112,56 (C_{10a}); 35,89* (C_4 - \underline{CH}_2); 35,64* (C_5); 32,19 (C_5 - \underline{CH}_2); 22,69 (C_4 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2); 18,89^{ab} (C_5 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_3); 18,64^b (C_6 - \underline{CH}_3); 14,66* (C_4 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_3); 14,44* (C_5 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_3); 12,82* (C_3 - \underline{CH}_3) ppm.

* 3,5-Dimetil-4,5-dipropil-1,8-diazaantraceno-2,9,10-triona (134):



Análisis elemental:

-Calculado para $C_{20}H_{22}N_2O_3$, $M=338$: -C-70,98; H-6,55; N-8,28.

-Encontrado -C-70,75; H-6,53; N-7,99.

Punto de fusión: 170-172 °C.

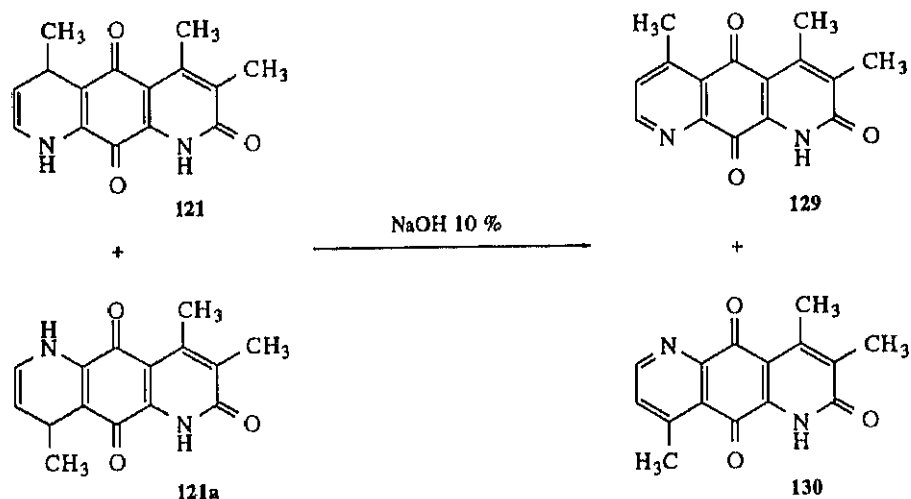
IR (KBr): 3421 (NH), 1654 y 1636 (C=O) cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 9,67 (sa, 1H, NH); 8,69 (s, 1H, C_7 -H); 3,12-2,99 (m, 4H, C_4 - $\underline{CH_2}$ y C_5 - $\underline{CH_2}$); 2,46 (s, 3H, C_6 - $\underline{CH_3}$); 2,26 (s, 3H, C_3 - $\underline{CH_3}$); 1,67-1,45 (m, 4H, C_4 - $\underline{CH_2-CH_2}$ y C_5 - $\underline{CH_2-CH_2}$); 1,10 y 1,08 (2 t, 6H, $J = 7,3$ y $7,1$ Hz, C_4 - $\underline{CH_2-CH_2-CH_3}$ y C_5 - $\underline{CH_2-CH_2-CH_3}$) ppm.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 184,26 (C_9); 177,08 (C_{10}); 160,96 (C_2); 154,20 (C_7); 152,82 (C_4); 149,93 (C_5); 145,36 (C_{8a}); 139,57 (C_{9a}); 136,35* (C_6); 136,08* (C_3); 129,55 (C_{10a}); 117,97 (C_{4a}); 32,07* (C_4 - $\underline{CH_2}$); 31,68* (C_5 - $\underline{CH_2}$); 22,65* (C_4 - $\underline{CH_2-CH_2}$); 22,58* (C_5 - $\underline{CH_2-CH_2}$); 17,25 (C_6 - $\underline{CH_3}$); 14,58* (C_4 - $\underline{CH_2-CH_2-CH_3}$); 14,38* (C_5 - $\underline{CH_2-CH_2-CH_3}$); 12,73 (C_3 - $\underline{CH_3}$) ppm.

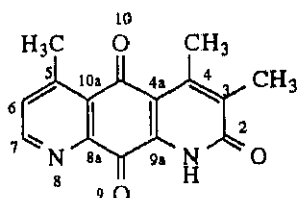
5.19.- OXIDACIÓN DE 5,8-DIHDRODIAZAAANTRACENO-2,9,10-TRIONAS.

* 3,4,5-trimetil-1H-1,8-diazaantraceno-2,9,10-triona (129) y 3,4,8-trimetil-1H-1,5-diazaantraceno-2,9,10-triona (130):



Una disolución de hidróxido sódico al 10 % (2 ml) se adiciona sobre 20 mg de una mezcla de 5,8-dihidro-3,4,5-trimetil-1H-1,8-diazaantraceno-2,9,10-triona (**121**) y 5,8-dihidro-3,4,8-trimetil-1H-1,5-diazaantraceno-2,9,10-triona (**121a**). La suspensión se agita durante 30 min a temperatura ambiente, se diluye con 10 ml de agua y se extrae con cloroformo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se juntan y se evaporan y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo, obteniéndose 16 mg de una mezcla de 3,4,5-trimetil-1H-1,8-diazaantraceno-2,9,10-triona (**129**) y 3,4,8-trimetil-1H-1,5-diazaantraceno-2,9,10-triona (**130**) en proporción 7:1, que se lava con éter etílico (5 ml). Por evaporación de este disolvente se obtienen 2 mg (11 %) del producto minoritario **130**. La fracción insoluble en éter se identifica como el producto mayoritario **129** (14 mg, 74 %).

Datos de 129:



Análisis elemental:

-Calculado para $C_{15}H_{12}N_2O_3$, $M=268$: -C-67,15; H-4,51; N-10,44.

-Encontrado -C-67,23; H-4,34; N-10,79.

Punto de fusión: > 300 °C. (Sublima a 250°C).

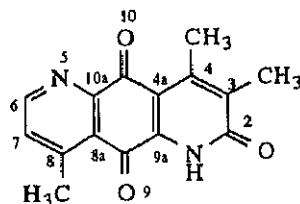
IR (KBr): 3432 (NH), 1633 (C=O) cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 9,72 (sa, 1H, NH); 8,81 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz, C_7 -H); 7,49 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz, C_6 -H); 2,82 (s, 3H, C_5 - CH_3); 2,63 (s, 3H, C_4 - CH_3); 2,26 (s, 3H, C_3 - CH_3) ppm.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 183,88 (C_9); 172,58 (C_{10}); 160,63 (C_2); 152,91 (C_7); 151,01 (C_5); 146,86 (C_{8a}); 145,91 (C_4); 136,99 (C_{9a}); 136,05 (C_3); 132,38 (C_6); 129,62 (C_{10a}); 117,70 (C_{4a}); 22,55 (C_5 - CH_3); 18,00 (C_4 - CH_3); 13,18 (C_3 - CH_3) ppm.

Parte experimental

Datos de 130:



Análisis elemental:

-Calculado para $C_{15}H_{12}N_2O_3$, $M=268$: -C-67,15; H-4,51; N-10,44.

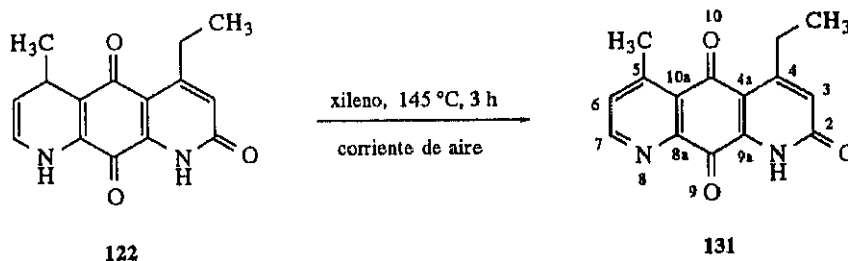
-Encontrado -C-66,88; H-4,33; N-10,23.

Punto de fusión: > 300 °C (sublima a 250°C).

IR (KBr): 3425 (NH), 1646 (C=O) cm^{-1} .

1H -RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 10,30 (sa, 1H, NH); 8,65 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz, C₆-H); 7,39 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz, C₇-H); 2,82 (s, 3H, C₈-CH₃); 2,65 (s, 3H, C₄-CH₃); 2,26 (s, 3H, C₃-CH₃) ppm.

* 4-Etil-5-metil-1H-1,8-diazaantraceno-2,9,10-triona (131)



Una solución de 16 mg de 5,8-dihidro-4-etil-5-metil-1H-1,8-diazaantraceno-2,9,10-triona (**122**) en 50 ml de xileno se calientan durante 3 h a 145 °C a la vez que se hace borbotear a través de la solución una corriente de aire. A continuación se evapora a sequedad y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de éter etílico/etanol (8:2), obteniéndose 13 mg (82 %) de producto aromatzado **131**.

Análisis elemental:

-Calculado para C₁₅H₁₂N₂O₃, M=268: -C-67,15; H-4,51; N-10,44.
 -Encontrado -C-67,12; H-4,32; N-10,43.

Punto de fusión: 222-224 °C (éter etílico/etanol, 8:2).

IR (KBr): 3428 (NH), 1654 (C=O), 1546 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ: 9,86 (sa, 1H, NH); 8,85 (d, 1H, J = 4,9 Hz, C₇-H); 7,54 (d, 1H, J = 4,9 Hz, C₆-H); 6,77 (s, 1H, C₃-H); 3,14 (c, 2H, J = 7,3 Hz, C₄-CH₂-CH₃); 2,86 (s, 3H, C₅-CH₃); 1,29 (t, 3H, J = 7,3 Hz, C₄-CH₂-CH₃) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 63 MHz) δ: 183,19 (C₉); 177,08 (C₁₀); 160,53 (C₂); 157,44 (C₄); 153,19 (C₇); 151,44 (C₅); 146,98 (C_{8a}); 139,13 (C_{9a}); 132,76 (C₆); 129,45 (C_{10a}); 126,96 (C₃); 116,57 (C_{4a}); 27,90 (CH₂-CH₃); 22,94 (C₅-CH₃); 13,79 (CH₂-CH₃) ppm.

Parte experimental

* **5-Metil-4-propil-1H-1,8-diazaantraceno-2,9,10-triona (132)**



A una solución de 55 mg (0,193 mmoles) de 5,8-dihidro-5-metil-4-propil-1H-1,8-diazaantraceno-2,9,10-triona (**123**) en 10 ml de diclorometano se añaden 99 mg (0,968 mmoles, 5 eq) de óxido de manganeso activado al 85 %. La solución se agita a temperatura ambiente durante 30 min y se filtra por una capa de celite, que se lava dos veces con 30 ml de cloroformo. El conjunto de fases orgánicas se evapora y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo, obteniéndose 50 mg (92 %) del producto aromatizado **132**.

Análisis elemental:

-Calculado para $C_{16}H_{14}N_2O_3$, $M=282$: -C-68,07; H-5,00; N-9,92.

-Encontrado -C-67,88; H-4,86; N-9,75.

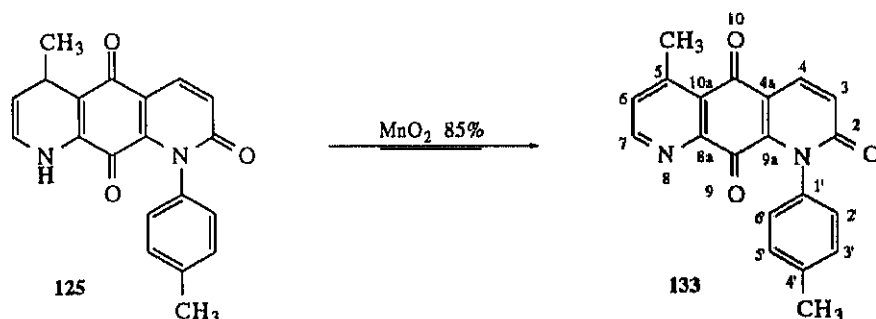
Punto de fusión: 236-238 °C (sublima a 196-198 °C).

IR (KBr): 3431 (NH), 1648 (C=O) cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 9,86 (sa, 1H, NH); 8,84 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz, C_7 -H); 7,53 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz, C_6 -H); 6,73 (s, 1H, C_3 -H); 3,06 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz, C_4 -CH₂); 2,86 (s, 3H, C_5 -CH₃); 1,66 (m, 3H, $J = 7,4$, C_4 -CH₂-CH₂); 1,07 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz, C_4 -CH₂-CH₂-CH₃) ppm.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 183,08 (C_9); 176,92 (C_{10}); 160,61 (C_2); 155,80 (C_4); 153,08 (C_7); 151,38 (C_5); 147,07 (C_{8a}); 139,26 (C_{9a}); 132,61 (C_6); no se aprecia (C_{10a}); 127,78 (C_3); 116,61 (C_{4a}); 36,50 (C_4 -CH₂); 22,84* (C_5 -CH₃); 22,76* (C_4 -CH₂-CH₂); 13,99 (C_4 -CH₂-CH₂-CH₃) ppm.

* **5-Metil-N-(p-tolil)-1,8-diazaantraceno-2,9,10-triona (133):**



A una solución de 0,003 g ($9,036 \cdot 10^{-3}$ mmoles) de 5,8-dihidro-5-metil-N-(p-tolil)-1,8-diazaantraceno-2,9,10-triona (**125**) en 1 ml de diclorometano se añaden 10 mg (0,092 mmoles, 10 eq) de óxido de manganeso activado al 85 %. La solución se agita a temperatura ambiente durante 24 h y se filtra por una capa de celite, que se lava dos veces con 10 ml de cloroformo. El conjunto de fases orgánicas se evapora y el residuo se purifica lavándolo con éter etílico, obteniéndose 3 mg (94 %) del producto aromatizado **133**.

Análisis elemental:

-Calculado para $C_{20}H_{14}N_2O_3$, M=330: -C-72,72; H-4,27; N-8,48.
 -Encontrado -C-72,42; H-4,36; N-8,21.

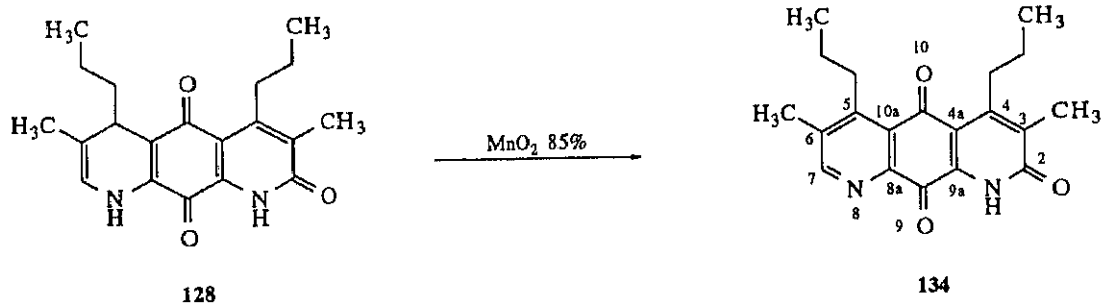
Punto de fusión: 260-262 °C.

IR (KBr): 1662 (C=O) cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$, 250 MHz) δ : 8,83 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz, C_7 -H); 8,29 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, C_4 -H); 7,40 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz, C_6 -H); 7,31 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, $C_{3,5}$ -H); 7,08 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, $C_{2,6}$ -H); 6,96 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, C_3 -H); 2,48* (s, 3H, C_6 - CH_3); 2,45* (s, 3H, $C_{4'}$ - CH_3) ppm.

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 63 MHz) δ : 179,87 (C_9); 179,30 (C_{10}); 162,16 (C_2); 153,49 (C_7); 150,23 (C_5); 147,64 (C_{8a}); 138,73 ($C_{1'}$); 135,63 (C_{9a}); 135,26 (C_4); 130,78 ($C_{4'}$); 130,70 (C_6); 129,87 ($C_{3,5}$); 128,69 (C_{10a}); 126,87 ($C_{2,6}$); 126,42 (C_3); 117,81 (C_{4a}); 22,88 (C_5 - CH_3); 21,54 ($C_{4'}$ - CH_3) ppm.

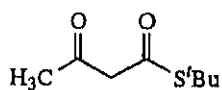
* 3,5-Dimetil-4,5-dipropil-1,8-diazaantraceno-2,9,10-triona (134):



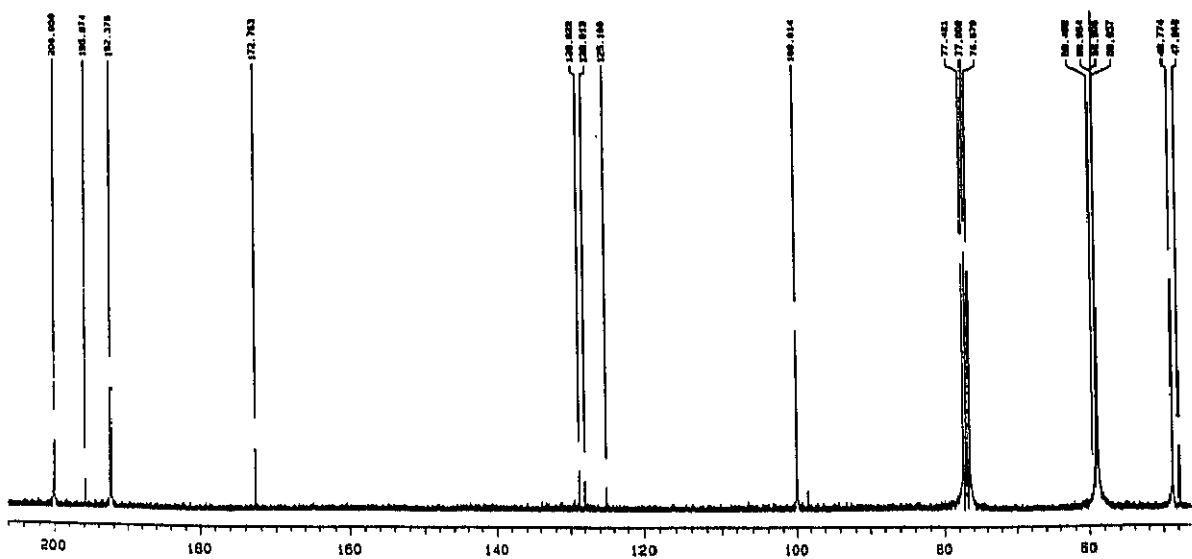
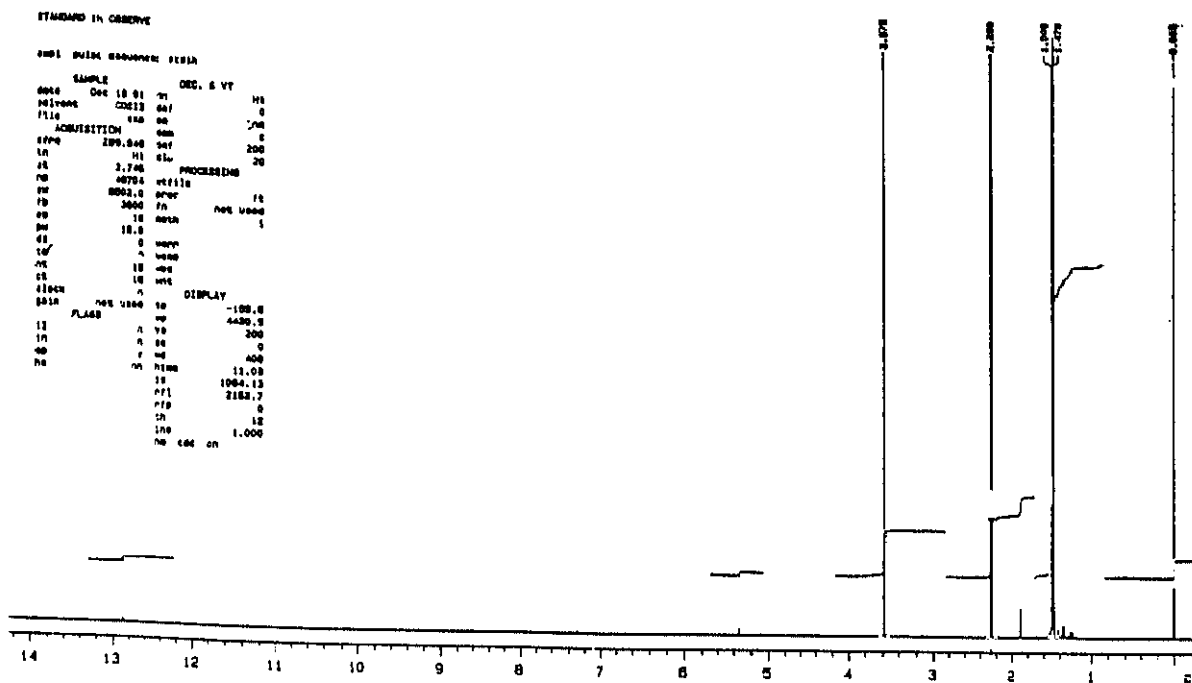
A una solución de 25 mg (0,073 mmoles) de 5,8-dihidro-5-metil-4-propil-1*H*-1,8-diazaantraceno-2,9,10-triona (**128**) en 10 ml de diclorometano se añaden 38 mg (0,367 mmoles, 5 eq) de óxido de manganeso activado al 85 %. La solución se agita a temperatura ambiente durante 30 min y se filtra por una capa de celite, que se lava dos veces con 30 ml de cloroformo. El conjunto de fases orgánicas se evapora y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo, obteniéndose 16 mg (63 %) del producto aromatizado **134**.

Datos de 134: ver página 339.

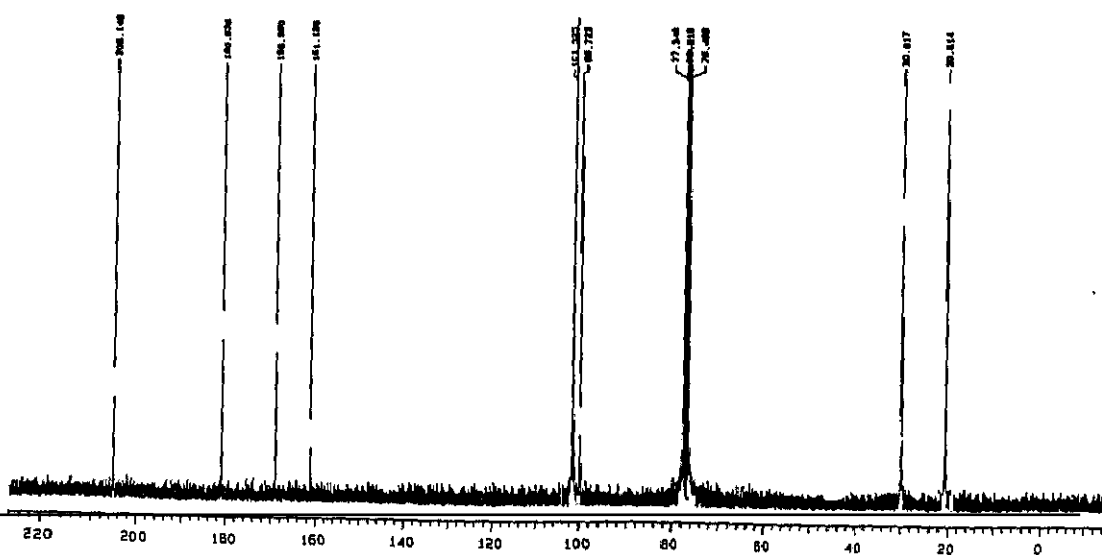
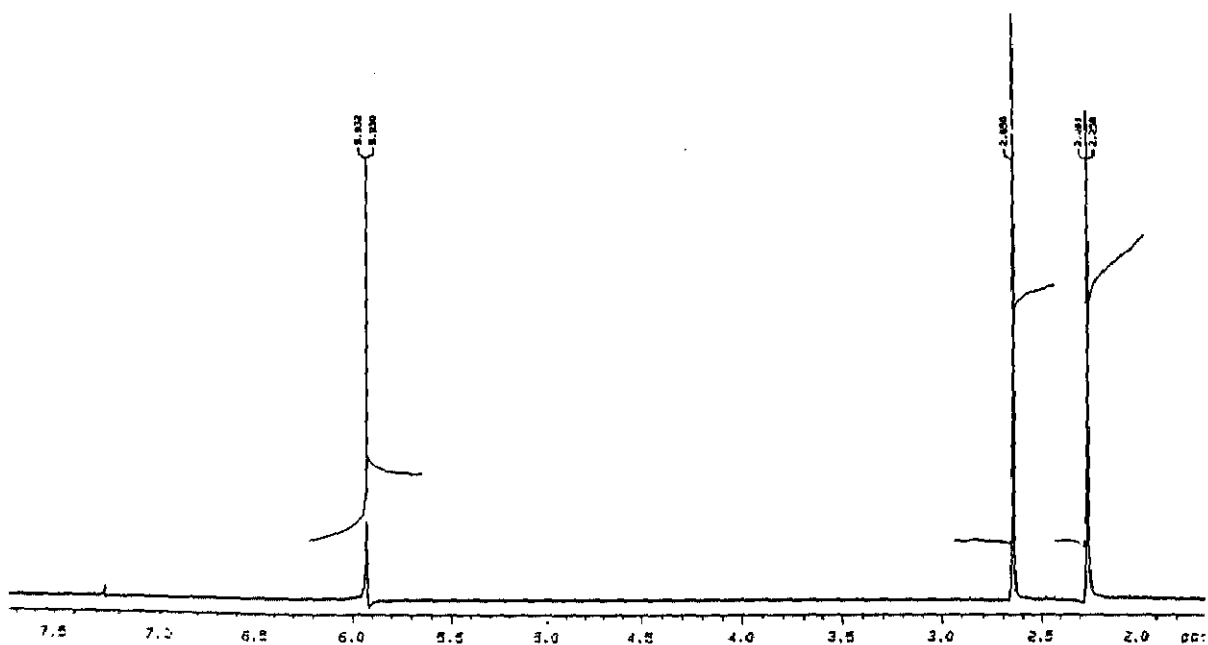
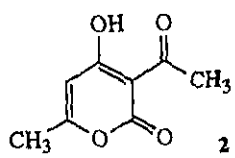
6 - ESPECTROS.



1



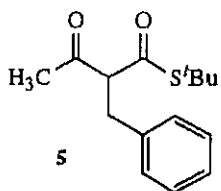
6 - ESPECTROS.




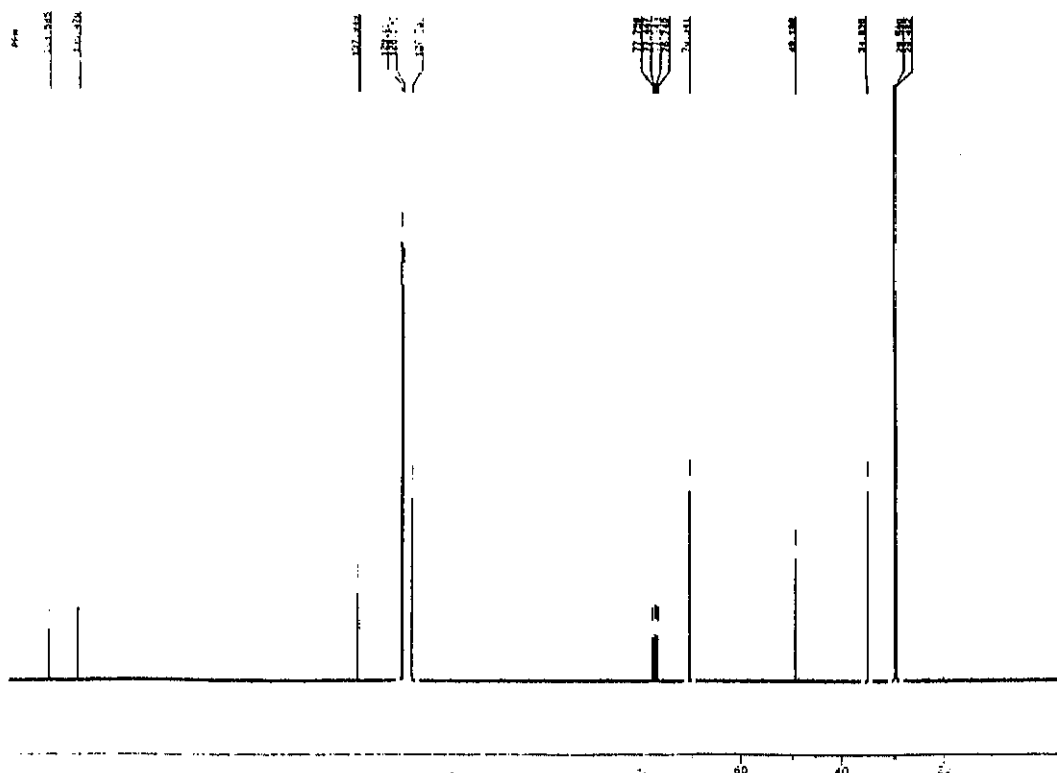
6 - ESPECTROS.


6 - ESPECTROS.

6 - ESPECTROS.

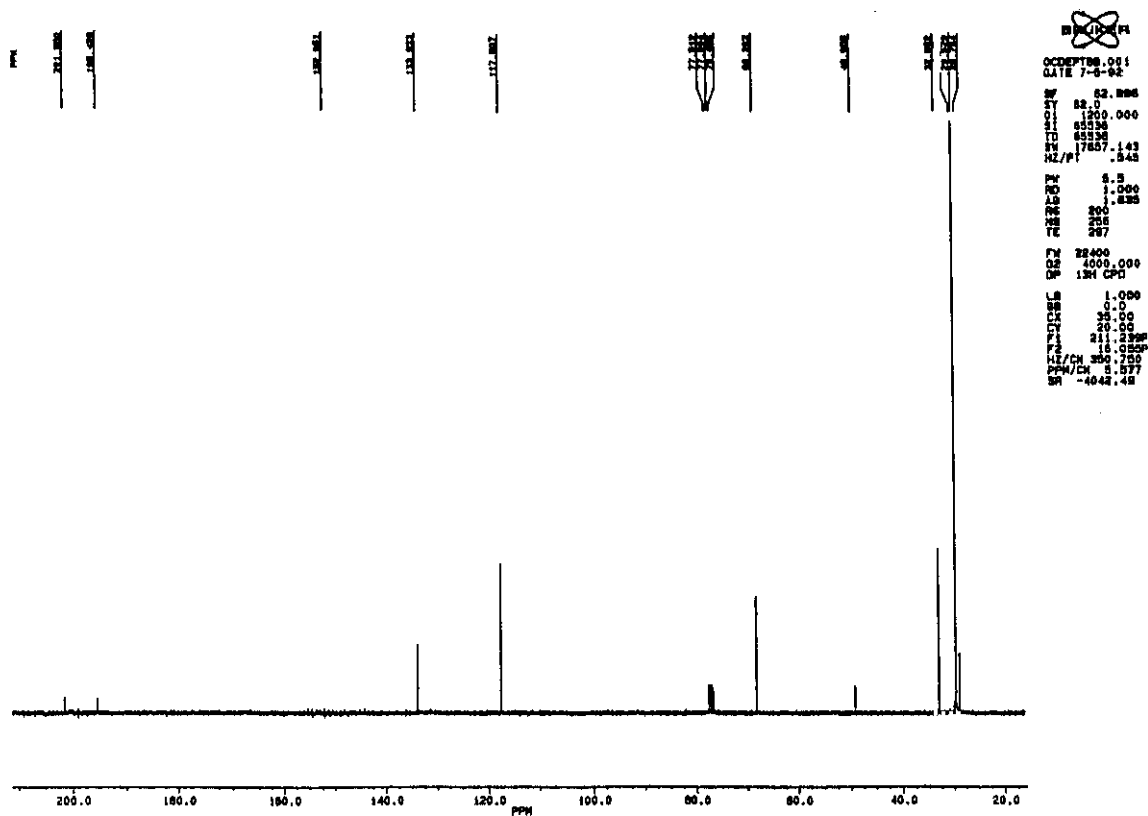
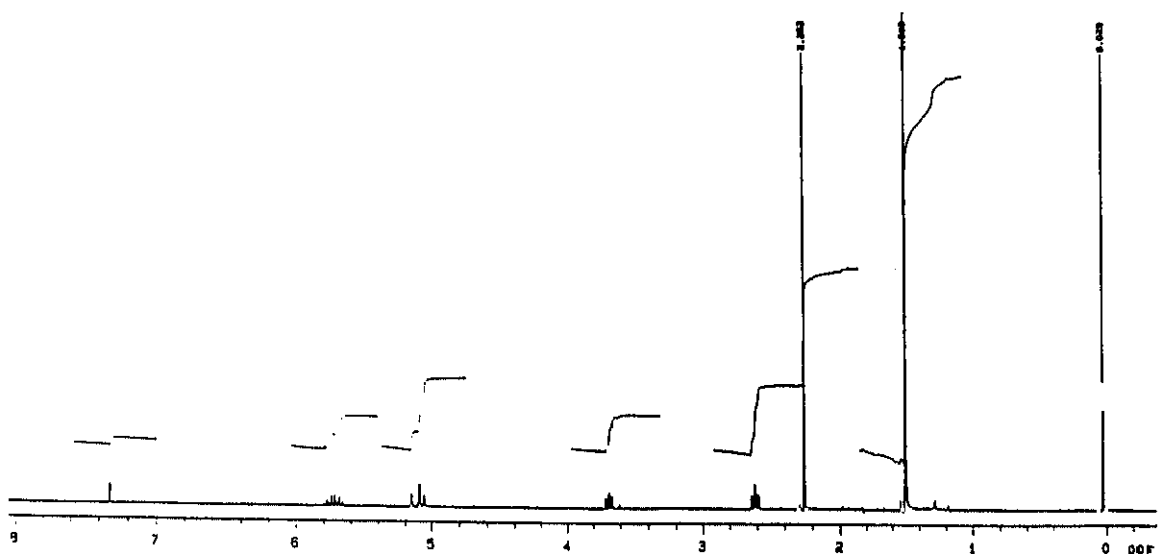
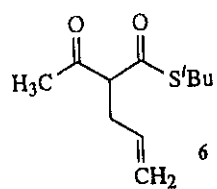



 AA0208.108
 AU PROB: X02.AU
 DATE 2-6-94
 SF 220.133
 ST 250.0
 OI 4318.614
 SI 32768
 TO 42768
 SW 5000.000
 HI/PT 305
 FM 0.0
 RD 0.0
 AS 3.277
 NS 16
 TE 237
 F# 4300
 S# 2714.489
 DP 0SL 00
 LB 0.000
 GB 0.0
 Y# 35.00
 F# 20.00
 F# 3.000P
 F# -7.999P
 HZ/CM 71.463
 PPM/CM 268.268
 RA 2056.27



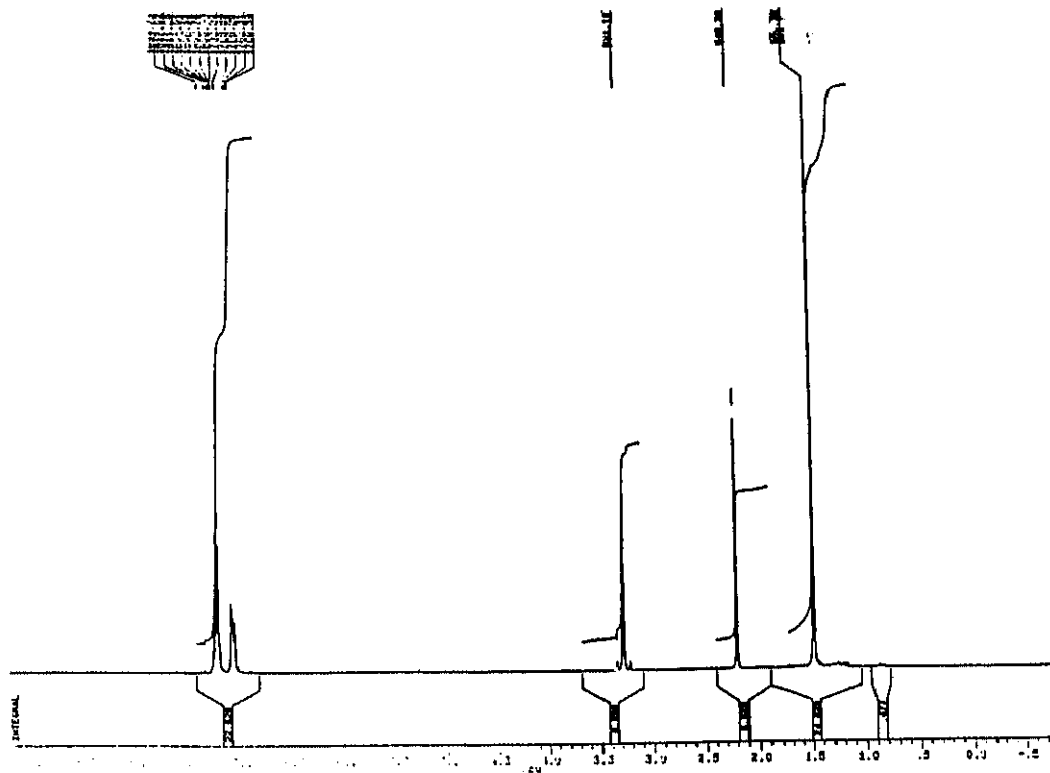
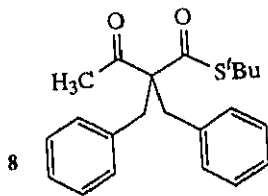

 AA0219.108
 AU PROB: X02.AU
 DATE 2-6-94
 SF 82.896
 ST 250.0
 OI 2268.397
 SI 83858
 TO 83858
 SW 15025.000
 HI/PT 477
 FM 0.0
 RD 0.0
 AS 8.097
 NS 400
 TE 139
 F# 1577.1
 S# 3874.265
 DP 17H 00
 LB 0.000
 GB 0.0
 Y# 35.00
 F# 210.000P
 F# -4.999P
 HZ/CM 100.625
 PPM/CM 8.143
 RA -4050.33

6 - ESPECTROS.

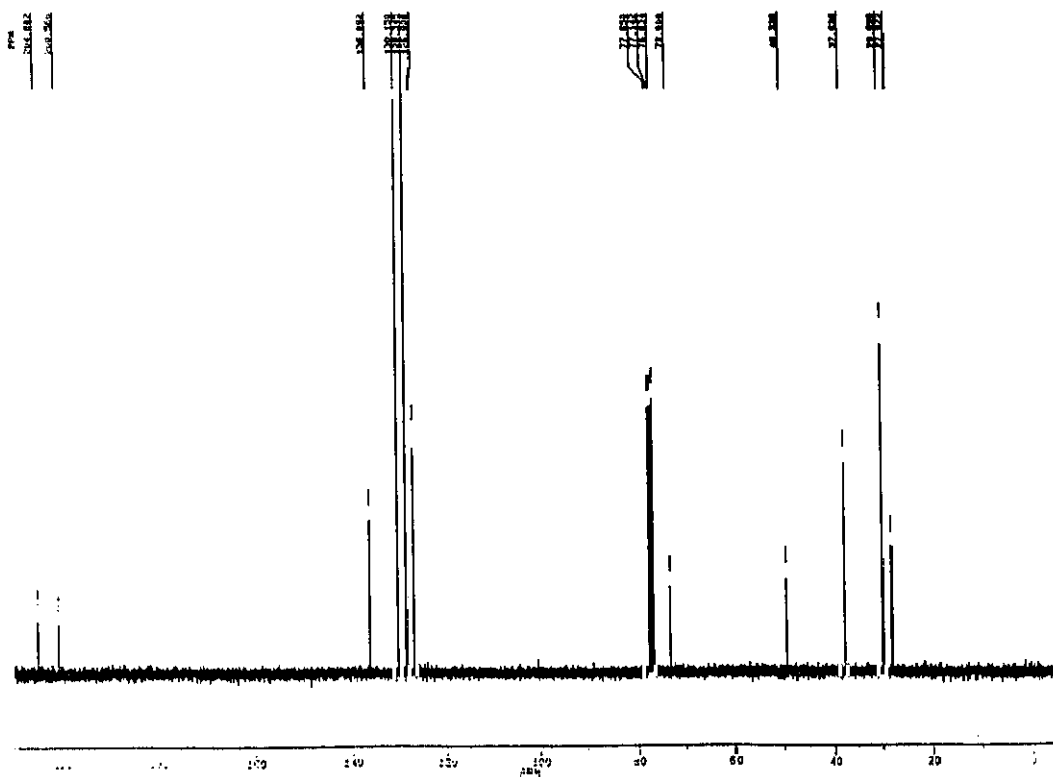


6 - ESPECTROS.

6 - ESPECTROS.

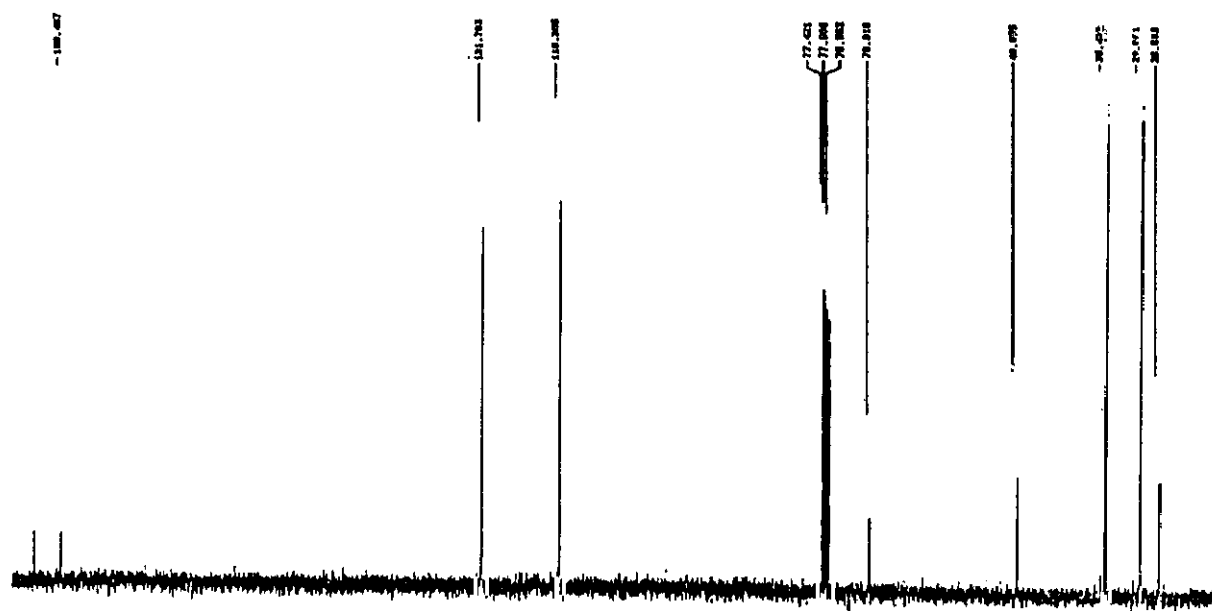
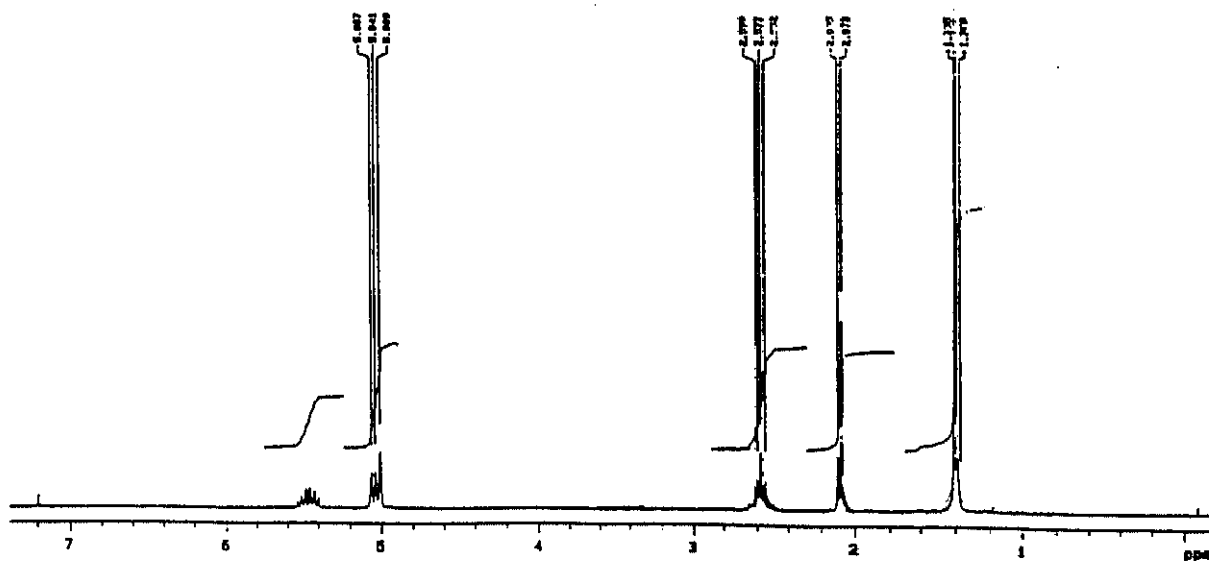
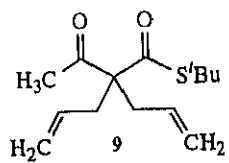


AA2118.108
 AU PR02
 X02 AU
 DATE 21-9-88
 SF 200.133
 SY 200.0
 OI 4311.814
 S1 2778
 TO 2778
 RZ 5000.000
 HL/PT -305
 PH 0.0
 RD 0.0
 AS 2.277
 RS 29
 NS 29
 TZ 29
 FY 8300
 D2 3712.488
 DP 174.76
 LB 0.000
 CB 0.000
 CI 0.000
 C1 0.000
 F2 0.000
 H1/CX 71.00000
 P1/VCM 2868.000



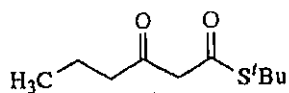
AA2108.108
 AU PR02
 X02 AU
 DATE 21-9-88
 SF 82.896
 SY 82.0
 OI 2268.997
 S1 2158
 TO 2158
 RZ 15000.000
 HL/PT -477
 PH 0.0
 RD 0.0
 AS 2.097
 RS 29
 NS 29
 TZ 29
 FY 19600
 D2 3871.205
 DP 174.00
 LB 0.000
 CB 0.000
 CI 25.00
 C1 30.00
 F2 210.004F
 H1/CX 24.9956F
 P1/VCM 5.143
 BR -4050.31

6 - ESPECTROS.

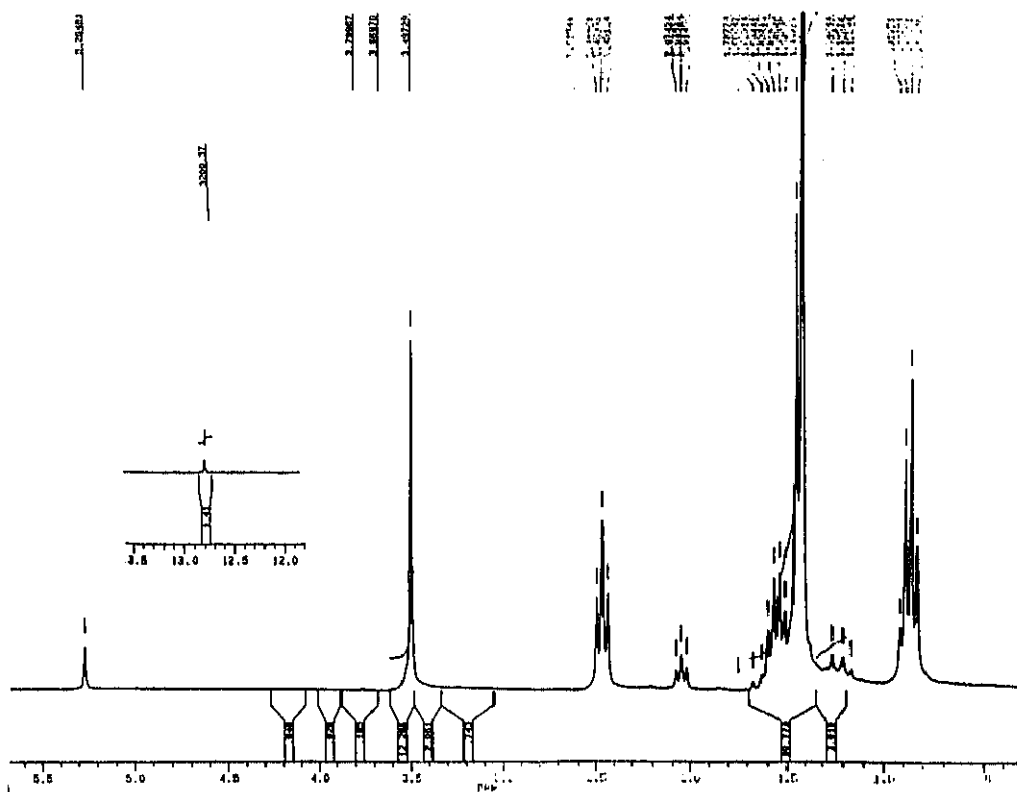


6 - ESPECTROS.

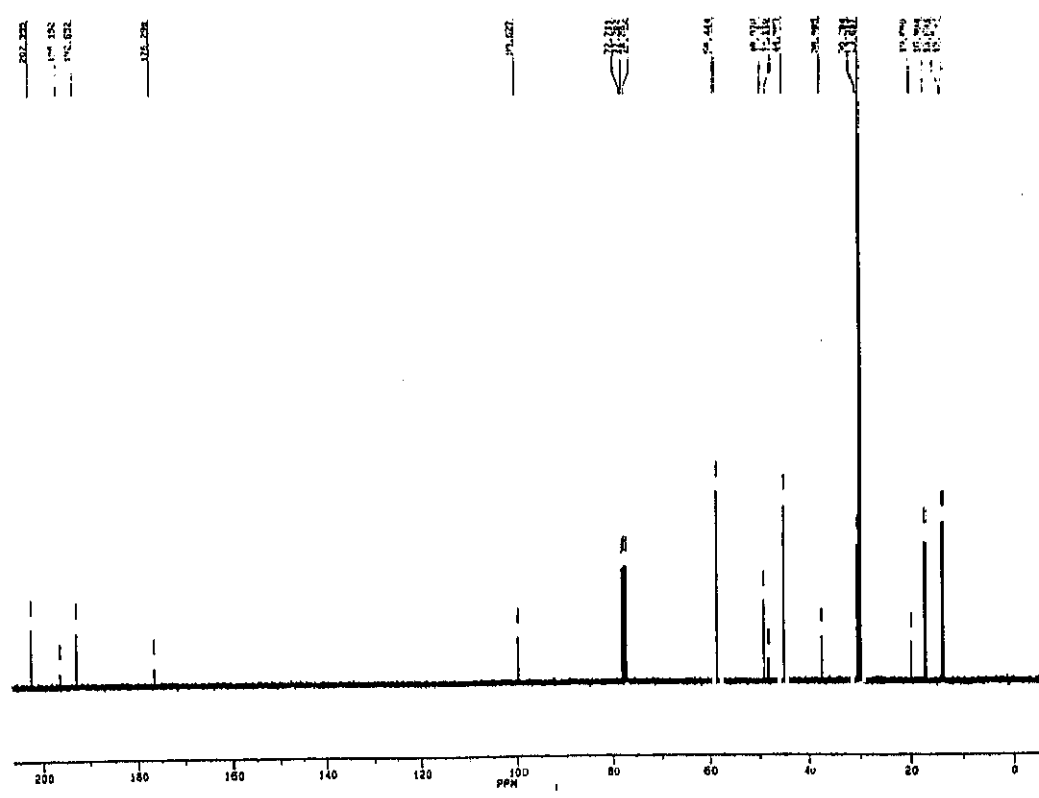
6 - ESPECTROS.



11

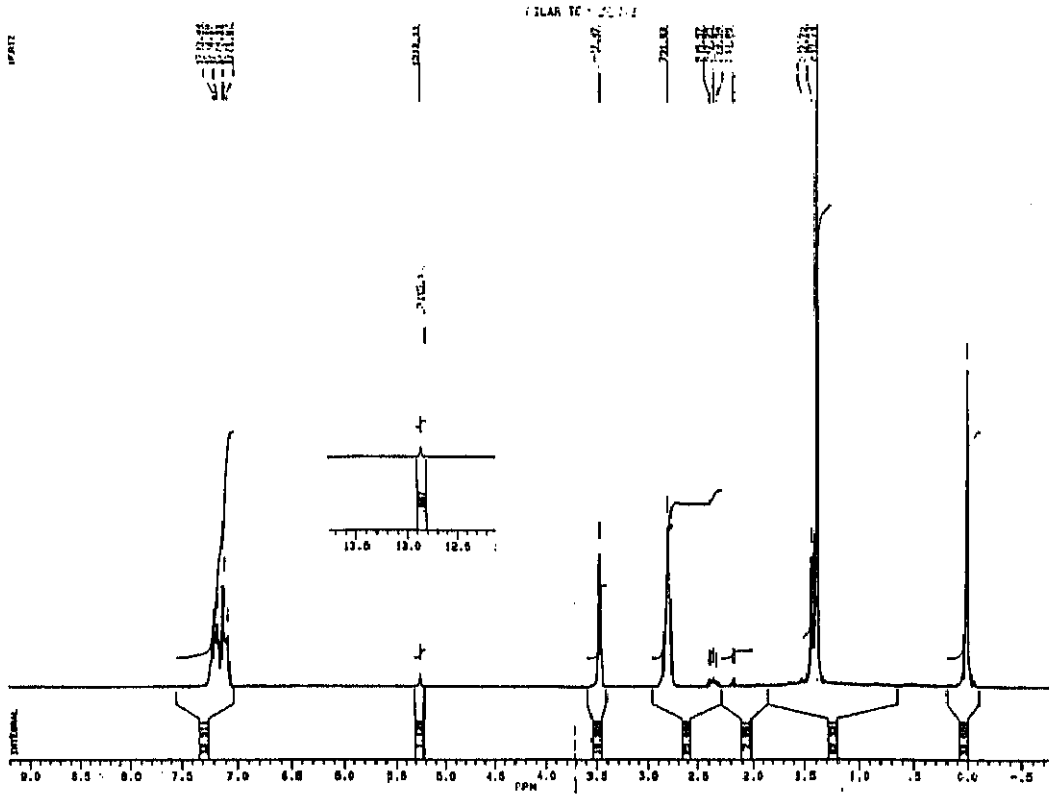
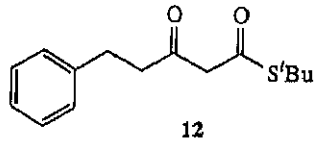


A10885.172
 AU PRD:
 X02.AU
 DATE 9-2-94
 SF 250.138
 CY 250.0
 QI 451.814
 SI 2778
 TO 2778
 SW 3000.000
 NZ/PT .305
 FM 0.0
 RD 0.0
 AS 1.177
 RS 4
 WS 4
 TE 207
 FM 8300
 QZ 2714.488
 DP 63L P0
 LB 0.300
 SB 0.0
 AS 35.00
 CY 13.00
 SI 3.458
 TO 1.198
 MZ/CM 39.588
 PPM/CM 1.158
 SA 2855.04

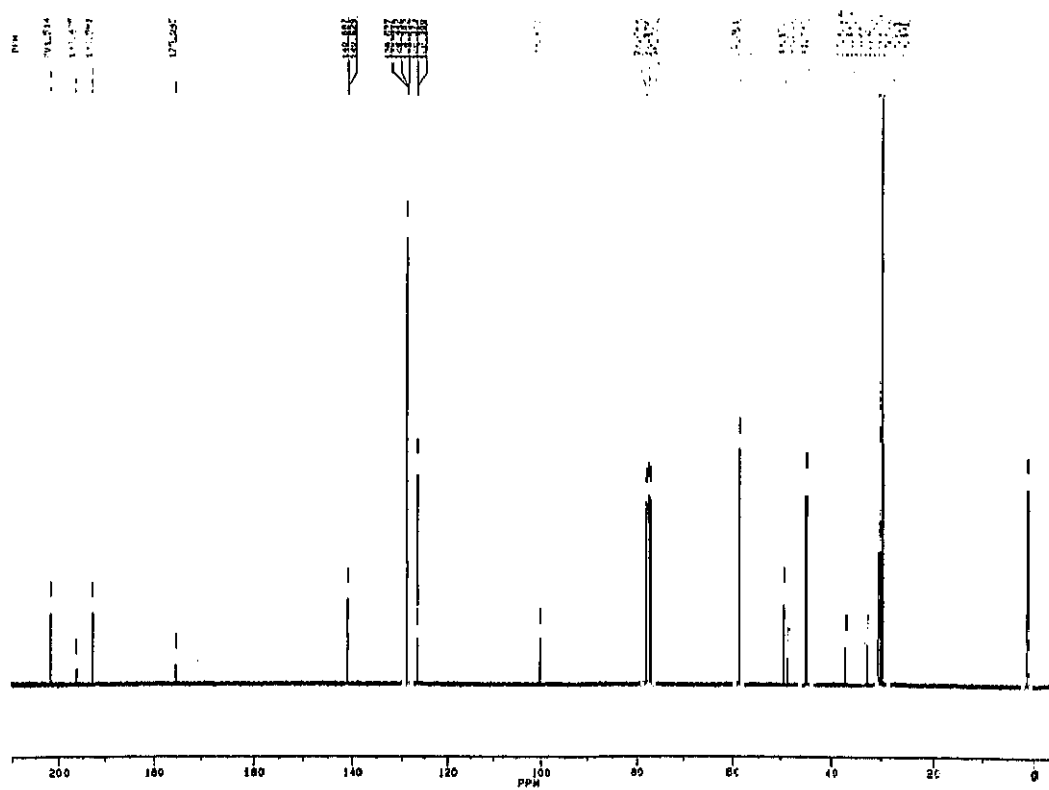


A10885.172
 AU PRD:
 X02.AU
 DATE 9-2-94
 SF 82.888
 CY 82.0
 QI 2288.987
 SI 6538
 TO 6538
 SW 10625.000
 NZ/PT .477
 FM 0.0
 RD 0.0
 AS 2.087
 RS 400
 WS 100
 TE 187
 FM 19030
 QZ 3471.288
 DP 17H 00
 LB 0.800
 SB 0.0
 AS 25.00
 CY 210.00
 SI 210.00
 TO 4.000
 MZ/CM 398.381
 PPM/CM 6.113
 SA -4050.31

6 - ESPECTROS.



440307.108
 AU PROG:
 X02-AU
 DATE 2-3-84
 SF 250.132
 SY 250.4
 SI 231.814
 TO 2704
 SF 2704
 NI/PI 3000.000
 NI/PI .500
 PW 0.0
 RD 0.0
 AC 1.277
 AS 4
 NS 4
 TE 247
 FX 1300
 QZ 2712.488
 OF 8M. PG
 LB 0.000
 CB 0.0
 CX 25.00
 F1 250.000
 F2 -4.9384
 NI/CM 71.488
 PPM/CM 2704.27
 SH -4050.82

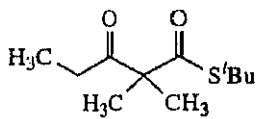


440312.108
 AU PROG:
 X02-AU
 DATE 4-2-84
 SF 02.894
 SY 02.0
 SI 238.897
 TO 6258
 SF 6258
 NI/PI 1025.000
 NI/PI .477
 PW 0.0
 RD 0.0
 AC 2.087
 AS 40
 NS 312
 TE 247
 FX 18000
 QZ 2871.265
 OF -17H. 00
 LB 0.000
 CB 0.0
 CX 35.00
 F1 250.000
 F2 -4.9384
 NI/CM 388.351
 PPM/CM 6.143
 SH -4050.82

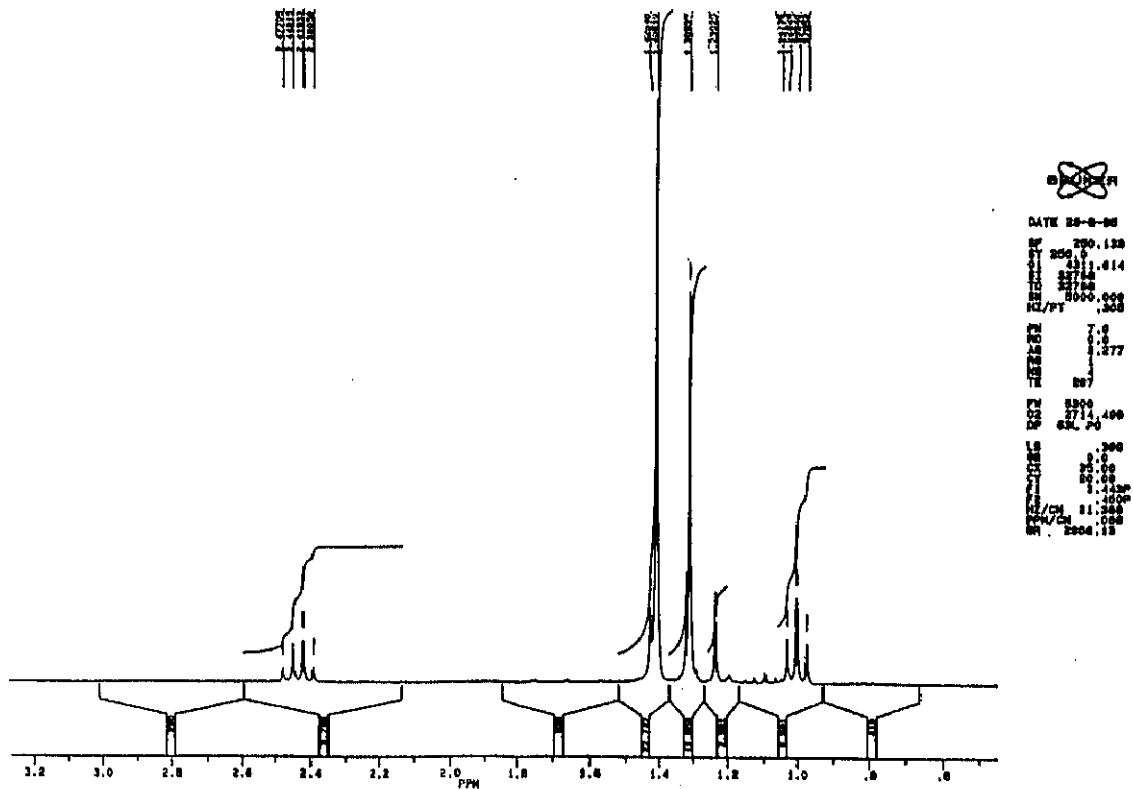
6 - ESPECTROS.


6 - ESPECTROS.

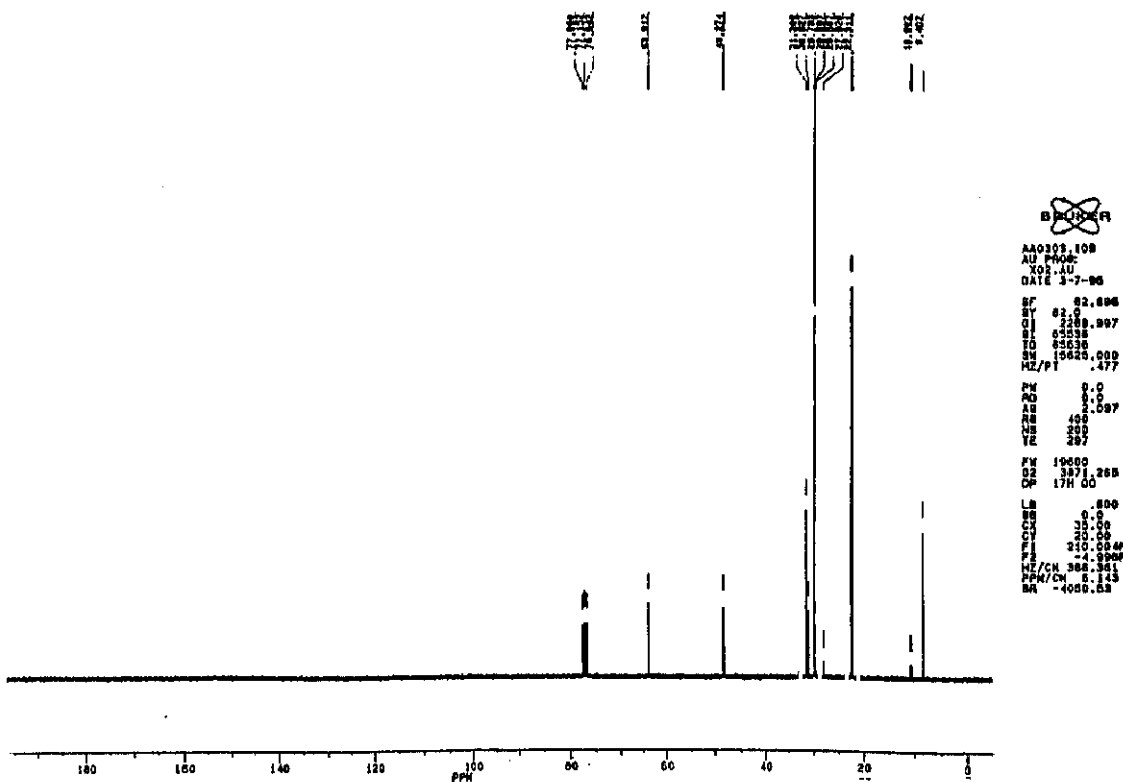
6 - ESPECTROS.




15

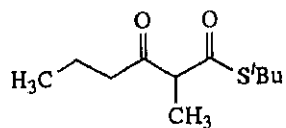



 DATE 29-8-86
 NS 200.138
 SI 211.414
 TO 237.400
 SM 15625.000
 HZ/PT .308
 FM 0.0
 RD 0.0
 RE 1.097
 RB 400
 VB 200
 VZ 297
 FW 2711.400
 CP 17H 00
 LB 0.800
 SB 0.0
 AC 30.00
 PC 30.00
 FID 230.00AP
 HZ/CH 360.361
 HZ/CH 8.143
 BR -4000.53

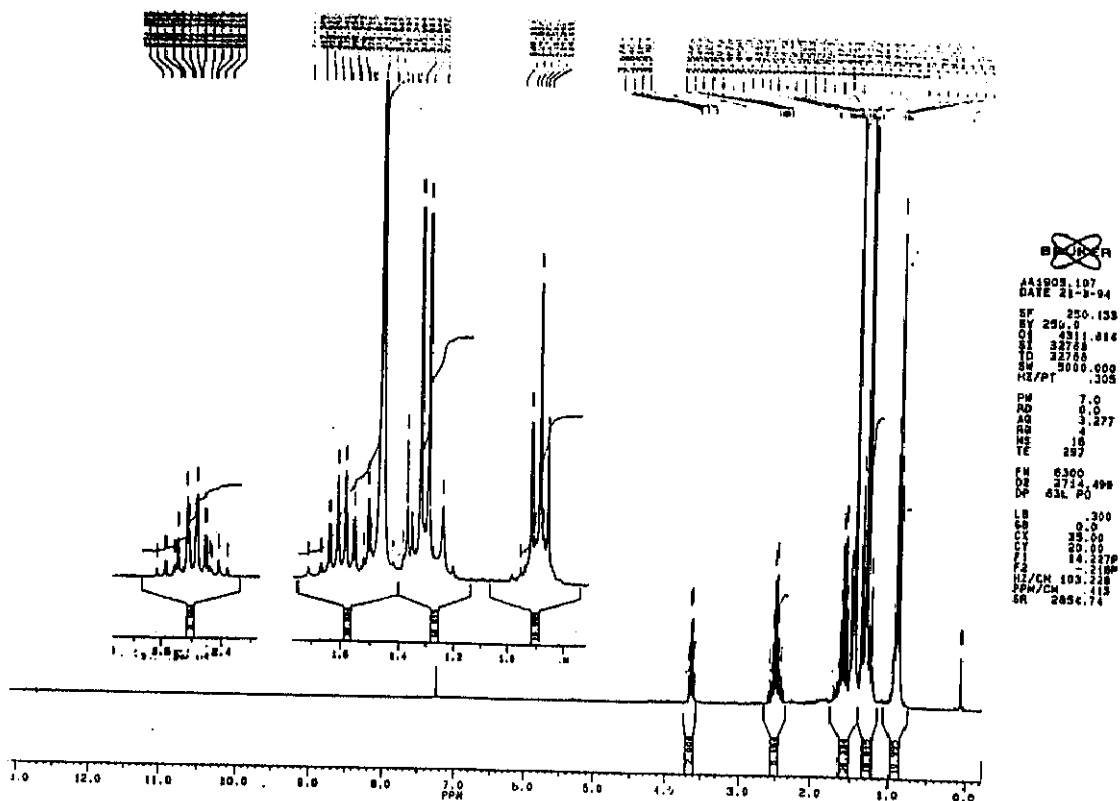



 AA0103.108
 AU PROG:
 X02-AU
 DATE 3-7-86
 SF 82.0
 SI 2289.997
 TO 63238
 SM 15625.000
 HZ/PT .477
 FM 0.0
 RD 0.0
 RE 1.097
 RB 400
 VB 200
 VZ 297
 FW 19000
 CP 17H 00
 LB 0.800
 SB 0.0
 AC 30.00
 PC 30.00
 FID 230.00AP
 HZ/CH 360.361
 HZ/CH 8.143
 BR -4000.53

6 - ESPECTROS.

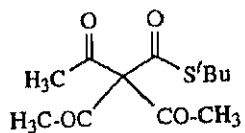


16

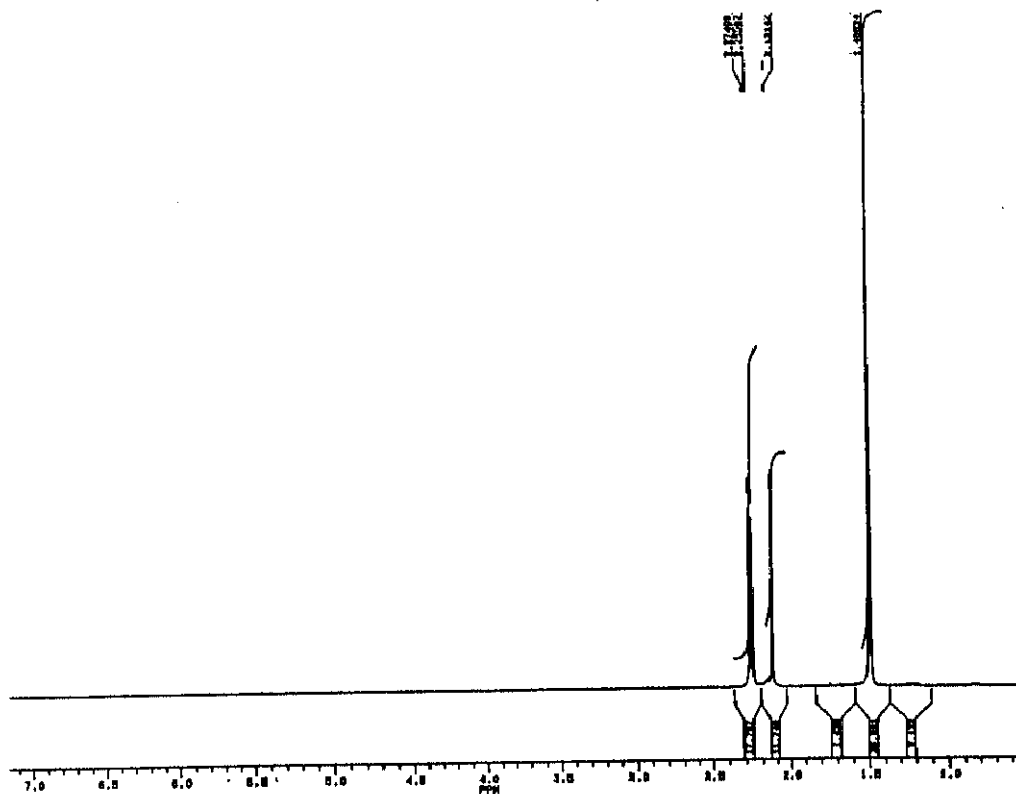



6 - ESPECTROS.

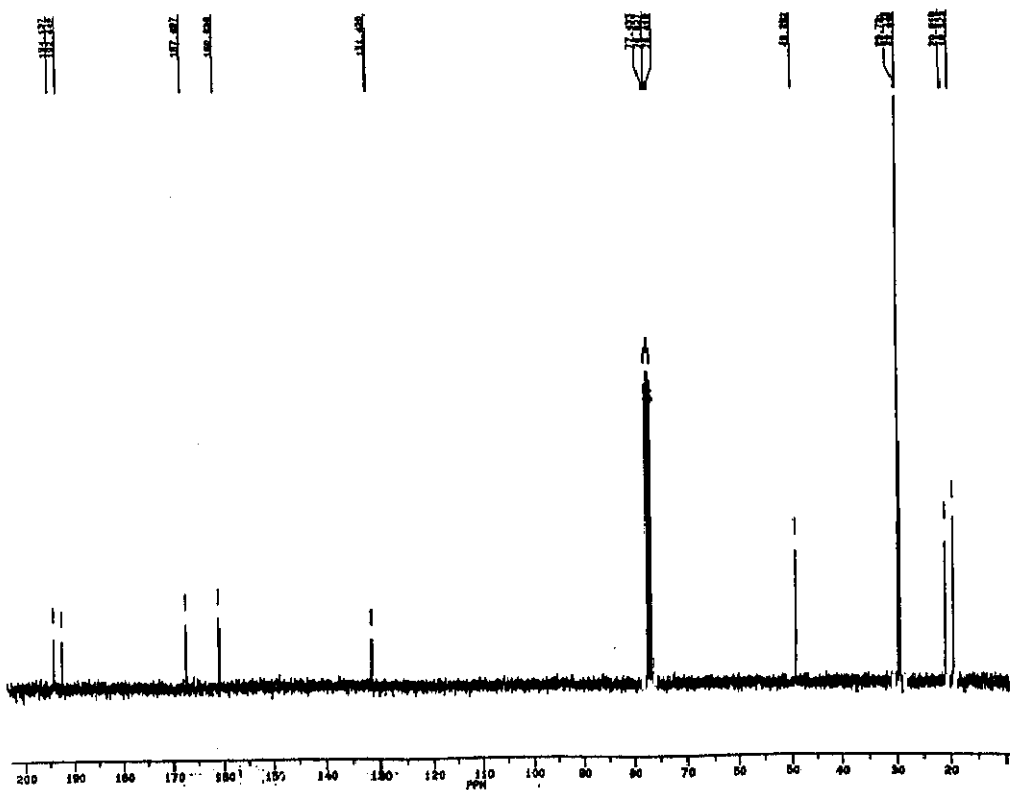
6 - ESPECTROS.




18

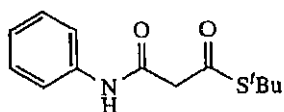



 DATE 8-8-84
 SF 250.132
 AQ 2.000
 F1 231.414
 F2 127.288
 F3 127.288
 SC 3000.000
 NL/PT .300
 PR 7.0
 AD 0.0
 AS 1.877
 RB 1.0
 RE 2.0
 TE 20.0
 PV 5300
 QZ 2712.480
 DP 0.0
 LB 1.000
 GB 0.0
 PC 20.00
 PI 214.8100
 F2 127.288
 F2/CH 46.2210
 PPM/CM 100.628
 BR 2000.11

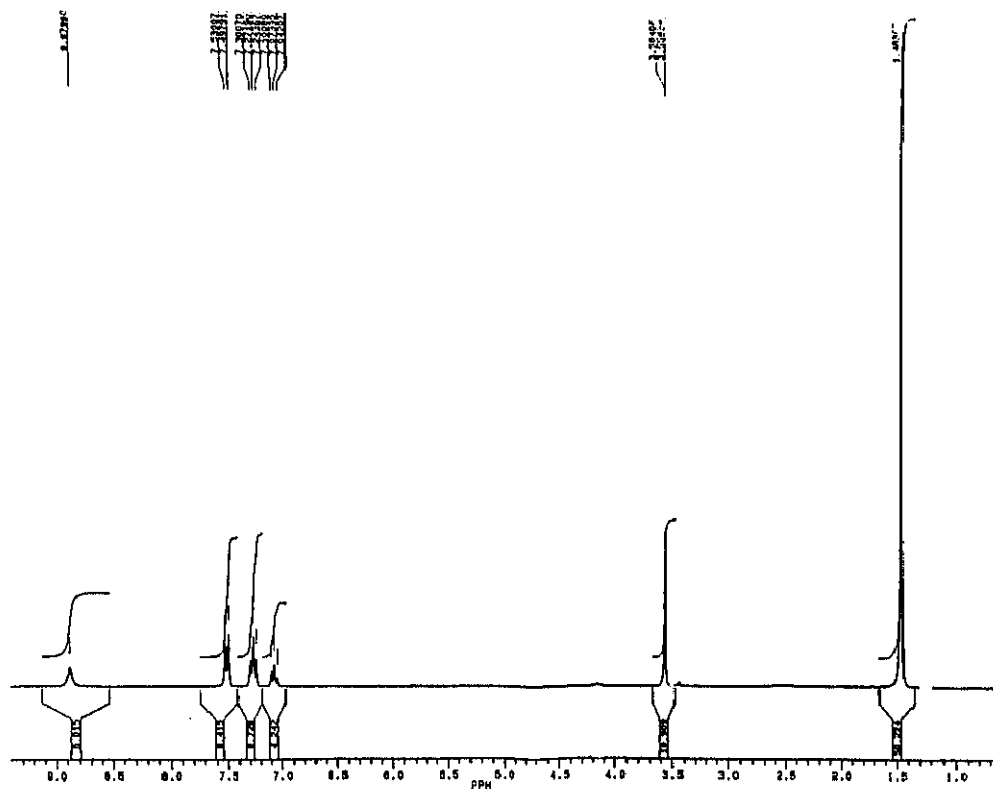



 KR7DPMG.001
 DATE 8-8-84
 SF 125.760
 AQ 2.000
 F1 200.987
 F2 100.493
 F3 100.493
 SC 10025.000
 NL/PT .477
 PR 2.0
 AD 2.000
 AS 2.087
 RB 400
 RE 20.0
 TE 20.0
 PV 10000
 QZ 3871.285
 DP 17.0
 LB 1.000
 GB 0.0
 PC 20.00
 PI 214.8100
 F2 127.288
 F2/CH 38.7510
 PPM/CM 100.628
 BR -4036.23

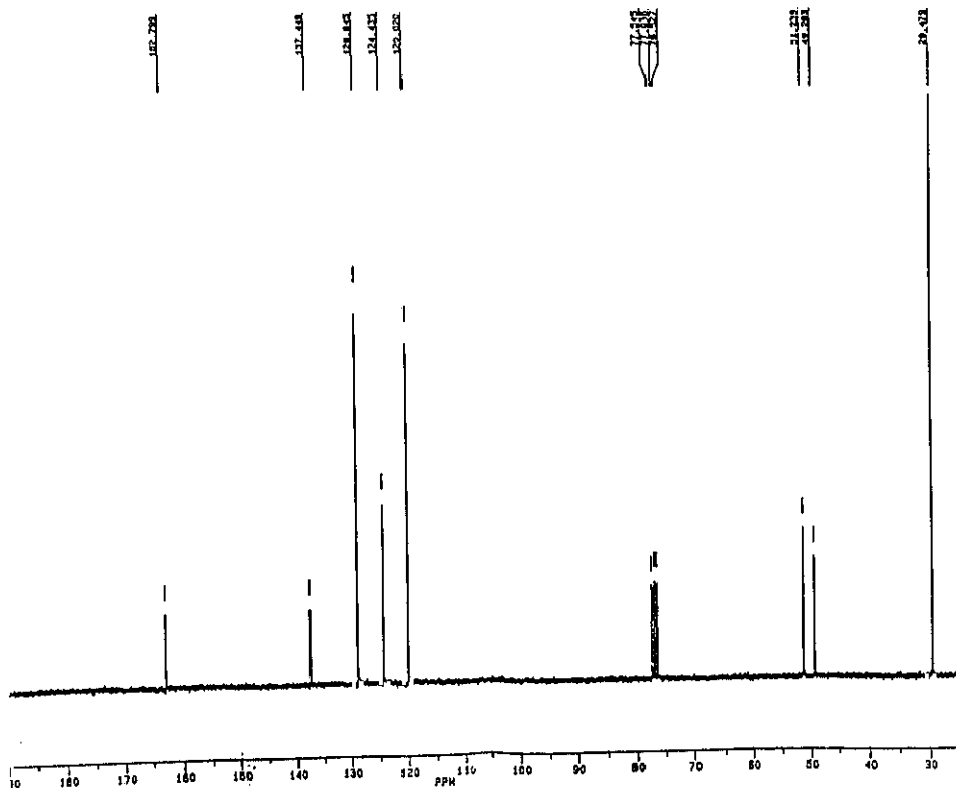
6 - ESPECTROS.



20

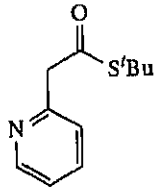


BRUNNER
 CMLN 003
 DATE 5-9-95
 SF 250.135
 SI 250.10
 OI 2311.414
 SI 32758
 SI 32758
 SW 3000.000
 HZ/PT .308
 PH 7.0
 PD 0.0
 AG 3.277
 RB 2
 HB 16
 TE 287
 FW 8300
 OZ 2714.400
 OP 834. PG
 LB .300
 SB 0.0
 CK 35.00
 CY 20.00
 FI 9.815P
 FS 2.00SP
 HZ/CM 65.859
 PH/CM 263
 SR 2859.13

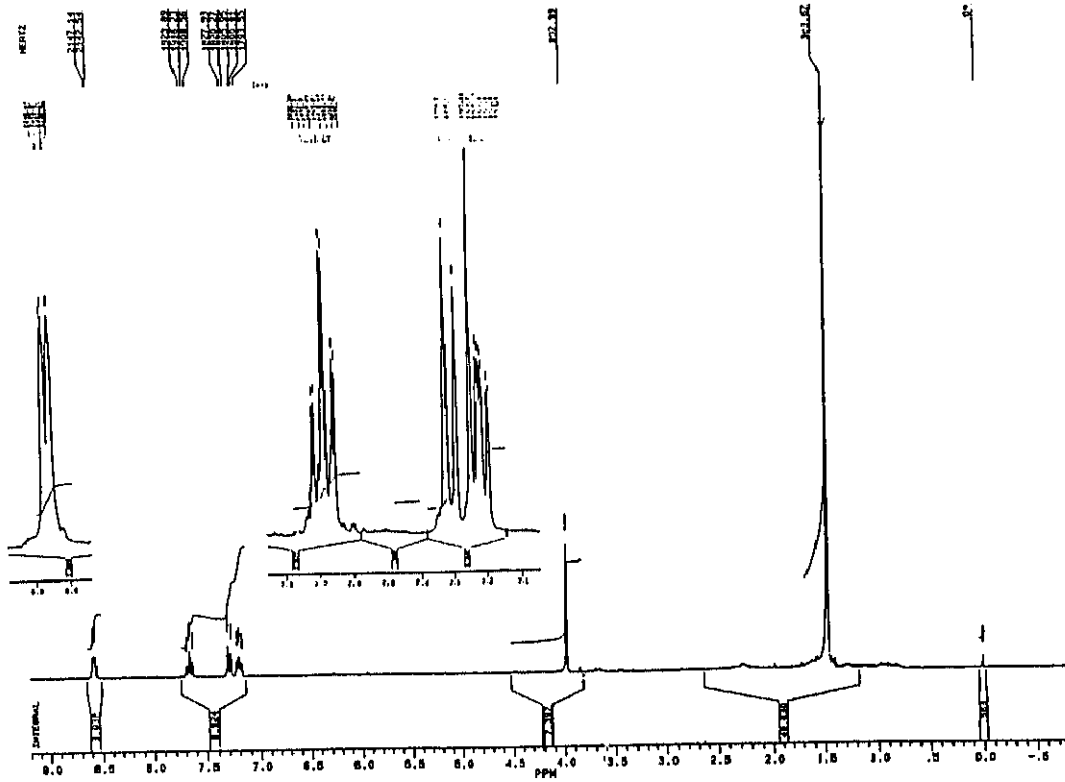



BRUNNER
 DATE 5-9-95
 SF 82.498
 SI 82.0
 OI 2268.987
 SI 82536
 SI 82536
 TO 85536
 SW 15825.000
 HZ/PT .477
 PH 2.8
 PD 3.000
 AG 2.097
 RB 400
 HB 144
 TE 297
 FW 19800
 OZ 3871.285
 OP 17H CPD
 LB 1.000
 SB 0.0
 CK 35.00
 CY 30.00
 FI 204.855P
 FS 23.855P
 HZ/CM 324.345
 PH/CM 5.167
 SR -4036.93

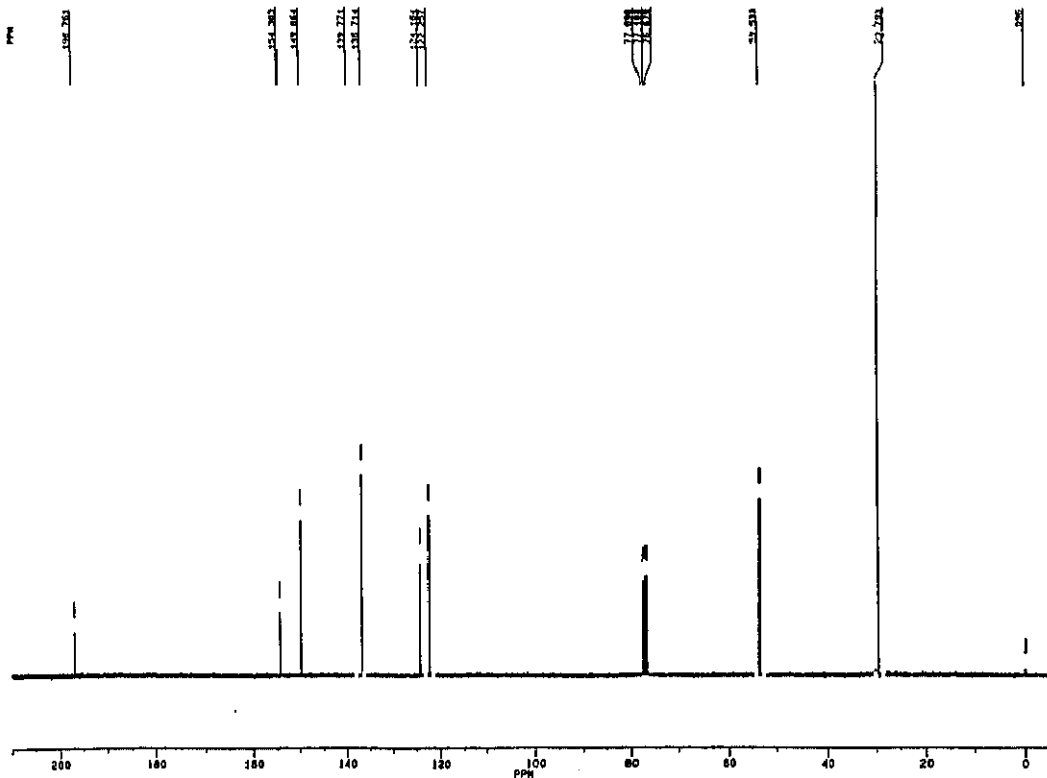
6 - ESPECTROS.




21

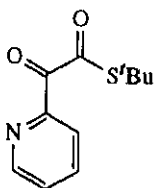



 AA1808.105
 AU PROG: K02.AU
 DATE 18-1-94
 SF 250.0
 CI 4211.814
 FI 32788
 TD 32788
 SW 5000.000
 HZ/PT .305
 PH 0.0
 PD 0.0
 AS 2.277
 RS 4
 NS 28
 TE 289
 FW 8300
 OZ 2314.498
 OP 8AL P0
 LB .300
 RB 0.0
 CY 20.00
 FS 5.2000
 HZ/CM 71.483
 PPM/CM .388
 SR 2843.31

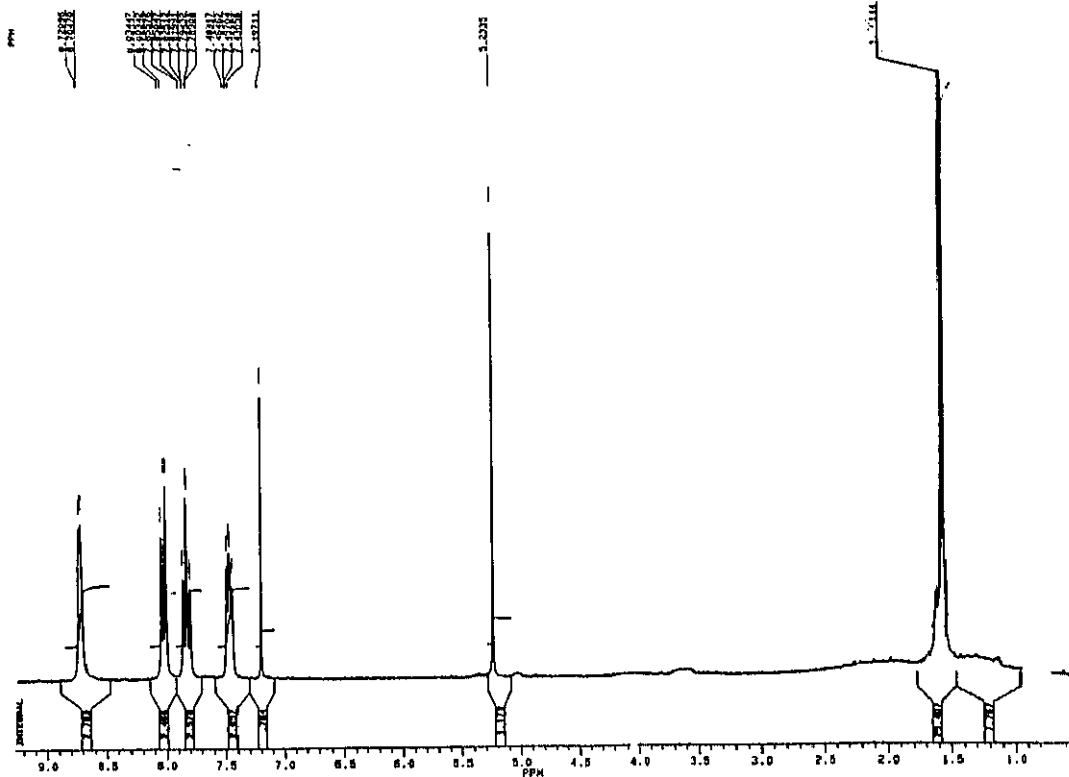



 AA1815.105
 AU PROG: K02.AU
 DATE 18-1-94
 SF 82.894
 CI 2288.987
 FI 85338
 TD 85338
 SW 10000.000
 HZ/PT .477
 PH 0.0
 PD 0.0
 AS 2.097
 RS 405
 NS 318
 TE 297
 FW 19600
 OZ 1671.265
 OP 17H 00
 LB .500
 RB 0.0
 CY 20.00
 FS 210.0040
 HZ/CM 71.483
 PPM/CM .388
 SR -4050.53

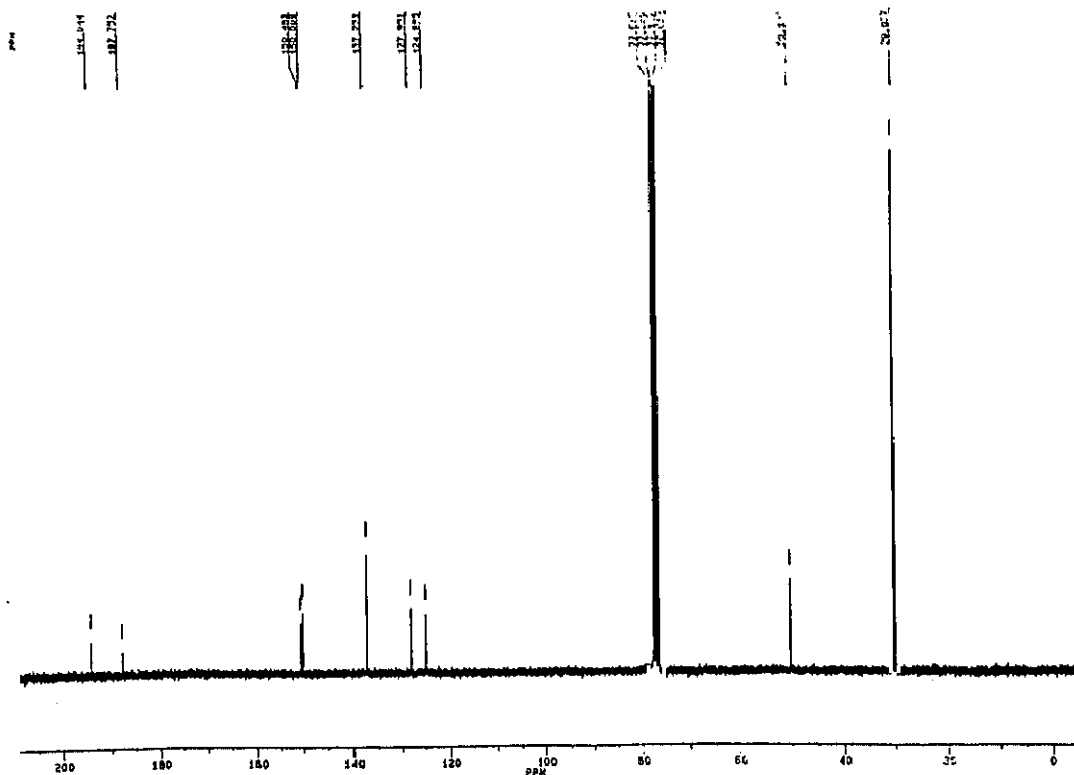
6 - ESPECTROS.



24



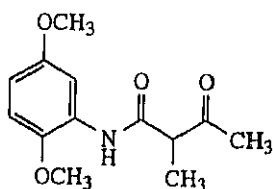
DATE 18-10-84
 SF 250.133
 SV 250.0
 OI 1331.814
 TO 11788
 FM 1000.000
 HZ/P1 .305
 PH 7.0
 RD 6.0
 AS 1.177
 RB 20
 VS 8
 VC 197
 FW 8300
 OI 1714.499
 DP 8AL PO
 LB 0.300
 SB 0.0
 CX 0.0
 CY 0.0
 FI 210.0048
 FS -1.3908
 HZ/CH 41.488
 PPH/CH 1.90
 SR 2170.71



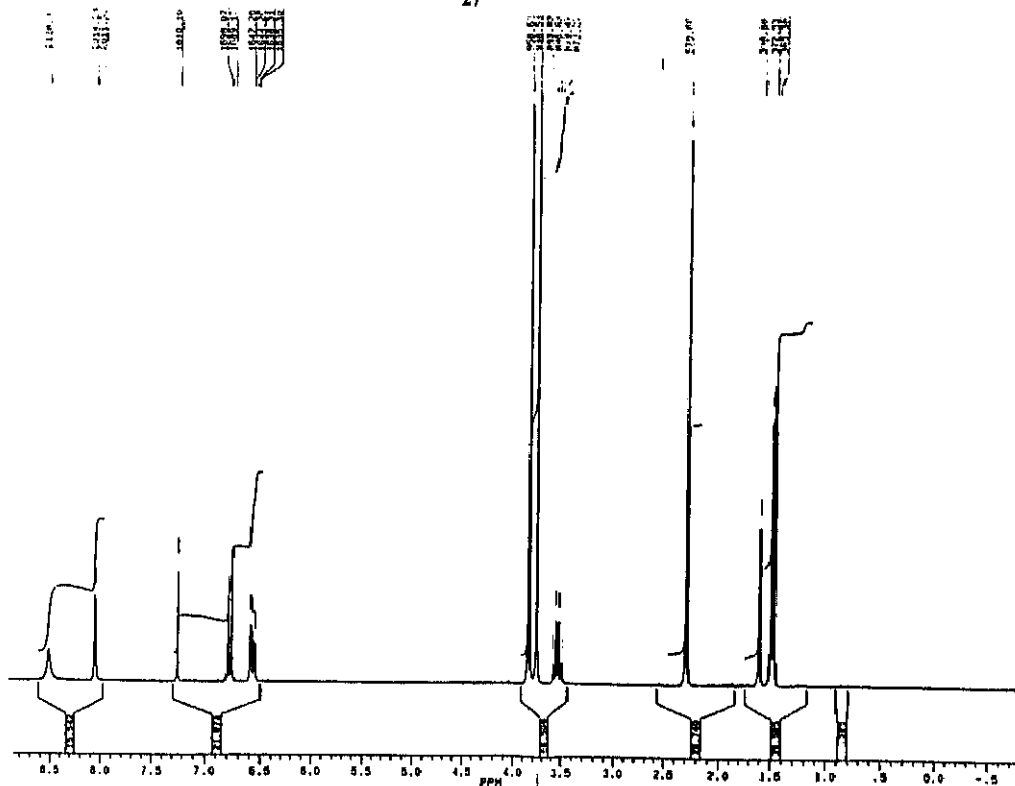
A11903 104
 AU PR00:
 203.40
 DATE 20-10-84
 SF 02.898
 SV 02.0
 OI 2288.097
 TO 62038
 FM 10000.000
 HZ/P1 .477
 PH 0.0
 RD 0.0
 AS 2.097
 RB 100
 VS 4000
 VC 237
 FW 19000
 OI 3371.285
 DP 17N 00
 LB 0.600
 SB 0.0
 CX 0.0
 CY 0.0
 FI 210.0048
 FS -1.3908
 HZ/CH 388.751
 PPH/CH 6.143
 SR -4050.82


6 - ESPECTROS.

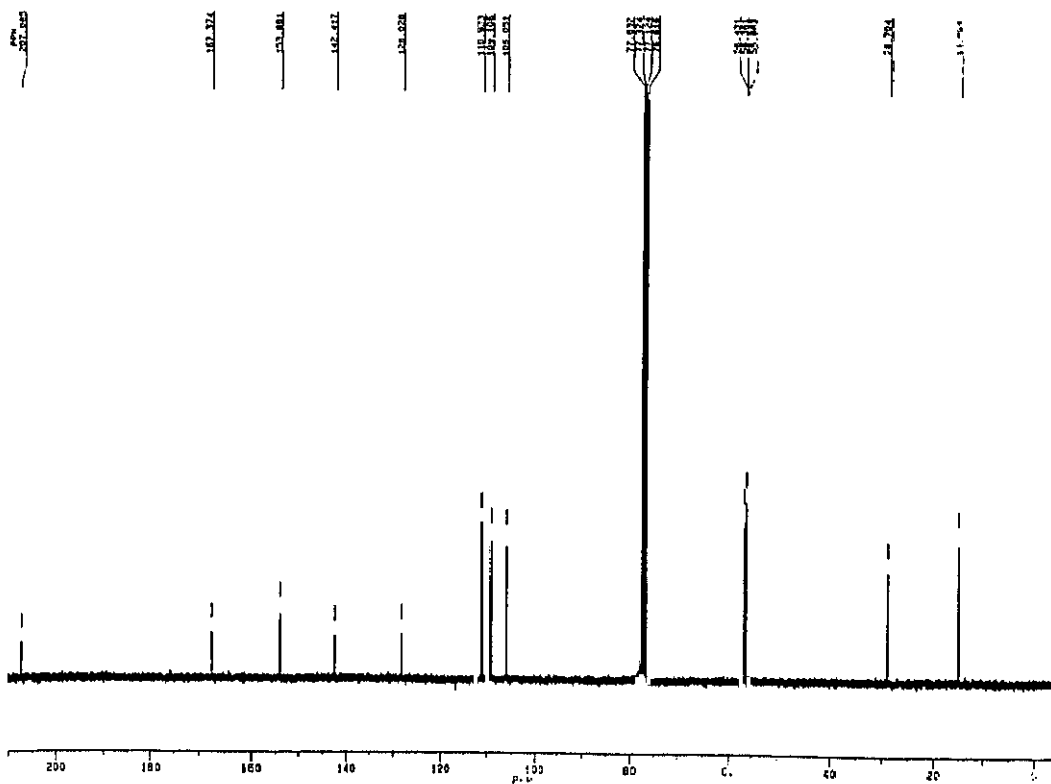
6 - ESPECTROS.




27

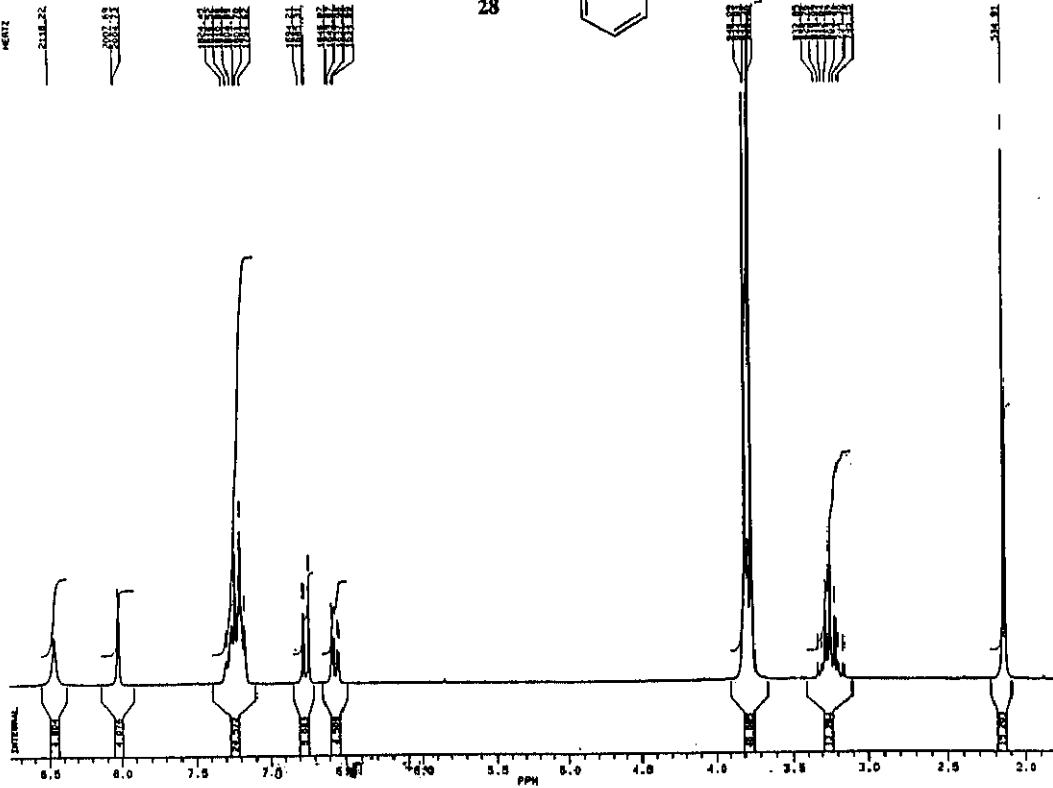
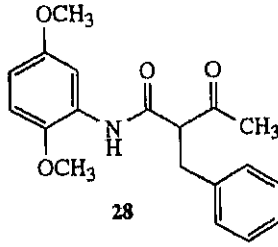



 A42103 103
 AU PROG:
 X02 AU
 DATE 28-10-84
 SP 200.133
 SF 250
 OI 4314.814
 SI 32788
 TO 32788
 SM 8200.000
 HL/PT .304
 FM 0.0
 RD 0.0
 AS 4.277
 RS 40
 FS 16
 TZ 287
 FM 8000
 DZ 2714.408
 DP 62.70
 LB 0.300
 GB 0.0
 CC 20.00
 CO 20.00
 F1 210.004P
 F2 71.488P
 PPM/CM 8.143
 SR 2884.87

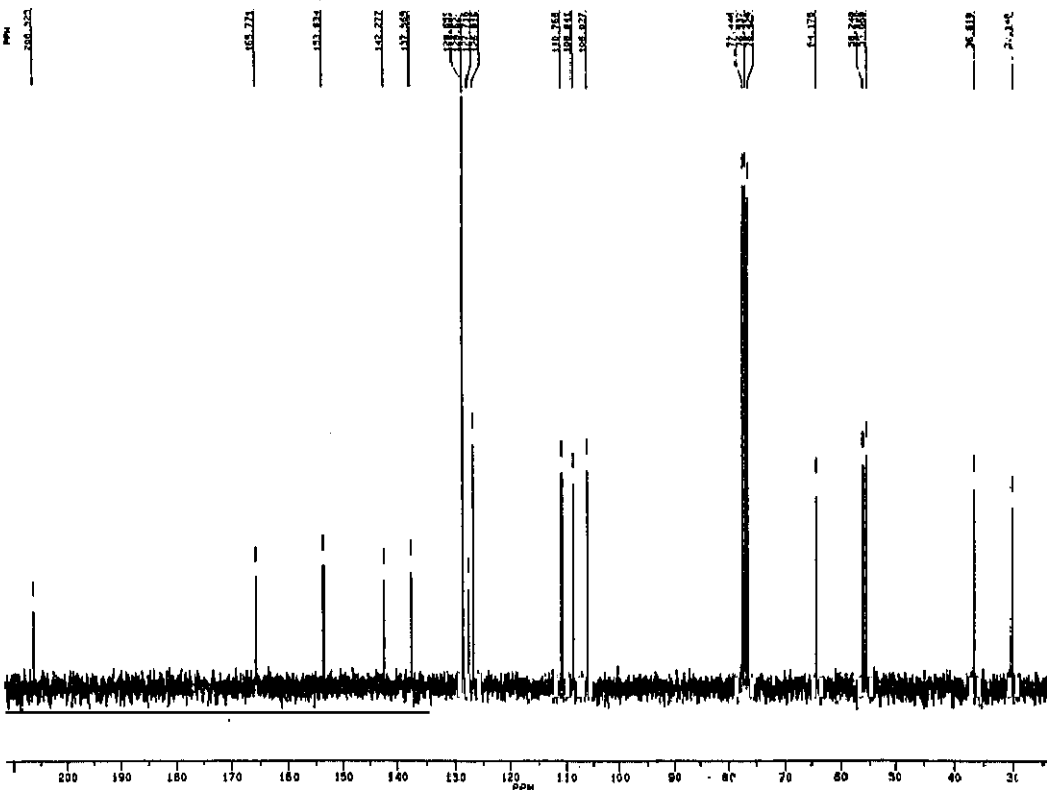



 A42213 103
 AU PROG:
 X02 AU
 DATE 28-10-84
 SP 82.898
 SF 82
 OI 228.987
 SI 82238
 TO 82238
 SM 15828.000
 HL/PT .477
 FM 0.0
 RD 0.0
 AS 4.887
 RS 400
 FS 8000
 TZ 287
 FM 19800
 DZ 1521.285
 DP 17H 00
 LB 0.600
 GB 0.0
 CC 20.00
 CO 20.00
 F1 210.004P
 F2 71.488P
 PPM/CM 8.143
 SR -4050.82

6 - ESPECTROS.

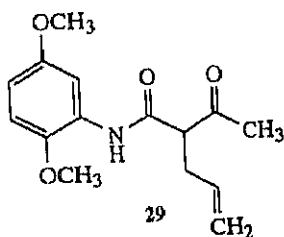


B
 AA0405.121
 DATE 8-3-94
 SF 280.133
 ST 200.0
 Q1 4315.814
 ST 32788
 TO 32788
 SN 5000.000
 HZ/P1 .305
 PH 7.0
 RD 1.0
 AB 1.277
 RG 10
 NS 10
 TE 287
 FM 4300
 OZ 2712.499
 CP 83L P0
 LB 300
 SB 0.0
 CX 35.00
 CY 20.00
 F1 8.5774P
 F2 8.8144P
 HZ/CM 40.728
 PPM/CM 5.38
 SR 2850.85



B
 AA041F.208
 DATE 9-7-94
 SF 62.896
 ST 82.0
 Q1 228.997
 ST 40236
 TO 40236
 SN 10025.000
 HZ/P1 .477
 PH 2.8
 RD 2.000
 AB 2.097
 RG 400
 NS 100
 TE 297
 FM 10500
 OZ 3871.285
 CP 174 CP0
 LB 1.000
 SB 0.0
 CX 35.00
 CY 20.00
 F1 211.429P
 F2 23.981P
 HZ/CM 338.879
 PPM/CM 5.38
 SR -4036.63

6 - ESPECTROS.



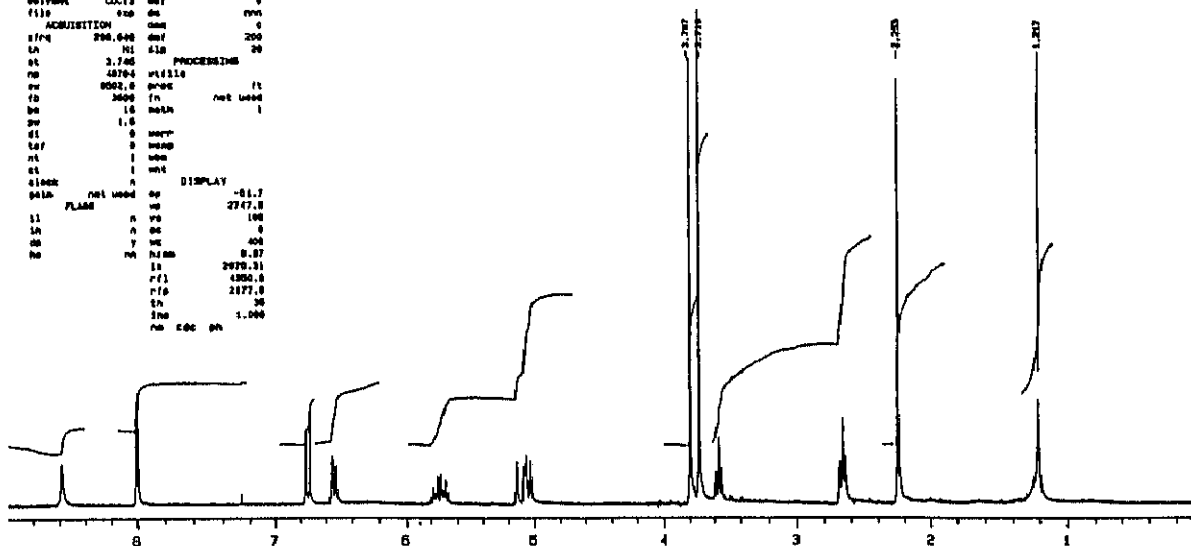
STANDARD IN OBSERVE

exp pulse sequence: 1D13C

SAMPLE DEC. & VT

```

date Feb 28 82 00 H1
solvent CDCl3 def 0
file exp de rvs 0
ACQUISITION 000 0
f1rq 298.640 def 200
IN H1 518
et 2.745 PROCESSING
no 48764 util14
pr 8502.8 prnc ft
fd 3000 fn not used
bs 16 math 1
ps 1.5
dl 0 wprp
tdf 0 wprp
rt 1 wprp
et 1 wprp
sleak not used sp DISPLAY
pbin PLAB -101.7
ll n sp 2747.8
ln n sp 100
ms y sp 400
no nn wc 8.87
ll 2970.21
rfl 4800.8
rfd 2177.8
ln 36
Ino 1.000
no coc ph
    
```



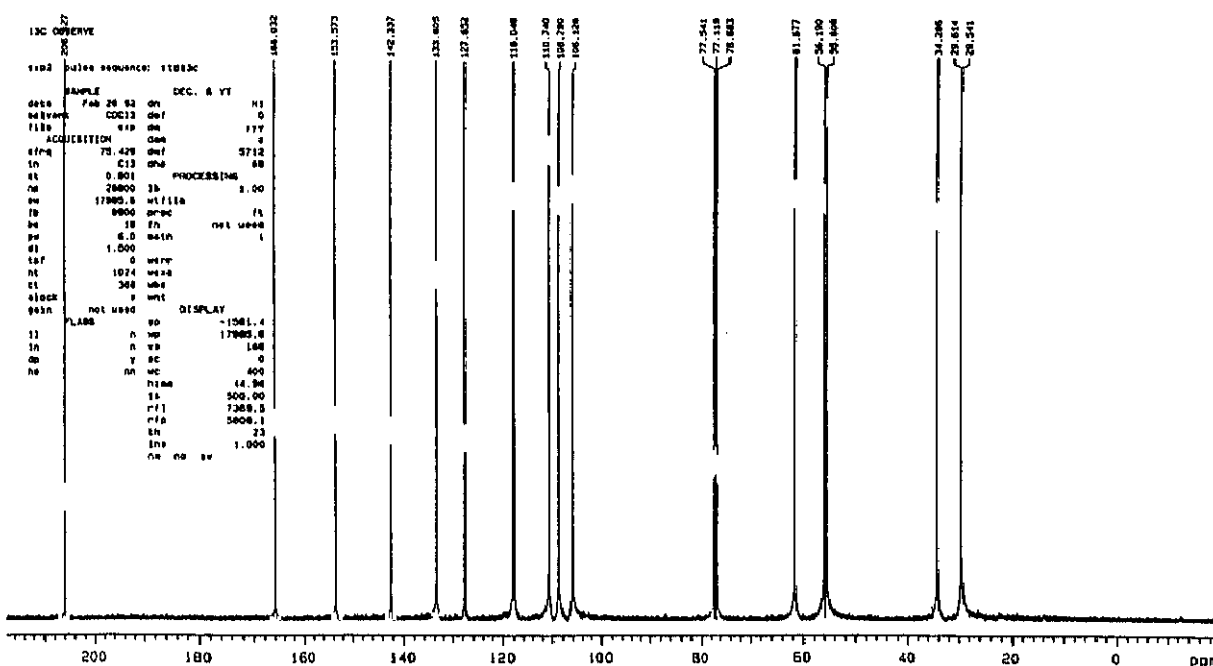
13C OBSERVE

exp pulse sequence: 1D13C

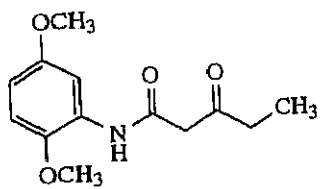
SAMPLE DEC. & VT

```

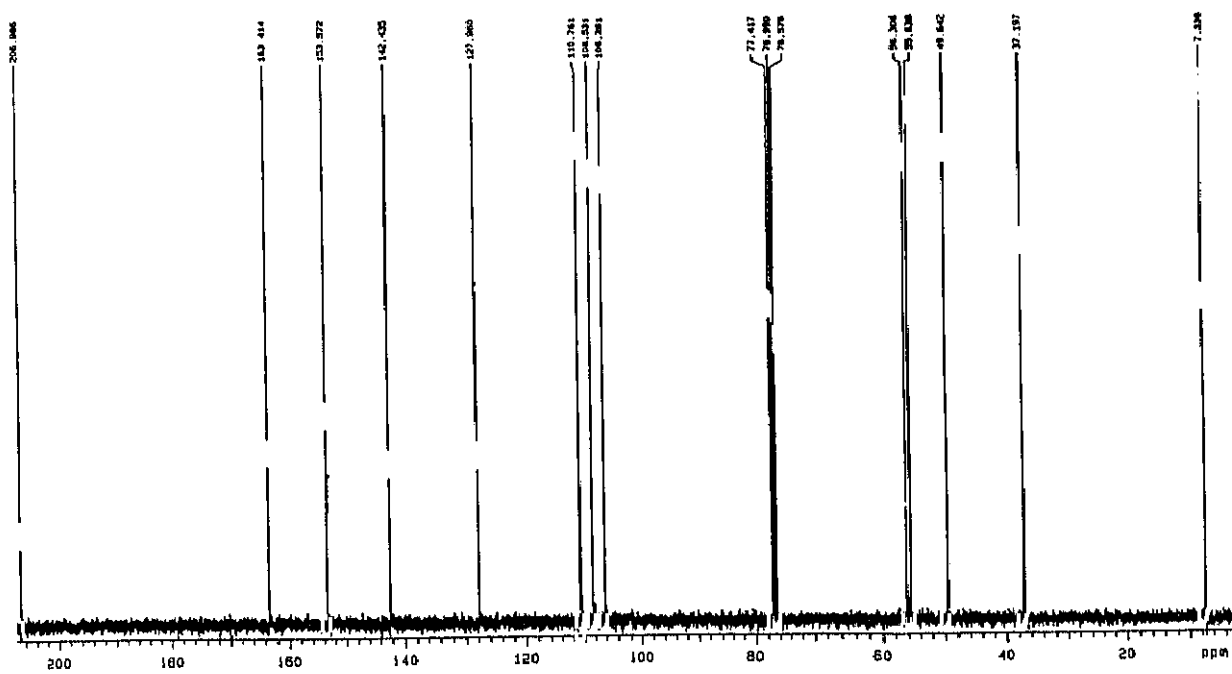
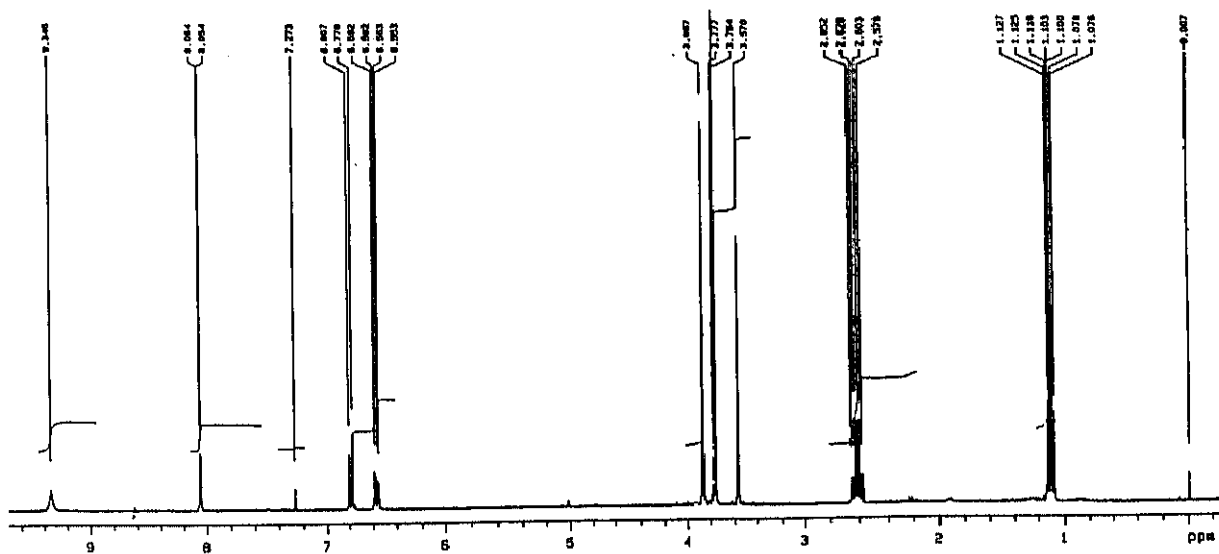
date Feb 28 82 00 H1
solvent CDCl3 def 0
file exp de rvs 0
ACQUISITION 000 0
f1rq 75.428 def 5712
IN C13 000 88
et 0.801 PROCESSING
no 28800 1b 1.00
pr 11800.8 util14
fd 8000 prnc ft
bs 16 fn not used
ps 6.0 math 1
dl 1.000
tdf 0 wprp
rt 1074 wprp
et 368 wprp
sleak not used sp DISPLAY
pbin PLAB -1061.4
ll n sp 17085.8
ln n sp 100
ms y sp 400
no nn wc 14.84
ll 500.00
rfl 7300.3
rfd 5000.1
ln 23
Ino 1.000
no coc sv
    
```



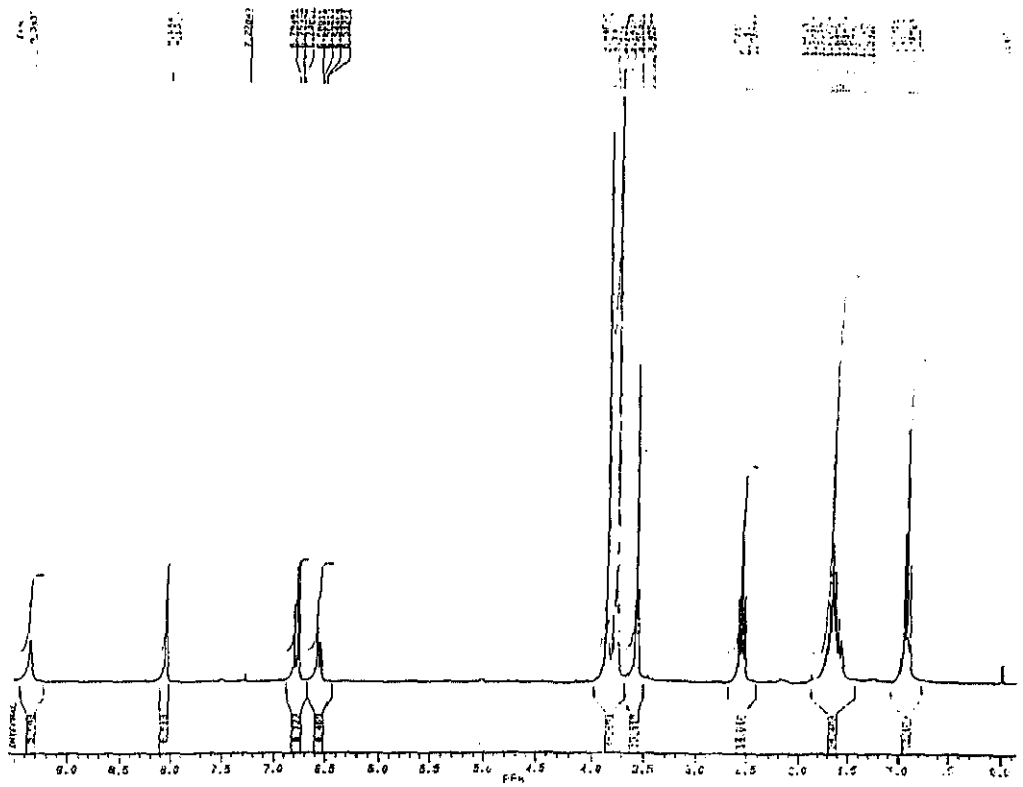
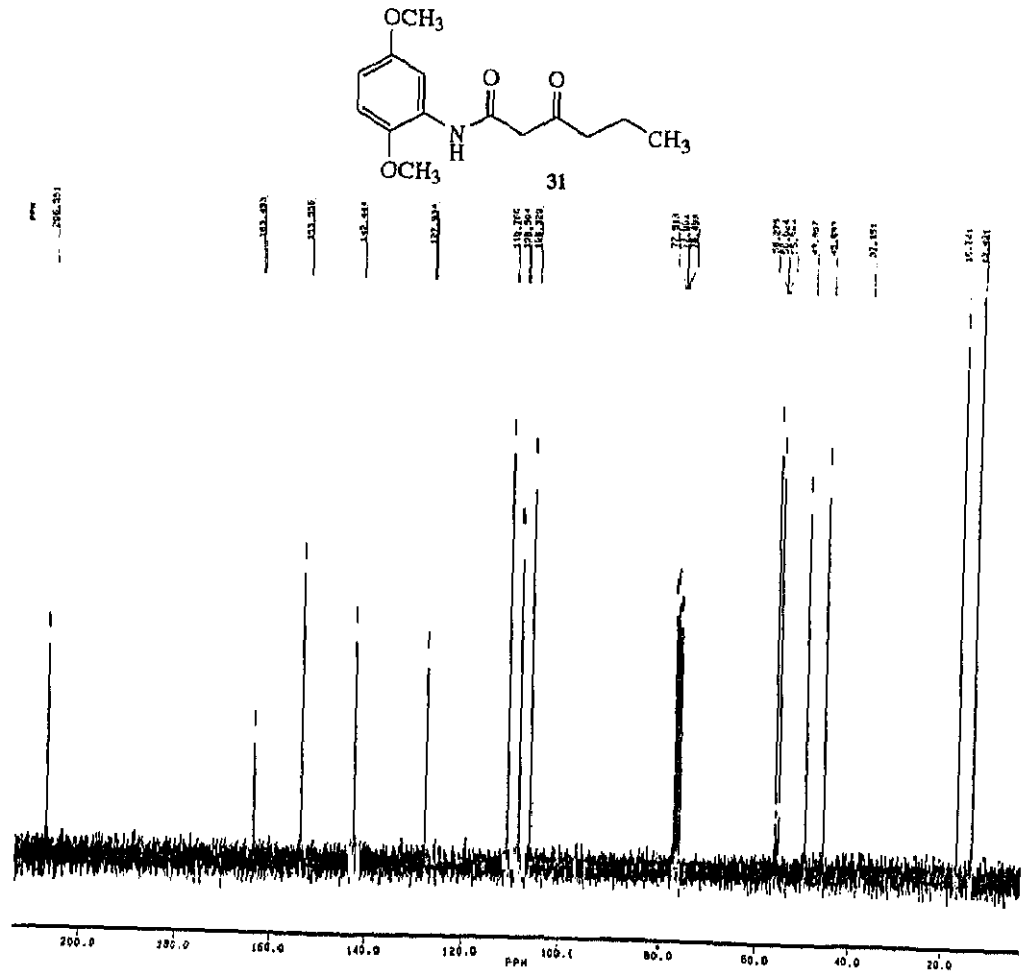
6 - ESPECTROS.



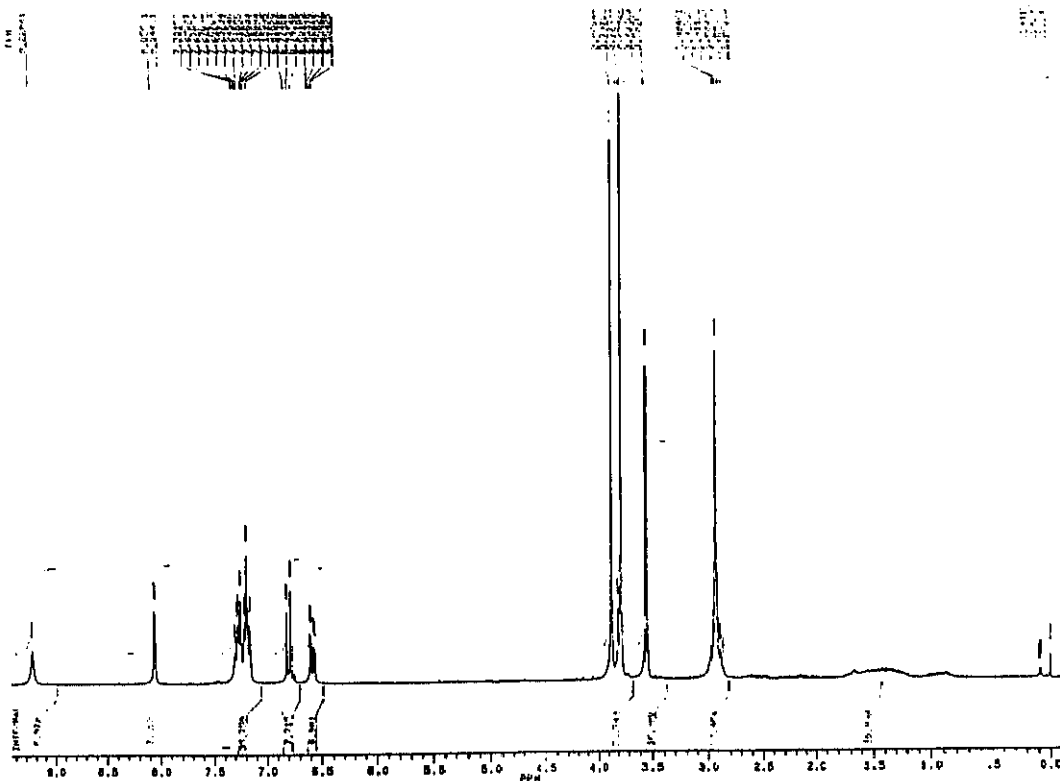
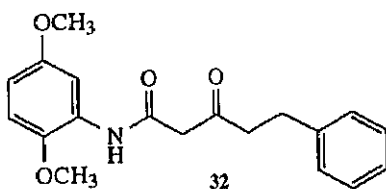
30



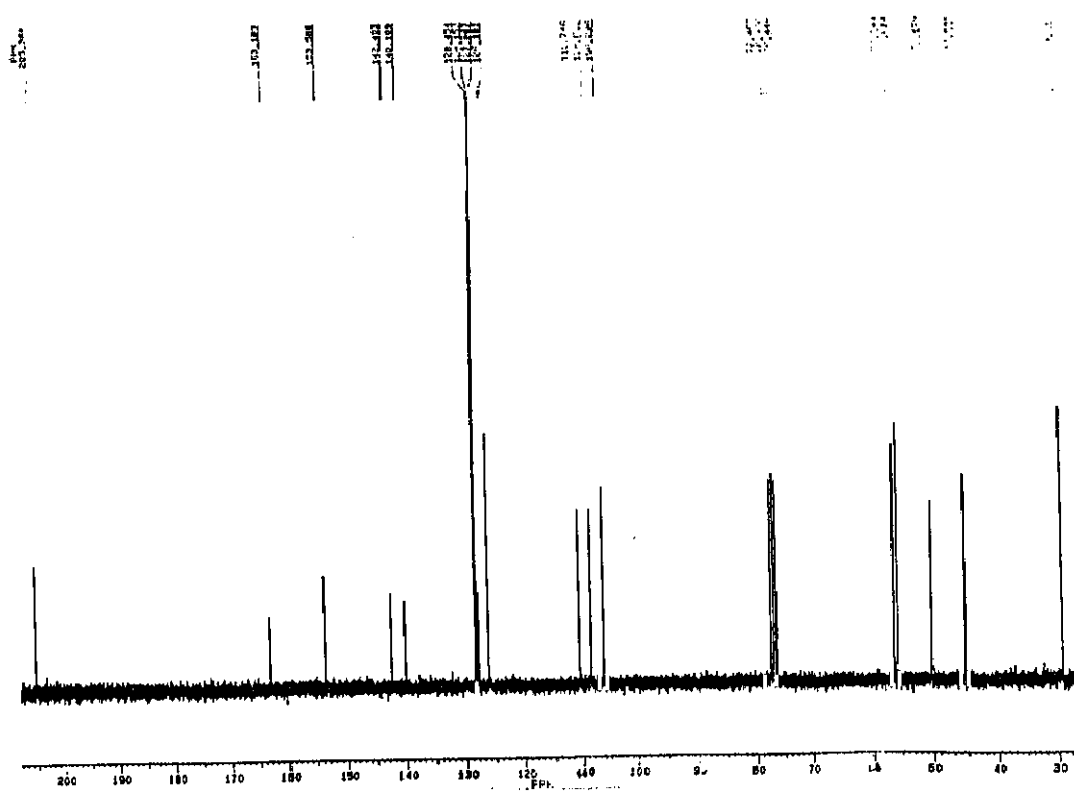
6 - ESPECTROS.



6 - ESPECTROS.

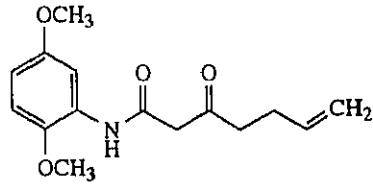


BRUKER
 400 MHz
 TMS
 CDCl₃
 25 °C
 F1: 0.000000
 F2: 0.000000
 F3: 0.000000
 F4: 0.000000
 F5: 0.000000
 F6: 0.000000
 F7: 0.000000
 F8: 0.000000
 F9: 0.000000
 F10: 0.000000
 F11: 0.000000
 F12: 0.000000
 F13: 0.000000
 F14: 0.000000
 F15: 0.000000
 F16: 0.000000
 F17: 0.000000
 F18: 0.000000
 F19: 0.000000
 F20: 0.000000
 F21: 0.000000
 F22: 0.000000
 F23: 0.000000
 F24: 0.000000
 F25: 0.000000
 F26: 0.000000
 F27: 0.000000
 F28: 0.000000
 F29: 0.000000
 F30: 0.000000
 F31: 0.000000
 F32: 0.000000
 F33: 0.000000
 F34: 0.000000
 F35: 0.000000
 F36: 0.000000
 F37: 0.000000
 F38: 0.000000
 F39: 0.000000
 F40: 0.000000
 F41: 0.000000
 F42: 0.000000
 F43: 0.000000
 F44: 0.000000
 F45: 0.000000
 F46: 0.000000
 F47: 0.000000
 F48: 0.000000
 F49: 0.000000
 F50: 0.000000
 F51: 0.000000
 F52: 0.000000
 F53: 0.000000
 F54: 0.000000
 F55: 0.000000
 F56: 0.000000
 F57: 0.000000
 F58: 0.000000
 F59: 0.000000
 F60: 0.000000
 F61: 0.000000
 F62: 0.000000
 F63: 0.000000
 F64: 0.000000
 F65: 0.000000
 F66: 0.000000
 F67: 0.000000
 F68: 0.000000
 F69: 0.000000
 F70: 0.000000
 F71: 0.000000
 F72: 0.000000
 F73: 0.000000
 F74: 0.000000
 F75: 0.000000
 F76: 0.000000
 F77: 0.000000
 F78: 0.000000
 F79: 0.000000
 F80: 0.000000
 F81: 0.000000
 F82: 0.000000
 F83: 0.000000
 F84: 0.000000
 F85: 0.000000
 F86: 0.000000
 F87: 0.000000
 F88: 0.000000
 F89: 0.000000
 F90: 0.000000
 F91: 0.000000
 F92: 0.000000
 F93: 0.000000
 F94: 0.000000
 F95: 0.000000
 F96: 0.000000
 F97: 0.000000
 F98: 0.000000
 F99: 0.000000
 F100: 0.000000

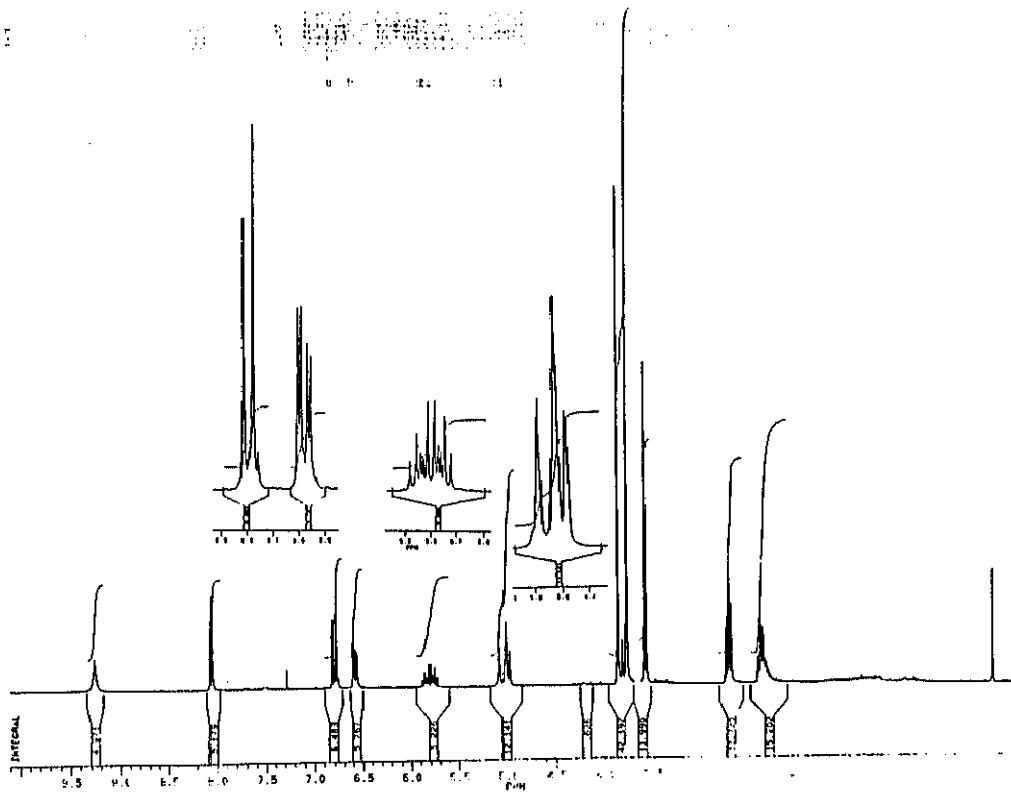



BRUKER
 100 MHz
 TMS
 CDCl₃
 25 °C
 F1: 0.000000
 F2: 0.000000
 F3: 0.000000
 F4: 0.000000
 F5: 0.000000
 F6: 0.000000
 F7: 0.000000
 F8: 0.000000
 F9: 0.000000
 F10: 0.000000
 F11: 0.000000
 F12: 0.000000
 F13: 0.000000
 F14: 0.000000
 F15: 0.000000
 F16: 0.000000
 F17: 0.000000
 F18: 0.000000
 F19: 0.000000
 F20: 0.000000
 F21: 0.000000
 F22: 0.000000
 F23: 0.000000
 F24: 0.000000
 F25: 0.000000
 F26: 0.000000
 F27: 0.000000
 F28: 0.000000
 F29: 0.000000
 F30: 0.000000
 F31: 0.000000
 F32: 0.000000
 F33: 0.000000
 F34: 0.000000
 F35: 0.000000
 F36: 0.000000
 F37: 0.000000
 F38: 0.000000
 F39: 0.000000
 F40: 0.000000
 F41: 0.000000
 F42: 0.000000
 F43: 0.000000
 F44: 0.000000
 F45: 0.000000
 F46: 0.000000
 F47: 0.000000
 F48: 0.000000
 F49: 0.000000
 F50: 0.000000
 F51: 0.000000
 F52: 0.000000
 F53: 0.000000
 F54: 0.000000
 F55: 0.000000
 F56: 0.000000
 F57: 0.000000
 F58: 0.000000
 F59: 0.000000
 F60: 0.000000
 F61: 0.000000
 F62: 0.000000
 F63: 0.000000
 F64: 0.000000
 F65: 0.000000
 F66: 0.000000
 F67: 0.000000
 F68: 0.000000
 F69: 0.000000
 F70: 0.000000
 F71: 0.000000
 F72: 0.000000
 F73: 0.000000
 F74: 0.000000
 F75: 0.000000
 F76: 0.000000
 F77: 0.000000
 F78: 0.000000
 F79: 0.000000
 F80: 0.000000
 F81: 0.000000
 F82: 0.000000
 F83: 0.000000
 F84: 0.000000
 F85: 0.000000
 F86: 0.000000
 F87: 0.000000
 F88: 0.000000
 F89: 0.000000
 F90: 0.000000
 F91: 0.000000
 F92: 0.000000
 F93: 0.000000
 F94: 0.000000
 F95: 0.000000
 F96: 0.000000
 F97: 0.000000
 F98: 0.000000
 F99: 0.000000
 F100: 0.000000

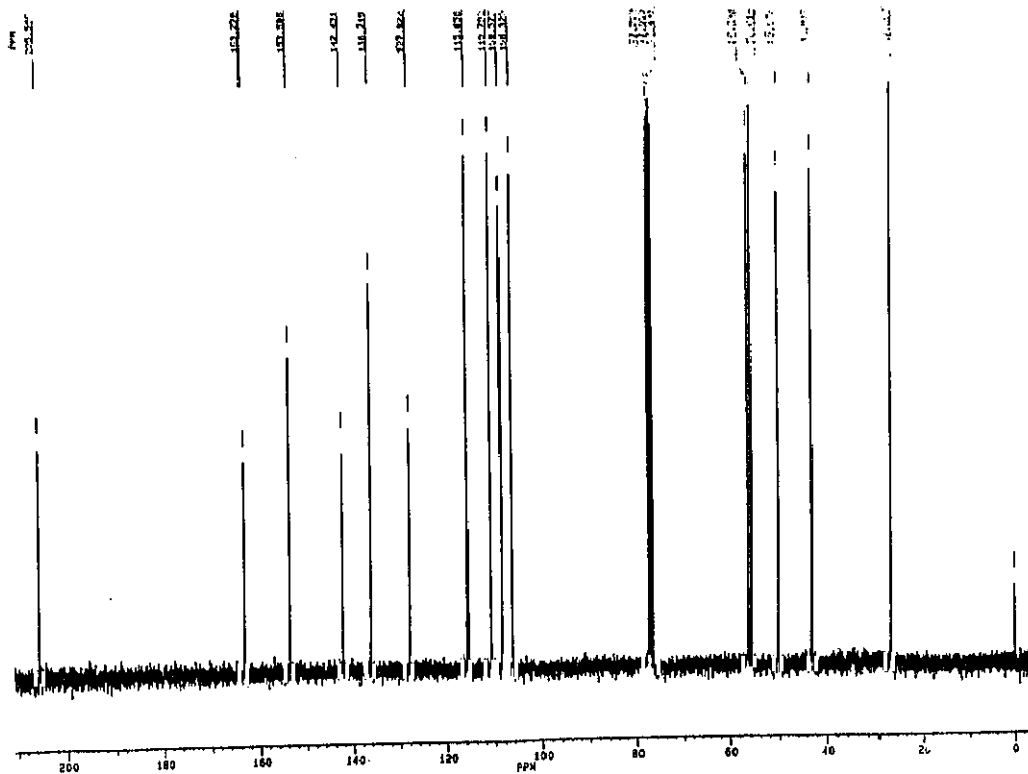
6 - ESPECTROS.




33

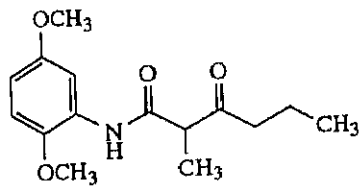



 PUFF 1.100
 DATE 10-11-93
 SF 250.133
 SV 250.0
 OI 4351.814
 SI 32788
 TO 32788
 SW 5000.000
 HZ/PT .305
 PH 7.0
 PD 0.0
 AB 3.277
 RG 2
 MS 18
 TE 297
 FM 8300
 G2 2714.439
 DP 63L PD
 LB .300
 GB 0.0
 CT 35.00
 CY 20.00
 FI 10.101P
 F2 -240P
 HZ/CM 73.905
 PPM/CM -295
 SR 2848.80

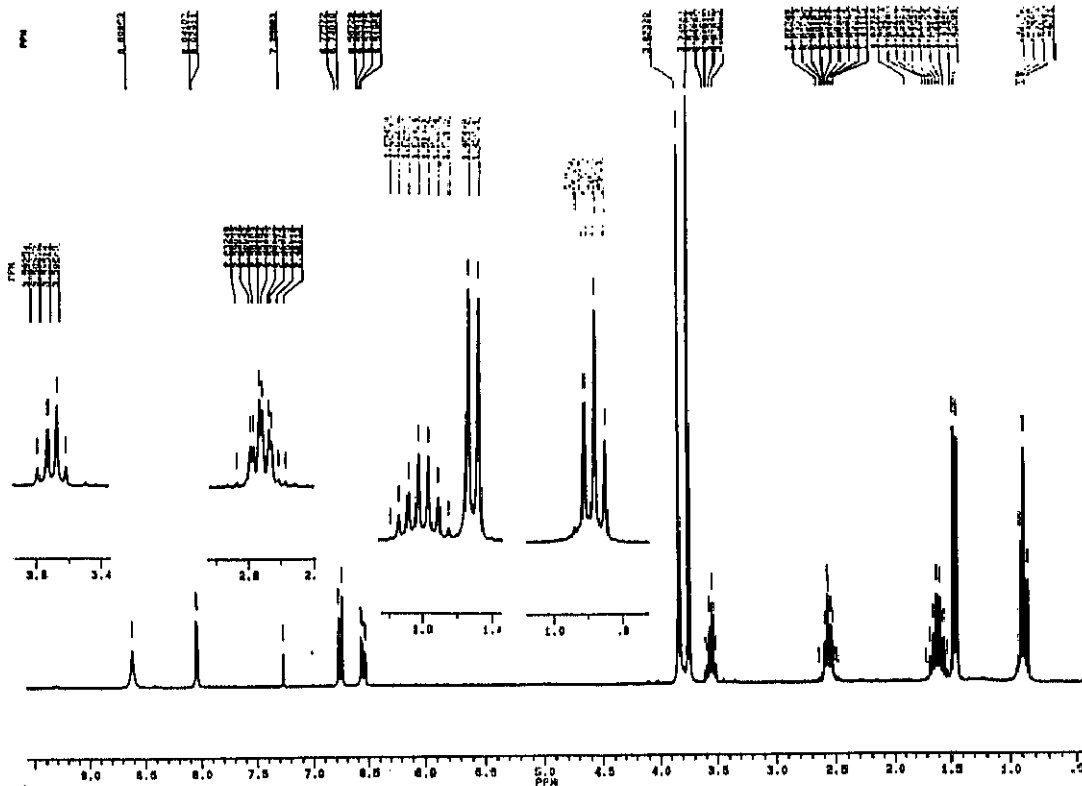




 AA1509.208
 DATE 10-11-93
 SF 62.896
 SV 82.0
 OI 3256.997
 SI 85336
 TO 45336
 SW 5825.000
 HZ/PT .477
 PH 2.8
 PD 2.000
 AB 2.087
 RG 400
 MS 229
 TE 287
 FM 19800
 G2 3871.265
 DP 17M CPD
 LB 1.000
 GB 0.0
 CT 35.00
 CY 20.00
 FI 210.781P
 F2 -1.161P
 HZ/CM 384.994
 PPM/CM -4036.53

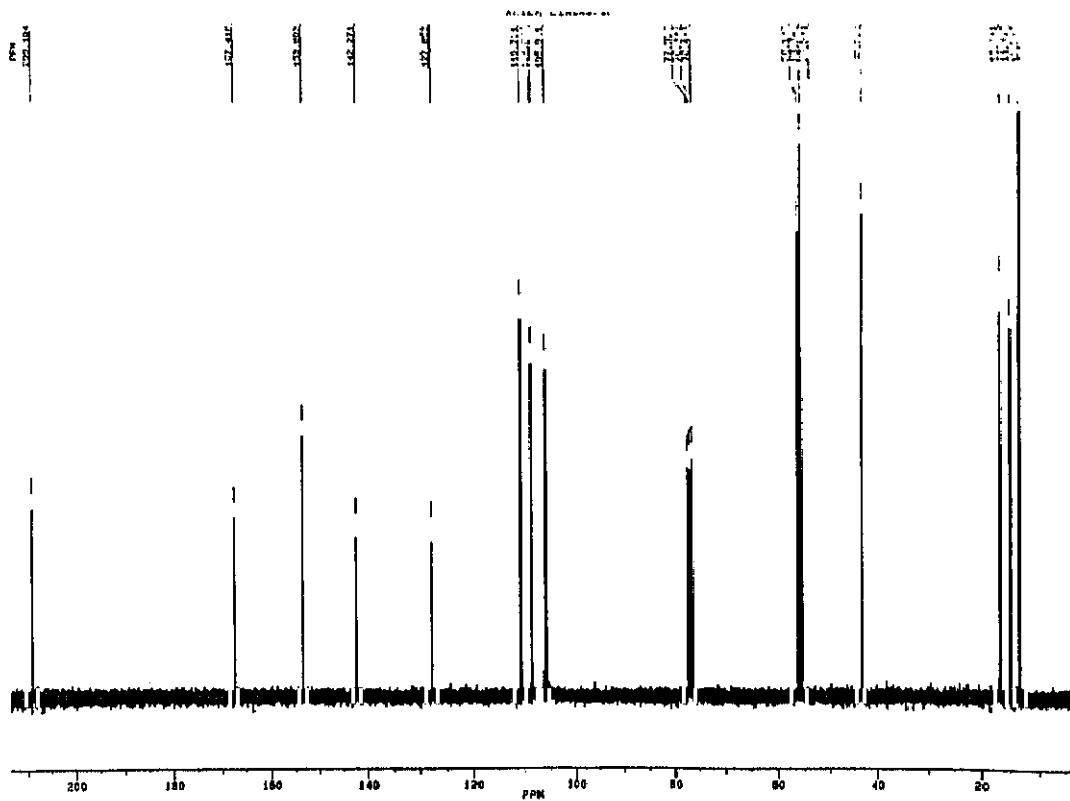
6 - ESPECTROS.




34

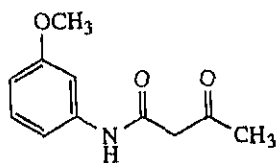



 A11408.122
 DATE 18-2-94
 SF 250.138
 SY 200.0
 SI 2311.814
 TO 3278
 SE 3278
 SM 5000.000
 HZ/P1 .308
 PH 7.0
 PD 2.277
 AS 1.8
 MS 287
 FN 8300
 OZ 2714.498
 CP 8M. PC
 LB 0.308
 GB 0.0
 CY 35.00
 CK 20.00
 WY 8.183P
 WZ 4.19P
 HZ/CH 85.331
 PPM/CH 1.1
 SR 2884.43

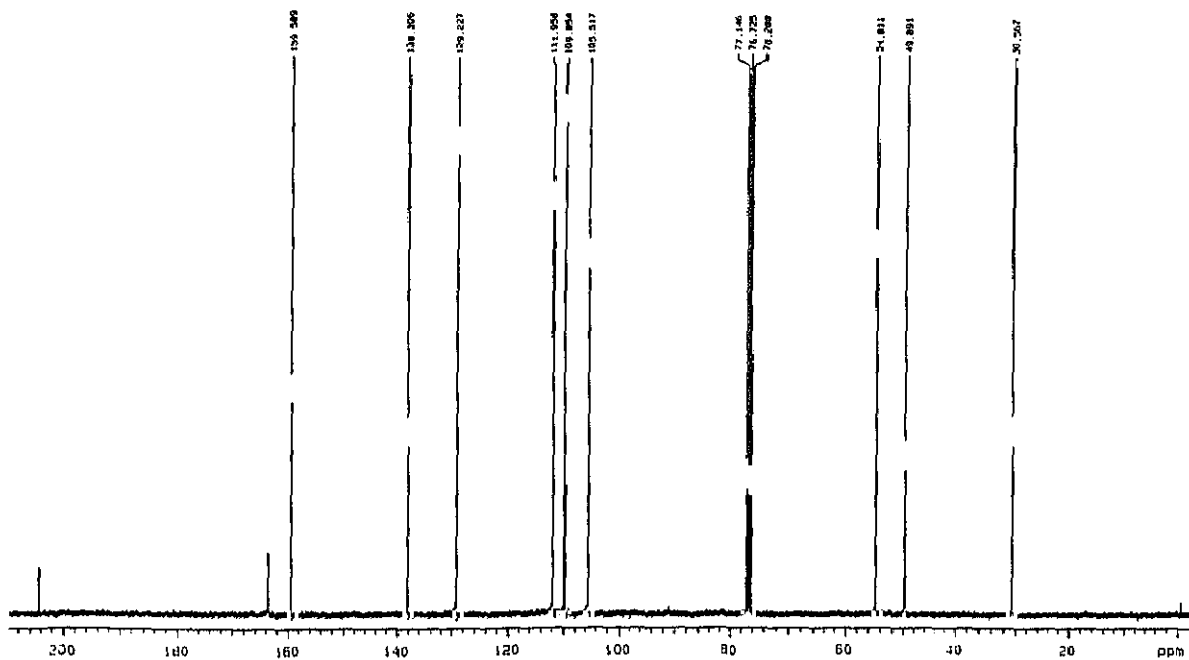
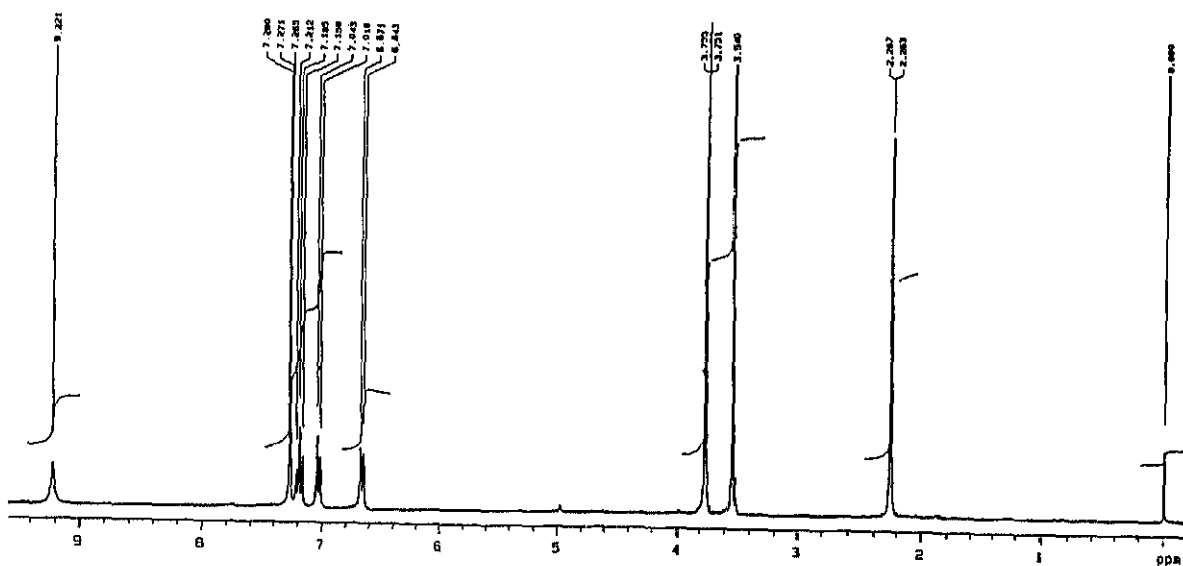



 CMCL3.005
 DATE 18-2-94
 SF 82.886
 SY 62.0
 SI 2288.907
 TO 6538
 SE 6538
 SM 10000.000
 HZ/P1 .477
 PH 3.8
 PD 2.000
 AS 1.087
 MS 400
 WY 305
 WZ 297
 FN 19600
 OZ 3671.265
 CP 17H CPD
 LB 0.300
 GB 0.0
 CY 35.00
 CK 30.00
 WY 213.283P
 WZ 7.211P
 HZ/CH 378.481
 PPM/CH 6.018
 SR -4055.97

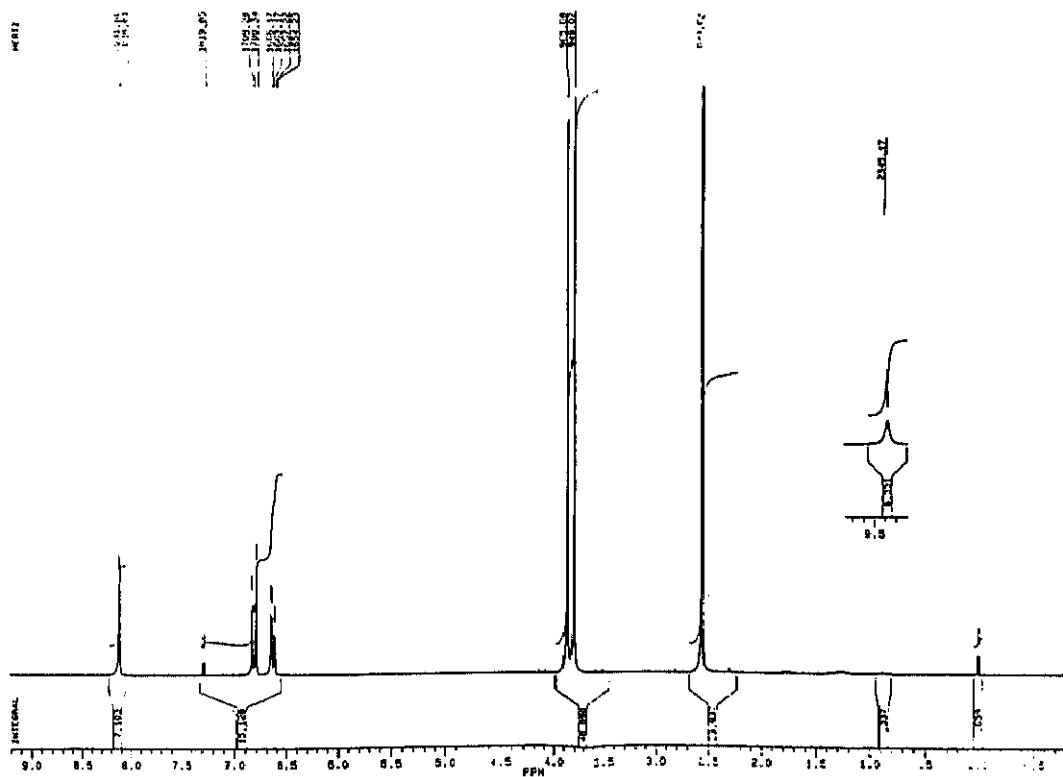
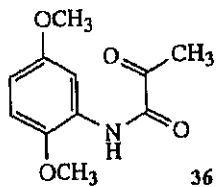
6 - ESPECTROS.



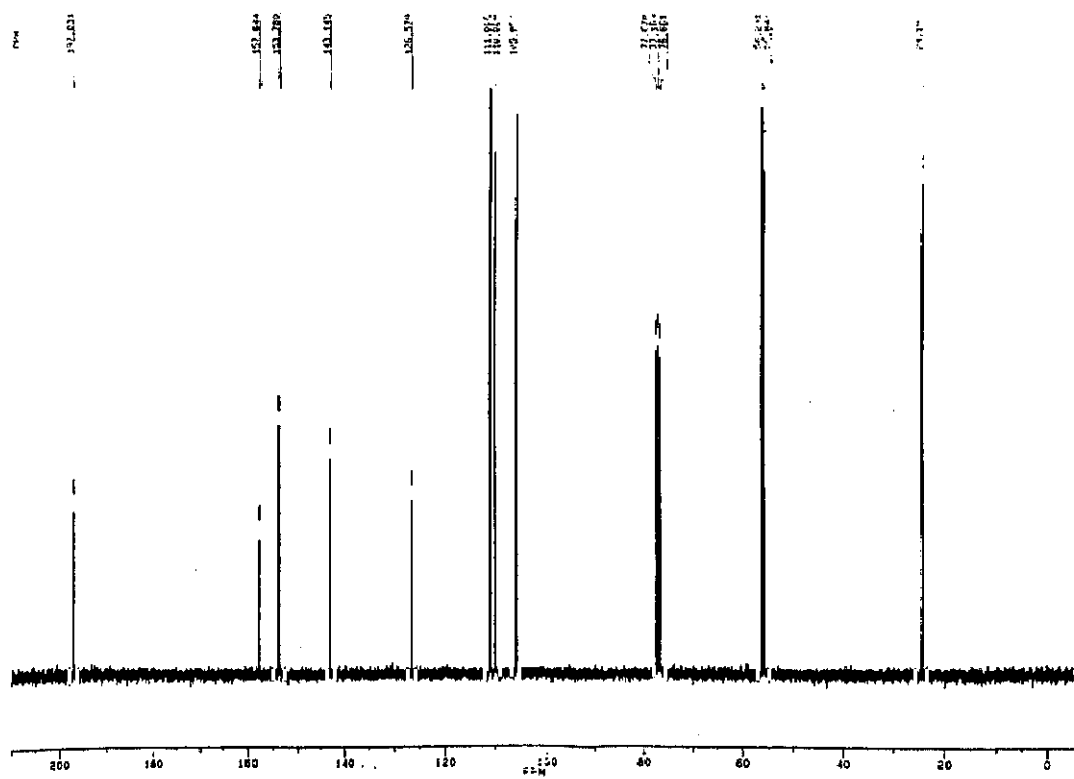
35



6 - ESPECTROS.

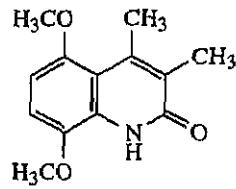


~~BLUMER~~
 AA1205.110
 AU PROG:
 X02 AU
 DATE 13-7-93
 SF 250.133
 SY 250.0
 OI 2411.814
 CI 32788
 TD 32788
 SW 1000.000
 HZ/PT .300
 FM 0.0
 RD 0.0
 AG 3.277
 RC 10
 NS 14
 TE 287
 FW 8300
 OZ 2712.499
 UP 83L PG
 LB .300
 SB 0.0
 CB 0.0
 CX 33.00
 CY 20.00
 FZ 8.000P
 PZ -1.000P
 HZ/CM 71.281
 PZ/CM 6.143
 SR 2450.02

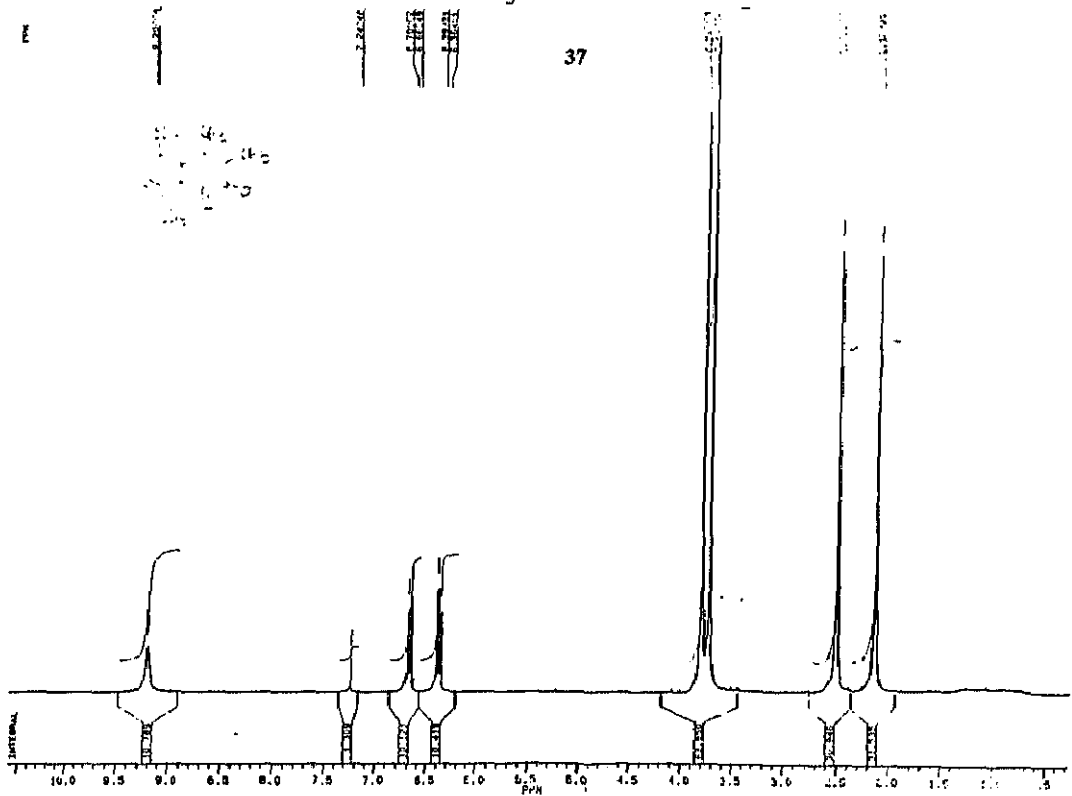


~~BLUMER~~
 AA1215.110
 AU PROG:
 X02 AU
 DATE 13-7-93
 SF 82.886
 SY 82.0
 OI 2180.997
 CI 60336
 TD 60336
 SW 4025.000
 HZ/PT .477
 FM 0.0
 RD 0.0
 AG 2.097
 RC 100
 NS 12
 TE 287
 FW 19600
 OZ 3871.265
 UP 174 CO
 LB .800
 SB 0.0
 CB 0.0
 CX 33.00
 CY 20.00
 FZ 210.000P
 PZ -4.000P
 HZ/CM 388.381
 PZ/CM 6.143
 SR -4050.53

6 - ESPECTROS.

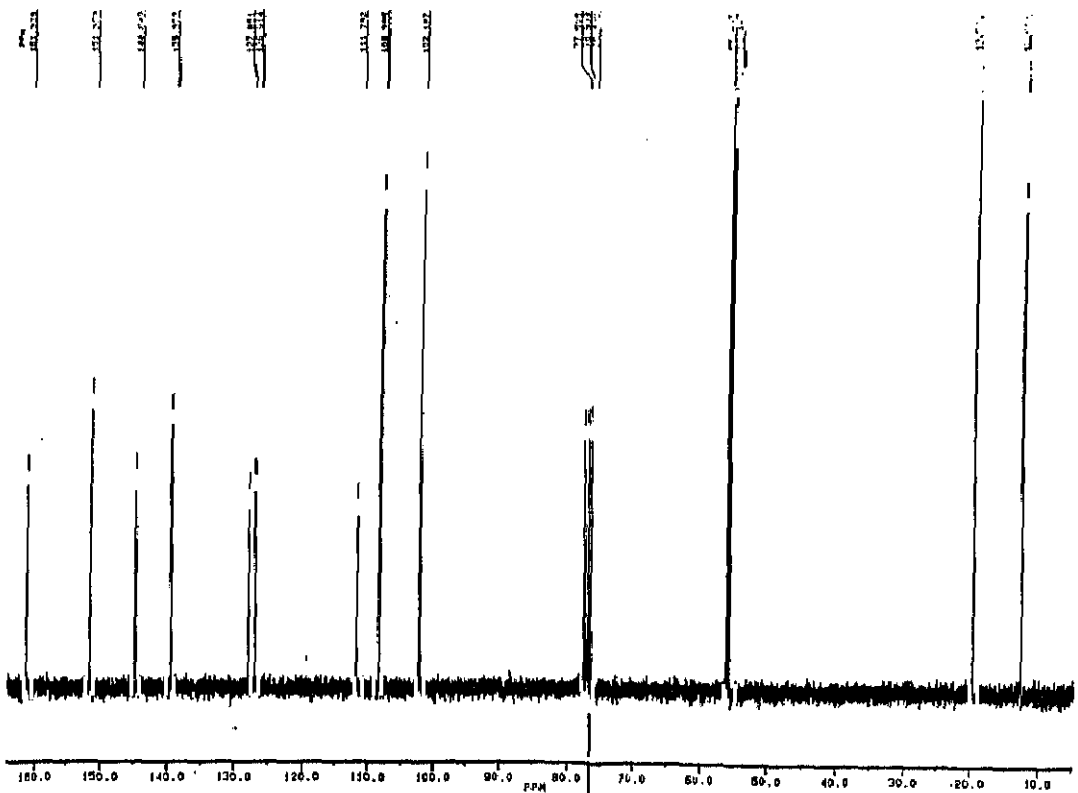


37



BIOLOG

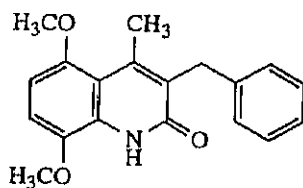
K03103.14U
DATE 2-7-93
SF 250.133
SY 250.0
DI 431.814
SI 1.7768
TO 12788
SW 3000.000
HZ/PT .303
PM 7.0
RD 0.0
AD 3.277
NS 2
MS 16
TE 297
FM 8300
DZ 2714.498
DP 631.70
LB 0.300
GB 0.0
CY 35.00
FI 184.438P
F2 4.638P
HZ/CH 73.723
PPM/CH 735
SR 2859.13



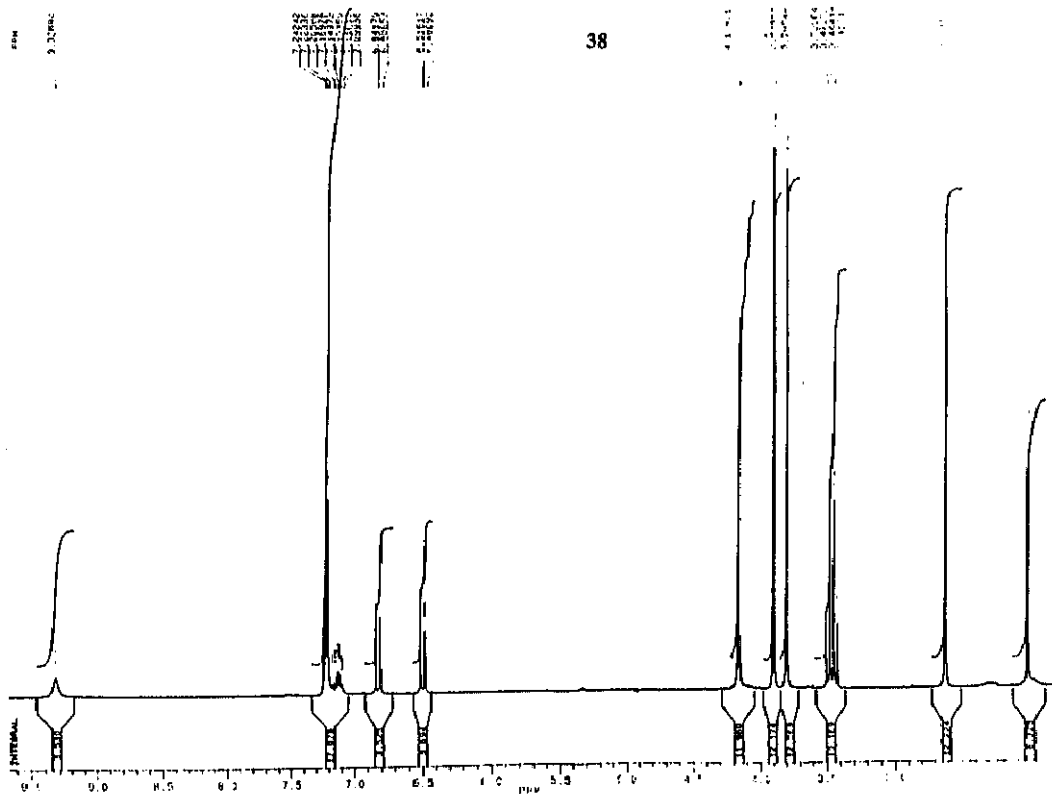
BIOLOG

K03103.114
DATE 2-7-93
SF 62.896
SY 62.0
DI 268.997
SI 25536
TO 65536
SW 15075.000
HZ/PT .477
PM 2.6
RD 3.000
AD 2.097
NS 163
MS 297
FM 19500
DZ 3871.285
DP 171.000
LB 0.300
GB 0.0
CY 35.00
FI 184.438P
F2 4.638P
HZ/CH 187.185
PPM/CH 4.566
SR -4033.58

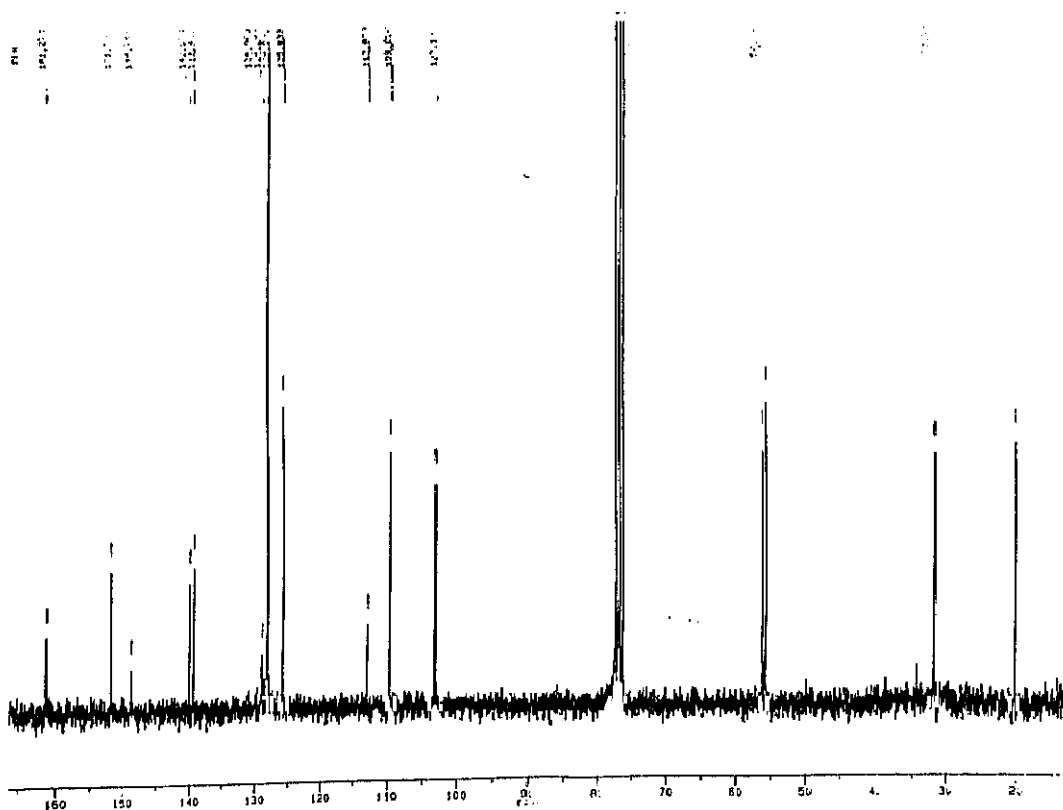
6 - ESPECTROS.



38



DATE 15-9-94
 SF 250.133
 ST 250.0
 SI 4311.614
 SL 32768
 TD 32768
 SM 5000.000
 HZ/PT .305
 PH 7.0
 RD 0.0
 AS 3.217
 RG 80
 NS 10
 TE 397
 FM 8300
 DZ 2714.498
 DP 63L PG
 LB 300
 SB 0
 CX 0
 SY 0
 FI 9.654P
 FZ 1.805P
 HZ/CH 06.100
 PPA/CM 224
 SR 2659.13

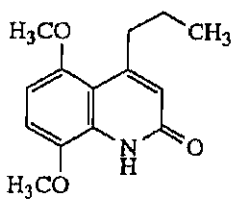


F22 1.00
 DATE 4-1-94
 SF 125.760
 ST 125.760
 SI 125.760
 SL 125.760
 TD 125.760
 SM 125.760
 HZ/PT 125.760
 FM 125.760
 RD 125.760
 AS 125.760
 NS 125.760
 TE 125.760
 FM 125.760
 DZ 125.760
 DP 125.760
 LB 125.760
 SB 125.760
 CX 125.760
 SY 125.760
 FI 125.760
 FZ 125.760
 HZ/CH 125.760
 PPA/CM 125.760
 SR 125.760

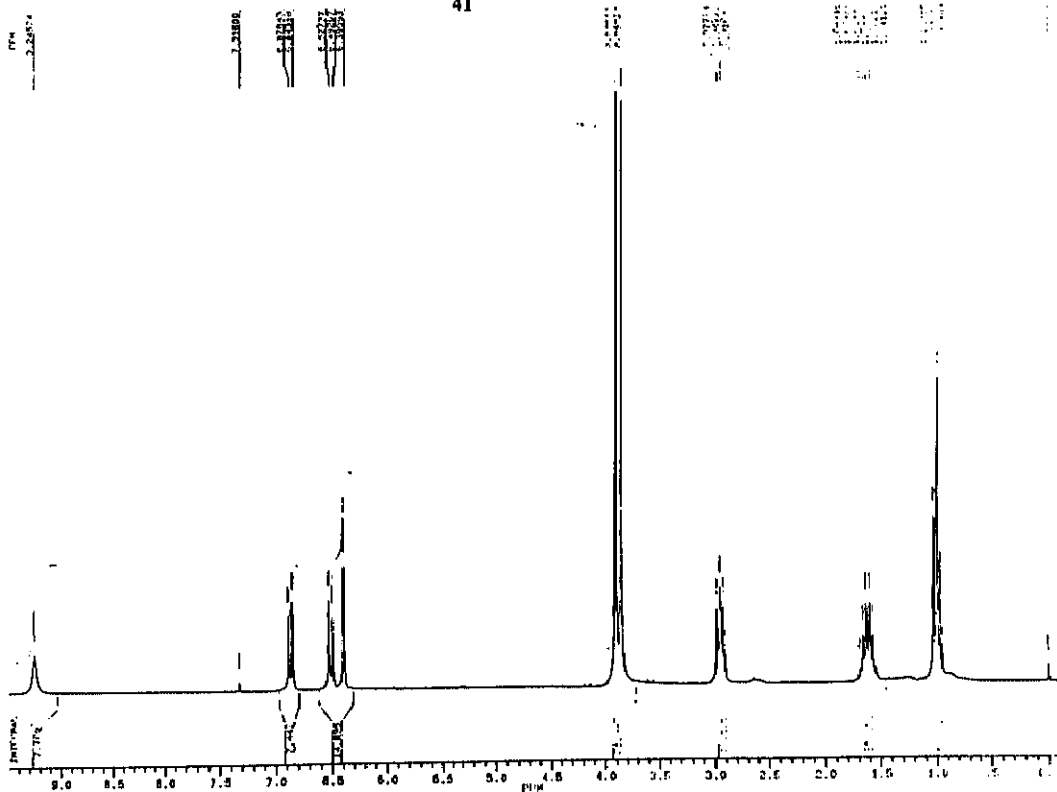
6 - ESPECTROS.

6 - ESPECTROS.

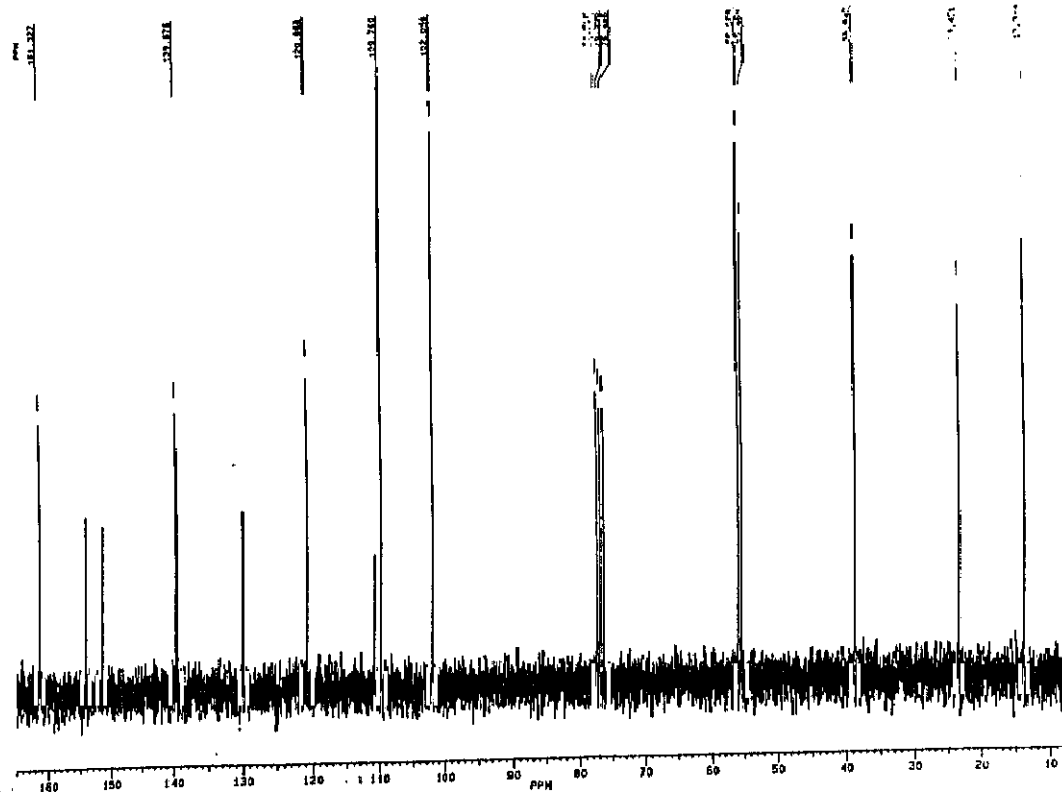
6 - ESPECTROS.



41

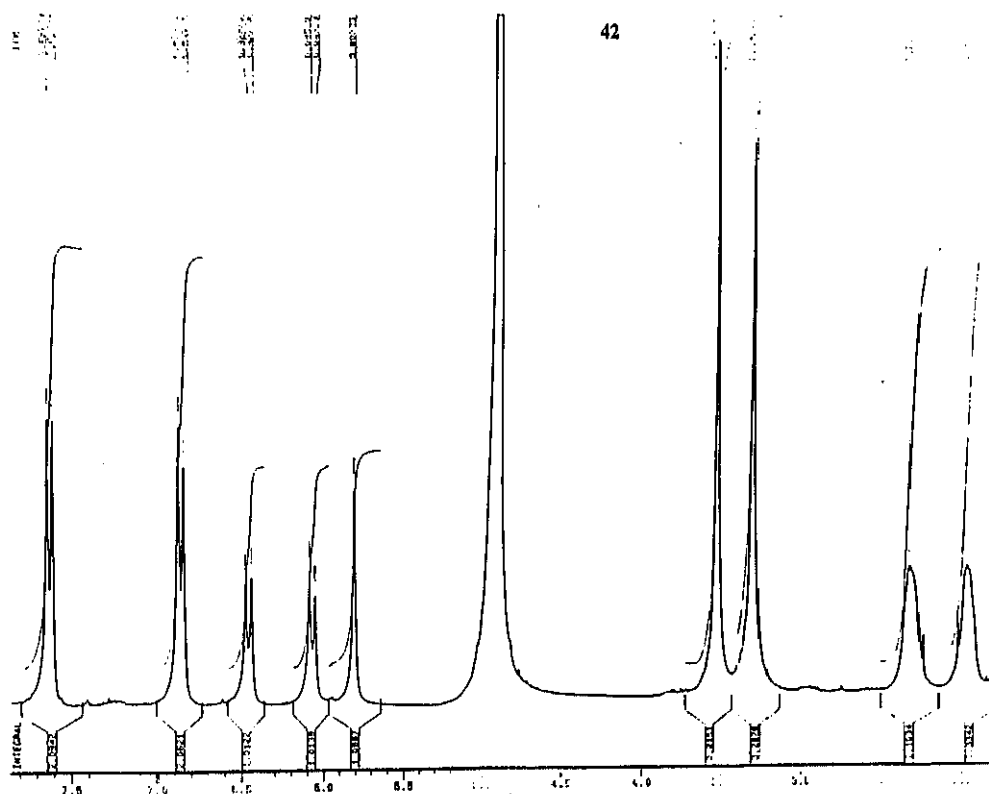
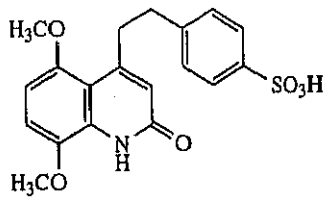


BRUKER
 AA 117-84
 DATE 10-01-83
 OF 000001
 F1 4.00
 F2 4.00
 F3 4.00
 F4 4.00
 F5 4.00
 F6 4.00
 F7 4.00
 F8 4.00
 F9 4.00
 F10 4.00
 F11 4.00
 F12 4.00
 F13 4.00
 F14 4.00
 F15 4.00
 F16 4.00
 F17 4.00
 F18 4.00
 F19 4.00
 F20 4.00
 F21 4.00
 F22 4.00
 F23 4.00
 F24 4.00
 F25 4.00
 F26 4.00
 F27 4.00
 F28 4.00
 F29 4.00
 F30 4.00
 F31 4.00
 F32 4.00
 F33 4.00
 F34 4.00
 F35 4.00
 F36 4.00
 F37 4.00
 F38 4.00
 F39 4.00
 F40 4.00
 F41 4.00
 F42 4.00
 F43 4.00
 F44 4.00
 F45 4.00
 F46 4.00
 F47 4.00
 F48 4.00
 F49 4.00
 F50 4.00
 F51 4.00
 F52 4.00
 F53 4.00
 F54 4.00
 F55 4.00
 F56 4.00
 F57 4.00
 F58 4.00
 F59 4.00
 F60 4.00
 F61 4.00
 F62 4.00
 F63 4.00
 F64 4.00
 F65 4.00
 F66 4.00
 F67 4.00
 F68 4.00
 F69 4.00
 F70 4.00
 F71 4.00
 F72 4.00
 F73 4.00
 F74 4.00
 F75 4.00
 F76 4.00
 F77 4.00
 F78 4.00
 F79 4.00
 F80 4.00
 F81 4.00
 F82 4.00
 F83 4.00
 F84 4.00
 F85 4.00
 F86 4.00
 F87 4.00
 F88 4.00
 F89 4.00
 F90 4.00
 F91 4.00
 F92 4.00
 F93 4.00
 F94 4.00
 F95 4.00
 F96 4.00
 F97 4.00
 F98 4.00
 F99 4.00
 F100 4.00

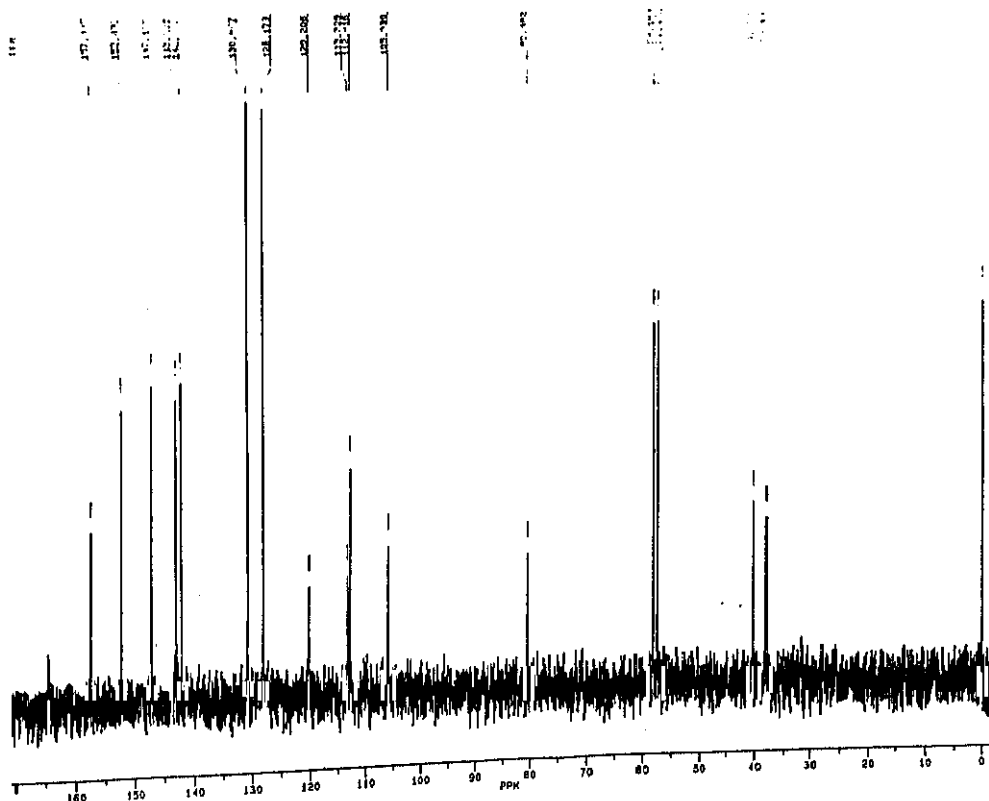


BRUKER
 AA 117-84
 DATE 10-01-83
 OF 000001
 F1 4.00
 F2 4.00
 F3 4.00
 F4 4.00
 F5 4.00
 F6 4.00
 F7 4.00
 F8 4.00
 F9 4.00
 F10 4.00
 F11 4.00
 F12 4.00
 F13 4.00
 F14 4.00
 F15 4.00
 F16 4.00
 F17 4.00
 F18 4.00
 F19 4.00
 F20 4.00
 F21 4.00
 F22 4.00
 F23 4.00
 F24 4.00
 F25 4.00
 F26 4.00
 F27 4.00
 F28 4.00
 F29 4.00
 F30 4.00
 F31 4.00
 F32 4.00
 F33 4.00
 F34 4.00
 F35 4.00
 F36 4.00
 F37 4.00
 F38 4.00
 F39 4.00
 F40 4.00
 F41 4.00
 F42 4.00
 F43 4.00
 F44 4.00
 F45 4.00
 F46 4.00
 F47 4.00
 F48 4.00
 F49 4.00
 F50 4.00
 F51 4.00
 F52 4.00
 F53 4.00
 F54 4.00
 F55 4.00
 F56 4.00
 F57 4.00
 F58 4.00
 F59 4.00
 F60 4.00
 F61 4.00
 F62 4.00
 F63 4.00
 F64 4.00
 F65 4.00
 F66 4.00
 F67 4.00
 F68 4.00
 F69 4.00
 F70 4.00
 F71 4.00
 F72 4.00
 F73 4.00
 F74 4.00
 F75 4.00
 F76 4.00
 F77 4.00
 F78 4.00
 F79 4.00
 F80 4.00
 F81 4.00
 F82 4.00
 F83 4.00
 F84 4.00
 F85 4.00
 F86 4.00
 F87 4.00
 F88 4.00
 F89 4.00
 F90 4.00
 F91 4.00
 F92 4.00
 F93 4.00
 F94 4.00
 F95 4.00
 F96 4.00
 F97 4.00
 F98 4.00
 F99 4.00
 F100 4.00

6 - ESPECTROS.



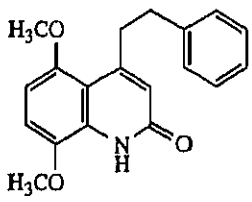
BRUKER
 AX1200-144
 DATE 10-09-93
 PP 276 133
 SY 250.0
 OI 248 579
 EI 3278
 ID 3278
 SM 2001.608
 H₁/P₁ .395
 PW 2.0
 PD 0.0
 AQ 3.277
 AC
 HB 10
 TE 297
 FM 2300
 OZ 2714.499
 DP 631.00
 LB 300
 GB 0.0
 CE 25.00
 CF 40.00
 FI 2.000
 FL 1.785P
 HZ/CH 43.413
 PPM/CH 114
 SM 3437.71



6 - ESPECTROS.

4.77
4.65
4.34

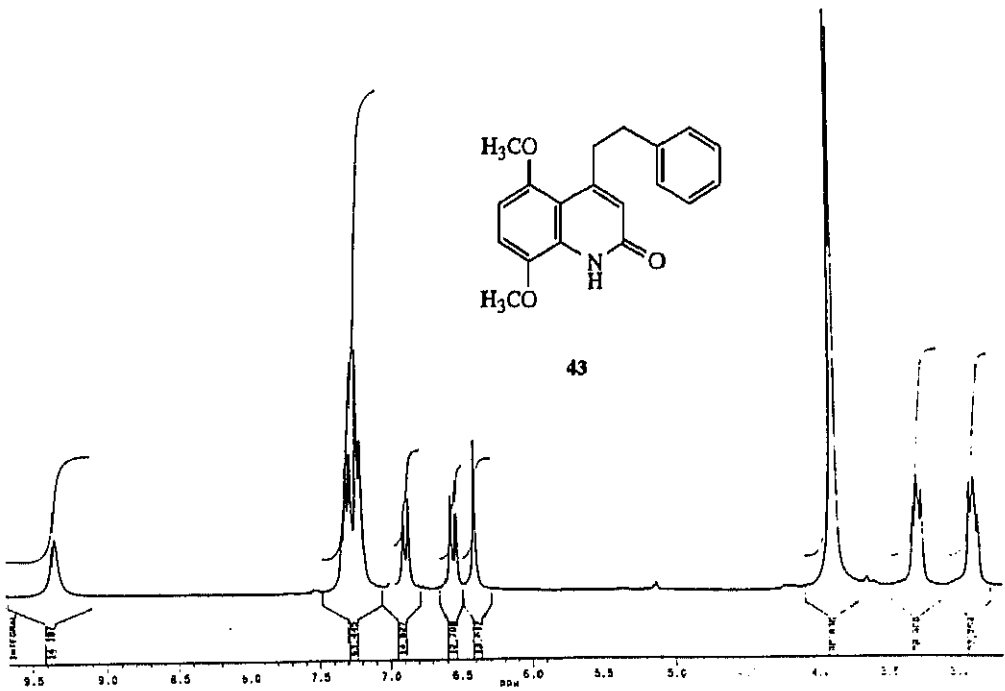
7.81
7.78
7.75
7.72
7.69
7.66
7.63
7.60
7.57
7.54
7.51
7.48
7.45
7.42
7.39
7.36
7.33
7.30
7.27
7.24
7.21
7.18
7.15
7.12
7.09
7.06
7.03
7.00
6.97
6.94
6.91
6.88
6.85
6.82
6.79
6.76
6.73
6.70
6.67
6.64
6.61
6.58
6.55
6.52
6.49
6.46
6.43
6.40
6.37
6.34
6.31
6.28
6.25
6.22
6.19
6.16
6.13
6.10
6.07
6.04
6.01
5.98
5.95
5.92
5.89
5.86
5.83
5.80
5.77
5.74
5.71
5.68
5.65
5.62
5.59
5.56
5.53
5.50
5.47
5.44
5.41
5.38
5.35
5.32
5.29
5.26
5.23
5.20
5.17
5.14
5.11
5.08
5.05
5.02
4.99
4.96
4.93
4.90
4.87
4.84
4.81
4.78
4.75
4.72
4.69
4.66
4.63
4.60
4.57
4.54
4.51
4.48
4.45
4.42
4.39
4.36
4.33
4.30
4.27
4.24
4.21
4.18
4.15
4.12
4.09
4.06
4.03
4.00
3.97
3.94
3.91
3.88
3.85
3.82
3.79
3.76
3.73
3.70
3.67
3.64
3.61
3.58
3.55
3.52
3.49
3.46
3.43
3.40
3.37
3.34
3.31
3.28
3.25
3.22
3.19
3.16
3.13
3.10
3.07
3.04
3.01
2.98
2.95
2.92
2.89
2.86
2.83
2.80
2.77
2.74
2.71
2.68
2.65
2.62
2.59
2.56
2.53
2.50
2.47
2.44
2.41
2.38
2.35
2.32
2.29
2.26
2.23
2.20
2.17
2.14
2.11
2.08
2.05
2.02
1.99
1.96
1.93
1.90
1.87
1.84
1.81
1.78
1.75
1.72
1.69
1.66
1.63
1.60
1.57
1.54
1.51
1.48
1.45
1.42
1.39
1.36
1.33
1.30
1.27
1.24
1.21
1.18
1.15
1.12
1.09
1.06
1.03
1.00
0.97
0.94
0.91
0.88
0.85
0.82
0.79
0.76
0.73
0.70
0.67
0.64
0.61
0.58
0.55
0.52
0.49
0.46
0.43
0.40
0.37
0.34
0.31
0.28
0.25
0.22
0.19
0.16
0.13
0.10
0.07
0.04
0.01
0.00



43



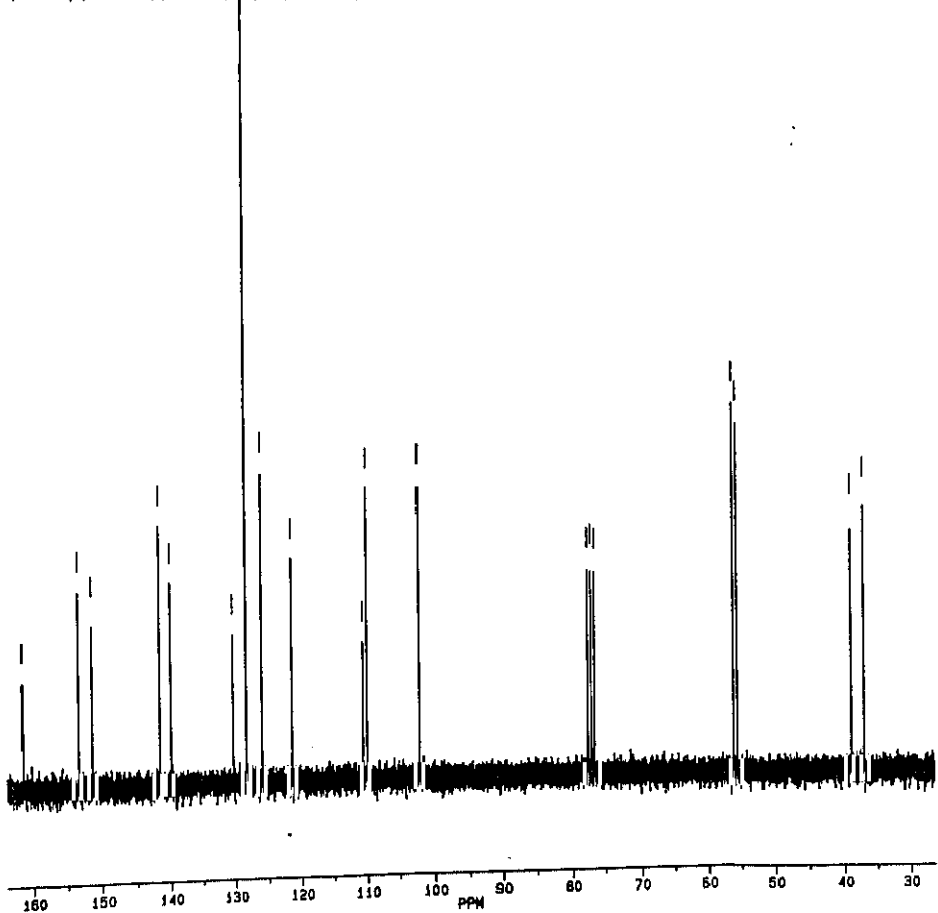
DATE 20-9-93
 SF 400.135
 SI 400.135
 FI 32783
 TD 3174
 SW 1000.000
 HZ/PT 305
 PH 7.0
 RL 0.0
 AC 1.277
 NS 297
 TE 297
 FM 4300
 OZ 214.499
 OF 81.40
 LB 0.100
 GB 0.0
 CC 12.00
 CY 25.00
 F1 9.888P
 F2 1.888P
 HZ/CM 40.918
 PPM/CM 200
 SR 2853.99



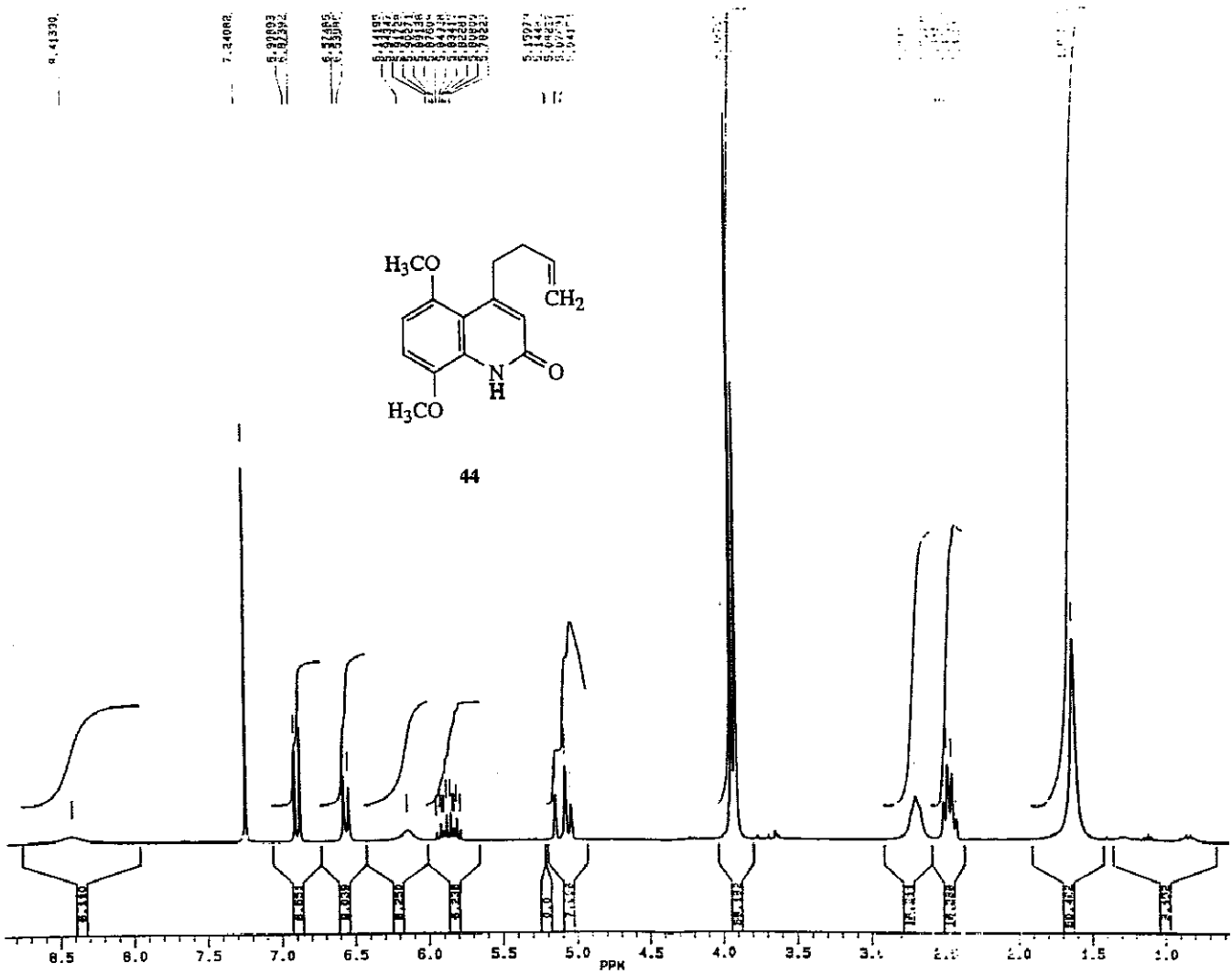
161.341
 153.245
 151.262
 144.165
 143.165
 138.557
 138.477
 138.477
 125.808
 121.367
 119.877
 119.877
 102.148
 77.413
 77.413
 77.413
 58.416
 38.892
 38.352
 38.352
 38.352



DATE 20-9-93
 SF 62.896
 SI 62.0
 O1 2288.997
 SI 85336
 TD 85336
 SW 15625.000
 HZ/PT 477
 PH 2.8
 RD 2.000
 AQ 2.037
 RG 400
 NS 187
 TE 297
 FM 19500
 OZ 3871.285
 DP 17H CPD
 LB 0.0
 GB 0.0
 CX 25.00
 CY 0.0
 F1 163.628P
 F2 26.379P
 HZ/CM 345.287
 PPM/CM 5.490
 SR -4032.64



6 - ESPECTROS.



BRUKER

AA240C.102
DATE 25-10-94

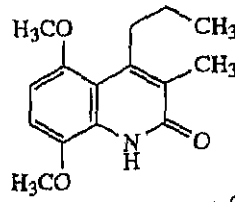
SF 250.135
CY 200.0
Q1 4511.814
SI 32768
TO 32768
SW 5000.000
HZ/FT .305

PW 7.0
RL 0.0
AS 2.277
RZ 156
NS 120
TE 237

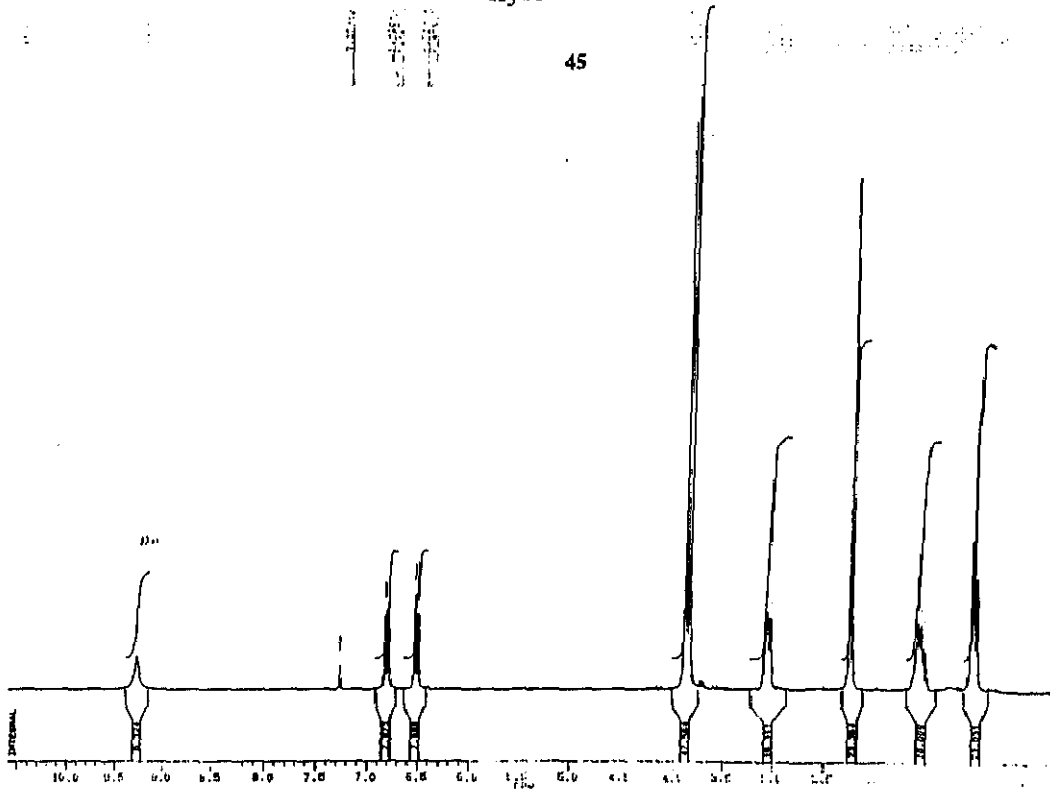
FW 6300
D2 2714.499
DF ESL P0


LB .300
GB 0.0
CX 25.00
CY 20.00
F1 6.958P
F2 .577P
HZ/CH 53.893
PPM/CH .239
SR 2859.13

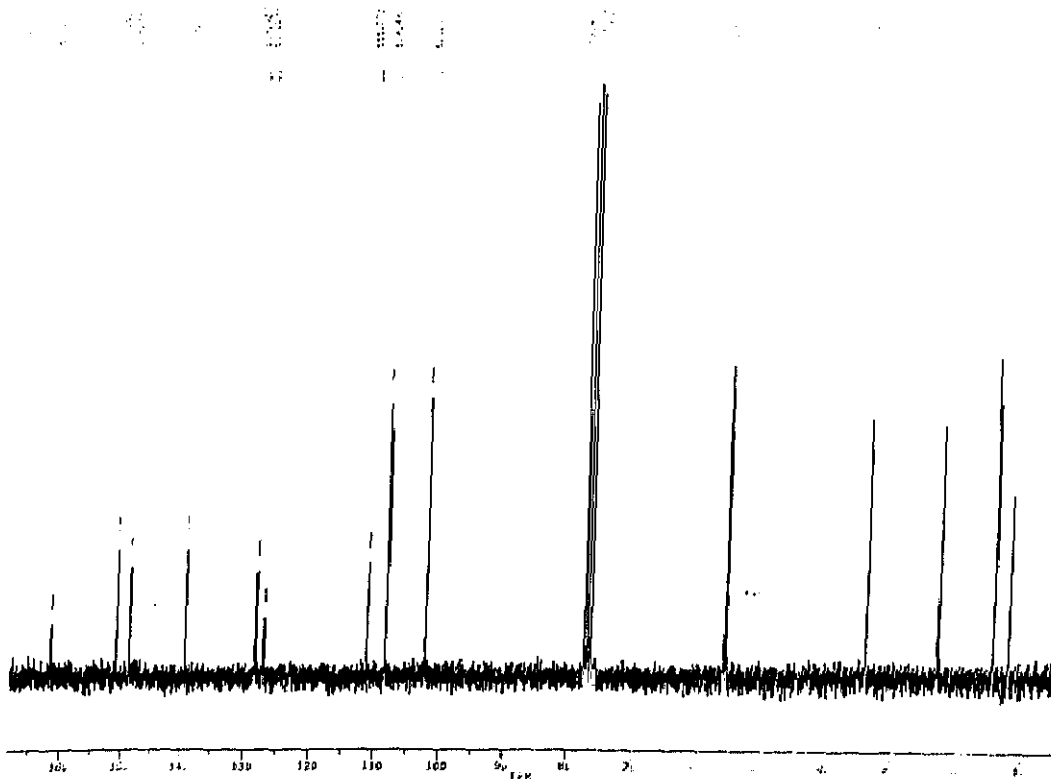
6 - ESPECTROS.




45




 A0217.141
 DATE 3-3-94
 SF 250.133
 OI 1511.014
 TO 12788
 SW 5000.500
 HZ/P1 .305
 PW 7.9
 RO 5.2
 AG 5.277
 RB 1
 TE 259
 F1 8800
 G1 3712.499
 OP 63C P0
 LB 300
 BB 0.0
 CY 20.00
 F1 10.588p
 F2 7.05
 HZ/CH 75.722
 PPM/CH 2.05
 SA 2650.94



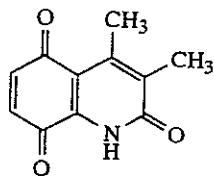

 A0217.141
 DATE 3-3-94
 SF 52.896
 SW 82.0
 OI 2288.997
 SE 65338
 TO 65338
 SW 15425.000
 HZ/P1 .477
 PW 3.8
 RO 2.000
 AG 2.097
 RB 400
 TE 150
 F1 8400
 G1 3971.285
 OP 17N CPD
 LB 1.000
 BB 0.0
 CY 35.00
 F1 188.120p
 F2 5.108p
 HZ/CH 292.655
 PPM/CH 4.658
 SA -4038.93

6 - ESPECTROS.

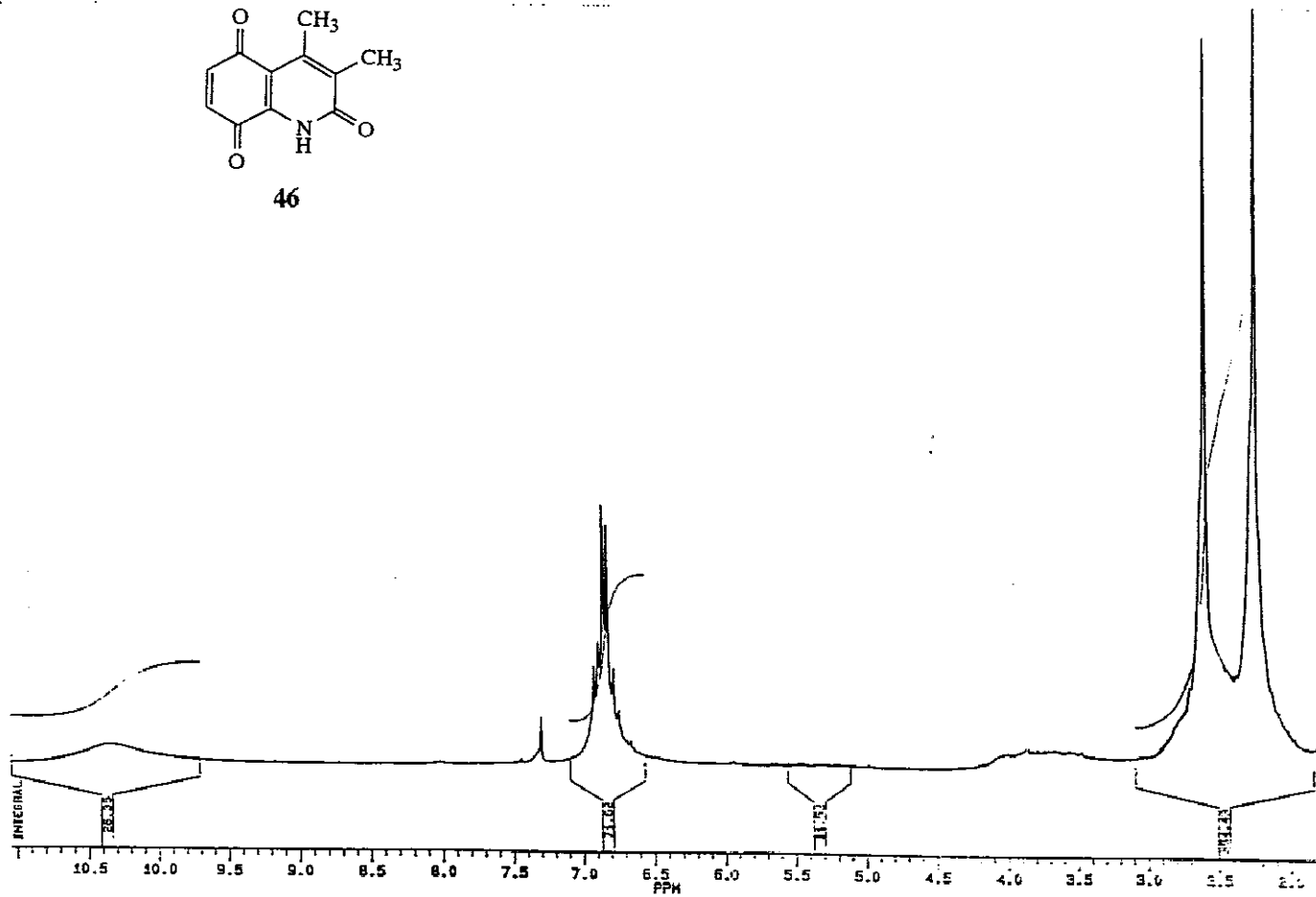
1.1K
15.0319

10.3524

7.4807
7.2893
7.2678
6.8899
6.8877
6.8855
6.7708
6.7480



46



~~SECRET~~

DATE 7-7-68

RF 25.133
 QY 25.1
 Q1 4511.214
 Q2 22702
 TD 22702
 SM 2000.000
 HZ/PT 1.000

PW 7.0
 PD 0.0
 AG 1.277
 RR 4
 NS 10
 TE 237

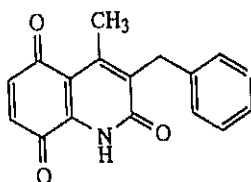
FM 2300
 DC 2714.459
 DP 251.70

LB .300
 GB 0.0
 CX 20.00
 CY 20.00
 F1 11.053P
 F2 1.811P
 HZ/CH 65.327
 PPM/CM 1.264
 SR 2544.35

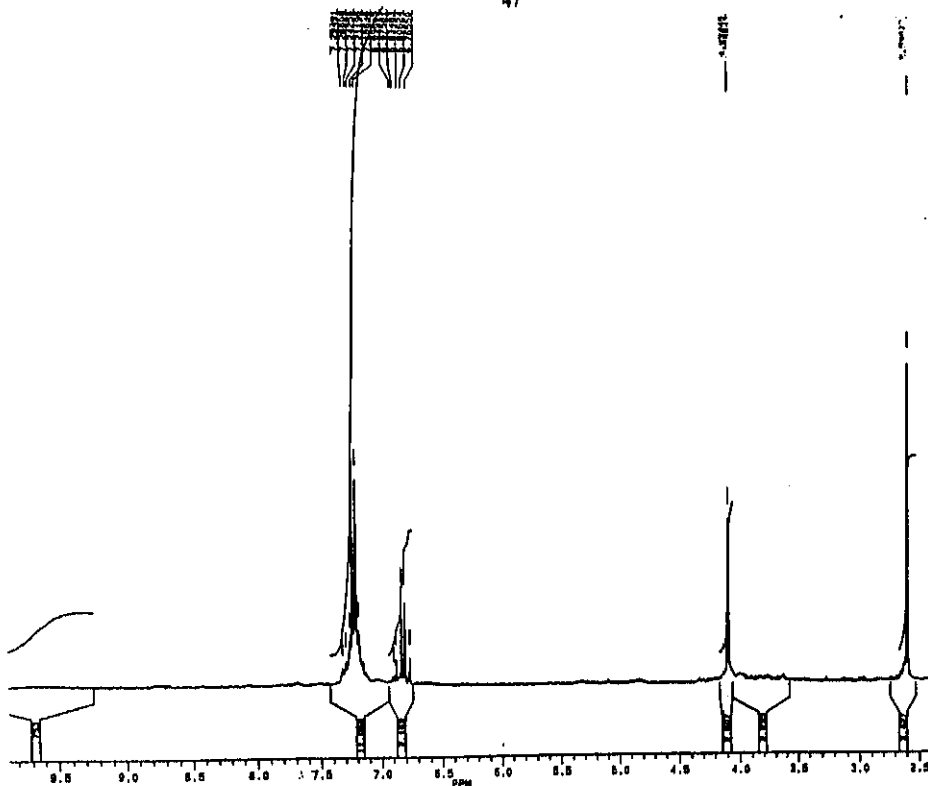
447


Spectros.

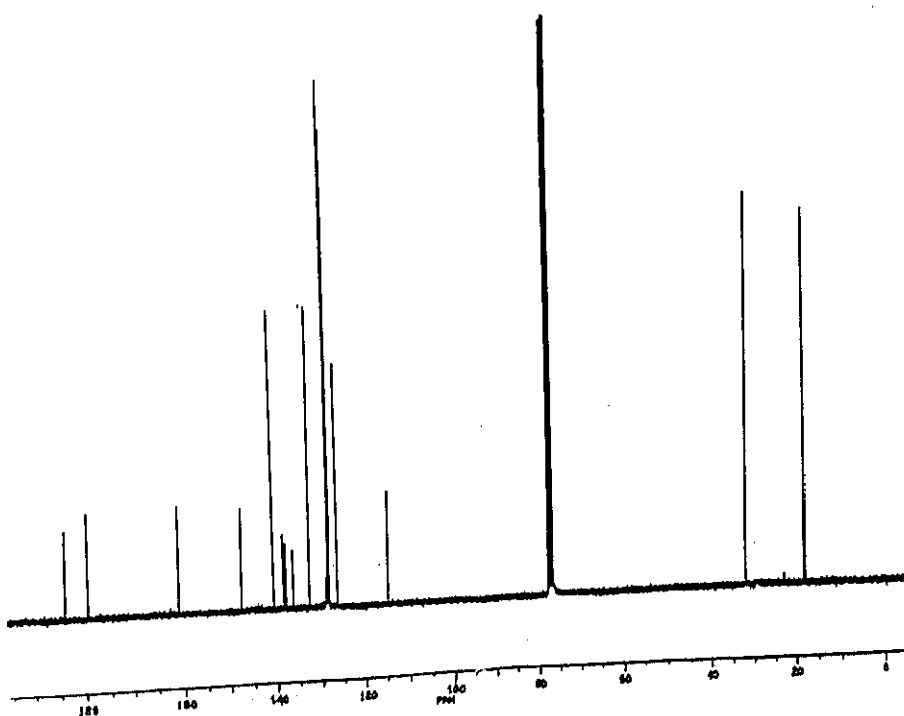
6 - ESPECTROS.



47




 P2114CAR.100
 DATE 12-10-84
 RF 250.133
 CT 250.0
 CI 111.414
 SI 12724
 F1 12728
 SN 18
 SM 5000.000
 NL/PT .308
 PH 2.0
 PD 0.0
 AD 2.277
 AB 20
 RE 18
 TE 287
 F1 1960
 Q2 1711.280
 DP 17M 00
 LB .200
 SB 0.0
 CT 20.00
 CY 10.00
 F1 210.00AP
 F2 -4.58AP
 XZ/CM 58.233
 PPM/CM 220
 SA 2880.12




 A1108.124
 AU PROG
 DATE 12-10-84
 RF 82.000
 CT 82.0
 CI 2284.897
 SI 8238
 F1 8238
 SN 18428.000
 NL/PT .477
 PH 0.0
 PD 0.0
 AD 2.287
 AB 20
 RE 18
 TE 287
 F1 1960
 Q2 1711.280
 DP 17M 00
 LB .500
 SB 0.0
 CT 20.00
 CY 10.00
 F1 210.00AP
 F2 -4.58AP
 XZ/CM 305.281
 PPM/CM 8.113
 SA -4050.52

6 - ESPECTROS.

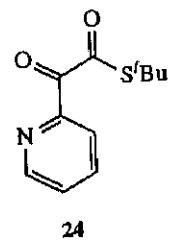
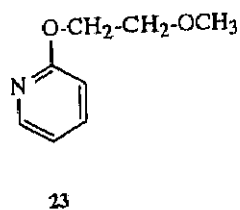
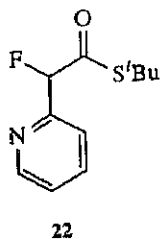
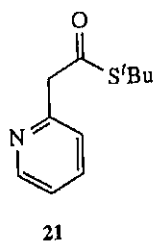
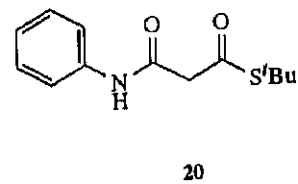
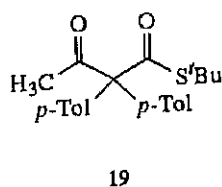
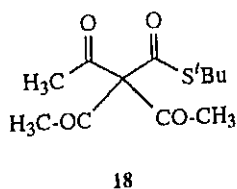
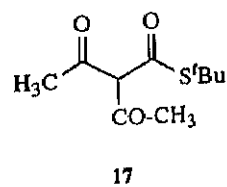
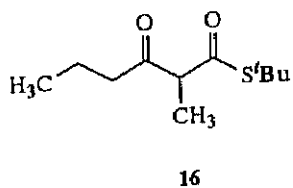
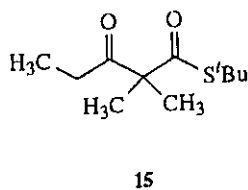
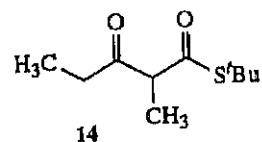
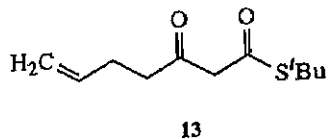
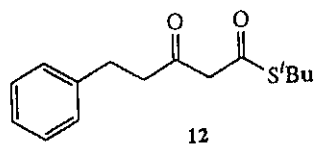
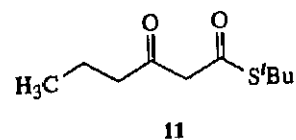
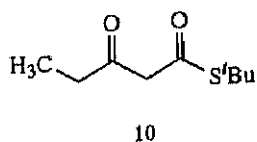
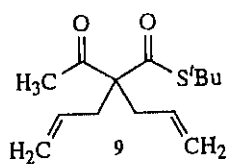
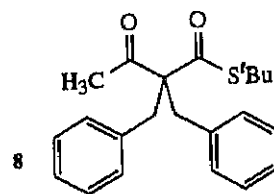
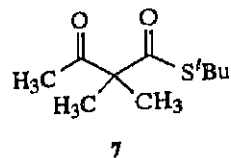
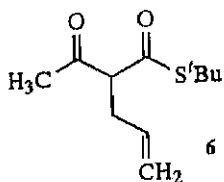
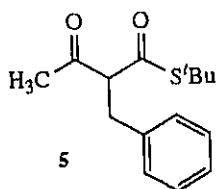
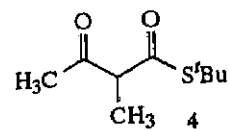
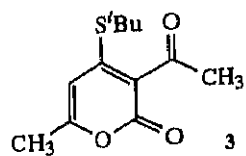
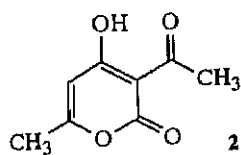
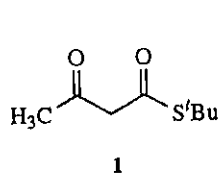
7- CONCLUSIONES.

- 1.- Se ha mejorado la síntesis del acetotioacetato de *S-terc*butilo descrita en la bibliografía, y se ha realizado un estudio de la reactividad del mono y dianión de este compuesto con distintos tipos de agentes electrófilos, observándose que la introducción en posición 2 de sustituyentes que aumentan la acidez del segundo protón de dicha posición, como grupos aromáticos o aceptores electrónicos, favorece las reacciones de disustitución.
- 2.- Se ha puesto a punto la obtención de β -oxoanilidas en condiciones suaves por tratamiento de β -oxotioésteres con 2,5-dimetoxianilina en presencia de trifluoroacetato de plata. Se ha observado que las β -oxoanilidas sustituidas en posición 2 se descomponen en un proceso de desacetilación oxidativa, dando lugar a α -oxoanilidas. Este proceso se ve favorecido por la temperatura y la presencia de cationes en el medio, como plata o cobre.
- 3.- Se ha puesto a punto la ciclación de las β -oxoanilidas a carbostirilos en presencia de distintos medios ácidos así como la posterior oxidación de éstos a sistemas de carbostirilquinona, obteniéndose óptimos rendimientos en ambos pasos.
- 4.- Se ha estudiado la reactividad del triacetato de *p*-tolilplomo frente a distintos tipos de amidas, estableciéndose las condiciones de reacción que permiten la *N*-arilación con excelentes rendimientos. En sustratos que presentan también grupos amino, la reacción se dirige quimioselectivamente hacia éstos, salvo en el caso de la arilación de sulfonamidas en medio básico. En la arilación de β -oxoanilidas, la reacción se dirige exclusivamente al carbono 2

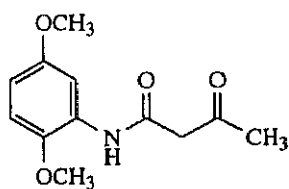
Conclusiones.

- 5.- Se ha estudiado la arilación de sistemas de carbostirilo con grupos metoxilo en posiciones C₅ y C₈ observándose la aparición de productos C₃ arilados junto con los de *N*-arilación.
- 6.- Se han extendido los resultados anteriores a la arilación del nitrógeno heterocíclico de diversos azoles, una transformación sintética que tradicionalmente ha resultado difícil. En el caso de 5(6)-aminobencimidazoles, la reacción es también quimioselectiva sobre el nitrógeno amfínico.
- 7.- La reacción de tipo hetero Diels-Alder entre *N,N*-dimetilhidrazonas de aldehidos α,β -insaturados y carbostirilquinonas proporciona, derivados de 5,8-dihidro-1,8-diazaantraceno-2,9,10-triona cuando se parte de azadienos con sustituyentes en posición 4. Si se utilizan azadienos sustituidos únicamente en C₃, se obtienen los correspondientes derivados aromatizados. Si el azadieno presenta radicales en ambas posiciones se obtienen mezclas del derivado 5,8-dihidro junto con el producto de oxidación. En ocasiones se obtiene como producto secundario el de adición de dimetilamina a la posición 6 de la quinona de partida, cuya proporción puede controlarse modificando las condiciones experimentales. La reacción de Diels-Alder es regioselectiva, salvo en el caso de las *N*-arilcarbostirilquinonas.
- 8.- La aromatización de los derivados de 5,8-dihidro-1,8-diazaantraceno-2,9,10-triona de ha puesto a punto con excelentes rendimientos por tratamiento con agentes oxidantes suaves en medio neutro, como el óxido de manganeso, con hidróxido sódico al 10 % o bien por calentamiento en el seno de xileno a reflujo bajo una corriente de aire.

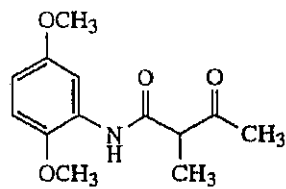
β-OXOTIOÉSTERES Y COMPUESTOS RELACIONADOS



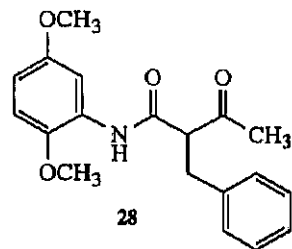
OXOANILIDAS



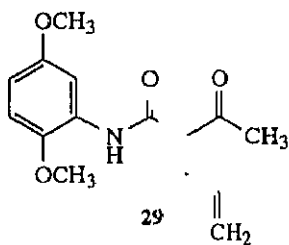
26



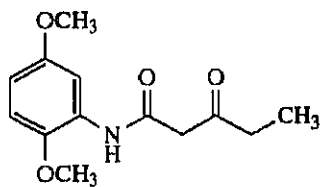
27



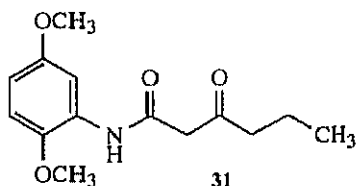
28



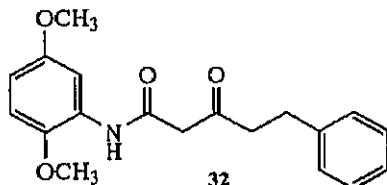
29



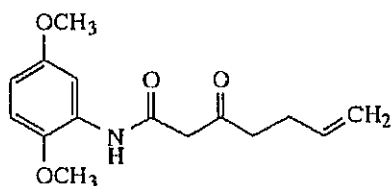
30



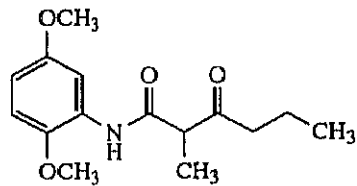
31



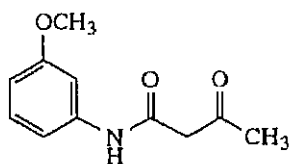
32



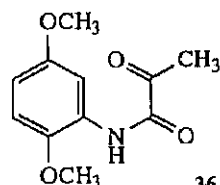
33



34

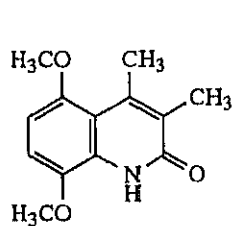


35

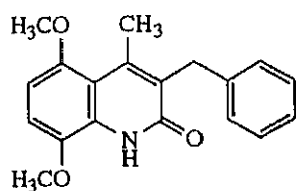


36

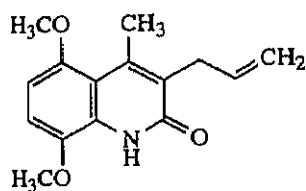
CARBOSTIRILOS 3 Y 4-SUSTITUIDOS



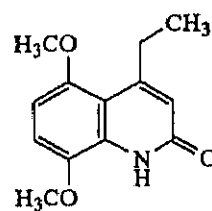
37



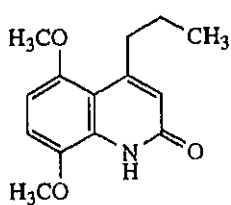
38



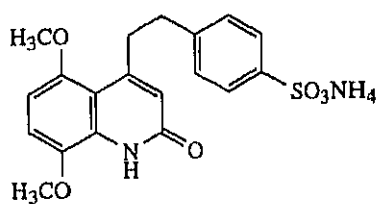
39



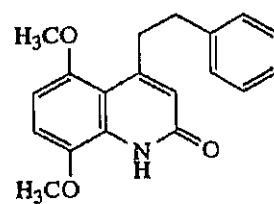
40



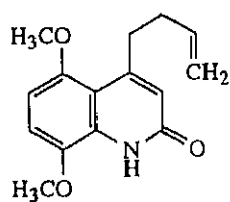
41



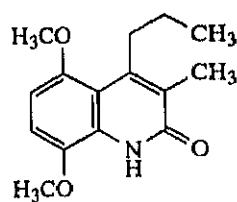
42



43

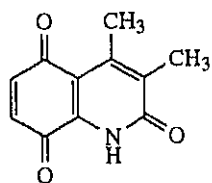


44

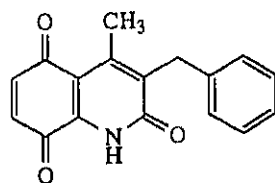


45

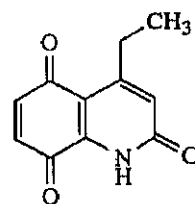
QUINONAS



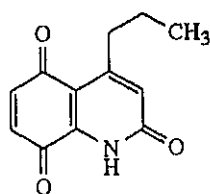
46



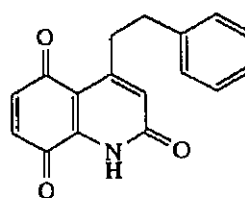
47



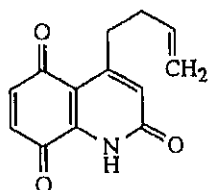
48



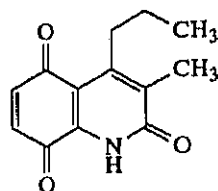
49



50

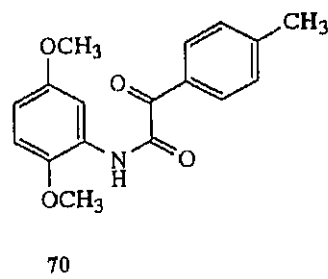
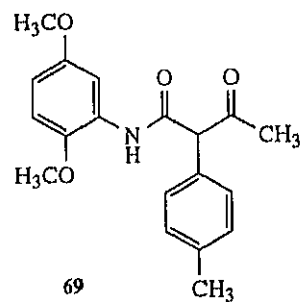
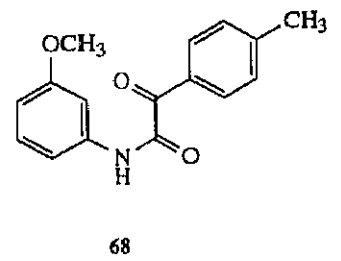
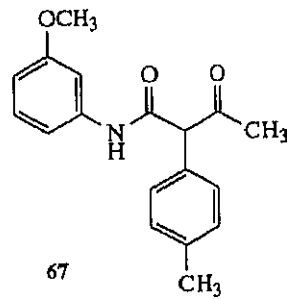
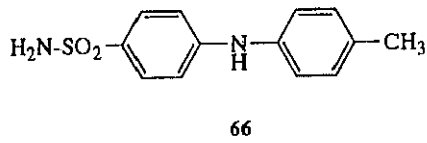
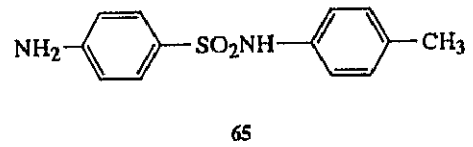
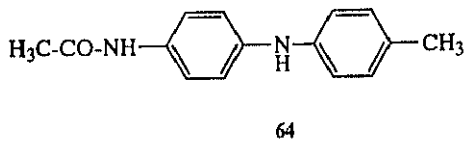
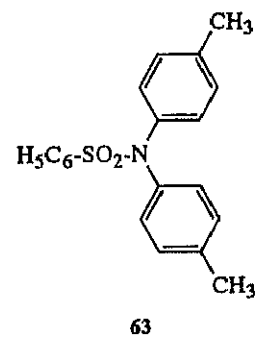
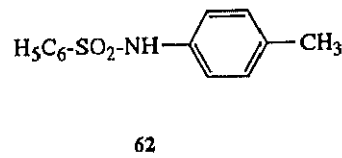
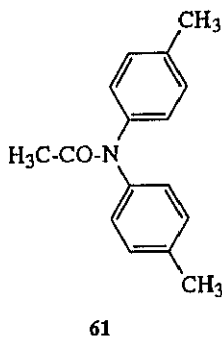
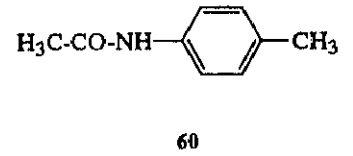
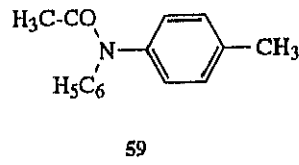
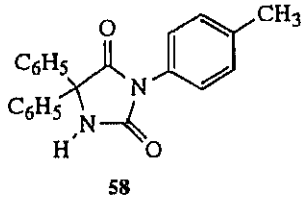
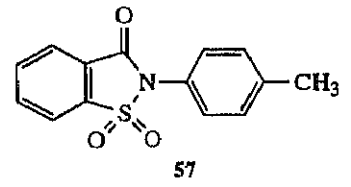
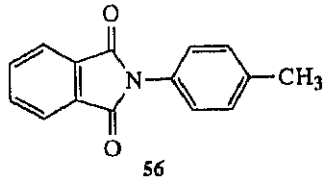
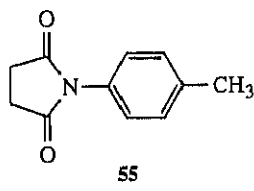
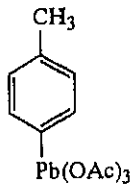


51

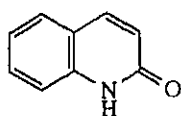


52

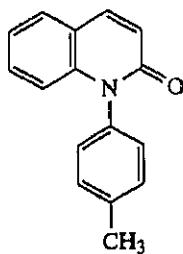
ARILAMIDAS



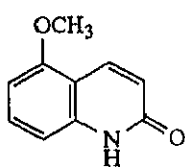
ARILCARBOSTIRILOS



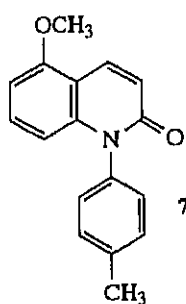
71



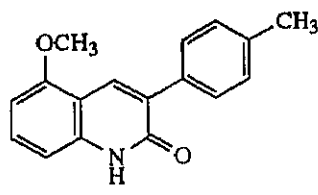
72



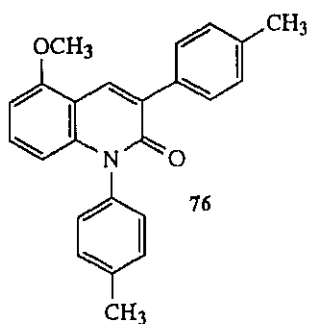
73



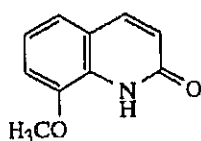
74



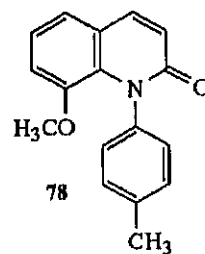
75



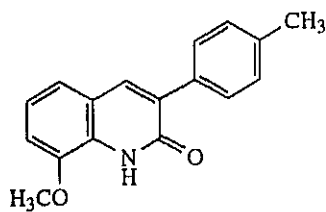
76



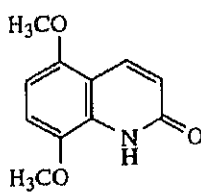
77



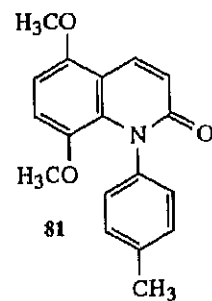
78



79

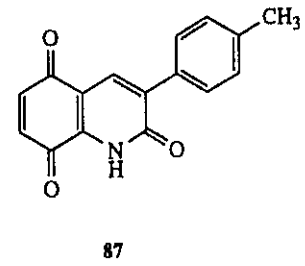
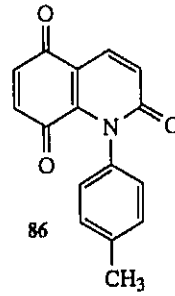
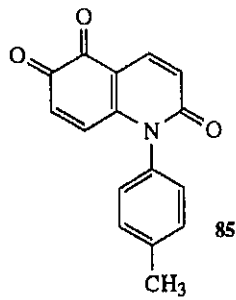
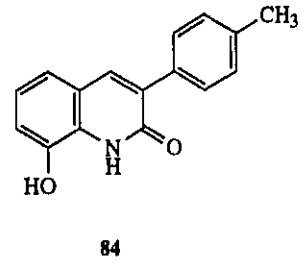
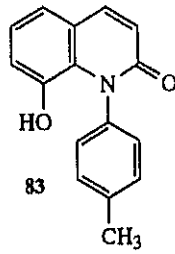
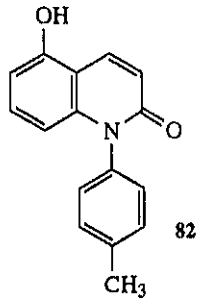


80

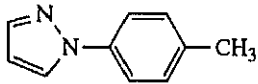


81

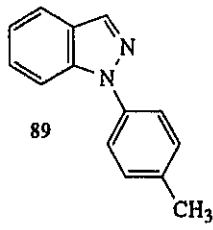
**ARILHIDROXICARBOSTIRILOS
y ARILQUINOLINATRIONAS**



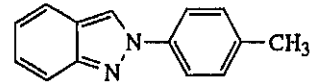
ARILAZOLES



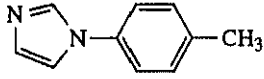
88



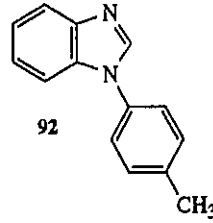
89



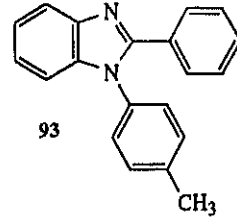
90



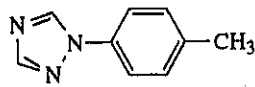
91



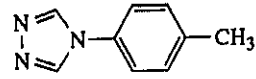
92



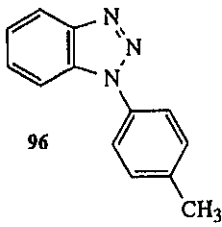
93



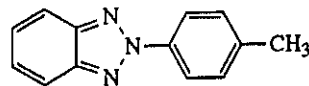
94



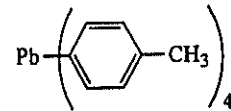
95



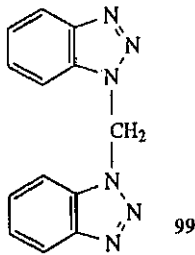
96



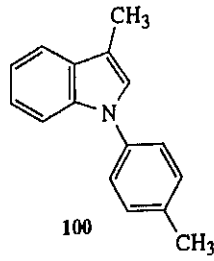
97



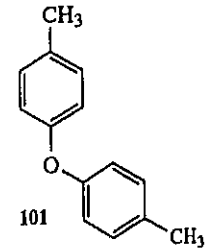
98



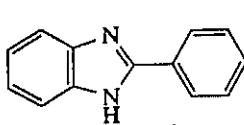
99



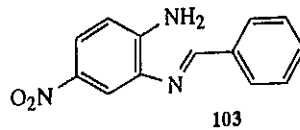
100



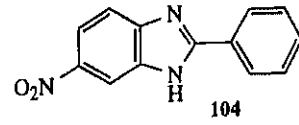
101



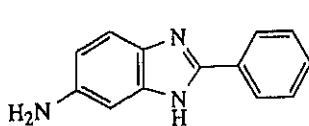
102



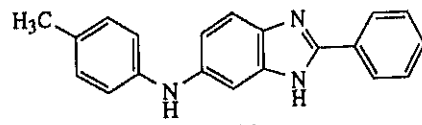
103



104

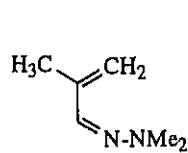


105

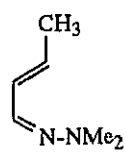


106

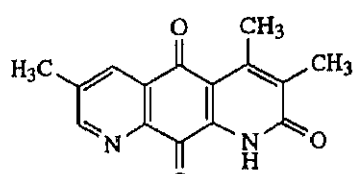
PRODUCTOS DE DIELS-ALDER



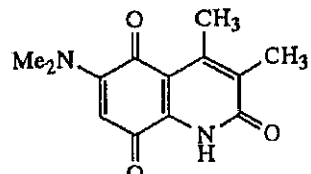
107



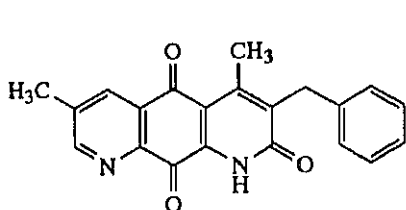
108



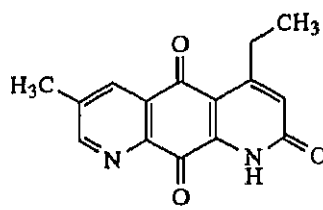
109



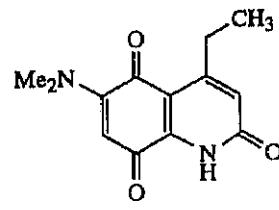
110



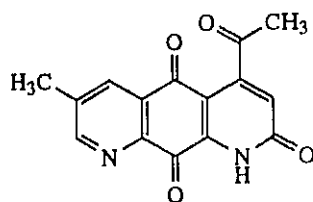
111



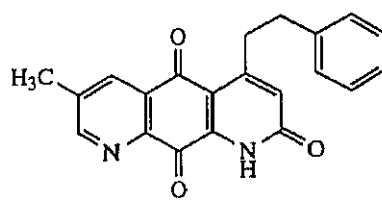
112



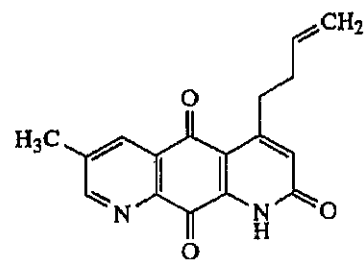
113



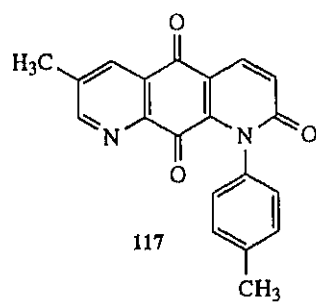
114



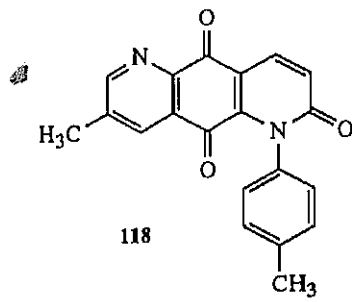
115



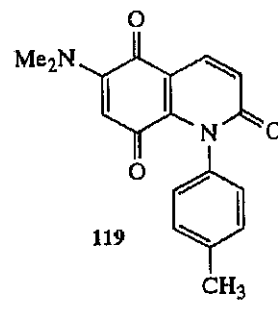
116



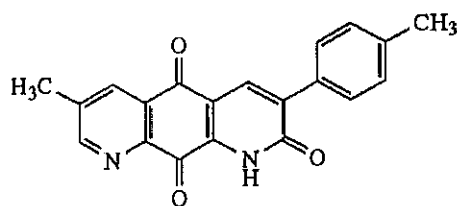
117



118

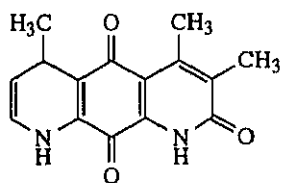


119

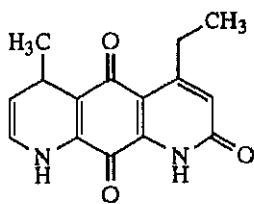


120

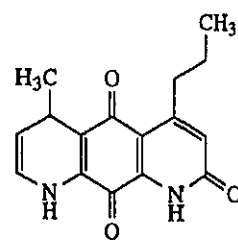
PRODUCTOS DE DIELS-ALDER (CONT.)



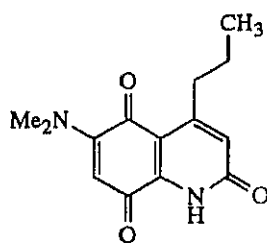
121



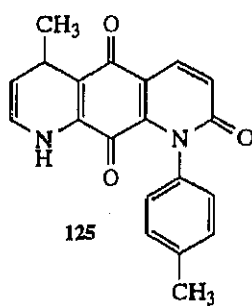
122



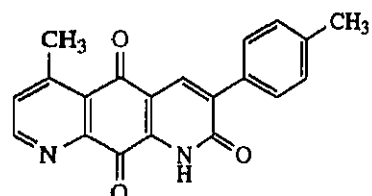
123



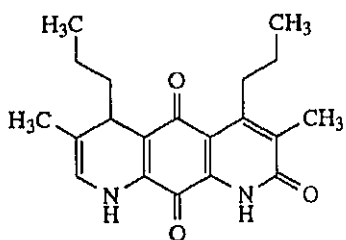
124



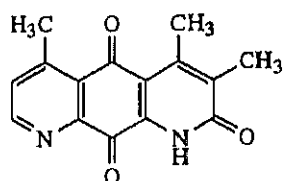
125



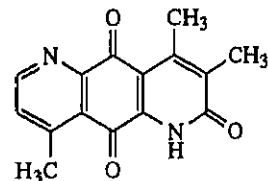
126



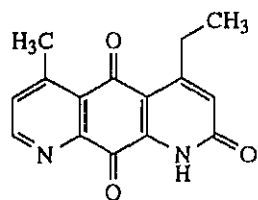
128



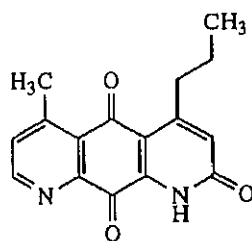
129



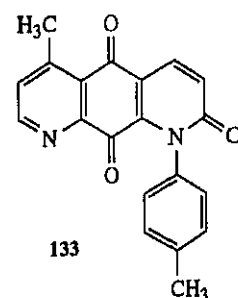
130



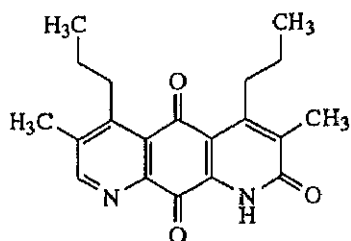
131



132



133



134