

UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE QUÍMICA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA



**NUEVAS REACCIONES DE CETENIMINAS:
CICLOADICIONES [4+2], ADICIONES RADICALARIAS
Y REAGRUPAMIENTOS SIGMATRÓPICOS [1,5]**

**MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE
DOCTORA EN QUÍMICA POR LA LICENCIADA
MARÍA DEL MAR ORTÍN AVILÉS**

MURCIA 2005

	Pág.
1. INTRODUCCIÓN: REACTIVIDAD GENERAL DE CETENIMINAS Y EJEMPLOS DE SUS APLICACIONES A LA SÍNTESIS DE HETEROCICLOS	
1.1. CETENIMINAS: ESTRUCTURA Y REACTIVIDAD.....	3
1.2. REACTIVIDAD DE CETENIMINAS DIRIGIDA A LA SÍNTESIS DE HETEROCICLOS.....	4
1.2.1. Adición de nucleófilos a ceteniminas.....	4
1.2.1.1. Adición de nucleófilos oxigenados.....	5
1.2.1.2. Adición de nucleófilos nitrogenados.....	5
1.2.1.3. Adición de nucleófilos carbonados.....	5
1.2.2. Reacciones pericíclicas.....	6
1.2.2.1. Cicloadiciones [2+2].....	6
1.2.2.1.1. Reacciones con el doble enlace C=N de iminas.....	6
1.2.2.1.2. Reacciones con el doble enlace C=O y C=S de aldehídos, cetonas y tiocetonas.....	7
1.2.2.1.3. Reacciones con el doble enlace N=N, N=O y N=S de azocompuestos, nitrosoderivados y sulfinilaminas.....	8
1.2.2.1.4. Reacciones con el doble enlace C=O, C=S y C=N de heterocumulenos.....	9
1.2.2.2. Cicloadiciones [4+2].....	9
1.2.2.2.1. Ceteniminas como dienófilos involucrando su enlace C=N.....	9
1.2.2.2.2. Ceteniminas como dienófilos involucrando su enlace C=C.....	10
1.2.2.2.3. Ceteniminas como 2-azadienos.....	11
1.2.2.2.4. Ceteniminas como dienos totalmente carbonados.....	13
1.2.2.3. Cicloadiciones [3+2].....	13
1.2.2.4. Cierres electrocíclicos.....	14
1.2.2.5. Reagrupamientos Sigmatrópicos.....	16
2. OBJETIVOS.....	19
3. REACCIONES DE CICLOADICIÓN [4+2] DE CETENIMINAS COMO DIENOS TOTALMENTE CARBONADOS	
3.1. ANTECEDENTES: CETENIMINAS COMO DIENOS TOTALMENTE CARBONADOS EN CICLOADICIONES [4+2] DIRIGIDAS A LA SÍNTESIS DE HETEROCICLOS.....	23
3.2. RESULTADOS.....	27
3.2.1. Preparación de benzo[<i>b</i>]acridinas.....	27
3.2.1.1. Síntesis de 6-fenilbenzo[<i>b</i>]acridina y otros derivados.....	27
3.2.1.2. Síntesis de 11-aryl-6-fenilbenzo[<i>b</i>]acridinas.....	35
3.2.1.3. Antecedentes bibliográficos sobre benzo[<i>b</i>]acridinas.....	45
3.2.2. Preparación de dibenzo[<i>b,h</i>]acridinas.....	46
3.2.2.1. Síntesis de dibenzo[<i>b,h</i>]acridinas.....	46
3.2.2.2. Antecedentes bibliográficos sobre dibenzo[<i>b,h</i>]acridinas.....	54
3.3. PARTE EXPERIMENTAL.....	56
3.3.1. Preparación de benzo[<i>b</i>]acridinas.....	56
3.3.1.1. Síntesis de 6-fenilbenzo[<i>b</i>]acridina.....	56
3.3.1.2. Preparación de 6-fenil-6-hidroxi-2,3-dimetoxi-6,11-dihidrobenezo[<i>b</i>]acridina...	59
3.3.1.3. Síntesis de 11-aryl-6-fenilbenzo[<i>b</i>]acridinas.....	62
3.3.2. Preparación de dibenzo[<i>b,h</i>]acridinas.....	71
4. REACCIONES DE ADICIÓN RADICALARIA A CETENIMINAS	
4.1 ANTECEDENTES: REACCIONES DE ADICIÓN DE RADICALES A CETENAS, CARBODIIMIDAS, ISOCIANATOS E ISOTIOCIANATOS.....	83

4.1.1. Introducción.....	83
4.1.2. Reacciones de adición radicalaria a cetenas.....	84
4.1.3. Reacciones de adición radicalaria a carbodímidas.....	91
4.1.4. Reacciones de adición radicalaria a isocianatos.....	92
4.1.5. Reacciones de adición radicalaria a isotiocianatos.....	94
4.2. RESULTADOS.....	97
4.2.1. Adición intermolecular de radicales libres a <i>C,C</i> -difeníl- <i>N</i> -(4-metilfenil)-cetenimina.....	97
4.2.2. Adición intramolecular a ceteniminas de radicales bencilícos generados desde grupos xantato: síntesis de indoles 2-sustituídos.....	100
4.2.3. Generación de radicales bencilícos desde grupos <i>N</i> -feniltioxocarbamato, <i>S</i> -metil xantato y feniltionocarbonato.....	109
4.2.4. Generación de radicales bencilícos desde <i>C,C</i> -difeníl- <i>N</i> -(2-vinilfenil)-ceteniminas.....	110
4.2.5. Generación de radicales fenílicos desde <i>C,C</i> -difeníl- <i>N</i> -[2-(2-propenil)fenil]cetenimina 61	112
4.2.6. Generación de radicales α -carbamoilmetilo desde xantatos.....	113
4.2.7. Antecedentes bibliográficos sobre síntesis de indoles por vía radicalaria.....	114
4.2.8. Adición intramolecular a ceteniminas de radicales bencilícos generados desde bencil fenil seleniuros: síntesis de 3-(1 <i>H</i> -indol-2-il)propionitrilos.....	117
4.2.8.1. A <i>C,C</i> -difeníl ceteniminas.....	117
4.2.8.2. A <i>C</i> -fenil- <i>C</i> -metil ceteniminas.....	123
4.2.8.3. Radicales persistentes.....	126
4.2.8.4. Antecedentes bibliográficos sobre el Efecto del Radical Persistente (ERP)....	128
4.2.9. Adición intramolecular a ceteniminas de radicales ariloximetilo: síntesis de 3-(1,4-benzoxazin-3-il)propionitrilos y 2-(1,4-benzoxazin-4-il)propionitrilos.....	132
4.3. PARTE EXPERIMENTAL.....	139
4.3.1. Adición intramolecular a ceteniminas de radicales bencilícos generados desde grupos xantato: síntesis de indoles 2-sustituídos.....	139
4.3.2. Generación de radicales bencilícos desde grupos <i>N</i> -feniltioxocarbamato, <i>S</i> -metil xantato y feniltionocarbonato.....	155
4.3.3. Adición intramolecular a ceteniminas de radicales bencilícos generados desde bencil fenil seleniuros: síntesis de 3-(1 <i>H</i> -indol-2-il)propionitrilos.....	159
4.3.4. Adición intramolecular a ceteniminas de radicales ariloximetilo: síntesis de 3-(1,4-benzoxazin-3-il)propionitrilos y 2-(1,4-benzoxazin-4-il)propionitrilos.....	169
5. REACCIONES DE REAGRUPAMIENTO [1,5] SIGMATRÓPICO EN CETENIMINAS	
5.1 ANTECEDENTES: REAGRUPAMIENTOS SIGMATRÓPICOS QUE INVOLUCRAN A CETENIMINAS.....	187
5.1.1. Introducción.....	187
5.1.2. Reagrupamientos sigmatrópicos [3,3].....	187
5.1.3. Reagrupamientos sigmatrópicos [1,3].....	189
5.1.4. Reagrupamientos sigmatrópicos [1,5].....	194
5.2. RESULTADOS.....	196
5.2.1. Migración [1,5] de halógenos (Cl, Br) en <i>N</i> -(2-haloformil)fenil ceteniminas.....	197
5.2.2. Migración [1,5] de grupos alquiltio y ariltio (S-R y S-Ar) en <i>N</i> -[2-alquil(aril)tiocarbonil]fenil ceteniminas.....	198
5.2.3. Migración [1,5] de grupos arilseleno en <i>N</i> -(2-arilselenocarbonil)fenil ceteniminas.....	204
5.2.4. Migración [1,5] de grupos ariloxi y alcoxi (O-Ar y O-R) en <i>N</i> -(2-ariloxicarbonil)fenil ceteniminas y <i>N</i> -(2-benciloxicarbonil)fenil ceteniminas y de grupos amino (NR ¹ R ²) en <i>N</i> -(2-carbamoil)fenil ceteniminas.....	206
5.2.5. Migración [1,5] de hidrógeno en <i>N</i> -(2-formil)fenil ceteniminas.....	213

5.2.6. Migración [1,5] de hidrógeno en acetal-ceteniminas y tioacetal-ceteniminas como análogos de <i>N</i> -(2-formil)fenil ceteniminas.....	214
5.2.7. Migración [1,5] de grupos alquiltio y ariltio (S-R y S-Ar), de grupos ariloxi (OAr) y de grupos amino (NR ¹ R ²) en <i>N</i> -(2-acil)-3-tienil ceteniminas.....	220
5.2.8. Estudio computacional de la reacción.....	224
5.2.8.1. Transformación de las ceteniminas 449 en 4-piridonas vía las cetenas 450	225
5.2.8.1.1. Reagrupamiento sigmatrópico [1,5]-X concertado y posterior cierre de anillo de la cetena intermedia.....	225
5.2.8.1.2. Reagrupamiento sigmatrópico [1,5]-X en etapas y posterior cierre de anillo de la cetena intermedia.....	230
5.2.8.2. Transformación de las ceteniminas 449a,c-h en las 1,3-oxazinas 452a,c-h	236
5.2.8.3. Caracterización de estados de transición como pseudopericíclicos.....	236
5.2.8.4. Caracterización de los estados de transición ET2a,c-h y ET3a,c-h como pseudopericíclicos.....	240
5.2.8.5. Análisis cinético y selectividad en el modo de ciclación de las ceteniminas 449a,c-h	244
5.3. PARTE EXPERIMENTAL.....	251
5.3.1. Preparación de 2-alquil(aril)tio-4(3 <i>H</i>)-quinolonas.....	251
5.3.2. Preparación de 2-arliseleno-4(3 <i>H</i>)-quinolonas.....	271
5.3.3. Preparación de 2-ariloxi-4(3 <i>H</i>)-quinolonas.....	274
5.3.4. Preparación de 2-amino-4(3 <i>H</i>)-quinolonas.....	278
5.3.5. Preparación de 4 <i>H</i> -3,1-benzoxazin-4-onas.....	282
5.3.6. Preparación de 4,4-etilenodioxi-3,4-dihidroquinoleínas.....	289
5.3.7. Preparación de 4,4-etilenoditio-3,4-dihidroquinoleínas.....	296
5.3.8. Preparación de 5-alquil(aril)tio-6 <i>H</i> -tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-onas.....	300
5.3.9. Preparación de 5-ariloxi-6 <i>H</i> -tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-onas.....	306
5.3.10. Preparación de 5-amino-6 <i>H</i> -tieno[3,2- <i>b</i>]piridin-7-onas.....	310
6. CONCLUSIONES	317
APÉNDICE 1	321
APÉNDICE 2	323
APÉNDICE 3	325

Capítulo 1

Introducción.

1. INTRODUCCIÓN: REACTIVIDAD GENERAL DE CETENIMINAS Y EJEMPLOS DE SUS APLICACIONES A LA SÍNTESIS DE HETEROCICLOS.

1.1. CETENIMINAS: ESTRUCTURA Y REACTIVIDAD.

Las ceteniminas son sistemas heterocumulénicos que presentan un doble enlace carbono-carbono y un doble enlace carbono-nitrógeno acumulados, cuya estructura general se representa en la figura 1.1.

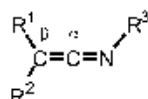


Figura 1.1. Estructura general de una cetenimina.

En 1919 Staudinger y Meyer¹ llevaron a cabo la primera síntesis de una cetenimina, por reacción de fenilisocianato con difenilmetiliditridenilfosforano. Poco tiempo más tarde, en 1921, Staudinger y Hauser² establecían un nuevo protocolo para la síntesis de ceteniminas, que consistía en la reacción aza-Wittig de iminotridenilfosforanos con difenilcetena.

Aunque las primeras síntesis de ceteniminas³ datan de los años 1919 y 1921, la evolución más notable de la química de estos heterocumulenos es mucho más reciente. Podría decirse que el verdadero desarrollo de la química de las ceteniminas ha tenido lugar en los últimos veinticinco años, en los que se advierte un amplio uso de este tipo de compuestos como sustratos en síntesis orgánica, así como el descubrimiento y estudio de una amplia variedad de nuevas reacciones en las que participan ceteniminas.

La reactividad de las ceteniminas ha sido tratada en varios artículos de revisión. En las revisiones bibliográficas realizadas por Krow⁴ (1971) y por Barker y McHenry⁵ (1980), aunque principalmente se compilan métodos de preparación de ceteniminas, también se revisan sus modos

¹ Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635.

² Staudinger, H.; Hauser, E. *Helv. Chim. Acta* **1921**, *4*, 887.

³ Para otros métodos de preparación de ceteniminas ver: (a) Stevens, C. L.; French, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4398. (b) Stevens, C. L.; Singhal, G. H. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 34. (c) Talat-Erben, M.; Bywater, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3710. (d) Trippet, S.; Walter, D. M. *J. Chem. Soc.* **1959**, 3874. (e) Newman, M. S.; Fukunaga, T.; Miwa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 873. (f) Smith, P.; Sheats, J. E.; Miller, P. E. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 4053. (g) Appel, R.; Kleinstück, R.; Zienh, K.-D. *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 1335. (h) Frøyen, P. *Acta Chem. Scand., Ser. B* **1974**, *28*, 367. (i) Cristau, H.-J.; Jouanin, I.; Taillefer, M. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *584*, 68. (j) Shimizu, M.; Gama, Y.; Takagi, T.; Shibakami, M.; Shibuya, I. *Synthesis* **2000**, 517. (k) Yavari, I.; Nourmohammadian, F. *J. Chem. Res. (S)* **2000**, 218. (l) Shaabani, A.; Teimuri, M. B.; Mirzaei, P.; Bijanzadeh, H. R. *J. Chem. Res. (S)* **2003**, 82.

⁴ Krow, G. R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 435.

⁵ Barker, M. W.; McHenry, W. E. *The Chemistry of Ketenes, Allenes, and Related Compounds*, Part 2; Patai, S., Ed.; Wiley-Interscience: Chichester, 1980, 701.

de reacción más relevantes. Más recientemente (2000), nuestro grupo de investigación ha publicado un trabajo de revisión en el que se clasifican y resumen las reacciones de ceteniminas que tienen como resultado la formación de compuestos heterocíclicos.⁶

La reactividad de las ceteniminas se explica fundamentalmente por el carácter electrófilo de su átomo de carbono central, así como por el carácter nucleófilo de los átomos de nitrógeno y carbono con hibridación sp^2 .⁷ Por otra parte, es conocida la participación de ceteniminas en procesos pericíclicos tales como reacciones de cicloadición, cierres electrocíclicos de anillo 6π y reagrupamientos sigmatrópicos.

1.2. REACTIVIDAD DE CETENIMINAS DIRIGIDA A LA SÍNTESIS DE HETEROCICLOS.

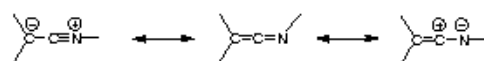
La variedad de transformaciones químicas que pueden experimentar las ceteniminas les confiere un elevado potencial sintético, siendo de gran interés el estudio de su reactividad dirigido a la síntesis de compuestos heterocíclicos nitrogenados. Así, en el desarrollo de esta introducción general se pretende mostrar con algunos ejemplos representativos, de manera abreviada, cada uno de los diferentes modos de reacción de las ceteniminas que conducen a la formación de heterociclos. Se pueden distinguir dos grupos de reacciones: las reacciones de adición de nucleófilos al carbono sp de la función cetenimina y las reacciones pericíclicas.

1.2.1. Adición de nucleófilos a ceteniminas.

La dificultad existente para llevar a cabo la preparación de sustratos que posean tanto una función cetenimina como un nucleófilo con la disposición adecuada para que tenga lugar una heterociclación intramolecular, hacen de la reacción de adición intramolecular de nucleófilos a ceteniminas una estrategia escasamente utilizada en la síntesis de heterociclos. Sin embargo, su versión intermolecular en la que una cetenimina reacciona con un reactivo que soporta un buen grupo saliente o un centro electrofílico, además del grupo que actúa como nucleófilo, supone un método de síntesis de heterociclos mucho más frecuente.

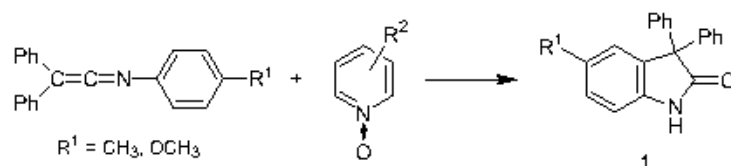
⁶ Alajarin, M.; Vidal, A.; Tovar, F. *Targets Heterocycl. Syst.* **2000**, *4*, 293.

⁷ El estado fundamental de las ceteniminas se puede representar por medio de estructuras polares que revelan tanto el carácter electrofílico del carbono α , como la nucleofilia del carbono β y del átomo de nitrógeno de estos heterocumulenos.



1.2.1.1. Adición de nucleófilos oxigenados.

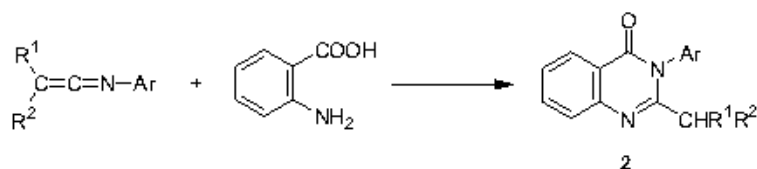
La adición nucleofílica de *N*-óxidos de piridina a *C,C*-difeníl-*N*-aril ceteniminas ocurre sobre el carbono central del heterocumuleno, seguida de una ciclación intramolecular que conlleva el desplazamiento del anillo de piridina, lo que supone una vía de acceso a oxoindoles **1**.⁸



Esquema 1.1. Adición de *N*-óxidos de piridina a ceteniminas.

1.2.1.2. Adición de nucleófilos nitrogenados.

La reacción de *N*-aril ceteniminas con aminas que contienen además un grupo carbonilo en su estructura tiene lugar, generalmente, por ataque nucleofílico del grupo amino sobre el carbono *sp* del heterocumuleno seguido de un proceso de ciclación intramolecular involucrando el grupo carbonilo. Estos procesos permiten obtener aza-heterociclos de diferente tamaño de anillo dependiendo de las posiciones relativas de los grupos amino y carbonilo en el reactivo. Por ejemplo, la reacción de ácido antranílico con ceteniminas proporciona quinazolin-4-onas **2**.⁹



Esquema 1.2. Adición de ácido antranílico a ceteniminas.

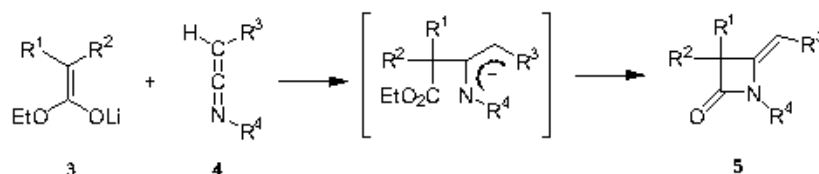
1.2.1.3. Adición de nucleófilos carbonados.

En ceteniminas *C*-monosustituidas **4** el fragmento plano $\text{C}=\text{N}-\text{R}^4$ presenta caras diastereotópicas. Así, la adición de enolatos de litio derivados de ésteres **3** a las ceteniminas **4**, por la cara menos impedida del plano que define el fragmento $\text{C}=\text{N}-\text{R}^4$, conduce a la formación exclusiva de los isómeros *Z* de las 4-alkilidén β -lactamas **5**.¹⁰

⁸ Barker, M. W.; Sung, H. S. *J. Heterocycl. Chem.* **1977**, *14*, 693.

⁹ Svetlík, J.; Martvon, A. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1981**, *46*, 428.

¹⁰ Bataglia, A.; Cainelli, G.; Giacomini, D.; Martelli, G.; Panunzio, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4347.



Esquema 1.3. Adición de enolatos a ceteniminas para proporcionar β-lactamas.

1.2.2. Reacciones pericíclicas.

En este apartado se engloban un gran número de reacciones de cicloadición, cierres electrocíclicos 6π y reagrupamientos sigmatrópicos de ceteniminas que conducen a la formación de heterociclos.

1.2.2.1. Cicloadiciones [2+2].

Las ceteniminas experimentan reacciones de cicloadición [2+2], principalmente involucrando su doble enlace C=C acumulado, con compuestos que contienen dobles enlaces carbono-heteroátomo [C=X; iminas, aldehídos, (tio)cetonas, etc] o heteroátomo-heteroátomo [X=Y; azo compuestos, nitrosocompuestos, etc], para dar sistemas heterocíclicos de cuatro miembros.

1.2.2.1.1. Reacciones con el doble enlace C=N de iminas.

La versión intermolecular de la cicloadición [2+2] de ceteniminas con el doble enlace C=N de iminas fue estudiada por Regitz¹¹ y Ghosez¹² en los años 1979 y 1980, respectivamente, y ambos concluyeron que sólo la introducción de grupos retiradores de electrones sobre el átomo de nitrógeno de la cetenimina, que potencian el carácter electrofílico del heterocumuleno, permite que la cicloadición tenga lugar. Desde entonces, esta reacción ha permanecido inexplorada, hasta que recientemente nuestro grupo de investigación describió la cicloadición intramolecular [2+2] entre ceteniminas e iminas soportadas en un esqueleto *orto*-bencílico¹³ o alílico.¹⁴

Los iminotrimetilfosforanos 7, preparados desde 2-azidobencilaminas 6 por tratamiento secuencial con aldehídos o cetonas y trimetilfosfina, reaccionan con cetenas disustituidas para dar las imino-ceteniminas 8. Estas imino-ceteniminas evolucionan por medio de una cicloadición

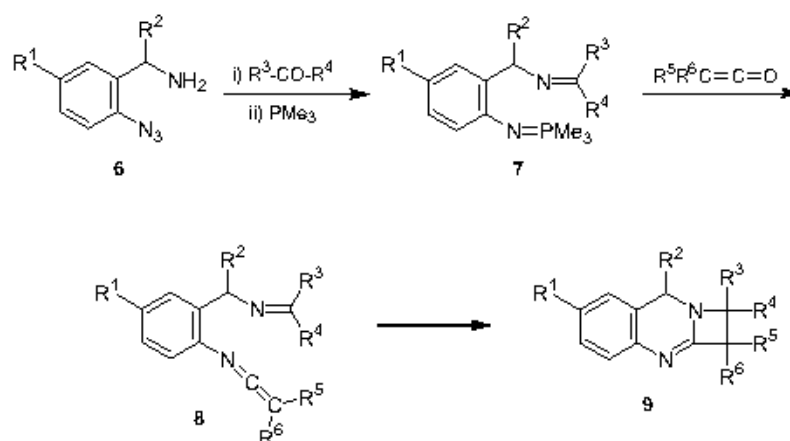
¹¹ Arnold, B.; Regitz, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 320.

¹² Van Camp, A.; Goossens, D.; Moya-Portuguez, M.; Marchand-Brynaert, J.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3081.

¹³ (a) Alajarin, M.; Molina, P.; Vidal, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8945. (b) Alajarin, M.; Molina, P.; Vidal, A.; Tovar, F. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13449.

¹⁴ Alajarin, M.; Vidal, A.; Orenes, R.-A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4222.

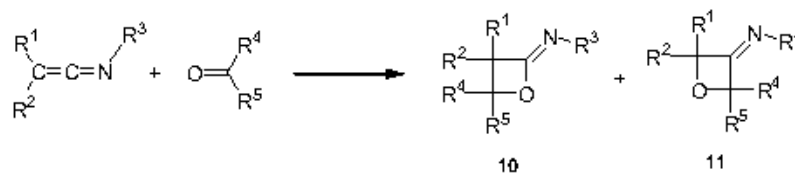
formal [2+2] entre el doble enlace C=N imínico y el doble enlace C=C del heterocumuleno para rendir azeto[2,1-*b*]quinazolinas **9**.^{13,15}



Esquema 1.4. Cicloadición intramolecular [2+2] de ceteniminas con iminas.

1.2.2.1.2. Reacciones con el doble enlace C=O y C=S de aldehídos, cetonas y tiocetonas.

La reacción de cicloadición [2+2] fotoquímica de grupos carbonilo de aldehídos y cetonas con ceteniminas descrita por Singer¹⁶ proporciona mezclas de 2-iminooxetanos **10** y 3-iminooxetanos **11**, en proporciones que dependen de la naturaleza de los sustituyentes sobre el grupo carbonilo.

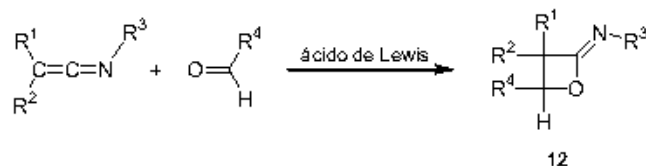


Esquema 1.5. Cicloadición [2+2] fotoquímica de ceteniminas con grupos carbonilo de aldehídos y cetonas.

¹⁵ Para versiones estereoselectivas de la cicloadición intramolecular [2+2] de ceteniminas con iminas ver: (a) Alajarin, M.; Vidal, A.; Tovar, F.; Arrieta, A.; Lecea, B.; Cossio, F. P. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1106. (b) Alajarin, M.; Vidal, A.; Tovar, F.; Cossio, F. P.; Arrieta, A.; Lecea, B. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7512. (c) Cossio, F. P.; Arrieta, A.; Lecea, B.; Alajarin, M.; Vidal, A.; Tovar, F. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3633. (d) Alajarin, M.; Vidal, A.; Tovar, F.; Ramirez de Arellano, M. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 489.

¹⁶ (a) Singer, L. A.; Bartlett, P. D. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 1887. (b) Singer, L. A.; Davis, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 598. (c) Singer, L. A.; Davis, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 897.

Una versión regioselectiva de esta reacción se debe a Battaglia.¹⁷ Utilizando ácidos de Lewis para inducir la heterocicloaddición entre la cetenimina y el compuesto carbonílico, generalmente aldehído, se obtuvieron, de forma regioselectiva, 2-iminooxetanos **12**.



Esquema 1.6. Cicloadición [2+2] regioselectiva de ceteniminas con aldehídos.

De manera análoga, se han descrito las reacciones de cicloadición [2+2] de ceteniminas con tiocetonas inducidas térmicamente.¹⁸ Estos procesos son altamente regioselectivos uniéndose el átomo de azufre de la tiocetona al carbono central del heterocumuleno, proporcionando 2-iminotietanos.

1.2.2.1.3. Reacciones con el doble enlace N=N, N=O y N=S de azocompuestos, nitrosoderivados y sulfinilaminas.

Las ceteniminas experimentan cicloadición [2+2] con el doble enlace N=N de *cis*-azobencenos lentamente, y se obtienen, aunque con bajos rendimientos, 3-imino-1,2-diazetidinas.¹⁹ Por otro lado, la cicloadición entre el doble enlace C=C acumulado de triaril ceteniminas y el doble enlace N=O de nitrosoarenos proporciona 3-imino-1,2-oxazetidinas con alta regioselectividad.²⁰ Las *N*-sulfinilaminas participan con su enlace N=S en reacciones de cicloadición [2+2] con ceteniminas.²¹

¹⁷ (a) Barbaro, G.; Battaglia, A.; Giorgianni, P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2995. (b) Barbaro, G.; Battaglia, A.; Giorgianni, P. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5501. (c) Barbaro, G.; Battaglia, A.; Giorgianni, P.; Giacomini, D. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4293.

¹⁸ (a) Dondoni, A.; Battaglia, A.; Giorgianni, P. *Chem. Ind. (Milan)* **1977**, *59*, 459. (b) Dondoni, A. *Heterocycles* **1980**, *14*, 1547. (c) Dondoni, A.; Battaglia, A.; Giorgianni, P. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3766. (d) Dondoni, A.; Battaglia, A.; Giorgianni, P. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3998.

¹⁹ (a) Barker, M. W.; Coker, M. E. *J. Heterocycl. Chem.* **1967**, *4*, 155. (b) Barker, M. W.; Jones, R. H. *J. Heterocycl. Chem.* **1972**, *9*, 555. (c) Barker, M. W.; Perumal, S.; Wierengo, C. J. *J. Heterocycl. Chem.* **1974**, *11*, 409.

²⁰ (a) Barker, M. W.; Gill, J. T. *J. Heterocycl. Chem.* **1970**, *7*, 1203. (b) Barker, M. W.; Combs, L. L.; Gill, J. T. *J. Heterocycl. Chem.* **1972**, *9*, 77. (c) Barker, M. W.; Wierengo, C. J. *J. Heterocycl. Chem.* **1974**, *11*, 633. (d) Moderhack, D.; Stolz, K. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 3411.

²¹ Lux, R.; Kreze, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 527.

1.2.2.1.4. Reacciones con el doble enlace C=O, C=S y C=N de heterocumulenos.

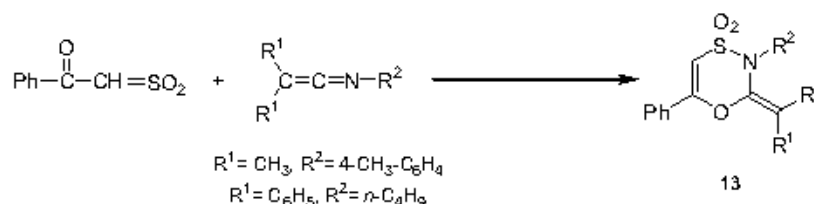
Las reacciones de cicloadición [2+2] entre ceteniminas y otros heterocumulenos proporcionan diferentes tipos de heterociclos de cuatro miembros. Se han estudiado los procesos que involucran isocianatos,²² isotiocianatos,²³ carbodiimidas²⁴ y *N*-sulfinilsulfonamidas²⁵ siendo los productos de reacción, respectivamente, 2-azetidionas, tetranos o 1,3-tiazetidinas, azetidinas y 1,2-tiazetidín-1-óxidos.

1.2.2.2. Cicloadiciones [4+2].

Las cicloadiciones [4+2] que involucran ceteniminas se han utilizado en un gran número de ocasiones para llevar a cabo la preparación de heterociclos de seis miembros. Por una parte, las ceteniminas pueden participar como componente diatómico (dienófilo) en una cicloadición [4+2], involucrando para ello su enlace C=N o su enlace C=C. Por otra parte, las ceteniminas pueden actuar en procesos de cicloadición [4+2] como 2-azadienos, a través de su enlace C=N y un enlace C=C conjugado a él (perteneciente a un sustituyente *N*-arilo o *N*-vinilo), o bien como dienos totalmente carbonados, utilizando su enlace C=C cumuléico y un enlace C=C conjugado a éste (perteneciente a un sustituyente *C*-arilo o *C*-vinilo).

1.2.2.2.1. Ceteniminas como dienófilos involucrando su enlace C=N.

La reacción de benzoilsulfeno (generado *in situ* a partir de cloruro de benzoilmetanosulfonilo y trietilamina) con *N*-(4-metilfenil)dimetilcetenimina o con *N*-(*n*-butil)difenilcetenimina conduce a las 1,4,3-oxatiazinas **13**, cicloaductos [4+2] resultantes de la reacción entre el sistema heterodiéico del benzoilsulfeno y el enlace C=N de la agrupación cetenimina.²⁶



Esquema 1.7. Ceteniminas como dienófilos a través de su enlace C=N en un proceso intermolecular.

²² Naser-ud-Din; Riegl, J.; Skattebøl, L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 271.

²³ (a) L'abbé, G.; Dekerk, J. P.; Declercq, J. P.; Germain, G.; van Meerssche, M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3213. (b) Goerdeler, J.; Ho, C.-H. *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 1297.

²⁴ L'abbé, G.; Sorgeloss, D.; Toppet, S. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2909.

²⁵ (a) L'abbé, G.; van Asch, A.; Dekerk, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 583. (b) Minami, T.; Takimoto, F.; Agawa, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 3259.

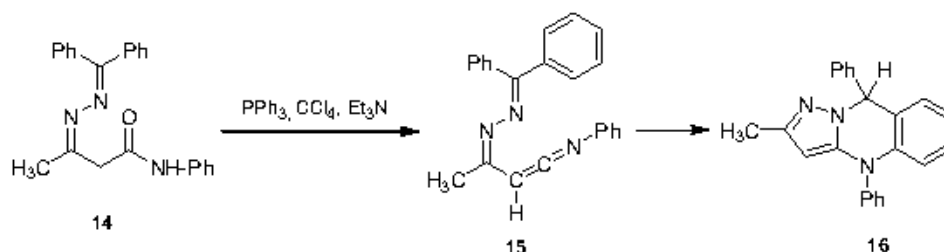
²⁶ Tsuge, O.; Iwanami, S. *Org. Prep. Proced. Int.* **1971**, *3*, 283.

De manera análoga se produce la reacción de *N*-(4-metilfenil)dimetilcetenimina con benzoilisotiocianato, resultando la correspondiente 1,3,5-oxadiazin-4-tiona.^{23a}

4-Benzoil-2,3-furanodionas y 4-benzoil-2,3-tiofenodionas reaccionan con ceteniminas generando furo[3,2-*c*]piridinas y tieno[3,2-*c*]piridinas, respectivamente. La formación de estos productos bicíclicos se racionaliza asumiendo una cicloadición [4+2] inicial que involucra el enlace C=N de las ceteniminas y el sistema 1-oxa-1,3-diénico presente en los sustratos heterocíclicos.²⁷

Las α -oxocetenas son especies que exhiben una marcada tendencia a experimentar reacciones de cicloadición [4+2] cuando se hacen reaccionar con dienófilos. Así, la reacción entre diferentes α -oxocetenas y *N*-aril-*C,C*-difenceteniminas proporciona los correspondientes cicloaductos [4+2], 1,3-oxazin-4-onas.²⁸

La cetenimina **15**, generada por tratamiento de la amida **14** con la combinación de reactivos de Appel, evoluciona a la 4,9-dihidropirazolo[5,1-*b*]quinazolina **16**, como único producto de reacción, en uno de los escasos ejemplos de cicloadiciones [4+2] intramoleculares en los que una cetenimina juega el papel de dienófilo involucrando su doble enlace C=N.²⁹



Esquema 1.8. Ceteniminas como dienófilos a través de su enlace C=N en un proceso intramolecular.

1.2.2.2.2. Ceteniminas como dienófilos involucrando su enlace C=C.

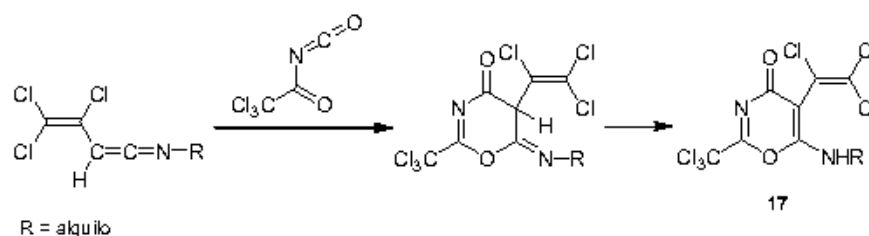
Probablemente, el primer ejemplo de cicloadición [4+2] en el que una cetenimina participa como dienófilo a través de su enlace C=C sea la reacción entre tricloroacetilisocianato y *N*-alquil-*C*-triclorovinilceteniminas (preparadas a partir de perclorobutino y aminas primarias), que condujo a las 6-alquilamino-4*H*-1,3-oxazin-4-onas **17**.³⁰

²⁷ (a) Kollenz, G.; Penn, G.; Ott, W.; Peters, K.; Peters, E. M.; von Schmering, H. G. *Heterocycles* **1987**, *26*, 625. (b) Kollenz, G.; Sterk, H.; Hutter, G. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 235. (c) Kollenz, G.; Heilmayer, W. *Trends Heterocycl. Chem.* **1993**, *3*, 379. (d) Fabian, W. M. F.; Kollenz, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8497. (e) Fabian, W. M. F.; Janoschek, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4253.

²⁸ (a) Kappe, C. O.; Färber, G.; Wentrup, C.; Kollenz, G. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7078. (b) Andreichikov, Y. S.; Shurov, S. N.; Igidov, N. M. *Zh. Org. Khim.* **1986**, *22*, 230.

²⁹ Lee, K. J.; Kwon, H. T.; Kim, B. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 1795.

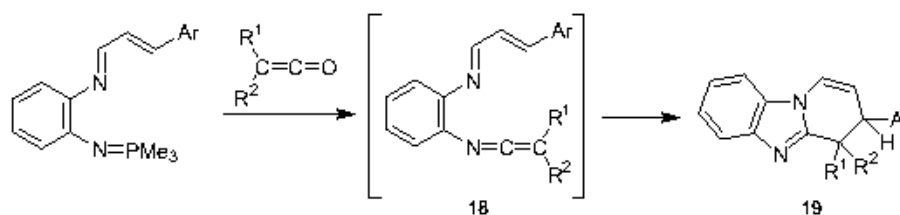
³⁰ Roedig, A.; Ritschel, W.; Fouré, M. *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 811.



Esquema 1.9. Ceteniminas como dienófilos a través de su enlace C=C en un proceso intermolecular.

Anteriormente se citó que las ceteniminas reaccionan con el grupo carbonilo de aldehídos alifáticos y aromáticos, bien fotoquímicamente o en presencia de ácidos de Lewis, a través de cicloadiciones [2+2] para dar 2-iminooxetanos.^{16,17} Sin embargo, cuando se hacen reaccionar ceteniminas con aldehídos α,β -insaturados tiene lugar una reacción pericíclica alternativa: la reacción hetero-Diels-Alder entre el fragmento C=C-C=O del aldehído y el enlace C=C cumuléxico de la cetenimina.^{17b}

Nuestro grupo de investigación ha descrito recientemente la cicloadición intramolecular [4+2] que ocurre en las imino-ceteniminas **18**, en la que el enlace C=C de la agrupación cetenimina juega el papel de dienófilo respecto a la función imina α,β -insaturada, que actúa como 1-azadieno. Como productos de reacción se obtienen 3,4-dihidropirido[1,2-*a*]benzimidazoles **19**.³¹



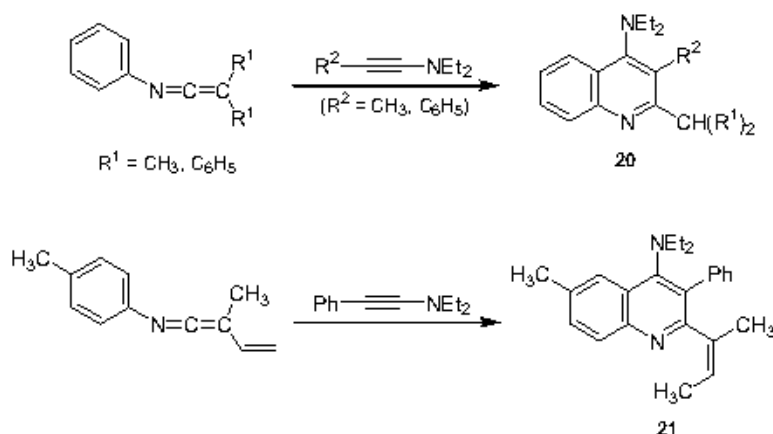
Esquema 1.10. Ceteniminas como dienófilos a través de su enlace C=C en un proceso intramolecular.

1.2.2.2.3. Ceteniminas como 2-azadienos.

En 1971, Ghosez publicó un trabajo pionero en el uso de ceteniminas como 2-azadienos, en el que describe las reacciones de cicloadición [4+2] de diferentes *N*-aril ceteniminas con inaminas (dienófilos ricos en electrones) para dar 4-aminoquinoleínas tales como **20** y **21**.³² En estos procesos la cetenimina se comporta como un 2-azadieno mediante la participación de su enlace C=N y un enlace C=C conjugado perteneciente al sustituyente *N*-arilo.

³¹ Alajarin, M.; Vidal, A.; Tovar, F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7029.

³² Ghosez, L.; de Perez, C. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 184.



Esquema 1.11. Ceteniminas como 2-azadienos frente a inaminas.

Más recientemente, Barluenga y Ferrero propusieron como método de preparación de piridinas pentasustituidas la reacción de *N*-vinil ceteniminas con *N,N*-dietilpropargilamina.³³

De manera similar a como ocurre en las reacciones anteriores, las *N*-vinil ceteniminas también se comportan como 2-azadienos en reacciones con otros heterocumulenos. Reaccionan con los enlaces acumulados C=O y C=C de cetenas, para dar 1,3-oxazinas y 4-piridonas, respectivamente, y con el enlace N=C acumulado de isocianatos para dar 4-pirimidinonas.³⁴

Las ceteniminas reaccionan generalmente con tiocetonas vía cicloadición [2+2], como ya se ha mencionado. Sin embargo, las *N*-aril ceteniminas *C,C*-disustituidas actúan como sistemas 4π-heterodiénicos frente a diariltiocetonas y sililtiocetonas, rindiendo así heterociclos sulfurados de seis miembros, 4*H*-3,1-benzotiazinas.^{18,35}

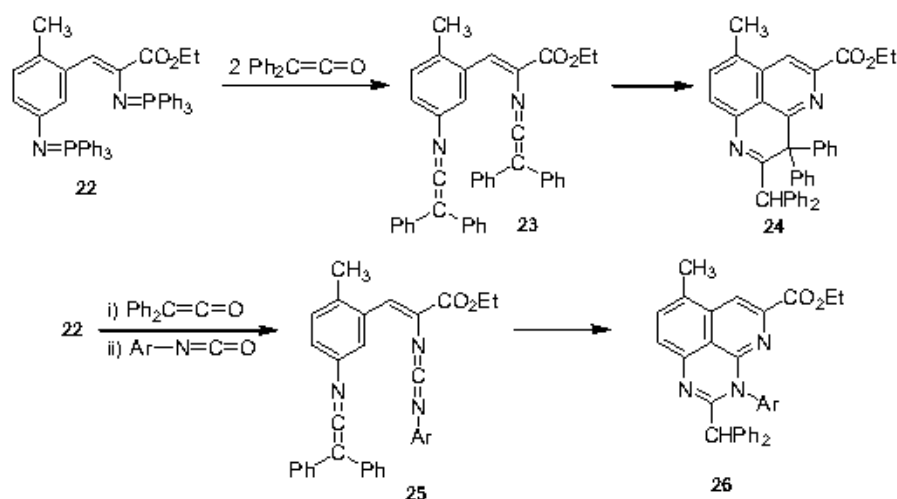
Los bis(heterocumulenos) **23** y **25**, preparados a partir del bis(iminofosforano) **22** por medio de reacciones aza-Wittig, experimentan cicloadición [4+2] intramolecular inducida térmicamente, en la que el fragmento *N*-aril cetenimina actúa como 2-azadieno frente a un enlace C=C de otra función cetenimina (**23**→**24**) o un enlace C=N de una carbodiimida (**25**→**26**). Se obtienen como productos de reacción benzo[*de*][1,6]naftiridinas **24** y pirido[2,3,4-*de*]quinazolininas **26**.³⁶

³³ (a) Peláez-Arango, E.; Ferrero, M.; López-Ortiz, F. *Magn. Reson. Chem.* **1996**, *34*, 386. (b) Barluenga, J.; Ferrero, M.; Palacios, F. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4521.

³⁴ Capuano, L.; Braun, C.; Kühn, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 15.

³⁵ (a) Dondoni, A.; Battaglia, A.; Giorgianni, P.; Gilli, G.; Sacerdoti, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 43. (b) Carisi, P.; Mazzanti, G.; Zani, P.; Barbaro, G.; Battaglia, A.; Giorgianni, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1987**, 2647.

³⁶ (a) Molina, P.; Alajarin, M.; Vidal, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5379. (b) Molina, P.; Alajarin, M.; Vidal, A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6703.



Esquema 1.12. Ceteniminas como 2-azadienos frente al enlace C=C de otra función cetenimina, y frente al enlace C=N de una función carbodiimida.

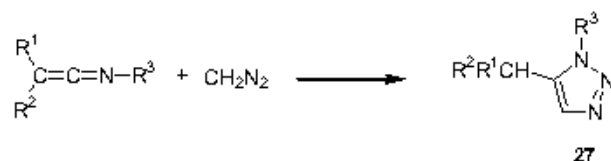
1.2.2.2.4. Ceteniminas como dienos totalmente carbonados.

Por conveniencia, los ejemplos de reacciones de cicloadición [4+2] en los que las ceteniminas actúan como dienos totalmente carbonados se tratarán más adelante en esta Memoria (Capítulo 3, apartado 3.1).

1.2.2.3. Cicloadiciones [3+2].

En el conjunto de ejemplos de reacciones pericíclicas que involucran a ceteniminas son escasos aquellos que describen cicloadiciones [3+2]. No obstante, estas reacciones resultan de gran interés dado que, generalmente, conducen a heterociclos de cinco miembros altamente funcionalizados, de difícil acceso por otras rutas de síntesis.

Las ceteniminas actúan como dipolarófilos a través de su doble enlace C=N cuando se hacen reaccionar con diazometano, proporcionando 1,2,3-triazoles 1,5-disustituídos 27.³⁷

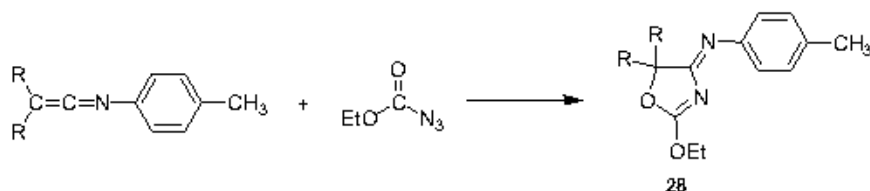


Esquema 1.13. Ceteniminas como dipolarófilos a través de su enlace C=N frente a diazometano.

³⁷ (a) Barker, M. W.; Gardner, J. H. *J. Heterocycl. Chem.* **1969**, *6*, 251. (b) Martvon, A.; Stanskovsky, S.; Svetlík, L. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1975**, *40*, 1199. (c) Aoyama, T.; Katsuta, S.; Shioiri, T. *Heterocycles* **1989**, *28*, 133. (d) Aoyama, T.; Nakano, T.; Maruno, K.; Shioiri, T. *Synthesis* **1991**, 1163.

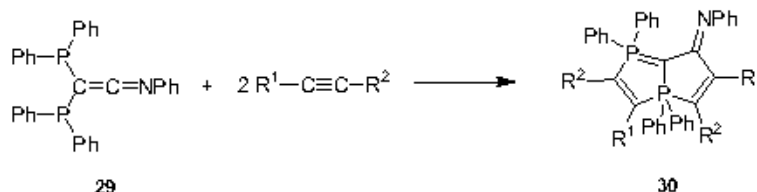
Análogamente, las ceteniminas reaccionan con ácido hidrazoico para rendir 1,2,3,4-tetrazoles.³⁸

Por otra parte, varias *N*-(4-metilfenil) ceteniminas experimentan cicloadición [3+2], involucrando en este caso su enlace C=C cumulélico, con etoxicarbonilnitreno, generado *in situ* desde azidoformiato de etilo, para proporcionar oxazolininas altamente sustituidas **28**.³⁹



Esquema 1.14. Ceteniminas como dipolarófilos a través de su enlace C=C en reacciones de cicloadición [3+2].

Recientemente se ha descrito la participación de difosfanilceteniminas en reacciones de cicloadición [3+2]. En dichos procesos, la difosfanilcetenimina **29** actúa como 1,3-dipolo frente a alquinos electrónicamente pobres. Dos procesos consecutivos de cicloadición [3+2] en los que intervienen dos equivalentes de alquino dan lugar a la formación de los λ^5 -difosfoles bicíclicos **30**.⁴⁰



Esquema 1.15. Ceteniminas actuando como 1,3-dipolos frente a alquinos.

1.2.2.4. Cierres electrocíclicos.

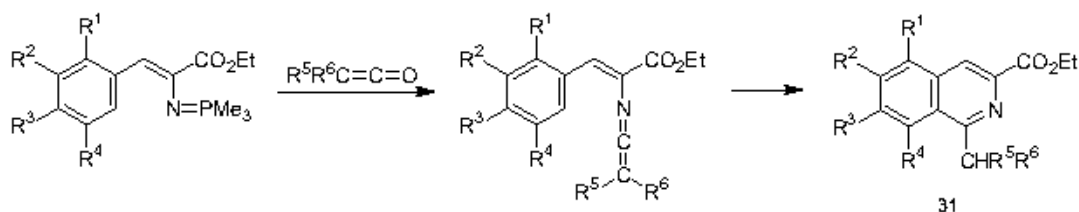
Cuando los dobles enlaces acumulados C=N o C=C de las ceteniminas forman parte de un sistema 1,3,5-hexatrieno estas especies pueden experimentar cierre electrocíclico de anillo 6 π , que conduce a la formación de heterociclos de seis eslabones.

³⁸ Svetlik, L.; Martvon, A. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1979**, *44*, 2421.

³⁹ Kauffman, W. J. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 4244.

⁴⁰ Ruiz, J.; Marquinez, F.; Riera, V.; Vivanco, M.; Garcia-Granda, S.; Diaz, M. R. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3872.

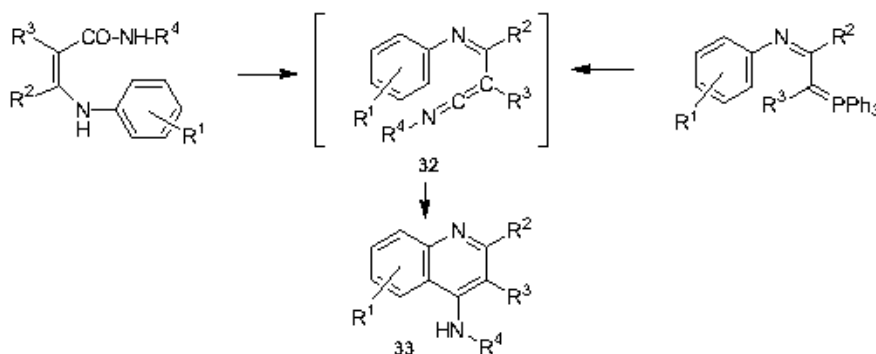
Si el doble enlace C=N de la cetenimina forma parte de un sistema 2-aza-1,3,5-hexatrieno un cierre electrocíclico 6π lleva a la formación de anillos de piridina sustituidos en posición 2. De esta manera se han preparado las isoquinoleínas **31**.⁴¹



Esquema 1.16. Cierre electrocíclico de anillo en el que participa una cetenimina a través de su doble enlace C=N.

Mediante cierres electrocíclicos de anillo 6π que involucran el doble enlace C=N de ceteniminas, se han preparado pirazolopiridinas⁴² y compuestos tricíclicos que contienen dos anillos de piridina fusionados a un anillo de pirrol, furano o tiofeno.⁴³

Cuando las ceteniminas participan en un sistema 1,3,5-hexatrieno con su doble enlace C=C, el cierre electrocíclico de este sistema sólo proporciona un heterociclo si se coloca un heteroátomo en alguna de las otras cuatro posiciones del hexatrieno. Como ejemplo de preparación de compuestos heterocíclicos mediante esta estrategia sólo hemos encontrado descrito el cierre electrocíclico de anillo de las C-imidoil ceteniminas **32**, que proporciona 4-aminoquinoleínas **33**.⁴⁴



Esquema 1.17. Cierre electrocíclico de anillo en el que participa una cetenimina a través de su doble enlace C=C.

⁴¹ (a) Molina, P.; Vidal, A.; Barquero, I. *Synthesis* **1996**, 1199. (b) Molina, P.; Vidal, A.; Tovar, F. *Synthesis* **1997**, 963.

⁴² Molina, P.; Aller, E.; Lorenzo, A. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6737.

⁴³ Molina, P.; Alajarin, M.; Vidal, A.; Foces-Foces, C. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12127.

⁴⁴ (a) Capuano, L.; Urhahn, G.; Willmes, A. *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 1012. (b) Saito, T.; Kakane, M.; Miyazaki, T.; Motoki, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 2140. (c) Andrews, I. P.; Bannister, R.; Etridge, S. K.; Lewis, N. J.; Mullane, M. V.; Wells, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7743.

1.2.2.5. Reagrupamientos Sigmatrópicos.

Este tipo de reacciones se discutirán, por conveniencia, más adelante en el desarrollo de esta Memoria (Capítulo 5, apartado 5.1).

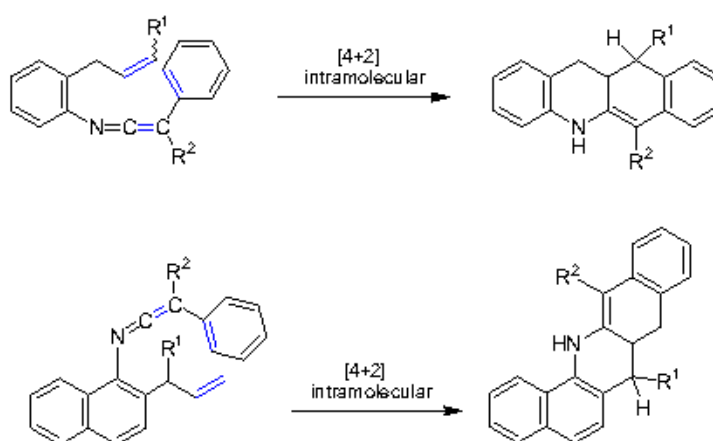
Capítulo 2

Objetivos.

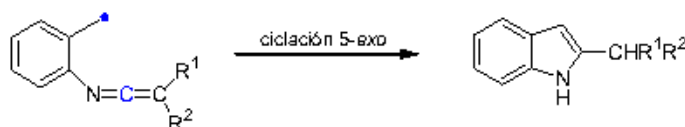
2. OBJETIVOS

El objetivo genérico del trabajo que se describe en esta Memoria es estudiar nuevos aspectos de la reactividad de las ceteniminas, desarrollando nuevos procesos pericíclicos y radicalarios que involucren a este tipo de heterocumulenos.

Se pretende estudiar una nueva cicloadición [4+2] intramolecular en *C*-fenil ceteniminas, en la que estos fragmentos se comporten como dienos totalmente carbonados frente a dobles enlaces carbono-carbono de alquenos como dienófilos. Los sustratos elegidos son *C*-fenil-*N*-[2-(2-propenil)fenil] y *C*-fenil-*N*-[2-(2-propenil)-1-naftil] ceteniminas, cuya cicloadición [4+2] intramolecular puede proporcionar benzo[*b*]acridinas y dibenzo[*b,h*]acridinas, respectivamente. Los resultados de este estudio se recogen en el Capítulo 3 de esta Memoria.

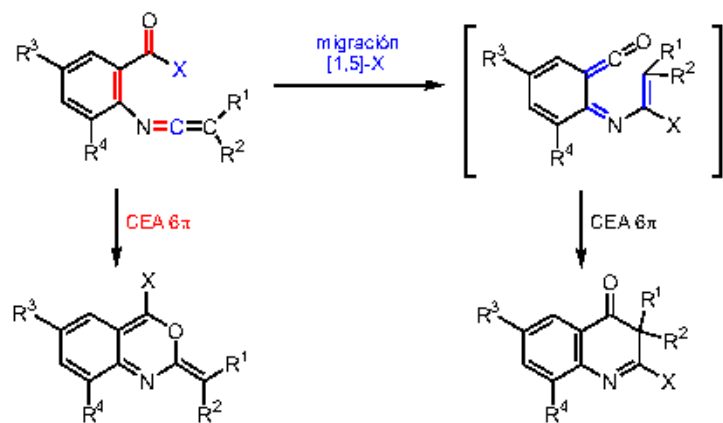


Así mismo, se pretende explorar la viabilidad de la reacción de adición intermolecular de diferentes tipos de radicales libres a ceteniminas, así como de la adición intramolecular de radicales carbonados a ceteniminas. Para este segundo caso se seleccionaron como sustratos radicales bencílicos, en los que una función cetenimina se encuentra unida por medio de su átomo de nitrógeno a una posición *orto* del anillo bencénico. La ciclación intramolecular de estos radicales puede proporcionar una ruta novedosa de acceso a indoles. Los resultados de este estudio se recogen en el Capítulo 4 de esta Memoria.



Por último, se pretende investigar, experimental y computacionalmente, si es posible el reagrupamiento sigmatrópico [1,5] de los heteroátomos X desde el carbono carbonílico hasta el carbono central de la agrupación cetenimina en las *N*-(2-acilfenil) ceteniminas que se muestran en

el esquema siguiente. Este proceso sigmatrópico podría continuarse mediante un cierre electrocíclico de anillo 6π , que proporcionaría 4-quinolonas. También se pretende investigar si estas *N*-(2-acilfenil) ceteniminas evolucionan a 1,3-benzoxazinas mediante un cierre de anillo electrocíclico 6π de su sistema 1-oxa-5-azahexatriénico. Los resultados de esta investigación se recogen en el Capítulo 5 de esta Memoria.



CEA 6π = Cierre Electroclíclico de Anillo 6π .

X = H, halógeno, grupos dadores de electrones.

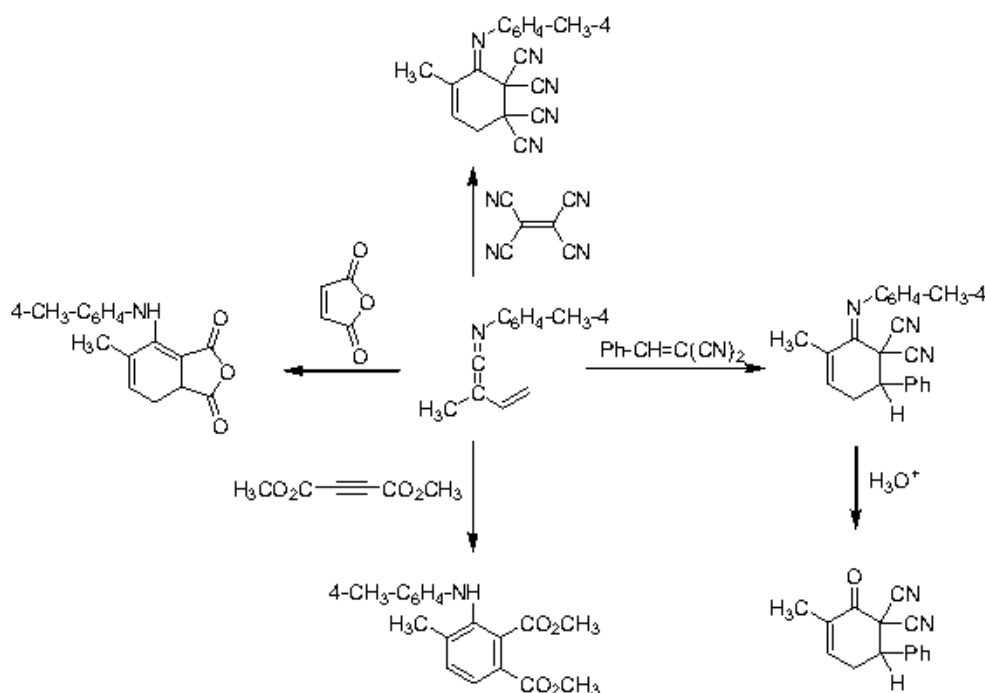
Capítulo 3

*Reacciones de cicloadición [4+2] de ceteniminas
como dienos totalmente carbonados.*

3. REACCIONES DE CICLOADICIÓN [4+2] DE CETENIMINAS COMO DIENOS TOTALMENTE CARBONADOS.

3.1. ANTECEDENTES: CETENIMINAS COMO DIENOS TOTALMENTE CARBONADOS EN CICLOADICIONES [4+2] DIRIGIDAS A LA SÍNTESIS DE HETEROCICLOS.

La participación de ceteniminas como dienos totalmente carbonados en cicloadiciones [4+2] fue estudiada por primera vez por Ghosez. En este trabajo pionero se describe la cicloadición [4+2] de *N*-(4-metilfenil)-*C*-metil-*C*-vinilcetenimina con dienófilos deficitarios en electrones, a través del sistema diénico formado por el enlace C=C heterocumulénico y el enlace C=C perteneciente al sustituyente *C*-vinilo, para dar ciclohexenonas y anilinas polisustituidas.¹

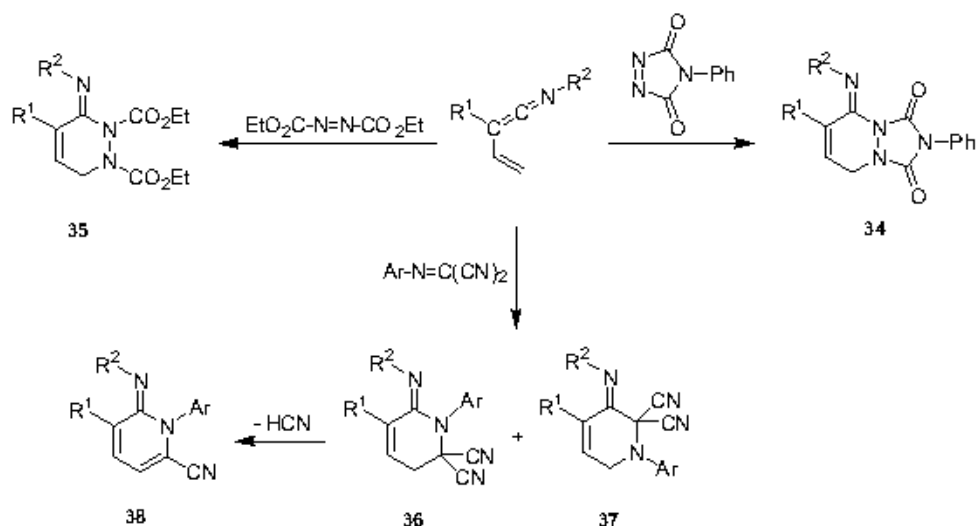


Esquema 3.1. Cicloadiciones [4+2] de *N*-(4-metilfenil)-*C*-metil-*C*-vinilcetenimina como dieno totalmente carbonado.

Como parte del extenso trabajo desarrollado por Battaglia sobre cicloadiciones de ceteniminas, éste ha publicado cómo diferentes ceteniminas *C*-vinil sustituidas experimentan cicloadición [4+2] con 4-fenil-4*H*-1,2,4-triazolin-3,5-diona para dar triazolo[1,2-*a*]piridazinas **34**,

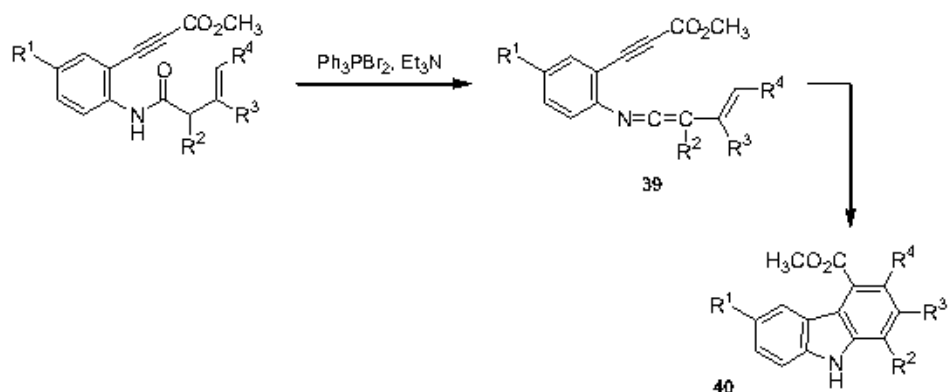
¹ Sonveaux, E.; Ghosez, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5417.

con azodicarboxilato de dietilo para producir piridazinas **35**, y con *N*-(dicianometil)anilinas para rendir las tetrahidropiridinas **36** y/o **37**.²



Esquema 3.2. Reacciones de ceteniminas *C*-vinil sustituidas como dienos totalmente carbonados.

La etapa clave de la síntesis convergente de los carbazoles altamente funcionalizados **40** es una cicloadición [4+2] intramolecular que ocurre en las *C*-vinil ceteniminas acetilénicas **39**.³

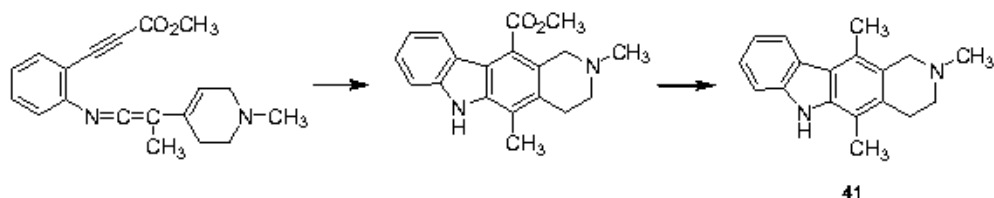


Esquema 3.3. Síntesis de carbazoles altamente funcionalizados.

La importancia de la metodología de síntesis de carbazoles mostrada en el esquema anterior puede ilustrarse con su aplicación a la síntesis de *N*-metiltetrahydroelipticina **41**,³ compuesto desde el cual es accesible el alcaloide elipticina que posee una actividad antitumoral importante.

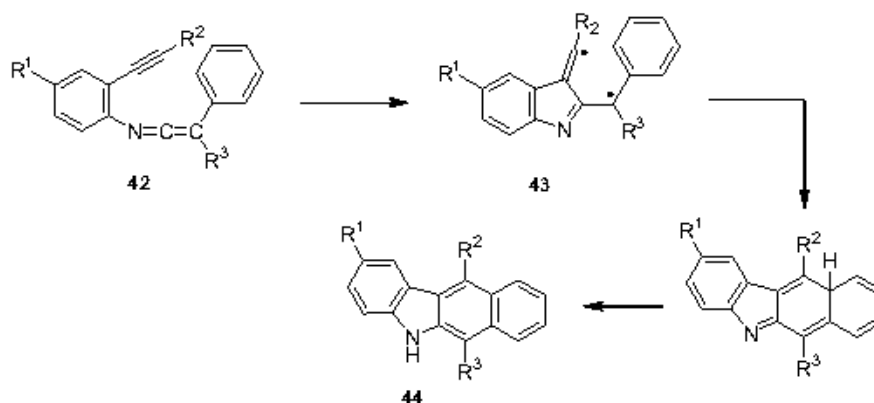
² Barbaro, G.; Battaglia, A.; Giorgianni, P. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3289.

³ Differding, E.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1647.



Esquema 3.4. Síntesis de *N*-metiltetrahydroelipticina **41**.

La cicloaromatización de las enino-ceteniminas **42** para dar los benzo[*b*]carbazoles **44** ha sido estudiada por los grupos de Schmittel y Wang.⁴ Aunque la formación de los compuestos **44** podría explicarse formalmente mediante una reacción Diels-Alder intramolecular concertada, estos investigadores demostraron, tanto experimental como computacionalmente, que la conversión **42** → **44** tiene lugar a través del birradical intermedio **43**, que colapsa intramolecularmente dando los productos formales de una cicloadición [4+2]. Este mecanismo birradicalario en dos etapas parece operar cuando existen sustituyentes en la posición terminal del alquino capaces de estabilizar el radical vinilo presente en **43** (por ejemplo $R^2 = \textit{terc}$ -Bu, SiMe₃, Ph).

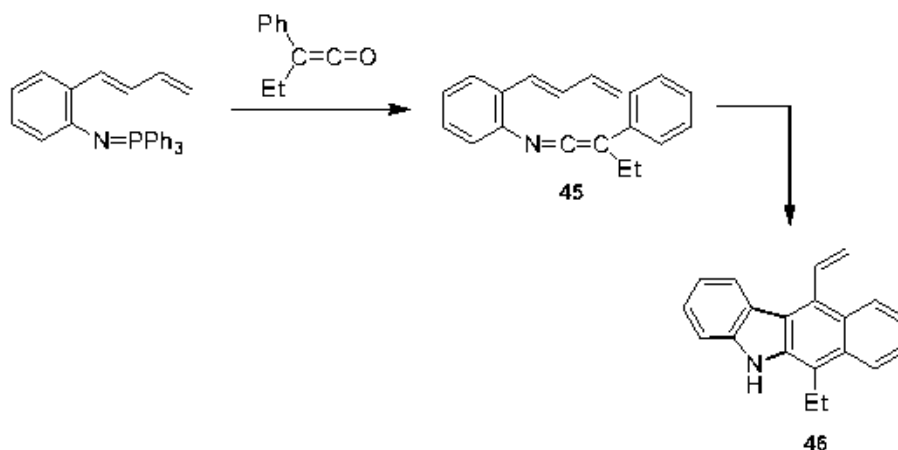


Esquema 3.5. Mecanismo birradicalario para la cicloaromatización de enino-ceteniminas.

La *N*-[2-(1,3-butadienil)fenil]-*C*-etil-*C*-fenilcetenimina **45** es capaz de reaccionar intramolecularmente a través de una cicloadición [4+2], donde la función *C*-arilcetenimina actúa como dieno y el doble enlace C1=C2 del sustituyente butadienilo juega el papel de dienófilo, conduciendo también a benzo[*b*]carbazoles **46**.⁵

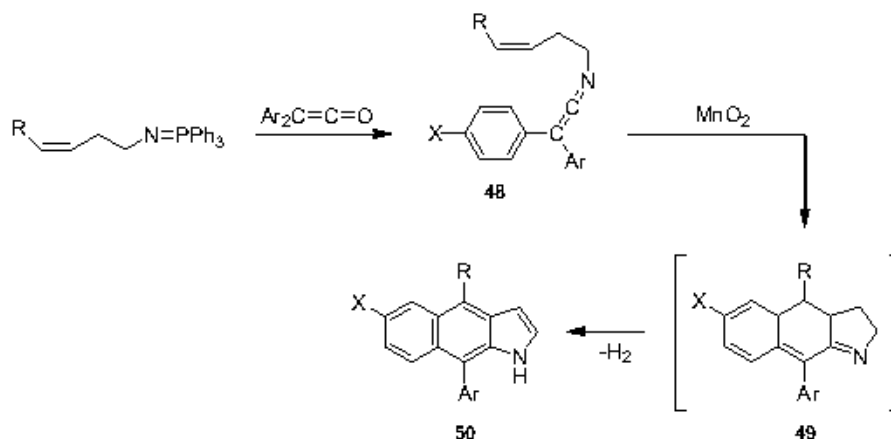
⁴ (a) Schmittel, M.; Steffen, J.-P.; Angel, M. A. W.; Engels, B.; Lennartz, C.; Hanrath, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1562. (b) Schmittel, M.; Rodriguez, D.; Steffen, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2152. (c) Shi, C.; Wang, K. K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3517.

⁵ Molina, P.; Alajarin, M.; Vidal, A.; Sánchez-Andrada, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 929.



Esquema 3.6. Cicloadición [4+2] formal de *N*-[2-(1,3-butadienil)fenil]-*C*-etil-*C*-fenilcetenimina **45**.

En el siguiente esquema se presenta una preparación de benzo[*f*]indoles **50**, a partir de *C,C*-diaril ceteniminas *N*-(3-buten-1-il) sustituidas **48**. En este caso, el dieno totalmente carbonado, el fragmento *C*-arilcetenimina, y el dienófilo, el doble enlace C=C de un alqueno, están unidos por un espaciador flexible, un grupo etileno, situado sobre el átomo de nitrógeno de la función cetenimina. La presencia de MnO₂ en el medio de reacción es conveniente para facilitar la oxidación del cicloaducto [4+2] **49** inicialmente formado.⁶

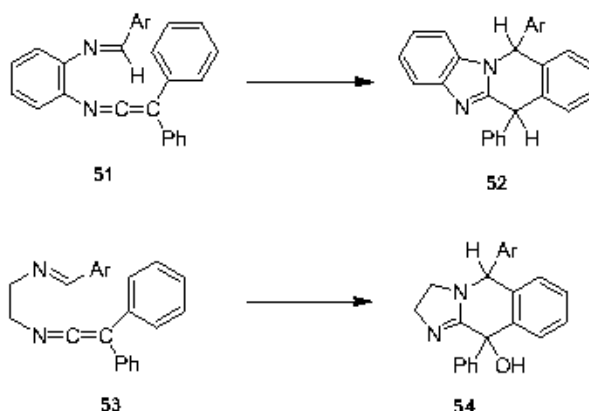


Esquema 3.7. Obtención de benzo[*f*]indoles **50** a partir de las ceteniminas **48**.

Finalmente, nuestro grupo de investigación ha descrito la primera cicloadición [4+2] intramolecular formal de *C*-aril ceteniminas, actuando éstas como dienos totalmente carbonados, frente a dobles enlaces N=C iminicos como dienófilos, cuando ambas funcionalidades se

⁶ (a) Molina, P.; López-Leonardo, C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2809. (b) Molina, P.; López-Leonardo, C.; Alcántara, J. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5027.

encuentran unidas a través de sus átomos de nitrógeno por un grupo *orto*-fenileno o etileno. Las imino-ceteniminas **51** y **53** se transformaron, respectivamente, en las benzimidazo[1,2-*b*]isoquinoleínas **52** y las imidazo[1,2-*b*]isoquinoleínas **54**.⁷



Esquema 3.8. Ceteniminas como dienos totalmente carbonados frente a dobles enlaces N=C imínicos como dienófilos.

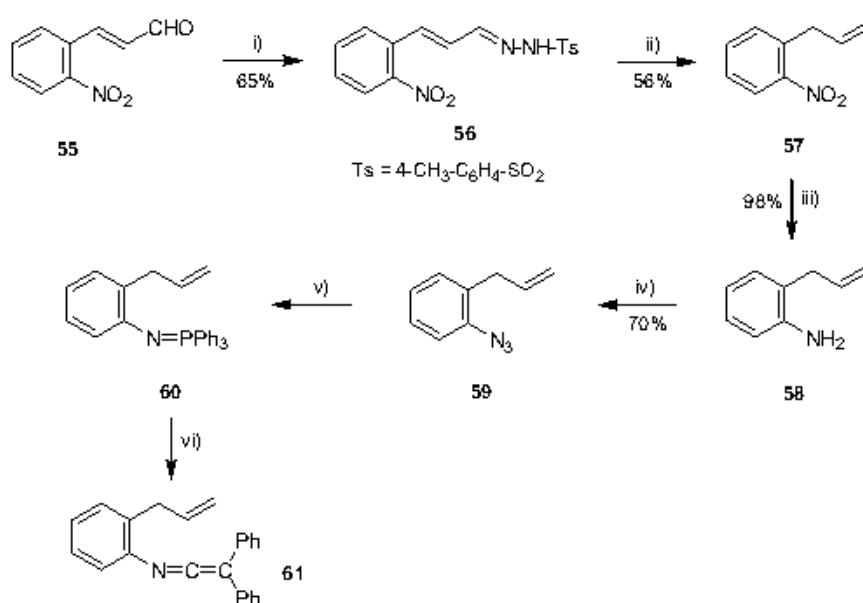
3.2. RESULTADOS.

3.2.1. Preparación de benzo[*b*]acridinas.

3.2.1.1. Síntesis de 6-fenilbenzo[*b*]acridina y otros derivados.

La nueva metodología de síntesis de benzo[*b*]acridinas que se pretende desarrollar en este Capítulo, para la que se propone como etapa clave una reacción de cicloadición [4+2] intramolecular que involucra una función cetenimina como dieno totalmente carbonado, frente a un doble enlace carbono-carbono de un alqueno como dienófilo, se ensayó inicialmente en la *C,C*-difeníl-*N*-[2-(2-propenil)fenil]cetenimina **61**. La elección de la cetenimina **61** se realizó en base a su previsible fácil accesibilidad desde 1-azido-2-(2-propenil)benceno **59** (compuesto cuya preparación era conocida), mediante reacción aza-Wittig con difenilcetena de su iminotrifenílfosforano derivado. Además, para una mayor simplicidad en la determinación estructural de los posibles cicloaductos [4+2] se prefirió inicialmente que el sustituyente 2-propenilo no estuviese sustituido.

⁷ (a) Alajarin, M.; Vidal, A.; Tovar, F.; Conesa, C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6127. (b) Alajarin, M.; Vidal, A.; Tovar, F.; Sánchez-Andrada, P.; Bautista, D. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9913. (c) Alajarin, M.; Sánchez-Andrada, P.; Vidal, A.; Tovar, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2636.



Esquema 3.9. Preparación de *C,C*-difeníl-*N*-[2-(2-propenil)fenil]cetenimina **61**. *Reactivos y condiciones:* i) 4-CH₃-C₆H₄-SO₂-NH-NH₂, etanol, reflujo, 30 min. ii) NaBH₄, ácido acético, 70°C, 2 h. iii) NaBH₄, Pd/C, metanol/agua, t.a., 30 min. iv) NaNO₂, HCl (ac.), 0°C, 45 min, después NaN₃, t.a., 4 h. v) PPh₃, tolueno anh., t.a., 1 h. vi) Ph₂C=C=O, tolueno anh., t.a., 15 min.

La reacción de 2-nitrocinnamaldehído **55** con (4-metilfenil)sulfonilhidrazida rindió la correspondiente hidrazona **56**, que por reducción con borohidruro de sodio en ácido acético proporcionó 1-nitro-2-(2-propenil)benceno **57**.⁸ La reducción del grupo nitro presente en **57** se realizó con borohidruro de sodio en metanol-agua y en presencia de Pd/C,⁹ quedando inalterado el doble enlace C=C del sustituyente 2-propenilo. A partir de 2-(2-propenil)anilina **58** mediante la secuencia diazotación/azidación se pudo preparar 1-azido-2-(2-propenil)benceno **59**.¹⁰

La reacción de Staudinger¹¹ de 1-azido-2-(2-propenil)benceno **59** con trifenilfosfina, en disolución de tolueno anhidro y a temperatura ambiente, proporcionó el iminotriphenilfosforano **60**, el cual se utilizó en la siguiente etapa sin aislar ni purificar. No obstante, la transformación de la azida en iminofosforano se monitorizó por espectroscopia infrarroja y resonancia magnética nuclear de fósforo-31. A los treinta minutos de realizarse la adición de trifenilfosfina a la disolución de la azida **59** un espectro de IR de la mezcla de reacción evidenció la desaparición de la

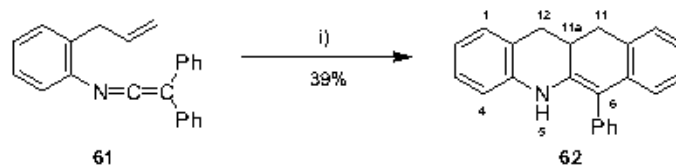
⁸ Para condiciones de reducción de sulfonilhidrazonas: (a) Hutchins, R. O.; Kacher, M.; Rua, L. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 923. (b) Kabalka, G. W.; Yang, D. T. C.; Baker, J. D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 574.

⁹ Para condiciones de reducción de grupos nitro en presencia de dobles enlaces C=C: (a) Neilson, T.; Wood, H. C. S.; Wylie, A. G. *J. Chem. Soc.* **1962**, 371. (b) Petrini, M.; Ballini, R.; Rosini, G. *Synthesis* **1987**, 713.

¹⁰ Smith, P. A. S.; Chow, S. P. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3970.

¹¹ (a) Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635. (b) Gololobov, Y. G.; Zhmurova, I. N.; Kasukhin, L. F. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 437. (c) Gololobov, Y. G.; Kasukhin, L. F. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1353.

banda de absorción correspondiente a la agrupación azida (2100 cm^{-1}), y la aparición de dos bandas a 1438 y 1121 cm^{-1} correspondientes a la agrupación iminofosforano de **60**. El espectro de RMN de ^{31}P del compuesto **60**, obtenido por eliminación del disolvente de una alícuota de la mezcla de reacción, exhibe una señal a un valor de desplazamiento químico de 1.29 ppm , característico de *N*-ariliminotrifetilfosforanos. El tratamiento, a temperatura ambiente, de la disolución en tolueno del iminotrifetilfosforano **60** con una cantidad equimolecular de difenilcetena condujo, mediante una reacción aza-Wittig,¹² a *C,C*-difetil-*N*-[2-(2-propenil)fenil]cetenimina **61**. La cetenimina **61** tampoco se aisló. Su formación se comprobó mediante el espectro de IR de una alícuota de la mezcla de reacción, el cual muestra una banda de absorción intensa a 2000 cm^{-1} atribuible a la vibración de alargamiento del sistema heterocumulénico ($\text{N}=\text{C}=\text{C}$). Cuando la especie **61** se calentó a 130°C en disolución de tolueno durante 16 horas (transcurrido este tiempo en el espectro de IR de la mezcla de reacción no se observa la banda de cetenimina) se obtuvo 6-fenil-5,11,11a,12-tetrahidrobenzo[*b*]acridina **62**, en un rendimiento del 39%.



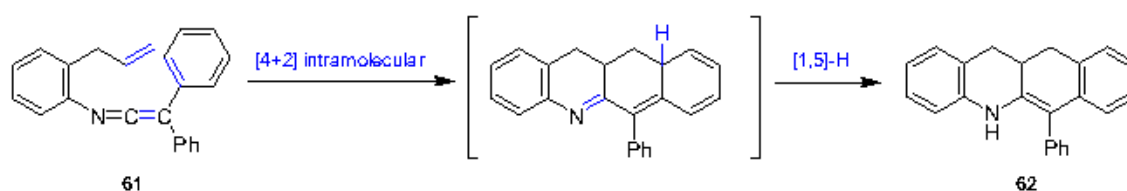
Esquema 3.10. Preparación de 6-fenil-5,11,11a,12-tetrahidrobenzo[*b*]acridina **62**. *Reactivos y condiciones:* i) Tolueno anh., tubo cerrado, 130°C , 16 h.

La tetrahidrobenzo[*b*]acridina **62** se caracterizó a partir de sus datos de espectroscopia infrarroja, resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C , espectrometría de masas y análisis elemental.

Su espectro de IR presenta una banda de absorción intensa a 3392 cm^{-1} , correspondiente a la vibración del enlace N-H existente en la molécula. En su espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H se observan las señales de los cuatro hidrógenos metilénicos (de las posiciones C11 y C12) como un multiplete en el intervalo $2.73\text{-}3.10\text{ ppm}$. El hidrógeno *H*-C11a aparece igualmente en forma de multiplete a un desplazamiento químico de $3.25\text{-}3.45\text{ ppm}$. El hidrógeno amínico aparece como un singlete ancho a un valor de desplazamiento de 5.95 ppm . De su espectro de RMN de carbono-13 cabe destacar las señales debidas a los carbonos alifáticos, apareciendo los metilenos C11 y C12 a 33.1 y 36.1 ppm (sin asignar), y el carbono metínico C11a a 34.6 ppm . En su espectro de masas el pico correspondiente al ión molecular M^+ aparece a una relación m/e 309 y con una abundancia relativa del 100%.

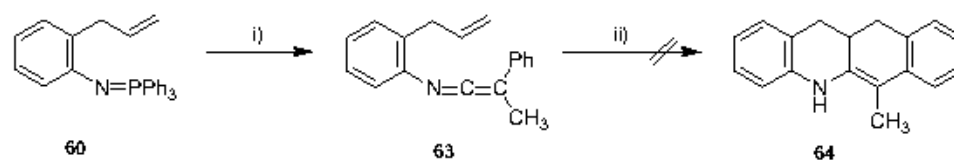
¹² (a) Eguchi, S.; Matsushita, Y.; Yamashita, K. *Org. Prep. Proced. Int.* **1992**, *24*, 209. (b) Molina, P.; Vilaplana, M. J. *Synthesis* **1994**, 1197.

La conversión **61** → **62** debe ocurrir mediante una cicloadición [4+2] en la que el fragmento cetenimina actúe como dieno totalmente carbonado, involucrando para ello su enlace cumulénico C=C y un doble enlace C=C de uno de los sustituyentes fenilo que soporta su carbono terminal, y el doble enlace C=C del sustituyente 2-propenilo desempeñe el papel de dienófilo. A continuación en el cicloadducto [4+2] se produciría una migración [1,5] de hidrógeno, favorecida por la aromatización del anillo bencénico, para proporcionar la tetrahidrobenzo[*b*]acridina **62**.



Esquema 3.11. Mecanismo propuesto para la conversión **61** → **62**.

Este método de preparación del compuesto **62** se intentó aplicar a la síntesis de 6-metil-5,11,11a,12-tetrahidrobenzo[*b*]acridina **64**. Este compuesto provendría de una cicloadición [4+2] intramolecular en la *C*-fenil-*C*-metil cetenimina **63**. El tratamiento de una disolución en tolueno del iminofosforano **60** con fenilmetilcetena proporcionó la *C*-fenil-*C*-metil cetenimina **63** que, sin embargo, permaneció inalterada cuando se sometió a un tratamiento térmico similar al utilizado con la *C,C*-difeníl cetenimina **61** (tubo cerrado, disolución de tolueno, 130°C, 16 horas). Por otro lado, cuando una disolución de **63** en tolueno se sometió a un tratamiento térmico más energético (tubo cerrado, 160°C, 36 h.),¹³ se obtuvo una mezcla intratable de productos, de entre los que no se consiguió aislar ni detectar la esperada tetrahidrobenzo[*b*]acridina **64**.



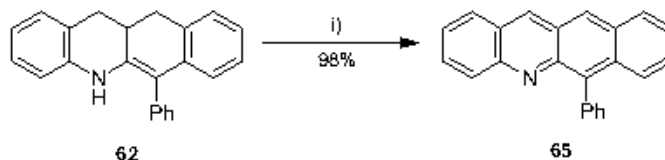
Esquema 3.12. Intento de preparar 6-metil-5,11,11a,12-tetrahidrobenzo[*b*]acridina **64**. *Reactivos y condiciones:* i) $\text{Ph}(\text{CH}_3)\text{C}=\text{C}=\text{O}$, tolueno anh., t.a., 15 min. ii) Tolueno anh., tubo cerrado, 130°C, 16 h. ó tolueno anh., tubo cerrado, 160°C, 36 h.

Este último resultado parece indicar que en las *N*-[2-(2-propenil)fenil] ceteniminas *C,C*-disustituidas la cicloadición [4+2] intramolecular objeto de estudio sólo es viable cuando sobre el

¹³ Este tratamiento térmico de la cetenimina **63** se prolongó hasta que en el espectro de IR de la mezcla de reacción no se observó la banda de cetenimina.

carbono terminal de la agrupación cetenimina hay dos grupos fenilo. La presencia de un solo grupo fenilo en **63** en lugar de dos, como en **61**, parece desfavorecer este proceso. Así, a partir de este punto, todos los ensayos de cicloadición [4+2] que se describen en este Capítulo se realizaron sobre *C,C*-difeníl ceteniminas.

La oxidación de 6-fenil-5,11,11a,12-tetrahidrobenzo[*b*]acridina **62**, con paladio sobre carbono en *orto*-xileno a temperatura de reflujo, proporcionó 6-fenilbenzo[*b*]acridina **65**, especie totalmente aromática.

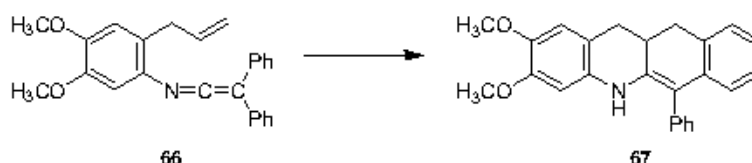


Esquema 3.13. Preparación de 6-fenilbenzo[*b*]acridina **65**. *Reactivos y condiciones:* i) Pd/C, *orto*-xileno, reflujo, 2 h.

La benzo[*b*]acridina aromática **65** se caracterizó por análisis elemental, espectroscopia IR, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C y EM.

De su espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H cabe destacar las señales correspondientes a los hidrógenos *H-C11* y *H-C12* a 8.65 ppm y 8.96 ppm en forma de singletes. En su espectro de RMN de carbono-13 se observan todas las señales esperadas para este compuesto en el intervalo de 125.0-150.1 ppm. El pico asociado al ión molecular M^+ aparece en su espectro de masas a una relación *m/e* 305, con una abundancia relativa del 82%.

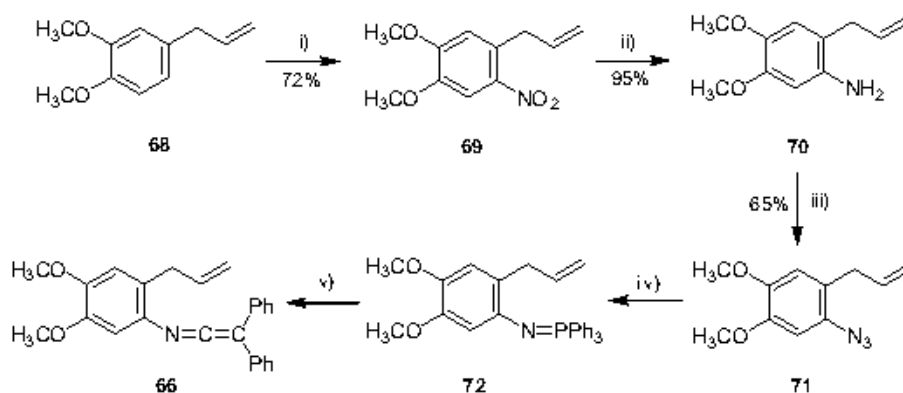
La reacción de cicloadición [4+2] intramolecular de *C,C*-difeníl-*N*-[2-(2-propenil)fenil]cetenimina **61** proporcionó una tetrahidrobenzo[*b*]acridina sustituida solamente en su posición 6. Con el objetivo de explorar la generalidad de esta transformación, y de preparar derivados de benzo[*b*]acridinas polisustituidas, a continuación se abordó la síntesis de la *C,C*-difeníl cetenimina **66**, en la que simplemente se introducen dos sustituyentes metoxilo en el anillo bencénico que soporta el grupo 2-propenilo y la función cetenimina. La cicloadición [4+2] intramolecular en esta especie debía conducir a una tetrahidrobenzo[*b*]acridina **67** sustituida sobre las posiciones 2, 3 y 6.



Esquema 3.14. Benzo[*b*]acridina sustituida en posiciones 2, 3 y 6.

La preparación de la cetenimina **66** se consiguió a partir de 1,2-dimetoxi-4-(2-propenil)benceno **68** (compuesto accesible comercialmente) como se describe a continuación. El tratamiento de **68** con ácido nítrico concentrado en ácido acético proporcionó el nitrocompuesto **69**.¹⁴ La reducción selectiva del grupo nitro de 4,5-dimetoxi-1-nitro-2-(2-propenil)benceno **69** para dar la amina **70** se consiguió utilizando borohidruro de sodio como agente reductor en presencia de paladio sobre carbono, y llevando a cabo la reacción en el seno de una mezcla de metanol/agua, condiciones de reacción idénticas a las empleadas en la transformación **57** → **58**. La preparación de la azida **71** se realizó por tratamiento secuencial de 4,5-dimetoxi-2-(2-propenil)anilina **70** con nitrito de sodio y azida de sodio en medio ácido.

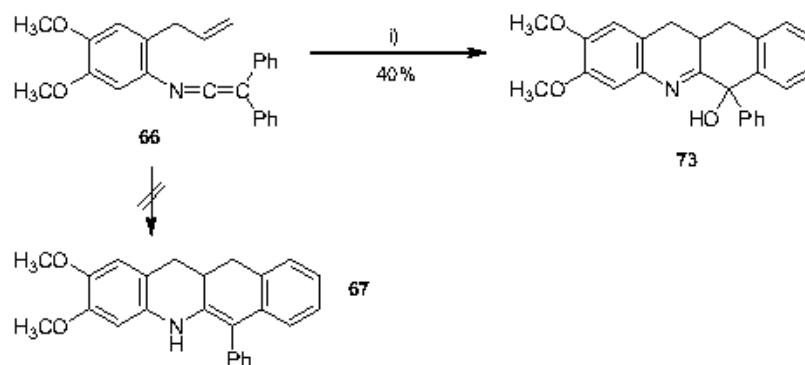
El tratamiento secuencial del 1-azido-2-(2-propenil)benceno **71** con trifenilfosfina y difenilcetena, en tolueno anhidro y a temperatura ambiente, proporcionó *C,C*-difeníl-*N*-[4,5-dimetoxi-2-(2-propenil)fenil]cetenimina **66**. La cetenimina **66** no se aisló; su formación se comprobó mediante un espectro de IR de la mezcla de reacción, en el que se observó una banda de absorción intensa a 2001 cm⁻¹ atribuible a la agrupación cetenimina.



Esquema 3.15. Preparación de *C,C*-difeníl-*N*-[4,5-dimetoxi-2-(2-propenil)fenil]cetenimina **66**. *Reactivos y condiciones:* i) HNO₃ conc., ácido acético, 5°C, 20 min. ii) NaBH₄, Pd/C, metanol/agua, t.a., 30 min. iii) NaNO₂, HCl, 0°C, 45 min, después NaN₃, t.a., 6 h. iv) PPh₃, tolueno anh., t.a., 1 h. v) Ph₂C=C=O, tolueno anh., t.a., 30 min.

Seguidamente, la disolución resultante de la cetenimina **66** se calentó a 140°C durante 16 horas, tras las cuales en el espectro de IR de la mezcla de reacción no se observó la banda de cetenimina. De la mezcla de reacción se aisló mediante cromatografía en columna un único producto, cuyos datos espectroscópicos y de análisis elemental no se correspondían con los esperados para 6-fenil-2,3-dimetoxi-5,11,11a,12-tetrahidrobenzo[*b*]acridina **67**, cuya preparación se había planteado, sino con los de 6-fenil-6-hidroxi-2,3-dimetoxi-6,11,11a,12-tetrahidrobenzo[*b*]acridina **73**.

¹⁴ Muñoz, H.; Díaz, F.; Sánchez, A.; Barajas, M.; Labarrios, F.; Tamariz, J. *Acta Mex. Cienc. Tecnol.* **1993**, *41*, 51.



Esquema 3.16. Obtención de 6-fenil-6-hidroxi-2,3-dimetoxi-6,11,11a,12-tetrahydrobenzo[*b*]acridina **73**.
 Reactivos y condiciones: i) Tolueno anh., tubo cerrado, 140°C, 16 h.

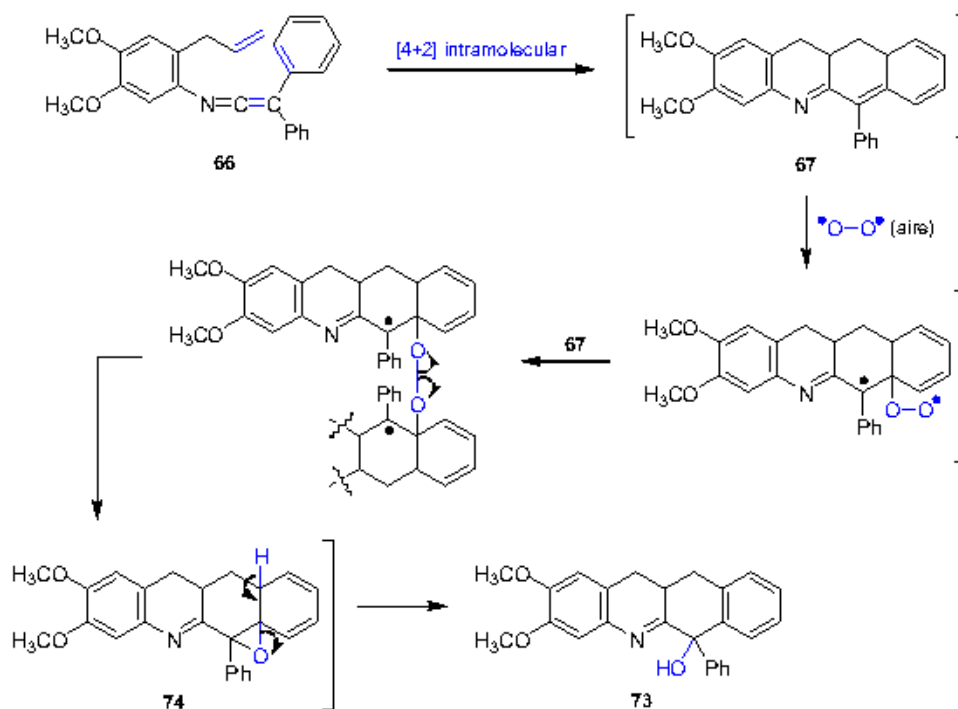
Uno de los datos más relevantes a la hora de establecer la estructura de la 6-hidroxi-6,11,11a,12-tetrahydrobenzo[*b*]acridina **73** fue que en su espectro de masas el pico que aparecía a mayor relación masa/carga, y por lo tanto atribuible al ión molecular, era 16 unidades superior al ión molecular esperado para el cicloaducto [4+2] **67**, lo que era indicativo de la incorporación de un átomo de oxígeno en su estructura. Lo mismo indicaban los datos de su análisis elemental. En su espectro de infrarrojo se observa una banda de absorción ancha a 3350 cm^{-1} característica del grupo hidroxilo. Por su parte, el espectro de resonancia magnética nuclear de protón muestra las señales de los cinco hidrógenos alifáticos, *H*-C11, *H*-C11a y *H*-C12, como un multiplete a desplazamientos químicos de 2.50-2.92 ppm, y dos singletes correspondientes a los protones de los grupos metoxilo a 3.79 ppm y 3.92 ppm. Uno de los hidrógenos aromáticos *H*-C1 o *H*-C4 aparece como singlete a 6.60 ppm, mientras que el otro está incluido en el multiplete que aparece a 7.04-7.39 ppm. Se observa además un singlete ancho a 6.19 ppm, debido al hidrógeno hidroxílico. En su espectro de RMN de ^{13}C destaca la señal asociada a un átomo de carbono sp^3 cuaternario a 77.3 ppm, atribuida a C6. En este espectro se observan las señales debidas a los metilenos, C11 y C12, a 31.2 y 33.4 ppm, y la correspondiente al metino, C11a, a 31.8 ppm. Los carbonos de los dos grupos metoxilo aparecen a 56.2 ppm y 56.3 ppm.

La formación de la 6-hidroxi-6,11,11a,12-tetrahydrobenzo[*b*]acridina **73** desde la cetenimina **66** podría explicarse mediante una cicloadición [4+2] intramolecular, seguida de la incorporación de un átomo de oxígeno en el cicloaducto [4+2] **67**.

En base al mecanismo de reacción postulado recientemente por Baldwin para explicar un reagrupamiento oxidativo en 6-metoxi-2-pironas que acaba con la incorporación imprevista de un átomo de oxígeno al producto de reacción,¹⁵ para la transformación **67** \rightarrow **73** se propone la formación de **74**, por adición inicial de oxígeno atmosférico en su estado fundamental triplete sobre

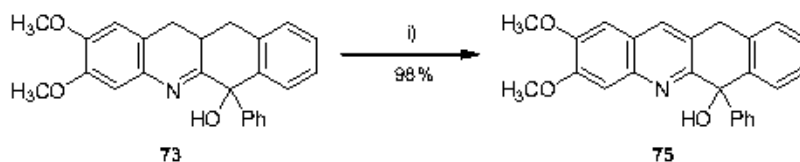
¹⁵ Eade, S. J.; Adlington, R. M.; Cowley, A. R.; Walter, M. W.; Baldwin, J. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3705.

el carbono C6a del cicloaducto **67**. La posterior apertura del anillo de oxirano en **74** asistida por la rearomatización del anillo bencénico proporcionaría **73**.



Esquema 3.17. Mecanismo propuesto para la conversión **66** → **73**.

El tetrahidro compuesto **73** se transformó por calentamiento en *orto*-xileno a reflujo en presencia de Pd/C durante 6 horas, con un 98% de rendimiento, en 6-fenil-6-hidroxi-2,3-dimetoxi-6,11-dihidrobenzo[*b*]acridina **75**.



Esquema 3.18. Preparación de 6-fenil-6-hidroxi-2,3-dimetoxi-6,11-dihidrobenzo[*b*]acridina **75**. *Reactivos y condiciones:* i) Pd/C, *orto*-xileno, reflujo, 6 h.

Los datos espectroscópicos y de análisis elemental confirman la estructura propuesta para la 6-hidroxi-6,11-dihidrobenzo[*b*]acridina **75**.

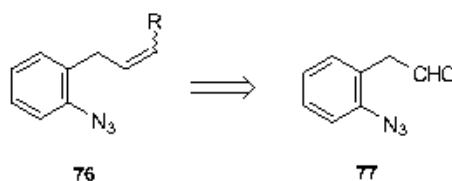
De los resultados expuestos hasta este momento, se puede deducir que la cicloadición [4+2] intramolecular que se ha estudiado en diferentes *N*-[2-(2-propenil)fenil]ceteniminas *C,C*-

disustituidas, para dar benzo[*b*]acridinas, sólo tiene lugar cuando sobre el carbono terminal del fragmento cetenimina se sitúan dos grupos fenilo. Nótese además que en las dos *C,C*-difeníl-*N*-[2-(2-propenil)fenil]ceteniminas ensayadas, **61** y **66**, el doble enlace carbono-carbono del sustituyente 2-propenilo que desempeña el papel de dienófilo en la cicloadición no se encuentra sustituido.

3.2.1.2. Síntesis de 11-*aril*-6-fenilbenzo[*b*]acridinas.

Así, a continuación se planteó estudiar este tipo de reacciones de cicloadición [4+2] en *C,C*-difeníl-*N*-[2-(2-propenil)fenil]ceteniminas en las que el doble enlace C=C del grupo 2-propenilo se encontrase sustituido en su carbono terminal por un grupo alquilo o arilo, lo cual se traduciría en la síntesis de benzo[*b*]acridinas sustituidas en la posición 11. No se contempló introducir un sustituyente en el carbono interno del doble enlace C=C del grupo 2-propenilo, ya que esto podría dificultar o impedir totalmente la cicloadición.¹⁶

La investigación de la cicloadición [4+2] en *C,C*-difeníl-*N*-[2-(2-propenil)fenil]ceteniminas en las que el carbono terminal del doble enlace C=C del grupo 2-propenilo se encuentre sustituido, y por tanto la posibilidad de sintetizar benzo[*b*]acridinas C11-sustituidas, implicaba el desarrollo de una metodología de preparación de los 1-*alquil(aril)*-3-(2-azidofenil)propenos **76**, desde los que se pudiese generar las ceteniminas necesarias. Una reacción de Wittig en la que el componente carbonílico fuese 2-azidofenilacetaldehído, compuesto cuya preparación desde el alcohol 2-aminofenético estaba descrita,¹⁰ parecía ser el camino más sencillo para la síntesis de una variedad de propenos **76**, portadores de diferentes grupos R.



Esquema 3.19. 2-Azidofenilacetaldehído **77** como precursor de los propenos **76**.

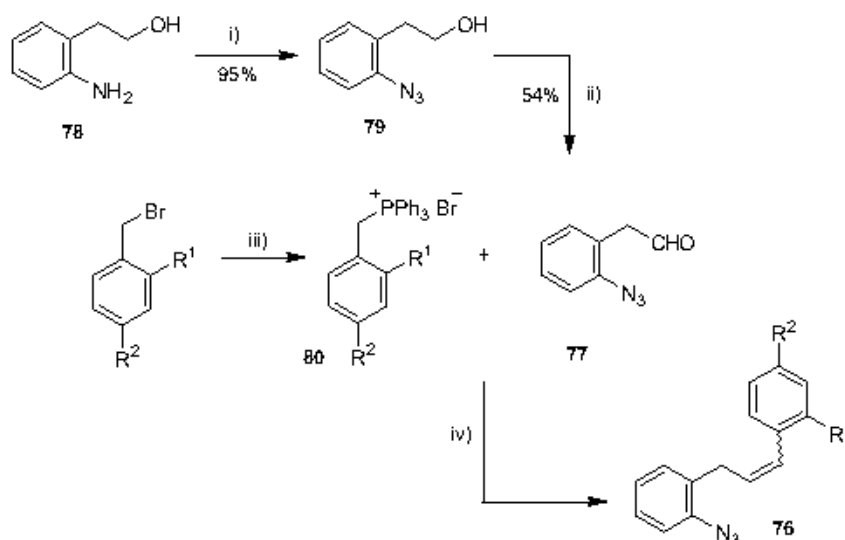
Sin embargo, de las numerosas reacciones ensayadas entre 2-azidofenilacetaldehído **77** y diferentes iluros de fósforo sólo fue exitosa aquella en la que este aldehído se hace reaccionar con bromuros de benciltrifenilfosfonio y empleando carbonato de potasio como base, en presencia del poliéter cíclico dibenzo-18-corona-6. Las dificultades encontradas en estas reacciones se deben a que el aldehído **77** polimeriza fácilmente.

¹⁶ (a) Burke, S. D.; Strickland, S. M. S.; Powner, T. M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 454. (b) Molina, P.; Alajarin, M.; Vidal, A.; Fenau-Dupont, J.; Declercq, J. P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4008.

El tratamiento del alcohol 2-aminofenético **78** con nitrito de sodio acuoso, en ácido sulfúrico diluido a 0°C, seguido de la adición de azida de sodio también disuelta en agua, rinde el alcohol 2-azidofenético **79**.¹⁰ La oxidación del alcohol **79** a 2-azidofenilacetaldehído **77** se llevó a cabo utilizando como oxidante una combinación de dimetilsulfóxido, dicitclohexilcarbodiimida, ácido trifluoroacético y piridina (reactivo de Pfitzner-Moffat).¹⁰

Los bromuros de benciltrifenilfosfonio de fórmula general **80** se prepararon a partir de los bromuros de bencilo oportunos mediante su reacción con trifenilfosfina.¹⁷

La reacción de Wittig entre 2-azidofenilacetaldehído **77** y los iluros de fósforo derivados de los bromuros de benciltrifenilfosfonio **80**, para dar los 1-aryl-3-(2-azidofenil)propenos **76**, se realizó en el seno de diclorometano anhidro, a temperatura ambiente, empleando como base carbonato de potasio, y en presencia de dibenzo-18-corona-6 en cantidades catalíticas.¹⁸ La purificación de los 1-aryl-3-(2-azidofenil)propenos **76** se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, aislándose en rendimientos de moderados a buenos (tabla 3.1), y como mezclas de isómeros *E/Z* en proporciones variables.



Esquema 3.20. Preparación de los 1-aryl-3-(2-azidofenil)propenos **76**. *Reactivos y condiciones:* i) NaNO₂, H₂SO₄ (6N), 0°C, 1 h, después NaN₃, t.a., 6 h. ii) DMSO/DCC/CF₃COOH/C₅H₅N, benceno anh., 50°C, 30 min. iii) PPh₃, tolueno anh., t.a., 3 h., después reflujo, 2 h. iv) K₂CO₃, dibenzo-18-corona-6, diclorometano anh., t.a., 16 h.

¹⁷ Condiciones de reacción para la preparación de bromuros de benciltrifenilfosfonio: Le Corre, M.; Hercouet, A.; Le Stanc, Y.; Le Baron, H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5313.

¹⁸ Condiciones para la reacción de Wittig: Molina, P.; Alajarin, M.; Sánchez-Andrada, P.; Carrió, J. S.; Martínez-Ripoll, M.; Anderson, J. E.; Jimeno, M. L.; Elguero, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4289.

Tabla 3.I. 1-Aril-3-(2-azidofenil)propenos 76.

compuesto	R ¹	R ²	Relación (Z) / (E)	Rdto. (%)
76a	Br	H	~ 2 / 1	74
76b	H	Br	~ 2 / 1	55
76c	H	CH ₃	~ 10 / 3	52
76d	NO ₂	H	~ 10 / 3	71
76e	H	NO ₂	- ^a	80
76f	H	OCH ₃	~ 3 / 1	35

^a Del espectro de RMN de ¹H de 76e no se pudo determinar la relación de isómeros Z/E.

Los 1-aryl-3-(2-azidofenil)propenos 76 preparados se caracterizaron en base a sus datos de análisis elemental, espectroscopia infrarroja, RMN de ¹H, RMN de ¹³C y espectrometría de masas.

En los espectros de infrarrojo de estas especies destaca una banda de absorción intensa en el intervalo 2120-2125 cm⁻¹, atribuible a la función azida. Se observa también la banda correspondiente a la vibración del doble enlace C=C alquénico en el intervalo 1644-1646 cm⁻¹, con intensidad débil.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón y carbono-13 de los compuestos 76 indicaban que éstos se habían obtenido como una mezcla de los dos isómeros geométricos posibles, predominando en todos los casos el isómero Z. Las proporciones relativas Z/E de los alquenos 76 se calcularon por integración de las señales asignadas a los hidrógenos H-C1 de ambos isómeros en los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H de las mezclas obtenidas después del proceso de aislamiento y purificación. Los datos más significativos de sus espectros de RMN de ¹H se ilustran en la siguiente figura.

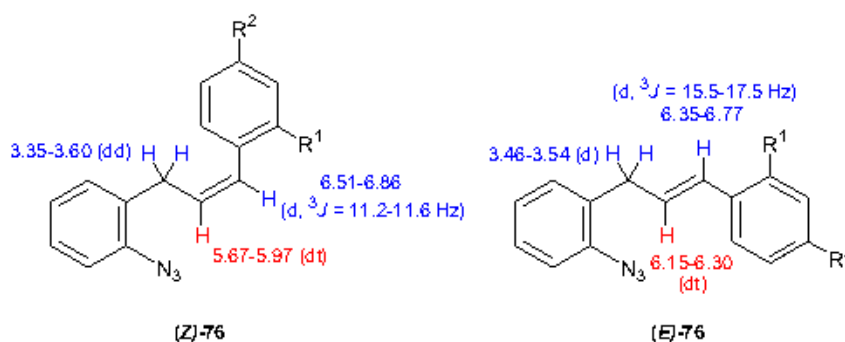
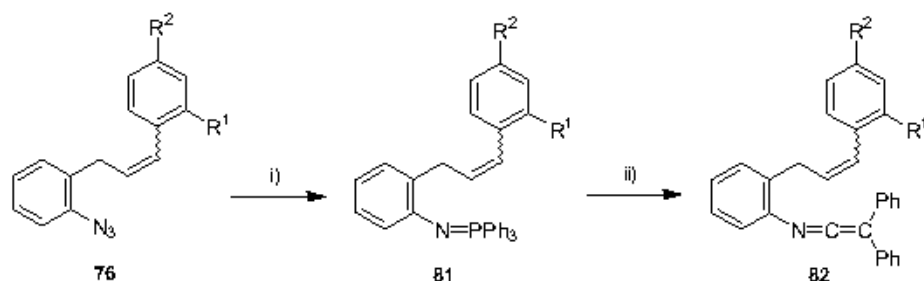


Figura 3.I. Datos significativos de RMN de ¹H de los isómeros Z y E de los compuestos 76.

En los espectros de RMN de ¹³C de los 1-aryl-3-(2-azidofenil)propenos 76 la señal debida al carbono metilénico aparece en torno a 29.8-30.0 ppm en los isómeros Z, y en el intervalo 29.8-34.7 ppm en los isómeros E. La señal correspondiente al metino C2 se observa a un desplazamiento

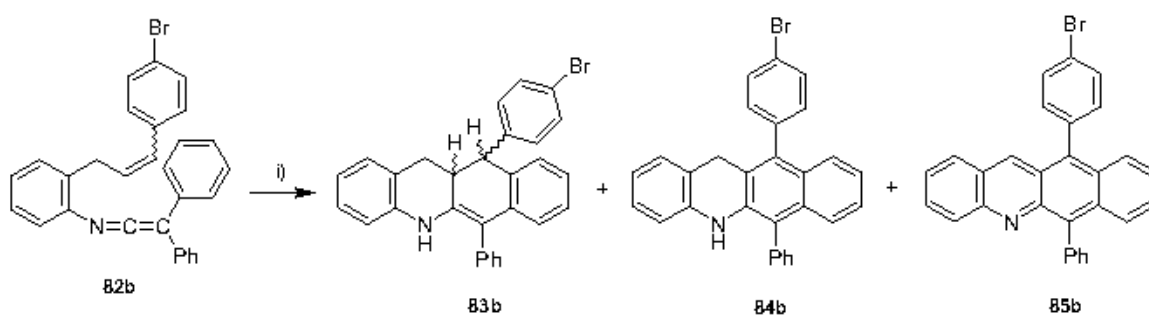
químico en torno a 113.8-118.2 ppm en los isómeros mayoritarios *Z*, y en el intervalo 114.0-118.3 ppm en los isómeros minoritarios *E*.

La transformación de los 1-aryl-3-(2-azidofenil)propenos **76** en las *C,C*-difeníl-*N*-[2-(2-propenil)fenil]ceteniminas **82** se realizó mediante la metodología habitual, es decir, por tratamiento secuencial de una disolución en tolueno de las azidas **76** con trifenilfosfina y difenilcetena. Los resultados del tratamiento térmico de estas nuevas ceteniminas se describen detalladamente a continuación.



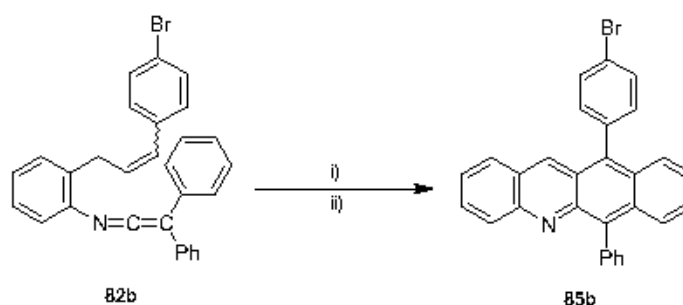
Esquema 3.21. Preparación de las ceteniminas **82**. Reactivos y condiciones: i) PPh_3 , tolueno anh., t.a., 1 h. ii) $Ph_2C=C=O$, tolueno anh., t.a., 30 min.

En el experimento inicial, una disolución en tolueno de *N*-{2-[3-(4-bromofenil)-2-propenil]fenil}-*C,C*-difenílcetenimina **82b** ($R^1 = H$, $R^2 = Br$) se calentó a 130°C en tubo cerrado durante 16 horas, lo que dio lugar a una mezcla de reacción compleja. No obstante, esta mezcla se pudo resolver en sus componentes mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, y de la cual se pudo aislar la 5,11,11a,12-tetrahidrobenzo[*b*]acridina **83b** como mezcla de los dos posibles diastereoisómeros (con una relación isomérica próxima a 1:1), la 5,12-dihidrobenzo[*b*]acridina **84b** y la benzo[*b*]acridina **85b**, en rendimientos variables.



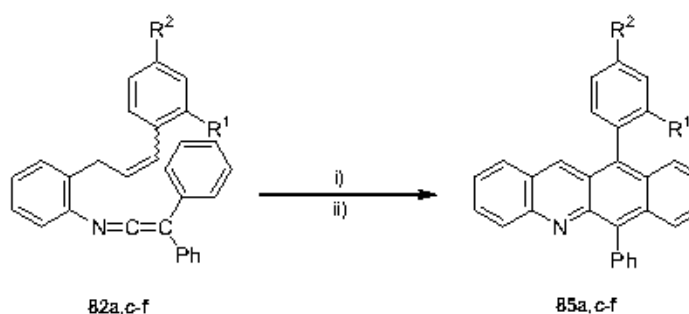
Esquema 3.22. Tratamiento térmico de la cetenimina **82b**. Reactivos y condiciones: i) Tolueno anh., tubo cerrado, 130°C, 16 h.

Este resultado indica que la 5,11,11a,12-tetrahidrobenzo[*b*]acridina **83b** esperada de la cicloadición [4+2] intramolecular en la cetenimina **82b** se oxida bajo las condiciones de reacción empleadas, para dar la benzo[*b*]acridina parcialmente oxidada **84b** y la benzo[*b*]acridina completamente aromática **85b**. En un ensayo posterior, el crudo de reacción obtenido del tratamiento térmico de la cetenimina **82b** ($R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Br}$) se disolvió en *orto*-xileno y se calentó a temperatura de reflujo en presencia de Pd/C durante cinco horas. De esta manera, la mezcla final de reacción se simplificó, observándose en ésta, mediante cromatografía en placa fina, como único producto de interés 11-(4-bromofenil)-6-fenilbenzo[*b*]acridina **85b**, que, al igual que en el experimento inicial, se aisló mediante cromatografía en columna.



Esquema 3.23. Tratamiento térmico y oxidativo de la cetenimina **82b**. *Reactivos y condiciones:* i) Tolueno anh., tubo cerrado, 130°C, 16 h. ii) Pd/C, *orto*-xileno, reflujo, 5 h.

Un tratamiento similar de las cetenimas **82a,c-f** permitió la preparación de las nuevas 11-aryl-6-fenilbenzo[*b*]acridinas **85a,c-f**, en los rendimientos que se indican en la tabla 3.2. Estos rendimientos se han calculado desde los 1-aryl-3-(2-azidofenil)propenos **76** y así comprenden las etapas de formación del iminotrifenilfosforano y la generación de la cetenimina (esquema 3.21), y las etapas de cicloadición [4+2] y oxidación de la tetrahidrobenzo[*b*]acridina correspondiente (esquema 3.24). Por ello cabe considerar que los rendimientos con los que se obtienen las 11-aryl-6-fenilbenzo[*b*]acridinas **85** son aceptables.



Esquema 3.24. Tratamiento térmico y oxidativo de las cetenimas **82a,c-f**. *Reactivos y condiciones:* i) Tolueno anh., tubo cerrado, 130°C, 16 h. ii) Pd/C, *orto*-xileno, reflujo, 5 h.

Tabla 3.2. 11-Aril-6-fenilbenzo[*b*]acridinas **85**.

compuesto	R ¹	R ²	Rdto. (%)
85a	Br	H	40
85b	H	Br	27
85c	H	CH ₃	50
85d	NO ₂	H	20
85e	H	NO ₂	33
85f	H	OCH ₃	36

La determinación de la estructura de 11-(4-bromofenil)-6-fenil-5,12-dihidrobenzo[*b*]acridina **84b** (esquema 3.22) se realizó mediante el análisis de sus datos espectroscópicos y de análisis elemental.

En su espectro de IR destaca una banda a 3418 cm⁻¹, atribuible a su grupo amino secundario. Por otro lado, en su espectro de RMN de ¹H el protón aminico aparece como un singlete ancho a un desplazamiento químico de 6.08 ppm. A 3.88 ppm se observa un singlete que integra dos hidrógenos y que se atribuye a los protones metilénicos de la posición 12. Las restantes señales presentes en dicho espectro corresponden a los protones aromáticos de la molécula y no se han asignado. En su espectro de RMN de ¹³C el carbono metilénico C12 aparece a 31.0 ppm. Por su parte, el espectro de masas presenta picos a m/e 461 y 463 correspondientes a los fragmentos M⁺ y [M⁺+ 2], con abundancias relativas del 13 y 11%, respectivamente. El pico base, que corresponde a la pérdida de 78 unidades de masa, C₆H₆, aparece a m/e 384.

Las benzo[*b*]acridinas **85** se caracterizaron a partir de sus datos de análisis elemental, espectroscopia infrarroja, resonancia magnética nuclear de protón, resonancia magnética nuclear de carbono-13 y espectrometría de masas.

En sus espectros de resonancia magnética nuclear de protón todas las señales se encuentran a desplazamientos químicos mayores de 7 ppm, excepto en el caso de las benzo[*b*]acridinas **85c** y **85f** con R² = CH₃ y R² = OCH₃, respectivamente, que exhiben las señales correspondientes a los protones de dichos grupos metilo y metoxilo a 2.55 ppm y 4.00 ppm. La señal del protón sobre C12 aparece como singlete a 8.42-8.72 ppm para los ejemplos **a**, **c**, **d** y **f**, cuyos espectros de RMN de ¹H se registraron en disolución de CDCl₃. Los compuestos **85b** y **85e** resultaron altamente insolubles en los disolventes deuterados habituales, y sólo se logró su disolución adicionando unas gotas de ácido trifluoroacético a una suspensión de éstos en CDCl₃. De este modo sus espectros de RMN corresponden a las especies protonadas en el átomo de nitrógeno **86b,e**. En estos casos H-C12 aparece a un valor de desplazamiento químico de 9.41-9.54 ppm.

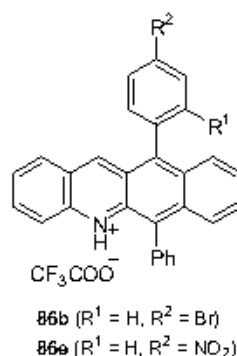


Figura 3.2. Especies protonadas **86b,e**.

Tabla 3.3. Datos de RMN de ^1H seleccionados para las 11-aryl-6-fenilbenzo[*b*]acridinas **75**.

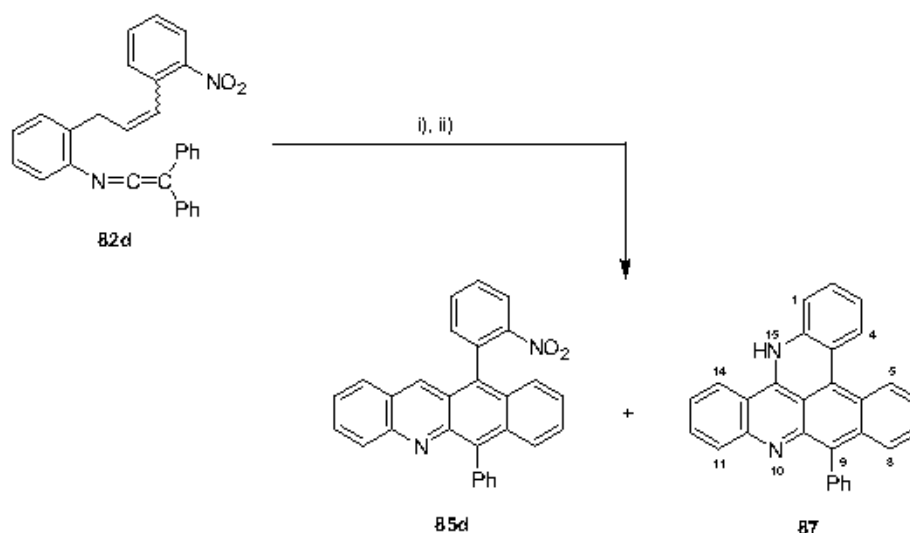
compuesto	85a	86b	85c	85d	86e	85f
R^1	Br	H	H	NO_2	H	H
R^2	H	Br	CH_3	H	NO_2	OCH_3
<i>H</i> -C12 δ (ppm)	8.47	9.54 ^a	8.69	8.42	9.41 ^a	8.72

^a El espectro de RMN de ^1H se realizó en $\text{CDCl}_3 + \text{CF}_3\text{COOH}$.

En los respectivos espectros de RMN de ^{13}C de las benzo[*b*]acridinas **85c** y **85f** que cuentan con $R^2 = \text{CH}_3$ y $R^2 = \text{OCH}_3$ las señales correspondientes a estos grupos metilo y metoxilo aparecen a 21.5 ppm y 55.5 ppm. En el resto de benzo[*b*]acridinas preparadas todas las señales aparecen en la región aromática, abarcando un rango de desplazamientos químicos de 119.5-150.4 ppm.

La formación de las 11-aryl-6-fenilbenzo[*b*]acridinas **85** se puede justificar mediante la cicloadición [4+2] intramolecular esperada en las ceteniminas **82**, en la que el fragmento *C*-arilcetenimina actúa como dieno y el doble enlace carbono-carbono del sustituyente 2-propenilo como dienófilo.

Del crudo de reacción resultado del tratamiento térmico de la cetenimina **82d** ($R^1 = \text{NO}_2$, $R^2 = \text{H}$), y la posterior etapa de oxidación, se aisló además de 6-fenil-11-(2-nitrofenil)benzo[*b*]acridina **85d** un segundo producto al que se le atribuyó la estructura de 9-fenil-15*H*-benzo[*b*]quino[2,3,4-*mn*]acridina **87**, en base a sus datos espectroscópicos. Este compuesto resultó ser el producto mayoritario de esta reacción al obtenerse con un rendimiento del 36%.

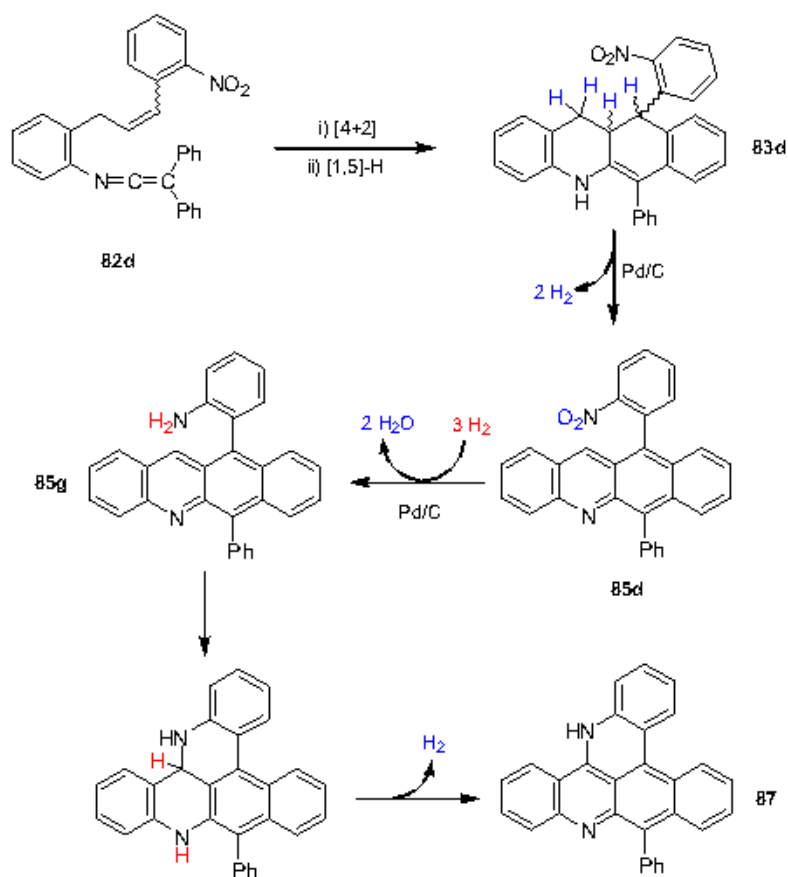


Esquema 3.25. Tratamiento térmico y oxidativo de la cetenimina **82d**. *Reactivos y condiciones:* i) Tolueno anh., tubo cerrado, 130°C, 16 h. ii) Pd/C, *orto*-xileno, reflujo, 5 h.

En el espectro de IR del compuesto **87** destaca una banda de absorción aguda a 3402 cm⁻¹, atribuible a la vibración del enlace N-H presente en su estructura molecular. Su espectro de RMN de protón muestra señales únicamente a desplazamientos químicos superiores a 6.5 ppm. Igualmente, en su espectro de RMN de ¹³C sólo aparecen señales en la zona aromática.

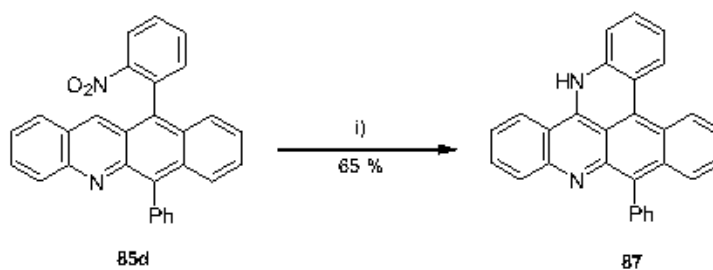
La obtención de la benzo[*b*]quino[2,3,4-*mn*]acridina **87** en el proceso de preparación de la 11-(2-nitrofenil)benzo[*b*]acridina **85d** podría explicarse si, una vez formada **85d**, el grupo nitro del sustituyente 2-nitrofenilo en la posición 11 experimenta reducción a un grupo amino para dar la 11-(2-aminofenil)benzo[*b*]acridina **85g**, que por medio de una reacción de aminación intramolecular sobre la posición 12 de la estructura de benzo[*b*]acridina (posición 9 del anillo de acridina), seguida de una rearomatización por deshidrogenación, conduciría a **87**. La reducción del grupo nitro en **85d** a amino se produciría por acción del hidrógeno molecular que se elimina en la etapa de aromatización de la 5,11,11a,12-tetrahidrobenzo[*b*]acridina **83d**. Por otro lado, la posición 9 de un anillo de acridina es particularmente electrofílica, debido a su átomo de nitrógeno en posición 10. En consecuencia, las acridinas adicionan fácilmente una variedad de nucleófilos en esta posición,¹⁹ lo que podría justificar la etapa de aminación intramolecular en **85g**.

¹⁹ (a) Skonieczny, S. *Heterocycles* **1977**, *6*, 987. (b) Chiron, J.; Galy, J. P. *Synthesis* **2004**, 313.



Esquema 3.26. Mecanismo propuesto para la conversión **82d** \rightarrow **87**.

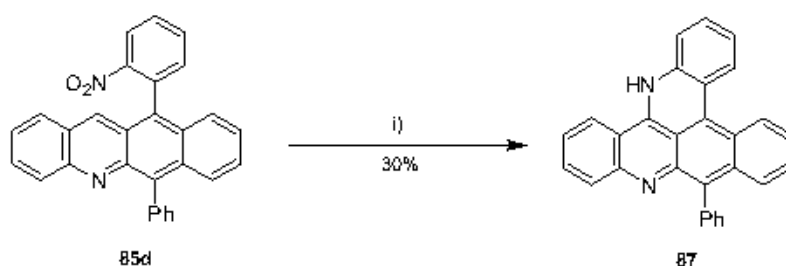
Este mecanismo propuesto para explicar cómo se forma la benzo[*b*]quino[2,3,4-*mn*]acridina **87** se confirmó cuando una muestra pura de 6-fenil-11-(2-nitrofenil)-benzo[*b*]acridina **85d**, en disolución de etanol y a 60°C , se mantuvo bajo atmósfera de H_2 en presencia de Pd/C durante 14 horas. El producto que se obtuvo fue **87**.



Esquema 3.27. Tratamiento de **85d** con H_2 en presencia de Pd/C. *Reactivos y condiciones:* i) H_2 , Pd/C, etanol, 60°C , 14 h.

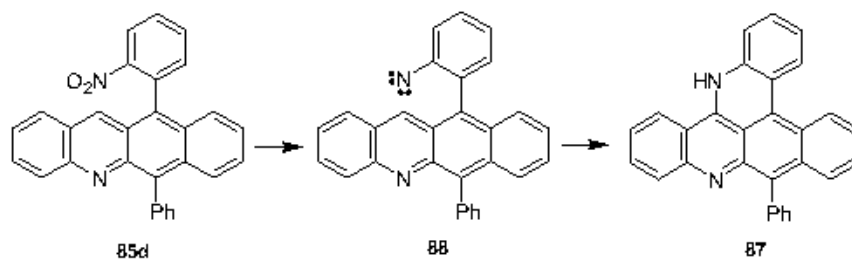
El sistema hexacíclico benzo[*b*]quino[2,3,4-*mn*]acridina no se ha encontrado descrito en la bibliografía y, como se ha indicado, su formación implica una reacción de aminación intramolecular sobre la posición 9 de un anillo de acridina. A este respecto, cabe destacar que, hasta la fecha, se han publicado dos artículos de revisión sobre reactividad de acridinas, y en estos no se recoge ningún ejemplo de adición de aminas a su átomo de carbono 9.

Adicionalmente, se ha llevado a cabo una preparación alternativa de 9-fenil-15*H*-benzo[*b*]quino[2,3,4-*mn*]acridina **87** mediante tratamiento térmico de la 11-(2-nitrofenil)benzo[*b*]acridina **85d** en una mezcla de fosfito de trietilo y *orto*-xileno.



Esquema 3.28. Reacción de **85d** con P(OEt)₃ en *orto*-xileno. *Reactivos y condiciones:* i) P(OEt)₃, *orto*-xileno, reflujo, 16 h.

La conversión **85d** → **87** supondría la formación inicial del nitreno intermedio **88**, que evolucionaría hacia **87** mediante una reacción de inserción sobre el enlace C12-H del anillo de benzo[*b*]acridina. Es conocida la generación de nitrenos desde grupos nitro sobre anillos aromáticos por la acción de fosfito de trietilo,²⁰ y que estas especies electrófilas experimentan reacciones de inserción sobre enlaces carbono-hidrógeno de sistemas aromáticos.



Esquema 3.29. Mecanismo propuesto para la conversión **85d** → **87**.

²⁰ (a) Alkhaider, M. A.; Smalley, R. K.; Mohajerani, B. *Synthesis* **1980**, 381. (b) Bassoli, A.; Maddinelli, G.; Rindone, B.; Tollari, S.; Chioccare, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 150.

3.2.1.3. Antecedentes bibliográficos sobre benzo[*b*]acridinas.

Entre las múltiples aplicaciones de los derivados de acridina se incluye el uso de estos compuestos como marcadores biológicos de fluorescencia,²¹ como agentes anticancerígenos,²² antibacterianos,²³ anti-VIH,²⁴ y antimaláricos.²⁵ Particularmente, los compuestos que contienen un anillo de benzo[*b*]acridina se han considerado agentes anticancerígenos potenciales y antibacterianos.²⁶

Los métodos de síntesis clásicos de derivados de acridina involucran la condensación de anilinas convenientemente funcionalizadas con derivados de ácidos *orto*-halobenzoicos.²⁷ Por otro lado, los antecedentes existentes en la bibliografía sobre la preparación de benzo[*b*]acridinas hacen referencia, en todos los casos, a métodos de síntesis de derivados en los que una o varias posiciones del sistema tetracíclico se encuentran oxidadas.

El primer método de obtención de benzo[*b*]acridonas lo describió Ranade²⁸ en 1969. A partir de *N*-fenil-2-aminonaftaleno y por medio de una secuencia de *orto*-litiación, carboxilación y ciclación mediante una acilación tipo Friedel-Crafts obtuvo benzo[*b*]acridin-12-ona.

En la mayoría de los métodos posteriores de preparación de benzo[*b*]acridonas descritos en la bibliografía se seleccionan 1,4-naftoquinonas como materiales de partida. En 1976 Chaaban describió la síntesis de 2-halobenzo[*b*]acridino-6,11,12-trionas a partir de 1,4-naftoquinona y ácidos 5-haloantranílicos.²⁹ Joule también publicó un método de preparación de benzo[*b*]acridino-6,11,12-trionas basado en la reacción de 2-litioquinolonas con 2-(clorocarbonil)benzoato de metilo.³⁰ Recientemente se ha descrito un método de preparación de 2-arilaminobenzo[*b*]acridino-6,11,12-trionas a partir de acridinoquinonas, por reacción Diels-Alder con 1,3-dienos asimétricos.³¹

La ciclación de 2-acetil-3-arilamino-1,4-naftoquinonas en presencia de ácido sulfúrico conduce a benzo[*b*]acridino-6,11-dionas.³² En 1987 se describió una segunda metodología de síntesis de benzo[*b*]acridino-6,11-dionas en la que se utilizaron como materiales de partida quinoleínas convenientemente sustituidas.³³ Más recientemente, Chuang ha desarrollado una

²¹ Mason, W. T. *Fluorescent and Luminescent Probes*, 2nd ed; Academic Press: Cambridge, 1999.

²² Denny, W. A. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 1655.

²³ Wainwright, M. J. *Antimicrob. Chemother.* **2001**, *47*, 1.

²⁴ Hamy, F.; Brondani, V.; Flörsheimer, A.; Stark, W.; Blommers, M. J. J.; Klimkait, T. *Biochemistry* **1998**, *37*, 5086.

²⁵ Greenwood, D. J. *Antimicrob. Chemother.* **1995**, *36*, 854.

²⁶ Ozturk, T. *The Alkaloids*; Academic Press Inc.: San Diego, 1997; Vol. 49, 79.

²⁷ Sourdou, V.; Mazoyer, S.; Pique, V.; Galy, J. P. *Molecules* **2001**, *6*, 673.

²⁸ Narasimhan, N. S.; Ranade, A. C. *Indian J. Chem.* **1969**, *7*, 538.

²⁹ Roushdi, I. M.; Mikhail, A. A.; Chaaban, I. *Pharmazie* **1976**, *31*, 406.

³⁰ Alvarez, M.; Ajana, W.; López-Calahorra, F.; Joule, J. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 917.

³¹ Horiguchi, Y.; Sakuma, S.; Suzuki, H.; Sano, T. *Heterocycles* **2000**, *53*, 1305.

³² Joos, K.; Pardo, M.; Schäfer, W. *J. Chem. Res. (S)* **1978**, 406.

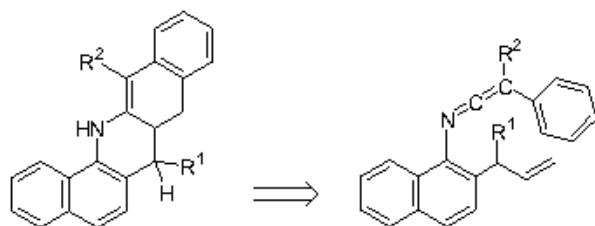
³³ Prato, M.; Scorrano, G.; Stiranello, M.; Tecilla, P.; Lucchini, V. *Gazz. Chim. Ital.* **1987**, *117*, 325.

síntesis de benzo[*b*]acridino-6,11-dionas, consistente en la adición a 2-amilamino-1,4-naftoquinonas del radical derivado de nitroacetato de etilo.³⁴

3.2.2. Preparación de dibenzo[*b,h*]acridinas.

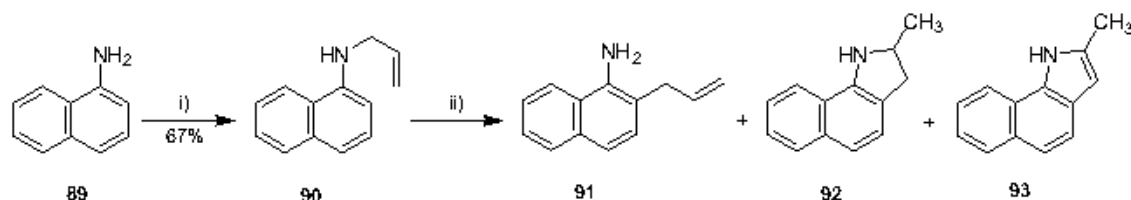
3.2.2.1. Síntesis de dibenzo[*b,h*]acridinas.

Como extensión del método de preparación de benzo[*b*]acridinas descrito en el apartado anterior se planteó posteriormente su aplicación a la síntesis de dibenzoacridinas. Para acceder a uno de los sistemas incluidos en este tipo de compuestos pentacíclicos se podrían emplear ceteniminas en las que tanto el fragmento *C*-arilcetenimina, que actuaría como dieno totalmente carbonado en el proceso de cicloadición, como el sustituyente 2-propenilo, cuyo doble enlace C=C actuaría como dienófilo, se situasen en posiciones adyacentes de un anillo de naftaleno.



Esquema 3.30. *N*-[2-(2-Propenil)-1-naftil] ceteniminas como precursores de dibenzo[*b,h*]acridinas.

La reacción de un exceso de 1-naftilamina **89** con 3-cloropropeno, en etanol a temperatura de reflujo, proporcionó únicamente el producto de monoalquilación *N*-(2-propenil)-1-naftilamina³⁵ **90**. El reagrupamiento aza-Claisen de *N*-(2-propenil)-1-naftilamina **90** mediante tratamiento térmico (tubo cerrado, 260-270°C, 4 horas) condujo al producto deseado de esta transformación 2-(2-propenil)-1-naftilamina³⁶ **91** en un 38% de rendimiento. En esta reacción se obtuvieron además 2-metil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*g*]indol **92** (35%) y 2-metil-1*H*-benzo[*g*]indol **93** (3%).



Esquema 3.31. Preparación de 2-(2-propenil)-1-naftilamina **91**. *Reactivos y condiciones:* i) CH₂=CHCH₂Cl, etanol, reflujo, 5 h. ii) Tubo cerrado, 260-270°C, 4 h.

³⁴ Chuang, C.-P.; Wu, Y.-L.; Jiang, M.-C. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11229.

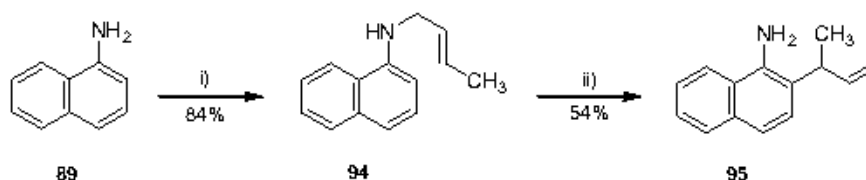
³⁵ Sloviter, H. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3360.

³⁶ Marcinkiewicz, S.; Green, J.; Marmalis, P. *Tetrahedron* **1961**, *14*, 208.

Los benzo[g]indoles **92** y **93** se caracterizaron a partir de sus datos de análisis elemental, espectroscopia infrarroja, resonancia magnética nuclear de protón, resonancia magnética nuclear de carbono-13 y espectrometría de masas. Los datos espectroscópicos obtenidos para 2-metil-1*H*-benzo[g]indol **93** son idénticos a los descritos previamente en la bibliografía para este compuesto.³⁷

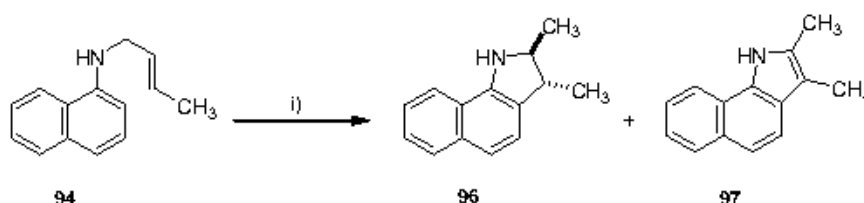
El espectro de infrarrojo de 2-metil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[g]indol **92** presenta la banda de absorción correspondiente a su grupo amino a 3355 cm⁻¹. Su espectro de RMN de ¹H presenta cuatro grupos de señales en la zona alifática, que corresponden a los protones del grupo metilo, a 1.34 ppm (d, *J* = 6.3 Hz), a los dos hidrógenos metilénicos, a 2.81 ppm (dd, *J* = 15.3, 7.5 Hz) y a 3.32 ppm (dd, *J* = 15.3, 9.0 Hz), y al protón metínico, a 4.10-4.18 (m). Igualmente, en su espectro de RMN de ¹³C destacan las tres señales de la zona alifática a 22.7 ppm (CH₃), 38.6 ppm (C3) y 55.7 ppm (C2).

La *N*-alquilación de 1-naftilamina con 1-cloro-2-buteno para dar *N*-(2-butenil)-1-naftilamina **94** y el posterior reagrupamiento aza-Claisen de este compuesto, mediante tratamiento térmico en tubo cerrado a 260-270°C durante tan sólo 3 horas, proporcionó 2-(1-metil-2-propenil)-1-naftilamina³⁸ **95**, en un rendimiento global del 45%. En la etapa de transformación de **94** en **95** se recupera un 20% de **94**.



Esquema 3.32. Preparación de 2-(1-metil-2-propenil)-1-naftilamina **95**. *Reactivos y condiciones:* i) CH₃CH=CHCH₂Cl, etanol, reflujo, 4 h. ii) Tubo cerrado, 260-270°C, 3 h.

Sin embargo, cuando el tratamiento a 260-270°C de *N*-(2-butenil)-1-naftilamina **94** se prolongó hasta 6 horas de la mezcla de reacción sólo se aisló, mediante cromatografía en columna, *trans*-2,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[g]indol **96** y 2,3-dimetil-1*H*-benzo[g]indol **97**, en rendimientos del 22% y 21%, respectivamente.



Esquema 3.33. Tratamiento térmico de *N*-(2-butenil)-1-naftilamina **94**. *Reactivos y condiciones:* i) Tubo cerrado, 260-270°C, 6 h.

³⁷ (a) Gassman, P. G.; Schenk, W. N. *J. Org. Chem.* **1977**, *20*, 3240. (b) Korda, A.; Wróbel, Z. *Synlett* **2003**, 1465.

³⁸ Inada, S.; Kurata, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 1581.

La identificación de *trans*-2,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*g*]indol **96** y 2,3-dimetil-1*H*-benzo[*g*]indol **97** se realizó a partir de sus datos analíticos y espectroscópicos. Adicionalmente, el compuesto totalmente insaturado **97** es conocido.³⁹

El espectro de IR del *trans*-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*g*]indol **96** muestra una banda de absorción intensa a 3368 cm⁻¹, atribuida a la vibración del enlace N-H. Su espectro de RMN de ¹H presenta las señales correspondientes a los dos grupos metilo a 1.37 ppm y 1.41 ppm, en forma de dobletes, y las debidas a los dos protones *H*-C3 y *H*-C2 a 3.04 ppm y 3.64 ppm, respectivamente, en forma de dobletes de cuadrupletes, con una constante de acoplamiento entre ambos de 8.7 Hz. La disposición *trans* de los grupos metilo en este compuesto se determinó mediante un experimento NOESY. En su espectro de RMN de ¹³C los grupos metilo resuenan a 18.3 ppm y 21.1 ppm, y las señales que corresponden a los metinos C3 y C2 aparecen, respectivamente, a 45.2 ppm y 64.5 ppm.

La formación de 2-metil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*g*]indol **92** y de *trans*-2,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*g*]indol **96** se podría explicar como una hidroaminación intramolecular del doble enlace carbono-carbono olefínico del sustituyente 2-propenilo en las 2-(2-propenil)-1-naftilaminas **91** y **95**, respectivamente.



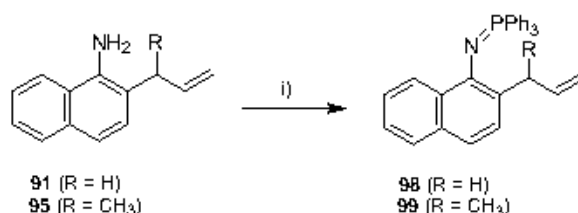
Esquema 3.34. Mecanismo propuesto para las conversiones **91** → **92** y **95** → **96**.

Las reacciones de ciclación de aminoalquenos son bien conocidas, y suelen tener lugar con la intervención de complejos derivados de metales alcalinos, metales de transición, y actínidos y lantánidos como catalizadores.⁴⁰ Sin embargo, la hidroaminación intramolecular que ocurre en las naftilaminas **91** y **95** tiene lugar bajo condiciones térmicas,⁴¹ y en ausencia de cualquier catalizador.

³⁹ (a) Babushkina, T. A.; Vasil'ev, A. M.; Shagalov, L. B.; Eraksina, V. N.; Tkachenko, T. A.; Suvorov, N. N. *Zh. Org. Khim.* **1975**, *11*, 864. (b) Tokunaga, M.; Ota, M.; Hga, M.-A.; Wakatsuki, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3865.

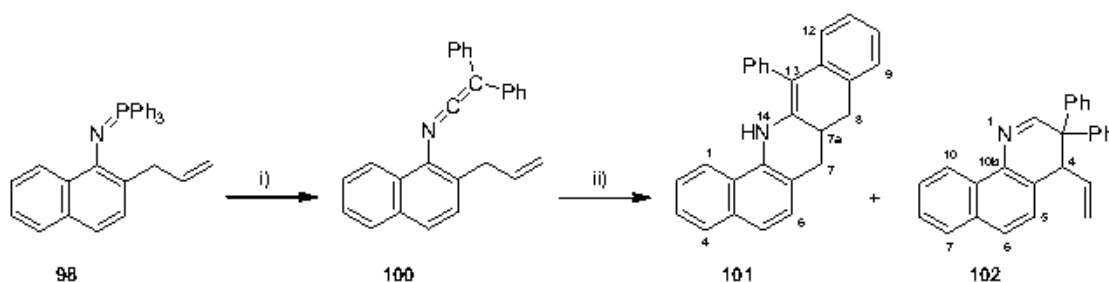
⁴⁰ Para una revisión general ver: (a) Müller, T. E.; Beller, M. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 675. Para un ejemplo reciente de un proceso de hidroaminación basado en un complejo de coordinación de calcio ver: (b) Crimmin, M. R.; Casely, I. J.; Hill, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2042. Para ejemplos de ciclación de aminoalquenos catalizada por complejos de metales de transición ver: (c) Hegedus, L. S. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.: Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 4, 551. (d) Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts, Innovation in Organic Synthesis*; Wiley and Sons: Chichester, 1995. (e) Hegedus, L. S.; Allen, G. F.; Waterman, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2674. (f) Hegedus, L. S.; Allen, G. F.; Bozell, J. J.; Waterman, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5800. Para ejemplos de ciclación de aminoalquenos catalizada por complejos de lantánidos ver: (g) Li, Y.; Marks, T. J. *J. Am. Chem.*

Continuando con los objetivos inicialmente propuestos, el tratamiento de una disolución en acetonitrilo de las 2-(2-propenil)naftilaminas **91** y **95** con trifenilfosfina, tetracloruro de carbono y trietilamina proporcionó los trifenilfosforanilidenamino derivados **98** y **99**, que se obtuvieron en rendimientos del 49% y 42%, respectivamente.



Esquema 3.35. Preparación de los iminofosforanos **98** y **99**. *Reactivos y condiciones:* i) PPh_3 , CCl_4 , Et_3N , acetonitrilo anh., t.a., 16 h.

Mediante la reacción del iminotrifenilfosforano **98**, en disolución de tolueno, con difenilcetena se generó *C,C*-difenil-*N*-[2-(2-propenil)-1-naftil]cetenimina **100**, comprobándose su formación mediante espectroscopia infrarroja. Cuando la disolución en tolueno de esta cetenimina se calentó a temperatura de reflujo durante 1 hora, del posterior tratamiento del crudo de reacción se aisló el cicloaducto [4+2] esperado, 13-fenil-7,7a,8,14-tetrahidrodibenzo[*b,h*]acridina **101**, en un rendimiento del 40%, y un segundo producto de reacción inesperado, que se identificó como 3,3-difenil-4-etenil-3,4-dihidrodibenzo[*h*]quinoleína **102**, también en un rendimiento aceptable (37%).



Esquema 3.36. Generación y tratamiento térmico de *C,C*-difenil-*N*-[2-(2-propenil)-1-naftil]cetenimina **100**. *Reactivos y condiciones:* i) $\text{Ph}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$, tolueno anh., t.a., 10 min. ii) Tolueno anh., reflujo, 1 h.

Soc. **1998**, *120*, 1757. (h) Tian, S.; Arredondo, V. M.; Stem, C. L.; Marks, T. J. *Organometallics* **1999**, *18*, 2568. (i) Ryu, J.-S.; Marks, T. J.; McDonald, F. E. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3091. (j) Molander, G. A.; Dowdy, E. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8983. (k) Molander, G. A.; Dowdy, E. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6515. (l) Kim, Y. K.; Livihouse, T.; Bercaw, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2933. (m) Stubbert, B. D.; Stem, C. L.; Marks, T. J. *Organometallics* **2003**, *22*, 4836. (n) Hong, S.; Marks, T. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 673.

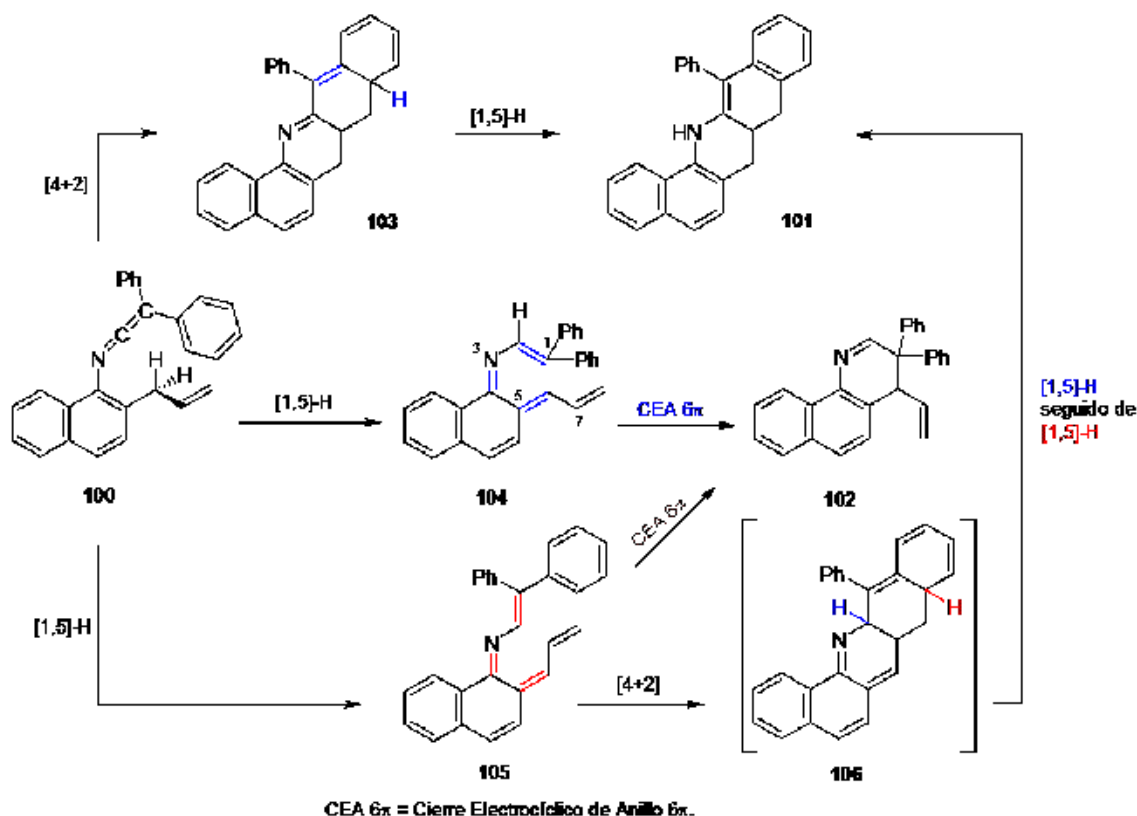
⁴¹ Para otro ejemplo de hidroaminación intramolecular de un alqueno inducida térmicamente ver: (a) Molina, P.; Alajarin, M.; Vidal, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, *7*. (b) Molina, P.; Alajarin, M.; Vidal, A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6140.

La existencia de un grupo NH en la estructura de la tetrahidrodibenzo[*b,h*]acridina **101** se evidencia en su espectro de infrarrojo por la presencia de una banda de absorción intensa a 3428 cm^{-1} . En su espectro de RMN de ^1H los cuatro hidrógenos metilénicos aparecen formando un multiplete en el intervalo de desplazamientos químicos de 2.92 a 3.13 ppm. El protón metínico *H-C7a* aparece como un multiplete en el rango de 3.44 a 3.54 ppm. Las señales correspondientes a los carbonos alifáticos de la tetrahidrodibenzoacridina **101** se observan en su espectro de RMN de ^{13}C a valores de $\delta = 33.4, 34.9$ (*C7a*) y 36.0 ppm, mientras que el resto de carbonos de **101** aparecen en el intervalo de 110.1 a 138.2 ppm.

La 3,4-dihidrobenczo[*h*]quinoleína **102** se caracterizó en base a sus datos espectroscópicos y de análisis elemental. En su espectro de RMN de ^1H destacan las señales debidas a los hidrógenos del sustituyente vinilo: el hidrógeno del grupo metino $-\text{CH}=\text{}$ a 5.54 ppm (ddd, $J = 16.9, 10.1, 8.4$ Hz), y los dos hidrógenos del metileno $=\text{CH}_2$ a 4.66 ppm (ddd, $J = 16.9, 1.5, 1.0$ Hz) y a 4.78 ppm (ddd, $J = 10.1, 1.5, 0.6$ Hz). Aunque la señal de *H-C4* aparece a 4.22 ppm en forma de doblete ($J = 8.4$ Hz), observándose por tanto únicamente su acoplamiento con el CH del sustituyente vinilo, también se observa que los picos de la señal son relativamente anchos, intuyéndose así algún acoplamiento adicional de *H-C4* con otro núcleo. Curiosamente, la señal atribuida a *H-C2* es también un doblete ($J = 1.2$ Hz), a un desplazamiento químico de 8.71 ppm. Un espectro COSY de la benzo[*h*]quinoleína muestra picos cruzados entre las señales asignadas a *H-C2* y *H-C4*, probándose de esta manera el acoplamiento entre ambos núcleos. El espectro de RMN de ^{13}C de **102** muestra dos señales en la zona alifática: la señal del metino *C4* a 49.9 ppm y la debida al carbono cuaternario *C3* a 52.3 ppm. El carbono metínico del sustituyente vinilo se observa a 136.1 ppm, mientras que el carbono del metileno aparece a 116.9 ppm. La señal del carbono imínico *C2* se encuentra a 164.6 ppm.

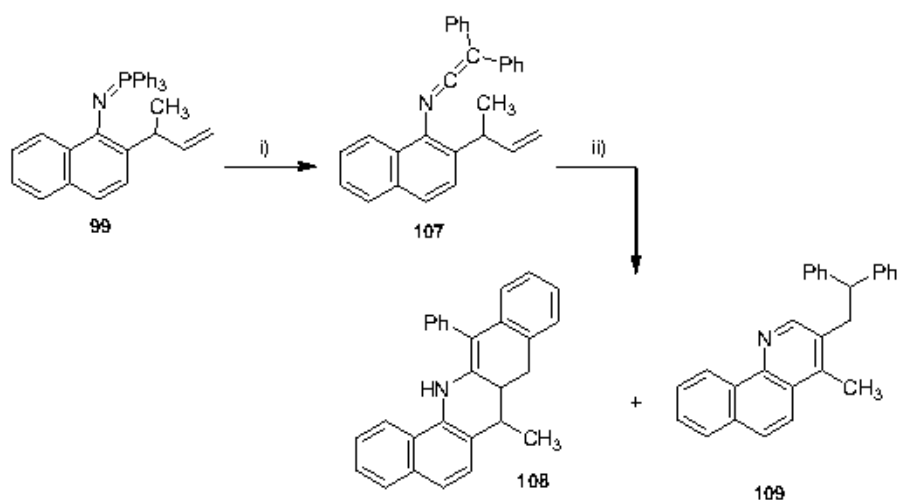
La transformación de la cetenimina **100** en la dibenzo[*b,h*]acridina **101** puede justificarse mediante una reacción de cicloadición [4+2] intramolecular que proporcione **103**, en la que como dienófilo actuaría el doble enlace $\text{C}=\text{C}$ del sustituyente 2-propenilo, y el fragmento *C,C*-difencilcetenimina se comportaría como un dieno totalmente carbonado involucrando para ello su doble enlace $\text{C}=\text{C}$ heterocumulénico y un doble enlace $\text{C}=\text{C}$ conjugado perteneciente a uno de los sustituyentes fenilo sobre su carbono terminal. Posteriormente, el cicloaducto [4+2] **103** debe experimentar una migración [1,5] de hidrógeno para proporcionar la tetrahidrodibenzoacridina **101**. Por otra parte, la conversión de la cetenimina **100** en la benzo[*h*]quinoleína **102** debe implicar inicialmente una migración [1,5] de uno de los hidrógenos del grupo metileno bencilico sobre el carbono *sp* de la función cetenimina. Este reagrupamiento sigmatrópico [1,5] de hidrógeno podría conducir a los intermedios diastereoisoméricos **104** y **105**, en los que el doble enlace carbono-carbono exocíclico al anillo de naftaleno presenta, respectivamente, una geometría *E* y una geometría *Z*. Estos intermedios contienen un sistema π conjugado 3-aza-1,3,5,7-octatetraeno. La ciclación de los intermedios **104** y **105** vía un cierre de anillo 6π que involucra el fragmento 3-

azatrieno (C1=C2-N3=C4-C5=C6) del sistema 3-aza-1,3,5,7-octatetraeno proporcionaría la 3,4-dihidrobenzo[*h*]quinoleína **102**. El intermedio **105** tiene además la geometría apropiada para experimentar una reacción de cicloadición [4+2] intramolecular que conduciría, por una vía alternativa, a la dibenzo[*b,h*]acridina **101**.



Esquema 3.37. Mecanismo propuesto para la conversión **100** \rightarrow **101** + **102**.

El tratamiento a temperatura ambiente de una disolución en tolueno del iminotrifetilfosforano **99**, en el que el sustituyente 2-propenilo tiene sustituido su carbono bencílico con un grupo metilo, con difenilcetena proporcionó *C,C*-difenil-*N*-[2-(1-metil-2-propenil)-1-naftil]cetenimina **107**, cuya formación se comprobó por espectroscopia infrarroja. Cuando se llevó a cabo el tratamiento térmico de la cetenimina **107** en tolueno a reflujo durante 1 hora y se cromatografió el crudo de reacción se separaron dos fracciones. La primera de estas fracciones se componía de 7-metil-13-fenil-7,7a,8,14-tetrahidrodibenzo[*b,h*]acridina **108** y una pequeña cantidad de un producto no identificado. La tetrahidrodibenzo[*b,h*]acridina **108** se separó por precipitación de éter etílico de la impureza que la acompañaba, aislándose como una mezcla 1:1 de los dos posibles diastereoisómeros en un rendimiento del 14%. De la segunda de las fracciones de la cromatografía se obtuvo 3-(2,2-difeniletil)-4-metilbenzo[*h*]quinoleína **109** en un 17% de rendimiento.



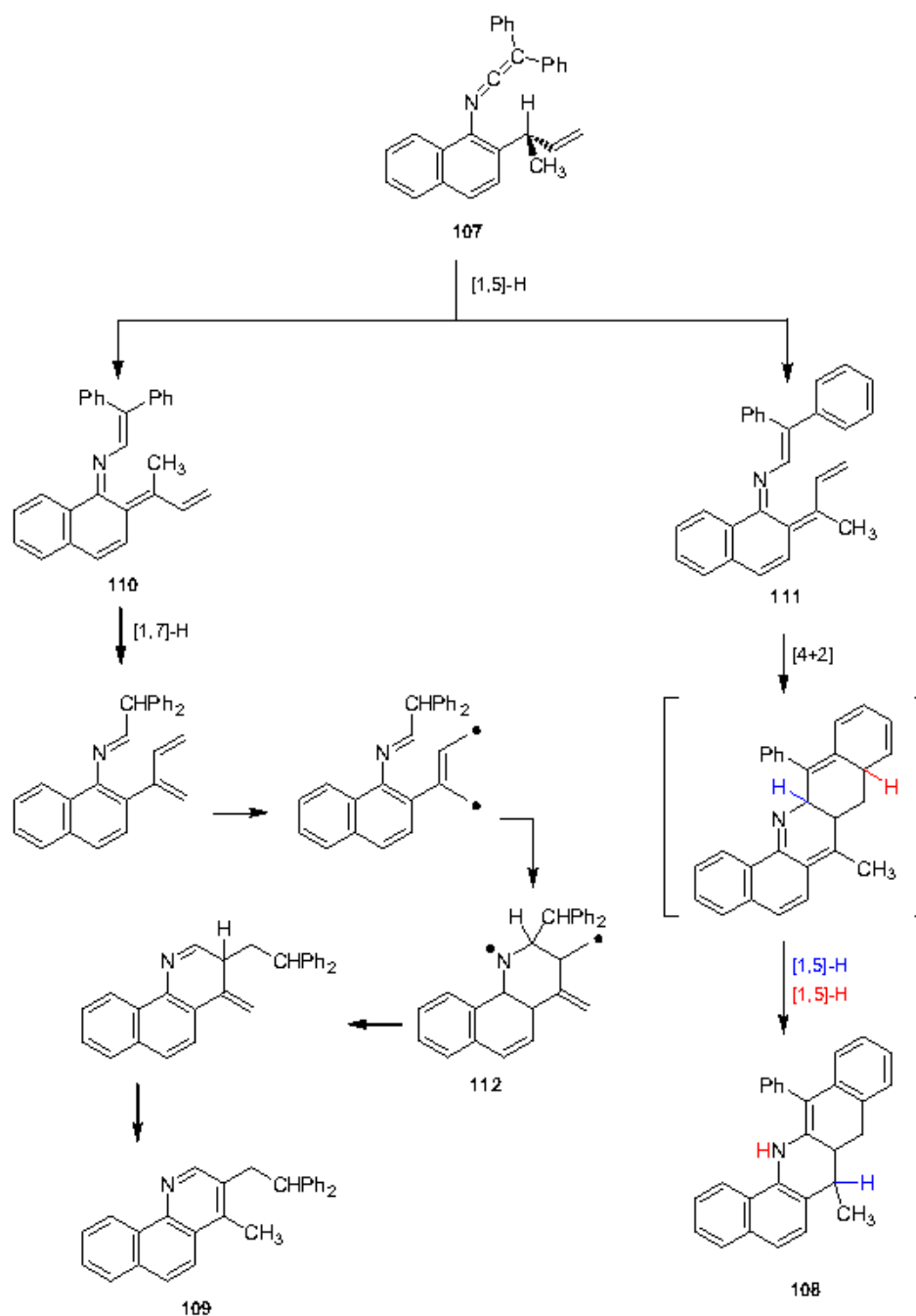
Esquema 3.38. Tratamiento térmico de *C,C*-difeníl-*N*-[2-(1-metil-2-propenil)-1-naftil]cetenimina 107. *Reactivos y condiciones:* i) $\text{Ph}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$, tolueno anh., t.a., 10 min. ii) Tolueno anh., reflujo, 1 h.

Los datos espectroscópicos y de análisis elemental de la mezcla de diastereoisómeros de la tetrahidrodibenzo[*b,h*]acridina 108 confirman la estructura propuesta. Su espectro de infrarrojo presenta una banda intensa a 3436 cm^{-1} debida al grupo NH. En su espectro de RMN de ^1H el grupo metilo $\text{CH}_3\text{-C7}$ de uno de los diastereoisómeros aparece a 1.26 ppm (d, $J = 7.0$ Hz), mientras que el metilo $\text{CH}_3\text{-C7}$ del otro diastereoisómero se observa a 1.57 ppm (d, $J = 6.1$ Hz). Su espectro de RMN de ^{13}C muestra las señales debidas a los grupos metilo $\text{CH}_3\text{-C7}$ a 15.6 ppm para uno de los diastereoisómeros, y a 16.5 ppm para el otro. Los picos correspondientes a los metilenos C8 se encuentran a 31.5 y 34.4 ppm. Para los metinos C7 y C7a aparecen cuatro señales a 35.0, 35.3, 37.9 y 41.1 ppm.

Las señales más destacables en el espectro de RMN de ^1H de la benzo[*h*]quinoleína 109 son las debidas al grupo metilo $\text{CH}_3\text{-C4}$, que aparece como un singlete a 2.46 ppm, a los hidrógenos del metileno del sustituyente difeniletilo sobre C3, que se observa a 3.61 ppm en forma de doblete, al hidrógeno metínico del mencionado sustituyente, que aparece a 4.27 ppm en forma de triplete, y al hidrógeno *H-C2*, un singlete a 8.49 ppm. El espectro de RMN de ^{13}C de 109 muestra las señales que corresponden al metilo $\text{CH}_3\text{-C4}$, al metileno y al metino del sustituyente difeniletilo sobre C3 a 14.3, 37.6 y 52.7 ppm, respectivamente. En este espectro el resto de señales aparecen en el intervalo de desplazamientos químicos de 121.6 a 150.7 ppm.

La realización de un experimento NOESY del compuesto 109 fue de gran utilidad en la elucidación de su estructura, principalmente en la determinación de las posiciones que ocupan los sustituyentes metilo y difeniletilo sobre el anillo de quinoleína. En este espectro bidimensional destacan los picos cruzados de *H-C2* con los hidrógenos alifáticos del sustituyente difeniletilo sobre C3, y los del grupo metilo $\text{CH}_3\text{-C4}$ con todos los hidrógenos alifáticos del sustituyente

difeniletilo y el hidrógeno *H*-C5. Por otro lado, no se observa NOE entre el hidrógeno *H*-C2 y el metilo *CH*₃-C4. Así, estos datos indican que los sustituyentes difeniletilo y metilo presentes en la benzo[*k*]quinoleína **109** se encuentran, respectivamente, sobre las posiciones 3 y 4 del sistema tricíclico.

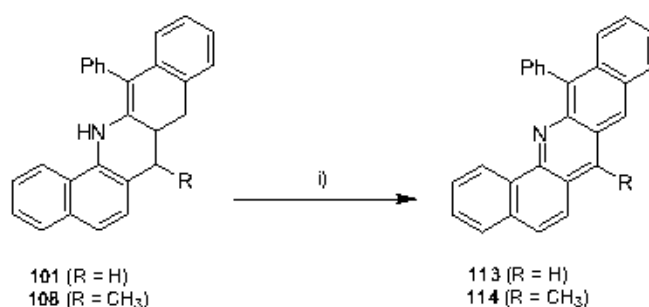


Esquema 3.39. Mecanismos propuestos para la conversión **107** → **108** + **109**.

Mientras que la formación de la dibenzo[*b,h*]acridina **108** puede entenderse fácilmente como resultante de una reacción Diels-Alder intramolecular en la cetenimina **107**, la formación de la benzo[*k*]quinoleína **109** debe racionalizarse a través de un mecanismo de reacción más complejo.

Probablemente la conversión **107** → **109** se inicie con una migración [1,5] de hidrógeno desde el carbono sp^3 del sustituyente propenilo al carbono central de la función cetenimina, como puede deducirse por la presencia de un átomo de hidrógeno sobre el carbono 2 del compuesto **109**. Después de este primer desplazamiento de hidrógeno, uno de los dos isómeros geométricos resultantes, **110**, podría evolucionar a la benzo[*h*]quinoleína **109** por una ruta que involucrase la formación de especies birradicalarias **112**, como se muestra en el esquema 3.39. El otro isómero geométrico, **111**, podría evolucionar al producto de cicloadición [4+2] intramolecular, la tetrahidro-dibenzo[*b,h*]acridina **108**.

Finalmente, se han preparado dibenzo[*b,h*]acridinas aromáticas a partir de los tetrahidro derivados **101** y **108** por tratamiento de los mismos con Pd/C en *orto*-xileno a temperatura de reflujo. Así se prepararon 13-fenildibenzo[*b,h*]acridina **113** y 7-metil-13-fenildibenzo[*b,h*]acridina **114** en rendimientos del 97% y 82%, respectivamente.



Esquema 3.40. Preparación de 13-fenildibenzo[*b,h*]acridina **113** y 7-metil-13-fenil-dibenzo[*b,h*]acridina **114**.
 Reactivos y condiciones: i) Pd/C, *orto*-xileno, reflujo, 3 h.

Los compuestos **113** y **114** se caracterizaron totalmente por análisis elemental, espectroscopia IR, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C y EM.

3.2.2.2. Antecedentes bibliográficos sobre dibenzo[*b,h*]acridinas.

Los antecedentes bibliográficos sobre dibenzo[*b,h*]acridinas son muy escasos. Los dos únicos métodos de síntesis de dibenzo[*b,h*]acridinas que se han descrito datan de los años 50. En 1951,⁴² Buu-Hoï desarrolló una preparación de dibenzo[*b,h*]acridina en dos etapas. Como materiales de partida empleó 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilamina y 1-naftol, que en presencia de formaldehído y por medio de una reacción de Ullmann-Fetvadjian,⁴³ proporcionan 9,10,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,h*]acridina. Esta especie se oxida por calentamiento a 350°C en presencia de selenio a dibenzo[*b,h*]acridina. En este trabajo Buu-Hoï describe además las preparaciones de 7-

⁴² Buu-Hoï, N. P.; Jacquignon, P. *J. Chem. Soc.* **1951**, 2964.

⁴³ Ullmann, F.; Fetvadjian, A. *Chem. Ber.* **1903**, 36, 1029.

metil y 7-etil-9,10,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,h*]acridina, mediante reacción de Knoevenagel de 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilamina con 1-naftol, y posterior tratamiento de la amina secundaria resultante con anhídrido acético y anhídrido propiónico, respectivamente.

Pocos años más tarde (1954),⁴⁴ Étienne llevó a cabo la síntesis de dibenzo[*b,h*]acridina por reacción de Pfitzinger⁴⁵ de 1*H*-benzo[*f*]indol-2,3-diona con 3,4-dihidro-1(2*H*)-naftalenona. Como producto de esta reacción se obtiene 7-carboxi-5,6-dihidrodibenzo[*b,h*]acridina que, por tratamiento térmico, se descarboxila y deshidrogena para rendir dibenzo[*b,h*]acridina.

⁴⁴ Étienne, A.; Staehelin, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1954**, 748.

⁴⁵ Pfitzinger, W. *J. Prakt. Chem.* **1897**, 56(2), 285.

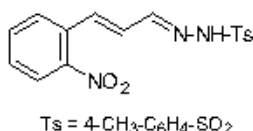
3.3. PARTE EXPERIMENTAL.

Materiales: difenilcetena⁴⁶, fenilmetilcetena⁴⁷, 4,5-dimetoxi-1-nitro-2-(2-propenil)benceno⁴⁸ **69** y 2-azidofenilacetaldehído¹⁰ **77** se han preparado según procedimientos descritos en la bibliografía.

3.3.1. Preparación de benzo[*b*]acridinas.

3.3.1.1. Síntesis de 6-fenilbenzo[*b*]acridina.

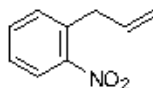
Preparación de (*E*)-3-(2-nitrofenil)propenal [(4-metilfenil)sulfonyl]hidrazona **56**.



A una suspensión de 2-nitrocina~~maldehído~~ **55** (2 g, 17.1 mmol) en etanol reactivo (6 ml) se adiciona (4-metilfenil)sulfonylhidrazida (3.5 g, 18.8 mmol). La mezcla de reacción se calienta hasta temperatura de reflujo y transcurridos 30 minutos se retira la calefacción y se enfría a 0°C. El sólido amarillo pálido precipitado se aísla por filtración, secándose a vacío durante 2 horas a temperatura ambiente. (*E*)-3-(2-Nitrofenil)propenal [(4-metilfenil)sulfonyl]hidrazona **56** se utiliza en la etapa siguiente sin purificar.

Rendimiento: 65%.

Preparación de 1-nitro-2-(2-propenil)benceno⁴⁸ **57**.



Una suspensión de (*E*)-3-(2-nitrofenil)propenal [(4-metilfenil)sulfonyl]hidrazona **56** (2 g, 5.8 mmol) en ácido acético (21 ml) se enfría en un baño de agua/hielo, y se adiciona borohidruro de sodio (0.66 g, 17.4 mmol) en pequeñas porciones (se desprende hidrógeno violentamente). Una vez finalizada la adición del borohidruro de sodio la disolución que resulta se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y durante 2 horas a 70°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte sobre agua (200 ml), y se adiciona disolución de hidróxido de sodio al 10% en agua hasta conseguir un pH básico. Seguidamente se extrae con éter etílico (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se unen y se secan sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se separa por filtración y del filtrado se elimina el disolvente a

⁴⁶ Taylor, E. C.; McKillop, A.; Hawks, G. H. *Org. Synth.* **1973**, *52*, 36.

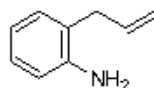
⁴⁷ Pracejus, H.; Wallura, G. *J. Prakt. Chem.* **1963**, *19*, 33.

⁴⁸ 1-Nitro-2-(2-propenil)benceno se ha preparado en esta Memoria mediante un procedimiento experimental diferente al descrito en la bibliografía para este compuesto: Hurd, C. D.; Jenkins, W. W. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1418.

presión reducida. El residuo se cromatografía en columna [gel de sílice, hexanos/éter etílico (4:1, v/v)]. Se obtiene 1-nitro-2-(2-propenil)benceno **57** como un aceite amarillo.

Rendimiento: 56%.

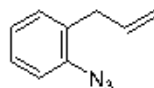
Preparación de 2-(2-propenil)anilina⁴⁹ 58.



A una suspensión enfriada a 0°C de Pd/C (0.3 g) en metanol (15 ml) se adiciona borohidruro de sodio (1.16 g, 30.64 mmol) disuelto en agua (12 ml). Seguidamente, y bajo atmósfera de nitrógeno, se gotea durante 15 minutos una disolución de 1-nitro-2-(2-propenil)benceno **57** (1 g, 6.1 mmol) en metanol (18 ml). Concluida la adición la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se adiciona entonces acetato de etilo (100 ml), y el Pd/C se retira del medio filtrando a vacío sobre una capa de celita, la cual se lava con acetato de etilo (3 x 10 ml). Al filtrado se adiciona agua (50 ml) y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 75 ml). Se unen los extractos orgánicos, se lavan con agua (2 x 75 ml) y se secan sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de separar el agente desecante por filtración el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se cromatografía en columna [gel de sílice, hexanos/éter etílico (7:3, v/v)]. Se obtiene de 2-(2-propenil)anilina **58** como un aceite de color amarillo pálido.

Rendimiento: 98%.

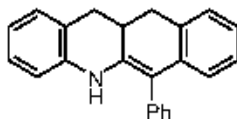
Preparación de 1-azido-2-(2-propenil)benceno¹⁰ 59.



Una suspensión de 2-(2-propenil)anilina **58** (0.83 g, 6.2 mmol) en agua (10 ml) se enfría a 0°C, y se adiciona ácido clorhídrico comercial (5 ml). Sobre la disolución que resulta se añade, lentamente, nitrito de sodio (0.54 g, 7.8 mmol) disuelto en agua (4 ml) y se deja en agitación a 0°C durante 45 minutos. A continuación se adiciona gota a gota una disolución de azida de sodio (0.51 g, 7.8 mmol) en agua (4 ml), observándose desprendimiento de nitrógeno. La mezcla se agita protegida de la luz a temperatura ambiente durante 4 horas. Se extrae con diclorometano (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos se unen y se secan utilizando como agente desecante sulfato de magnesio anhidro. Éste se separa por filtración y el disolvente se elimina del filtrado a presión reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna [gel de sílice, hexanos/éter etílico (4:1, v/v)]. Se obtiene 1-azido-2-(2-propenil)benceno **59** como un aceite marrón oscuro.

Rendimiento: 70%.

⁴⁹ 2-(2-Propenil)anilina se ha preparado en esta Memoria mediante un procedimiento experimental diferente al descrito en la bibliografía para este compuesto: Hurd, C. D.; Jenkins, W. W. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1418.

Preparación de 6-fenil-5,11,11a,12-tetrahidrobenzo[*b*]acridina 62.

A una disolución de 1-azido-2-(2-propenil)benceno **59** (0.45 g, 2.8 mmol) en tolueno anhidro (15 ml), bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente, se adiciona trifenilfosfina sólida (0.74 g, 2.8 mmol), y la mezcla de reacción se agita 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se adiciona difenilcetena (0.54 g, 2.8 mmol) disuelta en tolueno anhidro (2 ml), manteniendo la agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se introduce en una ampolla de vidrio, y ésta en un tubo de acero sellado. Así, se calienta a 130°C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se elimina a presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna [gel de sílice, hexanos/éter etílico (9:1, v/v)].

6-Fenil-5,11,11a,12-tetrahidrobenzo[*b*]acridina 62.

Rendimiento: 39%.

Punto de fusión: 158-160°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para C₂₃H₁₉N (309.40)

Calculado (%): C, 89.28; H, 6.19; N, 4.53.

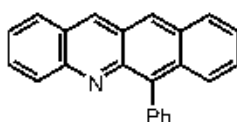
Encontrado (%): C, 89.23; H, 6.20; N, 4.57.

IR (Nújol) ν : 3392 (vs), 1634 (s), 1610 (s), 1595 (s), 1574 (m), 1303 (s), 1165 (w), 1005 (w), 761 (vs), 725 (s), 703 (s) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 2.73-3.10 (m, 4 H), 3.25-3.45 (m, 1 H), 5.95 (s, 1 H), 6.31 (d, 1 H, *J* = 7.7 Hz), 6.44 (d, 1 H, *J* = 7.2 Hz), 6.68 (t, 1 H, *J* = 7.3 Hz), 6.85-7.07 (m, 5 H), 7.28-7.55 (m, 5 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ : 33.1, 34.6, 36.1, 109.2 (s), 113.3, 119.5, 122.1 (s), 122.7, 123.5, 126.7, 126.8, 127.5, 128.1, 129.7, 131.4, 137.0 (s), 138.1 (s), 138.2 (s), 139.5 (s).

EM *m/e* (%): 145 (26), 152 (32), 191 (17), 202 (23), 203 (16), 217 (32), 218 (18), 230 (61), 231 (18), 232 (16), 291 (16), 293 (18), 304 (32), 306 (37), 307 (29), 309 (M⁺, 100).

Preparación de 6-fenilbenzo[*b*]acridina 65.

Se disuelve 6-fenil-5,11,11a,12-tetrahidrobenzo[*b*]acridina **62** (50 mg, 0.16 mmol) en *orto*-xileno anhidro (4 ml) y se adiciona Pd/C (32 mg) en una proporción de 200 mg/mmol. La mezcla se calienta a temperatura de reflujo durante 2 horas. Posteriormente, la disolución caliente se filtra a vacío sobre una capa de celita, la cual se lava con porciones de 5 ml de tolueno caliente hasta observar que los lavados pierden el

tono rojo. El disolvente se elimina a presión reducida y el material que resulta se purifica mediante cromatografía en columna [gel de sílice, hexanos/éter etílico (7:3, v/v)].

6-Fenilbenzo[*b*]acridina 65.

Rendimiento: 98%.

Punto de fusión: 209-211°C. Agujas rojas (éter etílico).

Análisis elemental para C₂₅H₁₅N (305.37)

Calculado (%): C, 90.46; H, 4.95; N, 4.59.

Encontrado (%): C, 90.31; H, 5.03; N, 4.66.

IR (Nújol) ν : 1629 (m), 1616 (m), 1588 (s), 1519 (m), 1413 (m), 1128 (m), 1077 (m), 915 (s), 857 (w), 806 (m), 759 (vs), 690 (s) cm⁻¹.

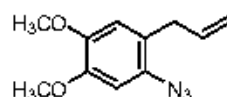
RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 7.29-7.45 (m, 3 H), 7.53-7.65 (m, 6 H), 7.90 (t, 2 H, *J* = 9.1 Hz), 8.00-8.02 (m, 2 H), 8.65 (s, 1 H), 8.96 (s, 1 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ : 125.0 (s), 125.2, 125.4, 125.9 (s), 126.0, 127.0, 127.1, 127.2, 127.8, 127.9, 128.5, 130.0, 130.6, 131.3 (s), 132.1, 132.6 (s), 136.2, 137.6 (s), 138.2 (s), 143.9 (s), 150.1 (s).

EM m/e (%): 112 (8), 123 (11), 125 (12), 136 (19), 138 (22), 150 (86), 151 (41), 152 (73), 274 (8), 276 (13), 300 (14), 301 (21), 302 (71), 303 (59), 304 (100), 305 (M⁺, 82).

3.3.1.2. Preparación de 6-fenil-6-hidroxi-2,3-dimetoxi-6,11-dihidrobenc[*b*]acridina.

Preparación de 1-azido-4,5-dimetoxi-2-(2-propenil)benzeno 71.



A una suspensión enfriada a 0°C de Pd/C (0.45 g, 50 mg/mmol) en metanol (50 ml) se adiciona borohidruro de sodio (1.69 g, 44.8 mmol) disuelto en agua (15 ml). Posteriormente, bajo atmósfera de nitrógeno, se gotea durante 15 minutos una disolución de 4,5-dimetoxi-1-nitro-2-(2-propenil)benzeno 69 (2 g, 8.96 mmol) en metanol (30 ml). Concluida la adición la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces se adiciona acetato de etilo (100 ml) y se filtra a vacío sobre celita, la cual se lava con acetato de etilo (3 x 10 ml). Al filtrado se adiciona agua (50 ml) y se separan las dos fases. La fase acuosa se extrae nuevamente con acetato de etilo (50 ml) y los extractos orgánicos se unen; se lavan con agua (2 x 75 ml) y con disolución saturada de cloruro de sodio (2 x 75 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de separar el agente desecante por filtración, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se cromatografía en columna [gel de sílice, hexanos/éter etílico (7:3, v/v)]. Se obtiene 4,5-dimetoxi-2-(2-propenil)anilina 70 como un aceite amarillo.

Rendimiento: 95%.

Una suspensión de 4,5-dimetoxi-2-(2-propenil)anilina 70 (1.5 g, 7.76 mmol) en agua (10 ml) se enfría a 0°C y se adiciona ácido clorhídrico comercial (5 ml). Seguidamente, y a la misma temperatura, se añade gota a gota una disolución de nitrito de sodio (0.67 g, 9.7 mmol) en agua (5 ml) y la mezcla de

reacción se mantiene en agitación durante 45 minutos. Entonces se adiciona lentamente una disolución de azida de sodio (0.63 g, 9.7 mmol) en agua (5 ml), observándose el desprendimiento de nitrógeno. La agitación se continúa a temperatura ambiente durante 6 horas. Transcurrido este tiempo se extrae con diclorometano (3 x 25 ml) y los extractos orgánicos después de unirlos se secan sobre sulfato de magnesio anhidro. Se separa por filtración el agente desecante y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna [gel de sílice, hexanos/éter etílico (4:1, v/v)].

1-Azido-4,5-dimetoxi-2-(2-propenil)benceno 71.

Rendimiento: 65%.

Aceite violeta.

Análisis elemental para C₁₁H₁₃N₃O₂ (219.24)

Calculado (%): C, 60.26; H, 5.98; N, 19.17.

Encontrado (%): C, 60.20; H, 6.09; N, 19.23.

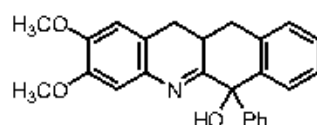
IR (neto) ν : 2960 (m), 2848 (w), 2106 (vs), 1638 (w), 1609 (w), 1517 (vs), 1462 (m), 1444 (m), 1400 (w), 1316 (w), 1252 (vs), 1227 (m), 1167 (w), 1083 (s), 1032 (s) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 3.27 (d, 2 H, *J* = 6.4 Hz), 3.84 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 4.97-5.07 (m, 2 H), 5.91 (ddt, 1 H, *J* = 16.6, 10.4, 6.4 Hz), 6.64 (s, 1H), 6.67 (s, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ : 34.7, 56.1, 56.2, 102.3, 113.6, 115.7, 123.4 (s), 126.3 (s), 136.6, 146.5 (s), 148.5 (s).

EM m/e (%): 91 (15), 133 (20), 146 (26), 147 (33), 161 (16), 176 (24), 177 (49), 178 (70), 190 (100), 191 (44), 192 (26), 193 (43), 204 (14), 207 (21), 218 (12), 219 (M⁺, 15).

Preparación de 6-fenil-6-hidroxi-2,3-dimetoxi-6,11,11a,12-tetrahidrobenzo[b]acridina 73.



Se disuelve 1-azido-4,5-dimetoxi-2-(2-propenil)benceno 71 (0.8 g, 3.65 mmol) en tolueno anhidro (25 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente. Seguidamente se adiciona trifetilfosfina sólida (0.96 g, 3.65 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se añade difenilcetena (0.71 g, 3.65 mmol) disuelta en tolueno anhidro (2 ml), y se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se traslada a una ampolla de vidrio que se introduce en una pieza de acero sellada, y se calienta a 140°C durante 16 horas. Después de enfriar se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se cromatografía en columna [gel de sílice, hexanos/éter etílico (1:4, v/v)].

6-Fenil-6-hidroxi-2,3-dimetoxi-6,11,11a,12-tetrahidrobenzo[b]acridina 73.

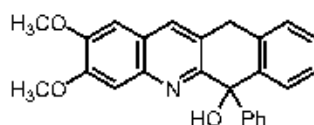
Rendimiento: 40%.

Punto de fusión: 140°C. Prismas marrones (éter etílico).

Análisis elemental para $C_{25}H_{23}NO_3$ (385.46)

Calculado (%): C, 77.90; H, 6.01; N, 3.63.

Encontrado (%): C, 77.75; H, 6.11; N, 3.51.

IR (Nújol) ν : 3350 (m), 1625 (m), 1581 (w), 1504 (s), 1336 (s), 1275 (s), 1230 (s), 1201 (m), 1184 (m), 1163 (m), 1117 (s), 1053 (m), 1007 (m), 976 (w), 932 (w), 865 (m), 815 (w), 769 (m), 705 (m), 638 (m) cm^{-1} .**RMN 1H** ($CDCl_3$, 200 MHz) δ : 2.50-2.92 (m, 5 H), 3.79 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 6.19 (s ancho, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 7.04-7.39 (m, 9 H), 7.93 (dd, 1 H, $J = 7.6, 1.4$ Hz).**RMN ^{13}C** ($CDCl_3$, 50 MHz) δ : 31.2, 31.8, 33.4, 56.2, 56.3, 77.3 (s), 110.2, 110.6, 119.4 (s), 126.4, 127.1, 127.3, 127.8, 128.0, 128.1, 128.6, 135.4 (s), 136.0 (s), 141.6 (s), 142.0 (s), 148.0 (s), 148.3 (s), 173.4 (s).**EM m/e** (%): 139 (14), 145 (18), 182 (25), 278 (23), 280 (21), 290 (17), 291 (19), 306 (34), 320 (30), 348 (20), 364 (100), 365 (92), 366 (51), 367 (42), 368 (14), 385 (M^+ , 7).**Preparación de 6-fenil-6-hidroxi-2,3-dimetoxi-6,11-dihidrobenzo[*b*]acridina 75.**

Se disuelve 6-fenil-6-hidroxi-2,3-dimetoxi-6,11,11a,12-tetrahidrobenzo[*b*]acridina **73** (70 mg, 0.19 mmol) en *orto*-xileno anhidro (5 ml). Se adiciona Pd/C (0.15 g) al medio de reacción y se calienta a temperatura de reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción aún caliente se filtra a vacío sobre una capa de celita y ésta se lava con porciones de 5 ml de tolueno caliente hasta que los lavados resultan incoloros. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se cromatografía en columna [gel] de sílice, hexanos/éter etílico (1:4, v/v)].

6-Fenil-6-hidroxi-2,3-dimetoxi-6,11-dihidrobenzo[*b*]acridina 75.

Rendimiento: 98%.

Punto de fusión: 194°C. Prismas amarillos (éter etílico).

Análisis elemental para $C_{25}H_{21}NO_3$ (383.44)

Calculado (%): C, 78.31; H, 5.52; N, 3.65.

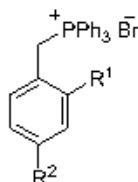
Encontrado (%): C, 78.21; H, 5.63; N, 3.76.

IR (Nújol) ν : 3315 (m), 1622 (m), 1503 (vs), 1435 (s), 1365 (s), 1259 (vs), 1230 (s), 1215 (s), 1163 (s), 1153 (s), 1041 (s), 1015 (s), 902 (m), 854 (m), 780 (m), 763 (s), 702 (s) cm^{-1} .**RMN 1H** ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 3.78 (d, 1 H, $J = 17.6$ Hz), 3.89 (d, 1 H, $J = 17.6$ Hz), 3.99 (s, 3 H), 4.05 (s, 3 H), 6.50 (s ancho, 1 H), 7.01-7.06 (m, 3 H), 7.10-7.17 (m, 3 H), 7.30-7.32 (m, 2 H), 7.40-7.45 (m, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 8.09 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz).**RMN ^{13}C** ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 34.7, 56.1, 56.2, 75.3 (s), 104.8, 107.6, 123.3 (s), 125.9, 126.3 (s), 126.8, 126.9, 127.0, 127.2, 127.3, 128.2, 132.6, 134.5 (s), 141.8 (s), 142.4 (s), 144.5 (s), 150.0 (s), 152.3 (s), 158.4 (s).

EM m/e (%): 139 (9), 145 (9), 262 (21), 278 (16), 290 (24), 291 (15), 306 (100), 307 (37), 308 (10), 320 (16), 348 (9), 354 (14), 364 (40), 365 (37), 366 (22), 367 (8), 383 (M⁺, 34).

3.3.1.3. Síntesis de 11-aryl-6-fenilbenzo[b]acridinas.

Procedimiento general de síntesis de los bromuros de benciltrifenilfosfonio¹⁷ **80**.



Se disuelve el bromuro de bencilo correspondiente (10 mmol) en tolueno anhidro (25 ml) y, bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona una disolución de trifenilfosfina (2.62 g, 10 mmol) en tolueno anhidro (25 ml). La mezcla de reacción se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 3 horas y transcurrido este tiempo se calienta a temperatura de reflujo durante 2 horas, observándose la aparición progresiva de un sólido blanco en el medio. Después de enfriar a temperatura ambiente, la sal de benciltrifenilfosfonio precipitada se separa por filtración, se lava con tolueno (2 x 20 ml) y se seca a vacío.

Bromuro de 2-bromobenciltrifenilfosfonio 80a: Rendimiento: 70%

Bromuro de 4-bromobenciltrifenilfosfonio 80b: Rendimiento: 86%

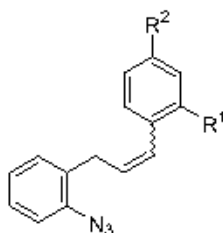
Bromuro de 4-metilbenciltrifenilfosfonio 80c: Rendimiento: 83%

Bromuro de 2-nitrobenciltrifenilfosfonio 80d: Rendimiento: 88%

Bromuro de 4-nitrobenciltrifenilfosfonio 80e: Rendimiento: 82%

Bromuro de 4-metoxibenciltrifenilfosfonio 80f: Rendimiento: 80%

Procedimiento general de síntesis de los 1-aryl-3-(2-azidofenil)propenos 76.



A una disolución del correspondiente bromuro de benciltrifenilfosfonio **80** (3.85 mmol) en diclorometano anhidro (25 ml), bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona 2-azidofenilacetaldehído **77** (0.8 g, 5 mmol), también disuelto en diclorometano anhidro (5 ml). Seguidamente se adiciona carbonato de potasio (0.7 g, 5.06 mmol) y unos cristales de dibenzo-18-corona-6, y la mezcla se agita protegida de la luz a temperatura ambiente. Transcurridas 16 horas, el bromuro de potasio precipitado se separa por filtración y del filtrado se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando el eluyente adecuado en cada caso.

3-(2-Azidofenil)-1-(2-bromofenil)propeno **76a**.

Cromatografía en columna: gel de sílice, hexanos/éter etílico (9:1, v/v).

Rendimiento: 74%.

Aceite incoloro.

Análisis elemental para $C_{15}H_{12}BrN_3$ (314.18)

Calculado (%): C, 57.34; H, 3.85; N, 13.37.

Encontrado (%): C, 57.19; H, 3.89; N, 13.25.

IR (neto) ν : 3063 (w), 3019 (w), 2122 (vs), 1646 (w), 1581 (s), 1562 (w), 1487 (vs), 1465 (s), 1449 (s), 1436 (s), 1286 (vs), 1152 (m), 1093 (m), 1046 (m), 1022 (s), 966 (m) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ : 3.44 (d, 2 H_Z , $J = 7.4$ Hz), 3.52 (d, 2 H_E , $J = 6.8$ Hz), 5.87 (dt, 1 H_Z , $J = 11.2$, 7.4 Hz), 6.22 (dt, 1 H_E , $J = 15.9$, 6.8 Hz), 6.60 (d, 1 H_Z , $J = 11.2$ Hz), 6.77 (d, 1 H_E , $J = 15.9$ Hz), 7.00-7.32 (m, 14 $H_{Z,E}$), 7.48 (t, 1 H_Z , $J = 7.8$ Hz), 7.59 (d, 1 H_Z , $J = 7.8$ Hz).

Relación (Z)/(E) = 2/1.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz) δ : 29.8, 34.6, 118.1, 118.2, 123.4 (s), 124.1 (s), 124.9, 127.0, 127.4, 127.7, 127.9, 128.5, 128.6, 130.0, 130.1, 130.2, 130.5, 130.6, 130.7, 131.1, 131.6 (s), 132.6, 132.9, 137.3 (s), 138.0 (s).

EM m/e (%): 77 (65), 89 (96), 91 (30), 102 (99), 115 (34), 116 (30), 117 (26), 118 (26), 130 (66), 131 (25), 151 (30), 152 (30), 165 (33), 169 (39), 171 (40), 176 (44), 178 (97), 204 (100), 285 ($M^+ - N_2$, 91), 287 [$(M^+ + 2) - N_2$, 90].

3-(2-Azidofenil)-1-(4-bromofenil)propeno **76b**.

Cromatografía en columna: gel de sílice, hexanos/éter etílico (9:1, v/v).

Rendimiento: 55%.

Aceite incoloro.

Análisis elemental para $C_{15}H_{12}BrN_3$ (314.18)

Calculado (%): C, 57.34; H, 3.85; N, 13.37.

Encontrado (%): C, 57.27; H, 3.80; N, 13.30.

IR (neto) ν : 3058 (w), 2928 (w), 2120 (vs), 1644 (w), 1582 (s), 1560 (m), 1486 (vs), 1470 (s), 1451 (s), 1433 (s), 1283 (vs), 1147 (w), 1088 (w), 1025 (s), 970 (w) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ : 3.44 (d, 2 H_Z , $J = 7.4$ Hz), 3.52 (d, 2 H_E , $J = 6.8$ Hz), 5.88 (dt, 1 H_Z , $J = 11.3$, 7.4 Hz), 6.23 (dt, 1 H_E , $J = 15.7$, 6.8 Hz), 6.60 (d, 1 H_Z , $J = 11.3$ Hz), 6.77 (d, 1 H_E , $J = 15.7$ Hz), 6.99-7.33 (m, 14 $H_{Z,E}$), 7.49 (td, 1 H_Z , $J = 7.4$, 1.4 Hz), 7.59 (d, 1 H_Z , $J = 7.8$ Hz).

Relación (Z)/(E) = 2/1.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) δ : 29.8, 34.6, 118.1, 118.2, 123.4 (s), 124.1 (s), 124.9, 127.0, 127.4, 127.7, 127.9, 128.5, 128.6, 130.0, 130.3, 130.5, 130.6, 130.7, 131.2, 131.6 (s), 132.7, 132.9, 137.3 (s), 138.0 (s).

EM m/e (%): 77 (33), 91 (32), 101 (32), 103 (67), 115 (31), 116 (27), 128 (33), 130 (64), 139 (22), 151 (30), 152 (30), 165 (31), 169 (35), 176 (42), 178 (95), 191 (25), 204 (100), 284 (42), 285 ($\text{M}^+ - \text{N}_2$, 64), 287 [$(\text{M}^+ + 2) - \text{N}_2$, 59].

3-(2-Azidofenil)-1-(4-metilfenil)propeno 76c.

Cromatografía en columna: gel de sílice, hexanos/éter etílico (4:1, v/v).

Rendimiento: 52%.

Aceite incoloro.

Análisis elemental para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3$ (249.31)

Calculado (%): C, 77.08; H, 6.06; N, 16.85.

Encontrado (%): C, 76.90; H, 5.98; N, 16.95.

IR (neto) ν : 3022 (m), 2923 (m), 2122 (vs), 1644 (w), 1598 (w), 1584 (s), 1513 (s), 1487 (vs), 1450 (s), 1284 (vs), 1183 (w), 1162 (w), 1148 (m), 1087 (m), 1043 (w), 968 (m) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 2.30 (s, 3 H_E), 2.34 (s, 3 H_Z), 3.46 (d, 2 H_E , $J = 6.0$ Hz), 3.60 (dd, 2 H_Z , $J = 7.4, 2.0$ Hz), 5.71 (dt, 1 H_Z , $J = 11.6, 7.4$ Hz), 6.23 (dt, 1 H_E , $J = 17.5, 6.0$ Hz), 6.39 (d, 1 H_E , $J = 17.5$ Hz), 6.53 (d, 1 H_Z , $J = 11.6$ Hz), 7.05-7.24 (m, 16 $\text{H}_{\text{Z+E}}$).

Relación (Z)/(E) = 10/3.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) δ : 21.0, 21.1, 29.9, 30.0, 118.1, 118.2, 124.4, 126.0, 127.0, 127.5, 127.6, 128.7, 128.9, 129.2, 130.0, 130.2, 130.5, 131.2, 131.8 (s), 132.3 (s), 134.4 (s), 134.6 (s), 136.5 (s), 136.8 (s), 138.0 (s).

EM m/e (%): 77 (29), 91 (26), 103 (20), 105 (48), 115 (26), 128 (23), 130 (65), 131 (14), 178 (19), 204 (30), 205 (19), 206 (38), 207 (12), 220 (100), 221 ($\text{M}^+ - \text{N}_2$, 81), 222 (27).

3-(2-Azidofenil)-1-(2-nitrofenil)propeno 76d.

Cromatografía en columna: gel de sílice, hexanos/éter etílico (7:3, v/v).

Rendimiento: 71%.

Aceite incoloro.

Análisis elemental para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$ (280.28)

Calculado (%): C, 64.28; H, 4.32; N, 19.99.

Encontrado (%): C, 64.13; H, 4.41; N, 20.08.

IR (neto) ν : 2122 (vs), 1644 (w), 1608 (m), 1582 (s), 1570 (m), 1522 (vs), 1489 (vs), 1450 (s), 1344 (vs), 1283 (vs), 1196 (w), 1150 (m), 1086 (m), 964 (w) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 3.35 (d, 2 H_Z , $J = 7.5$ Hz), 3.54 (d, 2 H_E , $J = 6.7$ Hz), 5.93 (dt, 1 H_Z , $J = 11.3, 7.5$ Hz), 6.30 (dt, 1 H_E , $J = 15.5, 6.7$ Hz), 6.86 (d, 1 H_Z , $J = 11.3$ Hz), 7.02-7.63 (m, 15 $\text{H}_{\text{Z+E}}$), 7.88 (d, 1 H_E , $J = 8.0$ Hz), 8.04 (d, 1 H_Z , $J = 8.0$ Hz).

Relación (Z)/(E) = 10/3.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) δ : 29.9, 34.7, 118.1, 118.3, 124.5, 124.6, 124.9, 126.5, 126.9, 127.7, 127.8, 128.0, 128.6, 129.9, 130.7, 131.1, 131.8, 132.6 (s), 132.8, 132.9, 133.0 (s), 133.7, 148.3 (s).

EM m/e (%): 91 (69), 103 (25), 105 (74), 115 (28), 117 (100), 120 (35), 130 (30), 133 (30), 135 (36), 149 (38), 178 (29), 180 (31), 195 (29), 205 (75), 206 (32), 207 (32), 218 (34), 235 (31), 252 ($\text{M}^+ - \text{N}_2$, 30).

3-(2-Azidofenil)-1-(4-nitrofenil)propeno 76e.

Cromatografía en columna: gel de sílice, hexanos/éter etílico (7:3, v/v).

Rendimiento: 80%.

Aceite incoloro.

Análisis elemental para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$ (280.28)

Calculado (%): C, 64.28; H, 4.32; N, 19.99.

Encontrado (%): C, 64.39; H, 4.24; N, 19.93.

IR (neto) ν : 3075 (m), 3021 (m), 2927 (m), 2846 (w), 2122 (vs), 1645 (m), 1597 (s), 1512 (vs), 1489 (s), 1450 (s), 1339 (vs), 1281 (vs), 1180 (m), 1150 (m), 1111 (s), 1091 (m) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ : Isómero-(Z): 3.58 (dd, 2 H, $J = 7.4, 1.3$ Hz), 5.97 (dt, 1 H, $J = 11.6, 7.4$ Hz), 6.60 (d, 1 H, $J = 11.6$ Hz), 7.05-7.35 (m, 4 H), 7.44 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz), 8.20 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz).

Isómero-(E): las señales correspondientes a los hidrógenos de este isómero se solapan con las del isómero-(Z), no observándose claramente.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) δ : 30.2, 34.7, 118.1, 118.3, 123.6, 123.9, 125.0, 126.6, 128.0, 128.1, 128.4, 129.3, 129.4, 129.9, 130.7, 131.0 (s), 133.5, 138.1 (s), 143.9 (s).

EM m/e (%): 77 (66), 89 (94), 91 (34), 101 (25), 103 (67), 115 (48), 116 (33), 117 (30), 128 (30), 130 (95), 149 (36), 152 (32), 165 (34), 167 (33), 176 (43), 178 (66), 179 (30), 191 (34), 204 (100), 235 (29), 236 (26), 252 ($\text{M}^+ - \text{N}_2$, 99).

3-(2-Azidofenil)-1-(4-metoxifenil)propeno 76f.

Cromatografía en columna: gel de sílice, hexanos/éter etílico (4:1 w/v).

Rendimiento: 35%.

Aceite incoloro.

Análisis elemental para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ (265.31)

Calculado (%): C, 72.43; H, 5.70; N, 15.84.

Encontrado (%): C, 72.55; H, 5.76; N, 15.72.

IR (neto) ν : 2125 (vs), 1646 (w), 1607 (s), 1583 (s), 1509 (vs), 1490 (s), 1465 (s), 1453 (s), 1288 (s), 1253 (s), 1177 (s), 1149 (m), 1110 (w), 1087 (m), 1038 (s), 967 (w) cm^{-1} .

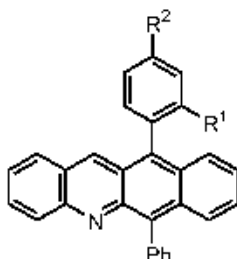
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3.46 (d, 2 H_E , $J = 6.6$ Hz), 3.59 (dd, 2 H_Z , $J = 7.2, 1.8$ Hz), 3.77 (s, 3 H_E), 3.80 (s, 3 H_Z), 5.67 (dt, 1 H_Z , $J = 11.4, 7.2$ Hz), 6.15 (dt, 1 H_E , $J = 15.9, 6.6$ Hz), 6.35 (d, 1 H_E , $J = 15.9$ Hz), 6.51 (d, 1 H_Z , $J = 11.4$ Hz), 6.81 (d, 2 H_E , $J = 8.7$ Hz), 6.87 (d, 2 H_Z , $J = 7.8$ Hz), 7.04-7.28 (m, 12 $\text{H}_{Z,E}$).

Relación (Z)/(E) = 3/1.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 29.8, 30.0, 55.3, 113.8, 114.0, 118.1, 124.9, 125.9, 127.3, 127.6, 127.7, 128.2, 129.9, 130.0, 130.6, 130.7, 132.7 (s), 138.1 (s), 158.6 (s).

EM m/e (%): 77 (33), 91 (38), 102 (14), 103 (17), 115 (18), 121 (65), 129 (17), 130 (68), 131 (14), 165 (18), 167 (22), 192 (24), 193 (37), 194 (27), 204 (17), 206 (24), 221 (17), 222 (42), 236 (100), 237 ($M^+ - N_2$, 99).

Procedimiento general de síntesis de las 11-aryl-6-fenilbenzo[*b*]acridinas 85a-f.



Bajo atmósfera de nitrógeno se disuelve el 1-aryl-3-(2-azidofenil)propeno **76** adecuado (1 mmol) en tolueno anhidro (20 ml). Entonces se adiciona trifenilfosfina sólida (0.26 g, 1 mmol), y la disolución que resulta se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, observándose desprendimiento de nitrógeno. A continuación se adiciona difenilcetena (0.19 g, 1 mmol) disuelta en tolueno anhidro (2 ml), y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se traslada a una ampolla de vidrio, y se introduce en el interior de un tubo de acero sellado en el que se calienta a 130°C durante 16 horas. Transcurrido este tiempo la disolución se trasvasa a un matraz de fondo redondo y el tolueno se elimina a presión reducida. El residuo se disuelve en *orto*-xileno anhidro (4 ml) y se adiciona Pd/C (200 mg). Se calienta a temperatura de reflujo durante 5 horas. Manteniendo la mezcla de reacción caliente se filtra a vacío sobre una capa de celita, que se lava con porciones de 5 ml de tolueno caliente hasta que los lavados resultan incoloros. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna.

11-(2-Bromofenil)-6-fenilbenzo[*b*]acridina 85a.

Cromatografía en columna: gel de sílice, hexanos/éter etílico (4:1 v/v).

Rendimiento: 40%.

Punto de fusión: 200-202°C. Prismas rojos (éter etílico).

Análisis elemental para $C_{29}H_{18}BrN$ (460.36)

Calculado (%): C, 75.66; H, 3.94; N, 3.04.

Encontrado (%): C, 75.70; H, 3.88; N, 2.98.

IR (Nújol) ν : 1632 (w), 1600 (w), 1574 (w), 1525 (w), 1396 (m), 1351 (w), 1131 (w), 1073 (w), 1031 (w), 960 (w), 954 (w), 904 (w), 853 (w), 811 (w), 769 (s), 746 (vs), 702 (s), 659 (m) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 7.30-7.36 (m, 3 H), 7.45-7.50 (m, 2 H), 7.52-7.65 (m, 7 H), 7.68-7.70 (m, 1 H), 7.78 (d, 1 H, $J = 8.4$ Hz), 7.91 (d, 1 H, $J = 8.4$ Hz), 7.95 (dd, 1 H, $J = 6.6, 3.0$ Hz), 8.02 (d, 1 H, $J = 8.7$ Hz), 8.47 (s, 1 H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 123.9 (s), 125.5, 125.8, 125.9, 126.0 (s), 126.4, 127.2, 127.6, 127.7, 127.8, 128.4, 129.4 (s), 129.9, 130.1, 130.6, 132.2, 132.4, 132.5 (s), 133.3, 134.6, 136.2 (s), 138.5 (s), 138.6 (s), 139.2 (s), 143.7 (s), 149.9 (s).

EM m/e (%): 124 (9), 160 (16), 162 (17), 173 (34), 175 (36), 176 (27), 181 (18), 182 (33), 188 (99), 302 (10), 304 (86), 350 (10), 374 (15), 376 (33), 378 (100), 380 (25), 459 (M^+ , 37), 461 ($M^+ + 2$, 34).

11-(4-Bromofenil)-6-fenilbenzo[*b*]acridina 85b.

Cromatografía en columna: gel de sílice, hexanos/éter etílico (4:1, v/v).

Rendimiento: 27%.

Punto de fusión: 205°C. Prismas rojos (éter etílico).

Análisis elemental para $C_{29}H_{18}BrN$ (460.36)

Calculado (%): C, 75.66; H, 3.94; N, 3.04.

Encontrado (%): C, 75.56; H, 3.83; N, 3.11.

IR (Nújol) ν : 1624 (w), 1595 (w), 1576 (w), 1522 (w), 1392 (m), 1349 (w), 1126 (w), 1072 (w), 1048 (w), 1025 (w), 965 (w), 957 (w), 916 (w), 911 (w), 899 (w), 850 (w), 810 (w), 769 (s), 742 (vs), 701 (vs), 656 (m) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$ + CF_3COOH , 300 MHz) δ : 7.47 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz), 7.54-7.80 (m, 9 H), 7.89-7.93 (m, 3 H), 8.17 (d, 2 H, $J = 7.4$ Hz), 8.27 (d, 1 H, $J = 9.2$ Hz), 9.54 (s, 1 H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$ + CF_3COOH , 75 MHz) δ : 120.6, 123.3 (s), 124.4 (s), 125.0 (s), 126.9, 127.7, 127.8, 128.2, 129.3 (s), 129.5 (s), 130.1, 130.3, 130.7, 130.8 (s), 131.5, 132.5 (s), 132.7, 132.9, 133.8 (s), 137.5 (s), 140.3, 141.0 (s), 142.2 (s), 150.3.

EM m/e (%): 162 (8), 174 (16), 175 (20), 176 (12), 182 (15), 186 (30), 189 (100), 304 (39), 305 (24), 375 (11), 376 (25), 377 (26), 378 (38), 379 (30), 380 (21), 458 (29), 459 (M^+ , 35), 461 ($M^+ + 2$, 31).

6-Fenil-11-(4-metilfenil)benzo[*b*]acridina 85c.

Cromatografía en columna: gel de sílice, hexanos/acetato de etilo (9:1, v/v).

Rendimiento: 50%.

Punto de fusión: 227-228°C. Prismas rojos (éter etílico).

Análisis elemental para $C_{30}H_{21}N$ (395.49)

Calculado (%): C, 91.11; H, 5.35; N, 3.54.

Encontrado (%): C, 91.02; H, 5.25; N, 3.48.

IR (Nújol) ν : 1626 (w), 1599 (w), 1578 (w), 1528 (w), 1515 (w), 1504 (w), 1414 (w), 1393 (m), 1343 (w), 1118 (w), 1125 (w), 1010 (w), 1024 (w), 965 (w), 949 (w), 905 (w), 842 (w), 804 (m), 760 (s), 749 (s), 737 (vs), 698 (s) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 2.55 (s, 3 H), 7.26-7.32 (m, 3 H), 7.39-7.45 (m, 4 H), 7.53-7.65 (m, 6 H), 7.73-7.78 (m, 2 H), 7.90-7.93 (m, 1 H), 8.00 (d, 1 H, $J = 9.0$ Hz), 8.69 (s, 1 H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 21.5, 124.6 (s), 125.1, 125.2, 125.8, 127.1, 127.2, 127.4, 127.8, 128.4, 129.4, 129.6 (s), 130.1, 130.5, 131.5, 132.3, 132.5 (s), 135.2 (s), 135.6, 137.5 (s), 137.7 (s), 138.0 (s), 138.8 (s), 143.6 (s), 149.8 (s).

EM m/e (%): 187 (12), 188 (36), 189 (39), 190 (15), 197 (11), 304 (58), 305 (14), 377 (9), 378 (49), 379 (19), 391 (8), 392 (16), 394 (93), 395 (M^+ , 100).

6-Fenil-11-(2-nitrofenil)benzo[*b*]acridina 85d.

Cromatografía en columna: gel de sílice, hexanos/éter etílico (4:1, v/v).

Rendimiento: 20%.

Punto de fusión: 214°C. Prismas naranjas (éter etílico).

Análisis elemental para C₂₉H₁₈N₂O₂ (426.47)

Calculado (%): C, 81.67; H, 4.25; N, 6.57.

Encontrado (%): C, 81.68; H, 4.13; N, 6.51.

IR (Nújol) ν : 1627 (w), 1607 (w), 1572 (m), 1523 (s), 1463 (s), 1415 (w), 1395 (m), 1349 (s), 1161 (w), 1125 (w), 1070 (w), 1037 (w), 962 (w), 851 (m), 809 (w), 767 (s), 741 (vs), 705 (vs), 663 (vs) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 7.24-7.46 (m, 4 H), 7.56-7.95 (m, 11 H), 8.03 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 8.34 (dd, 1 H, *J* = 7.6, 1.4 Hz), 8.42 (s, 1 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ : 124.0 (s), 124.9, 125.6, 125.7, 125.8, 125.9 (s), 126.2, 127.3, 127.7 (s), 127.8, 127.9, 128.2, 129.2 (s), 129.7, 130.3, 130.5, 132.1, 132.3 (s), 132.4, 133.4, 134.3, 138.4 (s), 138.7 (s), 143.4 (s), 149.8 (s), 150.4 (s).

EM m/e (%): 160 (14), 167 (16), 175 (33), 176 (31), 181 (40), 188 (98), 196 (45), 204 (17), 291 (21), 307 (44), 319 (37), 320 (37), 365 (20), 366 (16), 375 (18), 376 (31), 377 (26), 378 (100), 380 (25), 392 (39), 409 (48), 410 (20), 426 (M⁺, 72).

6-Fenil-11-(4-nitrofenil)benzo[*b*]acridina 85e.

Cromatografía en columna: gel de sílice, hexanos/éter etílico (9:1, v/v).

Rendimiento: 33%.

Punto de fusión: 335-337°C. Prismas rojos (éter etílico).

Análisis elemental para C₂₉H₁₈N₂O₂ (426.47)

Calculado (%): C, 81.67; H, 4.25; N, 6.57.

Encontrado (%): C, 81.53; H, 4.34; N, 6.65.

IR (Nújol) ν : 1591 (s), 1513 (vs), 1346 (vs), 1173 (w), 1108 (m), 1037 (w), 1017 (w), 968 (w), 918 (w), 853 (m), 825 (w), 809 (w), 764 (s), 742 (vs), 699 (vs) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃ + CF₃COOH, 300 MHz) δ : 7.56-7.85 (m, 12 H), 8.14-8.20 (m, 2 H), 8.32 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 8.64 (d, 2 H, *J* = 8.7 Hz), 9.41 (s, 1 H).

RMN ¹³C (CDCl₃ + CF₃COOH, 75 MHz) δ : 119.5, 122.9 (s), 124.6, 125.3 (s), 127.0, 127.3, 128.2, 129.0, 130.2 (s), 130.3, 130.5, 130.8 (s), 131.0, 131.2 (s), 131.4, 132.0, 132.3 (s), 132.7, 137.5 (s), 139.4 (s), 141.0, 141.9 (s), 142.0 (s), 148.9 (s), 150.1.

EM m/e (%): 163 (12), 175 (20), 176 (20), 183 (33), 187 (21), 189 (100), 304 (39), 305 (27), 328 (9), 352 (11), 365 (16), 366 (15), 376 (28), 378 (37), 379 (34), 380 (24), 395 (9), 396 (10), 458 (29), 426 (M⁺, 75).

6-Fenil-11-(4-metoxifenil)benzo[*b*]acridina 85f.

Cromatografía en columna: gel de sílice, hexanos/éter etílico (4:1, v/v).

Rendimiento: 36%.

Punto de fusión: 155-157°C. Prismas rojos (éter etílico).

Análisis elemental para C₃₀H₂₁NO (411.49)

Calculado (%): C, 87.56; H, 5.14; N, 3.40.

Encontrado (%): C, 87.58; H, 5.05; N, 3.31.

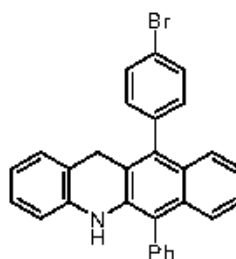
IR (Nújol) ν : 1606 (s), 1574 (w), 1513 (vs), 1444 (m), 1395 (m), 1344 (w), 1300 (w), 1284 (m), 1247 (vs), 1185 (m), 1175 (m), 1104 (w), 1029 (s), 966 (w), 913 (w), 839 (w), 818 (s), 766 (s), 745 (vs), 702 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 4.00 (s, 3 H), 7.20 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz), 7.30-7.37 (m, 3 H), 7.47 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz), 7.55-7.67 (m, 6 H), 7.78-7.81 (m, 2 H), 7.90-7.94 (m, 1 H), 8.02 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 8.72 (s, 1 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 55.5, 114.2, 124.8 (s), 125.2, 125.3, 125.8, 127.1, 127.2, 127.4, 127.9, 128.5, 129.9 (s), 130.1, 130.4 (s), 130.5, 132.3, 132.5 (s), 132.7, 135.6, 137.5 (s), 137.8 (s), 138.8 (s), 143.7 (s), 149.8 (s), 160.5 (s).

EM m/e (%): 169 (8), 182 (33), 183 (19), 184 (15), 188 (15), 189 (15), 205 (15), 304 (53), 305 (15), 341 (9), 364 (10), 365 (38), 366 (42), 367 (17), 410 (86), 411 (M^+ , 100).

11-(4-Bromofenil)-6-fenil-5,12-dihidrobenzo[*b*]acridina **84b**.



El compuesto **84b** se aísla en la reacción de preparación de 11-(4-bromofenil)-6-fenilbenzo[*b*]acridina **85b**.

Rendimiento: 39%.

Punto de fusión: 163-164°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{BrN}$ (462.38)

Calculado (%): C, 75.33; H, 4.36; N, 3.03.

Encontrado (%): C, 75.37; H, 4.27; N, 3.09.

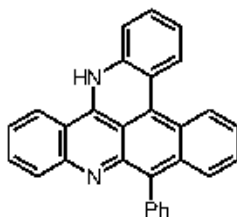
IR (Nújol) ν : 3418 (s), 1610 (w), 1590 (s), 1569 (m), 1481 (vs), 1423 (s), 1414 (s), 1303 (s), 1272 (m), 1209 (w), 1098 (w), 1011 (w), 960 (w), 815 (m), 747 (vs), 703 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 3.88 (s, 2 H), 6.08 (s ancho, 1 H), 6.45 (d, 1 H, $J = 7.9$ Hz), 6.77 (td, 1 H, $J = 7.4, 1.1$ Hz), 6.95-7.15 (m, 3 H), 7.18-7.32 (m, 5 H), 7.41-7.46 (m, 2 H), 7.54-7.73 (m, 5 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) δ : 31.0, 113.5, 119.4 (s), 119.9 (s), 120.6, 120.9 (s), 121.6 (s), 122.9, 124.6, 125.9, 126.1, 127.2, 128.3, 128.5, 129.7, 131.3, 131.9, 132.0, 132.3 (s), 135.4 (s), 136.1 (s), 136.9 (s), 138.1 (s), 139.5 (s).

EM m/e (%): 151 (17), 153 (21), 165 (19), 216 (13), 217 (13), 293 (12), 294 (13), 304 (24), 305 (11), 306 (31), 307 (10), 382 (11), 384 (100), 385 (61), 386 (12), 461 (M^+ , 13), 463 ($\text{M}^+ + 2$, 11).

Preparación de 9-fenil-15H-benzo[*b*]quino[2,3,4-*mn*]acridina 87.



Método A

El compuesto **87** se aísla en la reacción de preparación de 6-fenil-11-(2-nitrofenil)-benzo[*b*]acridina **85d**.

Rendimiento: 36%.

Método B

Se disuelve 6-fenil-11-(2-nitrofenil)benzo[*b*]acridina **85d** (100 mg, 0.23 mmol) en etanol reactivo (25 ml), y se adiciona Pd/C (10 mg, 10% en peso). Seguidamente se calienta a 60°C durante 14 horas bajo atmósfera de hidrógeno. Después de separar el Pd/C por filtración sobre celita, la cual se lava con etanol (2 x 5 ml), el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se cromatografía en columna [gel de sílice, hexanos/éter etílico (7:3, v/v)].

Método C

Se disuelve 6-fenil-11-(2-nitrofenil)benzo[*b*]acridina **85d** (64 mg, 0.15 mmol) en una mezcla de fosfito de trietilo (1 ml) y *orto*-xileno (4.5 ml) y se calienta hasta temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se mantiene con agitación a esta temperatura durante 16 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo sólido se cromatografía en columna [gel de sílice, hexanos/éter etílico (7:3, v/v)].

9-Fenil-15H-benzo[*b*]quino[2,3,4-*mn*]acridina 87.

Rendimiento: Método B, 65%; Método C, 30%.

Punto de fusión: 245°C. Prismas incoloros (acetato de etilo/*n*-hexano).

Análisis elemental para C₂₉H₁₈N₂ (394.47)

Calculado (%): C, 88.30; H, 4.60; N, 7.10.

Encontrado (%): C, 88.11; H, 4.70; N, 7.18.

IR (Nújol) ν : 3402 (m), 1617 (m), 1607 (m), 1591 (w), 1567 (w), 1553 (w), 1503 (w), 1342 (m), 1235 (w), 1157 (w), 949 (w), 851 (w), 766 (m), 745 (w), 707 (w), 676 (w) cm⁻¹.

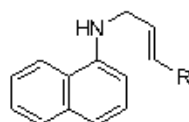
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 6.68 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz), 6.99 (s ancho, 1 H), 7.06-7.11 (m, 1 H), 7.30 (ddd, 1 H, *J* = 8.2, 7.0, 1.4 Hz), 7.46-7.49 (m, 5 H), 7.53-7.61 (m, 2 H), 7.65-7.74 (m, 3 H), 8.20 (dd, 1 H, *J* = 8.2, 1.0 Hz), 8.80 (d, 1 H, *J* = 7.2 Hz), 8.86 (d, 1 H, *J* = 8.4 Hz), 8.97-9.00 (m, 1 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 114.8, 116.3 (s), 120.0 (s), 121.2, 123.0, 123.5 (s), 124.0 (s), 124.8, 125.4, 126.0, 127.7, 128.0, 128.5, 128.6, 128.9, 129.5, 130.3, 131.5, 132.7 (s), 133.0 (s), 135.3 (s), 135.6 (s), 139.3 (s), 147.7 (s), 149.7 (s).

EM m/e (%): 195 (5), 196 (15), 197 (11), 390 (6), 391 (8), 392 (19), 393 (24), 394 (M⁺, 100).

3.3.2. Preparación de dibenzo[*b,h*]acridinas.

Preparación de *N*-(2-propenil)-1-naftilaminas **90** y **94**.



1-Naftilamina **89** (12.88 g, 90 mmol) se disuelve en etanol (100 ml), se adiciona 3-cloropropeno (2.29 g, 30 mmol) o 1-cloro-2-buteno (2.71 g, 30 mmol), y la disolución se calienta a temperatura de reflujo durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el etanol se elimina a sequedad bajo presión reducida quedando un residuo sólido al que se añade una disolución de hidróxido de sodio al 5% (200 ml). La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos, y posteriormente se extrae con diclorometano (2 x 75 ml). Los extractos orgánicos se unen, se lavan con agua (100 ml) y se secan sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de separar el agente desecante por filtración del filtrado se elimina el diclorometano bajo presión reducida, y el aceite resultante se cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando hexanos/éter etílico (9:1, v/v) como eluyente.

N-(2-propenil)-1-naftilamina⁵⁰ **90**.

Rendimiento: 67%.

N-(2-butenil)-1-naftilamina⁵¹ **94**.

Rendimiento: 84%.

Tratamiento térmico⁵² de *N*-(2-propenil)-1-naftilamina **90**.

N-(2-Propenil)-1-naftilamina **90** (3.66 g, 20 mmol) se calienta a 260-270°C en un tubo cerrado durante 4 horas. Transcurrido este tiempo el crudo de reacción se enfría a temperatura ambiente, se disuelve en diclorometano (20 ml) y se transfiere a un matraz de fondo redondo. El diclorometano se elimina bajo presión reducida y el residuo en forma de aceite se cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexanos/éter etílico (4:1; v/v) como eluyente. Las fracciones que contienen el componente mayoritario se unen, y se elimina el disolvente de cromatografía. El aceite que resulta nuevamente se vuelve a

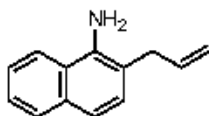
⁵⁰ *N*-(2-Propenil)-1-naftilamina **90** se ha preparado en esta Memoria mediante una modificación del procedimiento experimental descrito por Sloviter para la preparación de este compuesto: (a) ver referencia 35. Para otras preparaciones de **90**: (b) ver referencia 36. (c) ver referencia 38. (d) Shue, Y.-J.; Yang, S.-C.; Lai, H.-C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1481.

⁵¹ *N*-(2-Butenil)-1-naftilamina **94** se ha preparado en esta Memoria mediante un procedimiento experimental diferente a los descritos en la bibliografía para este compuesto: (a) ver referencia 38. (b) Butsugan, Y.; Nagai, K.; Nagaya, F.; Tabuchi, H.; Yamada, K.; Araki, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 1707. (c) ver referencia 50d.

⁵² El procedimiento experimental descrito en esta Memoria para el tratamiento térmico de *N*-(2-propenil)-1-naftilamina es una modificación del publicado por Marcinkiewicz para este mismo proceso; ver referencia 36. Otra preparación de *N*-(2-propenil)-1-naftilamina **91** se describe en la referencia 38.

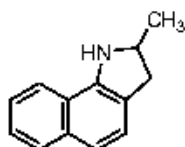
cromatografiar en columna sobre gel de sílice empleando ahora diclorometano/hexanos (9:1; w/v) como eluyente.

2-(2-Propenil)-1-naftilamina³⁶ 91.



Rendimiento: 38%.

2-Metil-2,3-dihidro-1H-benzo[g]indol 92.



Rendimiento: 35%.

Punto de fusión: 76-77°C. Prismas incoloros (*n*-hexano).

Análisis elemental para C₁₃H₁₃N (183.25)

Calculado: C, 85.20; H, 7.15; N, 7.65.

Encontrado: C, 85.03; H, 7.18; N, 7.77.

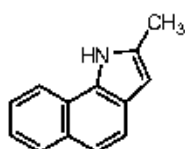
IR (Nújol) ν : 3355 (vs), 1575 (vs), 1523 (s), 1423 (s), 1332 (s), 1284 (vs), 1160 (w), 1126 (w), 1103 (m), 1080 (m), 880 (w), 867 (w), 803 (vs), 767 (s), 749 (m), 674 (s) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.34 (d, 3 H, *J* = 6.3 Hz), 2.81 (dd, 1 H, *J* = 15.3, 7.5 Hz), 3.32 (dd, 1 H, *J* = 15.3, 9.0 Hz), 3.89 (s ancho, 1 H), 4.10-4.18 (m, 1 H), 7.26 (s, 2 H), 7.31-7.38 (m, 2 H), 7.55-7.59 (m, 1 H), 7.74-7.79 (m, 1 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 22.7, 38.6, 55.7, 118.7, 120.7 (s), 121.4, 122.5 (s), 123.6, 124.7, 125.0, 128.5, 133.5 (s), 146.3 (s).

EM m/e (%): 84 (23), 115 (13), 139 (23), 141 (14), 168 (100), 170 (11), 180 (33), 181 (29), 183 (M⁺, 63).

2-Metil-1H-benzo[g]indol 93.



Rendimiento: 3%.

Punto de fusión: 136-137°C. Prismas incoloros (éter etílico/pentano).

Análisis elemental para C₁₃H₁₁N (181.24)

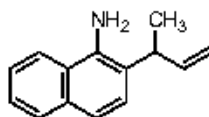
Calculado: C, 86.15; H, 6.12; N, 7.73.

Encontrado: C, 86.01; H, 6.18; N, 7.80.

IR (Nújol) ν : 3421 (vs), 1628 (w), 1599 (w), 1544 (s), 1528 (m), 1320 (w), 1295 (m), 1252 (w), 993 (w), 953 (w), 882 (w), 862 (w), 814 (vs), 752 (s), 692 (m), 635 (m) cm⁻¹.**RMN ¹H** (CDCl₃, 300 MHz) δ : 2.45 (d, 3 H, $J = 0.9$ Hz), 6.32-6.34 (m, 1 H), 7.36 (ddd, 1 H, $J = 8.1, 6.9, 1.3$ Hz), 7.41-7.48 (m, 2 H), 7.61 (dd, 1 H, $J = 8.6, 0.3$ Hz), 7.80-7.83 (m, 1 H), 7.86-7.89 (m, 1 H), 8.45 (s ancho, 1 H).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz) δ : 13.8, 102.2, 119.1, 120.3, 120.4, 121.4 (s), 123.3, 124.8 (s), 125.3, 128.9, 129.9 (s), 130.1 (s), 133.1 (s).**EM m/e** (%): 75 (13), 77 (11), 87 (10), 89 (8), 126 (9), 127 (9), 139 (14), 151 (13), 152 (31), 153 (14), 180 (100), 181 (M⁺, 85).**Tratamiento térmico de *N*-(2-butenil)-1-naftilamina 94.**

N-(2-Butenil)-1-naftilamina **94** (3.94 g, 20 mmol) se calienta a 260-270°C en un tubo cerrado durante 3 horas. Transcurrido este tiempo el crudo de reacción se enfría a temperatura ambiente, se disuelve en diclorometano (20 ml) y se transfiere a un matraz de fondo redondo. El diclorometano se elimina bajo presión reducida y el residuo en forma de aceite se cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano/hexanos (4:1; v/v) como eluyente.

En esta reacción se recupera un 20% de *N*-(2-butenil)-1-naftilamina **94**.

2-(1-Metil-2-propenil)-1-naftilamina⁵³ 95.

Rendimiento: 54%.

Aceite marrón.

Análisis elemental para C₁₄H₁₅N (197.28)

Calculado: C, 85.24; H, 7.66; N, 7.10.

Encontrado: C, 85.07; H, 7.77; N, 7.15.

IR (neto) ν : 3473 (m), 3393 (s), 1624 (vs), 1569 (m), 1514 (m), 1463 (s), 1405 (vs), 1104 (w), 1027 (m), 999 (w), 918 (m), 859 (w), 807 (vs), 750 (s) cm⁻¹.**RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.48 (d, 3 H, $J = 7.0$ Hz), 3.64-3.72 (m, 1 H), 4.24 (s ancho, 2 H), 5.11 (dt, 1 H, $J = 6.2, 1.6$ Hz), 5.14-5.15 (m, 1 H), 5.99-6.07 (m, 1 H), 7.28 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz), 7.32 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz), 7.38-7.46 (m, 2 H), 7.75-7.81 (m, 2 H).

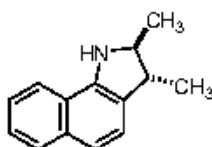
⁵³ Para una preparación de 2-(1-metil-2-propenil)-1-naftilamina **95** ver referencia 38.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 18.9, 38.4, 113.9, 118.7, 120.5, 122.8 (s), 123.9 (s), 125.0, 125.2, 125.7, 128.5, 133.1 (s), 138.8 (s), 142.1.

EM m/e (%): 77 (8), 90 (10), 115 (20), 127 (15), 128 (10), 139 (12), 143 (12), 152 (16), 153 (13), 165 (63), 167 (48), 168 (17), 180 (53), 182 (100), 197 (M^+ , 78).

Cuando el tratamiento térmico a 260-270°C de *N*-(2-butenil)-1-naftilamina **94** se prolonga durante 6 horas los productos de reacción son *trans*-2,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*g*]indol **96** y 2,3-dimetil-1*H*-benzo[*g*]indol **97**.

***Trans*-2,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*g*]indol **96**.**



Rendimiento: 22%.

Aceite marrón.

Análisis elemental para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}$ (197.28)

Calculado: C, 85.24; H, 7.66; N, 7.10.

Encontrado: C, 85.05; H, 7.78; N, 7.16.

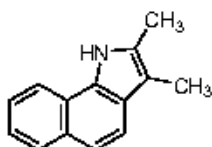
IR (neto) ν : 3368 (s), 1574 (vs), 1519 (vs), 1453 (vs), 1441 (vs), 1420 (s), 1375 (vs), 1335 (s), 1267 (s), 1257 (s), 1082 (s), 976 (w), 937 (m), 805 (vs), 777 (s), 747 (vs), 678 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.37 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz), 1.41 (d, 3 H, $J = 6.2$ Hz), 3.04 (dq, 1 H, $J = 8.7, 6.8$ Hz), 3.64 (dq, 1 H, $J = 8.7, 6.2$ Hz), 3.74 (s ancho, 1 H), 7.23-7.31 (m, 2 H), 7.35-7.45 (m, 2 H), 7.60-7.63 (m, 1 H), 7.75-7.81 (m, 1 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 18.3, 21.1, 45.2, 64.5, 118.9, 120.7 (s), 121.5, 122.2, 124.7, 125.1, 127.9 (s), 128.5, 133.6 (s), 145.6 (s).

EM m/e (%): 91 (15), 98 (14), 115 (14), 152 (23), 165 (15), 167 (36), 180 (59), 182 (43), 194 (100), 195 (72), 197 (M^+ , 27).

2,3-Dimetil-1*H*-benzo[*g*]indol **97.**



Rendimiento: 21%.

Punto de fusión: 153-154°C. Prismas incoloros (éter etílico/*n*-pentano).

Análisis elemental para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}$ (195.26)

Calculado: C, 86.12; H, 6.71; N, 7.17.

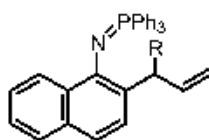
Encontrado: C, 85.97; H, 6.78; N, 7.25.

IR (Nújol) ν : 3436 (vs), 1603 (w), 1574 (w), 1553 (m), 1525 (m), 1323 (m), 1293 (m), 1226 (m), 1159 (m), 939 (w), 810 (vs), 752 (m), 742 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.28 (d, 3 H, $J = 0.5$ Hz), 2.40 (s, 3 H), 7.35 (ddd, 1 H, $J = 8.2, 6.9, 1.2$ Hz), 7.45 (ddd, 1 H, $J = 8.2, 6.9, 1.2$ Hz), 7.47 (d, 1 H, $J = 8.2$ Hz), 7.59 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz), 7.87 (t, 2 H, $J = 8.9$ Hz), 8.32 (s ancho, 1 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 8.7, 11.7, 109.0 (s), 118.7, 119.2, 119.8, 121.3 (s), 123.2, 125.0 (s), 125.2, 128.9 (s), 129.0, 129.2 (s), 130.0 (s).

Preparación de 2-(2-propenil)-1-(trifenilfosforanilidenamino)naftalenos 98 y 99.



La correspondiente 2-(2-propenil)-1-naftilamina **91** ó **95** (10 mmol) y trifenilfosfina (5.24 g, 20 mmol) se disuelven en una mezcla de acetonitrilo anhidro (25 ml) y trietilamina anhidra (15 ml). A continuación se adiciona tetracloruro de carbono (10 ml), y la mezcla de reacción se mantiene sin agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Transcurrido este tiempo el cloruro de trietilamonio precipitado se separa por filtración, lavándose con acetonitrilo anhidro (2 x 2 ml). Del filtrado se elimina el disolvente bajo presión reducida y el crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice desactivada con trietilamina, y empleando hexanos/éter etílico (3:2; v/v) como eluyente. Después de eliminar el disolvente de cromatografía el sólido blanco resultante se trata con éter etílico anhidro (5 ml), se filtra y se seca a vacío.

2-(2-Propenil)-1-(trifenilfosforanilidenamino)naftaleno 98.

Rendimiento: 49%.

Punto de fusión: 131-132°C. Prismas incoloros (éter etílico/*n*-pentano).

Análisis elemental para $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{NP}$ (443.53)

Calculado: C, 83.95; H, 5.91; N, 3.16.

Encontrado: C, 83.79; H, 5.78; N, 3.10.

IR (Nújol) ν : 1637 (w), 1557 (vs), 1407 (vs), 1153 (s), 1131 (s), 1116 (s), 996 (m), 843 (w), 808 (s), 755 (m), 747 (m), 725 (s), 713 (s), 696 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.32 (ddd, 2 H, $J = 6.5, 3.1, 1.5$ Hz), 4.78-4.86 (m, 2 H), 5.59-5.69 (m, 1 H), 6.97 (ddd, 1 H, $J = 8.1, 6.8, 1.0$ Hz), 7.17-7.22 (m, 2 H), 7.25 (dd, 1 H, $J = 8.3, 2.5$ Hz), 7.35-7.40 (m, 6 H), 7.45-7.50 (m, 3 H), 7.58-7.65 (m, 7 H), 7.99 (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 37.1 (d, $J = 1.3$ Hz), 114.7, 118.9 (d, $J = 3.6$ Hz), 123.6, 124.2, 126.0, 127.5, 128.3 (d, $J = 3.3$ Hz), 128.5 (d, $J = 12.2$ Hz), 129.0 (d, $J = 8.7$ Hz) (s), 131.4 (d, $J = 2.6$ Hz), 132.2 (d, $J = 5.7$

Hz) (s), 132.4 (d, $J = 101.3$ Hz) (s), 132.6 (d, $J = 9.6$ Hz), 133.8 (d, $J = 2.1$ Hz) (s), 138.4 (d, $J = 1.2$ Hz), 143.9 (d, $J = 1.6$ Hz) (s).

RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz, H_3PO_4) δ : - 2.4.

EM m/e (%): 108 (19), 152 (13), 180 (26), 183 (65), 262 (100), 263 (13), 276 (12), 352 (8), 428 (4), 443 (M^+ , 5).

2-(1-Metil-2-propenil)-1-(trifenilfosforanilidenamino)naftaleno 99.

Rendimiento: 42%.

Punto de fusión: 138-139°C. Prismas incoloros (éter etílico/*n*-pentano).

Análisis elemental para $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{NP}$ (457.55)

Calculado: C, 84.00; H, 6.17; N, 3.06.

Encontrado: C, 84.19; H, 6.06; N, 3.10.

IR (Nújol) ν : 1630 (w), 1559 (s), 1505 (m), 1436 (vs), 1303 (s), 1158 (m), 1131 (s), 1114 (s), 1098 (s), 1029 (m), 997 (m), 897 (m), 749 (vs), 727 (vs), 713 (vs), 697 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.98 (d, 3 H, $J = 7.0$ Hz), 4.05-4.12 (m, 1 H), 4.77 (dt, 1 H, $J = 17.3, 1.9$ Hz), 4.83 (dt, 1 H, $J = 10.5, 1.9$ Hz), 5.57 (ddd, 1 H, $J = 17.3, 10.5, 4.9$ Hz), 6.97 (ddd, 1 H, $J = 8.2, 6.8, 1.1$ Hz), 7.14 (dd, 1 H, $J = 8.5, 1.5$ Hz), 7.20 (ddd, 1 H, $J = 8.0, 6.8, 1.1$ Hz), 7.28 (dd, 1 H, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 7.36-7.41 (m, 6 H), 7.47-7.51 (m, 3 H), 7.57-7.65 (m, 7 H), 8.00 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 19.3, 37.0, 111.8, 119.2 (d, $J = 3.8$ Hz), 123.7, 124.3, 126.0 (d, $J = 3.1$ Hz), 126.3 (d, $J = 1.3$ Hz), 127.5, 128.5 (d, $J = 11.9$ Hz), 131.4 (d, $J = 2.8$ Hz), 132.2 (d, $J = 5.5$ Hz) (s), 132.3 (d, $J = 101.2$ Hz) (s), 132.6 (d, $J = 9.5$ Hz), 133.6 (d, $J = 2.2$ Hz) (s), 134.2 (d, $J = 8.8$ Hz) (s), 143.2 (d, $J = 2.8$ Hz) (s), 143.8 (d, $J = 1.1$ Hz).

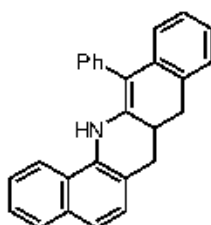
RMN ^{31}P (CDCl_3 , 121 MHz, H_3PO_4) δ : - 2.0.

EM m/e (%): 77 (8), 107 (15), 108 (47), 152 (29), 177 (11), 180 (43), 183 (63), 184 (20), 185 (25), 194 (45), 195 (22), 262 (100), 263 (30), 366 (26), 457 (M^+ , 17).

Reacción de 2-(2-propenil)-1-(trifenilfosforanilidenamino)naftaleno 98 con difenilcetena.

A una disolución de 2-(2-propenil)-1-(trifenilfosforanilidenamino)naftaleno **98** (0.55 g, 1.25 mmol) en tolueno anhidro (20 ml) se adiciona difenilcetena (0.34 g, 1.75 mmol) disuelta en el mismo disolvente (5 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente 10 minutos, y seguidamente se calienta a temperatura de reflujo durante 1 hora. Entonces el tolueno se elimina bajo presión reducida y el material resultante se cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando hexanos/éter etílico (9:1; v/v) como eluyente.

13-Fenil-7,7a,8,14-tetrahidrodibenzo[*b,h*]acridina 101.



Rendimiento: 40%.

Punto de fusión: 212-213°C. Prismas amarillos (éter etílico).

Análisis elemental para $C_{27}H_{21}N$ (359.47)

Calculado: C, 90.21; H, 5.89; N, 3.90.

Encontrado: C, 90.35; H, 5.78; N, 3.83.

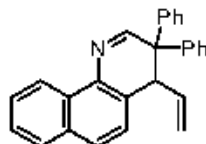
IR (Nújol) ν : 3428 (vs), 1622 (vs), 1594 (m), 1563 (s), 1334 (s), 1314 (s), 1293 (m), 1277 (m), 1182 (w), 1156 (w), 1098 (w), 1011 (w), 857 (w), 803 (m), 759 (s), 737 (m) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 2.92-3.13 (m, 4 H), 3.44-3.54 (m, 1 H), 6.52 (dd, 1 H, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 6.79 (s, 1 H), 6.91 (td, 1 H, $J = 7.2, 1.4$ Hz), 6.95-6.99 (m, 1 H), 7.07 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.13 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.21 (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz), 7.26-7.34 (m, 2 H), 7.40-7.42 (m, 2 H), 7.46 (tt, 1 H, $J = 7.4, 1.4$ Hz), 7.56-7.60 (m, 2 H), 7.68-7.71 (m, 1 H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 33.4, 34.9, 36.0, 110.1 (s), 116.4 (s), 118.3, 118.8, 121.5 (s), 122.9, 123.7, 125.2, 125.4, 126.7, 126.8, 126.9, 127.7, 128.8, 129.8, 131.2, 131.6 (s), 133.5 (s), 133.7 (s), 137.0 (s), 138.1 (s), 138.2 (s).

EM m/e (%): 77 (33), 108 (16), 115 (13), 139 (16), 151 (11), 152 (21), 165 (15), 176 (21), 180 (30), 183 (40), 262 (24), 279 (26), 280 (63), 354 (100), 355 (74), 359 (M^+ , 76).

3,3-Difenil-4-etnil-3,4-dihidrobenzo[*b*]quinoleína 102.



Rendimiento: 37%.

Punto de fusión: 151-152°C. Prismas incoloros (éter etílico/*n*-pentano).

Análisis elemental para $C_{27}H_{21}N$ (359.47)

Calculado: C, 90.21; H, 5.89; N, 3.90.

Encontrado: C, 90.32; H, 5.80; N, 3.79.

IR (Nújol) ν : 1617 (vs), 1596 (m), 1497 (vs), 1185 (w), 1149 (w), 1128 (m), 1037 (m), 997 (m), 971 (w), 951 (w), 925 (s), 885 (w), 823 (vs), 768 (vs), 752 (vs), 701 (vs) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 4.22 (d, 1 H, $J = 8.4$ Hz), 4.66 (ddd, 1 H, $J = 16.9, 1.5, 1.0$ Hz), 4.78 (ddd, 1 H, $J = 10.1, 1.5, 0.6$ Hz), 5.54 (ddd, 1 H, $J = 16.9, 10.1, 8.4$ Hz), 7.08-7.16 (m, 3 H), 7.19-7.33 (m, 7 H), 7.36 (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz), 7.40-7.53 (m, 2 H), 7.77 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 8.56-8.60 (m, 1 H), 8.71 (d, 1 H, $J = 1.2$ Hz).

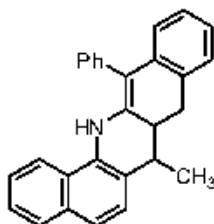
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 49.9, 52.3 (s), 116.9, 123.6, 124.9 (s), 125.9, 126.0, 126.5, 126.9, 127.0, 127.7, 128.2, 128.3, 128.4, 128.6, 128.8, 130.3 (s), 133.5 (s), 136.1, 136.3 (s), 142.9 (s), 143.8 (s), 164.6.

EM m/e (%): 77 (10), 115 (11), 139 (13), 152 (28), 165 (100), 167 (75), 178 (70), 179 (70), 180 (58), 193 (21), 267 (18), 280 (44), 282 (21), 344 (43), 358 (98), 359 (M^+ , 93).

Reacción de 2-(1-metil-2-propenil)-1-(trifenilfosforanilidenamino)naftaleno 99 con difenilcetena.

A una disolución de 2-(1-metil-2-propenil)-1-(trifenilfosforanilidenamino)naftaleno **99** (0.69 g, 1.5 mmol) en tolueno anhidro (20 ml) se adiciona difenilcetena (0.44 g, 2.25 mmol) disuelta en el mismo disolvente (5 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente 10 minutos, y seguidamente se calienta a temperatura de reflujo durante 1 hora. Entonces el tolueno se elimina bajo presión reducida y el material resultante se cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando hexanos/éter etílico (20:1; v/v) como eluyente hasta la total elución de 13-fenil-7-metil-7,7a,8,14-tetrahidro-dibenzo[*b,h*]acridina **108**, y posteriormente con hexanos/éter etílico (9:1; v/v).

El compuesto 13-fenil-7-metil-7,7a,8,14-tetrahidrodibenzo[*b,h*]acridina **108** eluye junto con una impureza de la que no se pudo separar mediante la cromatografía en columna. Así, después de eliminar el disolvente de cromatografía de las fracciones que contienen el compuesto **108** el residuo se trató con éter etílico (4 ml), cristalizando **108** como un sólido amarillo cristalino.

13-Fenil-7-metil-7,7a,8,14-tetrahidrodibenzo[*b,h*]acridina 108.

Rendimiento: 14%.

Prismas amarillos (éter etílico).

Análisis elemental para C₂₉H₂₃N (373.50)

Calculado: C, 90.04; H, 6.21; N, 3.75.

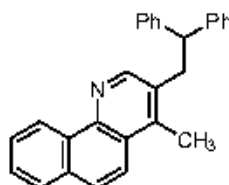
Encontrado: C, 89.85; H, 6.29; N, 3.86.

IR (Nújol) ν : 3436 (vs), 1620 (vs), 1594 (s), 1564 (vs), 1296 (s), 1275 (m), 1210 (w), 1191 (w), 1109 (m), 1041 (w), 942 (w), 926 (w), 858 (w), 804 (m), 759 (s), 743 (s), 708 (s) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.26 (d, 3 H, $J = 7.0$ Hz), 1.57 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz), 2.76 (dd, 1 H, $J = 15.2, 6.6$ Hz), 2.97-3.09 (m, 4 H), 3.18-3.21 (m, 1 H), 3.30 (t, 1 H, $J = 15.2$ Hz), 3.44-3.52 (m, 1 H), 6.51 (dd, 1 H, $J = 7.6, 1.4$ Hz), 6.56 (dd, 1 H, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 6.77 (s, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 6.90-7.01 (m, 3 H), 7.07-7.13 (m, 4 H), 7.16-7.49 (m, 15 H), 7.60 (t, 4 H, $J = 7.1$ Hz), 7.70-7.72 (m, 2 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ : 15.6, 16.5, 31.5, 34.4, 35.0, 35.3, 37.9, 41.1, 110.2 (s), 111.4 (s), 118.5, 118.6, 118.8, 119.1, 120.6 (s), 121.3 (s), 121.7 (s), 122.7, 122.8, 123.4, 123.6, 123.7, 123.8 (s), 125.2, 125.3, 125.4, 126.5, 126.6, 126.8, 127.0, 127.1, 127.2, 127.7, 128.6, 128.8, 129.9, 131.4, 131.5 (s), 132.0 (s), 132.2 (s), 133.1 (s), 133.3 (s), 133.4 (s), 136.5 (s), 137.0 (s), 137.1 (s), 137.5 (s), 137.9 (s), 138.0 (s).

EM m/e (%): 77 (10), 139 (10), 165 (15), 176 (15), 177 (25), 187 (11), 191 (14), 279 (49), 294 (16), 354 (18), 356 (35), 358 (67), 371 (16), 373 (M⁺, 100).

3-(2,2-Difeniletil)-4-metilbenzo[*b*,*h*]quinoleína 109.

Rendimiento: 17%.

Punto de fusión: 197-198°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para C₂₈H₂₃N (373.50)

Calculado: C, 90.04; H, 6.21; N, 3.75.

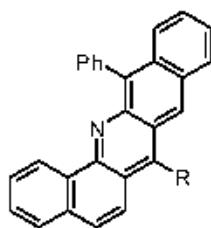
Encontrado: C, 89.84; H, 6.29; N, 3.85.

IR (Nújol) ν : 1600 (m), 1577 (s), 1518 (m), 1495 (vs), 1338 (m), 827 (s), 799 (s), 753 (vs), 743 (s), 727 (s), 704 (vs) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2.46 (s, 3 H), 3.61 (d, 2 H, *J* = 7.7 Hz), 4.27 (t, 1 H, *J* = 7.7 Hz), 7.17-7.27 (m, 10 H), 7.62-7.72 (m, 2 H), 7.79 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz), 7.85-7.89 (m, 2 H), 8.49 (s, 1 H), 9.19-9.23 (m, 1 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 14.3, 37.6, 52.7, 121.6, 124.6, 125.5 (s), 126.6, 127.0, 127.3, 127.6, 127.8, 128.1, 128.6, 131.8 (s), 131.9 (s), 132.9 (s), 141.7 (s), 143.9 (s), 144.6 (s), 150.7.

EM m/e (%): 152 (36), 165 (57), 167 (100), 169 (24), 178 (28), 190 (11), 191 (18), 204 (32), 206 (74), 207 (38), 373 (M⁺, 16).

Preparación de 13-fenildibenzo[*b*,*h*]acridinas 113 y 114.

A una disolución de la correspondiente 7,7a,8,14-tetrahidrodibenzo[*b*,*h*]acridina **101** ó **108** (150 mg) en *orto*-xileno (5 ml) se adiciona Pd/C (75 mg), y la mezcla se calienta temperatura de reflujo durante 3 horas. La disolución caliente se filtra a través de celita, la cual se lava con tolueno (3 x 5 ml). El disolvente se elimina a sequedad bajo presión reducida y el residuo sólido se purifica mediante cromatografía en columna empleando como eluyente hexanos/éter etílico (10:1, v/v).

13-Fenildibenzo[*b*,*h*]acridina 113.

Rendimiento: 97%.

Punto de fusión: 202-203°C. Prismas rojos (éter etílico).

Análisis elemental para C₂₇H₁₇N (355.44)

Calculado: C, 91.24; H, 4.82; N, 3.94.

Encontrado: C, 91.09; H, 4.89; N, 3.99.

IR (Nújol) ν : 1631 (w), 1594 (s), 1329 (w), 1308 (w), 1157 (w), 1140 (w), 1123 (w), 1073 (w), 1009 (w), 962 (w), 922 (s), 874 (w), 845 (w), 803 (vs), 755 (vs), 700 (s), 692 (s) cm^{-1} .

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.36-7.46 (m, 2 H), 7.49 (d, 1 H, $J = 9.3$ Hz), 7.52-7.72 (m, 9 H), 8.01-8.05 (m, 2 H), 8.56 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.89-8.92 (m, 1 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 124.7 (s), 125.4, 125.7, 125.8, 125.9, 126.6, 127.1, 127.3, 127.5, 127.6, 127.7, 127.8, 128.6, 129.3, 131.5 (s), 132.2 (s), 132.3 (s), 132.5, 134.0 (s), 134.9, 137.8 (s), 138.3 (s), 142.1 (s), 148.5 (s).

FAB(+) m/e (%): 356 ($M^+ + 1$, 100).

13-Fenil-7-metildibenzo[*b,h*]acridina 114.

Rendimiento: 82%.

Punto de fusión: 213-214°C. Prismas rojos (éter etílico).

Análisis elemental para C₂₈H₁₉N (369.46)

Calculado: C, 91.02; H, 5.18; N, 3.80.

Encontrado: C, 90.81; H, 5.29; N, 3.88.

IR (Nújol) ν : 1557 (m), 1543 (m), 1509 (m), 1157 (m), 1074 (w), 1027 (m), 958 (w), 869 (m), 835 (w), 792 (vs), 754 (s), 738 (s), 698 (vs), 681 (s) cm^{-1} .

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3.20 (s, 3 H), 7.41 (ddd, 1 H, $J = 7.8, 6.4, 1.3$ Hz), 7.46-7.50 (m, 1 H), 7.53-7.72 (m, 9 H), 7.92 (d, 1 H, $J = 9.5$ Hz), 7.99-8.02 (m, 1 H), 8.10-8.13 (m, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.89-8.91 (m, 1 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ : 14.1, 122.3, 122.7 (s), 123.4, 125.1 (s), 125.3, 126.0, 126.1, 127.0, 127.1, 127.3, 127.4, 127.5, 127.6, 129.0, 129.1, 131.3 (s), 131.9 (s), 132.6, 132.8 (s), 133.6 (s), 138.4 (s), 138.7 (s), 140.4 (s), 141.5 (s), 147.8 (s).

FAB(+) m/e (%): 370 ($M^+ + 1$, 100).

Capítulo 4

Reacciones de adición radicalaria a ceteniminas.

4. REACCIONES DE ADICIÓN RADICALARIA A CETENIMINAS.

4.1. ANTECEDENTES: REACCIONES DE ADICIÓN DE RADICALES A CETENAS, CARBODIIMIDAS, ISOCIANATOS E ISOTIOCIANATOS.

4.1.1. Introducción.

Desde que, hace ya un siglo, Gomberg descubriera los radicales libres,¹ tradicionalmente el estudio de la química de radicales libres ha pertenecido al ámbito de interés de la química industrial y de los químicos mecanicistas. Sin embargo, en la actualidad, se puede apreciar cómo las reacciones radicalarias han adquirido un gran valor en síntesis orgánica, especialmente porque muchas de estas reacciones transcurren bajo condiciones suaves y pueden ser altamente selectivas.² De hecho, la química radicalaria se ha convertido en una estrategia común en la síntesis total de productos naturales,³ y en la preparación de compuestos heterocíclicos.⁴

El estudio de la química radicalaria de los heterocumulenos no ha recibido una especial atención, siendo prácticamente desconocida hasta muy recientemente. Por ejemplo, el comportamiento reactivo de las ceteniminas frente a radicales es desconocido, no habiéndose descrito hasta la fecha ninguna reacción de adición, inter- o intramolecular, de radicales libres a ceteniminas. No obstante, este tipo de reacciones sí se han estudiado, en mayor o menor extensión, sobre algunos sustratos heterocumulénicos como cetenas, carbodiimidas, isocianatos e isotiocianatos. A continuación se presenta un resumen de la bibliografía existente en esta parcela de la química radicalaria.

¹ Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, *22*, 757.

² (a) Giese, B. *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon Carbon Bonds*; Pergamon: Oxford, 1988. (b) Curran, D. P. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 4, 715. (c) Motherwell, W. B.; Crich, D. *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*; Academic Press: London, 1992. (d) Leffler, J. E. *An Introduction to Free Radicals*; Wiley-Interscience: New York, 1993. (e) Fossey, J.; Lefort, D.; Sorba, J. *Free Radicals in Organic Chemistry*; John Wiley and Sons: Chichester, 1995. (f) Curran, D. P.; Porter, N. A.; Giese, B. *Stereochemistry of Radical Reactions*; VCH: Weinheim, 1995. (g) *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P.; Sibi, M. P., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2001.

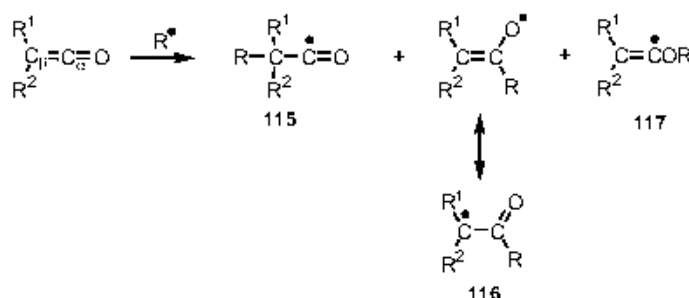
³ Para aplicaciones recientes de la química radicalaria a la síntesis de productos naturales ver: (a) Bacqué, E.; Pautrat, F.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 325. (b) Miranda, L. D.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1135. (c) Kaoudi, T.; Miranda, L. D.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3125. (d) Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Chem. Rec.* **2002**, *2*, 37. (e) Yokoshima, S.; Ueda, T.; Kobayashi, S.; Sato, A.; Kuboyama, T.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 217. (f) Reding, M. T.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 973.

⁴ (a) Majumdar, K. C.; Basu, P. K. *Heterocycles* **2002**, *57*, 2413. (b) Bowman, W. R.; Bridge, C. F.; Brookes, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, *1*. (c) Fallis, A. G.; Brinza, I. M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17543.

4.1.2. Reacciones de adición radicalaria a cetenas.

En 1905 Staudinger señaló que la difenilcetena reaccionaba con O₂, lo que indicaba, en gran medida, una sensibilidad de estos heterocumulenos a los radicales libres. A pesar de esta temprana indicación, los estudios sobre la química radicalaria de cetenas eran muy escasos⁵ hasta que T. Tidwell, en 1998,⁶ comenzara un estudio sistemático de la reactividad de cetenas frente a radicales libres.

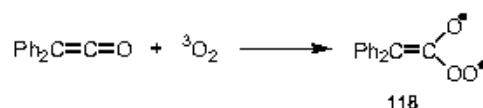
La reactividad iónica de las cetenas supone habitualmente el ataque de nucleófilos sobre el carbono carbonílico C_α y el ataque de electrófilos sobre el carbono C_β y sobre el átomo de oxígeno.⁵ El ataque de radicales a cetenas puede producirse sobre sus carbonos C_β y C_α y su átomo de oxígeno conduciendo a la formación de radicales acilo **115**, radicales enólicos **116** y radicales vinílicos **117**, respectivamente.



Esquema 4.1. Modos de adición de radicales a cetenas.

El número de publicaciones que hace referencia a la reactividad de cetenas frente a radicales es limitado, siendo una parte importante de éstos estudios mecanísticos y cinéticos.

Como se ha comentado con anterioridad, Staudinger ya observó en 1905 que la difenilcetena reaccionaba con oxígeno. Esta reacción fue estudiada con posterioridad por Bartlett, y propuso como producto inicial de la reacción de la difenilcetena con ³O₂ el dirradical **118**,⁷ que evoluciona para dar como producto mayoritario de la autooxidación de la difenilcetena el poliéster del ácido difenilacético. Los radicales peroxilo reaccionan de una forma similar al ³O₂ con las cetenas.⁸



Esquema 4.2. Reacción de la difenilcetena con oxígeno triplete.

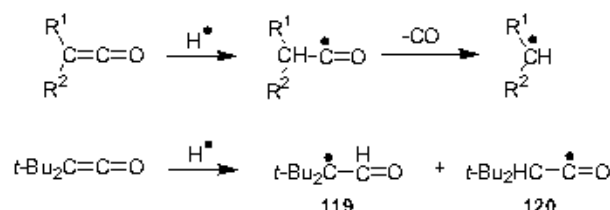
⁵ Tidwell, T. T. *Ketenes*; Wiley: New York, 1995.

⁶ Sung, K.; Tidwell, T. T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9690.

⁷ Bartlett, P. D.; McCluney, R. E. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4165.

⁸ Bartlett, P. D.; Gortler, L. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1864.

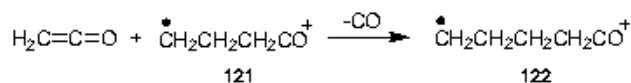
Aunque se ha descrito la adición de átomos de hidrógeno sobre el carbono central C_α de la propia cetena para dar ${}^1\text{CH}_2\text{CHO}$ (matriz de benceno, 77 K),⁹ la adición de átomos de hidrógeno a esta misma cetena y otras cetenas monosustituidas y disustituidas se produce fundamentalmente sobre el carbono C_β . Estos procesos resultan en la formación de radicales acilo que experimentan fragmentación homolítica produciendo un radical alquilo y monóxido de carbono.¹⁰ En el caso de utilizar di-*terc*-butilcetena la reacción de adición de átomos de hidrógeno tiene lugar tanto sobre C_α como sobre C_β , para proporcionar **119** y **120**, respectivamente.¹¹



Esquema 4.3. Adición de átomos de hidrógeno a cetenas.

También se ha estudiado la adición de radicales carbonados perfluorados, como $\text{F}_3\text{C}_6^\bullet$ y $\text{F}_3\text{C}^\bullet$, a di-*terc*-butilcetena. Estas reacciones son regioselectivas, debido a factores estéricos, y los radicales $\text{F}_3\text{C}_6^\bullet$ y $\text{F}_3\text{C}^\bullet$ se adicionan únicamente al carbono C_α de la cetena.¹¹

La reacción en fase gaseosa del catión radical ${}^1\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}^+$ **121**, generado mediante ionización electrónica de ciclobutanona, con cetena rinde el catión radical **122**, que proviene de la adición de **121** al carbono terminal C_β de cetena, seguido de la pérdida de monóxido de carbono.¹²



Esquema 4.4. Adición de un catión radical derivado de ciclobutanona a cetena.

La adición en fase gas de radicales hidroxilo a cetenas tiene lugar tanto en el carbono C_α como en el carbono C_β de la cetena. Estas reacciones suelen ser complejas, implicando la

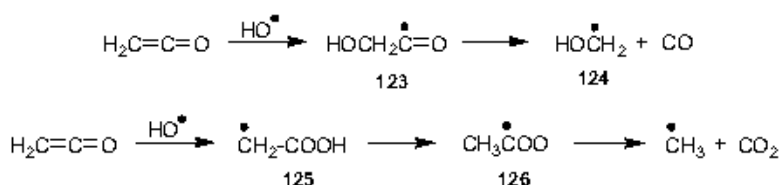
⁹ Bennett, J. E.; Mile, B. *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1* **1973**, *69*, 1398.

¹⁰ (a) Michael, J. V.; Nava, D. F.; Payne, W. A.; Stief, L. J. *J. Chem. Phys.* **1979**, *70*, 5222. (b) Unemoto, H.; Tsunashima, S.; Sato, S.; Washida, N.; Hatakeyama, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 2578.

¹¹ Malatesta, V.; Forrest, D.; Ingold, K. U. *J. Phys. Chem.* **1978**, *82*, 2370.

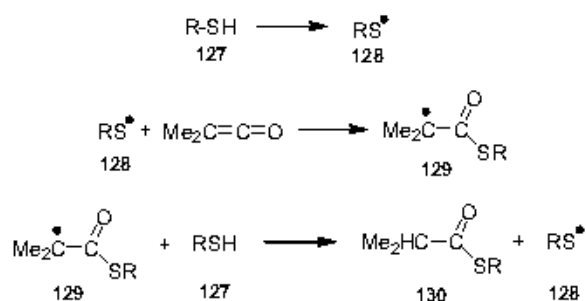
¹² (a) Hancock, G.; Heal, M. R. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1992**, *88*, 2121. (b) Smith, R. L.; Chyall, L. J.; Chou, P. K.; Kenttämä, H. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 781.

fragmentación homolítica del aducto inicial o su reagrupamiento y la posterior fragmentación del radical resultante.¹³



Esquema 4.5. Adición del radical HO[•] a la cetena.

Etanotiol y 1,1-dimetiletanotiol se adicionan espontáneamente a la dimetilcetena, siendo el producto de reacción el tioéster esperado, un 2-metilpropanotioato de *S*-alquilo.¹⁴ Experimentos que suponen la adición de un iniciador de radicales a la mezcla que contiene la cetena y el tior sugieren que un mecanismo radicalario también puede contribuir a esta reacción de acilación espontánea de tioles.



Esquema 4.6. Adición de radicales RS[•] a la dimetilcetena.

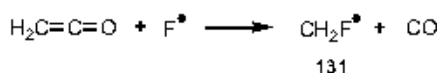
En cuanto a la adición de átomos de halógenos a cetenas se conoce un estudio cinético de la reacción de átomos de flúor¹⁵ y cloro^{15,16} con cetena. En estos procesos suele ocurrir la adición del átomo de halógeno al carbono C_β de la cetena seguido de una etapa de descarbonilación.

¹³ (a) Hatakayama, S.; Honda, S.; Washida, N.; Akimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 2157. (b) Brown, A. C.; Canosa-Mas, C. E.; Parr, A. D.; Wayne, R. P. *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *161*, 491. (c) Oehlert, C.; Temps, F.; Wagner, H. G.; Wolf, M. *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 171.

¹⁴ Lillford, P. J.; Satchell, D. P. N. *J. Chem. Soc. B* **1970**, 1303.

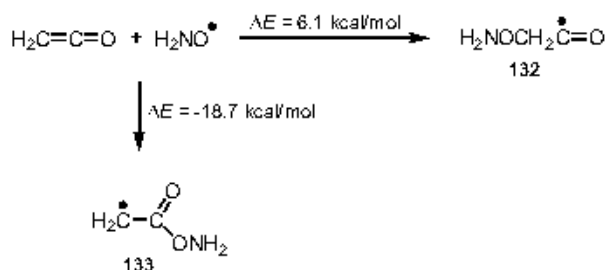
¹⁵ Ebrecht, J.; Hack, W.; Wagner, H. G. *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 587.

¹⁶ (a) Wallington, T. J.; Ball, J. C.; Straccia, A. M.; Hurley, M. D.; Kaiser, E. W.; Dill, M.; Schneider, W. F.; Bilde, M. *Int. J. Chem. Kinet.* **1996**, *28*, 627. (b) Maricq, M. M.; Ball, J. C.; Straccia, A. M.; Szente, J. J. *Int. J. Chem. Kinet.* **1997**, *29*, 421.



Esquema 4.7. Adición de flúor a la cetena.

Tidwell comenzó su estudio de la química radicalaria de cetenas con un trabajo computacional, al nivel B3LYP de teoría, que comprendía las reacciones de $\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$ con los radicales H^\bullet , $\text{H}_3\text{C}^\bullet$, HO^\bullet , F^\bullet , $\text{H}_3\text{Si}^\bullet$ y Cl^\bullet .⁶ Este estudio computacional predice que la adición de dichos radicales sobre los carbonos C_β y C_α de la cetena para dar radicales acilo **115** ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$) y radicales enólicos **116** ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$) respectivamente, es muy exotérmica, con energías de activación relativamente bajas. El ataque sobre el oxígeno de la cetena para proporcionar radicales vinílicos **117** ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$) es menos favorable en todos los casos. De este estudio teórico también se deduce que los radicales enólicos **116** resultantes del ataque sobre el carbono C_α de la cetena son generalmente los más estables de entre **115**, **116** y **117**, y que las barreras de energía para la descarbonilación de los radicales acilo **115** son relativamente bajas. Todos estos datos computacionales están de acuerdo, en lo esencial, con los resultados experimentales de la reacción de cetenas con radicales. En un trabajo posterior de Tidwell, los cálculos, también a nivel B3LYP, sobre la reacción de $\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$ con $\text{H}_2\text{NO}^\bullet$ mostraron que mientras que la adición al carbono C_β se predice como endotérmica con un valor de $\Delta E = 6.1$ kcal/mol, la adición al carbono carbonílico es exotérmica con $\Delta E = 18.7$ kcal/mol.¹⁷ En este trabajo teórico la especie $\text{H}_2\text{NO}^\bullet$ se emplea como modelo más simple del radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidiniloxilo TEMPO, que es el empleado habitualmente por Tidwell en sus estudios experimentales de la reacción de radicales libres con cetenas.



Esquema 4.8. ΔE para la adición del radical aminoxilo a cetena.

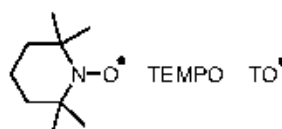
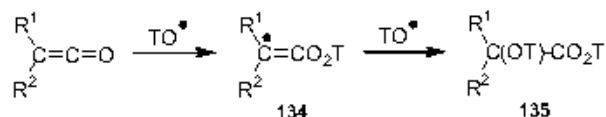


Figura 4.1. Fórmula y representaciones del radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidiniloxilo.

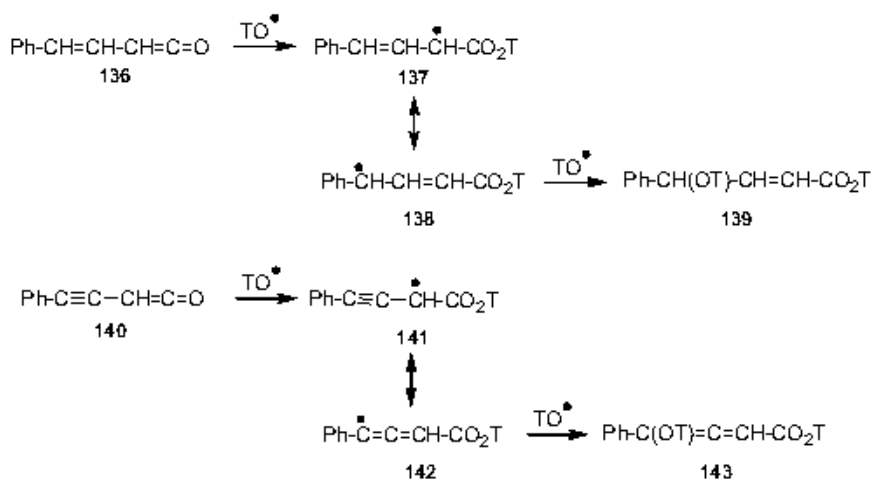
¹⁷ Huang, W.-w.; Henry-Riyad, H.; Tidwell, T. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3939.

Experimentalmente se ha observado que el radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidiniloxilo (TEMPO, TO^\bullet) reacciona con cetenas, con una dependencia de primer orden sobre su concentración, formando inicialmente los radicales **134** derivados de la adición de TEMPO al carbono carbonílico de la cetena. Como se ilustra en el siguiente esquema, estos radicales intermedios típicamente adicionan una segunda molécula de TEMPO sobre su carbono C_β .¹⁸



Esquema 4.9. Adición secuencial de dos moléculas de TEMPO a una cetena.

No obstante, la forma de evolución de estos radicales **134** depende de su estructura particular, pudiéndose formar los ya mencionados productos de adición 1,2 de dos moléculas de TEMPO, u otros compuestos que derivan de una migración alílica o propargílica del radical **134**,¹⁹ un reagrupamiento de su esqueleto carbonado²⁰ o una reacción de ciclación intramolecular.²¹



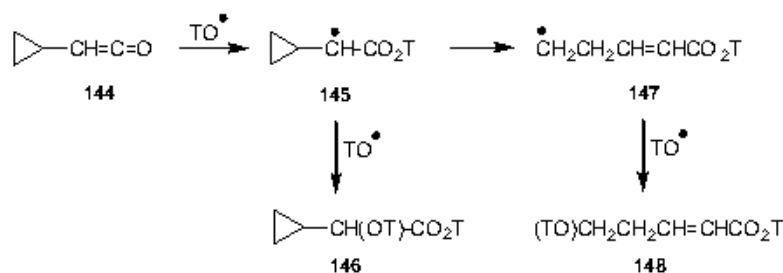
Esquema 4.10. Reagrupamiento alílico y propargílico en las reacciones de adición de TEMPO a cetenas.

¹⁸ (a) Allen, A. D.; Cheng, B.; Fenwick, M. H.; Huang, W.-w.; Missiha, S.; Tahmassebi, D.; Tidwell, T. T. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 693. (b) Ver referencia 17. (c) Allen, A. D.; Cheng, B.; Fenwick, M. H.; Givehchi, B.; Henry-Riyad, H.; Nikolaev, V. A.; Shikhova, E. A.; Tahmassebi, D.; Tidwell, T. T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2611. (d) Allen, A. D.; Porter, J.; Tahmassebi, D.; Tidwell, T. T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7420.

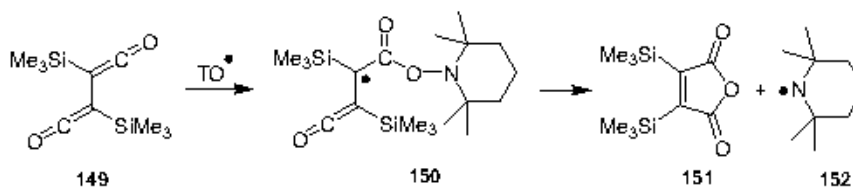
¹⁹ Ver referencias 18a y 18c.

²⁰ (a) Allen, A. D.; Fenwick, M. F.; Henry-Riyad, H.; Tidwell, T. T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5759. (b) Tidwell, T. T.; Fenwick, M. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3415.

²¹ Ver referencias 17 y 20a.



Esquema 4.11. Reagrupamiento del esqueleto carbonado del intermedio radicalario 145 en la adición de TEMPO a ciclopropilcetena.



Esquema 4.12. Reacción de ciclación intramolecular en la adición de TEMPO a una bis(cetena).

Las medidas cinéticas realizadas en las reacciones de TEMPO con cetenas han revelado una correlación entre los valores de las constantes de velocidad para estas adiciones radicalarias y las constantes de velocidad para la reacción de las mismas cetenas con agua (una reacción polar).¹⁹ Este resultado se explica atendiendo a que en ambos procesos tiene lugar la unión de un átomo de oxígeno al carbono carbonílico de la cetena, con la formación de un enlace carbono-oxígeno, y a que además el oxígeno de los radicales nitroxílicos se puede considerar como un centro nucleófilo que posee cierta carga negativa.²²

En resumen, la reacción de cetenas con el radical nitroxílico TEMPO es un proceso fácil que proporciona un método nuevo y simple para la generación de radicales acilo sustituidos, y que resulta de gran utilidad en investigaciones mecanísticas relacionadas con la adición de radicales libres a cetenas. Adicionalmente, algunas reacciones de cetenas con TEMPO conducen a nuevos iniciadores de radicales libres peroxídicos y de radicales aminilo.

Los aductos de radicales nitroxílicos con radicales libres orgánicos son importantes dada su utilidad potencial como iniciadores de procesos radicalarios,²³ y a que la disociación reversible de estos aductos de TEMPO juega un papel relevante en las polimerizaciones vivas de radicales

²² Volodarsky, L. B.; Reznikov, V. A.; Ocharenko, V. I. *Synthetic Chemistry of Stable Nitroxides*; CRC Press: Boca Raton, 1994.

²³ (a) Braslau, R.; Burrell, L. C., II; Siano, M.; Naik, N.; Howden, R. K.; Mahal, L. K. *Macromolecules* **1997**, *30*, 6445.

(b) Nakamura, T.; Busfield, W. K.; Jenkins, I. D.; Rizzardo, E.; Thang, S. H.; Suyama, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 16.

libres.²⁴ Por ello se ha desarrollado la utilización de otros radicales nitroxilo como 1,1,3,3-tetrametilisoindolil-2-oxilo (TMIO)²⁵. La reactividad relativa de TMIO en comparación con TEMPO es de 1.04 a 1.9 veces superior frente a un gran número de radicales carbonados.^{25b} El radical TMIO tiene la ventaja respecto a TEMPO de que se separa más fácilmente de los productos de reacción por cromatografía, y que sus productos de adición poseen un cromóforo de UV que sirve de ayuda en el análisis espectroscópico.

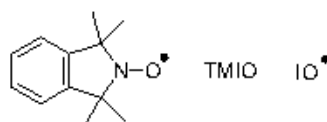
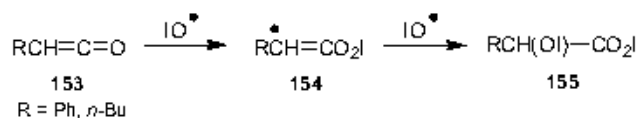


Figura 4.2. Fórmula y representaciones del radical 1,1,3,3-tetrametilisoindolil-2-oxilo.

Las reacciones de TMIO con cetenas proceden mecanísticamente de manera similar a las reacciones de TEMPO para dar productos de doble adición 1,2,^{20a} aunque, contrariamente a lo que se podría esperar, son más lentas.



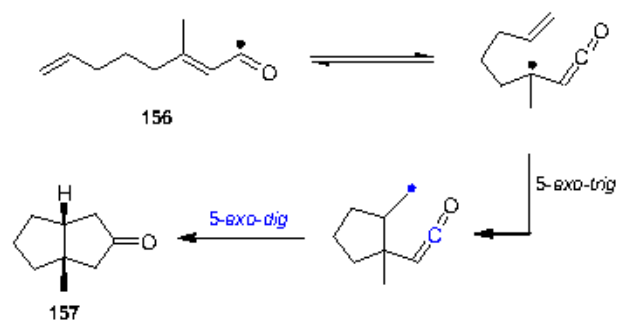
Esquema 4.13. Adición secuencial de dos moléculas de TMIO a una cetena monosustituida.

Finalmente, en relación a la adición de radicales a cetenas, Pattenden ha estudiado las características reactivas de una amplia variedad de radicales acilo α,β -insaturados, comprobando que éstos se encuentran en equilibrio con sus equivalentes α -cetenil alquilo, los cuales evolucionan por medio de una serie de ciclaciones radicalarias en cascada con la particularidad de que la última adición radicalaria de esta serie se produce sobre el carbono sp de una agrupación cetena, como se muestra en el esquema siguiente.²⁶

²⁴ (a) Georges, M. K.; Veregin, R. P. N.; Kazmaier, P. M.; Hamer, G. K. *Macromolecules* **1993**, *26*, 2987. (b) Hawker, C. J.; Bosman, A. W.; Harth, E. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3661.

²⁵ (a) Beckwith, A. L. J.; Bowry, V. W.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4983. (b) Bowry, V. W.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4992.

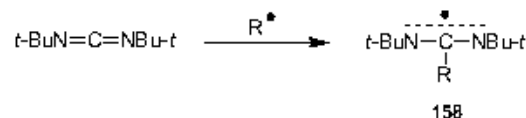
²⁶ (a) Hayes, C. J.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 271. (b) Herbert, N. M. A.; Pattenden, G. *Synlett* **1997**, 69. (c) Hayes, C. J.; Herbert, N. M. A.; Harrington-Frost, N. M.; Pattenden, G. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 316. (d) De Boeck, B.; Herbert, N. M. A.; Harrington-Frost, N. M.; Pattenden, G. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 328. (e) De Boeck, B.; Harrington-Frost, N. M.; Pattenden, G. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 340.



Esquema 4.14. Secuencia de adiciones radicalarias en la transformación del radical acilo insaturado **156** en **157**.

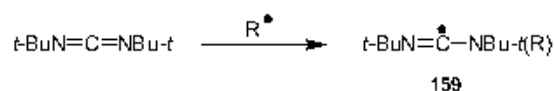
4.1.3. Reacciones de adición radicalaria a carbodiimidias.

El único trabajo publicado sobre reacciones radicalarias que involucran a carbodiimidias se sitúa en el contexto de la investigación de métodos sencillos para la generación de radicales centrados en nitrógeno.²⁷ Los autores de dicho trabajo, Ingold y colaboradores, encontraron que ciertos radicales transitorios fáciles de preparar se adicionaban a di-*tert*-butilsulfodiimida para dar una nueva clase de radicales: radicales *N*-aminotil-*N*-alquilaminilo. Y, por analogía, exploraron las adiciones radicalarias a di-*tert*-butilcarbodiimida, pudiendo identificar un radical 1,3-diazaalilo **158**.



Esquema 4.15. Adición radicalaria a di-*tert*-butilcarbodiimida.

Aunque por ataque del radical transitorio R^\bullet a uno de los nitrógenos de la carbodiimida podría formarse el radical imidoilo **159**, éste no se detectó.



Esquema 4.16. Posibilidad de formación de radicales imidoilo.

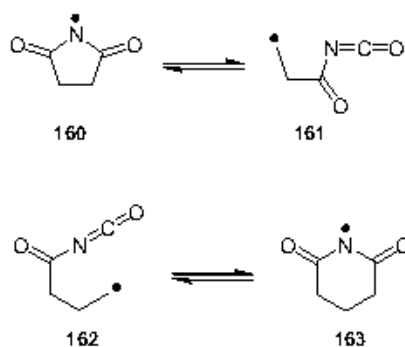
Para el ensayo de la adición radicalaria a carbodiimidias Ingold generó por métodos fotoquímicos los radicales que se citan a continuación: $\text{H}_3\text{C}^\bullet$, $\text{F}_3\text{C}^\bullet$, $\text{H}_5\text{C}_6^\bullet$, $\text{F}_5\text{C}_6^\bullet$, $\text{Me}_3\text{Si}^\bullet$, $n\text{Bu}_3\text{Si}^\bullet$, $\text{Me}_3\text{Sn}^\bullet$, $(\text{EtO})_2(\text{O})\text{P}^\bullet$, $\text{F}_3\text{CO}^\bullet$, $\text{Me}_3\text{CO}^\bullet$ y $\text{F}_3\text{CS}^\bullet$. Sin embargo, tan sólo el radical $\text{F}_3\text{CO}^\bullet$ proporcionó

²⁷ Brunton, G.; Taylor, J. F.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4879.

un aducto simple por reacción con di-*terc*-butilcarbodiimida. Los parámetros de RPE (Resonancia Paramagnética Electrónica) para el citado aducto indican que se trata de un radical 1,3-diazaalilo **158** ($R = F_3CO$), cuyo electrón desapareado se distribuye de igual manera entre los dos átomos de nitrógeno, resultando una estructura plana. Por otra parte, el radical F_3CO^{\bullet} no se adicionó a dicitlohexilcarbodiimida ni a bis(trimetilsilil)carbodiimida. En los primeros momentos de la reacción del radical Me_3Si^{\bullet} con di-*terc*-butilcarbodiimida no se detectaron nuevos radicales. Sin embargo, tras un breve periodo de fotólisis se formó el radical $(Me_3Si)_2C^{\bullet}N(SiMe_3)_2$ que es extremadamente persistente, y cuyo mecanismo de formación, que no ha sido claramente establecido, probablemente implique el aducto diazaalilo **158** ($R = Me_3Si$).

4.1.4. Reacciones de adición radicalaria a isocianatos.

Desde hace décadas se conoce que el reagrupamiento de *N*-bromosuccinimida a 3-bromopropanoil isocianato involucra una apertura reversible²⁸ de anillo del radical succinimidilo **160**, inducida térmicamente, para generar el radical 2-(isocianatocarbonil)etilo **161**. El proceso inverso de este equilibrio es una adición radicalaria intramolecular al carbono de la agrupación isocianato de **161** para conducir al radical succinimidilo **160**. El radical **161** de cadena abierta también se ha generado desde 3-bromopropanoil isocianato, mediante abstracción del átomo de bromo, y se ha confirmado que éste experimenta ciclación al radical imidilo **160**.²⁹ Similarmente, el radical 3-(isocianatocarbonil)propilo **162** proporciona el radical cíclico glutarimidilo **163**.²⁹



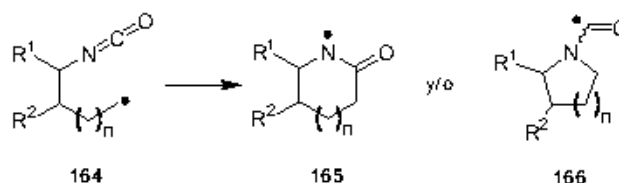
Esquema 4.17. Equilibrio entre los radicales imidilo **160** y **163** y los radicales (isocianatocarbonil)alquilo **161** y **162**.

La ciclación de radicales (ω -isocianato)alquilo representa una vía potencial de acceso a heterociclos nitrogenados. Para estos heterocumulenos asimétricos parecen posibles, *a priori*, dos

²⁸ (a) Jonhson, H. W.; Bublitz, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 753. (b) Jonhson, H. W.; Bublitz, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3150. (c) Martin, J. C.; Bartlett, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2533. (d) Tlumak, R. L.; Day, J. C.; Slanga, J. P.; Skell, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7257.

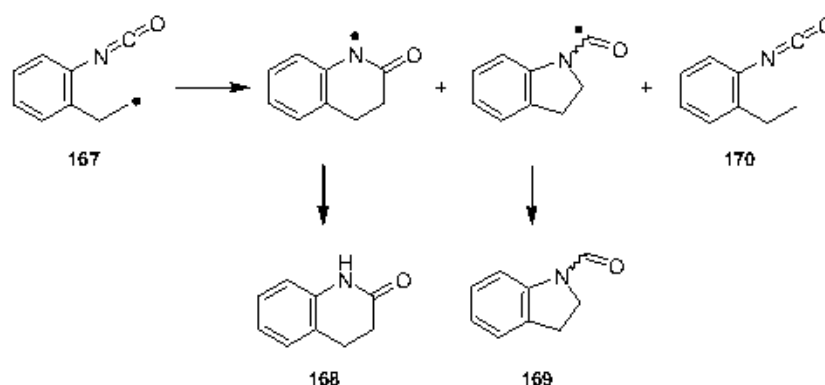
²⁹ (a) Kaushal, P.; Roberts, B. P.; Ryan, E. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1587. (b) Kaushal, P.; Roberts, B. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1989**, 1559.

modos principales de cierre de anillo. Por ejemplo, el radical **164** podría ciclar sobre el carbono central de la agrupación isocianato de manera *endo*, para proporcionar el radical acilaminilo **165**, o sobre el átomo de nitrógeno para rendir el radical aminoacilo **166**.



Esquema 4.18. Posibles modos de ciclación radicalaria de **164**.

Walton ha estudiado la ciclación del radical 2-(2-isocianatofenil)etilo **167**, generándolo desde 1-(2-bromoetil)-2-isocianatobenceno por tratamiento con hidruro de tributilestaño o tris(trimetilsilil)silano.³⁰ Los productos obtenidos con ambos reactivos radicalarios fueron los mismos en cada caso, aunque sus rendimientos varían de uno a otro reactivo. El producto mayoritario es 3,4-dihidro-2(1*H*)-quinolona **168**, derivada de la ciclación 6-*endo* del radical **167**. La ciclación 5-*exo* sobre el átomo de nitrógeno del grupo isocianato también tiene lugar, aunque en una menor extensión, para proporcionar 1-formil-2,3-dihidroindol **169**. Además se obtiene 2-etilfenilisocianato **170** en una pequeña proporción, que proviene de la reducción del radical **167**.



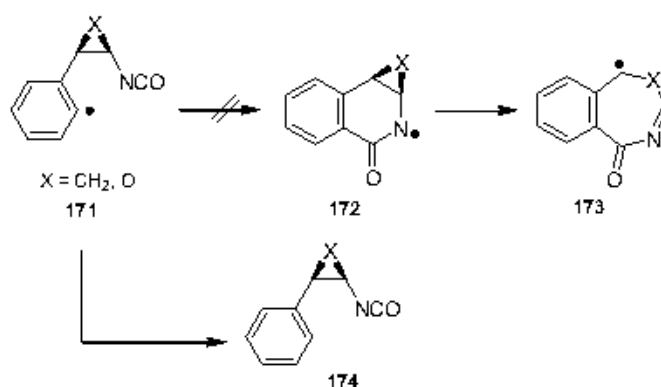
Esquema 4.19. Productos de ciclación del radical 2-(2-isocianatofenil)etilo **167**.

En este caso, el radical acilaminilo se encuentra estabilizado por resonancia, lo que favorece el proceso de cierre de anillo e inhibe un proceso reversible de apertura de anillo similar al mostrado en el esquema 4.17. Esto permite aislar los productos de ciclación del radical **167**.

Otra estrategia diseñada por Walton para evitar la reversibilidad de los cierres de anillo radicalarios sobre el carbono de grupos isocianato consistía en el uso de sustratos en los que el

³⁰ Minin, P. L.; Walton, J. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2960.

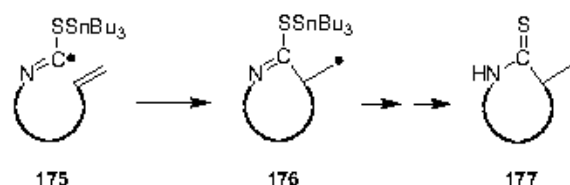
radical resultado de la ciclación inicial pudiese experimentar una β -escisión interna rápida, como los ciclopropil ($X = \text{CH}_2$) u oxiranil ($X = \text{O}$) isocianatos **171**. Así, se esperaba que la apertura del anillo de tres miembros de los radicales amidilo **172** condujera, irreversiblemente, a la formación de derivados de benzazepinonas **173** ($X = \text{CH}_2$) y benzoxazepinonas **173** ($X = \text{O}$). Sin embargo, cuando estas reacciones se llevaron a cabo únicamente se obtuvieron los productos **174**, resultado de la reducción de los radicales iniciales **171**.³¹



Esquema 4.20. Evolución de los radicales isocianato-ciclopropilo/oxiranilo **171**.

4.1.5. Reacciones de adición radicalaria a isotiocianatos.

Uno de los métodos más atractivos para generar radicales imidoilo consiste en la adición de radicales centrados en carbono, y sobre todo, estaño o silicio al átomo de azufre de agrupaciones isotiocianato. Estas especies radicalarias α -sulfanil sustituidas encuentran aplicación en síntesis orgánica, fundamentalmente en la construcción de heterociclos nitrogenados y sulfurados. La adición del radical tributilestannilo a ω -alquenilisotiocianatos permite generar los radicales estannioimidoilo **175**, en los que el grupo alquenilo está unido al átomo de nitrógeno del doble enlace $\text{C}=\text{N}$. La ciclación *exo* de estos radicales y la posterior eliminación del resto estannilo proporciona tiolactamas **177**. Estas conversiones también pueden llevarse a cabo mediante la adición del radical tris(trimetilsilil)sililo a los alquenilisotiocianatos.³²

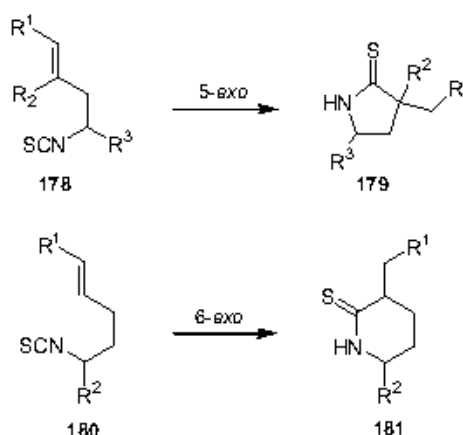


Esquema 4.21. Ciclación intramolecular de radicales estannioimidoilo sobre dobles enlaces $\text{C}=\text{C}$.

³¹ Minin, P. L.; Walton, J. C. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2471.

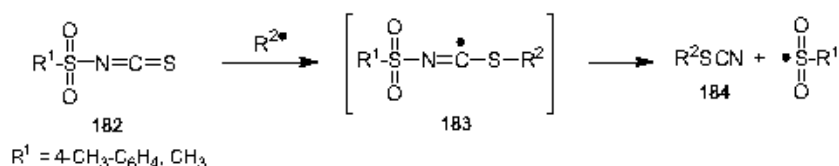
³² (a) John, D. I.; Tyrrell, N. D.; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 901. (b) Bachi, M. D.; Denenmark, D. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3442. (c) Bachi, M. D.; Bar-Ner, N.; Melman, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7116.

Esta metodología sintética la utilizó Bachi con una amplia variedad de ω -alquenilisotiocianatos de estructura **178** y **180**, para preparar γ -tiolactamas **179** y δ -tiolactamas **181**, respectivamente.



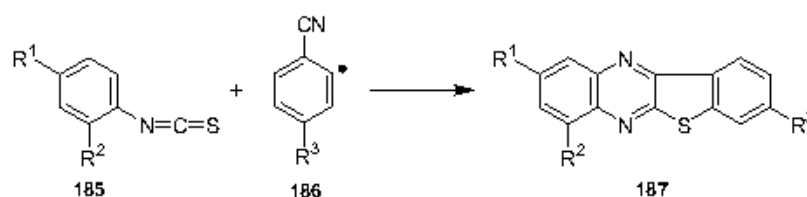
Esquema 4.22. Preparación de γ -tiolactamas **179** y δ -tiolactamas **181** desde alquenilisotiocianatos.

La adición de radicales centrados en carbono a sulfonil isotiocianatos provoca la transformación de la agrupación isotiocianato en tiocianato via un radical transitorio α -(alquilsulfanil)imidilo.³³



Esquema 4.23. Transferencia de grupos tiocianato desde sulfonil isotiocianatos a radicales carbonados.

Basándose en la reacción de radicales 2-cianoarilo (generados desde la correspondiente sal de diazonio) con aril isotiocianatos, Zanardi propone una elegante secuencia de reacciones radicalarias en cascada para explicar la formación de benzotieno[2,3-*b*]quinoxalinas **187**, compuestos heteroaromáticos tetracíclicos que contienen nitrógeno y azufre.³⁴

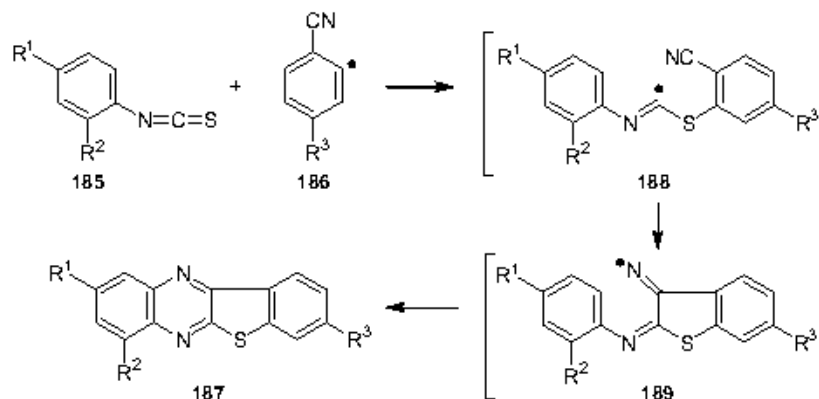


Esquema 4.24. Preparación de las benzotieno[2,3-*b*]quinoxalinas **187**.

³³ Barton, D. H. R.; Jaszberenyi, J. C.; Theodorakis, E. A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2613.

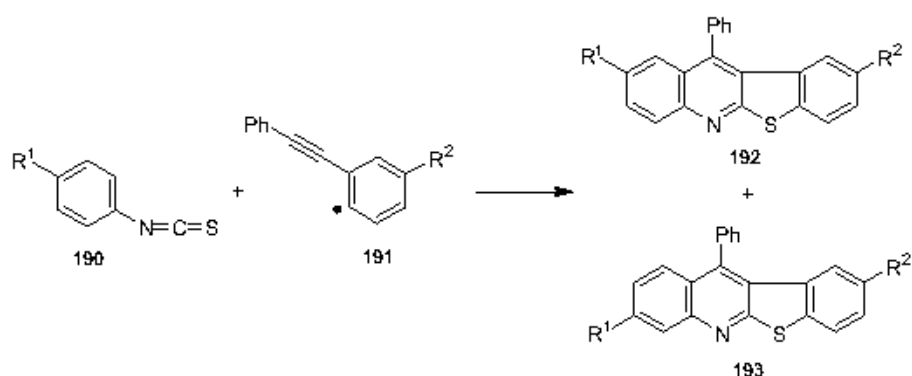
³⁴ Leardini, R.; Nanni, D.; Pareschi, P.; Tundo, A.; Zanardi, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8394.

El mecanismo propuesto para la conversión $185 + 186 \rightarrow 187$ es el siguiente: el radical arilo 186 se adiciona al átomo de azufre del isotiocianato 185 para proporcionar el radical imidoilo 188 . La ciclación posterior *S-exo-dig* de 188 involucrando al átomo de carbono del grupo ciano y el cierre de anillo del radical iminilo resultante 189 conduce finalmente a la benzotienoquinoxalina 187 .



Esquema 4.25. Mecanismo para la obtención de las benzotieno[2,3-*b*]quinoxalinas 187 .

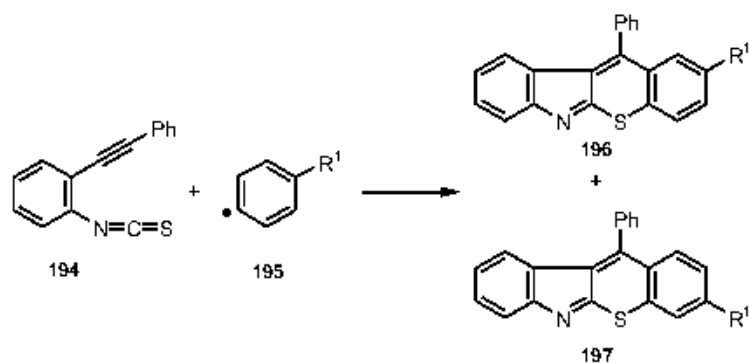
Posteriormente, Zanardi utilizó otras secuencias de reacciones radicalarias en cascada, que también involucraban la reacción de radicales arilo e isotiocianatos, para preparar benzotieno[2,3-*b*]quinoleínas, 192 y 193 ,³⁵ y tiocromeno[2,3-*b*]indoles, 196 y 197 .³⁶ En estos últimos casos sobre el radical arílico hay un triple enlace $C\equiv C$ en lugar de un grupo $C\equiv N$, o el triple enlace $C\equiv C$ se sitúa sobre el anillo bencénico del isotiocianato.



Esquema 4.26. Preparación de las benzotieno[2,3-*b*]quinoleínas 192 y 193 .

³⁵ Benati, L.; Leardini, R.; Minozzi, M.; Nanni, D.; Spagnolo, P.; Zanardi, G. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8669.

³⁶ Benati, L.; Calestani, G.; Leardini, R.; Minozzi, M.; Nanni, D.; Spagnolo, P.; Strazzari, S.; Zanardi, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3454.



Esquema 4.27. Preparación de los tiocromeno[2,3-*b*]indoles **196** y **197**.

4.2. RESULTADOS.

Como se muestra en la Introducción de esta Memoria, la química conocida de las cetaniminas se basa fundamentalmente en la adición de nucleófilos a su carbono central con hibridación *sp*, fuertemente electrofílico, y en la participación de las mismas en procesos pericíclicos. Sin embargo, la química radicalaria de las cetaniminas ha permanecido inexplorada, no habiéndose descrito en la bibliografía científica, hasta la fecha, adiciones radicalarias inter- o intramoleculares a cetaniminas.

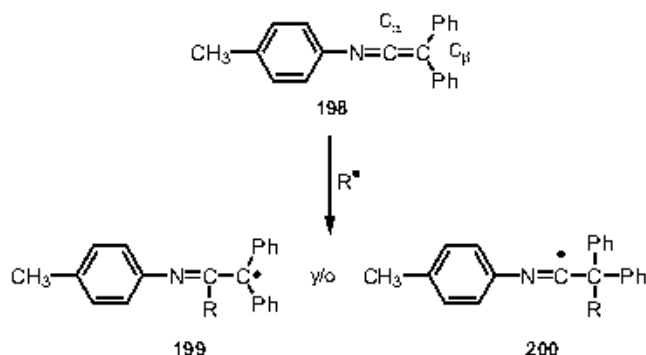
El hecho de que la química radicalaria de las cetaniminas haya permanecido como *terra incognita*, junto con el interés de nuestro grupo de investigación por el estudio del comportamiento químico de estos heterocumulenos, llevó a plantear como uno de los objetivos de esta Memoria el desarrollo de procesos radicalarios inter- e intramoleculares que involucrasen a cetaniminas como sustratos.

4.2.1. Adición intermolecular de radicales libres a *C,C*-difeníl-*N*-(4-metilfenil)-cetanimina.

Nuestros primeros experimentos en esta temática fueron los intentos de adición de diferentes tipos de radicales libres (R^{\bullet}) a *C,C*-difeníl-*N*-(4-metilfenil)cetanimina **198**,³⁷ con objeto de establecer la viabilidad de estos procesos intermoleculares y su regioselectividad. Sobre la base de los resultados de Tidwell y colaboradores en la química radicalaria de cetenas,^{5,18,20} resulta razonable plantear que la adición inicial de los radicales R^{\bullet} a la cetanimina **198** pueda producirse sobre sus átomos de carbono C_{α} o C_{β} , para dar bien un radical alquílico **199** o bien un radical imidoilo **200**, respectivamente. Menos probable parece la adición sobre el átomo de nitrógeno. Más

³⁷ *C,C*-Difeníl-*N*-(4-metilfenil)cetanimina **198** es un compuesto conocido: (a) Stevens, C. L.; French, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4398. (b) Stevens, C. L.; Singhal, G. H. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 34.

tarde, los radicales **199** y **200**, dependiendo de las condiciones de reacción, podrían experimentar, por ejemplo, reducción, dimerización, ciclación o ser capturados por otras especies presentes en el medio.



Esquema 4.28. Adición intermolecular de radicales libres a ceteniminas.

Como ya se ha mencionado, la química iónica de las ceteniminas supone el ataque de nucleófilos al átomo de carbono C_α .³⁸ Y al igual que ocurre en el caso de las cetenas, se puede esperar que la química radicalaria de las ceteniminas sea paralela a su química iónica, debiendo experimentar por tanto el ataque de radicales nucleofílicos sobre el carbono C_α . Adicionalmente, la regioquímica de las adiciones radicalarias intermoleculares a ceteniminas debe estar influenciada por la estabilidad del radical resultante de la adición inicial. Así, la adición de radicales a ceteniminas debería producir radicales alquílicos tipo **199** preferentemente (frente a los radicales centrados en carbono sp^2 de tipo **200** que resultan menos estables), en particular si la estabilidad del radical **199** está reforzada por la presencia de sustituyentes estabilizadores sobre el átomo de carbono radicalario, como es el caso que se muestra en el esquema 4.28.

Desafortunadamente, todos los intentos de llevar a cabo la adición de diferentes radicales centrados en silicio, oxígeno y carbono a la cetenimina **198** fueron infructuosos. Estos ensayos se llevaron a cabo bajo condiciones de reacción muy similares a las que se emplean habitualmente en las reacciones de adición de estos mismos radicales a otros heterocumulenos o compuestos que contienen dobles o triples enlaces carbono-carbono. En todos los casos se recuperó del medio de reacción la cetenimina **198** inalterada, o se obtuvieron mezclas de reacción complejas que no se pudieron resolver.

³⁸ (a) Alajarin, M.; Vidal, A.; Tovar, F. *Targets Heterocycl. Syst.* **2000**, *4*, 293. (b) Barker, M. W.; McHenry, W. E. *The Chemistry of Ketenes, Allenes, and Related Compounds*, Part 2; Patai, S., Ed.; Wiley-Interscience: Chichester, 1980, 701. (c) Dondoni, A. *Heterocycles* **1980**, *14*, 1547.

Los experimentos con el radical sililo $[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_3\text{Si}^\bullet$, generado por reacción de tris(trimetilsilil)silano y AIBN en benceno o tolueno a temperatura de reflujo,³⁹ no aportaron evidencias de ataque intermolecular a la cetenimina **198**. No se observó reacción alguna ni siquiera tras la adición de un exceso estequiométrico de tris(trimetilsilil)silano/AIBN. De manera similar, de la reacción de la cetenimina **198** con cuatro equivalentes del radical centrado en oxígeno TEMPO (radical 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxilo),¹⁸⁻²⁰ en diclorometano a temperatura ambiente, se recuperó **198** inalterada. Por el contrario, cuando esta última reacción se realizó en benceno o tolueno a temperatura de reflujo únicamente se obtuvieron mezclas complejas de reacción.

También se estudió la reacción de la cetenimina **198** con radicales carbonados. De entre los métodos disponibles para la generación de tales radicales se seleccionaron los siguientes: (a) reacción de xantatos con peróxidos orgánicos,⁴⁰ y (b) reacción de alquil fenil seleniuros con el sistema tris(trimetilsilil)silano/AIBN.⁴¹ Cuando se utilizó la metodología basada en xantatos no se observó reacción al adicionar a la mezcla de la cetenimina **198** y un equivalente molar del xantato, una cantidad catalítica del peróxido iniciador. De hecho, sólo se consumió totalmente el precursor radicalario cuando se adicionó una cantidad estequiométrica de iniciador. En estos casos se formaron mezclas de reacción complejas, en las que no se detectó ningún producto derivado de la adición radicalaria esperada. Estas reacciones se llevaron a cabo en disolución de ciclohexano, 1,2-dicloroetano y clorobenceno a temperatura de reflujo. Los iniciadores radicalarios empleados fueron peróxido de lauroilo, cuando el disolvente de la reacción es ciclohexano o 1,2-dicloroetano, y peróxido de *tert*-butilo cuando el disolvente es clorobenceno. Finalmente, la adición de radicales carbonados a la cetenimina **198** tampoco funcionó cuando para su generación se utilizaron seleniuros, y como iniciador el sistema tris(trimetilsilil)silano/AIBN, en benceno o tolueno a temperatura de reflujo. De estos ensayos se recuperó la cetenimina original inalterada.

Aunque de los intentos de adicionar radicales libres a ceteniminas intermolecularmente no se tuvieron resultados positivos, este estudio proporcionó una valiosa información sobre las condiciones de reacción radicalarias bajo las que una cetenimina puede sobrevivir, habiéndose utilizado esta información en el estudio de los procesos intramoleculares.

³⁹ Para ejemplos de reacciones de adición del radical $[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_3\text{Si}^\bullet$ a alquinos ver: (a) Montevecchi, P. C.; Navacchia, M. L.; Spagnolo, P. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1219. (b) Ver referencia 2b. (c) Chatgialoglu, C.; Ferreri, C. *The Chemistry of Triple Bonded Functional Groups*, Suppl. C2; Patai, S., Ed.; John Wiley and Sons: New York, 1994; Vol. 2, Chapter 16.

⁴⁰ Para revisiones sobre la química radicalaria de xantatos ver: (a) Zard, S. Z. *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P.; Sibi, M. P., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2001; Vol. 1, 90. (b) Zard, S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 672. (c) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1999**, *153-154*, 137.

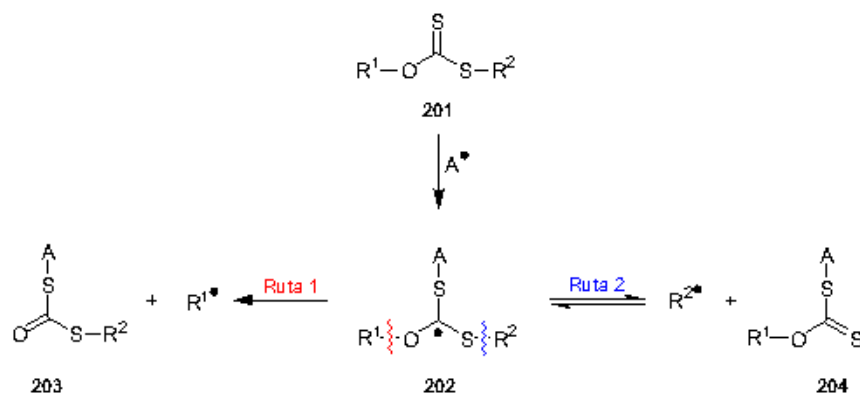
⁴¹ Para la generación de radicales desde fenil seleniuros y tris(trimetilsilil)silano/AIBN ver: (a) Ballestri, M.; Chatgialoglu, C.; Clark, K. B.; Griller, D.; Giese, B.; Kopping, B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 678. (b) Chatgialoglu, C. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 188, y referencias allí citadas.

4.2.2. Adición intramolecular a ceteniminas de radicales bencílicos generados desde grupos xantato: síntesis de indoles 2-sustituídos.

Paralelamente al estudio de la reacción de adición intermolecular de radicales a ceteniminas se abordó el estudio de la adición intramolecular de radicales bencílicos, generados desde grupos xantato, a dichos heterocumulenos. La asistencia entrópica inherente a las reacciones intramoleculares podría posibilitar la obtención de productos de adición radicalaria a ceteniminas.

Los xantatos (o ditiocarbonatos) fueron introducidos por Barton y McCombie en la química radicalaria a principios de los años 70.⁴² La reacción de Barton-McCombie representa un hito en la aplicación de procesos radicalarios a problemas de índole sintética: se pueden realizar desoxigenaciones espectaculares sobre carbohidratos complejos. La desoxigenación de Barton-McCombie de xantatos **201**, en los que R² suele ser un grupo metilo y R¹ suele provenir de un alcohol secundario, se basa en la ruptura homolítica del enlace C-O del fragmento R¹-O en la especie intermedia **202** (esquema 4.29, ruta 1).

Un desarrollo más reciente de la química radicalaria de xantatos implica la generación y captura de radicales libres por la escisión reversible del enlace C-S del fragmento R²-S en los intermedios **202** (esquema 4.29, ruta 2).^{40b,c} En este caso el sustituyente R¹ sobre el oxígeno ha de dar lugar a un radical menos estable que R², favoreciendo así la ruptura homolítica del lado del átomo de azufre.

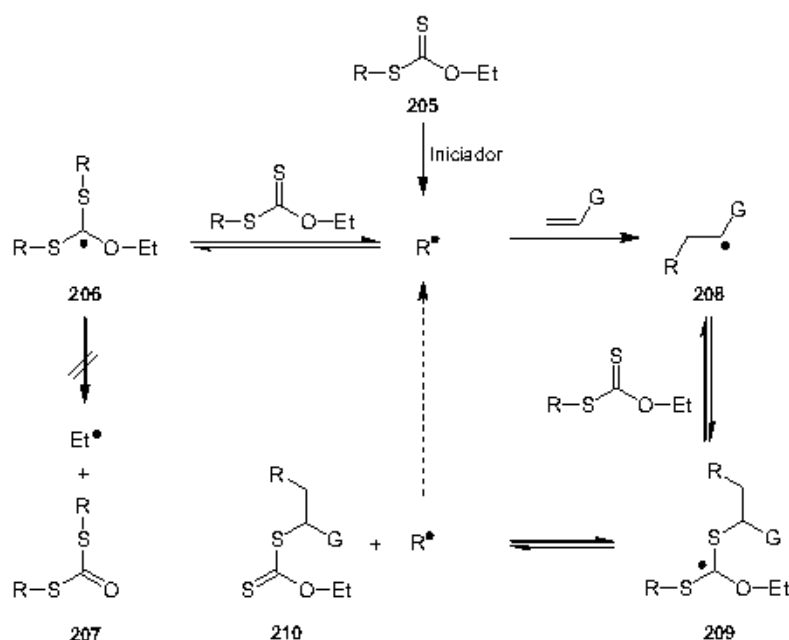


Esquema 4.29. Rutas para la generación de radicales desde xantatos.

La ruptura reversible del enlace C-S (S-R) de xantatos posibilita la transferencia degenerada de una agrupación xantato (ver esquema 4.30). El aducto radicalario **206** no debe experimentar β -escisión del enlace C-O (O-Et), que en el ejemplo que se muestra daría lugar a un radical etilo, altamente energético. La fácil ruptura del enlace C-S (S-R) hace que el sistema vuelva hacia el radical R' y el xantato original. Esta adición-fragmentación hacia adelante y hacia atrás

⁴² Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1975, 1574.

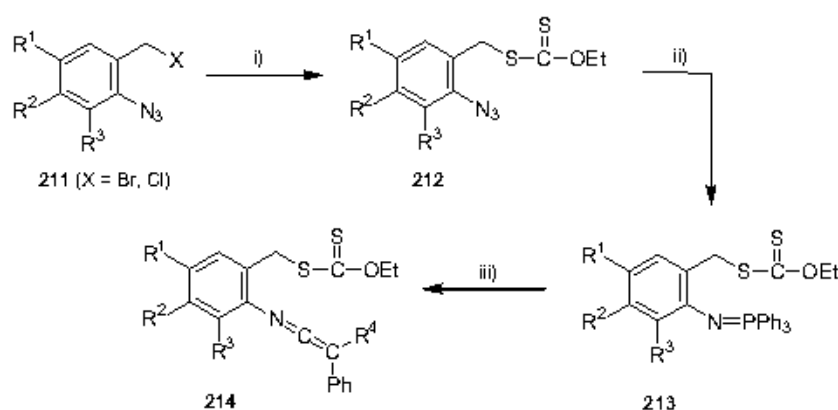
tiene lugar continuamente de manera muy rápida, pero se trata de un proceso degenerado y no se observan cambios macroscópicos. La continua regeneración del radical R^\bullet significa que la vida efectiva del citado radical en el medio de reacción se incrementa, permitiendo que estos radicales tomen parte en otros procesos radicalarios. Por ejemplo, la adición a una olefina conduce al aducto **208**, seguido de una rápida y reversible secuencia de adición-fragmentación para dar finalmente un nuevo xantato **210** y el radical R^\bullet , que propaga la cadena. Por otro lado, la reversibilidad de estos procesos también supone una limitación: las dos últimas etapas de propagación representan un equilibrio que debe dirigirse hacia adelante haciendo de R^\bullet un radical más estable que el aducto **208**.



Esquema 4.30. Proceso degenerado de transferencia de grupos xantato en cadena.

En nuestro estudio de la versión intramolecular de la reacción de adición de radicales libres a ceteniminas, las especies **214** se diseñaron específicamente para generar radicales bencílicos que pudiesen experimentar una ciclación radicalaria *5-exo-dig* sobre el carbono central de su función cetenimina. El grupo xantato presente en las ceteniminas **214**, además de ser compatible con la metodología de preparación de ceteniminas utilizada tradicionalmente en nuestro grupo de investigación (esto es, la reacción aza-Wittig de iminofosforanos y cetenas), permitirá generar el correspondiente radical bencílico bajo condiciones de reacción suaves.⁴⁰ Por otro lado, en los compuestos **214** se han situado dos sustituyentes sobre el carbono terminal de la función cetenimina, de modo que la etapa de ciclación radicalaria esté favorecida al dar lugar a radicales terciarios estabilizados.

Las ceteniminas **214** se prepararon a partir de bromuros o cloruros de 2-azidobencilo **211** en tres etapas de reacción y con altos rendimientos globales. La sustitución del átomo de bromo o cloro en los compuestos **211** por el grupo xantato se llevó a cabo por reacción con ditiocarbonato de potasio y *O*-etilo [KSC(S)OEt], en acetona a temperatura ambiente. La reacción de Staudinger⁴³ de los azido-xantatos **212** con trifetilfosfina, en éter etílico a temperatura ambiente, rindió los iminotrifetilfosforanos **213**, que en una etapa posterior se hicieron reaccionar con un equivalente de difenilcetena o fenilmetilcetena, en diclorometano a temperatura ambiente y durante un corto periodo de tiempo, proporcionando las ceteniminas **214**. Las ceteniminas **214** son compuestos estables, que se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice.



Esquema 4.31. Preparación de las ceteniminas **214**. *Reactivos y condiciones:* i) KSC(S)OEt, acetona anh., t.a., 1 h. ii) PPh₃, éter etílico anh., t.a., 6 h. iii) PhR⁴C=C=O, diclorometano anh., t.a., 30 min.

Tabla 4.1. Ditiocarbonatos de *S*-(2-azidobencilo) y *O*-etilo **212**.

compuesto	R ¹	R ²	R ³	Rdto. (%)
212a	H	H	H	73
212b	Br	H	H	95
212c	Cl	H	H	81
212d	CH ₃	H	H	88
212e	H	NO ₂	H	71
212f	H	H	CH ₃	67
212g	C ₆ H ₄		H	91

⁴³ Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta* **1919**, 2, 635.

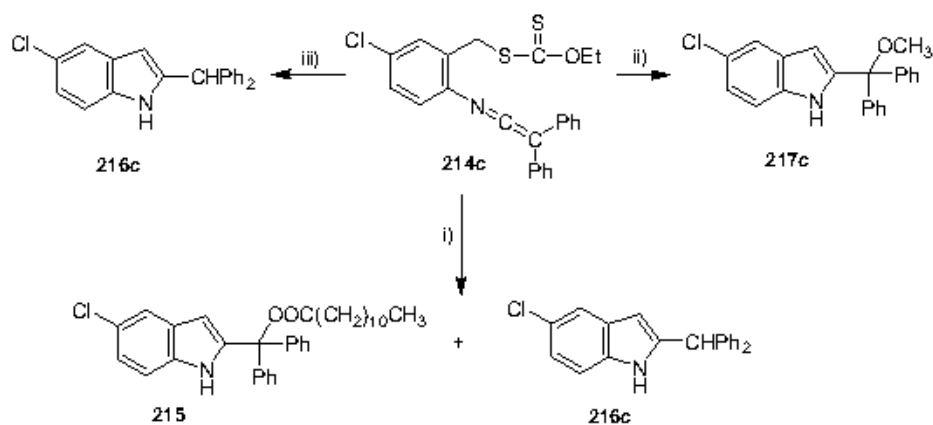
Tabla 4.2. Ditiocarbonatos de *O*-etilo y *S*-(2-trifenilfosforanilidenaminobencilo) **213**.

compuesto	R ¹	R ²	R ³	Rdto. (%)
213a	H	H	H	84
213b	Br	H	H	85
213c	Cl	H	H	90
213d	CH ₃	H	H	75
213e	H	NO ₂	H	79
213f	H	H	CH ₃	79
213g		C ₆ H ₄	H	91

Tabla 4.3. Ceteniminas **214**.

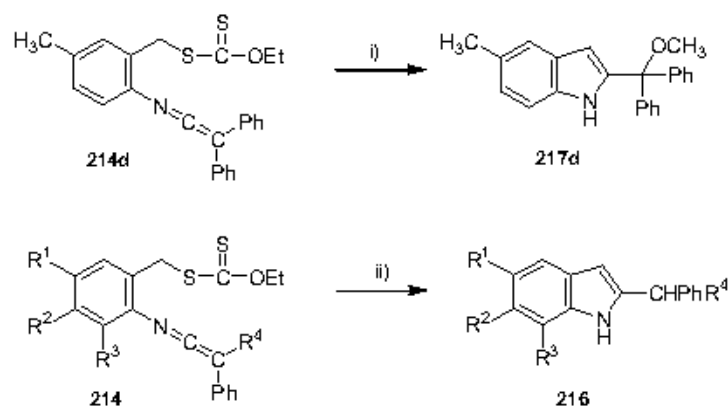
compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Rdto. (%)
214a	H	H	H	Ph	90
214b	Br	H	H	Ph	92
214c	Cl	H	H	Ph	92
214d	CH ₃	H	H	Ph	94
214e	H	NO ₂	H	Ph	85
214f	H	H	CH ₃	Ph	84
214g		C ₆ H ₄	H	Ph	79
214h	H	H	H	CH ₃	68

La ciclación radicalaria de las ceteniminas **214** se exploró bajo diferentes condiciones de reacción. La adición gradual de un exceso de peróxido de lauroilo (1.5 eq), utilizado como iniciador radicalario, a una disolución 0.01 M de la cetenimina **214c** (R¹ = Cl, R² = R³ = H, R⁴ = Ph) en ciclohexano a temperatura de reflujo, rindió 5-cloro-2-[α -dodecanoiloxi- α,α -difenil]metilindol **215**, que incorpora un fragmento lauroiloxi sobre el sustituyente unido al carbono C2 del anillo de indol, en un 38% de rendimiento, junto con una pequeña cantidad (4%) del indol reducido 5-cloro-2-difenilmetilindol **216c**. Cuando esta reacción radicalaria iniciada por peróxido de lauroilo se llevó a cabo en una mezcla de metanol/1,2-dicloroetano (1:3; v/v) se obtuvo 5-cloro-2-(α,α -difenil- α -metoxi)metilindol **217c** en un 43% de rendimiento. El empleo de peróxido de *tert*-butilo (1.2 eq) como iniciador radicalario en clorobenceno a temperatura de reflujo, proporcionó 5-cloro-2-difenilmetilindol **216c** en un 60% de rendimiento, como único producto aislable de la mezcla de reacción.



Esquema 4.32. Ciclación radicalaria de la cetenimina **214c**. *Reactivos y condiciones:* i) Peróxido de lauroilo (1.5 eq), ciclohexano anh., reflujo, 30 h. ii) Peróxido de lauroilo (1.2 eq), metanol/1,2-dicloroetano anh., reflujo, 24 h. iii) Peróxido de *tert*-butilo (1.2 eq), clorobenceno anh., reflujo, 24 h.

Una vez que se comprobó la viabilidad de la ciclación radicalaria de la cetenimina **214c** y se optimizaron las condiciones de reacción para dicho proceso se procedió a la aplicación de tales condiciones a otras ceteniminas **214**. Así, utilizando metanol/1,2-dicloroetano como disolvente de reacción, y peróxido de lauroilo como iniciador, también se llevó a cabo la ciclación de la cetenimina **214d** ($R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{Ph}$) que condujo a 2-(α,α-difenil-α-metoxi)metil-5-metilindol **217d** en un 34% de rendimiento. La ciclación de las ceteniminas **214a,b,d-h** con peróxido de *tert*-butilo en clorobenceno permitió la preparación de nuevos ejemplos de indoles 2-sustituídos **216** en rendimientos moderados.



Esquema 4.33. Ciclación radicalaria de las ceteniminas **214**. *Reactivos y condiciones:* i) Peróxido de lauroilo (1.2 eq), metanol/1,2-dicloroetano anh., reflujo, 24 h. ii) Peróxido de *tert*-butilo (1.2 eq), clorobenceno anh., reflujo, 24 h.

Tabla 4.4. Indoles **216**.

compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Rdto. (%)
216a	H	H	H	Ph	50
216b	Br	H	H	Ph	24
216c	Cl	H	H	Ph	60
216d	CH ₃	H	H	Ph	47
216e	H	NO ₂	H	Ph	64
216f	H	H	CH ₃	Ph	60
216g		C ₆ H ₄	H	Ph	52
216h	H	H	H	CH ₃	44

La caracterización estructural de los indoles **215**, **216** y **217** se realizó en base a sus datos analíticos y espectroscópicos. Así, el espectro de IR del indol **215** presenta una banda de absorción intensa a 1706 cm⁻¹, correspondiente a la vibración del enlace C=O. En el espectro de RMN de ¹H de este compuesto, el NH indólico aparece como un singlete ancho a 8.49 ppm, y el protón *H*-C3 se observa a 6.04 ppm. Su espectro de RMN de carbono-13 muestra la señal correspondiente al carbono del grupo C=O a 179.3 ppm.

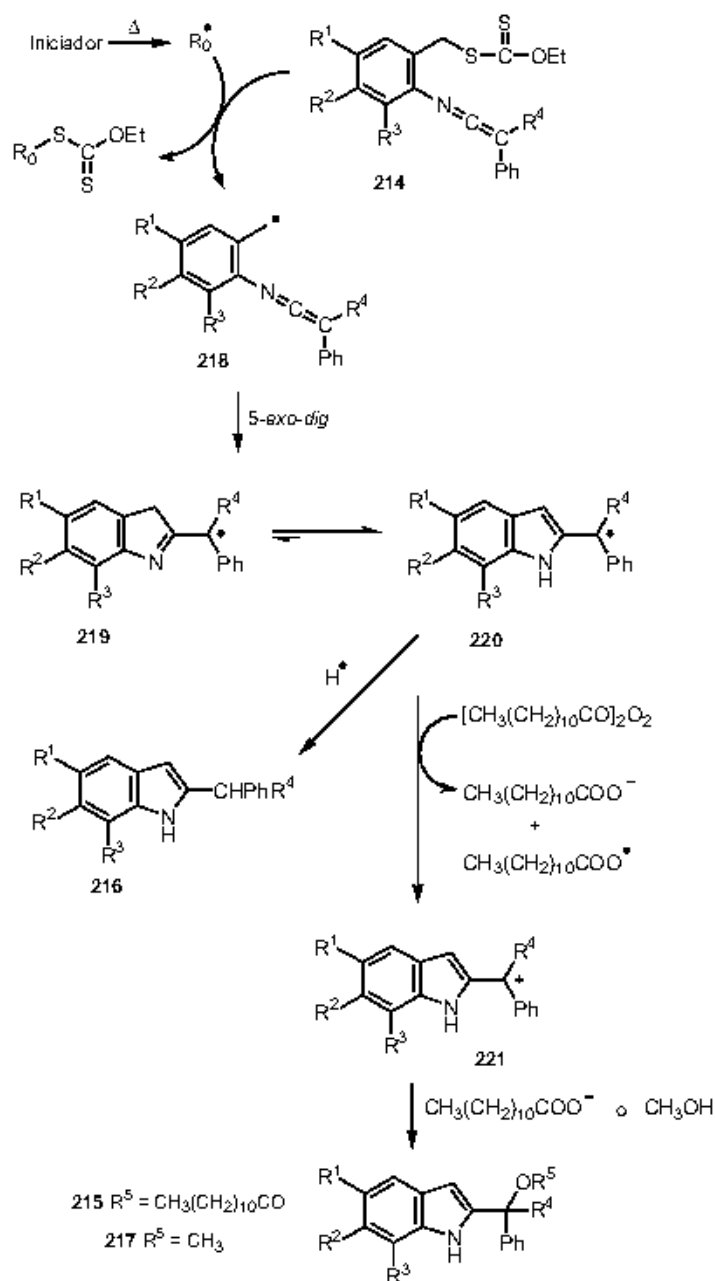
La incorporación del grupo metoxilo en los indoles **217** se puso de manifiesto por la presencia en sus espectros de RMN de ¹H de un singlete, que integra tres protones, en torno a 3.1 ppm, y por la aparición en sus espectros de RMN de ¹³C de una señal a 52.3-52.4 ppm.

En cuanto a la determinación estructural de los indoles **216**,⁴⁴ en sus espectros de RMN de ¹H el protón metínico del sustituyente sobre C2 resuena como un singlete a un desplazamiento químico de 5.50-5.62 ppm en los compuestos **216a-g** y como un cuadruplete a 4.29 ppm en **216h**. El protón *H*-C3 aparece a δ = 6.00-6.42 ppm. Sus espectros de RMN de ¹³C muestran la señal debida al carbono metínico del mencionado sustituyente a 39.2-51.4 ppm, y el carbono C3 a δ = 99.6-103.7 ppm. Los espectros de masas y los datos analíticos de los indoles **215**, **216** y **217** concuerdan de manera adecuada con sus estructuras.

En el esquema siguiente se muestra un mecanismo razonable para explicar las conversiones **214** → **215**, **214** → **216** y **214** → **217**. La descomposición térmica del peróxido iniciador produce un radical (R₀)^{*}, que intercambia el grupo xantato con las ceteniminas **214** dando lugar a los radicales bencílicos esperados **218**. Estas especies deben evolucionar mediante una adición *5-exo-dig* de la función radical sobre el átomo de carbono central de la agrupación cetenimina a las indoleninas **219**, que por una prototropía imina-enamina se transformarían en sus tautómeros aromáticos indólicos **220**. Los radicales terciarios **220**, de tipo triarilmetilo (muy estables), no reaccionan con una nueva molécula de cetenimina **214** para sostener el proceso radicalario en

⁴⁴ 2-Difenilmetilindol **216a** es un compuesto conocido: Dolby, L. L. J.; Lord, P. D. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2988.

cadena.⁴⁵ En su lugar, las especies radicalarias **220** experimentan reducción para dar los indoles **216**, o transferencia electrónica al peróxido de lauroilo para generar los carbocationes **221**,⁴⁶ que según las condiciones de reacción son atrapados por el anión carboxilato generado en el proceso redox, para dar el indol **215**, o por metanol si éste se usa como codisolviente,^{46b} para proporcionar los indoles **217**.



Esquema 4.34. Mecanismos probables de las conversiones **214** → **215**, **214** → **216** y **214** → **217**.

⁴⁵ Por este motivo estas reacciones radicalarias requieren una cantidad estequiométrica de iniciador radicalario.

⁴⁶ Para reacciones de transferencia electrónica de radicales a peróxidos orgánicos ver: (a) Coppa, F.; Fontana, F.; Minisci, F.; Pianesse, G.; Tortoreto, P.; Zhao, L. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 687. (b) Gagosz, F.; Moutrille, C.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2707.

La conversión de las ceteniminas **214** en los indoles **216** es un proceso reductivo. Desafortunadamente del crudo de estas reacciones no se logró aislar ningún producto que proporcionase evidencias sobre la identidad de la especie presente en el medio de reacción que se comporta como dadora de átomos de hidrógeno,⁴⁷ y en el examen de los resultados de un análisis por cromatografía de gases/espectrometría de masas de los crudos de reacción de preparación de los indoles **216a,d** tan sólo se pudieron asignar los picos debidos a dichos indoles y al disolvente de la reacción (clorobenceno). Por otra parte, se esperaba que la adición a la mezcla de reacción de especies dadoras de hidrógeno mejorase el rendimiento de estas transformaciones. Con este propósito se seleccionó 1,4-ciclohexadieno,⁴⁸ compuesto compatible con una función cetenimina. Sin embargo, la adición de 5 equivalentes de 1,4-ciclohexadieno a la disolución inicial en clorobenceno de la cetenimina **214d** y su posterior tratamiento con peróxido de *tert*-butilo condujo a una reacción más limpia, pero el rendimiento en que se obtuvo el indol **216d** no fue mejor.

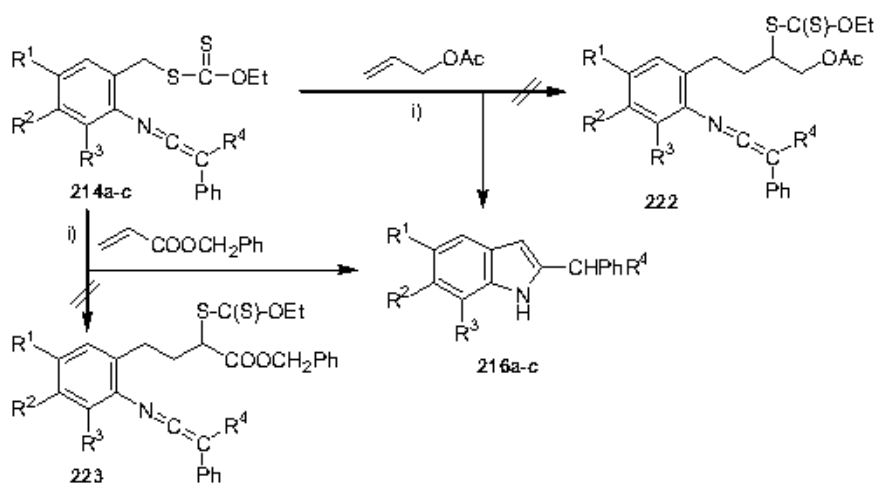
A fin de probar que en la transformación **214** → **216** los radicales bencilicos **218** son intermedios de reacción, se realizaron varios ensayos destinados a atraparlos intermolecularmente mediante su adición a alquenos. De esta manera, se llevó a cabo la ciclación radicalaria de las ceteniminas **214a-c**, bajo las condiciones de reacción peróxido de *tert*-butilo/clorobenceno, en presencia de un exceso de acetato de 2-propenilo⁴⁹ o de acrilato de bencilo,⁵⁰ pudiéndose aislar de los crudos de reacción únicamente los indoles **216a-c**. Además, los espectros de IR de estos crudos de reacción no mostraban absorciones cumulénicas en la región 1900-2000 cm⁻¹, que tendrían que observarse claramente de haberse formado los aductos **222** y **223**, resultado de una transferencia degenerada de la agrupación xantato desde las ceteniminas **214** a acetato de 2-propenilo y a acrilato de bencilo, respectivamente, ya que en éstos permanecería inalterada la agrupación cetenimina. Este resultado pone de manifiesto que la ciclación de los radicales **218** se encuentra favorecida frente a su reacción intermolecular con alquenos, probablemente debido a la gran estabilidad de los radicales terciarios resultantes de la ciclación, **219** y **220**.

⁴⁷ Para ejemplos de transferencias radicalarias de grupos xantato en los que se obtienen pequeñas cantidades de productos secundarios de reducción ver: (a) Kaoudi, T.; Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 731. (b) Kaoudi, T.; Miranda, L. D.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3125. Para reacciones similares en las que ciclohexano actúa como dador de hidrógeno ver: (c) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9190.

⁴⁸ Para un ejemplo de utilización de 1,4-ciclohexadieno como dador de hidrógeno ver: Clark, A. J.; Davies, D. I.; Jones, K.; Millbanks, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 41.

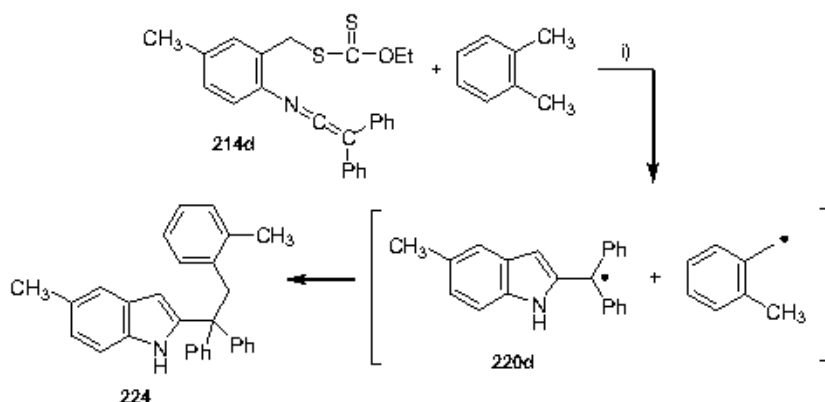
⁴⁹ Para ejemplos de reacciones en los que se emplea acetato de 2-propenilo para capturar radicales ver: (a) Forbes, J. E.; Tailhan, C.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2565. (b) Axon, J.; Boiteau, L.; Boivin, J.; Forbes, J. E.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1719. (c) Ver referencia 40b. (d) Bouhadir, G.; Legrand, N.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 277. (e) Ver referencia 46a.

⁵⁰ Para ejemplos de reacciones en los que se emplea acrilato de bencilo para capturar radicales ver: (a) Boivin, J.; Fouquet, E.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1745. (b) Boivin, J.; Fouquet, E.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1757.



Esquema 4.35. Intentos de atrapar el radical bencílico **218** intermolecularmente por adición a acetato de 2-propenilo o a acrilato de bencilo. *Reactivos y condiciones:* i) Peróxido de *tert*-butilo (1.2 eq), clorobenceno anh., reflujo, 24 h.

También se realizaron experimentos dirigidos a capturar los radicales terciarios intermedios **220**. Dado que el peróxido de *tert*-butilo es capaz de abstraer átomos de hidrógeno de toluenos sustituidos para generar radicales bencílicos,⁵¹ se ensayó la reacción de ciclación de la cetenimina **214d** en *orto*-xileno⁵² a temperatura de reflujo y utilizando peróxido de *tert*-butilo como iniciador radicalario. En esta reacción se obtuvo 2-[1,1-difenil-2-(2-metilfenil)]etil-5-metilindol **224** en un rendimiento del 52%. Este compuesto debe provenir del acoplamiento del radical **220d** con el radical bencílico proveniente del *orto*-xileno. Su formación constituye una prueba del mecanismo de reacción propuesto para la ciclación de las ceteniminas **214**, y pone de manifiesto la naturaleza radicalaria de estos procesos.



Esquema 4.36. Obtención del indol **224**. *Reactivos y condiciones:* i) Peróxido de *tert*-butilo (1.2 eq.), *orto*-xileno anh., reflujo, 24 h.

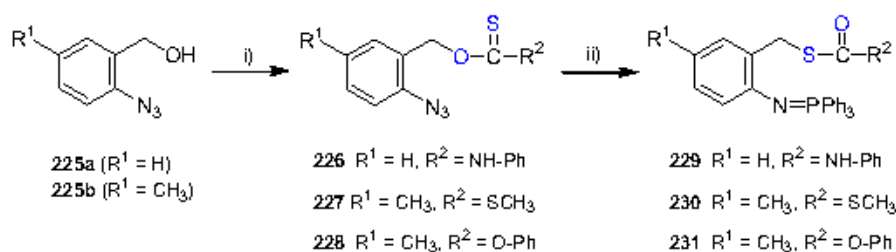
⁵¹ Mahiou, B.; Gleicher, G. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2737.

⁵² Para asegurar que se alcanza la temperatura de descomposición del peróxido de *tert*-butilo se utiliza como tolueno sustituido *orto*-xileno (p.eb. = 144°C).

4.2.3. Generación de radicales bencílicos desde grupos *N*-feniltioxocarbamato, *S*-metil xantato y feniltionocarbonato.

La sustitución del grupo xantato presente en las ceteniminas **214** por otros grupos funcionales precursores de radicales como son *N*-feniltioxocarbamato, *S*-metil xantato y feniltionocarbonato, se consideró una alternativa interesante para la generación de los radicales bencílicos **218**.⁵³

El tratamiento de los alcoholes 2-azidobencílicos **225** con fenilisotiocianato, disulfuro de carbono/yoduro de metilo o clorotioformiato de *O*-fenilo/DMAP, bajo condiciones de reacción estándar, proporcionó respectivamente, tiocarbamato de *O*-(2-azidobencilo) y *N*-fenilo **226**, ditiocarbonato de *O*-(2-azido-5-metilbencilo) y *S*-metilo **227** y tiocarbonato de *O*-(2-azido-5-metilbencilo) y *O'*-fenilo **228**. La reacción de Staudinger de las azidas **226-228** con trifetilfosfina, en disolución de éter etílico a temperatura ambiente, rindió inesperadamente los iminotrietilfosforanos **229-231**, en los que el resto bencilo ha experimentado una migración de oxígeno a azufre.



Esquema 4.37. Obtención de los iminotrietilfosforanos **229-231**. *Reactivos y condiciones:* i) PhNCS, NaH, tetrahidrofurano anh., t.a., 16 h., para dar **226**. i) CS₂, NaH, tetrahidrofurano anh., t.a., 2 h. y 50°C, 1 h., después CH₃I, 50°C, 6 h., para dar **227**. i) PhOC(S)Cl, DMAP, acetonitrilo anh., t.a., 1 h., para dar **228**. ii) PPh₃, éter etílico anh., t.a., 6 h.

La estructura de los compuestos **229-231** se dedujo, principalmente, mediante el análisis de sus espectros de RMN de ¹H y ¹³C. Son de especial relevancia los valores de desplazamiento químico observados para los protones metilénicos del grupo bencilo en sus espectros de RMN de ¹H, y para el carbono metilénico de dicho grupo en sus espectros de RMN de ¹³C. En todos los casos se puso de manifiesto un desplazamiento a menor frecuencia de los citados núcleos en comparación con los desplazamientos químicos para los mismos núcleos en las correspondientes azidas **226-228**. Estas diferencias de desplazamientos químicos revelan que en los compuestos **229-**

⁵³ Para la generación de radicales desde tioxocarbamatos o tionocarbonatos y tris(trimetilsilil)silano/AIBN ver: (a) Barton, D. H. R.; Jang, D. O.; Jaszberenyi, J. Cs. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4681. (b) Barton, D. H. R.; Jang, D. O.; Jaszberenyi, J. Cs. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6629. (c) Johnson, D. W.; Poulos, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2045. (d) Oba, M.; Nishiyama, K. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10193.

231 el grupo bencilo se encuentra sobre el átomo de azufre. Además, las señales que aparecen a mayor desplazamiento químico en los espectros de RMN-¹³C de los iminofosforanos **229-231**, también se desplazan a menor frecuencia con respecto a las mismas señales en los espectros de las azidas **226-228**, hecho que da cuenta de la presencia de un grupo carbonilo en lugar de un grupo tiocarbonilo en los compuestos **229-231**.

Tabla 4.5. Datos espectroscópicos seleccionados para los compuestos **226-231**.

compuesto	$\delta_{\text{H}} \text{CH}_2$	$\delta_{\text{C}} \text{CH}_2$	$\delta_{\text{C}} \text{C}=\text{S}$	$\delta_{\text{C}} \text{C}=\text{O}$
226	5.58	69.5 ^a	188.1	-
227	5.54	70.9	215.6	-
228	5.47	71.3	194.8	-
229	4.52	32.9	-	167.6
230	4.52	33.6	-	191.4
231	4.46	34.7	-	172.1

^a Señal muy ancha.

Las transposiciones de oxígeno a azufre observadas en las conversiones **226** → **229**, **227** → **230** y **228** → **231** pertenecen a un tipo de reacciones conocido. Probablemente, los compuestos **229-231** se forman vía reagrupamiento de Newman-Kwart⁵⁴ o de Schönberg.⁵⁵ Estos reagrupamientos suelen tener lugar en tioxcarbamatos, xantatos y tionocarbonatos cuando se someten a altas temperaturas. Sin embargo, dadas las suaves condiciones de reacción involucradas en el tratamiento de las azidas **226-228** con trifenilfosfina, este resultado fue inesperado. Las funciones carbonílicas tiocarbamato, ditiocarbonato y tiocarbonato presentes en los compuestos **229**, **230** y **231**, respectivamente, no son útiles para generar los radicales bencilicos deseados.

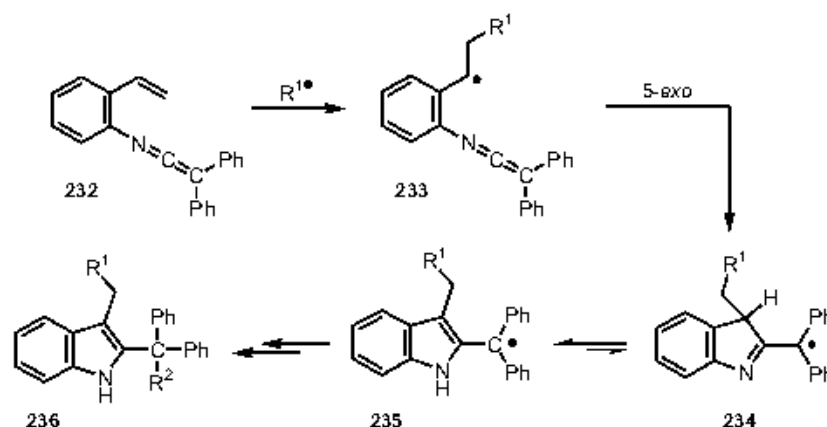
4.2.4. Generación de radicales bencilicos desde *C,C*-difeníl-*N*-(2-vinilfenil)ceteniminas.

Otro procedimiento, conceptualmente diferente a los presentados en los dos apartados anteriores, que se planteó para generar radicales bencilicos, en los que una función cetenimina estuviese unida a una posición *orto* del anillo aromático a través de su átomo de nitrógeno, fue la adición de radicales libres al doble enlace C=C vinílico de *C,C*-difeníl-*N*-(2-vinilfenil)ceteniminas como el compuesto **232**. La adición de un radical R¹ al carbono terminal del sustituyente vinilo de la cetenimina **232** proporcionaría un radical bencilico intermedio **233** cuya ciclación, de manera

⁵⁴ (a) Kwart, H.; Evans, E. R. *J. Org. Chem.* **1966**, *41*, 410. (b) Newman, M. S.; Kames, H. A. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3980. (c) Lau, C. L.; Bélanger, P. C.; Dufresne, C.; Scheigetz, J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1670. (d) Wayne, G. S.; Lannoye, G. S.; Haight, A. R.; Parekh, S. I.; Zhang, W.; Copp, R. R. *Heterocycles* **2000**, *53*, 1175.

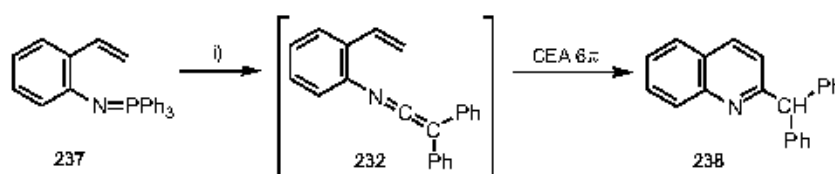
⁵⁵ (a) Schönberg, A.; Vargha, L. *Chem. Ber.* **1930**, *63*, 178. (b) Nayak, U. G.; Whistler, R. L. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3819. (c) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9435.

análoga a como ocurre en las especies **218**, podría proporcionar indoles sustituidos en las posiciones 2 y 3. Un aspecto interesante de esta metodología es que a partir de una misma cetenimina se podría preparar una variedad de indoles 2,3-disustituidos, simplemente mediante la adición de diferentes radicales R^1 .



Esquema 4.38. Generación de radicales bencílicos por adición de radicales libres $R^1\bullet$ a *C,C*-difenil-*N*-(2-vinilfenil)cetenimina **232**.

C,C-Difenil-*N*-(2-vinilfenil)cetenimina **232** se generó a partir de 2-vinil-1-trifenilfosforanilidenaminobenceno **237**⁵⁶ por reacción con difenilcetena, en disolución de diclorometano a temperatura ambiente, comprobándose su formación por espectroscopia infrarroja. Desafortunadamente, la cetenimina **232** no subsistió bajo estas condiciones de reacción, evolucionando hasta 2-difenilmetilquinoleína **238**,⁵⁷ producto de cierre electrocíclico de anillo 6π .⁵⁸



CEA 6π = Cierre Electrocíclico de Anillo 6π .

Esquema 4.39. Generación y evolución de *C,C*-difenil-*N*-(2-vinilfenil)cetenimina **232**. *Reactivos y condiciones:* i) $Ph_2C=C=O$, diclorometano anh., t.a., 6 h.

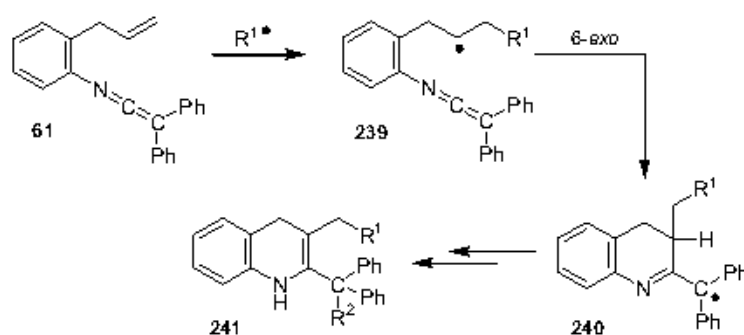
⁵⁶ Para la preparación de 2-vinil-1-trifenilfosforanilidenaminobenceno **237** ver: Molina, P.; Alajarin, M.; Vidal, A.; Sánchez-Andrada, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 929.

⁵⁷ 2-Difenilmetilquinoleína **238** es un compuesto conocido: Shi, C.; Wang, K. K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3517.

⁵⁸ El cierre electrocíclico de anillo 6π de ceteniminas análogas a **232** se ha descrito previamente, utilizándose un tratamiento térmico enérgico (tubo cerrado, tolueno, $160^\circ C$, 24 h.) para conseguir dicha transformación: ver referencia 56.

4.2.5. Generación de radicales fenéticos desde *C,C*-difeníl-*N*-[2-(2-propenil)fenil]cetenimina **61**.

La evolución de *C,C*-difeníl-*N*-(2-vinilfenil)cetenimina **232** mediante cierre electrocíclico de anillo a temperatura ambiente impidió estudiar la ruta radicalaria a indoles presentada en el esquema 4.38. Ante este resultado, como un paso posterior, se decidió estudiar una secuencia radicalaria similar en *N*-(2-alquénilfenil) ceteniminas en las que se pudiera eliminar la posibilidad de cierre electrocíclico presente en la cetenimina **232**. Con este fin se seleccionó como sustrato una cetenimina en la que respecto a la estructura de **232** se situó un átomo de carbono sp^3 entre el anillo bencénico y el doble enlace C=C alquénico, es decir la cetenimina **61**, cuya preparación ya conocíamos (apartado 3.2.1.1 del Capítulo 3 de esta Memoria). Los posibles productos de la adición de radicales libres $R^1\cdot$ a **61** y la posterior ciclación radicalaria 6-*exo* del radical fenético resultante **239** serían las quinoleínas **241**.



Esquema 4.40. Generación de radicales fenéticos por adición de radicales libres $R^1\cdot$ a *C,C*-difeníl-*N*-[2-(2-propenil)fenil]cetenimina **61**.

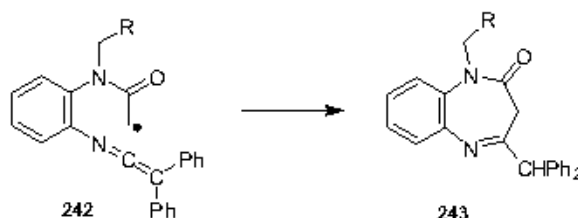
Se llevaron a cabo numerosos experimentos dirigidos a conseguir la adición de radicales centrados en silicio y carbono a la cetenimina **61**, todos sin éxito. Así, se ensayó la adición a la cetenimina **61** del radical $[(CH_3)_3Si]_3Si\cdot$, generado por combinación de tris(trimetilsilil)silano y AIBN en benceno o tolueno a reflujo, lo que condujo a la formación de una mezcla de reacción compleja. Para la adición de radicales carbonados se eligieron como sustratos precursores de estos radicales ditiocarbonato de *O*-etilo y *S*-(4-metoxifenilcarbonilmetilo), fenil 4-metilbencil seleniuro y 4-yodotolueno. El tratamiento de disoluciones de la cetenimina **61** y ditiocarbonato de *O*-etilo y *S*-(4-metoxifenilcarbonilmetilo) con peróxido de lauroilo, tanto en ciclohexano como en 1,2-dicloroetano, condujo a mezclas complejas de las que sólo se pudo aislar parte del ditiocarbonato de partida en unos casos, y 4-metoxiacetofenona en otros, esta última proveniente de la reducción del radical 4-metoxifenilcarbonilmetilo generado desde el xantato. También se obtuvieron crudos de reacción no resolubles cuando mezclas de la cetenimina **61** y fenil 4-metilbencil seleniuro y de

la cetenimina **61** y 4-yodotolueno, en disolución de benceno o tolueno, se trataron con tris(trimetilsilil)silano y AIBN.

4.2.6. Generación de radicales α -carbamoilmetilo desde xantatos.

La generación de radicales α -carbamoilmetilo [$>N-C(O)-CH_2^{\bullet}$] se ha llevado a cabo tradicionalmente por tratamiento de α -haloamidas con hidruro de tributilestano/AIBN. Recientemente, Zard ha logrado aplicar con éxito la química de xantatos a la formación de este tipo de radicales, ofreciendo así una ruta alternativa en condiciones de reacción excepcionalmente suaves.

La ciclación intramolecular de radicales α -carbamoilmetilo sobre dobles enlaces C=C de alquenos o sobre anillos aromáticos se ha utilizado con éxito en la síntesis de heterociclos nitrogenados.⁵⁹ Teniendo en cuenta estos antecedentes, y nuevamente basándonos en la química radicalaria de xantatos, se intentó ensayar la ciclación de radicales α -carbamoilmetilo sobre ceteniminas, concretamente en las especies de estructura general **242**, lo que podría conducir a la obtención de benzo[*b*][1,4]diazepin-2-onas **243**.



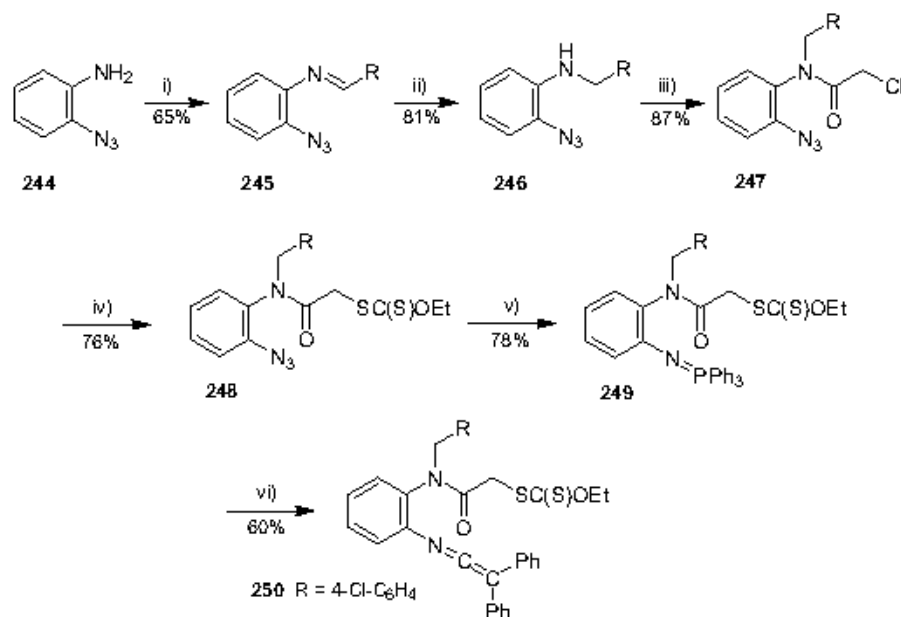
Esquema 4.41. Ciclación de radicales α -carbamoilmetilo sobre ceteniminas.

La reacción de 2-azidoanilina **244**⁶⁰ con 4-clorobenzaldehído, en disolución de etanol y catalizada por ácido acético, proporcionó la azido-imina **245**. El tratamiento de la imina **245** con borohidruro de sodio, en una mezcla de diclorometano y metanol, rindió la correspondiente amina secundaria **246**, que en una etapa posterior se hizo reaccionar con cloruro de cloroacetilo, en diclorometano y en presencia de trietilamina, obteniéndose la amida **247**. La introducción del grupo xantato en posición α al carbono carbonílico se llevó a cabo por reacción del cloroderivado **247** con ditiocarbonato de *O*-etilo y potasio en disolución de acetona. La reacción de la azida **248** con trifenilfosfina, en éter etílico a temperatura ambiente, condujo al iminotrifenilfosforano **249**. Del tratamiento de una disolución en diclorometano de este iminotrifenilfosforano con difenilcetena se

⁵⁹ Para la generación de radicales α -carbamoilmetilo y su ciclación intramolecular ver: (a) Ver referencia 46b. (b) Miranda, L. D.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1135. (c) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2002**, 2306. (c) Ishibashi, H.; Sato, T.; Ikeda, M. *Synthesis* **2002**, 695, y referencias allí citadas.

⁶⁰ Para la síntesis de 2-azidoanilina ver: Smith, P. A. S.; Hall, J. H.; Kan, R. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 485.

obtuvo la cetenimina **250**, que se utilizó como sustrato en los ensayos de generación y ciclación de los correspondientes radicales α -carbamoilmetilo.



Esquema 4.42. Preparación de la cetenimina **250**. *Reactivos y condiciones:* i) 4-Cl-C₆H₄CHO, AcOH (cat.), etanol, reflujo, 1 h. ii) NaBH₄, diclorometano/metanol (1:1, v/v), t.a., 6 h. iii) ClC(O)CH₂Cl, Et₃N, diclorometano anh., t.a., 4 h. iv) KSC(S)OEt, acetona anh., t.a., 1 h. v) PPh₃, éter etílico anh., t.a., 16 h. vi) Ph₂C=C=O, diclorometano anh., t.a., 6 h.

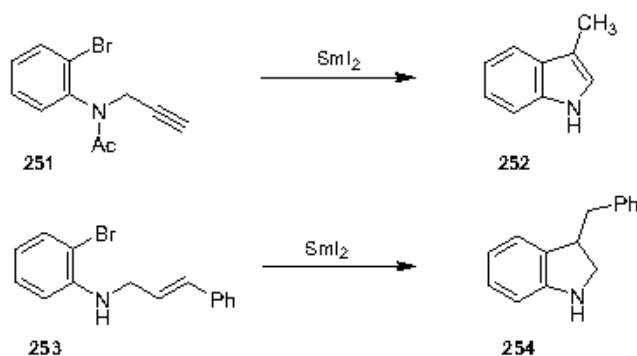
La ciclación radicalaria de la cetenimina **250** se intentó empleando diferentes condiciones de reacción para la generación del radical α -carbamoilmetilo **242**. La utilización de una cantidad estequiométrica de peróxido de *tert*-butilo como iniciador radicalario, en clorobenceno a reflujo, condujo a la formación de una mezcla de productos difícil de resolver, y de la cual sólo se logró aislar e identificar una pequeña cantidad (15%) de la amida producto de hidrólisis de la agrupación cetenimina en **250**. De igual manera, de los experimentos en los que se utilizó peróxido de lauroilo como iniciador de radicales, en 1,2-dicloroetano o en ciclohexano a temperatura de reflujo, sólo se consiguió aislar el producto de hidrólisis de la función cetenimina de **250**.

4.2.7. Antecedentes bibliográficos sobre síntesis de indoles por vía radicalaria.

Desde hace pocos años la química radicalaria se viene aplicando con éxito en todos los ámbitos de la síntesis orgánica, sin que la construcción del esqueleto indólico sea una excepción. Gribble ha publicado dos excelentes revisiones bibliográficas sobre métodos de preparación de

indoles. Entre las diferentes estrategias que se revisan en estos artículos se incluyen sendos apartados dedicados a ciclaciones radicalarias.⁶¹

Algunos métodos, los más representativos, de preparaciones radicalarias de indoles se describen a continuación. La ciclación intramolecular de un radical arílico derivado de una anilina sobre triples o dobles enlaces carbono-carbono de alquinos o alquenos constituye una vía interesante para construir indoles y 2,3-dihidroindoles. Con los ejemplos del siguiente esquema se ilustra la utilización de yoduro de samario en la ciclación radicalaria de *N*-(2-bromofenil)-*N*-(2-propinil)acetamida **251** y *N*-(3-fenil-2-propenil)-2-bromoanilina **253** para dar el indol **252** y el dihidroindol **254**, respectivamente.⁶² La generación de radicales arílicos desde sustratos estructuralmente relacionados con las *N*-(2-alquínil) o *N*-(2-alquénil)-2-bromoanilinas **251** y **253** también se ha conseguido mediante la utilización de hidruro de tributilestaño como iniciador.⁶³



Esquema 4.43. Preparación de indoles mediante ciclación intramolecular de radicales arílicos derivados de *N*-alquínil o *N*-alquénil-2-bromoanilinas mediada por SmI_2 .

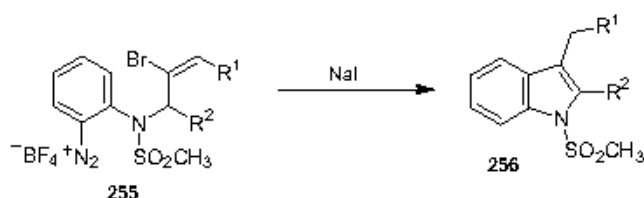
Se ha publicado la ciclación intramolecular de radicales arílicos generados desde sales de diazonio sobre dobles enlaces C=C en *N*-aril-*N*-(2-bromo-2-propenil) sulfonamidas.⁶⁴

⁶¹ (a) Gribble, G. W. *Contemp. Org. Synth.* **1994**, 145. (b) Gribble, G. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **2000**, 1045.

⁶² (a) Inagaga, J.; Ujikawa, O.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1737. Para otros ejemplos de la utilización de yoduro de samario en la preparación de indoles ver: (b) Cabri, W.; Candiani, I.; Colombo, M.; Franzoi, L.; Bedeschi, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 949. (c) Nagashima, T.; Curran, D. P. *Synlett* **1996**, 330.

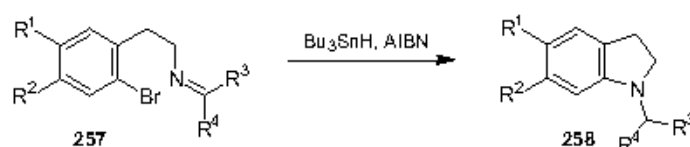
⁶³ (a) Jones, K.; Wilkinson, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1767. (b) Boger, D. L.; Yun, W.; Teegarden, B. R. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2873. (c) Boger, D. L.; Boyce, C. W.; Garbaccio, R. M.; Goldberg, J. A. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 787. (d) Boger, D. L.; Boyce, C. W.; Garbaccio, R. M.; Searcy, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2227.

⁶⁴ (a) Murphy, J. A.; Scott, K. A.; Sinclair, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7295. (b) Murphy, J. A.; Scott, K. A.; Sinclair, R. S.; González-Martin, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **2000**, 2395.



Esquema 4.44. Preparación de indoles mediante ciclación intramolecular de radicales arílicos generados desde sales de diazonio.

Una estrategia diferente para la construcción de indoles consiste en la adición intramolecular de radicales arilo sobre funciones imina. En esta metodología se emplean como sustratos iminas derivadas de 2-bromofenetilamina, y cuando se sitúan grupos estabilizadores de radicales sobre el carbono imínico se obtiene selectivamente el producto de ciclación *5-exo* (adición del radical arilo al átomo de nitrógeno de la función imina) frente al producto *6-endo* (adición del radical arilo sobre el átomo de carbono de la función imina).⁶⁵ Esta metodología también se ha aplicado a imidatos.⁶⁶



Esquema 4.45. Adición intramolecular de radicales arílicos sobre funciones imina.

La síntesis de indoles de Fukuyama consiste en la ciclación radicalaria de 2-alquenilfenilisocianuros por acción de hidruro de tributilestano y AIBN.⁶⁷ El radical $\text{Bu}_3\text{Sn}^\cdot$ derivado del iniciador se adiciona al carbono del grupo isocianuro generando un radical estannoimidoilo intermedio **260**, que evoluciona por adición intramolecular del centro radicalario al doble enlace $\text{C}=\text{C}$ vinílico para formar un anillo de indol. Un tratamiento ácido suave del 2-estannilindol **261** resultante conduce a los indoles **262**, sustituidos en su posición 3. Alternativamente, se pueden obtener indoles 2,3-disustituidos **263** por acoplamiento de Stille de los 2-estannilindoles **261** y haluros orgánicos.⁶⁸ La transformación de 2-vinilfenilisocianuros en

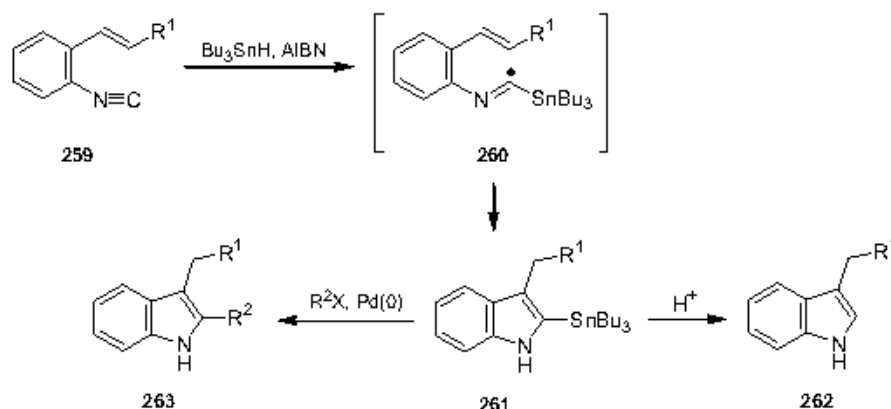
⁶⁵ (a) Takano, S.; Suzuki, M.; Ogasawara, K. *Heterocycles* **1994**, *37*, 149. (b) Jonhston, J. N.; Plotkin, M. A.; Viswanathan, R.; Prabhakaran, E. N. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1009. (c) Viswanathan, R.; Prabhakaran, E. N.; Plotkin, M. A.; Jonhston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 163. (d) Ver referencia 4a.

⁶⁶ (a) McClure, C. K.; Kiessling, A. J.; Link, J. S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7121. (b) Friestad, G. K. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5461.

⁶⁷ Fukuyama, T.; Chen, X.; Peng, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3127.

⁶⁸ Kobayashi, Y.; Fukuyama, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 1043.

indoles también puede llevarse a cabo utilizando tioles como iniciadores de la secuencia radicalaria, en lugar de hidruro de tributilestaño.⁶⁹



Esquema 4.46. Síntesis de indoles de Fukuyama.

Fukuyama ha extendido con éxito esta metodología de síntesis de indoles a 2-alqueniiltiobenzanilidas como sustratos.⁷⁰

4.2.8. Adición intramolecular a cetaniminas de radicales bencílicos generados desde bencil fenil seleniuros: síntesis de 3-(1*H*-indol-2-il)propionitrilos.

El tratamiento de alquil fenil seleniuros con tris(trimetilsilil)silano en presencia de 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN) como iniciador radicalario constituye un método limpio y eficiente para la generación de radicales centrados en carbono.⁴¹

A continuación se describen los resultados obtenidos en el estudio de la reacción de adición intramolecular de radicales bencílicos sobre funciones cetanimina *C,C*-disustituidas, cuando estos radicales se generan desde bencil fenil seleniuros por tratamiento con tris(trimetilsilil)silano en presencia de azoalcanos como AIBN y AIBMe (2,2'-azobisisobutirato de dimetilo).

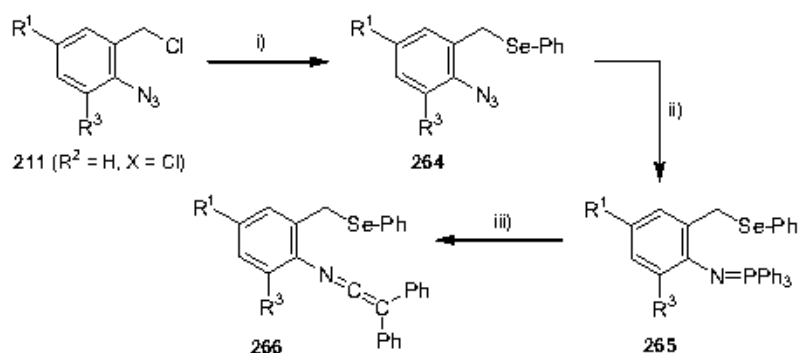
4.2.8.1. A *C,C*-difenil cetaniminas.

Las *C,C*-difenil-*N*-[2-(fenilseleno)metil]fenil cetaniminas **266** se prepararon desde los cloruros de 2-azidobencilo **211** en tres etapas experimentales. El tratamiento de una disolución de diseleniuro de difenilo en etanol anhidro con borohidruro de sodio proporcionó bencenoselenolato de sodio, que reaccionó con los cloruros de 2-azidobencilo **211** para dar los 2-azidobencil fenil seleniuros **264**. La reacción de Staudinger de las azidas **264** con trifenilfosfina rindió los fenil 2-(trifenilfosforanilidenamino)bencil seleniuros **265**. Por su parte, la reacción aza-Wittig de los

⁶⁹ (a) Tokuyama, T.; Watanabe, M.; Hayashi, Y.; Kurokawa, T.; Peng, G.; Fukuyama, T. *Synlett* **2001**, 1403. (b) Ver referencia 3d.

⁷⁰ Tokuyama, H.; Yamashita, T.; Reding, M. T.; Kaburagi, Y.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3791.

compuestos **265** con difenilcetena, en diclorometano a temperatura ambiente, dio lugar a las *C,C*-difeníl ceteniminas **266**. Estas ceteniminas son compuestos estables que se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice.



Esquema 4.47. Preparación de las ceteniminas **266**. *Reactivos y condiciones:* i) $PhSeSePh$, $NaBH_4$, etanol anh., $0^\circ C$, 15 min; después cloruro de 2-azidobencilo **211**, t.a., 3 h. ii) PPh_3 , éter etílico anh., t.a., 6 h. iii) $Ph_2C=C=O$, diclorometano anh., t.a., 30 min.

Tabla 4.6. 2-Azidobencil fenil seleniuros **264**.

compuesto	R^1	R^3	Rdto. (%)
264a	H	H	84
264b	H	CH_3	84
264c	Cl	H	88
264d	CH_3	H	88

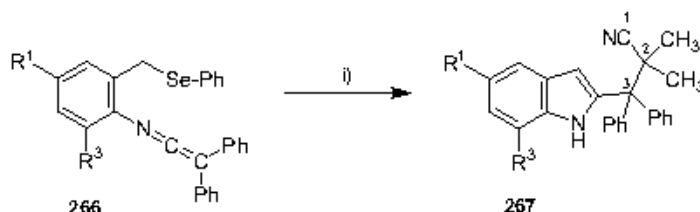
Tabla 4.7. Fenil 2-(trifenilfosforanilidenamino)bencil seleniuros **265**.

compuesto	R^1	R^3	Rdto. (%)
265a	H	H	93
265b	H	CH_3	75
265c	Cl	H	91
265d	CH_3	H	97

Tabla 4.8. *C,C*-Difenil-*N*-[2-(fenilseleno)metil]fenil ceteniminas **266**.

compuesto	R^1	R^3	Rdto. (%)
266a	H	H	78
266b	H	CH_3	74
266c	Cl	H	59
266d	CH_3	H	90

En los primeros experimentos, la ciclación radicalaria de las *C,C*-difeníl ceteniminas **266** se llevó a cabo mediante la adición, en cuatro porciones (método A de la parte experimental),⁷¹ de un exceso de tris(trimetilsilil)silano (3 eq) y una cantidad estequiométrica de AIBN a una disolución 0.01 M de las ceteniminas en benceno anhidro a temperatura de reflujo. Bajo estas condiciones de reacción las ceteniminas **266** se consumieron totalmente, y de las mezclas de reacción finales se pudieron aislar por cromatografía en columna los 3-(1*H*-indol-2-il)propionitrilos **267**, en rendimientos moderados.⁷²



Esquema 4.48. Ciclación radicalaria de las ceteniminas **266**. *Reactivos y condiciones de reacción:* i) Tris(trimetilsilil)silano (3 eq), AIBN (1 eq), benceno anh., reflujo, 24 h.

Seguidamente, se ensayaron variaciones sobre el procedimiento experimental inicialmente empleado para las conversiones **266** → **267**, a fin de optimizar las condiciones de reacción y mejorar los rendimientos en los que se obtenían los 3-(1*H*-indol-2-il)propionitrilos **267**. En estos ensayos se varió tanto el número de equivalentes de tris(trimetilsilil)silano y AIBN añadidos en cada porción a la mezcla de reacción, como el exceso final de tris(trimetilsilil)silano y AIBN empleado (por ejemplo, método B de la parte experimental).⁷³ Estas modificaciones condujeron en todos los casos a resultados similares: se obtuvieron como productos de reacción mayoritarios los compuestos **267** y sus rendimientos no se modificaron sustancialmente.

⁷¹ Método A. Inicio: tris(trimetilsilil)silano (1.5 eq), AIBN (0.2 eq); a las 3 horas: AIBN (0.1 eq); a las 6 horas: tris(trimetilsilil)silano (0.5 eq), AIBN (0.2 eq); a las 9 horas: tris(trimetilsilil)silano (1 eq), AIBN (0.5 eq).

⁷² En las mezclas de reacción que resultan del tratamiento de las ceteniminas **266** con el sistema de reactivos tris(trimetilsilil)silano/AIBN también se detectan mediante cromatografía en placa fina dos productos de reacción minoritarios, que en algunos casos se pudieron aislar, con rendimientos que no excedían del 10%, aunque no fue posible su identificación.

⁷³ Método B. Inicio: tris(trimetilsilil)silano (1.25 eq), AIBN (0.4 eq); a las 3 horas: tris(trimetilsilil)silano (0.25 eq), AIBN (0.4 eq); a las 6 horas: AIBN (0.4 eq).

Tabla 4.9. 3-(1H-indol-2-il)propionitrilos **267a-d**.

compuesto	R ¹	R ³	Rdto. (%)
267a	H	H	40
267b	H	CH ₃	42
267c	Cl	H	45
267d	CH ₃	H	54

La caracterización estructural de los indoles **267** se realizó a partir de sus datos analíticos y espectroscópicos. Sus espectros de IR muestran absorciones intensas a 3358-3460 cm⁻¹ y 2224-2229 cm⁻¹, correspondientes a las vibraciones del N-H indólico y del grupo nitrilo, respectivamente. En sus espectros de RMN de ¹H el protón del NH indólico resuena como un singlete ancho a 7.93-8.01 ppm, y el protón H-C3 del anillo de indol se observa a 6.85-6.91 ppm. Los dos grupos metilo sobre el carbono C2 de la cadena de propionitrilo aparecen como diastereotópicos a desplazamientos químicos muy próximos $\delta = 1.47-1.51$ ppm y $\delta = 1.50-1.55$ ppm. En sus espectros de RMN de ¹³C se observan las señales correspondientes a los átomos de carbono cuaternarios de la cadena de propionitrilo C2 y C3 en torno a 38.5 ppm y 60.0 ppm respectivamente. En estos espectros los dos grupos metilo sobre C2 también aparecen como diastereotópicos a $\delta = 26.1-26.4$ ppm y $\delta = 27.5-27.6$ ppm. Lo mismo ocurre para los dos grupos fenilo unidos a C3.

La diastereotopicidad de los grupos fenilo y metilo sobre la cadena de propionitrilo de los compuestos **267** observada en los espectros de RMN a 25°C desaparece al registrar estos espectros a 40°C, y probablemente tenga su origen en fenómenos de rotación restringida a lo largo del enlace sencillo C2-C3.

La resolución de la estructura cristalina de un monocristal del compuesto **267d** (R¹ = CH₃, R³ = H) mediante difracción de rayos X fue definitiva para el establecimiento inequívoco de su estructura y, por extensión, de la del resto de compuestos **267**. En la estructura cristalina de **267d** los ángulos diedros entre los planos medios definidos por el anillo de indol (la desviación media del plano es 0.0192 Å) y los dos anillos fenilo sobre C3 son 89.4° (C21 a C26) y 80.2° (C31 a C36). El fragmento C-CN muestra una estructura lineal ligeramente distorsionada [C(4)-C(7)-N(2) 174.2(2)°].

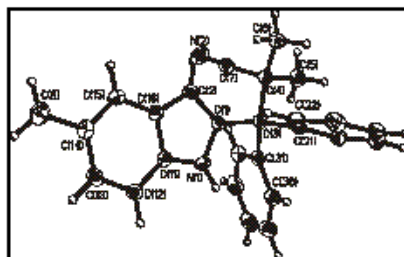


Figura 4.3. Estructura de 3,3-difenil-2,2-dimetil-3-(5-metil-1*H*-indol-2-il)propionitrilo **267d**.

En el cristal, las moléculas de **267d** se asocian a través de enlaces de hidrógeno intermoleculares, entre el protón sobre el nitrógeno indólico de una molécula y el átomo de nitrógeno del grupo ciano de otra, formando cadenas paralelas al eje *x*. La distancia de enlace N-H...N≡C es de 3.067 Å.

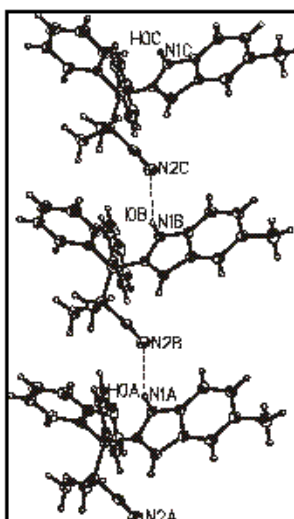
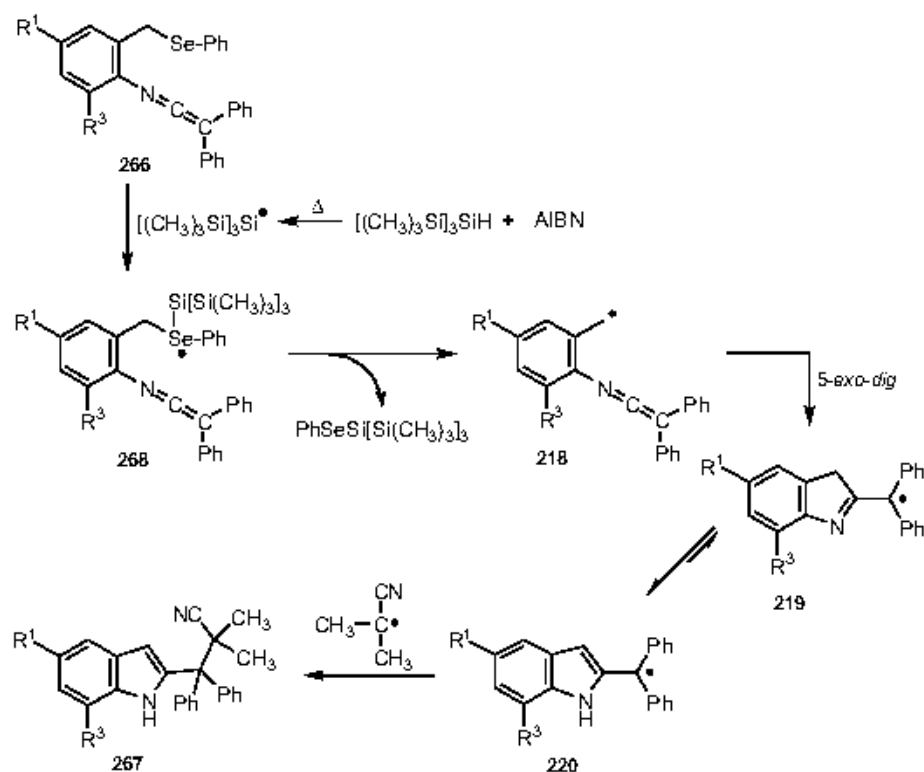


Figura 4.4. Interacciones intermoleculares por puente de hidrógeno en la unidad asimétrica de **267d**.

El mecanismo propuesto para la conversión **266** → **267** se muestra en el esquema 4.49. El radical $[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_3\text{Si}^\bullet$, formado por reacción entre tris(trimetilsilil)silano y AIBN, debe adicionarse al átomo de selenio de las ceteniminas **266** para dar los aductos intermedios **268** que descomponen a $\text{PhSeSi}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_3$ y a los radicales bencílicos esperados **218**, que deben evolucionar mediante una ciclación *5-exo-dig* seguida de una prototropía imina-enamina a los radicales (indol-2-il)(difenil)metilo **220** ($\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{Ph}$). La etapa de ciclación es un proceso favorable debido a la formación de radicales terciarios estables de tipo triarilmetilo. Finalmente, los radicales (indol-2-il)(difenil)metilo **220** ($\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{Ph}$) experimentarían un acoplamiento con el radical 1-ciano-1-metiletilo, proveniente del AIBN, proporcionando los 3-(1*H*-indol-2-il)propionitrilos **267**.



Esquema 4.49. Mecanismo propuesto para la conversión **266** → **267**.

El resultado obtenido en la ciclación radicalaria de las *C,C*-difeníl-*N*-[2-(fenilseleno)metil]fenil ceteniminas **266**, que implica la formación selectiva de los 3-(1*H*-indol-2-il)propionitrilos **267**, puede explicarse si estos procesos están controlados por el Efecto del Radical Persistente, ERP (ver apartado 4.2.8.4), produciéndose el acoplamiento cruzado selectivo de los radicales persistentes⁷⁴ α -(indol-2-il)bencilo **220** con el radical transitorio 1-ciano-1-metiletilo proveniente del AIBN.⁷⁵

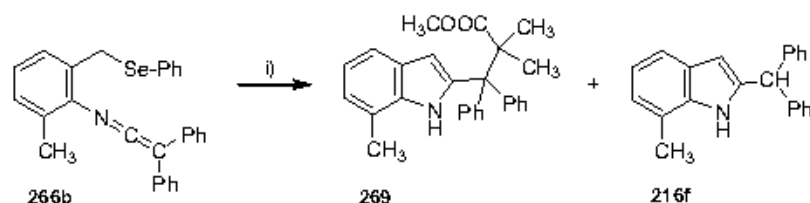
Con el fin de ampliar el potencial sintético de este tipo de reacciones radicalarias controladas por el ERP, se decidió probar la ciclación de las ceteniminas **266** con tris(trimetilsilil)silano y un azoalcano distinto de AIBN. De entre los diferentes azoalcanos accesibles se seleccionó 2,2'-azobisisobutirato de dimetilo (AIBMe), que posee un tiempo de vida media ($t_{1/2}$) en benceno a temperatura de reflujo similar al de AIBN,⁷⁶ y consecuentemente la velocidad de formación del radical 1-metoxicarbonil-1-metiletilo resultante de su descomposición térmica debe ser similar a la velocidad de formación del radical 1-ciano-1-metiletilo procedente de

⁷⁴ Para el artículo en el que se introdujo el concepto de *radical persistente* ver: Griller, D.; Ingold, K. U. *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 13. Los radicales se llaman *persistentes* si sus tiempos de vida en disolución exceden de los tiempos de vida de las especies radicalarias reactivas en varios órdenes de magnitud.

⁷⁵ Para un ejemplo de la captura de un radical persistente por el radical transitorio 1-ciano-1-metiletilo ver: Fukuyama, T.; Uenoyama, Y.; Oguni, S.; Otsuka, N.; Ryu, I. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 854.

⁷⁶ Especificaciones técnicas de Wako Chemical GmbH.

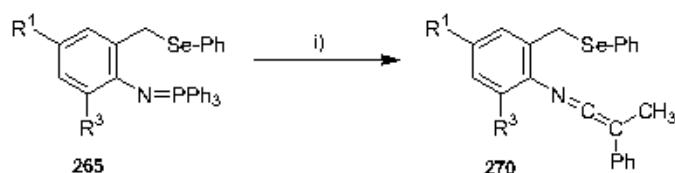
la descomposición de AIBN. De esta manera, la adición gradual de tris(trimetilsilil)silano (3 eq) y AIBMe (1 eq) a una disolución 0.01 M de la cetenimina **266b** en benceno a temperatura de reflujo (método A) proporcionó 3-(7-metil-1*H*-indol-2-il)propanoato de metilo **269** en un 45% de rendimiento. En esta reacción se aisló además la especie reducida 2-difenilmetil-7-metilindol **216f** en un 21% de rendimiento.



Esquema 4.50. Ciclación radicalaria de la cetenimina **266b** con tris(trimetilsilil)silano y AIBMe. *Reactivos y condiciones de reacción:* i) Tris(trimetilsilil)silano (3 eq), AIBMe (1 eq), benceno anh., reflujo, 24 h., (método A).

4.2.8.2. A *C*-fenil-*C*-metil ceteniminas.

Paralelamente, se llevó a cabo la preparación de las *C*-fenil-*C*-metil ceteniminas **270** a partir de los iminotrifetilfosforanos **265** por reacción con fenilmetilcetena.



Esquema 4.51. Preparación de las ceteniminas **270**. *Reactivos y condiciones:* i) $\text{Ph}(\text{CH}_3)\text{C}=\text{C}=\text{O}$, diclorometano anh., t.a., 30 min.

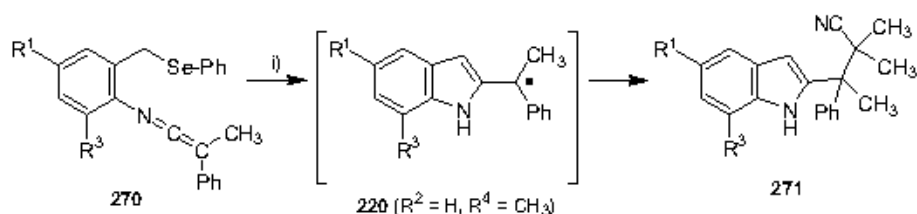
La mayor sensibilidad a la hidrólisis durante el proceso de purificación por cromatografía en columna de estas nuevas ceteniminas, con respecto a las *C,C*-difenil ceteniminas **266**, se tradujo en que estos *C*-fenil-*C*-metil derivados se obtuvieran con rendimientos más bajos.

Tabla 4.10. *C*-Fenil-*C*-metil-*N*-[2-(fenilseleno)metil]fenil ceteniminas **270**.

compuesto	R ¹	R ³	Rdto. (%)
270a	H	H	58
270b	CH ₃	H	57

El tratamiento de las ceteniminas **270** con tris(trimetilsilil)silano en presencia de AIBN debía proporcionar radicales 1-(1*H*-indol-2-il)-1-feniletilo **220** ($R^4 = \text{CH}_3$), con un sustituyente indol-2-ilo, un grupo fenilo y un grupo metilo sobre el centro radicalario. Resultaba interesante estudiar si estos radicales serían lo suficientemente persistentes como para permitir su acoplamiento cruzado selectivo con el radical transitorio 1-ciano-1-metiletilo.

Inicialmente, la ciclación radicalaria de las *C*-fenil-*C*-metil ceteniminas **270** se realizó por adición gradual de 1.5 equivalentes de tris(trimetilsilil)silano y 1.2 equivalentes de AIBN a una disolución 0.01 M de la correspondiente cetenimina en benceno a temperatura de reflujo (método B).⁷³ Bajo estas condiciones de reacción se obtuvieron los productos de reacción esperados, los 3-fenil-3-(1*H*-indol-2-il)-2,2,3-trimetilpropionitrilos **271**, resultantes del acoplamiento entre los radicales persistentes intermedios **220** ($R^2 = \text{H}$, $R^4 = \text{CH}_3$) y el radical 1-ciano-1-metiletilo. Los compuestos **271** se obtuvieron en rendimientos moderados tras ser purificados por cromatografía en columna, y sus datos analíticos y espectroscópicos son esencialmente similares a los de sus análogos **267**.



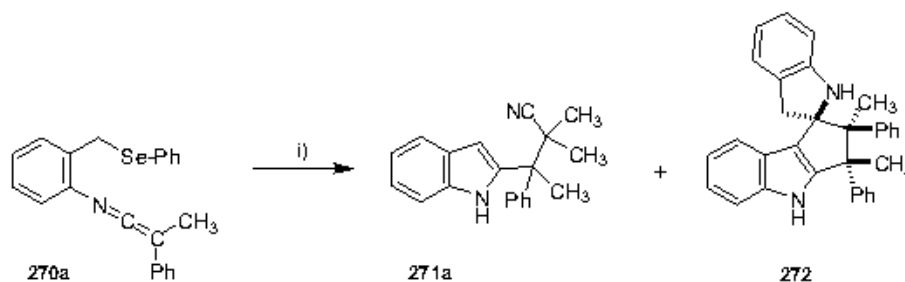
Esquema 4.52. Ciclación radicalaria de las ceteniminas **270**. *Reactivos y condiciones de reacción:* i) Tris(trimetilsilil)silano (1.5 eq), AIBN (1.2 eq), benceno anh., reflujo, 24 h., (método B).

Tabla 4.11. 3-(1*H*-indol-2-il)propionitrilos **271**.

compuesto	R^1	R^3	Rdto. (%)
271a	H	H	43
271b	CH_3	H	59

La ciclación de la cetenimina **270a** se ensayó además bajo las condiciones experimentales del método A.⁷¹ Esta variación condujo a un resultado inesperado, proporcionando la ciclopenta[*b*]indol-1-espiro-2'-indolina **272**⁷⁷ como producto mayoritario de reacción, en un 51% de rendimiento, acompañada del propionitrilo **271a**, que se obtuvo en un 26% de rendimiento.

⁷⁷ La preparación del esqueleto de ciclopenta[*b*]indol-1-espiro-2'-indolina se ha publicado previamente en la literatura científica una sola vez: Tomchin, A. B.; Marysheva, V. V. *Russ J. Org. Chem. (Engl. Transl.)* **1966**, *32*, 1181.



Esquema 4.53. Ciclación radicalaria de la cetenimina **270a**. *Reactivos y condiciones de reacción:* i) Tris(trimetilsilil)silano (3 eq), AIBN (1 eq), benceno anh., reflujo, 24 h., (método A).

La identificación estructural de **272** pudo realizarse a partir de sus datos analíticos y espectroscópicos y, especialmente, mediante la determinación de su estructura por difracción de rayos X. Este análisis reveló la naturaleza espirocíclica del compuesto **272**, un dímero particular del radical indolimetilo **220** ($R^1 = R^2 = R^3 = H$, $R^4 = CH_3$). El diastereoisómero que se muestra es el único presente en los cristales analizados, y debe ser también el único detectado en el espectro de RMN de 1H del crudo de reacción. Consecuentemente, el espirociclo **272** se forma de manera altamente diastereoselectiva, ya que se obtiene uno solo de los cuatro posibles diastereoisómeros.

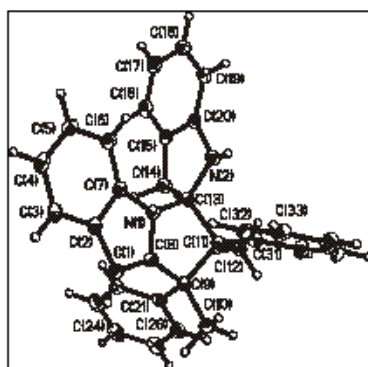
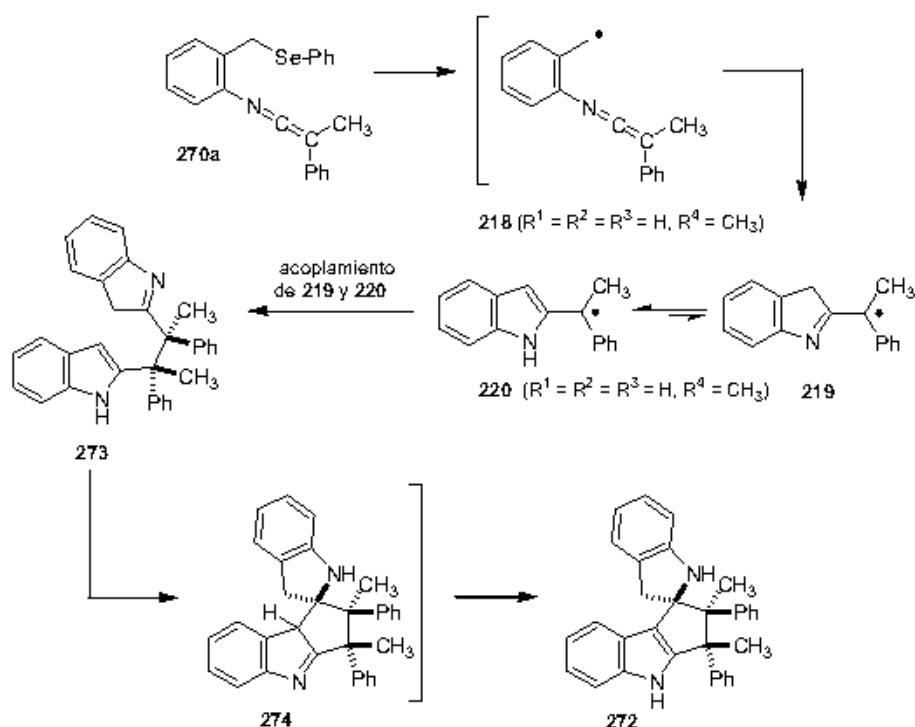


Figura 4.5. Estructura de la ciclopenta[*b*]indol-1-espiro-2'-indolina **272**.

Dejando aparte consideraciones estereoquímicas, el mecanismo propuesto para explicar la conversión **270a** \rightarrow **272** se muestra en el esquema siguiente. El acoplamiento de los radicales **219** ($R^1 = R^2 = R^3 = H$, $R^4 = CH_3$) y **220** ($R^1 = R^2 = R^3 = H$, $R^4 = CH_3$) conduciría a la especie dimérica **273**, un anillo de indol y un anillo de indolenina cuyos respectivos átomos de carbono C2 están unidos por medio de una cadena carbonada de dos eslabones. Seguidamente, el ataque nucleofílico del indol a través de su carbono C3 sobre el carbono imínico C2 del anillo de indolenina proporcionaría el intermedio espirocíclico **274**, que se transformaría en el producto de reacción **272** por un equilibrio protontrópico imina-enamina.

Obviamente, la formación de la especie dimérica **273**, propuesta como intermedio en la formación del compuesto **272**, también podría justificarse mediante una dimerización del radical persistente 1-(1*H*-indol-2-il)-1-feniletilo **220** ($R^1 = R^2 = R^3 = H$, $R^4 = CH_3$) seguida de una prototropía imina-enamina en uno de sus anillos de indol.



Esquema 4.54. Mecanismo propuesto para la formación de **272**.

La formación de la ciclopenta[*b*]indol-1-espiro-2'-indolina **272** cuando la *C*-fenil-*C*-metil cetenimina **270a** se somete a las condiciones de reacción del método A, pero no bajo las condiciones del método B, debe relacionarse con las diferencias entre ambos métodos en cuanto al ritmo de adición de AIBN al medio de reacción. Mientras que en el método B se adicionan 0.8 equivalentes de AIBN en las seis primeras horas de reacción, en el método A esta cantidad decrece hasta 0.3 equivalentes para el mismo tiempo de reacción, disminuyéndose así la concentración de radical 1-ciano-1-metiletilo en el medio y, consecuentemente, la probabilidad de acoplamiento cruzado entre **220** ($R^1 = R^2 = R^3 = H$, $R^4 = CH_3$) y el citado radical para dar el propionitrilo **271a**, a la vez que se favorece la dimerización del radical **220** ($R^1 = R^2 = R^3 = H$, $R^4 = CH_3$) en vía hacia **272**.

4.2.8.3. Radicales persistentes.

Los radicales se llaman *persistentes* si sus tiempos de vida en disolución exceden de los tiempos de vida de las especies radicalarias reactivas en varios órdenes de magnitud.⁷⁴ El radical

trifenilmetilo y sus derivados sustituidos son el prototipo de radicales persistentes carbonados, en los que la disposición de los tres grupos fenilo alrededor del átomo de carbono trivalente dificulta estéricamente sus reacciones con otros radicales (los radicales persistentes centrados en carbono se producen principalmente por factores estéricos y no por factores electrónicos). La preparación, las propiedades y la reactividad de este tipo de radicales persistentes centrados en carbono son bien conocidas.⁷⁸ Sin embargo, los ejemplos de radicales del tipo triarilmetilo en los que el centro radicalario está unido directamente a un anillo heteroaromático son escasos. A este respecto, Tiecco y Zarkadis han publicado, respectivamente, la preparación de varios radicales tienilmetilo⁷⁹ y piridilmetilo,⁸⁰ en los que el centro radicalario está unido a tres átomos de carbono.

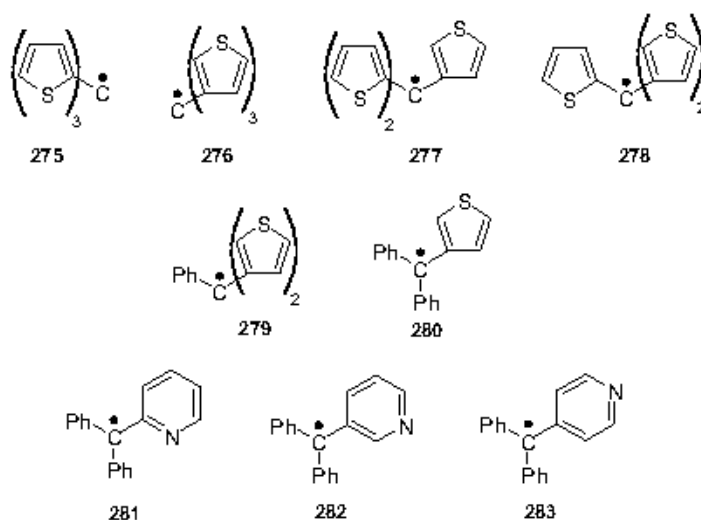


Figura 4.6. Radicales tienilmetilo **275-280** y difenilpiridilmetilo **281-283**.

Katritzky, por su parte, ha publicado la formación de radicales (diaril)(benzotriazol-1-il)metilo,⁸¹ en los que el centro radicalario está conectado al átomo de nitrógeno del sustituyente benzotriazol y a dos átomos de carbono.

⁷⁸ (a) Gomberg, M. *Chem. Rev.* **1925**, *1*, 91. (b) Ballester, M. *Pure Appl. Chem.* **1967**, *15*, 123. (c) Laukamp, H.; Nauta, W. T.; MacLean, C. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 249. (d) Sholle, V. D.; Rozantsev, E. G. *Russ. Chem. Rev.* **1973**, *42*, 1011. (e) McBride, J. M. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2009. (f) Neumann, W. P.; Uzick, W.; Zarkadis, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3762. (g) Neumann, W. P.; Stapel, R. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 2006. (h) Carilla, J.; Fajari, L.; Julià, L.; Riera, J.; Viadel, L. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6529.

⁷⁹ (a) Mangini, A.; Pedulli, G. F.; Tiecco, M. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 4941. (b) Mangini, A.; Pedulli, G. F.; Tiecco, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1969**, *6*, 271.

⁸⁰ Tzerpos, N. I.; Zarkadis, A. K.; Kreher, R. P.; Repas, L.; Lehnig, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1995**, 755.

⁸¹ Katritzky, A. R.; Yang, B.; Dalal, N. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1467.

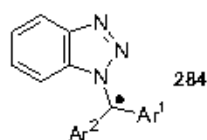


Figura 4.7. Radicales (diaril)(benzotriazol-1-il)metilo.

Los radicales (indol-2-il)metilo **220** ($R^4 = \text{Ph}, \text{Me}$) descritos en esta Memoria, en los que el centro radicalario se encuentra unido al átomo de carbono C2 de un anillo de indol y a dos grupos fenilo o a un grupo fenilo y un grupo metilo, constituyen nuevos ejemplos de radicales terciarios persistentes de tipo heteroarilmetilo.⁸²

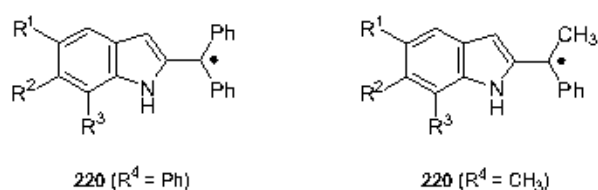


Figura 4.8. Radicales (indol-2-il)metilo **220**.

4.2.8.4. Antecedentes bibliográficos sobre el Efecto del Radical Persistente (ERP).

El Efecto del Radical Persistente⁸³ (ERP) es un principio que explica la formación altamente selectiva del producto de acoplamiento cruzado (R^1-R^2) entre dos radicales R^1 y R^2 , cuando uno de ellos es persistente y el otro transitorio, y ambas especies se forman desde el mismo o diferentes precursores, a velocidades iguales o casi iguales.

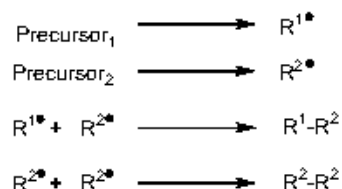
Consideremos un sistema químico donde R^1 es un radical persistente y R^2 es transitorio, y ambos se forman simultáneamente a velocidades iguales. Los radicales transitorios R^2 desaparecen del medio de reacción por acoplamiento mutuo (R^2-R^2) y por acoplamiento cruzado con R^1 (R^1-R^2), mientras que los radicales persistentes R^1 , por definición,⁸⁴ sólo desaparecen por acoplamiento cruzado (R^1-R^2). Por lo tanto, en este sistema químico, en principio, podría esperarse la obtención de R^1-R^2 y R^2-R^2 en la proporción estadística 2:1. Sin embargo, esto ocurre solamente en los primeros estadios de la reacción. A partir de ese momento, cada reacción de acoplamiento entre dos radicales transitorios R^2 se traduce en un incremento relativo de la concentración del radical persistente R^1 , y esta tendencia va en aumento con el transcurso del tiempo. La concentración

⁸² Para un ejemplo de un radical primario de tipo heteroarilmetilo ver: McLellan, J. F.; McNab, H.; Muir, T. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 839.

⁸³ Para una excelente revisión sobre el ERP ver: Fischer, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3581.

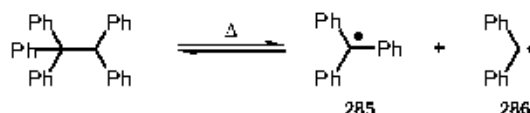
⁸⁴ Ver referencia 83. Los radicales persistentes pueden desaparecer por auto-acoplamiento muy lentamente o por otro tipo de reacciones, pero estos procesos nunca compiten con las reacciones de acoplamiento cruzado con radicales transitorios.

creciente del radical $R^1\cdot$ acelera la reacción de acoplamiento cruzado a expensas de la reacción de auto-acoplamiento de $R^2\cdot$. Este último proceso mencionado, aunque nunca se detiene completamente, cada vez tiene lugar en menor proporción. Consecuentemente, el producto de acoplamiento cruzado R^1-R^2 resulta ser el producto de reacción mayoritario, y de estas reacciones se dice *que están controladas por el efecto del radical persistente*.



Esquema 4.55. Transformaciones involucradas en un proceso gobernado por el ERP.

El primer trabajo publicado en el que se observaron altas selectividades en el acoplamiento cruzado entre radicales persistentes y transitorios se debe a Bachmann y Wiselogle (1936).⁸⁵ Estos autores observaron que el pentafteniletano poseía un tiempo de vida excepcionalmente largo cuando se sometía a calentamiento a 100°C en disolución de 1,2-diclorobenceno. Sin embargo, en presencia de un supresor de radicales, como O_2 , el material de partida se consumía rápidamente, mostrando que bajo las condiciones de reacción aplicadas tiene lugar la generación de radicales. La ruptura homolítica del enlace $Ph_3C-CHPh_2$ conduce a la formación del radical trifenilmetilo **285** (persistente) y del radical difenilmetilo **286** (transitorio). Este último dimeriza en ausencia de O_2 para formar tetrafeniletano, produciéndose como consecuencia un incremento en la concentración de la especie radicalaria persistente **285**, de manera que se favorece el acoplamiento cruzado entre las especies radicalarias **285** y **286** para proporcionar nuevamente pentafteniletano.



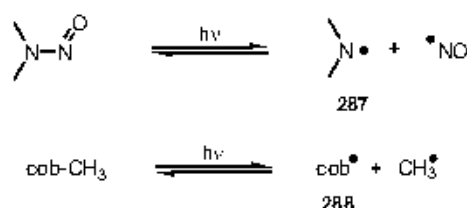
Esquema 4.56. Tratamiento térmico de pentafteniletano.

Más tarde, Huber publicó un artículo en el que describe un tiempo de vida inusualmente largo para la dimetilnitrosamina cuando ésta se irradia con luz ultravioleta.⁸⁶ La irradiación en fase gas de dimetilnitrosamina no condujo a una disminución significativa de la cantidad de material de partida. El radical persistente $ON\cdot$ y el radical transitorio dimetilaminilo **287**, formados por

⁸⁵ Bachmann, W. E.; Wiselogle, F. Y. *J. Org. Chem.* **1936**, *1*, 354.

⁸⁶ Geiger, G.; Huber, J. R. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 989.

homólisis del enlace N-N, experimentan un acoplamiento altamente selectivo para regenerar la nitrosamina de partida. Así, la dimetilnitrosamina exhibe una aparente fotoestabilidad bajo condiciones inertes. Similarmente, la fotolabilidad de metilcobalamina en disolución acuosa se reduce drásticamente en ausencia de inhibidores de radicales libres.⁸⁷



Esquema 4.57. Irradiación de dimetilnitrosamina y de metilcobalamina.

Fischer, conocedor del fenómeno cinético observado en la fotólisis de dimetilnitrosamina y metilcobalamina, estudió en 1986 la cinética de sistemas de reacción sencillos, representativos de los dos casos mencionados, en los que intervienen dos radicales intermedios, donde uno de los radicales es más persistente que el otro y las especies persistente y transitoria se generan a velocidades iguales, llegando a formular un principio general (principio de supresión interna de reacciones rápidas) que explica el alto rendimiento en el producto de acoplamiento cruzado de los dos radicales intermedios.⁸⁸ Pocos años más tarde, Finke acuñó la expresión *Persistent Radical Effect* (PRE) para nombrar este principio.⁸⁹

El efecto del radical persistente se ha utilizado eficazmente para ejercer el control sobre la naturaleza de los productos de reacción en procesos orgánicos radicalarios.⁹⁰

La isomerización térmica (*tert*-butanol, 130°C) de la alcoxiamina **289** es un ejemplo ilustrativo.⁹¹ En este compuesto, la ruptura homolítica reversible del enlace carbono bencilico-oxígeno proporciona el radical transitorio **290** y el radical persistente TEMPO. La recombinación de estos dos radicales lleva a la regeneración del material de partida **289**. Por otra parte, el radical transitorio **290** experimenta una ciclación *5-exo* y una ciclación *6-endo* para formar los radicales primario **291** y secundario **293**, respectivamente. El atrapamiento altamente selectivo de estos dos radicales con TEMPO conduce al aislamiento de los compuestos **292** y **294** como únicos productos de reacción, y previene la obtención de productos de acoplamiento formados por combinación entre los radicales transitorios **290**, **291** y **293**. La formación de las alcoxiaminas **292** y **294** es

⁸⁷ Kräutler, B. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1053.

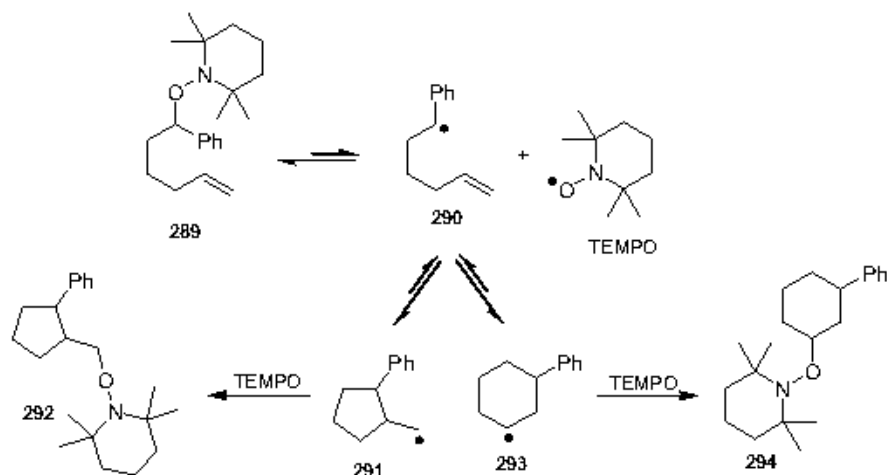
⁸⁸ Fischer, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3925.

⁸⁹ Daikh, B. E.; Finke, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2938.

⁹⁰ Para dos excelentes revisiones sobre la aplicación del ERP en síntesis orgánica ver: (a) Studer, A. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1159. (b) Studer, A. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 267.

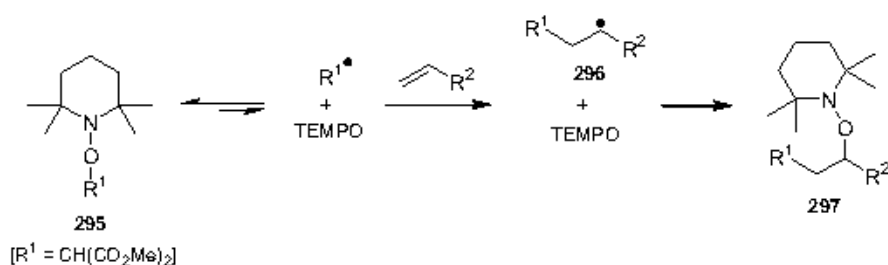
⁹¹ Studer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1108.

irreversible, debido a que su enlace C-O, proveniente del acoplamiento de TEMPO y un radical alquílico primario o secundario, es demasiado fuerte para romperse bajo las condiciones de reacción que se emplean en este proceso.



Esquema 4.58. Ciclación radicalaria utilizando el ERP.

También se ha logrado aplicar con éxito el ERP a reacciones intermoleculares. La ruptura térmica reversible del enlace C-O en la alcoxiamina **295** genera $R^1\cdot$ y TEMPO. La reacción de $R^1\cdot$ con una olefina proporciona el aducto radicalario **296**, que a continuación será atrapado por TEMPO, rindiendo finalmente **297**. Debido a que la generación del radical $R^1\cdot$ es un proceso reversible, este radical posee un tiempo de vida formalmente más largo, lo que resulta especialmente ventajoso en adiciones radicalarias intermoleculares lentas.⁹²

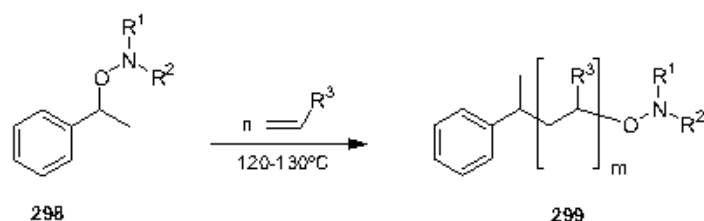


Esquema 4.59. Adiciones radicalarias intermoleculares controladas por el ERP.

Actualmente pueden sintetizarse polímeros bien definidos de muy baja polidispersidad por *polimerizaciones vivas controladas*, también denominadas *polimerizaciones estables de radicales*

⁹² (a) Wetter, C.; Jantos, K.; Woithe, K.; Studer, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2899. (b) Wetter, C.; Studer, A. *Chem. Commun.* **2004**, 174.

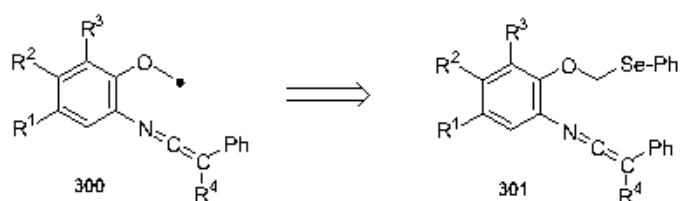
libres. Las polimerizaciones mediadas por nitroxidos pertenecen a esta categoría, y su control se ejerce por medio del ERP. En analogía con las adiciones intermoleculares antes descritas, el control se basa en la formación de una alcoxiamina desde el correspondiente nitroxido y el radical polimérico que está en crecimiento. Así, la concentración de radicales libres permanece muy baja durante todo el proceso de polimerización, asegurando una proporción muy baja de terminación por dimerización o desproporción.⁹³



Esquema 4.60. Polimerizaciones estables de radicales libres mediadas por nitroxidos.

4.2.9. Adición intramolecular a ceteniminas de radicales ariloximetilo: síntesis de 3-(1,4-benzoxazin-3-il)propionitrilos y 2-(1,4-benzoxazin-4-il)propionitrilos.

En el contexto de la generación de radicales carbonados persistentes en los que uno de los sustituyentes sobre el carbono radicalario sea un anillo heterocíclico nitrogenado, y siguiendo con el desarrollo de nuevas reacciones controladas por el ERP, se investigó la ciclación intramolecular de los radicales ariloximetilo **300**. Para generar tales radicales se consideraron como precursores adecuados las *N*-[2-(fenilseleno)metoxi]fenil ceteniminas **301**.



Esquema 4.61. Radicales ariloximetilo **300**.

Los radicales ariloximetilo se pueden generar, en procesos útiles desde el punto de vista sintético, desde ésteres tiohidroxámicos,⁹⁴ bien por fotólisis en presencia de 2-metil-2-propanotiol o bien por tratamiento con hidruro de tributilestaño/AIBN, así como por transferencia electrónica fotoinducida de α -siliil éteres⁹⁵ y de α -estannil éteres⁹⁶ utilizando metanol como disolvente. La

⁹³ Para una excelente revisión sobre polimerizaciones radicalarias estables mediadas por nitroxidos ver: referencia 25b.

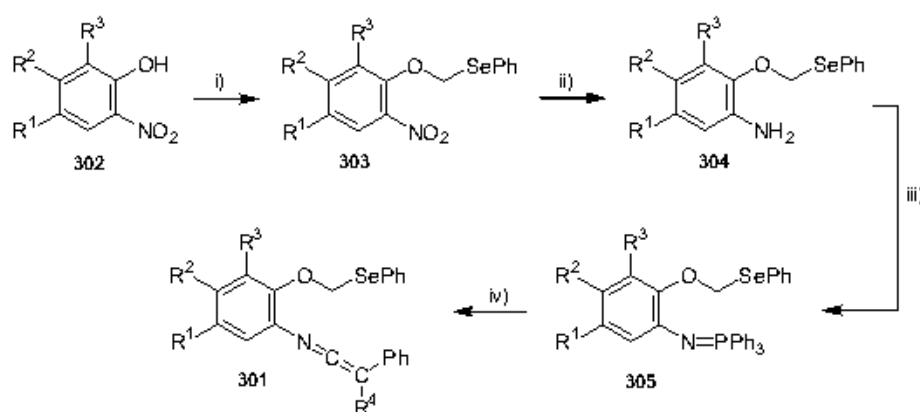
⁹⁴ (a) Walkington, A. J.; Whiting, D. A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4731. (b) Ahmad-Junat, S. A.; Walkington, A. J.; Whiting, D. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1992**, 2313.

⁹⁵ Gutenberger, G.; Steckhan, E.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 660.

función cetenimina presente en los posibles materiales de partida precusores de los radicales ariloximetilo **300** no es compatible con estos métodos de formación de radicales ariloximetilo, ya que en todos ellos se emplea bien un disolvente (metanol) o bien un aditivo (2-metil-2-propanol) nucleofílico que podría adicionarse a la función cetenimina. Así, el estudio de la ciclación de los radicales **300** requirió el desarrollo de una nueva metodología para preparar radicales ariloximetilo.

Zard ha generado radicales iminilo $R^1R^2C=N^*$ desde *O*-(fenilseleno)metil oximas ($R^1R^2C=NOCH_2SePh$) por acción de hidruro de tributilestaño/AIBN, vía un radical intermedio oximetilo ($R^1R^2C=NOCH_2^*$).⁹⁷ Inspirados en esta transformación, razonamos que la reacción de (fenilseleno)metil aril éteres ($ArOCH_2SePh$) con hidruro de tributilestaño/AIBN o tris(trimetilsilil)silano/AIBN debía proporcionar radicales ariloximetilo.

Las *N*-[2-(fenilseleno)metoxi]fenil ceteniminas **301** se prepararon en buenos rendimientos globales (25-58%) desde los 2-nitrofenoles **302**, disponibles comercialmente, en cuatro etapas. La alquilación de los 2-nitrofenoles **302** con clorometil fenil seleniuro,⁹⁸ en disolución de dimetilformamida usando como base carbonato de potasio, rindió los (fenilseleno)metil aril éteres **303**. En la etapa siguiente se llevó a cabo la reducción del grupo nitro presente en los compuestos **303** con hierro en ácido acético y etanol, lo que condujo a las correspondientes anilinas **304**. A los iminotrifetilfosforanos **305** se accedió desde los 2-aminofenil (fenilseleno)metil éteres **304** por reacción de estos con trifetilfosfina, tetracloruro de carbono y trietilamina, en disolución de acetonitrilo. El tratamiento de los (fenilseleno)metil 2-trifenilfosforanilidenaminofenil éteres **305** con fenilmetilcetena o difenilcetena proporcionó las ceteniminas **301**, también compuestos estables que se purificaron por cromatografía en columna.



Esquema 4.62. Preparación de las ceteniminas **301**. *Reactivos y condiciones de reacción:* i) $PhSeCH_2Cl$, K_2CO_3 , dimetilformamida anh., $80^\circ C$, 24 h. ii) Fe, ácido acético/etanol, reflujo, 3 h. iii) PPh_3 , CCl_4 , Et_3N , acetonitrilo anh., t.a., 24 h. iv) $Ph(R^4)C=C=O$, diclorometano anh., t.a., 30 min.

⁹⁶ Mikami, T.; Harada, M.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **1999**, 425.

⁹⁷ Boivin, J.; Fouquet, E.; Schiano, A.-M.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1769.

⁹⁸ Comasseto, J. V.; Ferreira, J. T. B.; Brandt, C. A.; Petragiani, N. *J. Chem. Res. (S)* **1982**, 212.

En las siguientes tablas se recogen los distintos ejemplos preparados de los compuestos 303, 304, 305 y 301, y los rendimientos en que se obtuvieron.

Tabla 4.12. (Fenilseleno)metil 2-nitrofenil éteres 303.

compuesto	R ¹	R ²	R ³	Rdto. (%)
303a	H	H	H	67
303b	CH ₃	H	H	82
303c	CH ₃ O	H	H	71
303d	Cl	H	H	81
303e	H		C ₆ H ₄	42

Tabla 4.13. 2-Aminofenil (fenilseleno)metil éteres 304.

compuesto	R ¹	R ²	R ³	Rdto. (%)
304a	H	H	H	84
304b	CH ₃	H	H	87
304c	CH ₃ O	H	H	87
304d	Cl	H	H	88
304e	H		C ₆ H ₄	88

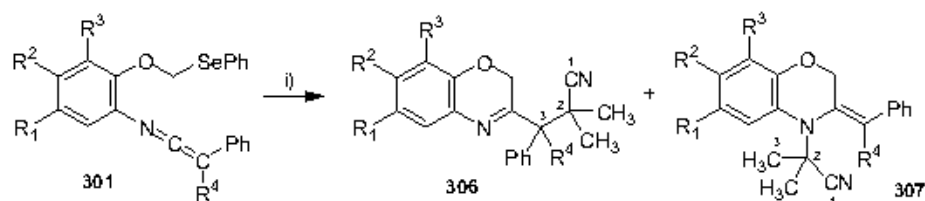
Tabla 4.14. (Fenilseleno)metil 2-trifenilfosforanilidenaminofenil éteres 305.

compuesto	R ¹	R ²	R ³	Rdto. (%)
305a	H	H	H	85
305b	CH ₃	H	H	82
305c	CH ₃ O	H	H	77
305d	Cl	H	H	79
305e	H		C ₆ H ₄	77

Tabla 4.15. N-[2-(fenilseleno)metoxi]fenil ceteniminas 301.

compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ^d	Rdto. (%)
301a	H	H	H	Ph	95
301b	CH ₃	H	H	Ph	99
301c	CH ₃ O	H	H	Ph	99
301d	Cl	H	H	Ph	99
301e	H		C ₆ H ₄	Ph	97
301f	Cl	H	H	CH ₃	90

La ciclación radicalaria de las ceteniminas *C,C*-disustituidas **301** se consiguió por adición, en tres porciones, de un exceso estequiométrico de tris(trimetilsilil)silano (3 eq) y AIBN (1.2 eq) a una disolución 0.015 M de la correspondiente cetenimina en benceno anhidro a temperatura de reflujo. Bajo estas condiciones de reacción experimentales esta ciclación resultó ser una reacción limpia (con excepción de la ciclación de **301c**), de nuevo controlada por el efecto del radical persistente, proporcionando únicamente los 3-(2*H*-1,4-benzoxazin-3-il)-2,2-dimetilpropionitrilos **306** y los 2-(2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-4-il)-2-metilpropionitrilos **307**.



Esquema 4.63. Ciclación radicalaria de las ceteniminas **301**. *Reactivos y condiciones de reacción:* i) Tris(trimetilsilil)silano (3 eq), AIBN (1.2 eq), benceno anh., reflujo, 24 h.

El análisis de los espectros de RMN de ^1H de los crudos de reacción mostró que en la mayoría de los casos la ciclación radicalaria de las ceteniminas **301** condujo a mezclas aproximadamente 1:1 de los propionitrilos **306** y **307**. Las proporciones relativas de los dos productos se calcularon por integración de las señales debidas a los protones de los grupos metilo de la cadena de propionitrilo y a los protones del grupo metileno del anillo de 1,4-benzoxazina.

Cuando se hizo cromatografía en placa fina sobre gel de sílice a las mezclas finales de reacción resultado de tratar las ceteniminas **301** con tris(trimetilsilil)silano/AIBN se observó que los productos de reacción tenían valores de R_f muy próximos, con los múltiples disolventes y mezclas de disolventes que se ensayaron. Así, los compuestos **306** y **307** inicialmente se aislaron como mezclas (**306** + **307**) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando combinaciones de hexanos con éter etílico o acetato de etilo como eluyentes. La realización sucesiva de otras dos cromatografías en columna permitió obtener los 2-(2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-4-il)propionitrilos **307** y los 3-(2*H*-1,4-benzoxazin-3-il)propionitrilos **306d,f** puros, mientras que los 3-(2*H*-1,4-benzoxazin-3-il)propionitrilos **306a-c,e** siempre se obtuvieron conteniendo un alto porcentaje del correspondiente compuesto **307a-c,e**. Cabe mencionar que las relaciones porcentuales de los productos **306d:307d** y **306f:307f** que se infieren de los espectros de RMN de ^1H de los crudos de reacción coinciden, aproximadamente, con las determinadas desde los rendimientos en productos aislados.

Tabla 4.16. 3-(2*H*-1,4-Benzoxazin-3-il)propionitrilos **306** y 2-(2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-4-il)propionitrilos **307**.

compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	306:307 ^a	Rdto. 306+307 (%)
306,307a	H	H	H	Ph	0.7:1	79
306,307b	CH ₃	H	H	Ph	1:1	74
306,307c	CH ₃ O	H	H	Ph	1:1	36
306,307d	Cl	H	H	Ph	0.5:1	82
306,307e	H	C ₆ H ₄		Ph	0.7:1	73
306,307f	Cl	H	H	CH ₃	1.8:1	78

^aProporción relativa extraída de los espectros de RMN de ¹H de los crudos de reacción antes de la etapa de purificación.

La caracterización estructural de los propionitrilos **306** y **307** se realizó en base a sus datos espectroscópicos y de análisis elemental.

Los espectros de IR de los compuestos **306** y **307** muestran la banda de absorción perteneciente al grupo nitrilo en el intervalo 2233-2256 cm⁻¹, con una intensidad media.

En los espectros de RMN de ¹H de los compuestos **307**, destacan a baja frecuencia dos singletes que integran tres protones cada uno, en los intervalos $\delta = 1.29-1.72$ ppm y $\delta = 1.32-1.79$ ppm, y que se atribuyen a los dos grupos metilo de la cadena de propionitrilo. Los protones del carbono metilénico -OCH₂- del anillo de oxazina aparecen como diastereotópicos en forma de dobletes ($\delta = 4.60-5.06$ ppm y $\delta = 4.70-5.17$ ppm), presentando una constante de acoplamiento mutuo de 12 Hz aproximadamente.

Por otro lado, en la región alifática de los espectros de RMN de ¹³C de los productos **307** se observan las dos señales de los grupos metilo de la cadena de propionitrilo en los intervalos de desplazamiento químico $\delta = 27.5-28.1$ y $\delta = 28.7-29.0$ ppm, la señal correspondiente al carbono cuaternario C2 en el rango 56.6-57.1 ppm y la del carbono metilénico -OCH₂- a 64.8-65.6 ppm.

En el compuesto **307f** (R¹ = Cl, R² = R³ = H, R⁴ = CH₃) la señal que corresponde al grupo metilo (R⁴) del doble enlace exocíclico aparece a 2.21 ppm en forma de doblete, con $J = 1.6$ Hz, debido a su acoplamiento con uno de los hidrógenos del metileno -OCH₂- del anillo de oxazina. La realización de un espectro NOESY de este compuesto mostró picos cruzados entre las señales del grupo metilo (R⁴) sobre el doble enlace exocíclico y los dos grupos metilo del sustituyente alquilo sobre el átomo de nitrógeno, probando así la configuración *E* del doble enlace exocíclico.

Adicionalmente, se resolvió mediante difracción de rayos X la estructura cristalina de un monocristal del compuesto **307a** (R¹ = R² = R³ = H, R⁴ = Ph), lo que sirvió para confirmar la estructura de este compuesto y, por extensión, la del resto de sus análogos **307**.

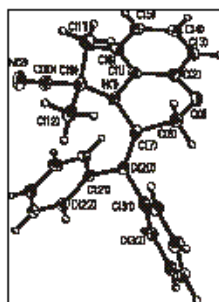


Figura 4.9. Estructura del 2-(2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-4-il)propionitrilo 307a.

En cuanto a la caracterización espectroscópica de los propionitrilos 306 ésta sólo se pudo completar para 306d ($R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{Ph}$) y 306f ($R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{CH}_3$), ya que éstos son los únicos ejemplos que pudieron aislarse puros. Para los demás ejemplos, 306a-c,e, que como ya se ha indicado siempre se obtuvieron conteniendo un porcentaje apreciable del correspondiente propionitrilo 307, únicamente se registraron sus espectros de resonancia magnética nuclear de protón y carbono-13, los cuales sólo pudieron interpretarse parcialmente. Los datos de RMN de ^1H y ^{13}C más significativos de los 3-(2*H*-1,4-benzoxazin-3-il)propionitrilos 306 se recogen, respectivamente, en las tablas 4.17 y 4.18.

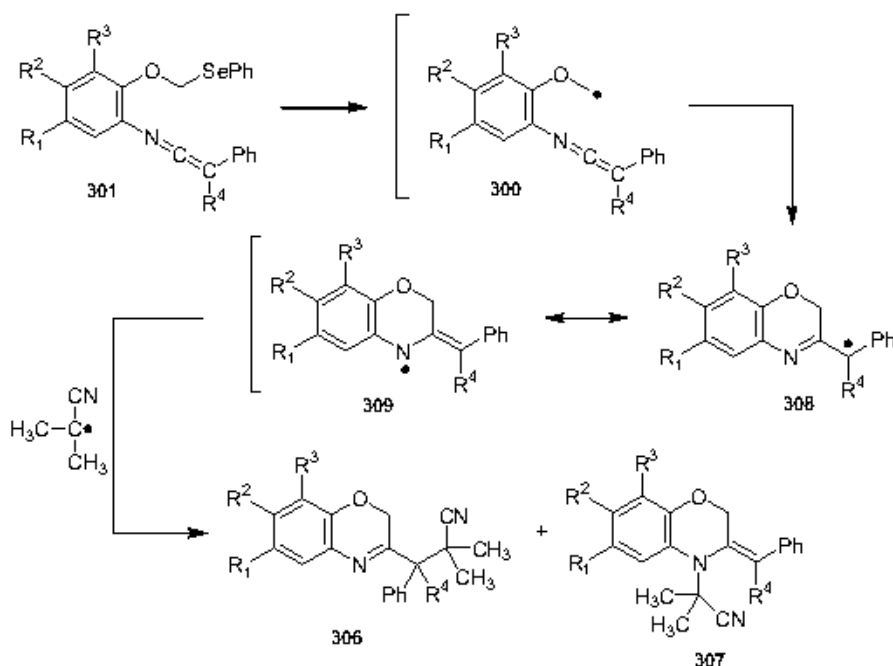
Tabla 4.17. Datos de RMN de ^1H seleccionados para los compuestos 306.

compuesto	δ_{H}				
	$\text{CH}_3\text{-C2}$	$\text{CH}_2\text{-C2}$	C2	OCH_2	
306a	1.27	1.50	3.42	4.27	$J = 14.2 \text{ Hz}$
306b	1.26	1.50	3.37	4.24	$J = 14.3 \text{ Hz}$
306c	1.28	1.51	3.36	4.23	$J = 14.1 \text{ Hz}$
306d	1.23	1.50	3.39	4.28	$J = 13.5 \text{ Hz}$
306e	1.31	1.53	3.54	4.50	$J = 13.6 \text{ Hz}$
306f	1.40	1.53	4.09	4.16	$J = 14.4 \text{ Hz}$

Tabla 4.18. Datos de RMN de ^{13}C seleccionados para los compuestos 306.

compuesto	δ_{C}				
	$\text{CH}_3\text{-C2}$	$\text{CH}_2\text{-C2}$	C2	C3	OCH_2
306a	25.4	25.6	37.4	64.2	63.5
306b	25.3	27.6	37.4	64.2	63.6
306c	25.4	27.6	37.3	64.2	63.7
306d	25.3	27.6	37.3	64.2	63.6
306e	25.4	27.7	37.4	64.2	63.7
306f	24.3	24.4	38.3	53.5	62.7

Una explicación mecanística para la conversión **301** → **306** + **307** se muestra en el esquema 4.64. El radical sililo [(CH₃)₃Si]Si' generado por reacción de tris(trimetilsilil)silano y AIBN debe adicionarse al átomo de selenio de las ceteniminas **301** para dar un aducto intermedio que se fragmentaría generando PhSeSi[Si(CH₃)₃]₃ y los radicales ariloximetilo **300**, los cuales experimentarían ciclación a los radicales terciarios **308** por adición del radical oximetilo sobre el átomo central de la función cetenimina. Seguidamente, los radicales (2*H*-1,4-benzoxazin-3-il)metilo **308** deben experimentar acoplamiento cruzado con el radical 1-ciano-1-metiletilo proveniente de la descomposición térmica de AIBN para dar los propionitrilos **306**. El electrón desapareado de los radicales **308** puede residir parcialmente sobre el átomo de nitrógeno del sustituyente benzoxazina, como contribución de la forma canónica **309**. De esta manera, el acoplamiento radical-radical de **309** con el radical 1-ciano-1-metiletilo presente en el medio de reacción explicaría la formación de los propionitrilos **307**.



Esquema 4.64. Mecanismo propuesto para la transformación **301** → **306** + **307**.

A la luz del resultado de la conversión **301** → **306** + **307**, los radicales (2*H*-1,4-benzoxazin-3-il)metilo **308** parecen ser radicales metilo terciarios persistentes, y sus formas canónicas **309** podrían clasificarse como radicales persistentes cíclicos centrados en nitrógeno.⁹⁹

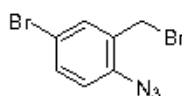
⁹⁹ Para artículos que hacen referencia a radicales persistentes centrados en nitrógeno ver: (a) Roberts, J. R.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3228. (b) Griller, D.; Mendenhall, G. D.; van Hoof, W.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6068. (c) Miura, Y.; Momoki, M.; Fuchikami, T.; Teki, Y.; Itoh, K.; Mizutani, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4300. (d) Nakatsuji, M.; Miura, Y.; Teki, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **2001**, 738.

4.3. PARTE EXPERIMENTAL.

Materiales: Cloruro de 2-azidobencilo **211a**,¹⁰⁰ cloruro de 2-azido-5-clorobencilo **211c**,¹⁰¹ cloruro de 2-azido-5-metilbencilo **211d**,¹⁰² bromuro de 2-azido-4-nitrobencilo **211e**,¹⁰² cloruro de 2-azido-3-metilbencilo **211f**,¹⁰¹ alcohol 2-azidobencílico **225a**,¹⁰³ alcohol 2-azido-5-metilbencílico **225b**,¹⁰⁴ 2,2'-azobisisobutirato de dimetilo (AIBMe),¹⁰⁵ clorometil fenil seleniuro,⁹⁸ fenilmetilcetena¹⁰⁶ y difenilcetena¹⁰⁷ se han preparado según procedimientos descritos en la bibliografía.

4.3.1. Adición intramolecular a ceteniminas de radicales bencílicos generados desde grupos xantato: síntesis de indoles 2-sustituídos.

Preparación de bromuro de 2-azido-5-bromobencilo 211b.



A una disolución del alcohol 2-azidobencílico **225a** (2.98 g, 20 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) se adiciona *N*-bromosuccinimida (3.56 g, 20 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de separar por filtración la succinimida precipitada, el disolvente se elimina a sequedad bajo presión reducida resultando un aceite amarillo, el cual se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando hexanos/acetato de etilo (4:1, v/v) como eluyente para dar alcohol 2-azido-5-bromobencílico (75%).

Una disolución de bromo (0.64 g, 4 mmol) en benceno anhidro (5 ml) se adiciona gota a gota, en unos 30 minutos, a una disolución agitada de trifetilfosfina (1.05 g, 4 mmol) en benceno anhidro (15 ml) a 0°C. Una vez finalizada la adición del bromo, la suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Entonces se adiciona alcohol 2-azido-5-bromobencílico (0.91 g, 4 mmol) y trietilamina (0.41 g, 4 mmol), y la agitación se continua a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de separar el bromuro de trietilamonio mediante filtración el disolvente se elimina bajo presión reducida, y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando hexanos/éter etílico (9:1, v/v) como eluyente.

Bromuro de 2-azido-5-bromobencilo 211b.

Rendimiento: 82%.

¹⁰⁰ Eguchi, S.; Goto, S. *Heterocycl. Commun.* **1994**, *1*, 51.

¹⁰¹ Alajarin, M.; López-Lázaro, A.; Vidal, A.; Berná, J. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2558.

¹⁰² Molina, P.; Alajarin, M.; Vidal, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1687.

¹⁰³ Smolinsky, G. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4106.

¹⁰⁴ Cuevas, J. C.; de Mendoza, J.; Prados, P. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2055.

¹⁰⁵ Bizilj, S.; Kelly, D. P.; Serelis, A. K.; Solomon, D. H.; White, K. E. *Aust. J. Chem.* **1985**, *38*, 1657.

¹⁰⁶ Pracejus, H.; Wallura, G. *J. Prakt. Chem.* **1963**, *19*, 33.

¹⁰⁷ Taylor, E. C.; McKillop, A.; Hawks, G. H. *Org. Synth.* **1973**, *52*, 36.

Aceite incoloro.

Análisis elemental para $C_7H_5Br_2N_3$ (290.94)

Calculado (%): C, 28.90; H, 1.73; N, 4.81.

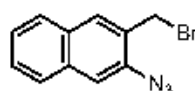
Encontrado (%): C, 28.69; H, 1.55; N, 4.57.

IR (neto) ν : 2125 (vs), 2083 (s), 1482 (vs), 1436 (m), 1302 (s), 1217 (m), 1196 (m), 1102 (s), 893 (w), 874 (w), 811 (s) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 4.38 (s, 2 H), 7.01 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz), 7.44 (dd, 1 H, $J = 8.5, 2.3$ Hz), 7.49 (d, 1 H, $J = 2.3$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 27.1, 117.6 (s), 120.1, 130.8 (s), 132.9, 134.1, 137.8 (s).

Preparación de 3-azido-2-bromometilnaftaleno 211g.



Una disolución de ácido 3-amino-2-naftoico (0.94 g, 5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se adiciona gota a gota, bajo atmósfera de nitrógeno, en aproximadamente 30 minutos, a una disolución agitada de hidruro de aluminio y litio (0.47 g, 12.5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) a 0°C. Posteriormente, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Transcurrido este tiempo la mezcla se enfría en un baño de hielo/agua, se adiciona cuidadosamente agua (20 ml), se basifica con hidróxido de sodio al 10% (20 ml) y se extrae con éter etílico (4 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinan y se secan sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de separar el agente desecante por filtración, se elimina el disolvente bajo presión reducida y el material resultante se tritura con éter etílico frío para dar 3-amino-2-hidroximetilnaftaleno (39%).

Una disolución de nitrito de sodio (0.43 g, 6.25 mmol) en agua (5 ml) se adiciona, gota a gota, a una disolución de 3-amino-2-hidroximetilnaftaleno (0.87 g, 5 mmol) en agua (10 ml) y ácido sulfúrico concentrado (2 ml) a 0°C. La mezcla se agita a esta temperatura durante 30 minutos. Entonces se adiciona lentamente una disolución de azida de sodio (0.57 g, 8.75 mmol) en agua (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas el 3-azido-2-hidroximetilnaftaleno precipitado se filtra, se lava con agua (2 x 20 ml) y se seca a vacío (85%).

Una disolución de bromo (0.64 g, 4 mmol) en benceno anhidro (5 ml) se adiciona gota a gota, en aproximadamente 30 minutos, a una disolución agitada de trifetilfosfina (1.05 g, 4 mmol) en benceno anhidro (15 ml) a 0°C. Una vez finalizada la adición del bromo la suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Entonces se adiciona 3-azido-2-hidroximetilnaftaleno (0.8 g, 4 mmol) y trietilamina (0.41 g, 4 mmol) y la agitación se continua a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de separar el bromuro de trietilamonio mediante filtración el disolvente se elimina bajo presión reducida, y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando hexanos/éter etílico (9:1, v/v) como eluyente.

3-Azido-2-bromometilnaftaleno 211 g.

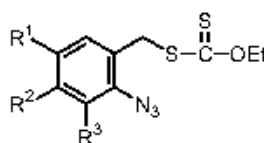
Rendimiento: 68%.

Aceite incoloro.

Análisis elemental para C₁₁H₈BrN₃ (262.11)

Calculado (%): C, 50.41; H, 3.08; N, 16.03.

Encontrado (%): C, 50.17; H, 3.13; N, 16.25.

IR (neto) ν : 2134 (vs), 2113 (vs), 1622 (w), 1594 (m), 1501 (s), 1288 (vs), 1212 (s), 868 (s), 843 (m), 756 (vs) cm⁻¹.**RMN** ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 4.59 (s, 2 H), 7.37-7.53 (m, 3 H), 7.67-7.77 (m, 2 H), 7.81 (s, 1 H).**RMN** ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ : 29.1, 116.0, 126.0, 126.5, 127.6, 127.9, 128.4 (s), 130.8 (s), 130.9, 133.9 (s), 136.7 (s).**Procedimiento general de síntesis de los ditiocarbonatos de S-(2-azidobencilo) y O-etilo 212.**

Una disolución de ditiocarbonato de potasio y *O*-etilo (0.8 g, 5 mmol) en acetona anhidra (20 ml) se adiciona gota a gota a una disolución del correspondiente bromuro de 2-azidobencilo o cloruro de 2-azidobencilo **211** (5 mmol) en el mismo disolvente (15 ml), mientras se agita a temperatura ambiente. Después de 1 hora el bromuro o cloruro de potasio se separa por filtración, el disolvente se elimina bajo presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando hexanos/éter etílico (9:1, v/v) como eluyente.

Ditiocarbonato de S-(2-azidobencilo) y O-etilo 212a.

Rendimiento: 73%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para C₁₀H₁₁N₃OS₂ (253.35)

Calculado (%): C, 47.41; H, 4.38; N, 16.59.

Encontrado (%): C, 47.15; H, 4.24; N, 16.80.

IR (neto) ν : 2121 (vs), 1582 (m), 1491 (s), 1451 (m), 1292 (s), 1218 (vs), 1150 (m), 1112 (s), 1048 (vs), 749 (s) cm⁻¹.**RMN** ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.41 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz), 4.31 (s, 2 H), 4.64 (q, 2 H, *J* = 7.1 Hz), 7.03-7.10 (m, 2 H), 7.23-7.40 (m, 2 H).**RMN** ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 13.8, 35.7, 70.0, 118.2, 124.7, 127.0 (s), 129.1, 131.1, 138.6 (s), 214.0 (s).**Ditiocarbonato de S-(2-azido-5-bromobencilo) y O-etilo 212b.**

Rendimiento: 95%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para C₁₀H₁₀BrN₃OS₂ (332.24)

Calculado (%): C, 36.15; H, 3.03; N, 12.65.

Encontrado (%): C, 36.31; H, 3.07; N, 12.50.

IR (neto) ν : 2127 (vs), 2079 (s), 1299 (vs), 1263 (vs), 1225 (vs), 1119 (s), 1105 (vs), 1051 (vs), 1004 (s), 893 (w), 872 (s), 804 (s), 738 (w) cm^{-1} .

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.43 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz), 4.25 (s, 2 H), 4.65 (q, 2 H, $J = 7.0$ Hz), 7.00 (d, 1 H, $J = 8.4$ Hz), 7.41 (dd, 1 H, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 7.54 (d, 1 H, $J = 2.4$ Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 13.9, 35.2, 70.3, 117.5 (s), 119.8, 129.5 (s), 132.0, 133.9, 137.9 (s), 213.4 (s).

Ditiocarbonato de S-(2-azido-5-clorobencilo) y O-etilo 212c.

Rendimiento: 81%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para C₁₀H₁₀ClN₃OS₂ (287.79)

Calculado (%): C, 41.74; H, 3.50; N, 14.60.

Encontrado (%): C, 41.57; H, 3.39; N, 14.44.

IR (neto) ν : 2128 (vs), 2084 (vs), 1590 (w), 1490 (vs), 1303 (vs), 1219(vs), 1150 (s), 1113 (vs), 1049 (vs), 897 (m), 815 (s) cm^{-1} .

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.43 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz), 4.25 (s, 2 H), 4.65 (q, 2 H, $J = 7.1$ Hz), 7.07 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz), 7.28 (dd, 1 H, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.40 (d, 1 H, $J = 2.4$ Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 13.8, 35.2, 70.4, 119.4, 129.0, 129.1 (s), 129.8 (s), 131.0, 137.3 (s), 213.4 (s).

Ditiocarbonato de S-(2-azido-5-metilbencilo) y O-etilo 212d.

Rendimiento: 88%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para C₁₁H₁₃N₃OS₂ (267.38)

Calculado (%): C, 49.41; H, 4.90; N, 15.72.

Encontrado (%): C, 49.48; H, 4.81; N, 15.55.

IR (neto) ν : 2125 (vs), 2083 (s), 1498 (s), 1297 (s), 1214 (vs), 1146 (m), 1112 (s), 1049 (vs), 808 (m) cm^{-1} .

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.42 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz), 2.29 (s, 3 H), 4.28 (s, 2 H), 4.65 (q, 2 H, $J = 7.2$ Hz), 7.01 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 7.11 (dd, 1 H, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.18 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 13.8, 20.8, 35.8, 70.0, 118.2, 126.7 (s), 129.8, 131.8, 134.6 (s), 135.9 (s), 214.1 (s).

Ditiocarbonato de S-(2-azido-4-nitrobencilo) y O-etilo 212e.

Rendimiento: 71%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para C₁₀H₁₀N₄O₃S₂ (298.35)

Calculado (%): C, 40.26; H, 3.38; N, 18.78.

Encontrado (%): C, 40.08; H, 3.51; N, 18.56.

IR (neto) ν : 2223 (m), 2122 (vs), 1525 (vs), 1347 (vs), 1290 (vs), 1221 (vs), 1149 (s), 1112 (s), 1044 (vs), 1002 (s), 877 (s), 815 (s), 736 (s), 654 (m) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.43 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz), 4.37 (s, 2 H), 4.65 (q, 2 H, $J = 7.1$ Hz), 7.64 (d, 1 H, $J = 8.4$ Hz), 7.93 (dd, 1 H, $J = 8.4, 2.1$ Hz), 8.00 (d, 1 H, $J = 2.1$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 13.8, 35.1, 70.6, 113.2, 119.4, 131.7, 134.7 (s), 140.0 (s), 147.3 (s), 213.0 (s).

Ditiocarbonato de *S*-(2-azido-3-metilbencilo) y *O*-etilo 212f.

Rendimiento: 67%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}_2$ (267.38)

Calculado (%): C, 49.41; H, 4.90; N, 15.72.

Encontrado (%): C, 49.24; H, 4.81; N, 15.57.

IR (neto) ν : 2099 (vs), 1463 (vs), 1434 (s), 1292 (s), 1214 (vs), 1149 (m), 1112 (vs), 1049 (vs), 943 (w), 787 (m), 759 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.42 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz), 2.42 (s, 3 H), 4.39 (s, 2 H), 4.65 (q, 2 H, $J = 7.1$ Hz), 7.00-7.12 (m, 2 H), 7.25 (dd, 1 H, $J = 7.0, 2.0$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 13.8, 18.0, 37.0, 70.1, 125.9, 128.8, 129.5 (s), 131.2, 133.0 (s), 137.0 (s), 213.9 (s).

Ditiocarbonato de *S*-[(3-azido-2-naftil)metilo] y *O*-etilo 212g.

Rendimiento: 91%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}_2$ (303.41)

Calculado (%): C, 55.42; H, 4.32; N, 13.85.

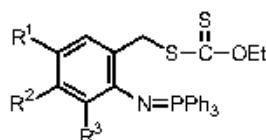
Encontrado (%): C, 55.26; H, 4.17; N, 13.73.

IR (neto) ν : 2107 (vs), 1598 (w), 1464 (s), 1377 (m), 1287 (s), 1219 (vs), 1113 (s), 1052 (vs), 871 (m), 760 (m), 749 (m) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.41 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz), 4.44 (s, 2 H), 4.64 (q, 2 H, $J = 7.1$ Hz), 7.36-7.50 (m, 3 H), 7.66-7.76 (m, 2 H), 7.85 (s, 1 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 13.9, 36.2, 70.1, 115.7, 125.8, 126.4, 126.6 (s), 127.1, 127.7, 130.4, 130.7 (s), 133.4 (s), 136.9 (s), 213.9 (s).

Procedimiento general de síntesis de los ditiocarbonatos de *O*-etilo y *S*-(2-trifenilfosforanilidenaminobencilo) 213.



A una disolución del correspondiente ditiocarbonato de *S*-(2-azidobencilo) y *O*-etilo **212** (5 mmol) en éter etílico anhidro (15 ml) se adiciona trifetilfosfina (1.31 g, 5 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. Entonces el ditiocarbonato de *O*-etilo y *S*-(2-trifenilfosforanilidenaminobencilo) **213** precipitado se aísla por filtración y se seca a vacío.

Estos compuestos se emplearon en la siguiente etapa de reacción sin purificación posterior. Para la obtención de muestras analíticas los compuestos **213** se recrystalizaron de éter etílico.

Ditiocarbonato de *O*-etilo y *S*-(2-trifenilfosforanilidenaminobencilo) **213a**.

Rendimiento: 84%.

Punto de fusión: 121-122°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para C₂₈H₂₆NOPS₂ (487.63)

Calculado (%): C, 68.97; H, 5.37; N, 2.87.

Encontrado (%): C, 68.81; H, 5.25; N, 2.72.

IR (Nújol) ν : 1589 (s), 1436 (vs), 1340 (vs), 1310 (s), 1209 (s), 1107 (vs), 1041 (vs), 998 (s), 847 (w), 745 (s), 718 (vs), 694 (vs) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.41 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz), 4.65 (q, 2 H, $J = 7.1$ Hz), 4.69 (s, 2 H), 6.40 (d, 1 H, $J = 7.9$ Hz), 6.57 (t, 1 H, $J = 7.2$ Hz), 6.80 (td, 1 H, $J = 7.6, 1.5$ Hz), 7.27-7.32 (m, 1 H), 7.38-7.52 (m, 9 H), 7.70-7.80 (m, 6 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 13.9, 39.2, 69.4, 116.8, 120.7 (d, $J = 10.2$ Hz), 128.1, 128.6 (d, $J = 11.9$ Hz), 130.0, 130.1, 130.2 (d, $J = 2.5$ Hz) (s), 130.7 (d, $J = 121.3$ Hz) (s), 131.7 (d, $J = 2.8$ Hz), 132.6 (d, $J = 9.6$ Hz), 150.1 (d, $J = 0.7$ Hz) (s), 217.0 (s).

RMN ³¹P (CDCl₃, H₃PO₄, 121.4 Hz) δ : 3.6.

EM m/e (%): 77 (13), 104 (12), 107 (18), 108 (19), 135 (17), 136 (11), 151 (12), 165 (10), 180 (33), 183 (70), 185 (34), 262 (15), 293 (20), 294 (22), 366 (100), 487 (M⁺, 5).

Ditiocarbonato de *S*-(5-bromo-2-trifenilfosforanilidenaminobencilo) y *O*-etilo **213b**.

Rendimiento: 85%.

Punto de fusión: 123-125°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para C₂₈H₂₅BrNOPS₂ (566.52)

Calculado (%): C, 59.36; H, 4.45; N, 2.47.

Encontrado (%): C, 59.47; H, 4.30; N, 2.42.

IR (Nújol) ν : 1576 (w), 1437 (s), 1244 (m), 1211 (s), 1110 (vs), 1047 (vs), 815 (m), 720 (s), 693 (m) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.46 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz), 4.61 (s, 2 H), 4.68 (q, 2 H, $J = 7.2$ Hz), 6.25 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz), 6.88 (dd, 1 H, $J = 8.6, 2.6$ Hz), 7.41-7.55 (m, 10 H), 7.70-7.77 (m, 6 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 13.9, 38.6, 69.7, 108.4, 121.9 (d, $J = 10.4$ Hz), 128.8 (d, $J = 12.2$ Hz), 130.6 (d, $J = 99.7$ Hz) (s), 130.7, 131.9, 132.6 (d, $J = 9.9$ Hz), 149.3 (s), 216.3 (s).

RMN ³¹P (CDCl₃, H₃PO₄, 121.4 Hz) δ : 4.4.

EM m/e (%): 77 (15), 107 (24), 108 (29), 152 (22), 179 (20), 183 (100), 185 (59), 262 (26), 293 (38), 294 (39), 444 (79), 446 (93), 447 (23), 565 (M⁺, 4), 567 (M⁺ + 2, 5).

Ditiocarbonato de *S*-(5-cloro-2-trifenilfosforanilidenaminobencilo) y *O*-etilo 213c.

Rendimiento: 90%.

Punto de fusión: 139-140°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para C₂₈H₂₅ClNOPS₂ (522.07)

Calculado (%): C, 64.42; H, 4.83; N, 2.68.

Encontrado (%): C, 64.29; H, 4.70; N, 2.58.

IR (Nújol) ν : 1584 (m), 1437 (s), 1348 (vs), 1245 (s), 1211 (vs), 1183 (m), 1114 (vs), 1050 (vs), 876 (w), 816 (m), 721 (s), 693 (s) cm⁻¹.**RMN ¹H** (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.43 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz), 4.60 (s, 2 H), 4.66 (q, 2 H, $J = 7.1$ Hz), 6.28 (dd, 1 H, $J = 8.5, 1.0$ Hz), 6.73 (dd, 1 H, $J = 8.5, 2.7$ Hz), 7.26-7.29 (m, 1 H), 7.37-7.55 (m, 9 H), 7.67-7.77 (m, 6 H).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz) δ : 13.9, 38.6, 69.7, 121.1 (s), 121.2 (d, $J = 13.4$ Hz), 127.7, 128.7 (d, $J = 12.0$ Hz), 129.7 (d, $J = 2.0$ Hz), 130.5 (d, $J = 99.2$ Hz) (s), 131.4 (s), 131.9 (d, $J = 2.6$ Hz), 132.5 (d, $J = 9.7$ Hz), 148.7 (s), 216.3 (s).**RMN ³¹P** (CDCl₃, H₃PO₄, 121.4 Hz) δ : 4.9.**EM m/e** (%): 77 (15), 107 (28), 108 (30), 139 (31), 152 (27), 170 (24), 183 (100), 184 (31), 185 (59), 262 (24), 293 (39), 294 (41), 400 (99), 401 (50), 402 (52), 521 (M⁺, 8), 523 (M⁺ + 2, 3).**Ditiocarbonato de *O*-etilo y *S*-(5-metil-2-trifenilfosforanilidenaminobencilo) 213d.**

Rendimiento: 75%.

Punto de fusión: 104-105°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para C₂₈H₂₈NOPS₂ (501.65)

Calculado (%): C, 69.43; H, 5.62; N, 2.79.

Encontrado (%): C, 69.25; H, 5.60; N, 2.67.

IR (Nújol) ν : 1609 (m), 1438 (vs), 1247 (m), 1197 (vs), 1108 (vs), 1048 (vs), 1026 (s), 999 (m), 857 (w), 814 (m), 717 (s), 696 (s) cm⁻¹.**RMN ¹H** (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.42 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz), 2.16 (s, 3 H), 4.66 (q, 2 H, $J = 7.2$ Hz), 4.67 (s, 2 H), 6.31 (dd, 1 H, $J = 8.0, 1.0$ Hz), 6.61 (dd, 1 H, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.11 (t, 1 H, $J = 2.0$ Hz), 7.37-7.51 (m, 9 H), 7.71-7.78 (m, 6 H).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz) δ : 14.0, 20.5, 39.2, 69.4, 120.5 (d, $J = 9.9$ Hz), 125.9 (s), 128.6 (d, $J = 12.2$ Hz), 129.5 (d, $J = 23.2$ Hz) (s), 130.6, 131.3 (d, $J = 99.7$ Hz) (s), 131.6, 132.6 (d, $J = 9.9$ Hz), 147.4 (s), 217.0 (s).**RMN ³¹P** (CDCl₃, H₃PO₄, 121.4 Hz) δ : 3.2.**EM m/e** (%): 77 (9), 91 (9), 107 (15), 108 (16), 150 (17), 183 (58), 185 (24), 194 (36), 262 (15), 293 (13), 294 (13), 380 (100), 412 (9), 501 (M⁺, 7).**Ditiocarbonato de *O*-etilo y *S*-(4-nitro-2-trifenilfosforanilidenaminobencilo) 213e.**

Rendimiento: 79%.

Punto de fusión: 150-152°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para C₂₈H₂₅N₂O₃PS₂ (532.62)

Calculado (%): C, 63.14; H, 4.73; N, 5.26.

Encontrado (%): C, 63.01; H, 4.60; N, 5.11.

IR (Nújol) ν : 1607 (m), 1560 (w), 1510 (vs), 1341 (vs), 1294 (s), 1217 (vs), 1109 (vs), 1044 (vs), 862 (m), 813 (m), 740 (s), 718 (s), 694 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.42 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz), 4.66 (q, 2 H, $J = 7.1$ Hz), 4.70 (s, 2 H), 7.14 (s, 1 H), 7.39-7.55 (m, 11 H), 7.72-7.83 (m, 6 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 13.9, 38.3, 69.9, 111.4, 113.7 (d, $J = 11.0$ Hz), 129.0 (d, $J = 12.2$ Hz), 129.5 (d, $J = 99.7$ Hz) (s), 129.7 (d, $J = 2.0$ Hz), 132.2 (d, $J = 2.7$ Hz), 132.5 (d, $J = 9.9$ Hz), 137.8 (d, $J = 3.1$ Hz) (s), 148.0 (s), 151.1 (s), 215.9 (s).

RMN ^{31}P (CDCl_3 , H_3PO_4 , 121.4 Hz) δ : 7.5.

EM m/e (%): 77 (19), 107 (27), 108 (49), 150 (24), 152 (24), 183 (92), 184 (30), 185 (50), 261 (28), 262 (49), 293 (37), 294 (39), 365 (49), 411 (100), 443 (35), 532 (M^+ , 6).

Ditiocarbonato de *O*-etilo y *S*-(3-metil-2-trifenilfosforanilidenaminobencilo) 213f.

Rendimiento: 79%.

Punto de fusión: 136-138°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{NOPS}_2$ (501.65)

Calculado (%): C, 69.43; H, 5.62; N, 2.79.

Encontrado (%): C, 69.30; H, 5.50; N, 2.66.

IR (Nújol) ν : 1593 (m), 1435 (vs), 1232 (m), 1207 (vs), 1113 (vs), 1052 (vs), 748 (m), 716 (s), 700 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.33 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz), 1.84 (s, 3 H), 4.23 (s, 2 H), 4.54 (q, 2 H, $J = 7.2$ Hz), 6.63 (td, 1 H, $J = 7.4, 1.8$ Hz), 6.91 (d, 1 H, $J = 7.4$ Hz), 7.08 (d, 1 H, $J = 7.4$ Hz), 7.35-7.51 (m, 9 H), 7.55-7.62 (m, 6 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 13.8, 21.3, 39.4, 69.2, 118.9, 127.9 (d, $J = 1.5$ Hz), 128.4 (d, $J = 12.2$ Hz), 129.3 (d, $J = 9.3$ Hz) (s), 130.0 (d, $J = 2.4$ Hz), 131.4 (d, $J = 2.2$ Hz), 132.3 (d, $J = 9.6$ Hz), 132.5 (d, $J = 97.4$ Hz) (s), 133.2 (d, $J = 4.8$ Hz) (s), 147.6 (s), 215.8 (s).

RMN ^{31}P (CDCl_3 , H_3PO_4 , 121.4 Hz) δ : -2.8.

EM m/e (%): 77 (18), 91 (15), 107 (22), 118 (40), 119 (38), 150 (23), 152 (25), 183 (81), 185 (53), 193 (23), 207 (41), 262 (20), 294 (100), 380 (84), 381 (33), 501 (M^+ , 4).

Ditiocarbonato de *O*-etilo y *S*-(3-trifenilfosforanilidenamino-2-naftilmetilo) 213g.

Rendimiento: 91%.

Análisis elemental para $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{NOPS}_2$ (537.68)

Calculado (%): C, 71.48; H, 5.25; N, 2.60.

Encontrado (%): C, 71.23; H, 5.13; N, 2.47.

IR (Nújol) ν : 1595 (m), 1438 (vs), 1339 (s), 1281 (m), 1213 (m), 1197 (m), 1114 (s), 1051 (s) cm^{-1} .

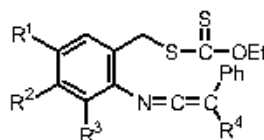
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.43 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz), 4.66 (q, 2 H, $J = 7.0$ Hz), 4.84 (s, 2 H), 6.63 (s, 1 H), 7.06-7.21 (m, 3 H), 7.39-7.52 (m, 9 H), 7.59 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz), 7.76-7.83 (m, 6 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 14.0, 39.3, 69.6, 114.5 (d, $J = 10.3$ Hz), 121.7, 125.3, 127.2 (s), 127.3, 128.5, 128.6, 128.7 (d, $J = 12.2$ Hz), 130.7 (d, $J = 99.7$ Hz) (s), 131.8 (d, $J = 2.3$ Hz), 132.7 (d, $J = 9.8$ Hz), 133.0 (s), 134.8 (s), 148.5 (s), 216.6 (s).

RMN ^{31}P (CDCl_3 , H_3PO_4 , 121.4 Hz) δ : 5.3.

EM m/e (%): 77 (16), 107 (20), 108 (22), 128 (38), 155 (43), 183 (100), 185 (84), 186 (38), 214 (23), 230 (36), 243 (49), 262 (25), 293 (59), 294 (56), 416 (83), 417 (30), 448 (35), 537 (M^+ , 20).

Procedimiento general de síntesis de las ceteniminas 214.



A una disolución del correspondiente ditiocarbonato de *O*-etilo y *S*-(2-trifenilfosforanilidenaminobencilo) **213** (2 mmol) en diclorometano anhidro (25 ml) se adiciona una disolución de fenilmetilcetena (0.26 g, 2 mmol) o difenilcetena (0.39 g, 2 mmol) en el mismo disolvente (2 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos el disolvente se elimina bajo presión reducida, y el material resultante se cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos/éter etílico (9:1, v/v) como eluyente.

Ditiocarbonato de *S*-(2-difeniletetilidenaminobencilo) y *O*-etilo 214a.

Rendimiento: 90%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NOS}_2$ (403.57)

Calculado (%): C, 71.43; H, 5.24; N, 3.47.

Encontrado (%): C, 71.15; H, 5.12; N, 3.25.

IR (neto) ν : 1998 (vs), 1596 (s), 1579 (s), 1491 (s), 1454 (s), 1218 (vs), 1111 (s), 1048 (vs), 760 (vs), 697 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.40 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz), 4.58 (s, 2 H), 4.63 (q, 2 H, $J = 7.1$ Hz), 7.19-7.27 (m, 4 H), 7.34-7.36 (m, 9 H), 7.48 (dd, 1 H, $J = 6.9, 2.1$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 13.9, 36.4, 70.1, 78.1 (s), 123.0, 126.6, 127.9, 128.0, 128.9, 129.0, 130.7, 131.6 (s), 133.8 (s), 139.4 (s), 190.8 (s), 214.0 (s).

Ditiocarbonato de *S*-(5-bromo-2-difeniletetilidenaminobencilo) y *O*-etilo 214b.

Rendimiento: 92%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{BrNOS}_2$ (482.46)

Calculado (%): C, 59.75; H, 4.18; N, 2.90.

Encontrado (%): C, 59.54; H, 4.03; N, 2.79.

IR (neto) ν : 1991 (vs), 1494 (s), 1475 (s), 1464 (s), 1220 (s), 1172 (m), 1112 (s), 1047 (vs), 873 (w), 818 (m), 763 (s), 694 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.45 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz), 4.55 (s, 2 H), 4.68 (q, 2 H, $J = 7.2$ Hz), 7.23-7.30 (m, 2 H), 7.35-7.44 (m, 10 H), 7.67 (d, 1 H, $J = 1.7$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 13.9, 35.8, 70.3, 78.6 (s), 121.1 (s), 124.4, 126.8, 128.0, 129.0, 132.0, 133.4 (s), 133.7, 134.0 (s), 138.5 (s), 192.0 (s), 213.4 (s).

Ditiocarbonato de *S*-(5-cloro-2-difeniletetilidenaminobencilo) y *O*-etilo 214c.

Rendimiento: 92%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClNOS}_2$ (438.01)

Calculado (%): C, 65.81; H, 4.60; N, 3.18.

Encontrado (%): C, 65.65; H, 4.43; N, 3.04.

IR (neto) ν : 1995 (vs), 1599 (s), 1493 (vs), 1478 (vs), 1219 (vs), 1174 (vs), 1113 (vs), 1047 (vs), 899 (s), 822 (s), 761 (vs), 695 (vs), 646 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.43 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz), 4.53 (s, 2 H), 4.65 (q, 2 H, $J = 7.1$ Hz), 7.22-7.41 (m, 12 H), 7.49 (d, 1 H, $J = 1.8$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 13.9, 35.9, 70.3, 78.6 (s), 124.1, 126.8, 127.9, 129.0, 129.1, 130.7, 133.2 (s), 133.4 (s), 133.8 (s), 137.9 (s), 191.9 (s), 213.4 (s).

Ditiocarbonato de *S*-(2-difeniletetilidenamino-5-metilbencilo) y *O*-etilo 214d.

Rendimiento: 94%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NOS}_2$ (417.60)

Calculado (%): C, 71.90; H, 5.55; N, 3.35.

Encontrado (%): C, 71.73; H, 5.40; N, 3.25.

IR (neto) ν : 1998 (vs), 1599 (m), 1492 (vs), 1454 (s), 1213 (vs), 1150 (m), 1110 (s), 1052 (vs), 818 (m), 792 (vs), 695 (vs), 646 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.40 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz), 2.32 (s, 3 H), 4.55 (s, 2 H), 4.64 (q, 2 H, $J = 7.2$ Hz), 7.07 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz), 7.20-7.38 (m, 12 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 13.8, 21.1, 36.4, 70.0, 78.0 (s), 123.0, 126.5, 127.9, 128.9, 129.8, 131.5, 134.0 (s), 136.7 (s), 138.1 (s), 190.2 (s), 214.1 (s).

Ditiocarbonato de *S*-(2-difeniletetilidenamino-4-nitrobencilo) y *O*-etilo 214e.

Rendimiento: 85%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ (448.57)

Calculado (%): C, 64.26; H, 4.49; N, 6.24.

Encontrado (%): C, 64.04; H, 4.32; N, 6.12.

IR (neto) ν : 1997 (vs), 1527 (vs), 1483 (s), 1438 (s), 1348 (vs), 1222 (s), 1195 (s), 1119 (vs), 1047 (vs), 816 (w), 722 (s), 694 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.40 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz), 4.62 (s, 2 H), 4.63 (q, 2 H, $J = 7.2$ Hz), 7.21-7.30 (m, 2 H), 7.34-7.41 (m, 8 H), 7.70 (d, 1 H, $J = 8.4$ Hz), 8.06 (dd, 1 H, $J = 8.4, 2.2$ Hz), 8.15 (d, 1 H, $J = 2.2$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 13.8, 35.9, 70.6, 77.6 (s), 117.5, 122.1, 127.3, 128.2, 129.2, 131.6, 132.8 (s), 139.2 (s), 141.0 (s), 148.1 (s), 194.2 (s), 213.0 (s).

Ditiocarbonato de *S*-(2-difeniletetilidenamino-3-metilbencilo) y *O*-etilo 214f.

Rendimiento: 84%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NOS}_2$ (417.60)

Calculado (%): C, 71.90; H, 5.55; N, 3.35.

Encontrado (%): C, 71.83; H, 5.40; N, 3.22.

IR (neto) ν : 2012 (vs), 1592 (s), 1492 (s), 1463 (s), 1217 (vs), 1176 (s), 1115 (s), 1051 (vs), 762 (s), 699 (s), 648 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.36 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz), 2.24 (s, 3 H), 4.42 (s, 2 H), 4.57 (q, 2 H, $J = 7.1$ Hz), 7.02-7.10 (m, 2 H), 7.17-7.24 (m, 2 H), 7.28-7.35 (m, 9 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 13.8, 19.0, 37.1, 69.9, 73.6 (s), 126.2, 126.5, 128.0, 128.6, 128.9, 129.3 (s), 130.8, 131.9 (s), 134.3 (s), 138.3 (s), 187.1 (s), 213.2 (s).

Ditiocarbonato de *S*-(3-difeniletetilidenamino-2-naftilmetilo) y *O*-etilo 214g.

Rendimiento: 79%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{NOS}_2$ (453.63)

Calculado (%): C, 74.13; H, 5.11; N, 3.09.

Encontrado (%): C, 73.94; H, 5.00; N, 3.01.

IR (neto) ν : 1997 (vs), 1595 (s), 1495 (s), 1461 (s), 1436 (s), 1196 (vs), 1119 (vs), 1047 (vs), 883 (m), 748 (s), 724 (s), 694 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.45 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz), 4.68 (q, 2 H, $J = 7.2$ Hz), 4.75 (s, 2 H), 7.26-7.32 (m, 2 H), 7.38-7.50 (m, 10 H), 7.77-7.83 (m, 3 H), 7.99 (s, 1 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 13.8, 37.0, 70.0, 78.0 (s), 120.8, 126.6, 126.8, 127.5, 127.6, 127.9, 128.9, 129.8 (s), 130.0, 132.4 (s), 133.3 (s), 133.8 (s), 137.4 (s), 190.9 (s), 213.8 (s).

Ditiocarbonato de *O*-etilo y *S*-(2-fenil-2-metiletetilidenaminobencilo) 214h.

Rendimiento: 68%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NOS}_2$ (341.50)

Calculado (%): C, 66.83; H, 5.61; N, 4.10.

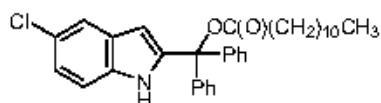
Encontrado (%): C, 66.71; H, 5.50; N, 4.03.

IR (neto) ν : 2003 (vs), 1598 (m), 1582 (m), 1490 (s), 1253 (s), 1219 (vs), 1112 (s), 1048 (vs), 757 (s), 692 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.43 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz), 2.13 (s, 3 H), 4.60 (s, 2 H), 4.66 (q, 2 H, $J = 7.2$ Hz), 7.08-7.15 (m, 1 H), 7.18-7.27 (m, 5 H), 7.29-7.36 (m, 2 H), 7.47 (d, 1 H, $J = 7.2$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 12.3, 13.9, 36.5, 67.5 (s), 70.1, 122.8, 124.6, 125.3, 127.4, 128.8, 129.0, 130.9, 131.2 (s), 135.3 (s), 140.4 (s), 194.6 (s).

Preparación de 5-cloro-2-(α -dodecanoiloxi- α,α -difenil)metilindol 215.



Una disolución de la cetenimina **214c** (0.26 g, 0.6 mmol) en ciclohexano anhidro (60 ml) se calienta a temperatura de reflujo, bajo atmósfera de nitrógeno, y se adiciona peróxido de lauroilo (0.36 g, 0.9 mmol) en fracciones de 0.1 mmol cada 3 horas. Después de 3 horas desde la última adición el disolvente se elimina bajo presión reducida y el crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando hexanos/éter etílico (7:3, v/v) como eluyente.

Después de eliminar el disolvente de la cromatografía en columna bajo presión reducida el aceite viscoso que resulta se seca, a temperatura ambiente, bajo alto vacío durante 12 horas, y se usa como tal para su caracterización.

5-Cloro-2-(α -dodecanoiloxi- α,α -difenil)metilindol 215.

Rendimiento: 38%.

Aceite incoloro.

Análisis elemental para $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{ClNO}_2$ (516.12)

Calculado (%): C, 76.79; H, 7.42; N, 2.71.

Encontrado (%): C, 76.93; H, 5.20; N, 2.61.

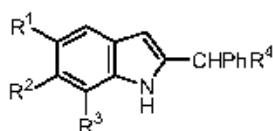
IR (neto) ν : 3438 (vs), 1706 (vs), 1467 (s), 1445 (vs), 1312 (s), 1142 (m), 1061 (m), 919 (w), 872 (w), 800 (m), 761 (s), 702 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0.88 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz), 1.21-1.26 (m, 16 H), 1.52-1.57 (m, 2 H), 2.31 (t, 2 H, $J = 7.4$ Hz), 6.04 (d, 1 H, $J = 1.4$ Hz), 7.09 (dd, 1 H, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 7.15 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz), 7.28-7.33 (m, 10 H), 7.46 (d, 1 H, $J = 1.4$ Hz), 8.49 (s ancho, 1 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 14.2, 22.8, 24.8, 29.1, 29.3, 29.4, 29.5, 29.7, 32.0, 34.0, 43.5, 79.0 (s), 102.8, 112.1, 120.2, 122.6, 125.6 (s), 127.2, 128.0, 128.3, 129.0 (s), 134.4 (s), 144.3 (s), 145.0 (s), 179.3 (s).

EM m/e (%): 314 (100), 516 (M^+ , 12), 518 ($\text{M}^+ + 2$, 9).

Procedimiento general para la síntesis de los indoles 216.



Una disolución de la correspondiente cetenimina **214** (0.6 mmol) en clorobenceno anhidro (60 ml) se calienta a temperatura de reflujo, bajo atmósfera de nitrógeno, y se adiciona peróxido de *tert*-butilo (0.1 g, 0.72 mmol) en fracciones de 0.12 mmol cada 4 horas. Después de 4 horas desde la última adición el clorobenceno se elimina bajo presión reducida y el crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna, empleando hexanos/éter etílico (9:1, v/v) como eluyente.

Después de eliminar el disolvente de cromatografía bajo presión reducida el sólido que resulta se tritura, se seca a temperatura ambiente bajo alto vacío durante 12 horas, y se usa como tal para su caracterización. Los compuestos **216** se guardan en una atmósfera de nitrógeno para evitar su oxidación por el aire.

2-Difenilmetilindol **216a**.

Rendimiento: 50%.

Análisis elemental para $C_{21}H_{17}N$ (283.37)

Calculado (%): C, 89.01; H, 6.05; N, 4.94.

Encontrado (%): C, 89.29; H, 5.92; N, 4.79.

IR (Nújol) ν : 3400 (s), 1601 (w), 1585 (w), 1290 (m), 1078 (w), 1031 (w), 749 (s), 700 (vs) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 5.54 (s, 1 H), 6.06 (d, 1 H, $J = 1.0$ Hz), 7.00-7.34 (m, 13 H), 7.48 (d, 1 H, $J = 6.8$ Hz), 7.71 (s ancho, 1 H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 51.1, 102.9, 110.7, 119.8, 120.3, 121.6, 127.0, 128.4 (s), 128.7, 129.1, 136.3 (s), 140.9 (s), 142.1 (s).

EM m/e (%): 77 (15), 165 (26), 178 (26), 204 (65), 206 (84), 207 (16), 283 (M^+ , 100).

5-Bromo-2-difenilmetilindol **216b**.

Rendimiento: 24%.

Análisis elemental para $C_{21}H_{16}BrN$ (362.27)

Calculado (%): C, 69.63; H, 4.45; N, 3.87.

Encontrado (%): C, 69.51; H, 4.25; N, 3.74.

IR (Nújol) ν : 3300 (s), 1615 (m), 1600 (m), 1279 (s), 1050 (m), 742 (m), 703 (vs) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 5.55 (s, 1 H), 6.03 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz), 7.06 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz), 7.16-7.36 (m, 10 H), 7.60 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz), 7.82 (s ancho, 1 H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 51.1, 102.4, 112.1, 113.0 (s), 122.8, 124.4, 127.2, 128.8, 129.0, 130.2 (s), 134.9 (s), 141.8 (s), 142.3 (s).

EM m/e (%): 139 (20), 165 (51), 167 (56), 203 (100), 205 (42), 282 (64), 284 (71), 286 (76), 361 (M^+ , 87), 363 ($M^+ + 2$, 99).

5-Cloro-2-difenilmetilindol **216c**.

Rendimiento: 60%.

Análisis elemental para $C_{21}H_{16}ClN$ (317.82)

Calculado (%): C, 79.36; H, 5.07; N, 4.41.

Encontrado (%): C, 79.15; H, 5.01; N, 4.23.

IR (Nújol) ν : 3417 (s), 1600 (m), 1575 (m), 1309 (s), 1218 (m), 1137 (w), 1061 (m), 919 (m), 867 (m), 796 (s), 748 (vs), 701 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 5.50 (s, 1 H), 6.00 (d, 1 H, $J = 1.2$ Hz), 7.03 (d, 2 H, $J = 1.2$ Hz), 7.14-7.34 (m, 10 H), 7.42 (s, 1 H), 7.74 (s ancho, 1 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 51.0, 102.5, 111.6, 119.6, 121.8, 125.3 (s), 127.1, 128.7, 129.0, 129.4 (s), 134.5 (s), 141.8 (s), 142.4 (s).

EM m/e (%): 51 (30), 77 (22), 102 (26), 165 (52), 203 (82), 205 (60), 240 (100), 242 (21), 282 (32), 317 (M^+ , 82), 319 ($\text{M}^+ + 2$, 20).

2-Difenilmetil-5-metilindol 216d.

Rendimiento: 47%.

Análisis elemental para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}$ (297.40)

Calculado (%): C, 88.85; H, 6.44; N, 4.71.

Encontrado (%): C, 88.72; H, 6.40; N, 4.79.

IR (Nújol) ν : 3408 (s), 1600 (m), 1589 (m), 1311 (m), 1291 (m), 1219 (w), 1157 (w), 1030 (w), 802 (m), 747 (m), 701 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.40 (s, 3 H), 5.55 (s, 1 H), 6.07 (s, 1 H), 6.93 (d, 1 H, $J = 8.2$ Hz), 7.09 (d, 1 H, $J = 8.2$ Hz), 7.18-7.32 (m, 11 H), 7.65 (s ancho, 1 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 21.5, 51.2, 102.4, 110.3, 120.0, 123.2, 127.0, 128.7, 129.1, 134.6 (s), 140.9 (s), 142.3 (s).

EM m/e (%): 57 (32), 82 (40), 149 (36), 164 (44), 203 (63), 205 (31), 218 (34), 220 (95), 282 (49), 297 (M^+ , 100).

2-Difenilmetil-6-nitroindol 216e.

Rendimiento: 64%.

Análisis elemental para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (328.37)

Calculado (%): C, 76.81; H, 4.91; N, 8.53.

Encontrado (%): C, 76.70; H, 4.96; N, 8.80.

IR (Nújol) ν : 3398 (s), 1592 (s), 1537 (s), 1505 (vs), 1337 (vs), 1072 (s), 880 (w), 827 (m), 781 (m), 749 (s), 701 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 5.62 (s, 1 H), 6.20 (d, 1 H, $J = 0.9$ Hz), 7.17-7.35 (m, 10 H), 7.47 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 7.93 (dd, 1 H, $J = 8.8, 1.8$ Hz), 8.15 (d, 1 H, $J = 1.8$ Hz), 8.46 (s ancho, 1 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 51.2, 103.7, 107.7, 115.5, 119.9, 127.4, 128.9, 129.0, 133.4 (s), 134.7 (s), 141.2 (s), 142.9 (s), 147.6 (s).

EM m/e (%): 165 (41), 176 (18), 193 (15), 204 (99), 251 (82), 280 (23), 281 (22), 282 (20), 328 (M^+ , 100).

2-Difenilmetil-7-metilindol 216f.

Rendimiento: 60%.

Análisis elemental para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}$ (297.40)

Calculado (%): C, 88.85; H, 6.44; N, 4.71.

Encontrado (%): C, 88.64; H, 6.50; N, 4.85.

IR (Nújol) ν : 3438 (s), 1600 (m), 1554 (m), 1298 (s), 1254 (m), 1081 (w), 1032 (m), 796 (s), 748 (vs), 700 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.34 (s, 3 H), 5.57 (s, 1 H), 6.06 (d, 1 H, $J = 1.2$ Hz), 6.92-7.01 (m, 2 H), 7.21-7.35 (m, 11 H), 7.75 (s ancho, 1 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 16.7, 51.1, 103.6, 118.0, 119.8 (s), 120.0, 122.3, 127.0, 127.9 (s), 128.6, 129.1, 135.9 (s), 140.5 (s), 142.2 (s).

EM m/e (%): 77 (17), 139 (16), 165 (33), 204 (58), 205 (22), 217 (16), 218 (35), 220 (79), 221 (33), 282 (25), 295 (20), 297 (M^+ , 100).

2-Difenilmetilbenzo[f]indol 216g.

Rendimiento: 52%.

Análisis elemental para $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}$ (333.43)

Calculado (%): C, 90.06; H, 5.74; N, 4.20.

Encontrado (%): C, 90.21; H, 5.60; N, 4.17.

IR (Nújol) ν : 3411 (s), 1600 (w), 1584 (w), 1279 (m), 1268 (m), 861 (m), 744 (s), 698 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 5.59 (s, 1 H), 6.19 (d, 1 H, $J = 0.9$ Hz), 7.21-7.36 (m, 12 H), 7.57 (s, 1 H), 7.69 (s ancho, 1 H), 7.80 (dd, 1 H, $J = 7.0, 2.2$ Hz), 7.88 (dd, 1 H, $J = 7.0, 2.2$ Hz), 7.96 (s, 1 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 51.4, 102.3, 105.8, 117.5, 122.6, 123.6, 127.2, 127.3, 128.1, 128.7, 129.1, 130.3 (s), 131.0 (s), 137.3 (s), 141.8 (s), 145.2 (s).

EM m/e (%): 57 (20), 105 (31), 127 (20), 149 (29), 164 (34), 167 (20), 254 (38), 256 (66), 333 (M^+ , 100).

2-(1-Feniletil)indol 216h.

Rendimiento: 44%.

Análisis elemental para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}$ (221.30)

Calculado (%): C, 86.84; H, 6.83; N, 6.33.

Encontrado (%): C, 86.69; H, 6.90; N, 6.40.

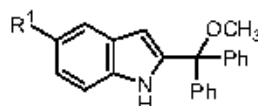
IR (Nújol) ν : 3409 (vs), 1618 (m), 1601 (m), 1299 (s), 1153 (m), 1031 (m), 792 (m), 750 (s), 704 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.71 (d, 3 H, $J = 7.2$ Hz), 4.29 (q, 1 H, $J = 7.2$ Hz), 6.42 (s, 1 H), 7.03-7.13 (m, 2 H), 7.19-7.41 (m, 6 H), 7.57 (dd, 1 H, $J = 6.6, 2.4$ Hz), 7.67 (s ancho, 1 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 21.3, 39.2, 99.6, 110.5, 119.7, 120.2, 121.4, 126.9, 127.7, 128.5 (s), 128.8, 136.2 (s), 143.1 (s), 144.6 (s).

EM m/e (%): 91 (23), 103 (24), 105 (26), 149 (11), 178 (10), 204 (43), 206 (68), 207 (19), 218 (20), 220 (100), 221 (M^+ , 69).

Procedimiento general de síntesis de 2-(α,α -difenil- α -metoxi)metilindoles 217.



Una disolución de la correspondiente cetenimina **214** (0.6 mmol) en una mezcla de metanol anhidro y 1,2-dicloroetano anhidro (1:3, v/v) (60 ml) se calienta a temperatura de reflujo, bajo atmósfera de nitrógeno, y se adiciona peróxido de lauroilo (0.1 g, 0.72 mmol) en fracciones de 0.12 mmol cada 4 horas. Después de 4 horas desde la última adición el disolvente se elimina bajo presión reducida, y el crudo de reacción se cromatografía sobre gel de sílice empleando hexanos/éter etílico (9:1, v/v) como eluyente.

5-Cloro-2-(α,α -difeníl- α -metoxi)metilindol **217c**.

Rendimiento: 43%.

Punto de fusión: 120-122°C. Prismas incoloros (*n*-hexano).

Análisis elemental para C₂₂H₁₈ClNO (347.84)

Calculado (%): C, 75.96; H, 5.21; N, 4.03.

Encontrado (%): C, 76.28; H, 5.37; N, 4.13.

IR (Nújol) ν : 3430 (s), 1450 (s), 1307 (m), 1255 (w), 1140 (m), 1065 (s), 1050 (m), 804 (s), 711 (s) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 3.13 (s, 3 H), 6.48 (s, 1 H), 7.07-7.36 (m, 8 H), 7.51-7.54 (m, 5 H), 8.17 (s ancho, 1 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 52.4, 83.8 (s), 104.5, 112.0, 120.1, 122.6, 125.5 (s), 127.6, 127.8, 128.2, 128.9 (s), 134.2 (s), 141.2 (s), 142.7 (s).

EM m/e (%): 77 (11), 105 (12), 238 (13), 278 (12), 280 (93), 314 (21), 315 (100), 316 (76), 317 (45), 318 (24), 347 (M⁺, 35), 349 (M⁺ + 2, 12).

2-(α,α -Difeníl- α -metoxi)metil-5-metilindol **217d**.

Rendimiento: 34%.

Punto de fusión: 89-91°C. Prismas incoloros (*n*-hexano).

Análisis elemental para C₂₃H₂₁NO (327.42)

Calculado (%): C, 84.37; H, 6.46; N, 4.28.

Encontrado (%): C, 84.66; H, 6.24; N, 4.09.

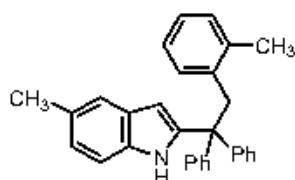
IR (Nújol) ν : 3454 (vs), 1663 (m), 1603 (m), 1450 (vs), 1313 (vs), 1295 (s), 1224 (s), 1153 (s), 1075 (vs), 909 (s), 795 (s), 737 (vs) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 2.43 (s, 3H), 3.14 (s, 3 H), 6.48 (d, 1 H, *J* = 1.5 Hz), 6.99 (dd, 1 H, *J* = 8.3, 1.3 Hz), 7.15-7.36 (m, 8 H), 7.52-7.57 (m, 4 H), 7.98 (s ancho, 1 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 21.5, 52.3, 83.9 (s), 104.9, 110.7, 120.4, 124.0, 127.4, 127.7, 128.0 (s), 128.1, 129.1 (s), 134.3 (s), 139.4 (s), 143.3 (s).

EM m/e (%): 77 (25), 105 (41), 165 (40), 204 (26), 280 (64), 298 (10), 314 (16), 327 (M⁺, 38).

Preparación de 2-[1,1-difeníl-2-(2-metilfenil)etil]-5-metilindol **224**.



El indol **224** se obtiene por reacción de la cetenimina **214d** con peróxido de *tert*-butilo bajo condiciones de reacción similares a las empleadas en la preparación de los indoles **216** pero usando *ortho*-xileno anhidro como disolvente.

2-[1,1-Difenil-2-(2-metilfenil)etil-5-metilindol **224**.

Rendimiento: 52%.

Análisis elemental para $C_{30}H_{27}N$ (401.55)

Calculado (%): C, 89.73; H, 6.78; N, 3.49.

Encontrado (%): C, 89.75; H, 6.59; N, 3.40.

IR (Nújol) ν : 3454 (s), 1600 (s), 1446 (vs), 1409 (s), 1313 (s), 1290 (s), 1265 (s), 1037 (m), 872 (w), 797 (s), 741 (vs), 704 (vs) cm^{-1} .

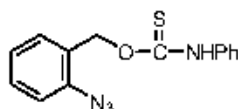
RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.56 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 3.94 (s, 2 H), 6.24 (d, 1 H, $J = 2.2$ Hz), 6.82-7.32 (m, 18 H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 19.3, 21.5, 41.6, 55.1 (s), 102.7, 110.3, 120.1, 123.2, 125.5, 126.6, 126.7, 127.9, 128.8 (s), 129.5, 130.0, 130.2, 134.4 (s), 136.5 (s), 139.1 (s), 143.8 (s), 144.8 (s).

EM m/e (%): 105 (16), 204 (18), 218 (39), 280 (24), 294 (16), 296 (100), 401 (M^+ , 12).

4.3.2. Generación de radicales bencilicos desde grupos *N*-feniltioxocarbamato, *S*-metil xantato y feniltionocarbonato.

Preparación de tiocarbamato de O-(2-azidobencilo) y *N*-fenilo **226**.



A una disolución de alcohol 2-azidobencilico **225a** (0.74 g, 5 mmol) y fenilisotiocianato (0.67 g, 5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml), que se mantiene bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona hidruro de sodio (60% en aceite; 0.21 g, 5.25 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, después de las cuales el tetrahidrofurano se elimina bajo presión reducida. Al material crudo que resulta se añade diclorometano (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de separar el agente desecante por filtración se evapora el disolvente bajo presión reducida, y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice empleando hexanos/éter etílico (7:3, v/v) como eluyente.

Tiocarbamato de *O*-(2-azidobencilo) y *N*-fenilo **226**.

Rendimiento: 62%.

Punto de fusión: 94-96°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para $C_{14}H_{12}N_4OS$ (284.34)

Calculado (%): C, 59.14; H, 4.25; N, 19.70.

Encontrado (%): C, 59.36; H, 4.34; N, 19.97.

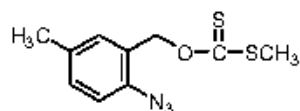
IR (Nújol) ν : 3231 (vs), 2131 (vs), 2086 (vs), 1556 (vs), 1526 (s), 1294 (vs), 1223 (s), 1206 (s), 1180 (vs), 1059 (s), 1036 (s), 912 (w), 750 (s), 695 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 5.58 (s, 2 H), 7.09-7.43 (m, 9 H), 8.54 (s ancho, 1 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 69.5 (ancho), 118.3, 121.8 (ancho), 124.8 (s), 125.6 (ancho), 129.0, 130.0, 130.6, 136.9 (s, ancho), 138.7 (s), 188.1 (s).

EM m/e (%): 77 (60), 92 (46), 104 (54), 120 (20), 132 (27), 136 (100), 152 (8), 195 (7), 256 (38), 284 (M^+ , 7).

Preparación de ditiocarbonato de *O*-(2-azido-5-metilbencilo) y *S*-metilo 227.



A una disolución de alcohol 2-azido-5-metilbencílico **225b** (0.82 g, 5 mmol) y disulfuro de carbono (38 g, 0.5 mol) en tetrahidrofurano anhidro (60 ml), mantenida bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona hidruro de sodio (60% en aceite; 3 g, 75 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y a 50°C durante 1 hora, tras lo que se adiciona yoduro de metilo (10.64 g, 75 mmol), manteniendo la agitación a 50°C durante 6 horas más. Después de enfriar a temperatura ambiente el tetrahidrofurano se elimina bajo presión reducida, y al crudo de reacción se adiciona diclorometano (25 ml) y agua (25 ml). La fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de separar el agente desecante por filtración el disolvente se evapora bajo presión reducida y el residuo sólido se cromatografía sobre gel de sílice, empleando hexanos/acetato de etilo (9:1, v/v) como eluyente.

Ditiocarbonato de *O*-(2-azido-5-metilbencilo) y *S*-metilo 227.

Rendimiento: 95%.

Punto de fusión: 48-49°C. Prismas incoloros (*n*-hexano).

Análisis elemental para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}_2$ (253.35)

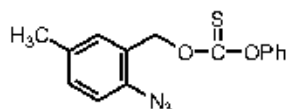
Calculado (%): C, 47.41; H, 4.38; N, 16.58.

Encontrado (%): C, 47.24; H, 4.31; N, 16.45.

IR (Nújol) ν : 2128 (vs), 2103 (vs), 1587 (m), 1318 (vs), 1245 (s), 1205 (vs), 1067 (vs), 972 (s), 814 (s), 772 (m), 726 (w) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.33 (s, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 5.54 (s, 2 H), 7.05-7.09 (m, 1 H), 7.19 (s ancho, 2 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 19.2, 20.8, 70.9, 118.2, 125.6 (s), 130.8, 131.4, 134.7 (s), 136.1 (s), 215.6 (s).

Preparación de tiocarbonato de *O*-(2-azido-5-metilbencilo) y *O*'-fenilo 228.

Una disolución de clorotioformiato de *O*-fenilo (0.86 g, 5 mmol) en acetonitrilo anhidro (5 ml) se adiciona gota a gota, bajo atmósfera de nitrógeno, a una disolución de alcohol 2-azido-5-metilbencílico **225b** (0.82 g, 5 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0.92 g, 7.5 mmol) en el mismo disolvente (30 ml). La mezcla de reacción se agita bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. El acetonitrilo se elimina bajo presión reducida y al crudo de reacción se adiciona diclorometano (25 ml) y agua (25 ml). La fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de separar el agente desecante por filtración el disolvente se evapora bajo presión reducida y el residuo sólido se cromatografía sobre gel de sílice, empleando hexanos/acetato de etilo (9:1, v/v) como eluyente.

Tiocarbonato de *O*-(2-azido-5-metilbencilo) y *O*'-fenilo 228.

Rendimiento: 64%.

Punto de fusión: 82-84°C. Prismas incoloros (éter etílico/*n*-hexano).

Análisis elemental para C₁₅H₁₃N₃O₂S (299.35)

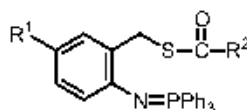
Calculado (%): C, 60.18; H, 4.38; N, 14.04.

Encontrado (%): C, 60.04; H, 4.31; N, 14.27.

IR (Nújol) ν : 2127 (vs), 2095 (vs), 1297 (vs), 1284 (vs), 1217 (vs), 1203 (vs), 1012 (m), 849 (w), 772 (m), 713 (w), 686 (m) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 2.33 (s, 3 H), 5.47 (s, 2 H), 7.11-7.45 (m, 8 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 20.8, 71.3, 118.2, 121.9, 124.9 (s), 126.6, 129.5, 131.0, 131.4, 134.7 (s), 136.1 (s), 153.5 (s), 194.8 (s).

Procedimiento general de síntesis de los iminotriifenilfosforanos 229-231.

A una disolución de la correspondiente azida **226-228** (5 mmol) en éter etílico anhidro (15 ml) se adiciona trifetilfosfina (1.31 g, 5 mmol) en pequeñas porciones, y la mezcla de reacción se agita bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 6 horas. Transcurrido este tiempo el sólido separado se aísla por filtración y se seca a vacío.

Tiocarbamato de *N*-fenilo y *S*-(2-trifenilfosforanilidenaminobencilo) 229.

Rendimiento: 87%.

Punto de fusión: 81-82°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para C₃₂H₂₇N₂OPS (518.62)

Calculado (%): C, 74.11; H, 5.25; N, 5.40.

Encontrado (%): C, 74.41; H, 5.03; N, 5.32.

IR (Nújol) ν : 3057 (s), 1589 (s), 1482 (vs), 1434 (vs), 1210 (vs), 1181 (s), 1110 (vs), 1042 (vs), 1019 (s), 999 (s), 847 (w), 823 (w), 746 (s), 718 (vs), 696 (vs) cm^{-1} .

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 4.52 (s, 2 H), 6.43 (d, 1 H, $J = 7.4$ Hz), 6.61 (td, 1 H, $J = 7.4, 0.8$ Hz), 6.79 (td, 1 H, $J = 7.4, 1.8$ Hz), 7.02 (tt, 1 H, $J = 7.4, 1.2$ Hz), 7.18-7.23 (m, 2 H), 7.29-7.52 (m, 13 H), 7.52-7.77 (m, 6 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 32.9, 117.5, 120.1, 120.9 (d, $J = 9.9$ Hz), 124.0, 127.8, 128.7 (d, $J = 11.6$ Hz), 128.9, 130.0, 130.5 (s), 131.7 (d, $J = 2.3$ Hz), 132.6 (d, $J = 9.8$ Hz), 138.2 (s), 149.6 (s), 167.6 (s).

RMN ³¹P (CDCl₃, H₃PO₄, 121.4 Hz) δ : 4.0.

EM m/e (%): 77 (49), 104 (19), 137 (18), 152 (19), 183 (41), 199 (24), 201 (19), 240 (25), 277 (100), 278 (19), 322 (4), 353 (22), 366 (11), 400 (3).

Ditiocarbonato de *S*-metilo y *S*'-(5-metil-2-trifenilfosforanilidenaminobencilo) 230.

Rendimiento: 91%.

Punto de fusión: 168-170°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para C₂₈H₂₆NOPS₂ (487.62)

Calculado (%): C, 68.97; H, 5.37; N, 2.87.

Encontrado (%): C, 68.76; H, 5.15; N, 2.74.

IR (Nújol) ν : 1639 (vs), 1609 (m), 1435 (vs), 1128 (s), 1112 (vs), 1038 (s), 998 (w), 892 (s), 878 (vs), 813 (m), 719 (vs), 695 (vs) cm^{-1} .

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 2.15 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 4.52 (s, 2 H), 6.30 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 6.60 (dd, 1 H, $J = 8.0, 2.2$ Hz), 7.09 (s, 1 H), 7.39-7.51 (m, 9 H), 7.71-7.77 (m, 6 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 13.1, 20.5, 33.6, 120.4 (d, $J = 9.9$ Hz), 126.1 (s), 128.6 (d, $J = 11.6$ Hz), 128.7, 130.4 (s), 130.7, 131.3 (d, $J = 103.2$ Hz) (s), 131.6 (d, $J = 2.9$ Hz), 132.6 (d, $J = 9.9$ Hz), 147.3 (s), 191.4 (s).

RMN ³¹P (CDCl₃, H₃PO₄, 121.4 Hz) δ : 2.4.

EM m/e (%): 183 (100), 487 (M⁺, 13).

Tiocarbonato de *O*-fenilo y *S*-(5-metil-2-trifenilfosforanilidenaminobencilo) 231.

Rendimiento: 89%.

Punto de fusión: 163-164°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para C₃₃H₂₈NO₂PS (533.63)

Calculado (%): C, 74.28; H, 5.29; N, 2.62.

Encontrado (%): C, 74.04; H, 5.47; N, 2.35.

IR (Nújol) ν : 1717 (vs), 1609 (w), 1438 (s), 1331 (vs), 1188 (s), 1114 (s), 1087 (vs), 1022 (s), 999 (m), 746 (s), 720 (s), 691 (s) cm^{-1} .

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 2.16 (s, 3 H), 4.46 (s, 2 H), 6.33 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 6.63 (dd, 1 H, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.10-7.22 (m, 4 H), 7.31-7.36 (m, 2 H), 7.40-7.53 (m, 9 H), 7.73-7.80 (m, 6 H).

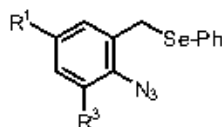
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 20.5, 34.7, 120.4 (d, $J = 9.9$ Hz), 121.6, 125.8, 126.1 (s), 128.6 (d, $J = 12.2$ Hz), 129.4, 130.6, 130.8 (s), 131.3 (d, $J = 102.6$ Hz) (s), 131.7 (d, $J = 2.3$ Hz), 132.6 (d, $J = 9.9$ Hz), 147.2 (s), 151.6 (s), 172.1 (s).

RMN ^{31}P (CDCl_3 , H_3PO_4 , 121.4 Hz) δ : 2.8.

EM m/e (%): 194 (100), 533 (M^+ , 5).

4.3.3. Adición intramolecular a ceteniminas de radicales bencílicos generados desde bencil fenil seleniuros: síntesis de 3-(1*H*-indol-2-il)propionitrilos.

Preparación de 2-azidobencil fenil seleniuros 264.



Una disolución naranja de diseleniuro de difenilo (1.56 g, 5 mmol) en etanol anhidro (30 ml) se enfría a 0°C y se mantiene bajo atmósfera de nitrógeno. Entonces, se adiciona borohidruro de sodio sólido (0.47 g, 12.5 mmol) en cinco porciones de 0.094 g cada una. La disolución se decolora cuando todo el borohidruro de sodio se ha añadido. Seguidamente se adiciona gota a gota, en aproximadamente 15 minutos, una disolución del correspondiente cloruro de 2-azidobencilo **211** (10 mmol) en etanol anhidro (15 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Transcurrido este tiempo y después de enfriar nuevamente a 0°C se adiciona ácido clorhídrico al 10% (50 ml). La disolución resultante se extrae con *n*-hexano (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se unen y se lavan con ácido clorhídrico al 10% (50 ml), una disolución saturada de hidrógeno carbonato de sodio (50 ml) y agua (50 ml), y se secan sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de separar el agente desecante por filtración el disolvente se elimina bajo presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando hexanos como eluyente.

2-Azidobencil fenil seleniuro 264a.

Rendimiento: 84%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{Se}$ (288.21)

Calculado (%): C, 54.18; H, 3.85; N, 14.58.

Encontrado (%): C, 54.30; H, 3.69; N, 14.34.

IR (neto) ν : 2124 (vs), 1577 (s), 1493 (s), 1450 (s), 1437 (s), 1295 (s), 1023 (m), 756 (s), 693 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 4.03 (s, 2 H), 6.93 (td, 1 H, $J = 7.0, 1.2$ Hz), 7.03 (dd, 1 H, $J = 7.7, 1.8$ Hz), 7.07 (dd, 1 H, $J = 7.7, 1.2$ Hz), 7.19-7.25 (m, 4 H), 7.43-7.47 (m, 2 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 27.4, 118.3, 124.6, 127.6, 128.4, 128.9, 130.1 (s), 130.4 (s), 130.7, 134.3, 138.0 (s).

2-Azido-3-metilbencil fenil seleniuro 264b.

Rendimiento: 84%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para $C_{14}H_{13}N_3Se$ (302.24)

Calculado (%): C, 55.64; H, 4.34; N, 13.90.

Encontrado (%): C, 55.39; H, 4.61; N, 14.09.

IR (neto) ν : 2103 (vs), 1578 (m), 1475 (s), 1437 (s), 1301 (s), 1023 (w), 781 (m), 738 (s), 692 (s) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 2.40 (s, 3 H), 4.11 (s, 2 H), 6.88 (dd, 1 H, $J = 7.7, 1.8$ Hz), 6.93 (t, 1 H, $J = 7.7$ Hz), 7.00 (dd, 1 H, $J = 7.7, 1.8$ Hz), 7.18-7.28 (m, 3 H), 7.44-7.51 (m, 2 H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 18.1, 28.7, 125.7, 127.6, 128.4, 129.0, 130.1 (s), 130.4, 132.8 (s), 133.0 (s), 134.2, 136.5 (s).

2-Azido-5-clorobencil fenil seleniuro 264c.

Rendimiento: 88%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para $C_{13}H_{10}ClN_3Se$ (322.65)

Calculado (%): C, 48.39; H, 3.12; N, 13.02.

Encontrado (%): C, 48.18; H, 3.27; N, 13.26.

IR (neto) ν : 2122 (vs), 2083 (s), 1486 (vs), 1477 (vs), 1300 (s), 1111 (m), 1022 (m), 810 (w), 737 (s), 690 (s) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 3.93 (s, 2 H), 6.91 (d, 1 H, $J = 3.0$ Hz), 6.97 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 7.17 (dd, 1 H, $J = 8.0, 3.0$ Hz), 7.22-7.28 (m, 3 H), 7.41-7.46 (m, 2 H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 26.9, 119.4, 128.0, 128.2, 129.0, 129.4 (s), 129.6 (s), 130.5, 132.1 (s), 134.7, 136.5 (s).

2-Azido-5-metilbencil fenil seleniuro 264d.

Rendimiento: 88%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para $C_{14}H_{13}N_3Se$ (302.24)

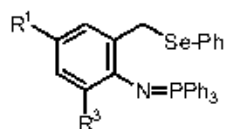
Calculado (%): C, 55.64; H, 4.34; N, 13.90.

Encontrado (%): C, 55.38; H, 4.15; N, 13.77.

IR (neto) ν : 2126 (vs), 2086 (vs), 1495 (vs), 1475 (s), 1300 (vs), 1241 (w), 1161 (w), 1024 (m), 738 (s), 694 (s) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 2.20 (s, 3 H), 4.00 (s, 2 H), 6.80-6.81 (m, 1 H), 6.96 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 7.03 (dd, 1 H, $J = 8.0, 1.5$ Hz), 7.20-7.27 (m, 3 H), 7.42-7.48 (m, 2 H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 20.7, 27.4, 118.2, 127.6, 128.9, 129.0, 129.8 (s), 130.2 (s), 131.4, 134.3, 135.1 (s).

Preparación de fenil 2-(trifenilfosforanilidenamino)bencil seleniuros 265.

A una disolución del correspondiente 2-azidobencil fenil seleniuro **264** (5 mmol) en éter etílico anhidro (15 ml) se adiciona trifenilfosfina (1.31 g, 5 mmol) en pequeñas porciones, y la mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. Entonces el precipitado formado se filtra y seca a vacío.

Estos compuestos se usan en la siguiente etapa sin purificación posterior. Para la obtención de muestras analíticas los compuestos **265** se recrystalizan de éter etílico.

Fenil 2-(trifenilfosforanilidenamino)bencil seleniuro 265a.

Rendimiento: 93%.

Punto de fusión: 140-142°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para $C_{31}H_{28}NPSe$ (522.49)

Calculado (%): C, 71.26; H, 5.01; N, 2.68.

Encontrado (%): C, 71.18; H, 4.87; N, 2.57.

IR (Nújol) ν : 1588 (m), 1577 (w), 1436 (s), 1331 (s), 1310 (s), 1109 (s), 1051 (m), 1021 (m), 757 (m), 735 (s), 718 (s), 691 (s) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 4.49 (s, 2 H), 6.42 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 6.54 (td, 1 H, $J = 7.6, 1.0$ Hz), 6.76 (td, 1 H, $J = 7.6, 1.8$ Hz), 7.09-7.21 (m, 4 H), 7.36-7.56 (m, 11 H), 7.73-7.84 (m, 6 H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 31.3, 117.0, 121.0 (d, $J = 10.1$ Hz), 126.2, 127.4, 128.6 (d, $J = 12.8$ Hz), 128.7, 129.4 (d, $J = 2.1$ Hz), 131.2 (d, $J = 99.5$ Hz) (s), 131.6 (d, $J = 2.8$ Hz), 132.5 (s), 132.6, 132.7 (d, $J = 9.9$ Hz), 132.9 (s), 133.5 (s).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$, H_3PO_4 , 121.4 Hz) δ : 2.5.

EM m/e (%): 77 (21), 108 (15), 151 (13), 180 (51), 183 (65), 262 (8), 288 (13), 366 (100), 521 (M^+ para ^{78}Se , 3), 523 (M^+ para ^{80}Se , 7).

Fenil 3-metil-2-(trifenilfosforanilidenamino)bencil seleniuro 265b.

Rendimiento: 75%.

Punto de fusión: 114-115°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para $C_{32}H_{28}NPSe$ (536.52)

Calculado (%): C, 71.64; H, 5.26; N, 2.61.

Encontrado (%): C, 71.39; H, 5.18; N, 2.57.

IR (Nújol) ν : 1588 (m), 1576 (m), 1434 (vs), 1186 (w), 1111 (s), 753 (m), 743 (s), 713 (s), 695 (s) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.86 (s, 3 H), 4.04 (s, 2 H), 6.56 (td, 1 H, $J = 7.3, 2.1$ Hz), 6.84-6.88 (m, 2 H), 7.13-7.17 (m, 3 H), 7.27-7.38 (m, 8 H), 7.43-7.46 (m, 3 H), 7.59-7.66 (m, 6 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 21.4, 31.4, 118.6 (d, $J = 3.2$ Hz), 126.2, 127.7 (d, $J = 1.9$ Hz), 128.4 (d, $J = 12.1$ Hz), 128.7, 129.3 (d, $J = 2.8$ Hz), 131.3 (d, $J = 2.9$ Hz), 132.4 (d, $J = 9.6$ Hz), 132.5, 132.6 (s), 132.7 (s), 132.9 (d, $J = 101.5$ Hz) (s), 133.1 (d, $J = 5.2$ Hz) (s), 147.0 (d, $J = 1.4$ Hz) (s).

RMN ^{31}P (CDCl_3 , H_3PO_4 , 121.4 Hz) δ : 4.6.

EM m/e (%): 77 (7), 91 (5), 108 (9), 152 (5), 157 (6), 183 (34), 194 (18), 262 (13), 277 (5), 302 (5), 380 (100), 381 (36), 382 (11), 535 (M^+ para ^{78}Se , 1), 537 (M^+ para ^{80}Se , 2).

5-Cloro-2-(trifenilfosforanilidenamino)bencil fenil seleniuro 265c.

Rendimiento: 91%.

Punto de fusión: 159-160°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{ClNPSe}$ (556.93)

Calculado (%): C, 66.85; H, 4.52; N, 2.51.

Encontrado (%): C, 66.74; H, 4.76; N, 2.37.

IR (Nújol) ν : 1582 (m), 1436 (vs), 1333 (vs), 1141 (m), 1111 (s), 1019 (s), 884 (m), 757 (m), 736 (s), 721 (s), 692 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4.39 (s, 2 H), 6.29 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz), 6.69 (dd, 1 H, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 7.02 (t, 1 H, $J = 2.1$ Hz), 7.19-7.20 (m, 3 H), 7.40-7.45 (m, 6 H), 7.50-7.53 (m, 5 H), 7.73-7.78 (m, 6 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 30.8, 121.4 (s), 121.6 (d, $J = 10.0$ Hz), 126.6, 127.0, 128.7 (d, $J = 12.0$ Hz), 128.9, 129.0, 130.9 (d, $J = 100.0$ Hz) (s), 131.8 (d, $J = 2.7$ Hz), 132.7 (d, $J = 9.7$ Hz), 132.8 (s), 133.0, 134.5 (d, $J = 22.3$ Hz) (s), 148.3 (s).

RMN ^{31}P (CDCl_3 , H_3PO_4 , 121.4 Hz) δ : 3.6.

EM m/e (%): 183 (28), 185 (8), 214 (7), 262 (8), 400 (100), 402 (48).

Fenil 5-metil-2-(trifenilfosforanilidenamino)bencil seleniuro 265d.

Rendimiento: 97%.

Punto de fusión: 142-144°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{NPSe}$ (536.52)

Calculado (%): C, 71.64; H, 5.26; N, 2.61.

Encontrado (%): C, 71.75; H, 5.14; N, 2.54.

IR (Nújol) ν : 1606 (w), 1576 (w), 1438 (s), 1328 (vs), 1110 (s), 811 (m), 757 (w), 735 (s), 720 (s), 695 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.13 (s, 3 H), 4.48 (s, 2 H), 6.33 (dd, 1 H, $J = 8.0, 1.0$ Hz), 6.57 (dd, 1 H, $J = 8.0, 1.8$ Hz), 6.95 (t, 1 H, $J = 2.2$ Hz), 7.16-7.21 (m, 3 H), 7.32-7.56 (m, 11 H), 7.73-7.83 (m, 6 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 20.5, 31.1, 120.6 (d, $J = 9.8$ Hz), 125.9, 126.0 (s), 127.9, 128.5 (d, $J = 12.0$ Hz), 128.6, 130.1 (d, $J = 1.9$ Hz), 131.3 (d, $J = 99.5$ Hz) (s), 131.5 (d, $J = 2.8$ Hz), 132.0 (s), 132.4, 132.6 (d, $J = 9.7$ Hz), 133.6 (s), 146.7 (s).

RMN ^{31}P (CDCl_3 , H_3PO_4 , 121.4 Hz) δ : 2.0.

EM m/e (%): 77 (7), 108 (7), 157 (5), 183 (43), 194 (35), 262 (11), 302 (7), 380 (100), 535 (M^+ para ^{78}Se , 3), 537 (M^+ para ^{80}Se , 5).

Preparación de *N*-[2-(fenilseleno)metil]fenil ceteniminas 266 y 270.

A una disolución del correspondiente fenil 2-(trifenilfosforanilidenamino)encil seleniuro **265** (1.5 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) se adiciona otra disolución de fenilmetilcetena (0.2 g, 1.5 mmol) o difenilcetena (0.29 g, 1.5 mmol) en el mismo disolvente (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos el disolvente se elimina bajo presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando hexanos/éter etílico (9:1, v/v) como eluyente.

***C,C*-Difenil-*N*-[2-(fenilseleno)metil]fenilcetenimina 266a.**

Rendimiento: 78%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para $C_{27}H_{21}NSe$ (438.43)

Calculado (%): C, 73.97; H, 4.83; N, 3.19.

Encontrado (%): C, 73.84; H, 4.59; N, 3.08.

IR (neto) ν : 2001 (vs), 1600 (m), 1579 (m), 1490 (s), 1486 (s), 1172 (w), 1077 (w), 1023 (w), 761 (vs), 738 (s), 693 (vs) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 4.32 (s, 2 H), 7.10-7.12 (m, 3 H), 7.16-7.25 (m, 5 H), 7.32-7.39 (m, 9 H), 7.44-7.47 (m, 2 H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 27.9, 77.3 (s), 123.1, 126.5, 127.4, 127.6, 127.9, 128.3, 128.9, 130.3 (s), 130.6, 134.0, 134.7 (s), 138.7 (s), 189.9 (s).

***C,C*-Difenil-*N*-[2-(fenilseleno)metil-6-metil]fenilcetenimina 266b.**

Rendimiento: 74%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para $C_{28}H_{23}NSe$ (452.46)

Calculado (%): C, 74.33; H, 5.12; N, 3.10.

Encontrado (%): C, 74.51; H, 4.98; N, 3.08.

IR (neto) ν : 2017 (vs), 1593 (vs), 1495 (vs), 1172 (s), 1075 (m), 1023 (m), 999 (w), 760 (vs), 737 (vs), 694 (vs), 645 (s) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 2.27 (s, 3 H), 4.13 (s, 2 H), 6.89 (dd, 1 H, $J = 7.4, 1.3$ Hz), 6.96 (t, 1 H, $J = 7.4$ Hz), 7.06 (dd, 1 H, $J = 7.4, 1.3$ Hz), 7.14-7.22 (m, 5 H), 7.28-7.42 (m, 10 H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 19.1, 28.9, 73.1 (s), 126.1, 126.2, 127.3, 128.0, 128.2, 128.8, 128.9, 130.0, 130.6 (s), 132.1 (s), 132.5 (s), 134.0, 134.7 (s), 137.5 (s), 185.9 (s).

***N*-[4-Cloro-2-(fenilseleno)metil]fenil-*C,C*-difencilcetenimina 266c.**

Rendimiento: 59%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para C₂₇H₂₀ClNSe (472.87)

Calculado (%): C, 68.58; H, 4.26; N, 2.96.

Encontrado (%): C, 68.80; H, 4.46; N, 3.08.

IR (neto) ν : 1995 (vs), 1596 (s), 1578 (m), 1495 (vs), 1476 (vs), 1173 (s), 1137 (m), 1103 (m), 1075 (m), 1023 (m), 896 (m), 819 (s) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 4.21 (s, 2 H), 7.03 (d, 1 H, $J = 2.3$ Hz), 7.14 (dd, 1 H, $J = 8.4, 2.3$ Hz), 7.17-7.25 (m, 6 H), 7.31-7.35 (m, 8 H), 7.42-7.45 (m, 2 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ : 27.5, 78.2 (s), 124.2, 126.7, 127.8, 128.0, 128.2, 128.9, 129.0, 129.7 (s), 130.4, 133.0 (s), 133.7 (s), 134.4, 136.6 (s), 137.2 (s), 191.0 (s).

***C,C*-Difenil-*N*-[2-(fenilseleno)metil-4-metil]fenilcetenimina 266d.**

Rendimiento: 90%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para C₂₈H₂₃NSe (452.46)

Calculado (%): C, 74.33; H, 5.12; N, 3.10.

Encontrado (%): C, 74.58; H, 5.23; N, 3.08.

IR (neto) ν : 1999 (vs), 1596 (s), 1580 (s), 1488 (s), 1454 (s), 1436 (s), 1264 (s), 1141 (m), 1075 (m), 820 (m), 693 (vs), 643 (s), 610 (s) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 2.23 (s, 3 H), 4.27 (s, 2 H), 6.92 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz), 6.98 (dd, 1 H, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.15-7.24 (m, 6 H), 7.28-7.37 (m, 8 H), 7.43-7.47 (m, 2 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 21.1, 27.9, 77.6 (s), 123.0, 126.4, 127.3, 127.8, 128.9, 129.0, 130.4 (s), 131.2, 134.0, 134.2 (s), 134.5 (s), 135.7 (s), 137.7 (s), 189.3 (s).

***C*-Fenil-*C*-metil-*N*-[2-(fenilseleno)metil]fenilcetenimina 270a.**

Rendimiento: 58%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para C₂₂H₁₉NSe (376.36)

Calculado (%): C, 70.21; H, 5.09; N, 3.72.

Encontrado (%): C, 70.46; H, 5.20; N, 3.84.

IR (neto) ν : 2004 (vs), 1600 (s), 1580 (s), 1486 (vs), 1437 (s), 1373 (m), 1190 (w), 1065 (m), 1021 (m), 757 (vs), 737 (s), 692 (vs) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 2.12 (s, 3 H), 4.33 (s, 2 H), 7.07-7.35 (m, 12 H), 7.47-7.51 (m, 2 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 12.3, 28.1, 67.1 (s), 122.9, 124.5, 125.2, 127.2, 127.4, 128.2, 128.7, 129.0, 130.5, 134.0, 134.2 (s), 135.6 (s), 139.7 (s), 193.8 (s).

***C*-Fenil-*C*-metil-*N*-[2-(fenilseleno)metil-4-metil]fenilcetenimina 270b.**

Rendimiento: 57%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para $C_{20}H_{21}NSe$ (390.38)

Calculado (%): C, 70.76; H, 5.42; N, 3.59.

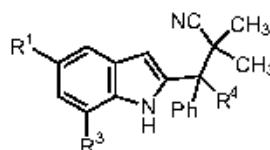
Encontrado (%): C, 70.66; H, 5.19; N, 3.34.

IR (neto) ν : 2000 (vs), 1599 (vs), 1579 (s), 1492 (vs), 1446 (vs), 1380 (s), 1242 (s), 1067 (s), 1026 (s), 827 (vs), 758 (vs), 735 (vs), 691 (vs) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 2.10 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 4.30 (s, 2 H), 6.91-7.00 (m, 2 H), 7.07-7.14 (m, 2 H), 7.21-7.34 (m, 7 H), 7.47-7.51 (m, 2 H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 12.3, 21.0, 28.0, 67.0 (s), 122.7, 124.4, 125.0, 127.3, 128.7, 128.8, 128.9, 130.6 (s), 131.1, 134.0, 135.8 (s), 136.9 (s), 137.2 (s), 193.1 (s).

Reacción de las *N*-[2-(fenilseleno)metil]fenil ceteniminas 266 y 270 con tris(trimetilsilil)silano y AIBN: preparación de 3-(1*H*-indol-2-il)propionitrilos 267 y 271.



Método A. Una disolución de la correspondiente *N*-[2-(fenilseleno)metil]fenil cetenimina **266** ó **270** (0.75 mmol) en benceno anhidro (75 ml) se calienta, bajo atmósfera de nitrógeno, a temperatura de reflujo y se adiciona tris(trimetilsilil)silano (0.28 g, 1.125 mmol) y AIBN (0.025 g, 0.15 mmol). Posteriores adiciones de tris(trimetilsilil)silano y AIBN se hacen de la forma siguiente: 1) 3 horas después de la primera adición, AIBN (0.012 g, 0.075 mmol), 2) 6 horas después de la primera adición, tris(trimetilsilil)silano (0.093 g, 0.375 mmol) y AIBN (0.025 g, 0.15 mmol) y 3) 9 horas después de la primera adición, tris(trimetilsilil)silano (0.19 g, 0.75 mmol) y AIBN (0.061 g, 0.375 mmol). Después de 15 horas desde la última adición el disolvente se elimina bajo presión reducida, y el crudo de reacción se cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando hexanos/éter etílico (9:1, v/v) como eluyente.

Método B. Una disolución de la correspondiente *N*-[2-(fenilseleno)metil]fenil cetenimina **266** ó **270** (0.75 mmol) en benceno anhidro (75 ml) se calienta, bajo atmósfera de nitrógeno, a temperatura de reflujo y se adiciona tris(trimetilsilil)silano (0.23 g, 0.94 mmol) y AIBN (0.05 g, 0.3 mmol). Posteriores adiciones de tris(trimetilsilil)silano y AIBN se hacen de la forma siguiente: 1) 3 horas después de la primera adición, tris(trimetilsilil)silano (0.047 g, 0.19 mmol) y AIBN (0.05 g, 0.3 mmol) y 2) 6 horas después de la primera adición, AIBN (0.05 g, 0.3 mmol). Después de 15 horas desde la última adición el disolvente se elimina bajo presión reducida, y el crudo de reacción se cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando hexanos/éter etílico (9:1, v/v) como eluyente.

3,3-Difenil-3-(1*H*-indol-2-il)-2,2-dimetilpropionitrilo **267a**.

Método A. Rendimiento: 40%.

Punto de fusión: 227-229°C. Prismas incoloros (diclorometano).

Análisis elemental para $C_{25}H_{22}N_2$ (350.46)

Calculado (%): C, 85.68; H, 6.33; N, 7.99.

Encontrado (%): C, 85.90; H, 6.20; N, 7.87.

IR (Nújol) ν : 3376 (vs), 2224 (w), 1600 (w), 1298 (w), 1161 (w), 795 (m), 751 (m), 743 (vs), 705 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.48 (s, 3 H), 1.52 (s, 3 H), 6.91 (s, 1 H), 7.01-7.16 (m, 4 H), 7.21 (d, 1 H, $J = 7.8$ Hz), 7.30-7.34 (m, 5 H), 7.60-7.65 (m, 4 H), 7.97 (s ancho, 1 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 26.3, 27.6, 38.5 (s), 59.9 (s), 105.0, 111.0, 120.0, 120.7, 122.4, 127.3 (s), 127.5, 127.6, 128.0, 128.5, 129.6, 131.2, 136.2 (s), 139.8 (s), 140.7 (s), 142.7 (s).

EM m/e (%): 133 (21), 141 (31), 165 (65), 203 (98), 206 (35), 252 (40), 255 (53), 267 (61), 273 (37), 278 (100), 350 (M^+ , 63).

3,3-Difenil-2,2-dimetil-3-(7-metil-1*H*-indol-2-il)propionitrilo 267b.

Método A. Rendimiento: 42%.

Punto de fusión: 197-198°C. Prismas incoloros (cloroformo/*n*-hexano).

Análisis elemental para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2$ (364.49)

Calculado (%): C, 85.68; H, 6.64; N, 7.68.

Encontrado (%): C, 85.91; H, 6.38; N, 7.71.

IR (Nújol) ν : 3452 (vs), 2229 (m), 1598 (w), 1441 (s), 1289 (m), 1161 (m), 813 (m), 745 (s), 703 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.47 (s, 3 H), 1.51 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 6.89-7.06 (m, 3 H), 7.19-7.34 (m, 8 H), 7.46 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 7.63-7.67 (m, 2 H), 7.98 (s ancho, 1 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 16.4, 26.1, 27.5, 38.4 (s), 59.9 (s), 105.5, 118.3, 120.1 (s), 120.3, 122.9, 126.7 (s), 127.5, 127.7 (s), 127.9, 128.4, 128.5, 129.6, 131.3, 135.9 (s), 139.9 (s), 140.4 (s), 142.7 (s).

EM m/e (%): 165 (13), 204 (10), 218 (21), 220 (5), 280 (16), 294 (11), 295 (11), 296 (100), 297 (56), 298 (8), 364 (M^+ , 5).

3-(5-Cloro-1*H*-indol-2-il)-3,3-difenil-2,2-dimetilpropionitrilo 267c.

Método A. Rendimiento: 45%.

Punto de fusión: 198-200°C. Prismas incoloros (cloroformo/*n*-hexano).

Análisis elemental para $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{ClN}_2$ (384.91)

Calculado (%): C, 78.01; H, 5.50; N, 7.28.

Encontrado (%): C, 78.27; H, 5.34; N, 7.16.

IR (Nújol) ν : 3358 (vs), 2227 (m), 1601 (w), 1577 (w), 1391 (m), 1160 (m), 1062 (m), 877 (m), 797 (s), 736 (s), 698 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.47 (s, 3 H), 1.50 (s, 3 H), 6.85 (s, 1 H), 7.09-7.13 (m, 3 H), 7.30-7.35 (m, 6 H), 7.56-7.63 (m, 4 H), 8.01 (s ancho, 1 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 26.3, 27.6, 38.5 (s), 60.0 (s), 104.7, 112.0, 120.1, 122.7, 125.7 (s), 127.4 (s), 127.7, 128.1, 128.4 (s), 128.6, 129.6, 131.1, 134.5 (s), 139.6 (s), 142.3 (s), 142.5 (s).

EM m/e (%): 165 (5), 204 (8), 238 (8), 240 (5), 280 (22), 307 (19), 309 (6), 316 (100), 318 (45), 384 (M^+ , 27), 386 ($\text{M}^+ + 2$, 10).

3,3-Difenil-2,2-dimetil-3-(5-metil-1*H*-indol-2-il)propionitrilo 267d.

Método A. Rendimiento: 54%.

Punto de fusión: 181-183°C. Prismas incoloros (diclorometano/éter etílico).

Análisis elemental para C₂₆H₂₄N₂ (364.49)

Calculado (%): C, 85.68; H, 6.64; N, 7.68.

Encontrado (%): C, 85.87; H, 6.49; N, 7.54.

IR (Nújol) ν : 3460 (s), 2229 (w), 1601 (w), 1585 (w), 1496 (s), 1448 (s), 1315 (m), 1266 (s), 1165 (m), 806 (s), 742 (vs), 710 (vs) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.51 (s, 3 H), 1.55 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 6.85 (s, 1 H), 7.00 (d, 1 H, *J* = 8.2 Hz), 7.13 (d, 1 H, *J* = 8.2 Hz), 7.19-7.20 (m, 1 H), 7.29-7.34 (m, 6 H), 7.43 (s, 1 H), 7.66-7.68 (m, 3 H), 7.93 (s ancho, 1 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 21.5, 26.4, 27.6, 38.6 (s), 60.0 (s), 104.7, 110.7, 120.3, 124.0, 127.5, 127.6, 127.9, 128.5, 129.3 (s), 129.7, 131.2, 134.6 (s), 140.0 (s), 140.8 (s), 142.8 (s).

EM m/e (%): 165 (8), 204 (5), 218 (10), 280 (8), 294 (7), 295 (8), 296 (100), 297 (26), 364 (M⁺, 5).

3-Fenil-3-(1*H*-indol-2-il)-2,2,3-trimetilpropionitrilo 271a.

Método A. Rendimiento: 26%. Método B. Rendimiento: 43%.

Punto de fusión: 133-135°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para C₂₀H₂₀N₂ (288.39)

Calculado (%): C, 83.30; H, 6.99; N, 9.71.

Encontrado (%): C, 83.57; H, 6.88; N, 9.53.

IR (Nújol) ν : 3348 (vs), 2239 (m), 1446 (m), 1400 (m), 1350 (m), 1294 (m), 1101 (m), 1031 (w), 804 (m), 740 (s), 705 (s) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.46 (s, 3 H), 1.48 (s, 3 H), 1.91 (s, 3 H), 6.80 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz), 7.00-7.15 (m, 2 H), 7.17-7.25 (m, 1 H), 7.27-7.41 (m, 5 H), 7.56-7.68 (m, 1 H), 7.81 (s ancho, 1 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 23.4, 24.7, 24.8, 38.9 (s), 49.4 (s), 102.9, 110.7, 120.0, 120.5, 121.5 (s), 122.1, 125.8 (s), 127.6, 128.2, 129.0, 135.8 (s), 141.5 (s).

EM m/e (%): 77 (10), 103 (26), 115 (10), 204 (26), 217 (11), 218 (13), 219 (11), 220 (100), 221 (38), 288 (M⁺, 12).

3-Fenil-2,2,3-trimetil-3-(5-metil-1*H*-indol-2-il)propionitrilo 271b.

Método B. Rendimiento: 59%.

Punto de fusión: 150-152°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para C₂₁H₂₂N₂ (302.42)

Calculado (%): C, 83.40; H, 7.33; N, 9.27.

Encontrado (%): C, 83.62; H, 7.14; N, 9.21.

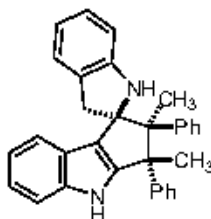
IR (Nújol) ν : 3393 (s), 2240 (w), 1586 (w), 1460 (s), 1411 (m), 1315 (m), 1295 (m), 1176 (w), 1031 (w), 807 (m), 734 (m), 704 (s) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.45 (s, 3 H), 1.48 (s, 3 H), 1.91 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 6.71 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz), 6.98 (dd, 1 H, *J* = 8.1, 1.3 Hz), 7.13 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz), 7.24-7.40 (m, 6 H), 7.71 (s ancho, 1 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 21.5, 23.5, 24.7, 24.8, 38.9 (s), 49.5 (s), 102.6, 110.4, 120.2, 123.7, 125.8 (s), 127.6, 127.9 (s), 128.2, 129.0, 129.3 (s), 134.1 (s), 141.6 (s).

EM m/e (%): 103 (26), 204 (10), 217 (20), 218 (39), 219 (14), 232 (14), 233 (21), 234 (100), 302 (M^+ , 29).

Ciclopenta[*b*]indol-1-espiro-2'-indolina 272.



Método A. Rendimiento: 51%.

Punto de fusión: 264-265°C. Prismas incoloros (cloroformo/*n*-hexano).

Análisis elemental para $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_2$ (440.59)

Calculado (%): C, 87.24; H, 6.40; N, 6.36.

Encontrado (%): C, 87.43; H, 6.29; N, 6.27.

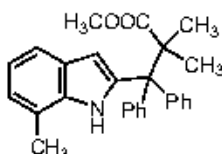
IR (Nújol) ν : 3422 (vs), 1610 (s), 1599 (s), 1332 (s), 1305 (s), 1193 (m), 1163 (m), 1032 (m), 967 (m), 853 (w), 777 (s), 751 (s), 702 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.34 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 3.22 (d, 1 H, $J = 17.5$ Hz), 3.31 (d, 1 H, $J = 17.5$ Hz), 4.20 (s, 1 H), 6.27 (s, 1 H), 6.39 (d, 1 H, $J = 7.7$ Hz), 6.66 (t, 1 H, $J = 7.4$ Hz), 6.91 (d, 1 H, $J = 7.4$ Hz), 6.97-7.06 (m, 3 H), 7.12-7.16 (m, 2 H), 7.24-7.26 (m, 9 H), 7.67-7.79 (m, 1 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 19.3, 24.8, 41.0, 51.9 (s), 65.4 (s), 90.0 (s), 94.4, 107.6, 111.8, 118.6, 120.0, 121.0, 121.1, 123.9, 126.3 (s), 126.9, 127.4, 127.6, 127.7, 128.0, 128.6, 128.7, 130.5 (s), 133.4 (s), 142.3 (s), 146.2 (s), 147.9 (s), 148.9 (s).

EM m/e (%): 103 (7), 204 (12), 206 (12), 220 (100), 440 (M^+ , 7).

Reacción de la *N*-[2-(fenilseleno)metil]fenil cetenimina 266b con tris(trimetilsilil)silano y AIBMe: preparación del 3-(1*H*-indol-2-il)propanoato de metilo 269.



Método A. Una disolución de *C,C*-difenil-*N*-[2-(fenilseleno)metil-6-metil]fenilcetenimina **266b** (0.34 g, 0.75 mmol) en benceno anhidro (75 ml) se calienta, bajo atmósfera de nitrógeno, a temperatura de reflujo y se adiciona tris(trimetilsilil)silano (0.28 g, 1.125 mmol) y AIBMe (0.035 g, 0.15 mmol). Posteriores adiciones de tris(trimetilsilil)silano y AIBMe se hacen de la forma siguiente: 1) 3 horas después de la primera adición, AIBMe (0.017 g, 0.075 mmol), 2) 6 horas después de la primera adición, tris(trimetilsilil)silano (0.093 g,

0.375 mmol) y AIBMe (0.035 g, 0.15 mmol) y 3) 9 horas después de la primera adición, tris(trimetilsilil)silano (0.19 g, 0.75 mmol) y AIBMe (0.086 g, 0.375 mmol). Después de 15 horas desde la última adición el disolvente se elimina bajo presión reducida, y el crudo de reacción se cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando hexanos/éter etílico (9:1, v/v) como eluyente.

3,3-Difenil-2,2-dimetil-3-(7-metil-1*H*-indol-2-il)propanoato de metilo 269.

Método A. Rendimiento: 45%.

Punto de fusión: 187-189°C. Prismas incoloros (cloroformo/*n*-hexano).

Análisis elemental para C₂₇H₂₇NO₂ (397.52)

Calculado (%): C, 81.58; H, 6.85; N, 3.52.

Encontrado (%): C, 81.43; H, 6.69; N, 3.66.

IR (Nújol) ν : 3299 (vs), 1697 (vs), 1500 (m), 1355 (m), 1268 (s), 1221 (s), 1135 (s), 807 (m), 751 (m), 709 (s) cm⁻¹.

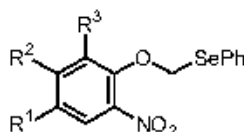
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.30 (s, 3 H), 1.56 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 6.15 (d, 1 H, *J* = 2.1 Hz), 6.96-7.01 (m, 4 H), 7.15-7.27 (m, 8 H), 7.36-7.39 (m, 1 H), 11.17 (s, 1 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ : 16.8, 27.1, 28.0, 52.8, 53.0 (s), 61.2 (s), 108.2, 117.9, 119.4, 120.5 (s), 122.0, 126.4 (s), 126.9, 127.1, 127.3, 128.1, 128.7, 130.2, 136.1 (s), 142.2 (s), 144.4 (s), 145.4 (s), 180.9 (s).

EM *m/e* (%): 204 (5), 218 (10), 280 (10), 296 (100), 297 (52), 298 (8), 396 (5), 397 (M⁺, 6).

4.3.4. Adición intramolecular a ceteniminas de radicales ariloximetilo: síntesis de 3-(1,4-benzoxazin-3-il)propionitrilos y 2-(1,4-benzoxazin-4-il)propionitrilos.

Preparación de (fenilseleno)metil 2-nitrofenil éteres 303.



A una disolución del correspondiente 2-nitrofenol **302** (20 mmol) en dimetilformamida anhidra (40 ml) se adiciona carbonato de potasio (2.76 g, 20 mmol) y clorometil fenil seleniuro (4.11 g, 20 mmol). La mezcla resultante se agita a 80°C durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se vierte sobre agua (100 ml), y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinan y se lavan con una disolución de hidróxido de sodio al 10% (100 ml) y agua (100 ml), y se secan sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de separar el agente desecante por filtración el disolvente se elimina bajo presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando hexanos/éter etílico (4:1, v/v) como eluyente.

(Fenilseleno)metil 2-nitrofenil éter 303a.

Rendimiento: 67%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para C₁₃H₁₁NO₃Se (308.19)

Calculado (%): C, 50.66; H, 3.60; N, 4.54.

Encontrado (%): C, 50.47; H, 3.54; N, 4.59.

IR (neto) ν : 1604 (vs), 1584 (s), 1527 (vs), 1484 (vs), 1351 (vs), 1306 (s), 1217 (vs), 1166 (s), 1093 (m), 999 (vs), 859 (s), 742 (vs), 691 (s), 664 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 5.76 (s, 2 H), 7.04-7.13 (m, 2 H), 7.25-7.33 (m, 3 H), 7.51 (td, 1 H, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.58-7.63 (m, 2 H), 7.83 (dd, 1 H, $J = 8.0, 1.6$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 68.7, 116.2, 121.7, 125.8, 128.1, 129.2 (s), 129.4, 133.6, 133.7, 141.1 (s), 150.0 (s).

EM m/e (%): 63 (46), 65 (31), 77 (98), 91 (100), 122 (57), 152 (89), 156 (46), 167 (28), 169 (37), 171 (48), 173 (21), 307 (M^+ para ^{78}Se , 4), 309 (M^+ para ^{80}Se , 9).

(Fenilseleno)metil 4-metil-2-nitrofenil éter 303b.

Rendimiento: 82%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{Se}$ (322.22)

Calculado (%): C, 52.18; H, 4.07; N, 4.35.

Encontrado (%): C, 52.03; H, 4.18; N, 4.26.

IR (neto) ν : 1619 (m), 1578 (m), 1532 (vs), 1440 (m), 1361 (vs), 1305 (s), 1246 (s), 1215 (vs), 1164 (m), 1090 (m), 1003 (vs), 814 (s), 742 (vs), 696 (vs), 676 (m) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.34 (s, 3 H), 5.75 (s, 2 H), 6.96 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz), 7.27-7.31 (m, 4 H), 7.57-7.60 (m, 2 H), 7.65 (d, 1 H, $J = 1.7$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 20.3, 69.2, 116.5, 126.0, 128.0, 129.3, 132.0 (s), 133.6, 134.3, 140.9 (s), 147.9 (s).

EM m/e (%): 65 (93), 77 (100), 90 (99), 108 (55), 120 (23), 136 (91), 153 (40), 157 (73), 166 (98), 171 (65), 173 (39), 321 (M^+ para ^{78}Se , 4), 323 (M^+ para ^{80}Se , 9).

(Fenilseleno)metil 4-metoxi-2-nitrofenil éter 303c.

Rendimiento: 71%.

Punto de fusión: 64-65°C. Prismas amarillos (*n*-hexano).

Análisis elemental para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{Se}$ (338.22)

Calculado (%): C, 49.72; H, 3.87; N, 4.14.

Encontrado (%): C, 49.58; H, 3.74; N, 4.19.

IR (Nújol) ν : 1582 (m), 1534 (vs), 1354 (vs), 1297 (vs), 1209 (vs), 1167 (s), 1041 (s), 1016 (vs), 878 (w), 821 (s), 745 (vs), 704 (m) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3.79 (s, 3 H), 5.73 (s, 2 H), 7.02-7.03 (m, 2 H), 7.25-7.31 (m, 3 H), 7.35-7.36 (m, 1 H), 7.52-7.59 (m, 2 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 56.0, 70.4, 110.0, 119.1, 120.2, 127.9, 129.3, 129.4 (s), 133.3, 141.5 (s), 144.0 (s), 154.2 (s).

EM m/e (%): 77 (42), 91 (100), 93 (71), 107 (19), 124 (29), 131 (24), 152 (61), 169 (74), 171 (98), 182 (90), 337 (M^+ para ^{78}Se , 6), 339 (M^+ para ^{80}Se , 12).

4-Cloro-2-nitrofenil (fenilseleno)metil éter 303d.

Rendimiento: 81%.

Punto de fusión: 60-61°C. Agujas incoloras (*n*-hexano).**Análisis elemental** para C₁₃H₁₀ClNO₃Se (342.64)

Calculado (%): C, 45.57; H, 2.94; N, 4.09.

Encontrado (%): C, 45.44; H, 2.87; N, 4.01.

IR (Nújol) ν : 1607 (s), 1577 (m), 1525 (vs), 1352 (s), 1304 (s), 1214 (vs), 1164 (m), 1124 (m), 997 (vs), 887 (m), 816 (m), 738 (m), 696 (m), 650 (m) cm⁻¹.**RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz) δ : 5.75 (s, 2 H), 7.01 (d, 1 H, *J* = 8.9 Hz), 7.28-7.32 (m, 3 H), 7.46 (dd, 1 H, *J* = 8.9, 2.6 Hz), 7.57-7.59 (m, 2 H), 7.83 (d, 1 H, *J* = 2.6 Hz).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz) δ : 69.1, 117.7, 125.8, 126.9 (s), 128.3, 128.9 (s), 129.5, 133.5, 133.7, 141.3 (s), 148.7 (s).**EM m/e** (%): 77 (31), 91 (92), 136 (47), 156 (21), 166 (100), 171 (60), 186 (23), 188 (8), 341 (M⁺ para ⁷⁸Se y ³⁵Cl, 2), 343 (M⁺ para ⁷⁸Se y ³⁷Cl; M⁺ para ⁸⁰Se y ³⁵Cl, 5), 345 (M⁺ para ⁸⁰Se y ³⁷Cl, 2).**(Fenilseleno)metil 2-nitro-1-naftil éter 303e.**

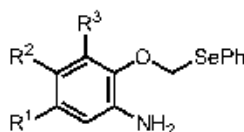
Rendimiento: 42%.

Punto de fusión: 75-76°C. Prismas naranjas (éter etílico).

Análisis elemental para C₁₇H₁₃NO₃Se (358.25)

Calculado (%): C, 56.99; H, 3.66; N, 3.91.

Encontrado (%): C, 56.72; H, 3.55; N, 3.82.

IR (Nújol) ν : 1623 (w), 1582 (vs), 1520 (vs), 1498 (s), 1338 (vs), 1322 (vs), 1264 (s), 1189 (s), 1076 (s), 1026 (w), 952 (vs), 914 (m), 770 (s), 736 (s), 695 (w), 670 (w) cm⁻¹.**RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz) δ : 5.91 (s, 2 H), 7.19-7.24 (m, 3 H), 7.46-7.49 (m, 2 H), 7.52 (ddd, 1 H, *J* = 8.2, 6.9, 1.2 Hz), 7.60-7.64 (m, 2 H), 7.83 (d, 1 H, *J* = 8.2 Hz), 7.87 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz), 8.19-8.21 (m, 1 H).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz) δ : 75.6, 121.0, 125.0, 125.1, 127.6, 127.8, 127.9, 128.8 (s), 129.3, 129.5 (s), 129.6, 133.1, 136.4 (s), 139.3 (s), 149.4 (s).**EM m/e** (%): 77 (26), 91 (10), 114 (37), 128 (23), 156 (20), 169 (34), 171 (64), 172 (37), 202 (9), 299 (18), 357 (M⁺ para ⁷⁸Se, 2), 359 (M⁺ para ⁸⁰Se, 5).**Preparación de 2-amino-1-naftil (fenilseleno)metil éteres 304.**

A una disolución fuertemente agitada del correspondiente (fenilseleno)metil 2-nitrofenil éter **303** (10 mmol) en una mezcla de etanol (75 ml) y ácido acético glacial (75 ml) se adiciona hierro en forma de finas limaduras (5.58 g). La mezcla de reacción se agita a temperatura de reflujo durante 3 horas. Después de enfriar, la disolución se vierte sobre agua (200 ml) y se neutraliza mediante la adición de carbonato de sodio.

La mezcla resultante se extrae con éter etílico (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se unen y se lavan con agua (150 ml), y se secan sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se separa por filtración, el disolvente se elimina bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando hexanos/éter etílico (1:1, v/v) como eluyente.

2-Aminofenil (fenilseleno)metil éter 304a.

Rendimiento: 84%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para C₁₃H₁₃NOSe (278.21)

Calculado (%): C, 56.12; H, 4.71; N, 5.03.

Encontrado (%): C, 56.22; H, 4.64; N, 5.12.

IR (neto) ν : 3477 (m), 3379 (m), 1615 (s), 1583 (m), 1508 (vs), 1477 (m), 1465 (m), 1442 (m), 1290 (m), 1270 (m), 1187 (vs), 1049 (s), 1020 (s), 739 (vs), 693 (s) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3.72 (s ancho, 2 H), 5.69 (s, 2 H), 6.68-6.72 (m, 2 H), 6.81-6.87 (m, 2 H), 7.26-7.29 (m, 3 H), 7.58-7.60 (m, 2 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ : 68.8, 114.2, 115.8, 118.3, 122.9, 127.7, 129.2, 130.0 (s), 133.5, 137.5 (s), 144.4 (s).

EM m/e (%): 65 (90), 77 (85), 91 (100), 108 (77), 121 (98), 157 (38), 168 (61), 171 (60), 212 (19), 277 (M⁺ para ⁷⁸Se, 33), 279 (M⁺ para ⁸⁰Se, 56).

2-Amino-4-metilfenil (fenilseleno)metil éter 304b.

Rendimiento: 87%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para C₁₄H₁₅NOSe (292.24)

Calculado (%): C, 57.54; H, 5.17; N, 4.79.

Encontrado (%): C, 57.45; H, 5.01; N, 4.64.

IR (neto) ν : 3456 (m), 3364 (m), 1620 (s), 1514 (vs), 1434 (s), 1302 (m), 1202 (vs), 1162 (s), 1023 (s), 857 (w), 791 (m), 738 (s), 692 (s) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2.21 (s, 3 H), 3.65 (s ancho, 2 H), 5.67 (s, 2 H), 6.50 (dd, 1 H, *J* = 8.1, 1.7 Hz), 6.54 (d, 1 H, *J* = 1.7 Hz), 6.72 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz), 7.26-7.28 (m, 3 H), 7.58-7.61 (m, 2 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ : 20.9, 69.2, 114.5, 116.7, 118.8, 127.6, 129.2, 130.1 (s), 132.6 (s), 133.4, 137.4 (s), 142.4 (s).

EM m/e (%): 77 (99), 91 (99), 106 (100), 122 (99), 134 (98), 157 (51), 167 (44), 169 (99), 291 (M⁺ para ⁷⁸Se, 64), 293 (M⁺ para ⁸⁰Se, 96).

2-Amino-4-metoxifenil (fenilseleno)metil éter 304c.

Rendimiento: 87%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para C₁₄H₁₅NO₂Se (308.24)

Calculado (%): C, 54.55; H, 4.90; N, 4.54.

Encontrado (%): C, 54.38; H, 4.79; N, 4.64.

IR (neto) ν : 3478 (s), 3388 (m), 1623 (vs), 1513 (vs), 1482 (s), 1444 (s), 1291 (m), 1257 (m), 1216 (vs), 1191 (vs), 1047 (vs), 847 (m), 794 (m), 743 (s), 703 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3.72 (s, 3 H), 3.74 (s ancho, 2 H), 5.66 (s, 2 H), 6.22 (dd, 1 H, $J = 8.7, 2.9$ Hz), 6.30 (d, 1 H, $J = 2.9$ Hz), 6.76 (d, 1 H, $J = 8.7$ Hz), 7.24-7.29 (m, 3 H), 7.56-7.62 (m, 2 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 55.5, 70.2, 102.2, 102.5, 116.2, 127.6, 129.2, 130.1 (s), 133.3, 138.8 (s), 138.9 (s), 155.9 (s).

EM m/e (%): 77 (28), 91 (63), 95 (35), 110 (45), 122 (14), 138 (95), 152 (100), 171 (28), 228 (7), 307 (M^+ para ^{78}Se , 7), 309 (M^+ para ^{80}Se , 16).

2-Amino-4-clorofenil (fenilseleno)metil éter 304d.

Rendimiento: 88%.

Punto de fusión: 44-45°C. Prismas incoloros (*n*-hexano).

Análisis elemental para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClNOSe}$ (312.66)

Calculado (%): C, 49.94; H, 3.87; N, 4.48.

Encontrado (%): C, 49.77; H, 3.74; N, 4.34.

IR (Nújol) ν : 3461 (vs), 3361 (vs), 1615 (vs), 1577 (s), 1511 (vs), 1296 (m), 1280 (s), 1247 (m), 1184 (vs), 1012 (s), 913 (m), 865 (m), 799 (s), 739 (vs), 691 (m), 647 (m) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3.56 (s ancho, 2 H), 5.65 (s, 2 H), 6.63 (dd, 1 H, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 6.67 (d, 1 H, $J = 2.4$ Hz), 6.70 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz), 7.26-7.31 (m, 3 H), 7.55-7.59 (m, 2 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 68.9, 115.2, 115.3, 117.7, 127.8, 129.3, 129.6 (s), 133.6, 138.8 (s), 142.9 (s).

EM m/e (%): 77 (18), 91 (100), 93 (43), 99 (17), 114 (18), 142 (13), 156 (61), 168 (38), 171 (57), 173 (11), 311 (M^+ para ^{78}Se y ^{35}Cl , 3), 313 (M^+ para ^{78}Se y ^{37}Cl ; M^+ para ^{80}Se y ^{35}Cl , 5), 315 (M^+ para ^{80}Se y ^{37}Cl , 2).

2-Amino-1-naftil (fenilseleno)metil éter 304e.

Rendimiento: 88%.

Aceite marrón.

Análisis elemental para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NOSe}$ (328.27)

Calculado (%): C, 62.20; H, 4.60; N, 4.27.

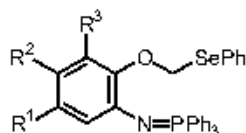
Encontrado (%): C, 62.03; H, 4.48; N, 4.24.

IR (neto) ν : 3463 (vs), 3366 (vs), 1635 (vs), 1615 (s), 1515 (s), 1482 (s), 1396 (s), 1266 (s), 1188 (m), 1069 (s), 983 (m), 813 (m), 744 (m), 697 (m) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.93 (s ancho, 2 H), 5.74 (s, 2 H), 6.92 (d, 1 H, $J = 8.7$ Hz), 7.19-7.23 (m, 1 H), 7.26-7.28 (m, 3 H), 7.36 (ddd, 1 H, $J = 8.2, 6.8, 1.2$ Hz), 7.45 (d, 1 H, $J = 8.7$ Hz), 7.62-7.68 (m, 3 H), 7.76-7.78 (m, 1 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 72.5, 118.7, 120.1, 122.6, 125.7, 126.4, 127.5, 128.1, 128.5 (s), 128.8 (s), 129.3, 130.3 (s), 132.9, 136.3 (s), 137.4 (s).

EM m/e (%): 77 (32), 91 (45), 102 (17), 103 (20), 115 (45), 130 (59), 143 (12), 158 (100), 172 (92), 327 (M^+ para ^{78}Se , 2), 329 (M^+ para ^{80}Se , 3).

Preparación de (fenilseleno)metil 2-trifenilfosforanilidenaminofenil éteres 305.

A una disolución del correspondiente 2-aminofenil (fenilseleno)metil éter **304** (10 mmol) en acetonitrilo anhidro (30 ml) se adiciona trifenilfosfina (5.24 g, 20 mmol), trietilamina (15 ml) y tetracloruro de carbono (10 ml). La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente, sin agitación, durante 24 horas. El cloruro de trietilamonio precipitado se separa por filtración y se lava con acetonitrilo anhidro (5 ml). Del filtrado se elimina el disolvente bajo presión reducida y el crudo que resulta se cromatografía en columna sobre gel de sílice desactivada con trietilamina, y empleando hexanos/éter etílico (2:3, v/v) como eluyente. Después de eliminar el disolvente de cromatografía el material que resulta se tritura con éter etílico anhidro (5 ml), y el (fenilseleno)metil 2-trifenilfosforanilidenaminofenil éter **305** precipitado se filtra y se seca a vacío.

Estos compuestos se emplearon en la siguiente etapa de reacción sin purificación posterior. Para la obtención de muestras analíticas los compuestos **305** se recrystalizaron de los disolventes o mezclas de disolventes que se indica para cada uno de ellos.

(Fenilseleno)metil 2-trifenilfosforanilidenaminofenil éter 305a.

Rendimiento: 85%.

Punto de fusión: 102-103°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para $C_{31}H_{26}NOPSe$ (538.48)

Calculado (%): C, 69.14; H, 4.87; N, 2.60.

Encontrado (%): C, 69.01; H, 4.76; N, 2.54.

IR (Nújol) ν : 1589 (m), 1437 (vs), 1326 (vs), 1257 (s), 1190 (s), 1109 (vs), 1056 (m), 1021 (s), 1002 (s), 741 (vs), 718 (vs), 695 (vs) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 5.82 (s, 2 H), 6.58-6.73 (m, 3 H), 6.88 (dt, 1 H, $J = 5.7, 2.0$ Hz), 7.11-7.19 (m, 3 H), 7.37-7.42 (m, 6 H), 7.46-7.49 (m, 3 H), 7.54-7.57 (m, 2 H), 7.68-7.76 (m, 6 H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 70.5, 117.5, 118.6, 123.4, 123.7 (d, $J = 12.7$ Hz), 126.8, 128.6 (d, $J = 12.0$ Hz), 128.9, 131.5 (s), 131.6 (d, $J = 2.8$ Hz), 131.7 (d, $J = 100.2$ Hz) (s), 132.6 (d, $J = 9.8$ Hz), 132.9, 142.4 (s), 150.4 (d, $J = 17.7$ Hz) (s).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$, H_3PO_4 , 121.4 Hz) δ : 3.8.

EM m/e (%): 77 (52), 91 (50), 107 (42), 108 (37), 154 (33), 157 (50), 183 (88), 262 (100), 277 (40), 278 (17), 340 (47), 368 (83), 382 (52), 537 (M^+ para ^{78}Se , 11), 539 (M^+ para ^{80}Se , 19).

(Fenilseleno)metil 4-metil-2-trifenilfosforanilidenaminofenil éter 305b.

Rendimiento: 82%.

Punto de fusión: 111-112°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para $C_{32}H_{28}NOPSe$ (552.51)

Calculado (%): C, 69.56; H, 5.11; N, 2.53.

Encontrado (%): C, 69.69; H, 5.14; N, 2.44.

IR (Nújol) ν : 1590 (m), 1439 (vs), 1416 (s), 1335 (vs), 1178 (vs), 1113 (vs), 1010 (vs), 808 (w), 736 (m), 719 (vs), 701 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.03 (s, 3 H), 5.74 (s, 2 H), 6.40-6.43 (m, 1 H), 6.47 (s ancho, 1 H), 6.76 (dd, 1 H, $J = 7.8, 1.9$ Hz), 7.12-7.19 (m, 3 H), 7.35-7.55 (m, 11 H), 7.68-7.75 (m, 6 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 20.9, 70.8, 118.1, 118.2, 124.9 (d, $J = 13.4$ Hz), 126.8, 128.5 (d, $J = 12.2$ Hz), 128.9, 131.5 (d, $J = 2.9$ Hz), 131.6 (s), 131.9 (d, $J = 100.3$ Hz) (s), 132.6 (d, $J = 9.9$ Hz), 132.8, 141.9 (s), 148.3 (d, $J = 16.8$ Hz) (s).

RMN ^{31}P (CDCl_3 , H_3PO_4 , 121.4 Hz) δ : 3.6.

EM m/e (%): 77 (70), 91 (77), 108 (71), 152 (39), 183 (100), 184 (49), 262 (81), 263 (66), 354 (75), 368 (33), 382 (99), 383 (60), 396 (77), 551 (M^+ para ^{78}Se , 11), 553 (M^+ para ^{80}Se , 20).

(Fenilseleno)metil 4-metoxi-2-trifenilfosforanilidenaminofenil éter 305c.

Rendimiento: 77%.

Punto de fusión: 97-98°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{PSe}$ (568.51)

Calculado (%): C, 67.61; H, 4.96; N, 2.46.

Encontrado (%): C, 67.69; H, 4.87; N, 2.44.

IR (Nújol) ν : 1594 (m), 1440 (vs), 1418 (s), 1349 (vs), 1220 (vs), 1185 (vs), 1113 (vs), 1051 (s), 1031 (m), 1001 (m), 819 (m), 762 (m), 741 (m), 720 (s), 704 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.40 (s, 3 H), 5.79 (s, 2 H), 6.06-6.08 (m, 2 H), 6.73-6.76 (m, 1 H), 7.05-7.13 (m, 3 H), 7.31-7.35 (m, 6 H), 7.39-7.43 (m, 3 H), 7.48-7.49 (m, 2 H), 7.63-7.68 (m, 6 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 55.1, 71.8, 102.0, 109.4 (d, $J = 12.9$ Hz), 120.2, 126.7, 128.6 (d, $J = 12.0$ Hz), 128.9, 131.3 (d, $J = 100.2$ Hz) (s), 131.6 (s), 131.7 (d, $J = 2.8$ Hz), 132.5 (d, $J = 9.6$ Hz), 132.6, 143.6 (s), 144.8 (d, $J = 18.4$ Hz) (s), 155.9 (s).

RMN ^{31}P (CDCl_3 , H_3PO_4 , 121.4 Hz) δ : 3.8.

EM m/e (%): 77 (29), 91 (32), 107 (35), 108 (51), 150 (28), 183 (100), 185 (29), 262 (51), 370 (28), 398 (92), 399 (35), 412 (15), 567 (M^+ para ^{78}Se , 1), 569 (M^+ para ^{80}Se , 2).

(Fenilseleno)metil 4-cloro-2-trifenilfosforanilidenaminofenil éter 305d.

Rendimiento: 79%.

Punto de fusión: 98-99°C. Prismas incoloros (cloroformo/*n*-hexano).

Análisis elemental para $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{ClNOPS}$ (572.93)

Calculado (%): C, 64.99; H, 4.40; N, 2.44.

Encontrado (%): C, 64.85; H, 4.32; N, 2.38.

IR (Nújol) ν : 1587 (s), 1440 (vs), 1408 (vs), 1182 (vs), 1115 (vs), 1005 (vs), 853 (m), 806 (w), 739 (s), 722 (s), 701 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 5.75 (s, 2 H), 6.53-6.56 (m, 2 H), 6.74 (dd, 1 H, $J = 2.0$ Hz), 7.12-7.19 (m, 3 H), 7.38-7.45 (m, 6 H), 7.48-7.55 (m, 5 H), 7.66-7.74 (m, 6 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 70.4, 117.0, 119.0, 123.2 (d, $J = 13.2$ Hz), 127.0, 128.0 (s), 128.7 (d, $J = 12.1$ Hz), 129.0, 131.0 (d, $J = 100.7$ Hz) (s), 131.1 (s), 131.8 (d, $J = 2.9$ Hz), 132.5 (d, $J = 9.8$ Hz), 132.9, 143.8 (s), 149.2 (d, $J = 17.2$ Hz) (s).

RMN ^{31}P (CDCl_3 , H_3PO_4 , 121.4 Hz) δ : 5.1.

EM m/e (%): 77 (25), 91 (38), 108 (42), 152 (18), 183 (100), 262 (40), 374 (24), 376 (8), 402 (39), 404 (14), 416 (31), 418 (11), 571 (M^+ para ^{78}Se y ^{35}Cl , 2), 573 (M^+ para ^{78}Se y ^{37}Cl ; M^+ para ^{80}Se y ^{35}Cl , 4), 575 (M^+ para ^{80}Se y ^{37}Cl , 2).

(Fenilseleno)metil 2-trifenilfosforanilidenamino-1-naftil éter 305e.

Rendimiento: 77%.

Punto de fusión: 134-135°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para $\text{C}_{35}\text{H}_{28}\text{NOPSe}$ (588.55)

Calculado (%): C, 71.43; H, 4.79; N, 2.38.

Encontrado (%): C, 71.30; H, 4.65; N, 2.44.

IR (Nújol) ν : 1624 (m), 1592 (s), 1502 (s), 1438 (s), 1323 (vs), 1247 (m), 1115 (vs), 1096 (s), 1064 (s), 997 (s), 891 (w), 809 (m), 742 (s), 723 (s), 697 (s) cm^{-1} .

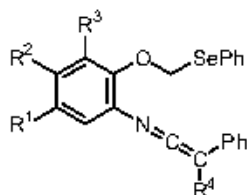
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.36 (s, 2 H), 6.76 (dd, 1 H, $J = 8.7, 1.0$ Hz), 7.10-7.26 (m, 6 H), 7.40-7.45 (m, 6 H), 7.49-7.55 (m, 4 H), 7.58-7.60 (m, 2 H), 7.73-7.78 (m, 6 H), 7.99 (d, 1 H, $J = 8.4$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 72.2, 121.9, 122.2, 123.8, 125.1, 125.2, 126.6, 127.0, 128.0 (s), 128.8 (d, $J = 11.9$ Hz), 128.9, 130.4 (d, $J = 1.3$ Hz) (s), 131.4 (d, $J = 99.5$ Hz) (s), 132.4, 132.6 (d, $J = 9.8$ Hz), 139.3 (s), 144.2 (d, $J = 20.8$ Hz) (s).

RMN ^{31}P (CDCl_3 , H_3PO_4 , 121.4 Hz) δ : 3.9.

EM m/e (%): 77 (30), 91 (34), 107 (21), 108 (42), 115 (26), 128 (25), 152 (19), 156 (25), 169 (25), 170 (26), 183 (99), 262 (65), 263 (13), 418 (100), 587 (M^+ para ^{78}Se , 2), 589 (M^+ para ^{80}Se , 3).

Preparación de N-[2-(fenilseleno)metoxifenil]ceteniminas 301.



A una disolución del adecuado (fenilseleno)metil 2-trifenilfosforanilidenamino-1-naftil éter **305** (2 mmol) en diclorometano anhidro (25 ml) se adiciona una disolución de difenilcetena (0.39 g, 2 mmol) o fenilmetilcetena (0.26 g, 2 mmol) en el mismo disolvente (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos el disolvente se elimina a sequedad bajo presión reducida y el material resultante se cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando hexanos/éter etílico (4:1, v/v) como eluyente.

***C,C*-Difenil-*N*-[2-(fenilseleno)metoxi]fenilcetenimina 301a.**

Rendimiento: 95%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para C₂₇H₂₁N₂OSe (454.43)

Calculado (%): C, 71.36; H, 4.66; N, 3.08.

Encontrado (%): C, 71.47; H, 4.54; N, 3.01.

IR (neto) ν : 2005 (vs), 1595 (vs), 1491 (vs), 1455 (s), 1311 (m), 1216 (vs), 1178 (m), 1127 (m), 1095 (m), 1076 (m), 1012 (vs), 760 (vs), 697 (vs) cm⁻¹.**RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz) δ : 5.68 (s, 1 H), 6.96 (dd, 1 H, $J = 8.2, 1.2$ Hz), 7.03 (td, 1 H, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.07-7.11 (m, 2 H), 7.16-7.24 (m, 4 H), 7.27-7.33 (m, 8 H), 7.35 (dd, 1 H, $J = 7.8, 1.6$ Hz), 7.47-7.50 (m, 2 H).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz) δ : 69.2, 75.5 (s), 115.4, 122.6, 126.1, 126.2, 127.6, 127.9, 128.4, 128.8, 129.2, 129.5 (s), 130.4 (s), 133.4, 134.4 (s), 150.9 (s), 190.6 (s).**EM m/e** (%): 77 (31), 91 (51), 120 (38), 165 (98), 171 (33), 190 (31), 191 (26), 207 (23), 254 (45), 284 (100), 298 (99), 453 (M⁺ para ⁷⁸Se, 5), 455 (M⁺ para ⁸⁰Se, 11).***C,C*-Difenil-*N*-[2-(fenilseleno)metoxi-5-metil]fenilcetenimina 301b.**

Rendimiento: 99%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para C₂₈H₂₃N₂OSe (468.46)

Calculado (%): C, 71.79; H, 4.95; N, 2.99.

Encontrado (%): C, 71.87; H, 4.84; N, 3.01.

IR (neto) ν : 2002 (vs), 1598 (s), 1494 (vs), 1312 (m), 1244 (m), 1211 (vs), 1136 (s), 1094 (m), 1075 (m), 807 (m), 763 (vs), 741 (s), 693 (s) cm⁻¹.**RMN ¹H** (CDCl₃, 200 MHz) δ : 2.28 (s, 3 H), 5.66 (s, 2 H), 6.86 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 6.99-7.34 (m, 15 H), 7.46-7.51 (m, 2 H).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 50 MHz) δ : 20.6, 69.6, 75.6 (s), 115.7, 126.1, 126.3, 127.6, 127.9, 128.8, 128.9, 129.2, 130.0 (s), 132.5 (s), 133.4, 134.5 (s), 148.7 (s), 190.3 (s).**EM m/e** (%): 77 (51), 91 (56), 115 (22), 134 (41), 165 (99), 178 (47), 190 (46), 191 (32), 254 (43), 268 (31), 297 (98), 312 (100), 467 (M⁺ para ⁷⁸Se, 7), 469 (M⁺ para ⁸⁰Se, 11).***C,C*-Difenil-*N*-[2-(fenilseleno)metoxi-5-metoxi]fenilcetenimina 301c.**

Rendimiento: 99%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para C₂₈H₂₃N₂O₂Se (484.45)

Calculado (%): C, 69.42; H, 4.78; N, 2.89.

Encontrado (%): C, 69.47; H, 4.74; N, 2.79.

IR (neto) ν : 2000 (vs), 1603 (s), 1497 (s), 1205 (vs), 1166 (m), 1142 (m), 1043 (s), 1015 (s), 931 (w), 871 (w), 769 (s), 744 (s), 698 (vs) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ: 3.75 (s, 3 H), 5.63 (s, 2 H), 6.74 (dd, 1 H, *J* = 8.9, 3.1 Hz), 6.90 (d, 1 H, *J* = 3.1 Hz), 6.92 (d, 1 H, *J* = 8.9 Hz), 7.05-7.25 (m, 6 H), 7.29-7.32 (m, 7 H), 7.45-7.50 (m, 2 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ: 55.8, 70.7, 76.0 (s), 111.1, 113.4, 117.7, 126.3, 127.5, 127.9, 128.8, 129.2, 130.1 (s), 131.5 (s), 133.2, 134.2 (s), 144.8 (s), 155.2 (s), 191.1 (s).

EM m/e (%): 77 (37), 91 (72), 150 (18), 165 (89), 178 (15), 217 (11), 242 (18), 270 (19), 314 (100), 315 (41), 328 (75), 329 (21), 483 (M⁺ para ⁷⁸Se, 3), 485 (M⁺ para ⁸⁰Se, 5).

***N*-[5-Cloro-2-(fenilseleno)metoxi]fenil-*C,C*-difencilcetenimina 301d.**

Rendimiento: 99%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para C₂₇H₂₆ClNOSe (488.87)

Calculado (%): C, 66.33; H, 4.12; N, 2.86.

Encontrado (%): C, 66.19; H, 4.24; N, 2.77.

IR (neto) ν: 2002 (vs), 1595 (s), 1491 (vs), 1459 (s), 1319 (m), 1219 (s), 1144 (s), 1111 (m), 1076 (m), 1011 (s), 882 (m), 814 (m), 768 (s), 743 (s), 696 (vs) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 5.64 (s, 2 H), 6.88 (d, 1 H, *J* = 8.7 Hz), 7.09-7.15 (m, 2 H), 7.17-7.23 (m, 3 H), 7.27-7.31 (m, 10 H), 7.45-7.48 (m, 2 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 69.5, 76.3 (s), 116.8, 125.5, 126.5, 127.6 (s), 127.8, 127.9, 128.0, 128.9, 129.3, 129.6 (s), 131.8 (s), 133.6, 133.9 (s), 149.3 (s), 192.3 (s).

EM m/e (%): 77 (18), 91 (38), 165 (88), 254 (22), 283 (12), 318 (100), 320 (29), 332 (73), 334 (24), 487 (M⁺ para ⁷⁸Se y ³⁵Cl, 1), 489 (M⁺ para ⁷⁸Se y ³⁷Cl; M⁺ para ⁸⁰Se y ³⁵Cl, 3), 491 (M⁺ para ⁸⁰Se y ³⁷Cl, 1).

***C,C*-Difenil-*N*-[1-(fenilseleno)metoxi]-2-naftilcetenimina 301e.**

Rendimiento: 97%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para C₃₁H₂₃NOSe (504.49)

Calculado (%): C, 73.80; H, 4.59; N, 2.78.

Encontrado (%): C, 73.68; H, 4.54; N, 2.69.

IR (neto) ν: 1998 (vs), 1603 (vs), 1580 (s), 1496 (vs), 1459 (s), 1396 (s), 1381 (s), 1268 (s), 1182 (s), 1081 (s), 978 (s), 815 (s), 765 (s), 742 (s), 696 (vs) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 6.19 (s, 2 H), 7.15-7.25 (m, 5 H), 7.33-7.37 (m, 8 H), 7.42-7.47 (m, 5 H), 7.55 (d, 1 H, *J* = 8.7 Hz), 7.76 (d, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 8.12-8.15 (m, 1 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 74.5, 78.7 (s), 122.1, 123.8, 125.2, 126.5, 126.6, 127.0, 127.2 (s), 127.4, 127.6, 128.0, 129.0, 129.1, 129.4 (s), 130.3 (s), 133.1, 133.9 (s), 134.0 (s), 147.7 (s), 191.0 (s).

EM m/e (%): 77 (27), 91 (51), 115 (14), 152 (20), 165 (100), 167 (40), 178 (16), 304 (25), 317 (18), 334 (87), 335 (27), 348 (32), 503 (M⁺ para ⁷⁸Se, 1), 505 (M⁺ para ⁸⁰Se, 2).

***N*-[5-Cloro-2-(fenilseleno)metoxi]fenil-*C*-fenil-*C*-metilcetenimina 301f.**

Rendimiento: 90%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para $C_{22}H_{18}ClNOSe$ (426.80)

Calculado (%): C, 61.91; H, 4.25; N, 3.28.

Encontrado (%): C, 61.78; H, 4.34; N, 3.11.

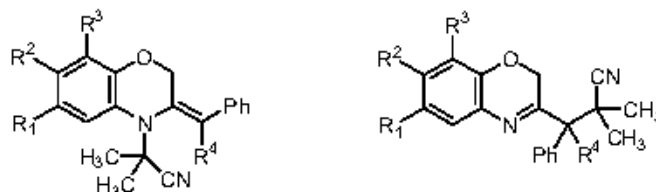
IR (neto) ν : 2004 (vs), 1591 (vs), 1489 (vs), 1441 (vs), 1314 (s), 1261 (s), 1212 (vs), 1177 (s), 1131 (vs), 1070 (s), 1012 (vs), 869 (s), 806 (s), 763 (vs), 740 (vs), 697 (vs) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ : 2.02 (s, 3 H), 5.72 (s, 2 H), 6.87 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 7.10-7.28 (m, 10 H), 7.51-7.55 (m, 2 H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz) δ : 12.3, 66.2 (s), 69.4, 116.7, 124.7, 124.9, 125.2, 127.4, 127.5 (s), 127.8, 128.7, 129.3, 129.6 (s), 132.9 (s), 133.5, 135.2 (s), 148.8 (s), 196.1 (s).

EM m/e (%): 77 (43), 91 (81), 103 (44), 171 (53), 241 (30), 256 (45), 270 (100), 272 (32), 425 (M^+ para ^{78}Se y ^{35}Cl , 1), 427 (M^+ para ^{78}Se y ^{37}Cl ; M^+ para ^{80}Se y ^{35}Cl , 2), 429 (M^+ para ^{80}Se y ^{37}Cl , 1).

Preparación de 3-(2H-1,4-benzoxazin-3-il)-2,2-dimetilpropionitrilos 306 y 2-(2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-4-il)-2-metilpropionitrilos 307.



Una disolución de la correspondiente *N*-[2-(fenilseleno)metoxi]fenil cetenimina **301** (1.5 mmol) en benceno anhidro (100 ml) se calienta a temperatura de reflujo, bajo atmósfera de nitrógeno, y se adiciona tris(trimetilsilil)silano (0.56 g, 2.25 mmol) y AIBN (0.098 g, 0.6 mmol). Posteriores adiciones de tris(trimetilsilil)silano y AIBN se hacen de la forma siguiente: 1) 4 horas después de la primera adición, tris(trimetilsilil)silano (0.19 g, 0.75 mmol) y AIBN (0.098 g, 0.6 mmol) y 2) 4 horas después, tris(trimetilsilil)silano (0.37 g, 1.5 mmol) y AIBN (0.098 g, 0.6 mmol). Después de 16 horas desde la última adición el disolvente se elimina bajo presión reducida y el material crudo se cromatografía.

2-(3-Difenilmetiliden-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-4-il)-2-metilpropionitrilo 307a.

Cromatografía en columna: gel de sílice, hexanos/éter etílico (4:1, v/v).

Rendimiento: 79%.

Punto de fusión: 191-192°C. Prismas incoloros (cloroformo/*n*-hexano).

Análisis elemental para $C_{25}H_{22}N_2O$ (366.46)

Calculado (%): C, 81.94; H, 6.05; N, 7.64.

Encontrado (%): C, 81.79; H, 5.95; N, 7.77.

IR (Nújol) ν : 2233 (m), 1630 (s), 1595 (s), 1581 (s), 1328 (vs), 1299 (vs), 1269 (vs), 1254 (vs), 1226 (vs), 1156 (s), 1117 (s), 1043 (s), 996 (vs), 773 (s), 764 (vs), 702 (vs) cm^{-1} .

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.48 (s, 3 H), 1.51 (s, 3 H), 4.85 (d, 1 H, *J* = 12.0 Hz), 4.93 (d, 1 H, *J* = 12.0 Hz), 6.90 (dd, 1 H, *J* = 8.0, 1.5 Hz), 6.95 (td, 1 H, *J* = 8.0, 1.5 Hz), 7.04 (td, 1 H, *J* = 8.0, 1.5 Hz), 7.08-7.11 (m, 2 H), 7.18-7.22 (m, 3 H), 7.26-7.30 (m, 3 H), 7.32-7.35 (m, 3 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 27.8, 28.9, 56.6 (s), 65.4, 117.3, 120.6, 122.3 (s), 124.1, 124.9, 127.8, 128.0, 128.3, 128.4, 129.9, 130.7, 131.4 (s), 131.6 (s), 139.8 (s), 140.4 (s), 142.1 (s), 149.0 (s).

EM m/e (%): 107 (10), 136 (30), 137 (24), 154 (37), 219 (14), 298 (100), 299 (41), 307 (9), 340 (47), 366 (M⁺, 32).

3-(2*H*-1,4-Benzoxazin-3-il)-3,3-difenil-2,2-dimetilpropionitrilo 306a.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.27 (s, 3 H), 1.50 (s, 3 H), 3.42 (d, 1 H, *J* = 14.2 Hz), 4.27 (d, 1 H, *J* = 14.2 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 25.4, 25.6, 37.4 (s), 63.5, 64.2 (s), 163.4 (s).

2-(3-Difenilmetiliden-6-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-4-il)-2-metilpropionitrilo 307b.

Cromatografía en columna: gel de sílice, hexanos/éter etílico (4:1, v/v).

Rendimiento: 74%.

Análisis elemental para C₂₈H₂₄N₂O (380.49)

Calculado (%): C, 82.07; H, 6.36; N, 7.36.

Encontrado (%): C, 82.21; H, 6.42; N, 7.37.

IR (Nújol) ν: 2256 (w), 1638 (w), 1608 (w), 1505 (vs), 1448 (s), 1310 (s), 1273 (vs), 1251 (vs), 1226 (s), 1170 (s), 1000 (s), 918 (s), 845 (vs), 818 (s), 771 (s), 739 (vs) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.29 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 4.60 (d, 1 H, *J* = 11.9 Hz), 4.70 (d, 1 H, *J* = 11.9 Hz), 6.59 (d, 1 H, *J* = 8.2 Hz), 6.65 (dd, 1 H, *J* = 8.2, 1.7 Hz), 6.80 (d, 1 H, *J* = 1.7 Hz), 6.88-6.91 (m, 2 H), 7.02-7.17 (m, 8 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 21.0, 27.9, 28.9, 56.6 (s), 65.3, 116.9, 122.3 (s), 124.3, 125.6, 127.7, 128.0, 128.2, 128.4, 129.8, 129.9 (s), 130.7, 131.3 (s), 131.8 (s), 139.9 (s), 140.5 (s), 141.7 (s), 146.8 (s).

EM m/e (%): 77 (21), 91 (31), 115 (24), 152 (21), 165 (50), 178 (44), 191 (38), 204 (43), 234 (27), 268 (15), 284 (25), 312 (100), 314 (24), 353 (12), 365 (13), 380 (M⁺, 22).

3,3-Difenil-2,2-dimetil-3-(6-metil-2*H*-1,4-benzoxazin-3-il)propionitrilo 306b.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.26 (s, 3 H), 1.50 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 3.37 (d, 1 H, *J* = 14.3 Hz), 4.24 (d, 1 H, *J* = 14.3 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 20.6, 25.3, 27.6, 37.4 (s), 63.6, 64.2 (s), 163.4 (s).

2-(3-Difenilmetiliden-6-metoxi-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-4-il)-2-metilpropionitrilo 307c.

Cromatografía en columna: gel de sílice, hexanos/acetato de etilo (9:1, v/v).

Rendimiento: 36%.

Análisis elemental para C₂₈H₂₄N₂O₂ (396.49)

Calculado (%): C, 78.76; H, 6.10; N, 7.06.

Encontrado (%): C, 78.58; H, 6.22; N, 7.17.

IR (Nújol) ν : 2254 (w), 1619 (w), 1507 (vs), 1471 (s), 1449 (s), 1327 (m), 1258 (vs), 1217 (vs), 1166 (s), 1048 (s), 913 (s), 849 (w), 811 (m), 770 (s), 737 (vs), 706 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.49 (s, 3 H), 1.51 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 4.72 (d, 1 H, $J = 11.8$ Hz), 4.87 (d, 1 H, $J = 11.8$ Hz), 6.62 (dd, 1 H, $J = 8.9, 2.8$ Hz), 6.78 (d, 1 H, $J = 2.8$ Hz), 6.81 (d, 1 H, $J = 8.9$ Hz), 7.08-7.11 (m, 2 H), 7.20-7.35 (m, 8 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 27.9, 28.8, 55.9, 56.6 (s), 65.3, 109.6, 109.8, 117.3, 122.1 (s), 127.9, 128.1, 128.2, 128.4, 129.9, 130.7, 131.6 (s), 132.1 (s), 139.8 (s), 140.5 (s), 141.9 (s), 143.0 (s), 153.5 (s).

EM m/e (%): 77 (26), 91 (54), 115 (24), 138 (76), 165 (82), 191 (76), 192 (96), 204 (24), 328 (85), 329 (100), 369 (27), 396 (M^+ , 5).

3,3-Difenil-2,2-dimetil-3-(6-metoxi-2H-1,4-benzoxazin-3-il)propionitrilo 306c.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.28 (s, 3 H), 1.51 (s, 3 H), 3.36 (d, 1 H, $J = 14.1$ Hz), 3.83 (s, 3 H), 4.23 (d, 1 H, $J = 14.1$ Hz), 6.73 (dd, 1 H, $J = 8.7, 2.9$ Hz), 6.78 (d, 1 H, $J = 8.7$ Hz), 7.15 (d, 1 H, $J = 2.9$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 25.4, 27.6, 37.3 (s), 56.0, 63.7, 64.2 (s), 164.1 (s).

2-(6-Cloro-3-difenilmetiliden-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-4-il)-2-metilpropionitrilo 307d.

Cromatografía en columna: gel de sílice, hexanos/acetato de etilo (9:1, v/v).

Rendimiento: 55%.

Punto de fusión: 143-144°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}$ (400.91)

Calculado (%): C, 74.90; H, 5.28; N, 6.99.

Encontrado (%): C, 74.76; H, 5.19; N, 7.10.

IR (Nújol) ν : 2233 (w), 1624 (w), 1600 (m), 1494 (vs), 1299 (vs), 1261 (vs), 1236 (vs), 1198 (m), 1169 (m), 971 (s), 870 (w), 819 (w), 763 (m), 709 (s), 668 (m) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.47 (s, 3 H), 1.51 (s, 3 H), 4.77 (d, 1 H, $J = 11.7$ Hz), 4.92 (d, 1 H, $J = 11.7$ Hz), 6.82 (d, 1 H, $J = 8.7$ Hz), 6.99 (dd, 1 H, $J = 8.7, 2.4$ Hz), 7.08-7.11 (m, 2 H), 7.15 (d, 1 H, $J = 2.4$ Hz), 7.16-7.19 (m, 2 H), 7.28-7.35 (m, 6 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 27.8, 28.9, 56.8 (s), 65.2, 118.3, 121.8 (s), 123.4, 124.7, 125.1 (s), 128.1, 128.2, 128.4, 128.5, 129.8, 130.6, 132.4 (s), 139.5 (s), 140.2 (s), 142.8 (s), 147.5 (s).

EM m/e (%): 165 (28), 178 (19), 179 (18), 191 (73), 192 (31), 296 (19), 297 (28), 332 (100), 333 (73), 334 (58), 335 (28), 373 (9), 400 (M^+ , 5), 402 ($\text{M}^+ + 2, 2$).

3-(6-Cloro-2H-1,4-benzoxazin-3-il)-3,3-difenil-2,2-dimetilpropionitrilo 306d.

Cromatografía en columna: gel de sílice, hexanos/acetato de etilo (9:1, v/v).

Rendimiento: 27%.

Punto de fusión: 177-178°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}$ (400.91)

Calculado (%): C, 74.90; H, 5.28; N, 6.99.

Encontrado (%): C, 74.66; H, 5.19; N, 6.80.

IR (Nújol) ν : 2234 (w), 1625 (m), 1258 (vs), 1220 (w), 1164 (w), 1117 (w), 1074 (w), 1044 (m), 964 (w), 889 (w), 827 (m), 741 (vs), 707 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.23 (s, 3 H), 1.50 (s, 3 H), 3.39 (d, 1 H, $J = 13.5$ Hz), 4.28 (d, 1 H, $J = 13.5$ Hz), 6.79 (d, 1 H, $J = 8.7$ Hz), 7.11 (dd, 1 H, $J = 8.7, 2.7$ Hz), 7.41 (s ancho, 8 H), 7.61 (d, 1 H, $J = 2.7$ Hz), 7.91 (s ancho, 2 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 25.3, 27.6, 37.3 (s), 63.6, 64.2 (s), 116.7, 127.2 (s), 127.4, 127.7 (s), 128.3, 128.5, 128.6, 128.9, 130.0, 131.1, 133.9 (s), 136.4 (s), 137.0 (s), 145.2 (s), 164.9 (s).

EM m/e (%): 91 (5), 165 (14), 191 (25), 192 (10), 296 (15), 297 (26), 332 (100), 333 (33), 334 (34), 335 (11), 385 (16), 400 (M^+ , 8), 402 ($\text{M}^+ + 2$, 3).

2-(3-Difenilmetiliden-2,3-dihidronafto[1,2-*b*][1,4]oxazin-4-il)-2-metilpropionitrilo 307e.

Cromatografía en columna: gel de sílice, hexanos/acetato de etilo (9:1, v/v).

Rendimiento: 73%.

Análisis elemental para $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (416.52)

Calculado (%): C, 83.62; H, 5.81; N, 6.72.

Encontrado (%): C, 83.48; H, 5.67; N, 6.87.

IR (Nújol) ν : 2234 (w), 1632 (m), 1599 (s), 1577 (s), 1349 (vs), 1302 (s), 1271 (vs), 1202 (s), 1165 (vs), 1102 (s), 1025 (m), 982 (s), 811 (m), 766 (s), 750 (s), 703 (vs), 687 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.50 (s, 3 H), 1.57 (s, 3 H), 5.06 (d, 1 H, $J = 11.9$ Hz), 5.17 (d, 1 H, $J = 11.9$ Hz), 7.11-7.14 (m, 2 H), 7.20-7.23 (m, 2 H), 7.28-7.30 (m, 3 H), 7.35-7.37 (m, 4 H), 7.40-7.45 (m, 3 H), 7.76-7.78 (m, 1 H), 8.06-8.09 (m, 1 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 28.1, 29.0, 57.1 (s), 65.6, 120.1, 121.3, 122.5 (s), 123.7, 125.5 (s), 125.6, 125.7, 127.5, 127.8, 128.0, 128.3, 128.4, 130.0, 130.7, 131.4 (s), 131.6 (s), 139.8 (s), 140.5 (s), 141.9 (s), 143.8 (s).

EM m/e (%): 77 (25), 91 (33), 115 (17), 136 (27), 165 (52), 166 (55), 178 (27), 191 (44), 192 (80), 204 (23), 270 (9), 330 (10), 348 (100), 349 (76), 350 (16), 416 (M^+ , 5).

3,3-Difenil-2,2-dimetil-3-(2*H*-nafto[1,2-*b*][1,4]oxazin-3-il)propionitrilo 306e.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.31 (s, 3 H), 1.53 (s, 3 H), 3.54 (d, 1 H, $J = 13.6$ Hz), 4.50 (d, 1 H, $J = 13.6$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 25.4, 27.7, 37.4 (s), 63.7, 64.2 (s), 161.4 (s).

2-[[6-Cloro-3-[(*E*)-1-feniletiliden]-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-4-il]-2-metilpropionitrilo 307f.

Cromatografía en columna: gel de sílice, hexanos/acetato de etilo (9:1, v/v).

Rendimiento: 50%.

Análisis elemental para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}$ (338.84)

Calculado (%): C, 70.89; H, 5.65; N, 8.27.

Encontrado (%): C, 70.76; H, 5.59; N, 8.10.

IR (Nújol) ν : 2256 (w), 1599 (m), 1580 (w), 1492 (vs), 1293 (vs), 1266 (vs), 1200 (s), 1166 (s), 1126 (m), 1075 (s), 1031 (m), 999 (s), 974 (m), 923 (s), 818 (s), 771 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.72 (s, 3 H), 1.79 (s, 3 H), 2.21 (d, 3 H, $J = 1.6$ Hz), 4.66 (d, 1 H, $J = 12.0$ Hz), 4.74 (dq, 1 H, $J = 12.0, 1.6$ Hz), 6.76 (d, 1 H, $J = 8.7$ Hz), 6.97 (dd, 1 H, $J = 8.7, 2.7$ Hz), 7.10-7.13 (m, 2 H), 7.23 (d, 1 H, $J = 2.7$ Hz), 7.29-7.37 (m, 3 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 21.6, 27.5, 28.7, 56.7 (s), 64.8, 118.5, 122.4 (s), 124.8 (s), 125.3, 125.6, 127.8, 128.0, 128.7, 130.5 (s), 132.7 (s), 140.4 (s), 140.5 (s), 148.5 (s).

EM m/e (%): 77 (68), 91 (100), 103 (88), 105 (66), 115 (47), 254 (42), 270 (93), 271 (62), 338 (M^+ , 28), 340 ($\text{M}^+ + 2$, 9).

3-(6-Cloro-2H-1,4-benzoxazin-3-il)-3-fenil-2,2,3-trimetilpropionitrilo 306f

Cromatografía en columna: gel de sílice, hexanos/acetato de etilo (9:1, v/v).

Rendimiento: 28%.

Punto de fusión: 171-172°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}$ (338.84)

Calculado (%): C, 70.89; H, 5.65; N, 8.27.

Encontrado (%): C, 70.86; H, 5.49; N, 8.30.

IR (Nújol) ν : 2233 (m), 1635 (s), 1486 (vs), 1389 (m), 1259 (vs), 1180 (m), 1130 (m), 1077 (m), 1029 (m), 995 (m), 889 (m), 834 (s), 733 (vs), 709 (s), 649 (m) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.40 (s ancho, 3 H), 1.53 (s, 3 H), 1.73 (s ancho, 3 H), 4.09 (d, 1 H, $J = 14.4$ Hz), 4.16 (d, 1 H, $J = 14.4$ Hz), 6.79 (d, 1 H, $J = 8.7$ Hz), 7.10 (dd, 1 H, $J = 8.7, 2.7$ Hz), 7.36-7.38 (m, 5 H), 7.50 (d, 1 H, $J = 2.7$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 19.3 (ancho), 24.3, 24.4, 38.3 (s ancho), 53.5 (s ancho), 62.7, 116.7, 125.1 (s), 127.1, 127.4, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7 (s), 133.7 (s), 137.5 (s ancho), 145.4 (s), 166.2 (s).

EM m/e (%): 77 (15), 103 (15), 128 (12), 204 (7), 220 (13), 234 (18), 235 (37), 270 (100), 272 (34), 338 (M^+ , 6), 340 ($\text{M}^+ + 2$, 2).

Capítulo 5

*Reacciones de reagrupamiento [1,5]
sigmatrópico en ceteniminas.*

5. REACCIONES DE REAGRUPAMIENTO [1,5] SIGMATRÓPICO EN CETENIMINAS.

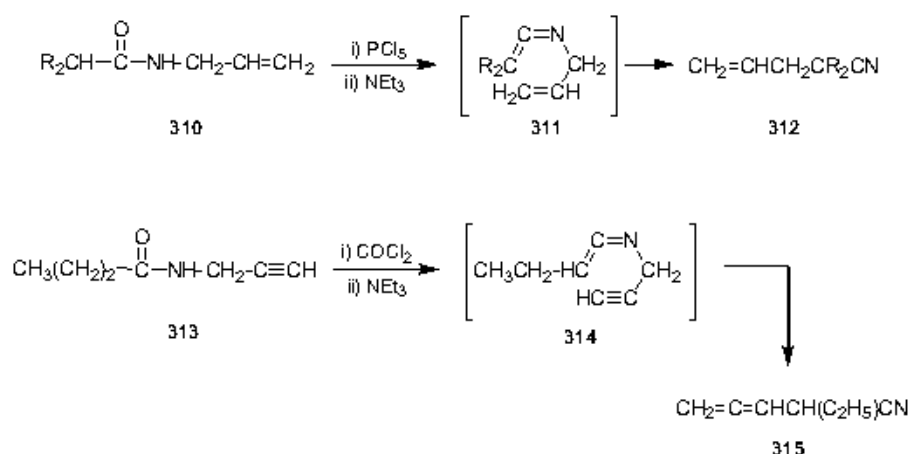
5.1 ANTECEDENTES: REAGRUPAMIENTOS SIGMATRÓPICOS QUE INVOLUCRAN A CETENIMINAS.

5.1.1. Introducción.

De entre los diferentes tipos de reacciones pericíclicas en las que participan las ceteniminas los reagrupamientos sigmatrópicos son los menos estudiados. Los procesos sigmatrópicos en ceteniminas, descritos en la bibliografía, pueden clasificarse en tres grupos atendiendo al orden de la migración: migraciones [3,3], [1,3] y [1,5]. Estos procesos suelen involucrar al carbono central de las ceteniminas. En las siguientes páginas se muestra una selección de los ejemplos más representativos.

5.1.2. Reagrupamientos sigmatrópicos [3,3].

En 1965 Brannock y Burpitt publicaron la conversión de *N*-(2-alqueni)amidas **310** y *N*-(2-alquini)amidas **313** en 4-pentenonitrilos **312** y 3,4-pentadienonitrilos **315**, respectivamente.¹ Estos autores postularon *N*-(2-alqueni) y *N*-(2-alquini) ceteniminas como intermedios de reacción, sugiriendo que éstas debían experimentar un reagrupamiento tipo 3-aza-Claisen a los correspondientes nitrilos insaturados.

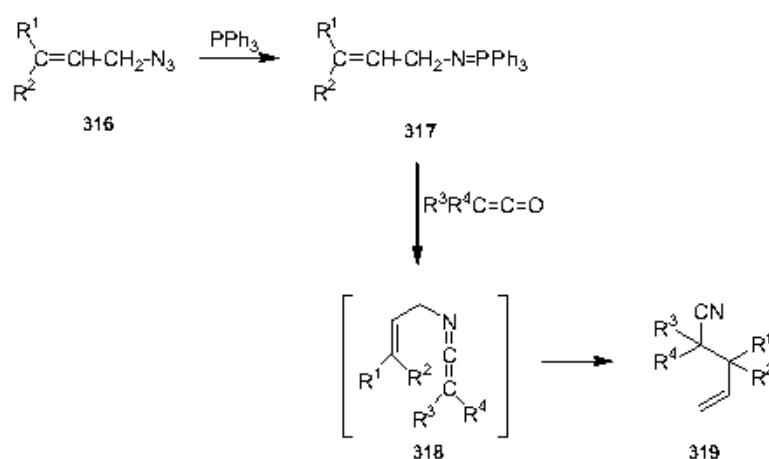


Esquema 5.1. Transformación de *N*-(2-alqueni)amidas **310** y *N*-(2-alquini)amidas **313** en 4-pentenonitrilos **312** y 3,4-pentadienonitrilos **315**, respectivamente.

¹ Brannock, K. C.; Burpitt, R. D. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2564.

Posteriormente, Walters llevó a cabo una investigación más detallada sobre la conversión de *N*-(2-alquénil)amidas en pentenonitrilos, que incluyó el estudio de nuevas condiciones de reacción para dicha transformación,² la comparación del estereocontrol acíclico del reagrupamiento [3,3] involucrado en estas transformaciones con el de otros procesos sigmatrópicos relacionados,³ y el estudio computacional, a nivel *ab initio*, del reagrupamiento 3-aza-Claisen en *N*-(2-alquénil) ceteniminas (3-aza-1,2,5-hexatrienos).⁴

También basada en un reagrupamiento [3,3] en *N*-(2-alquénil) ceteniminas, Molina y colaboradores describieron la transformación, en una sola etapa experimental, de 2-(propenil)azidas **316** en 4-pentenonitrilos **319** mediante reacción de Staudinger con trifetilfosfina y posterior reacción aza-Wittig del iminotrifetilfosforano resultante con cetenas disustituidas.⁵



Esquema 5.2. Transformación de 2-(propenil)azidas **316** en 4-pentenonitrilos **319**.

El reagrupamiento de Claisen que experimentan las *N*-(2-alquénil) ceteniminas ha servido como etapa clave en la síntesis asimétrica de productos naturales quirales como canadensolida y las santolinolidas A y B.⁶

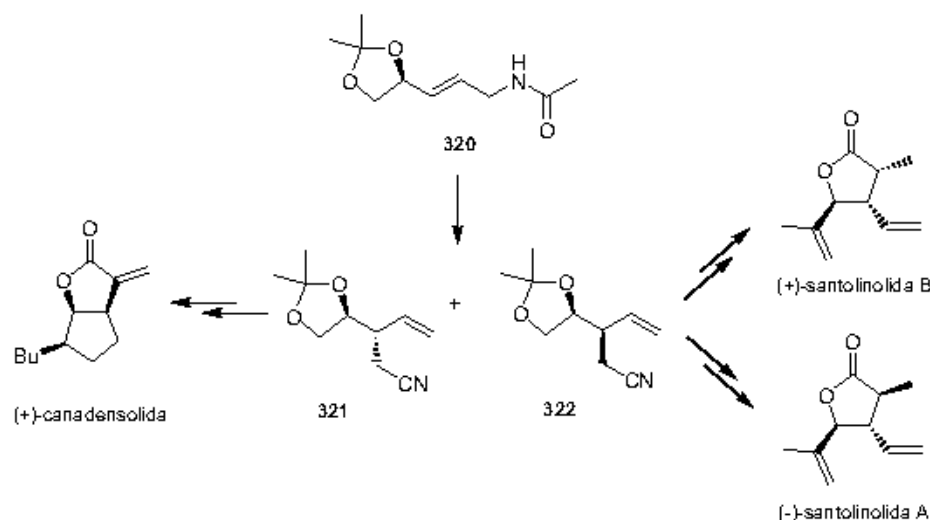
² (a) Walters, M. A.; McDonough, C. S.; Brown, P. S.; Hoem, A. B. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 179. (b) Walters, M. A.; Hoem, A. B.; Arcand, H. R.; Hegeman, A. D.; McDonough, C. S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1453.

³ Walters, M. A.; Hoem, A. B. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2645.

⁴ (a) Walters, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11618. (b) Walters, M. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 978.

⁵ (a) Molina, P.; Alajarin, M.; López-Leonardo, C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4041. (b) Molina, P.; Alajarin, M.; López-Leonardo, C.; Alcántara, J. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5153.

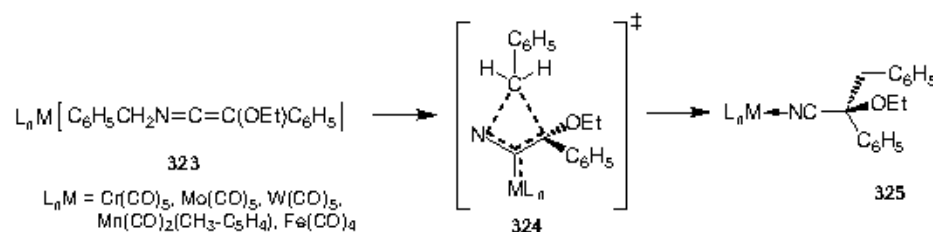
⁶ Nubbemeyer, V. *Synthesis* **1993**, 1120.



Esquema 5.3. Reagrupamiento de Claisen de *N*-(2-alquénil) ceteniminas en la síntesis de productos naturales.

5.1.3. Reagrupamientos sigmatrópicos [1,3].

Aumann ha estudiado la migración [1,3] de un grupo bencilo en complejos de *N*-bencil-*C*-etoxi-*C*-fenilcetenimina con metales de transición. Los complejos **323** isomerizan fácilmente (éter de petróleo, 20°C, 12 h.), por migración [1,3] del grupo bencilo desde el átomo de nitrógeno al átomo de carbono terminal de la cetenimina, para dar complejos metálicos de los 3-fenilpropanonitrilos **325**.⁷

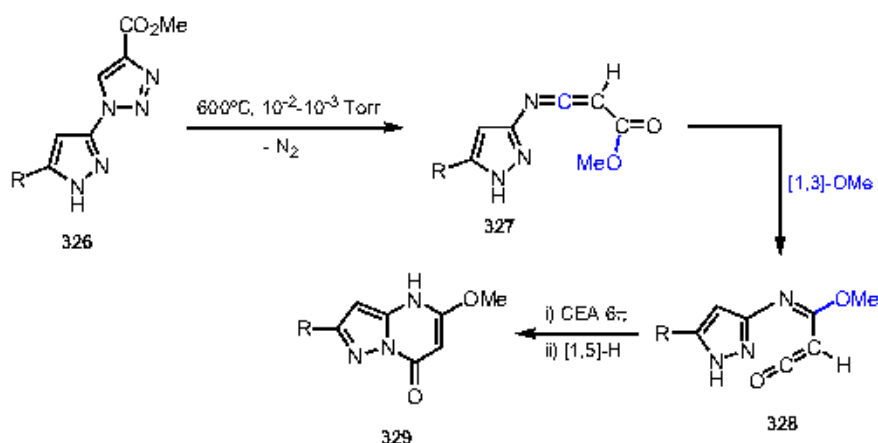


Esquema 5.4. Reagrupamiento [1,3]-*N/C* de un grupo bencilo en los complejos de *N*-bencil-*C*-etoxi-*C*-fenilcetenimina **323**.

La pirólisis en fase gaseosa de 1-(pirazol-5-il)-1,2,3-triazoles **326** proporciona 5-metoxipirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-onas **329**, por un mecanismo que implica como etapa clave la

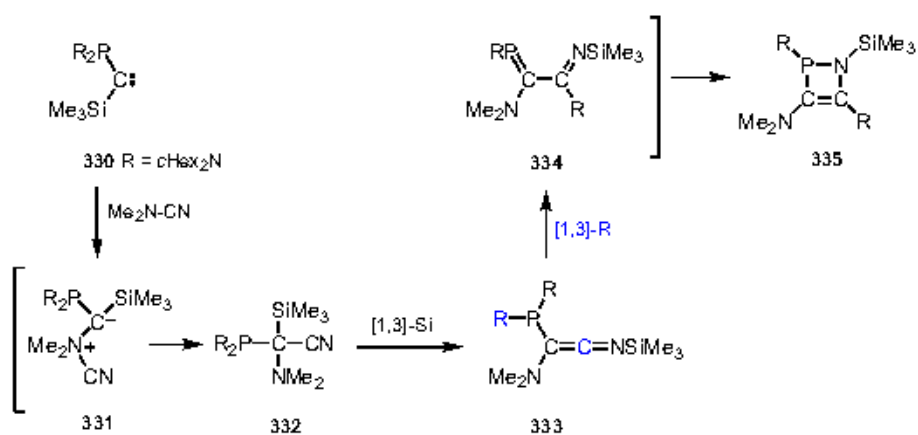
⁷ (a) Aumann, R.; Heinen, H. *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 1739. También es conocido que las *N*-bencil ceteniminas se transforman en 3-arilpropanonitrilos a través de una migración [1,3] del grupo bencilo al carbono terminal de la función cetenimina, aunque esta transformación ocurre mediante un mecanismo radicalario. Ver referencias: (b) Lee, K.-W.; Horowitz, N.; Ware, J.; Singer, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2622. (c) Newman, R. C.; Sylwester, A. P. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2285. (d) Alajarin, M.; Vidal, A.; Tovar, F. *Lett. Org. Chem.* **2004**, *1*, 340.

migración [1,3] del grupo metoxilo en la cetenimina **327** para dar una imidoil cetena **328**. La etapa final del mecanismo es la ciclación regioespecífica de la cetena al producto de reacción.⁸



Esquema 5.5. Reagrupamiento [1,3] de un grupo metoxilo en *C*-metoxicarbonil ceteniminas **327** en condiciones de FVP (*Flash Vacuum Pyrolysis*).

Baceiredo y Bertrand proponen el reagrupamiento [1,3] de un grupo dicitclohexilamino desde el átomo de fósforo al carbono central de *C*-[bis(dicitclohexilamino)fosfino]-*C*-(dimetilamino)-*N*-(trimetilsilil)cetenimina **333**,⁹ como una de las etapas de la secuencia mecanística que explicaría la reacción entre el (fosfino)(silil)carbeno **330** y dimetilcianamida para rendir el 1,2-dihidro-1,2-azafosfeto **335**.

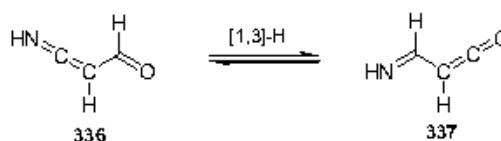


Esquema 5.6. Reagrupamiento [1,3]-*P/C* de un grupo dicitclohexilamino.

⁸ (a) Clarke, D.; Mares, R. W.; McNab, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1026. (b) Clarke, D.; Mares, R. W.; McNab, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1799.

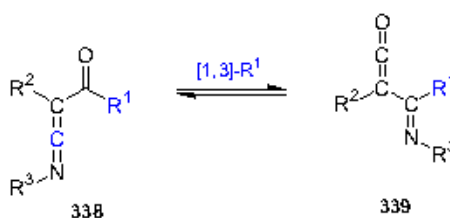
⁹ Amsallem, D.; Mazières, S.; Piquet-Fauré, V.; Gomitcka, H.; Baceiredo, A.; Bertrand, G. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 5306.

Birney¹⁰ y Nguyen¹¹ han estudiado computacionalmente el reagrupamiento sigmatrópico [1,3] de hidrógeno en formilcetenimina, siendo las barreras de energía calculadas para este reagrupamiento por ambos autores relativamente altas, de 48.6 kcal/mol [MP4(SDQ)/6-31G**//MP2/6-31G**] y 45.6 kcal/mol [MP2/6-31G(d,p)], respectivamente.



Esquema 5.7. Interconversión entre formilcetenimina **336** e imidoilcetenona **337** por medio de una migración [1,3]-H.

El trabajo más importante sobre reagrupamientos sigmatrópicos [1,3] que involucran ceteniminas ha sido realizado por Wentrup, basado en un estudio experimental y computacional del proceso de interconversión entre oxoceteniminas e imidoilcetenas.



Esquema 5.8. Interconversión entre oxoceteniminas **338** e imidoilcetenas **339**.

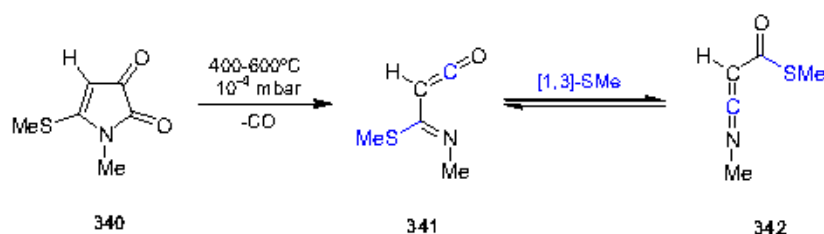
Aunque las primeras pruebas directas sobre el proceso de interconversión entre imidoilcetenas y oxoceteniminas se obtuvieron en 1992, el que esta transformación fuese posible ya se había reconocido previamente.¹² El aislamiento de los productos de FVP de la pirrolo-2,3-diona **340** a 77 K no permitió la detección por IR de la imidoilcetenona esperada **341**. En su lugar sólo se observó la cetenimina **342**. No obstante, cuando los productos de pirólisis de **340** se atrapan en una matriz de argón a 18 K en su espectro de IR se observa una banda aguda a 2132 cm⁻¹, en la región típica de cetenas, que se asigna a la imidoilcetenona **341**, apareciendo también una pequeña banda a 2076 cm⁻¹ debida a la cetenimina **342**.¹³

¹⁰ Ham, S.; Birney, D. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3962.

¹¹ Nguyen, M. T.; Laduyt, L.; Nguyen, H. M. T. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 401.

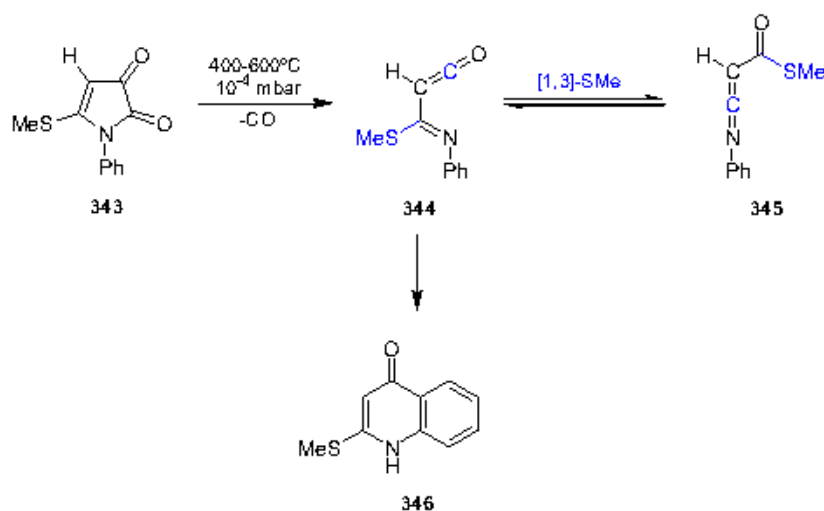
¹² Cheikh, A. B.; Chucho, J.; Manisse, N.; Pommelet, J. C.; Netsch, K.-P.; Lorenčák, P.; Wentrup, C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 970.

¹³ Kappe, C. O.; Kollenz, G.; Leung-Toung, R.; Wentrup, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 487.



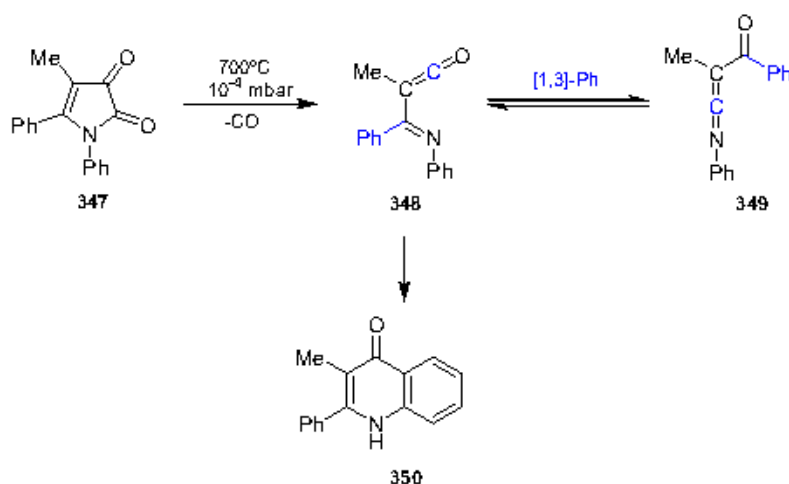
Esquema 5.9. Proceso de interconversión entre la imidoil cetena **341** y la oxocetenimina **342** por migración [1,3] de un grupo metiltilio.

De una manera similar se examinó la pirólisis de la 1-fenilpirrolodiona **343**, de la que se aisló cuantitativamente la quinolona **346**. El hecho de que se detectase la cetenimina **345** junto con la formación cuantitativa de **346** se consideró como una prueba de que la conversión imidoil cetena \rightarrow oxocetenimina debe ser reversible.



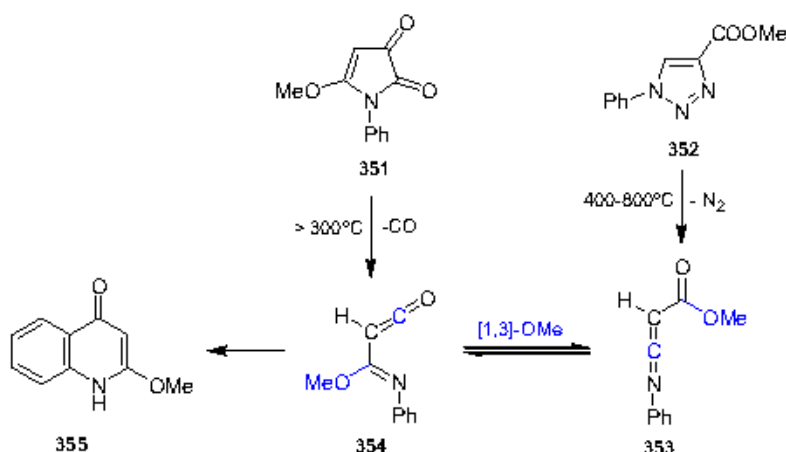
Esquema 5.10. Obtención de la quinolona **346** en el tratamiento pirólitico la pirrolodiona **343**.

La reversibilidad del reagrupamiento imidoil cetena-oxocetenimina también la ilustró Wentrup con las pirólisis de la 1-fenilpirrolodiona **347** y de la cetenimina **349**, proporcionando ambas la quinolona **350**. En este caso, en el equilibrio imidoil cetena-oxocetenimina está involucrada una migración [1,3] de un grupo fenilo.¹³



Esquema 5.11. Migración [1,3] de un grupo fenilo en el tratamiento pirrolítico la pirrolodiona **347**.

Cuando la pirrolo-2,3-diona **351** se sometió a FVP (250-800°C; 10^{-4} - 10^{-5} mbar) se formó la cetena **354**, que se encuentra en equilibrio con la *C*-metoxicarbonil cetenimina **353** mediante un desplazamiento [1,3] del grupo metoxilo, y experimenta ciclación a la 2-metoxi-4-quinolona **355**.¹⁴ Por otro lado, mediante FVP del triazol **352** se generó directamente **353**, que rápidamente establece un equilibrio con la imidoilcetena **354**.¹⁵ La cetenimina **353** es aislable a temperatura ambiente, y su tratamiento térmico a 800°C en condiciones de FVP proporciona igualmente la 2-metoxi-4-quinolona **355**.

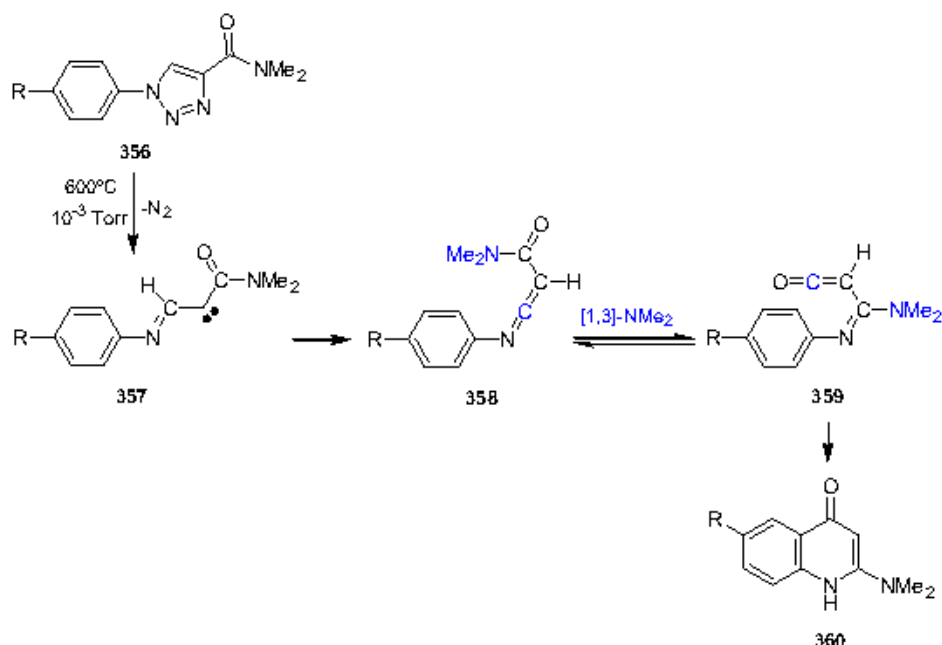


Esquema 5.12. Obtención de la 2-metoxi-4-quinolona **355** por tratamiento térmico de la pirrolodiona **351** o del triazol **352**.

¹⁴ Fulloon, B.; El-Nabi, H. A. A.; Kollenz, G.; Wentrup, C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6547.

¹⁵ Fulloon, B. E.; Wentrup, C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1363.

Wentrup ha mostrado cómo el tratamiento FVP de las 1-*aryl*-1,2,3-triazolo-4-carboxamidas **356** es un método adecuado para la preparación de 2-amino-4-quinolonas **360**.¹⁶ Esta reacción tiene lugar vía las *C*-carboxamido ceteniminas **358**, que evolucionan mediante una migración [1,3] del grupo dimetilamino desde el carbono carbonílico al carbono central de la agrupación cetenimina, seguida de un cierre electrocíclico de anillo 6π de la cetena **359**, a las 2-dimetilamino-4-quinolonas **360**.



Esquema 5.13. Tratamiento FVP de 1-*aryl*-1,2,3-triazolo-4-carboxamidas **356**.

Recientemente se han realizado estudios más exhaustivos sobre algunos de estos ejemplos de procesos de migración [1,3] de grupos alcoxilo, diaquilamino y alquiltio.¹⁷

Wentrup y Finnerty han caracterizado como reacción pseudopericíclica la migración [1,3] de un grupo NR₂ en la transformación de α-oxoceteniminas en α-imidoil cetenas y viceversa, con una energía de activación baja.¹⁸

5.1.4. Reagrupamientos sigmatrópicos [1,5].

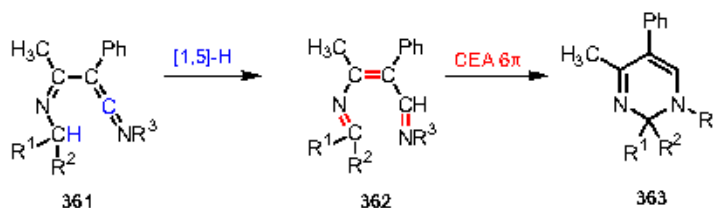
Los ejemplos descritos de reagrupamientos sigmatrópicos [1,5] en ceteniminas son muy escasos, y todos ellos implican la migración de un átomo de hidrógeno al átomo central de la cetenimina.

¹⁶ Ramana Rao, V. V.; Wentrup, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2583.

¹⁷ Wentrup, C.; Ramana Rao, V. V.; Frank, W.; Fullon, B. E.; Moloney, D. W. J.; Mosandl, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3608.

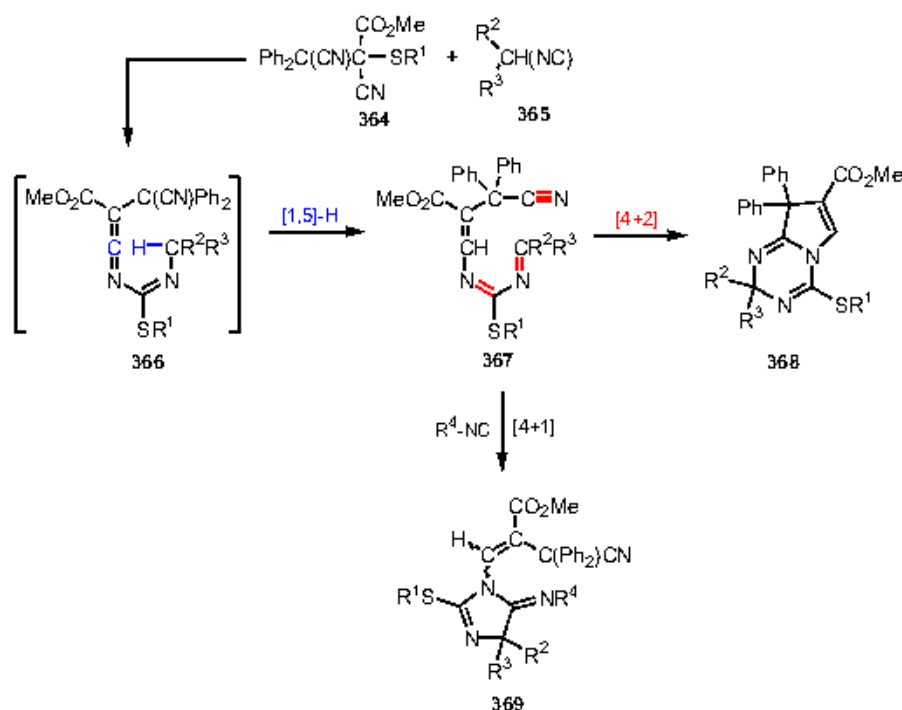
¹⁸ Finnerty, J. J.; Wentrup, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1909.

Goerdeler ha publicado que las *C*-imidoil ceteniminas **361** experimentan, a temperatura ambiente, migración [1,5] de hidrógeno seguida de electrociclación para rendir 1,2-dihidropirimidinas **363**.¹⁹



Esquema 5.14. Migración [1,5] de hidrógeno en *C*-imidoil ceteniminas **361**.

Por su parte, Foucaud ha mostrado que, a reflujo de diclorometano, las *N*-imidoil ceteniminas **366** se convierten en pirrolotriazinas **368** por migración [1,5] de hidrógeno seguida de una cicloadición [4+2] intramolecular, y en imidazolininas **369** cuando el diazatrieno **367** que resulta del desplazamiento [1,5] de hidrógeno se captura por cicloadición [4+1] con isocianuros.²⁰

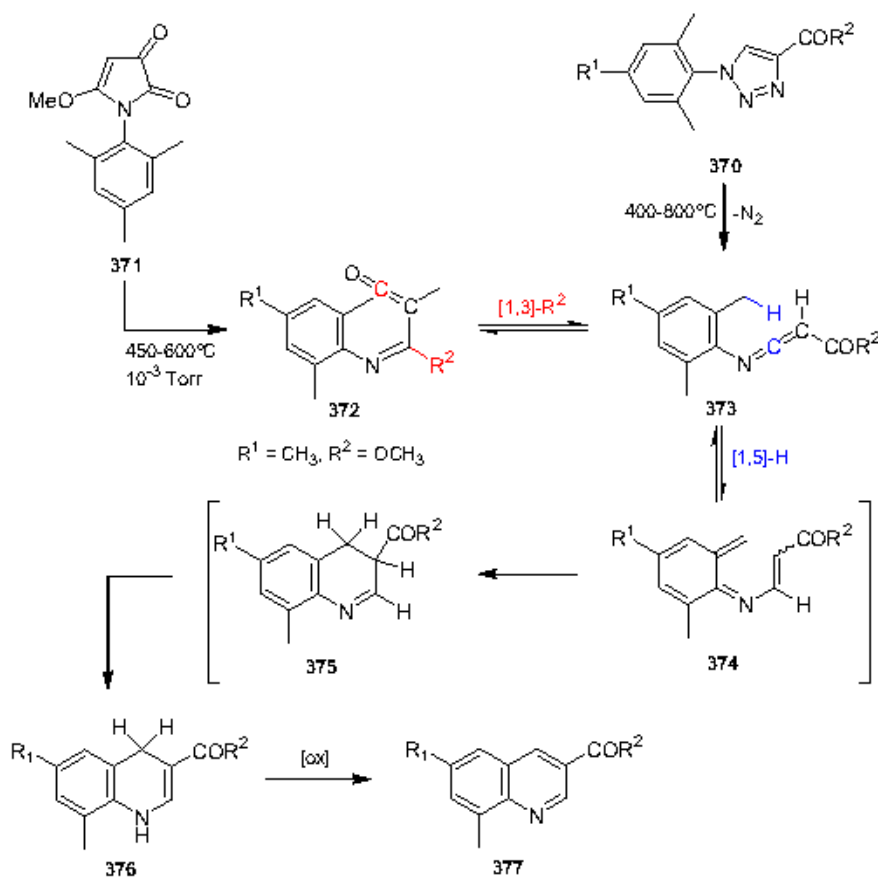


Esquema 5.15. Migración [1,5] de hidrógeno en *N*-(imidoil) ceteniminas **366**.

¹⁹ Goerdeler, J.; Lindner, C.; Zander, F. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 536.

²⁰ Morel, G.; Marchand, E.; Foucaud, A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 771.

Los estudios llevados a cabo por Wentrup sobre reagrupamientos sigmatrópicos en cetas y heterocumulenos relacionados incluyen un ejemplo de migración [1,5] de hidrógeno en ceteniminas. En condiciones de FVP los triazoles 370 y la pirrolodiona 371 generan las *N*-mesitil-*C*-acil ceteniminas 373. A una temperatura ligeramente superior a los 400°C las ceteniminas 373 evolucionan por un desplazamiento [1,5] de hidrógeno, desde uno de los grupos metilo del sustituyente arilo sobre el nitrógeno de la función cetenimina hasta su carbono central, a las iminas *orto*-quinoides 374, que, a su vez, experimentan electrociclación a las dihidroquinoleínas 376.²¹



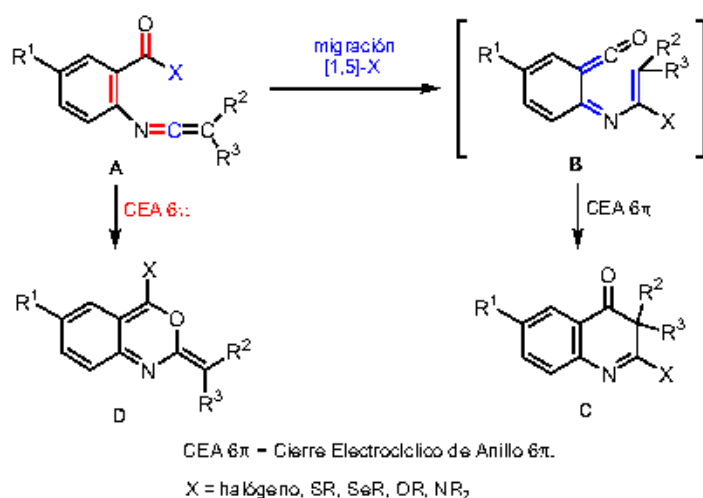
Esquema 5.16. Migración [1,5] de hidrógeno en las *N*-mesitilceteniminas 373.

5.2. RESULTADOS

La experiencia adquirida en la preparación y utilización de *N*-aril ceteniminas funcionalizadas en una de las posiciones *orto* al átomo de nitrógeno, nos llevó a abordar la síntesis de *N*-(2-acilfenil) ceteniminas tipo **A**, fundamentalmente con el objetivo de investigar la viabilidad de la migración [1,5] del grupo X desde el átomo de carbono carbonílico hasta el carbono central

²¹ Ramana Rao, V. V.; Fulloon, E.; Bernhardt, P. V.; Koch, R.; Wentrup, C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5779.

de la agrupación cetenimina. Además, las especies **B** resultantes de esta migración [1,5]-X, en las que el grupo acilo pasa a formar parte de una agrupación cetena y los átomos de la función cetenimina inicial forman parte ahora de un fragmento 2-azabutadieno, tienen la estructura adecuada para experimentar un cierre electrocíclico de anillo 6π y transformarse en 4-quinolonas **C**, siendo éstas por tanto los posibles productos de reacción. Los grupos X cuya migración sigmatrópica se ha ensayado son los grupos dadores electrónicos más habituales, halógeno, alquil(aril)tio, arilseleno, alquil(aril)oxi y amino, que poseen pares de electrones sin compartir sobre el heteroátomo, con el fin de asegurar la concordancia con la naturaleza electrofílica del centro sobre el que han de trasladarse, el carbono central de la función cetenimina.



Esquema 5.17. Formas de evolución de *N*-(2-acilfenil) ceteniminas.

Las *N*-(2-acilfenil) ceteniminas **A** también podrían evolucionar mediante un cierre electrocíclico 6π de su sistema 1-oxa-5-azahexatriénico para dar 3,1-benzoxazinas **D**. Sin embargo, en ninguna de las reacciones de generación de *N*-(2-acilfenil) ceteniminas llevadas a cabo en el estudio experimental que se describe en este capítulo se pudo observar la formación de la correspondiente benzoxazina.

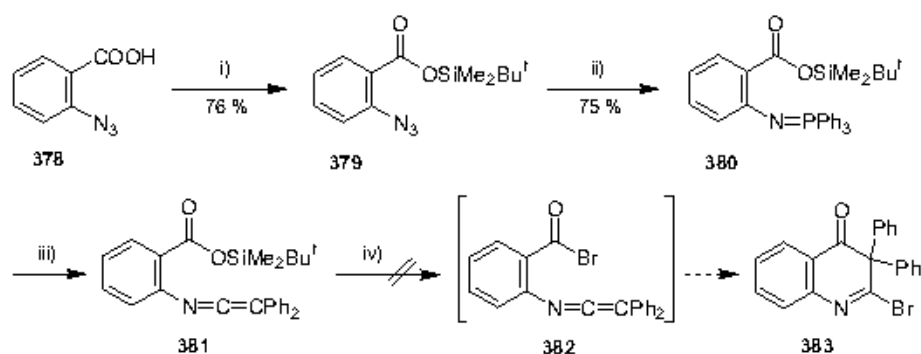
5.2.1. Migración [1,5] de halógenos (Cl, Br) en *N*-(2-haloformil)fenil ceteniminas.

El reagrupamiento [1,5] de halógenos en *N*-(2-acilfenil) ceteniminas se intentó ensayar inicialmente en *N*-(2-cloroformil)fenil ceteniminas y *N*-(2-bromoformil)fenil ceteniminas, cuya preparación parecía accesible. La síntesis de las *N*-(2-cloroformil)fenil ceteniminas se planteó desde cloruros de 2-azidobenzóilo mediante reacción de Staudinger de éstos con fosfinas terciarias y posterior reacción aza-Wittig de los iminofosforanos resultantes con cetenas. Sin embargo, desafortunadamente, el tratamiento de diferentes cloruros de 2-azidobenzóilo con trifetilfosfina y trimetilfosfina en disolución de éter etílico, diclorometano, benceno o tolueno, no condujo a los

iminofosforanos esperados. En su lugar se obtuvieron mezclas muy complejas, que impidieron completar el estudio diseñado.

Ante este resultado, la preparación de las *N*-(2-bromoformil)fenil ceteniminas se abordó mediante una secuencia sintética diferente, basada en la generación de una *N*-aril cetenimina portadora de un grupo éster en posición *orto* al nitrógeno susceptible de transformarse en una última etapa de reacción en una función bromuro de ácido. Es conocida la generación de bromuros de ácido desde *tert*-butildimetilsililésteres por acción de dibromuro de trifenilfosfina.²²

Así, el tratamiento de ácido 2-azidobenzoico **378** con cloruro de *tert*-butildimetilsililo en presencia de imidazol condujo a la formación del *tert*-butildimetilsilil éster **379**. La reacción de Staudinger de **379** con trifenilfosfina proporcionó el iminotrifenilfosforano **380**. La reacción del compuesto **380** con difenilcetena en disolución de diclorometano anhidro rindió la cetenimina **381**, a la que inmediatamente se adicionó una disolución de dibromuro de trifenilfosfina en el mismo disolvente. A los treinta minutos de la adición de dicho reactivo a la disolución de la cetenimina **381** ésta se había consumido completamente, aunque del tratamiento cromatográfico de la compleja mezcla de reacción obtenida únicamente se pudo aislar, y en bajo rendimiento (15%), el ácido *N*-acilantranílico proveniente de la hidrólisis de las funciones cetenimina y éster de **381**.

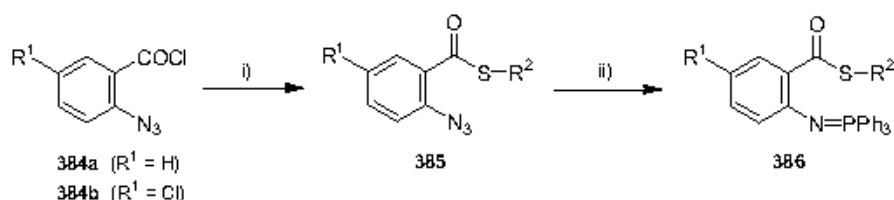


Esquema 5.18. Intento de generación de *N*-(2-bromoformil)fenil-*C,C*-difenilcetenimina **382**. *Reactivos y condiciones:* i) $t\text{-BuMe}_2\text{SiCl}$, imidazol, dimetilformamida, t.a., 16 h. ii) PPh_3 , éter etílico anh., t.a., 16 h. iii) $\text{Ph}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$, diclorometano anh., t.a., 1 h. iv) Ph_3PBr_2 , diclorometano anh., t.a., 30 min.

5.2.2. Migración [1,5] de grupos alquiltio y ariltio (S-R y S-Ar) en *N*-[2-alquil(aril)tiocarbonil]fenil ceteniminas.

La reacción de cloruro de 2-azidobenzoilo **384a** y cloruro de 2-azido-5-clorobenzoilo **384b** con alquiltios y ariltios, en disolución de diclorometano, en presencia de un ligero exceso de 4-dimetilaminopiridina, rindió los 2-azidotienbenzoatos de *S*-alquilo y *S*-arilo **385**. Los 2-(trifenilfosforanilidenamino)tiobenzoatos **386** se prepararon por tratamiento de disoluciones en éter etílico de los 2-azidotienbenzoatos **385** con trifenilfosfina.

²² Wissner, A.; Grudzinkas, C. V. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3972.



Esquema 5.19. Preparación de 2-(trifenilfosforanilidenamino)tiobenzoatos **386**. *Reactivos y condiciones:* i) R^2SH , DMAP, diclorometano anh., t.a., 5 h. ii) PPh_3 , éter etílico anh., t.a., 16 h.

Los ejemplos de 2-azidotiobenzoatos **385** y 2-(trifenilfosforanilidenamino)tiobenzoatos **386**, y los rendimientos en que se obtienen, se recogen en las siguientes tablas.

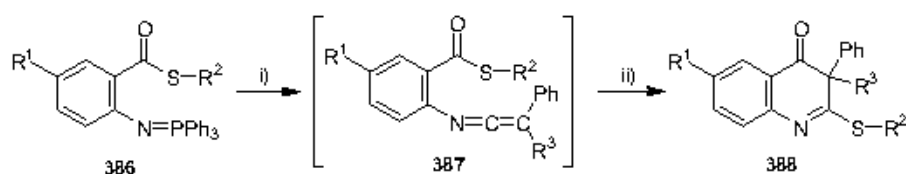
Tabla 5.1. 2-Azidotiobenzoatos **385**.

compuesto	R^1	R^2	Rdto. (%)
385a	H	4- CH_3 - C_6H_4	87
385b	H	4- CH_3O - C_6H_4	73
385c	H	4- $\text{C}_3\text{H}_4\text{N}$	48
385d	Cl	4- CH_3 - C_6H_4	71
385e	Cl	4- CH_3O - C_6H_4	82
385f	H	4- CH_3O - C_6H_4 - CH_2	90
385g	Cl	4- CH_3O - C_6H_4 - CH_2	80
385h	H	C_6H_5 - CH_2CH_2	84
385i	H	2-I- C_6H_4 - CH_2CH_2	91

Tabla 5.2. 2-(Trifenilfosforanilidenamino)tiobenzoatos **386**.

compuesto	R^1	R^2	Rdto. (%)
386a	H	4- CH_3 - C_6H_4	92
386b	H	4- CH_3O - C_6H_4	97
386c	H	4- $\text{C}_3\text{H}_4\text{N}$	91
386d	Cl	4- CH_3 - C_6H_4	93
386e	Cl	4- CH_3O - C_6H_4	94
386f	H	4- CH_3O - C_6H_4 - CH_2	90
386g	Cl	4- CH_3O - C_6H_4 - CH_2	91
386h	H	C_6H_5 - CH_2CH_2	70
386i	H	2-I- C_6H_4 - CH_2CH_2	95

La reacción del iminotrifenílfosforano **386a** con difenilcetena, utilizando diclorometano como disolvente, y a temperatura ambiente, proporcionó *C,C*-difeníl-*N*-[2-(4-metilfeniltiocarbonyl)]fenilcetenimina **387a** ($R^1 = H$, $R^2 = 4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$, $R^3 = \text{Ph}$), que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se identificó inequívocamente. Cuando una disolución en diclorometano de la cetenimina **387a** se mantuvo a temperatura ambiente durante 24 horas se observó que esta especie permanecía inalterada, mientras que cuando dicha cetenimina se calentó a temperatura de reflujo durante el mismo tiempo dio lugar a 3,3-difenil-2-(4-metilfeniltio)-4(3*H*)-quinolona **388a**, producto resultante de la migración [1,5] del grupo 4-metilfeniltio. El tiempo de reacción para la conversión **387a** \rightarrow **388a** se acorta hasta tan sólo una hora cuando ésta se realiza en tolueno a ebullición. A partir de este último resultado, los iminotrifenílfosforanos **386** se hicieron reaccionar con fenilmetilcetena y difenilcetena en disolución de tolueno para generar las *C*-fenil-*C*-metil y *C,C*-difeníl ceteniminas **387**, especies cuya formación se detectó por IR. Posteriormente, las disoluciones en tolueno que contenían las ceteniminas **387** se calentaron a temperatura de reflujo durante una hora, proporcionando las 2-alquil(aril)tio-4(3*H*)-quinolonas **388**. La purificación de los productos de reacción se realizó en todos los casos por cromatografía en columna sobre gel de sílice.



Esquema 5.20. Generación y evolución de las ceteniminas **387**. *Reactivos y condiciones:* i) $\text{PhR}^3\text{C}=\text{C}=\text{O}$, tolueno anh., t.a., 15 min. ii) Tolueno anh., reflujo, 1 h.

Tabla 5.3. 2-Alquil(aril)tio-4(3*H*)-quinolonas **388**.

compuesto	R^1	R^2	R^3	Rdto. (%)
388a	H	4- $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$	Ph	74
388b	H	4- $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$	CH_3	52
388c	H	4- $\text{CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$	Ph	89
388d	H	4- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$	Ph	79
388e	Cl	4- $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$	Ph	97
388f	Cl	4- $\text{CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$	Ph	95
388g	Cl	4- $\text{CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$	CH_3	76
388h	H	4- $\text{CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2$	Ph	83
388i	Cl	4- $\text{CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2$	Ph	51
388j	H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{CH}_2$	Ph	85
388k	H	2- $\text{I-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{CH}_2$	Ph	90

La estructura de las 4-quinolonas **388** se determinó a partir de sus datos espectroscópicos y de análisis elemental, y se estableció de manera inequívoca gracias a la resolución mediante difracción de rayos X de la estructura cristalina de un monocristal del compuesto **388a** ($R^1 = H$, $R^2 = 4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$, $R^3 = \text{Ph}$). En los espectros de infrarrojo de las 4-quinolonas **388** destaca la banda de absorción intensa entre 1685 cm^{-1} y 1696 cm^{-1} asociada a la vibración del grupo carbonilo. En sus espectros de RMN de ^1H la señal del protón $H\text{-C5}$ aparece a desplazamientos químicos en el entorno $7.72\text{-}7.85\text{ ppm}$, valores característicos de tales protones en 4-quinolonas como reflejo de su proximidad al grupo carbonilo. De sus espectros de RMN de ^{13}C pueden destacarse las señales debidas a los carbonos C2, C3 y C4 del anillo de quinoleína, todos ellos carbonos cuaternarios, y que se observan, respectivamente, en los rangos de desplazamiento químico $\delta = 177.6\text{-}194.1\text{ ppm}$, $\delta = 59.0\text{-}70.8\text{ ppm}$ y $\delta = 195.7\text{-}197.9\text{ ppm}$.

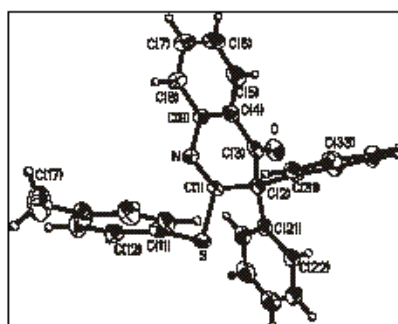
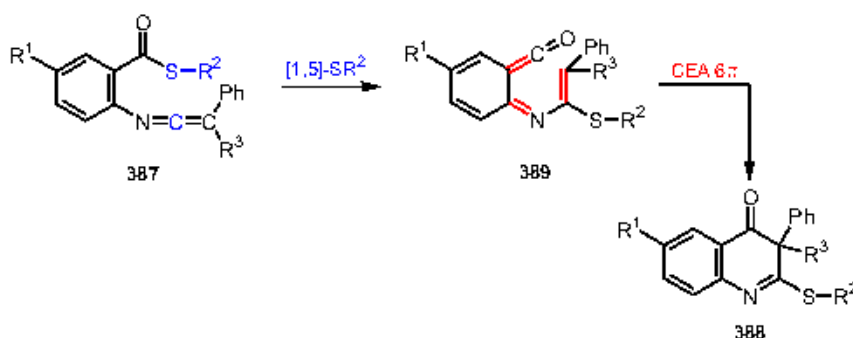


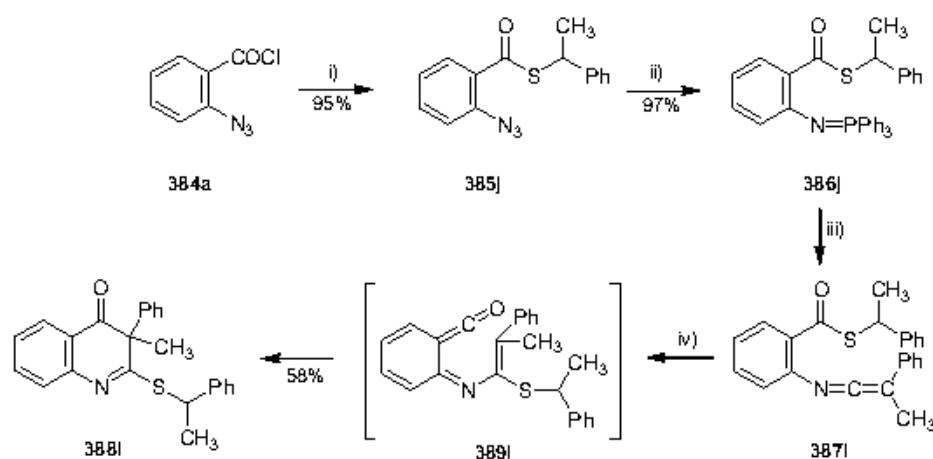
Figura 5.1. 3,3-Difenil-2-(4-metilfeniltio)-4(3H)-quinolona **388a**.

La transformación de las *N*-[2-alkil(aryl)tiocarbonyl]fenil ceteniminas **387** en las 4-quinolonas **388** debe ocurrir mediante un reagrupamiento sigmatrópico [1,5] del grupo alkil(aryl)tio unido al carbono carbonílico, desde dicho carbono hasta el carbono central de la función cetenimina, para dar las cetenas intermedias **389**, que se convierten en los productos de reacción **388** a través de un cierre electrocíclico de anillo 6π que involucra el fragmento 3-azatrieno de su sistema conjugado 1-oxa-5-aza-1,2,4,6-heptatetraénico.



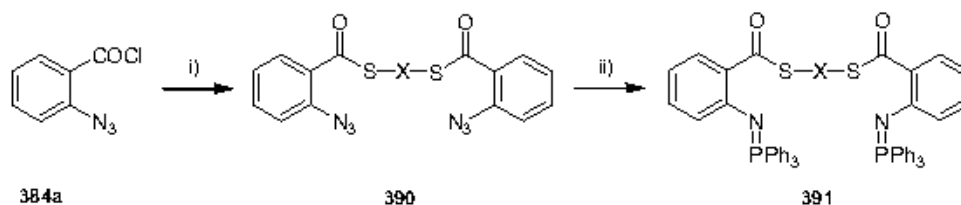
Esquema 5.21. Mecanismo de reacción propuesto para la transformación **387** \rightarrow **388**.

La posible inducción de quiralidad en el carbono C3 de las 4-quinolonas **388** en las que R³ es un grupo metilo se exploró con la preparación y el tratamiento térmico de la cetenimina **387I**, según se muestra en el esquema siguiente. En **387I** la función tioéster deriva de un tiol quiral, (±)-α-metilbenciltiol. Cuando la C-fenil-C-metil cetenimina **387I** se sometió a un tratamiento térmico similar al utilizado con el resto de sus análogas **387** se obtuvo una mezcla 1:1 de los dos diastereoisómeros de la 3-fenil-3-metil-4(3*H*)-quinolona **388I**. Por tanto, en la conversión **387I** → **388I** no se produjo transferencia de quiralidad desde el centro asimétrico unido al átomo de azufre al carbono C3 de la 4-quinolona **388I**.



Esquema 5.22. Ensayo de inducción de quiralidad. *Reactivos y condiciones:* i) (±)-PhCH(CH₃)SH, DMAP, diclorometano anh., t.a., 4 h. ii) PPh₃, éter etílico anh., t.a., 16 h. iii) Ph(CH₃)C=C=O, tolueno anh., t.a., 30 min. iv) Tolueno anh., reflujo, 1 h.

La reacción de 1,3-propanoditiol, 1,2-bencenoditiol y 1,3-bencenoditiol con dos equivalentes de cloruro de 2-azidobenzoilo **384a** proporcionó las bis(azidas) **390**, y la reacción de éstas con dos equivalentes de trifenilfosfina rindió los bis(iminotriphenilfosforanos) **391**.



Esquema 5.23. Preparación de los bis(iminotriphenilfosforanos) **391**. *Reactivos y condiciones:* i) HS-X-SH, DMAP, diclorometano anh., t.a., 5 h. ii) PPh₃, éter etílico anh., t.a., 16 h.

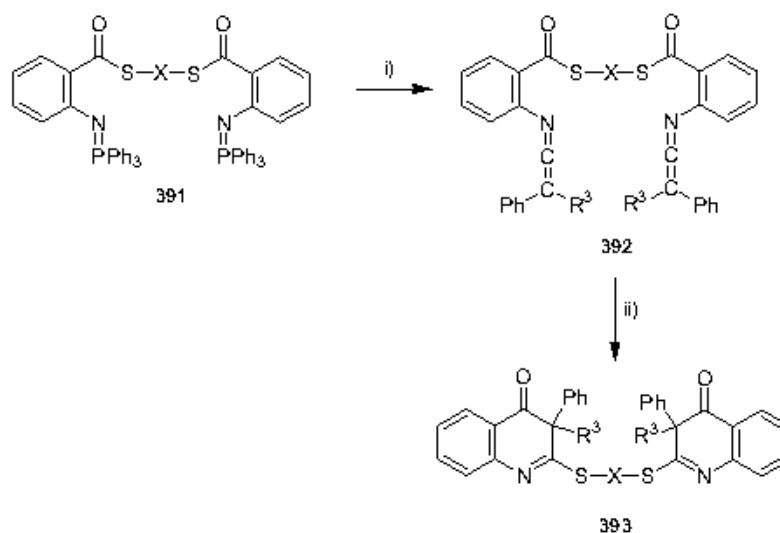
Tabla 5.4. Bis(azidas) 390.

compuesto	X	Rdto. (%)
390a	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	58
390b	1,2-C ₆ H ₄	50
390c	1,3-C ₆ H ₄	76

Tabla 5.5. Bis(iminotriphenilfosforanos) 391.

compuesto	X	Rdto. (%)
391a	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	78
391b	1,2-C ₆ H ₄	90
391c	1,3-C ₆ H ₄	94

La reacción de los bis(iminotriphenilfosforanos) 391 con dos equivalentes de difenilcetena o fenilmetilcetena, en disolución de tolueno a temperatura ambiente, proporcionó las bis(ceteniminas) 392, que evolucionaron térmicamente a las bis(4-quinolonas) 393, en las que dos anillos de quinolona están unidos a través de sus respectivos átomos de carbono C2 por una cadena propileno-, 1,2-fenileno- o 1,3-fenilenoditioéter. Las bis[4(3*H*)-quinolonas] 393b, 393d y 393f, en las que R³ es un grupo metilo, se aíslan como una mezcla 1:1 de sus dos diastereoisómeros.



Esquema 5.24. Generación y evolución de las bis(ceteniminas) 392. *Reactivos y condiciones:* i) $\text{PhR}^3\text{C}=\text{C}=\text{O}$, tolueno anh., t.a., 15 min. ii) Tolueno anh., reflujo, 1 h.

Tabla 5.6. Bis(4-quinolonas) 393.

compuesto	X	R ³	Rdto. (%)
393a	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	Ph	89
393b	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	61
393c	1,2-C ₆ H ₄	Ph	64
393d	1,2-C ₆ H ₄	CH ₃	63
393e	1,3-C ₆ H ₄	Ph	70
393f	1,3-C ₆ H ₄	CH ₃	59

Los datos espectroscópicos y de análisis elemental de las bis(4-quinolonas) 393 son esencialmente iguales a los de sus análogas 388.

5.2.3. Migración [1,5] de grupos arilseleno en *N*-(2-arilselenocarbonil)fenil ceteniminas.

A la vista de la facilidad con la que ocurre la migración [1,5] de grupos alquiltio y ariltio en *N*-[2-alquil(aril)tiocarbonil]fenil ceteniminas 387, se consideró que este tipo de proceso sigmatrópico también podría ocurrir en *N*-(2-arilselenocarbonil)fenil ceteniminas, cuya síntesis podría llevarse a cabo desde los 2-azidoselenobenzoatos de *Se*-arilo 394.

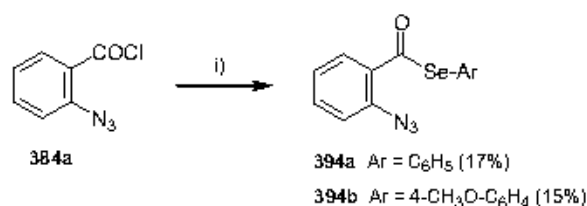
La amplia variedad de métodos de preparación de selenoésteres descrita en la bibliografía hacía prever una preparación sencilla de los 2-azidoselenobenzoatos de *Se*-arilo 394, aunque no resultó ser el caso. De hecho, de entre todos los métodos de preparación de selenoésteres que se ensayaron²³ solamente una ligera modificación del procedimiento experimental de síntesis de selenoésteres mediante reacción de cloruros de ácido con arilselenolatos de sodio,²⁴ generados por combinación de diseleniuros de diarilo con borohidruro de sodio en etanol, proporcionó los compuestos 394. Así, la adición de cloruro de 2-azidobenzoilo 384a a una disolución en etanol del correspondiente arilselenolato de sodio²⁵ proporcionó los 2-azidoselenobenzoatos de *Se*-arilo 394,

²³ Para la preparación de selenoésteres a partir de ácidos carboxílicos por reacción con *N*-fenilselenoítalimida y *n*-tributilfosfina, ver: (a) Grieco, P. A.; Jaw, J. Y. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1215. (b) Nicolaou, K. C.; Petasis, N. A.; Claremon, D. A. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4835; con carbonildimidazol y fenilselenol, ver: (c) Gais, H.-J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 244; con diclorofosfato de fenilo y fenilselenol, ver: (d) Ireland, R. E.; Norbeck, D. W.; Mandel, G. S.; Mandel, N. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3285.

²⁴ Para la preparación de selenoésteres a partir de cloruros de ácido por reacción con trietilborohidruro de litio y diseleniuros de diarilo, y por reacción con borohidruro de sodio y diseleniuros de diarilo, ver: Mullen, G. P.; Luthra, N. P.; Dunlap, R. B.; Odom, J. D. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 811.

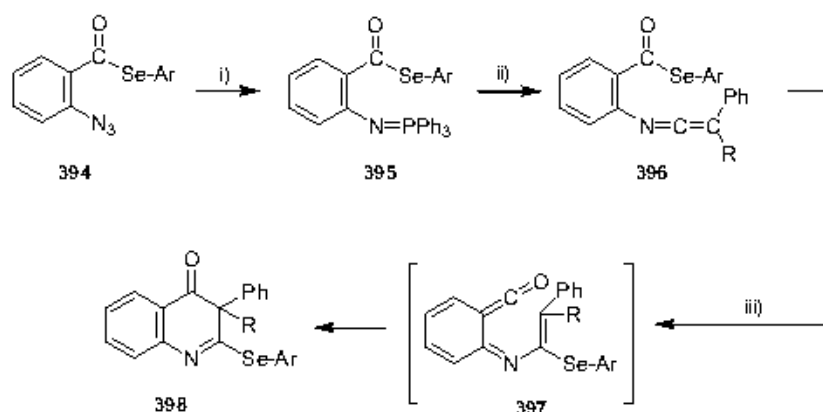
²⁵ La adición de borohidruro de sodio a la disolución del diseleniuro de diarilo en etanol debe realizarse en pequeñas porciones. Esta adición se detiene en el momento en el que desaparece el color naranja característico del diseleniuro, no completándose la cantidad de 2.5 eq de borohidruro de sodio empleados en el procedimiento descrito en la bibliografía. Ver parte experimental.

aunque en muy bajos rendimientos. El producto mayoritario de estas reacciones es 2-azidobenzoato de etilo.



Esquema 5.25. Preparación de 2-azidoselenobenzoatos de *Se*-arilo **394**. *Reactivos y condiciones:* i) ArSeSeAr, NaBH₄, etanol anh., t.a., 3 h.

Los 2-azidoselenobenzoatos de *Se*-arilo **394** se hicieron reaccionar con trifenilfosfina, en disolución de tolueno anhidro, a temperatura ambiente, dando lugar a los 2-(trifenilfosforanilidenamino)selenobenzoatos de *Se*-arilo **395**, los cuales se emplearon en la siguiente etapa sin aislar. Cuando estas disoluciones en tolueno de los iminotrifenilfosforanos **395** se trataron con difenilcetena o fenilmetilcetena se obtuvieron las correspondientes *N*-(2-arilselenocarbonil)fenil ceteniminas **396**, que permanecían inalteradas a temperatura ambiente después de 24 horas. Cuando las disoluciones en tolueno de las ceteniminas **396** se calentaron a temperatura de ebullición durante aproximadamente una hora las especies **396** evolucionaron a las 2-arilseleno-4(3*H*)-quinolonas **398**, mediante la secuencia desplazamiento [1,5]-SeAr/cierre electrocíclico de anillo.



Esquema 5.26. Obtención de las 2-arilseleno-4(3*H*)-quinolonas **398**. *Reactivos y condiciones:* i) PPh₃, tolueno anh., t.a., 4 h. ii) PhRC=C=O, tolueno anh., t.a., 10 min. iii) Tolueno anh., reflujo, 1 h.

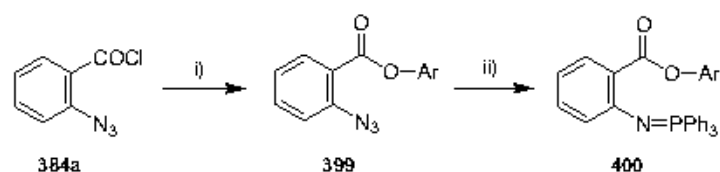
Tabla 5.7. 2-Arilseleno-4(3*H*)-quinolonas 398.

compuesto	Ar	R	Rdto. (%)
398a	Ph	Ph	62
398b	Ph	CH ₃	60
398c	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	Ph	36

5.2.4. Migración [1,5] de grupos ariloxi y alcoxi (O-Ar y O-R) en *N*-(2-ariloxicarbonil)fenil ceteniminas y *N*-(2-benciloxicarbonil)fenil ceteniminas y de grupos amino (NR¹R²) en *N*-(2-carbamoil)fenil ceteniminas.

El estudio de la migración [1,5] de grupos dadores electrónicos en *N*-(2-acilfenil) ceteniminas se completó con grupos ariloxi, benciloxi y amino. Además, en este punto resultaba interesante establecer una comparación de la aptitud migratoria de los grupos ariloxi, benciloxi y amino con respecto a la de los grupos alquil(aril)tio y arilseleno, que migran en las correspondientes *N*-(2-acilfenil) ceteniminas 387 y 396 bajo condiciones térmicas relativamente suaves.

La reacción de cloruro de 2-azidobenzoilo 384a con fenoles, en disolución de diclorometano y en presencia de dimetilaminopiridina, y la posterior reacción de Staudinger de los 2-azidobenzoatos de arilo 399 con trifetilfosfina, en éter etílico, condujo de una manera sencilla a los 2-(trifenilfosforanilidenamino)benzoatos de arilo 400.



Esquema 5.27. Preparación de 2-(trifenilfosforanilidenamino)benzoatos 400. Reactivos y condiciones: i) ArOH, DMAP, diclorometano anh., t.a., 5 h. ii) PPh₃, éter etílico anh., t.a., 16 h.

Los compuestos 399 y 400 preparados se presentan en las siguientes tablas.

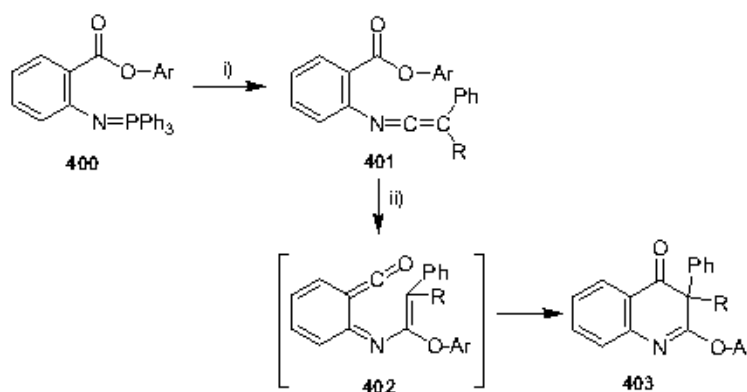
Tabla 5.8. 2-Azidobenzoatos de arilo 399.

compuesto	Ar	Rdto. (%)
399a	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	94
399b	3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃	83

Tabla 5.9. 2-(Trifenilfosforanilidenamino)benzoatos de arilo **400**.

compuesto	Ar	Rdto. (%)
400a	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	96
400b	3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃	83

El primer experimento en relación a la migración [1,5] de grupos ariloxi en *N*-(2-ariloxycarbonil)fenil ceteniminas consistió en la reacción del iminotrifenílfosforano **400a**, en disolución de tolueno a temperatura ambiente, con difenilcetena, comprobándose que se había generado la *C,C*-difeníl cetenimina **401a**, y que dicha especie permanecía inalterada a temperatura ambiente después de 48 horas. Cuando la disolución en tolueno que contenía la cetenimina **401a** se calentó a temperatura de reflujo, transcurridas 36 horas tampoco se observó conversión alguna. A continuación se seleccionó *orto*-xileno, como disolvente con un punto de ebullición sustancialmente mayor que el de tolueno, para llevar a cabo el tratamiento térmico de la *N*-[2-(4-metilfeniloxy)carbonil] cetenimina **401a**, resultando que tras 36 horas a temperatura de reflujo en este disolvente en el medio de reacción sólo se detectaba la presencia de **401a**. También se obtuvo un resultado negativo al calentar una disolución en tolueno de **401a** en tubo cerrado a 180°C durante 24 horas. Entonces la cetenimina **401a** se sometió a un tratamiento térmico más enérgico: una vez generada la cetenimina **401a** de la forma habitual, y después de eliminar el disolvente de reacción a sequedad, la mezcla de reacción que contenía **401a** y óxido de trifenílfosfina se calentó en tubo cerrado a 230°C durante 1 hora. Mediante cromatografía en columna, del crudo de reacción que resultó de este tratamiento térmico se aisló un sólido amarillo cristalino que se identificó como 3,3-difenil-2-(4-metilfeniloxy)-4(3*H*)-quinolona **403a** en un rendimiento del 42%. La aplicación de este mismo protocolo a otras *N*-(2-ariloxycarbonil)fenil ceteniminas *C,C*-difeníl o *C*-fenil-*C*-metil sustituidas también proporcionó las correspondientes 2-ariloxy-4(3*H*)-quinolonas **403**.



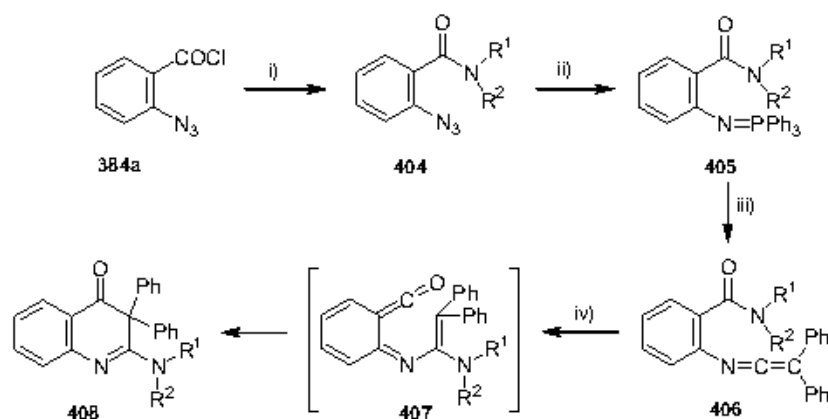
Esquema 5.28. Obtención de 2-ariloxy-4(3*H*)-quinolonas **403**. *Reactivos y condiciones:* i) PhRC=C=O, diclorometano anh., t.a., 10 min. ii) Tubo cerrado, 230°C, 1 h.

Tabla 5.10. 2-Ariloxi-4(3H)-quinolonas 403.

compuesto	Ar	R	Rdto. (%)
403a	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	Ph	40
403b	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃	28
403c	3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃	Ph	36
403d	3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃	CH ₃	25

De forma similar se exploró el reagrupamiento [1,5] de grupos amino en *N*-(2-carbamoyl)fenil ceteniminas. La acilación de aminas secundarias, dialquil, alquilaril o diaril sustituidas, con cloruro de 2-azidobenzoilo, en disolución de piridina, rindió las 2-azidobenzamidas 404, que mediante la metodología habitual se convirtieron en las *N*-(2-carbamoyl)fenil ceteniminas 406.

La transformación de las *N*-(2-carbamoyl)fenil ceteniminas 406 en los productos de desplazamiento [1,5] del grupo amino de la función amida, las 2-amino-3,3-difenil-4(3H)-quinolonas 408, sólo se consiguió calentando las ceteniminas 406 a 230°C durante una hora en un tubo cerrado, en ausencia de disolvente, y los rendimientos en que se obtuvieron se muestran en la tabla 5.13.



Esquema 5.29. Obtención de 2-amino-3,3-difenil-4(3H)-quinolonas 408. *Reactivos y condiciones:* i) R¹R²NH, piridina, 0°C, 1.5 h. ii) PPh₃, éter etílico anh., t.a., 16 h. iii) Ph₂C=C=O, diclorometano anh., t.a., 10 min. iv) Tubo cerrado, 230°C, 1 h.

Tabla 5.11. 2-Azidobenzamidas 404.

compuesto	R ¹	R ²	Rdto. (%)
404a	CH ₃	CH ₃	70
404b	CH ₃	Ph	63
404c	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	54

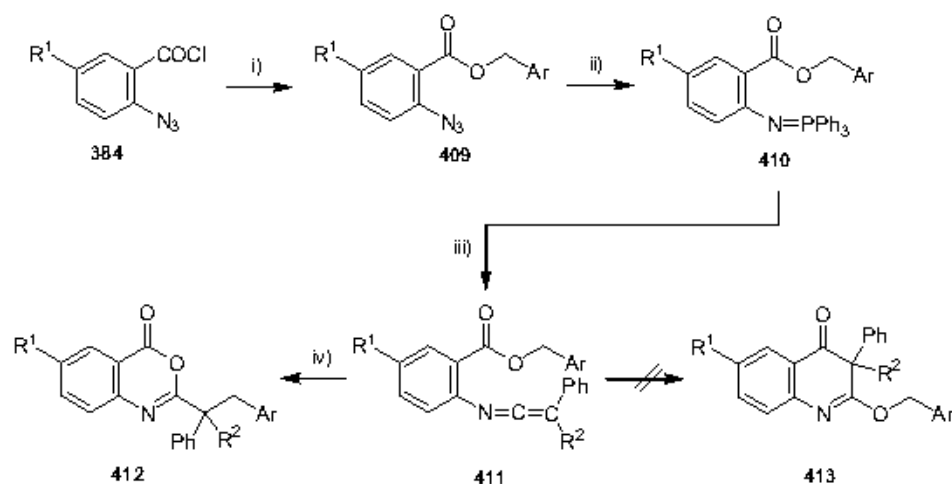
Tabla 5.12. 2-(Trifenilfosforanilidenamino)benzamidas 405.

compuesto	R ¹	R ²	Rdto. (%)
405a	CH ₃	CH ₃	96
405b	CH ₃	Ph	89
405c	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	93

Tabla 5.13. 2-Amino-3,3-difenil-4(3H)-quinolonas 408.

compuesto	R ¹	R ²	Rdto. (%)
408a	CH ₃	CH ₃	36
408b	CH ₃	Ph	30
408c	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	25

A continuación, se llevó a cabo la síntesis de *N*-(2-benciloxycarbonil)fenil ceteniminas **411**, sobre las que se ensayó un tratamiento térmico similar al empleado con las *N*-(2-ariloxycarbonil)fenil y *N*-(2-carbamoilfenil) ceteniminas **401** y **406**. La secuencia sintética para la preparación de las ceteniminas **411** se resume en el esquema siguiente.



Esquema 5.30. Obtención de 4*H*-3,1-benzoxazin-4-onas **412**. *Reactivos y condiciones:* i) ArCH₂OH, DMAP, diclorometano anh., t.a., 5 h. ii) PPh₃, diclorometano anh., t.a., 16 h. iii) PhR²C=C=O, diclorometano anh., t.a., 10 min. iv) Tubo cerrado, 200°C, 1 h.

Cuando las *N*-(2-benciloxycarbonil)fenil ceteniminas **411** se calentaron a 200°C, en tubo cerrado y en ausencia de disolvente durante una hora, de los crudos de reacción resultantes se aislaron mediante cromatografía en columna las 4*H*-3,1-benzoxazin-4-onas **412**, en lugar de las esperadas 2-benciloxi-4(3*H*)-quinolonas **413**. Los compuestos **412** se obtuvieron en rendimientos globales aceptables para la conversión **409** → **412**, tres etapas de reacción.

Tabla 5.14. 2-Azidobenzoatos de bencilo 409.

compuesto	R ¹	Ar	Rdto. (%)
409a	H	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	82
409b	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	75
409c	H	3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃	91
409d	Cl	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	70
409e	Cl	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	80
409f	Cl	3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃	60
409g	Cl	3,5-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃	78

Tabla 5.15. 4H-3,1-benzoxazin-4-onas 412.

compuesto	R ¹	R ²	Ar	Rdto. (%)
412a	H	Ph	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	45
412b	H	CH ₃	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	43
412c	H	Ph	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	41
412d	H	Ph	3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃	42
412e	Cl	Ph	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	50
412f	Cl	Ph	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	40
412g	Cl	Ph	3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃	43
412h	Cl	Ph	3,5-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃	40

En el tratamiento térmico de las *N*-(2-benciloxycarbonil)fenil ceteniminas **411** también se formaron pequeñas cantidades (8-13%) de las 2-difenilmetil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-onas **414a,b** y 2-(1-feniletíl)-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona **414c**. Los compuestos **414a** (R¹ = H) y **414b** (R¹ = Cl) poseen en todas las mezclas de cromatografía ensayadas el mismo valor de R_f que las 4*H*-3,1-benzoxazin-4-onas **412c** [R¹ = H, R² = Ph, Ar = 4-CH₃O-C₆H₄] y **412f** [R¹ = Cl, R² = Ph, Ar = 4-CH₃O-C₆H₄], respectivamente. Así, los compuestos **412c** y **412f** se aislaron impurificados con la correspondiente benzoxazinona **414**.

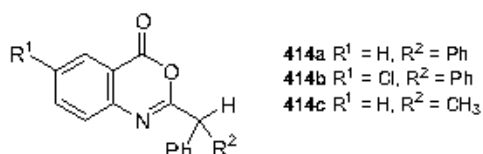


Figura 5.2. 2-Difenilmetil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-onas **414a,b** y 2-(1-feniletíl)-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona **414c**.

Los compuestos **414** podrían formarse por hidrólisis de la función cetenimina en las *N*-(2-benciloxicarbonil)fenil ceteniminas **411**, para rendir las correspondientes amidas, seguida de un desplazamiento nucleofílico intramolecular del grupo benciloxi de la función éster por el oxígeno carbonílico de la función amida. Aunque se realizaron intentos exhaustivos por excluir la presencia de agua en las mezclas de reacción que contenían las ceteniminas **411** antes de su tratamiento térmico, en las mezclas de reacción finales siempre aparecieron pequeñas cantidades de las benzoxazinonas **414**.

La elucidación estructural de las 4*H*-3,1-benzoxazin-4-onas **412** se realizó a partir de sus datos espectroscópicos y de análisis elemental, y la determinación de la estructura cristalina de un monocristal de **412g** [$R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = \text{Ph}$, $\text{Ar} = 3,4\text{-(CH}_3\text{O)}_2\text{C}_6\text{H}_3$] fue concluyente para el establecimiento definitivo de la estructura de estos compuestos heterocíclicos.

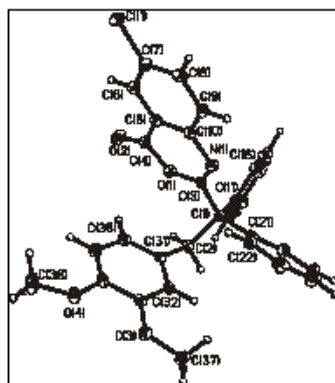
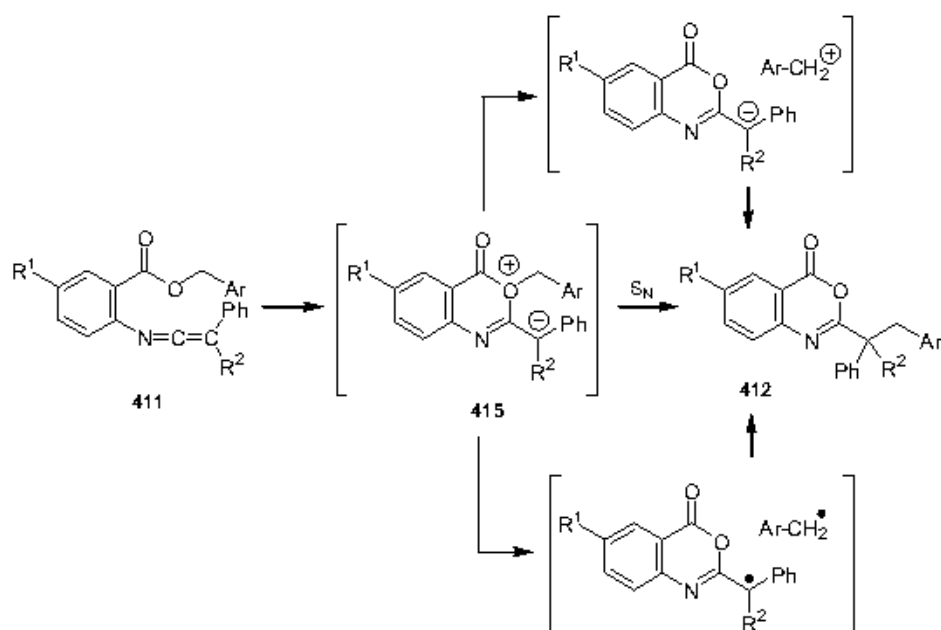


Figura 5.3. 6-Cloro-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)-1,1-difeniletíl]-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona **412g**.

Los espectros de infrarrojo de las 4*H*-3,1-benzoxazin-4-onas **412** exhiben absorciones intensas en la región comprendida entre 1757 cm^{-1} y 1772 cm^{-1} , debidas a la vibración del grupo carbonilo lactónico. La banda asociada al doble enlace $\text{C}=\text{N}$ aparece entre 1628 cm^{-1} y 1640 cm^{-1} . En los espectros de RMN de ^1H de los compuestos **412a,c-h** los dos protones sobre el carbono metilénico de la cadena lateral resuenan como un singlete a $\delta = 3.90\text{--}3.93\text{ ppm}$. Sin embargo, en el espectro de RMN de ^1H del compuesto **412b** [$R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_3$, $\text{Ar} = 4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$] estos dos protones resultan ser diastereotópicos, apareciendo a $\delta = 3.38\text{ ppm}$ y $\delta = 3.65\text{ ppm}$, con una constante de acoplamiento geminal de $J = 13.4\text{ Hz}$, debido a la presencia de un átomo de carbono estereogénico en la estructura del compuesto. La proximidad de los protones H-C5 al grupo carbonilo se refleja en sus valores de desplazamiento químico, $\delta = 8.08\text{--}8.15\text{ ppm}$. Los espectros de RMN de ^{13}C de las benzoxazinonas **412** muestran la señal del carbono cuaternario alifático unido a C2 a $\delta = 49.7\text{--}60.8\text{ ppm}$, y la señal del carbono metilénico a $\delta = 43.5\text{--}44.8\text{ ppm}$. En estos espectros el carbono carbonílico C4 aparece a $\delta = 158.5\text{--}159.7\text{ ppm}$, y el carbono C2 lo hace a $\delta = 163.5\text{--}165.7\text{ ppm}$.

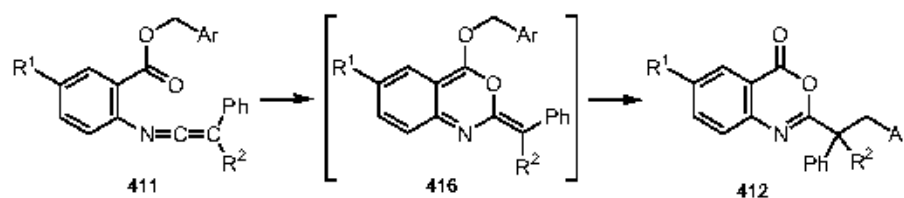
La conversión de las ceteniminas **411** en las 4*H*-3,1-benzoxazin-4-onas **412** involucra la formación de un nuevo enlace carbono-oxígeno, y la migración del grupo bencilo desde el átomo de oxígeno de la función éster al átomo de carbono terminal del fragmento cetenimina. Probablemente, las ceteniminas **411** experimentan ciclación a los intermedios cíclicos de seis miembros zwitteriónicos **415**, por adición nucleófila del átomo de oxígeno de la unidad benciloxi sobre el carbono electrofílico central de la agrupación cetenimina. La migración [1,3] del grupo bencilo desde el oxígeno cargado positivamente en el intermedio **415** al carbono aniónico del sustituyente sobre C2 conduciría a los compuestos **412**. La migración del grupo bencilo podría explicarse por una reacción intramolecular de tipo S_N causada por el carácter nucleofílico del átomo de carbono unido al carbono C2 del anillo de benzoxazina. No obstante, es posible que un catión bencilo ArCH₂⁺ se disocie de los intermedios **415** y se una después al carbono aniónico, o que se forme un par radicalario *en caja* que posteriormente experimente recombinación.



Esquema 5.31. Mecanismos propuestos para la conversión **411** → **412**.

Quizás la obtención de pequeñas cantidades de las benzoxazinas **414** en estas reacciones apoye la formación, como intermediario, del par radicalario del esquema anterior. La reducción de los radicales que lo componen por átomos de hidrógeno produciría las especies **414** y el correspondiente tolueno.

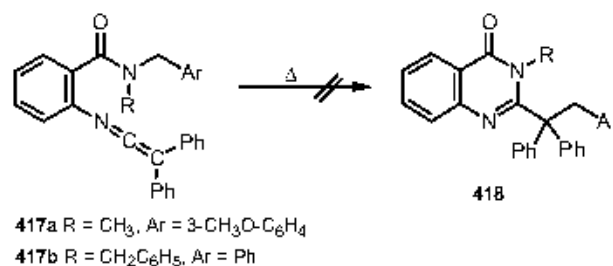
Alternativamente, la formación de las benzoxazinonas **412** se podría racionalizar mediante un cierre electrocíclico 6π en las ceteniminas **411**, a través de su sistema 1-oxa-5-azahexatriénico, dando lugar al intermedio **416**, que a continuación experimentaría migración [1,7] del grupo bencilo.



Esquema 5.32. Mecanismo alternativo para la conversión 411 → 412.

La migración [1,3] de grupos bencilo desde átomos de oxígeno a átomos de carbono es poco usual, y se han descrito pocos ejemplos.²⁶

A partir de cloruro de 2-azidobenzilo y bencilaminas *N*-sustituidas se sintetizaron las ceteniminas 417, que se caracterizan por poseer una función amida con al menos un grupo bencilo sobre su átomo de nitrógeno. Se razonó que el tratamiento térmico de las ceteniminas 417 podría proporcionar las quinazolin-4-onas 418, siguiendo una secuencia mecanística similar a la implicada en la conversión de las ceteniminas 411 en las benzoxazinonas 412. Sin embargo, cuando los compuestos 411 se calentaron a 200°C durante una hora solamente se obtuvieron mezclas de reacción complejas, siendo infructuosos los intentos de resolución de dichas mezclas mediante cromatografía en columna.



Esquema 5.33. Tratamiento térmico de las cetaniminas 417.

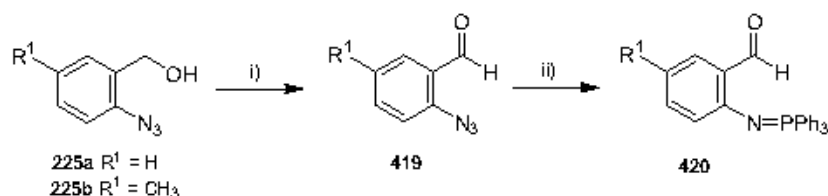
5.2.5. Migración [1,5] de hidrógeno en *N*-(2-formil)fenil cetaniminas.

La migración [1,5] de hidrógeno en *N*-(2-formil)fenil cetaniminas análoga a la de los grupos dadores electrónicos alquil(aril)tio, arilseleno, ariloxi y amino en las cetaniminas 387, 396, 401 y 406, respectivamente, parecía *a priori* menos probable, atendiendo a la menor concordancia entre las características electrónicas dador/aceptor de los dos átomos que se han de unir (átomo de hidrógeno y carbono central de la función cetanimina), y a la evidente ausencia de pares de

²⁶ (a) Pinhey, J. T.; Schaffner, K. *Aust. J. Chem.* **1968**, *21*, 2265. (b) Arnold, R. T.; Kulenovic, S. T. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 891. (c) Reinaud, O.; Capdevielle, P.; Maumy, M. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4167. (d) Andreichinov, Y. S.; Gein, V. L.; Ivanenko, O. I.; Brigadnova, E. V.; Maslivets, A. N. *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1988**, *24*, 1007. (e) Burger, K.; Fuchs, A.; Hennig, L.; Helmreich, B.; Greif, D. *Monatsh. Chem.* **2001**, *132*, 929.

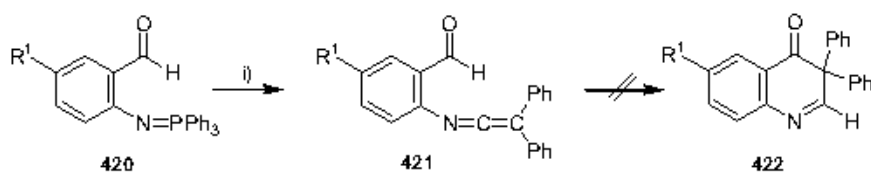
electrones sin compartir sobre el átomo de hidrógeno. No obstante, la fácil accesibilidad de los sustratos necesarios para el estudio de la migración [1,5]-H en *N*-(2-formil)fenil ceteniminas, así como alguno de los antecedentes bibliográficos antes comentados, nos alentaron a intentarlo.

Se partió de los alcoholes 2-azidobencílicos **225**. La oxidación de su función alcohol con clorocromato de piridinio, en disolución de diclorometano, rindió los 2-azidobenzaldehídos **419**, que se sometieron a reacción de Staudinger con trifenilfosfina, en disolución de éter etílico, proporcionando los iminotrifenilfosforanos **420**.



Esquema 5.34. Preparación de los iminofosforanos **420**. *Reactivos y condiciones:* i) PCC, diclorometano, t.a., 16 h. ii) PPh₃, éter etílico anh., 16 h.

Cuando los iminofosforanos **420** se hicieron reaccionar con un equivalente de difenilcetena en disolución de diclorometano y a temperatura ambiente se generaron las *N*-(2-formil)fenil ceteniminas **421**, que evolucionaron a mezclas de reacción muy complejas que no se pudieron resolver mediante cromatografía en columna. En los espectros de RMN de ¹H de los crudos de reacción no se observaron señales que pudiesen atribuirse al hidrógeno *H*-C2 de las 4-quinolonas esperadas **422**, y que por tanto confirmasen la formación de éstas.



Esquema 5.35. Generación y evolución de *C,C*-difenil-*N*-(2-formil)fenil ceteniminas **421**. *Reactivos y condiciones:* i) Ph₂C=C=O, diclorometano anh., t.a., 3 h.

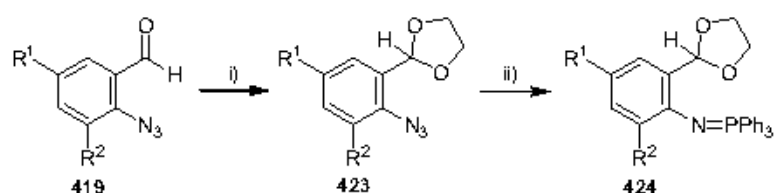
5.2.6. Migración [1,5] de hidrógeno en acetal-ceteniminas y tioacetal-ceteniminas como análogos de *N*-(2-formil)fenil ceteniminas.

Aunque no se ha relatado en el Capítulo 4 de esta Memoria debido a que siempre se obtuvieron resultados negativos, como parte del trabajo que se llevó a cabo dirigido al estudio de reacciones de adición de radicales centrados en carbono a ceteniminas se investigaron diferentes métodos para realizar la adición intramolecular de radicales acilo a ceteniminas. Una de estas

metodologías consistió en la utilización de acetales derivados de aldehídos como equivalentes sintéticos de grupos formilo. El átomo de hidrógeno de tales acetales se intentó abstraer para generar un radical acetálico, y una vez llevada a cabo la reacción radicalaria el grupo carbonilo se podría regenerar mediante una reacción de hidrólisis.

Con este propósito se diseñaron las acetal-ceteniminas **425**, cuya síntesis resultó relativamente sencilla desde diversos 2-azidobenzaldehídos sustituidos en el núcleo aromático.

La reacción de los 2-azidobenzaldehídos **419** con 1,2-etanodiol, en disolución de benceno, catalizada por ácido *para*-toluensulfónico, y con eliminación azeotrópica de agua, proporcionó las acetal-azidas **423**. La posterior reacción de las acetal-azidas **423** con trifenilfosfina, en éter etílico, rindió los acetal-iminofosforanos **424**.



Esquema 5.36. Preparación de los acetal-iminofosforanos **424**. *Reactivos y condiciones:* i) 1,2-Etanodiol, ácido *para*-toluensulfónico, benceno, reflujo, 3 h. ii) PPh₃, éter etílico anh., t.a., 16 h.

Los diferentes compuestos **423** y **424** preparados se relacionan en las siguientes tablas, así como los rendimientos con los que se obtuvieron.

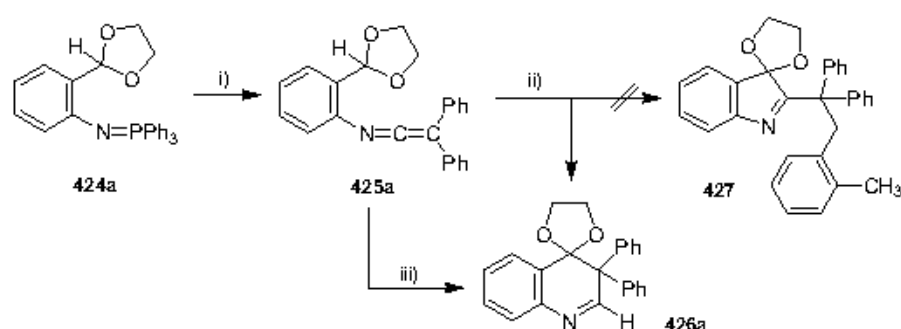
Tabla 5.16. Acetal-azidas **423**.

compuesto	R ¹	R ²	Rdto. (%)
423a	H	H	91
423b	CH ₃	H	90
423c	Cl	H	92
423d	H	CH ₃	81

Tabla 5.17. Acetal-iminofosforanos **424**.

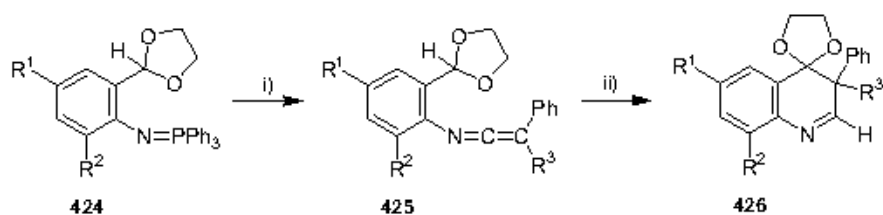
compuesto	R ¹	R ²	Rdto. (%)
424a	H	H	98
424b	CH ₃	H	90
424c	Cl	H	92
424d	H	CH ₃	85

La reacción del acetal-iminofosforano **424a** con difenilcetena en diclorometano, a temperatura ambiente, dio lugar a la formación de la acetal-cetenimina **425a**, que se purificó mediante cromatografía en columna. Seguidamente, una disolución en *orto*-xileno de una mezcla equimolar de la cetenimina **425a** y peróxido de *terc*-butilo se calentó a temperatura de reflujo hasta la total desaparición en el espectro de IR de la mezcla de reacción de la banda de absorción cumuléica a 2001 cm^{-1} , aproximadamente durante una hora. El material crudo obtenido de esta reacción se cromatografió en columna, dando como resultado el aislamiento de un producto de reacción inesperado: la quinoleína **426a**, en lugar de la indolenina **427** que debía resultar de la reacción radicalaria que se pretendía conseguir. Posteriormente se comprobó que la transformación **425a** \rightarrow **426a** tenía lugar por simple calentamiento a temperatura de reflujo de una disolución en tolueno de la cetenimina **425a**.



Esquema 5.37. Intento de ciclación radicalaria de la cetenimina **425a**. *Reactivos y condiciones:* i) $\text{Ph}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$, diclorometano anh., t.a., 30 min. ii) Peróxido de *terc*-butilo, *orto*-xileno anh., reflujo, 1 h. iii) Tolueno anh., reflujo, 1 h.

La generalidad de la ciclación **425a** \rightarrow **426a** se confirmó con la generación de una serie de acetal-ceteniminas **425** por reacción de los iminofosforanos **424** con fenilmetilcetena o difenilcetena en disolución de tolueno a temperatura ambiente, y el calentamiento posterior a temperatura de reflujo de las disoluciones resultantes de las ceteniminas **425**. Este tratamiento térmico de **425** condujo en todos los casos de forma eficiente a las correspondientes 3,4-dihidroquinoleínas **426**. La purificación de estos productos de reacción se realizó mediante cromatografía en columna.



Esquema 5.38. Generación y tratamiento térmico de las ceteniminas **425**. *Reactivos y condiciones:* i) $\text{PhR}^3\text{C}=\text{C}=\text{O}$, tolueno anh., t.a., 10 min. ii) Tolueno anh., reflujo, 1 h.

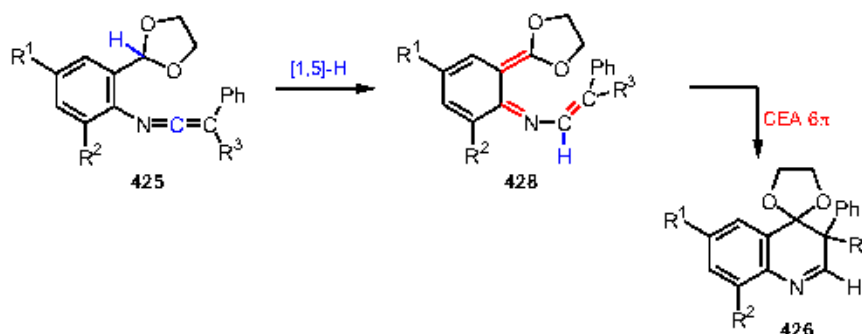
Tabla 5.18. Quinoleínas 426.

compuesto	R ¹	R ²	R ³	Rdto. (%)
426a	H	H	Ph	70
426b	H	H	CH ₃	58
426c	CH ₃	H	Ph	68
426d	Cl	H	Ph	68
426e	H	CH ₃	Ph	67

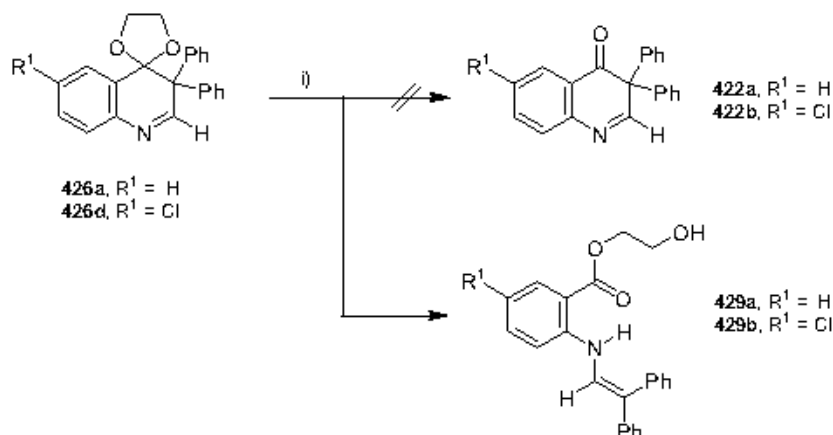
Las quinoleínas **426** se caracterizaron totalmente a partir de sus datos espectroscópicos y de análisis elemental.

En los espectros de RMN de ¹H de los compuestos **426** destacan las señales debidas a los protones metilénicos de la función acetal, que para los compuestos **426a,c-e** aparecen como dos tripletes con $J = 6.7\text{-}6.9$ Hz, en los intervalos de desplazamiento químico 3.12-3.15 ppm y 3.82-3.85 ppm, integrando cada señal dos protones. En el compuesto **426b** la presencia de un centro asimétrico hace que dichos protones metilénicos aparezcan como diastereotópicos a $\delta = 3.15$ ppm, 3.50 ppm, 3.73 ppm y 3.97 ppm, en forma de dobletes de tripletes y con constantes de acoplamiento de 7.4-7.7 Hz y de 6.2-6.3 Hz. En cada uno de los espectros de RMN de ¹H se observa un singlete en torno a 8.15-8.64 ppm correspondiente al protón H-C2. En los espectros de ¹³C de los compuestos **426** la señal debida al carbono cuaternario C3 se encuentra en el intervalo de desplazamientos químicos 50.4-59.1 ppm. Los carbonos metilénicos de la función acetal aparecen como una señal en el intervalo 65.7-65.8 ppm en los espectros de los compuestos **426a,c-e**, mientras que en el compuesto **426b** son diastereotópicos y aparecen a 65.0 ppm y 66.7 ppm. El carbono imínico C2, por su parte, se encuentra en el rango de desplazamientos químicos 166.0-170.2 ppm.

El mecanismo más probable para explicar la formación de las quinoleínas **426** supone una migración [1,5] de hidrógeno en las ceteniminas **425** para proporcionar los cetenaacetales intermedios **428**, y el posterior cierre electrocíclico de anillo 6 π de estos intermedios de reacción.

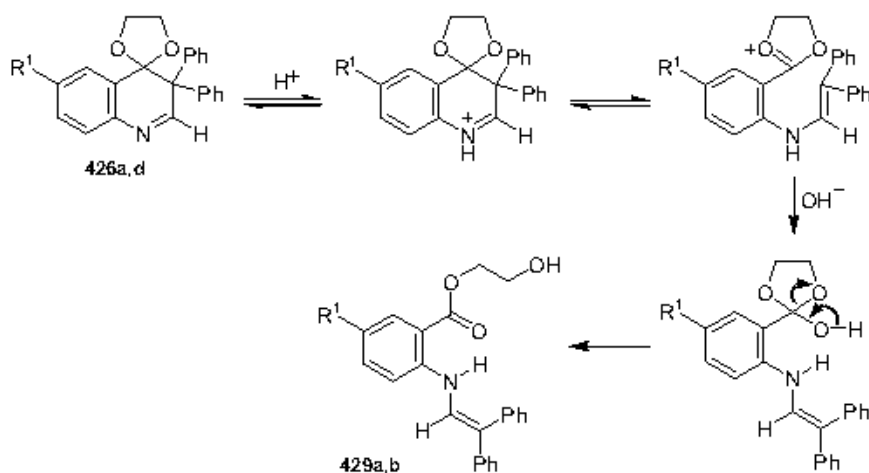
Esquema 5.39. Mecanismo propuesto para la formación de las quinoleínas **426**.

Con las acetal-quinoleínas **426** preparadas se realizaron ensayos de hidrólisis de la función acetal, de manera que pudiera regenerarse el grupo carbonilo. Cuando **426a** y **426d** se trataron con ácido clorhídrico al 5% en tetrahidrofurano a temperatura de reflujo, durante 24 horas, se obtuvieron como productos de reacción los antranilatos **429a,b**. El análisis de los espectros de RMN de ^1H de los crudos de estas dos reacciones demuestra que las quinoleínas **426a,d** evolucionan exclusivamente a los compuestos **429a,b**, no observándose la formación de las 4-quinolonas **422**.



Esquema 5.40. Intento de hidrólisis de los acetales **426a,d**. *Reactivos y condiciones:* i) HCl (5%), tetrahidrofurano, reflujo, 24 h.

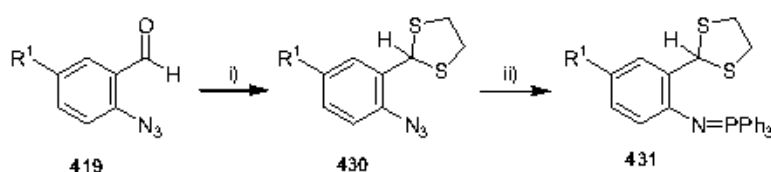
En el siguiente esquema se muestra una **propuesta mecanística** para la transformación de **426a,d** en **429a,b**.



Esquema 5.41. Mecanismo propuesto para las transformaciones **426a,d** \rightarrow **429a,b**.

Adicionalmente, la preparación de **422a** se intentó añadiendo una cantidad catalítica de ácido *para*-toluensulfónico a una disolución en acetona de **426a**, aunque tampoco se consiguió. Después de 72 horas a temperatura ambiente se constató por cromatografía en placa fina que en el medio de reacción se ha comenzado a formar el producto **429a**, y una elevada proporción de material de partida se encuentra inalterada.

Las suaves condiciones de reacción en las que ocurre la migración [1,5]-H en las acetal-ceteniminas **425** nos llevó a explorar la viabilidad de este proceso en sus ditioacetal análogas. Así, el tratamiento secuencial de 2-azidobenzaldehídos con 1,2-etanoditiol en diclorometano a temperatura ambiente, en presencia de trifluoruro de boro dietileterato, y trifetilfosfina, en éter etílico a temperatura ambiente, rindió los ditioacetal-iminofosforanos **431**.



Esquema 5.42. Preparación de los ditioacetal-iminofosforanos **431**. *Reactivos y condiciones:* i) 1,2-Etanoditiol, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, diclorometano anh., t.a., 4 h. ii) PPh_3 , éter etílico anh., t.a., 16 h.

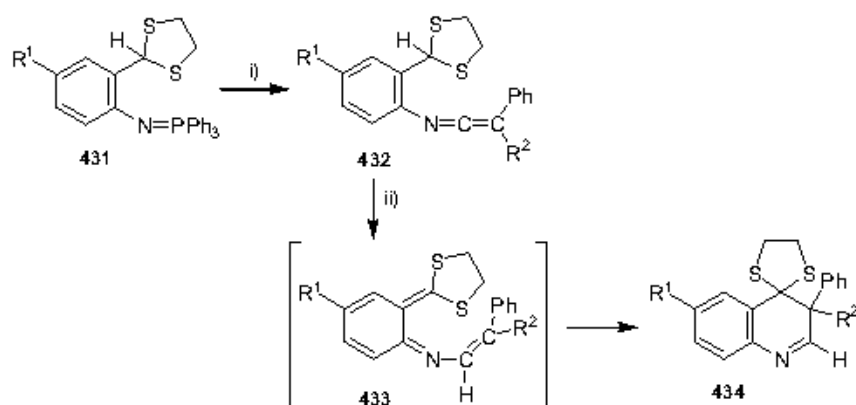
Tabla 5.19. Ditioacetal-azidas **430**.

compuesto	R ¹	Rdto. (%)
430a	H	84
430b	Cl	86

Tabla 5.20. Ditioacetal-iminofosforanos **431**.

compuesto	R ¹	Rdto. (%)
431a	H	93
431b	Cl	90

La reacción de los iminofosforanos **431** con difenilcetena y fenilmetilcetena en tolueno a temperatura ambiente permitió su transformación en las ditioacetal-ceteniminas **432**, que se convirtieron en tolueno a temperatura de reflujo en las quinoleínas **434**. Para que se complete esta conversión se precisan tiempos de reacción relativamente más largos, aproximadamente 16 horas, que en la ciclación de las acetal-ceteniminas **425**. Las quinoleínas **434** se aislaron por cromatografía en columna.



Esquema 5.43. Generación y tratamiento térmico de las ceteniminas **432**. *Reactivos y condiciones:* i) $\text{PhR}^2\text{C}=\text{O}$, tolueno anh., t.a., 10 min. ii) Tolueno anh., reflujo, 16 h.

Tabla 5.21. Quinoleínas **434**.

compuesto	R ¹	R ²	Rdto. (%)
434a	H	Ph	74
434b	H	CH ₃	52
434c	Cl	Ph	77

Las quinoleínas **434** se identificaron con ayuda de sus datos espectroscópicos y de microanálisis, siendo éstos esencialmente análogos a los de las quinoleínas **426**.

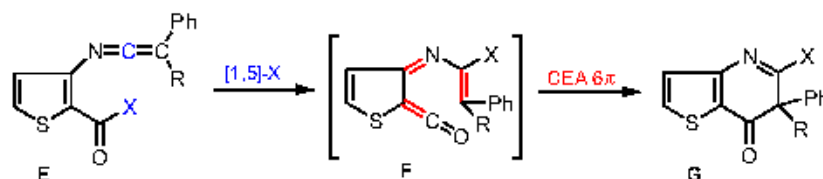
La formación de las quinoleínas **434** implicaría el reagrupamiento [1,5] de hidrógeno en las ditioacetal-ceteniminas **432** y un cierre electrocíclico de anillo 6π en los cetenaditioacetales **433**.

5.2.7. Migración [1,5] de grupos alquiltio y ariltio (S-R y S-Ar), de grupos ariloxi (OAr) y de grupos amino (NR¹R²) en *N*-(2-acil)-3-tienil ceteniminas.

El objetivo de este apartado es determinar las condiciones de reacción térmicas en las que ocurre la migración [1,5] de grupos alquiltio, ariltio, ariloxi y amino en sustratos en los que el grupo acilo que soporta el grupo dador electrónico que va a migrar y una función cetenimina, ésta última a través de su átomo de nitrógeno, se encuentran sobre posiciones adyacentes de un anillo heteroaromático, en lugar de un anillo de benceno como en las *N*-(2-acil)fenil ceteniminas. En estos sustratos la migración [1,5]-X, *a priori*, debe ser menos costosa en términos energéticos, ya que supondría la pérdida de la aromaticidad de un anillo heteroaromático y no de un anillo de benceno, y debería tener lugar bajo condiciones de reacción más suaves que las requeridas en el caso de las *N*-(2-acil)fenil ceteniminas.

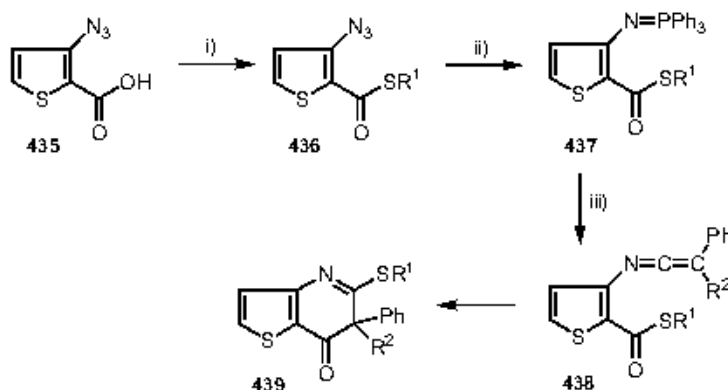
Concretamente, para desarrollar este proyecto se eligieron las *N*-(2-acil)-3-tienil ceteniminas **E**, dada la existencia de un protocolo de preparación del ácido 3-azido-2-

tiofenocarboxílico desde el que podría abordarse su síntesis. La evolución de estas ceteniminas vía migración [1,5]-X seguida de CEA 6π de la cetena intermedia resultante **F** conduciría a la formación de 6*H*-tieno[3,2-*b*]piridin-7-onas **G**.



Esquema 5.44. Migración [1,5]-X/cierre electrocíclico de anillo 6π en *N*-(2-aci)-3-tienil ceteniminas.

El acoplamiento de ácido 3-azido-2-tiofenocarboxílico **435** con tioles en presencia de diciclohexilcarbodiimida rinde los 3-azidotieno-2-tiocarboxilatos **436**, los cuales se convierten mediante la secuencia reacción de Staudinger/reacción aza-Wittig en las ceteniminas **438**. Estas *N*-[2-alkil(aryl)tiocarbonil]-3-tienil ceteniminas **438** evolucionan a temperatura ambiente, en disolución de diclorometano, a las 5-alkil(aryl)tio-6*H*-tieno[3,2-*b*]piridin-7-onas 6,6-disustituidas **439**, completándose la transformación **438** → **439** en tan sólo cuatro horas.



Esquema 5.45. Preparación de 5-alkil(aryl)tio-6*H*-tieno[3,2-*b*]piridin-7-onas **439**. *Reactivos y condiciones:* i) R^1SH , DCC, diclorometano anh., $0^\circ C$, 1 h.; después t.a., 24 h. ii) PPh_3 , éter etílico anh., t.a., 16 h. iii) $PhR^2C=C=O$, diclorometano anh., t.a., 4 h.

Tabla 5.22. 3-Azidotieno-2-tiocarboxilatos de *S*-alkilo y *S*-arilo **436**.

compuesto	R^1	Rdto. (%)
436a	4- CH_3 - C_6H_4	72
436b	4- CH_3O - C_6H_4	60
436c	4- CH_3O - C_6H_4 - CH_2	83
436d	C_6H_5 - CH_2 - CH_2	84

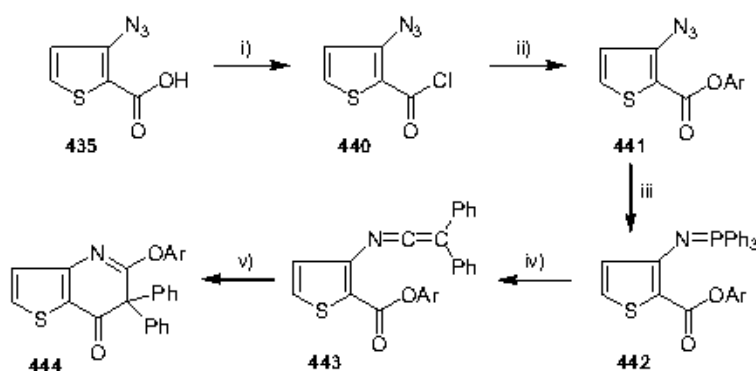
Tabla 5.23. 3-(Trifenilfosforanilidenamino)tiofeno-2-tiocarboxilatos de *S*-alquilo y *S*-arilo **437**.

compuesto	R ¹	Rdto. (%)
437a	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	91
437b	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	78
437c	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂	87
437d	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂	88

Tabla 5.24. 5-alquil(aril)tio-6*H*-tieno[3,2-*b*]piridin-7-onas **439**.

compuesto	R ¹	R ²	Rdto. (%)
439a	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	Ph	65
439b	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃	50
439c	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	Ph	51
439d	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂	Ph	73
439e	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂	Ph	71

Según se muestra en el esquema siguiente, a partir del ácido 3-azido-2-tiofenocarboxílico **435** y vía su cloruro de ácido **440**, se pudieron sintetizar las *N*-(3-tienil) ceteniminas **443** portadoras de un grupo ariloxycarbonilo en la posición 2 del anillo de tiofeno. En las ceteniminas **443** la migración del grupo ariloxi requirió su calentamiento en ausencia de disolvente a 200°C durante una hora, obteniéndose como productos de reacción las 5-ariloxi-6,6-difenil-6*H*-tieno[3,2-*b*]piridin-7-onas **444**.



Esquema 5.46. Preparación de 5-ariloxi-6,6-difenil-6*H*-tieno[3,2-*b*]piridin-7-onas **444**. *Reactivos y condiciones:* i) SOCl₂, benceno anh., reflujo, 5 h. ii) ArOH, DMAP, diclorometano anh., t.a., 24 h. iii) PPh₃, éter etílico anh., t.a., 16 h. iv) Ph₂C=C=O, diclorometano anh., t.a., 10 min. v) Tubo cerrado, 200°C, 1 h.

Tabla 5.25. 3-Azidotiofeno-2-carboxilatos de arilo **441**.

compuesto	Ar	Rdto. (%)
441a	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	93
441b	3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃	76

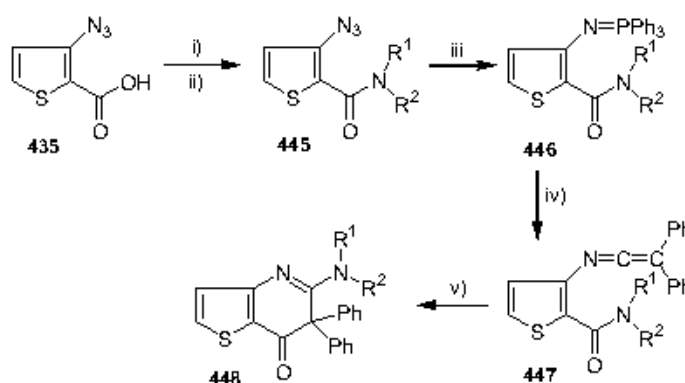
Tabla 5.26. 3-(Trifenilfosforanilidenamino)tiofeno-2-carboxilatos de arilo **442**.

compuesto	Ar	Rdto. (%)
442a	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	80
442b	3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃	95

Tabla 5.27. 5-Ariloxi-6,6-difenil-6*H*-tieno[3,2-*b*]piridin-7-onas **444**.

compuesto	Ar	Rdto. (%)
444a	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	31
444b	3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃	36

Y las *N*-(3-tienil) ceteniminas **447**, preparadas de una manera similar y sustituidas en la posición 2 del anillo de tiofeno por una función carboxamida, también hubo que calentarlas a 200°C para que ocurriera el reagrupamiento [1,5] del grupo amino de la agrupación carboxamida y se formaran las 5-amino-6,6-difenil-6*H*-tieno[3,2-*b*]piridin-7-onas **448**.



Esquema 5.47. Preparación de 5-amino-6,6-difenil-6*H*-tieno[3,2-*b*]piridin-7-onas **448**. *Reactivos y condiciones:* i) SOCl₂, benceno anh., reflujo, 5 h. ii) R¹R²NH, piridina, 0°C, 1.5 h. iii) PPh₃, éter etílico anh., t.a., 16 h. iv) Ph₂C=C=O, diclorometano anh., t.a., 10 min. v) Tubo cerrado, 200°C, 1 h.

Tabla 5.28. 3-Azido-2-tiofenocarboxamidas **445**.

compuesto	R ¹	R ²	Rdto. (%)
445a	Ph	CH ₃	87
445b	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃	90

Tabla 5.29. 3-Tri fenilfosforanilidenamino-2-tiofenocarboxamidas **446**.

compuesto	R ¹	R ²	Rdto. (%)
446a	Ph	CH ₃	91
446b	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃	95

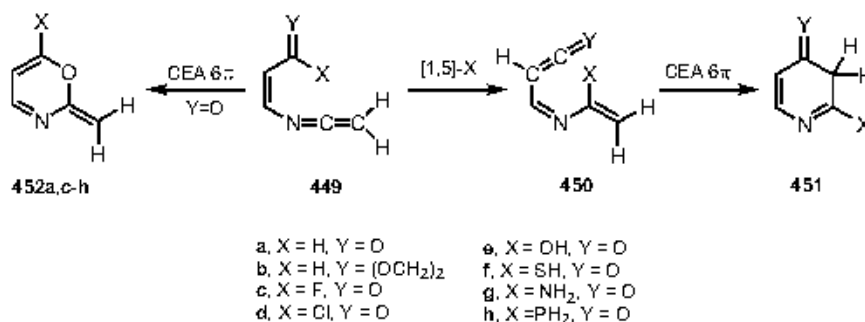
Tabla 5.30. 5-Amino-6,6-difenil-6H-tieno[3,2-*b*]piridin-7-onas **448**.

compuesto	R ¹	R ²	Rdto. (%)
448a	Ph	CH ₃	61
448b	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃	50

5.2.8. Estudio computacional de la reacción.

El mecanismo de reacción que se ha propuesto para explicar la conversión de las *N*-(2-acilfenil) ceteniminas **A** en las 4-quinolonas **C** y en las 1,3-benzoxazinas **D** (ver esquema 5.17) se ha estudiado computacionalmente. Para este estudio se eligieron las *N*-(2-acil)vinil ceteniminas **449**, que son los compuestos estructuralmente más simples representativos de los empleados en el estudio experimental. En estos compuestos el grupo vinilo que une las funciones acilo y cetenimina modela el anillo de benceno de las ceteniminas **A**, y en **449e**, **449f** y **449g** los grupos X = OH, X = SH y X = NH₂ modelan, respectivamente, las funciones éter (OR), tioéter (SR) y amino (NR₂) presentes en las ceteniminas **A**.

Las transformaciones estudiadas en esta aproximación teórica se muestran en el esquema 5.48. La ciclación de las ceteniminas **449** se puede producir por dos caminos diferentes, bien mediante migración inicial [1,5] del grupo X para dar las (2-aza-1,3-butadien-1-il)cetenas **450** y su posterior cierre electrocíclico de anillo 6 π para rendir las 4-piridonas **451**, o, alternativamente, mediante un cierre electrocíclico de anillo 6 π para proporcionar las 1,3-oxazinas **452**. Esta última opción sería inviable para la cetenimina **449b** [X = H, Y = (OCH₂)].



Esquema 5.48. Transformaciones estudiadas en el estudio computacional.

El estudio computacional se realizó a los niveles de teoría B3LYP/6-31+G* y HF/6-31G*, aunque fundamentalmente se discutirán los resultados obtenidos al nivel B3LYP/6-31+G*.

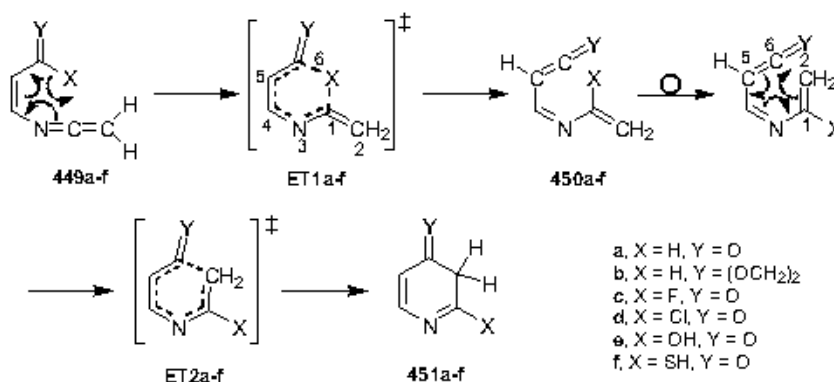
Las barreras de energía calculadas se presentan en la tabla 5.31. Las barreras de energía ΔE_{a1} y ΔE_{a2} , así como las correspondientes energías de reacción, se han calculado tomando como referencia los conformeros más estables de las ceteniminas **449** y de las cetenas **450**. En las figuras 5.4-5.11 se muestran las geometrías optimizadas de los puntos estacionarios encontrados. Los perfiles de reacción cualitativos de las transformaciones **449** \rightarrow **451** y **449** \rightarrow **452** se representan en las figuras 5.12 y 5.13.

5.2.8.1. Transformación de las ceteniminas **449** en 4-piridonas vía las cetenas **450**.

La primera etapa para la conversión de las ceteniminas **449** en las 4-piridonas **451** consiste, como ya se ha mencionado, en un reagrupamiento sigmatrópico [1,5] del grupo X, desde el carbono carbonílico hasta el carbono *sp* de la función cetenimina, que conduce a las cetenas intermedias **450**. Sorprendentemente, tras la exploración intensiva de las superficies de energía potencial HF y B3LYP se encontraron dos mecanismos de reacción diferentes para este reagrupamiento, uno concertado y otro en dos etapas, dependiendo de la naturaleza del grupo que migra.

5.2.8.1.1. Reagrupamiento sigmatrópico [1,5]-X concertado y posterior cierre de anillo de la cetena intermedia.

Las ceteniminas **449a-f** (**449a,b** X = H, **449c** X = F, **449d** X = Cl, **449e** X = OH, **449f** X = SH) se transforman en las cetenas **450a-f** a través de los estados de transición **ET1a-f**. Las barreras de energía computadas para estos reagrupamientos [1,5]-X no son muy altas, entre 15.76 y 22.90 kcal.mol⁻¹ (ver tabla 5.31). Por otro lado, mientras que cuando migra F, Cl, OH y SH el proceso es ligeramente endotérmico, la migración de hidrógeno en las ceteniminas **449a** y **449b** es exotérmica.



Esquema 5.49. Camino de reacción encontrado para la transformación **449a,f** \rightarrow **451a,f**.

En cuanto a la geometría de los estados de transición **ET1a-f** lo más destacable es cómo se sitúa el grupo migrante con relación al resto de la molécula, lo que se puede analizar midiendo los ángulos diedros θ_1 (X-C1-N3-C4) y θ_2 (X-C6-C5-C4) (véase la numeración empleada en el esquema 5.49). Los reagrupamientos sigmatrópicos [1,5] permitidos térmicamente acontecen de forma suprafacial según las reglas de simetría que establecieron Woodward y Hoffmann,²⁷ y en el estado de transición correspondiente a la migración [1,5]-H en 1,3-pentadieno, caso prototípico, el átomo de hidrógeno se sitúa por encima del plano molecular formando un ángulo diedro H-C-C-C de unos 27°. ²⁸ Tan sólo en **ET1b** los valores de estos ángulos ($\theta_1=23^\circ$ y $\theta_2=21^\circ$) se aproximan a los valores esperables para un reagrupamiento [1,5] suprafacial. En **ET1f** y sobre todo en **ET1a** el valor de θ_2 disminuye apreciablemente, siendo de 18° y 9° respectivamente. En el resto de estados de transición, **ET1c-e**, la transferencia del grupo migrante se produce prácticamente en el plano molecular, en lugar de acontecer suprafacialmente.

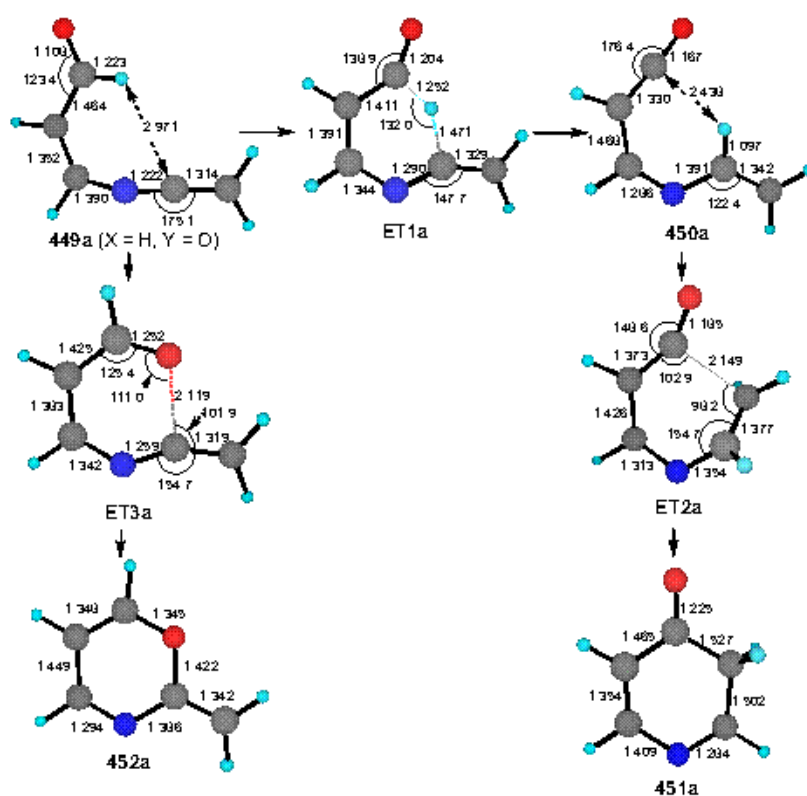


Figura 5.4. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/6-31+G* de los puntos estacionarios encontrados para la transformación de la cetenimina **449a** en los heterociclos **451a** y **452a**. Distancias en Å. Ángulos en grados.

²⁷ (a) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2511. (b) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 781. (c) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *The Conservation of Orbital Symmetry*; Verlag Chemie: Weinheim, 1970.

²⁸ (a) Jensen, F.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3139. (b) Jursic, B. S. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **1998**, *423*, 189. (c) Saettel, N. J.; Wiest, O. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2331. (d) Hess, B. A. Jr.; Baldwin, J. E. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6025. (e) Hayase, S.; Hrovat, D. A.; Borden, W. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10028.

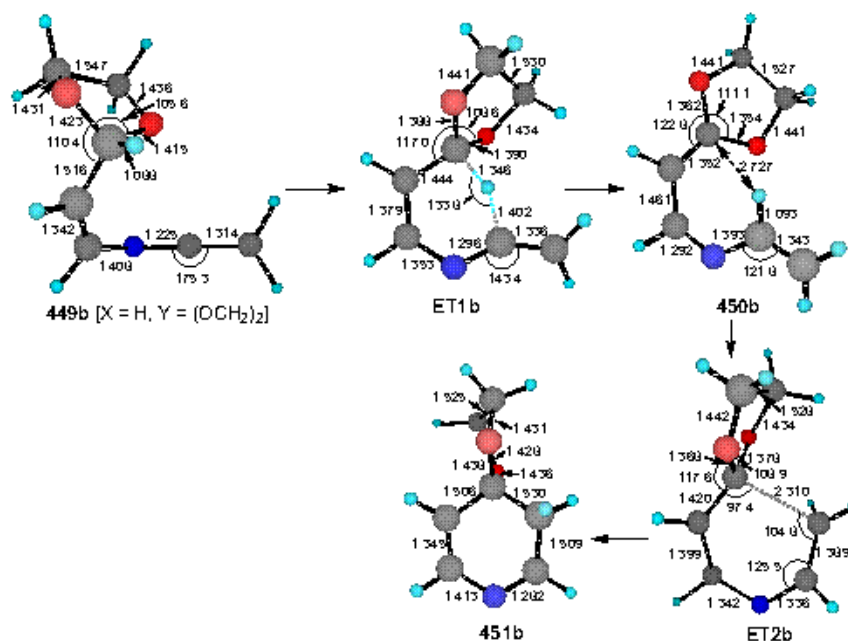


Figura 5.5. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/6-31+G* de los puntos estacionarios encontrados para la transformación de la cetenimina **449b** en el heterociclo **451b**. Distancias en Å. Angulos en grados.

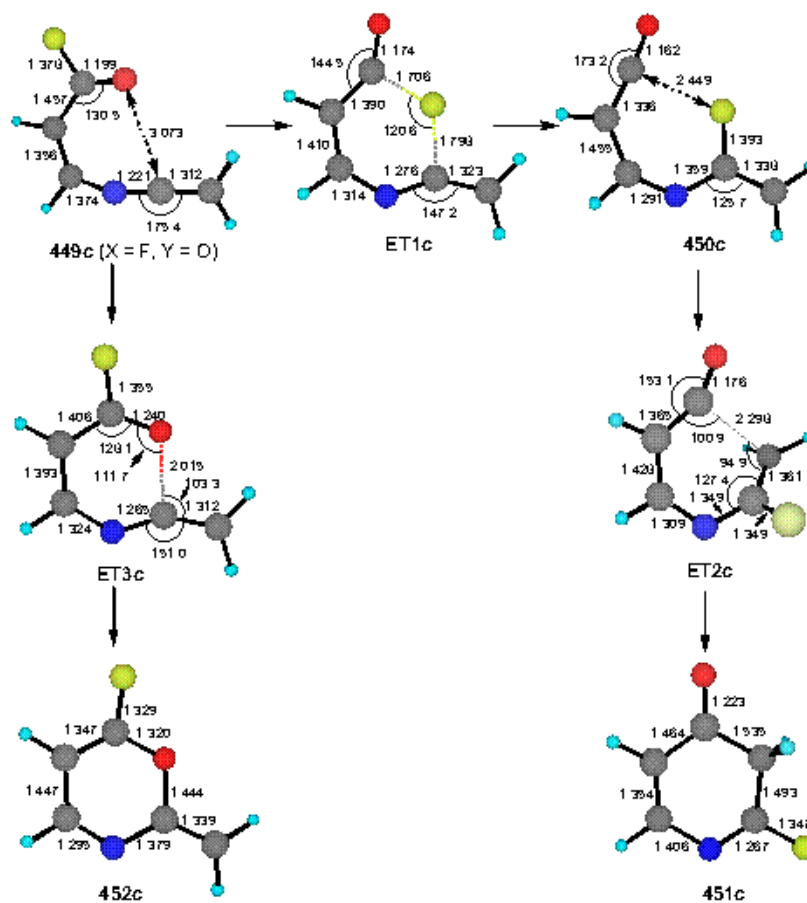


Figura 5.6. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/6-31+G* de los puntos estacionarios encontrados para la transformación de la cetenimina **449c** en los heterociclos **451c** y **452c**. Distancias en Å. Angulos en grados.

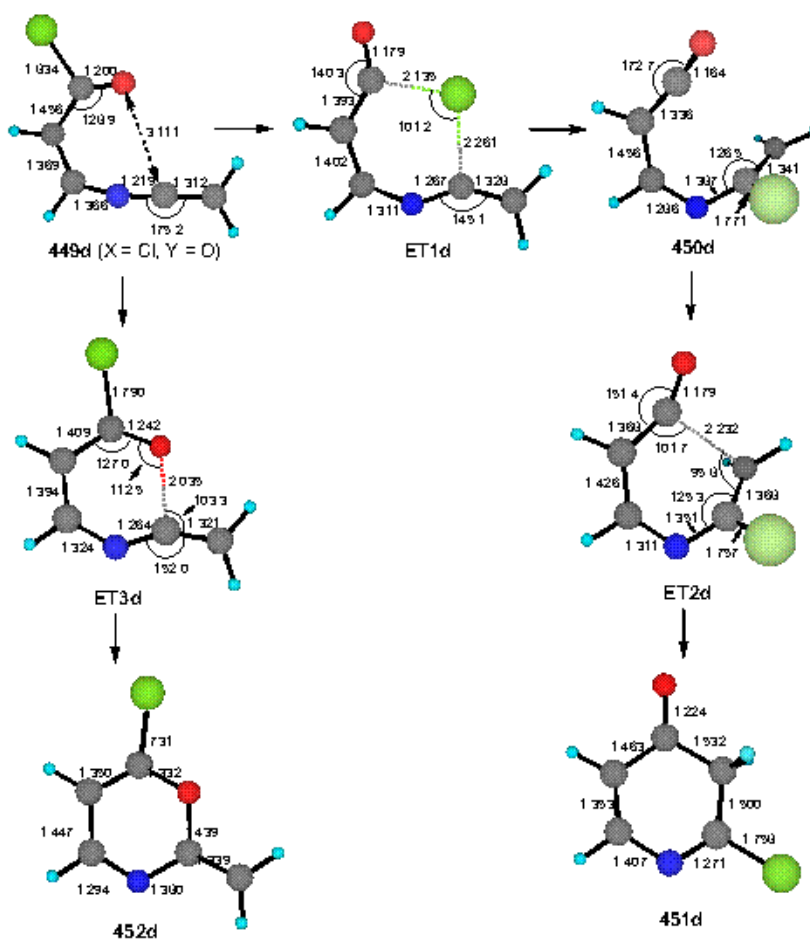


Figura 5.7. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/6-31+G* de los puntos estacionarios encontrados para la transformación de la cetenimina **449d** en los heterociclos **451d** y **452d**. Distancias en Å. Angulos en grados.

La segunda etapa de la ciclación **449** → **451** consiste en el cierre electrocíclico de anillo 6π de las cetenas intermedias **450** a través de los estados de transición **ET2a-f**. La geometría de estas estructuras, salvo la de **ET2b**, indica que el proceso es rotacional sólo en un extremo, en lugar de claramente disrotatorio como cabría esperar de un proceso pericíclico normal de cierre de anillo en el que están involucrados seis electrones π .

El análisis de la frecuencia imaginaria asociada a cada uno de los estados de transición **ET2a,c-f**, reveló que el movimiento nuclear no involucra la rotación alrededor del enlace C5-C6, sino sólo alrededor de C1-C2. Este comportamiento es una indicación de que este proceso de cierre de anillo puede tener características pseudopericíclicas (ver, más adelante, apartado 5.2.8.3). Además, las barreras de energía calculadas son anormalmente bajas, entre 1.51 y 6.43 kcal.mol⁻¹, si se comparan con las de un proceso de cierre disrotatorio de anillo 6π típico (la energía de activación del cierre de anillo de 1,3,5-hexatrieno a 1,3-ciclohexadieno es de aproximadamente

$26.6 \text{ kcal.mol}^{-1}$).²⁹ En contraste, en **ET2b** se produce la rotación alrededor de ambos extremos, los enlaces C5-C6 y C1-C2, de forma disrotatoria (el sentido de giro es opuesto en ambos extremos). La barrera de energía correspondiente a la ciclación **450b** \rightarrow **451b** es de $28.30 \text{ kcal.mol}^{-1}$, considerablemente mayor que la del resto de conversiones **450** \rightarrow **451**, y se sitúa dentro del intervalo esperable para un cierre disrotatorio de anillo 6π .

El proceso completo de transformación de las ceteniminas **449** en las 4-piridonas **451** es en todos los casos bastante exotérmico, situándose el valor de ΔE_{r451} (energía de reacción para la conversión **449** \rightarrow **451**) entre -20.09 y $-28.70 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

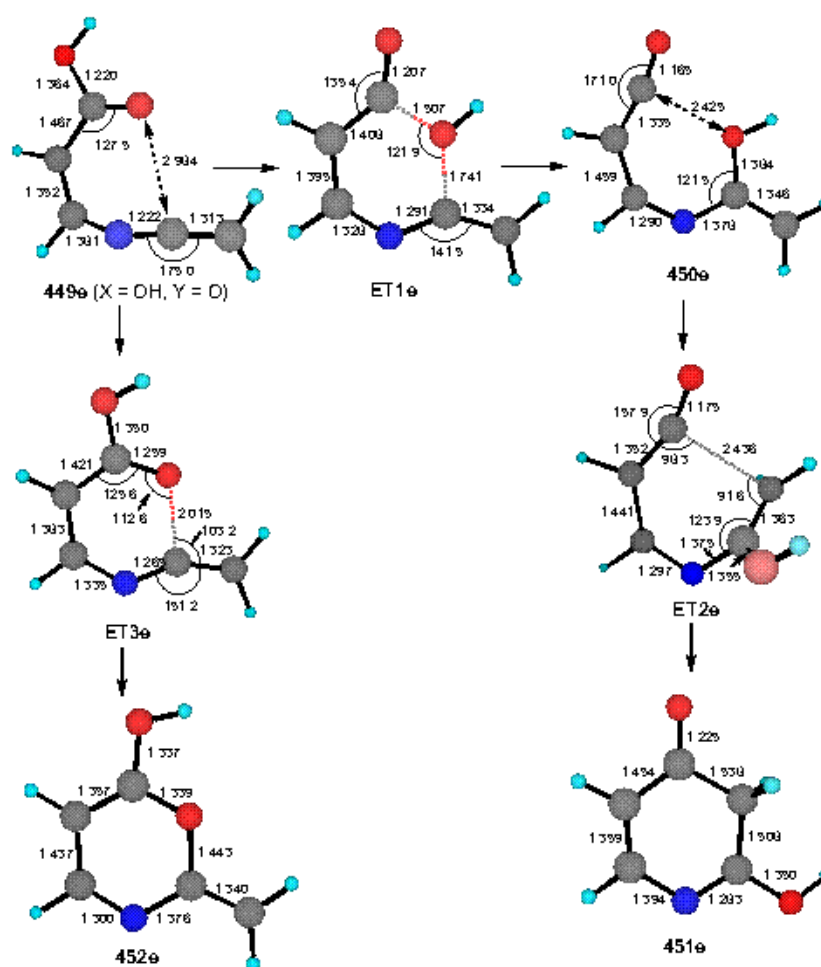


Figura 5.8. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/6-31+G* de los puntos estacionarios encontrados para la transformación de la cetenimina **449e** en los heterociclos **451e** y **452e**. Distancias en Å. Angulos en grados.

²⁹ (a) Baldwin, J. E.; Reddy, V. P.; Hess, B. A. Jr.; Schaad, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8554. (b) Yoshida, H.; Furukawa, Y.; Tasumi, M. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **1989**, *194*, 279. (c) Houk, K. N.; Li, Y.; Evanseck, J. D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 682. (d) Negri, F.; Orlandi, G.; Zerbetto, F.; Palmieri, P.; Tarroni, R. *Chem. Phys.* **1993**, *178*, 133. (e) Liu, R.; Zhou, X. *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 1850. (f) Evanseck, J. D.; Thomas IV, B. E.; Spellmeyer, D. C.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7134. (g) Rodríguez-Otero, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6842.

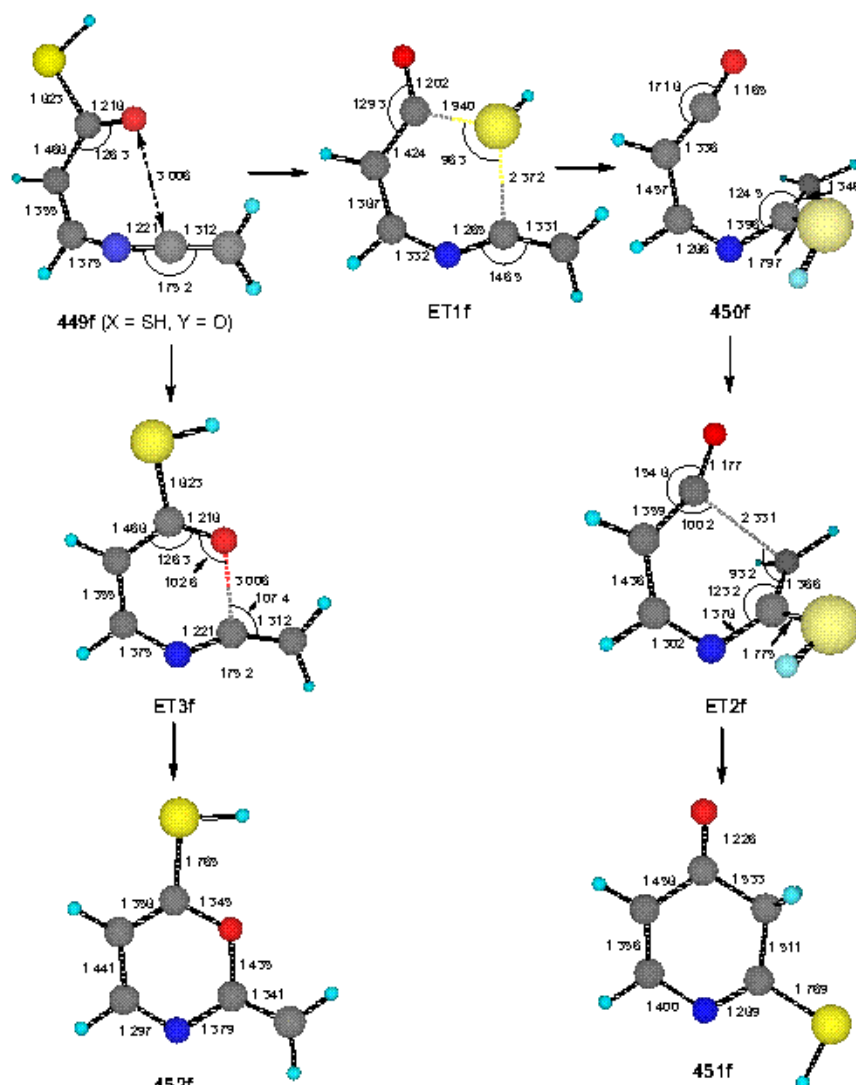
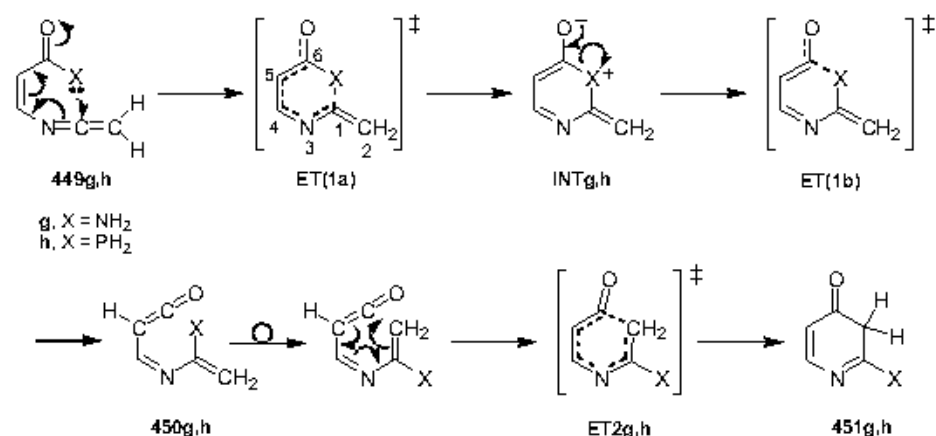


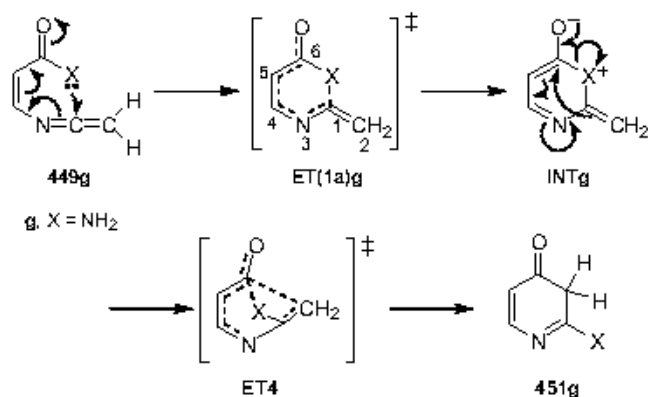
Figura 5.9. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/6-31+G* de los puntos estacionarios encontrados para la transformación de la cetenimina **449f** en los heterociclos **451f** y **452f**. Distancias en Å. Angulos en grados.

5.2.8.1.2. *Reagrupamiento sigmatrópico [1,5]-X en etapas y posterior cierre de anillo de la cetena intermedia.*

Cuando el grupo migrante en las ceteniminas **449** es NH₂ o PH₂ la exploración de la superficie de energía potencial HF/6-31G* reveló que en estos casos el reagrupamiento sigmatrópico [1,5] no tiene lugar de forma concertada, sino en dos etapas. En la primera etapa se produce, por medio de los estados de transición **ET(1a)g,h**, el ataque nucleófilo del par de electrones solitario del átomo de nitrógeno o fósforo de las funciones amida o acilfosfina sobre el carbono central de la agrupación cetenimina, formándose los intermedios dipolares **INTg,h**.



Esquema 5.50. Camino de reacción encontrado al nivel de teoría HF/6-31G* para las transformaciones **449g** \rightarrow **451g** y **449h** \rightarrow **451h**.



Esquema 5.51. Camino de reacción encontrado al nivel de teoría B3LYP/6-31+G* para la transformación **449g** \rightarrow **451g**.

En la segunda etapa se produce, al fin, la ruptura del enlace C6-X vía los estados de transición **ET(1b)g,h**, lo que conduce a la formación de las correspondientes cetenas **450g,h**. Posteriormente, estas especies evolucionan mediante cierre electrocíclico de anillo 6π a través de los estados de transición **ET2g,h**, de estructura análoga a la de los estados de transición **ET2** descritos en el apartado anterior (**ET2a-f**).

Los cálculos realizados al nivel de teoría B3LYP rindieron los mismos resultados, con excepción de que ni la cetena **450g** ni el estado de transición correspondiente a su cierre de anillo **ET2g** pudieron ser optimizados al incluir correlación electrónica. En su lugar se encontró un estado de transición **ET4** que, según muestran los resultados de los cálculos IRC (*Intrinsic Reaction Coordinate*), conecta directamente el intermedio dipolar **INTg** con la piridona **451g**, y que supone la ruptura del enlace C6-X y la formación del enlace C2-C6 de forma simultánea.

A nivel B3LYP, las barreras de energía computadas para la formación de los intermedios dipolares **INTg,h** son 18.09 y 14.38 kcal.mol⁻¹, respectivamente, y ambos procesos son ligeramente endotérmicos. La ruptura del enlace C6-PH₂ en **INTg** posee una energía de activación muy baja (3.52 kcal.mol⁻¹). En lo que se refiere a la evolución de **INTg**, la ruptura del enlace C6-NH₂ transcurre prácticamente sin barrera energética a nivel HF (0.64 kcal.mol⁻¹). A nivel de teoría B3LYP la barrera de energía para la transformación del intermedio dipolar **INTg** en la 3-amino-4-piridona **451g**, proceso en el que se produce simultáneamente la ruptura del enlace C6-NH₂ y la formación del enlace C1-C2, es de tan sólo (3.45 kcal.mol⁻¹). Los valores de ΔE_{451} para las transformaciones **449g** → **451g** y **449h** → **451h** son, respectivamente, -27.58 y -27.44 kcal.mol⁻¹, indicando que ambos procesos son tan exotérmicos como los descritos anteriormente, **449a-f** → **451a-f**.

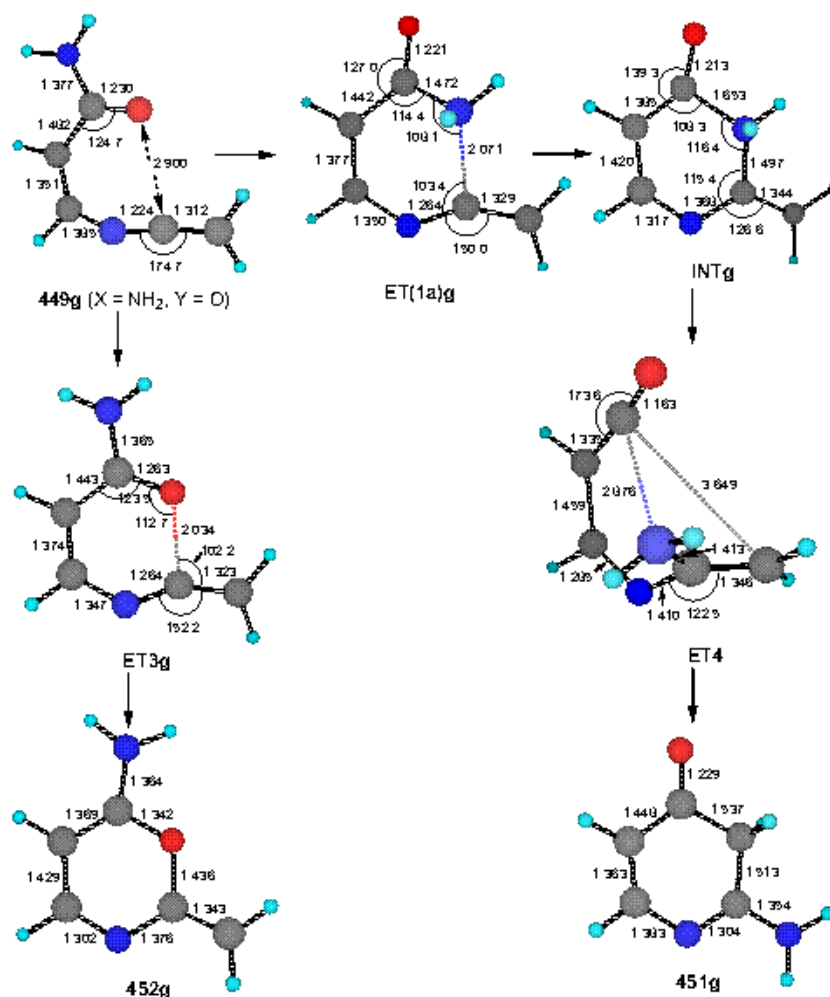


Figura 5.10. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/6-31+G* de los puntos estacionarios encontrados para la transformación de la cetenimina **449g** en los heterociclos **451g** y **452g**. Distancias en Å. Angulos en grados.

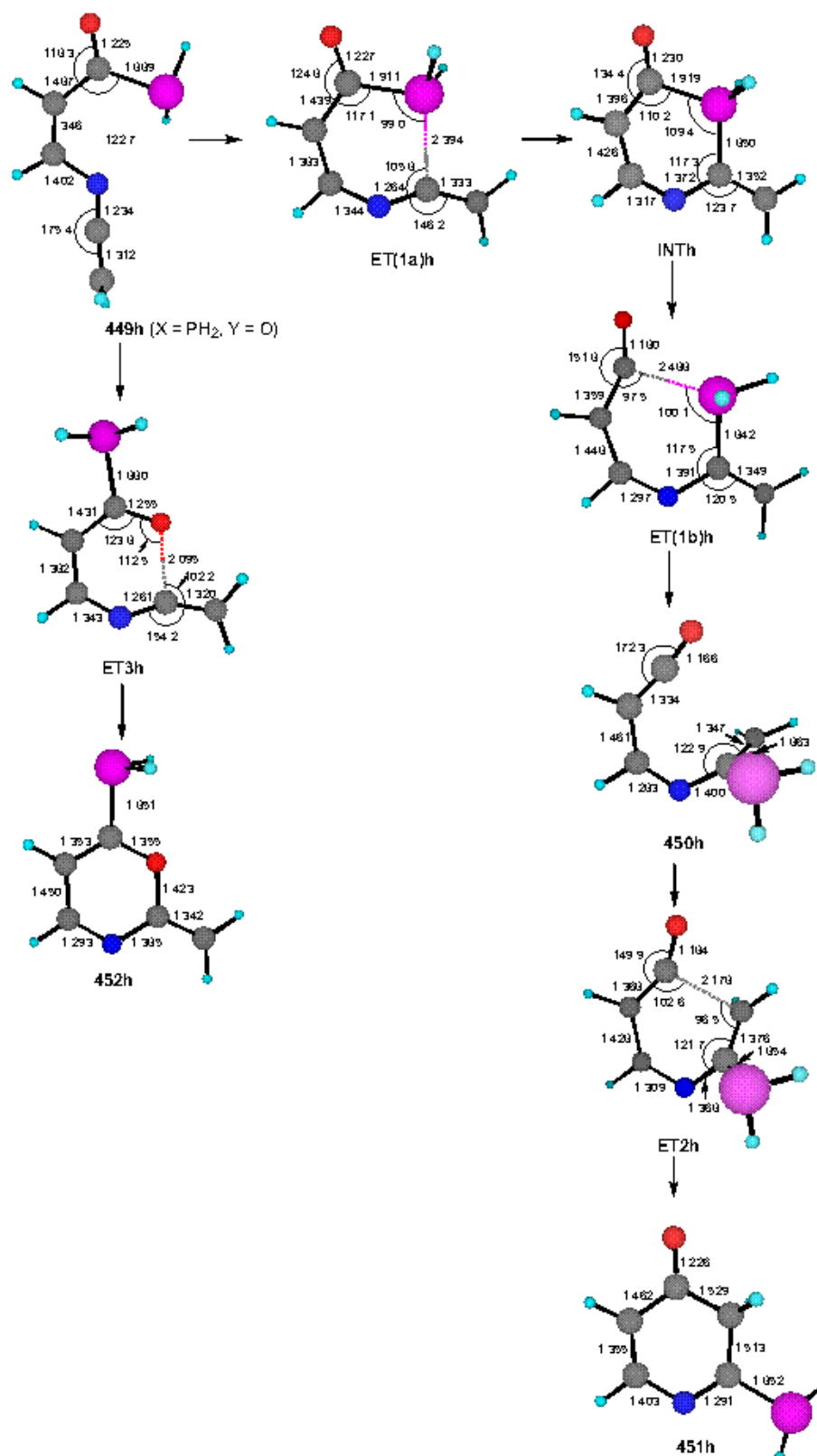


Figura 5.II. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/6-31+G* de los puntos estacionarios encontrados para la transformación de la cetimina **449h** en los heterociclos **451h** y **452h**. Distancias en Å. Angulos en grados.

Tabla 5.31. Barreras de energía y energías de reacción (ΔE , kcal.mol⁻¹) computadas para la transformación de las ceteniminas **449** en las piridin-4-onas **451** y en las 1,3-oxazinas **452**.^[a]

X	Y	Método	ΔE_{a1}	ΔE_{a2}	ΔE_{a3}	ΔE_{rd50}	ΔE_{rd51}	ΔE_{rd52}		
H	O	449a → 451a , 449a → 452a								
		HF/6-31G* ^[b]	40.47	18.30	15.99	-5.98	-33.77	-15.08		
		B3LYP/6-31+G* ^[c]	17.69	6.43	5.85	-5.96	-28.70	-13.78		
H	(OCH ₂) ₂	449b → 451b , 449b → 452b								
		HF/6-31G* ^[b]	44.85	43.86		-14.81	-30.59			
		B3LYP/6-31+G* ^[c]	20.13	28.30		-16.33	-27.11			
F	O	449c → 451c , 449c → 452c								
		HF/6-31G* ^[b]	37.30	15.14	18.84	7.40	-24.17	-1.48		
		B3LYP/6-31+G* ^[c]	21.47	5.20	9.62	6.33	-20.09	-0.22		
Cl	O	449d → 451d , 449d → 452d								
		HF/6-31G* ^[b]	31.25	16.38	17.98	2.11	-28.23	-5.62		
		B3LYP/6-31+G* ^[c]	15.76	3.50	9.06	5.54	-21.62	-2.49		
OH	O	449e → 451e , 449e → 452e								
		HF/6-31G* ^[b]	35.04	11.68	17.75	12.07	-27.44	-2.77		
		B3LYP/6-31+G* ^[c]	22.90	2.76	8.50	10.23	-24.14	-2.65		
SH	O	449f → 451f , 449f → 452f								
		HF/6-31G* ^[b]	35.17	13.52	16.43	0.70	-31.01	-8.63		
		B3LYP/6-31+G* ^[c]	16.75	1.51	7.62	3.56	-25.36	-6.03		
			$\Delta E_{a(1a)}$	$\Delta E_{a(1b)}$	ΔE_{a2}	ΔE_{a3}	ΔE_{ini}	ΔE_{rd50}	ΔE_{rd51}	ΔE_{rd52}
NH ₂	O	449g → 451g , 449g → 452g								
		HF/6-31G* ^[b]	29.63	0.64	6.02	14.59	14.75	-6.47	-30.41	-7.80
		B3LYP/6-31+G* ^[c]	18.09	3.45 (ΔE_d)		6.35	5.77		-27.58	-7.09
PH ₂	O	449h → 451h , 449h → 452h								
		HF/6-31G* ^[b]	32.46	2.78	17.00	16.42	14.16	-18.59	-32.70	-14.11
		B3LYP/6-31+G* ^[c]	14.38	3.52	4.12	6.47	1.80	-4.23	-27.44	-11.85

^[b] Véanse las figuras 5.12 y 5.13 para la notación de las barreras de energía. ^[c] Energías computadas sobre geometrías HF/6-31G* totalmente optimizadas. Se incluyen las correcciones ZPVE, que no están escaladas, computadas al mismo nivel de teoría. ^[d] Energías computadas sobre geometrías B3LYP/6-31+G* totalmente optimizadas. Se incluyen las correcciones ZPVE, que no están escaladas, computadas al mismo nivel de teoría.

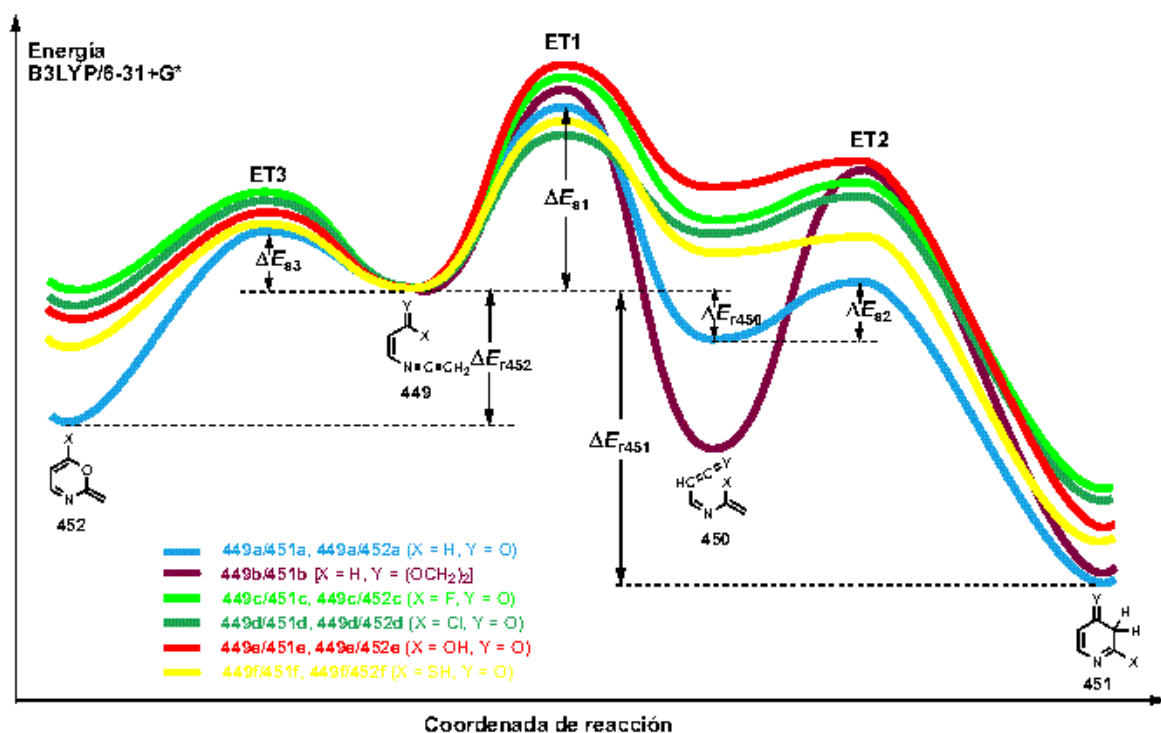


Figura 5.12. Perfiles de reacción cualitativos para las conversiones 449a-f \rightarrow 451a-f y 449a,c-f \rightarrow 452a,c-f.

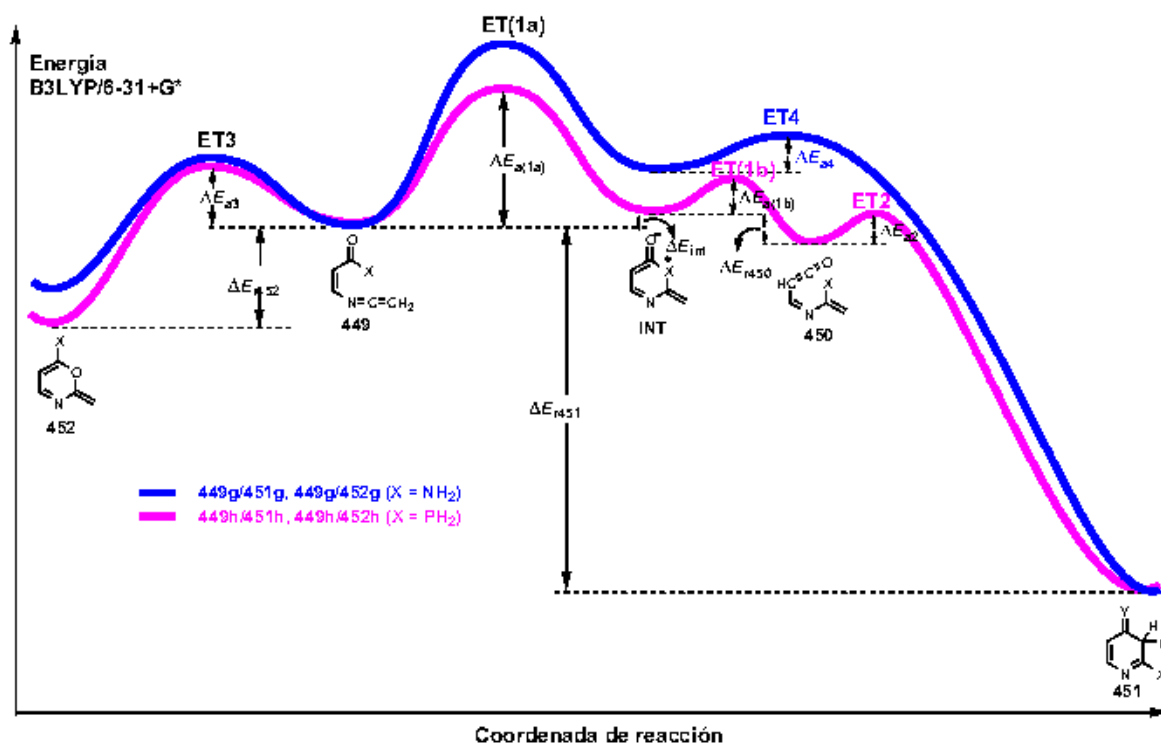
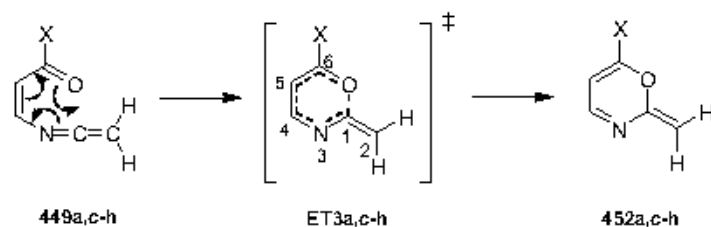


Figura 5.13. Perfiles de reacción cualitativos para las conversiones 449g,h \rightarrow 451g,h y 449g,h \rightarrow 452g,h.

5.2.8.2. Transformación de las ceteniminas 449a,c-h en las 1,3-oxazinas 452a,c-h.

También se exploró computacionalmente el cierre electrocíclico de anillo 6π de las ceteniminas **449a,c-h** que conduce a las 1,3-oxazinas **452a,c-h**, un modo de ciclación alternativo de estos heterocumulenos. La ausencia del sistema 1-oxa-5-aza-1,3,5-hexatriénico en la cetenimina **449b** [X = H, Y = (OCH₂)₂] impide que esta especie pueda experimentar un proceso de electrociclación análogo.



Esquema 5.52. Camino de reacción de las transformaciones **449** → **452**.

Los cálculos realizados predicen que este modo de ciclación de las ceteniminas **449a,c-h** tiene lugar vía los estados de transición **ET3a,c-h**. Cabe resaltar que la geometría de los estados de transición **ET3** es plana, o prácticamente plana, y que el análisis de sus frecuencias imaginarias reveló que este proceso no es rotatorio en ninguno de los dos extremos (C6-O y N3-C1), ambos hechos indicativos de que la topología orbital de estos estados de transición sea pseudopericíclica. Las barreras de energía ΔE_{\ddagger} computadas son muy bajas en todos los casos, entre 5.85 y 9.62 kcal.mol⁻¹. Todos los procesos **449** → **452** estudiados son exotérmicos (entre -0.22 y -13.78 kcal.mol⁻¹), aunque presentan una menor exotermicidad que la correspondiente transformación **449** → **451**.

5.2.8.3. Caracterización de estados de transición como pseudopericíclicos.

Una reacción pericíclica es aquella en la que los enlaces que se forman y se rompen lo hacen de manera concertada a través de un estado de transición cíclico. Las reacciones pericíclicas se dividen en cuatro grupos: cicloadiciones, reacciones electrocíclicas, reagrupamientos sigmatrópicos y reacciones de transferencia de grupo. Las claves para entender los mecanismos por los que transcurren las reacciones pericíclicas las proporcionaron Woodward y Hoffmann,²⁷ al establecer que el camino de reacción está determinado por las propiedades de simetría de los orbitales involucrados en la reacción. En sus reglas de simetría orbital, Woodward y Hoffmann establecieron que las reacciones pericíclicas que transcurren a través de estados de transición aromáticos, e involucran $4n + 2$ electrones, están permitidas térmicamente, mientras que las reacciones pericíclicas que implican estados de transición antiaromáticos ($4n$ electrones) no están permitidas térmicamente.

Una clase especial de reacciones pericíclicas son las pseudopericíclicas. El primero en describir una reacción pseudopericíclica fue Lemal,³⁰ en 1976. Su definición para un proceso pseudopericíclico se podría traducir así: *una transformación concertada donde los cambios primarios de enlace comprenden una disposición cíclica de átomos, en alguno, o algunos, de los cuales los orbitales atómicos enlazantes y no enlazantes intercambian sus papeles.* Esto significa que existen *desconexiones* en el solapamiento cíclico orbital, ya que los orbitales que intercambian sus papeles son ortogonales entre sí. Como consecuencia de esta topología orbital, las reacciones pseudopericíclicas no pueden estar prohibidas por simetría orbital, están siempre permitidas sin importar el número de electrones involucrados.

Para ilustrar la diferencia entre una topología orbital pericíclica y otra pseudopericíclica en la figura 5.14 se representan los estados de transición, y un dibujo simplificado de los orbitales atómicos involucrados en el solapamiento orbital, correspondientes al cierre electrocíclico de anillo de 1,3,5-hexatrieno a 1,3-ciclohexadieno (A), y de (formilvinil)cetena a 2-pirona (B).

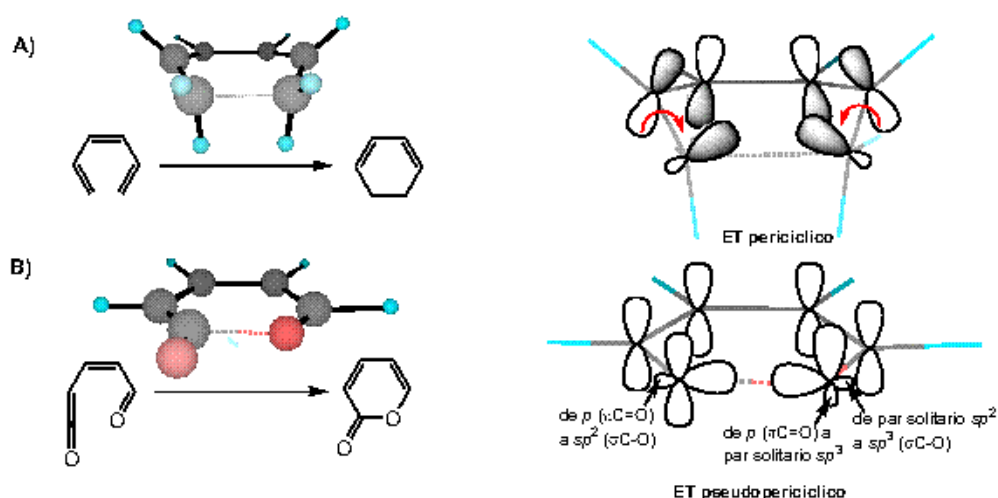


Figura 5.14. Ejemplos de estados de transición pericíclico y pseudopericíclico.

Según puede apreciarse en la figura 5.14, en el estado de transición pericíclico el movimiento en los extremos, es decir, los dos dobles enlaces terminales, es disrotatorio, como predicen las reglas de simetría orbital, y existe un solapamiento cíclico de los orbitales p de cada uno de los seis átomos de carbono. El estado de transición que corresponde a la ciclación de (formilvinil)aceteno fue caracterizado por Birney³¹ como pseudopericíclico basándose en su geometría plana. Las interacciones orbitálicas más relevantes en este estado de transición pueden explicarse de la forma siguiente: el par de electrones solitario sp^2 del átomo de oxígeno del grupo

³⁰ Ross, J. A.; Seiders, R. P.; Lemal, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4325.

³¹ Birney, D. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 243.

formilo y no su orbital p del sistema $\pi\text{C}=\text{O}$, es el que está solapándose con un orbital del átomo de carbono central de la agrupación cetena para formar el nuevo enlace sigma. De esta manera, aquí ya hay una desconexión, pues dicho orbital sp^2 es ortogonal al resto de orbitales p del sistema cíclico. A su vez, el orbital p sobre el oxígeno del sistema $\pi\text{C}=\text{O}$ del grupo formilo pasa de ser enlazante a no enlazante, rehibridizando a sp^3 y acomodando lo que será un par solitario en el producto final. Por otra parte, el carbono central de la agrupación cetena posee dos orbitales p perpendiculares entre sí. Uno de ellos es perpendicular al plano molecular y forma parte del sistema $\pi\text{C}=\text{O}$ heterocumulénico, y como puede verse en la figura, no interacciona con ningún orbital del átomo de oxígeno del grupo formilo. El otro orbital p del carbono central de la agrupación cetena está situado en el plano molecular, y es éste el que está interaccionando con el par solitario del oxígeno del grupo formilo para formar el nuevo enlace sigma. Esto, por tanto, constituye otra desconexión.

Las barreras de energía de las reacciones pseudopericíclicas usualmente son pequeñas, y a veces incluso inexistentes, y sus valores dependen de a) la exotermicidad del proceso en cuestión, b) la complementariedad del carácter electrofilo-nucleófilo entre los centros que interaccionan (en el ejemplo mostrado en la figura 5.14 el átomo de oxígeno del grupo formilo tiene carácter nucleofílico y el carbono central de la agrupación cetena tiene un fuerte carácter electrofílico), y c) la geometría del sistema.

La caracterización de una reacción como pseudopericíclica se realiza sobre la base de la geometría de los estados de transición que, como ya se ha mencionado, usualmente en este tipo de reacciones es plana.³² Y, sin duda, el estudio de las propiedades magnéticas de los estados de transición, y en concreto el análisis de los NICS (*Nucleus-Independent Chemical Shifts*), es una de las herramientas más útiles para caracterizar un estado de transición como pseudopericíclico.

La aromaticidad de una especie cíclica puede determinarse a partir de sus propiedades magnéticas. De acuerdo con Schleyer,³³ un valor alto y negativo de NICS, computado en el centro del anillo objeto de estudio, está asociado con un carácter aromático para la especie en cuestión, mientras que un valor positivo de NICS es un indicador de antiaromaticidad. Los estados de transición de las reacciones pericíclicas permitidas térmicamente son aromáticos, como consecuencia de la deslocalización cíclica de electrones, por lo que presentan valores negativos de NICS apreciables.³⁴

³² Sólo se conoce un antecedente sobre la utilización del análisis de las interacciones perturbativas de segundo orden (análisis NBO) con el fin de describir interacciones orbitales pseudopericíclicas en estados de transición de cicloadiciones [2+2], [4+2] y reagrupamientos sigmatrópicos [1,5]-H; ver Zhou, C.; Birney, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5231.

³³ Schleyer, P. v. R.; Maerker, C.; Dransfeld, A.; Jiao, H.; Hommes, N. J. R. v. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6317.

³⁴ Para ejemplos de caracterización de estados de transición de reacciones pericíclicas mediante el cálculo de NICS ver: (a) Jiao, H.; Schleyer, P. v. R. *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, *11*, 655. (b) Morao, I.; Cossio, F. P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*,

Por otra parte, Cossio³⁵ ha demostrado que la aromaticidad de los compuestos y de los estados de transición puede describirse mediante la *variación de los NICS* a lo largo del eje perpendicular al plano molecular, siendo el punto de intersección entre ambos elementos el *punto crítico de anillo (3,+1) (Pc)* de la densidad electrónica definido por Bader.³⁶ El *modelo de la corriente de anillo* y el *criterio magnético* permiten distinguir procesos pericíclicos (estados de transición aromáticos) y pseudopericíclicos (estados de transición no aromáticos), así como diferentes tipos de aromaticidad.

En la figura 5.15 se ilustra el comportamiento magnético de tres sistemas con diferentes tipos de aromaticidad de acuerdo con el estudio de Cossio. La aromaticidad π^2 se caracteriza por dos corrientes de anillo diatrópicas que circulan a cierta distancia del plano molecular y así el máximo desapantallamiento diamagnético tiene lugar por encima y por debajo del plano molecular. El ejemplo arquetípico es el benceno (figura 5.15A). En la aromaticidad π hay un máximo desapantallamiento diamagnético en el punto crítico de densidad electrónica de anillo. Esta clase de aromaticidad puede encontrarse en estados de transición planos que involucren la formación de enlaces sigma, como los de las cicloadiciones [3+2] y [2+2+2] (figura 5.15B). Por último, en los cierres electrocíclicos 6π se ha encontrado una única corriente de anillo que circula en la cara donde el movimiento disrotatorio permite la interacción de los orbitales atómicos *p* terminales, y que se ha denominado aromaticidad π^1 (figura 5.15C).

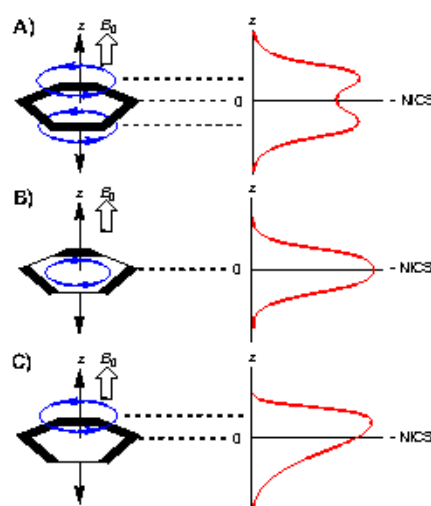


Figura 5.15. Diferentes tipos de aromaticidad de acuerdo con el comportamiento de desapantallamiento diamagnético a lo largo del eje perpendicular al plano molecular que contiene el punto crítico de densidad electrónica de anillo.

1868. (c) Cossio, F. P.; Morao, I.; Jiao, H.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6737. (d) Stahl, F.; Moran, D.; Schleyer, P. v. R.; Prall, M.; Schreiner, P. R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1453.

³⁵ (a) Ver referencias 34b y 34c. (b) de Lera, A. R.; Alvarez, R.; Lecea, B.; Torrado, A.; Cossio, F. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 557.

³⁶ Bader, R. F. W. *Atoms in Molecules A Quantum Theory*; Clarendon Press: Oxford, 1990, 13-52.

La caracterización de diferentes estados de transición pseudopericíclicos³⁷ mediante el estudio de su comportamiento magnético ha permitido establecer que en éstos se produce una notable disminución de los valores absolutos de NICS, en comparación con los calculados para los estados de transición pericíclicos análogos. Este hecho se debe a que las reacciones pseudopericíclicas transcurren a través de estados de transición no aromáticos. Mediante este método se han caracterizado, por ejemplo, estados de transición pseudopericíclicos en cierres electrocíclicos de anillo 6π ^{35b,37c} y 4π ³⁸, y en descarboxilaciones quelotrópicas.³⁹

5.2.8.4. Caracterización de los estados de transición ET2a,c-h y ET3a,c-h como pseudopericíclicos.

La geometría de los estados de transición ET2a,c-h y ET3a,c-h y las características del movimiento nuclear al animar la frecuencia imaginaria asociada a dichas estructuras indican que éstos no corresponden a procesos pericíclicos típicos, sino que su naturaleza es pseudopericíclica.

Para confirmar la naturaleza pseudopericíclica de dichos estados de transición se procedió al estudio de su comportamiento magnético, calculando, a nivel B3LYP/6-31+G*, el valor de los NICS a lo largo del eje perpendicular a su plano molecular, siendo la intersección entre ambos elementos el punto crítico de densidad electrónica de anillo, que se calculó previamente. Un tratamiento similar se realizó para ET2b. Para poder establecer la comparación con un proceso electrocíclico de naturaleza pericíclica se optimizó el estado de transición del cierre disrotatorio 6π de 1,3,5-hexatrieno a 1,3-ciclohexadieno (ETref), y se computaron así mismo los valores de los NICS. Los resultados obtenidos se detallan en la tabla 5.32, y en la figura 5.18 se muestran los gráficos en los que se representan los valores de NICS frente a la distancia respecto al punto crítico de anillo. Y en las figuras 5.16 y 5.17 se muestran los estados de transición ET2a-h, ETref y ET3a,c-h indicando los puntos usados en la evaluación de los valores de NICS.

³⁷ (a) Ver referencia 34b. (b) Rodríguez-Otero, J.; Cabaleiro-Lago, E. M. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1837. (c) Alajarin, M.; Sánchez-Andrada, P.; Vidal, A.; Tovar, F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1340.

³⁸ Alajarin, M.; Sánchez-Andrada, P.; Cossio, F. P.; Arrieta, A.; Lecea, B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8470.

³⁹ Rodríguez-Otero, J.; Cabaleiro-Lago, E. M.; Hermida-Ramón, J. M.; Peña-Gallego, A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8823.

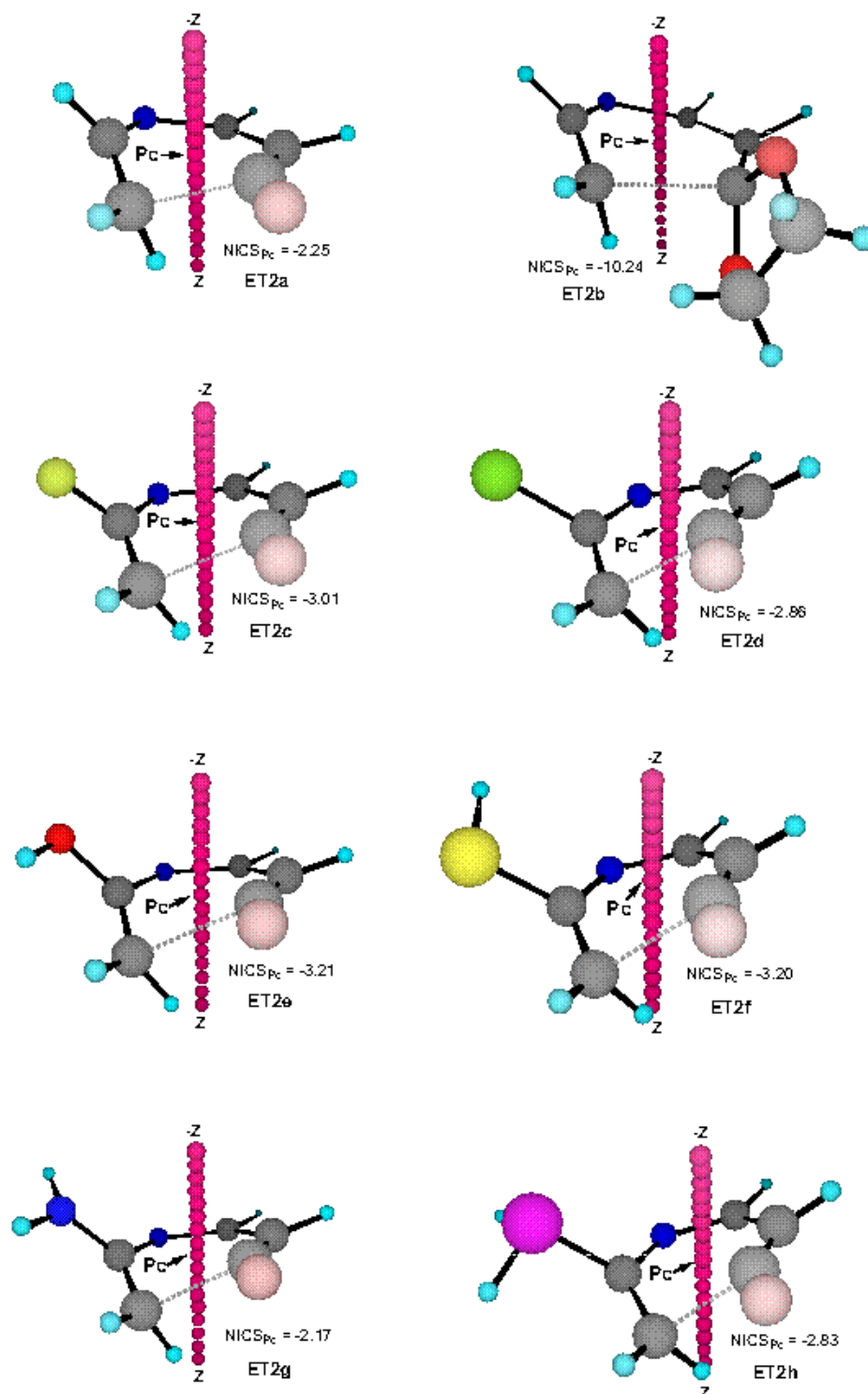


Figura 5.16. Geometría optimizada a nivel B3LYP/6-31+G* de los estados de transición **ET2a-h** mostrando los puntos usados en la evaluación de los valores de NICS, representados mediante las esferas pequeñas. Pc indica el punto crítico de densidad electrónica de anillo. Se incluye el valor de NICS en el Pc en ppm.mol^{-1} (NICS_{Pc}). En el caso de **ET2g** se muestra el estado de transición optimizado a nivel HF/6-31G*.

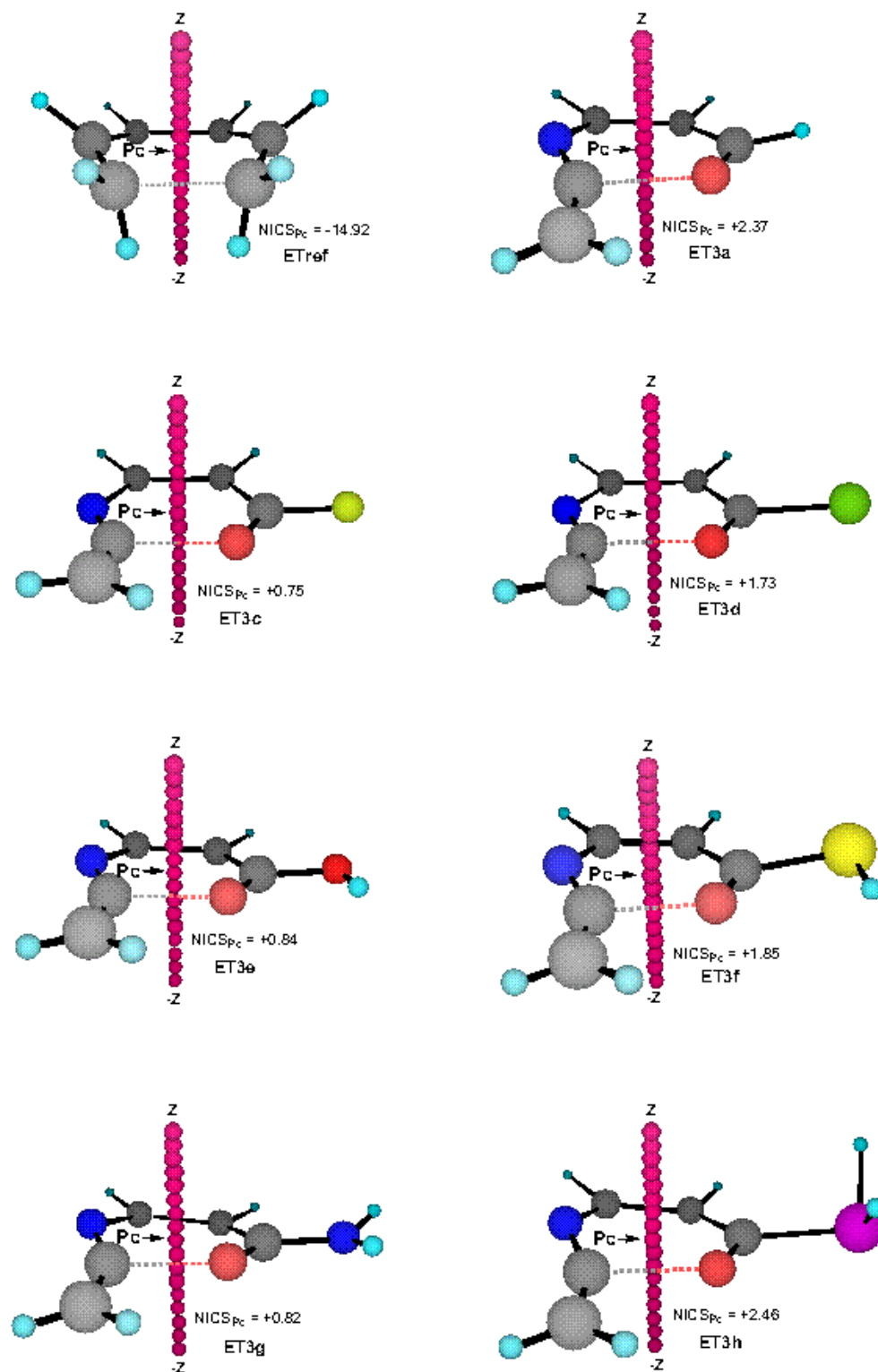


Figura 5.17. Geometría optimizada a nivel B3LYP/6-31+G* de los estados de transición **ET3a,c-h** y **ETref** mostrando los puntos usados en la evaluación de los valores de NICS, representados mediante las esferas pequeñas. Pc indica el punto crítico de densidad electrónica de anillo. Se incluye el valor de NICS en el Pc en ppm.mol^{-1} (NICS_{Pc}).

Tabla 5.32. Valores de NICS en el punto crítico de densidad de anillo (NICS_{pc}) y valores máximos de NICS (NICS_{max}) en ppm.mol⁻¹ en **ET2a-h**, **ET3a,c-h** y **ETref** calculados a nivel GIAO-B3LYP/6-31+G**/B3LYP/6-31+G*.

Estructura	NICS _{pc}	NICS _{max}
ET2a (X = H, Y = O)	-2.25 a -0.05 Å	-4.16 a -0.55 Å
ET2b [X = H, Y = (OCH ₂) ₂]	-10.24 a -0.08 Å	-11.96 a -0.58 Å
ET2c (X = F, Y = O)	-3.01 a 0.07 Å	-3.87 a -0.43 Å
ET2d (X = Cl, Y = O)	-2.86 a 0.12 Å	-4.82 a -0.63 Å
ET2e (X = OH, Y = O)	-3.21 a 0.08 Å	-3.57 a -0.41 Å
ET2f (X = SH, Y = O)	-3.20 a 0.13 Å	-4.71 a -0.62 Å
ET2g ^[a] (X = NH ₂ , Y = O)	-2.17 a 0.12 Å	-3.25 a -0.63 Å
ET2h (X = PH ₂ , Y = O)	-2.83 a 0.14 Å	-5.50 a -0.61 Å
ET3a (X = H, Y = O)	+2.37 a -0.06 Å	+3.08 a 0.19 Å
ET3c (X = F, Y = O)	+0.75 a 0.00 Å	+0.87 a ±0.5 Å
ET3d (X = Cl, Y = O)	+1.73 a 0.00 Å	+1.84 a -0.24 Å
ET3e (X = OH, Y = O)	+0.84 a -0.03 Å	+1.29 a 0.47 Å
ET3f (X = SH, Y = O)	+1.85 a -0.02 Å	+2.34 a 0.23 Å
ET3g (X = NH ₂ , Y = O)	+0.82 a -0.04 Å	+1.38 a 0.46 Å
ET3h (X = PH ₂ , Y = O)	+2.46 a 0.04 Å	+3.11 a -0.21 Å
ETref ^[b]	-14.92 a -0.09 Å	-16.32 a -0.34 Å

^[a] Valores NICS computados a nivel B3LYP/6-31+G* en **ET2g** optimizado a nivel HF/6-31G*. ^[b] Estado de transición del cierre electrocíclico 6π de 1,3,5-hexatrieno a 1,3-ciclohexadieno.

Los valores de los NICS de los estados de transición **ET2a,c-h** confirman el carácter no aromático de dichas estructuras, y las formas de las curvas de valores de NICS frente a z (la distancia respecto al punto crítico de anillo) son análogas a la descrita para el cierre electrocíclico de anillo de *N*-formilimidoilcetena a 1,3-oxazin-6-ona, proceso caracterizado como pseudopericíclico.^{37b,38} Los valores de NICS_{max} oscilan entre -3.25 y -5.50 ppm.mol⁻¹, y los de NICS_{pc} entre -2.17 y -3.21 ppm.mol⁻¹. En contraste, los valores absolutos de NICS computados para **ET2b** son sustancialmente mayores que para el resto de los estados de transición **ET2**. Por otro lado, la forma de la curva de valores de NICS frente a distancia respecto al punto crítico de anillo para **ET2b** es diferente de las formas de las mismas curvas para **ET2a,c-h**, y similar a la de **ETref** correspondiente al cierre disrotatorio de anillo de 1,3,5-hexatrieno a 1,3-ciclohexadieno. El

valor de NICS en el punto crítico de anillo para **ET2b** es $-10.24 \text{ ppm}\cdot\text{mol}^{-1}$, a -0.08 \AA , y el valor de NICS_{max} es $-11.96 \text{ ppm}\cdot\text{mol}^{-1}$, a -0.58 \AA . En conclusión, **ET2b** es un estado de transición aromático, típico de un proceso pericíclico normal, mientras que los estados de transición **ET2a,c-h** son de naturaleza pseudopericíclica.

Las propiedades magnéticas de los estados de transición **ET3a,c-h** verifican su carácter pseudopericíclico. Todos ellos muestran valores de NICS [NICS_{max} entre 3.11 y $0.87 \text{ ppm}\cdot\text{mol}^{-1}$; NICS_{pc} entre 2.46 y $0.75 \text{ ppm}\cdot\text{mol}^{-1}$] que indican la ausencia de aromaticidad, en claro contraste con los valores de NICS calculados para **ETref** [NICS_{max} $-16.32 \text{ ppm}\cdot\text{mol}^{-1}$; NICS_{pc} $-14.92 \text{ ppm}\cdot\text{mol}^{-1}$], que permiten demostrar la aromaticidad π^1 de esta especie.

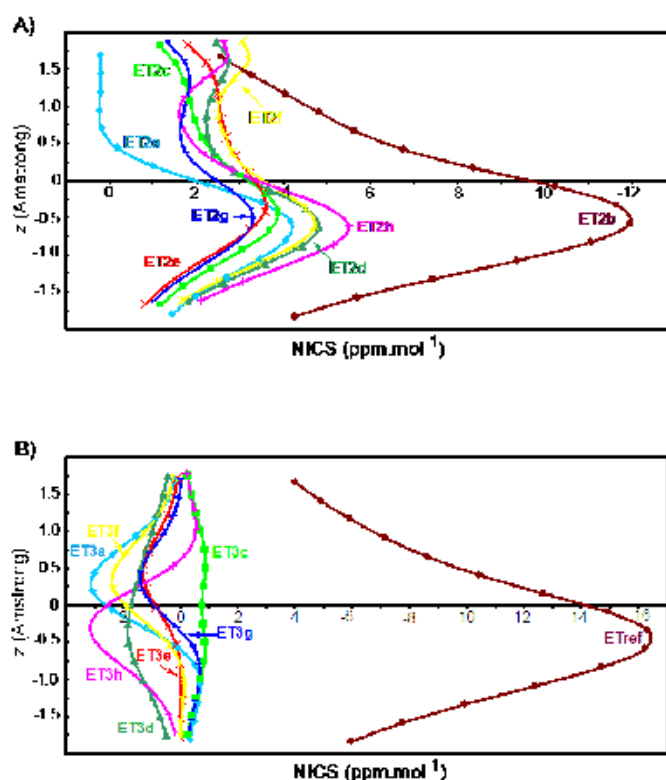


Figura 5.18. Gráficos representando los valores de NICS calculados frente a z para los estados de transición **ET2a-h** (A) y **ET3a,c-h** y **ETref** (B). Los NICS se han calculado a nivel GIAO-B3LYP/6-31+G*. El eje z se ha definido como se muestra en las figuras 5.16 y 5.17.

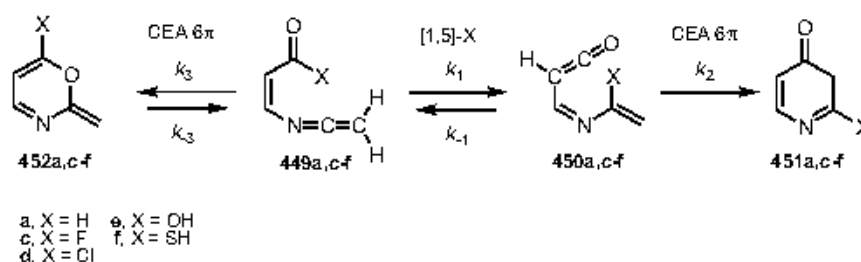
5.2.8.5. Análisis cinético y selectividad en el modo de ciclación de las ceteniminas **449a,c-h**.

De la comparación de los valores de energía de reacción computados para el cierre electrocíclico de anillo de las ceteniminas **449a,c-h** a las 1,3-oxazinas **452a,c-h** y para su ciclación alternativa a las 4-piridonas **451a,c-h**, mediante reagrupamiento sigmatrópico [1,5] y posterior

cierre electrocíclico de anillo, se puede concluir que en todos los casos estudiados las 1,3-oxazinas **452** serían los productos de reacción favorecidos cinéticamente, mientras que las 4-piridonas **451** serían los productos de control termodinámico.

De la comparación directa de las diferentes barreras de energía calculadas para ambos modos de ciclación de las ceteniminas **449a,c-h** no se puede deducir cual podría ser la proporción relativa final de productos de reacción, **451a,c-h** frente a **452a,c-h**. Para hacer esta predicción fue necesario realizar un análisis cinético cuantitativo.

Para la ciclación de las ceteniminas **449** cuando X= H, F, Cl, OH, SH (transformaciones **449a,c-f** → **451a,c-f** y **449a,c-f** → **452a,c-f**) el esquema mecanístico se puede representar según se muestra en el esquema 5.53.



Esquema 5.53. Esquema mecanístico para el estudio cinético de las transformaciones **449a,c-f** → **451a,c-f** y **449a,c-f** → **452a,c-f**.

Se resolvió el sistema de ecuaciones diferenciales formado por las ecuaciones (1), (2), (3) y (4), con las condiciones de contorno que muestran las expresiones (5) y (6). Con el fin de simplificar la resolución se aplicó la aproximación del estado estacionario a las cetenas intermedias **450**.⁴⁰ La solución la constituyen las ecuaciones (7), (8) y (9), donde λ_1 y λ_2 son combinaciones de las constantes de velocidad k_1 , k_2 , k_3 , k_{-1} y k_{-3} , que se calcularon mediante las ecuaciones (10), (11) y (12).

⁴⁰ Los mecanismos de reacción en varias etapas generalmente presentan una o más especies intermedias que no aparecen en las ecuaciones globales. Frecuentemente, estos intermedios son muy reactivos y, por consiguiente, no se acumulan en grado sustancial durante el transcurso de la reacción. De esta manera, es una buena aproximación suponer que la velocidad de formación del intermedio de reacción coincide esencialmente con su velocidad de descomposición, por lo que es correcto considerar que su concentración permanece constante durante la reacción, lo que se conoce como *aproximación del estado estacionario*. Spenson, J. H. *Chemical Kinetics and Reaction Mechanisms*; McGraw-Hill: New York, 1981, 72-87.

$$\frac{d[49^-]}{dt} = -(k_1 + k_2)[49^-] + k_1[50^-] - k_3[52^-] \quad \text{Eq. (1)}$$

$$\frac{d[50^-]}{dt} = k_1[49^-] - (k_2 + k_1)[50^-] = 0 \quad \text{Eq. (2)}$$

$$\frac{d[51^-]}{dt} = k_2[50^-] \quad \text{Eq. (3)}$$

$$\frac{d[52^-]}{dt} = k_3[49^-] - k_3[52^-] \quad \text{Eq. (4)}$$

$$[49^-]_0 = [49^-] + [50^-] + [51^-] + [52^-] \quad \text{Eq. (5)}$$

$$[50^-]_0 = [51^-]_0 = [52^-]_0 = 0 \quad \text{Eq. (6)}$$

$$[51^-] = \frac{k_2[49^-]_0}{\lambda_1 - \lambda_2} (e^{\lambda_1 t} - e^{\lambda_2 t}) \quad \text{Eq. (7)}$$

$$[49^-] = \frac{[49^-]_0}{\lambda_1 - \lambda_2} \left[(\lambda_1 - k_3)e^{\lambda_1 t} - (\lambda_2 + k_3)e^{\lambda_2 t} \right] \quad \text{Eq. (8)}$$

$$[52^-] = \frac{k_1 k_2 [49^-]_0}{(k_2 - k_1)(\lambda_1 - \lambda_2)} \left[\frac{(\lambda_1 + k_3)}{\lambda_1} (e^{\lambda_1 t} - 1) - \frac{(\lambda_2 + k_3)}{\lambda_2} (e^{\lambda_2 t} - 1) \right] \quad \text{Eq. (9)}$$

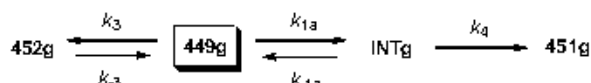
$$\Delta E_{o-1} = \Delta E_{o1} - \Delta E_{,450} \quad \text{Eq. (10)}$$

$$\Delta E_{o-3} = \Delta E_{o3} - \Delta E_{,452} \quad \text{Eq. (11)}$$

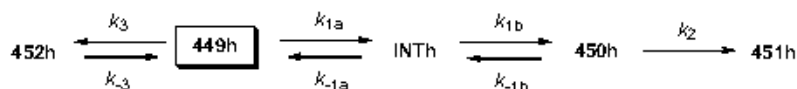
$$k_i = \frac{K_B T}{h} e^{-\frac{\Delta E_{i,RT}}{RT}} \quad \text{Eq. (12)}$$

$$\lambda_1, \lambda_2 = F(k_1, k_2, k_3, k_1, k_3) \quad \text{Eq. (13)}$$

Para las transformaciones **449g** → **451g** y **449g** → **452g** (X = NH₂, Y = O) y **449h** → **451h** y **449h** → **452h** (X = PH₂, Y = O) los esquemas mecanísticos necesarios para el estudio cinético se presentan respectivamente en los esquemas 5.54 y 5.55.



Esquema 5.54. Esquema mecanístico para el estudio cinético de las transformaciones **449g** → **451g** y **449g** → **452g**.



Esquema 5.55. Esquema mecanístico para el estudio cinético de las transformaciones **449h** → **451h** y **449h** → **452h**.

Las soluciones a los sistemas de ecuaciones diferenciales planteados a partir de estas ecuaciones cinéticas son las expresiones (20), (21) y (22) para las conversiones **449g** → **451g** y **449g** → **452g**, y las expresiones (34), (35) y (36) para las conversiones **449h** → **451h** y **449h** → **452h**.

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} 49g \\ \vdots \end{bmatrix} = -(k_{10} - k_3) \begin{bmatrix} 49g \\ \vdots \end{bmatrix} + k_{10} \begin{bmatrix} NTg \\ \vdots \end{bmatrix} + k_3 \begin{bmatrix} 52g \\ \vdots \end{bmatrix} \quad \text{Eq. (14)}$$

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} NTg \\ \vdots \end{bmatrix} = k_{10} \begin{bmatrix} 49g \\ \vdots \end{bmatrix} - (k_4 + k_{10}) \begin{bmatrix} NTg \\ \vdots \end{bmatrix} = 0 \quad \text{Eq. (15)}$$

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} 51g \\ \vdots \end{bmatrix} = k_4 \begin{bmatrix} NTg \\ \vdots \end{bmatrix} \quad \text{Eq. (16)}$$

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} 52g \\ \vdots \end{bmatrix} = k_3 \begin{bmatrix} 49g \\ \vdots \end{bmatrix} - k_3 \begin{bmatrix} 52g \\ \vdots \end{bmatrix} \quad \text{Eq. (17)}$$

$$\begin{bmatrix} 49g_0 \\ \vdots \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 49g \\ \vdots \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} NTg \\ \vdots \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 51g \\ \vdots \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 52g \\ \vdots \end{bmatrix} \quad \text{Eq. (18)}$$

$$\begin{bmatrix} NTg_0 \\ \vdots \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 51g_0 \\ \vdots \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 52g_0 \\ \vdots \end{bmatrix} = 0 \quad \text{Eq. (19)}$$

$$\begin{bmatrix} 51g \\ \vdots \end{bmatrix} = \frac{k_3}{\lambda_1 - \lambda_2} \begin{bmatrix} 49g_0 \\ \vdots \end{bmatrix} (e^{\lambda_1 t} - e^{\lambda_2 t}) \quad \text{Eq. (20)}$$

$$\begin{bmatrix} 49g \\ \vdots \end{bmatrix} = \frac{\begin{bmatrix} 49g_0 \\ \vdots \end{bmatrix}}{\lambda_1 - \lambda_2} \left[(\lambda_1 + k_3) e^{\lambda_1 t} - (\lambda_2 + k_3) e^{\lambda_2 t} \right] \quad \text{Eq. (21)}$$

$$\begin{bmatrix} 52g \\ \vdots \end{bmatrix} = \frac{k_{10} k_4}{(k_4 + k_{10})(\lambda_1 - \lambda_2)} \begin{bmatrix} 49g_0 \\ \vdots \end{bmatrix} \left[\frac{(\lambda_1 + k_3)}{\lambda_1} (e^{\lambda_1 t} - 1) - \frac{(\lambda_2 + k_3)}{\lambda_2} (e^{\lambda_2 t} - 1) \right] \quad \text{Eq. (22)}$$

$$\Delta E_{o(c,e)} = \Delta E_{o(1,e)} - \Delta E_{v,e} \quad \text{Eq. (23)}$$

$$\Delta E_{o-3} = \Delta E_{o3} - \Delta E_{,452} \quad \text{Eq. (24)}$$

$$k_i = \frac{K_B T}{h} \left[\begin{matrix} (NR) \\ \vdots \end{matrix} \right] \quad \text{Eq. (25)}$$

$$\lambda_1, \lambda_2 = F(k_{10}, k_4, k_3, k_{10}, k_3) \quad \text{Eq. (26)}$$

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} 49h \\ \vdots \end{bmatrix} = -(k_{10} - k_3) \begin{bmatrix} 49h \\ \vdots \end{bmatrix} + k_{10} \begin{bmatrix} NTh \\ \vdots \end{bmatrix} + k_3 \begin{bmatrix} 52h \\ \vdots \end{bmatrix} \quad \text{Eq. (27)}$$

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} NTh \\ \vdots \end{bmatrix} = k_{10} \begin{bmatrix} 50h \\ \vdots \end{bmatrix} - k_{10} \begin{bmatrix} 49h \\ \vdots \end{bmatrix} - (k_{10} + k_{10}) \begin{bmatrix} NTh \\ \vdots \end{bmatrix} = 0 \quad \text{Eq. (28)}$$

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} 50h \\ \vdots \end{bmatrix} = k_{10} \begin{bmatrix} NTh \\ \vdots \end{bmatrix} - (k_2 - k_{10}) \begin{bmatrix} 50h \\ \vdots \end{bmatrix} = 0 \quad \text{Eq. (29)}$$

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} 51h \\ \vdots \end{bmatrix} = k_2 \begin{bmatrix} 50h \\ \vdots \end{bmatrix} \quad \text{Eq. (30)}$$

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} 52h \\ \vdots \end{bmatrix} = k_3 \begin{bmatrix} 49h \\ \vdots \end{bmatrix} - k_3 \begin{bmatrix} 52h \\ \vdots \end{bmatrix} \quad \text{Eq. (31)}$$

$$\begin{bmatrix} 49h_0 \\ \vdots \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 49h \\ \vdots \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} NTh \\ \vdots \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 50h \\ \vdots \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 51h \\ \vdots \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 52h \\ \vdots \end{bmatrix} \quad \text{Eq. (32)}$$

$$\begin{bmatrix} NTh_0 \\ \vdots \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 50h_0 \\ \vdots \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 51h_0 \\ \vdots \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} 52h_0 \\ \vdots \end{bmatrix} = 0 \quad \text{Eq. (33)}$$

$$\begin{bmatrix} 51h \\ \vdots \end{bmatrix} = \frac{k_2}{\lambda_1 - \lambda_2} \begin{bmatrix} 49h_0 \\ \vdots \end{bmatrix} (e^{\lambda_1 t} - e^{\lambda_2 t}) \quad \text{Eq. (34)}$$

$$\begin{bmatrix} 49h \\ \vdots \end{bmatrix} = \frac{\begin{bmatrix} 49h_0 \\ \vdots \end{bmatrix}}{\lambda_1 - \lambda_2} \left[\lambda_1 + k_3 e^{\lambda_1 t} - (\lambda_2 + k_3) e^{\lambda_2 t} \right] \quad \text{Eq. (35)}$$

$$\begin{bmatrix} 52h \\ \vdots \end{bmatrix} = \frac{k_{10} k_{10} k_2}{k_{10} (k_2 + k_{10}) + k_{10} k_2 (\lambda_1 - \lambda_2)} \begin{bmatrix} 49h_0 \\ \vdots \end{bmatrix} \left[\frac{(\lambda_1 + k_3)}{\lambda_1} (e^{\lambda_1 t} - 1) - \frac{(\lambda_2 + k_3)}{\lambda_2} (e^{\lambda_2 t} - 1) \right] \quad \text{Eq. (36)}$$

$$\Delta E_{o(c,e)} = \Delta E_{o(1,e)} - \Delta E_{v,e} \quad \text{Eq. (37)}$$

$$\Delta E_{o(c,b)} = \Delta E_{o(1,b)} - \Delta E_{,450} \quad \text{Eq. (38)}$$

$$\Delta E_{o-3} = \Delta E_{o3} - \Delta E_{,451} \quad \text{Eq. (39)}$$

$$k_i = \frac{K_B T}{h} \left[\begin{matrix} (NR) \\ \vdots \end{matrix} \right] \quad \text{Eq. (40)}$$

$$\lambda_1, \lambda_2 = F(k_{10}, k_{10}, k_2, k_3, k_{10}, k_{10}, k_{-3}) \quad \text{Eq. (41)}$$

A partir de las ecuaciones (7) y (9), (20) y (22) y (34) y (36) se calculó el valor de la relación de concentraciones $[451a,c-h] / \{[451a,c-h] + [452a,c-h]\}$ (%) con respecto al tiempo de reacción. Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 5.33 y en la figura 5.19. Como puede apreciarse, en general en la ciclación de las ceteniminas **449** hay una fuerte dependencia de la relación de concentraciones de productos $[451]/[452]$ con el tiempo de reacción. Esto es consecuencia de la reversibilidad, a temperatura ambiente, del cierre electrocíclico $449 \rightarrow 452$, que permite que se produzca la conversión de las 1,3-oxazinas **452** en las 4-piridonas **451**.

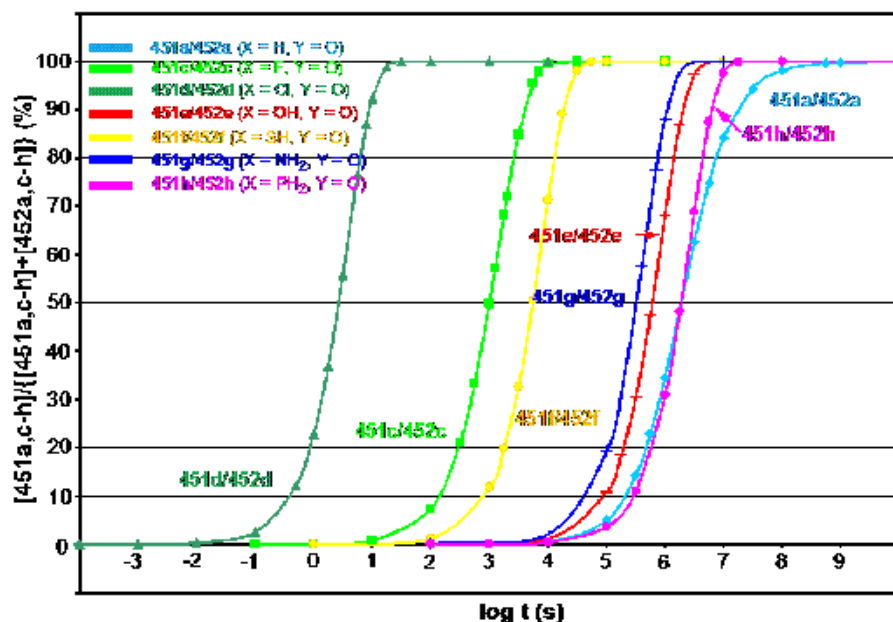


Figura 5.19. Gráfico mostrando porcentaje de $[451a,c-h]$ (el producto de migración [1,5]-X y posterior CEA 6π) en el total $\{[451a,c-h] + [452a,c-h]\}$ frente a $\log t$ (tiempo en segundos).

Si se analizan los valores calculados de $[451a,c-h] / \{[451a,c-h] + [452a,c-h]\}$ (%) a diferentes tiempos de reacción (tabla 5.33) para la ciclación de cada una de las diferentes ceteniminas **449a,c-h** se pueden observar diferencias importantes en el tiempo de reacción necesario para que se obtenga un mismo porcentaje del correspondiente producto de control termodinámico, las 4-piridonas **451**. A 298 K, y tras un tiempo de reacción de tan sólo 3.2 segundos la proporción de **451d** (56%) predomina sobre la de **452d**, elevándose este porcentaje a los 10 segundos hasta el 92%; sin embargo, para las transformaciones $449c \rightarrow 451c + 452c$ y $449f \rightarrow 451f + 452f$ son necesarias 2.8 horas para que la 4-piridona **451** predomine sobre la oxazina **452**. Paralelamente, para las conversiones $449e \rightarrow 451e + 452e$ y $449g \rightarrow 451g + 452g$ los cálculos predicen que se necesitan tiempos de reacción de aproximadamente 11 ó 5 días, respectivamente, para que la proporción de **451** predomine claramente sobre la de **452**, mientras que para los

sistemas **449a** → **451a** + **452a** y **449h** → **451h** + **452h** son necesarios 115.7 días para que la relación $[451]/[452]$ alcance, respectivamente, el valor de 5.3 (84 % de **451a**), y de 39 (97.5% de **451h**).

Los resultados de este análisis cinético demuestran que las 1,3-oxazinas **452a,c-h** son los productos controlados cinéticamente, pero que pueden transformarse en las 4-piridonas **451a,c-h**. Esto ocurre rápidamente, a temperatura ambiente, cuando X es F, Cl, y SH. Si X es OH y NH₂ se necesitan tiempos de reacción considerablemente largos para lograr la transformación neta de las ceteniminas **449e,g** en las 4-piridonas **451e,g** a temperatura ambiente. Por el contrario, en la ciclación de las ceteniminas **449a** (X = H) y **449h** (X = PH₂) se obtendrían los productos de control cinético, las 1,3-oxazinas **452a,h**, ya que para que las 4-piridonas **451a,h** predominasen en la mezcla de reacción serían necesarios tiempos de reacción enormemente largos.

Tabla 5.33. Variación de la relación $[451a,c-h] / \{[451a,c-h] + [452a,c-h]\}$ (%) con el tiempo de reacción (en segundos).

log t	t (s)	a	c	d	e	f	g	h
		Y = O, X = H	Y = O, X = F	Y = O, X = Cl	Y = O, X = OH	Y = O, X = SH	Y = O, X = NH ₂	Y = O, X = PH ₂
-4	10 ⁻⁴	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
-3	10 ⁻³	0.00	0.00	0.03	0.00	0.00	0.00	0.00
-2	10 ⁻²	0.00	0.00	0.26	0.00	0.00	0.00	0.00
-1	10 ⁻¹	0.00	0.01	2.57	0.00	0.00	0.00	0.00
0	1	0.00	0.08	22.85	0.00	0.01	0.00	0.00
0.5	3.2	0.00	0.25	55.85	0.00	0.04	0.00	0.00
1	10	0.00	0.78	92.38	0.00	0.12	0.00	0.00
2	10 ²	0.01	7.41	100.00	0.01	1.24	0.02	0.00
3	10 ³ (17")	0.05	49.87	100.00	0.11	11.74	0.21	0.04
4	10 ⁴ (2.8 h)	0.53	99.42	100.00	1.14	71.31	2.12	0.37
5	10 ⁵ (27.8 h)	5.02	100.00	100.00	10.83	100.00	19.25	3.62
6	10 ⁶ (11.6 d)	34.59	100.00	100.00	68.08	100.00	88.20	30.85
7	10 ⁷ (115.7 d)	84.10	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	97.50
8	10 ⁸ (3.2 años)	98.15	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
9	10 ⁹ (31.7 años)	99.82	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
10	10 ¹⁰ s (317.1 años)	99.99	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
11	10 ¹¹ s (3171 años)	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

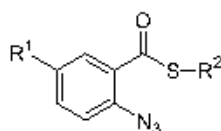
En función de las barreras de energía encontradas en el estudio computacional, puede establecerse un orden de aptitud migratoria de los diferentes grupos estudiados, que es $\text{PH}_2 > \text{Cl} > \text{SH} > \text{H} > \text{NH}_2 > \text{F} > \text{OH}$. Por otro lado, experimentalmente se observa que la migración [1,5] de grupos S-R y S-Ar tiene lugar en tolueno a temperatura de reflujo para las *N*-[2-alquil(aril)tiocarbonil]fenil ceteniminas, mientras que este proceso se produce a temperatura ambiente en las *N*-[2-alquil(aril)tiocarbonil]-3-tienil ceteniminas estudiadas. Y la migración [1,5] de grupos NR^1R^2 y O-Ar requiere, sin embargo, tratamientos térmicos más energéticos (200°C aprox.), tanto para las ceteniminas sustrato con un esqueleto bencénico como para las que se sitúan sobre un anillo de tiofeno. Según estas observaciones experimentales se podría establecer el orden $\text{S-R(Ar)} > \text{NR}^1\text{R}^2 \approx \text{O-Ar}$ para la facilidad con que tiene lugar la migración [1,5] de dichos grupos dadores electrónicos, lo que refleja cierto grado de concordancia con las predicciones teóricas.

5.3. PARTE EXPERIMENTAL.

Materiales: Ácido 2-azidobenzoico⁴¹ **378**, cloruro de 2-azidobenzoilo⁴² **384a**, cloruro de 2-azido-5-clorobenzoilo⁴² **384b**, 2-yodofenetiltiol,⁴³ α -metilbenciltiol,⁴⁴ bis(4-metoxifenil)diseleniuro,⁴⁵ 2-azido-*N,N*-dimetilbenzamida⁴⁶ **404a**, *N,N*-dimetil-2-trifenilfosforanilidenaminobenzamida⁴⁷ **405a**, 2-azidobenzaldehído⁴⁸ **419a**, 2-azido-5-metilbenzaldehído⁴⁹ **419b**, 2-azido-5-clorobenzaldehído⁵⁰ **419c**, 2-azido-3-metilbenzaldehído⁴⁹ **419d**, ácido 3-azido-2-tiofenocarboxílico⁵¹ **435**, fenilmetilcetena⁵² y difenilcetena⁵³ se han preparado según procedimientos descritos en la bibliografía.

5.3.1. Preparación de 2-alkil(aril)tio-4(3H)-quinolonas.

Preparación de 2-azidoñobenzoatos de S-alkilo y S-arilo 385.



A una disolución de cloruro de 2-azidobenzoilo **384a** o cloruro de 2-azido-5-clorobenzoilo **384b** (5 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) se adiciona 4-dimetilaminopiridina (0.79 g, 6.5 mmol), y seguidamente el tiol correspondiente (5 mmol). La mezcla de reacción se mantiene con agitación a temperatura ambiente, y en ausencia de luz, durante 5 horas. Transcurrido este tiempo se adiciona *n*-hexano (50 ml) a la mezcla de reacción, observándose la aparición de un sólido que corresponde al cloruro de 4-dimetilaminopiridinio. El sólido se separa por filtración y se lava con pequeñas porciones de *n*-hexano (3 x 15 ml). Del filtrado se elimina el disolvente bajo presión reducida, y el material resultante se cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexanos/éter etílico (4:1, v/v) como eluyente.

⁴¹ (a) Rao, K. A.; Venkataraman, P. R. *J. Indian Chem. Soc.* **1938**, *15*, 194. (b) Lamara, K.; Smalley, R. K. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2277.

⁴² Porter, T. C.; Smalley, R. K.; Teguche, M.; Purwono, B. *Synthesis* **1997**, 773.

⁴³ Crich, D.; Yao, Q. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3566.

⁴⁴ Stratmann, O.; Kaiser, B.; Fröhlich, R.; Meyer, O.; Hoppe, D. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 423.

⁴⁵ Sharpless, K. B.; Young, M. W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 947.

⁴⁶ Mair, A. C.; Stevens, M. F. G. *J. Chem. Soc. (C)* **1971**, 2317.

⁴⁷ Molina, P.; Alajarin, M.; Vidal, A. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4263.

⁴⁸ Ardakani, M. A.; Smalley, R. K.; Smith, R. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 2501.

⁴⁹ Cuevas, J. C.; Mendoza, J.; Prados, P. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2055.

⁵⁰ 2-Azido-5-clorobenzaldehído **419c** se ha preparado según el procedimiento experimental descrito por Mendoza para la preparación de **419b** y **419d**, ver referencia 49.

⁵¹ Gronowitz, S.; Westerlund, C.; Hörmfeldt, A.-B. *Acta Chem. Scand. B* **1975**, 224.

⁵² Pracejus, H.; Wallura, G. *J. Prakt. Chem.* **1963**, *19*, 33.

⁵³ Taylor, E. C.; McKillop, A.; Hawks, G. H. *Org. Synth.* **1973**, *52*, 36.

2-Azidotiobenzoato de S-(4-metilfenilo) 385a.

Rendimiento: 87%.

Punto de fusión: 91-92°C. Prismas incoloros (éter etílico/*n*-hexano).

Análisis elemental para C₁₄H₁₁N₃OS (269.33)

Calculado (%): C, 62.43; H, 4.12; N, 15.60.

Encontrado (%): C, 62.47; H, 4.24; N, 15.39.

IR (Nújol) ν : 2132 (vs), 2097 (s), 1684 (vs), 1595 (m), 1578 (m), 1485 (s), 1305 (s), 1204 (s), 900 (s), 810 (m), 770 (m), 693 (s) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 2.38 (s, 3 H), 7.15-7.27 (m, 4 H), 7.39 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz), 7.51 (td, 1 H, *J* = 7.7, 1.4 Hz), 7.81 (dd, 1 H, *J* = 7.7, 1.3 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ : 21.4, 119.7, 124.2 (s), 124.6, 129.6 (s), 129.7, 130.1, 133.2, 134.8, 137.9 (s), 139.9 (s), 189.7 (s).

EM m/e (%): 77 (61), 90 (100), 91 (52), 118 (37), 121 (21), 123 (52), 146 (81), 147 (22), 180 (22), 198 (36), 241 (10), 269 (M⁺, 5).

2-Azidotiobenzoato de S-(4-metoxifenilo) 385b.

Rendimiento: 73%.

Punto de fusión: 89-90°C. Prismas incoloros (éter etílico/*n*-hexano).

Análisis elemental para C₁₄H₁₁N₃O₂S (285.32)

Calculado (%): C, 58.93; H, 3.88; N, 14.73.

Encontrado (%): C, 58.78; H, 3.69; N, 14.67.

IR (Nújol) ν : 2129 (vs), 2092 (vs), 1684 (vs), 1593 (s), 1578 (s), 1296 (vs), 1250 (vs), 1198 (s), 1177 (s), 1105 (m), 1034 (m), 895 (s), 832 (m), 809 (w), 761 (m), 696 (m) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 3.83 (s, 3 H), 6.97 (d, 2 H, *J* = 8.8 Hz), 7.21 (t, 1 H, *J* = 7.7 Hz), 7.24 (d, 1 H, *J* = 7.7 Hz), 7.42 (d, 2 H, *J* = 8.8 Hz), 7.53 (td, 1 H, *J* = 7.7, 1.4 Hz), 7.82 (dd, 1 H, *J* = 7.7, 1.4 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ : 55.4, 115.0, 118.4 (s), 119.7, 124.6, 129.5 (s), 129.8, 133.2, 136.4, 137.9 (s), 160.9 (s), 190.3 (s).

EM m/e (%): 63 (100), 77 (30), 90 (99), 96 (99), 118 (48), 123 (49), 139 (91), 146 (98), 186 (63), 198 (45), 213 (39), 257 (30), 285 (M⁺, 39).

2-Azidotiobenzoato de S-(4-piridilo) 385c.

Rendimiento: 48%.

Aceite incoloro.

Análisis elemental para C₁₂H₈N₄OS (256.29)

Calculado (%): C, 56.24; H, 3.15; N, 21.86.

Encontrado (%): C, 56.47; H, 3.24; N, 21.65.

IR (neto) ν : 2131 (vs), 1698 (vs), 1665 (s), 1598 (s), 1576 (vs), 1484 (vs), 1450 (s), 1410 (s), 1299 (vs), 1199 (vs), 1095 (m), 903 (vs), 818 (s), 766 (s), 714 (s), 692 (s), 651 (s) cm⁻¹.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.25 (td, 1 H, $J = 7.8, 1.0$ Hz), 7.29 (d, 1 H, $J = 8.2$ Hz), 7.47 (dd, 2 H, $J = 4.5, 1.5$ Hz), 7.59 (ddd, 1 H, $J = 8.2, 7.5, 1.5$ Hz), 7.84 (dd, 1 H, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 8.68 (dd, 2 H, $J = 4.5, 1.5$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 119.8, 124.8, 128.2, 128.6 (s), 129.9, 133.9, 138.4 (s), 138.7 (s), 150.2, 186.5 (s).

FAB(+) m/e (%): 229 [$(M^+ + 1) - \text{N}_2$, 38], 257 ($M^+ + 1$, 100).

2-Azido-5-clorotiobenzoato de *S*-(4-metilfenilo) 385d.

Rendimiento: 71%.

Punto de fusión: 88-90°C. Prismas amarillos (éter etílico).

Análisis elemental para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{OS}$ (303.77)

Calculado (%): C, 55.36; H, 3.32; N, 13.83.

Encontrado (%): C, 55.47; H, 3.24; N, 13.98.

IR (Nújol) ν : 2143 (s), 2106 (s), 1695 (vs), 1652 (m), 1572 (w), 1321 (s), 1193 (s), 1118 (m), 931 (s), 883 (m), 819 (s), 755 (m), 723 (w), 659 (w) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.40 (s, 3 H), 7.18 (d, 1 H, $J = 8.7$ Hz), 7.25-7.28 (m, 2 H), 7.36-7.40 (m, 2 H), 7.48 (dd, 1 H, $J = 8.7, 2.4$ Hz), 7.77 (d, 1 H, $J = 2.4$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 21.5, 121.0, 123.7 (s), 129.5, 130.2 (s), 130.3, 130.7 (s), 132.9, 134.7, 136.6 (s), 140.3 (s), 188.8 (s).

EM m/e (%): 77 (57), 91 (58), 97 (42), 108 (30), 121 (45), 123 (100), 179 (95), 212 (26), 214 (34), 232 (53), 234 (27), 242 (46), 275 (43), 277 (23), 303 (M^+ , 21), 305 ($M^+ + 2$, 8).

2-Azido-5-clorotiobenzoato de *S*-(4-metoxifenilo) 385e.

Rendimiento: 82%.

Punto de fusión: 83-85°C. Agujas amarillas (*n*-pentano).

Análisis elemental para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$ (319.77)

Calculado (%): C, 52.59; H, 3.15; N, 13.14.

Encontrado (%): C, 52.47; H, 3.27; N, 13.29.

IR (Nújol) ν : 2137 (vs), 2104 (s), 1693 (vs), 1593 (s), 1573 (m), 1308 (vs), 1255 (vs), 1196 (s), 1176 (s), 1123 (m), 1036 (m), 930 (s), 831 (vs), 758 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 3.84 (s, 3 H), 6.95-7.01 (m, 2 H), 7.17 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz), 7.37-7.43 (m, 2 H), 7.48 (dd, 1 H, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.76 (d, 1 H, $J = 2.4$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) δ : 55.4, 115.1, 117.8 (s), 121.0, 129.5, 130.2 (s), 130.7 (s), 132.9, 136.4, 136.5 (s), 161.0 (s), 189.3 (s).

EM m/e (%): 69 (11), 70 (11), 95 (22), 96 (21), 124 (100), 125 (13), 126 (28), 139 (43), 180 (25), 291 (2), 319 (M^+ , 7), 321 ($M^+ + 2$, 2).

2-Azidotiobenzoato de *S*-(4-metoxibencilo) 385f.

Rendimiento: 90%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para C₁₅H₁₃N₃O₂S (299.35)

Calculado (%): C, 60.18; H, 4.38; N, 14.04.

Encontrado (%): C, 60.37; H, 4.23; N, 14.11.

IR (neto) ν : 2127 (vs), 2100 (vs), 1674 (vs), 1613 (s), 1514 (vs), 1484 (vs), 1442 (s), 1309 (vs), 1244 (vs), 1195 (vs), 1184 (s), 1100 (m), 1039 (s), 913 (vs), 769 (s), 704 (s) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 3.77 (s, 3 H), 4.25 (s, 2 H), 6.81-6.88 (m, 2 H), 7.11-7.31 (m, 4 H), 7.50 (td, 1 H, $J = 7.8, 1.4$ Hz), 7.74 (dd, 1 H, $J = 7.8, 1.4$ Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ : 33.8, 55.3, 114.1, 119.6, 124.6, 129.0 (s), 129.5 (s), 129.8, 130.2, 133.1, 137.8 (s), 158.9 (s), 190.6 (s).

EM m/e (%): 77 (99), 90 (99), 92 (21), 106 (35), 107 (25), 109 (37), 119 (99), 138 (20), 146 (55), 150 (61), 152 (26), 153 (25), 180 (58), 196 (31), 210 (100), 299 (M⁺, 12).

2-Azido-5-clorotiobenzoato de S-(4-metoxibencilo) 385g.

Rendimiento: 80%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para C₁₅H₁₂ClN₃O₂S (333.80)

Calculado (%): C, 53.97; H, 3.62; N, 12.59.

Encontrado (%): C, 53.79; H, 3.46; N, 12.39.

IR (neto) ν : 2137 (vs), 2110 (vs), 1680 (vs), 1641 (m), 1615 (m), 1514 (vs), 1476 (s), 1308 (vs), 1249 (vs), 1182 (s), 1123 (m), 1038 (m), 936 (m), 819 (s), 755 (w) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 3.78 (s, 3 H), 4.25 (s, 2 H), 6.81-6.88 (m, 2 H), 7.14 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz), 7.24-7.32 (m, 2 H), 7.44 (dd, 1 H, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.70 (d, 1 H, $J = 2.4$ Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ : 34.0, 55.3, 114.2, 120.9, 128.7 (s), 129.6, 130.1 (s), 130.2, 130.6 (s), 132.8, 136.5 (s), 159.0 (s), 189.4 (s).

EM m/e (%): 77 (100), 91 (58), 106 (37), 109 (41), 120 (99), 124 (42), 126 (30), 151 (39), 153 (37), 184 (52), 210 (47), 245 (99), 247 (29), 333 (M⁺, 8), 335 (M⁺ + 2, 3).

2-Azidotiobenzoato de S-(fenetilo) 385h.

Rendimiento: 84%.

Aceite marrón.

Análisis elemental para C₁₅H₁₃N₃OS (283.35)

Calculado (%): C, 63.58; H, 4.62; N, 14.83.

Encontrado (%): C, 63.39; H, 4.51; N, 14.74.

IR (neto) ν : 2129 (vs), 2103 (vs), 1678 (s), 1595 (m), 1481 (s), 1447 (m), 1307 (s), 1203 (s), 912 (s), 765 (m), 700 (s) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 2.92-3.00 (m, 2 H), 3.24-3.32 (m, 2 H), 7.11-7.35 (m, 7 H), 7.48 (td, 1 H, $J = 8.3, 1.5$ Hz), 7.72 (dd, 1 H, $J = 7.7, 1.5$ Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ : 31.3, 35.7, 119.6, 124.5, 126.5, 128.5, 128.6, 129.7, 130.0 (s), 133.0, 137.6 (s), 139.9 (s), 191.0 (s).

EM m/e (%): 77 (34), 90 (32), 91 (41), 103 (32), 104 (56), 105 (100), 151 (34), 283 (M⁺, 3).

2-Azidotiobenzoato de S-(2-yodofenilo) 385i.

Rendimiento: 91%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para C₁₅H₁₂IN₃OS (409.25)

Calculado (%): C, 44.02; H, 2.95; N, 10.27.

Encontrado (%): C, 44.26; H, 2.87; N, 10.39.

IR (neto) ν : 2125 (vs), 2100 (vs), 1674 (vs), 1645 (s), 1596 (s), 1578 (s), 1481 (vs), 1446 (vs), 1295 (vs), 1198 (vs), 1166 (m), 1011 (s), 911 (vs), 758 (vs), 694 (s), 645 (vs) cm⁻¹.**RMN** ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 3.07-3.12 (m, 2 H), 3.26-3.31 (m, 2 H), 6.92 (ddd, 1 H, *J* = 8.0, 7.0, 2.2 Hz), 7.16-7.36 (m, 4 H), 7.51 (ddd, 1 H, *J* = 8.0, 7.5, 1.6 Hz), 7.75 (dd, 1 H, *J* = 7.8, 1.6 Hz), 7.82 (dd, 1 H, *J* = 7.8, 1.1 Hz).**RMN** ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 29.9, 40.4, 100.5 (s), 119.6, 124.6, 128.5, 129.8, 129.9 (s), 130.2, 133.1, 137.7 (s), 139.6, 142.6 (s), 190.9 (s).**2-Azidotiobenzoato de S-(α -metilbencilo) 385j.**

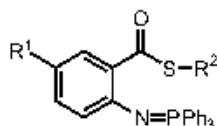
Rendimiento: 95%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para C₁₅H₁₃N₃OS (283.35)

Calculado (%): C, 63.58; H, 4.62; N, 14.83.

Encontrado (%): C, 63.47; H, 4.44; N, 14.66.

IR (neto) ν : 2125 (vs), 1676 (vs), 1646 (s), 1592 (s), 1580 (m), 1485 (vs), 1449 (s), 1301 (vs), 1200 (vs), 1101 (m), 1051 (m), 911 (vs), 762 (vs), 700 (vs) cm⁻¹.**RMN** ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.75 (d, 3 H, *J* = 7.1 Hz), 4.93 (q, 1 H, *J* = 7.1 Hz), 7.13 (dt, 1 H, *J* = 7.6, 1.0 Hz), 7.19 (dd, 1 H, *J* = 8.1, 1.0 Hz), 7.22-7.27 (m, 1 H), 7.31-7.34 (m, 2 H), 7.40-7.42 (m, 2 H), 7.47 (ddd, 1 H, *J* = 8.1, 7.6, 1.6 Hz), 7.71 (dd, 1 H, *J* = 7.8, 1.6 Hz).**RMN** ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ : 22.2, 43.8, 119.6, 124.5, 127.4, 127.5, 128.7, 129.6 (s), 129.8, 133.0, 137.5 (s), 142.3 (s), 190.2 (s).**Preparación de 2-(trifenilfosforanilidenamino)tiobenzoatos de S-alquilo y S-arilo 386.**

A una disolución del correspondiente 2-azidotiobenzoato de S-alquilo o S-arilo **385** (4 mmol) en éter etílico anhidro (40 ml) se adiciona trifenilfosfina (1.05 g, 4 mmol) en pequeñas porciones, mientras la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. La agitación a temperatura ambiente se continúa durante 16 horas. Transcurrido este tiempo el precipitado formado se separa por filtración y se seca a vacío.

Estos compuestos se emplearon en la siguiente etapa de reacción sin purificación posterior.

Para la obtención de muestras analíticas los 2-(trifenilfosforanilidenamino)tiobenzoatos **386** se recrystalizaron de éter etílico.

2-(Trifenilfosforanilidenamino)tiobenzoato de S-(4-metilfenilo) 386a.

Rendimiento: 92%.

Punto de fusión: 170-172°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para C₃₂H₂₆NO₂PS (503.60)

Calculado (%): C, 76.32; H, 5.20; N, 2.78.

Encontrado (%): C, 76.08; H, 5.11; N, 2.64.

IR (Nújol) ν : 1650 (s), 1587 (s), 1473 (vs), 1438 (s), 1300 (m), 1253 (m), 1183 (m), 1163 (m), 1108 (s), 1001 (m), 898 (s), 812 (w), 755 (m), 724 (s), 698 (vs), 660 (vs) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 2.37 (s, 3 H), 6.46 (d, 1 H, *J* = 7.5 Hz), 6.62 (t, 1 H, *J* = 7.5 Hz), 6.93 (td, 1 H, *J* = 7.5, 1.8 Hz), 7.21 (d, 2 H, *J* = 7.9 Hz), 7.36-7.58 (m, 11 H), 7.70-7.90 (m, 7 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ : 21.4, 116.8, 123.0 (d, *J* = 11.5 Hz), 128.2 (s), 128.7 (d, *J* = 12.1 Hz), 129.6, 129.7, 130.3 (d, *J* = 99.6 Hz) (s), 131.4 (d, *J* = 8.2 Hz) (s), 132.0 (d, *J* = 2.6 Hz), 132.1, 132.9 (d, *J* = 9.9 Hz), 134.9, 138.6 (s), 151.9 (s), 192.1 (s).

RMN ³¹P (CDCl₃, H₃PO₄, 121.4 Hz) δ : 6.2.

EM m/e (%): 77 (29), 91 (28), 107 (15), 108 (27), 123 (37), 152 (16), 183 (76), 184 (16), 201 (75), 256 (15), 262 (16), 277 (14), 380 (100), 381 (64), 382 (11), 503 (M⁺, 2).

2-(Trifenilfosforanilidenamino)tiobenzoato de S-(4-metoxifenilo) 386b.

Rendimiento: 97%.

Punto de fusión: 168-170°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para C₃₂H₂₆NO₂PS (519.60)

Calculado (%): C, 73.97; H, 5.04; N, 2.70.

Encontrado (%): C, 73.78; H, 5.11; N, 2.54.

IR (Nújol) ν : 1635 (s), 1589 (s), 1438 (s), 1307 (m), 1250 (m), 1173 (m), 1101 (m), 1039 (w), 1012 (w), 903 (w) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3.80 (s, 3 H), 6.47 (d, 1 H, *J* = 7.7 Hz), 6.62 (t, 1 H, *J* = 7.7 Hz), 6.89-6.94 (m, 3 H), 7.39-7.46 (m, 8 H), 7.49-7.51 (m, 3 H), 7.73 (dt, 1 H, *J* = 7.9, 2.1 Hz), 7.81-7.86 (m, 6 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ : 55.3, 114.5, 116.7, 122.5 (s), 123.0 (d, *J* = 11.6 Hz), 128.7 (d, *J* = 12.3 Hz), 129.6 (d, *J* = 2.3 Hz), 130.3 (d, *J* = 100.2 Hz) (s), 131.3 (d, *J* = 22.6 Hz) (s), 131.9 (d, *J* = 2.7 Hz), 132.1, 132.9 (d, *J* = 10.1 Hz), 136.4, 151.9 (s), 160.0 (s), 192.5 (s).

RMN ³¹P (CDCl₃, H₃PO₄, 121.4 Hz) δ : 6.3.

EM m/e (%): 77 (29), 107 (21), 108 (37), 139 (53), 140 (28), 152 (23), 183 (77), 184 (24), 201 (78), 202 (17), 256 (20), 262 (27), 277 (17), 380 (100), 381 (62), 519 (M⁺, 3).

2-(Trifenilfosforanilidenamino)tiobenzoato de S-(4-piridilo) 386c.

Rendimiento: 91%.

Punto de fusión: 160-162°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para C₃₀H₂₃N₂OPS (490.56)

Calculado (%): C, 73.45; H, 4.72; N, 5.71.

Encontrado (%): C, 73.25; H, 4.55; N, 5.64.

IR (Nújol) ν : 1641 (vs), 1592 (s), 1574 (m), 1548 (m), 1444 (vs), 1351 (vs), 1305 (s), 1257 (s), 1166 (s), 1108 (s), 1000 (s), 906 (s), 812 (w), 757 (m), 724 (s), 710 (m), 696 (m) cm⁻¹.**RMN ¹H** (CDCl₃, 300 MHz) δ : 6.47 (d, 1 H, $J = 8.2$ Hz), 6.64 (td, 1 H, $J = 7.9, 1.0$ Hz), 6.96 (ddd, 1 H, $J = 8.7, 7.1, 1.8$ Hz), 7.41 (dd, 2 H, $J = 4.5, 1.6$ Hz), 7.44-7.50 (m, 6 H), 7.53-7.56 (m, 3 H), 7.78-7.85 (m, 7 H), 8.57 (dd, 2 H, $J = 4.5, 1.6$ Hz).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz) δ : 116.9, 123.1 (d, $J = 11.9$ Hz), 128.6, 128.8 (d, $J = 12.2$ Hz), 129.7 (d, $J = 100.3$ Hz) (s), 129.9 (d, $J = 2.7$ Hz), 130.0 (d, $J = 22.5$ Hz) (s), 132.2 (d, $J = 2.8$ Hz), 132.8 (d, $J = 10.0$ Hz), 132.9, 143.1 (s), 149.6, 152.7 (s), 188.8 (s).**RMN ³¹P** (CDCl₃, H₃PO₄, 121.4 Hz) δ : 8.0.**EM m/e** (%): 77 (36), 152 (28), 183 (59), 199 (32), 201 (48), 277 (100), 278 (32), 380 (86), 381 (20), 490 (M⁺, 2).**5-Cloro-2-(trifenilfosforanilidenamino)tiobenzoato de S-(4-metilfenilo) 386d.**

Rendimiento: 93%.

Punto de fusión: 172-174°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para C₃₂H₂₅ClNOPS (538.05)

Calculado (%): C, 71.43; H, 4.68; N, 2.60.

Encontrado (%): C, 71.26; H, 4.49; N, 2.69.

IR (Nújol) ν : 1647 (s), 1588 (m), 1443 (vs), 1399 (vs), 1328 (vs), 1294 (s), 1249 (m), 1163 (vs), 1110 (vs), 998 (m), 951 (s), 815 (s), 725 (vs) cm⁻¹.**RMN ¹H** (CDCl₃, 300 MHz) δ : 2.37 (s, 3 H), 6.37 (dd, 1 H, $J = 8.8, 1.3$ Hz), 6.85 (dd, 1 H, $J = 8.8, 2.8$ Hz), 7.19-7.22 (m, 2 H), 7.35-7.37 (m, 2 H), 7.42-7.56 (m, 9 H), 7.68 (t, 1 H, $J = 2.6$ Hz), 7.77-7.85 (m, 6 H).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz) δ : 21.4, 121.7 (s), 124.0 (d, $J = 11.6$ Hz), 127.7 (s), 128.8 (d, $J = 12.2$ Hz), 129.0 (d, $J = 2.3$ Hz), 129.7, 130.0 (d, $J = 100.9$ Hz) (s), 131.8, 132.1 (d, $J = 2.3$ Hz), 132.5 (s), 132.9 (d, $J = 9.9$ Hz), 134.8, 138.8 (s), 150.5 (d, $J = 1.2$ Hz) (s), 191.2 (s).**RMN ³¹P** (CDCl₃, H₃PO₄, 121.4 Hz) δ : 7.5.**EM m/e** (%): 77 (58), 91 (76), 108 (69), 183 (100), 184 (45), 201 (47), 262 (75), 263 (47), 340 (74), 368 (83), 382 (83), 414 (78), 416 (34), 537 (M⁺, 7), 539 (M⁺ + 2, 2).**5-Cloro-2-(trifenilfosforanilidenamino)tiobenzoato de S-(4-metoxifenilo) 386e.**

Rendimiento: 94%.

Punto de fusión: 142-144°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para C₃₂H₂₅ClNO₂PS (554.05)

Calculado (%): C, 69.37; H, 4.55; N, 2.53.

Encontrado (%): C, 69.19; H, 4.38; N, 2.46.

IR (Nújol) ν : 1639 (vs), 1591 (vs), 1445 (vs), 1401 (vs), 1340 (vs), 1293 (vs), 1251 (vs), 1171 (vs), 1116 (vs), 1021 (s), 953 (s), 837 (m), 801 (s), 721 (vs), 700 (vs), 647 (vs) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.81 (s, 3 H), 6.37 (dd, 1 H, *J* = 8.7, 1.1 Hz), 6.85 (dd, 1 H, *J* = 8.7, 2.7 Hz), 6.91-6.95 (m, 2 H), 7.37-7.40 (m, 2 H), 7.44-7.48 (m, 6 H), 7.52-7.56 (m, 3 H), 7.68 (t, 1 H, *J* = 2.5 Hz), 7.78-7.84 (m, 6 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 55.3, 114.6, 121.7 (s), 122.0 (s), 124.0 (d, *J* = 11.4 Hz), 128.8 (d, *J* = 12.3 Hz), 128.9 (d, *J* = 2.2 Hz), 129.8 (d, *J* = 99.7 Hz) (s), 131.8, 132.1 (d, *J* = 22.5 Hz) (s), 132.2 (d, *J* = 2.8 Hz), 132.8 (d, *J* = 22.5 Hz), 136.3, 150.6 (s), 160.2 (s), 191.7 (s).

RMN ³¹P (CDCl₃, H₃PO₄, 121.4 Hz) δ: 7.5.

EM m/e (%): 77 (35), 95 (25), 108 (31), 139 (81), 140 (26), 183 (85), 201 (83), 414 (100), 415 (55), 416 (63), 553 (M⁺, 3), 555 (M⁺ + 2, 1).

2-(Trifenilfosforanilidenamino)tiobenzoato de *S*-(4-metoxibencilo) 386f.

Rendimiento: 90%.

Punto de fusión: 164-166°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para C₃₃H₂₈NO₂PS (533.63)

Calculado (%): C, 74.28; H, 5.29; N, 2.62.

Encontrado (%): C, 74.08; H, 5.11; N, 2.45.

IR (Nújol) ν: 1617 (vs), 1592 (s), 1514 (m), 1441 (vs), 1336 (vs), 1303 (s), 1254 (s), 1180 (s), 1111 (vs), 1040 (m), 997 (s), 924 (m), 852 (m), 756 (m), 721 (s), 705 (s) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ: 3.76 (s, 3 H), 4.16 (s, 2 H), 6.43 (d, 1 H, *J* = 7.4 Hz), 6.61 (t, 1 H, *J* = 7.4 Hz), 6.79 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz), 6.89 (td, 1 H, *J* = 7.6, 1.7 Hz), 7.25 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz), 7.32-7.53 (m, 9 H), 7.70-7.80 (m, 7 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ: 33.9, 55.3, 113.8, 116.6, 123.0 (d, *J* = 11.7 Hz), 128.6 (d, *J* = 12.3 Hz), 129.6 (d, *J* = 2.6 Hz), 130.2 (d, *J* = 100.1 Hz) (s), 130.3, 131.9 (d, *J* = 2.8 Hz), 132.0, 132.1 (d, *J* = 9.7 Hz) (s), 132.8 (d, *J* = 10.1 Hz), 151.8 (d, *J* = 1.1 Hz) (s), 158.4 (s), 192.8 (d, *J* = 1.1 Hz) (s).

RMN ³¹P (CDCl₃, H₃PO₄, 121.4 Hz) δ: 6.4.

EM m/e (%): 77 (48), 107 (31), 108 (36), 121 (64), 151 (38), 152 (34), 183 (89), 201 (52), 261 (77), 277 (30), 352 (37), 380 (55), 412 (100), 533 (M⁺, 6).

5-Cloro-2-(trifenilfosforanilidenamino)tiobenzoato de *S*-(4-metoxibencilo) 386g.

Rendimiento: 91%.

Punto de fusión: 140-142°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para C₃₃H₂₇ClNO₂PS (568.07)

Calculado (%): C, 69.77; H, 4.79; N, 2.47.

Encontrado (%): C, 69.55; H, 4.81; N, 2.63.

IR (Nújol) ν: 1616 (vs), 1589 (m), 1518 (s), 1443 (vs), 1335 (vs), 1298 (s), 1245 (vs), 1167 (vs), 1113 (vs), 1014 (s), 1000 (m), 964 (m), 804 (s), 759 (s), 724 (vs), 701 (vs) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.78 (s, 3 H), 4.15 (s, 2 H), 6.33 (dd, 1 H, *J* = 8.7, 1.1 Hz), 6.79-6.84 (m, 3 H), 7.23-7.25 (m, 2 H), 7.38-7.42 (m, 6 H), 7.49-7.53 (m, 3 H), 7.70-7.76 (m, 7 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 34.0, 55.3, 113.8, 121.6 (s), 124.0 (d, $J = 11.7$ Hz), 128.7 (d, $J = 12.1$ Hz), 128.9 (d, $J = 2.3$ Hz), 129.7 (d, $J = 111.2$ Hz) (s), 130.2, 131.6, 131.7 (d, $J = 22.6$ Hz) (s), 132.0 (d, $J = 2.7$ Hz), 132.7 (d, $J = 9.9$ Hz), 150.6 (s), 158.4 (s), 191.8 (s).

RMN ^{31}P (CDCl_3 , H_3PO_4 , 121.4 Hz) δ : 7.1.

EM m/e (%): 77 (32), 107 (22), 108 (35), 121 (65), 183 (90), 184 (21), 201 (63), 262 (86), 277 (16), 290 (17), 388 (40), 446 (100), 447 (36), 448 (59), 567 (M^+ , 3), 569 ($\text{M}^+ + 2$, 2).

2-(Trifenilfosforanilidenamino)tiobenzoato de *S*-fenetilo 386h.

Rendimiento: 70%.

Punto de fusión: 130-132°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{NOPS}$ (517.63)

Calculado (%): C, 76.57; H, 5.45; N, 2.70.

Encontrado (%): C, 76.38; H, 5.31; N, 2.84.

IR (Nújol) ν : 1670 (vs), 1593 (s), 1438 (s), 1196 (s), 1118 (vs), 1055 (w), 1026 (m), 913 (s), 763 (s), 727 (vs), 700 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 2.93 (t, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 3.21 (t, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 6.44 (d, 1 H, $J = 8.2$ Hz), 6.62 (t, 1 H, $J = 7.4$ Hz), 6.90 (t, 1 H, $J = 7.4$ Hz), 7.24 (s ancho, 5 H), 7.41-7.50 (m, 9 H), 7.74-7.84 (m, 7 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) δ : 31.2, 35.9, 116.6, 123.0 (d, $J = 11.4$ Hz), 126.1, 128.4, 128.6 (d, $J = 12.1$ Hz), 128.7, 129.4, 130.4 (d, $J = 100.1$ Hz) (s), 131.5 (s), 131.9 (d, $J = 3.1$ Hz), 132.8 (d, $J = 10.0$ Hz), 141.2 (s), 151.5 (s), 193.3 (s).

RMN ^{31}P (CDCl_3 , H_3PO_4 , 121.4 Hz) δ : 5.4.

EM m/e (%): 77 (10), 91 (17), 104 (10), 152 (7), 183 (42), 201 (39), 262 (11), 277 (5), 352 (15), 380 (100), 381 (28), 412 (15), 517 (M^+ , 4).

2-(Trifenilfosforanilidenamino)tiobenzoato de *S*-(2-yodofenetilo) 386i.

Rendimiento: 95%.

Análisis elemental para $\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{INOPS}$ (643.53)

Calculado (%): C, 61.59; H, 4.23; N, 2.17.

Encontrado (%): C, 61.41; H, 4.11; N, 2.04.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 3.01-3.08 (m, 2 H), 3.15-3.23 (m, 2 H), 6.45 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz), 6.63 (t, 1 H, $J = 7.4$ Hz), 6.82-6.95 (m, 2 H), 7.18-7.55 (m, 12 H), 7.51-7.84 (m, 7 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) δ : 29.7, 40.6, 100.5 (s), 116.6, 123.1 (d, $J = 11.6$ Hz), 128.0, 128.4, 128.7 (d, $J = 12.0$ Hz), 129.4 (d, $J = 2.6$ Hz), 130.1, 130.3 (d, $J = 99.6$ Hz) (s), 131.4 (d, $J = 22.4$ Hz) (s), 131.9 (d, $J = 2.6$ Hz), 132.9 (d, $J = 9.9$ Hz), 133.7 (d, $J = 19.3$ Hz), 139.4, 143.7 (s), 151.6 (s), 193.2 (s).

RMN ^{31}P (CDCl_3 , H_3PO_4 , 121.4 Hz) δ : 5.8.

EM m/e (%): 108 (9), 135 (6), 183 (32), 201 (38), 262 (14), 274 (6), 350 (11), 352 (14), 380 (100), 381 (71), 412 (33), 643 (M^+ , 14).

2-(Trifenilfosforanilidenamino)tiobenzoato de *S*-(α -metilbencilo) 386j.

Rendimiento: 97%.

Punto de fusión: 115-117°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para C₃₃H₂₈NOPS (517.63)

Calculado (%): C, 76.57; H, 5.45; N, 2.70.

Encontrado (%): C, 76.38; H, 5.31; N, 2.59.

IR (Nújol) ν : 1620 (vs), 1590 (vs), 1551 (m), 1380 (s), 1300 (s), 1252 (s), 1181 (s), 1158 (s), 1110 (vs), 1049 (m), 1017 (s), 916 (s), 752 (m), 722 (s), 697 (vs), 660 (s) cm⁻¹.

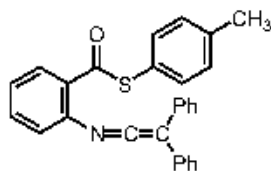
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.67 (d, 3 H, $J = 7.1$ Hz), 4.92 (q, 1 H, $J = 7.1$ Hz), 6.42 (d, 1 H, $J = 8.2$ Hz), 6.61 (t, 1 H, $J = 7.1$ Hz), 6.89 (ddd, 1 H, $J = 8.5, 7.2, 1.8$ Hz), 7.20 (tt, 1 H, $J = 7.2, 1.2$ Hz), 7.25-7.29 (m, 1 H), 7.35-7.41 (m, 9 H), 7.47-7.52 (m, 3 H), 7.72-7.77 (m, 7 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ : 22.4, 42.7, 116.7, 123.2 (d, $J = 11.7$ Hz), 126.6, 127.7, 128.3, 128.6 (d, $J = 12.0$ Hz), 129.6 (d, $J = 2.3$ Hz), 130.2 (d, $J = 100.3$ Hz) (s), 131.4 (d, $J = 22.6$ Hz) (s), 131.8 (d, $J = 3.1$ Hz), 132.9 (d, $J = 10.1$ Hz), 133.8 (d, $J = 19.7$ Hz), 144.1 (s), 151.7 (s), 192.5 (s).

RMN ³¹P (CDCl₃, H₃PO₄, 121.4 Hz) δ : 6.3.

EM m/e (%): 77 (26), 105 (32), 183 (67), 201 (41), 262 (43), 380 (46), 412 (100), 413 (26), 517 (M⁺, 3).

Preparación de *C,C*-difenil-*N*-[2-(4-metilfeniltiocarbonil)]fenilcetenimina 387a.



A una disolución de 2-(trifenilfosforanilidenamino)tiobenzoato de *S*-(4-metilfenilo) 386a (0.5 g, 1 mmol) en diclorometano anhidro (25 ml) se adiciona una disolución de difenilcetenina (0.19 g, 1 mmol) en el mismo disolvente (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos el disolvente se elimina a sequedad bajo presión reducida, y el material resultante se cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando hexanos/éter etílico (4:1, v/v) como eluyente.

***C,C*-Difenil-*N*-[2-(4-metilfeniltiocarbonil)]fenilcetenimina 387a.**

Rendimiento: 85%.

Punto de fusión: 125-127°C. Agujas amarillas (éter etílico/*n*-hexano).

Análisis elemental para C₂₈H₂₁NOS (419.55)

Calculado (%): C, 80.16; H, 5.05; N, 3.34.

Encontrado (%): C, 80.38; H, 5.21; N, 3.21.

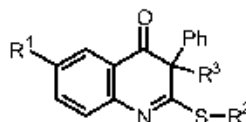
IR (Nújol) ν : 2022 (vs), 1675 (vs), 1587 (s), 1569 (m), 1494 (s), 1270 (w), 1196 (s), 1182 (s), 1162 (w), 905 (s), 811 (m), 785 (m), 766 (s), 694 (vs) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 2.38 (s, 3 H), 7.21-7.25 (m, 4 H), 7.27-7.37 (m, 12 H), 7.49 (t, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 7.86 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 21.4, 78.1 (s), 123.6, 124.5 (s), 126.7, 127.2, 128.1, 128.9, 129.1, 130.1, 132.7 (s), 133.0, 133.5 (s), 134.8, 138.9 (s), 139.8 (s), 190.1 (s), 191.3 (s).

EM m/e (%): 123 (14), 165 (31), 190 (17), 266 (16), 267 (30), 295 (12), 296 (100), 297 (23), 342 (22), 419 (M^+ , 29).

Preparación de 2-alkil(aril)tio-4(3H)-quinolonas 388.



A una disolución del correspondiente 2-(trifenilfosforanilidenamino)tiobenzato **386** (1 mmol) en tolueno anhidro (15 ml) se adiciona una disolución de fenilmetilcetena (0.13 g, 1 mmol) o difenilcetena (0.19 g, 1 mmol) en el mismo disolvente (5 ml). La mezcla de reacción se agita inicialmente 15 minutos a temperatura ambiente y después 1 hora a temperatura de reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se elimina bajo presión reducida, y el material que resulta se cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando hexanos/éter etílico (4:1, v/v) como eluyente.

Para aquellas 2-alkil(aril)tio-4(3H)-quinolonas **388** que no pueden obtenerse como sólidos cristalinos mediante cristalización, después de eliminar el disolvente de cromatografía bajo presión reducida el sólido que resulta se tritura, se seca a 50°C bajo alto vacío durante 24 horas, y se usa como tal para su caracterización.

3,3-Difenil-2-(4-metilfeniltio)-4(3H)-quinolona 388a.

Rendimiento: 74%.

Punto de fusión: 176-178°C. Prismas amarillos (éter etílico).

Análisis elemental para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NOS}$ (419.54)

Calculado (%): C, 80.16; H, 5.04; N, 3.34.

Encontrado (%): C, 80.28; H, 5.01; N, 3.28.

IR (Nújol) ν : 1685 (vs), 1579 (s), 1561 (s), 1493 (m), 1281 (m), 1121 (m), 815 (w), 765 (w), 750 (w), 698 (m) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.41 (s, 3 H), 7.18 (t, 2 H, $J = 6.8$ Hz), 7.24 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 7.31-7.36 (m, 10 H), 7.43 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 7.48 (td, 1 H, $J = 7.6, 1.5$ Hz), 7.78 (dd, 1 H, $J = 7.6, 1.5$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 21.4, 70.7 (s), 121.8 (s), 126.2 (s), 126.5, 127.0, 127.6, 128.4, 128.5, 129.7, 130.5, 135.2, 135.7, 137.9 (s), 139.3 (s), 146.4 (s), 177.8 (s), 196.9 (s).

EM m/e (%): 123 (28), 165 (43), 190 (26), 266 (31), 267 (48), 296 (100), 297 (38), 342 (39), 419 (M^+ , 61).

3-Fenil-3-metil-2-(4-metilfeniltio)-4(3H)-quinolona 388b.

Rendimiento: 52%.

Análisis elemental para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NOS}$ (357.47)

Calculado (%): C, 77.28; H, 5.36; N, 3.92.

Encontrado (%): C, 77.09; H, 5.21; N, 3.81.

IR (Nújol) ν : 1696 (vs), 1584 (s), 1570 (vs), 1498 (m), 1287 (m), 1225 (m), 997 (s), 811 (m), 764 (s), 708 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.01 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 7.19-7.26 (m, 4 H), 7.30-7.34 (m, 5 H), 7.41 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz), 7.53-7.57 (m, 1 H), 7.84 (dd, 1 H, $J = 7.6, 1.3$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 21.5, 22.8, 59.1 (s), 120.9 (s), 125.3 (s), 126.7, 127.1, 128.1, 128.2, 129.0, 129.8, 135.3, 136.0, 138.5 (s), 139.3 (s), 146.9 (s), 180.0 (s), 197.4 (s).

EM m/e (%): 195 (12), 204 (17), 219 (30), 234 (100), 235 (14), 324 (10), 356 (12), 357 (M^+ , 57).

3,3-Difenil-2-(4-metoxifeniltio)-4(3H)-quinolona 388c.

Rendimiento: 89%.

Punto de fusión: 167-168°C. Prismas amarillos (éter etílico).

Análisis elemental para $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$ (435.55)

Calculado (%): C, 77.22; H, 4.86; N, 3.22.

Encontrado (%): C, 77.38; H, 4.71; N, 3.11.

IR (Nújol) ν : 1690 (vs), 1598 (s), 1579 (s), 1567 (vs), 1499 (vs), 1300 (s), 1251 (vs), 1183 (m), 1122 (m), 1031 (m), 832 (m), 754 (s), 705 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.84 (s, 3 H), 6.94-6.98 (m, 2 H), 7.13-7.19 (m, 2 H), 7.32-7.36 (m, 10 H), 7.43-7.49 (m, 3 H), 7.77 (dd, 1 H, $J = 7.6, 1.3$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 55.4, 70.7 (s), 114.6, 120.4 (s), 121.8 (s), 126.6, 127.0, 127.6, 128.4, 128.5, 130.5, 135.7, 136.9, 137.8 (s), 146.4 (s), 160.5 (s), 178.2 (s), 196.9 (s).

EM m/e (%): 138 (48), 165 (64), 190 (38), 262 (39), 295 (100), 359 (69), 368 (31), 382 (31), 435 (M^+ , 61).

3,3-Difenil-2-(4-piridiltio)-4(3H)-quinolona 388d.

Rendimiento: 79%.

Punto de fusión: 144-145°C. Prismas amarillos (éter etílico).

Análisis elemental para $\text{C}_{28}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}$ (406.51)

Calculado (%): C, 76.82; H, 4.46; N, 6.89.

Encontrado (%): C, 76.68; H, 4.61; N, 6.65.

IR (Nújol) ν : 1690 (vs), 1641 (s), 1609 (vs), 1576 (vs), 1266 (vs), 1237 (vs), 1214 (m), 1125 (vs), 1048 (vs), 818 (w), 775 (m), 756 (w), 709 (m), 661 (w) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.01-7.04 (m, 2 H), 7.33-7.41 (m, 11 H), 7.63 (d, 1 H, $J = 7.8$ Hz), 7.68-7.74 (m, 3 H), 7.85 (dd, 1 H, $J = 7.7, 1.3$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 68.3 (s), 120.7 (s), 127.7, 128.9, 129.1, 129.4, 129.56, 129.59, 129.6, 129.7, 134.6 (s), 136.6, 144.6 (s), 159.4 (s), 194.1 (s), 197.9 (s).

EM m/e (%): 165 (47), 190 (17), 266 (15), 267 (29), 296 (100), 297 (21), 406 (M^+ , 60).

6-Cloro-3,3-difenil-2-(4-metilfeniltio)-4(3H)-quinolona 388e.

Rendimiento: 97%.

Análisis elemental para $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{ClNOS}$ (453.99)

Calculado (%): C, 74.08; H, 4.44; N, 3.09.

Encontrado (%): C, 74.28; H, 4.61; N, 3.01.

IR (Nújol) ν : 1696 (vs), 1577 (vs), 1557 (vs), 1296 (s), 1255 (m), 1196 (m), 1126 (s), 1079 (m), 1032 (w), 917 (w), 838 (m), 818 (m), 749 (s), 705 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.40 (s, 3 H), 7.12 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz), 7.22-7.24 (m, 2 H), 7.28-7.38 (m, 11 H), 7.40-7.43 (m, 2 H), 7.72 (d, 1 H, $J = 2.6$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 21.4, 70.7 (s), 122.8 (s), 125.9 (s), 126.2, 128.6, 128.7, 129.1, 129.8, 130.5, 132.4 (s), 135.2, 135.4, 137.4 (s), 139.5 (s), 144.8 (s), 178.6 (s), 195.8 (s).

EM m/e (%): 77 (44), 91 (23), 121 (46), 123 (79), 139 (33), 164 (34), 165 (100), 190 (36), 266 (42), 294 (28), 295 (67), 296 (47), 330 (65), 332 (21), 453 (M^+ , 18), 455 ($\text{M}^+ + 2$, 8).

6-Cloro-3,3-difenil-2-(4-metoxifeniltio)-4(3H)-quinolona 388f.

Rendimiento: 95%.

Análisis elemental para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{ClNO}_2\text{S}$ (469.99)

Calculado (%): C, 71.55; H, 4.29; N, 2.98.

Encontrado (%): C, 71.39; H, 4.31; N, 2.84.

IR (Nújol) ν : 1695 (s), 1596 (s), 1576 (vs), 1561 (vs), 1495 (vs), 1302 (s), 1251 (vs), 1176 (m), 1130 (m), 1040 (m), 833 (m), 705 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3.84 (s, 3 H), 6.94-6.97 (m, 2 H), 7.12 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz), 7.27-7.45 (m, 13 H), 7.72 (d, 1 H, $J = 2.4$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 55.4, 70.7 (s), 114.7, 120.1 (s), 122.8 (s), 126.2, 128.6, 128.7, 129.1, 130.5, 132.4 (s), 135.4, 136.8, 137.4 (s), 144.8 (s), 160.7 (s), 179.1 (s), 195.9 (s).

EM m/e (%): 95 (50), 124 (40), 139 (100), 140 (50), 164 (62), 165 (82), 190 (66), 239 (41), 265 (55), 266 (68), 294 (62), 295 (79), 296 (42), 329 (35), 330 (60), 331 (43), 332 (46), 392 (74), 469 (M^+ , 64), 471 ($\text{M}^+ + 2$, 27).

6-Cloro-3-fenil-3-metil-2-(4-metoxifeniltio)-4(3H)-quinolona 388g.

Rendimiento: 76%.

Punto de fusión: 137-138°C. Prismas amarillos (éter etílico).

Análisis elemental para $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2\text{S}$ (407.92)

Calculado (%): C, 67.72; H, 4.45; N, 3.43.

Encontrado (%): C, 67.54; H, 4.61; N, 3.21.

IR (Nújol) ν : 1686 (s), 1578 (vs), 1299 (s), 1252 (vs), 1174 (m), 1031 (m), 996 (m), 867 (m), 847 (m), 824 (m) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.00 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 6.93-6.97 (m, 2 H), 7.18 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz), 7.27-7.36 (m, 5 H), 7.39-7.43 (m, 2 H), 7.46 (dd, 1 H, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 7.76 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 22.6, 55.4, 59.0 (s), 114.7, 119.1 (s), 121.9 (s), 126.3, 127.0, 128.3, 129.1, 129.6, 132.5 (s), 135.6, 137.0, 138.1 (s), 145.4 (s), 160.7 (s), 181.2 (s), 196.3 (s).

EM m/e (%): 77 (22), 103 (18), 139 (30), 140 (27), 204 (50), 211 (27), 232 (41), 233 (48), 253 (25), 268 (100), 270 (34), 407 (M^+ , 69), 409 ($\text{M}^+ + 2$, 27).

3,3-Difenil-2-(4-metoxibenciltio)-4(3H)-quinolona 388h.

Rendimiento: 83%.

Punto de fusión: 172-173°C. Prismas amarillos (éter etílico).

Análisis elemental para $C_{29}H_{23}NO_2S$ (449.57)

Calculado (%): C, 77.48; H, 5.16; N, 3.12.

Encontrado (%): C, 77.27; H, 5.01; N, 3.00.

IR (Nújol) ν : 1696 (s), 1604 (m), 1559 (vs), 1513 (s), 1286 (m), 1248 (vs), 1180 (m), 1125 (s), 1034 (m), 840 (w), 752 (m), 696 (s) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 3.78 (s, 3 H), 4.34 (s, 2 H), 6.81-6.85 (m, 2 H), 7.09-7.12 (m, 4 H), 7.18-7.29 (m, 7 H), 7.33-7.35 (m, 2 H), 7.52 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 7.60 (td, 1 H, $J = 7.6, 1.5$ Hz), 7.80 (dd, 1 H, $J = 7.6, 1.5$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 35.5, 55.4, 70.5 (s), 113.8, 122.0 (s), 126.7, 126.9, 127.1, 128.3, 128.4, 129.2 (s), 130.3, 130.8, 135.9, 137.9 (s), 146.5 (s), 158.9 (s), 177.6 (s), 196.9 (s).

EM m/e (%): 77 (44), 91 (48), 108 (30), 121 (100), 122 (21), 165 (33), 183 (70), 197 (41), 262 (34), 263 (22), 295 (31), 310 (49), 340 (52), 368 (54), 382 (56), 449 (M^+ , 18).

6-Cloro-3,3-difenil-2-(4-metoxibenciltio)-4(3H)-quinolona 388i.

Rendimiento: 51%.

Análisis elemental para $C_{29}H_{22}ClNO_2S$ (484.02)

Calculado (%): C, 71.96; H, 4.58; N, 2.89.

Encontrado (%): C, 71.77; H, 4.41; N, 2.65.

IR (Nújol) ν : 1694 (s), 1574 (vs), 1561 (vs), 1513 (vs), 1303 (s), 1253 (vs), 1137 (s), 1034 (m), 836 (m), 751 (m), 702 (s) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 3.77 (s, 3 H), 4.32 (s, 2 H), 6.81-6.85 (m, 2 H), 7.06-7.10 (m, 4 H), 7.20-7.34 (m, 8 H), 7.46 (d, 1 H, $J = 8.4$ Hz), 7.52 (dd, 1 H, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 7.74 (d, 1 H, $J = 7.7$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 35.6, 55.3, 70.5 (s), 113.8, 122.9 (s), 126.3, 128.4, 128.5, 128.6, 128.9 (s), 130.3, 130.7, 132.3 (s), 135.6, 137.5 (s), 144.9 (s), 158.5 (s), 178.4 (s), 195.7 (s).

EM m/e (%): 77 (62), 78 (61), 91 (31), 121 (100), 122 (32), 164 (26), 165 (68), 197 (52), 266 (21), 344 (24), 483 (M^+ , 27), 485 ($M^+ + 2, 10$).

3,3-Difenil-2-fenetiltio-4(3H)-quinolona 388j.

Rendimiento: 85%.

Punto de fusión: 138-140°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para $C_{29}H_{23}NOS$ (433.57)

Calculado (%): C, 80.34; H, 5.35; N, 3.23.

Encontrado (%): C, 80.16; H, 5.25; N, 3.07.

IR (Nújol) ν : 1689 (s), 1599 (m), 1580 (m), 1558 (vs), 1497 (s), 1382 (m), 1289 (m), 1135 (s), 701 (s), 648 (s) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 3.00-3.04 (m, 2 H), 3.37-3.41 (m, 2 H), 7.17-7.23 (m, 6 H), 7.27-7.33 (m, 10 H), 7.49 (d, 1 H, $J = 7.9$ Hz), 7.59 (td, 1 H, $J = 7.6, 1.3$ Hz), 7.81 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 32.6, 35.3, 70.8 (s), 121.9 (s), 126.5, 126.7, 126.8, 127.2, 128.3, 128.4, 128.6, 128.7, 130.4, 135.9, 138.2 (s), 140.6 (s), 146.5 (s), 178.0 (s), 196.9 (s).

EM m/e (%): 77 (13), 91 (14), 104 (11), 105 (44), 120 (13), 165 (39), 190 (11), 252 (12), 267 (19), 296 (27), 328 (11), 329 (100), 330 (21), 433 (M^+ , 6).

3,3-Difenil-2-(2-yodofenetiltio)-4(3H)-quinolona 388k.

Rendimiento: 90%.

Punto de fusión: 131-133°C. Prismas amarillos (éter etílico).

Análisis elemental para $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{INOS}$ (559.47)

Calculado (%): C, 62.26; H, 3.96; N, 2.50.

Encontrado (%): C, 62.08; H, 3.71; N, 2.34.

IR (Nújol) ν : 1690 (vs), 1602 (m), 1580 (vs), 1567 (vs), 1290 (m), 1124 (s), 1017 (w), 783 (m), 772 (m), 755 (s), 746 (s), 702 (s), 661 (m), 639 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3.11-3.18 (m, 2 H), 3.36-3.49 (m, 2 H), 6.86-6.97 (m, 1 H), 7.16-7.33 (m, 13 H), 7.51-7.65 (m, 2 H), 7.81 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 31.0, 40.2, 70.8 (s), 100.5 (s), 121.8 (s), 126.7, 126.9, 127.3, 128.3, 128.4, 128.5, 130.1, 130.4, 135.9, 138.1 (s), 139.6, 143.1 (s), 146.5 (s), 177.7 (s), 196.9 (s).

EM m/e (%): 104 (15), 136 (8), 165 (22), 190 (8), 231 (29), 252 (8), 267 (19), 296 (41), 329 (100), 330 (24), 559 (M^+ , 33).

3-Fenil-3-metil-2-(α -metilbenciltio)-4(3H)-quinolona 388l.

Rendimiento: 58%.

Análisis elemental para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NOS}$ (371.50)

Calculado (%): C, 77.59; H, 5.70; N, 3.77.

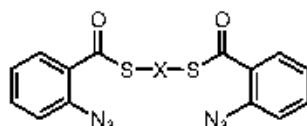
Encontrado (%): C, 77.32; H, 5.49; N, 3.59.

IR (Nújol) ν : 1688 (vs), 1582 (vs), 1565 (vs), 1495 (s), 1290 (s), 1246 (w), 1218 (m), 1158 (m), 1034 (m), 999 (vs), 959 (m), 771 (s), 747 (m), 699 (vs), 663 (m) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.71 (d, 3 H, $J = 7.2$ Hz), 1.72 (d, 3 H, $J = 7.2$ Hz), 1.76 (s, 3 H), 1.89 (s, 3 H), 5.19 (q, 1 H, $J = 7.2$ Hz), 5.20 (q, 1 H, $J = 7.2$ Hz), 6.92-6.95 (m, 2 H), 7.08-7.15 (m, 3 H), 7.19-7.30 (m, 13 H), 7.41-7.44 (m, 4 H), 7.52-7.57 (m, 2 H), 7.61-7.67 (m, 2 H), 7.80 (dd, 1 H, $J = 7.7, 1.5$ Hz), 7.85 (dd, 1 H, $J = 7.7, 1.5$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 21.62, 21.71, 22.21, 22.84, 43.91, 43.92, 58.79 (s), 58.98 (s), 120.94 (s), 120.98 (s), 126.73, 126.75, 126.90, 126.94, 127.18, 127.23, 127.30, 127.40, 127.54, 127.62, 127.78, 127.87, 128.03, 128.25, 128.46, 128.75, 128.86, 136.06, 136.14, 138.46 (s), 138.67 (s), 142.93 (s), 142.98 (s), 146.95 (s), 147.03 (s), 178.96 (s), 179.42 (s), 197.11 (s), 197.46 (s).

EM m/e (%): 105(100), 162 (22), 178 (14), 204 (15), 234 (34), 235 (14), 262 (16), 266 (13), 267 (42), 371 (M^+ , 12).

Preparación de bis(azidas) 390.

A una disolución de cloruro de 2-azidobenzoilo **384a** (0.91 g, 5 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) se adiciona 4-dimetilaminopiridina (0.79 g, 6.5 mmol), y seguidamente el bis(tiol) correspondiente (2.5 mmol). La mezcla de reacción se mantiene con agitación a temperatura ambiente, y en ausencia de luz, durante 5 horas. Transcurrido este tiempo se adiciona *n*-hexano (50 ml) a la mezcla de reacción, observándose la aparición de un sólido que corresponde al cloruro de 4-dimetilaminopiridinio. El sólido se separa por filtración y se lava con pequeñas porciones de *n*-hexano (3 x 15 ml). Del filtrado se elimina el disolvente bajo presión reducida, y el material resultante se cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexanos/éter etílico (4:1, v/v) como eluyente.

Bis(azida) 390a.

Rendimiento: 58%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para $C_{17}H_{14}N_6O_2S_2$ (398.47)

Calculado (%): C, 51.24; H, 3.54; N, 21.09.

Encontrado (%): C, 51.09; H, 3.45; N, 20.98.

IR (neto) ν : 2129 (vs), 2097 (vs), 1676 (vs), 1595 (s), 1576 (m), 1483 (vs), 1443 (s), 1306 (vs), 1103 (w), 914 (vs), 765 (vs), 698 (s) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 2.08 (quint, 2 H, $J = 7.1$ Hz), 3.17 (t, 4 H, $J = 7.1$ Hz), 7.18 (t, 2 H, $J = 7.6$ Hz), 7.22 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 7.51 (ddd, 2 H, $J = 8.1, 7.6, 1.5$ Hz), 7.76 (dd, 2 H, $J = 7.8, 1.5$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 28.7, 29.2, 119.6, 124.6, 129.7, 129.8 (s), 133.0, 137.6 (s), 190.8 (s).

FAB(+) m/e (%): 399 ($M^+ + 1$, 10).

Bis(azida) 390b.

Rendimiento: 50%.

Punto de fusión: 106-108°C. Prismas amarillos (éter etílico).

Análisis elemental para $C_{20}H_{12}N_6O_2S_2$ (432.49)

Calculado (%): C, 55.54; H, 2.80; N, 19.43.

Encontrado (%): C, 55.36; H, 2.68; N, 19.27.

IR (Nújol) ν : 2134 (vs), 2094 (vs), 1696 (vs), 1584 (m), 1311 (s), 1207 (s), 1173 (m), 910 (s), 753 (s) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 7.19 (t, 2 H, $J = 7.6$ Hz), 7.24 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz), 7.51-7.55 (m, 4 H), 7.73-7.76 (m, 2 H), 7.84 (dd, 2 H, $J = 7.8, 1.4$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 119.7, 124.7, 129.2 (s), 130.0, 130.7, 133.4, 137.1, 138.2 (s), 188.2 (s).

FAB(+) m/e (%): 433 ($M^+ + 1$, 9).

Bis(azida) 390c.

Rendimiento: 76%.

Punto de fusión: 103-105°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para $C_{20}H_{12}N_6O_2S_2$ (432.49)

Calculado (%): C, 55.54; H, 2.80; N, 19.43.

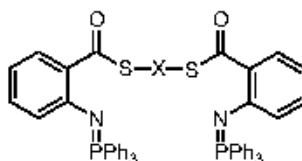
Encontrado (%): C, 55.28; H, 2.71; N, 19.27.

IR (Nújol) ν : 2124 (vs), 1683 (vs), 1595 (m), 1576 (m), 1480 (s), 1293 (s), 905 (s), 764 (m), 693 (s) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 7.22 (t, 2 H, $J = 7.7$ Hz), 7.26 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz), 7.51-7.57 (m, 3 H), 7.59-7.61 (m, 2 H), 7.69 (s, 1 H), 7.84 (dd, 2 H, $J = 7.8, 1.2$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 119.7, 124.7, 129.0 (s), 129.1 (s), 129.8, 129.9, 133.5, 136.0, 138.1 (s), 140.4, 188.6 (s).

FAB(+) m/e (%): 433 ($M^+ + 1$, 11).

Preparación de bis(iminotrifenílfosforanos) 391.

A una disolución de la correspondiente bis(azida) **390** (2 mmol) en éter etílico anhidro (40 ml) se adiciona trifenílfosfina (1.05 g, 4 mmol) en pequeñas porciones, mientras la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. La agitación a temperatura ambiente se continúa durante 16 horas. Transcurrido este tiempo el precipitado formado se separa por filtración y se seca a vacío.

Estos compuestos se emplearon en la siguiente etapa de reacción sin purificación posterior.

Para la obtención de muestras analíticas los bis(iminotrifenílfosforanos) **391** se recrystalizaron de benceno/*n*-hexano.

Bis(iminotrifenílfosforano) 391a.

Rendimiento: 78%.

Punto de fusión: 172-173°C. Prismas incoloros (benceno/*n*-hexano).

Análisis elemental para $C_{53}H_{44}N_2O_2P_2S_2$ (867.02)

Calculado (%): C, 73.42; H, 5.11; N, 3.23.

Encontrado (%): C, 73.24; H, 5.01; N, 3.09.

IR (Nújol) ν : 1635 (vs), 1591 (s), 1438 (vs), 1299 (m), 1261 (m), 1187 (m), 1160 (m), 1116 (s), 1013 (m), 914 (m), 754 (m), 725 (s), 698 (s), 663 (m) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ : 1.99 (quint, 2 H, $J = 7.1$ Hz), 3.05 (t, 4 H, $J = 7.1$ Hz), 6.44 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 6.62 (t, 2 H, $J = 7.5$ Hz), 6.90 (ddd, 2 H, $J = 8.4, 7.5, 1.8$ Hz), 7.38-7.52 (m, 18 H), 7.69-7.85 (m, 14 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) δ : 29.2, 116.6, 123.1 (d, $J = 11.4$ Hz), 128.7 (d, $J = 12.1$ Hz), 129.4 (d, $J = 2.3$ Hz), 130.4 (d, $J = 100.2$ Hz) (s), 131.7, 131.8 (d, $J = 22.1$ Hz) (s), 131.9 (d, $J = 2.5$ Hz), 132.9 (d, $J = 10.0$ Hz), 151.5 (s), 193.4 (s).

RMN ^{31}P (CDCl_3 , H_3PO_4 , 121.4 Hz) δ : 5.4.

FAB(+) m/e (%): 867 ($M^+ + 1$, 59).

Bis(iminotrifenilfosforano) 391b.

Rendimiento: 90%.

Punto de fusión: 114-116°C. Prismas amarillos (benceno/*n*-hexano).

Análisis elemental para $\text{C}_{56}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}_2\text{S}_2$ (901.04)

Calculado (%): C, 74.65; H, 4.70; N, 3.11.

Encontrado (%): C, 74.43; H, 4.44; N, 2.99.

IR (Nújol) ν : 1685 (vs), 1629 (vs), 1590 (vs), 1551 (m), 1300 (s), 1253 (s), 1185 (s), 1158 (s), 1111 (vs), 1053 (w), 1012 (w), 999 (w), 898 (m), 750 (m), 719 (s), 694 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.42 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 6.48 (t, 2 H, $J = 7.1$ Hz), 6.87 (ddd, 2 H, $J = 8.5$, 7.2, 1.8 Hz), 7.29-7.33 (m, 12 H), 7.36-7.40 (m, 8 H), 7.59 (dt, 2 H, $J = 7.9$, 2.1 Hz), 7.66-7.69 (m, 2 H), 7.75-7.80 (m, 12 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 116.5, 122.8 (d, $J = 12.1$ Hz), 128.7 (d, $J = 12.1$ Hz), 129.1, 129.9 (d, $J = 2.3$ Hz), 130.1 (d, $J = 99.8$ Hz) (s), 131.2 (d, $J = 22.6$ Hz) (s), 131.8 (d, $J = 2.7$ Hz), 131.9, 132.9 (d, $J = 9.9$ Hz), 136.8, 137.0 (s), 152.2 (s), 191.1 (s).

RMN ^{31}P (CDCl_3 , H_3PO_4 , 121.4 Hz) δ : 6.6.

FAB(+) m/e (%): 901 ($M^+ + 1$, 6).

Bis(iminotrifenilfosforano) 391c.

Rendimiento: 94%.

Punto de fusión: 228-230°C. Prismas incoloros (benceno/*n*-hexano).

Análisis elemental para $\text{C}_{56}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}_2\text{S}_2$ (901.04)

Calculado (%): C, 74.65; H, 4.70; N, 3.11.

Encontrado (%): C, 74.44; H, 4.52; N, 3.00.

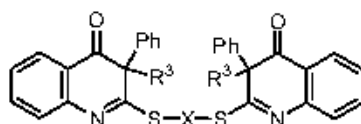
IR (Nújol) ν : 1643 (vs), 1593 (s), 1443 (vs), 1300 (s), 1263 (s), 1118 (s), 1165 (s), 1111 (vs), 1055 (m), 1012 (s), 908 (m), 787 (m), 749 (s), 724 (s), 699 (s), 658 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6.47 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 6.63 (td, 2 H, $J = 7.5$, 1.0 Hz), 6.93 (ddd, 2 H, $J = 8.7$, 7.1, 1.8 Hz), 7.42-7.54 (m, 21 H), 7.60 (t, 1 H, $J = 1.6$ Hz), 7.74 (dt, 2 H, $J = 8.0$, 2.0 Hz), 7.79-7.87 (m, 12 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 116.8, 123.1 (d, $J = 11.6$ Hz), 128.8 (d, $J = 12.2$ Hz), 128.9, 129.7 (d, $J = 2.2$ Hz), 130.2 (d, $J = 100.3$ Hz) (s), 131.3 (d, $J = 22.3$ Hz) (s), 132.0 (d, $J = 2.7$ Hz), 132.2 (d, $J = 2.2$ Hz), 132.9 (d, $J = 10.0$ Hz), 135.3, 140.6, 152.1 (s), 191.5 (s).

RMN ^{31}P (CDCl_3 , H_3PO_4 , 121.4 Hz) δ : 6.8.

FAB(+) m/e (%): 901 ($M^+ + 1$, 5).

Preparación de bis[4(3H)-quinolonas] 393.

A una disolución del correspondiente bis(iminotrifenílfosforano) **391** (0.5 mmol) en tolueno anhidro (15 ml) se adiciona una disolución de fenilmetilcetena (0.13 g, 1 mmol) o difenilcetena (0.19 g, 1 mmol) en el mismo disolvente (5 ml). La mezcla de reacción se agita inicialmente 15 minutos a temperatura ambiente y después 1 hora a temperatura de reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente el disolvente se elimina bajo presión reducida, y el material que resulta se cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando hexanos/éter etílico (4:1, v/v) como eluyente.

Para aquellas bis[4(3H)-quinolonas] **393** que no pueden obtenerse como sólidos cristalinos mediante cristalización, después de eliminar el disolvente de cromatografía bajo presión reducida el sólido que resulta se tritura, se seca a 50°C bajo alto vacío durante 24 horas, y se usa como tal para su caracterización.

Bis[4(3H)-quinolona] 393a.

Rendimiento: 89%.

Punto de fusión: 150-152°C. Prismas amarillos (éter etílico).

Análisis elemental para $C_{46}H_{34}N_2O_2S_2$ (698.91)

Calculado (%): C, 77.33; H, 4.90; N, 4.01.

Encontrado (%): C, 77.18; H, 4.71; N, 4.27.

IR (Nújol) ν : 1691 (vs), 1599 (s), 1579 (s), 1559 (vs), 1281 (s), 1122 (s), 763 (m), 751 (m), 705 (s) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ : 2.19 (quint, 2 H, $J = 7.1$ Hz), 3.28 (t, 4 H, $J = 7.1$ Hz), 7.15-7.36 (m, 24 H), 7.53 (td, 2 H, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 7.80 (dd, 2 H, $J = 7.8, 1.0$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz) δ : 27.9, 30.5, 70.8 (s), 121.8 (s), 126.6, 126.9, 127.3, 128.3, 128.4, 130.3, 135.8, 138.1 (s), 146.4 (s), 177.9 (s), 196.9 (s).

FAB(+) m/e (%): 699 ($M^+ + 1$, 60).

Bis[4(3H)-quinolona] 393b.

Rendimiento: 61%.

Análisis elemental para $C_{35}H_{30}N_2O_2S_2$ (574.77)

Calculado (%): C, 73.14; H, 5.26; N, 4.87.

Encontrado (%): C, 73.01; H, 5.08; N, 4.67.

IR (Nújol) ν : 1698 (vs), 1561 (vs), 1475 (vs), 1377 (m), 1291 (vs), 1006 (vs), 962 (s), 767 (vs), 700 (vs) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 1.90 (s, 6 H), 2.13 (quint, 2 H, $J = 7.0$ Hz), 3.22-3.34 (m, 4 H), 7.22-7.29 (m, 12 H), 7.44 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz), 7.61 (t, 2 H, $J = 7.9$ Hz), 7.87 (d, 2 H, $J = 7.7$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 23.1, 28.3, 29.3, 59.1 (s), 120.9 (s), 126.8, 126.9, 127.0, 127.6, 128.0, 128.9, 136.1, 138.8 (s), 146.9 (s), 179.9 (s), 197.4 (s).

FAB(+) *m/e* (%): 575 ($M^+ + 1$, 76).

Bis[4(3*H*)-quinolona] 393c.

Rendimiento: 64%.

Punto de fusión: 218-220°C. Prismas amarillos (éter etílico).

Análisis elemental para $C_{48}H_{32}N_2O_2S_2$ (732.93)

Calculado (%): C, 78.66; H, 4.40; N, 3.82.

Encontrado (%): C, 78.46; H, 4.61; N, 3.65.

IR (Nújol) ν : 1687 (vs), 1584 (vs), 1560 (vs), 1493 (m), 1286 (s), 1124 (s), 1042 (m), 922 (w), 906 (w), 813 (w), 770 (s), 746 (m), 700 (vs), 647 (s) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 7.03 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz), 7.11 (t, 2 H, $J = 7.4$ Hz), 7.16-7.27 (m, 20 H), 7.34 (td, 2 H, $J = 7.7, 1.4$ Hz), 7.47-7.49 (m, 2 H), 7.74-7.77 (m, 4 H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 70.6 (s), 121.7 (s), 126.4, 126.9, 127.6, 128.3, 128.4, 129.5, 130.3, 135.4 (s), 135.6, 137.0, 137.8 (s), 146.1 (s), 176.6 (s), 196.7 (s).

FAB(+) *m/e* (%): 733 ($M^+ + 1$, 76).

Bis[4(3*H*)-quinolona] 393d.

Rendimiento: 63%.

Punto de fusión: 181-183°C. Prismas amarillos (éter etílico).

Análisis elemental para $C_{38}H_{28}N_2O_2S_2$ (608.78)

Calculado (%): C, 74.97; H, 4.63; N, 4.60.

Encontrado (%): C, 74.80; H, 4.81; N, 4.39.

IR (Nújol) ν : 1690 (vs), 1585 (vs), 1568 (vs), 1495 (m), 1285 (s), 1214 (w), 1158 (w), 994 (s), 961 (w), 767 (m), 750 (m), 703 (s) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.80 (s, 3 H), 1.92 (s, 3 H), 7.12-7.28 (m, 14 H), 7.43-7.52 (m, 4 H), 7.12-7.44 (m, 2 H), 7.82 (dt, 2 H, $J = 7.7, 1.4$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 23.05, 58.99 (s), 59.02 (s), 120.76 (s), 120.89 (s), 126.64, 126.66, 127.08, 127.12, 127.14, 127.26, 128.13, 128.18, 128.90, 129.74, 129.87, 134.89 (s), 134.98 (s), 135.95, 135.98, 137.33, 137.47, 138.27 (s), 138.29 (s), 146.73 (s), 146.75 (s), 178.89 (s), 179.29 (s), 197.27 (s).

FAB(+) *m/e* (%): 609 ($M^+ + 1$, 100).

Bis[4(3*H*)-quinolona] 393e.

Rendimiento: 70%.

Punto de fusión: 201-202°C. Prismas amarillos (éter etílico).

Análisis elemental para $C_{48}H_{32}N_2O_2S_2$ (732.93)

Calculado (%): C, 78.66; H, 4.40; N, 3.82.

Encontrado (%): C, 78.49; H, 4.31; N, 3.70.

IR (Nújol) ν : 1694 (vs), 1585 (vs), 1564 (vs), 1493 (m), 1283 (m), 1119 (m), 1073 (w), 1036 (w), 922 (w), 783 (m), 770 (m), 746 (m), 701 (s) cm^{-1} .

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.12-7.17 (m, 4 H), 7.30-7.31 (m, 23 H), 7.50 (dd, 1 H, *J* = 8.4, 7.1 Hz), 7.60-7.63 (m, 2 H), 7.78-7.80 (m, 2 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 70.8 (s), 121.8 (s), 126.6, 127.2, 127.7, 128.5, 128.6, 129.2, 130.4, 135.7, 136.2, 137.6 (s), 141.9, 146.2 (s), 177.1 (s), 196.6 (s).

FAB(+) *m/e* (%): 733 (*M*⁺ + 1, 72).

Bis[4(3*H*)-quinolona] 393f.

Rendimiento: 59%.

Análisis elemental para C₃₈H₂₈N₂O₂S₂ (608.78)

Calculado (%): C, 74.97; H, 4.63; N, 4.60.

Encontrado (%): C, 74.79; H, 4.81; N, 4.47.

IR (Nújol) ν: 1687 (vs), 1589 (vs), 1566 (vs), 1492 (w), 1284 (m), 1219 (w), 1154 (w), 991 (m), 960 (w), 771 (m), 745 (w), 693 (m) cm⁻¹.

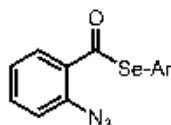
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2.02 (s, 6 H), 7.21-7.26 (m, 4 H), 7.28-7.33 (m, 10 H), 7.44-7.52 (m, 3 H), 7.59-7.62 (m, 2 H), 7.20 (t, 1 H, *J* = 1.7 Hz), 7.86 (dd, 2 H, *J* = 8.3, 1.6 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 22.69, 22.76, 59.1 (s), 120.9 (s), 126.8, 127.1, 127.4, 128.1, 128.3, 129.0, 129.2, 129.6 (s), 136.0, 136.12, 136.15, 138.22 (s), 138.24 (s), 141.9, 146.7 (s), 179.18 (s), 179.20 (s), 197.0 (s).

FAB(+) *m/e* (%): 609 (*M*⁺ + 1, 100).

5.3.2. Preparación de 2-arilseleno-4(3*H*)-quinolonas.

Preparación de 2-azidoselenobenzoatos de Se-arilo 394.



Una disolución naranja del correspondiente diseleniuro (5 mmol) en etanol anhidro (25 ml) se enfría a 0°C, en un baño de hielo/agua, y se mantiene bajo atmósfera de nitrógeno. Se adiciona borohidruro de sodio sólido en pequeñas porciones, de aproximadamente 0.05 g cada una, hasta que la disolución se decolora. Seguidamente se añade, gota a gota, en aproximadamente 5 minutos, una disolución de cloruro de 2-azidobenzoilo **384a** (0.36 g, 10 mmol) en el mismo disolvente (5 ml). Concluida la adición se deja que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente, y se mantiene la agitación durante 3 horas. Transcurrido este tiempo se elimina el disolvente a presión reducida, y el residuo resultante se disuelve por adición de éter etílico (50 ml) y disolución saturada de hidrogeno carbonato de sodio (50 ml). La fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de separar el agente desecante por filtración el disolvente se elimina bajo presión reducida, y el residuo se cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando hexanos/diclorometano (3:2, v/v) como eluyente.

En estas reacciones el producto mayoritario es 2-azidobenzoato de etilo.

2-Azidoselenobenzoato de *Se*-fenilo 394a.

Rendimiento: 17%.

Aceite amarillo.

IR (neto) ν : 2127 (vs), 2101 (vs), 1704 (s), 1666 (s), 1590 (m), 1481 (s), 1443 (s), 1298 (s), 1190 (s), 1141 (w), 1095 (w), 1022 (w), 880 (vs), 759 (s), 739 (s), 693 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.21 (t, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 7.25 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz), 7.40-7.43 (m, 3 H), 7.52-7.60 (m, 3 H), 7.81 (dd, 1 H, $J = 7.8, 1.4$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 119.6, 124.8, 127.2 (s), 129.1, 129.4, 129.6, 130.4 (s), 133.7, 136.2, 138.0 (s), 191.4 (s).

2-Azidoselenobenzoato de *Se*-(4-metoxifenilo) 394b.

Rendimiento: 15%.

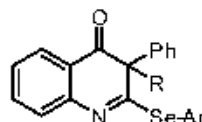
Aceite amarillo.

IR (neto) ν : 2125 (vs), 2101 (vs), 1705 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.83 (s, 3 H), 6.92-6.96 (m, 2 H), 7.20 (td, 1 H, $J = 7.8, 1.0$ Hz), 7.25 (dd, 1 H, $J = 8.1, 0.8$ Hz), 7.46-7.50 (m, 2 H), 7.54 (ddd, 1 H, $J = 8.5, 7.5, 1.5$ Hz), 7.80 (dd, 1 H, $J = 7.8, 1.5$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 55.3, 115.1, 117.8 (s), 119.6, 124.8, 129.6, 131.0 (s), 133.6, 137.7, 138.0 (s), 160.5 (s), 192.4 (s).

Preparación de 2-arsiseleno-4(3H)-quinolonas 398.



A una disolución del correspondiente 2-azidoselenobenzoato de *Se*-arilo **394** (1 mmol) en tolueno anhidro (15 ml) se adiciona trifetilfosfina (0.26 g, 1 mmol), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Seguidamente, se añade una disolución de difenilcetena (0.19 g, 1 mmol) o fenilmetilcetena (0.13 g, 1 mmol) en tolueno anhidro (2 ml). La nueva mezcla de reacción se agita inicialmente a temperatura ambiente durante 10 minutos, y posteriormente a temperatura de reflujo durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente el tolueno se elimina a presión reducida y el residuo se cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexanos/éter etílico (7:3, v/v) como eluyente.

3,3-Difenil-2-fenilseleno-4(3H)-quinolona 398a.

Rendimiento: 62%.

Punto de fusión: 182-184°C. Prismas amarillos (éter etílico).

Análisis elemental para $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{NOSe}$ (452.41)

Calculado (%): C, 71.68; H, 4.23; N, 3.10.

Encontrado (%): C, 71.57; H, 4.24; N, 3.01.

IR (Nújol) ν : 1683 (vs), 1599 (w), 1580 (s), 1561 (vs), 1285 (m), 1154 (w), 1119 (w), 1068 (w), 891 (w), 777 (w), 767 (m), 751 (m), 700 (s), 657 (m), 633 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.17-7.20 (m, 2 H), 7.35 (s, 10 H), 7.40-7.43 (m, 3 H), 7.49 (td, 1 H, $J = 7.6, 1.4$ Hz), 7.64-7.67 (m, 2 H), 7.77 (dd, 1 H, $J = 7.9, 1.5$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 72.1 (s), 121.8 (s), 126.5, 127.4, 127.7, 128.6, 128.7, 128.8, 129.0, 130.4, 135.8, 136.3, 137.5 (s), 146.2 (s), 178.9 (s), 197.1 (s).

EM m/e (%): 77 (9), 157 (10), 165 (20), 190 (13), 266 (12), 267 (23), 295 (12), 296 (100), 297 (22), 451 (M^+ para ^{78}Se , 6), 453 (M^+ para ^{80}Se , 12).

3-Fenil-2-fenilseleno-3-metil-4(3H)-quinolona 398b.

Rendimiento: 60%.

Análisis elemental para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NOSe}$ (390.34)

Calculado (%): C, 67.69; H, 4.39; N, 3.59.

Encontrado (%): C, 67.50; H, 4.22; N, 3.31.

IR (Nújol) ν : 1685 (vs), 1593 (vs), 1574 (vs), 1268 (vs), 1217 (s), 1157 (m), 1072 (m), 768 (vs), 737 (vs), 690 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.97 (s, 3 H), 7.18-7.42 (m, 10 H), 7.57 (dd, 1 H, $J = 7.8, 1.6$ Hz), 7.59-7.63 (m, 2 H), 7.87 (dd, 1 H, $J = 7.8, 1.6$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 23.3, 61.1 (s), 121.1 (s), 126.7, 127.6, 127.7 (s), 128.2, 128.3, 128.4, 128.7, 129.0, 129.1, 136.1, 136.4, 138.1 (s), 146.7 (s), 181.3 (s), 197.8 (s).

EM m/e (%): 77 (70), 78 (41), 103 (41), 105 (49), 190 (27), 204 (39), 219 (45), 232 (32), 233 (33), 234 (100), 389 (M^+ para ^{78}Se , 6), 391 (M^+ para ^{80}Se , 11).

3,3-Difenil-2-(4-metoxifenilseleno)-4(3H)-quinolona 398c.

Rendimiento: 36%.

Punto de fusión: 182-183°C. Prismas amarillos (éter etílico).

Análisis elemental para $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{Se}$ (482.44)

Calculado (%): C, 69.71; H, 4.39; N, 2.90.

Encontrado (%): C, 69.55; H, 4.26; N, 2.80.

IR (Nújol) ν : 1685 (vs), 1579 (vs), 1565 (vs), 1493 (vs), 1293 (s), 1252 (vs), 1117 (s), 1115 (s), 1029 (s), 890 (w), 826 (m), 749 (m), 700 (vs) cm^{-1} .

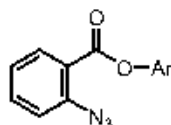
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.85 (s, 3 H), 6.93-6.98 (m, 2 H), 7.16-7.20 (m, 2 H), 7.33-7.37 (m, 10 H), 7.49 (ddd, 1 H, $J = 8.5, 8.0, 1.6$ Hz), 7.53-7.57 (m, 2 H), 7.76 (ddd, 1 H, $J = 7.5, 1.6, 0.8$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 55.4, 72.1 (s), 114.8, 119.2 (s), 121.8 (s), 126.5, 127.3, 127.7, 128.5, 128.6, 130.4, 135.8, 137.5 (s), 137.9, 146.3 (s), 160.3 (s), 179.7 (s), 197.3 (s).

EM m/e (%): 77 (5), 165 (21), 187 (10), 190 (13), 239 (7), 266 (13), 267 (26), 295 (15), 296 (100), 297 (23), 402 (9), 481 (M^+ para ^{78}Se , 6), 483 (M^+ para ^{80}Se , 12).

5.3.3. Preparación de 2-ariloxi-4(3H)-quinolonas.

Preparación de 2-azidobenzoatos de arilo 399.



A una disolución de cloruro de 2-azidobenzoilo **384a** (0.91 g, 5 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) se adiciona 4-dimetilaminopiridina (0.79 g, 6.5 mmol) y el correspondiente fenol (5 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, protegida de la luz, durante 5 horas. Transcurrido este tiempo, a la mezcla de reacción se adiciona *n*-hexano (50 ml) observándose la aparición de un precipitado que corresponde al cloruro de 4-dimetilaminopiridinio. El sólido se separa por filtración y se lava con pequeñas porciones de *n*-hexano (3 x 15 ml). Del filtrado se elimina el disolvente bajo presión reducida, y el material resultante se cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexanos/éter etílico como eluyente.

2-Azidobenzoato de 4-metilfenilo **399a**.

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (7:3, v/v).

Rendimiento: 94%.

Aceite incoloro.

Análisis elemental para $C_{14}H_{11}N_3O_2$ (253.26)

Calculado (%): C, 66.39; H, 4.38; N, 16.59.

Encontrado (%): C, 66.47; H, 4.24; N, 16.39.

IR (neto) ν : 2123 (vs), 1746 (vs), 1600 (s), 1578 (s), 1511 (vs), 1484 (vs), 1445 (s), 1300 (vs), 1249 (vs), 1196 (vs), 1165 (vs), 1116 (vs), 1047 (vs), 879 (m), 797 (m), 752 (vs) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 2.36 (s, 3 H), 7.07-7.12 (m, 2 H), 7.18-7.23 (m, 2 H), 7.25 (dd, 1 H, $J = 5.5, 1.1$ Hz), 7.28 (dd, 1 H, $J = 8.1, 0.8$ Hz), 7.57 (ddd, 1 H, $J = 8.6, 8.1, 1.6$ Hz), 8.05 (dd, 1 H, $J = 7.8, 1.6$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 20.9, 120.1, 121.3, 122.0 (s), 124.6, 130.0, 132.3, 133.8, 135.7 (s), 140.7 (s), 148.5 (s), 163.8 (s).

EM m/e (%): 63 (6), 77 (10), 90 (57), 118 (7), 146 (100), 154 (6), 168 (7), 196 (14), 225 (8), 253 (M^+ , 2).

2-Azidobenzoato de 3,4-dimetoxifenilo **399b**.

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (2:3, v/v).

Rendimiento: 83%.

Aceite incoloro.

Análisis elemental para $C_{15}H_{13}N_3O_4$ (299.28)

Calculado (%): C, 60.20; H, 4.38; N, 14.04.

Encontrado (%): C, 60.03; H, 4.27; N, 14.22.

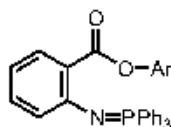
IR (neto) ν : 2125 (vs), 1748 (vs), 1606 (s), 1513 (vs), 1447 (vs), 1298 (vs), 1235 (vs), 1153 (vs), 1126 (s), 1040 (vs), 911 (m), 881 (m), 762 (s), 739 (s), 690 (m), 614 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3.88 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 6.76-6.80 (m, 2 H), 6.87-6.90 (m, 1 H), 7.25 (td, 1 H, $J = 7.8, 1.0$ Hz), 7.30 (dd, 1 H, $J = 8.1, 1.0$ Hz), 7.59 (ddd, 1 H, $J = 8.6, 8.1, 1.6$ Hz), 8.07 (dd, 1 H, $J = 7.8, 1.6$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 56.0, 56.2, 105.8, 111.1, 112.9, 120.0, 121.7 (s), 124.6, 132.3, 133.9, 140.7 (s), 144.3 (s), 146.9 (s), 149.4 (s), 163.9 (s).

EM m/e (%): 69 (19), 90 (100), 95 (29), 110 (27), 111 (50), 125 (26), 139 (56), 146 (64), 153 (15), 154 (69), 228 (8), 299 (M^+ , 14).

Preparación de 2-(trifenilfosforanilidenamino)benzoatos de arilo 400.



A una disolución del correspondiente 2-azidobenzoato de arilo **399** (4 mmol) en éter etílico anhidro (40 ml) se adiciona trifenilfosfina (1.05 g, 4 mmol) en pequeñas porciones, mientras la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. La agitación a temperatura ambiente se continúa durante 16 horas. Transcurrido este tiempo el precipitado formado se separa por filtración y se seca a vacío.

Estos compuestos se emplearon en la siguiente etapa de reacción sin purificación posterior.

Para la obtención de muestras analíticas los 2-(trifenilfosforanilidenamino)benzoatos **400** se recrystalizaron de éter etílico.

2-(Trifenilfosforanilidenamino)benzoato de 4-metilfenilo 400a.

Rendimiento: 96%.

Punto de fusión: 189-190°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{P}$ (487.54)

Calculado (%): C, 78.83; H, 5.37; N, 2.87.

Encontrado (%): C, 78.97; H, 5.21; N, 2.74.

IR (Nújol) ν : 1734 (vs), 1595 (s), 1546 (s), 1508 (s), 1448 (vs), 1193 (vs), 1168 (vs), 1114 (vs), 1062 (s), 1019 (vs), 752 (s), 725 (s), 698 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.35 (s, 3 H), 6.53 (dt, 1 H, $J = 8.2, 1.2$ Hz), 6.63-6.68 (m, 1 H), 6.98 (ddd, 1 H, $J = 8.6, 8.2, 1.8$ Hz), 7.08-7.11 (m, 2 H), 7.15-7.19 (m, 2 H), 7.37-7.44 (m, 6 H), 7.46-7.52 (m, 3 H), 7.77-7.87 (m, 7 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 21.0, 116.6, 121.9, 123.4 (d, $J = 10.9$ Hz), 124.7 (d, $J = 21.7$ Hz) (s), 128.6 (d, $J = 12.1$ Hz), 129.8, 131.1 (d, $J = 99.1$ Hz) (s), 131.6 (d, $J = 2.0$ Hz), 131.7 (d, $J = 2.7$ Hz), 132.0, 132.8 (d, $J = 9.8$ Hz), 134.6 (s), 149.5 (s), 152.3 (s), 167.4 (s).

RMN ^{31}P (CDCl_3 , H_3PO_4 , 121.4 Hz) δ : 2.0.

EM m/e (%): 77 (57), 107 (33), 108 (24), 152 (15), 183 (60), 201 (45), 256 (10), 262 (7), 380 (100), 381 (23), 487 (M^+ , 5).

2-(Trifenilfosforanilidenamino)benzoato de 3,4-dimetoxifenilo 400b.

Rendimiento: 83%.

Punto de fusión: 167-169°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para $C_{33}H_{28}NO_4P$ (533.56)

Calculado (%): C, 74.29; H, 5.29; N, 2.62.

Encontrado (%): C, 74.11; H, 5.23; N, 2.81.

IR (Nújol) ν : 1728 (vs), 1595 (s), 1551 (s), 1511 (vs), 1267 (s), 1236 (s), 1111 (vs), 1059 (s), 1017 (vs), 871 (m), 748 (m), 720 (s), 697 (s) cm^{-1} .

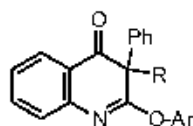
RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 3.79 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 6.54 (d, 1 H, $J = 8.2$ Hz), 6.67 (t, 1 H, $J = 7.3$ Hz), 6.77-6.79 (m, 2 H), 6.85-6.88 (m, 1 H), 6.99 (ddd, 1 H, $J = 8.6, 8.4, 1.8$ Hz), 7.39-7.43 (m, 6 H), 7.48-7.52 (m, 3 H), 7.78-7.83 (m, 6 H), 7.87 (dt, 1 H, $J = 7.9, 2.1$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 55.9, 56.2, 106.5, 111.2, 113.5, 116.6, 123.4 (d, $J = 10.9$ Hz), 124.3 (d, $J = 21.7$ Hz) (s), 128.7 (d, $J = 12.1$ Hz), 131.0 (d, $J = 100.4$ Hz) (s), 131.8 (d, $J = 2.7$ Hz), 132.2, 132.8 (d, $J = 9.8$ Hz), 145.5 (s), 146.4 (s), 149.3 (s), 152.4 (s), 167.4 (d, $J = 1.2$ Hz) (s).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$, H_3PO_4 , 121.4 Hz) δ : 2.3.

EM m/e (%): 77 (10), 120 (13), 139 (10), 152 (11), 154 (14), 183 (34), 201 (37), 262 (7), 277 (26), 278 (8), 380 (100), 381 (25), 533 (M^+ , 6).

Preparación de 2-ariloxi-4(3H)-quinolonas 403.



Una disolución del correspondiente 2-(trifenilfosforanilidenamino)benzoato de arilo **400** (1 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml) se introduce en un tubo de vidrio y se adiciona una disolución de fenilmetilcetena (0.13 g, 1 mmol) o difenilcetena (0.19 g, 1 mmol) en el mismo disolvente (2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos el disolvente se elimina hasta sequedad a presión reducida. Entonces el tubo se cierra y la mezcla que contiene la cetenimina y óxido de trifenilfosfina se calienta a 230°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente el crudo de reacción se disuelve en diclorometano (20 ml) y se transfiere a un matraz de fondo redondo. Finalmente, el diclorometano se elimina bajo presión reducida y el material resultante se cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando hexanos/éter etílico como eluyente.

3,3-Difenil-2-(4-metilfeniloxi)-4(3H)-quinolona 403a.

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (4:1, v/v).

Rendimiento: 40%.

Punto de fusión: 201-202°C. Prismas amarillos (éter etílico).

Análisis elemental para $C_{28}H_{21}NO_2$ (403.48)

Calculado (%): C, 83.35; H, 5.25; N, 3.47.

Encontrado (%): C, 83.18; H, 5.27; N, 3.32.

IR (Nújol) ν : 1682 (vs), 1641 (vs), 1598 (vs), 1504 (vs), 1268 (vs), 1244 (vs), 1197 (vs), 1013 (m), 861 (w), 761 (s), 702 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.32 (s, 3 H), 6.93 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.13 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.21 (t, 1 H, $J = 7.4$ Hz), 7.26 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz), 7.30-7.36 (m, 10 H), 7.52 (td, 1 H, $J = 8.1, 1.5$ Hz), 7.95 (d, 1 H, $J = 7.7$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 20.9, 67.1 (s), 121.4, 122.1 (s), 126.5, 127.3, 127.5, 128.0, 128.5, 129.6, 129.7, 135.0 (s), 136.2, 138.9 (s), 146.6 (s), 150.2 (s), 168.5 (s), 196.7 (s).

EM m/e (%): 77 (100), 79 (38), 91 (35), 104 (29), 107 (21), 139 (15), 165 (98), 190 (40), 239 (15), 266 (25), 267 (45), 296 (64), 297 (12), 403 (M^+ , 25).

3-Fenil-3-metil-2-(4-metilfeniloxi)-4(3H)-quinolona 403b.

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (9:1, v/v).

Rendimiento: 28%.

Análisis elemental para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (341.41)

Calculado (%): C, 80.91; H, 5.61; N, 4.10.

Encontrado (%): C, 80.77; H, 5.47; N, 4.22.

IR (Nújol) ν : 1688 (vs), 1641 (vs), 1599 (vs), 1505 (vs), 1275 (vs), 1198 (vs), 1163 (s), 1121 (s), 1074 (m), 1022 (m) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.04 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 6.99-7.03 (m, 2 H), 7.17-7.39 (m, 9 H), 7.53 (td, 1 H, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 7.89 (dd, 1 H, $J = 7.8, 1.5$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 20.9, 21.0, 55.7 (s), 121.5, 121.6 (s), 126.2, 126.3, 127.3, 127.6, 127.9, 129.1, 129.8, 135.0 (s), 136.1, 138.4 (s), 147.2 (s), 150.2 (s), 170.8 (s), 196.7 (s).

EM m/e (%): 77 (100), 78 (32), 79 (25), 103 (42), 104 (23), 132 (21), 204 (33), 219 (25), 234 (53), 341 (M^+ , 26).

3,3-Difenil-2-(3,4-dimetoxifeniloxi)-4(3H)-quinolona 403c.

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (1:1, v/v).

Rendimiento: 36%.

Análisis elemental para $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (449.51)

Calculado (%): C, 77.49; H, 5.16; N, 3.12.

Encontrado (%): C, 77.55; H, 5.29; N, 3.01.

IR (Nújol) ν : 1688 (vs), 1634 (vs), 1598 (vs), 1508 (vs), 1261 (vs), 1227 (vs), 1184 (vs), 1154 (s), 1124 (s), 1033 (s), 941 (m), 853 (w), 768 (s), 704 (s), 653 (m) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.81 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 6.56 (s, 1 H, $J = 2.6$ Hz), 6.62 (dd, 1 H, $J = 8.7, 2.6$ Hz), 6.81 (d, 1 H, $J = 8.7$ Hz), 7.24 (td, 1 H, $J = 7.6, 1.1$ Hz), 7.29 (dd, 1 H, $J = 8.0, 0.8$ Hz), 7.32-7.39 (m, 10 H), 7.56 (td, 1 H, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 7.96 (dd, 1 H, $J = 7.6, 1.4$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 56.1, 56.2, 67.1 (s), 106.1, 111.0, 112.9, 122.1 (s), 126.6, 127.3, 127.6, 128.0, 128.6, 129.6, 136.3, 138.8 (s), 146.2 (s), 146.5 (s), 146.6 (s), 149.2 (s), 168.5 (s), 196.6 (s).

EM m/e (%): 165 (35), 190 (13), 194 (9), 255 (57), 267 (28), 296 (100), 297 (18), 449 (M^+ , 44).

3-Fenil-3-metil-2-(3,4-dimetoxifenilo)-4(3H)-quinolona 403d.

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (2:3, v/v).

Rendimiento: 25%.

Análisis elemental para $C_{24}H_{21}NO_4$ (387.43)

Calculado (%): C, 74.40; H, 5.46; N, 3.61.

Encontrado (%): C, 74.21; H, 5.37; N, 3.42.

IR (Nújol) ν : 1687 (vs), 1644 (vs), 1601 (vs), 1512 (vs), 1259 (vs), 1190 (vs), 1116 (vs), 1030 (vs), 958 (s), 913 (s), 843 (m), 772 (s), 738 (vs), 707 (s), 645 (s) cm^{-1} .

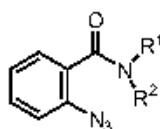
RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 2.04 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 6.67-6.70 (m, 2 H), 6.85 (d, 1 H, $J = 8.7$ Hz), 7.22 (td, 1 H, $J = 7.6, 1.1$ Hz), 7.28-7.39 (m, 6 H), 7.56 (td, 1 H, $J = 7.9, 1.6$ Hz), 7.90 (dd, 1 H, $J = 7.7, 1.6$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 20.8, 55.6 (s), 56.0, 56.2, 106.1, 111.0, 113.0, 121.5 (s), 126.2, 126.4, 127.3, 127.6, 128.0, 129.1, 136.2, 138.3 (s), 146.0 (s), 146.6 (s), 147.1 (s), 149.3 (s), 170.9 (s), 196.6 (s).

EM m/e (%): 77 (47), 103 (32), 139 (39), 149 (43), 154 (100), 219 (46), 234 (65), 255 (97), 387 (M^+ , 77).

5.3.4. Preparación de 2-amino-4(3H)-quinolonas.

Preparación de 2-azidobenzamidas 404.



Una disolución en piridina (20 ml) de la correspondiente amina (10 mmol) se enfría a 0°C en un baño de hielo/agua y se adiciona, gota a gota, cloruro de 2-azidobenzoilo **384a** (1.82 g, 10 mmol). La mezcla de reacción se mantiene con agitación a esta temperatura durante 1.5 horas. Transcurrido este tiempo se adiciona agua (300 ml) y la suspensión que resulta se extrae con éter etílico (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se unen y se lavan con una disolución de ácido clorhídrico 2N (300 ml), y a continuación se secan sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se separa por filtración y del filtrado el disolvente se elimina a presión reducida. El material resultante se cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos/éter etílico (1:4, v/v) como eluyente.

2-Azido-N-fenil-N-metilbenzamida 404b.

Rendimiento: 63%.

Punto de fusión: 74-75°C. Prismas incoloros (éter etílico/n-hexano).

Análisis elemental para $C_{14}H_{12}N_4O$ (252.27)

Calculado (%): C, 66.65; H, 4.79; N, 22.21.

Encontrado (%): C, 66.47; H, 4.74; N, 22.38.

IR (Nújol) ν : 2131 (vs), 2090 (vs), 1647 (vs), 1595 (vs), 1493 (vs), 1428 (vs), 1309 (vs), 1176 (m), 1114 (s), 1090 (s), 1031 (m), 759 (vs), 706 (vs), 676 (vs), 590 (s) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 3.49 (s, 3 H), 6.92-6.99 (m, 2 H), 7.06-7.23 (m, 7 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 37.2, 118.3, 124.4, 126.8, 127.0, 128.8, 129.0, 129.1 (s), 130.1, 136.5 (s), 143.5 (s), 168.2 (s).

EM m/e (%): 77 (94), 90 (81), 104 (30), 152 (50), 153 (35), 167 (30), 181 (59), 184 (42), 195 (53), 223 (54), 224 (100), 252 (M^+ , 31).

2-Azido-*N,N*-di(4-metilfenil)benzamida 404c.

Rendimiento: 54%.

Punto de fusión: 124-125°C. Prismas incoloros (éter etílico/*n*-hexano).

Análisis elemental para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ (342.39)

Calculado (%): C, 73.67; H, 5.30; N, 16.36.

Encontrado (%): C, 73.45; H, 5.14; N, 16.29.

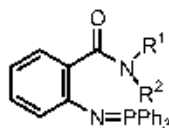
IR (Nújol) ν : 2134 (vs), 2108 (vs), 1666 (vs), 1580 (m), 1512 (vs), 1450 (s), 1298 (vs), 1111 (w), 1037 (w), 962 (w), 819 (s), 758 (m), 749 (m), 719 (w), 678 (m), 587 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.22 (s ancho, 3 H), 2.32 (s ancho, 3 H), 6.94-7.26 (m, 11 H), 7.35 (dd, 1 H, $J = 7.6, 1.4$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 21.0, 118.4, 124.6, 126.5 (ancho), 127.9 (ancho), 129.4, 129.6 (s), 130.4, 136.5 (s), 136.6 (s), 140.2 (s), 168.2 (s).

EM m/e (%): 90 (84), 91 (78), 120 (64), 146 (34), 180 (83), 181 (51), 196 (38), 197 (80), 313 (59), 314 (100), 342 (M^+ , 44).

Preparación de 2-(trifenilfosforanilidenamino)benzamidas 405.



A una disolución de la correspondiente 2-azidobenzamida **404** (4 mmol) en éter etílico anhidro (40 ml) se adiciona trifenilfosfina (1.05 g, 4 mmol) en pequeñas porciones, mientras la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Acabada la adición de la trifenilfosfina la agitación a temperatura ambiente se continúa durante 16 horas. Transcurrido este tiempo el precipitado formado se separa por filtración y se seca a vacío.

Estos compuestos se emplearon en la siguiente etapa de reacción sin purificación posterior.

Para la obtención de muestras analíticas las 2-(trifenilfosforanilidenamino)benzamidas **405** se recrystalizaron de éter etílico.

***N*-Fenil-*N*-metil-2-(trifenilfosforanilidenamino)benzamida 405b.**

Rendimiento: 89%.

Punto de fusión: 166-168°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para $\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{OP}$ (486.54)

Calculado (%): C, 78.99; H, 5.59; N, 5.76.

Encontrado (%): C, 78.81; H, 5.41; N, 5.64.

IR (Nújol) ν : 1628 (vs), 1590 (vs), 1480 (vs), 1448 (vs), 1330 (vs), 1305 (s), 1251 (w), 1182 (w), 1160 (w), 1114 (vs), 1050 (m), 1029 (m), 876 (w), 720 (s), 700 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.35-3.56 (m, 3 H), 6.11 (s ancho, 1 H), 6.49 (s ancho, 1 H), 6.68 (s ancho, 1 H), 6.92-7.00 (m, 4 H), 7.16 (s ancho, 1 H), 7.38-7.42 (m, 7 H), 7.47-7.51 (m, 3 H), 7.71-7.73 (m, 6 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 37.0, 116.4, 120.9 (d, $J = 10.4$ Hz), 125.5, 126.6, 128.0, 128.6 (d, $J = 12.0$ Hz), 128.8, 131.0 (d, $J = 100.0$ Hz) (s), 131.6 (d, $J = 2.3$ Hz), 132.6 (d, $J = 9.8$ Hz), 133.2 (s), 144.6 (s), 147.3 (s), 172.9 (s).

RMN ^{31}P (CDCl_3 , H_3PO_4 , 121.4 Hz) δ : 0.7.

EM m/e (%): 77 (36), 108 (21), 183 (70), 201 (67), 262 (20), 380 (100), 381 (30), 485 (36), 486 (M^+ , 23).

***N,N*-Di(4-metilfenil)-2-(trifenilfosforanilidenamino)benzamida 405c.**

Rendimiento: 93%.

Punto de fusión: 239-240°C. Prismas amarillos (éter etílico).

Análisis elemental para $\text{C}_{39}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{OP}$ (576.66)

Calculado (%): C, 81.23; H, 5.77; N, 4.86.

Encontrado (%): C, 81.02; H, 5.62; N, 4.68.

IR (Nújol) ν : 1650 (vs), 1589 (s), 1510 (vs), 1480 (vs), 1337 (vs), 1250 (m), 1109 (vs), 1052 (m), 1024 (m), 1000 (w), 958 (w), 865 (w), 823 (m), 752 (vs), 720 (vs), 695 (s) cm^{-1} .

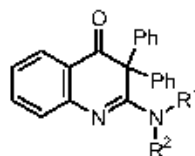
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.25 (s, 6 H), 6.11 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 6.51 (t, 1 H, $J = 7.2$ Hz), 6.68 (td, 1 H, $J = 8.0, 1.7$ Hz), 6.90 (s ancho, 4 H), 7.12 (s ancho, 4 H), 7.23-7.25 (m, 1 H), 7.34-7.38 (m, 6 H), 7.44-7.48 (m, 3 H), 7.61-7.66 (m, 6 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 21.0, 116.4, 121.3 (d, $J = 10.8$ Hz), 127.6 (ancho), 128.5 (d, $J = 12.0$ Hz), 128.7, 128.8, 128.9, 131.3 (d, $J = 99.8$ Hz) (s), 131.6 (d, $J = 2.6$ Hz), 132.8 (d, $J = 9.7$ Hz), 133.4 (d, $J = 25.8$ Hz) (s), 135.0 (s), 141.8 (s), 147.8 (s), 172.7 (s).

RMN ^{31}P (CDCl_3 , H_3PO_4 , 121.4 Hz) δ : 2.1.

EM m/e (%): 77 (15), 108 (14), 152 (11), 180 (26), 181 (23), 183 (46), 196 (17), 197 (20), 201 (50), 380 (100), 381 (26), 576 (M^+ , 6).

Preparación de 2-amino-3,3-difenil-4(3H)-quinolonas 408.



Una disolución de la correspondiente 2-(trifenilfosforanilidenamino)benzamida **405** (1 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml) se introduce en un tubo de vidrio y se adiciona una disolución de difenilcetena (0.19 g, 1 mmol) en el mismo disolvente (2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos el disolvente se elimina hasta sequedad a presión reducida. Entonces el tubo se cierra y la mezcla

que contiene la cetenimina y óxido de trifenilfosfina se calienta a 230°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, el crudo de reacción se disuelve en diclorometano (20 ml) y se transfiere a un matraz de fondo redondo. Finalmente, el diclorometano se elimina bajo presión reducida y el material resultante se cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando hexanos/éter etílico como eluyente.

3,3-Difenil-2-(*N,N*-dimetil)amino-4(3*H*)-quinolona 408a.

Cromatografía en columna: gel de sílice, hexanos/éter etílico (2:3, v/v).

Rendimiento: 36%.

Punto de fusión: 242-244°C. Prismas amarillos (éter etílico).

Análisis elemental para C₂₈H₂₈N₂O (340.42)

Calculado (%): C, 81.15; H, 5.92; N, 8.23.

Encontrado (%): C, 81.01; H, 5.77; N, 8.34.

IR (Nújol) ν : 1670 (s), 1599 (m), 1544 (vs), 1492 (m), 1393 (s), 1292 (m), 1269 (m), 1217 (w), 1177 (m), 1142 (m), 999 (w), 871 (w), 763 (m), 742 (w), 696 (m) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2.80 (s, 6 H), 6.90 (t, 1 H, $J = 7.4$ Hz), 7.23-7.25 (m, 1 H), 7.27-7.35 (m, 6 H), 7.43-7.47 (m, 5 H), 7.67 (dd, 1 H, $J = 7.8, 1.3$ Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ : 40.0, 66.1 (s), 118.6 (s), 122.6, 125.9, 127.2, 127.8, 128.7, 129.2, 136.3, 137.4 (s), 151.4 (s), 166.3 (s), 196.9 (s).

EM m/e (%): 165 (48), 167 (27), 190 (11), 249 (14), 267 (15), 268 (13), 296 (31), 325 (15), 340 (M⁺, 100).

3,3-Difenil-2-(*N*-fenil-*N*-metil)amino-4(3*H*)-quinolona 408b.

Cromatografía en columna: gel de sílice, hexanos/éter etílico (4:1, v/v).

Rendimiento: 30%.

Punto de fusión: 193-195°C. Prismas amarillos (éter etílico).

Análisis elemental para C₂₈H₂₂N₂O (402.49)

Calculado (%): C, 83.56; H, 5.51; N, 6.96.

Encontrado (%): C, 83.45; H, 5.77; N, 6.84.

IR (Nújol) ν : 1675 (s), 1601 (m), 1537 (vs), 1500 (s), 1297 (m), 1284 (m), 1234 (m), 1148 (w), 1135 (w), 1022 (w), 856 (w), 769 (w), 743 (w), 700 (m) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3.35 (s, 3 H), 6.55 (d, 2 H, $J = 7.7$ Hz), 6.89 (t, 2 H, $J = 7.7$ Hz), 6.91-6.99 (m, 2 H), 7.15-7.18 (m, 5 H), 7.22-7.25 (m, 5 H), 7.27 (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz), 7.46 (td, 1 H, $J = 8.3, 1.4$ Hz), 7.64 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ : 43.1, 67.6 (s), 119.1 (s), 123.3, 126.0, 126.3, 127.1, 127.4, 127.8, 128.2, 128.7, 129.6, 136.1, 137.6 (s), 145.5 (s), 150.4 (s), 165.4 (s), 197.3 (s).

EM m/e (%): 77 (52), 165 (96), 167 (26), 190 (27), 207 (20), 266 (23), 267 (57), 296 (67), 325 (22), 401 (100), 402 (M⁺, 88).

3,3-Difenil-2-[*N,N*-di(4-metilfenil)amina]-4(3*H*)-quinolona 408c.

Cromatografía en columna: gel de sílice, hexanos/éter etílico (3:2, v/v).

Rendimiento: 25%.

Punto de fusión: 230-231 °C. Prismas amarillos (éter etílico).

Análisis elemental para C₃₃H₂₈N₂O (492.61)

Calculado (%): C, 85.34; H, 5.73; N, 5.69.

Encontrado (%): C, 85.21; H, 5.59; N, 5.50.

IR (Nújol) ν : 1688 (m), 1599 (m), 1578 (m), 1548 (vs), 1508 (s), 1340 (s), 1287 (m), 1269 (m), 1230 (m), 1148 (w), 818 (w), 762 (w), 735 (w), 701 (w) cm⁻¹.

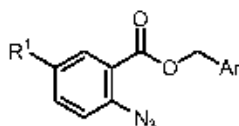
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2.21 (s, 6 H), 6.67 (d, 4 H, $J = 8.2$ Hz), 6.78 (d, 4 H, $J = 8.2$ Hz), 6.92 (t, 1 H, $J = 7.4$ Hz), 7.08 (d, 1 H, $J = 8.2$ Hz), 7.11-7.16 (m, 5 H), 7.23-7.25 (m, 5 H), 7.39 (td, 1 H, $J = 8.2, 1.4$ Hz), 7.58 (dd, 1 H, $J = 7.4, 1.2$ Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ : 21.0, 69.3 (s), 119.7 (s), 123.9, 126.6, 127.0, 127.4, 127.9, 128.0, 129.3, 129.9, 135.3 (s), 135.8, 137.6 (s), 142.9 (s), 149.6 (s), 166.4 (s), 197.4 (s).

EM m/e (%): 165 (100), 167 (35), 180 (46), 181 (35), 197 (35), 267 (45), 283 (45), 296 (45), 491 (77), 492 (M⁺, 83).

5.3.5. Preparación de 4*H*-3,1-benzoxazin-4-onas.

Preparación de 2-azidobenzoatos de bencilo 409.



A una disolución de cloruro de 2-azidobenzoilo **384a** (0.91 g, 5 mmol) o cloruro de 2-azido-5-clorobenzoilo **384b** (1.08 g, 5 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) se adiciona 4-dimetilaminopiridina (0.79 g, 6.5 mmol) y el correspondiente alcohol bencílico (5 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, protegida de la luz, durante 5 horas. Transcurrido este tiempo, a la mezcla de reacción se adiciona *n*-hexano (50 ml) observándose la aparición de un precipitado que corresponde al cloruro de 4-dimetilaminopiridinio. El sólido se separa por filtración y se lava con pequeñas porciones de *n*-hexano (3 x 15 ml). Del filtrado se elimina el disolvente bajo presión reducida, y el material resultante se cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexanos/éter etílico como eluyente.

2-Azidobenzoato de 4-metilbencilo 409a.

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (4:1, v/v).

Rendimiento: 82%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para C₁₃H₁₃N₃O₂ (267.28)

Calculado (%): C, 67.40; H, 4.90; N, 15.72.

Encontrado (%): C, 67.21; H, 4.77; N, 15.90.

IR (neto) ν : 2124 (vs), 1724 (vs), 1597 (s), 1580 (m), 1520 (w), 1489 (s), 1452 (s), 1373 (w), 1301 (vs), 1253 (vs), 1129 (vs), 1074 (vs), 810 (m), 755 (vs), 690 (w) cm⁻¹.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.34 (s, 3 H), 5.30 (s, 2 H), 7.10-7.24 (m, 4 H), 7.34 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz), 7.46-7.52 (m, 1 H), 7.86 (dd, 1 H, $J = 7.8, 1.6$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 21.2, 67.0, 119.9, 122.6 (s), 124.4, 128.5, 129.3, 131.9, 132.8 (s), 133.2, 138.1 (s), 140.2 (s), 165.0 (s).

EM m/e (%): 63 (17), 77 (34), 79 (24), 91 (19), 103 (15), 105 (100), 106 (22), 119 (50), 239 (2), 267 (M^+ , 2).

2-Azidobenzoato de 4-metoxibencilo 409b.

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (7:3, v/v).

Rendimiento: 75%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ (283.28)

Calculado (%): C, 63.60; H, 4.63; N, 14.83.

Encontrado (%): C, 63.41; H, 4.57; N, 14.90.

IR (neto) ν : 2126 (vs), 1725 (vs), 1616 (s), 1597 (s), 1518 (vs), 1490 (s), 1450 (s), 1377 (w), 1302 (vs), 1243 (vs), 1179 (s), 1124 (vs), 1073 (s), 1037 (s), 829 (m), 752 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.79 (s, 3 H), 5.26 (s, 2 H), 6.88-6.91 (m, 2 H), 7.13 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz), 7.20 (d, 1 H, $J = 7.8$ Hz), 7.37-7.40 (m, 2 H), 7.46-7.50 (m, 1 H), 7.84 (dd, 1 H, $J = 7.8, 1.5$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 55.3, 66.8, 114.0, 119.8, 122.6 (s), 124.4, 127.9 (s), 130.2, 131.8, 133.2, 140.1 (s), 159.7 (s), 165.0 (s).

EM m/e (%): 63 (17), 77 (38), 78 (30), 91 (20), 92 (12), 119 (62), 121 (100), 122 (20), 135 (21), 210 (15), 211 (16), 254 (5), 283 (M^+ , 4).

2-Azidobenzoato de 3,4-dimetoxibencilo 409c.

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (2:3, v/v).

Rendimiento: 91%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ (313.31)

Calculado (%): C, 61.34; H, 4.83; N, 13.41.

Encontrado (%): C, 61.09; H, 4.67; N, 13.23.

IR (neto) ν : 2126 (vs), 1729 (vs), 1598 (s), 1515 (vs), 1484 (s), 1449 (s), 1378 (m), 1250 (vs), 1161 (vs), 1125 (vs), 1074 (vs), 1029 (vs), 946 (w), 859 (w), 809 (s), 760 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3.88 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 5.29 (s, 2 H), 6.85-6.88 (m, 1 H), 7.00-7.04 (m, 2 H), 7.16 (td, 1 H, $J = 8.1, 1.1$ Hz), 7.23 (dd, 1 H, $J = 8.1, 0.8$ Hz), 7.51 (ddd, 1 H, $J = 8.1, 7.5, 1.6$ Hz), 7.85 (dd, 1 H, $J = 7.5, 1.5$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 55.9, 56.0, 67.2, 111.1, 111.9, 119.9, 121.4, 122.7 (s), 124.5, 128.3 (s), 131.9, 133.3, 140.1 (s), 149.0 (s), 149.2 (s), 165.1 (s).

EM m/e (%): 107 (23), 119 (49), 151 (100), 166 (27), 212 (21), 313 (M^+ , 29).

2-Azido-5-clorobenzoato de 4-metilbencilo 409d.

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (4:1, v/v).

Rendimiento: 70%.

Punto de fusión: 71-73°C. Prismas incoloros (éter etílico/*n*-hexano).

Análisis elemental para C₁₅H₁₂ClN₃O₂ (301.73)

Calculado (%): C, 59.71; H, 4.01; N, 13.93.

Encontrado (%): C, 59.65; H, 4.17; N, 13.90.

IR (Nújol) ν : 2130 (vs), 1722 (vs), 1480 (s), 1310 (vs), 1294 (vs), 1241 (vs), 1227 (vs), 1135 (s), 1119 (s), 1073 (s), 1055 (m), 830 (s), 806 (s), 783 (m), 720 (m), 623 (s) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 2.35 (s, 3 H), 5.29 (s, 2 H), 7.13 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz), 7.19 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz), 7.33 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz), 7.44 (dd, 1 H, *J* = 8.6, 2.5 Hz), 7.82 (d, 1 H, *J* = 2.5 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 21.2, 67.4, 121.3, 123.8 (s), 128.6, 129.4, 129.9 (s), 131.7, 132.4 (s), 133.1, 138.4 (s), 138.9 (s), 163.8 (s).

EM m/e (%): 77 (28), 79 (21), 91 (13), 103 (14), 105 (100), 106 (21), 153 (10), 301 (M⁺, 4), 303 (M⁺ + 2, 2).

2-Azido-5-clorobenzoato de 4-metoxibencilo 409e.

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (7:3, v/v).

Rendimiento: 80%.

Punto de fusión: 60-62°C. Prismas incoloros (éter etílico/*n*-hexano).

Análisis elemental para C₁₅H₁₂ClN₃O₃ (317.73)

Calculado (%): C, 56.70; H, 3.81; N, 13.23.

Encontrado (%): C, 56.61; H, 3.77; N, 13.04.

IR (Nújol) ν : 2133 (vs), 1726 (vs), 1616 (m), 1481 (s), 1309 (vs), 1257 (vs), 1227 (vs), 1175 (s), 1134 (m), 1115 (m), 1073 (m), 1036 (s), 829 (s), 782 (w), 715 (w), 624 (w) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3.81 (s, 3 H), 5.27 (s, 2 H), 6.89-6.93 (m, 2 H), 7.14 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz), 7.37-7.40 (m, 2 H), 7.45 (dd, 1 H, *J* = 8.6, 2.5 Hz), 7.81 (d, 1 H, *J* = 2.5 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ : 55.3, 67.3, 114.1, 121.3, 123.8 (s), 127.5 (s), 129.9 (s), 130.4, 131.6, 133.1, 138.8 (s), 159.9 (s), 163.9 (s).

EM m/e (%): 77 (27), 78 (22), 121 (100), 122 (20), 135 (10), 153 (27), 210 (4), 214 (3), 244 (6), 245 (6), 246 (2), 317 (M⁺, 4), 319 (M⁺ + 2, 2).

2-Azido-5-clorobenzoato de 3,4-dimetoxibencilo 409f.

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (1:1, v/v).

Rendimiento: 60%.

Punto de fusión: 81-83°C. Prismas incoloros (éter etílico/*n*-hexano).

Análisis elemental para C₁₆H₁₄ClN₃O₄ (347.75)

Calculado (%): C, 55.26; H, 4.06; N, 12.08.

Encontrado (%): C, 55.02; H, 3.97; N, 11.94.

IR (Nújol) ν : 2134 (vs), 2101 (s), 1717 (vs), 1524 (vs), 1311 (vs), 1271 (vs), 1219 (vs), 1169 (vs), 1142 (s), 1113 (s), 1023 (s), 943 (w), 859 (m), 833 (m), 805 (w), 786 (w) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 3.81 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 5.20 (s, 2 H), 6.79 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 6.91-6.96 (m, 2 H), 7.07 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz), 7.38 (dd, 1 H, *J* = 8.6, 2.5 Hz), 7.74 (d, 1 H, *J* = 2.5 Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 55.9, 67.5, 111.1, 112.0, 121.3, 121.6, 123.8 (s), 127.9 (s), 129.9 (s), 131.6, 133.1, 138.8 (s), 149.1 (s), 149.3 (s), 163.9 (s).

EM m/e (%): 65 (11), 77 (12), 78 (13), 106 (10), 107 (18), 151 (100), 152 (18), 153 (21), 166 (18), 347 (M^+ , 15), 349 ($\text{M}^+ + 2$, 5).

2-Azido-5-clorobenzoato de 3,5-dimetoxibencilo 409g.

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (7:3, v/v).

Rendimiento: 78%.

Punto de fusión: 71-73°C. Prismas incoloros (éter etílico/*n*-hexano).

Análisis elemental para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_4$ (347.75)

Calculado (%): C, 55.26; H, 4.06; N, 12.08.

Encontrado (%): C, 55.09; H, 3.98; N, 11.89.

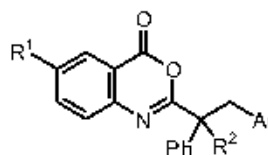
IR (Nújol) ν : 2135 (s), 2102 (vs), 1698 (vs), 1614 (vs), 1559 (vs), 1430 (s), 1405 (s), 1305 (vs), 1249 (vs), 1210 (vs), 1175 (vs), 1155 (vs), 1065 (s), 1010 (s), 835 (s), 739 (w) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.79 (s, 6 H), 5.28 (s, 2 H), 6.44 (t, 1 H, $J = 2.3$ Hz), 6.59 (d, 2 H, $J = 2.3$ Hz), 7.17 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz), 7.47 (dd, 1 H, $J = 8.6, 2.5$ Hz), 7.85 (d, 1 H, $J = 2.5$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 55.4, 67.3, 100.4, 106.2, 121.3, 123.6 (s), 130.0 (s), 131.8, 133.3, 137.6 (s), 138.9 (s), 161.0 (s), 163.8 (s).

EM m/e (%): 77 (30), 78 (24), 79 (12), 91 (23), 151 (100), 152 (12), 260 (11), 288 (10), 347 (M^+ , 9), 349 ($\text{M}^+ + 2$, 3).

Preparación de 4H-3,1-benzoxazin-4-onas 412.



Una disolución del correspondiente 2-azidobenzoato de bencilo **409** (2.5 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) se introduce en un tubo de vidrio y se adiciona, gota a gota, una disolución de trifenilfosfina (0.65 g, 2.5 mmol) en el mismo disolvente (6 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Transcurrido este tiempo se añade fenilmetilcetena (0.34 g, 2.5 mmol) o difenilcetena (0.49 g, 2.5 mmol) en diclorometano (4 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos el disolvente se elimina hasta sequedad a presión reducida. Entonces el tubo se cierra y la mezcla que contiene la cetenimina y óxido de trifenilfosfina se calienta a 200°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente el crudo de reacción se disuelve en diclorometano (20 ml) y se transfiere a un matraz de fondo redondo. Finalmente, el diclorometano se elimina bajo presión reducida y el material resultante se cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando hexanos/éter etílico como eluyente.

Después de eliminar el disolvente de cromatografía las 4*H*-3,1-benzoxazin-4-onas **412** se obtienen en forma de sólidos cristalinos, que se trituran y se secan a alto vacío a 50°C durante 24 horas, y se utilizan como tal para su caracterización.

Como los compuestos **412c** y **412f** se aislaron junto con la correspondiente 2-difenilmetil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona **414** sólo se dan sus datos de RMN de ¹H y ¹³C.

2-[1,1-Difenil-2-(4-metilfenil)etil]-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona 412a.

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (9:1 v/v).

Rendimiento: 45%.

Análisis elemental para C₂₉H₂₃NO₂ (417.50)

Calculado (%): C, 83.43; H, 5.55; N, 3.35.

Encontrado (%): C, 83.21; H, 5.39; N, 3.14.

IR (Nújol) ν : 1760 (vs), 1631 (s), 1607 (s), 1515 (w), 1495 (w), 1263 (w), 1172 (w), 1046 (w), 1002 (w), 776 (w), 699 (m) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 2.18 (s, 3 H), 3.93 (s, 2 H), 6.62 (d, 2 H, *J* = 7.9 Hz), 6.79 (d, 2 H, *J* = 7.9 Hz), 7.21-7.34 (m, 10 H), 7.45 (td, 1 H, *J* = 7.8, 1.1 Hz), 7.65 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz), 7.75 (td, 1 H, *J* = 8.1, 1.4 Hz), 8.12 (dd, 1 H, *J* = 7.8, 1.1 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 21.0, 44.0, 60.6 (s), 116.8 (s), 127.1, 127.2, 127.8, 128.1, 128.4, 128.5, 129.8, 131.2, 134.0 (s), 135.7 (s), 136.4, 142.5 (s), 146.2 (s), 159.6 (s), 163.5 (s).

EM m/e (%): 77 (26), 105 (100), 165 (46), 167 (25), 181 (23), 284 (65), 312 (62), 313 (20), 417 (M⁺, 27).

2-[1-Fenil-1-metil-2-(4-metilfenil)etil]-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona 412b.

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (4:1, v/v).

Rendimiento: 43%.

Análisis elemental para C₂₄H₂₁NO₂ (355.43)

Calculado (%): C, 81.10; H, 5.96; N, 3.94.

Encontrado (%): C, 81.29; H, 5.79; N, 3.84.

IR (Nújol) ν : 1757 (vs), 1633 (vs), 1608 (s), 1475 (s), 1447 (s), 1323 (m), 1262 (s), 1165 (m), 1111 (m), 1067 (m), 1039 (s), 1007 (vs), 815 (w), 778 (s), 739 (s), 698 (s) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.67 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 3.38 (d, 1 H, *J* = 13.4 Hz), 3.65 (d, 1 H, *J* = 13.4 Hz), 6.78 (d, 2 H, *J* = 7.9 Hz), 6.92 (d, 2 H, *J* = 7.9 Hz), 7.18-7.35 (m, 5 H), 7.46 (td, 1 H, *J* = 8.0, 1.1 Hz), 7.62 (d, 1 H, *J* = 7.9 Hz), 7.75 (td, 1 H, *J* = 7.9, 1.5 Hz), 8.15 (dd, 1 H, *J* = 8.0 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ : 21.0, 22.7, 44.8, 49.7 (s), 116.8 (s), 126.6, 127.0, 127.2, 128.3, 128.4, 128.6, 128.7, 130.5, 133.9 (s), 135.9 (s), 136.4, 143.3 (s), 146.1 (s), 159.7 (s), 165.7 (s).

EM m/e (%): 77 (19), 79 (10), 90 (14), 103 (24), 105 (100), 106 (14), 146 (11), 181 (10), 222 (38), 250 (11), 355 (M⁺, 14).

2-[1,1-Difenil-2-(4-metoxifenil)etil]-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona 412c.

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (7:3, v/v).

Rendimiento: 41%.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 3.63 (s, 3 H), 3.92 (s, 2 H), 6.52 (d, 2 H, *J* = 8.6 Hz), 6.65 (d, 2 H, *J* = 8.6 Hz), 7.17-7.33 (m, 10 H), 7.40 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.63 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz), 7.73 (t, 1 H, *J* = 8.1 Hz), 8.08 (d, 1 H, *J* = 7.8 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 43.5, 55.0, 60.7 (s), 112.7, 116.7 (s), 127.0, 127.1, 127.7, 128.7, 129.0, 129.7, 132.2, 136.4, 138.5 (s), 142.5 (s), 146.0 (s), 158.0 (s), 159.4 (s), 163.5 (s).

2-[1,1-Difenil-2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona 412d.

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (2:3, v/v).

Rendimiento: 42%.

Análisis elemental para C₃₀H₂₅NO₄ (463.53)

Calculado (%): C, 77.73; H, 5.44; N, 3.02.

Encontrado (%): C, 77.55; H, 5.29; N, 3.24.

IR (Nújol) ν: 1759 (vs), 1636 (s), 1608 (s), 1516 (vs), 1496 (m), 1445 (s), 1421 (w), 1263 (s), 1283 (m), 1159 (m), 1140 (m), 1029 (m), 1005 (w), 777 (w), 701 (w) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.46 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 3.92 (s, 2 H), 6.06 (s, 1 H), 6.51-6.56 (m, 2 H), 7.25-7.32 (m, 10 H), 7.49 (t, 1 H, *J* = 7.7 Hz), 7.76 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 7.79 (td, 1 H, *J* = 8.0, 1.3 Hz), 8.14 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 43.9, 55.3, 55.7, 60.7 (s), 110.2, 114.5, 116.8 (s), 123.4, 127.1, 127.9, 128.4, 128.6, 129.5 (s), 129.8, 136.5, 142.6 (s), 146.2 (s), 147.4 (s), 147.6 (s), 159.6 (s), 163.5 (s).

EM m/e (%): 90 (9), 107 (6), 146 (6), 151 (100), 152 (12), 165 (14), 167 (4), 312 (5), 463 (M⁺, 3).

6-Cloro-2-[1,1-difenil-2-(4-metilfenil)etil]-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona 412e.

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (9:1, v/v).

Rendimiento: 50%.

Análisis elemental para C₂₈H₂₂ClNO₂ (451.94)

Calculado (%): C, 77.07; H, 4.91; N, 3.10.

Encontrado (%): C, 76.94; H, 4.78; N, 3.04.

IR (Nújol) ν: 1772 (vs), 1628 (s), 1603 (m), 1514 (m), 1495 (m), 1472 (vs), 1312 (m), 1249 (w), 1156 (w), 1047 (w), 1033 (w), 875 (w), 838 (m), 771 (m), 716 (m), 702 (s) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2.19 (s, 3 H), 3.91 (s, 2 H), 6.59 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz), 6.79 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz), 7.22-7.28 (m, 10 H), 7.60 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz), 7.71 (dd, 1 H, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 8.08 (d, 1 H, *J* = 2.4 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 21.0, 44.0, 60.7 (s), 117.9 (s), 127.2, 127.8, 127.9, 128.2, 128.8, 129.7, 131.2, 133.8 (s), 134.2 (s), 135.9 (s), 136.7, 142.3 (s), 144.6 (s), 158.5 (s), 163.9 (s).

EM m/e (%): 77 (24), 105 (10), 149 (25), 165 (39), 167 (33), 318 (26), 346 (28), 451 (M⁺, 13), 453 (M⁺ + 2, 4).

6-Cloro-2-[1,1-difenil-2-(4-metoxifenil)etil]-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona 412f.

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (9:1, v/v).

Rendimiento: 40%.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 3.70 (s, 3 H), 3.93 (s, 2 H), 6.54-6.58 (m, 2 H), 6.63-6.67 (m, 2 H), 7.26-7.33 (m, 10 H), 7.64 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz), 7.74 (dd, 1 H, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 8.11 (d, 1 H, *J* = 2.4 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 43.5, 55.1, 60.8 (s), 112.8, 117.9 (s), 127.2, 127.9, 128.8, 129.0, 129.7, 132.2, 134.3 (s), 136.7, 138.3 (s), 142.3 (s), 144.6 (s), 158.1 (s), 158.5 (s), 163.9 (s).

6-Cloro-2-[1,1-difenil-2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona 412g.

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (9:1, v/v).

Rendimiento: 43%.

Análisis elemental para C₃₀H₂₄ClNO₄ (497.97)

Calculado (%): C, 72.36; H, 4.86; N, 2.81.

Encontrado (%): C, 72.21; H, 4.69; N, 2.77.

IR (Nújol) ν: 1765 (vs), 1640 (s), 1608 (m), 1520 (s), 1424 (m), 1314 (m), 1264 (s), 1238 (s), 1143 (s), 1027 (s), 1019 (s), 877 (w), 857 (w), 812 (w), 768 (w), 708 (w) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 3.45 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 3.90 (s, 2 H), 6.00 (d, 1 H, *J* = 1.7 Hz), 6.51 (dd, 1 H, *J* = 8.3, 1.7 Hz), 6.55 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz), 7.23-7.32 (m, 10 H), 7.60 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz), 7.72 (dd, 1 H, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 8.09 (d, 1 H, *J* = 2.4 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 43.8, 55.3, 55.7, 60.7 (s), 110.2, 114.5, 117.9 (s), 123.3, 127.2, 127.8, 127.9, 128.6, 129.3 (s), 129.8, 134.3 (s), 136.7, 142.3 (s), 144.6 (s), 147.5 (s), 147.6 (s), 158.5 (s), 163.9 (s).

EM m/e (%): 107 (10), 124 (7), 151 (100), 152 (21), 165 (23), 166 (7), 167 (9), 180 (7), 347 (5), 497 (M⁺, 4), 499 (M⁺ + 2, 2).

6-Cloro-2-[1,1-difenil-2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona 412h.

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (7:3, v/v).

Rendimiento: 40%.

Análisis elemental para C₃₀H₂₄ClNO₄ (497.97)

Calculado (%): C, 72.36; H, 4.86; N, 2.81.

Encontrado (%): C, 72.09; H, 4.71; N, 2.68.

IR (Nújol) ν: 1764 (vs), 1628 (s), 1599 (vs), 1471 (vs), 1380 (w), 1314 (m), 1206 (s), 1153 (vs), 1068 (m), 838 (m), 776 (w), 705 (m) cm⁻¹.

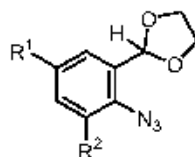
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.48 (s, 6 H), 3.90 (s, 2 H), 5.91 (d, 2 H, *J* = 2.3 Hz), 6.18 (t, 1 H, *J* = 2.3 Hz), 7.24-7.34 (m, 10 H), 7.62 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz), 7.73 (dd, 1 H, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 8.09 (d, 1 H, *J* = 2.4 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 44.5, 55.0, 60.7 (s), 99.3, 109.1, 117.9 (s), 127.3, 127.8, 127.9, 128.7, 129.7, 134.3 (s), 136.8, 139.1 (s), 142.3 (s), 144.6 (s), 158.5 (s), 159.7 (s), 163.8 (s).

EM m/e (%): 77 (42), 78 (26), 91 (34), 124 (28), 151 (100), 152 (29), 165 (65), 167 (43), 180 (26), 227 (23), 318 (70), 346 (50), 497 (M⁺, 13), 499 (M⁺ + 2, 4).

5.3.6. Preparación de 4,4-etilenodioxo-3,4-dihidroquinoleínas.

Preparación de 2-azidobenzaldehído etilen acetales 423.



A una disolución del correspondiente 2-azidobenzaldehído **419** (15 mmol) en benceno (75 ml) se adiciona etilenglicol (1.12 g, 18 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (100 mg). La mezcla se calienta a temperatura de reflujo con eliminación azeotrópica de agua, usando un Dean-Stark, durante 3 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente, se adiciona éter etílico (50 ml), y se lava con disolución saturada de hidrogeno carbonato de sodio (3 x 50 ml) y disolución saturada de cloruro de sodio (3 x 50 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se separa por filtración. Del filtrado se elimina el disolvente a presión reducida y el material resultante se cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexanos/éter etílico (4:1, v/v) como eluyente.

2-Azidobenzaldehído etilen acetal **423a**.

Rendimiento: 91%.

Aceite incoloro.

Análisis elemental para C₉H₉N₃O₂ (191.19)

Calculado (%): C, 56.54; H, 4.74; N, 21.98.

Encontrado (%): C, 56.57; H, 4.59; N, 22.01.

IR (neto) ν : 2133 (vs), 1593 (s), 1490 (s), 1455 (s), 1398 (s), 1299 (vs), 1210 (m), 1116 (vs), 1073 (vs), 974 (s), 945 (s), 760 (vs), 685 (m) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 4.00-4.07 (m, 2 H), 4.09-4.17 (m, 2 H), 6.02 (s, 1 H), 7.14-7.19 (m, 2 H), 7.37-7.41 (m, 1 H), 7.57-7.59 (m, 1 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ : 65.5, 99.4, 118.3, 124.8, 127.4, 128.7 (s), 130.5, 138.4 (s).

EM m/e (%): 63 (35), 64 (45), 73 (33), 77 (21), 78 (27), 79 (41), 91 (73), 92 (69), 104 (29), 105 (30), 106 (23), 119 (100), 120 (18), 133 (37), 134 (34), 163 (10), 191 (M⁺, 10).

2-Azido-5-metilbenzaldehído etilen acetal **423b**.

Rendimiento: 90%.

Aceite incoloro.

Análisis elemental para C₁₀H₁₁N₃O₂ (205.22)

Calculado (%): C, 58.53; H, 5.40; N, 20.48.

Encontrado (%): C, 58.34; H, 5.31; N, 20.29.

IR (neto) ν : 2134 (vs), 1594 (m), 1497 (vs), 1400 (s), 1303 (vs), 1174 (s), 1123 (vs), 1075 (vs), 967 (s), 948 (s), 892 (w), 816 (m) cm⁻¹.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.33 (s, 3 H), 3.97-4.08 (m, 2 H), 4.08-4.18 (m, 2 H), 5.98 (s, 1 H), 7.06 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz), 7.17-7.21 (m, 1 H), 7.38-7.39 (m, 1 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 20.9, 65.4, 99.4, 118.2, 127.8, 128.3 (s), 131.1, 134.6 (s), 135.7 (s).

EM m/e (%): 51 (18), 65 (13), 77 (29), 78 (28), 91 (16), 104 (73), 105 (27), 106 (30), 118 (36), 119 (28), 120 (16), 133 (100), 134 (19), 147 (47), 148 (34), 177 (18), 205 (M^+ , 12).

2-Azido-5-clorobenzaldehído etilen acetal 423c.

Rendimiento: 92%.

Punto de fusión: 55-57°C. Prismas incoloros (*n*-pentano).

Análisis elemental para $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_2$ (225.63)

Calculado (%): C, 47.91; H, 3.57; N, 18.62.

Encontrado (%): C, 47.78; H, 3.39; N, 18.45.

IR (Nújol) ν : 2135 (vs), 2098 (vs), 1585 (m), 1485 (vs), 1301 (vs), 1203 (m), 1106 (vs), 1070 (vs), 1029 (m), 974 (s), 945 (s), 892 (m), 817 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.97-4.05 (m, 2 H), 4.07-4.14 (m, 2 H), 5.96 (s, 1 H), 7.08 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz), 7.33 (dd, 1 H, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 7.54 (d, 1 H, $J = 2.5$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 65.5, 98.9, 119.7, 127.8, 130.3, 130.5 (s), 130.9 (s), 137.2 (s).

EM m/e (%): 73 (44), 90 (39), 99 (13), 102 (17), 112 (15), 113 (16), 125 (72), 126 (45), 127 (35), 138 (33), 139 (29), 140 (22), 153 (100), 155 (33), 225 (M^+ , 5), 227 ($\text{M}^+ + 2$, 2).

2-Azido-3-metilbenzaldehído etilen acetal 423d.

Rendimiento: 81%.

Aceite incoloro.

Análisis elemental para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ (205.22)

Calculado (%): C, 58.53; H, 5.40; N, 20.48.

Encontrado (%): C, 58.38; H, 5.29; N, 20.24.

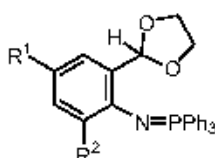
IR (neto) ν : 2107 (vs), 1595 (w), 1471 (s), 1444 (m), 1390 (m), 1296 (s), 1111 (vs), 1023 (m), 969 (m), 953 (m), 788 (m) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.41 (s, 3 H), 4.01-4.09 (m, 2 H), 4.09-4.17 (m, 2 H), 6.10 (s, 1 H), 7.12 (t, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 7.17-7.19 (m, 1 H), 7.41-7.43 (m, 1 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 18.0, 65.4, 100.6, 125.0, 125.9, 131.5 (s), 132.2, 132.9 (s), 136.8 (s).

EM m/e (%): 77 (32), 91 (20), 93 (28), 104 (100), 105 (79), 118 (26), 119 (26), 132 (41), 133 (21), 147 (44), 148 (25), 205 (M^+ , 7).

Preparación de 2-(trifenilfosforanilidenamino)benzaldehído etilen acetales 424.



A una disolución del correspondiente 2-azidobenzaldehído etilen acetal **423** (4 mmol) en éter etílico anhidro (40 ml) se adiciona trifenilfosfina (1.05 g, 4 mmol) en pequeñas porciones, mientras la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. La agitación a temperatura ambiente se continúa durante 16 horas. Transcurrido este tiempo el precipitado formado se separa por filtración y se seca a vacío.

Estos compuestos se emplearon en la siguiente etapa de reacción sin purificación posterior.

Para la obtención de muestras analíticas los 2-(trifenilfosforanilidenamino)benzaldehído etilen acetales **424** se recrystalizaron de éter etílico.

2-(Trifenilfosforanilidenamino)benzaldehído etilen acetal 424a.

Rendimiento: 98%.

Punto de fusión: 182-184°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para $C_{27}H_{24}NO_2P$ (425.47)

Calculado (%): C, 76.22; H, 5.69; N, 3.29.

Encontrado (%): C, 76.01; H, 5.58; N, 3.45.

IR (Nújol) ν : 1595 (s), 1456 (vs), 1439 (vs), 1341 (vs), 1112 (vs), 1061 (vs), 1028 (m), 964 (m), 944 (m), 763 (s), 747 (m), 721 (vs), 701 (vs) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 3.97-4.05 (m, 2 H), 4.10-4.18 (m, 2 H), 6.41 (dt, 1 H, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 6.63-6.67 (m, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 6.80-6.85 (m, 1 H), 7.38-7.50 (m, 10 H), 7.73-7.79 (m, 6 H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 65.2, 101.6, 117.3, 121.6 (d, $J = 9.7$ Hz), 126.5 (d, $J = 1.9$ Hz), 128.5 (d, $J = 12.0$ Hz), 128.9, 131.1 (d, $J = 20.2$ Hz) (s), 131.6 (d, $J = 2.7$ Hz), 131.9 (d, $J = 100.0$ Hz) (s), 132.7 (d, $J = 9.6$ Hz), 150.0 (s).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$, H_3PO_4 , 121.4 Hz) δ : 1.4.

EM m/e (%): 77 (9), 78 (6), 107 (9), 108 (11), 119 (7), 152 (13), 167 (7), 183 (65), 198 (29), 262 (11), 274 (5), 350 (9), 352 (100), 353 (33), 381 (6), 382 (6), 425 (M^+ , 5).

5-Metil-2-(trifenilfosforanilidenamino)benzaldehído etilen acetal 424b.

Rendimiento: 90%.

Punto de fusión: 176-177°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para $C_{28}H_{26}NO_2P$ (439.49)

Calculado (%): C, 76.52; H, 5.96; N, 3.19.

Encontrado (%): C, 76.41; H, 5.78; N, 3.25.

IR (Nújol) ν : 1613 (s), 1493 (vs), 1437 (vs), 1368 (vs), 1312 (m), 1280 (m), 1164 (s), 1113 (vs), 1071 (vs), 967 (s), 895 (m), 826 (m), 759 (m), 724 (vs), 701 (s) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 2.18 (s, 3 H), 3.98-4.08 (m, 2 H), 4.12-4.22 (m, 2 H), 6.34 (dd, 1 H, $J = 8.0, 1.3$ Hz), 6.64-6.67 (m, 2 H), 7.27 (t, 1 H, $J = 2.3$ Hz), 7.37-7.48 (m, 9 H), 7.72-7.79 (m, 6 H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 20.7, 65.1, 101.4, 121.4 (d, $J = 9.7$ Hz), 126.3 (s), 126.9 (d, $J = 1.7$ Hz), 128.5 (d, $J = 12.0$ Hz), 129.7, 130.3 (d, $J = 20.4$ Hz) (s), 131.5 (d, $J = 2.8$ Hz), 131.7 (d, $J = 99.6$ Hz) (s), 132.6 (d, $J = 9.6$ Hz), 147.3 (s).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$, H_3PO_4 , 121.4 Hz) δ : 1.2.

EM m/e (%): 77 (9), 108 (8), 152 (8), 167 (6), 183 (45), 212 (16), 262 (9), 364 (7), 366 (100), 367 (28), 396 (6), 439 (M^+ , 7).

5-Cloro-2-(trifenilfosforanilidenamino)benzaldehído etilen acetal 424c.

Rendimiento: 92%.

Punto de fusión: 162-163°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para $C_{27}H_{23}ClNO_2P$ (459.91)

Calculado (%): C, 70.51; H, 5.04; N, 3.05.

Encontrado (%): C, 70.33; H, 5.08; N, 2.88.

IR (Nújol) ν : 1589 (s), 1435 (vs), 1415 (vs), 1329 (vs), 1258 (m), 1185 (m), 1106 (vs), 1064 (vs), 1023 (s), 964 (s), 883 (m), 816 (m), 780 (w), 747 (m), 721 (s), 696 (vs) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 3.99-4.07 (m, 2 H), 4.11-4.19 (m, 2 H), 6.32 (dd, 1 H, $J = 8.5, 1.4$ Hz), 6.61 (s, 1 H), 6.77 (dd, 1 H, $J = 8.5, 2.8$ Hz), 7.39-7.45 (m, 7 H), 7.47-7.52 (m, 3 H), 7.70-7.77 (m, 6 H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 65.2, 100.9, 121.9 (s), 122.3 (d, $J = 9.9$ Hz), 126.5 (d, $J = 1.5$ Hz), 128.6 (d, $J = 12.0$ Hz), 131.1 (d, $J = 100.2$ Hz) (s), 131.8 (d, $J = 2.8$ Hz), 132.3 (s), 132.6 (d, $J = 9.7$ Hz), 148.8 (s).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$, H_3PO_4 , 121.4 Hz) δ : 2.7.

EM m/e (%): 77 (17), 107 (13), 108 (19), 152 (18), 183 (87), 185 (13), 232 (16), 262 (17), 386 (100), 387 (22), 388 (32), 459 (M^+ , 5), 461 ($M^+ + 2$, 2).

3-Metil-2-(trifenilfosforanilidenamino)benzaldehído etilen acetal 424d.

Rendimiento: 85%.

Punto de fusión: 143-144°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para $C_{28}H_{26}NO_2P$ (439.49)

Calculado (%): C, 76.52; H, 5.96; N, 3.19.

Encontrado (%): C, 76.31; H, 5.78; N, 3.05.

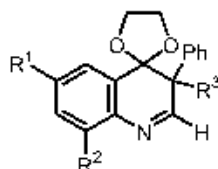
IR (Nújol) ν : 1597 (m), 1436 (vs), 1342 (s), 1279 (m), 1111 (vs), 1088 (vs), 947 (m), 911 (w), 814 (w), 781 (m), 758 (m), 716 (vs), 695 (vs) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 1.92 (s, 3 H), 3.37-3.44 (m, 2 H), 3.82-3.91 (m, 2 H), 5.90 (s, 1 H), 6.73 (td, 1 H, $J = 7.5, 2.4$ Hz), 6.96-6.99 (m, 1 H), 7.30-7.32 (m, 1 H), 7.36-7.41 (m, 6 H), 7.45-7.50 (m, 3 H), 7.59-7.65 (m, 6 H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 20.8, 64.6, 101.4, 119.0 (d, $J = 3.3$ Hz), 123.5 (d, $J = 2.7$ Hz), 128.3 (d, $J = 11.9$ Hz), 130.7 (d, $J = 2.7$ Hz), 131.2 (d, $J = 2.7$ Hz), 131.5 (d, $J = 7.4$ Hz) (s), 132.4 (d, $J = 9.6$ Hz), 132.7 (d, $J = 101.9$ Hz) (s), 133.7 (d, $J = 6.1$ Hz) (s), 147.6 (s).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$, H_3PO_4 , 121.4 Hz) δ : 2.9.

EM m/e (%): 77 (14), 78 (11), 104 (13), 105 (17), 108 (21), 133 (8), 152 (14), 177 (8), 183 (90), 210 (9), 212 (16), 262 (17), 364 (7), 366 (100), 367 (27), 395 (5), 439 (M^+ , 5).

Preparación de 4,4-etilenodioxo-3,4-dihidroquinoleínas 426.

A una disolución del correspondiente 2-(trifenilfosforanilidenamino)benzaldehído etilen acetal **424** (1 mmol) en tolueno anhidro (15 ml) se adiciona una disolución de fenilmetilcetena (0.13 g, 1 mmol) o difenilcetena (0.19 g, 1 mmol) también en tolueno anhidro (5 ml). La mezcla de reacción se agita inicialmente a temperatura ambiente durante 10 minutos, y después se calienta a temperatura de reflujo 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se elimina bajo presión reducida, y el residuo se cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexanos/éter etílico (1:1, v/v) como eluyente.

4,4-Etilenodioxo-3,3-difenil-3,4-dihidroquinoleína 426a.

Rendimiento: 70%.

Punto de fusión: 184-185°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para C₂₈H₁₉NO₂ (341.41)

Calculado (%): C, 80.92; H, 5.61; N, 4.10.

Encontrado (%): C, 80.78; H, 5.39; N, 4.22.

IR (Nújol) ν : 1619 (m), 1597 (m), 1496 (s), 1278 (w), 1250 (s), 1159 (s), 1093 (m), 1066 (s), 1036 (s), 1000 (m), 949 (s), 897 (w), 768 (vs), 708 (vs) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3.15 (t, 2 H, $J = 6.9$ Hz), 3.85 (t, 2 H, $J = 6.9$ Hz), 7.19-7.23 (m, 6 H), 7.31-7.36 (m, 7 H), 7.56-7.58 (m, 1 H), 8.61 (s, 1 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ : 59.0 (s), 65.7, 107.9 (s), 122.6, 127.2, 127.7, 127.8, 128.4, 129.5, 130.4, 131.1 (s), 140.4 (s), 142.6 (s), 167.5.

EM m/e (%): 77 (18), 102 (9), 130 (8), 139 (10), 152 (13), 165 (100), 166 (18), 178 (12), 190 (12), 267 (21), 268 (47), 269 (39), 295 (15), 296 (15), 313 (37), 341 (M⁺, 77).

4,4-Etilenodioxo-3-fenil-3-metil-3,4-dihidroquinoleína 426b.

Rendimiento: 58%.

Punto de fusión: 120-121°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para C₁₈H₁₇NO₂ (279.34)

Calculado (%): C, 77.40; H, 6.13; N, 5.01.

Encontrado (%): C, 77.20; H, 5.97; N, 4.88.

IR (Nújol) ν : 1623 (vs), 1601 (s), 1496 (s), 1279 (s), 1226 (vs), 1145 (vs), 1084 (vs), 1036 (s), 1009 (s), 965 (s), 938 (vs), 902 (m), 853 (w), 824 (w), 768 (vs), 751 (s), 707 (vs) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.53 (s, 3 H), 3.15 (dt, 1 H, $J = 7.7, 6.2$ Hz), 3.50 (dt, 1 H, $J = 7.4, 6.3$ Hz), 3.73 (dt, 1 H, $J = 7.7, 6.2$ Hz), 3.97 (dt, 1 H, $J = 7.4, 6.3$ Hz), 7.25-7.42 (m, 6 H), 7.46-7.50 (m, 3 H), 8.15 (s, 1 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 17.5, 50.4 (s), 65.0, 66.7, 108.6 (s), 123.5, 127.5, 127.6, 128.0, 128.2, 129.2, 129.4 (s), 129.7, 138.8 (s), 142.7 (s), 170.2.

EM m/e (%): 77 (23), 91 (7), 102 (12), 103 (22), 104 (13), 115 (11), 117 (13), 130 (23), 165 (8), 178 (9), 192 (11), 206 (87), 207 (27), 234 (10), 250 (20), 251 (22), 279 (M^+ , 100).

4,4-Etilenodioxo-3,3-difenil-6-metil-3,4-dihidroquinoleína 426c.

Rendimiento: 68%.

Punto de fusión: 180-181°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (355.44)

Calculado (%): C, 81.10; H, 5.96; N, 3.94.

Encontrado (%): C, 80.93; H, 5.79; N, 3.85.

IR (Nújol) ν : 1621 (s), 1599 (s), 1287 (s), 1263 (s), 1201 (s), 1173 (vs), 1093 (s), 1067 (vs), 1038 (s), 1004 (s), 948 (s), 896 (w), 848 (m), 822 (m), 764 (vs), 703 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.42 (s, 3 H), 3.12 (t, 2 H, $J = 6.7$ Hz), 3.84 (t, 2 H, $J = 6.7$ Hz), 7.12 (dd, 1 H, $J = 7.9, 1.3$ Hz), 7.19-7.22 (m, 7 H), 7.31-7.36 (m, 5 H), 8.53 (s, 1 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 21.7, 59.1 (s), 65.7, 108.1 (s), 123.2, 127.1, 127.7, 127.8, 130.0, 130.4, 130.8 (s), 138.4 (s), 140.4 (s), 140.6 (s), 166.3.

EM m/e (%): 77 (8), 90 (8), 133 (5), 152 (8), 165 (61), 178 (14), 267 (17), 268 (13), 282 (36), 283 (36), 309 (17), 310 (16), 327 (38), 355 (M^+ , 100).

6-Cloro-4,4-etilenodioxo-3,3-difenil-3,4-dihidroquinoleína 426d.

Rendimiento: 68%.

Punto de fusión: 197-198°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$ (375.85)

Calculado (%): C, 73.50; H, 4.83; N, 3.73.

Encontrado (%): C, 73.29; H, 4.73; N, 3.69.

IR (Nújol) ν : 1617 (s), 1414 (s), 1252 (vs), 1192 (s), 1157 (vs), 1101 (vs), 1086 (s), 1066 (vs), 1041 (vs), 1003 (s), 952 (vs), 898 (s), 827 (s), 769 (vs), 713 (vs), 641 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.14 (t, 2 H, $J = 6.9$ Hz), 3.84 (t, 2 H, $J = 6.9$ Hz), 7.21-7.27 (m, 8 H), 7.28-7.34 (m, 4 H), 7.54 (d, 1 H, $J = 2.2$ Hz), 8.60 (s, 1 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 58.8 (s), 65.8, 107.6 (s), 123.0, 127.4, 127.8, 129.2, 129.5, 130.3, 132.8 (s), 133.6 (s), 140.0 (s), 141.2 (s), 168.0.

EM m/e (%): 77 (12), 152 (14), 165 (100), 166 (23), 178 (12), 190 (13), 267 (30), 268 (23), 302 (22), 303 (30), 304 (12), 329 (16), 330 (11), 347 (33), 375 (M^+ , 74), 377 ($\text{M}^+ + 2$, 26).

4,4-Etilenodioxo-3,3-difenil-8-metil-3,4-dihidroquinoleína 426e.

Rendimiento: 67%.

Punto de fusión: 199-200°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (355.44)

Calculado (%): C, 81.10; H, 5.96; N, 3.94.

Encontrado (%): C, 80.91; H, 5.79; N, 3.77.

IR (Nújol) ν : 1598 (m), 1582 (m), 1498 (s), 1278 (s), 1171 (vs), 1121 (m), 1057 (vs), 1037 (s), 1023 (s), 957 (s), 849 (m), 795 (s), 763 (vs), 705 (vs) cm^{-1} .

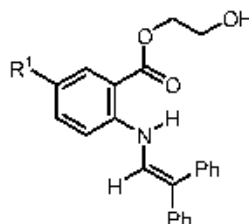
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.38 (s, 3 H), 3.13 (t, 2 H, $J = 6.7$ Hz), 3.82 (t, 2 H, $J = 6.7$ Hz), 7.14-7.23 (m, 8 H), 7.32-7.36 (m, 4 H), 7.40 (dd, 1 H, $J = 7.2, 1.8$ Hz), 8.64 (s, 1 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 17.6, 58.5 (s), 65.7, 108.3 (s), 120.3, 127.1, 127.7, 127.9, 130.4, 130.9 (s), 131.4, 136.0 (s), 140.6 (s), 140.7 (s), 166.0.

EM m/e (%): 77 (10), 89 (10), 91 (6), 144 (8), 152 (11), 165 (59), 167 (14), 178 (13), 188 (12), 204 (20), 206 (12), 280 (10), 282 (38), 283 (24), 327 (30), 355 (M^+ , 100).

Hidrólisis de 4,4-etilenodioxo-3,4-dihidroquinoleínas 426.

A una disolución de la 4,4-etilenodioxo-3,4-dihidroquinoleína **426** (1 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se adiciona ácido clorhídrico al 5% (5 ml), y la mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el tetrahidrofurano se elimina bajo presión reducida, y al residuo acuoso restante se adiciona una disolución saturada de hidrógeno carbonato de sodio (20 ml). La suspensión que resulta se extrae con diclorometano (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos se unen, se lavan con una disolución saturada de cloruro de sodio (50 ml) y se secan sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se separa por filtración y del filtrado se elimina el disolvente bajo presión reducida. El material que resulta se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando hexanos/éter etílico (3:7, v/v) como eluyente.



2-(2,2-Difenilvinilamino)benzoato de 2-hidroxi-etilo 429a.

Rendimiento: 67%.

Punto de fusión: 120-121°C. Agujas amarillas (éter etílico/*n*-pentano).

Análisis elemental para $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (359.42)

Calculado (%): C, 76.86; H, 5.89; N, 3.90.

Encontrado (%): C, 76.77; H, 5.74; N, 3.81.

IR (Nújol) ν : 3302 (s), 1684 (s), 1639 (vs), 1580 (vs), 1514 (vs), 1315 (s), 1262 (s), 1239 (vs), 1167 (m), 1135 (s), 1067 (s), 866 (w), 762 (s), 752 (s), 697 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.10 (s ancho, 1 H), 3.78-3.80 (m, 2 H), 4.27-4.29 (m, 2 H), 6.74 (td, 1 H, $J = 8.0, 0.9$ Hz), 7.12-7.19 (m, 3 H), 7.22-7.27 (m, 4 H), 7.33-7.39 (m, 3 H), 7.40-7.46 (m, 3 H), 7.92 (dd, 1 H, $J = 8.0, 1.7$ Hz), 9.75 (d, 1 H, $J = 11.4$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 61.6, 66.6, 111.8 (s), 112.6, 117.7, 121.5 (s), 123.4, 126.0, 126.8, 127.4, 128.4, 129.1, 130.4, 132.0, 134.9, 138.4 (s), 141.8 (s), 145.8 (s), 168.1 (s).

EM m/e (%): 77 (14), 152 (16), 165 (93), 166 (17), 167 (18), 178 (10), 220 (18), 267 (27), 268 (52), 269 (23), 280 (26), 296 (80), 297 (30), 359 (M^+ , 100).

5-Cloro-2-(2,2-difenilvinilamino)benzoato de 2-hidroxietilo 429b.

Rendimiento: 77%.

Punto de fusión: 141-142°C. Agujas amarillas (éter etílico).

Análisis elemental para $C_{23}H_{20}ClNO_3$ (393.87)

Calculado (%): C, 70.14; H, 5.12; N, 3.56.

Encontrado (%): C, 69.97; H, 5.07; N, 3.38.

IR (Nújol) ν : 3297 (s), 3192 (m), 1702 (s), 1638 (vs), 1578 (m), 1512 (s), 1312 (s), 1231 (vs), 1133 (s), 1072 (s), 876 (w), 809 (w) cm^{-1} .

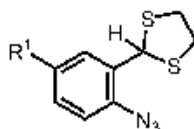
RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 2.00 (t, 1 H, $J = 5.6$ Hz), 3.79-3.83 (m, 2 H), 4.27-4.29 (m, 2 H), 7.05 (s, 1 H), 7.08 (d, 1 H, $J = 1.7$ Hz), 7.17-7.29 (m, 5 H), 7.33-7.38 (m, 4 H), 7.42-7.47 (m, 2 H), 7.87 (d, 1 H, $J = 2.6$ Hz), 9.78 (d, 1 H, $J = 11.4$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 61.3, 66.8, 112.3 (s), 113.9, 122.1 (s), 122.3 (s), 122.7, 126.2, 126.8, 127.5, 128.4, 129.1, 130.2, 131.2, 134.8, 138.0 (s), 141.5 (s), 144.3 (s), 167.1 (s).

EM m/e (%): 77 (10), 152 (14), 165 (100), 166 (23), 167 (21), 178 (11), 190 (11), 302 (27), 304 (12), 314 (27), 330 (62), 331 (24), 332 (27), 393 (M^+ , 93), 395 ($M^+ + 2$, 32).

5.3.7. Preparación de 4,4-etilenoditio-3,4-dihidroquinoleínas.

Preparación de 2-azidobenzaldehído etilen ditiacetales 430.



A una disolución del correspondiente 2-azidobenzaldehído **419** (10 mmol) en diclorometano anhidro (40 ml) se adiciona 1,2-etanoditio (1.41 g, 15 mmol). Seguidamente, y bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona trifluoruro de boro dietileterato (0.25 ml), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación se añade una disolución de hidróxido de sodio al 5% (50 ml). La fase orgánica se separa, se lava con agua (2 x 40 ml) y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se separa por filtración y el disolvente se elimina bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando hexanos/éter etílico (9:1, v/v) como eluyente.

2-Azidobenzaldehído etilen ditiacetal 430a.

Rendimiento: 84%.

Punto de fusión: 82-83°C. Prismas incoloros (*n*-pentano).

Análisis elemental para $C_9H_9N_3S_2$ (223.32)

Calculado (%): C, 48.40; H, 4.06; N, 18.82.

Encontrado (%): C, 48.21; H, 3.88; N, 18.80.

IR (Nújol) ν : 2141 (vs), 1574 (s), 1295 (vs), 1083 (m), 1041 (w), 944 (w), 850 (m), 755 (vs), 698 (m) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.29-3.37 (m, 2 H), 3.40-3.47 (m, 2 H), 5.92 (s, 1 H), 7.10-7.15 (m, 2 H), 7.29 (td, 1 H, $J = 7.7, 1.6$ Hz), 7.77 (dd, 1 H, $J = 7.7, 1.6$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 39.8, 49.8, 118.0, 125.0, 129.0, 132.1 (s), 137.6 (s).

EM m/e (%): 77 (7), 91 (29), 103 (7), 108 (22), 123 (23), 135 (93), 136 (15), 167 (100), 195 (10), 223 (M^+ , 6).

2-Azido-5-clorobenzaldehído etilen ditiacetato 430b.

Rendimiento: 86%.

Punto de fusión: 76°C. Prismas incoloros (*n*-pentano).

Análisis elemental para $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClN}_3\text{S}_2$ (257.77)

Calculado (%): C, 41.94; H, 3.13; N, 16.30.

Encontrado (%): C, 41.77; H, 3.08; N, 16.44.

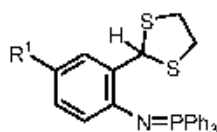
IR (Nújol) ν : 2131 (vs), 2082 (vs), 1290 (vs), 1230 (w), 1181 (m), 1153 (w), 1117 (s), 902 (w), 817 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.29-3.36 (m, 2 H), 3.39-3.46 (m, 2 H), 5.83 (s, 1 H), 7.03 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz), 7.24 (dd, 1 H, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 7.74 (d, 1 H, $J = 2.5$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 39.8, 49.3, 119.3, 128.9, 129.1, 130.4 (s), 134.4 (s), 136.2 (s).

EM m/e (%): 90 (10), 102 (8), 107 (8), 125 (12), 134 (9), 142 (14), 166 (51), 169 (100), 170 (11), 171 (36), 201 (73), 203 (32), 257 (M^+ , 7), 259 ($\text{M}^+ + 2, 2$).

Preparación de 2-(trifenilfosforanilidenamino)benzaldehído etilen ditiacetatoles 431.



A una disolución del correspondiente 2-azidobenzaldehído etilen ditiacetato **430** (4 mmol) en éter etílico anhidro (40 ml) se adiciona trifenílfosfina (1.05 g, 4 mmol) en pequeñas porciones, mientras la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. La agitación a temperatura ambiente se continúa durante 16 horas. Transcurrido este tiempo el precipitado formado se separa por filtración y se seca a vacío.

Estos compuestos se emplearon en la siguiente etapa de reacción sin purificación posterior.

2-(Trifenilfosforanilidenamino)benzaldehído etilen ditiacetato 431a.

Rendimiento: 93%.

Análisis elemental para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{NPS}_2$ (457.60)

Calculado (%): C, 70.87; H, 5.29; N, 3.06.

Encontrado (%): C, 70.73; H, 5.38; N, 3.05.

IR (Nújol) ν : 1588 (s), 1444 (vs), 1188 (m), 1162 (m), 1109 (vs), 1060 (m), 1031 (m), 1002 (m), 851 (w), 756 (s), 722 (vs), 696 (vs) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.27-3.34 (m, 2 H), 3.35-3.42 (m, 2 H), 6.38 (dt, 1 H, $J = 8.0, 1.1$ Hz), 6.62-6.66 (m, 2 H), 6.76 (td, 1 H, $J = 7.4, 1.7$ Hz), 7.41-7.45 (m, 6 H), 7.47-7.52 (m, 3 H), 7.66 (dt, 1 H, $J = 7.5, 2.1$ Hz), 7.76-7.82 (m, 6 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 39.1, 52.5, 117.0, 120.6 (d, $J = 10.3$ Hz), 126.5 (d, $J = 2.2$ Hz), 127.5, 128.6 (d, $J = 12.2$ Hz), 131.1 (d, $J = 99.8$ Hz) (s), 131.7 (d, $J = 2.8$ Hz), 132.7 (d, $J = 9.7$ Hz), 135.2 (d, $J = 22.1$ Hz) (s), 149.0 (s).

RMN ^{31}P (CDCl_3 , H_3PO_4 , 121.4 Hz) δ : 2.3.

EM m/e (%): 77 (9), 107 (14), 108 (38), 135 (9), 152 (13), 167 (20), 183 (76), 184 (16), 262 (100), 263 (21), 457 (M^+ , 15).

5-Cloro-2-(trifenilfosforanilidenamino)benzaldehído etilen ditioacetal 431b.

Rendimiento: 90%.

Punto de fusión: 176-177°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ClNPS}_2$ (492.04)

Calculado (%): C, 65.91; H, 4.71; N, 2.85.

Encontrado (%): C, 65.73; H, 4.55; N, 2.77.

IR (Nújol) ν : 1582 (m), 1436 (vs), 1408 (m), 1278 (m), 1113 (vs), 1027 (m), 1005 (w), 895 (m), 813 (m), 755 (m), 793 (m), 725 (vs), 697 (s) cm^{-1} .

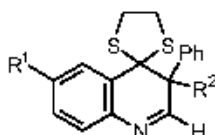
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.27-3.39 (m, 4 H), 6.26 (dd, 1 H, $J = 8.4, 1.2$ Hz), 6.51 (s, 1 H), 6.70 (dd, 1 H, $J = 8.4, 2.7$ Hz), 7.42-7.46 (m, 6 H), 7.49-7.54 (m, 3 H), 7.62 (t, 1 H, $J = 2.7$ Hz), 7.73-7.79 (m, 6 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 39.1, 52.0, 121.2 (d, $J = 10.3$ Hz), 121.7 (s), 126.6 (d, $J = 2.0$ Hz), 127.0, 128.7 (d, $J = 12.1$ Hz), 130.7 (d, $J = 100.1$ Hz) (s), 131.9 (d, $J = 2.8$ Hz), 132.6 (d, $J = 9.8$ Hz), 137.2 (d, $J = 22.2$ Hz) (s), 147.7 (s).

RMN ^{31}P (CDCl_3 , H_3PO_4 , 121.4 Hz) δ : 4.1.

EM m/e (%): 77 (8), 107 (15), 108 (36), 152 (12), 183 (70), 184 (14), 201 (12), 262 (100), 263 (19), 491 (M^+ , 11), 493 ($\text{M}^+ + 2$, 5).

Preparación de 4,4-etilenoditio-3,4-dihidroquinoleinas 434.



A una disolución del correspondiente 2-(trifenilfosforanilidenamino)benzaldehído etilen ditioacetal 431 (1 mmol) en tolueno anhidro (15 ml) se adiciona una disolución de fenilmetilcetena (0.13 g, 1 mmol) o difenilcetena (0.19 g, 1 mmol) también en tolueno anhidro (5 ml). La mezcla de reacción se agita inicialmente a temperatura ambiente durante 10 minutos, y después se calienta a temperatura de reflujo 16

horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se elimina bajo presión reducida, y el residuo se cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexanos/éter etílico (7:3, v/v) como eluyente.

4,4-Etilenoditio-3,3-difenil-3,4-dihidroquinoleína 434a.

Rendimiento: 74%.

Punto de fusión: 229-230°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para $C_{25}H_{19}NS_2$ (373.54)

Calculado (%): C, 73.95; H, 5.13; N, 3.75.

Encontrado (%): C, 73.71; H, 5.02; N, 3.64.

IR (Nújol) ν : 1620 (s), 1591 (m), 1283 (m), 1239 (w), 1196 (w), 1108 (m), 1038 (w), 961 (w), 924 (w), 856 (w), 790 (m), 764 (vs), 729 (vs), 706 (vs) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 1.28-1.34 (m, 1 H), 2.72-2.77 (m, 1 H), 2.96-3.00 (m, 1 H), 3.30-3.36 (m, 1 H), 7.07-7.13 (m, 5 H), 7.23 (dd, 1 H, $J = 7.8, 1.6$ Hz), 7.27 (td, 1 H, $J = 7.2, 1.4$ Hz), 7.28-7.33 (m, 3 H), 7.37 (td, 1 H, $J = 7.5, 1.6$ Hz), 7.60 (d, 2 H, $J = 6.7$ Hz), 8.21 (dd, 1 H, $J = 7.8, 1.4$ Hz), 8.51 (s, 1 H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 38.9, 41.9, 61.4 (s), 74.2 (s), 125.6, 126.5, 127.2, 127.6, 127.9, 128.0, 128.5, 129.1, 129.3, 133.1, 133.4 (s), 140.5 (s), 140.8 (s), 141.4 (s), 165.7.

EM m/e (%): 77 (13), 139 (11), 152 (12), 165 (55), 178 (24), 204 (11), 252 (14), 280 (75), 281 (28), 312 (100), 313 (22), 345 (91), 346 (20), 373 (M^+ , 51).

4,4-Etilenoditio-3-fenil-3-metil-3,4-dihidroquinoleína 434b.

Rendimiento: 52%.

Punto de fusión: 118-119°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para $C_{18}H_{17}NS_2$ (311.47)

Calculado (%): C, 69.41; H, 5.50; N, 4.50.

Encontrado (%): C, 69.22; H, 5.32; N, 4.64.

IR (Nújol) ν : 1626 (vs), 1598 (m), 1275 (m), 1243 (m), 1199 (w), 1163 (w), 1113 (w), 1079 (w), 1027 (m), 961 (m), 901 (w), 765 (vs), 729 (s), 703 (s) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 1.69 (s, 3 H), 2.06 (s ancho, 1 H), 2.93-3.02 (m, 2 H), 3.21-3.27 (m, 1 H), 7.25-7.32 (m, 4 H), 7.34 (dd, 1 H, $J = 7.4, 1.5$ Hz), 7.41 (dd, 1 H, $J = 7.6, 1.5$ Hz), 7.57-7.59 (m, 2 H), 7.90 (dd, 1 H, $J = 7.6, 1.3$ Hz), 8.18 (s, 1 H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 20.2, 40.3, 40.7, 50.8 (s), 76.4 (s), 126.6, 127.4, 127.6, 127.7, 128.7, 128.8, 130.0, 132.4 (s), 139.0 (s), 140.9 (s), 169.6.

EM m/e (%): 77 (17), 103 (13), 115 (13), 146 (12), 165 (15), 204 (25), 217 (64), 218 (38), 219 (16), 250 (100), 251 (17), 283 (98), 284 (16), 311 (M^+ , 34).

6-Cloro-4,4-etilenoditio-3,3-difenil-3,4-dihidroquinoleína 434c.

Rendimiento: 77%.

Punto de fusión: 228-229°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para $C_{25}H_{18}ClNS_2$ (407.99)

Calculado (%): C, 67.71; H, 4.45; N, 3.43.

Encontrado (%): C, 67.55; H, 4.32; N, 3.34.

IR (Nújol) ν : 1624 (s), 1499 (vs), 1282 (m), 1244 (m), 1200 (w), 1176 (m), 1114 (s), 1090 (m), 979 (w), 929 (w), 888 (m), 763 (vs), 705 (vs) cm^{-1} .

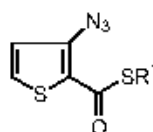
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.29-1.36 (m, 1 H), 2.73-2.78 (m, 1 H), 2.95-3.00 (m, 1 H), 3.31-3.38 (m, 1 H), 7.10-7.19 (m, 6 H), 7.23 (dd, 1 H, $J = 8.3, 2.3$ Hz), 7.28-7.35 (m, 3 H), 7.57 (d, 2 H, $J = 6.7$ Hz), 8.21 (d, 1 H, $J = 2.3$ Hz), 8.49 (s, 1 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 39.0, 42.0, 61.1 (s), 73.7 (s), 125.8, 126.6, 127.4, 127.7, 128.1, 128.5, 129.0, 129.3, 133.0, 134.4 (s), 135.5 (s), 139.1 (s), 140.6 (s), 141.1 (s), 166.0.

EM m/e (%): 77 (13), 139 (15), 165 (67), 167 (20), 178 (21), 278 (18), 280 (24), 314 (62), 316 (24), 346 (100), 348 (37), 379 (85), 381 (36), 407 (M^+ , 55), 409 ($\text{M}^+ + 2$, 24).

5.3.8. Preparación de 5-alquil(aril)tio-6H-tieno[3,2-b]piridin-7-onas.

Preparación de 3-azidotiofeno-2-tiocarboxilatos de S-alquilo y S-arilo 436.



A una suspensión, enfriada a 0°C , del ácido 3-azido-2-tiofenocarboxílico **435** (0.34 g, 2 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) se adiciona dicitclohexilcarbodiimida (0.43 g, 2.1 mmol), produciéndose la disolución del ácido. Seguidamente se añade el tiol correspondiente (2.1 mmol), y la mezcla se agita a 0°C durante 1 hora; y después se deja que alcance temperatura ambiente. Transcurridas 24 horas la dicitclohexilurea precipitada se separa por filtración, y se lava con pequeñas porciones de diclorometano (2 x 2 ml). Del filtrado se elimina el disolvente a presión reducida, y el material resultante se cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando hexanos/éter etílico (7:3, v/v) como eluyente.

3-Azidotiofeno-2-tiocarboxilato de S-(4-metilfenilo) 436a.

Rendimiento: 72%.

Punto de fusión: $105-106^\circ\text{C}$. Prismas amarillos (éter etílico/*n*-hexano).

Análisis elemental para $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}_2$ (275.35)

Calculado (%): C, 52.34; H, 3.29; N, 15.26.

Encontrado (%): C, 52.49; H, 3.11; N, 15.02.

IR (Nújol) ν : 2145 (m), 2109 (vs), 1616 (s), 1526 (s), 1418 (s), 1391 (m), 1280 (m), 1199 (s), 1182 (m), 965 (w), 855 (w), 825 (s), 808 (s), 756 (m) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.38 (s, 3 H), 6.99 (d, 1 H, $J = 4.0$ Hz), 7.24 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz), 7.37 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz), 7.54 (d, 1 H, $J = 4.0$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 21.4, 121.5, 123.6 (s), 126.0 (s), 130.1, 132.3, 135.0, 140.0 (s), 140.2 (s), 181.3 (s).

EM m/e (%): 77 (25), 91 (49), 123 (44), 124 (65), 135 (13), 152 (100), 186 (14), 204 (27), 214 (34), 218 (12), 247 (37), 275 (M^+ , 9).

3-Azidotiofeno-2-tiocarboxilato de *S*-(4-metoxifenilo) 436b.

Rendimiento: 60%.

Punto de fusión: 68-70°C. Prismas amarillos (éter etílico/*n*-hexano).**Análisis elemental** para C₁₂H₉N₃O₂S₂ (291.35)

Calculado (%): C, 49.47; H, 3.11; N, 14.42.

Encontrado (%): C, 49.36; H, 3.10; N, 14.21.

IR (Nújol) ν : 2146 (m), 2107 (vs), 1612 (s), 1588 (s), 1530 (s), 1494 (vs), 1420 (s), 1283 (s), 1249 (vs), 1200 (s), 1174 (vs), 1030 (m), 960 (w), 850 (w), 818 (vs), 755 (s) cm⁻¹.**RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3.83 (s, 3 H), 6.94-6.97 (m, 2 H), 7.00 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz), 7.38-7.41 (m, 2 H), 7.55 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz) δ : 55.4, 114.9, 117.7 (s), 121.5, 126.0 (s), 132.3, 136.7, 140.2 (s), 160.9 (s), 181.8 (s).**EM m/e** (%): 70 (25), 80 (15), 95 (26), 96 (49), 124 (55), 139 (88), 140 (19), 152 (100), 204 (20), 263 (6), 291 (M⁺, 12).**3-Azidotiofeno-2-tiocarboxilato de *S*-(4-metoxibencilo) 436c.**

Rendimiento: 83%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para C₁₃H₁₁N₃O₂S₂ (305.38)

Calculado (%): C, 51.13; H, 3.63; N, 13.76.

Encontrado (%): C, 51.39; H, 3.45; N, 13.59.

IR (neto) ν : 2151 (m), 2116 (vs), 1612 (s), 1516 (vs), 1414 (s), 1393 (m), 1289 (m), 1253 (s), 1025 (s), 1178 (s), 1036 (m), 966 (w), 892 (m), 824 (s), 743 (m) cm⁻¹.**RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3.76 (s, 3 H), 4.23 (s, 2 H), 6.80-6.84 (m, 2 H), 6.93 (dd, 1 H, *J* = 5.3, 1.8 Hz), 7.25-7.29 (m, 2 H), 7.48 (dd, 1 H, *J* = 5.3, 1.8 Hz).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz) δ : 33.2, 55.2, 114.0, 121.3, 126.2 (s), 129.1 (s), 130.2, 131.8, 139.8 (s), 158.8 (s), 182.0 (s).**3-Azidotiofeno-2-tiocarboxilato de *S*-fenetilo 436d.**

Rendimiento: 84%.

Aceite amarillo.

Análisis elemental para C₁₃H₁₁N₃OS₂ (289.38)

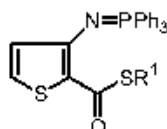
Calculado (%): C, 53.96; H, 3.83; N, 14.52.

Encontrado (%): C, 53.78; H, 3.67; N, 14.33.

IR (neto) ν : 2148 (w), 2110 (vs), 1621 (s), 1530 (s), 1425 (s), 1391 (s), 1290 (m), 1196 (s), 1175 (s), 1074 (w), 1033 (w), 968 (m), 884 (m), 860 (m), 823 (s), 743 (s) cm⁻¹.**RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2.93-2.97 (m, 2 H), 3.25-3.29 (m, 2 H), 6.92 (d, 1 H, *J* = 5.0 Hz), 7.22-7.31 (m, 5 H), 7.50 (d, 1 H, *J* = 5.0 Hz).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz) δ : 30.8, 36.0, 121.4, 126.5 (s), 126.6, 128.6, 128.7, 131.7, 139.7 (s), 140.0 (s), 182.4 (s).

EM m/e (%): 78 (24), 79 (38), 91 (53), 96 (21), 103 (39), 104 (41), 105 (100), 124 (34), 152 (31), 157 (80), 261 (3), 289 (M^+ , 3).

Preparación de 3-(trifenilfosforanilidenamino)tiofeno-2-tiocarboxilatos de S-alquilo y S-arilo 437.



A una disolución del correspondiente 3-azidotiofeno-2-tiocarboxilato **436** (2 mmol) en éter etílico anhidro (20 ml) se adiciona trifenilfosfina (0.53 g, 2 mmol) en pequeñas porciones, mientras la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. La agitación a temperatura ambiente se continúa durante 16 horas. Transcurrido este tiempo el precipitado formado se separa por filtración y se seca a vacío.

Estos compuestos se emplearon en la siguiente etapa de reacción sin purificación posterior.

Para la obtención de muestras analíticas los 3-(trifenilfosforanilidenamino)tiofeno-2-tiocarboxilatos **437** se recrystalizaron de éter etílico.

3-(Trifenilfosforanilidenamino)tiofeno-2-tiocarboxilato de S-(4-metilfenilo) 437a.

Rendimiento: 91%.

Punto de fusión: 140-142°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para $C_{30}H_{24}NOPS_2$ (509.62)

Calculado (%): C, 70.70; H, 4.75; N, 2.75.

Encontrado (%): C, 70.51; H, 4.58; N, 2.57.

IR (Nújol) ν : 1616 (s), 1596 (vs), 1510 (vs), 1438 (s), 1419 (vs), 1395 (s), 1298 (s), 1161 (vs), 1118 (vs), 1074 (s), 911 (s), 842 (m), 806 (s), 753 (s), 722 (vs), 698 (s), 642 (s) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 2.36 (s, 3 H), 6.06 (d, 1 H, $J = 5.4$ Hz), 7.12 (d, 1 H, $J = 5.4$ Hz), 7.20 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz), 7.44-7.50 (m, 8 H), 7.54-7.58 (m, 3 H), 7.82-7.88 (m, 6 H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 21.4, 122.7 (d, $J = 24.9$ Hz) (s), 123.9 (d, $J = 9.4$ Hz), 127.0 (s), 128.9 (d, $J = 12.4$ Hz), 129.5, 129.9 (d, $J = 100.3$ Hz) (s), 131.9, 132.3 (d, $J = 2.7$ Hz), 132.8 (d, $J = 10.0$ Hz), 135.4, 138.6 (s), 156.1 (s), 181.4 (s).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$, H_3PO_4 , 121.4 Hz) δ : 9.5.

EM m/e (%): 77 (10), 123 (7), 124 (6), 152 (6), 183 (25), 201 (54), 277 (15), 278 (5), 386 (100), 387 (25), 509 (M^+ , 3).

3-(Trifenilfosforanilidenamino)tiofeno-2-tiocarboxilato de S-(4-metoxifenilo) 437b.

Rendimiento: 78%.

Punto de fusión: 223-225°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para $C_{30}H_{24}NO_2PS_2$ (525.62)

Calculado (%): C, 68.55; H, 4.60; N, 2.66.

Encontrado (%): C, 68.43; H, 4.45; N, 2.49.

IR (Nújol) ν : 1650 (w), 1617 (m), 1597 (s), 1514 (vs), 1433 (vs), 1393 (m), 1301 (m), 1250 (m), 1165 (s), 1112 (s), 1078 (m), 913 (w), 804 (m), 721 (m), 698 (m) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.82 (s, 3 H), 6.08 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 6.93-6.95 (m, 2 H), 7.15 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 7.46-7.52 (m, 8 H), 7.56-7.60 (m, 3 H), 7.83-7.88 (m, 6 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 55.4, 114.5, 123.9 (d, $J = 9.1$ Hz), 129.0 (d, $J = 12.3$ Hz), 132.0, 132.4, 132.9 (d, $J = 10.0$ Hz), 137.0, 160.2 (s), 182.0 (s).

RMN ^{31}P (CDCl_3 , H_3PO_4 , 121.4 Hz) δ : 9.2.

EM m/e (%): 77 (20), 125 (12), 139 (21), 140 (17), 152 (12), 183 (43), 201 (77), 202 (12), 262 (11), 277 (24), 386 (100), 387 (25), 525 (M^+ , 3).

3-(Trifenilfosforanilidenamino)tiofeno-2-tiocarboxilato de *S*-(4-metoxibencilo) 437c.

Rendimiento: 87%.

Punto de fusión: 175-176°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{PS}_2$ (539.65)

Calculado (%): C, 69.00; H, 4.86; N, 2.60.

Encontrado (%): C, 68.81; H, 4.66; N, 2.55.

IR (Nújol) ν : 1590 (s), 1512 (vs), 1449 (s), 1435 (vs), 1397 (m), 1306 (m), 1249 (m), 1236 (w), 1169 (vs), 1118 (m), 1077 (m), 1038 (w), 915 (w), 835 (m), 814 (m), 758 (m) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3.78 (s, 3 H), 4.25 (s, 2 H), 6.02 (dd, 1 H, $J = 5.4, 0.8$ Hz), 6.81-6.86 (m, 2 H), 7.10 (d, 1 H, $J = 5.4$ Hz), 7.31-7.36 (m, 2 H), 7.39-7.46 (m, 6 H), 7.50-7.57 (m, 3 H), 7.75-7.83 (m, 6 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 32.6, 55.3, 113.8, 122.8 (d, $J = 25.0$ Hz) (s), 123.9 (d, $J = 9.3$ Hz), 128.8 (d, $J = 12.2$ Hz), 129.9 (d, $J = 100.3$ Hz) (s), 130.3, 130.9 (s), 131.3, 132.2 (d, $J = 2.8$ Hz), 132.8 (d, $J = 10.1$ Hz), 155.8 (s), 158.4 (s), 182.7 (s).

RMN ^{31}P (CDCl_3 , H_3PO_4 , 121.4 Hz) δ : 9.0.

EM m/e (%): 77 (20), 121 (36), 152 (15), 183 (48), 201 (57), 262 (19), 277 (36), 386 (100), 387 (36), 390 (13), 418 (54), 539 (M^+ , 3).

3-(Trifenilfosforanilidenamino)tiofeno-2-tiocarboxilato de *S*-fenetilo 437d.

Rendimiento: 88%.

Punto de fusión: 153-154°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{NOPS}_2$ (523.65)

Calculado (%): C, 71.10; H, 5.00; N, 2.67.

Encontrado (%): C, 71.01; H, 4.78; N, 2.49.

IR (Nújol) ν : 1593 (vs), 1512 (vs), 1435 (vs), 1394 (s), 1304 (m), 1173 (vs), 1122 (s), 1081 (m), 1030 (w), 998 (w), 920 (m), 815 (s), 757 (m), 718 (s), 694 (s), 626 (s) cm^{-1} .

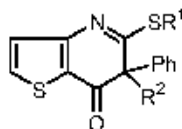
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.97-3.02 (m, 2 H), 3.25-3.30 (m, 2 H), 6.03 (dd, 1 H, $J = 5.4, 0.8$ Hz), 7.10 (d, 1 H, $J = 5.4$ Hz), 7.19-7.33 (m, 5 H), 7.42-7.49 (m, 6 H), 7.52-7.58 (m, 3 H), 7.77-7.85 (m, 6 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 30.1, 36.5, 123.2 (d, $J = 24.7$ Hz) (s), 124.0 (d, $J = 9.3$ Hz), 126.1, 128.4, 128.7, 128.9 (d, $J = 12.3$ Hz), 130.0 (d, $J = 100.4$ Hz) (s), 131.3, 132.2 (d, $J = 2.8$ Hz), 132.8 (d, $J = 10.1$ Hz), 141.4 (s), 155.7 (s), 182.9 (s).

RMN ³¹P (CDCl₃, H₃PO₄, 121.4 Hz) δ: 8.7.

EM m/e (%): 77 (26), 91 (28), 104 (17), 105 (11), 108 (11), 152 (11), 183 (53), 201 (88), 262 (12), 277 (15), 386 (100), 387 (28), 523 (M⁺, 11).

Preparación de 5-alkil(aril)tio-6H-tieno[3,2-b]piridin-7-onas 439.



A una disolución del correspondiente 3-(trifenilfosforanilidenamino)tiofeno-2-tiocarboxilato **437** (1 mmol) en diclorometano anhidro (15 ml) se adiciona una disolución de fenilmetilcetena (0.13 g, 1 mmol) o difenilcetena (0.19 g, 1 mmol) en el mismo disolvente (5 ml), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación el disolvente se elimina bajo presión reducida y el material que resulta se cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando hexanos/éter etílico como eluyente.

6,6-Difenil-5-(4-metilfeniltio)-6H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona 439a.

Cromatografía en columna: gel de sílice, hexanos/éter etílico (7:3, v/v).

Rendimiento: 65%.

Punto de fusión: 198-200°C. Prismas amarillos (éter etílico).

Análisis elemental para C₂₆H₁₉NOS₂ (425.57)

Calculado (%): C, 73.38; H, 4.50; N, 3.29.

Encontrado (%): C, 73.21; H, 4.41; N, 3.13.

IR (Nújol) ν: 1662 (vs), 1552 (vs), 1501 (s), 1430 (vs), 1378 (w), 1282 (w), 1110 (m), 1072 (w), 1031 (w), 1019 (w), 835 (w), 759 (m), 740 (m) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2.38 (s, 3 H), 6.97 (d, 1 H, J = 5.1 Hz), 7.22 (d, 2 H, J = 7.9 Hz), 7.34-7.40 (m, 12 H), 7.57 (d, 1 H, J = 5.1 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 21.4, 71.9 (s), 122.9 (s), 125.8 (s), 127.0, 128.5, 128.6, 129.9, 130.3, 135.1, 135.5, 138.5 (s), 139.6 (s), 155.0 (s), 183.7 (s), 191.0 (s).

EM m/e (%): 77 (11), 123 (14), 165 (29), 190 (11), 272 (13), 273 (20), 302 (100), 303 (18), 425 (M⁺, 55).

6-Fenil-6-metil-5-(4-metilfeniltio)-6H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona 439b.

Cromatografía en columna: gel de sílice, hexanos/éter etílico (7:3, v/v).

Rendimiento: 50%.

Punto de fusión: 118-120°C. Prismas amarillos (éter etílico/*n*-hexano).

Análisis elemental para C₂₁H₁₇NOS₂ (363.50)

Calculado (%): C, 69.39; H, 4.71; N, 3.85.

Encontrado (%): C, 69.18; H, 4.61; N, 3.73.

IR (Nújol) ν: 1652 (vs), 1556 (vs), 1503 (s), 1434 (vs), 1381 (m), 1296 (m), 1173 (m), 1048 (s), 975 (m), 918 (w), 836 (w), 807 (m), 728 (m), 695 (m) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2.03 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 7.05 (d, 1 H, *J* = 5.1 Hz), 7.22 (d, 2 H, *J* = 7.9 Hz), 7.30-7.39 (m, 7 H), 7.68 (d, 1 H, *J* = 5.1 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 21.5, 24.2, 60.6 (s), 122.5 (s), 125.1 (s), 127.2, 127.3, 128.3, 129.0, 129.9, 135.1, 135.8, 138.8 (s), 139.5 (s), 155.8 (s), 186.1 (s), 191.4 (s).

EM m/e (%): 77 (38), 91 (18), 103 (24), 115 (15), 123 (17), 195 (29), 210 (22), 212 (23), 225 (44), 238 (17), 239 (29), 240 (100), 241 (19), 363 (M⁺, 93).

6,6-Difenil-5-(4-metoxifeniltio)-6*H*-tieno[3,2-*b*]piridin-7-ona 439c.

Cromatografía en columna: gel de sílice, hexanos/éter etílico (1:1, v/v).

Rendimiento: 51%.

Punto de fusión: 210-212°C. Prismas amarillos (éter etílico).

Análisis elemental para C₂₆H₁₉NO₂S₂ (441.57)

Calculado (%): C, 70.72; H, 4.34; N, 3.17.

Encontrado (%): C, 70.61; H, 4.51; N, 3.03.

IR (Nújol) ν: 1662 (vs), 1591 (m), 1557 (vs), 1497 (s), 1455 (m), 1430 (s), 1253 (s), 1174 (w), 1115 (m), 1026 (w), 827 (w), 773 (w), 738 (m), 699 (m), 665 (m) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.84 (s, 3 H), 6.94-6.96 (m, 2 H), 6.98 (d, 1 H, *J* = 5.1 Hz), 7.36-7.38 (m, 10 H), 7.40-7.42 (m, 2 H), 7.59 (d, 1 H, *J* = 5.1 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 55.4, 71.9 (s), 114.7, 119.9 (s), 122.9 (s), 127.0, 128.5, 128.6, 130.3, 135.5, 136.8, 138.5 (s), 155.0 (s), 160.6 (s), 184.2 (s), 191.1 (s).

EM m/e (%): 95 (9), 96 (10), 116 (16), 139 (24), 140 (8), 165 (38), 190 (11), 241 (9), 272 (12), 273 (28), 302 (100), 303 (17), 364 (9), 441 (M⁺, 47).

6,6-Difenil-5-(4-metoxibenciltio)-6*H*-tieno[3,2-*b*]piridin-7-ona 439d.

Cromatografía en columna: gel de sílice, hexanos/éter etílico (1:1, v/v).

Rendimiento: 73%.

Punto de fusión: 160-162°C. Prismas amarillos (éter etílico).

Análisis elemental para C₂₇H₂₁NO₂S₂ (455.59)

Calculado (%): C, 71.18; H, 4.65; N, 3.07.

Encontrado (%): C, 71.01; H, 4.46; N, 3.23.

IR (Nújol) ν: 1666 (vs), 1608 (m), 1542 (vs), 1510 (vs), 1434 (vs), 1301 (w), 1250 (s), 1176 (m), 1118 (s), 1034 (m), 836 (w), 739 (s), 696 (s), 666 (m) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.78 (s, 3 H), 4.30 (s, 2 H), 6.80-6.85 (m, 2 H), 7.14-7.17 (m, 4 H), 7.22-7.32 (m, 9 H), 7.68 (d, 1 H, *J* = 5.1 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 35.8, 55.3, 71.7 (s), 113.8, 122.9 (s), 126.5, 128.3, 128.4, 128.6 (s), 130.1, 130.7, 135.7, 138.7 (s), 154.9 (s), 158.9 (s), 183.3 (s), 191.1 (s).

EM m/e (%): 77 (15), 78 (10), 121 (100), 122 (19), 165 (33), 167 (11), 197 (15), 302 (9), 316 (28), 335 (9), 455 (M⁺, 8).

6,6-Difenil-5-fenetiltio-6H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona 439e.

Cromatografía en columna: gel de sílice, hexanos/éter etílico (3:2, v/v).

Rendimiento: 71%.

Punto de fusión: 158-159°C. Prismas amarillos (éter etílico).

Análisis elemental para C₂₇H₂₁NOS₂ (439.59)

Calculado (%): C, 73.77; H, 4.82; N, 3.19.

Encontrado (%): C, 73.59; H, 4.71; N, 3.05.

IR (Nújol) ν : 1665 (vs), 1547 (vs), 1498 (vs), 1429 (vs), 1274 (w), 1119 (m), 1033 (w), 1002 (w), 915 (w), 891 (w), 793 (w), 770 (m), 740 (s), 695 (s), 667 (m), 647 (m) cm⁻¹.

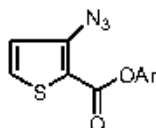
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 2.95-3.01 (m, 2 H), 3.33-3.38 (m, 2 H), 7.20-7.34 (m, 16 H), 7.68 (d, 1 H, J = 5.1 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ : 33.0, 34.9, 72.0 (s), 122.8 (s), 126.5, 126.6, 128.3, 128.4, 128.6, 128.7, 130.2, 135.7, 139.0 (s), 140.3 (s), 155.0 (s), 183.8 (s), 191.2 (s).

EM m/e (%): 77 (24), 79 (15), 91 (20), 103 (18), 105 (100), 165 (51), 273 (16), 334 (15), 335 (40), 439 (M⁺, 26).

5.3.9. Preparación de 5-ariloxi-6H-tieno[3,2-b]piridin-7-onas.

Preparación de 3-azidotiofeno-2-carboxilatos de arilo 441.



Una suspensión de ácido 3-azido-2-tiofenocarboxílico **435** (0.85 g, 5 mmol) en benceno anhidro (30 ml) se calienta hasta temperatura de reflujo. Entonces se adiciona durante 30 minutos una disolución de cloruro de tionilo (1.19 g, 10 mmol) en el mismo disolvente (10 ml), observándose la progresiva disolución del ácido. Acabada la adición, la mezcla de reacción se mantiene con agitación a temperatura de reflujo durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente el disolvente se elimina a presión reducida y al residuo se adiciona benceno (2 x 30 ml), el cual se elimina también a presión reducida. El sólido que resulta se disuelve en una mezcla de *n*-hexano/éter etílico [50 ml, (1:1, v/v)], y se calienta a ebullición. En este punto, a la disolución se adiciona carbón activo (0.25 g), y se mantiene a ebullición durante 5 minutos más. El carbón activo se separa por filtración y del filtrado se elimina el disolvente bajo presión reducida para dar cloruro de 3-azido-2-tiofenocarbonilo **440**, en forma de un sólido amarillo cristalino, que se utiliza en la etapa siguiente sin purificación posterior.

A una disolución de cloruro de 3-azido-2-tiofenocarbonilo **440** (0.38 g, 2 mmol) en diclorometano anhidro (15 ml) se adiciona 4-dimetilaminopiridina (0.32 g, 2.6 mmol) y el correspondiente fenol (2 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, protegida de la luz, durante 24 horas. Transcurrido este tiempo, a la mezcla de reacción se adiciona *n*-hexano (25 ml) observándose la aparición de un precipitado que corresponde al cloruro de 4-dimetilaminopiridinio. El sólido se separa por filtración y se lava con pequeñas porciones de *n*-hexano (3 x 10 ml). Del filtrado se elimina el disolvente bajo presión reducida,

y el material resultante se cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexanos/éter etílico como eluyente.

3-Azido-2-tiofenocarboxilato de 4-metilfenilo 441a.

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (7:3, v/v).

Rendimiento: 93%.

Punto de fusión: 54-56°C. Prismas incoloros (éter etílico/*n*-hexano).

Análisis elemental para C₁₂H₉N₃O₂S (259.28)

Calculado (%): C, 55.59; H, 3.50; N, 16.21.

Encontrado (%): C, 55.45; H, 3.69; N, 16.03.

IR (Nújol) ν : 2157 (vs), 2107 (vs), 1727 (vs), 1538 (vs), 1506 (vs), 1426 (vs), 1399 (vs), 1226 (vs), 1200 (vs), 1166 (s), 1047 (vs), 1021 (s), 966 (m), 864 (s), 772 (s), 726 (w) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2.35 (s, 3 H), 6.96 (d, 1 H, *J* = 5.4 Hz), 7.07-7.09 (m, 2 H), 7.18-7.20 (m, 2 H), 7.55 (d, 1 H, *J* = 5.4 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ : 20.9, 116.5 (s), 121.3, 122.4, 130.0, 132.1, 135.7 (s), 143.6 (s), 148.1 (s), 159.4 (s).

EM m/e (%): 69 (15), 70 (22), 77 (91), 78 (24), 79 (42), 80 (36), 91 (19), 96 (56), 107 (31), 124 (86), 152 (100), 160 (16), 202 (20), 231 (12), 259 (M⁺, 10).

3-Azido-2-tiofenocarboxilato de 3,4-dimetoxifenilo 441b.

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (2:3, v/v).

Rendimiento: 76%.

Punto de fusión: 97-98°C. Prismas incoloros (éter etílico/*n*-hexano).

Análisis elemental para C₁₃H₁₁N₃O₄S (305.31)

Calculado (%): C, 51.14; H, 3.63; N, 13.76.

Encontrado (%): C, 50.97; H, 3.69; N, 13.55.

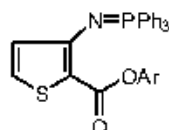
IR (Nújol) ν : 2106 (vs), 1731 (vs), 1544 (vs), 1517 (vs), 1449 (s), 1428 (vs), 1393 (s), 1269 (s), 1246 (vs), 1229 (vs), 1193 (s), 1157 (s), 1128 (s), 1057 (s), 1027 (s), 766 (s) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 3.87 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 6.74-6.78 (m, 2 H), 6.85-6.89 (m, 1 H), 6.98 (d, 1 H, *J* = 5.4 Hz), 7.58 (d, 1 H, *J* = 5.4 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 56.0, 57.2, 105.8, 111.1, 113.0, 116.2 (s), 122.2, 132.2, 143.6 (s), 143.9 (s), 147.0 (s), 149.3 (s), 159.5 (s).

EM m/e (%): 69 (36), 95 (41), 96 (51), 110 (57), 124 (100), 125 (80), 126 (49), 152 (98), 153 (56), 218 (36), 234 (35), 262 (38), 305 (M⁺, 52).

Preparación de 3-trifenilfosforanilidenamino-2-tiofenocarboxilatos de arilo 442.



A una disolución del correspondiente 3-azido-2-tiofenocarboxilato de arilo **441** (4 mmol) en éter etílico anhidro (40 ml) se adiciona trifetilfosfina (1.05 g, 4 mmol) en pequeñas porciones, mientras la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. La agitación a temperatura ambiente se continúa durante 16 horas. Transcurrido este tiempo el precipitado formado se separa por filtración y se seca a vacío.

Estos compuestos se emplearon en la siguiente etapa de reacción sin purificación posterior.

Para la obtención de muestras analíticas los 3-trifenilfosforanilidenamino-2-tiofenocarboxilatos **442** se recrystalizaron de éter etílico.

3-Trifenilfosforanilidenamino-2-tiofenocarboxilato de 4-metilfenilo **442a**.

Rendimiento: 80%.

Punto de fusión: 165-167°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para $C_{30}H_{24}NO_2PS$ (493.56)

Calculado (%): C, 73.00; H, 4.90; N, 2.84.

Encontrado (%): C, 72.82; H, 4.78; N, 2.67.

IR (Nújol) ν : 1716 (vs), 1514 (vs), 1506 (vs), 1435 (vs), 1135 (vs), 1111 (s), 1011 (vs), 918 (w), 865 (w), 819 (w), 769 (m), 752 (w), 721 (s), 693 (s) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 2.33 (s, 3 H), 6.22 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 7.09-7.12 (m, 3 H), 7.15-7.17 (m, 2 H), 7.40-7.45 (m, 6 H), 7.49-7.53 (m, 3 H), 7.77-7.82 (m, 6 H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 20.9, 110.2 (d, $J = 23.1$ Hz) (s), 122.1, 124.8 (d, $J = 9.1$ Hz), 128.8 (d, $J = 12.3$ Hz), 129.7, 130.4, 130.5 (d, $J = 100.8$ Hz) (s), 132.0 (d, $J = 2.8$ Hz), 132.7 (d, $J = 10.0$ Hz), 134.5 (s), 149.0 (s), 157.8 (s), 161.7 (s).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$, H_3PO_4 , 121.4 Hz) δ : 4.5.

EM m/e (%): 77 (15), 107 (12), 108 (9), 152 (8), 183 (25), 199 (6), 201 (50), 202 (7), 262 (7), 277 (21), 278 (7), 386 (100), 387 (22), 493 (M^+ , 4).

3-Trifenilfosforanilidenamino-2-tiofenocarboxilato de 3,4-dimetoxifenilo **442b**.

Rendimiento: 95%.

Punto de fusión: 222-223°C. Prismas incoloros (éter etílico).

Análisis elemental para $C_{31}H_{26}NO_4PS$ (539.58)

Calculado (%): C, 69.00; H, 4.86; N, 2.60.

Encontrado (%): C, 68.81; H, 4.68; N, 2.57.

IR (Nújol) ν : 1714 (vs), 1505 (vs), 1463 (s), 1427 (vs), 1401 (s), 1192 (s), 1174 (vs), 1144 (s), 1132 (s), 1026 (m), 1003 (vs), 906 (w), 864 (m), 771 (m), 718 (m), 696 (m) cm^{-1} .

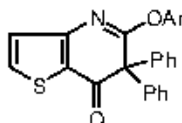
RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 3.85 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 6.23 (dd, 1 H, $J = 5.4, 0.9$ Hz), 6.77-6.81 (m, 2 H), 6.86 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz), 7.14 (d, 1 H, $J = 5.4$ Hz), 7.43-7.47 (m, 6 H), 7.51-7.54 (m, 3 H), 7.78-7.83 (m, 6 H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 55.9, 56.2, 106.7, 110.0 (d, $J = 24.0$ Hz) (s), 111.2, 113.7, 124.8 (d, $J = 9.2$ Hz), 128.8 (d, $J = 12.2$ Hz), 130.4 (d, $J = 100.8$ Hz) (s), 130.5, 132.0 (d, $J = 2.7$ Hz), 132.7 (d, $J = 10.1$ Hz), 145.0 (s), 146.4 (s), 149.2 (s), 158.1 (s), 161.8 (d, $J = 1.5$ Hz) (s).

RMN ^{31}P ($CDCl_3$, H_3PO_4 , 121.4 Hz) δ : 5.3.

EM m/e (%): 77 (7), 152 (5), 154 (s), 183 (24), 201 (53), 202 (7), 262 (6), 277 (11), 386 (100), 387 (24), 388 (8), 539 (M^+ , 3).

Preparación de 5-ariloxi-6,6-difenil-6H-tieno[3,2-b]piridin-7-onas 444.



Una disolución del correspondiente 3-trifenilfosforanilidenamino-2-tiofenocarboxilato de arilo **442** (1 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml) se introduce en un tubo de vidrio y se adiciona una disolución de difenilcetena (0.19 g, 1 mmol) en el mismo disolvente (2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos el disolvente se elimina hasta sequedad a presión reducida. Entonces el tubo se cierra y la mezcla que contiene la cetenimina y óxido de trifenilfosfina se calienta a 220°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente el crudo de reacción se disuelve en diclorometano (20 ml) y se transfiere a un matraz de fondo redondo. Finalmente, el diclorometano se elimina bajo presión reducida y el material resultante se cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando hexanos/éter etílico como eluyente.

6,6-Difenil-5-(4-metilfeniloxi)-6H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona 444a.

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (7:3, v/v).

Rendimiento: 31%.

Punto de fusión: 181-183°C. Prismas amarillos (éter etílico).

Análisis elemental para $C_{26}H_{19}NO_2S$ (409.50)

Calculado (%): C, 76.26; H, 4.68; N, 3.42.

Encontrado (%): C, 76.42; H, 4.58; N, 3.19.

IR (Nújol) ν : 1669 (vs), 1615 (s), 1591 (s), 1506 (vs), 1495 (s), 1438 (s), 1266 (s), 1225 (s), 1188 (s), 1053 (w), 1022 (w), 1008 (w), 863 (w), 755 (m), 711 (w), 697 (w) cm^{-1} .

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 2.33 (s, 3 H), 6.85-6.87 (m, 2 H), 7.06 (d, 1 H, $J = 5.1$ Hz), 7.12-7.14 (m, 2 H), 7.34-7.43 (m, 10 H), 7.72 (d, 1 H, $J = 5.1$ Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 21.0, 68.0 (s), 121.1, 122.9 (s), 127.0, 128.1, 128.6, 129.6, 129.9, 135.4 (s), 136.5, 139.2 (s), 150.2 (s), 155.5 (s), 173.7 (s), 189.5 (s).

EM m/e (%): 77 (29), 79 (9), 91 (9), 107 (9), 163 (8), 165 (55), 166 (8), 190 (13), 241 (9), 272 (13), 273 (20), 302 (100), 303 (18), 409 (M^+ , 72).

6,6-Difenil-5-(3,4-dimetoxifeniloxi)-6H-tieno[3,2-b]piridin-7-ona 444b.

Cromatografía en columna: hexanos/éter etílico (2:3, v/v).

Rendimiento: 36%.

Punto de fusión: 182-183°C. Prismas amarillos (éter etílico).

Análisis elemental para $C_{27}H_{21}NO_4S$ (455.53)

Calculado (%): C, 71.19; H, 4.65; N, 3.07.

Encontrado (%): C, 71.01; H, 4.88; N, 2.92.

IR (Nújol) ν : 1658 (vs), 1613 (s), 1507 (vs), 1440 (vs), 1267 (vs), 1230 (s), 1175 (m), 1144 (s), 1119 (m), 1044 (m), 1008 (m), 780 (w), 747 (w), 731 (m), 700 (m), 656 (m) cm^{-1} .

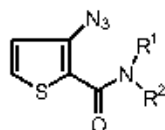
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3.79 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 6.45 (d, 1 H, $J = 2.6$ Hz), 6.55 (dd, 1 H, $J = 8.7$, 2.6 Hz), 6.80 (d, 1 H, $J = 8.7$ Hz), 7.07 (d, 1 H, $J = 5.1$ Hz), 7.34-7.44 (m, 10 H), 7.73 (d, 1 H, $J = 5.1$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 56.1, 56.2, 68.1 (s), 105.7, 111.1, 112.7, 123.0 (s), 127.0, 128.1, 128.6, 129.6, 136.5, 139.1 (s), 146.2 (s), 146.8 (s), 149.4 (s), 155.4 (s), 173.8 (s), 189.4 (s).

EM m/e (%): 125 (5), 164 (4), 165 (20), 190 (5), 241 (6), 261 (26), 272 (10), 273 (16), 302 (100), 303 (18), 304 (6), 455 (M^+ , 48).

5.3.10. Preparación de 5-amino-6*H*-tieno[3,2-*b*]piridin-7-onas.

Preparación de 3-azido-2-tiofenocarboxamidas 445.



Una disolución en piridina (20 ml) de la correspondiente amina (10 mmol) se enfría a 0°C en un baño de hielo/agua y se adiciona cloruro de 3-azido-2-tiofenocarbonilo **440** (1.88 g, 10 mmol). La mezcla de reacción se mantiene con agitación a esta temperatura durante 1.5 horas. Transcurrido este tiempo se adiciona agua (300 ml) y la suspensión que resulta se extrae con éter etílico (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se unen y se lavan con agua (2 x 150 ml) y una disolución de ácido clorhídrico 2N (2 x 150 ml), y a continuación se secan sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante se separa por filtración y del filtrado el disolvente se elimina a presión reducida. El material resultante se cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexanos/éter etílico (1:1, v/v) como eluyente.

3-Azido-2-(*N*-fenil-*N*-metil)tiofenocarboxamida 445a.

Rendimiento: 87%.

Punto de fusión: 44-45°C. Prismas amarillos (éter etílico/*n*-hexano).

Análisis elemental para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{OS}$ (258.30)

Calculado (%): C, 55.80; H, 3.90; N, 21.69.

Encontrado (%): C, 55.67; H, 3.84; N, 21.58.

IR (Nújol) ν : 2143 (m), 2106 (vs), 1633 (vs), 1595 (vs), 1534 (s), 1498 (s), 1276 (vs), 1104 (m), 1027 (w), 988 (w), 952 (m), 921 (w), 835 (w), 741 (m), 721 (m), 701 (s) cm^{-1} .

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3.45 (s, 3 H), 6.64 (dd, 1 H, $J = 5.3$, 0.8 Hz), 7.13-7.16 (m, 2 H), 7.21 (dd, 1 H, $J = 5.3$, 0.7 Hz), 7.23-7.25 (m, 1 H), 7.27-7.30 (m, 2 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 38.2, 120.1, 121.7 (s), 127.1, 127.3, 128.4, 129.1, 137.7 (s), 143.9 (s), 162.5 (s).

EM m/e (%): 77 (100), 91 (25), 104 (28), 106 (20), 115 (20), 146 (64), 173 (22), 178 (24), 187 (44), 197 (39), 201 (39), 203 (23), 229 (44), 230 (48), 258 (M^+ , 8).

3-Azido-2-[*N*-metil-*N*-(4-metilfenil)]tiofenocarboxamida 445b.

Rendimiento: 90%.

Punto de fusión: 80-82°C. Prismas amarillos (éter etílico/*n*-hexano).

Análisis elemental para C₁₃H₁₂N₄OS (272.33)

Calculado (%): C, 57.34; H, 4.44; N, 20.57.

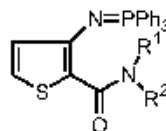
Encontrado (%): C, 57.40; H, 4.31; N, 20.42.

IR (Nújol) ν : 2140 (vs), 2110 (vs), 1636 (vs), 1538 (s), 1530 (s), 1455 (s), 1382 (s), 1300 (m), 1281 (s), 1183 (w), 1080 (w), 946 (m), 836 (w), 821 (w), 770 (m), 723 (m) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2.32 (s, 3 H), 3.41 (s, 3 H), 6.64 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz), 7.01-7.04 (m, 2 H), 7.08-7.11 (m, 2 H), 7.20 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ : 21.0, 38.3, 120.1, 121.7 (s), 126.9, 128.3, 129.7, 137.2 (s), 137.7 (s), 141.2 (s), 162.5 (s).

EM m/e (%): 77 (31), 91 (100), 107 (24), 118 (40), 120 (37), 124 (26), 160 (92), 173 (21), 201 (51), 204 (23), 211 (43), 215 (37), 229 (46), 243 (55), 244 (61), 272 (M⁺, 24).

Preparación de 3-trifenilfosforanilidenamino-2-tiofenocarboxamidas 446.

A una disolución de la correspondiente 3-azido-2-tiofenocarboxamida **445** (4 mmol) en éter etílico anhidro (40 ml) se adiciona trifenilfosfina (1.05 g, 4 mmol) en pequeñas porciones, mientras la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Acabada la adición de la trifenilfosfina la agitación a temperatura ambiente se continúa durante 16 horas. Transcurrido este tiempo el precipitado formado se separa por filtración y se seca a vacío.

Estos compuestos se emplearon en la siguiente etapa de reacción sin purificación posterior.

Para la obtención de muestras analíticas las 3-trifenilfosforanilidenamino-2-tiofenocarboxamidas **446** se recrystalizaron de éter etílico.

3-Trifenilfosforanilidenamino-2-(*N*-fenil-*N*-metil)tiofenocarboxamida 446a.

Rendimiento: 91%.

Punto de fusión: 159-161°C. Prismas amarillos (éter etílico).

Análisis elemental para C₃₀H₂₅N₂OPS (492.57)

Calculado (%): C, 73.15; H, 5.12; N, 5.69.

Encontrado (%): C, 73.01; H, 5.01; N, 5.44.

IR (Nújol) ν : 1621 (vs), 1594 (s), 1522 (vs), 1456 (s), 1435 (vs), 1423 (vs), 1404 (m), 1346 (m), 1271 (s), 1172 (m), 1109 (s), 1072 (m), 1027 (w), 829 (w), 720 (s), 696 (s) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 3.51 (s, 3 H), 5.89 (dd, 1 H, $J = 5.2, 0.9$ Hz), 6.87 (d, 1 H, $J = 5.2$ Hz), 7.00-7.13 (m, 5 H), 7.38-7.43 (m, 6 H), 7.48-7.57 (m, 9 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 38.4, 117.5 (d, *J* = 26.1 Hz) (s), 123.8 (d, *J* = 8.8 Hz), 124.8, 125.6, 126.1, 128.1, 128.5 (d, *J* = 12.1 Hz), 130.9 (d, *J* = 100.1 Hz) (s), 131.7 (d, *J* = 2.8 Hz), 132.6 (d, *J* = 9.9 Hz), 145.7 (s), 149.1 (s), 167.3 (s).

RMN ³¹P (CDCl₃, H₃PO₄, 121.4 Hz) δ: 3.3.

EM m/e (%): 77 (49), 107 (18), 108 (19), 183 (69), 201 (97), 202 (16), 262 (41), 386 (100), 387 (28), 492 (M⁺, 18).

3-Trifenilfosforanilidenamino-2-[*N*-metil-*N*-(4-metilfenil)]tiofenocarboxamida 446b.

Rendimiento: 95%.

Punto de fusión: 208-210°C. Prismas amarillos (éter etílico).

Análisis elemental para C₃₁H₂₇N₂O₃PS (506.60)

Calculado (%): C, 73.50; H, 5.37; N, 5.53.

Encontrado (%): C, 73.33; H, 5.21; N, 5.39.

IR (Nújol) ν: 1616 (vs), 1605 (vs), 1523 (vs), 1432 (vs), 1270 (vs), 1157 (s), 1130 (s), 1110 (s), 1074 (m), 1028 (w), 987 (m), 763 (s), 727 (s), 714 (s), 694 (s), 603 (vs) cm⁻¹.

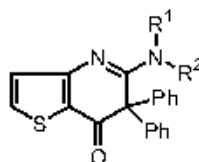
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2.23 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 5.89 (dd, 1 H, *J* = 5.2, 0.9 Hz), 6.83-6.87 (m, 3 H), 6.96-7.00 (m, 2 H), 7.37-7.43 (m, 6 H), 7.49-7.58 (m, 9 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 21.0, 38.6, 117.6 (d, *J* = 26.1 Hz) (s), 123.8 (d, *J* = 8.7 Hz), 125.4, 126.1, 128.5 (d, *J* = 12.0 Hz), 128.7, 131.0 (d, *J* = 100.0 Hz) (s), 131.7 (d, *J* = 2.8 Hz), 132.6 (d, *J* = 9.8 Hz), 134.4 (s), 143.2 (s), 148.9 (s), 167.2 (s).

RMN ³¹P (CDCl₃, H₃PO₄, 121.4 Hz) δ: 3.2.

EM m/e (%): 77 (22), 91 (28), 107 (12), 108 (16), 120 (13), 183 (61), 201 (95), 202 (13), 262 (34), 386 (100), 387 (28), 506 (M⁺, 17).

Preparación de 5-amino-6,6-difenil-6H-tieno[3,2-b]piridin-7-onas 448.



Una disolución de la correspondiente 3-trifenilfosforanilidenamino-2-tiofenocarboxamida **446** (1 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml) se introduce en un tubo de vidrio y se adiciona una disolución de difenilcetena (0.19 g, 1 mmol) en el mismo disolvente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos el disolvente se elimina hasta sequedad a presión reducida. Entonces el tubo se cierra y la mezcla que contiene la cetenimina y óxido de trifenilfosfina se calienta a 200°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente el crudo de reacción se disuelve en diclorometano (20 ml) y se transfiere a un matraz de fondo redondo. Finalmente, el diclorometano se elimina bajo presión reducida y el material resultante se cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando hexanos/éter etílico (1:1, v/v) como eluyente.

6,6-Difenil-5-(*N*-fenil-*N*-metilamino)-6*H*-tieno[3,2-*b*]piridin-7-ona 448a.

Rendimiento: 61%.

Punto de fusión: 206-208°C. Prismas amarillos (éter etílico).

Análisis elemental para C₂₆H₂₀N₂OS (408.51)

Calculado (%): C, 76.44; H, 4.93; N, 6.86.

Encontrado (%): C, 76.32; H, 4.88; N, 6.79.

IR (Nújol) ν : 1651 (vs), 1530 (vs), 1505 (vs), 1490 (vs), 1447 (s), 1410 (s), 1259 (w), 1215 (m), 1111 (m), 1035 (w), 1028 (w), 785 (w), 730 (m), 717 (m), 696 (s) cm⁻¹.**RMN ¹H** (CDCl₃, 300 MHz) δ : 3.27 (s, 3 H), 6.51-6.54 (m, 2 H), 6.90-6.95 (m, 2 H), 6.99-7.05 (m, 2 H), 7.18-7.24 (m, 6 H), 7.28-7.33 (m, 4 H), 7.61 (d, 1 H, *J* = 5.1 Hz).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz) δ : 43.5, 67.8 (s), 116.5 (s), 126.3, 126.5, 127.5, 127.7, 128.3, 128.8, 129.2, 136.4, 137.7 (s), 145.3 (s), 160.2 (s), 170.7 (s), 189.5 (s).**EM m/e** (%): 77 (29), 165 (52), 190 (12), 241 (11), 272 (12), 273 (23), 274 (14), 302 (58), 303 (11), 407 (37), 408 (M⁺, 100).**6,6-Difenil-5-[*N*-metil-*N*-(4-metilfenil)amino]-6*H*-tieno[3,2-*b*]piridin-7-ona 448b.**

Rendimiento: 50%.

Punto de fusión: 190-192°C. Prismas amarillos (éter etílico).

Análisis elemental para C₂₇H₂₂N₂OS (422.54)

Calculado (%): C, 76.75; H, 5.25; N, 6.63.

Encontrado (%): C, 76.59; H, 5.21; N, 6.58.

IR (Nújol) ν : 1652 (vs), 1531 (vs), 1497 (vs), 1449 (m), 1412 (m), 1262 (w), 1211 (w), 1146 (w), 1113 (m), 1032 (w), 1019 (w), 840 (w), 781 (m), 732 (m), 701 (w) cm⁻¹.**RMN ¹H** (CDCl₃, 300 MHz) δ : 2.21 (s, 3 H), 3.27 (s, 3 H), 6.36-6.39 (m, 2 H), 6.70-6.72 (m, 2 H), 7.00 (d, 1 H, *J* = 5.1 Hz), 7.17-7.22 (m, 6 H), 7.27-7.31 (m, 4 H), 7.61 (d, 1 H, *J* = 5.1 Hz).**RMN ¹³C** (CDCl₃, 75 MHz) δ : 21.0, 43.6, 67.8 (s), 116.5 (s), 126.3, 127.3, 127.4, 128.2, 129.2, 129.4, 136.3 (s), 136.4, 137.9 (s), 142.7 (s), 160.3 (s), 170.8 (s), 189.5 (s).**EM m/e** (%): 77 (10), 91 (21), 121 (10), 152 (12), 165 (53), 167 (10), 190 (11), 241 (11), 272 (12), 273 (30), 274 (14), 302 (50), 303 (11), 421 (38), 422 (M⁺, 100).

Capítulo 6

Conclusiones.

6. CONCLUSIONES

1. Se ha desarrollado una nueva metodología de síntesis de benzo[*b*]acridinas, basada en una reacción de cicloadición [4+2] intramolecular inducida térmicamente en *C,C*-difeníl-*N*-[2-(2-propenil)fenil] ceteniminas, en la que una función cetenimina actúa como dieno totalmente carbonado y el doble enlace carbono-carbono del sustituyente 2-propenilo ejerce el papel de dienófilo. La viabilidad de estas reacciones de cicloadición [4+2] es sensible a variaciones en la naturaleza de los sustituyentes sobre el carbono terminal de la función cetenimina, y, en los casos ensayados, esta reacción no tiene lugar cuando uno de los grupos fenilo se cambia por un grupo alquilo. Se han preparado diversas benzo[*b*]acridinas introduciendo diferentes sustituyentes sobre el carbono terminal del doble enlace carbono-carbono del grupo 2-propenilo, y sobre el anillo bencénico que soporta dicho grupo y la función cetenimina.

Así mismo, se ha llevado a cabo el tratamiento térmico de *N*-[2-(2-propenil)-1-naftil] ceteniminas *C,C*-disustituidas y, dependiendo de los sustituyentes sobre el carbono terminal del fragmento cetenimina, se produce su ciclación vía una reacción Diels-Alder intramolecular, para proporcionar dibenzo[*b,h*]acridinas, y/o vía migración [1,5] de hidrógeno desde el átomo de carbono *sp*³ del sustituyente 2-propenilo al átomo de carbono central del fragmento cetenimina, seguido de un cierre electrocíclico de anillo 6 π , para dar benzo[*h*]quinoleínas.

2. Se ha descrito, por primera vez, la participación de ceteniminas en procesos radicalarios. Se ha llevado a cabo la adición intramolecular de radicales bencílicos generados desde grupos xantato y peróxidos orgánicos a dichos heterocumulenos obteniéndose, vía radicales (indol-2-il)metilo intermedios, indoles sustituidos en la posición 2. La adición intramolecular a ceteniminas de radicales bencílicos cuando éstos se generan desde bencil fenil seleniuros, por tratamiento con tris(trimetilsilil)silano en presencia de azoalcanos como AIBN, conduce a 3-(1*H*-indol-2-il)propionitrilos, como resultado del acoplamiento cruzado selectivo de radicales (indol-2-il)metilo y del radical 1-ciano-1-metiletilo, proveniente del AIBN. Estos últimos procesos de ciclación radicalaria están controlados por el Efecto del Radical Persistente.

También se ha investigado la adición de radicales ariloximetilo a ceteniminas, para lo que ha sido preciso desarrollar un nuevo método de generación de este tipo de radicales, que consiste en la reacción de (fenilseleno)metil aril éteres con tris(trimetilsilil)silano/AIBN. La reacción de adición de radicales ariloximetilo a ceteniminas estudiada ha proporcionado, a través de radicales persistentes (2*H*-1,4-benzoxazin-3-il)metilo y en un proceso controlado por el Efecto del Radical Persistente, mezclas de 3-(2*H*-1,4-benzoxazin-3-il)-2,2-dimetilpropionitrilos y 2(2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-4-il)-2-metilpropionitrilos.

3. Se ha estudiado el reagrupamiento [1,5] sigmatrópico de hidrógeno y de grupos dadores electrónicos [halógeno, alquil(aril)tio, arilseleno, ariloxi y amino], desde el átomo de carbono carbonílico hasta el carbono central de la agrupación cetenimina, en *N*-(2-acilfenil) ceteniminas. Se ha observado que dicha migración [1,5] tiene lugar bajo condiciones de reacción térmicas relativamente suaves para los grupos alquil(aril)tio y arilseleno, mientras que para el reagrupamiento [1,5] de grupos ariloxi y amino se requiere un tratamiento térmico energético. Esta migración [1,5], seguida del cierre electrocíclico de anillo 6π de la cetena intermedia que resulta, ha permitido acceder a una amplia variedad de 4-quinolonas doblemente sustituidas en el carbono 3. Por otra parte, no se han obtenido resultados positivos cuando los grupos que debían migrar eran hidrógeno o halógenos. Un proceso relacionado con estos reagrupamientos aunque mecanísticamente diferente es el tratamiento térmico de *N*-(2-benciloxicarbonil)fenil ceteniminas que proporcionó 4*H*-3,1-benzoxazin-4-onas.

La migración [1,5] de hidrógeno en *N*-(2-formil)fenil ceteniminas en las que el grupo formilo se encuentra protegido en forma de acetal o ditioacetal ocurrió con facilidad formándose 4,4-etilenodioxi-3,4-dihidroquinoleínas y 4,4-etilenoditio-3,4-dihidroquinoleínas, respectivamente, e implicando cetenaacetales y cetenaditioacetales como intermedios de reacción.

También se ha conseguido la migración [1,5] de grupos alquil(aril)tio, ariloxi y amino en *N*-(2-acil)-3-tienil ceteniminas, lo que ha proporcionado tieno[3,2-*b*]piridin-7-onas.

El mecanismo de reacción para la conversión de *N*-(2-acilfenil) ceteniminas en 4-quinolonas se ha estudiado computacionalmente a nivel *ab initio* utilizando *N*-(2-acil)vinil ceteniminas como modelos estructuralmente más simples. Este estudio ha concluido en un mecanismo general en dos etapas, consistiendo la primera de ellas en un reagrupamiento sigmatrópico [1,5] para proporcionar una cetena intermedia, que en la segunda etapa experimenta un cierre electrocíclico de anillo 6π . También se ha explorado computacionalmente un modo alternativo de ciclación de las *N*-(2-acil)vinil ceteniminas: el cierre electrocíclico de anillo 6π que conduce a 1,3-oxazinas.

Se ha determinado la naturaleza pseudopericíclica de los estados de transición implicados en el cierre electrocíclico de anillo 6π de las cetenas intermedias en la transformación de las *N*-(2-acil)vinil ceteniminas en 4-piridonas, y en el cierre electrocíclico de anillo 6π de las *N*-(2-acil)vinil ceteniminas conducente a 1,3-oxazinas, mediante el cómputo de NICS a lo largo del eje perpendicular a sus planos moleculares.

Se ha llevado a cabo un estudio cinético, basado en los datos computacionales, de los procesos de conversión de las *N*-(2-acil)vinil ceteniminas en 4-piridonas y 1,3-oxazinas, que demuestra que las 4-piridonas deben ser los productos de control termodinámico y las 1,3-oxazinas los productos controlados cinéticamente, y que, dependiendo del grupo dador sobre la función acilo de las *N*-(2-acil)vinil ceteniminas, se precisarían tiempos de reacción muy diferentes para que, en las mezclas de reacción finales, predominase claramente la 4-piridona sobre la 1,3-oxazina.

Apéndices

APÉNDICE 1. Instrumentación.

Los puntos de fusión se midieron en un aparato Reichert con microscopio de platina y no están corregidos.

Los análisis elementales se llevaron a cabo en un analizador Carlo Erba EA-1108.

Los espectros de infrarrojo se registraron en un espectrofotómetro Nicolet Impact 400.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón se registraron en espectrómetros Bruker AC-200 (200 MHz), Bruker Avance 300 (300 MHz) o Bruker Avance 400 (401 MHz), empleando $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ como patrón interno ($\delta = 0.00$ ppm).

Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono-13 se registraron en espectrómetros Bruker AC-200 (50 MHz), Bruker Avance 300 (75 MHz) o Bruker Avance 400 (101 MHz), empleando como referencia el pico central del disolvente: CDCl_3 : 77.1 ppm y $\text{DMSO}-d_6$: 39.5 ppm.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de fósforo-31 se registraron en un espectrómetro Bruker Avance 300 (121.4 MHz), empleando H_3PO_4 (85%) como patrón externo.

Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro Hewlett-Packard 5993C o bien en un espectrómetro VG-Autospec. Para la técnica de impacto electrónico se empleó un potencial de ionización de 70 eV. Para la técnica FAB^+ se usó alcohol 3-nitrobencílico como matriz.

Las estructuras cristalinas de los compuestos **267d**, **272**, **307a**, **388a** y **412g** las resolvió la Dra. Delia Bautista Cerezo en el Servicio Universitario de Instrumentación Científica de la Universidad de Murcia, en un difractómetro Siemens P4 con radiación Mo-K_α .

Los cálculos computacionales que se han expuesto en el Capítulo quinto de esta Memoria los realizó la Dra. Pilar Sánchez Andrada en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Murcia.

APÉNDICE 2. Metodología computacional.

Los cálculos DFT y *ab initio* descritos en esta Memoria se han realizado usando el paquete de programas Gaussian 98.¹ Las optimizaciones geométricas se han llevado a cabo a los niveles de teoría RHF y Becke3LYP² con los conjuntos base³ 6-31G* y 6-31+G*, respectivamente.

Todas las geometrías de los puntos estacionarios, mínimos (reactivos, intermedios y productos) y estados de transición, se han optimizado totalmente mediante técnicas analíticas de gradiente.

Se ha usado el cálculo de frecuencias a cada nivel de teoría para verificar la identidad de cada punto estacionario como mínimo o estado de transición, y para estimar la energía vibracional del punto cero (no está escalada).

Mediante cálculos IRC (*Intrinsic Reaction Coordinate*) se ha confirmado que cada estado de transición efectivamente conecta la especie reactante con la molécula producto propuesta.

Las cargas atómicas se han calculado usando el método NBO (Natural Bond Orbital).⁴

¹ Gaussian 98, Revision A.9, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, J. A.; Stratmann, Jr., R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millam, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Baboul, A. G.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andrés, J. L.; González, C.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A. Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1998.

² (a) Parr, R. G.; Yang, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press: New York, 1989. (b) Bartolotti, L. J.; Fluchick, K. *Reviews in Computational Chemistry*; Lipkowitz, K. B.; Boyd, D. B., Eds.; VCH Publishers: New York, 1996; Vol. 7, 187-216. (c) Kohm, W.; Becke, A. D.; Parr, R. G. *J. Phys. Chem.* **1986**, *100*, 12974. (d) Ziegler, T. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 651.

³ Hehre, W. J.; Radom, L.; Schleyer, P. v. R.; Pople, J. A. *Ab Initio Molecular Orbital Theory*; Wiley: New York, 1986, 71-82, y referencias allí citadas.

⁴ (a) Reed, A. E.; Weinstock, R. B.; Weinhold, F. *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 735. (b) Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899. (c) Reed, A. E.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1434.

APÉNDICE 3. Datos cristalográficos.

COMPUESTO 267d.

Tabla 1. Datos del cristal y parámetros de refinamiento.

Datos cristalinicos		
Fórmula empírica	C ₂₆ H ₂₄ N ₂	
Peso molecular	364.47	
Temperatura	173(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclinico	
Grupo espacial	P2(1)/n	
Dimensiones de la celdilla unidad	a = 7.646(1) Å	α = 90°
	b = 21.303(2) Å	β = 104.87(1)°
	c = 12.505(1) Å	γ = 90°
Volumen	1968.6(4) Å ³	
Z	4	
Densidad (calculada)	1.230 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción	0.072 mm ⁻¹	
F(000)	776	
Tamaño del cristal	0.44 x 0.22 x 0.20 mm ³	
Rango de θ para la colección de datos	3.33 a 24.99°	
Rango de índices	-9 ≤ h ≤ 0, -25 ≤ k ≤ 1, -14 ≤ l ≤ 14	
Reflexiones recogidas	3892	
Reflexiones independientes	3457 [R _{int} = 0.0219]	
Método de refinamiento	Matriz ampliada, mínimos cuadrados en F ²	
Datos/restricciones/parámetros	3457 / 22 / 260	
Bondad del ajuste en F ²	0.858	
Índices R finales [I > 2σ (I)]	R1 = 0.0400, wR2 = 0.0804	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0748, wR2 = 0.0882	
Mayor diferencia pico y cavidad	0.194 y -0.191 e.Å ⁻³	

Tabla 2. Distancias de enlace (Å).

Enlace	Distancia	Enlace	Distancia
N(1)-C(11)	1.375(2)	C(13)-C(14)	1.402(3)
N(1)-C(1)	1.376(2)	C(14)-C(15)	1.380(3)
N(2)-C(7)	1.147(2)	C(15)-C(16)	1.402(2)
C(1)-C(2)	1.372(2)	C(21)-C(22)	1.389(2)
C(1)-C(3)	1.532(2)	C(21)-C(26)	1.397(2)
C(2)-C(16)	1.432(2)	C(22)-C(23)	1.389(3)
C(3)-C(21)	1.546(2)	C(23)-C(24)	1.372(3)
C(3)-C(31)	1.550(2)	C(24)-C(25)	1.383(3)
C(3)-C(4)	1.598(2)	C(25)-C(26)	1.382(3)
C(4)-C(7)	1.484(3)	C(31)-C(36)	1.392(3)
C(4)-C(6)	1.546(3)	C(31)-C(32)	1.396(3)
C(4)-C(5)	1.546(2)	C(32)-C(33)	1.389(3)
C(8)-C(14)	1.513(2)	C(33)-C(34)	1.379(3)
C(11)-C(12)	1.392(2)	C(34)-C(35)	1.380(3)
C(11)-C(16)	1.400(2)	C(35)-C(36)	1.386(3)
C(12)-C(13)	1.379(2)		

Tabla 3. Ángulos de enlace (°).

Átomos	Ángulo	Átomos	Ángulo
C(11)-N(1)-C(1)	109.8(2)	C(15)-C(14)-C(13)	119.2(2)
C(2)-C(1)-N(1)	108.1(2)	C(15)-C(14)-C(8)	121.3(2)

C(2)-C(1)-C(3)	133.4(2)	C(13)-C(14)-C(8)	119.5(2)
N(1)-C(1)-C(3)	118.34(15)	C(14)-C(15)-C(16)	119.9(2)
C(1)-C(2)-C(16)	107.9(2)	C(11)-C(16)-C(15)	119.0(2)
C(1)-C(3)-C(21)	109.38(14)	C(11)-C(16)-C(2)	106.50(15)
C(1)-C(3)-C(31)	106.18(14)	C(15)-C(16)-C(2)	134.5(2)
C(21)-C(3)-C(31)	110.17(14)	C(22)-C(21)-C(26)	117.5(2)
C(1)-C(3)-C(4)	110.38(14)	C(22)-C(21)-C(3)	121.2(2)
C(21)-C(3)-C(4)	106.70(14)	C(26)-C(21)-C(3)	121.2(2)
C(31)-C(3)-C(4)	114.01(14)	C(23)-C(22)-C(21)	121.3(2)
C(7)-C(4)-C(6)	107.1(2)	C(24)-C(23)-C(22)	120.2(2)
C(7)-C(4)-C(5)	105.95(15)	C(23)-C(24)-C(25)	119.7(2)
C(6)-C(4)-C(5)	106.4(2)	C(26)-C(25)-C(24)	120.1(2)
C(7)-C(4)-C(3)	110.62(15)	C(25)-C(26)-C(21)	121.3(2)
C(6)-C(4)-C(3)	112.73(15)	C(36)-C(31)-C(32)	116.9(2)
C(5)-C(4)-C(3)	113.56(15)	C(36)-C(31)-C(3)	119.9(2)
N(2)-C(7)-C(4)	174.2(2)	C(32)-C(31)-C(3)	122.8(2)
N(1)-C(11)-C(12)	130.3(2)	C(33)-C(32)-C(31)	121.3(2)
N(1)-C(11)-C(16)	107.7(2)	C(34)-C(33)-C(32)	120.7(2)
C(12)-C(11)-C(16)	122.0(2)	C(33)-C(34)-C(35)	118.8(2)
C(13)-C(12)-C(11)	117.1(2)	C(34)-C(35)-C(36)	120.5(2)
C(12)-C(13)-C(14)	122.7(2)	C(35)-C(36)-C(31)	121.8(2)

Tabla 4. Puente de hidrógeno intermolecular. Distancias de enlace (Å) y ángulo diedro (°).

	Distancia N(2B)···H(0A)	Distancia N(2B)···N(1A)	Ángulo N(2B)-H(0A)-N(1A)
N(2B)···H(0A)-N(1A)	2.379	3.067	138.01

COMPUESTO 272.

Tabla 5. Datos del cristal y parámetros de refinamiento.

Datos cristalinicos		
Fórmula empírica	C ₃₂ H ₂₈ N ₂	
Peso molecular	440.56	
Temperatura	100(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalinico	Triclinico	
Grupo espacial	P-1	
Dimensiones de la celdilla unidad	a = 10.1741(8) Å	α = 97.4250(10)°
	b = 10.6139(9) Å	β = 90.1360(10)°
	c = 11.3542(9) Å	γ = 110.4370(10)°
Volumen	1137.81(16) Å ³	
Z	2	
Densidad (calculada)	1.286 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción	0.075 mm ⁻¹	
F(000)	468	
Tamaño del cristal	0.29 x 0.25 x 0.22 mm ³	
Rango de θ para la colección de datos	1.81 a 26.37°	
Rango de índices	-12 ≤ h ≤ 12, -13 ≤ k ≤ 13, -14 ≤ l ≤ 14	
Reflexiones recogidas	12460	
Reflexiones independientes	4621 [R _{int} = 0.0337]	
Complementos a θ = 26.00°	99.4 %	
Método de refinamiento	Matriz ampliada, mínimos cuadrados en F ²	
Datos/restricciones/parámetros	4621 / 6 / 313	
Bondad del ajuste en F ²	1.021	
Índices R finales [I > 2σ (I)]	R1 = 0.0402, wR2 = 0.1033	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0442, wR2 = 0.1065	
Mayor diferencia pico y cavidad	0.260 y -0.286 e.Å ⁻³	

Tabla 6. Distancias de enlace (Å).

Enlace	Distancia	Enlace	Distancia
N(1)-C(8)	1.3717(14)	C(13)-C(14)	1.5600(15)
N(1)-C(7)	1.3819(14)	C(14)-C(15)	1.5006(16)
N(1)-C(13)	1.4834(14)	C(15)-C(16)	1.3820(16)
N(2)-C(20)	1.3969(14)	C(15)-C(20)	1.3950(16)
N(2)-C(13)	1.4534(14)	C(16)-C(17)	1.3938(18)
C(1)-C(8)	1.3634(16)	C(17)-C(18)	1.3902(19)
C(1)-C(2)	1.4350(16)	C(18)-C(19)	1.3937(17)
C(2)-C(3)	1.4050(15)	C(19)-C(20)	1.3914(16)
C(2)-C(7)	1.4215(16)	C(21)-C(22)	1.3956(16)
C(3)-C(4)	1.3763(17)	C(21)-C(26)	1.3993(16)
C(4)-C(5)	1.4024(17)	C(22)-C(23)	1.3894(17)
C(5)-C(6)	1.3865(16)	C(23)-C(24)	1.3824(19)
C(6)-C(7)	1.3996(16)	C(24)-C(25)	1.3831(19)
C(8)-C(9)	1.4998(15)	C(25)-C(26)	1.3878(17)
C(9)-C(10)	1.5369(15)	C(31)-C(36)	1.3959(16)
C(9)-C(21)	1.5467(15)	C(31)-C(32)	1.4096(16)
C(9)-C(11)	1.6060(15)	C(32)-C(33)	1.3876(16)
C(11)-C(12)	1.5238(15)	C(33)-C(34)	1.3861(18)
C(11)-C(31)	1.5529(15)	C(34)-C(35)	1.3807(19)
C(11)-C(13)	1.5808(15)	C(35)-C(36)	1.3914(18)

Tabla 7. Ángulos de enlace (°).

Átomos	Ángulo	Átomos	Ángulo
C(8)N(1)C(7)	109.39(9)	N(1)C(13)C(14)	109.85(8)
C(8)N(1)C(13)	113.99(9)	N(2)C(13)C(11)	112.81(9)
C(7)N(1)C(13)	136.62(9)	N(1)C(13)C(11)	99.97(8)
C(20)N(2)C(13)	111.19(9)	C(14)C(13)C(11)	118.55(9)
C(8)C(1)C(2)	106.06(10)	C(15)C(14)C(13)	104.04(9)
C(3)C(2)C(7)	118.70(10)	C(16)C(15)C(20)	120.50(11)
C(3)C(2)C(1)	133.50(11)	C(16)C(15)C(14)	130.98(11)
C(7)C(2)C(1)	107.80(10)	C(20)C(15)C(14)	108.44(10)
C(4)C(3)C(2)	119.21(11)	C(15)C(16)C(17)	118.89(11)
C(3)C(4)C(5)	121.30(10)	C(18)C(17)C(16)	120.20(11)
C(6)C(5)C(4)	121.40(11)	C(17)C(18)C(19)	121.57(11)
C(5)C(6)C(7)	117.31(11)	C(20)C(19)C(18)	117.44(11)
N(1)C(7)C(6)	131.68(10)	C(19)C(20)C(15)	121.40(11)
N(1)C(7)C(2)	106.25(9)	C(19)C(20)N(2)	128.77(10)
C(6)C(7)C(2)	122.06(10)	C(15)C(20)N(2)	109.81(10)
C(1)C(8)N(1)	110.50(10)	C(22)C(21)C(26)	117.53(11)
C(1)C(8)C(9)	138.63(10)	C(22)C(21)C(9)	121.62(10)
N(1)C(8)C(9)	110.84(9)	C(26)C(21)C(9)	120.71(10)
C(8)C(9)C(10)	111.70(9)	C(23)C(22)C(21)	121.31(11)
C(8)C(9)C(21)	109.69(9)	C(24)C(23)C(22)	120.25(11)
C(10)C(9)C(21)	108.37(9)	C(23)C(24)C(25)	119.38(11)
C(8)C(9)C(11)	100.02(8)	C(24)C(25)C(26)	120.46(12)
C(10)C(9)C(11)	113.02(9)	C(25)C(26)C(21)	121.06(11)
C(21)C(9)C(11)	113.86(9)	C(36)C(31)C(32)	116.51(11)
C(12)C(11)C(31)	110.71(9)	C(36)C(31)C(11)	120.99(10)
C(12)C(11)C(13)	111.80(9)	C(32)C(31)C(11)	122.40(10)
C(31)C(11)C(13)	109.35(9)	C(33)C(32)C(31)	121.69(11)
C(12)C(11)C(9)	112.43(9)	C(34)C(33)C(32)	120.35(11)
C(31)C(11)C(9)	108.41(9)	C(35)C(34)C(33)	119.07(11)
C(13)C(11)C(9)	103.87(8)	C(34)C(35)C(36)	120.62(11)
N(2)C(13)N(1)	114.01(9)	C(35)C(36)C(31)	121.72(11)
N(2)C(13)C(14)	102.18(9)		

COMPUESTO 307a.

Tabla 8. Datos del cristal y parámetros de refinamiento.

Datos cristalinicos		
Fórmula empírica	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O	
Peso molecular	366.45	
Temperatura	100(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalinico	Monoclinico	
Grupo espacial	P2(1)/c	
Dimensiones de la celdilla unidad	a = 15.6285(8) Å	α = 90°
	b = 9.9324(5) Å	β = 105.5190(10)°
	c = 12.9012(7) Å	γ = 90°
Volumen	1929.62(17) Å ³	
Z	4	
Densidad (calculada)	1.261 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción	0.077 mm ⁻¹	
F(000)	776	
Tamaño del cristal	0.27 x 0.23 x 0.20 mm ³	
Rango de θ para la colección de datos	2.46 a 26.37°	
Rango de índices	-17 ≤ h ≤ 19, -12 ≤ k ≤ 10, -15 ≤ l ≤ 16	
Reflexiones recogidas	11212	
Reflexiones independientes	3919 [R _{int} = 0.0337]	
Complementos a θ = 26.37°	99.4 %	
Método de refinamiento	Matriz ampliada, mínimos cuadrados en F ²	
Datos/restricciones/parámetros	3919 / 19 / 255	
Bondad del ajuste en F ²	1.071	
Índices R finales [I > 2σ (I)]	R1 = 0.0416, wR2 = 0.0981	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0467, wR2 = 0.1010	
Mayor diferencia pico y cavidad	0.223 y -0.288 e.Å ⁻³	

Tabla 9. Distancias de enlace (Å).

Enlace	Distancia	Enlace	Distancia
N(1)-C(1)	1.4147(15)	C(9)-C(11)	1.5346(17)
N(1)-C(7)	1.4245(15)	C(20)-C(31)	1.4903(16)
N(1)-C(9)	1.4912(15)	C(20)-C(21)	1.4923(16)
N(2)-C(10)	1.1431(17)	C(21)-C(22)	1.3956(16)
O(1)-C(2)	1.3684(15)	C(21)-C(26)	1.3987(17)
O(1)-C(8)	1.4412(15)	C(22)-C(23)	1.3867(17)
C(1)-C(6)	1.3977(17)	C(23)-C(24)	1.3841(18)
C(1)-C(2)	1.4045(16)	C(24)-C(25)	1.3847(18)
C(2)-C(3)	1.3881(17)	C(25)-C(26)	1.3860(17)
C(3)-C(4)	1.3831(18)	C(31)-C(36)	1.3981(17)
C(4)-C(5)	1.3940(18)	C(31)-C(32)	1.3993(17)
C(5)-C(6)	1.3860(18)	C(32)-C(33)	1.3877(17)
C(7)-C(20)	1.3448(17)	C(33)-C(34)	1.3866(18)
C(7)-C(8)	1.5016(16)	C(34)-C(35)	1.3865(19)
C(9)-C(10)	1.4974(17)	C(35)-C(36)	1.3873(17)
C(9)-C(12)	1.5344(17)		

Tabla 10. Ángulos de enlace (°).

Átomos	Ángulo	Átomos	Ángulo
C(1)-N(1)-C(7)	113.56(9)	C(10)-C(9)-C(11)	108.30(10)
C(1)-N(1)-C(9)	120.47(9)	C(12)-C(9)-C(11)	108.83(10)
C(7)-N(1)-C(9)	119.93(9)	N(2)-C(10)-C(9)	176.92(14)
C(2)-O(1)-C(8)	116.56(9)	C(7)-C(20)-C(31)	121.32(11)
C(6)-C(1)-C(2)	117.94(11)	C(7)-C(20)-C(21)	122.55(10)

C(6)-C(1)-N(1)	122.50(10)	C(31)-C(20)-C(21)	116.11(10)
C(2)-C(1)-N(1)	119.35(11)	C(22)-C(21)-C(26)	118.32(11)
O(1)-C(2)-C(3)	116.30(11)	C(22)-C(21)-C(20)	120.34(10)
O(1)-C(2)-C(1)	122.84(11)	C(26)-C(21)-C(20)	121.27(10)
C(3)-C(2)-C(1)	120.83(11)	C(23)-C(22)-C(21)	121.01(11)
C(4)-C(3)-C(2)	120.36(11)	C(24)-C(23)-C(22)	119.99(11)
C(3)-C(4)-C(5)	119.65(12)	C(23)-C(24)-C(25)	119.71(12)
C(6)-C(5)-C(4)	120.00(12)	C(24)-C(25)-C(26)	120.49(11)
C(5)-C(6)-C(1)	121.20(11)	C(25)-C(26)-C(21)	120.46(11)
C(20)-C(7)-N(1)	122.12(10)	C(36)-C(31)-C(32)	118.46(11)
C(20)-C(7)-C(8)	125.83(11)	C(36)-C(31)-C(20)	121.49(11)
N(1)-C(7)-C(8)	111.88(10)	C(32)-C(31)-C(20)	120.02(11)
O(1)-C(8)-C(7)	109.58(9)	C(33)-C(32)-C(31)	120.74(11)
N(1)-C(9)-C(10)	109.09(10)	C(34)-C(33)-C(32)	120.10(12)
N(1)-C(9)-C(12)	111.65(9)	C(35)-C(34)-C(33)	119.80(12)
C(10)-C(9)-C(12)	106.92(10)	C(34)-C(35)-C(36)	120.27(12)
N(1)-C(9)-C(11)	111.87(10)	C(35)-C(36)-C(31)	120.62(12)

COMPUESTO 388a.

Tabla II. Datos del cristal y parámetros de refinamiento.

Datos cristalinicos		
Fórmula empírica	C ₂₈ H ₂₁ NOS	
Peso molecular	419.52	
Temperatura	293(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P 2(1)/c	
Dimensiones de la celdilla unidad	a = 14.368(2) Å	α = 90°
	b = 9.905(2) Å	β = 111.17(2)°
	c = 16.546(2) Å	γ = 90°
Volumen	2195.8(6) Å ³	
Z	4	
Densidad (calculada)	1.269 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción	0.167 mm ⁻¹	
F(000)	880	
Tamaño del cristal	0.42 x 0.40 x 0.20 mm ³	
Rango de θ para la colección de datos	2.46 a 26.37°	
Rango de índices	-15 ≤ h ≤ 17, -11 ≤ k ≤ 7, -19 ≤ l ≤ 0	
Reflexiones recogidas	6910	
Reflexiones independientes	3856 [R _{int} = 0.0310]	
Complementos a θ = 25.00°	99.8 %	
Método de refinamiento	Matriz ampliada, mínimos cuadrados en F ²	
Datos/restricciones/parámetros	3856 / 24 / 281	
Bondad del ajuste en F ²	0.927	
Índices R finales [I > 2σ (I)]	R1 = 0.0367, wR2 = 0.0809	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0600, wR2 = 0.0866	
Mayor diferencia pico y cavidad	0.191 y -0.231 e.Å ⁻³	

Tabla 12. Distancias de enlace (Å).

Enlace	Distancia	Enlace	Distancia
S-C(1)	1.7691(17)	C(12)-C(13)	1.377(3)
S-C(11)	1.7718(19)	C(13)-C(14)	1.388(3)
N-C(1)	1.274(2)	C(14)-C(15)	1.384(3)
N-C(9)	1.412(2)	C(14)-C(17)	1.506(3)
O-C(3)	1.220(2)	C(15)-C(16)	1.376(3)
C(1)-C(2)	1.537(2)	C(21)-C(22)	1.387(3)

C(2)-C(21)	1.527(2)	C(21)-C(26)	1.388(3)
C(2)-C(3)	1.545(2)	C(22)-C(23)	1.387(3)
C(2)-C(31)	1.558(2)	C(23)-C(24)	1.379(3)
C(3)-C(4)	1.464(3)	C(24)-C(25)	1.372(3)
C(4)-C(5)	1.397(3)	C(25)-C(26)	1.382(3)
C(4)-C(9)	1.402(3)	C(31)-C(32)	1.386(2)
C(5)-C(6)	1.378(3)	C(31)-C(36)	1.390(2)
C(6)-C(7)	1.379(3)	C(32)-C(33)	1.389(2)
C(7)-C(8)	1.380(3)	C(33)-C(34)	1.380(3)
C(8)-C(9)	1.389(3)	C(34)-C(35)	1.382(3)
C(11)-C(12)	1.380(2)	C(35)-C(36)	1.378(2)
C(11)-C(16)	1.386(2)		

Tabla 13. Ángulos de enlace (°).

Átomos	Ángulo	Átomos	Ángulo
C(1)-S-C(11)	101.56(8)	C(12)-C(11)-S	121.77(15)
C(1)-N-C(9)	118.78(15)	C(16)-C(11)-S	118.83(14)
N-C(1)-C(2)	125.97(15)	C(13)-C(12)-C(11)	119.97(19)
N-C(1)-S	120.22(13)	C(12)-C(13)-C(14)	121.43(19)
C(2)-C(1)-S	113.80(13)	C(15)-C(14)-C(13)	117.83(19)
C(21)-C(2)-C(1)	110.31(14)	C(15)-C(14)-C(17)	120.7(2)
C(21)-C(2)-C(3)	112.98(15)	C(13)-C(14)-C(17)	121.5(2)
C(1)-C(2)-C(3)	109.44(15)	C(16)-C(15)-C(14)	121.25(19)
C(21)-C(2)-C(31)	111.21(14)	C(15)-C(16)-C(11)	120.15(18)
C(1)-C(2)-C(31)	109.56(14)	C(22)-C(21)-C(26)	118.76(18)
C(3)-C(2)-C(31)	103.10(13)	C(22)-C(21)-C(2)	121.66(17)
O-C(3)-C(4)	123.36(17)	C(26)-C(21)-C(2)	119.33(17)
O-C(3)-C(2)	120.73(18)	C(23)-C(22)-C(21)	120.33(19)
C(4)-C(3)-C(2)	115.70(15)	C(24)-C(23)-C(22)	120.1(2)
C(5)-C(4)-C(9)	119.49(19)	C(25)-C(24)-C(23)	120.1(2)
C(5)-C(4)-C(3)	121.09(18)	C(24)-C(25)-C(26)	120.1(2)
C(9)-C(4)-C(3)	119.42(16)	C(25)-C(26)-C(21)	120.7(2)
C(6)-C(5)-C(4)	120.3(2)	C(32)-C(31)-C(36)	118.88(16)
C(5)-C(6)-C(7)	119.76(19)	C(32)-C(31)-C(2)	123.43(15)
C(6)-C(7)-C(8)	121.0(2)	C(36)-C(31)-C(2)	117.68(15)
C(7)-C(8)-C(9)	120.0(2)	C(31)-C(32)-C(33)	120.11(17)
C(8)-C(9)-C(4)	119.46(17)	C(34)-C(33)-C(32)	120.67(18)
C(8)-C(9)-N	117.88(17)	C(33)-C(34)-C(35)	119.16(18)
C(4)-C(9)-N	122.56(17)	C(36)-C(35)-C(34)	120.53(18)
C(12)-C(11)-C(16)	119.30(18)	C(35)-C(36)-C(31)	120.63(18)

Tabla 14. Puente de hidrógeno. Distancias de enlace (Å) y ángulo diedro (°).

	Distancia C(X)-H(Y)	Distancia H(Y)···O	Ángulo C(X)-H(Y)-O
C(16)-H(16)···O	0.93	2.47	139.2

COMPUESTO 412g.

Tabla 15. Datos del cristal y parámetros de refinamiento.

Datos cristalinicos		
Fórmula empírica	C ₃₀ H ₂₄ ClNO ₄	
Peso molecular	497.95	
Temperatura	100(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalinico	Monoclinico	
Grupo espacial	P 2(1)/c	
Dimensiones de la celdilla unidad	a = 9.1353(6) Å	α = 90°
	b = 17.3153(11) Å	β = 98.496(2)°
	c = 15.5769(11) Å	γ = 90°

Volumen	2436.9(3) Å ³
Z	4
Densidad (calculada)	1.357 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	0.195 mm ⁻¹
F(000)	1040
Tamaño del cristal	0.44 x 0.13 x 0.11 mm ³
Rango de θ para la colección de datos	1.77 a 26.37°
Rango de índices	-11 ≤ h ≤ 11, -21 ≤ k ≤ 21, -19 ≤ l ≤ 19
Reflexiones recogidas	26253
Reflexiones independientes	4995 [R _{int} = 0.0738]
Complementos a $\theta = 25.00^\circ$	100.0 %
Método de refinamiento	Matriz ampliada, mínimos cuadrados en F ²
Datos/restricciones/parámetros	4995 / 24 / 327
Bondad del ajuste en F ²	1.284
Índices R finales [I > 2 σ (I)]	R1 = 0.0862, wR2 = 0.1395
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0978, wR2 = 0.1436
Mayor diferencia pico y cavidad	0.331 y -0.388 e.Å ⁻³

Tabla 16. Distancias de enlace (Å).

Enlace	Distancia	Enlace	Distancia
Cl(1)-C(7)	1.745(3)	C(8)-C(9)	1.377(5)
N(1)-C(3)	1.268(4)	C(9)-C(10)	1.399(5)
N(1)-C(10)	1.400(4)	C(11)-C(16)	1.396(4)
O(1)-C(4)	1.385(4)	C(11)-C(12)	1.397(5)
O(1)-C(3)	1.386(4)	C(12)-C(13)	1.380(5)
O(2)-C(4)	1.193(4)	C(13)-C(14)	1.382(5)
O(3)-C(33)	1.369(4)	C(14)-C(15)	1.385(5)
O(3)-C(37)	1.430(4)	C(15)-C(16)	1.385(5)
O(4)-C(34)	1.363(4)	C(21)-C(26)	1.396(5)
O(4)-C(38)	1.425(4)	C(21)-C(22)	1.397(5)
C(1)-C(3)	1.509(5)	C(22)-C(23)	1.388(5)
C(1)-C(21)	1.542(5)	C(23)-C(24)	1.386(5)
C(1)-C(11)	1.548(5)	C(24)-C(25)	1.385(5)
C(1)-C(2)	1.574(4)	C(25)-C(26)	1.395(5)
C(2)-C(31)	1.516(4)	C(31)-C(36)	1.382(5)
C(4)-C(5)	1.462(5)	C(31)-C(32)	1.402(4)
C(5)-C(6)	1.393(5)	C(32)-C(33)	1.386(5)
C(5)-C(10)	1.394(5)	C(33)-C(34)	1.404(4)
C(6)-C(7)	1.375(5)	C(34)-C(35)	1.382(5)
C(7)-C(8)	1.391(5)	C(35)-C(36)	1.391(5)

Tabla 17. Ángulos de enlace (°).

Átomos	Ángulo	Átomos	Ángulo
C(3)-N(1)-C(10)	117.5(3)	C(16)-C(11)-C(12)	117.9(3)
C(4)-O(1)-C(3)	121.8(3)	C(16)-C(11)-C(1)	118.7(3)
C(33)-O(3)-C(37)	117.6(3)	C(12)-C(11)-C(1)	123.4(3)
C(34)-O(4)-C(38)	116.9(3)	C(13)-C(12)-C(11)	120.7(3)
C(3)-C(1)-C(21)	113.5(3)	C(12)-C(13)-C(14)	121.1(3)
C(3)-C(1)-C(11)	105.6(3)	C(13)-C(14)-C(15)	118.8(3)
C(21)-C(1)-C(11)	110.9(3)	C(14)-C(15)-C(16)	120.6(3)
C(3)-C(1)-C(2)	108.0(3)	C(15)-C(16)-C(11)	120.9(3)
C(21)-C(1)-C(2)	108.9(3)	C(26)-C(21)-C(22)	117.8(3)
C(11)-C(1)-C(2)	109.9(3)	C(26)-C(21)-C(1)	119.3(3)
C(31)-C(2)-C(1)	116.2(3)	C(22)-C(21)-C(1)	122.7(3)
N(1)-C(3)-O(1)	124.9(3)	C(23)-C(22)-C(21)	121.0(3)
N(1)-C(3)-C(1)	126.1(3)	C(24)-C(23)-C(22)	120.5(3)
O(1)-C(3)-C(1)	109.0(3)	C(25)-C(24)-C(23)	119.5(4)

O(2)-C(4)-O(1)	118.0(3)	C(24)-C(25)-C(26)	120.0(3)
O(2)-C(4)-C(5)	127.5(3)	C(25)-C(26)-C(21)	121.2(3)
O(1)-C(4)-C(5)	114.5(3)	C(36)-C(31)-C(32)	118.6(3)
C(6)-C(5)-C(10)	121.3(3)	C(36)-C(31)-C(2)	120.4(3)
C(6)-C(5)-C(4)	119.9(3)	C(32)-C(31)-C(2)	120.9(3)
C(10)-C(5)-C(4)	118.8(3)	C(33)-C(32)-C(31)	120.5(3)
C(7)-C(6)-C(5)	118.2(3)	O(3)-C(33)-C(32)	124.7(3)
C(6)-C(7)-C(8)	121.8(3)	O(3)-C(33)-C(34)	114.8(3)
C(6)-C(7)-C(1)	119.6(3)	C(32)-C(33)-C(34)	120.4(3)
C(8)-C(7)-C(1)	118.6(3)	O(4)-C(34)-C(35)	125.2(3)
C(9)-C(8)-C(7)	119.5(3)	O(4)-C(34)-C(33)	116.0(3)
C(8)-C(9)-C(10)	120.2(3)	C(35)-C(34)-C(33)	118.8(3)
C(5)-C(10)-C(9)	119.0(3)	C(34)-C(35)-C(36)	120.5(3)
C(5)-C(10)-N(1)	122.3(3)	C(31)-C(36)-C(35)	121.2(3)
C(9)-C(10)-N(1)	118.7(3)		

Tabla 18. Puentes de hidrógeno. Distancias de enlace (Å) y ángulos diedros (°).

	Distancia C(X)-H(Y)	Distancia H(Y)⋯O(Z)	Ángulo C(X)-H(Y)-O(Z)
C(24)-H(24)⋯O(2)	0.95	2.56	150.7
C(9)-H(9)⋯O(3)	0.95	2.39	171.0