

40
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**"OBTENCION DE INTERMEDIARIOS PARA LA SINTESIS
DE QUINOLINAS. ESTUDIO DE LA REACCION DE
CONDENSACION DIRECTA DE ANILINAS CON
ORTOFORMIATO DE ETILO Y MALONATOS"**

T E S I S

CARRERA QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

SUSTENTANTE MIGUEL FERNANDO LABARRIOS ABAD

1 9 8 8



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 está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

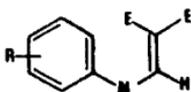
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

INDICE

<u>CONTENIDO</u>	<u>PAGINA</u>
Introducción	1
I. Antecedentes:	
Impotancia de los compuestos quinolónicos.....	2
Antecedentes Históricos.....	4
Métodos sintéticos.....	6
II. Objetivos	21
III. Parte Experimental.....	22
IV. Material y Equipo	33
V. Discusión y Resultados	35
VI. Conclusión	56
VII. Apéndice	57
VIII. Bibliografía	74

INTRODUCCION .

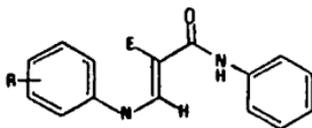
Durante un estudio sintético, realizado en nuestro laboratorio, con el objeto de obtener ácido nalidixico, un conocido antibiótico de uso específico para infecciones de las vías urinarias, fue necesario preparar el diéster etílico del ácido 2- (6-metilpiridil) amino metilen propanodioico¹.



R= H, Me, OMe, Cl, NO₂

E= CO₂ Et

Fig.: 1



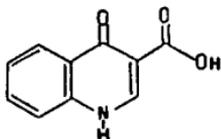
La síntesis del compuesto 2 fue logrado con altos rendimientos por condensación directa, tipo Gould-Jacobs, de 2-amino-6 metil piridina, or toformiato de etilo y malonato de etilo¹.

En esta tesis se describen los resultados obtenidos para la condensación tipo Gould-Jacobs de las correspondientes anilinas, en lugar de la aminopiridina, en ausencia y en presencia de ácidos de Lewis y anhídrido acético como catalizadores, así como una discusión que justifica las estructuras propuestas para los productos obtenidos².

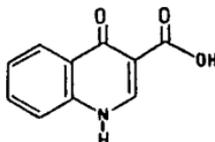
1.1 IMPORTANCIA DE LOS COMPUESTOS QUINOLINICOS CON ACTIVIDAD FARMACOLOGICA.

Existen varios medicamentos de gran utilidad para la salud del hombre como es el ACIDO OXALINICO (3), MILOXINA (4), CLOROQUINA (5), PRIMAQUINA (6), AMODIAQUINA (7), PILQUINOLINA (8) y NORFLOXACIN (9).³

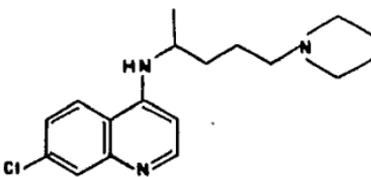
Todos estos compuestos tienen actividad antimicrobiana y el caso particular de la Cloroquina y Primoquina tienen específicamente actividad antimalarica, enfermedad que hasta nuestros días está presente en zonas tropicales como son las costas de nuestro país⁴ (Fig.2).



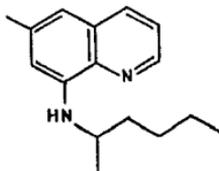
ACIDO OXALINICO (3)



MILOXINA (4)

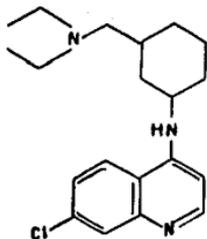


CLOROQUINA (5)

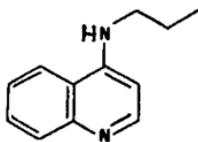


PRIMAQUINA (6)

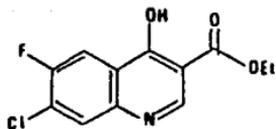
Fig. 2 Fármacos con actividad antimalarica.



AMODIAQUINA (7)



PILOQUINOLINA (8)



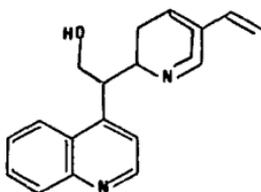
NORFLOXACINA (9)

Fig.: 3

Como se puede observar la característica fundamental en estas estructuras es la de poseer un anillo Quinolínico con diferentes - sustituyentes y en diferentes posiciones que están relacionadas - con la actividad antes mencionada. El objetivo del presente trabajo es el de obtener intermediarios que conduzcan a la síntesis de - Compuestos poseyendo este tipo de estructuras.

1.2 ANTECEDENTES HISTORICOS.

La corteza del árbol de la quina contiene más de 25 alcaloides en tre los cuales predominan la quinina (10) (Fig. 5) y sus derivados sin metoxilo (CH_3O - sustituidos por H) que fueron aislados por Pelletier y Caventou en 1820 ⁴.

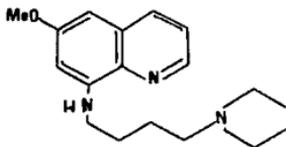


QUININA 10

Fig. 4

La escasez de QUININA que sufrieron los Alemanes en la Primera - Guerra Mundial les hizo interesarse vivamente en posibles derivados - sintéticos.

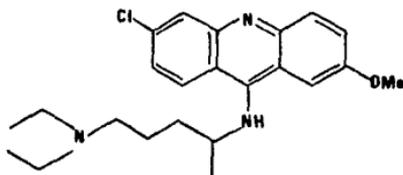
En 1926 Schuleman de la C. I. G. Parbenindietriz, anuncio la sobresaliente actividad antipalúdica de una sustancia sintética denominada PLASMOQUINA (11) (Fig.4) que se le atribuía una potencia terapéutica 60 veces mayor que la QUININA en la infección malarica en aves y fue patentada en 1924 como medicamento sintético, sin embargo resultó demasiado tóxica para el hombre.



PLASMOQUINA 11

Fig. 5

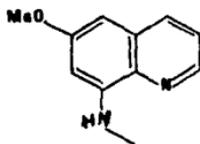
En 1932 H. Mause y F. Mietzsch sintetizó la ATEBRINA (12) (Fig.5) que contiene la misma cadena lateral que la PLASMOQUINA pero unida en este caso al nitrógeno de la acridina.



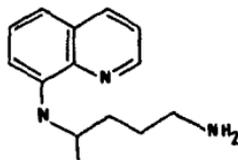
ATEBRINA (12)

Fig. 6

Este medicamento es supresivo y se considera demasiado tóxico, pero todos estos antecedentes dieron la tarea de buscar nuevos medicamentos capaces de combatir la infección malarica, y así surgieron nuevos compuestos sintéticos como la Pentaquina (13) y la Primaquina (6) ambos medicamentos se diferencian de la Plasmoquina⁵ en la estructura de la cadena lateral de la posición 8 (fig. 6).



PENTAQUINA (13)



PRIMAQUINA (6)

Fig. 7

1.3 METODOS SINTETICOS PARA QUINOLINAS.

Prácticamente todas las rutas sintéticas de alta eficiencia, para la síntesis de quinolinas, parten de anilinas modificadas y forman el anillo A como etapa clave de la síntesis.

Existen cuatro formas posibles del cierre de dicho anillo y se han clasificado como se muestra en la figura 8.

Tipo I El cierre del ciclo a través del enlace δ y la posición orto del fenilo.

Tipo II En el cierre del ciclo entre el carbono β y carbono δ .

Tipo III Entre el carbono α y β y por último.

Tipo IV Que se puede describir como el cierre del enlace del carbono α y el nitrógeno.

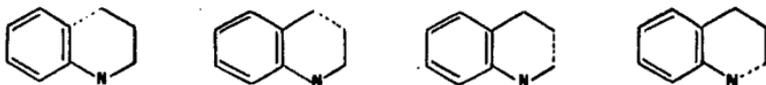


Figura 8: Tipos de cierre del anillo quinolinico.

De estas rutas de síntesis solo se revisarán los de tipo I por ser las mas ampliamente utilizadas y por guardar relación con el estudio sintético realizado por nosotros.

Se mencionarán dos clases de reacciones: una las que conducen a la obtención Quinolinas con sustituyentes hidroxilo en la posición 4 y o--tras singurpo hidroxilo en la misma posición 4, ya que hay una gran diferencia en cuanto a metodología sintética respecto una de otra como se mencionará mas adelante ⁶.

1.3.1 Síntesis de Quinolinas Tipo I.

1.3.1.1 Síntesis que involucran la preparación de Quinolina sin sustituyente - en la posición 4 o con un sustituyente alquílico en la misma posición.

Comunmente involucran la interacción de una amina aromática conteniendo la posición orto libre con compuestos carbonílicos. (α, β - insaturados 1,3 dicarbonílicos etc.) en presencia de un agente oxidante, podemos - mencionar que existen otros métodos que permiten hacer más regio específica la reacción.

1.2.1.1.1 Síntesis de Skraup.

La síntesis de Skraup es probablemente la más importante ruta sintética para obtener derivados de la Quinolina 20 (Esquema 2). En el sentido estricto de obtener la Quinolina se le puede atribuir el derecho a Köenig que un año antes obtuviera dicho producto, cuando pasó vapores de alil anilina sobre alquitrán de huella. Posteriormente se obtuvo por condensación de anilina y acroleína. A este respecto Köenig ha sido considerado el antecedente de las síntesis de Skraup y Döebner-V-Miller, ambas - tienen como intermediario la formación de dihidroquinolina ^{7,8}.

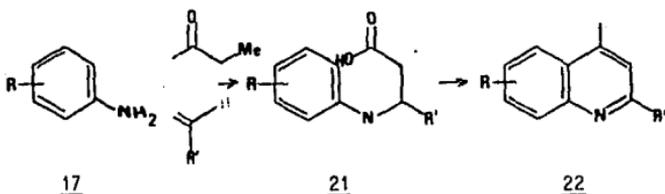
La diferencia radica en el agente con el cual se realiza la deshidrogenación de la dihidroquinolina a la Quinolina.

En el procedimiento de Skraup la amina aromática conteniendo solamente una posición orto al grupo amino libre, es calentada con glicerina y ácido sulfúrico y el agente oxidante empleado generalmente es nitróbenzeno, como se muestra en el esquema 2.

1.3.1.1.2 Síntesis de Döebner-V-Miller.

En 1871 Döebner-V-Miller substituyendo la glicerina o acroleína - utilizada en la síntesis de Skraup por ácido pirúvico o acetaldehído, - obtiene el ácido 2-metilquinolil -4-carboxílico 22 (Esquema 2).

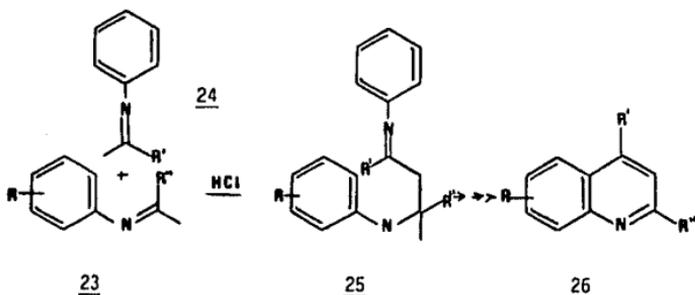
Como resultado Döebner mostró que la reacción en particular sucede por una conversión parcial del ácido pirúvico en acetaldehído por pérdida de dióxido de carbono¹¹. Subsecuentemente, este método incluyó la reacción de una amina aromática, ácido pirúvico y aldehídos aromáticos y alifáticos, haciéndola más versátil, puesto que permite la introducción de un sustituyente en la posición 2.



Esquema 2. Síntesis de Döebner-Miller.

1.3.1.1.3 Síntesis de Riehms.

Una reacción interesante que podemos considerar una variación de la Döbner-V-Miller es aquella en la que se hacen reaccionar dos N-aril iminas provenientes de metil cetonas bajo condiciones de reflujo¹², como se muestra en el esquema 3, sin embargo conducen a mezclas de los productos cuando los grupos alquilo son diferentes y la regioselectividad es muy bajo por lo que para nuestro fin no fue adecuado.

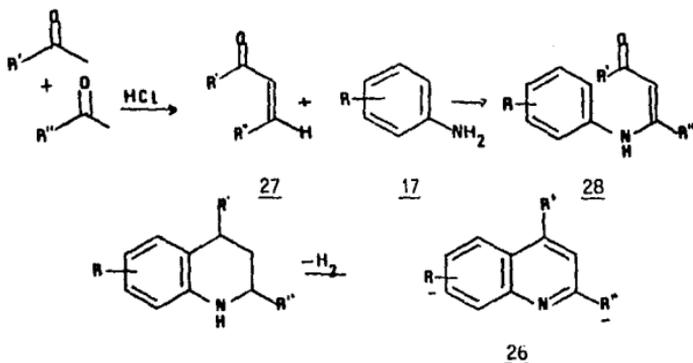


Esquema 3 SINTESIS DE RIEHMAS

1.3.1.1.4. Síntesis de Bayer.

Sustituyendo una de las moléculas de metilcetona en la reacción de Riehms o de Döbner-V-Miller por la segunda molécula de aldehído da como resultado la 2, 4, Quinolina disustituída (Esquema 4). Este experimento se lleva a cabo calentando suavemente el aldehído y la metilcetona agregando posteriormente la amina aromática y el ácido clorhídrico; este proceso puede también ser simplificado haciendo la misma mezcla a temperatura ambiente por tres días⁶, obteniéndose los siguientes resul

tados: el compuesto 26 es mayor porcentaje.

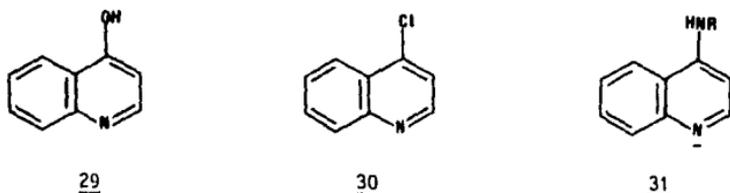


SINTESIS DE BAYER

Esquema: 4

1.3.1.2. Síntesis de p-Hydroxiquinoleina del Tipo I.

En los métodos para sintetizar quinolina, es de gran importancia la obtención de intermediarios que conduzcan a 4-hidroxiquinolinas 29 porque permiten la preparación de los correspondientes compuestos 4-halo y 4-amino análogos 30, 31 (Esquema 5).



Esquema : 5

Por otra parte este tipo de compuestos son intermediarios para la síntesis de productos naturales como el ácido Kynurenico 32 y otros alcaloides tales como la Cusparina 33, la Galapina 34, la 2-n-amil-4-metoxiquinolina y otros derivados de las rutaceas como la 2-4-dihidroxi-7, 8-dimetoxiquinolina ¹³(34) (Figura 9).

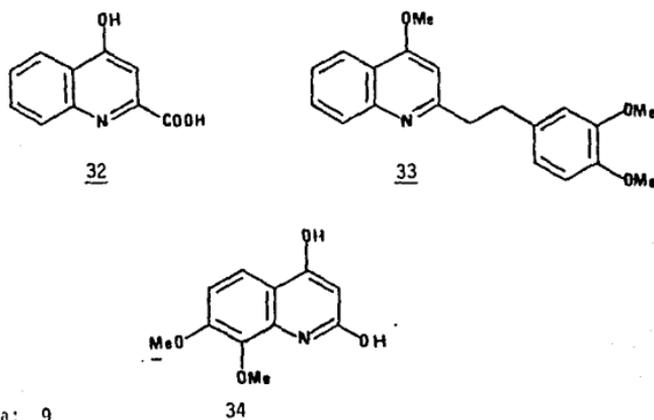


Figura: 9

1.3.1.2.1 Síntesis de Conrad-Limpch para Hidroxiquinolina.

Consiste en el tratamiento de un β -ato ester con anilinas, bajo condiciones térmicas. Dependiendo; sin embargo, de la temperatura de reacción se pueden llevar a cabo dos tipos de condensación:

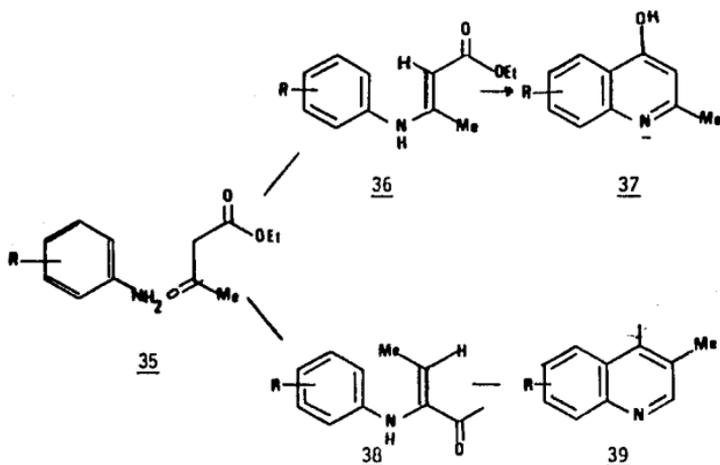
- La que ocurre por abajo de los 70° C., conduce al producto de condensación entre el grupo amino y la cetona, es decir, la enamina 36a
- La que ocurre por encima de los 100° C. produce la amida 38 a.

Como puede apreciarse esto es de gran importancia para poder obtener el compuesto con los sustituyentes en la posición deseada: 2-al-

quil - 4 - hidroxí quinolinas (37) o 3 - alquil - 2 - hidroxíquinolinas (39) respectivamente (Esquema 6).

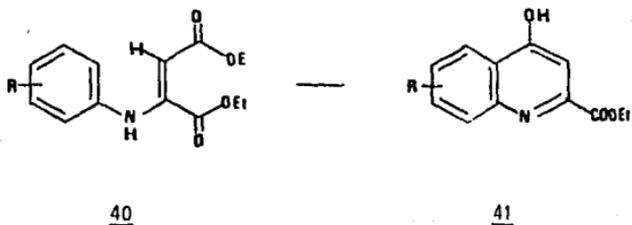
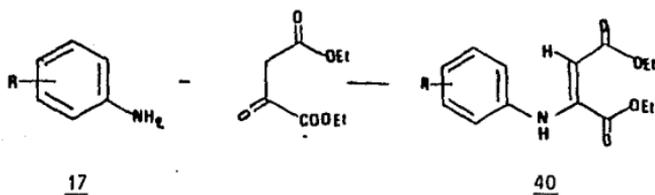
El procedimiento a baja temperatura, ha sido utilizado en forma general para la obtención de 2 - alquil - 4 - hidroxí quinolinas (37) a través del intermediario general 36 que a su vez es ciclizado térmicamente.

Limpach reporto ¹⁴ que el paso 36 a 37 aumentaba el rendimiento de 35% a 90% cuando se agregaba como disolvente un aceite llamado Dawtherm, en una relación en peso de 4 a 10 respecto a 36 y se calienta por un tiempo de 20 minutos a 250° C. Este método se puede extender para las arilaminas sutituyendo como puede ser X, R NO₂ y alcoxidos.



Esquema; 6 Síntesis de Conrad -Limpach

Esquema 7: Síntesis de Conrad-Limpach usando el ester dietílico del ácido oxalacético.



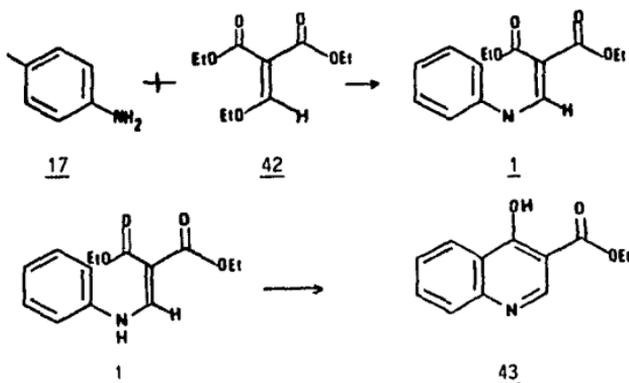
Una variante que hecha por Conrad-Limpach¹³ consistió en utilizar al ácido oxalacético en lugar del cetoéster 35 y comprobaron que tenían el mismo comportamiento, esta variante se utiliza cuando se quiere proteger la posición y posteriormente liberarla mediante hidrólisis y -descarboxilación (Esquema 7).

1.3.1.2.2. Método de Gould Jacobs para Carboetoxi-anilino crilatos.

Esta síntesis es de gran importancia como referencia en la realización de este trabajo ya que los intermediarios a los cuales queremos llegar son los mismos derivados de esta reacción (Esquema 8).

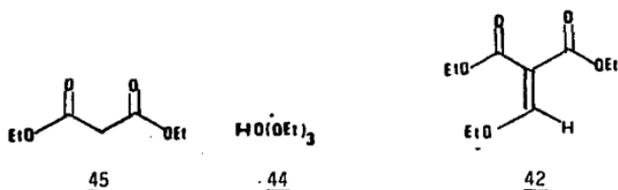
El método consiste en hacer reaccionar aminas aromáticas y etoxime tilenmalonato de dietilo (EMMD) 42 para obtener como intermediarios a los anilino metilenmalonatos de dietilo 1. Estos se ciclizan y el producto es generalmente limpio y específico.

Esquema: 7 Síntesis de Conrad-Limpach usando el esterdiétilico del ácido oxalacético.



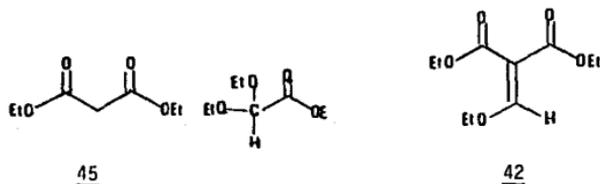
Esquema: 8 Síntesis de Quinolina de Gould Jacobs.

Este método ha sido desarrollado por Prince y Roberts ¹⁶ para la síntesis de la 7-cloro-4-hidroxiquinolina y aplicado a varias arilaminas, el intermediario que utilizaron Gould y Jacobs es preparado haciendo reaccionar malonato de dietilo 44 y ortoformiato 45, obteniéndose el EMDM 42 en un rendimiento del 60%. (Esquema 12).



Esquema 9. Síntesis de EMDM de Prince y Roberts.

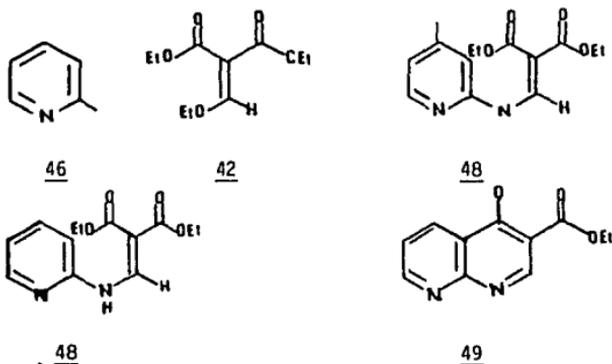
Otra forma de preparar Etoxi metilenmalonato de dietilo fue desarrollada por Fuson, Parshan y Reed ¹⁷ por la condensación de metildietilacetato y ester malónico eliminando una molécula de etanol. (Esquema 10).



Esquema: 10 Síntesis de EMDM de Fuson Parshan y Reed.

Ya obtendios los diesteres del acido anilinetileno propanodioico - son ciclizados por el método de Conrad-Limpach, que consiste en calentar con Dawtherm, obteniendo un buen rendimiento de la quinolina deseada.

El método de Gould Jacobs es también aplicable a la obtención de -- 1,8-naftiridinas 4-hidroxisustituídas, como por ejemplo ¹⁸ 49.

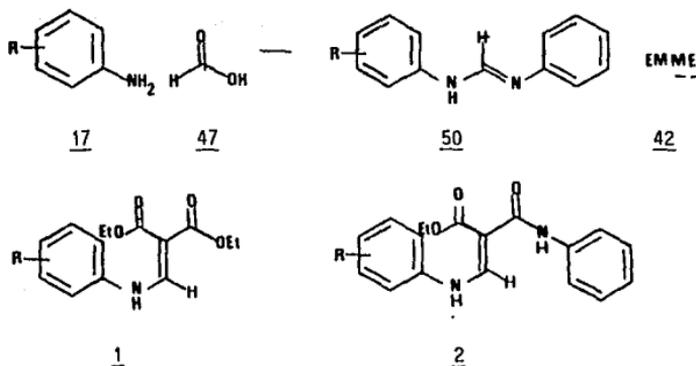


Esquema 11. Síntesis de Gould Jacobs para 1,8-naftiridinas.

1.3.1.2.3 Síntesis de 4-Hidroxiquinolina con amidina como intermediario.

Ya que el ortoformiato de etilo y consecuentemente el extoximetileno malonato de dietilo son relativamente caros, se hizo el intento de sustituirlos por un equivalente más económico en la síntesis de los diesteres anilinetileno propanodioicos, uno de los más alentadores prospectos es la descomposición de las formamidinas 50.

Las formamidinas han sido preparadas con ácido fórmico 47 y anilinas 17 con excelente rendimiento ¹⁹.



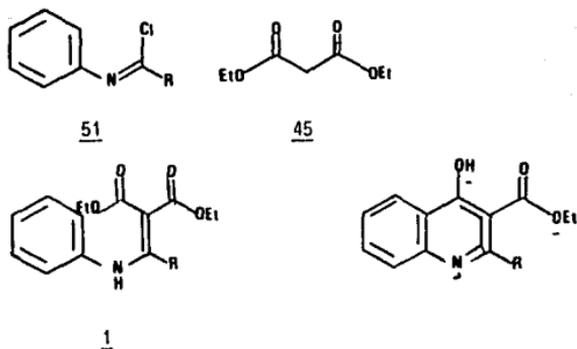
Esquema: 12 Síntesis de Dains F.

De acuerdo con Dains, cuando la reacción de condensación de la formamida y el malonato de dietilo se lleva a cabo de 150 - 165° C. el rendimiento es del 70%, obteniéndose el compuesto 2. Por otra parte, cuando se lleva a cabo a 120° C. el compuesto 2 se reduce a un 10% y el propanodiatto 1 aumenta a 38%. La formamida residual puede ser recuperada, por esta razón este proceso puede aumentar hasta un 90% en su eficiencia y es posible la ciclización del compuesto 2 a una mayor dilución dando bajos rendimientos.

1.3.1.2.4 Síntesis de Imido Cloruro.

Una síntesis de 2-Aril 4-Hidroquinolina que depende también de los anilinetil propanodiatto esterres como intermediarios (1), ha sido descrito por Just ²⁰.

Estos intermediarios son obtenidos a partir de iminocloruros y el estermalónico.



Esquema 13. Síntesis de Imido Cloruro por Just.

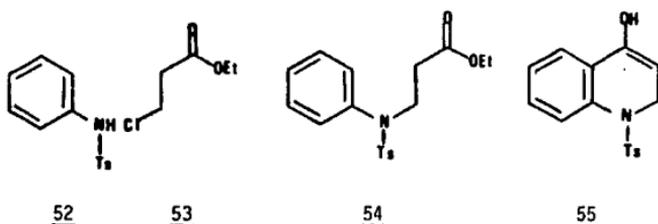
Seha y Fuchs²¹ usaron este procedimiento para preparar la serie de 2-aryl-4-hidroxiquinolina con varios sustituyentes en el ciclo bencénico (Esquema 13).

Una importante variación en la condensación de estos compuestos, es la adición de tolueno como disolvente, así como un equivalente del ester malónico, evitando la bicondensación del producto, de esta manera rendimientos aumentan del 30 al 40%.

Este método ha sido utilizado por Elderfield para la síntesis de - 4-hidroxi-6- y 7-metoxi 2-fenil quinolina y 7-cloro-4-6-hidroxi 2-fenil quinolina

1.3.1.2.5. Anilo Propionato.

Se ha propuesto preparar los β -anilino propionatos por condensación de anilinas y cloro propionatos de alquilo, y subsecuentemente una ciclización y deshidrogenación Clemo-Perkin²² (Esquema 14); sin embargo, esta reacción no fue aplicable a la anilina y el cloro propionato de etilo²³, pero da buenos resultados con los respectivos N-Tosil derivados de anilinas, por ejemplo 52, para dar la correspondiente 4-hidroxi-Tosil-2-dihidro quinolina¹³.



Esquema 14. Síntesis de Hidroxiquinolina con Anilino Propionatos.

Los productos que se obtuvieron por ciclización con pentóxido de fósforo pueden ser oxidados en condiciones de Clemo y Perkin para dar la 4-hidroxiquinolina.

II OBJETIVOS.

El principal objetivo de este trabajo de tesis, es el de obtener intermedios adecuados para la síntesis 4-Hidroxiquinolinas ya que estas son de gran importancia como estructura base en algunos fármacos que son útiles para la Salud Pública.

Se buscó que la metodología descrita en este trabajo sea versátil ya que se pretende sea aplicada a diferentes aminas aromáticas sustituidas en las posiciones 3 y 4 y libres en la posición 2, ya que los compuestos obtenidos son de gran interés económico, lo que sugiere una posible proyección a nivel industrial.

Proponer un mecanismo de formación tanto de los diesteres como de los amidoesteres ya que no se encuentran reportados en la literatura, así como para la comprensión de los procesos de formación de cada uno de los intermediarios que intervengan.

Este trabajo forma parte del proyecto de Síntesis Total de Cloroquina, - un importante fármaco con actividad antimalárica, que se desarrolla en el Departamento de Química Orgánica de la E.N.C.B.

III PARTE EXPERIMENTAL

METODO DIRECTO CON CATALIZADOR

Este método es aplicable a todos los compuestos (1) Tabla (1)

Esterdietílico del ácido anilino -metilen -propanodioico (1a)

A una mezcla de 6.74 g. (40.3 mmoles) de malonato de dietilo, 3.99 g. (26.9 mmoles) de ortoforniato de etilo y 1.65 g. (13.45 mmoles) de anhídrido acético se le adicionan 0.5 g. (3.72 mmoles) de Zn Cl₂ previamente sublimado y se colocan en un sistema de reflujo manteniéndolo por 1 1/2 horas; pasado este tiempo la temperatura se eleva hasta 130° C. por una hora la mezcla se enfría entonces hasta los 100° C. añadiendo poco a poco 1.17 g. (18.4 mmoles) de anilina, conservando la temperatura por una hora más:

Se cristaliza doblemente de etanol y el rendimiento es de: 50% y el p.f. 49 - 50°C.

El análisis espectroscopicos es el siguiente:

- IR (KBr): 3200, 3000, 2960, 1200, 1660, 1600, 1560, 1400, 1320, 1280, - 1100, 1050, 820, Espectro No. 1

- ¹H-RMN (CDCl₃): 11.8 (d-J=16.5 Hz 1H; NH) 8.6 (d-J=16 Hz 1H C=CH) 4.5 - 4.1, (q. J=10.4

Espectro (¹H-RMN No. 1).

Esterdietílico del ácido (5-metilfenilamino) metilen-propanodioico (1b)

Se cristaliza doblemente de etanol y el rendimiento es de 85% y el p.f. 46 - 47.5° C.

El análisis espectroscopicos es el siguiente:

- IR (KBr): 3200, 3000, 2960, 1700, 1660, 1600, 1420, 1260, 1100, 1060, 860, 700, Espectro No. 2
- $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 11.8 (d, J=16.5 Hz 1H; NH), 8.6 (d, J=16 Hz 1H=C=CH) 7.1 - 7.3 (m, 5H): 4.1 - 4.5 (q, J= 10.4 Hz 4H) 1.5 - 1.2 (m, 6H)
Espectro: ($^1\text{H-RMN}$ No. 2)

Esterdietílico del ácido (5-clorofenilamino) metilen-propanodioico (1c)

Rendimiento: 86% Rdt. p.f. = 52 - 55° C.

- IR (KBr): 3200, 1770, 1570, 1400, 1250, 1200, 800, 700.
Espectro No. 3
- $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 10.67 (d, J=13.5 Hz 1H NH), 8.43 (d, J=13.5 Hz 1H C=CH) 7.4 - 6.9 (m, 4H), 4.5 - 4.1 (q, J=10.4 Hz 4, H) 1.5 - 1.2 (m, 6H) $^1\text{H-RMN}$ No. 3)

Esterdietílico del ácido (4 cloro-fenilamino) metilen-propanodioico (1d)

Se cristaliza doblemente de etanol y el rendimiento es de 52%, p.f. 47 - 48° C.

El análisis espectroscopicos es el siguiente:

- IR (KBr): 3200, 2940, 1770, 1570, 1400, 1250, 1200, 1060, 800, 700, (IR No. 4)
- $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : (d, J=13.5 Hz 1H, NH) 8.43 (d, J=13.5, Hz 1H C=CH) 7.9 - 6.9 (m, 4H). 4.5 - 4.1 (q, J=10.4 Hz 4H) 1.5 - 1.2 m 6H) ($^1\text{H-RMN}$ No. 4)

Esterdietílico del ácido (5 metoxi fenilamino) metilen-propanodioico (1e)

Se cristaliza doblemente de etanol y el rendimiento es de 63%, p.f.
38 - 39° C.

El análisis espectroscopicos es el siguiente:

- IR (KBr): 3200, 2940, 1770, 1710, 1675, 1650, 1600, 1530, 1460, 1430, 1320, 1280, 1090, 1060, 840, 820, Espectro IR No. 5
- $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 11.7 (d, J= 13.5 Hz 1H, NH) 8.43 (d, J=13.5 Hz 1H, C=CH) 7.5 - 6.9 (m 4H), 4.5 - 4.1 (q, J= 10.4, 4.H) 3.8 s (3H), 1.5 - 1.2 (m6H). (^1H RMN No. 5)

Esterdietílico del ácido (4-metil fenilamino) metilen-propanodioico (1f)

Se cristaliza doblemente de etanol y elrendimiento es de 81%, p.f.
49 - 50° C.

El análisis espectroscopicos es el siguiente:

- IR (KBr): 3200, 300, 2960, 1710, 1660, 1620, 1600. 1560, 1480, 1320, 1260, 1100, 1060, 820, Espectro IR No. 6
- $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 11.8 (d, J=16.5 1H:NH), 8.6 (d, J=16.1H) HC=H), 7.4 - 6.9 (m 4H). 4.5 - 4.1 m 4H) (q, J=10.4 4H) 2.3 (s. 3H), 1.5 - 1.2 m 6H) Espectro ^1H RMN No. 6)

Esterdietílico del ácido (5 nitro-fenilamino) -metilen-propanodioico (1g)

Se cristaliza doblemente de etanol y el rendimiento es del 20%, el p.f.
51 - 52° C.

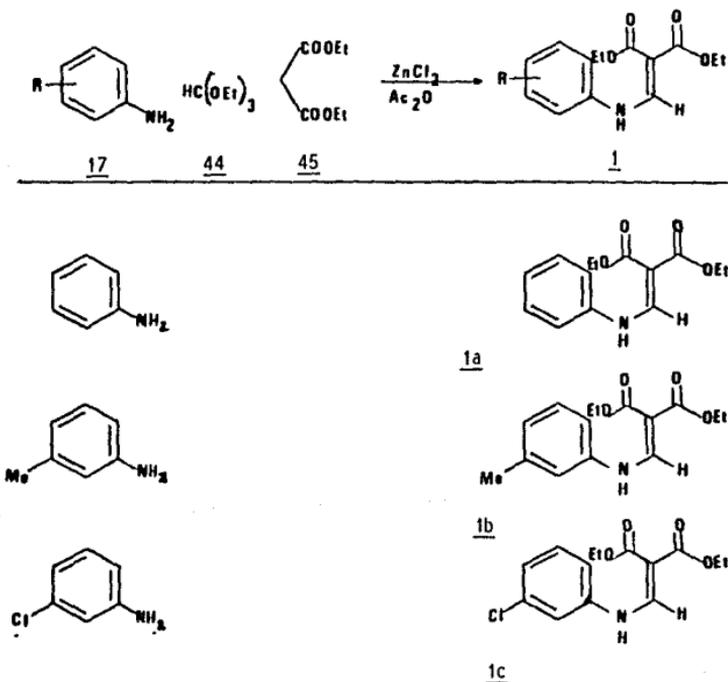
El análisis espectroscopicos es el siguiente:

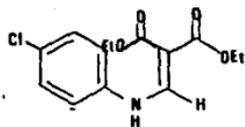
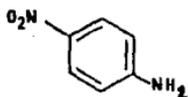
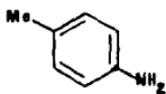
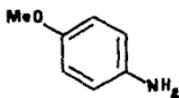
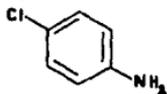
- IR (KBr): 3200, 300, 1710, 1660, 1620, 1600, 1550, 1440, 1390, 1250, 1100, 1020, 810, 750 Espectro IR No. 7

- $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 11.8 (d, J=16.5, 1H: NH) 8.6 (d, J=16.1H) 4.5 - 4.1 (q, J=10.4 Hz 4H) 2.3 (s. 3H) 1.5 - 1.2 m 6H) $^1\text{H-RMN}$.

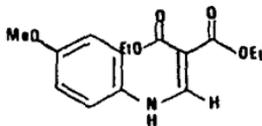
Espectro $^1\text{H-RMN}$ NO. 7

Tabla (1) Método directo con catalisis, Obtención de diesteres.

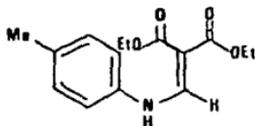




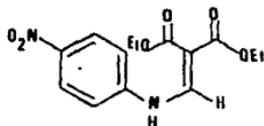
1d



1e



1f



1g

METODO DIRECTO SIN CATALIZADOR

Esta metodología es aplicable para todas las síntesis de amidas con estructura general 2. Tabla (2)

En un matraz de 100 ml. se mezcla 2.94 g. (18.4 mmoles) de malonato de dietilo, 2.72 g. (18.4 mmoles) de ortoformiato de etilo, 4.0 g. (86.9 mmoles) de etanol se mezcla a la temperatura ambiente por 10 minutos hasta obtener una solución homogénea. Posteriormente se agrega poco a poco en un tiempo de 10 minutos 2.53 g. (18.4 mmoles) m-hitroanilina, se coloca en un sistema de reflujo por un lapso de 2 horas al término de este tiempo se extrae por destilación el etanol; al término de 5 horas, la mezcla se enfría a temperatura ambiente, se cristaliza en etanol.

Ester etílico del ácido (anilino) metileno-propanodioico N-Fenil semiamida (2a)

Rendimiento: 82% p.f. = 95° - 96° C.

El análisis espectroscópico fue el siguiente:

- IR (KBr) 3300, 3000, 1715, 1600, 1560, 1525, 1400, 1340, 1280, 1100, 800

Espectro: IR No. 8

- ¹H-RMN (CDCl₃): 12.6 (d, J=1.35 Hz, 1H, N=H) 8.6 (d, J= 13.6, H, 1H, C=CH) 7.8 - 7.1 (m 10H) 4.1 - 4.5 m, 2H) (q, J=11.7, 2H) 1.2 - 1.5 (t, J= 12.5 3H)

Ester etílico del ácido (p-toluidino) -metileno-propanodioico N-(p-tolil - semiamida (2b)

Se cristaliza en etanol y el rendimiento fue de 85 % y el p.f. 105 - 106° C.

El análisis espectroscopico es el siguiente:

- IR (KBr): 3300, 3000, 1715, 1615, 1590, 1525, 1340, 1280, 1100, 800

Espectro IR No. 9

- $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 12.6 (d, J=13.5 Hz 1H, NH) 8.6 - 8.4 (d, J=13.9 Hz 1H C=CH) 7.8 - 7.1 (m 10H) 4.1 - 4.5 (q J=11.7 Hz 2H) 2.4 (s 3H), 2.3 (s 3H), 1.2 - 1.5 (t, J= 12.5 Hz 3H).

Ester etílico del ácido (m-cloroanilino) metilen, propanodioico-N-(m cloro fenil) semiamida (2c)

Se cristaliza en etanol y el rendimiento fue de: 81% y el p.f. 101-102° C.

El análisis espectroscopico es el siguiente:

- IR (KBr): 3200, 2740, 1760, 1600, 1550, 1500, 1420, 1320, 1280, 1100, 1050, 820. Espectro IR. 10

- $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 12.6 (d, J=13.5 Hz 1HNH) 8.6 d, J= 14 Hz, 1H, C=CH) 6.9 - 7.5 (m, 10H) 4.0 - 4.3 (q, J=11.7 Hz 2H) 1.1 - 1.4 (q, J=12.5 Hz 3H)

Ester etílico del ácido (p-doro anilino) metilen propanodioico-N-(p-cloro fenil) semiamida (2d)

Se cristaliza en etanol y el rendimiento fue de 79% y el p.f. 163 - 164° C.

El análisis espectroscopico es el siguiente:

- IR (KBr): 3200, 2940, 1770, 1600, 1550, 1500, 1400, 1320, 1280, 1100, 1050, 800. Espectro IR No. 11

- $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 12.6 (d, J=13.5 Hz, 1H, NH) 8.6 (d, J= 13.6 Hz, 1H, C=CH)
7.0 - 7.1 (m 10H) 4.1 - 4.5 (q, J=11.7 Hz 2H) 1.2 - 1.4 (t, J=12.5 Hz 3H)
Espectro $^1\text{H-RMN}$ No. 11

Ester etílico del ácido (p-anicidino) metilen propanodioico -N-(p-metoxi
fenil) semi amida (2e)

Se cristaliza en etanol y el rendimiento fué de 67% y el p.f. 91 -
92° C.

El análisis espectroscopicos es el siguiente:

- IR (KBr): 3200, 2940, 1760, 1600, 1550, 1400, 1320, 1280, 1100, 1050,
820, Espectro No. 12.
- $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 12.6 (d, J=16.4 Hz, 1H, NH) 8.6 (d, J=13.6, 1H, HC=CH)
4.1 - 4.5 (m2H) 1.2 - 1.4 (m 3H) Espectro H-RMN No. 12.

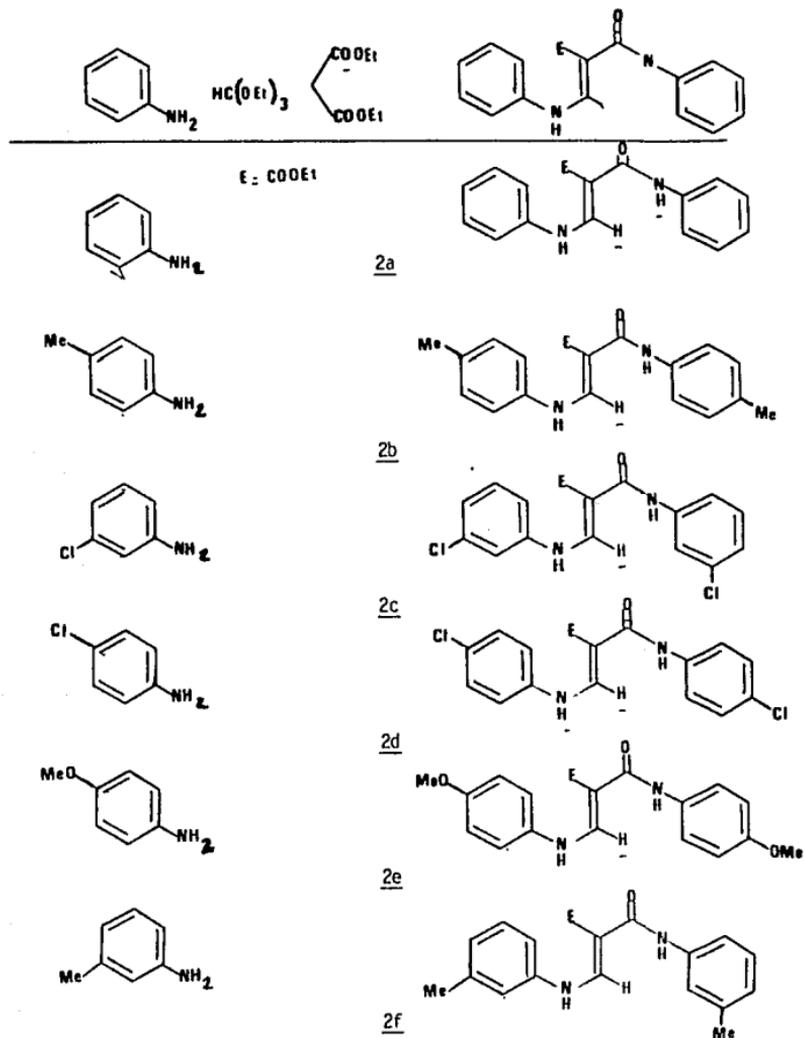
Ester etílico del ácido (m-toluidino) metilen -propanodioico - N- (m-to-
lil) semiamida (2f)

Se cristaliza en etanol y el rendimiento fue de 75% y el p.f. 152 -
153° C.

El análisis espectroscopico es el siguiente:

- IR (KBr): 3200, 3000, 1760, 1600, 1590, 1500, 1400, 1320, 1280, 11100,
1020, 820, Espectro IR No. 13.
- $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 12 - 6 (d, J= 13.5 Hz 1H NH) 8 - 6 (d, J=13.5 Hz 1H, C=CH)
7.0 - 7.7 (m 10H) 4.1- 4.5 (q, J=11.7 Hz 2H) 1.2 - 1.4 (m 3H) (t, J=12.5
Hz 3H) Espectro $^1\text{H-RMN}$ No. 13.

Tabla (2) Método directo sin catalisis, Obtención de semiamidos.



Etoximetilenmalonato de dietilo (42)

En un matraz de 250 ml. se colocan 105 g. (0.7 mmoles) de ortoformiato de etilo 102.6 g. (1 mol) de anhídrido acético y 13.5 g. (0.7 mmoles) de malonato de dietilo. Adaptar sistema de destilación con un columna de vidrio empacada con la lana de vidrio y condensador.

Agregar 0.5 g. (3 mmoles) de $ZnCl_2$ anhidro y calentar a 107° C. aproximadamente. Al cabo de 8 horas agregar 10.24 g. (0.1 mmoles) de anhídrido acético y 15 g. (0.1 mmoles) de ortoformiato de etilo, calentar a 145° C. durante dos horas más. Finalmente elevar la temperatura hasta 160° C. manteniéndola durante dos horas. Durante estos calentamientos que se eleva la temperatura se destila el Ac. Acético y alcohol etílico formados. Enfriar la mezcla y decantar los residuos de $ZnCl_2$; destilar la mezcla de reacción a presión reducida (90-100 c/5 mmHg), obteniendo - 92 g. de 31 (60% Rdt) como un líquido transparente.

- IR (película) 2940, 1700, 1680, 1610, 1280, 1180, 1020, 1R No. 14

- 1H -RMN ($CDCl_3$): 7.6 (s, 1H), 4.2 (m, 6H), 1.3 (m, 9H), (1H -RMN NO. 14)

Ester dietílico del ácido (5-cloro Fenilamino) metilen propanodiolxo (1c)

A una mezcla de 6.74 g. (40.3 mmoles) de malonato de dietilo, 3.99g. (26.9 mmoles) de ortoformiato de etilo y 1.65 g. (13.45 mmoles) de anhídrido acético se le adicionan 0.5 g (3.72 mmoles) de $ZnCl_2$ previamente sublimado y se colocan en un sistema de reflujo manteniéndolo por 1 1/2 horas; pasado este tiempo la temperatura se eleva hasta 130° C. por una hora, la mezcla se enfría entonces hasta iso 100° C. añadiendo poco a poco 2.35 g (18.4 mmoles) de m-cloroanilina, conservando la temperatura por una hora más.

Ester etílico del ácido (7 cloro-4-hidroxiquinoleil) 3 carboxilo (58)

La mezcla de reacción se enfría y se le añaden 10 ml. de aceite Dow-Corning 200/350 agitado vigorosamente hasta obtener una emulsión homogénea. La mezcla se calienta hasta 250° C. bajo presión reducida (40 mmHg) durante 45 minutos.

Al cabo de este tiempo, la mezcla se enfría y el sólido formado se transfiere a un Soxhlet, haciendo extracción de las impurezas por medio de etanol. Al cabo de este tiempo se obtiene el producto (58) con un rendimiento de 94% p.f.=294 - 295° C.
(295° - 297°C. 29)

Espectro IR No. 16

IV MATERIAL Y EQUIPO

4.1 MATERIAL

- Barras magnéticas de 1/2 y 1 pulgadas de largo.
- Columna de aire de 20 cm de largo X 5 cm. de diámetro.
- Matraces balón de 2 bocas con capacidad de 250 , 100 y 50 ml. 24/40 y 14/23.
- Matraces Erlenmeyer de 100, 500, 250, 100 50 y 25 ml.
- Pipetas graduadas de 5 y 10 ml.
- Termómetro de 300° C.
- Vasos de precipitados de 100, 500, 250, 100 ml.

4.2 EQUIPO

- Bomba de vafo con manómetro y conexiones.
- Equipo integral de destilación.
- Mantilla de calentamiento de 250, 100 y 50 ml.
- Parrilla de agitación magnética.
- Parrilla de calentamiento.
- Reóstato.

4.3 Los puntos de Fucción fuerón determinados en un aparato "Thomas Hoover" y Electrothermal" y se dan sin corregir.

Los espectros de infrarrojo (IR) han sido obtenidos en un especto - fotometro Perkin-Elmer 599-B y se determinarán como pastilla de KBr al 1%.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón ($^1\text{H-RMN}$) -

fueron obtenidos en un aparato Varian. Em-390 (90 MHz) utilizando CDCl_3

4.4 Descripción de espectros:

IR (Fase); (cm^{-1})

^1H -RMN (Dosolvente); Desplazamiento químico (ppm) Multiplicidad, - constante de acoplamiento o (Hz) número de protones atribución).

Abreviaturas:

T.A = Temperatura Ambiente.

rdt= Tendimiento.

p.f.= Punto de fusión.

s. = singulete.

d.= Doblete

t.= Triplete.

m.= multiplete

sal.= solución.

conc.=concentración.

sat.= saturado.

dil.=diluido.

anh.=anhídrido.

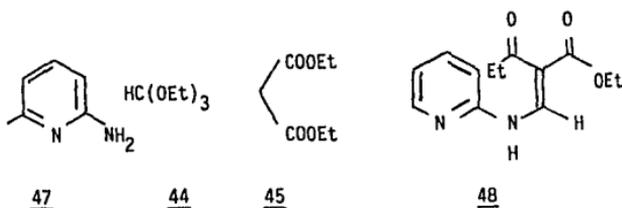
eq.=equivalente químicos.

Pp.= Precipitado.

a.=ancho.

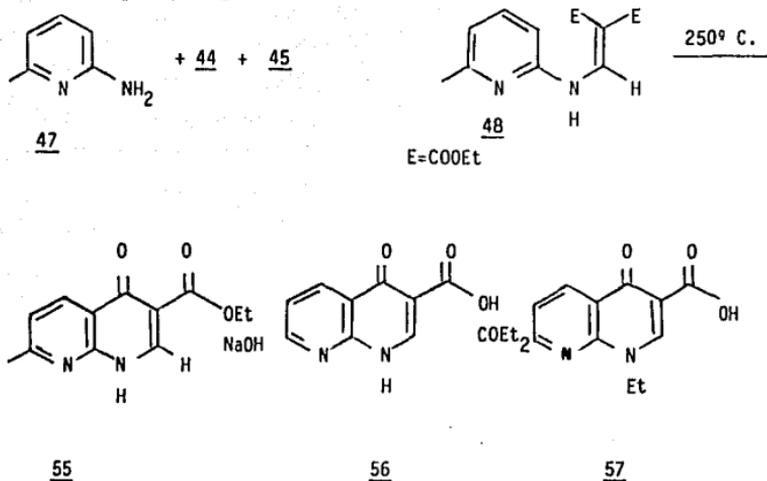
V Discusión y resultado.

En 1974 Aekermann, y colaboradores ²³ publicaron una modificación el método de Gould Jacobs, para la síntesis de R-piridilaminometilenmalonatos consistente en la condensación directa de 2-aminopiridina, ortoformiato de etilo y malonatos o reactivos equivalentes (ciano acetato de dietilo, por ejemplo) a temperaturas de 130° y 140° C. con rendimientos mayores al 84% que se muestra en el esquema 14.



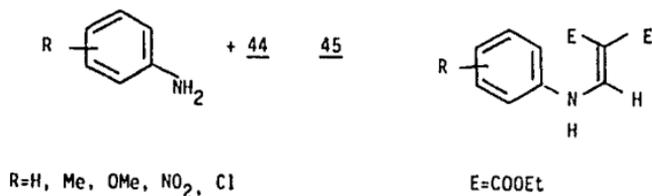
Esquema 14. Síntesis de Aekermann, Bleh.

Estos resultados fueron corroborados posteriormente por Morita y Nagatauma ²⁴ en la síntesis de 2- (6 metil piridil amino metilen malonato), intermediario útil para la síntesis de Acido Nalidíxico que se obtiene a partir de Picolina (47) con Ortoformiato de etilo (44) Diethyl malonato (45) y posteriormente una ciclización térmica como lo muestra el esquema 15.



Esquema 15. Síntesis total de Acido Nalidixico.

La búsqueda minuciosa en la literatura describiendo el empleo de estas condiciones para la preparación de los correspondientes anilino metileno malonatos, reveló en forma sorprendente para nosotros el no haber sido empleada con anterioridad para Anilinas substituidas, por ejem.: 17.



Esquema 17. Propuesta de síntesis directa.

El reflujo directo de la anilina, malonato de dietilo ortoformiato de etilo, empleando etanol como disolvente, condujo en buen rendimiento a un producto cristalino blanco con punto de fusión 95° - 96° C. cuyas características cromatográficas ($R_f=0.6$, SI G e 1 gf 254, Hexano Acetato de Etilo 3:2 v/v) fuerón diferentes al producto que se obtiene por condensación directa con etoximetilen malonato de dietilo ($R_f=0.75$) y punto de fusión de 49° - 50° C.

Las características espectroscopicas fundamentalemnte en $^2\text{H-RMN}$, mostraron corresponder a un compuesto que poseía dos moléculas de anilina y solo un grupo etoxilo en la molécula, por lo que se propuso la estructura 2.

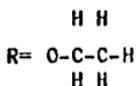
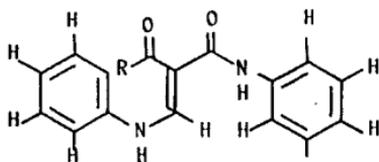


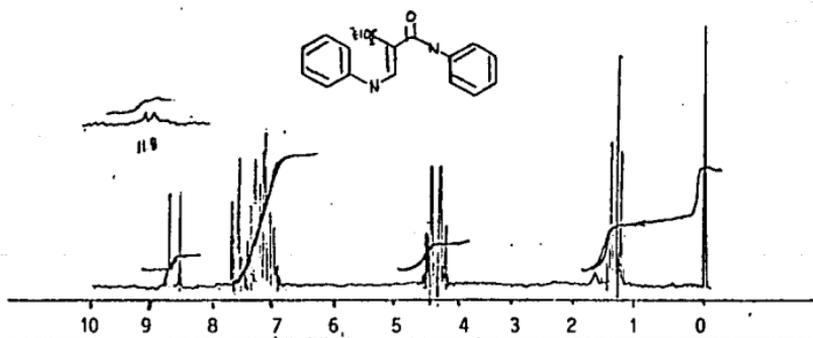
Figura 2 Amida ester.

El espectro de resonancia en el caso de este producto fue el siguiente: muestra un doblete en 11.8 ($J=13.8$ HZ) que corresponde al hidrógeno 6 unido al nitrógeno de la estructura enamida. El protón vinílico 7 desplazado a campo bajo debido al efecto inductivo del grupo carbonilo y a la conjugación con el doble enlace y con el grupo amino produce un doblete a 8.4-8.5 con una $J=14$ HZ. También se observa un multiplete en el rango de 7.7 a 6.9 que corresponde a los hidrógenos aromáticos no equivalentes los cuales se asignan a 5 hidrógenos aromáticos que corresponden a la amida y

5 a la amina aromática. Un cuarteto en 4.4 a 4.1 ppm que corresponden a los protones 9^1 metilénicos desplazados a campo bajo por el efecto de la vecindad con el grupo carbonilo y por último de 1.5 a 1.3 ppm un triplete que corresponde a los hidrógenos del metilo.

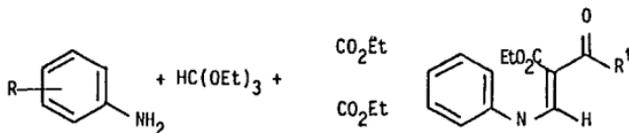
El empleo de estas condiciones de Gould Jacobs modificadas se ensayó entonces con varias anilinas substituidas, obteniéndose resultados equiva_llentes. En los espectros de ^1H -RMN de los compuestos obtenidos sobresale la presencia del multiplete correspondiente a los hidrógenos aromáticos cuyos desplazamientos químicos y patrones de acoplamiento son características de la anilina empleada y solo un grupo etilo condesplazamiento en - 4.4 a 4.1 ppm, un cuarteto y de 1.5 a 1.3 ppm un triplete correspondiente a los hidrógenos metilénicos. Un triplete y que integra para 3 hidrógenos: correspondientes a los H, 10, 10', 10'' como se muestra en el espectro de ^1H RMN.

ESPECTRO ^1H -RMN No. 1



La tabla (3) resume las características comatográficas pf y Rf y rendimientos obtenidos de los diversos metilen preparados.

Tabla (3)



Compuesto	R'	R ^{1'}	pf°C (1)	Rf 2	% Rnto.
2a	H	Anilina	95-96	0.75	82
2b	pMe	p. Tolvidina	105-106	0.81	85
2c	m Cl	m. Cloroanilina	101-012	0.75	81
2d	p Cl	p. Cloroanilino	163-164	0.74	79
2e	p Me	p. anisidino	91=92	0.75	67

- 1) Valores sin corregir.
- 2) Hexamo acetato 3:2.

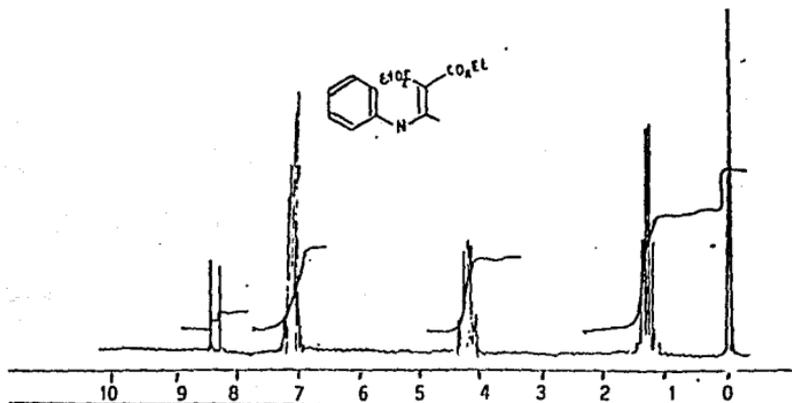
Por otra parte, el estudio minucioso del orden de adición de los reactivos así como el empleo de disolventes no mostró diferencias significativas en los productos obtenidos ni tampoco en el rendimiento excepto cuando se mezclan el malonato y la anilina con anterioridad al ortoformiato, aún a temperatura ambiente en cuyo caso se obtiene un sólido insoluble en varios disolventes empleados y para el que sea determinado la estructura que materia polimética.

Posteriormente se hizo reaccionar la *m*-cloroanilina (17c) con el EMMO obtenido a 50° C. durante dos horas obteniéndose el diéster etílico del ácido (3-clorofenilamino) metilen propanodioico (1e) que puede ser (aislado o purificado) fácilmente por cristalización del etanol.

Las características espectroscopicas correspondientes a este compuesto son:

Se observa la característica de alargamiento de N-H en 3200 cm. así como las señales en 1665 y 1700 cm. correspondiente al alargamiento simétrico de un éster vinílico insaturado esta señal se desplaza a frecuencias bajas como consecuencia de la conjugación del grupo amino adyacente, así como también la señal correspondiente de la flexión fuera del plano del grupo aromático meta sustituida en 800 cm.

ESPECTRO ¹H-RMN No. 2

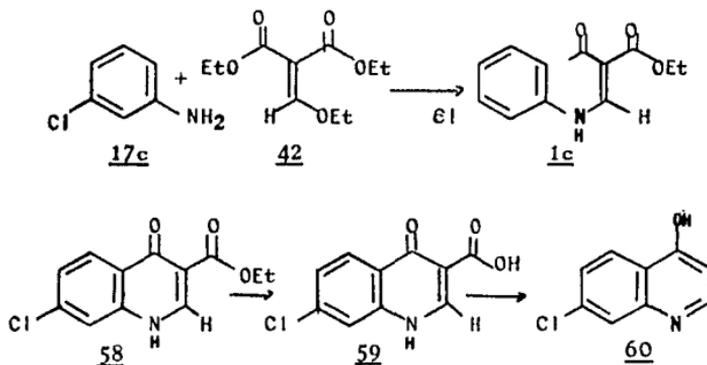


Espectro No. 2

Puesto que las aminopiridinas ²⁵ no conducen ni aún en cantidades pequeñas a las amidas equivalentes, es de suponerse de la diferencia observada se deban a la diferencia en basicidad entre las aminopiridinas comparadas con la anilina: sin embargo Lazaro (26) obtuvo las amidas correspondientes a las amino piridinas eliminando por destilación el etanol generado en el medio de reacción hasta alcanzar una temperatura de 130° C.

Además ya que el empleo de etoxi metilen malonato de dietilo evita completamente la obtención de las amidas, debemos suponer que la formación de las mismas es mayor para la anilinas que para las aminopiridinas.

Los intentos de ciclización de las amidas 2 solo produjeron muy bajos rendimientos de las correspondientes quinolinas por lo que se procedió a seguir un método descrito por Gould Jacobs ¹⁵. El etoximetilen malonato de dietilo se preparó según la técnica de Parham y reed siendo optimizado por Peralta (27) como se muestra en el esquema 18.



Esquema 18. Ciclización de hidroxiquinolina.

El espectro de resonancia magnética nuclear muestra un doblete de 8.47 ppm asignado al proton vinílico H-5 desplazado a campo bajo debido al efecto inductivo de los grupos de carbonilo y la conjugación del vinilo con el grupo amino como doblete a 10.8 ppm desplazado a campo bajo como consecuencia de la desprotección que le confiere un posible puente de hidrogeno intramolecular con el grupo etoxicarbonilo, correspondiente al H-6 se observa también un multiplete entre 7.4 y 6.9 ppm correspondiente a protones 1.2.3.4 aromaticos, otro multiplete entre 4.5 y 4.1 ppm asignado a cuatro protones metilénicos del grupo ester.

La ciclización de este producto se llevó a cabo en condiciones térmicas y se empleo Dow-Cornig 200/250 como disolvente, una temperatura de 250° C. sometida a una presión de 40 m m Hg en un tiempo de reacción de 45 minutos, es importante hacer notar que el producto es facilmente aislado de la mezcla de reacción por simple decantación el ester etílico del ácido (7 cloro-4-hidroxiquinoleil) -3-carboxilo (58) como se muestra en el esquema 18 y fue optimizado hasta un rendimiento del 94%, se procedió a la descarboxilación de (59) para obtener el ácido (7- cloro-4-hidroxi--quinoleil-) -3-carboxilo (60) se efectuo al calentar este aducto bajo presión reducida y optimizado hasta 94% estos productos fueron reportados por J. Peralta ²⁷.

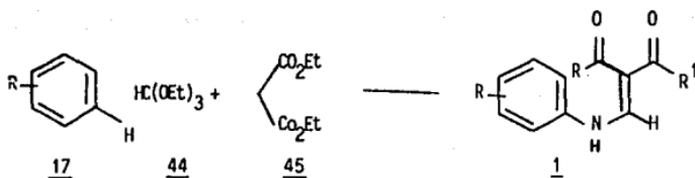
Ya que nuestro interés inicial radica en obtener los diesteres del ácido metilen (anilo) propanodioico (1) que son los intermediarios adecuados para sintetizar el anillo quinolinico, através de la ciclización descrita buscamos condiciones que nos permitieran obtenerlos en forma directa.

Las mejores condiciones encontradas consisten en reflujo ortofomia to de etilo (45) anhídrido acético y malonato de dietilo (44) en una proporción molar 1.0:0.5:1.2 y adicionar ZCl_2 en cantidades catalíticas (previamente sublimado) en un periodo de 1.5 horas. Al terminado de este tiempo se eleva a 130° C. manteniendo por una hora más y se baja a 100° C., - se agrega la m. cloro anilina (17 c) manteniendo esta temperatura por una hora.

El seguimiento de la reacción se hizo por cromatográfica en capa fina (Si Gel GF 254, Hex/AcoEt 7:3 v/v), revela la presencia de 1 y 61 en menor proporción y que son eliminados fácilmente por cristalización. Se obtiene un producto cristalino blanco pf. 54-55° C y rendimiento de 60% - en base a la anilina que es el reactivo limitante.

Los resultados obtenidos con diferentes anilinas sustituidas por el método directo con catalisis se resume en la tabla 4.

Tabla (4)



Compuesto	R	R'	p ^f	%
<u>1a</u>	H	OEt	49-50	50
<u>1b</u>	pH	OEt	46-47.5	85
<u>1c</u>	m Cl	OEt	49-50	64
<u>1d</u>	p Cl	OEt	47-48	52
<u>1e</u>	pMeO	OEt	38-39	63
<u>1f</u>	m Me	OEt	49-50	81
<u>1g</u>	p NO ₂	OEt	51-52	20

MECANISMOS DE CONDENSACION EN LA FORMACION DE ESTERES Y AMIDO ESTERES DE ACIDOS ANILINOMETILENPROPANDIOICOS.

Para justificar los resultados obtenidos, se hizo un estudio más minucioso para determinar el mecanismo de acción tanto para las condiciones directas de Gould-Jacobs sin catalizador y la obtención de 2, como para las condiciones directas modificado en presencia de catalizadores de Lewis en las que se obtienen los diesteres Tipo 1.

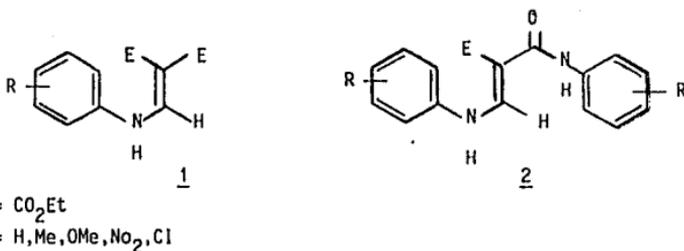
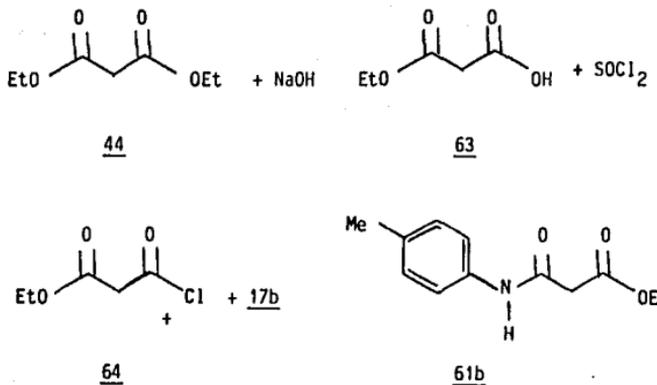


Figura. 10

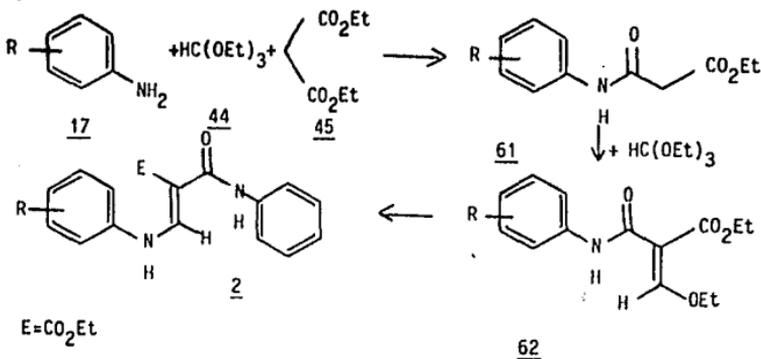
Tomando en cuenta que la reacción se lleva a cabo mezclando los compuestos 17 + 44 + 45, y calentando a reflujo, podría postularse una 1ª hipótesis en la cual la anilina 17^a, se adiciona el malonato de dietilo (45), formándose la semiamida 61 la cual por reacción con el ortoformiato de etilo (44), daría 62 y a este, se adicionaría una segunda molécula de la anilina. Sin embargo, en la reacción con p-toluidina (17 b) no fue posible detectar la presencia de la semiamida 61 b. Esta fue preparada como estándar, mediante la monosaponificación del malonato de dietilo (44), obteniéndose 63, este por tratamiento con cloruro de tionilo produce 64¹⁸ (Esquema 19), y finalmente al hacer reaccionar 64 con 17 b se

obtiene 61b.



Esquema 19. Formación de semiamida por un camino inequívoco.

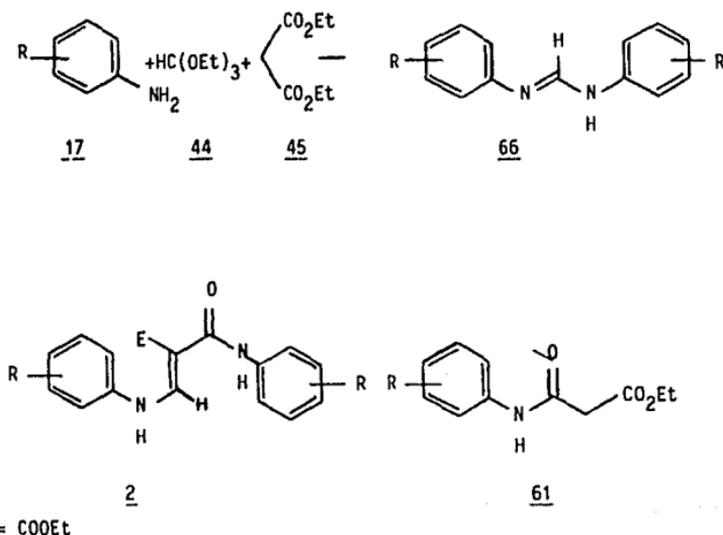
Por otra parte, por seguimiento de la reacción por $^1\text{H-RMN}$, sabemos que bajo las condiciones de reacción el etoximetil derivado 65 se forma en baja concentración. Por estas evidencias se debe entonces descartar esta hipótesis (Esquema 20).



Esquema 20. 1ª Hipótesis Formación de Semiamida.

La segunda hipótesis debe igualmente ser descartada, ya que, no obstante que las formamidinas 66 han podido obtenerse por un método semejante, ²⁹ el compuesto 61 no fue detectado en el curso de la reacción.

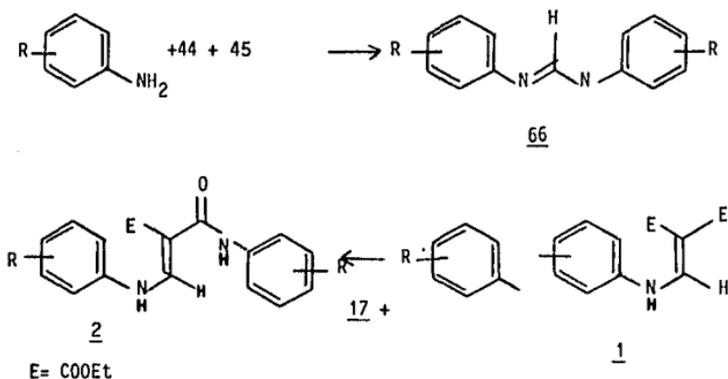
Sin embargo, hemos podido aislar un producto intermediario que se forma al cabo de unos 30 minutos de iniciada la reacción, y que precede la formación de 2: habiéndose caracterizado por IR y ¹H-RMN y espectrometría de masas y cuya estructura correspondió a la formamidina 66b (Esquema 21).



Esquema 21 2ª Hipótesis Formación de Formamidina.

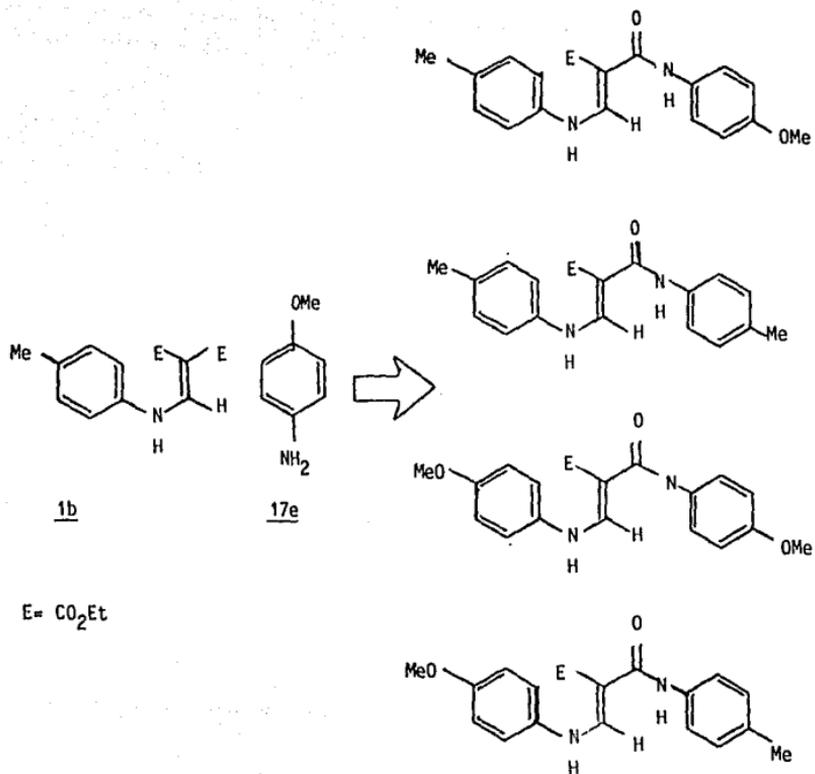
Por otro lado, fue posible detectar 1b como subproducto, y parte del cual se consume en el transcurso de la reacción.

Estos hechos sugieren un proceso de acuerdo a una 3ª hipótesis en la cual, una segunda molécula de 17 se adiciona de manera [1, 2] sobre el grupo ester del compuesto 1b. Esquema 22.



Esquema 22. 3ª Hipótesis Adición [1,2]

Con el objeto de corroborar esta secuencia, se realizó la condensación de 1b con p-toluidina (17b) dando exclusivamente, y en rendimiento casi cuantitativo, el derivado (2b). Sin embargo, cuando la reacción se llevó a cabo en presencia de p-anisidina (17e), en lugar de 17b, se aislaron cuatro productos: 67, 68, 2b, 2e, en una proporción de 30:1:5:2,5 Esquema 23.

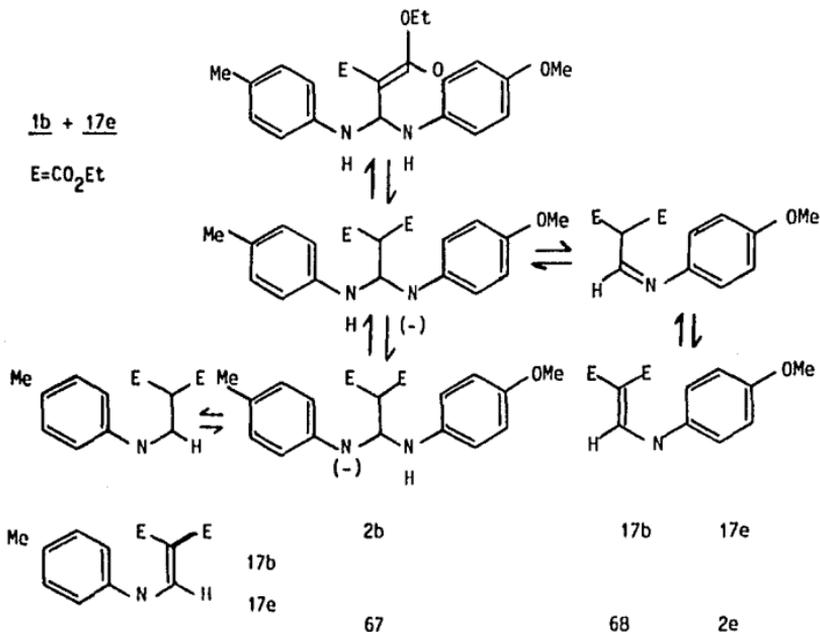


Esquema 23. Adición [1,4.]

La formación de 68, 2b, y 2e, sugieren una adición 1.4 de la p-anisidina (4e) sobre 2b, produciendo el intermedio 69 y, luego 70 y 71 en el equilibrio (ver esquema 24); donde 70 conducirá a 1e, 71 a 1b, según esté dirigida la eliminación; y adición 1.2 de las anilinas sobre 1e y 1b, producirán 68, 2b y 2e.

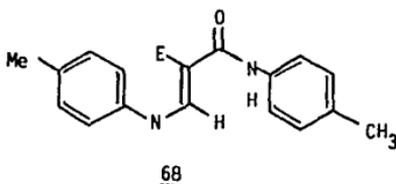
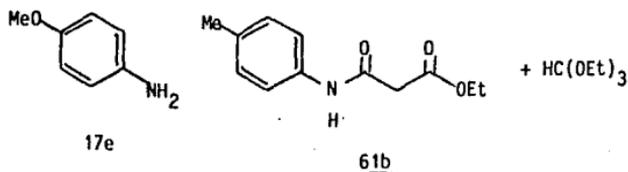
El derivado 67 debe provenir en mayor proporción de un ataque (1,2) de la anilina sobre el ester.

Debido a la dificultad de asignar las estructuras de 67 y 68 por $^1\text{H-RMN}$, el compuesto 68 fue preparado inequívocamente por condensación de 17c, 45 y la semiamida 61b ³⁰.

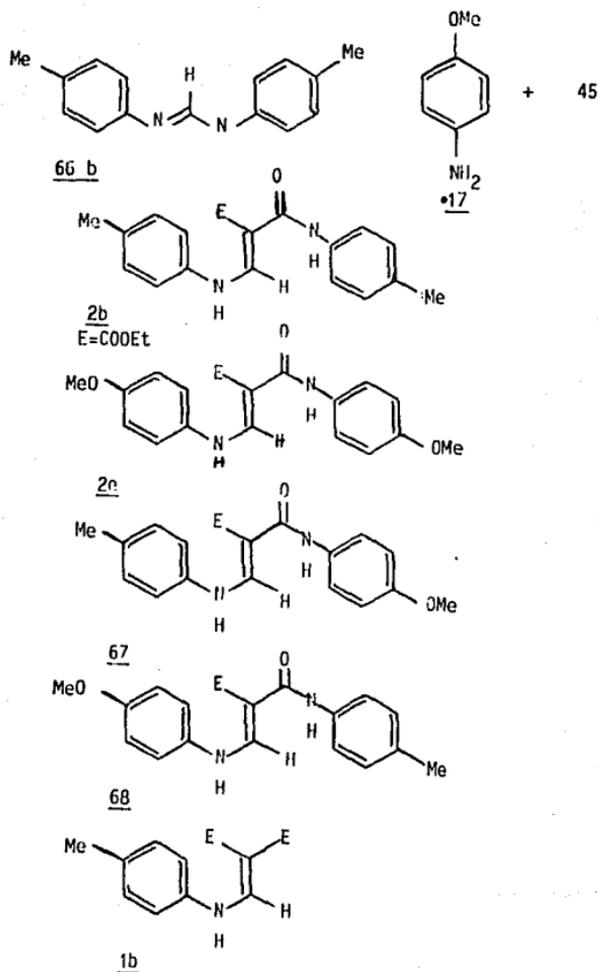


Esquema 24. Atque., (1,2) y (1,4).

Con el fin de comprender mejor la etapa de adición sobre la formidina 66b, se realizó un experimento, mezclando 66b, un equivalente de 17e y dos equivalentes de malonato de dietilo 45 se obtuvo mezcla de 2b, 2e, - 67, 68, 1b en una relación de 9:3:3:4:1, respectivamente (esquema 26). La mayor proporción de compuestos conteniendo toluidina, se debe que en la mezcla de materias primas hay dos equivalentes del 17b por uno del 17e.

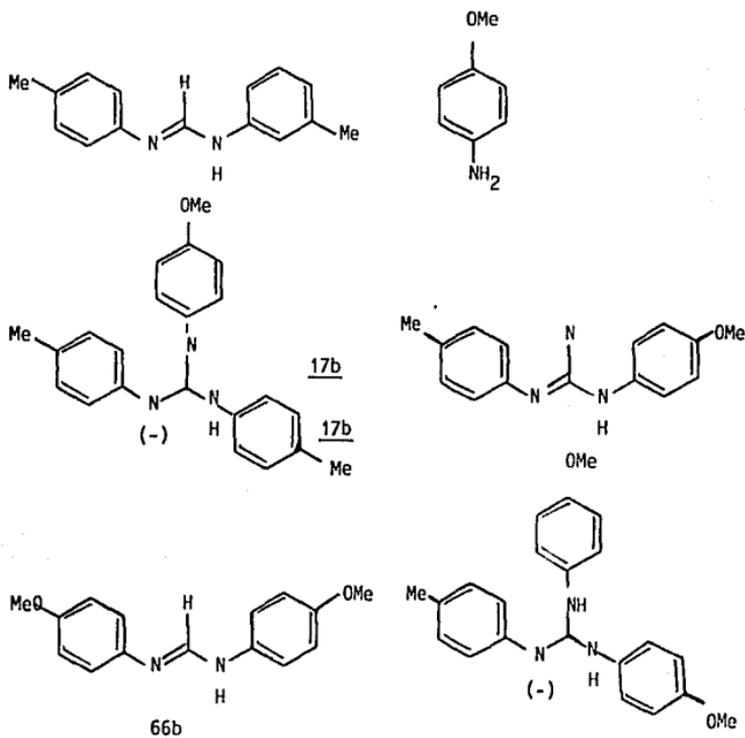


Esquema 25: Obtención de Amido éster



Esquema: 26. Justificación para la adición de Formamida.

Para racionalizar estos resultados, debe postularse la adición pre-
via de 17c sobre 66b produciendo en equilibrio una mezcla de las formamidi-
nas 66e y 73 de los intermediarios 72 y 74. La adición entonces de 44
sobre estas formamidinas dará lugar a intermediarios del tipo 70 y 71.
(Esquema 27) y de estos a los productos observados.



Esquema 27 Justificación de Formación de Formamandina.

La posibilidad de migración intramolecular en intermediarios como 70 y 71 no puede descartarse, sin embargo, su comprobación resulta muy difícil considerando el gran número de equilibrios presentes en el proceso.

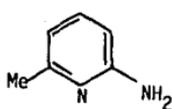
En cuanto al método desarrollado para la obtención de los aductos 2, por condensación de 44 45 anhídrido acético y $ZnCl_2$, y luego adición de la anilina correspondiente, procede a través de la formación "in situ" del etaximetilenmalonato de dietilo 42 como corrobora su aislamiento y caracterización por IR y 1H -RMN.

Si el proceso se lleva a cabo mezclando todos los reactivos se obtiene el producto deseado 2, pero se ve acompañado de una proporción mayor de anilina acetilada, y una menor cantidad de 42.

En estas condiciones no se obtiene 3, debido a la alta reactividad de 42, que hace consumir enteramente la anilina; y además, la temperatura de reacción es menor a la requerida para una adición de la anilina sobre el grupo de ester de 2.

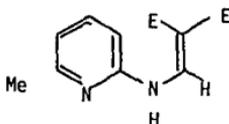
El hecho de que las 2-aminopiridas 47 produzcan principalmente los aductos 48; en lugar de los amidoésteres (75) correspondientes, a menos que las condiciones de reacción sean extremas²; se debe muy probablemente a la menor nucleofilicidad de 47 con respecto a las anilinas 4. Esta hipótesis se ve apoyada por el hecho de que anilinas "para", sustituidas por grupos electroattractores, producen exclusivamente el derivado 1. Así, cuando se hace la reacción de la p-nitroanilina (17g) con 44 y 45, a reflujo, se obtiene 1g, como producto mayoritario.

Esta deficiente reactividad de 17g se vio confirmada al tratarla con 42 y recuperar sólo las materias primas.



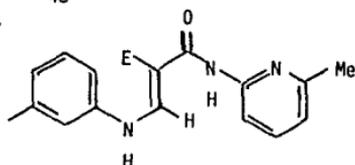
47a

Mayor

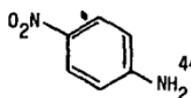


48

E=C00Et



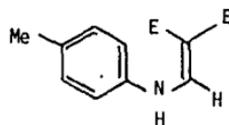
75



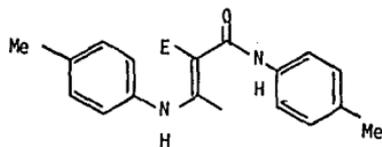
16g

44 + 45

Mayor



1g



2b

Esquema: 28. Comparación de nucleofilicidad entre las amino piridinas y p-nitroanilina.

CONCLUSION

Es estudio de la condensación directa de Gould - Jacobs con anilinas como sustratos reveló la formación de las N-Aril semiamidas de los ácidos arilaminometilén propanodioicos, semiesteres alquílicos en buenos rendimientos, en comparación con los aminopiridinas que generan los diésteres alquílicos; sin embargo, el empleo de catalizadores de Lewis y anhídrido acético permite la obtención del producto deseado a partir de anilinas - sustituidas.

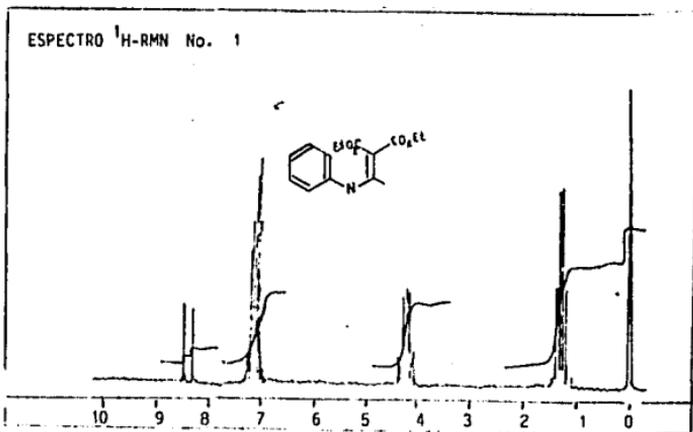
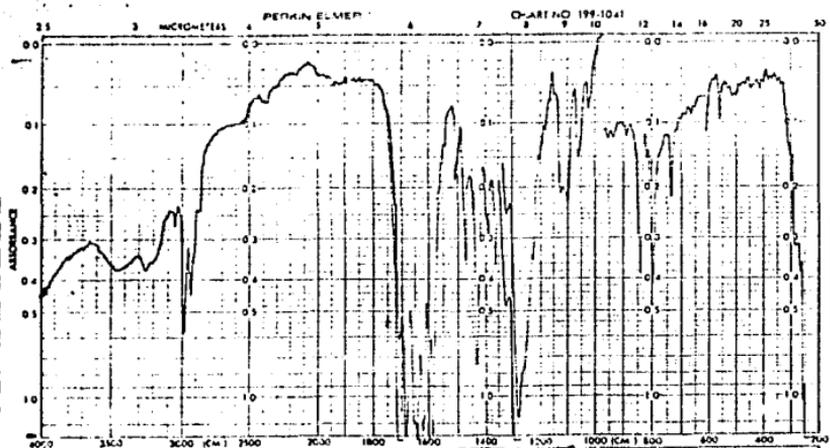
Estos resultados se han interpretado en función de un mecanismo de - reacción que implica la formación "in situ" del etoximetilén propanoato - de dietilo como un intermediario necesario para la obtención de los mencionados diésteres.

En ausencia del catalizador y del anhídrido su concentración es muy baja, permitiendo que la reacción de formación de la amida, que se encuentra en competencia, se vea favorecida; sin embargo, los datos obtenidos - no permiten diferenciar si la formación de la semiamida se produce a través de un mecanismo intra o intermolecular de la amidina formada.

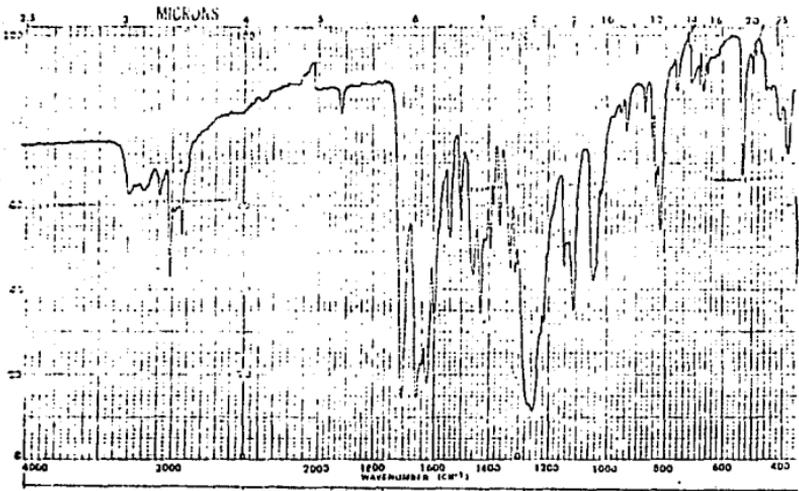
La ciclización térmica de las semiamidas obtenidas no producen buenos rendimientos de cualquiera de los derivados cíclicos (ésteres o amidas) esperados por lo que su empleo en la preparación de quinolínas se - ve muy limitado, a diferencia de los ésteres obtenidos en presencia de catalizador de Lewis y anhídrido acético que se cicliza en buenos rendimientos como ha sido informado en la literatura..

Apendice:

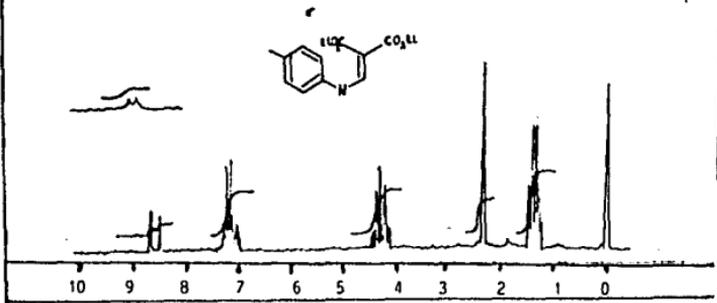
1a	Esterdietílico del ácido anilino-metilen-propanodioico.....	58
1b	Esterdietílico del ácido (5 metil fenilamino) metilen-propanodioico.....	59
1c	Esterdietílico del ácido (5 cloro fenilamino) metilen-propanodioico....	60
1d	Esterdietílico del ácido (4 cloro fenilamino) metilen-propanodioico....	61
1e	Esterdietílico del ácido (5 metoxi Fenilamino) metilen-propanodioico...	62
1f	Esterdietílico del ácido (4 metil Fenilamino) metilen-propanodioico....	63
1g	Esterdietílico del ácido (5 nitro fenilamino) metilen-propanodioico....	64
2a	Ester etílico del ácido (anilino) metilen-propanodioico N-fenil semiamida.....	65
2b	Ester etílico del ácido (p-toluidino) metilen-propanodioico.....	66
2c	Ester etílico del ácido (m-cloro anilino) metilen-propanodioico N-(m-clorofenil) semiamida.....	67
2d	Ester etílico del ácido (p-cloro anilino) metilen-propanodioico-N-(p-cloro fenil) semiamida.....	68
2e	Ester etílico del ácido (p-anicidino metilen-propanodioico-N-(p-metoxifenil) semiamida.....	69
	Ester etílico del ácido (m-toluidino) metilen-propanodioico-N-(m-tolil) semiamida.....	70
	Etoxi metilen malonato de dietilo 42	71
	Ester etílico del ácido (7 cloro-4-hidroxiquinoleil) 3 carboxili (<u>58</u>).....	72
	7 Cloro 4-hidroxiquinoleina (<u>59</u>)	73



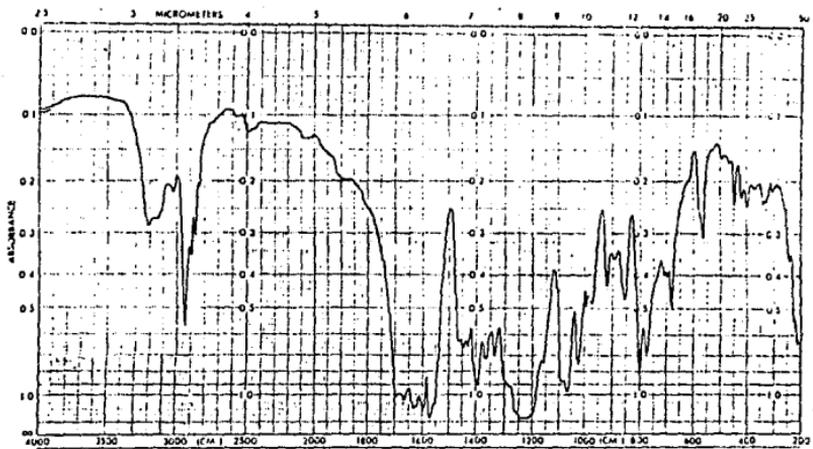
ESPECTRO IR No. 2



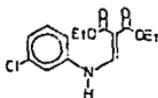
ESPECTRO 1H -RMN No. 2



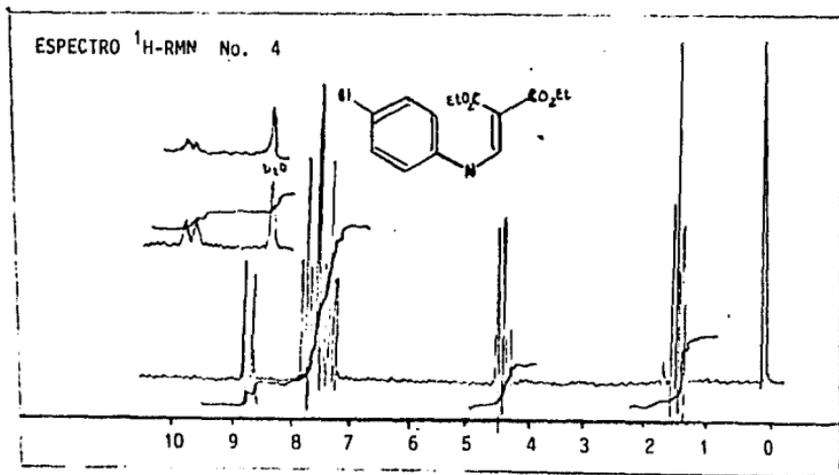
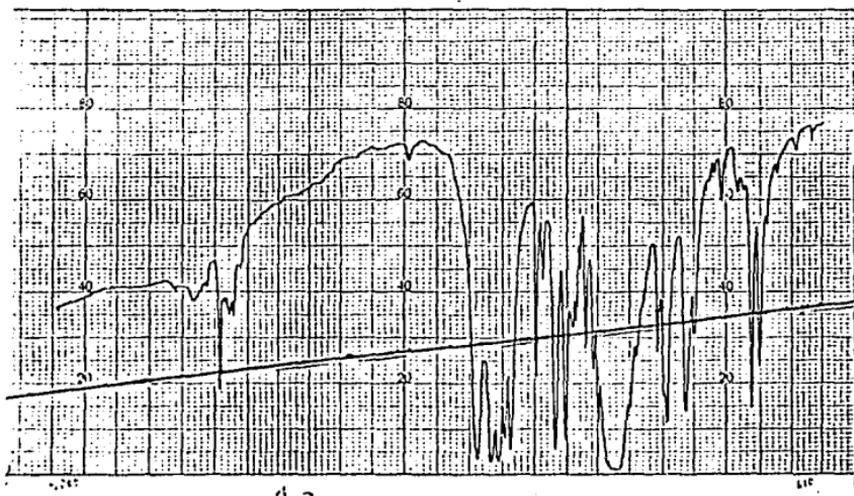
ESPECTRO IR No.3



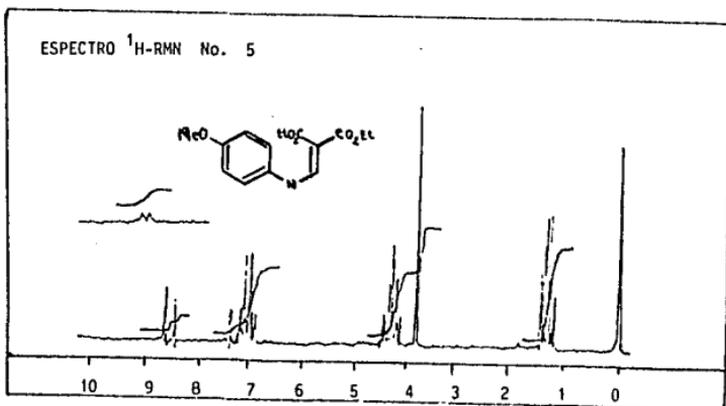
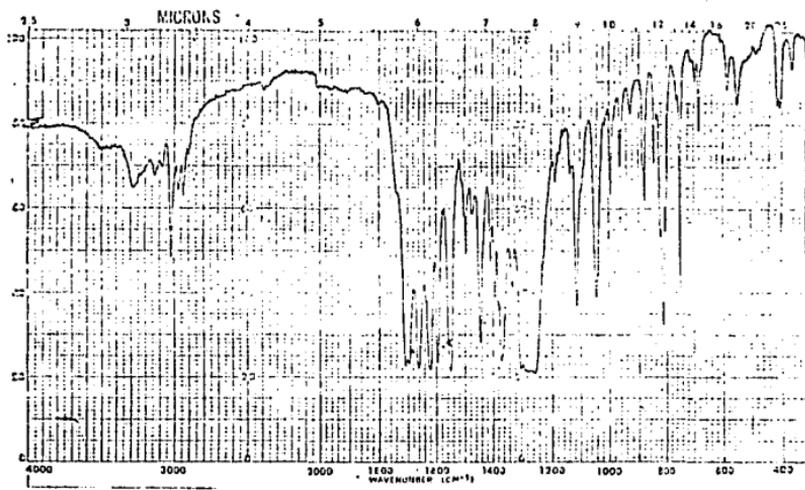
ESPECTRO ¹H-RMN No.3



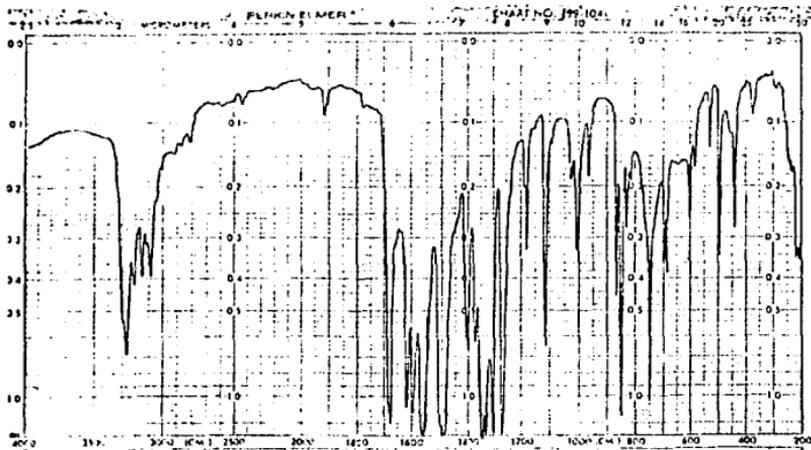
ESPECTRO 1R No. 4



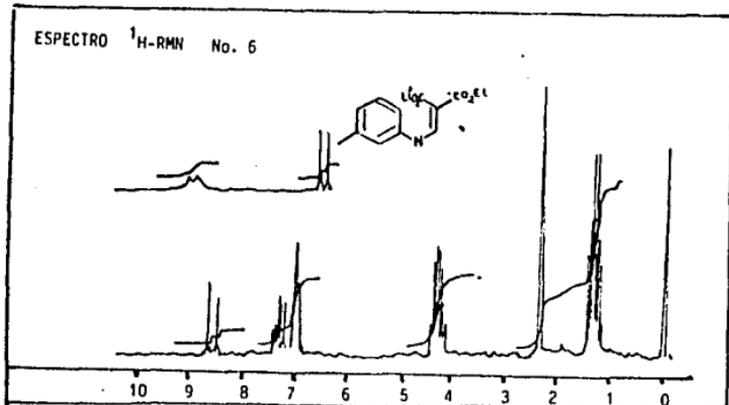
ESPECTRO IR No. 5



ESPECTRO IR No. 6



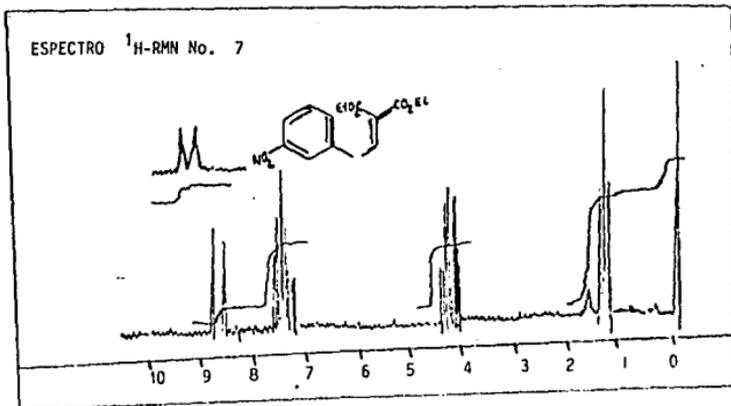
ESPECTRO ¹H-RMN No. 6



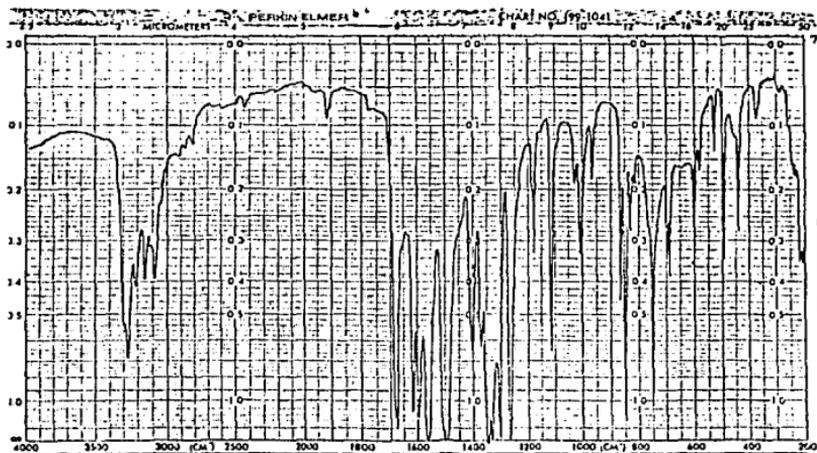
ESPECTRO IR No. 8



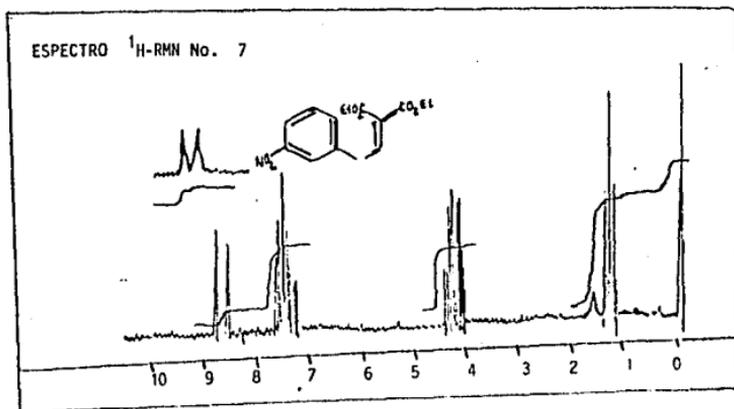
ESPECTRO ¹H-RMN No. 7



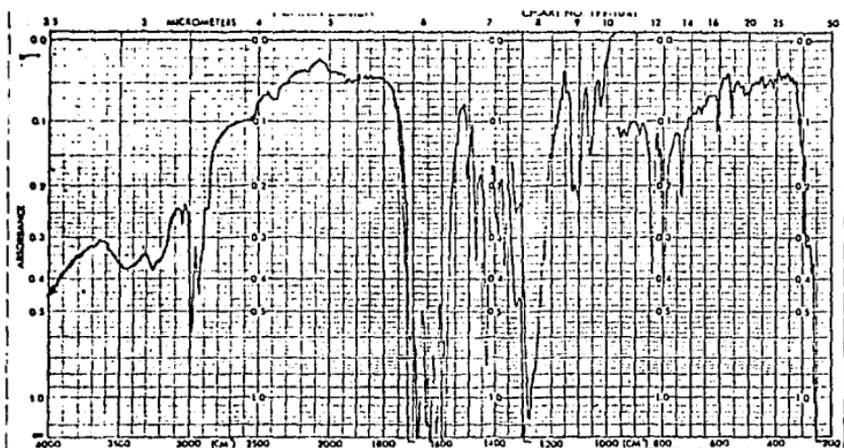
ESPECTRO IR No. 8



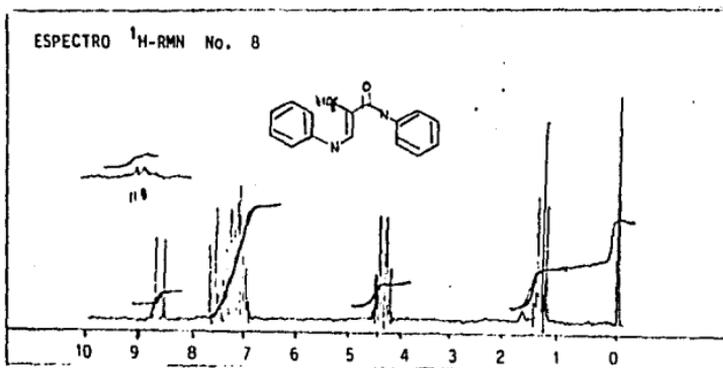
ESPECTRO ¹H-RMN No. 7



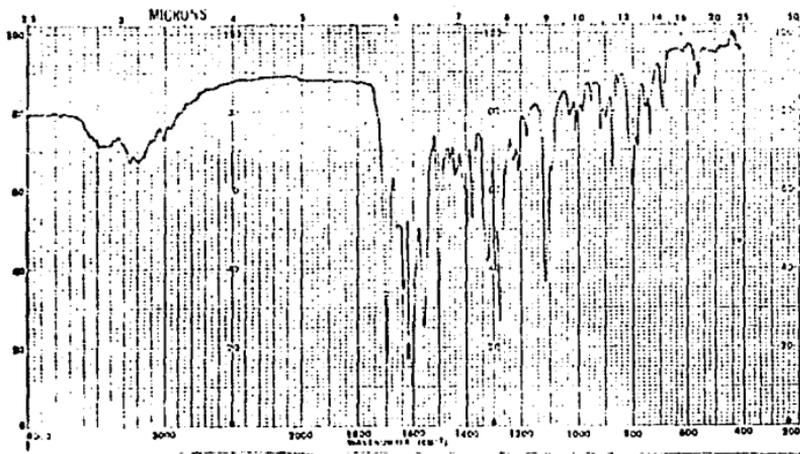
ESPECTRO IR No. 8



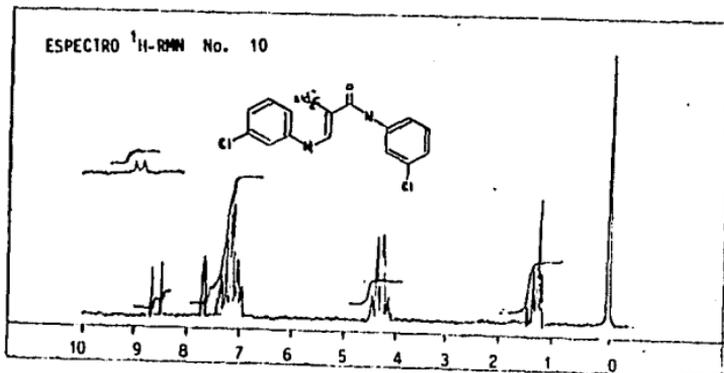
ESPECTRO ¹H-RMN No. 8



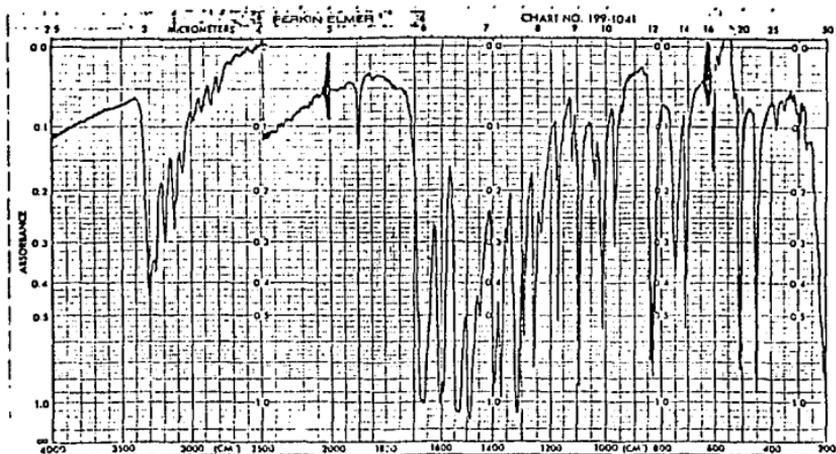
ESPECTRO IR No. 10



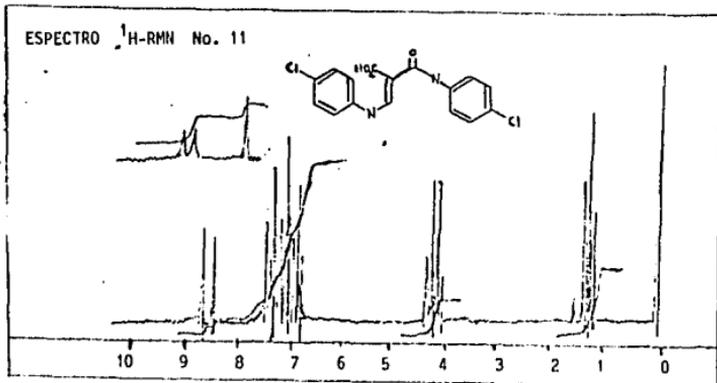
ESPECTRO ¹H-RMN No. 10



ESPECTRO IR No. 11



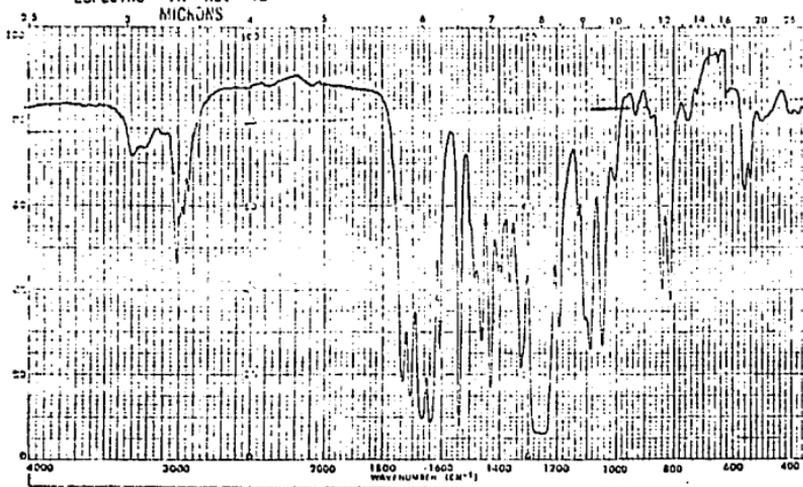
ESPECTRO ¹H-RMN No. 11



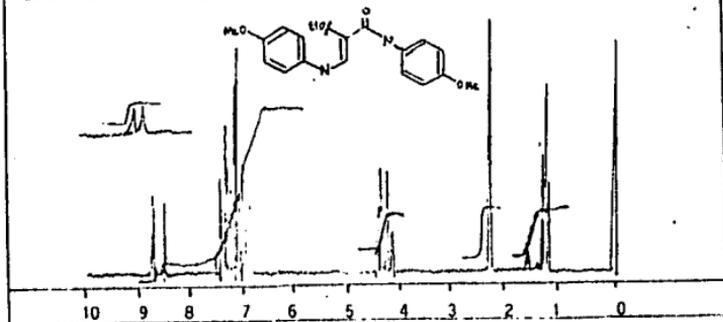
ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 69 -

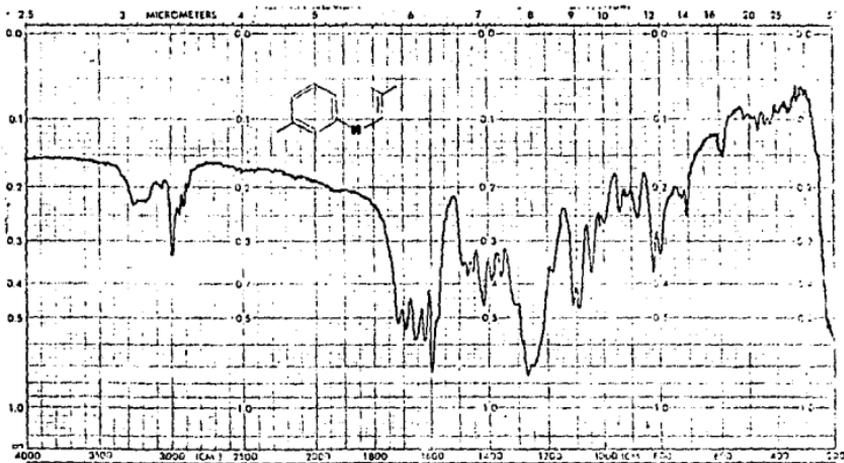
ESPECTRO IR No. 12



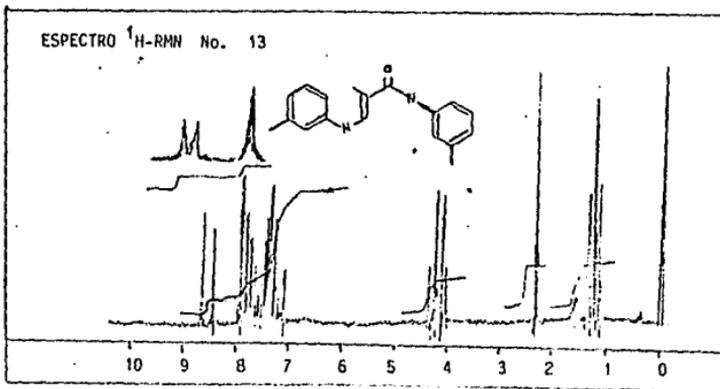
ESPECTRO ¹H-RMN No. 12



ESPECTRO IR No. 13

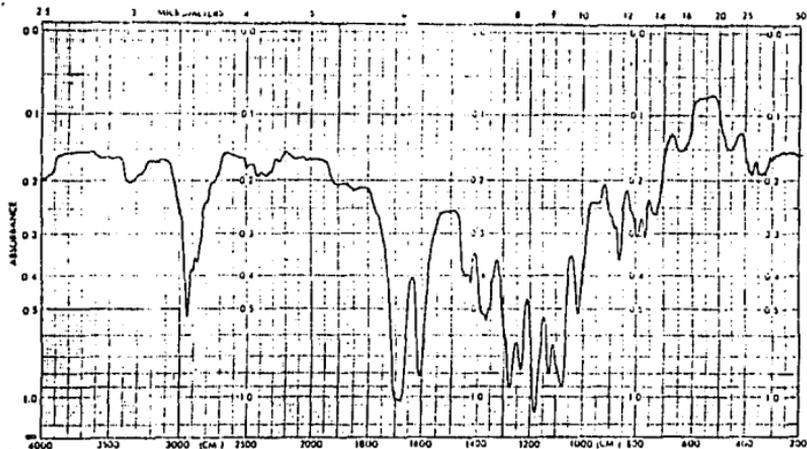


ESPECTRO ¹H-RMN No. 13

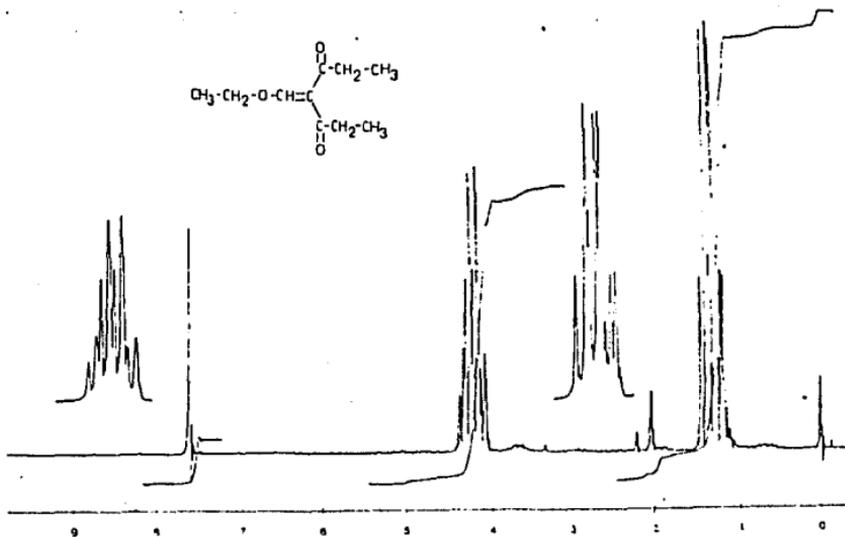
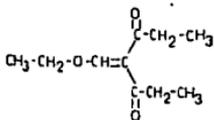


ESPECTRO IR No. 14

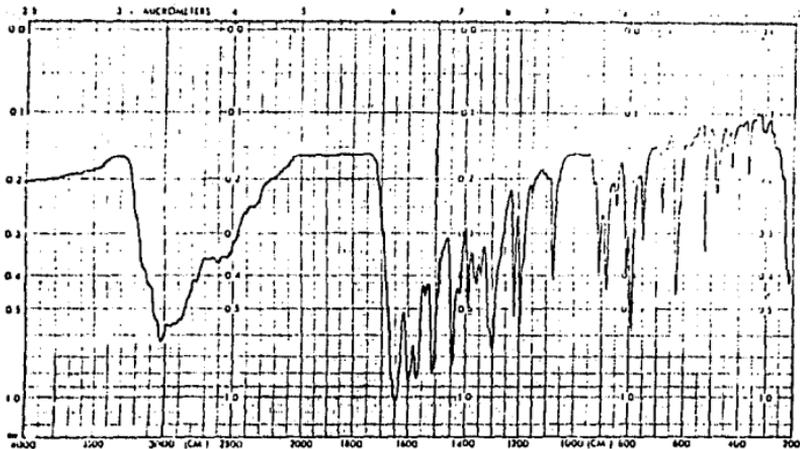
- 71 -



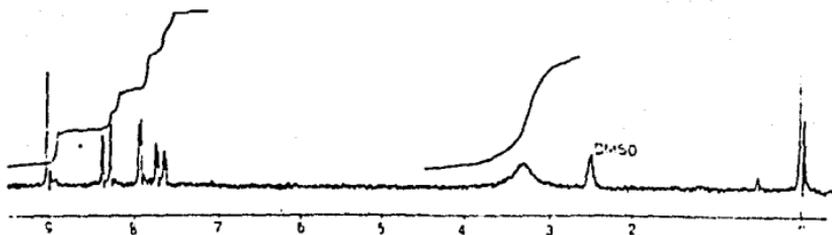
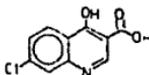
ESPECTRO ¹H-RMN No. 14



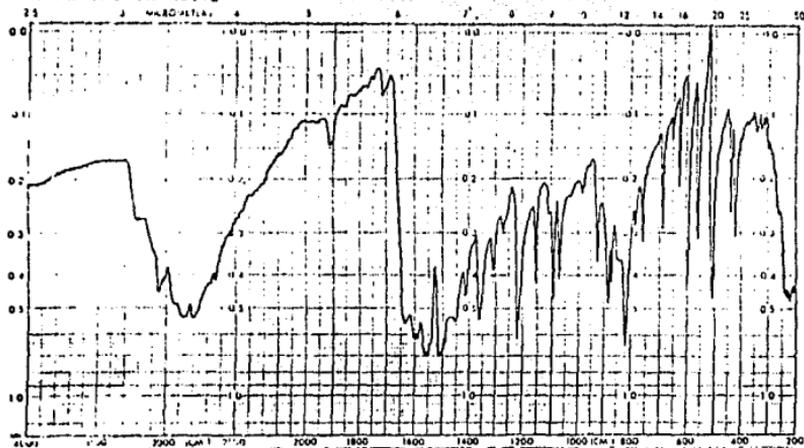
ESPECTRO IR No.15



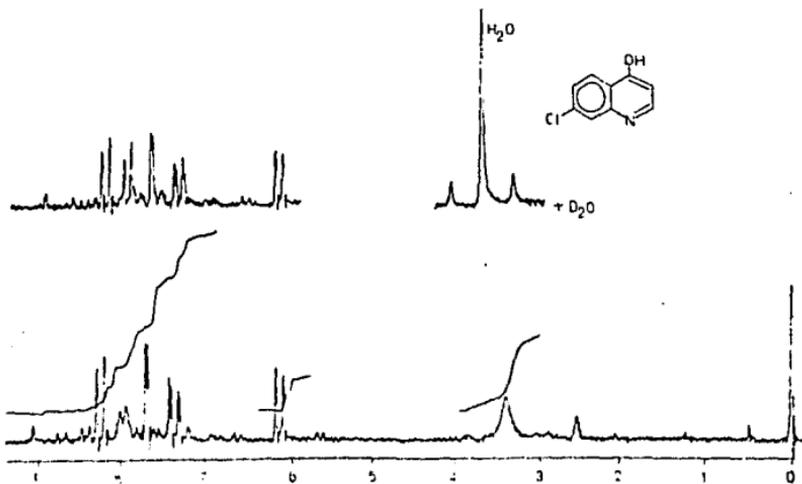
ESPECTRO ¹H-RMN No. 15



ESPECTRO IR No.16



ESPECTRO ¹H-RMN No. 16



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

1. Muñoz, Tamariz, Lazaro, Labarrios.
PREPARACION DE ALOUILESTERES DE ACIDO (ANILINOMETILEN).
PROPANOICO. Rev. Soc. Química de México. Vol. 30, 5, 310, 1986.
2. TAMARIZ. Rev. Soc. QUÍM. Méx. Vol. 31, 5, 210, 1987.
3. Fisher and Fisher Química Orgánica. Tomo II cap.38.4 p. 1965, 1968
Ed. Interamericana. 10ª Ed. 1970.
4. D.E. Davison. Esseentral of. Pharmacology 2ª Edición. pag. 492
World. Health. Org. 59,463 (1981).
5. JEREMY H. THOMSON, FARMACOLGY. FUNDAMENTS.
Cap. 63, p. 492 - 501. Ed. HRPER & ROV PUBLISHER.
6. Elderfield. R. Heteracydic. Comp.
THE CHEMESTRY OF. QUINOLINE: P. 6 - 45 Ed. John Wley & Son
7. Skraup. Ber. 13. 2086 (1880)
8. Clemo. G.R. and Perkin W. H. J. Am Chem. Soc. 127, 2297.
9. Clanke and Davis Org. Sintesis Vo. I. 478 (1941).
10. Elderfield. et al J. Am Chem. Soc. 68, 1589 (1946).
11. Yale et al, J. Am Chem. Soc. 70, 1982 (1948).
12. Craiy. et. al, J. Am Chem. Soc. 60 (1458, (1938).
13. Robert H. Reitsema The Chemestry of Hydroxynolines Chem. Rev. 1948
pag. 43 - 64.
14. Elderfield R. C. Gensler. J. AM. Chem. Soc. 68, 1259 (1946).
15. Gould Jacobs. J. Am. Chem. Soc. 61 , 2890 (1939).
16. Prince and Roberts J. AM Chem. Soc. 68, 1204 (1946).
17. Fuson Parsham. Reed, J. Org. Chem. 11, 194 (1946).
18. Synder H. R. Jones, J. Am. Chem. Soc. 68, 1253 (1946).
19. Egr. Halmos. Acta, Chimica Academi e Seienta rum-Hungarica e Tomo 78.
(2), 217 - 225 (1973).
20. Prince an Roberts J. Am. Chem. Soc. 68 1255 (1946).
21. Steck S. Hallock. J. Am. Chem. Acta. 68, 380 (1946).
22. Diesbach. H. Kramer. Helv. Chem. Acta 28, 1399 (1945).
23. O. Aekerman O. Bleh. O. Morgensters. C.A. 80 p. 470714 m (1974).

24. Y. Morita and K. Wagatsuma C.A. 81, p. 13969 r. (1974).
25. H. MUñoz, J. Tamriz H. Salgado. M. Lazaro. F. Labarrios Synth. Comm. 17, 549 (1987).
26. M. Lazaro Guevara. Comunicación personal.
27. J. Peralta Cruz, Tesis Licenciatura.