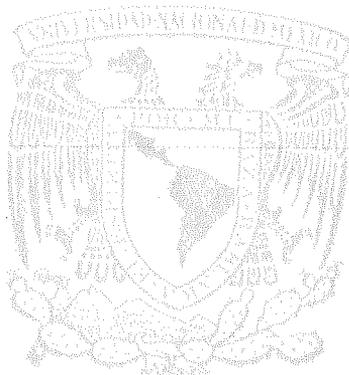


# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

---

FACULTAD DE QUIMICA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



## INFORME DE TRABAJO DE LOS ESTUDIOS TENDIENTES A LA SINTESIS DE OXAMNIQUINA

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
Maestro en Ciencias  
(Química Orgánica)  
PRESENTA EL QUIMICO  
**GERARDO VALERIO ALFARO**  
MEXICO, D. F. 1989



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

PRESENTA EL ALUMNO:

  
\_\_\_\_\_

GERARDO VALERIO ALFARO

ASESOR DE LA TESIS:

  
\_\_\_\_\_

M. en C. BENJAMIN ORTIZ MENDOZA

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TRABAJO DE TESIS:

INSTITUTO DE QUIMICA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Dr. ALFONSO ROMO DE VIVAR

1er. VOCAL: Dra. GLORIA PEREZ CENDEJAS

SECRETARIO: Dr. LUIS ANGEL MALDONADO GRANIEL

SUPLENTE : Dr. EDUARDO DIAZ TORRES

SUPLENTE : M. en C. JOSE MANUEL MENDEZ STIVALET

*Dedico este trabajo*

*A Mi esposa Luz Del Carmen*

*y*

*Mi hijo Juan Gilberto*

*A Mis padres y*

*Mis hermanos*

*A Mis suegros*

Mi agradecimiento al M. en C.  
Benjamín Ortiz Mendoza por su  
asesoría y las enseñanzas re-  
cibidas.

Mi estimación al grupo de in-  
vestigadores que trabajan en  
el Laboratorio 2-1 del Instit  
tuto de Química.

# I N D I C E

	página
INTRODUCCION	1
PARTE TEORICA	4
DISCUSION	15
PARTE EXPERIMENTAL	31
CONCLUSIONES	50
BIBLIOGRAFIA	52

## RESUMEN

La oxamniquina es un fármaco muy importante debido a sus propiedades antihelmínticas. Es el medicamento mas eficaz para el tratamiento de la esquistosomiasis, es de origen sintético y su única preparación se debe a los laboratorios *Pfizer UK*.

En el presente trabajo se describen los resultados experimentales de los estudios dirigidos a una Síntesis Convergente de Oxamniquina. La ruta explorada se basó en consideraciones de Simetría Latente y los conceptos de " Polaridad Invertida ".

Se prepararon 4 compuestos modelo, 7 intermedarios equivalentes alifáticos y 8 aromáticos, y se obtuvieron 2 compuestos inesperados.

## ABSTRACT

Oxamniquine is an important drug because of its antihelminthic properties. This is a synthetic compound made for *Pfizer U K* laboratories which has been used to schistosomiasis treatment.

In this work the results related with a Convergent Synthesis approached to Oxamniquine are presented. This route is concerning to Symmetry and Umpolung concepts.

Five model compounds, seven aliphatic equivalents intermediates and eight aromatic were prepared, besides two unexpected compounds were isolated.

## I N T R O D U C C I O N :

Quizá no sea muy sabido, que la helmintiasis, un término general que comprende aquellas infecciones causadas por parásitos planos es el mal mas común en el mundo. Una de las principales enfermedades que afectan al hombre del trópico ( principal pero no exclusivamente) es de éste tipo, y se conoce como esquistosomiasis ó bilarziasis <sup>1</sup>.

Hacia principios de la década presente se estimó que unos 200 millones de personas resultaban afectadas por el mal, no obstante, el número expuesto al riesgo ascendía a unos 500-600 millones <sup>2</sup>.

El parásito causante es llamado esquistosoma ( un pequeño gusano plano ó trematodo), y se conocen 3 principales especies patogénicas al hombre: *S. Mansoní*, *S. Haematobium* y *S. Japonicum*. Los parásitos pueden sobrevivir hasta 20 años en el huésped y en consecuencia, la esquistosomiasis es un mal prolongado y debilitante que en infestaciones severas puede ser fatal. Esta enfermedad está muy extendida en Africa, Centro y Sudamérica. Dicha difusión se debe a la dispersión de habitats de caracoles ( que actúan como huéspedes intermediarios y que en contacto con el agua liberan larvas que penetran rápidamente en la piel del hombre), asociado con la introducción de nuevos sistemas hidroeléctricos y desarrollos de la agricultura.

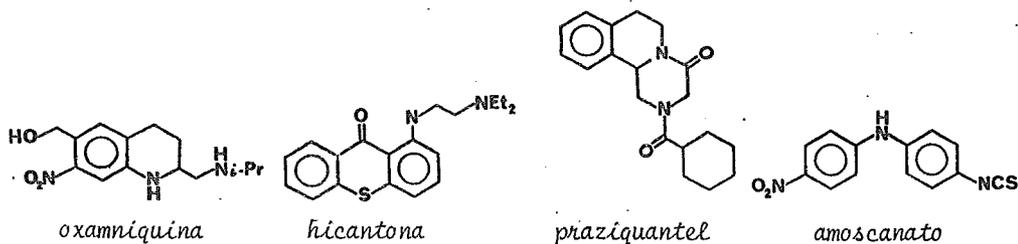
En términos de quimioterapia los laboratorios *Pfizer U. K.* de la Gran Bretaña, establecieron hacia los años 60's un proyecto contra la esquistosomiasis siendo primordial encontrar un agente altamente efectivo, no tóxico, idealmente administrable en una sola dosis oral y de un costo aceptable.

De esa forma se planeó y desarrolló un programa químico para encontrar moléculas orgánicas con actividad esquistosomicida, concentrándose en compuestos previamente descritos.

La oxamniquina surgió como un poderoso agente antihelmíntico mediante una aproximación pragmática; los gusanos parásitos se trataron con diversos compuestos químicos hasta encontrar cuales tipos estructurales fueran tóxicos a los tremátodos. Las estructuras de los compuestos mas activos se refinaron considerando estudios farmacodinámicos ( en re-

lación con la potencia de la droga) y farmacocinéticos.

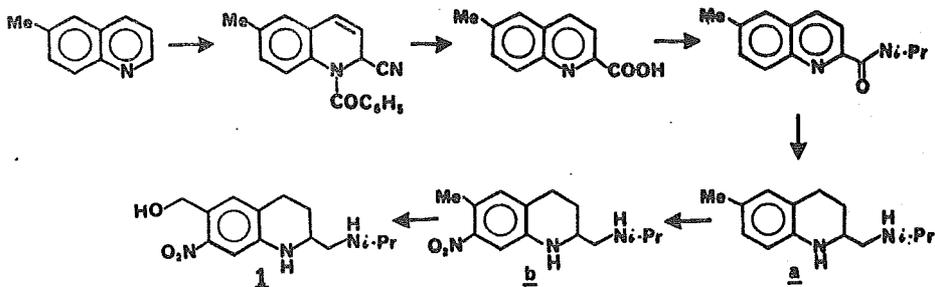
Así, dentro de los agentes antihelmínticos desarrollados en años recientes, algunos de ellos se muestran abajo y han resultado los mas eficaces.



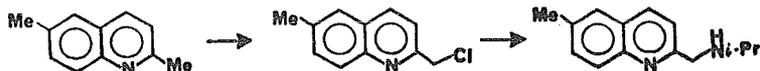
Dentro de este cuadro, la oxamniquina ocupa un lugar importante de tal forma que desde su introducción en el mercado ( a mediados de los años 70's) ha llegado a ser la droga de elección para el tratamiento de infecciones causadas en el hombre por *S. Mansoni*.

En relación con su síntesis química sólo se han descrito en la li<sup>3,4</sup>teratura dos variantes, A y B ( Esquema I) de una misma ruta sintética

**RUTA A**



**RUTA B**



E S Q U E M A I

La característica principal de esta ruta, es la preparación del esqueleto de tetrahydroquinolina de la oxamniquina, al principio, a partir de 6-metilquinolina para la ruta A y de 2,6-dimetilquinolina para la ruta B, preparadas a su vez mediante dos métodos tradicionales, las síntesis de Skraup y Doebner Von Miller respectivamente.

Tanto en la ruta A, como en la B, se llega a un mismo intermedio a mediante la funcionalización en la posición 2 de la quinolina respectiva, introduciéndose el grupo isopropilaminometil y posterior reducción del anillo piridínico. Como siguiente paso la nitración de a produce b junto con el regioisómero nitrado en la posición 5. Finalmente la hidroxilación microbiológica de b conduce al producto 1.

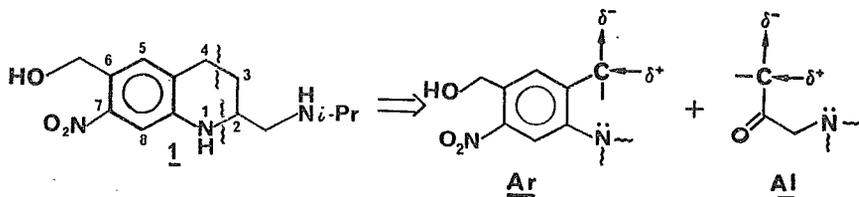
La síntesis de *Richards* implica como estrategia sintética la preparación inicial del esqueleto fundamental de tetrahydroquinolina mediante métodos clásicos y posterior introducción de la funcionalidad requerida.

Señalada la importancia de este agente antiesquistosomicida y en virtud de que se ha preparado sólo una vez, resultó de interés a nuestro laboratorio sintetizar tal compuesto considerando el uso de materias primas y reactivos asequibles.

En el presente trabajo se describe una propuesta de síntesis y los resultados experimentales alcanzados hasta la fecha.

P A R T E T E O R I C A ;

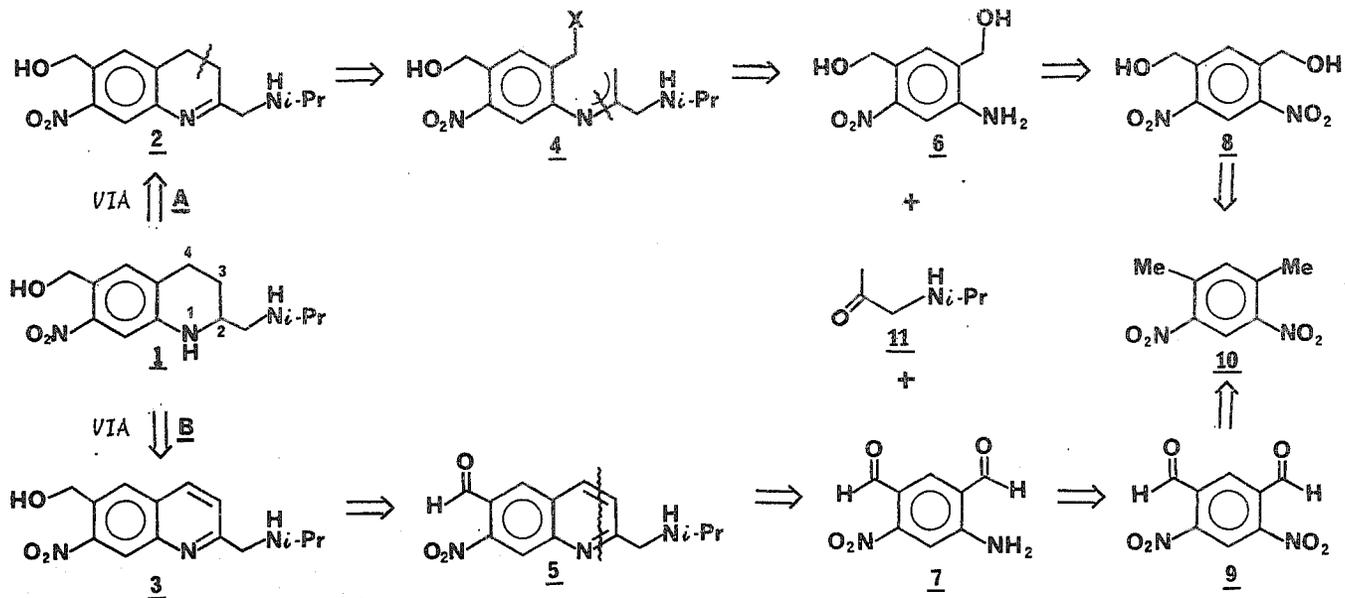
Con el fin de establecer un plan de síntesis original, se hicieron algunas consideraciones con respecto a un análisis retrosintético, que básicamente considera la desconexión de los enlaces  $N_1-C_2$  y  $C_3-C_4$  de oxamniquina 1 como se ilustra a continuación:



CONSIDERACIONES DEL ANALISIS RETROSINTETICO:

- 1) Reconocer cierta simetría latente<sup>5</sup> en el anillo homocíclico de 1, que en el retroanálisis conduciría, mediante la manipulación conveniente del grado de oxidación, a un intermediario bencénico simétrico tetrasustituido.
- 2) Convergencia<sup>6</sup>. Desconectar la molécula en los enlaces  $N_1-C_2$  y  $C_3-C_4$  estratégicos, con lo cual se llegaría a dos intermediarios lo más grandes posible, un par de sintones denominados *aromático* (Ar) y *alifático* (Al).
- 3) Variedad Funcional. Adicionalmente, en ambos sintones (Ar y Al), la manipulación conveniente de la funcionalidad en los átomos responsables de la formación de los enlaces de los enlaces citados (sobre todo el enlace C-C), daría cabida a tener alternativas al plan sintético original haciendo uso de las mismas materias de partida e intermediarios (en otras palabras, se haría uso de la polaridad "natural" e "invertida" de esos intermediarios)<sup>7</sup>.

Con lo anterior, se llevó a cabo el análisis retrosintético de 1 (Esquema II), en el cual se considera como posibles precursores a la dihidroquinolina 2 (vía A) o la quinolina 3 (vía B). Ambas tienen esencialmente el mismo arreglo estructural y funcional entre sí y con respec



E S Q U E M A II

to a 1, excepto que difieren en el número o nivel de oxidación<sup>7</sup>, de lo que se desprende que en términos sintéticos, 2 y 3 se relacionarían a 1 mediante un sencillo paso reductivo.

Así, la v.l.a. A sugiere que la dihidroquinolina 2 pueda provenir de 4 a través de una reacción de Stork-Robinson intramolecular (de enamina), mediante la formación del enlace C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, donde X es un buen grupo saliente (como haluro ó tosilato) proveniente del alcohol correspondiente. La enamina 4 resulta obvia de la condensación de la aminocetona 11 y de la nitroanilina 6 en la cual un intercambio de grupo funcional del grupo amino a nitro y de los grupos hidroximetilos a metilos conduce al intermediario aromático simétrico tetrasustituido 10, bastante simple y fácilmente asequible a partir de *m*-xileno.

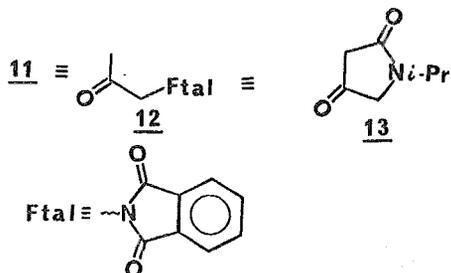
Por otro lado, mediante la v.l.a. B un intercambio de grupo funcional de oxidación de 1 a la quinolina 3 en el anillo heterocíclico seguido de otro semejante en el hidroximetilo de 3 conduce a la quinolina 5, sobre la cual realizando una desconexión simultánea de los enlaces N<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> lleva a través de un proceso Retro-Friedlaender la misma aminocetona 11 (obtenida ya a través de la v.l.a. A) y al nitroaminoaldehído 7. Un intercambio funcional del grupo amino a nitro en 7, así como de los dos grupos formilo a metilos conduce nuevamente al intermediario 10 intermediario común a la v.l.a. A.

Del análisis retrosintético puede observarse que en la síntesis, deben considerarse métodos de formación de quinolinas del tipo {4+2}<sup>8</sup> es decir, la combinación de fragmentos de 4 y 2 átomos para los sintones Ar y Al respectivamente para formar el anillo piridínico de 1 y así el arreglo molecular total.

Para establecer un plan de síntesis se hizo una revisión bibliográfica exhaustiva tratando de localizar la preparación y las propiedades de los intermediarios 2 a 11. Para el sintón Ar, los dos intermediarios clave considerados fueron 8 (v.l.a. A) y 9 (v.l.a. B), de los cuales el dinitrodiol 8 no se encontró descrito, pero sí se localizó al dinitroaldehído 9<sup>9,14</sup>. Aquí es importante destacar el elemento de flexibilidad del análisis retrosintético, que se ejemplifica por la posibilidad de conversión de un intermediario de una de las vías en uno de la otra

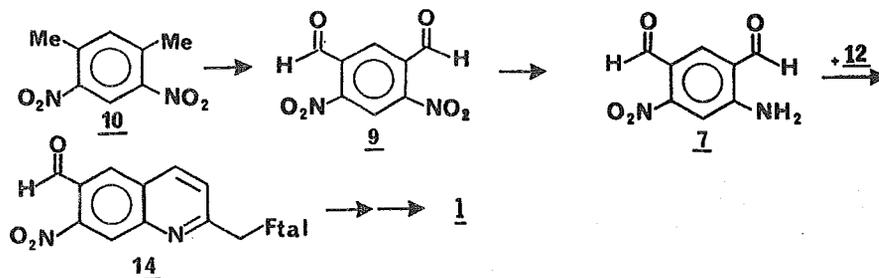
Concretamente, 9 podría convertirse a 8 mediante una reducción quimioselectiva con  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{AlH}_3$  ó el método de Meerwein-Ponndorf entre otros <sup>10</sup>.

En cuanto al síntón A1, la  $\alpha$ -aminocetona 11 es común a ambas rutas. Debido a la conocida inestabilidad de las  $\alpha$ -aminocetonas debió considerarse a los equivalentes sintéticos siguientes: la ftalimidoacetona 12<sup>11</sup> y la 2,4-pirrolidindiona 13 ( un ácido tetrámico)<sup>12</sup> que pueden considerarse como fácilmente asequibles:



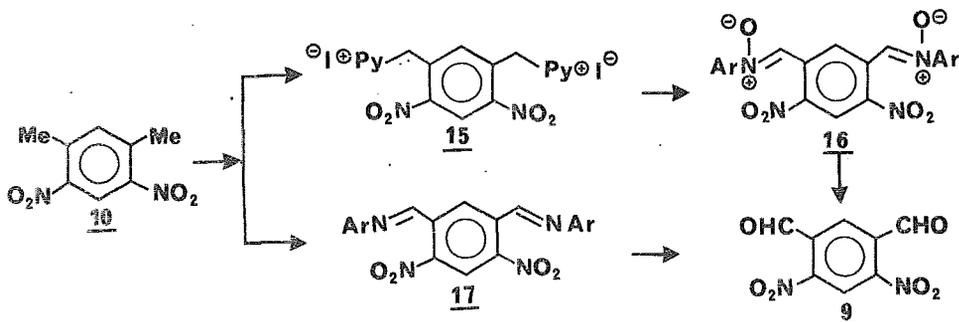
EL PLAN DE SINTESIS:

Con lo anterior, utilizando 9 como equivalente sintético del síntón Ar y 12 del A1, se estableció el plan de síntesis ilustrado en el esquema III.



ESQUEMA III

El primer punto clave de nuestro trabajo sería la preparación del dinitro-*isof*talaldehído 9, el primer intermediario del plan general de la síntesis. En el esquema IV se ilustra algunos de los métodos de obtención del intermediario 9, a partir de *m*-dinitro-*m*-xileno 10, que es fácilmente asequible de la doble nitración ( con  $\text{HNO}_3$  fumante ) de *m*-xileno<sup>13,14</sup>.

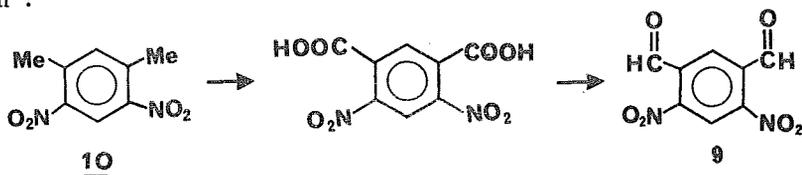


E S Q U E M A IV

Dentro de los métodos que se considerarían para efectuar la conversión del dinitro-*m*-xileno 10 al dinitro-*isof*talaldehído 9 se incluyen los siguientes:

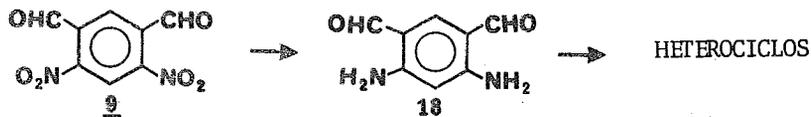
- a) *Método de Ortoleva-King-Krohnke* (O-O-K): Consiste en tratar al dinitroxileno 10 con una mezcla de  $\text{I}_2$  en Piridina anhidra para obtener la sal de dipiridinio 15, la cual es tratada con *p*-nitrosodimetilanilina en medio básico, formándose la dinitrona 16. La hidrólisis ácida de la dinitrona 16 conduciría al dinitrodialdehído 9<sup>9a-e, 14, 15</sup>.
- b) *Método de Borshe* (B): Este método es más antiguo y más corto que el anterior, pero menos eficiente y consiste en condensar el dinitroxileno 10 con *p*-nitrosodimetilanilina en medio básico para formar la diimina 17 que se hidroliza con ácido nítrico de densidad 1.12, al dinitrodialdehído 9<sup>9a</sup>.

c) Además de los métodos mencionados, se encontró recientemente un sistema para efectuar la reducción de ácidos nitro benzoicos a nitrobenzaldehídos<sup>16</sup>. De lo anterior resultaría atractiva la siguiente transformación :



Con respecto a los intermediarios mencionados, la sal de dipiridinio 15 representa a un gran grupo de compuestos conocidos genéricamente como sales de piridinio, que han sido ampliamente estudiadas por Krohnke y otros investigadores<sup>15a,b,17,18</sup>. Estos compuestos juegan un papel muy importante en Síntesis Orgánica.

Por otra parte, el dinitroisofthalaldehído 9 ha resultado útil para la preparación del *m*-diaminoisofthalaldehído 18, que a su vez ha sido empleado en heteroanulaciones para la elaboración de anillos heterocíclicos mas complejos <sup>14</sup>:

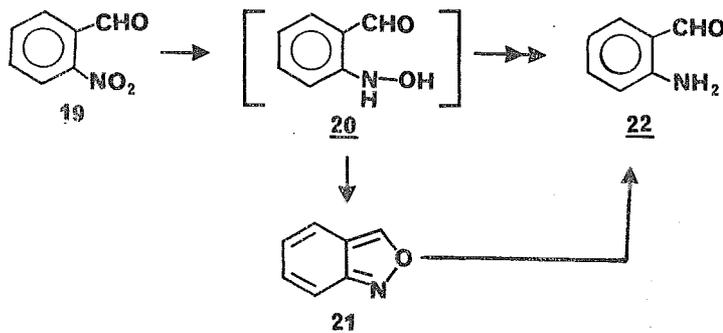


En realidad, el ortoaminoaldehído 18 representa un ejemplo del gran número de ortoaminoaldehídos tanto homocíclicos como heterocíclicos que por su arreglo 1,2-difuncional tienen un lugar importante dentro de los métodos de heteroanulaciones para la preparación de diversos sistemas heterocíclicos<sup>9a,b,e, 14, 19</sup>.

Con respecto al plan sintético (Esquema III), la siguiente etapa clave consistiría en efectuar la conversión de 9 en 7 y el punto crítico de la misma sería la elección del sistema de reducción adecuado para

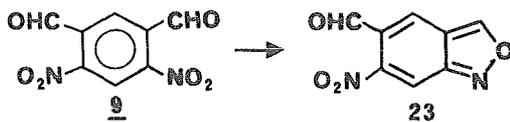
lograr una doble quimioselectividad<sup>20</sup>, es decir, reducir sólo un grupo nitro sin afectar al otro, ni tampoco a los grupos formilo.

Se ha observado que las reducciones de ortonitrobenzaldehídos a ortoaminobenzaldehídos son complicadas por reacciones de competencia de condensaciones intra- e intermoleculares de las hidroxilaminas intermedias, como se ilustra abajo para el ortonitrobenzaldehído 19 que tratado con una cantidad equimolecular de sulfato ferroso produjo el 2,1-benzisoxazol ( antranilo) 21 vía el *o*-hidroxiaminobenzaldehído 20<sup>21</sup>:



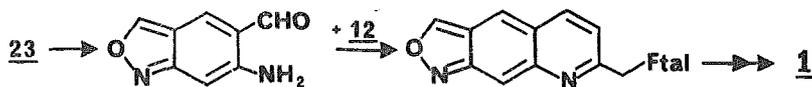
La reducción adicional de la porción de isoxazol de 21 dió el ortoaminobenzaldehído 22. Estas complicaciones son la razón para que el número de reductores para lograr la transformación a intentar sea muy reducido.

Teóricamente, si del dinitroisofthalaldehído 9, se formara el benzisoxazol 23 correspondiente mediante la reducción con una cantidad equimolecular de sulfato ferroso ( ó incluso otro reductor), el heterociclo producido representaría una interesante posibilidad de aplicación del mismo en la síntesis de la oxamniquina,

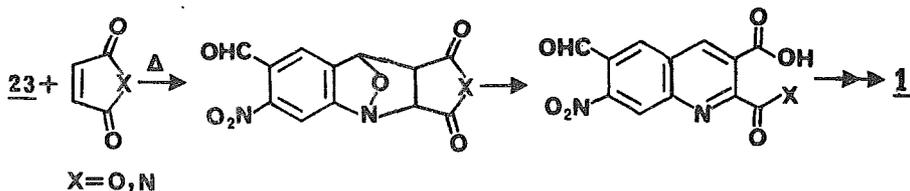


Efectivamente, de formarse el benzisoxazol 23 podría hacerse algunas elucubraciones de una especulativa, pero elegante aproximación sintética a la construcción de una quinolina que posteriormente derivara a 1, ya que se lograría la quimiodiferenciación del dinitrodialdehído simétrico 9 con las siguientes posibles aplicaciones:

a) Hacer uso de la porción de isoxazol de 23 como funcionalidad latente de los que habrán de ser el hidroximetil en 6 y nitro en 7 de 1, liberándose hasta después de construirse el anillo piridínico de 1 con la funcionalidad *o*-nitro aldehído restante de 23<sup>22</sup>,



b) Hacer uso de la porción de isoxazol de 23 como precursor del anillo de piridina de 1 mediante una reacción de cicloadición [4+2], mientras se preserva la funcionalidad *o*-nitroaldehído como precursora de los grupos hidroximetil y nitro en 1<sup>23</sup>:

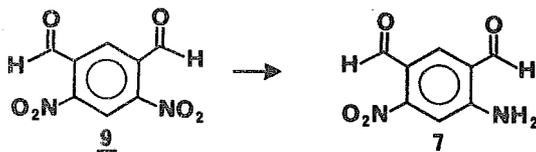


Cabe mencionar que aunque la utilidad sintética de numerosos heterociclos como vehículo para la generación y transformación de diversos grupos funcionales está bien documentada para muchos heterociclos<sup>24</sup>, aún permanece virtualmente inexplorada para la conversión antranilo-*o*-amino-benzaldehído, antranilo-*o*-nitrobenzaldehído ó antranilo-quinolina. No obstante, la relativamente fácil hidrogenólisis del enlace N-O de la porción

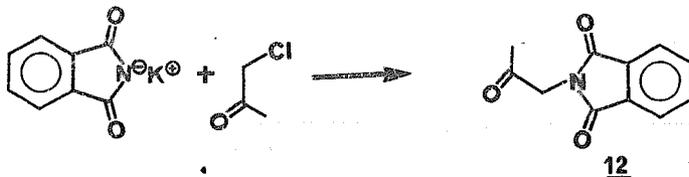
de isoxazol del antranilo presenta la posibilidad de usar antranilos sus tituidos para la elaboración de *o*-amino u *o*-nitrobenzaldehydos mas com plejos.

Regresando al análisis de los sistemas reductores para la con versión del dinitroisofthalaldehído 9 en su monoaminoderivado 7, se han en encontrado otros para reducir nitrobenzaldehydos tales como  $TiCl_3$ <sup>25</sup>, el procedimiento de Zinin y sus modificaciones<sup>26</sup>, sales de  $Sn^{+2}$  ( como el  $SnCl_2$ )<sup>10</sup>. Sin embargo, el desarrollo de agentes reductores suaves, selec tivos y eficientes sigue siendo un área de considerable interés.

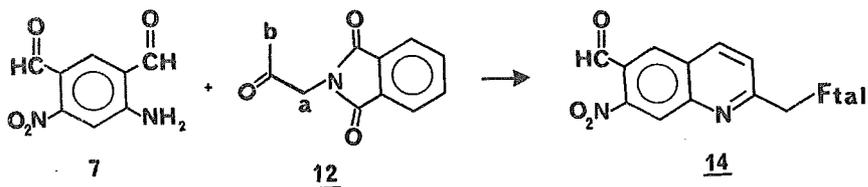
De gran interés es también el uso de formiato de amonio y sus deri vados que recientemente han sido revisados y calificados de "eficientes a sequibles ". El método es rápido, produce reacciones limpias y se ha usa do en los siguientes grupos funcionales:  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NH-N=CR_2$ ,  $-N=N-$ ,  $-N_3$ ,  $-C\equiv C$ <sup>27</sup>. Lo que resulta mas interesante es que dichos sistemas no reducen grupos  $-CH=O$  en gran número de casos, lo cual es de suma importancia en nuestro caso particular. La reducción con formiato de trietilamonio catalizada por Pd-C 10% resulta aún mas suave y selectiva<sup>28</sup>, por lo que sería el sistema seleccionado para intentar la obtención del ortoamino ben zaldehído 7.



Por otra parte, sería necesaria la preparación del equivalente sin tético del sintón A1. El equivalente considerado es la ftalimidoaceto na 12, que puede prepararse mediante una reacción de Gabriel:



Una vez preparados los equivalentes sintéticos del sintón Ar ( 7 ) y del sintón alifático Al ( 12 ) se procedería al paso, tal vez determinante de la reacción y que consistiría en una condensación de Friedlaender entre el *o*-aminobenzaldehído 7 y la ftalimidoacetona 12



Para esta reacción se intentaría proceder en las condiciones normales, utilizando catalizadores básicos ( como NaOH ó KOH acuosos, alcóxidos, aminas, etc.), o bien a través del método alternativo que requiere de condiciones ácidas ( como H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en AcOH, HCl ó HClO<sub>4</sub> en alcohol, resinas de intercambio catiónico, etc), que incluso a mostrado en algunos casos, ventajas sobre el método tradicional ( condiciones básicas)<sup>9e</sup>.

La secuencia mecanística para la formación del sistema anular de la quinolina es el resultado combinado de la formación de una base de Schiff y una condensación aldólica, si bien el orden cronológico de estos procesos no se conoce con certeza,

Sin embargo, la reversibilidad de ambos procesos debe tomarse en cuenta si se considera que con cetonas no simétricas ( como ftalimidoacetona 12 de nuestro interés) puede formarse una mezcla de dos compuestos regioisoméricos,

Para que el método de Friedlaender funcionara en la formación de la quinolina 14 ( intermediario de nuestra propuesta sintética para la obtención de oxamniquina 1), tendría que llevarse a cabo regioselectivamente, esto es: que el metilo ( b ) y no el metileno ( a ) participara en el proceso de la condensación aldólica.

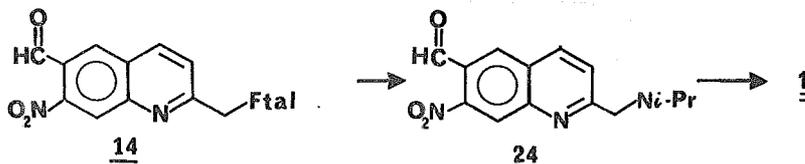
Pero la formación del producto esperado 14 dependerá del delicado balance de dos efectos en contraposición:

a) El hecho de que  $\alpha$ -metil-  $\alpha^{\prime}$ -metilencetonas, condensan con benzaldehídos en el metileno y no en el metilo , aboga por la condensación en el metileno ( a ) para conducir al regioisómero de 14 no deseado<sup>29</sup>.

b) A favor de la formación de la quinolina 14 podría argumentarse que aunque el valor de la electronegatividad de Pauling es mayor para el N que para el C, la formación de un carbanión adyacente a aquél debería crear una repulsión entre el par de electrones del carbanión-enolato y el par electrónico no compartido sobre el N de la función ftalimida, de la misma manera que ocurre con hidrazinas e hidroxilaminas y que se conoce como interacción  $\alpha$  <sup>30</sup>. Esto favorecería la condensación en ( b ) y por lo tanto la formación de 14.

Regresando al plan sintético, de producirse el intermediario 14 , en las etapas finales tendrían que efectuarse las siguientes transformaciones:

- a) Una hidracinólisis para liberar al grupo amino<sup>31</sup>.
- b) Una alquilación del grupo amino liberado con yoduro de isopropilo, o bien una aminación reductiva con acetona y la amina liberada.
- c) Reducción del grupo formilo de la posición 6 y del anillo de piridina de la quinolina intermediaria. Un agente reductor que lograra los dos tipos de reducción sería lo mas adecuado, y el sistema  $\text{NaBH}_3\text{CN}-\text{AcOH}$  lo consigue, ya que ha resultado muy eficaz para reducir 5,6,7 y 8-nitroquinolinas a sus tetrahidroquinolinderivados correspondientes<sup>32</sup>. Con ese reductor el grupo formilo debería reducirse al sustituyente hidroximetilo requerido.

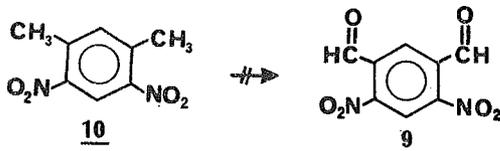


D I S C U S I O N :

La preparación de la materia de partida el dinitroxileno 10 aunque no presentó problemas prácticos, se logró pero en bajos rendimientos posiblemente debido a los siguientes factores:

- i) El *m*-xileno de partida para la preparación del dinitrocompuesto 10, tenía de un 5 a un 10% de su isómero *para* como " impureza " ( por CG ).
- ii) La formación del regioisómero dinitrado de 10, es decir el 2,4-dinitro-1,3-dimetilbenceno ( ó 2,4-dinitro-*m*-xileno ) en relación 1:3 con respecto a 10 ( relación que se observó en TCL, aunque no se identificó dicho isómero )<sup>13,14</sup>.
- iii) La formación de productos sólidos amarillos de Peb. elevado no identificados ( tal vez productos de la nitración adicional de 10 ó de su regioisómero ).

El primer punto clave en el Plan de Síntesis consistió en convertir el dinitroxileno 10 en el dinitroisoftalaldehído 9 ,

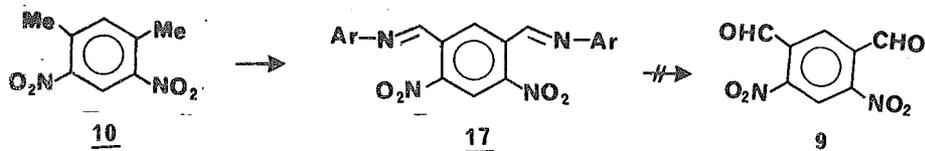


para lo cual se intentaron los siguientes métodos;

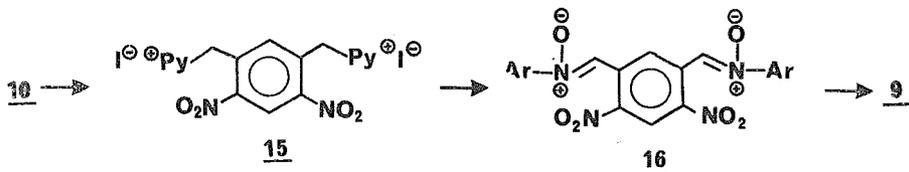
a) Se trató el compuesto 10 con una mezcla de  $\text{CrO}_3\text{-Ac}_2\text{O-H}_2\text{SO}_4$  para tratar de formar su *diacilal* ( ó *gem*-diacetato )<sup>33</sup> cuya hidrólisis produciría el dialdehído 9. Sin embargo, en la reacción de oxidación se obtuvo un sólido amarillo en bajos rendimientos, que además resultó ser una mezcla de productos y por lo tanto impráctica con fines preparativos<sup>33</sup>.

b) Se intentó el procedimiento de Borsche ( esquematizado a la vuelta ), en el que la oxidación del compuesto dinitro 10 en el dialdehído 9 transcurre a través de la diimina 17 por condensación de aquél con *p*-nitrosodimetilanilina en medio básico. Con un tratamiento posterior de 17 con ácido nítrico de  $\delta = 1.12$  se produce el dialdehído 9<sup>9</sup>. Nosotros obtuvimos

la diimina 17 como un sólido negro de  $Pf = 222-225^{\circ}$  en un rendimiento muy bajo, por lo que no se realizó el paso oxidativo:

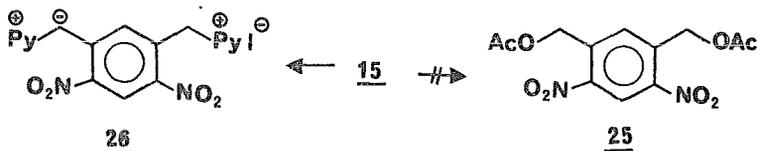


c) El método de Ortoleva-King-Krohnke nos permitió efectuar la conversión deseada<sup>9d-e,14,15</sup>. Este método comprende la oxidación del dinitrocompuesto 10 en el dialdehído 9 en tres etapas como se ilustra abajo vía los intermediarios 15 y 16. En los primeros intentos el método no dió los resultados esperados, siendo los rendimientos muy bajos tanto en los intermediarios como en el producto ( el dinitroisofthalaldehído 9 ). Esto se debió a la difícil manipulación de la sal de dipiridinio 15 y de la dinitrona 16, ya que son sustancias de color café oscuro a negro, de puntos de fusión elevados, inestables al aire, la humedad y sensibles a la luz.



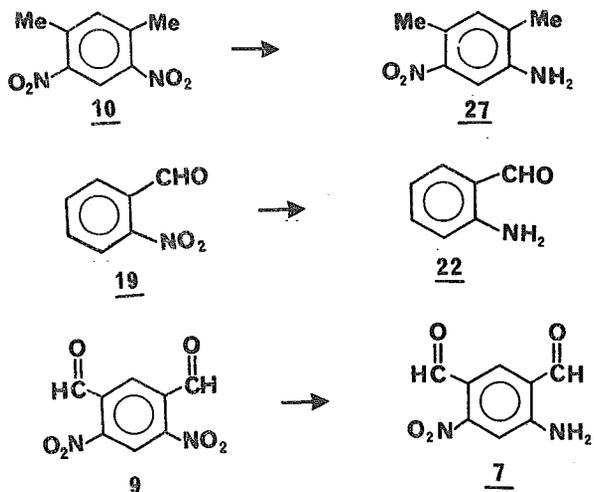
Posteriormente se encontraron las condiciones adecuadas tanto para la preparación como para la manipulación de estas difíciles sustancias lo cual mejoró notablemente los rendimientos globales del dialdehído 9.<sup>14</sup>

Por otro lado suponiendo que el catión piridinio pudiera ser desplazado, se intentó la acetólisis de la sal de dipiridinio 15 ( ver a la vuelta ) para tratar de obtener el diacetato 25 , que teóricamente sería un equivalente sintético del diol 8 , propuesto en la *vía A* del análisis retrosintético:



Sin embargo, al efectuar la acetólisis del compuesto 15, por una parte con AcOH glacial y por otro con AcONa-AcOH, durante tiempos de reacción prolongados y con calentamiento, no se logró tener los resultados esperados. La resistencia a la acetólisis de 15 quizá pueda atribuirse a la formación del monoiluro de piridinio 26, cuando se utiliza la combinación AcONa-AcOH<sup>18b,c,h</sup>.

Como siguiente paso se probó el sistema reductor seleccionado para efectuar la reducción quimioselectiva del dinitroisofthalaldehído 9 al nitro-aminoisofthalaldehído 7 (esquema V). Se probó con dos compuestos modelo además del compuesto deseado 9:

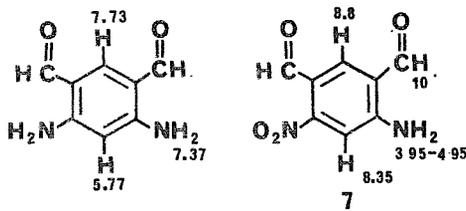


E S Q U E M A V

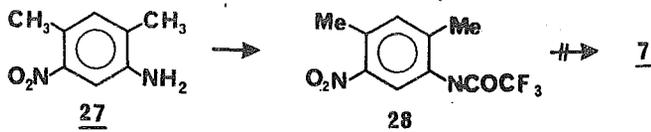
Dicho sistema funcionó satisfactoriamente con la materia prima 10, lográndose la reducción selectiva de uno de los dos grupos nitro, para obtener el nitroaminóxileno 27 en un rendimiento de 91%. También funcio-

nó con el *o*-nitrobenzaldehído 19 para producirse la reducción quimioselectiva del grupo nitro, sin afectar al formilo, con la obtención del *o*-aminobenzaldehído 22 en rendimientos de 50% no optimizados.

Para el caso de nuestro intermediario clave 9 se puede decir que los resultados fueron parcialmente satisfactorios, porque el producto esperado de su reducción 7 no se aisló ni identificó, únicamente se supuso su formación por inferencias espectroscópicas, acompañado de la materia prima 9, y tal vez de otros acompañantes. El que no se haya formado el compuesto diaminoisoftalaldehído se infiere por la ausencia de la señal en RMP para el H-Ar en la posición 5 en 5.77 ppm, junto con la falta de la señal en 7.37 ppm que integraría para 4Hs que desaparecerían con agua deuterada y corresponderían a los dos grupos -NH<sub>2</sub> ( de acuerdo con la referencia 14a ). Abajo se muestran las asignaciones reportadas para el diaminoisoftalaldehído y las que por nuestra parte se han supuesto para el nitroaminoisoftalaldehído 7, para el que desafortunadamente no se encontró descripción en la literatura:

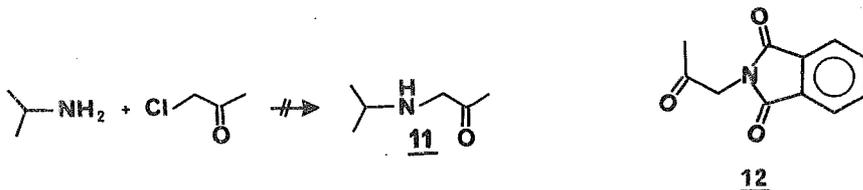


Por otro lado, tratando de aprovechar el compuesto 27 que se obtuvo en buenos rendimientos y que además presenta la funcionalidad nitroamino requerida en el dinitroisoftalaldehído 7, se contempló la posibilidad de convertir aquél en éste, mediante la oxidación de los metilos; pero previa protección del grupo amino susceptible a la oxidación.



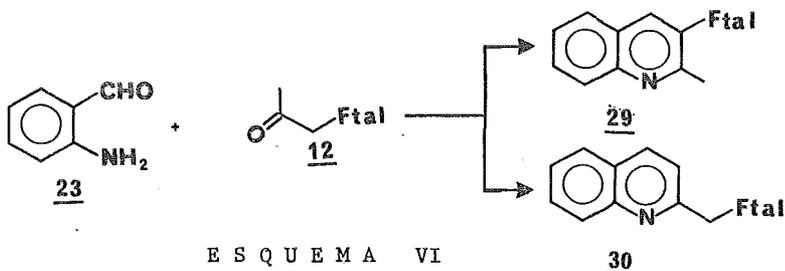
Así, el nitroaminóxileno 27 obtenido en buenos rendimientos como un compuesto cristalino de color naranja fué sometido a la trifluoroacetilación con  $(CF_3CO)_2O$  para obtener en muy buenos rendimientos la trifluoroacetanilida 28 como un compuesto blanco cristalino. Pero al efectuarse la oxidación de 28 con la mezcla  $CrO_3-Ac_2O-H_2SO_4$  se obtuvo en bajos rendimientos un compuesto sólido amarillo que por TCL (gel de sílice; hex-AcOEt, 8:2 ó 7:3) mostró ser una mezcla de productos por lo que no se trabajó más.

Por otro lado, se efectuó la preparación del equivalente sintético para el sintón A1 (necesario para efectuar la reacción clave de Friedlaender). Como era de separarse, no fué posible preparar el más simple de los equivalentes sintéticos: la isopropilaminoacetona 11, ya que al hacer reaccionar isopropilamina en exceso, con cloroacetona, se formó una mezcla que rápidamente, durante el trabajo de la reacción, se descomponía con la producción de mezclas complejas.



Por lo anterior, fué necesario preparar el equivalente sintético 12, ftalimidoacetona, mediante una simple alquilación de ftalimida de potasio con cloroacetona, lo cual fué logrado con relativa facilidad.

Habiéndose preparado la ftalimidoacetona 12 se procedería ahora a efectuar la condensación clave de Friedlaender con el crudo de la reacción que contenía 7 (ver adelante Esquema VI). Pero antes fué necesario probar las posibilidades de lograr dicha reacción. Se utilizó para la reacción modelo<sup>34</sup> al *o*-aminobenzaldehído 22 (obtenido de la reducción del *o*-nitrobenzaldehído 19 con formiato de trietilamonio) y la ftalimidoacetona 12. Se efectuó la reacción de Friedlaender empleando tres variantes experimentales:



- a) Se mezcló 12 y 22 en  $C_6H_6$  utilizando una pizca de cristales de *p*-TsOH y se reflujoó 1 hora.
- b) Se utilizó la misma mezcla de arriba excepto que el calentamiento a reflujo empleó 3 hs, en condiciones neutras.
- c) Se utilizó la misma mezcla como en los casos anteriores y se reflujoó 3 hs, utilizando resinas de intercambio catiónico.

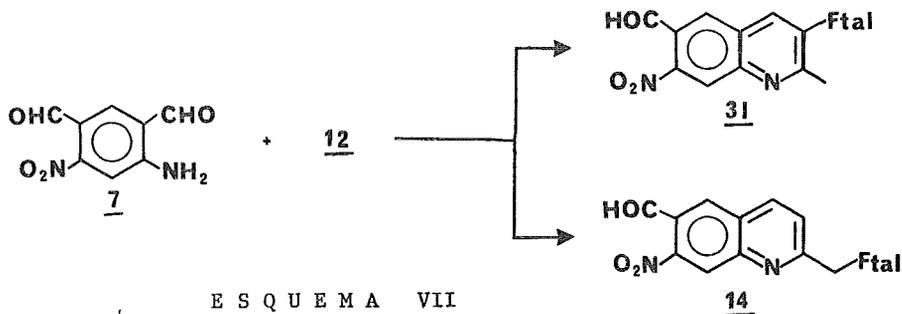
En los dos últimos casos no se observó por TCL ( gel de sílice ; hex-AcOet, 7:3 ) progreso en la reacción y en cambio se notó descomposición del *o*-aminobenzaldehído 22. Cuando se utilizó como catalizador al ácido *p*-TsOH se obtuvo como resultado de la reacción una mezcla de color rojizo, en la cual se detecta ( por ciertas inferencias espectroscópicas de IR y RMP ) la quinolina 29 y no la quinolina isomérica 30 esperada ( y al mismo tiempo la adecuada, por su analogía con la quinolina 14 propuesta en el plan sintético ).

Por los resultados obtenidos y además de que se encontró ( durante la búsqueda de las condiciones de la reacción de Friedlaender )<sup>36</sup> que la ftálimidoacetona 12 se condensa con el 3,4-dimetoxibenzaldehído de la siguiente forma:



Optamos por no continuar con el Plan de Síntesis original porque

con estos antecedentes era de esperar que la reacción de 12 con el nitroaminoisftalaldehído 7 ( esquema VII) debería conducir al regioisómero no deseado 31 en lugar de la quinolina 14, intermediario propuesto en el Plan Sintético.

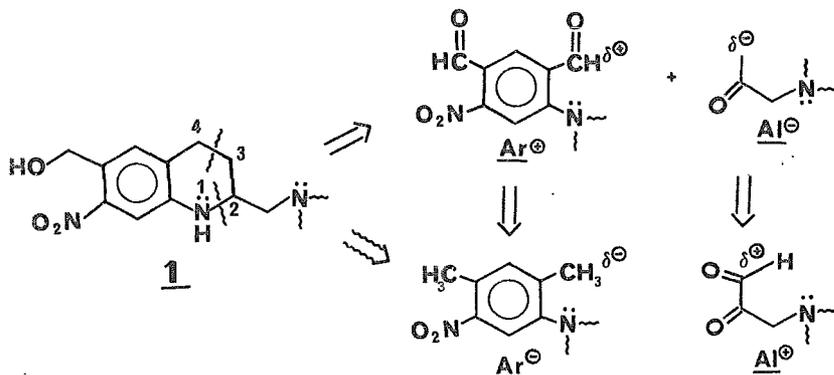


ESQUEMA VII

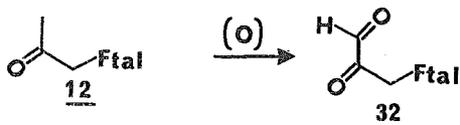
En todo caso la reacción de Friedlaender entre el crudo de la reacción que supone la presencia de 7 y la ftalimidoacetona 12, utilizando una pizca de ácido *p*-TsOH como catalizador, resultó en una mezcla de productos que no fué útil desde el punto de vista práctico.

Es importante destacar la regioselectividad de la ftalimidoacetona 12 que exhibe en las reacciones de Friedlaender, en que el paso de la condensación aldólica ( según el mecanismo global de la reacción ) ocurre con el metileno y no el metilo. Una explicación que se ha dado a este comportamiento se basa en la " mayor acidez " del metileno con respecto al metilo, ya que el enol ó el enolato ( según las condiciones de la reacción ) en el metileno se encuentra estabilizado por una interacción dipolar ( " estabilización tipo iluro " ) <sup>37,38</sup>.

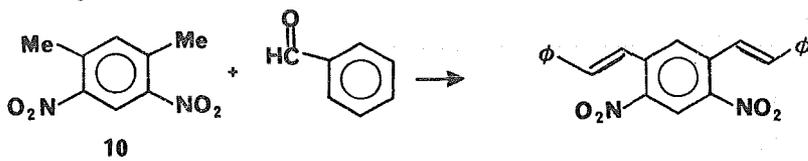
Al mismo tiempo que se abandonaba el Plan original por las razones arriba expuestas, desarrollabamos una modificación pero que básicamente requirió de un mismo par de sintones Al y Ar que derivaron de los sintones Al y Ar originales ( por lo que se utilizarían las mismas materias primas ó por lo menos muy relacionadas ). La derivación se hizo haciendo uso del concepto de " inversión de la polaridad ". Abajo se ilustra los cambios de polaridad efectuados y los sintones Ar y Al resultantes:



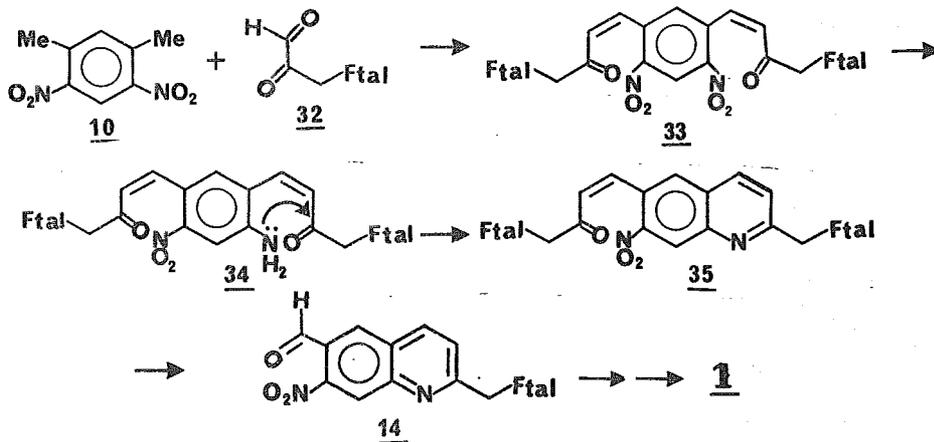
Del análisis retrosintético de 1, mediante la desconexión de los enlaces  $N_1-C_2$  y  $C_3-C_4$  y desde el punto de vista del enlace  $C_3-C_4$  desconectado se generaron los sintones  $Ar^+$  y  $Al^-$ . La misma desconexión pero invirtiendo la polaridad de los sintones generó ahora el par:  $Ar^-$  y  $Al^+$ , cuyos equivalentes sintéticos serían el mismo dinitroxileno 10 y el ftalimidometilglioxal 32 que en principio puede provenir de 12 mediante una oxidación en el metilo:



La elección del dinitroxileno 10 como equivalente sintético del sintón  $Ar^-$  partió del conocimiento de que actuando como componente de carbanión se condensa con aldehídos aromáticos en condiciones básicas mediante procesos tipo aldólicos<sup>39</sup>. Nosotros probamos la condensación del dinitroxileno 10 y benzaldehído utilizando  $Et_3N$  como base y obtuvimos el dinitro-diestirilbenceno derivado como un sólido de un color amarillo muy intenso de  $Pf = 187^\circ$  (acorde a la literatura<sup>13</sup>)



En el esquema VIII se presenta la nueva secuencia partiendo de los conceptos antes mencionados: El primer paso a intentar sería la doble condensación tipo aldólica del dinitroxileno 10 y el ftalimidometilglioxal 32 para tratar de obtener el intermediario 33, en el cual por un lado se ha formado ( teóricamente ) el enlace C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, y por el otro, se ha llevado al otro metilo de 10 ( CH<sub>3</sub>\* ) a una funcionalidad mas apropiada para ser convertido en el grupo hidroximetilo de la posición 6 de oxamniquina 1. El siguiente paso implicaría la monorreducción de 33 con el sistema de Et<sub>3</sub>NH<sup>+</sup>HCOO<sup>-</sup>-Pd-C 10% que podría conducir al intermediario 34, que incluso sin aislarse, puede conducir a la quinolina 35, Una escisión del doble enlace en 35, que en principio se intentaría vía un proceso *Retro-Michael-Aldol*<sup>40</sup> ( por tratarse de un doble enlace conjugado a carbonilo de cetona, aunque permanecería por investigarse otros métodos como la ozonólisis, por ejemplo ) podría conducir a la quinolina 14 que se ha propuesto en el Plan original de la Síntesis.

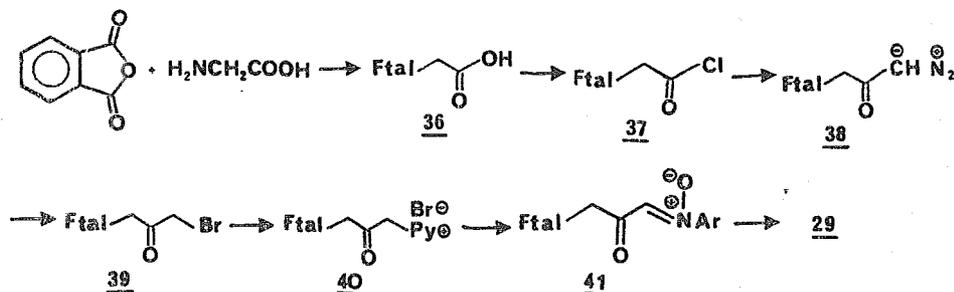


E S Q U E M A VIII

Para efectuar el primer paso de este esquema, como se dijo antes debería prepararse el ftalimidometilglioxal 32 a partir de la ftalimidoacetona. Los intentos para obtener 32 a partir de 12 mediante oxidación en el metilo, sin oxidar al metileno, serían prácticamente imposi-

bles. No obstante se efectuó el método de *Kornblum* modificado<sup>41</sup>, que consistió en bromar la cetona 12 con  $\text{Cu}_2\text{Br}_2$  en atmósfera de  $\text{N}_2$  y con ca lentamiento. La mezcla de 2 productos detectados por TCL ( aparentemente la mezcla de  $\alpha$ -bromocetonas ), sin separarse, se obtuvo como una mez cla sólida de color blanco, se sometió a oxidación con DMSO y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  utilizando KI como catalizador, en atmósfera de  $\text{N}_2$ . Aunque se realiza- ron modificaciones en la temperatura, se observó en cada caso la forma- ción de una mezcla de productos que fué impráctica.

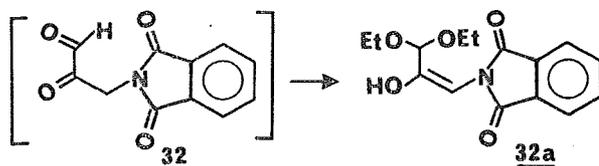
En vista de lo anterior fué necesario establecer una secuencia de reacciones para preparar el ftalimidometilgloxal 32. La secuencia lle- vada a cabo se ilustra en el esquema IX a continuación:



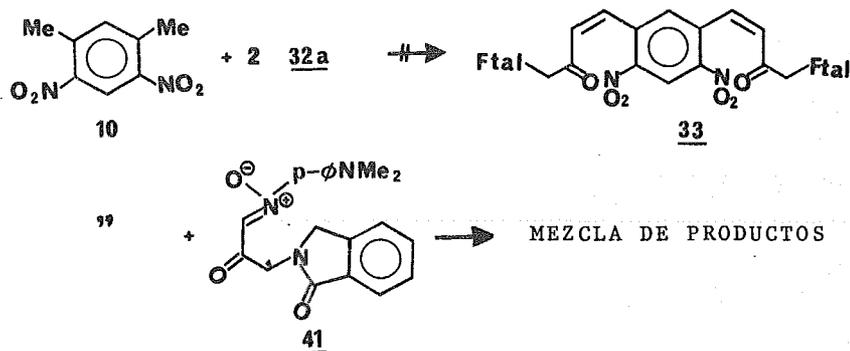
El ácido ftalimidoacético 36 se obtuvo casi cuantitativamente al calentar una mezcla de anhídrido ftálico y glicina a  $185^{\circ}$ <sup>42</sup>, y se convirtió en el cloruro de ácido correspondiente 37 en un rendimiento apreciablemente bueno. A partir de 37 se efectuó una combinación de los métodos de *Arndt-Eistert* y *Knohnke*, preparándose primeramente la diazo cetona 38 en buenos rendimientos al tratar 37 con diazometano ( preparado a partir de *N*-nitroso-*N*-metilurea ). La diazo cetona 38 se trató con  $\text{HBr}$  48% en  $\text{AcOH}$  glacial a temperatura ambiente y produjo la bromocetona 39 en excelente rendimiento<sup>43</sup>. A continuación 39 se transformó en la sal de piridinio 40 ( con piridina anhidra a reflujo ) también en buenos rendimientos. Pero al tratarse 40 con el clorhidrato de *p*-nitrosodimetil --

anilina y 2 equivalentes de NaOH 1N se obtuvo en rendimientos bajos a la nitrona 41 como un compuesto sólido de color naranja.

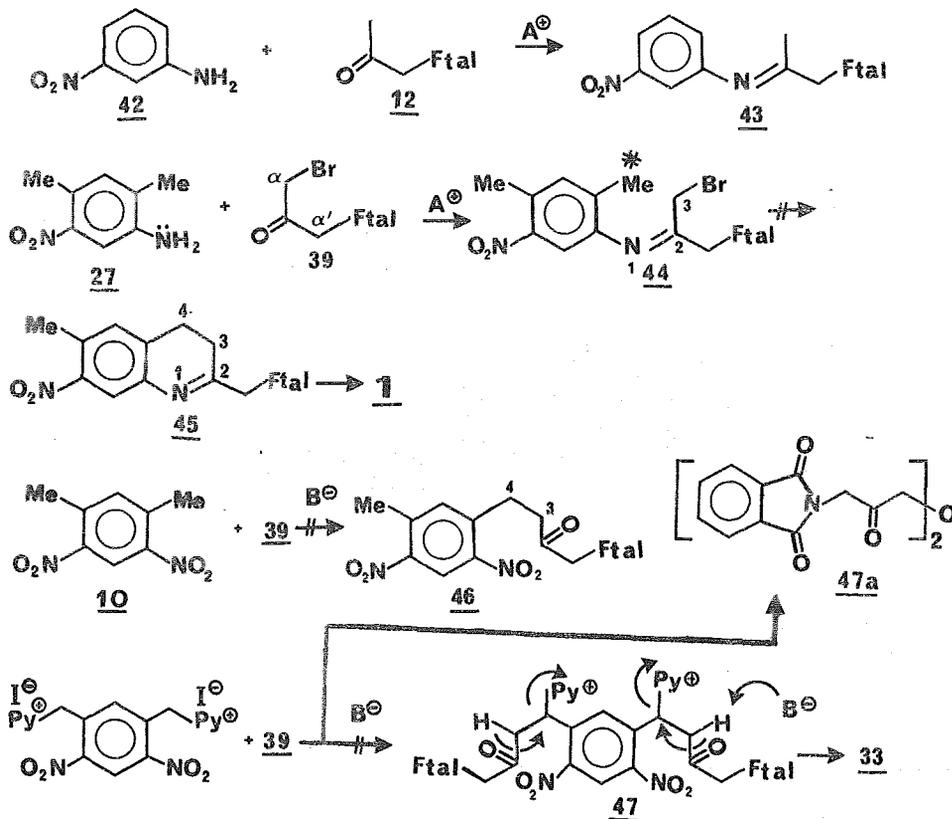
Finalmente la nitrona 41 se hidrolizó con  $H_2SO_4$  5N y sorpresivamente no se obtuvo el ftalimidometilglioxal libre 32. Lo que en un principio se creyó era el compuesto 32 finalmente se elucidó como el dietilcetal de la forma enólica ( 32a ) del ftalimidometilglioxal 32. La formación de este compuesto se explica por las cromatografías repetidas ( TCL ; gel de sílice, hex:AcOet, 6:4 ) que se realizaron ( por la creencia de tener a 32 impuro) utilizándose una buena cantidad de acetato de etilo en el sistema eluente y por lo tanto fuente del etanol que dió lugar a la formación del cetal 32a como un sólido amarillo ( bajo rendim.)



Nosotros intentamos la condensación de " tipo aldólica" entre el Dinitroxileno 10 y lo que creímos era el glioxalderivado 32, utilizando  $Et_3N$  como catalizador básico. Después de tiempos de reacción prolongados a reflujo, lo único que se observó fué la lenta degradación de 32a: Alternativamente se utilizó la nitrona 41 como equivalente sintético<sup>15</sup> del aldehído 32 y se intentó condensar con el compuesto 10 en condiciones similares a las recién descritas. Después de 24 hs. a reflujo, se observó una mezcla de 4 productos, que persistieron durante otras 24 hs. No se intentó la separación de los componentes de esa mezcla.



Debido al nuevo fracaso ahora por las dificultades de manejar al sintón Alifático ( $Al^+ = 32$ ) se buscó otro equivalente sintético para este mismo sintón, el cual resultó ser la misma  $\alpha$ -bromo- $\alpha'$ -ftalimido acetona 39 propuesta en la síntesis de 32. La bromocetona 39 muestra la misma polaridad, con respecto al glioxal 32, en el átomo de carbono responsable de la formación del enlace  $C_3-C_4$  deseado, aunque en un número de oxidación menor en 1 unidad ( lo que representa una ventaja desde un punto de vista sintético. Para una comprensión de esta ventaja véase refs. 7a y 7b ). En el esquema X se muestra las reacciones que se intentaron con 9 y los intermediarios teóricos que podrían formarse



ESQUEMA X

a) La primera reacción del esquema X se usó como modelo para la segunda que mas adelante habrá de considerarse. La *m*-nitroanilina 42 se condensó con la ftalimidoacetona 12 usando como catalizador ácido resinas de intercambio catiónico, para producir la imina 43 como un compuesto amarillo cristalino <sup>45</sup>. La misma condensación se intentó con  $TiCl_4$  como agente condensante, pero resultó fallida <sup>46</sup>.

b) De los resultados obtenidos arriba, se intentó la condensación de la *m*-nitroanilina 27 más funcionalizada con la  $\alpha$ -bromo-  $\alpha'$ -ftalimidoacetona 39, tratándose de formar el intermediario 44 ( con producción formal del enlace  $N_1-C_2$  en teoría ). De obtenerse el intermediario 44 ahora se intentaría efectuar una C-alquilación intramolecular ( con la producción formal del enlace  $C_3-C_4$  ). Esto sería factible porque el metilo\* que se encuentra en posición *para* respecto al grupo nitro, sería potencialmente ácido, pudiéndose generar un carbanión en esa posición ).

Pero con respecto a la condensación de los compuestos 27 y 39, no ocurrió ni con resinas de intercambio catiónico, ni con  $TiCl_4$ , recuperándose siempre la nitroanilina 27 .

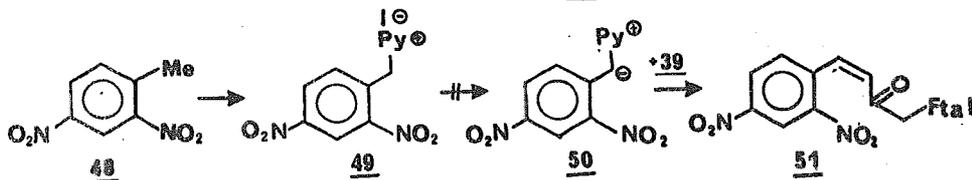
c) En otro intento por tratar de formar el enlace  $C_3-C_4$  se generó el carbanión de 10 con NaH en  $C_6H_6$  ( Por TCL se observó la desaparición de de la materia prima en pocos segundos, con la formación de una mezcla de un color azul oscuro ) y se adicionó la bromocetona 39 muy lentamente. Sin embargo, rápidamente se observó la desaparición de la bromocetona 39 pero con la formación simultánea del dinitroxileno, y no se observó ningún cambio posteriormente.

Del resultado anterior se infiere que de la  $\alpha$ -bromo- $\alpha'$ -ftalimidoacetona 39 y del dinitroxileno 10, la primera resulta ser más ácida que el segundo.

d) Si 10 resulta ser menos ácido que 39, un grupo activante en los metilos ácidos ( grupo electroattractor ) podría solucionar el problema de de la formación del carbanión deseado, para lograr la formación del enlace deseado  $C_3-C_4$ . El grupo electroattractor podría ser el catión piridinio<sup>17</sup> con lo cual nuestro nuevo equivalente sintético para el sintón  $Ar^-$  sería la sal de dipiridinio 15 que mediante una doble alquilación con 39 bien pudiera conducir al intermediario 39 que a su vez podría

formar el intermediario 33 ( que es un intermediario común a las dos rutas sintéticas propuestas anteriormente) mediante una doble eliminación de Py que debería proceder fácilmente por encontrarse en la posición  $\beta$  al carbonilo. Sin embargo estas suposiciones fallaron al ser puestas en práctica, ya que al tratar la alquilación de 15 con 39, se usaron diferentes bases como  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaOH}$  10% e incluso se trató de formar el diluro ( es decir el dianión de 15) utilizando  $\text{NaH}$  como base, con posterior adición de la bromocetona 39, pero en sólo un caso ( con  $\text{NaOH}$  10%) se obtuvo un producto, al éter 47a. Esto quizá puede atribuirse a las dificultades inherentes a la inestabilidad y manipulación de 15.

Por otro lado, tratando de mostrar la utilidad sintética de una reacción de alquilación de iluros ó betaínas de sales de piridinio, se preparó la sal de piridinio 49<sup>47</sup> a partir de dinitrotolueno 48 ( a su vez obtenido en forma idéntica a 10). Las ventajas de usar la sal de piridinio 49 para la reacción de alquilación son: por un lado es capaz de formar sólo un monoiluro, a diferencia de 15:



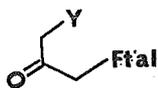
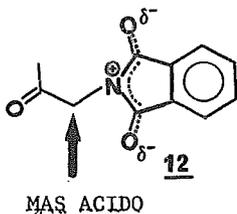
Y por otra parte, en la literatura no se comenta que dicha sustancia sea inestable<sup>47</sup>. De esta forma, la generación del iluro 50 a partir de 49 debería ser factible si se usara las bases mencionadas antes para el caso de 15, para que en un paso subsecuente se intentara la alquilación con la bromocetona 39, y posteriormente la posibilidad de obtenerse el producto 51. Este producto sería un precursor potencial de un sistema de quinolina, relacionado a 14 y por lo tanto a 1, ya que mediante una reducción quimiosselectiva del grupo nitro de la posición 2 se formaría un intermediario que ciclicaría a la quinolina correspondiente.

Cabe decir, que la sal de piridinio 49 se preparó con un aceptable

rendimiento a partir de 48, en las mismas condiciones con que se trató el dinitroxileno 10. No obstante que, al tratar 49 con una cantidad equivalente de NaOH 10% se notaron cambios de color en la mezcla ( la solución de la sal 49 de un color rojo 49 en alcohol-agua cambió a una mezcla de color azul marino oscuro ). Al adicionar la bromoacetona 39 y dejar la mezcla de reacción en agitación durante un par de horas a temperatura ambiente y luego con calentamiento gradual, no se observó, al trabajar la reacción algún producto y si en cambio hubo descomposición de la bromoacetona 39.

Reconsiderando el Plan de Síntesis original ( Esquema III ) se dijo que el principal problema para efectuar la condensación de Friedlaender entre el modelo 22 ( *o*-aminobenzaldehído ) y la ftalimidoacetona 12 era la regioselectividad equivocada de la reacción, por ocurrir la condensación aldólica con el metileno ( pero no el metilo ) de la ftalimidoacetona 12 ( debido a que su mayor "acidez" se atribuye a una estabilización del carbanión ó del iminato por interacción dipolar con el N parcialmente positivo del grupo ftalimido ). Estos hechos deberían conducir al regioisómero no deseado ( 29 en el caso del *o*-aminobenzaldehído y 31 en el caso del nitroaminoisofthalaldehído 7 ) .

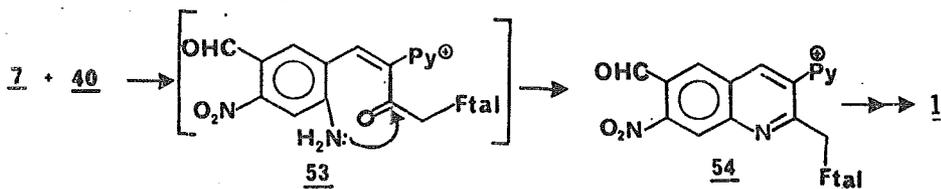
Sin embargo, la introducción de un grupo electroattractor apropiado en el metilo de 12 podría convertirlo en un ( ahora ) metileno más ácido, que el que se encuentra adyacente al grupo ftalimido y por lo tanto invertir el centro de la condensación respecto al componente del carbanión y de esta manera conducir a un regioisómero estructuralmente relacionado a la quinolina intermediaria clave 14. Si el grupo piridinio resulta ser de mayor capacidad que el grupo ftalimido para estabilizar un carbanión ( lo cual es lo mas probable ), entonces el requisito estructural deseado lo cumple la sal de piridinio 40 ya utilizada antes:



52 Y= Grupo electroatrayente  
40 Y= Py<sup>⊕</sup>

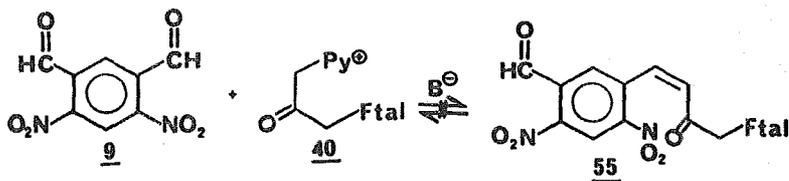
A favor de lo anterior, se encontró en la literatura que diversas sales de piridinio se condensan con aldehídos alifáticos y aromáticos en procesos tipo aldólicos, con la retención del anillo de piridinio<sup>15,16,17</sup>

Por lo tanto, si tal condensación aldólica se efectuara entre la sal de piridinio 40, a través de su iluro, y el *o*-aminoaldehído 7, según de una reacción de imina intramolecular se lograría un proceso global de Friedlaender conduciendo vía el intermediario 53 a la quinolina 54, que presenta el arreglo estructural adecuado para posteriormente convertirse a 1.



Sin embargo, debido a que 7 no fué debidamente purificado, con este compuesto no se intentó efectuar la reacción comentada, pero en cambio se intentó probar con el precursor de 7, es decir con el dinitroisofthalaldehído 9 que es relativamente más fácil de manipular, además que se puede purificar adecuadamente.

En realidad, considerando a 9 como modelo de 7, el comportamiento de aquél frente a la sal de piridinio 40 para tratar de obtener el producto de la condensación aldólica mostraría la posibilidad verdadera de producir la reacción de Friedlaender deseada:



La realización experimental de la reacción esquematizada no condujo a resultados positivos, observándose la descomposición del aldehído 9 en las condiciones básicas del proceso. Pero debe decirse que no se variaron las condiciones experimentales de reacción, quedando por investigar mas al respecto.

P A R T E     E X P E R I M E N T A L :

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Culatti y no están corregidos. El progreso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina, utilizando cromatoplasmas Merck de silicagel 60<sub>254</sub> ( 0.25 mm, cortadas en piezas de 2.5 X 5 cm). La detección de las manchas se hizo mediante luz ultravioleta de una lámpara Mineralight UVGL-58 de Ultraviolet Products, Inc., o revelando con  $Ce(SO_4)_2$  al 1% en -ácido sulfúrico, con 2,4-dinitrofenilhidrazina o con yodo. La purificación de los compuestos se llevó a cabo por cromatografía en columna y/o en capa fina; para columna se utilizó gel de sílice Merck 60 ( 30-70 mallas) y para cromatografía en capa fina se utilizaron cromatoplasmas de silicagel Merck 60 F<sub>254</sub> ( 2 mm, 20 X 20 cm). Los espectros de infrarrojo ( IR ) se determinaron en un espectrofotómetro Nicolet FT-5X o en un Perkin Elmer 283-B, y los máximos de absorción están dados en valores de números de onda  $\bar{\nu}$  en  $cm^{-1}$ . Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno ( RMP ) se determinaron en un espectrómetro Varian FT-80A, usando tetrametilsilano ( TMS ) como referencia interna y cloroformo deuterado (  $CDCl_3$  ) ó dimetilsulfóxido hexadeuterado (  $DMSO-d_6$  ); los desplazamientos químicos están expresados en partes por millón ( ppm ) utilizando el parámetro  $\delta$ . De acuerdo al tipo de señal en la gráfica, los símbolos empleados en la descripción de los espectros de RMP significan lo siguiente: s= singulete, d= doblete, dd= doble de doble, t= triplete, q= cuartete.

Los espectros de masas se determinaron en un aparato Hewlett-Packard 5985-B a 70 ev.

ACIDO NITRICO FUMANTE.- Preparado de acuerdo a la literatura<sup>13,14a</sup>.

PURIFICACION DE m-XILENO. Una mezcla de isómeros *m*- y *p*- xilenos, se congeló y filtró. El líquido filtrado se congeló nuevamente, volviendo a separar el líquido por filtración, que finalmente se destiló recogiendo la fracción de punto de ebullición constante de 125°, enriquecida en el isómero *m*-xileno (90-95%, por cromatografía de gases).

4,6-DINITRO-1,3-DIMETILBENCENO (10).- A 450 ml de HNO<sub>3</sub> fumante enfriado en hielo, se adicionó lentamente y con agitación 160 g (1,5 moles) de *m*-xileno. Al término de la adición, se continuó agitando durante 2 h. a temperatura ambiente. Entonces se elevó la temperatura a 60° y se dejó toda la noche. Después se llevó a reflujo 10 h. Al término de éste, se enfrió la mezcla y se vertió en abundante hielo agitando vigorosamente, el precipitado formado filtró con succión. El sólido amarillo se lavó con agua, solución saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y nuevamente agua. El sólido amorfo amarillo resultante se secó toda la noche y se recristalizó de metanol varias veces. El sólido amarillo, ahora cristalino, mostró un Pf=84°. El rendimiento fue de 28%, IR (película)  $\bar{\nu}_{max}$ : 3086 y 3116 (Ar-H); 2860 y 2891 (-CH<sub>3</sub>); 1611, 1592 y 1527 (C=C); 1528 y 1343 (-NO<sub>2</sub>), RMP (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.6 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 7.35 (s ancho, 1H, Ar-H), 8.65 (s ancho, 1H, Ar-H) ppm. E.M. *m/z* (intensidad relativa en %) 196 (M<sup>+</sup>, 13,2), 179 (PB, 100), 78 (54), 77 (98,8), 51 (62).

2,4-DINITROMETILBENCENO (48).- Se preparó siguiendo exactamente el procedimiento anterior, partiendo con 160.7 g (1,75 moles) de tolueno y 450 ml de HNO<sub>3</sub> fumante. El sólido amarillo formado, después de secado, se recristalizó de metanol, resultando un sólido cristalino de color amarillo, de Pf=65-67°. Rendimiento=62%, IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\bar{\nu}_{max}$ : 3100 (Ar-H); 2929 y 2956 (-CH<sub>3</sub>); 1608 y 1593 (C=C); 1535 y 1348 (-NO<sub>2</sub>), RMP (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.7 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 8.3 (dd, 1H, Ar-H), 8.9 (dd, 1H, Ar-H), 7.55 (dd, 1H, Ar-H) ppm.

DIYODURO DE 4,6-DINITRO-1,3-DIPYRIDINIOMETILBENCENO (15)..- Una solución de 5.5 g ( 20.41 mmoles) de 4,6-dinitro-*m*-xileno en 19 ml de piridina seca se mezcló con una solución de 14,3 g ( 40.77 mmoles) de I<sub>2</sub> en 19 ml de piridina seca, en ausencia de la luz, protegiendo con una trampa de CaCl<sub>2</sub> y bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se llevó a reflujo durante 16 hs ., mientras se agitaba. Al término del reflujo la mezcla café se enfrió y se suspendió en 15 ml de etanol y luego se filtró con succión, repitiéndose el proceso una vez más. Posteriormente la mezcla se suspendió en una mezcla de 16 ml de alcohol-éter ( 1:1) y se filtró, entonces se suspendió en 20 ml de éter y filtró nuevamente. Se secó el producto-café oscuro y se pesó: 14.9 g ( 88% de rendimiento ) y un Pf= 207°. Debido a su inestabilidad y su insolubilidad en los disolventes comunes no se caracterizó por espectroscopía, empleándose de esta manera en los experimentos posteriores.

4,6-DINITRO-1,3-DIOXIDO DE N,N'-BIS (-p-DIMETILAMINOFENIL) IMINOMETILBENCENO (16)..- A una mezcla de 4,5 g ( 7.5 mmoles) de la sal de dipiridinio 15, 2.8 g ( 15 mmoles) del clorhidrato de *p*-nitrosodimetilanilina en 40 ml de etanol, enfriada a -5° y agitando, se añadió una solución de 13 ml de NaOH al 10% ( 32 mmoles) lentamente. Se dejó a esa temperatura y agitando por una hora, luego 15 hs. a 5° y finalmente en reposo una noche . La mezcla se filtró y se lavó con 120 ml de agua, luego con 20 ml de etanol y finalmente 20 ml de etanol-éter ( 1:1 ). El producto café rojizo se suspendió en éter y se filtró con succión, se secó al alto vacío pesándose 3.8 g de la dinitrona 16. Pf=175°-180°, rendimiento=86%. Por las razones expuestas para el compuesto 15, 16 tampoco se caracterizó.

4,6-DINITROISOFTALALDEHIDO ( 9 )..- Una mezcla de 3, 8 g de la dinitrona 16 en 30 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 6N y 60 ml de tolueno en atmósfera de N<sub>2</sub> se agitó a 60° durante 2 hs . Al término de este periodo se separó la fase orgánica y la acuosa se trató con 60 ml más de tolueno, sometiendo la mezcla a las mismas condiciones que la anterior. Se separó la nueva fase orgánica y se juntó con la anterior, entonces se extrajo con agua

( 2 X 30 ml), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se removió el disolvente con bomba de agua hasta dejar unos 3 ml, que se cromatografiaron en columna de sílicagel, usando como eluente una mezcla de hexano-acetato ( 7:3). Se juntaron las primeras 4 fracciones de 50 ml, y se removió el disolvente con rotavapor, Se secó al alto vacío obteniéndose un sólido amarillo cristalino ( aproximadamente 0,87 g) de  $\text{Pf}=127^\circ$ , rendimiento=60%.

IR ( Nujol)  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3000-2920 ( Ar-H); 2830 (  $\text{CHO}$  ); 1700 ( -CHO); 1600 y 1430 ( C=C); 1530 y 1355 (  $-\text{NO}_2$ ), RMP (  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.4 ( s ancho, 1H, ArH) 8.8 ( s ancho, 1H, ArH), 10.4 ( s, 2H, -CHO) ppm,

CLORHIDRATO DE p-NITROSODIMETILANILINA. En un matraz de 3 bocas de 2 lts adaptado con agitador mecánico y termómetro, sumergido en un baño de hielo-sal, se colocó 525 ml de HCl concentrado. Entonces se adicionó gota a gota 157 ml de N,N-dimetilanilina. A esta mezcla enfriada a  $0^\circ$  se adicionó lentamente, a través de un embudo de tubo largo, una solución de 90 g de  $\text{NaNO}_2$  en 150 ml de agua. Al término de la adición, se agitó por 1.5 hs. mas, entonces se filtró con succión y el sólido amarillo resultante se lavó con 200 ml de HCl concentrado-agua ( 1:1) y luego con 100 ml de alcohol. Se secó al alto vacío y obtuvo 223 g de clorhidrato. Rendimiento=96.5% ( se guardó protegiéndose de la luz),

4,6-DINITRO-1,3-BIS-(p-DIMETILAMINOFENIL)IMINOMETIL BENCENO ( 17).-Una mezcla de 4.4 g ( 23.6 mmoles) del clorhidrato de p-nitrosodimetilanilina, 1.33 g de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y 30 ml de etanol se calentó en baño de vapor durante 35 minutos. Se enfrió y se filtró con succión, y el filtrado se mezcló con 1.96 g ( 10 mmoles ) del dinitroxileno 10 calentándose a reflujo por 80 hs. con agitación. Al término de ese tiempo la mezcla se filtró en caliente, se lavó con agua, etanol y finalmente acetona. Se secó al alto vacío, quedando un residuo negro de  $\text{Pf}= 224-225^\circ$  ( Literatura<sup>9</sup>,  $227^\circ$ ). No fué posible caracterizar este producto por espectroscopía.

4-AMINO-6-NITRO-1,3-DIMETILBENCENO ( 27).- En un matraz de 3 bocas de 25 ml equipado con condensador de reflujo y embudo de adición, se colocó 1.96 g ( 10 mmoles) de dinitro-m-xileno( 10), 0.11 g de Pd-C al 10%

y 6 ml de  $\text{Et}_3\text{N}$  (45 mmoles). Se llevó la mezcla a reflujo y mientras se agitaba, se adicionó lentamente 1,6 ml (45 mmoles) de ácido fórmico al 98%. Al término de la adición, la mezcla se reflujo 15 minutos mas y entonces se enfrió, se filtró sobre celita con succión y se lavó con cloruro de metileno. Se removi6 el disolvente con rotavapor y el exceso de  $\text{Et}_3\text{N}$  al alto vacio. El sólido rojo intenso resultante se purificó por cromatografía en columna (silicagel, cloruro de metileno), quedando un residuo color naranja cristalino de  $\text{Pf}=115-119^\circ$ , rendimiento=91%

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ : 3493 y 3405 ( $-\text{NH}_2$ ); 3036 y 3020 (Ar-H); 2981 y 2934 ( $-\text{CH}_3$ ); 1632, 1611 y 1579 (C=C); 1519 y 1342 ( $-\text{NO}_2$ ); 1445 ( $-\text{CH}_3$ ). RMP ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.2 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ), 2.5 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ), 3.5 (s ancho, 2H, desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ , Ar- $\text{NH}_2$ ), 6.95 (s ancho, 1H, Ar-H), 7.3 (s ancho, 1H, Ar-H) ppm.

2-AMINO BENZALDEHIDO (22).- Se preparó a partir de *o*-nitrobenzaldehído, en forma similar al procedimiento anterior, partiendo con 1.51 g (10 mmoles) del nitrobenzaldehído, y las mismas cantidades equivalentes de  $\text{Et}_3\text{N}$ , Pd-C 10% y ácido fórmico, con la variante de adicionar como disolvente 5 ml de acetonitrilo. El ácido fórmico fué añadido en un periodo de 10 minutos. Después de 15 minutos de reflujo, la mezcla se filtró sobre celita, se lavó con cloruro de metileno y el residuo resultante después de la remoción de los disolventes y de la  $\text{Et}_3\text{N}$ , se cromatografió en columna, usando silicagel y hexano-acetato (7:3). Después de recoger las primeras 4 fracciones y evaporar el disolvente, el residuo resultante se secó al alto vacio, con lo cual se obtuvo un producto sólido de color amarillo (600 mg) de  $\text{Pf}=34^\circ$  y un rendimiento de 50%. IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ : 3500 y 3364 (Ar- $\text{NH}_2$ ); 3017 (Ar-H); 2835 y 2750 ( $-\text{CHO}$ ); 1668 (C=O); 1600, 1556, 1481 (C=C).

4-AMINO-6-NITRO-ISOFOTALALDEHIDO (7). Idem a las anteriores. A una mezcla de 160 mg (0,73 mmoles) de 4,6-dinitroisofotalaldehído 9, 0,012 g de Pd-C 10% y 1 ml de  $\text{Et}_3\text{N}$ , agitada a temperatura ambiente, se adicionó 0,2 ml de ácido fórmico. Se dejó a Temp. amb. 15 minutos sin observarse cambios (TCL, silicagel; Hex-AcOEt 7:3), entonces se calentó la mezcla

a 60° durante 15 minutos, desapareciendo la materia prima, observándose por cromatografía la formación de un producto intensamente amarillo. Al término de ese tiempo la mezcla se enfrió y se filtró sobre celita, seguido de un lavado con cloruro de metileno. El disolvente fue removido en rotavapor y la trietilamina excedente al alto vacío, quedando un residuo color rojo vino, que por cromatografía mostraba un producto diferente a las materias primas en Rf, y un producto en la base de la cromatopla. No se purificó, considerando las características del producto, pero se realizó espectroscopia de IR y RMP, que aunque mostraron señales de absorción del *o*-nitrobenzaldehído de partida, se identificaron algunas señales para 7 : IR (CDCl<sub>3</sub>)  $\bar{\nu}_{max}$  : 3550-3000 (-NH<sub>2</sub>); 3105 (Ar-H); 2900 y 2860 (-CH=O); 1700 (CH=O); 1600 (C=C); 1530 y 1350 (-NO<sub>2</sub>), RMP (CDCl<sub>3</sub>+DMSO)  $\delta$  3.95-4.95 (s ancho, desaparece con D<sub>2</sub>O, 2H, -NH<sub>2</sub>) 8.35 (s ancho, 1H, Ar-H), 8.8 (s ancho, 1H, Ar-H), 10 (s, 2H, CH=O) ppm

6-NITRO-4-TRIFLUOROACETILAMINO-1,3-DIMETILBENCENO (24).- A una mezcla de 1 g (6 mmoles) del nitroamino xileno 27 en 20 ml de cloruro de metileno y 2 ml de piridina, enfriada en hielo seco y agitándose, se adicionó lentamente 2 ml de anhídrido trifluoroacético. Al término de la adición, se dejó agitando a esa temperatura durante 1.5 hs. . Al cabo de ese tiempo, la mezcla se lavó con agua helada (3 X 25 ml), y la capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y luego se removió el disolvente en rotavapor. El sólido blanco resultante se recristalizó de una mezcla de hexano-acetato, obteniéndose 1.51 g de un sólido blanco cristalino de Pf= 91-93 °C, rendimiento= 95%. IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\bar{\nu}_{max}$  : 3460-3400 (ArNH-CO-); 3000 (Ar-H); 2940 (-CH<sub>3</sub>); 1745 (-CO-CF<sub>3</sub>); 1600 (C=C) ; 1550-1490 (-NO<sub>2</sub> y quizá absorción de C=C); 1345 (-NO<sub>2</sub>), RMP (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (2.35 (s 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.6 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 7.2 (s ancho, 1H, Ar-H), 8.35 (s ancho, 1H, Ar-H), 7.8 (s ancho, 1H, desaparece con D<sub>2</sub>O, Ar-NH-CO-) ppm

1-FTALIMIDO-2-PROPANONA (12).- Una mezcla de 7.5 g de ftalimida potásica (0.04 moles) y 4.63 g de cloroacetona (0.05 moles) en 30 ml de xileno, se calentó a 125-130° mientras se agitaba. La mezcla se dejó a esa temperatura por 5 hs , más, entonces se enfrió y el disolvente fue removi

do con rotayapor (utilizándose bomba de agua). El sólido blanco resultante se recrystalizó de alcohol-agua (9:1), obteniéndose un producto blanco pulverulento (7,97 g) con  $Pf=116^{\circ}$ , Rendimiento=97%.

IR (  $CHCl_3$  )  $\bar{\nu}_{max}$  : 3025 ( Ar-H ); 1774 (  $(-CO)_2N-$  ); 1720 (  $-CO-$  ); 1600 (  $C=C$  ). RMP (  $CDCl_3$  )  $\delta$  2.25 ( s , 3H ,  $-CO-CH_3$  ), 4.5 ( s , 2H ,  $=N-CH_2CO-$  ), 7.6-7.9 ( multiplete simétrico , 4H , sistema  $A_2B_2$  ) ppm. E/M  $m/z$  ( Intensidad relativa en % ) 203 (  $M^+$  , 7.9 ), 161 ( ( 84.1 ), 160 ( PB , 100 ), 76.1 ( 32.2 ), 77 ( 30.4 ).

ACIDO FTALIMIDOACETICO ( 36 ).- En un matraz de fondo redondo y cuello muy largo se colocó 30 g ( 0,2 moles ) de anhídrido ftálico y 15 g ( 0,2 moles ) de glicina. La mezcla se sumergió en un baño de aceite previamente calentado a  $185^{\circ}$ , dejándose durante 1 hora y agitando manualmente de vez en cuando. Al enfriar, la mezcla se solidificó, y la masa blanca formada se recrystalizó de una mezcla de etanol-agua ( 9:1 ), obteniéndose se 41 g de un producto blanco cristalino de  $Pf=191-193^{\circ}$  y en un rendimiento de aproximadamente 100%. IR ( KBr )  $\bar{\nu}_{max}$  : 3300-2572 (  $-COOH$  ), 1773 y 1725 (  $(-CO)_2N-$  ); 1613 y (  $C=C$  ). RMP (  $CDCl_3$  )  $\delta$  4.35 ( s , 2H ,  $=N-CH_2-COOH$  ), 6.6-6.95 ( s ancho , 1H , desaparece con  $D_2O$  ,  $-COOH$  ), 7.65-7.9 ( multiplete simétrico , 4H , sistema  $A_2B_2$  ) ppm. EM  $m/z$  ( Intensidad relativa en % ) 205 (  $M^+$  , 2.1 ), 161 ( 56.3 ), 160 ( PB , 100 ), 77 ( 24.7 ) 76 ( 19.5 ).

CLORURO DE N-FTALOILACETOILO ( 37 ).- Una mezcla de 10 g ( 48,8 mmoles ) del ácido 36 y 18 ml de  $SOCl_2$  se llevó a reflujo durante 2 hrs., mientras se agitaba. Al término de ese tiempo la mezcla se enfrió y el excedente de  $SOCl_2$  fué removido al alto vacío. El sólido blanco residual se recrystalizó de benceno, obteniéndose un producto blanco cristalino de  $Pf=84-86^{\circ}$ . Rendimiento= 92%. El producto no se caracterizó por espectroscopia.

1-DIAZO-3-FTALIMIDO-2-PROPANONA ( 38 ).- a) *Preparación de Diazometano*: A una solución de 75 ml de KOH al 10% enfriada en hielo-sal, se adicionó porciones de 60 ml de éter, y a cada porción se adicionó aproximadamente 4 g de N-nitrosometilurea, mientras se agitaba manualmente con

precaución, hasta la aparición de una fuerte coloración amarilla en la fase etérea ( en unos 10 minutos), Entonces se decantó la fase etérea en un matraz con lentejas de potasa y se dejó secar 10 minutos, para posteriormente decantar y depositar en un matraz de 6 lts limpio y enfriando en un baño de hielo-sal. Este proceso fué repetido con nuevas porciones de éter y N-nitrosometilurea hasta consumir 21 g de ésta. Todas las porciones etéreas después de haber sido secadas en potasa, se juntaron en el matraz erlen meyer de 6 lts.

b) *Preparación de la diazocetona* [ 38]: A la solución de diazometano, enfriada en hielo, se adicionó lentamente y con agitación manual, otra de 5.26 g ( 23.5 mmoles) de cloruro de N-ftaloilacetoilo 36 en 200 ml de éter. El cloruro de ácido que cristalizó en las paredes del embudo durante la adición, se lavó con un poco mas de éter dejando caer sobre la solución de diazometano. Se dejó a 0° durante 15 minutos y luego a temperatura ambiente durante una noche ( o durante un fin de semana). Después se filtró la mezcla con succión y se lavó con éter, que dando un sólido blanco, que no se recrystalizó por observarse suficientemente puro por TCL . Se obtuvieron 4.62 g en un rendimiento de 86% crudo. Con un Pf= 170-171°. IR ( CHCl<sub>3</sub>)  $\bar{\nu}_{max}$  : 3033 y 3015 ( Ar-H), 2116 (  $\text{--}\overset{+}{\text{N}}\equiv\text{N}$ ); 1777 y 1723 ( (  $\text{--CO}$ )<sub>2</sub>N-); 1660 (  $\text{--CO-CH --}$ ), RMP ( CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.4 ( s , 2H, =N-CH<sub>2</sub>CO-), 5.4 ( s, 1H,  $\text{--CO-CH--N}_2^+$ ), 7.65-7.95 ( multiplete simétrico, 4H sistema A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>) ppm, EM m/z ( Intensidad relativa): No se observa M<sup>+</sup>= 229 201 ( M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>), 46.3), 160 ( 100), 104( 22.7), 76 ( 32.8).

1-BROMO-3-FTALIMIDO-2-PROPANONA ( 39).- A una suspensión de 3.4 g (1.48 mmoles) de la diazocetona 38 en 25 ml de ácido acético glacial, agitada a temperatura ambiente, se adicionó 4 ml de HBr al 48% gota a gota, notándose un rápido desprendimiento de N<sub>2</sub>. Después de la adición, la mezcla se dejó agitando 1 hora mas a la misma temperatura, entonces se vertió en 50 ml de agua formándose un precipitado blanco que se filtró con succión. El sólido blanco se lavó con 50 ml mas de agua y se secó al alto vacío. El producto se observó por TCL suficientemente puro. Pf= 210° Rendimiento= 3.99 g, 95.2%.

IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\bar{\nu}_{max}$  : 3031 y 3016 (Ar-H); 1778 y 1722 ( (-CO<sub>2</sub>)N- y C=O); RMP (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4 (s, 4H, =N-CH<sub>2</sub>-CO-), 4,75 (s, 2H, -CO-CH<sub>2</sub>-Br), 7,65-7,9 (multiplete simétrico, 4H, sistema A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>) ppm, EM m/z (Intensidad relativa en %) 283 (M<sup>+</sup> +2, contribución isotópica de Br<sup>81</sup>, 0,7), 281 (M<sup>+</sup>, 0,7), 160 (PB, 100), 161 (12), 104 (9,2), 77 (9).

BROMURO DE 3-(FTALIMIDOACETONIL) PIRIDINIO (40). - Una solución de 4.84 g (17,16 mmoles) de la bromocetona 39 en 22 ml de piridina anhidra protegida con una trampa de CaCl<sub>2</sub>, se llevó a reflujo durante 15 minutos. Al término de ese tiempo la mezcla se enfrió y se filtró con succión, posteriormente se lavó con hexano y finalmente con acetona. El residuo resultante, se recristalizó de etanol, obteniéndose 5.91 g de un sólido blanco cristalino de Pf= 210° en un Rendimiento=95%.

IR (Nujol)  $\bar{\nu}_{max}$  : 3075, 3040 (Ar-H); 2924, 2925 (CH<sub>3</sub>,CH<sub>2</sub>-); 1777 - 1743 ( (-CO<sub>2</sub>)N-); 1712 ( -C=O), 1633 ( -C=N- ); 1607,1579,1491 ( C=C). RMP (CDCl<sub>3</sub>+ DMSO)  $\delta$  5 (s, 2H, =N-CH<sub>2</sub>-CO-), 6,6 (s, 2H, Py<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CO-) 7,65-7,9 (multiplete simétrico, 4H, sistema A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>), 8,05 (t ancho, 2H, Py<sup>+</sup>-H <sub>$\beta$</sub> ), 8,55 (t ancho, 2H, Py<sup>+</sup>-H <sub>$\gamma$</sub> ), 9,25 (d ancho, 2H, Py<sup>+</sup>-H <sub>$\gamma$</sub> ).

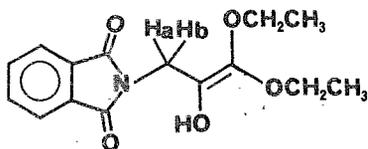
$\alpha$ -(FTALIMIDOGLICIL)-N-(p-DIMETILAMINOFENIL) NITRONA (41) Una mezcla de 3.6 g (9.9 mmoles) de 40, 1.83 g (mmoles) de clorhidrato de p-nitrosodimetilanilina en 20 ml de etanol frío y 20 ml de agua fría, se sumergió en un baño de hielo-sal, y agitando fuertemente se adicionó gota a gota una solución de 30 ml (30 mmoles) de NaOH 1N. Se dejó a esa temperatura 30 minutos más, entonces se filtró con succión y se lavó con una mezcla fría de alcohol-agua (2:5) y a continuación con acetona. Se obtuvo un sólido rojizo (1.85 g) de Pf= 190° con un rendimiento= 53%.

FTALIMIDOMETILGLIOXAL (32). - A una suspensión de 0.7 g (1.99 mmoles) de la nitrona 41 en 1.5 ml de agua en un embudo de separación, se adicionó 6 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 5N y 10 ml de éter. La mezcla se agitó fuertemente, hasta la completa disolución de la nitrona. Posteriormente se separó la fase orgánica y la acuosa se extrajo con éter (6 X 10 ml) y los extractos etéreos se juntaron con la primera fase orgánica, después de lo

cual se lavaron (extrayendo) con  $H_2SO_4$  5N (2 X 10 ml), luego con 10 ml de agua, para finalmente secarse con  $Na_2SO_4$  anhidro. Después de remover el disolvente, el residuo amarillento resultante se purificó por cromatografía en capa fina (TCL, 3 veces), usando hexano-acetato (6:4) como eluyente. Después de evaporar el disolvente con rotavapor y secar al alto vacío se obtuvo 130 mg de un sólido amarillo canario de  $Pf=105-109^\circ$  en un Rendimiento= 30%.

IR ( $CHCl_3$ )  $\bar{\nu}_{max}$  : 3528 y 3503 (-OH); 3034 (Ar-H); 2982 y 2831 (C-H alifático); 1778 y 1722 ( $(-CO)_2N-$ ); 1550 y 1470 (C=C). RMP ( $CDCl_3$ ). RMP  $\delta$  1.25 (2 ts sobrepuestos, 6H,  $(CH_3-CH_2-O)_2C=C$ ), 1.7 (s ancho, 1H desaparece con  $D_2O$ , C=C-O-H), 3.5-4.2 (multiplete, 4H,  $(CH_3-CH_2-O)_2C=C$ ), 4.55 (d, 1H, =N-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>-C=C), 4.9 (d, 1H, =N-CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>-C=C), 7.75 (multiplete simétrico, > 4H, sistema  $A_2B_2$ ).

NOTA: Los datos espectroscópicos arriba señalados no corresponden al aldehído 32, pero si a la estructura que a continuación se indica:



32a

N-(m-NITROFENIL)-C-(METIL)-C-(FTALIMIDOMETIL) IMINA (43)..- Una mezcla de 0,7 g (5,07  $\mu$ moles) de *m*-nitroanilina, 1,0 g (4,9  $\mu$ moles) de ftalimidoacetona 12 y 0,13 g de resina intercambiadora de cationes en 15 ml de tolueno, se llevó a reflujo, agitando durante 48 hrs. La reacción fue incompleta, la mezcla se enfrió y se filtró con succión, y luego se lavó con 20 ml de tolueno. Seguidamente se removió el disolvente al alto vacío y el sólido amarillo resultante se recristalizó de una mezcla de hexano-acetato, obteniéndose un sólido amarillo cristalino de Pf= 125-130°.

IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\bar{\nu}_{max}$ : 3015 (Ar-H); 1778 y 1719 ( (-CO)<sub>2</sub>N-); 1683 (C=N); 1630 y 1576 (C=C); 1529 y 1532 (-NO<sub>2</sub>). RMP (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.29 (s, 3H, N=C-CH<sub>3</sub>); 4.55 (Una señal ancha, 2H, -N=C-CH<sub>2</sub>-N=), 7.5-7.85 (multiplete complejo, 4H, ar-H), 7.6-7.9 (multiplete simétrico, 4H, sistema A<sub>2</sub>-B<sub>2</sub>) ppm.

YODURO DE 4,6-DINITRO-DIPYRIDINOMETILBENCENO (49)..- Se preparó siguiendo exactamente el procedimiento para la preparación de la sal de dipiridinio 15 utilizando 4,8 g (26,35  $\mu$ moles) de 4,6-dinitrotolueno en 12 ml de piridina anhidra y 6,69 g (26,36  $\mu$ moles) de I<sub>2</sub> en 15 ml de piridina anhidra. Se cristalizó un compuesto sólido rojo de Pf=81-84° con un rendimiento de 92%. No se caracterizó por Espectroscopia.

4,6-DINITRO-1,3-DIETILBENCENO..- Una mezcla de 0,5 g (2,55  $\mu$ moles) del dinitroxileno 10 y 0,57 g (5,38  $\mu$ moles) de benzaldehído en 0,5 ml de trietilamina fue llevada a reflujo durante 36 hrs., tiempo en el cual se obtuvo un compuesto fluorescente, pero permaneciendo parte de la materia prima sin reaccionar. Se enfrió la mezcla y se removió la trietilamina residual al alto vacío dejando un producto fuertemente amarillo, que se purificó parcialmente por cromatografía en columna de gel de sílice y como eluyente hexano-acetato, 8:2). El producto aún impuro fue nuevamente purificado ahora por TCL, usando el mismo soporte y el mismo eluyente. El último proceso cromatográfico se repitió tres veces. Se recogió las fracciones correspondientes y se concentró en rotavapor. El sólido amarillo cristalino resultante se secó al alto vacío. Se determinó el Pf= 187° acorde con el descrito en la literatura. No se caracterizó.

PARTE EXPERIMENTAL QUE NO DIO LOS RESULTADOS ESPERADOS:

ACETOLISIS DE 4,6-DINITRO-1,3- DIPIRIDINIOMETILBENCENO ( 15 ): Una suspensión de 0.22 g ( 0.363 mmoles ) de la sal de dipiridinio 15 en 10 ml de ácido acético glacial se llevó a reflujo durante 16 hs., sin notar cambios importantes en la mezcla de reacción ( seguida por TCL, usando mezclas de hexano-acetato como eluyente ). A la mezcla anterior se adicionó 0.5 g de acetato de sodio y se mantuvo el reflujo durante 48 hs mas. Al cabo de ese tiempo no se detectó la formación de un compuesto diferente, en cambio la mezcla se tornó mas oscura, descomponiéndose.

INTENTO DE OXIDACION DE 4,6-DINITRO-*m*-XILENO ( 10 ): A una mezcla de 1.96 g ( 10 mmoles ) del dinitroxileno en 22 ml de Ac<sub>2</sub>O enfriada en hielo-sal, se adicionó muy lentamente una mezcla de 9.9 g de CrO<sub>3</sub> en 30 ml de Ac<sub>2</sub>O mientras se agitaba. Se dejó la mezcla reaccionante durante 5 hs, a esa temperatura y una noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se vertió en hielo y se agitó vigorosamente hasta la formación de un precipitado. Se filtró con succión y el residuo amarillento se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La solución orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio al 5%, luego con salmuera y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después se removió el disolvente en rotavapor y se obtuvo 0.5 g de un sólido amarillo que por TCL mostró varias manchas, considerándose impráctico para fines preparativos.

INTENTO DE OXIDACION DE 6-NITRO-4-TRIFLUOROACETILAMINO-*m*-XILENO ( 24 ):

A una mezcla de 1 g ( 3.82 mmoles ) de la trifluoroacetanilida 24 en 8.5 ml de Ac<sub>2</sub>O enfriada en hielo-sal, se adicionó lentamente y con agitación una solución de 2.6 g de H<sub>2</sub>CrO<sub>3</sub> en 9.6 ml de Ac<sub>2</sub>O. Al término de la adición la mezcla se dejó agitando por 2 hs, mas. Al final de ese tiempo la mezcla se vertió en 75 ml de una mezcla de hielo-agua, se filtró con succión, se lavó el residuo resultante con agua helada y finalmente se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La solución orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se removió el disolvente. El residuo amarillo resultó ser una mezcla de varios productos que no se trató mas.

INTENTO DE PREPARACION DE ISOPROPILAMINOACETONA ( 11 ): A una solución de 27 ml ( 0.322 moles ) de isopropilamina en 20 ml de éter enfriada en hielo-sal, se adicionó lentamente y con agitación una solución de 13 ml ( 0.162 moles ) de cloroacetona en 27 ml de éter. Se agitó durante 2 horas mas en el baño de hielo-sal. Se dejó 12 hs. a temperatura ambiente cambiando la mezcla de incolora a un color amarillo intenso. a continuación, la mezcla se extrajo con agua y la fase orgánica se separó y se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Se removió el disolvente y el líquido amarillo residual se intentó destilar a presión reducida, pero el líquido amarillo inicialmente se tornó obscuro quizá por la formación de mezclas poliméricas.

INTENTO DE CONDENSACION DE FTALIMIDOACETONA 12 CON 4-AMINO-6-NITRO-ISOFALALDEHIDO 7 CONTENIDO EN UNA MEZCLA. Se intentó de manera semejante a la preparación de la imina 43, partiendo con 110 mg ( 0.57 mmoles ) de una mezcla que contenía el ortoaminobenzaldehído 7, 140 mg ( 0.74 mmoles ) de ftalimidoacetona y 0.10 g de resina intercambiadora de cationes. Después de haber refluado durante 16 hs. en benceno como disolvente, se observó la formación de una mezcla compleja de productos ( por TCL ).

MODIFICACION AL PROCEDIMIENTO ANTERIOR: Una mezcla de 110 mg de una mezcla que contenía 7 y 140 mg de ftalimidoacetona 12 en 5 ml de benceno y una pizca de ácido *p*-toluensulfónico se llevó a reflujo durante 20 hs., observándose por TCL la aparición de una mezcla compleja de productos.

BROMACION DE LA FTALIMIDOACETONA 12: A una mezcla de 0.5 g ( 2.5 mmoles ) de la ftalimidoacetona 12 en 10 ml de  $\text{CHCl}_3$  y 10 ml de acetato de etilo mantenida en atmósfera de  $\text{N}_2$  a temperatura ambiente y con agitación, se adicionó 1.13 g ( 5 mmoles ) de bromuro cuproso en pequeñas porciones. Al término de la adición se llevó a reflujo durante 1.5 hs., observándose por TCL ( gel de sílice, Hexano-acetato de etilo, 7:3 ) la formación de 2 productos. Se enfrió la mezcla y se filtró con succión y el sólido residual se lavó con  $\text{CHCl}_3$ . Se removió los disolventes en rotava por obteniéndose un residuo cristalino color amarillo-paja que se secó al alto vacío. Se pesó 0.77 g de una mezcla de 2 productos que no fué

separada, utilizándose de esa forma para la siguiente reacción.

INTENTO DE OXIDACION DE KORNELUM SOBRE LOS PRODUCTOS DE LA BROMACION DE

LA FTALIMIDOACETONA 12 : Los 0.77 g de la mezcla de los productos de la reacción anterior se colocó en una bola de 25 ml y se adicionó 0.45g ( 50 mmoles ) de KI, 0.29 g ( 50 mmoles ) de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y 9.18 ml de DMSO, a continuación la mezcla se purgó con  $\text{N}_2$  y se dejó en atmósfera del mismo para ser calentada a reflujo durante 1 hora. Se observó por TCL (gel de sílice, hexano-acetato, 7:3 y 6:4 ) la formación de una mezcla compleja de productos que no se trató mas.

INTENTO DE ALQUILACION DE FTALIMIDA DE POTASIO CON CLOROACETATO DE SODIO:

A una suspensión de 2.37 g ( 25 mmoles ) de ácido cloroacético en 30 ml de DMF a temperatura ambiente y con agitación, se adicionó 23.7 ml ( 25 mmoles ) de una solución de NaOH al 10% y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. Terminado este tiempo se adicionó 4.6 g de ftalimida de potasio y la mezcla final se calentó a reflujo 4 hs. Al término de ese tiempo la mezcla se enfrió y se adicionó una mezcla de alcohol-agua ( 95: 5 ) hasta la disolución del sólido formado, que se recristalizó para obtener un sólido cristalino de color amarillo paja con un  $\text{P}_f = 237^\circ$ , que por esta constante física correspondía a la ftalimida.

OXIDACION DE 1-BROMO-3-FTALIMIDO-2-PROPANONA POR EL METODO DE KORNELUM:

( 39 ). A una mezcla de 0.59 g de KI, 0.38 g de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y 12 ml de DMSO en atmósfera de  $\text{N}_2$  y agitada a temperatura ambiente, se añadió 1 g ( 2.5 mmoles ) de la bromocetona 39 en porciones. La reacción se detuvo a las 2 horas y la mezcla se vertió en 25 ml de salmuera, seguido de una filtración con succión. Del filtrado heterogéneo se separó la fase orgánica y se lavó con una solución de  $\text{NaHCO}_3$  al 5%,  $\text{H}_2\text{O}$  y finalmente con salmuera. La solución orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se removió el disolvente al alto vacío obteniéndose 600 mg de un residuo sólido de color amarillo-paja que por cromatografía ( TCL: gel de sílice, hexano-acetato de tolueno, 25:75 y 5:5 ) mostró una mezcla de varios productos, por lo que no se trabajó mas.

OXIDACION DE 1-BROMO-3-FTALIMIDOPROPANONA ( 39 ) CON  $Ag_2O$ : A una solución de la bromocetona 39 de aproximadamente 100 mg en 0.5 ml de  $CHCl_3$  se adicionó 15 mg de  $Ag_2O$  y se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Al cabo de ese tiempo no se notó por cromatografía (TCL: gel de sílice, hexano-acetato, 7:3) cambios en la mezcla de reacción por lo que se calentó a reflujo por 1 hora primero (no observándose algún cambio) y luego por espacio de 24 hs, con los mismos resultados. Se adicionó benceno y se reflujo durante 12 hs. tiempo en el cual se observó la desaparición de la materia prima, y, la aparición de una mezcla de productos que no pareció útil desde el punto de vista práctico.

INTENTO DE CONDENSACION DE 4-AMINO-6-NITRO-m-XILENO ( 27 ) CON 1-BROMO-3-FTALIMIDOPROPANONA ( 39 ). A una solución vigorosamente agitada y enfriada en hielo de 0.5 g ( 1.77 mmoles ) de la bromocetona 39 en 0.5 ml de éter anhidro, se adicionó 0.3 ml de una solución de  $TiCl_4$ , seguido de la adición gota a gota de una solución de 0.3 g ( 1.88 mmoles ) de la nitroanilina 27 disuelta en 0.5 ml de éter. Al cabo de la adición, la mezcla se agitó por espacio de 2 hs. a temperatura ambiente. Finalmente, la mezcla se vertió en 20 ml de éter y la nueva mezcla se filtró sobre celita con succión, lavándose con éter y el conjunto se traspasó a un embudo de separación y se separó la fase acuosa que se extrajo con éter ( 2 X 20 ml ). Se juntaron los extractos etéreos, se secaron con  $K_2CO_3$  y se removió el disolvente recuperándose la nitroamina de partida.

MODIFICACION AL PROCEDIMIENTO ANTERIOR: Siguiendo el procedimiento anterior se partió ahora con 0.8 g ( 2.83 mmoles ) de la bromocetona 39 en 1 ml de  $CH_2Cl_2$ , 0.5 ml de  $TiCl_4$  y 0.5 g ( 3.13 mmoles ) de la nitroanilina 27 disuelta en 1 ml de  $CH_2Cl_2$ . La mezcla se reflujo 48 hs. en atmósfera de  $N_2$ , se enfrió y se vertió en 20 ml de NaOH 0.1 N. Se filtró sobre celita con succión y se lavó con  $CH_2Cl_2$ , se separó la fase acuosa y se extrajo con  $CH_2Cl_2$  ( 2 X 20 ml ). Se juntaron los extractos orgánicos se secaron con  $Na_2SO_4$  y se removió el disolvente. Como en el procedimiento anterior se recuperó la nitroanilina de partida.

ALTERNATIVA A LOS PROCEDIMIENTOS ANTERIORES: En un intento mas por condensar la bromocetona 39 y la nitroanilina 27, se parti6 de 0.35 g (2.1 mmoles ) de 27, 0.6 g ( 2.13 mmoles ) de 39, disueltas en 1 ml de tolueno. A la mezcla anterior se adicion6 una pizca de resina de intercambio cati6nico y se calent6 a reflujo. Despu6s de 24 hs., se observ6 por TCL ( gel de s6lice, hexano:acetato de etilo, 7:3 ) la desaparici6n de la materia prima con la formaci6n de una mezcla oscura de productos que no se trat6 mas.

INTENTO DE ALQUILACION DE 4,6-DINITRO-m-XILENO ( 10 ) CON 1-BROMO-3-FTA LIMIDOPROPANONA ( 39 ): En una bola de 25 ml adaptada con una trampa de  $\text{CaCl}_2$  y un septum se pes6 0.2 g ( 4.6 mmoles ) de NaH, se lav6 2 veces con 2 ml de benceno seco y manteni6ndose a temperatura ambiente y con agitaci6n, se adicion6 con jeringa una soluci6n de 0.5 g ( 2.55 mmoles ) del dinitroxileno 10 en 1 ml de benceno. Inmediatamente se observ6 el cambio de color de un amarillo tenue de la mezcla inicial a otra de un color azul oscuro, suponi6ndose que se form6 el carban6n de 10 ( que se verific6 por la desaparici6n de 10 por TCL; silicagel, hexano-acetato 7:3 ). Terminada la adici6n se dej6 la mezcla agitando durante 10 minutos mas y entonces se adicion6 con jeringa, lentamente, una soluci6n de 2.5 mmoles de 39 en 5 ml de benceno. Inmediatamente se observ6 ( por TCL ) la desaparici6n de la bromocetona 39 y la reaparici6n del dinitroxileno 10. Esta mezcla no sufri6 ning6n cambio despu6s de agitar 3 hs. a temperatura ambiente, ni tampoco despu6s de 3 hs. a reflujo.

INTENTO DE ALQUILACION DE LA SAL DE DIPIRIDINIO ( 15 ) CON LA BROMOCETONA ( 39 ).

a) CON  $\text{K}_2\text{CO}_3$  COMO BASE: A una mezcla de 0.3 g ( 0.5 mmoles ) de la sal de dipiridinio 15 y 0.331 g ( 2.4 mmoles ) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en 5 ml de etanol, y con agitaci6n, se adicion6 en porciones 0.282 g ( 1 mmol ) de la bromocetona 39. La mezcla heterog6nea permaneci6 sin cambios durante 10 minutos, por lo que se adicion6 5 ml de agua torn6ndose r6pidamente en una mezcla homog6nea de color azul oscuro, momento en que desapareci6 la bromocetona 39. La mezcla resultante se agiti6 8 hs. mas a temperatura ambiente sin notar cambios . Se adicion6 2.5 ml de NaOH 1M y se agiti6 por

espacio de 8 hs. a temperatura ambiente, se dejó una noche a 60°. Al cabo de ese tiempo se observó por TCL ( gel de sílice o alúmina como soportes y varios sistemas de eluentes ) sólo una mancha en la base de la cromatoplaca. Se filtró la mezcla y el residuo café se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El sólido café resultante se secó y se le tomó Pf= 250° no consistente con el de la sal de dipiridinio 15. Por otro lado, el filtrado se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y después de las manipulaciones rutinarias no se obtuvo producto alguno.

b) CON NaOH COMO BASE: A una mezcla de 0.5 g ( 0.825 mmoles ) de la sal de dipiridinio de 15 en 7 ml de etanol, agitada a temperatura ambiente, se adicionó 0.7 ml ( 1.7 mmoles ) de NaOH al 10% gota a gota, tornándose la mezcla de un color azul oscuro, A esta mezcla se adicionó lentamente una solución de 0.465 g ( 1.65 mmoles ) de la bromocetona 39 en 10 ml de DME. La mezcla resultante se dejó agitando durante 6.5 hs. a temperatura ambiente, sin notar cambios por TCL ( gel de sílice, hexano - acetato, 7:3 ), por lo que se calentó a 60° por espacio de 14 hs. La mezcla se enfrió y se removió los disolventes al alto vacío quedando un residuo que se enjugó con acetona y se filtró con succión. Del filtrado se removió el disolvente en rotayapor y el residuo sólido amarillo resultante se purificó por cromatografía en columna ( silicagel, hexano - acetato, 7:3 ). El sólido amarillo obtenido se recrystalizó de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-hexano y se obtuvo un sólido amarillo de Pf= 132°, que caracterizado por espectroscopia correspondió al éter 47a.

INTENTO DE ALQUILACION DE LA SAL DE DIPIRIDINIO 15 CON LA BROMOCETONA-39 APARENTEMENTE VIA SU DIILURO: Se efectuó un tratamiento semejante al seguido para el dinitroxileno 10 para generar su carbanión. Se utilizó 0.5 g ( 0.825 mmoles ) de 15 en 5 ml de benceno seco, adicionandose a 0.1 g de NaH. A la mezcla heterogénea resultante de color azul, se adicionó 0.5 g ( 1.77 mmoles ) de la bromocetona 39 a temperatura ambiente y con agitación. Se dejó 12 hs. mas a temperatura ambiente, observando la desaparición de la bromocetona pero la formación de una mezcla compleja que no se trabajó mas.

INTENTO DE ALQUILACION DE LA SAL DE PIRIDINIO 49 CON LA BROMOCETONA 39 :

A una mezcla de 0.165 g ( 0.426 mmoles ) de la sal de piridinio 49 en 1 ml de DMSO se adicionó a temperatura ambiente y con agitación, una solución de 0.17 ml ( 0.425 mmoles ) de NaOH al 10%, la solución de color vino inicial se tornó en una mezcla de color azul marino. A esta mezcla se adicionó gota a gota una solución de 100 mg ( 0.355 mmoles ) de la bromocetona 39 en 1 ml de DMSO. La mezcla final se dejó agitando 2 hs a temperatura ambiente, tiempo en el que desapareció la bromocetona ( se siguió la reacción por TCL; gel de sílice, hex; AcOEt, 7:3 ) . La mezcla se dejó 2 hs, mas a temperatura ambiente y con agitación. Al cabo de ese tiempo se adicionó 0.2 ml de NaOH al 10% y se continuó la agitación por 8 hs. Siguiendo la reacción por TCL ( gel de sílice y alúmina como soportes y mezclas de hex-AcOEt y AcOEt-MeOH como eluentes ) no se observó otras manchas distintas a la de la sal de piridinio observada en la base de la cromatoplaça. Se calentó a reflujo una noche observándose la descomposición de la mezcla, no trabajándose mas.

INTENTO DE CONDENSACION DE 4,6-DINITRO-m-XILENO 10 CON EL DIETILCETAL DEL FTALIMIDOMETILGLOXAL 32a-

Una mezcla de 9.8 mg ( 0.05 mmoles ) del dinitroxileno 10 y 22 mg del dietilcetal del ftalimidometilgloxal 32a en 1 ml de trietilamina se calentó a reflujo. A los 30 minutos de iniciado el reflujo se observó la desaparición del cetal 32a ( TCL; hex:AcOEt 7:3 y 6:4 )pero con descomposición parcial. A las 72 hs. se observó una mezcla compleja de productos.

INTENTO DE CONDENSACION DE 4,6-DINITRO-m-XILENO 10 CON LA NITRONA 41 :

Una mezcla de 52.7 mg ( 0.269 mmoles ) de 10, 189 mg ( 0.538 mmoles ) de 41 en 2 ml de trietilamina se calentó a reflujo una noche, no ocurriendo cambios a la mezcla heterogénea durante ese tiempo ( TCL: gel de sílice, hex:AcOet, 7:3 ). Se enfrió la mezcla y se adicionó 1 ml de DMSO tornándose en una nueva mezcla homogénea de color rojo oscuro. Se continuó la agitación a temperatura ambiente sin ocurrir cambios en 72 hs. se calentó a reflujo y se observó la lenta degradación de la nitrona con la formación de una mezcla compleja de productos.

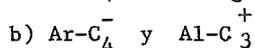
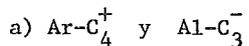
INTENTO DE CONDENSACION DEL DINITROISOFTALALDEHIDO 9 CON LA SAL DE PIRIDINIO 40 : A una mezcla de 59 mg ( 0.22 mmoles ) del dialdehído 9, 90 mg ( 0.25 mmoles ) en 1 ml de etanol agitada a temperatura ambiente, se adicionó gota a gota una solución de 0.5 ml ( 0.5 mmoles ) de NaOH 1N, tornándose la mezcla de un color rojo oscuro a uno vino oscuro en pocos minutos. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 4 hs., tiempo en el que hubo desaparición parcial del dialdehído 9 ( TCL: gel de sílice, hex-AcOet, AcOEt-MeOH y MeOH-MeNH<sub>2</sub> en distintas proporciones. Se agitó por 24 hs mas desapareciendo totalmente el dialdehído, pero no se observó ninguna otra mancha adicional en la cromatoplaca, excepto una en la base. De la mezcla resultante se intentó una extracción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y éter no aislándose ningún compuesto orgánico.

INTENTO DE OBTENCION DE 2-FTALIMIDOMETILQUINOLINA ( 14 ). Una mezcla de 200 mg ( 1.65 mmoles ) de *o*-aminobenzaldehído 23, 335 mg ( 1.65 mmoles ) de ftalimidoacetona 12 y una pizca de ácido *p*-toluensulfónico en 10 ml de benceno recién destilado, se calentó a reflujo durante 1 hora. Al cabo de ese tiempo la mezcla se enfrió, se filtró con succión y del filtrado obtenido se removió el disolvente en rotavapor. El residuo rojizo resultante se recrystalizó de una mezcla de hexano-cloruro de metileno, obteniéndose a proximadamente 100 mg de un sólido pulverulento de color amarillo de Pf= 160°.

La evaluación espectroscópica por IR y RMN de ese producto muestra indicios de la posible obtención de la quinolina 14, esta evaluación se complica por la observación en RMN de señales complejas en la región de los protones aromáticos. Por lo tanto sí es posible que se haya formado la quinolina deseada, pero acompañada de otros productos no identificados.

## CONCLUSIONES :

Para el análisis retrosintético de oxmaniquina, este trabajo se basó en consideraciones de simetría latente y convergencia. Se llegó a dos sintones; un anillo aromático tetrasustituído (Ar) y una  $\alpha$ -aminoacetona alifática (Al), con dos posibles combinaciones:



a) Para el sintón  $\text{Al-C}_3^-$ , el equivalente sintético isopropilaminoacetona no pudo obtenerse, posiblemente por la alta inestabilidad asociada a este tipo de compuestos, por lo que debió prepararse el equivalente 12, la ftalimidoacetona. Para el sintón  $\text{Ar-C}_4^+$ , el equivalente nitroaminoisoftalaldehído 7, de los intentos por prepararse a partir del dinitroisoftalaldehído 9, se obtuvo una mezcla en la que predomina 9 y de la formación de 7 sólo se tiene especulaciones por RMP, en vista de que no se encontró descrito en la literatura. De lo anterior no resulta raro, que al someter esa mezcla y la ftalimidoacetona, a las condiciones de la reacción de Friedlaender catalizada por ácido se haya obtenido una mezcla compleja de productos.

b) Para  $\text{Ar-C}_4^-$  se usó el dinitroxileno 10 y la sal de dipiridinio 15, mientras que para  $\text{Al-C}_3^+$  se usó la  $\alpha$ -bromocetona 39. Los resultados de los intentos de alquilación de los carbaniones respectivos de dinitroxileno 10 y de las de dipiridinio 15 con 39 mostraron, al no obtenerse los productos esperados, la alta reactividad de la bromocetona y la apreciable estabilización de los carbaniones citados.

El otro equivalente del sintón  $\text{Al-C}_3^+$  que se intentó preparar fue el ftalimidometilgloxal 32, que no se obtuvo como tal, en su lugar se obtuvo el dietilvinilcetal de su tautómero. De lo anterior se concluye que el ftalimidometilgloxal 32 es un compuesto inestable en forma libre y por lo tanto inadecuado para efectuar la reacción de condensación tipo aldólica con el dinitroxileno 10.

La nitrona 41, equivalente sintético de 32 y por lo tanto de  $\text{Al-C}_3^+$  se hizo reaccionar con el dinitroxileno 10 en las condiciones básicas del intento anterior, pero como resultado se obtuvo una mezcla de productos que se consideró impráctica para propósitos sintéticos.

Lo simple de la ruta sintética intentada se vió frustrada por la inestabilidad de algunos de los intermediarios implicados en las dos combinaciones, por lo que para estudios posteriores deberán efectuarse algunos ajustes en dichos intermediarios y en las condiciones de reacción de los pasos clave.

B I B L I O G R A F I A :

- 1.- Richards H. C., Medicinal Chemistry, The Mac-Millan Press LTD Great Britain, pág. 271 ( 1985 ).
- 2.- Webbe G., Br. Med. J., 283, 1104 ( 1981 ).
- 3.- Baxter C. A. R. & Richards H. C., J. Med. Chem., 14, 1033 ( 1971 ).
- 4.- Baxter C. A. R. & Richarde H. C., J. Med. Chem., 15, 351 ( 1972 ).
- 5.- Taber D. & Schuchardt J., Tetrahedron , 43, 5677 ( 1987 ).
- 6.- Baumer L., Sala G. & Sello G., Tetrahedron, 44, 1195 ( 1988 ).
- 7.- a) Alonso M. E., The Art of Problem Solving in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, pág. 11 ( 1986 ); b) Alonso M. E., J. Chem. Ed., 54 , 568 ( 1977 ).
- 8.- Jones G. in Comprehensive Het. Chem., Pergamon Press Inc., Vol. 2 , 395 ( 1984 ).
- 9.- a) Borshe W., Ber., 56, 2357 ( 1923 ); b) Ruggli P. & Hindermann P, Helvetica, 20, 272 ( 1937 ); c) Bennet G. M., Org. Synth., Coll. Voll II 223 ( 1943 ); d) Adam G. M. & Hindermann P., Helv. Chim Acta; 61, 1778, ( 1978 ); Caluwe P., Tetrahedron, 36, 2359 ( 1980 ).
- 10.- Hudlicky M., Reductions in Organic Chemistry, M. Ellis Harwood LTD Chichester ( 1984 ).
- 11.- a) Gabriel S., Ber Dtsch. Chem, Ges., 44, 1905 ( 1911 ); b) Gabriel S & Pinkus G., Berichte, 26, 2197 ( 1893 ).
- 12.- a) Lowe G., J. Chem. Soc., Perkin Trans., I, 2907 ( 1973 ) ; b) Rinehart Jr., K. L., J. Am. Chem. Soc., 100, 4225 ( 1978 ),
- 13.- Staab H. A. & Diederich F., Chem. Ber., 116, 3487 ( 1983 ).
- 14.- a) Quast H. & Schoen N., Liebigs Ann. Chem., 133 ( 1984 ) ; Katto T. Stille J. K., J. Polym. Sc., Polym. Chem. Ed., 13, 2233 ( 1975 ); c) Bracke W., Macromolecules, 2, 286 ( 1969 ).
- 15.- Krohnke F., Angew. Chem., Int. Ed. Eng., 2, 225 ( 1963 ); b)

- Krhonke F., Ang. Chem., Int. Ed. Eng., 2, 380 (1963); c) Tennent G., Comprehensive Org. Chem., Pergamon Press Inc., Vol 2, 385 (1979).
- 16.- a) Kravchenko T. V. & Bogvanov M.N., Chem. Abstr., 76, p 100227y, 1972; b) Soon Cho J., Heterocycles, 27, 1595 (1988).
- 17.- a) Zugravescu I. & Petrovanu M., N-Ylid Chemistry, Mc Graw-Hill International Book Company, Capítulo V, 155 (1976); b) Henrick C. A., *et al*, Aust. J. Chem., 20, 2441 (1967).
- 18.- a) Krohnke F., Synthesis, 1 (1976); b) Katritzky A. R. & Marson Charles M, Ang. Chem., Int. Ed. Eng., 23, 420 (1984); c) Katritzky A.R. Chem. Soc. Rev., 13, 47 (1984); d) Bosch J., *et al*, Heterocycles, 27, 789 (1988); e) Alvarez Builla, *et al*, Heterocycles, 27, 1233 (1988); g) Sliwa W., Heterocycles, 24, 181 (1986); h) Katrytzky A. R., Tetrahedron, 36 679 (1980).
- 19.- Gilchrist T. L., Heterocyclic Chemistry, Pitman Publishing LTD, Great Britain, págs. 57 y 62 (1985).
- 20.- a) Trost B. M., Science, 219, 245 (1983); b) Warren S., Organic Synthesis: The Disconnection Approach, Caps. 5 y 12 (1982).
- 21.- a) Wusch K. H. & Boulton A. J., Adv. in Het. Chem., Vol 8, 277 (1967); b) Friedlaender P., Ber., 15, 2572 (1882).
- 22.- Lang S.A. & Lin Y.-i Comprehensive Het. Chem., Pergamon Press Inc., Vol 6, 28 (1984).
- 23.- a) Lang S.A. & Lin Y.-i Comprehensive Het. Chem., Pergamon Press Inc., Vol 6, 35 y 36 (1984); b) Nenitzescu C.D., Cioranescu E. & Birladeanu., Chem. Abstr., 53, 18003 (1959).
- 24.- Ver por ejemplo: a) Jacobi P.A. *et al*, Tetrahedron 44, 3327 (1988); b) Kametani T. *et al*, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1593 (1988); c) Schöll Kopf U. & Dagmar P., Synthesis, 173 (1988); d) Baraldi P.G. & Barco A., Synthesis, 857 (1987); e) Jacobi P.A., *et al*, Tetrahedron, 43, 5475 (1987); f) Kosikowski A.P., Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press Inc., Vol 1, 453 (1984); g) Kosikowski A.P. Acc. Chem. Res., 17, 410 (1984); h) Lipshutz B.H., Chem. Ber. 86, 795 (1986); i) Tufiarelllo J.J. Acc. Chem. Res., 12, 396 (1979); j) Storr R.C. *et al*, Tetrahedron Lett., 23, 4501 (1982); k) Meyers

- A.I., Heterocycles in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, New York ( 1974 ),
- 25.- Lehmsted K., Ber., 71, 808 ( 1938 ),
- 26.- Porter H.K., Org. React., 20, 455 ( 1973 ),
- 27.- Ram S & Ehrenkaufner R.E., Synthesis, 91 ( 1988 ),
- 28.- Heck R.F. & Terpko M.O., J. Org. Chem., 45, 4992 ( 1980 ).
- 29.- a) Carey F.A. & Sundberg R.J., Advanced Organic Chemistry Part B, Plenum Press New York, 51 ( 1983 ); b) House H.O., Modern Synthetic Reactions, 2da Edn., W.A. Benjamin , New York, pag. 632 ( 1972 ); c) ver Ref. 9e pag. 2373.
- 30.- Pauling I., The Nature of the Chemical bond; Cornell University Press, Ithaca N.Y. pag. 93 ( 1960 ).
- 31.- a) Greene., Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley., New York, pag 265 ( 1981 ). b) Sasaki T., Minamoto K. & Itoh H., J. Org.Chem. 43, 2320 ( 1978 ).
- 32.- a) Keay J.G., Adv. in Het. Chem., Academic Press Inc., Vol 39, pag. 1 ( 1986 ); b) Rao K. V. & Jackmann D., J Heterocyclic Chem., 10, 213 ( 1973 ); c) Gribble G. W. & Heald P.W., Synthesis, 650 ( 1975 ).
- 33.- a) Wolfrom. M.C., J. Org. Chem., 32, 1821 (1967); b) Org. Synth. Coll. Vol. III pag 454; Ibid, Vol IV págs 713 y 732; Ibid, Vol II, pag. 441.
- 34.-Sucking Colin J., Suckling K. E. & Suckling C. W., Chemistry through Models, Cambridge University Press, págs. 152-177 ( 1978 ).
- 35.- a) Shou-Jen Yan & Chia- Chung Cheng, Org. React., Vol 28, 37 ( 1982 ); b) Fehnel L.A., J. Org. Chem., 31, 2899 ( 1966) ; c) Zalkow L.H. & Nabois J.B., J. Chem. Soc., C, 3551 ( 1971 ); d) Yamada S. & Chibata I., Pharm. Bull (Japan), 3551 ( 1955 ); e) Chem. Abstr., 50, 1819 ( 1956 ).
- 36.- a) Zalkow L.H. & Nabois J.B., J. Chem. Soc., C, 3551 (1971); b) Beak P. & Reitz D.B., Chem . Rev., 78, 275 ( 1978 ).
- 37.- Hoye T.R. & Duff S.R. & King R.S., Tet. Lett., 26, 3433 ( 1985 ).
- 38.-a) Garst. M. E., Bontiglio J.N., Grudoski D.A. & Marks J., J. Org. Chem., 45, 2307 ( 1980 ); b) Garst. M. C., Bontigio J.N., Grudoski D.A.

& Marks J., Tet. Lett., 19, 2671 ( 1978 ).

39.- a) Grudtsyn Yu D. & Gitis S. S., Zh. Org. Khim., 8 ( 9 ), 1916 ( 1972 ). Sin embargo ver: Chem. Abstr., 78, 42411a ( 1974 ) y refs. citadas. b) Ver Ref. 13.

40.- Artakina G. A. & Beletskaya I. P., Russian Chem. Rev. , 56 ( 1987 ).

41.- Macomber R. & Bauer D., J. Org. Chem., 40, 1990 ( 1975 ).

42.- Billman J. H. & Harting W. F., J. Am. Chem. Soc., 70, 1473 ( 1948

43.- Balenovick K. *et al*, J. Org. Chem., 16, 1308 ( 1951 ).

44.- a) Balenovick K. *et al*, J. Org. Chem., 17, 1328 ( 1952 ); b) Balenovick K. *et al*, J. Org. Chem., 18, 868 ( 1953 ); c) Balenovick K. *et al*, Chem. Abstr., 51, 11996c ( 1957 ).

45.- a) Koana J. F. & Schumaker R. R., Tetrahedron, 26, 5191 ( 1970 ); b) Moriyama H. & Nakanishi K., Tet. Lett., 28, 2851 ( 1968 ).

46.-a) De Kimpke N., Synthesis, 43 ( 1982 ); b) White W. A., J. Org. Chem., 32 ( 1967 ); Richard W. F., Tet. Lett., 33, 3107 ( 1973 ).

47.- a ) Krohnke F. & Gross K. F., Chem. Ber., 92, 22 ( 1959 ) ; b) Krohnke F., Chem. Ber., 84, 422 ( 1951 ).