



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

**Síntesis de benzo[*b*][1,8]naftiridin-5-onas sustituidas utilizando un sistema
catalítico de níquel en medio acuoso**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. Gloria Alejandra Suárez Ortiz



TUTOR: **Dr. Noé Rosas Espinosa** AÑO: 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México

Por brindarme la oportunidad de realizar mis estudios de maestría así como la formación y las condiciones necesarias para llegar hasta este momento.

Al Dr. Noé Rosas

Por haberme dado la oportunidad de trabajar en su grupo de investigación.

Al Programa de Apoyo a Proyectos de investigación e Innovación Tecnológica PAPIIT (DGAPA)

por el financiamiento de este proyecto registrado con el número IN-204507.

Al Honorable Jurado

*Dr. Luis Ángel Maldonado Granel, Dr. José Francisco Delgado reyes, Dr. Juventino García
Alejandre, Dr. José Luis Arias, Dr. David Morales Morales, por sus valiosos aportes para
mejorar y enriquecer el contenido de esta tesis.*

A Mis Amigos

*A todos aquellos que me acompañaron y ayudaron durante mi adaptación en este país
haciendo mi estancia mas agradable.*

A Manuel Amézquita

Por sus consejos y apoyo a lo largo de este camino.

DEDICATORIA

A mi madre Gloria Ortiz

por deberle lo que soy

A toda mi Familia

La distancia no es obstáculo para llevarlos siempre en mi mente y en mi corazón

Este trabajo de investigación se realizó en el laboratorio de Química Inorgánica 1 en el Instituto de Química de la UNAM bajo la asesoría del Dr. Noé Rosas Espinosa.

Este trabajo fue presentado en el 43° CONGRESO MEXICANO DE QUÍMICA y 27° CONGRESO NACIONAL DE EDUCACIÓN QUÍMICA realizado en Tijuana–Baja California entre el 27 de Septiembre y 1 de octubre de 2008 con el apoyo del Posgrado en Ciencias Químicas de la UNAM

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	3
2.1 Naftiridinas	3
2.1.1 Propiedades Químicas	4
2.2 Benzo[b] naftiridinas	5
2.2.1 Síntesis de Benzo[b]naftiridinas	5
2.2.2 Reactividad de las Benzo[b]naftiridinas	12
2.2.3 Actividad Biológica de las benzonaftiridinas	15
3. OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
3.1 Objetivos específicos	18
4. PARTE EXPERIMENTAL	20
4.1. Metodología general	21
4.1.1 Síntesis de α -alquilcetonas	21
4.1.2 Síntesis de benzo [b][1,8]naftiridin-(10H)-5-onas	22
4.1.3. Síntesis de benzo [b][1,5]naftiridinas	27
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	29
5.1 Métodos de síntesis	30
5.1.1 Síntesis de benzo[b][1,8]naftiridin (10H)-5-onas 2-aril y 2-alkil sustituidas	30
5.1.1.1Caracterización de compuestos sintetizados	32
5.1.2 Síntesis de benzo[b][1,8]naftiridin (10H)-5-onas 2,4-dialquil sustituidas	47
5.1.2.1Caracterización del compuesto sintetizado	48
5.1.3 Mecanismo propuesto para la Síntesis de benzo[b][18]naftiridin-5-onas	50
5.1.4 Síntesis de benzo[b][1,5]naftiridinas	52

5.1.4.1 <i>Caracterización de los compuestos sintetizados</i>	53
6. CONCLUSIONES	59
7. BIBLIOGRAFÍA	60
8. APÉNDICE	64

Lista de Espectros

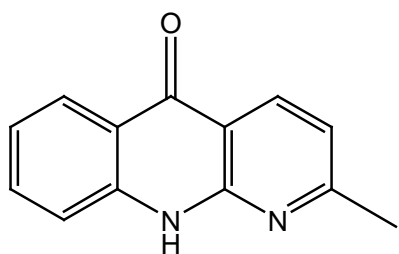
	Pág.
Espectro 1. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) del compuesto 83 .	33
Espectro 2. RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) del compuesto 83 .	34
Espectro 3. Ampliación de la región de los protones aromáticos RMN ^1H del compuesto 84 .	35
Espectro 4. RMN ^1H (DMSO- d_6) para el compuesto 84 .	40
Espectro 5. RMN ^{13}C (75 MHz DMSO- d_6) para el compuesto 85 .	41
Espectro 6. DEPT-135 ampliado en la región de los carbonos alifáticos del compuesto 85 .	41
Espectro 7. RMN ^1H ampliado (300 MHz DMSO- d_6) para el compuesto 86 .	43
Espectro 8. Experimento bidimensional HETCOR (DMSO- d_6) para el compuesto 86 .	44
Espectro 9. RMN ^1H (DMSO- d_6) para el compuesto 87 .	45
Espectro 10. Experimento bidimensional COSY (DMSO- d_6) para el compuesto 87 .	46
Espectro 11. RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) para el compuesto 88 .	49
Espectro 12. RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) para el compuesto 88 .	50
Espectro 13. RMN ^1H (300MHz CDCl_3) para el compuesto 91 .	55
Espectro 14. RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) para el compuesto 91 .	56
Espectro 15. RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) para el compuesto 92 .	57
Espectro 16. RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) para el compuesto 92 .	58

Lista de Esquemas

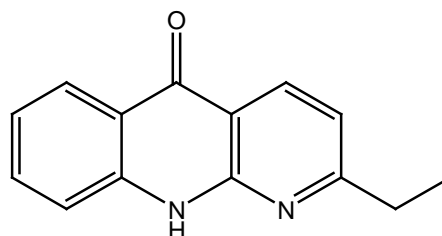
	Pág.
Esquema 1. <i>Reacción de Friedländer.</i>	6
Esquema 2. <i>Síntesis de benzo[b]naftiridinas.</i>	6
Esquema 3 <i>Síntesis de benzo[b]naftiridinas en medio básico.</i>	7
Esquema 4. <i>Síntesis de clorobenzo[b]naftiridinas.</i>	7
Esquema 5. <i>Condensación de Ullmann para la obtención de benzo[b][1,8]naftiridona.</i>	8
Esquema 6. <i>Cicloadición de arinos a compuestos dipolares 1,4 para la obtención de benzo[b][1,8]naftiridonas (azaacridonas).</i>	9
Esquema 7. <i>Síntesis de benzo[b][1,5]naftiridina utilizando como catalizador $\text{Co}_2(\text{CO})_8$.</i>	10
Esquema 8. <i>Síntesis de naftiridinas, quinolinonas y piridopirimidinas a partir de α-alquinilcetonas.</i>	11
Esquema 9. <i>Formación de la especie catalítica de níquel(0).</i>	11
Esquema 10. <i>Oxidación de los isómeros 6-metilbenzo[b]naftiridinas.</i>	12
Esquema 11. <i>Formación de catión-radical en la oxidación de los isómeros 6-metilbenzo[b]naftiridinas.</i>	13
Esquema 12. <i>Oxidación de 6-metil-9-nitrobenzo[b][1,6]naftiridina.</i>	13
Esquema 13. <i>Nitración de 6-metil-y 6-carboxibenzo[b][1,6]naftiridina.</i>	14
Esquema 14. <i>Bromación del anillo piridínico de las benzo[b][1,8]naftiridinas.</i>	14
Esquema 15. <i>Síntesis catalítica de benzo[b][1,8]naftiridin-5-onas.</i>	17
Esquema 16. <i>Síntesis de α-alquinilcetonas por acoplamiento carbono-carbono</i>	21
Esquema 17. <i>Reacción general para la síntesis de benzo[b][1,8]naftiridin-(10H)-5-onas.</i>	22
Esquema 18. <i>Síntesis de β-enaminocetonas.</i>	27
Esquema 19. <i>Compuestos sintetizados a partir de 2-amino-4(1H)-quinolina con silil-</i>	

<i>α-alquinilcetonas.</i>	31
Esquema 20. <i>Compuestos sintetizados a partir de 2-amino-4(1H)-quinolina con α-alquinilcetonas.</i>	47
Esquema 21. <i>Mecanismo propuesto para la formación de benzo[b][1,8]naftiridin-5-onas.</i>	51
Esquema 22. <i>Mecanismo propuesto para la formación de las β-enaminocetonas.</i>	53

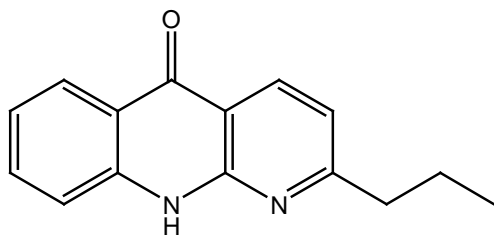
COMPUESTOS SINTETIZADOS



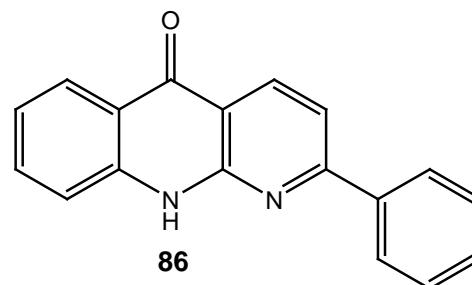
83



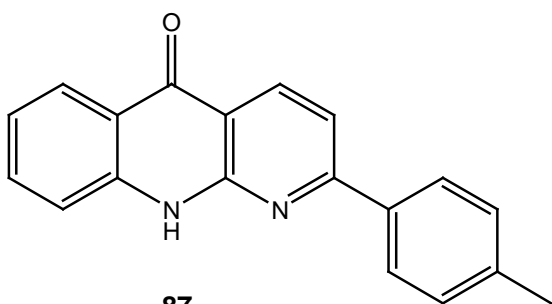
84



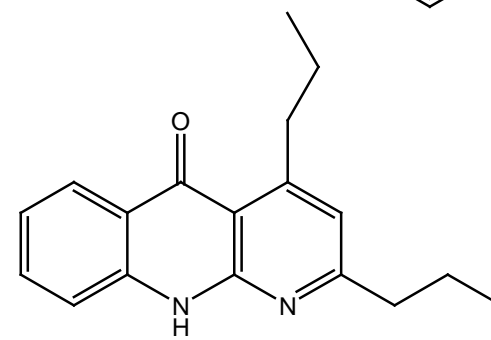
85



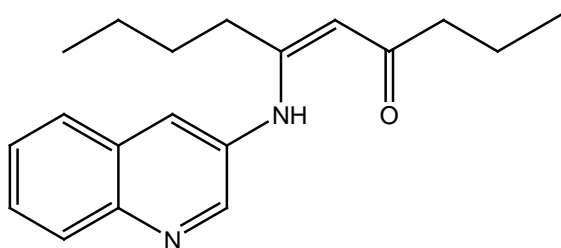
86



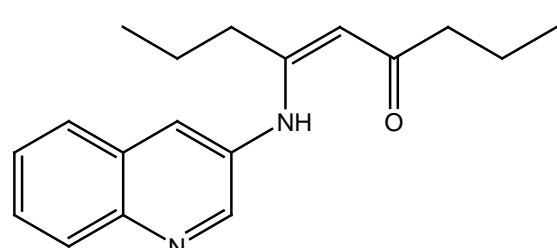
87



88



91



92

1. INTRODUCCIÓN

La síntesis orgánica es un área importante de la química enfocada a la preparación de nuevos compuestos químicos, a partir de materias primas simples. Dependiendo del producto sintetizado y si los métodos de obtención son sencillos y prácticos, entonces hay la posibilidad de utilizar estas rutas en las industrias petroquímica, agroquímica, alimenticia y farmacéutica. Dentro de la rama farmacéutica, existe en la actualidad un gran interés por encontrar sustancias que funcionen como fármacos en contra de diversas enfermedades que hoy en día son muy frecuentes en los seres humanos. La mayor parte de estas sustancias contienen en su estructura anillos heterocíclicos que constituyen una clase de compuestos de gran importancia para la vida, ya que pueden ejercer efectos fisiológicos de igual manera como ocurre con compuestos bioquímicos y de origen natural.

Dentro del grupo de heterociclos es necesario mencionar los derivados de las benzo[*b*] [1,8]naftiridinas, compuestos que motivaron a realizar el presente trabajo de investigación, que por su importancia han sido objeto de varios estudios en los últimos 15 años. Esta clase de compuestos ha generado un especial interés debido a que parte de su estructura química se encuentra en algunos compuestos aislados de productos naturales, los cuales despliegan una gran actividad biológica como antibacteriales, anti-inflamatorios y antihipertensivos.^[1-6] Asimismo, se ha reportado una serie de derivados de benzonaftiridinas que han sido utilizados como agentes anticancerígenos ya que permiten una afinidad de enlace con el ADN, similar a otras drogas utilizadas para este fin.^[7] Las características biológicas de esta clase de compuestos son las que despiertan el enorme interés por encontrar y desarrollar nuevas rutas de síntesis.

Uno de los métodos más importantes de síntesis de derivados de [1,8]naftiridinas es la condensación de Friedländer del 2-amino nicotinaldehído con compuestos carbonílicos conteniendo grupos α -metilenos; estas reacciones son generalmente catalizadas con ácidos ó bases. Sin embargo este y otros procedimientos tienen algunas limitaciones por las condiciones drásticas de reacción como las altas temperaturas (120-200 °C), largos

tiempos de reacción (12-48h), materias primas difíciles de preparar, bajos rendimientos y generalmente se lleva a cabo en varios pasos.^[8-10]

En el presente trabajo de investigación, se llevó a cabo la síntesis de algunas benzo[*b*][1,8]naftiridin-5-onas mediante una reacción de condensación de α -alquilcetonas con 2-amino-4(1*H*)-quinolinona utilizando un sistema catalítico de Ni(0) en medio acuoso^[11]. Estas reacciones son de gran interés ya que se obtienen importantes compuestos en un solo paso de reacción, utilizando condiciones suaves de presión y temperatura. Además, es importante señalar que aunque han sido sintetizados numerosos análogos de benzo[*b*][1,8]naftiridinas con diversas actividades biológicas, en esta ocasión los compuestos sintetizados son nuevos.

2. ANTECEDENTES

2.1 Naftiridinas

Como se indicó en la introducción el interés por estos compuestos ha aumentado significativamente en los últimos quince años, habiéndose publicado más de mil artículos relacionados con derivados naftiridínicos de los cuales casi la mitad son patentes. Los estudios de las naftiridinas contemplan sus propiedades fisicoquímicas, su reactividad, métodos generales de síntesis y algunos muestran la síntesis de nuevos compuestos y su evaluación citotóxica ^[12].

Las naftiridinas, también llamadas piridopiridinas, son compuestos diazanaftalénicos que poseen en cada anillo un átomo de nitrógeno. Estas pueden presentarse en seis formas isoméricas como se muestra en la figura 1.

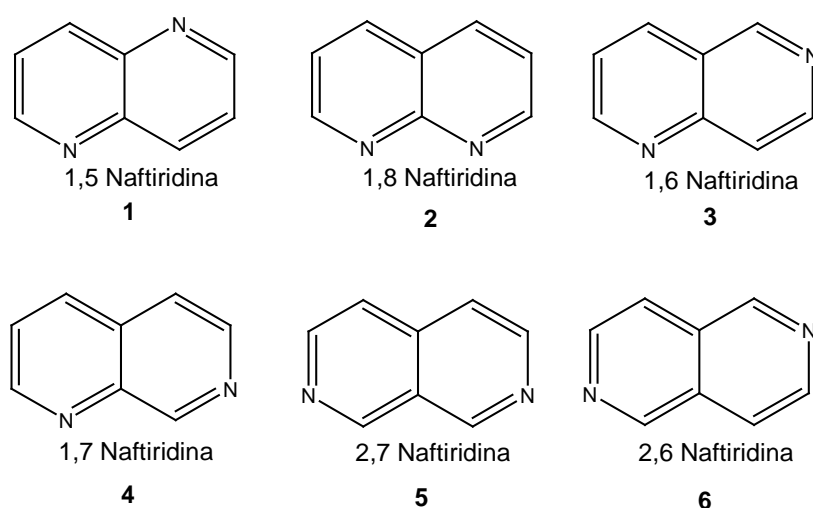


Figura 1. Representación estructural de los isómeros naftiridínicos 1-X y 2-X.

El primer derivado del sistema cíclico naftiridínico fue obtenido por primera vez en 1893 por Reissert ^[13] quien propuso los nombres para esta clase de compuestos. Los núcleos base (sin sustituyentes) de los isómeros **1** y **2** se obtuvieron hasta 1927 y los de los demás isómeros fueron preparados en el periodo comprendido entre 1958 y 1965 ^[14-15].

2.1.1 Propiedades Químicas

Las naftiridinas son sustancias menos básicas que los compuestos análogos como las quinolinas e isoquinolinas (Tabla1). Esta característica es atribuida al efecto inductivo transmitido de un átomo de nitrógeno al otro. Los isómeros **3** y **4** tienen mayor basicidad que los isómeros naftiridínicos **1** y **2**, lo cual indica que la protonación ocurre preferiblemente en los nitrógenos N-6 y N-7(Figura 1).

Tabla 1. Constantes de ionización en agua de 1, X-naftiridinas.

Compuesto	PKa
1,5-naftiridina	2,91
1,6-naftiridina	3,78
1,7-naftiridina	3,63
1,8- naftiridina	3,39
Quinolina	4,95
Isoquinolina	5,40

Las naftiridinas poseen 10 electrones π -deslocalizados en cinco orbitales moleculares de enlace, estando cada orbital distorsionado debido a la presencia de dos átomos de nitrógeno, causando una acumulación electrónica en dirección de los dos heteroátomos. Esta distorsión resulta en una disminución de densidad de electrones π -deslocalizados en las posiciones 2 y 4 con respecto al átomo de nitrógeno, convirtiéndose en un sistema deficiente de electrones, lo cual genera una considerable influencia no solo en las reacciones que sufre, sino también en la reactividad de los grupos sustituyentes.^[15-16]

El interés en los derivados naftiridínicos se debe a su amplia gama de actividades biológicas ya que han sido usados en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades (incluyendo el VIH), para combatir parásitos inhibidores de crecimiento en la agricultura, en la industria como preservativos y componentes de lubricantes y como ligantes en química analítica, entre otros.^[17]

De los derivados naftiridínicos, las benzo[b]naftiridinas han generado un gran interés por los investigadores ya que son considerados como promisorios agentes anticancerígenos

debido a que presentan una estructura linear planar que facilita su interacción con biomoléculas.

2.2 Benzo[*b*]naftiridinas

Las benzo[*b*]naftiridinas resultan de la unión de un anillo bencénico con un sistema naftiridínico y a diferencia de las naftiridinas solo existen cuatro isómeros estructurales (Figura 2).

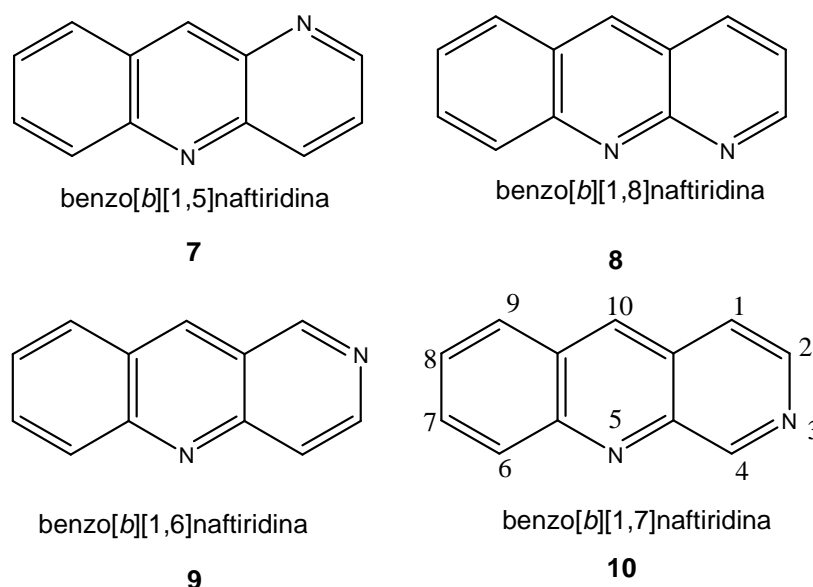
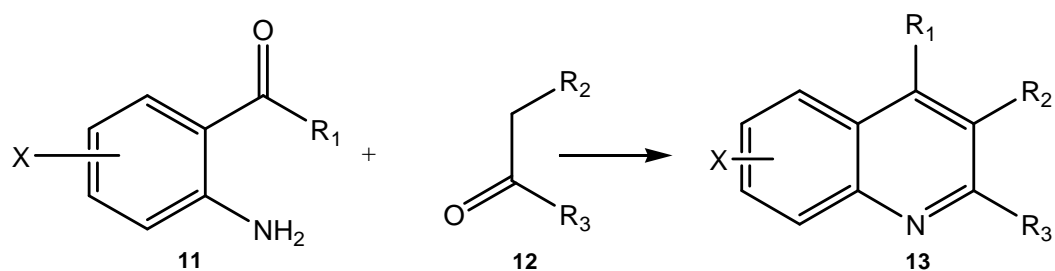


Figura 2. Representación estructural de los isómeros benzo[*b*] 1-X naftiridina.

2.2.1 Síntesis de Benzo[*b*]naftiridinas

La mayoría de las síntesis de benzonaftiridinas se basa en los métodos utilizados para la síntesis de quinolinas. El uso de las reacciones de Friedländer, ^[18] Pfitzinger ^[18-19] y la síntesis de arilaminopiridinas, permite la preparación de derivados con grupos funcionales en diferentes posiciones del sistema tricíclico.

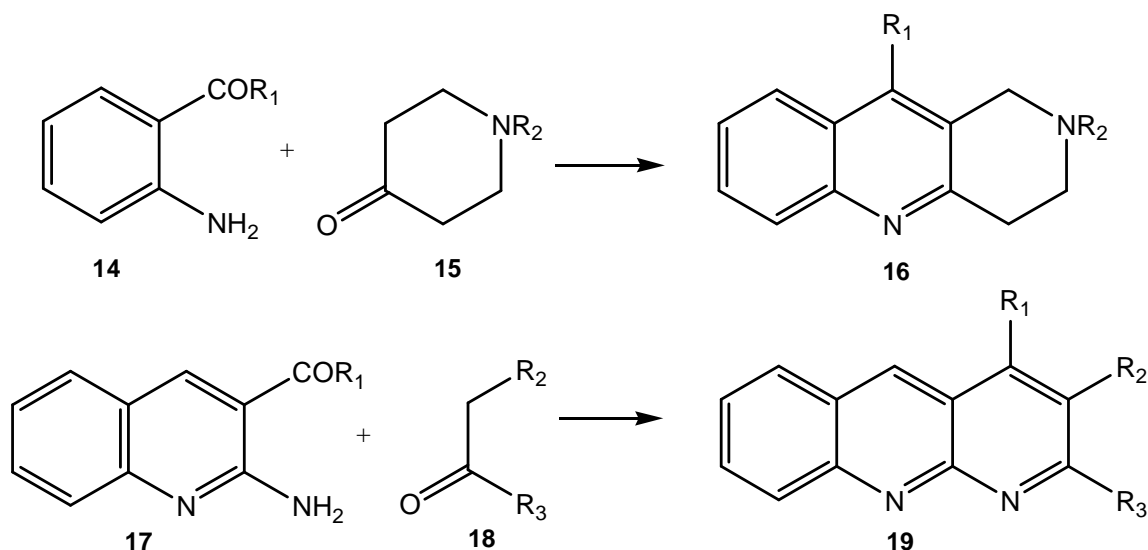
Aunque la reacción de Friedländer fue descubierta hace más de 120 años, es todavía considerada uno de los métodos más utilizados en la preparación de quinolinas y compuestos bicíclicos azaaromáticos ^[9,20]. Esta reacción es la más utilizada para la síntesis de benzo[*b*]naftiridinas, utilizando compuestos *o*-aminoaldehído con cetonas α -metilénicas catalizada en medio ácido o básico (Esquema 1).



Esquema 1. Reacción de Friedländer.

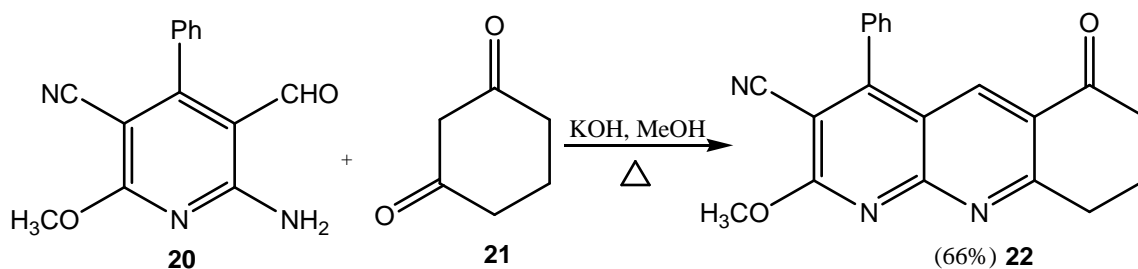
Las reacciones reportadas por Niementowski ^[18] ($R_1=OH$) y Pfitzinger ($R_1=CO_2H$) son similares a la reacción de Friedländer (aunque la reacción de Pfitzinger es muy utilizada en la preparación de benzo[*b*][1,6]naftiridinas). La clásica variación de la reacción de Friedländer se hace utilizando o-aminobenzaldehído y un catalizador básico (KOH, NaOH, piperidina, etc.).

La síntesis del anillo piridínico promueve la síntesis de benzonaftiridinas tricíclicas. Esto puede suceder por el cierre del anillo piridínico central o periférico ^[18, 19, 20] (Esquema 2).



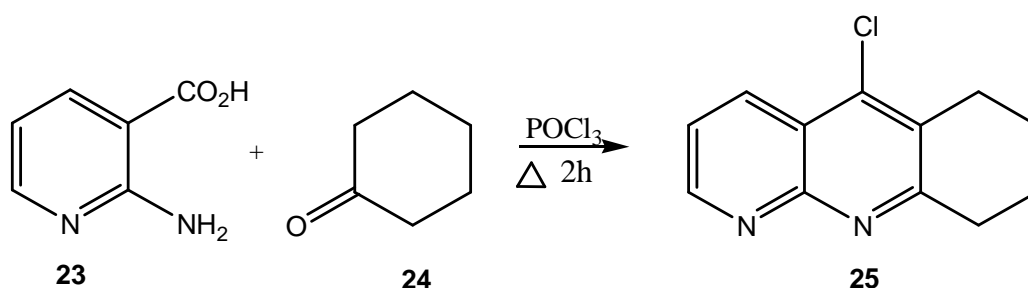
Esquema 2. Síntesis de benzo[*b*]naftiridinas.

Usando la reacción de Friedländer con la 2-amino-3-formilpiridina **20** y la 1,3-ciclohexanodiona **21** bajo condiciones de catálisis básica, se obtienen derivados de 1,8-naftiridinas, aunque la misma ciclización cuando se utiliza ciclohexanona se lleva a cabo muy lentamente debido a la reducida acidez del fragmento metilénico ^[20,21] (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis de benzo[*b*]naftiridinas en medio básico.

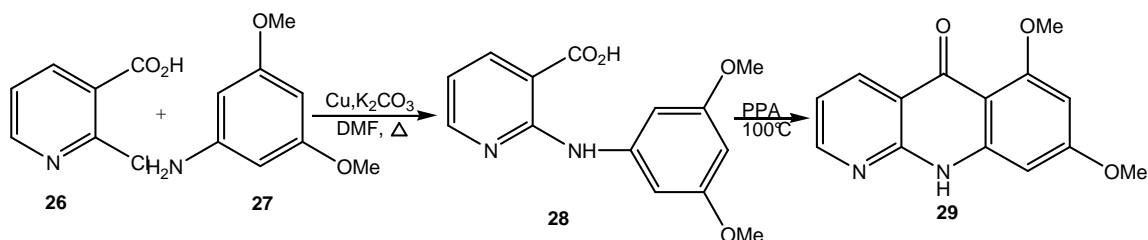
Yamato y colaboradores describieron en 1989^[22] un procedimiento para la obtención de benzo[*b*]naftiridinas, refluendo el ácido 2-aminonicotínico **23** con la ciclohexanona **24** en presencia de POCl₃ para producir 5-cloro-6,7,8,9-tetrahydrobenzo[*b*][1,8]naftiridina **25**. En esta reacción el primer paso es una rápida deshidratación seguida de una ciclización y clorosustitución *in situ* en presencia del POCl₃ que actúa como agente clorante, una desventaja de este método es la alta temperatura de reacción (por arriba de 100 °C).



Esquema 4. Síntesis de clorobenzo[*b*]naftiridinas.

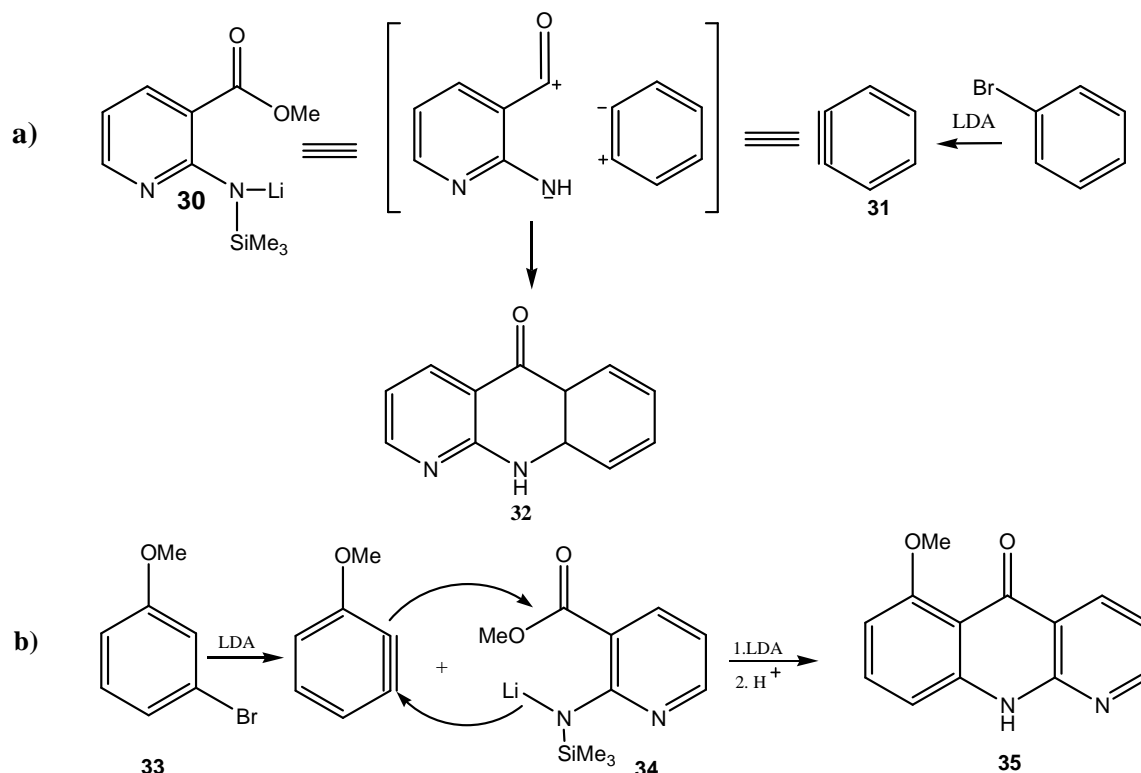
La condensación de Ullmann es otro método muy utilizado para la síntesis de intermediarios para varias benzo[*b*][1,8]naftiridinas. Un ejemplo, es la síntesis del ácido 2-(3,5-dimetoxifenil)aminonicotínico, **28** utilizando en el primer paso K₂CO₃/Cu y

dimetilformamida (DMF) como disolvente, el segundo paso es una ciclización tipo Friedel-Crafts para la obtención de la benzo[*b*][1,8]naftiridona **29** como resultado del calentamiento con ácido polifosfórico (PPA); esta síntesis se lleva a cabo utilizando tiempos largos de reacción (Esquema 5) ^[10,23].



Esquema 5. Condensación de Ullmann para la obtención de intermediarios para benzo[*b*][1,8]naftiridona.

Khanapure y colaboradores ^[24] informaron en 1991 la síntesis de nuevas benzo[*b*][1,8]naftiridinas (azaacridonas), basada en la cicloadición de arinos a compuestos dipolares 1,4. En esta reacción el derivado N-Sililo **30** reacciona con el bencino **31** generado *in situ* a partir del bromo benceno para dar la correspondiente benzonaftiridina **32**. Este compuesto es obtenido en bajo rendimiento 19%, pero en una segunda metodología utilizando 3-bromoanisol **33** para la generación del bencino, el rendimiento aumento hasta un 46%. La regioselectividad observada indica que esta reacción es una cicloadición concertada del derivado litiado hacia el bencino polarizado (Esquema 6.a, b).

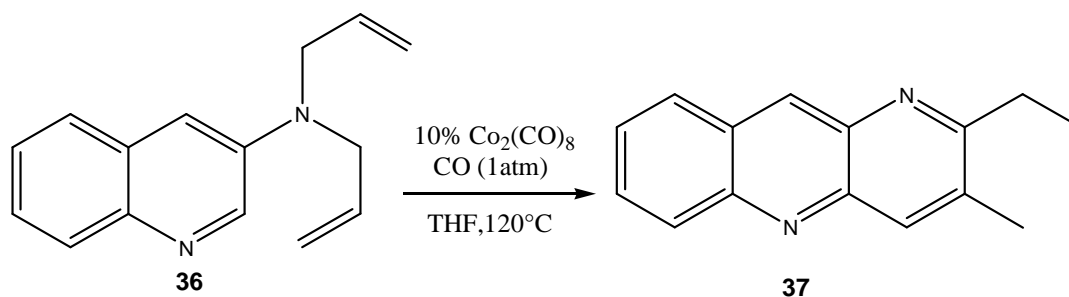


Esquema 6. Cicloadición de arinos a compuestos dipolares- 1,4- para la obtención de benzo[*b*][1,8]naftiridonas (azaacridonas).

La síntesis anterior es la que utiliza las condiciones de reacción más suaves, entre los métodos antes mencionados, ya que ocurre a temperatura ambiente y el tiempo de reacción no es mayor a tres horas, aunque los rendimientos son de moderados a bajos (19-46%).

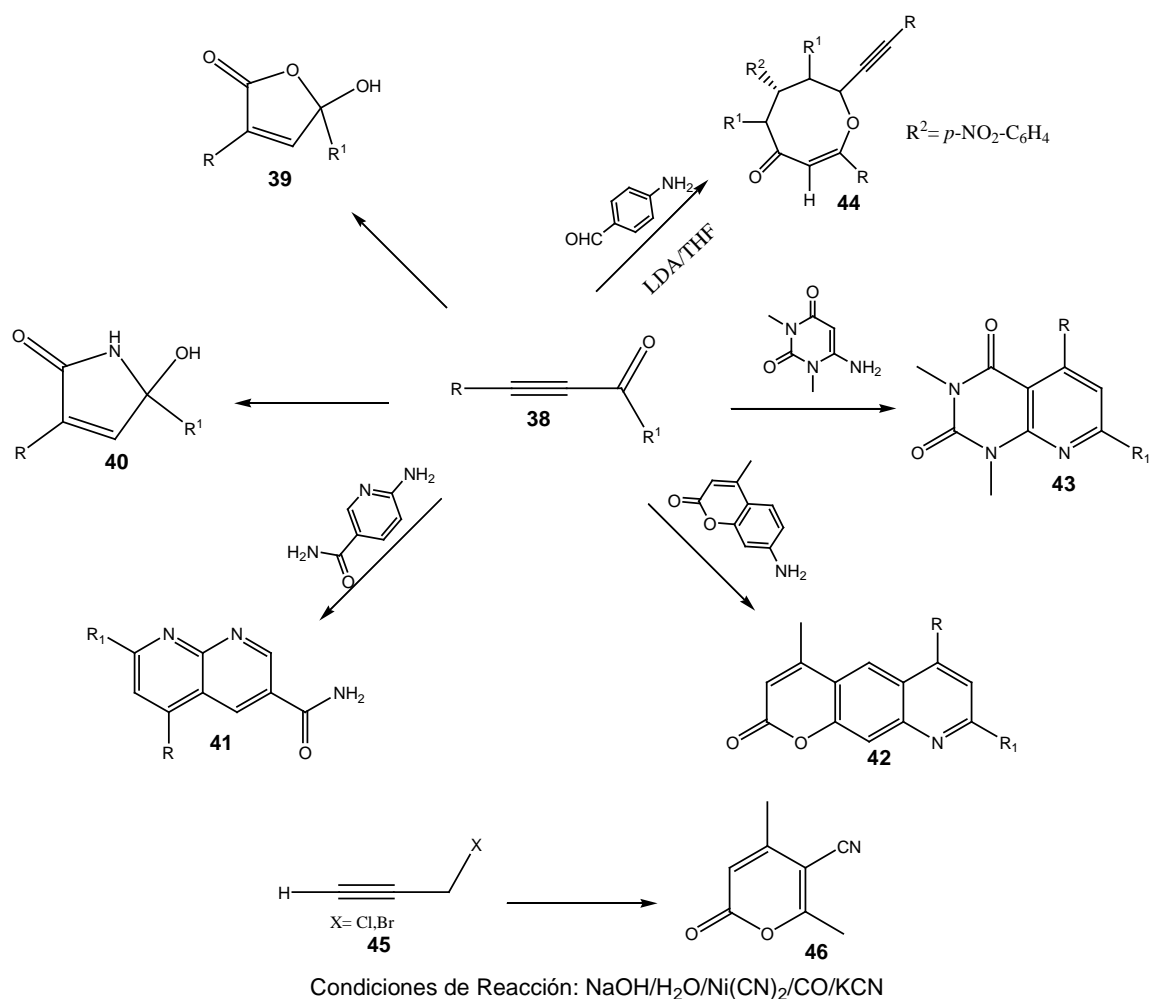
Hasta ahora los métodos de síntesis de benzo[*b*]naftiridinas mencionados se llevan a cabo utilizando varios pasos de reacción, disolventes orgánicos y ácidos o bases como catalizadores, aunque se han desarrollado varios métodos empleando complejos de metales de transición (Rutenio, ^[25] Rodio, ^[26] Paladio, ^[27]) como catalizadores para la síntesis de *N*-heterociclos como quinolinas, naftiridinas y algunos de sus derivados, ninguno de estos métodos informa la síntesis de benzo[*b*]naftiridinas. Sin embargo, en el 2003 William D. Jones y Josemon Jacob, ^[28-29] desarrollaron la síntesis de benzo[*b*]naftiridinas utilizando como catalizador $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ en atmósfera de CO a 120 °C

en THF. En esta reacción hay una conversión de la 3-(N,N-dialilamino)quinolina en la benzo[b][1,5]naftiridina involucrando un mecanismo de transferencia de los grupos alílicos (Esquema 7).



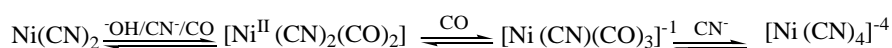
Esquema 7. Síntesis de benzo[b][1,5]naftiridina utilizando como catalizador Co₂(CO)₈.

Nuestro grupo de investigación recientemente informo la síntesis de heterociclos altamente funcionalizados mediante reacciones de ciclocarbonilación de sustratos propargílicos^[30] para producir lactonas **39**,^[31] γ -lactamas **40**,^[32] naftiridinas **41**, quinolinonas **42**,^[33] piridopirimidinas **43**,^[34] oxacinonas **44**,^[35] y pironas **45**,^[36] a partir de α -alquilcetonas **46** (Esquema 8).



Esquema 8. Síntesis de naftiridinas, quinolinonas y piridopirimidinas a partir de α -alquinilcetonas.

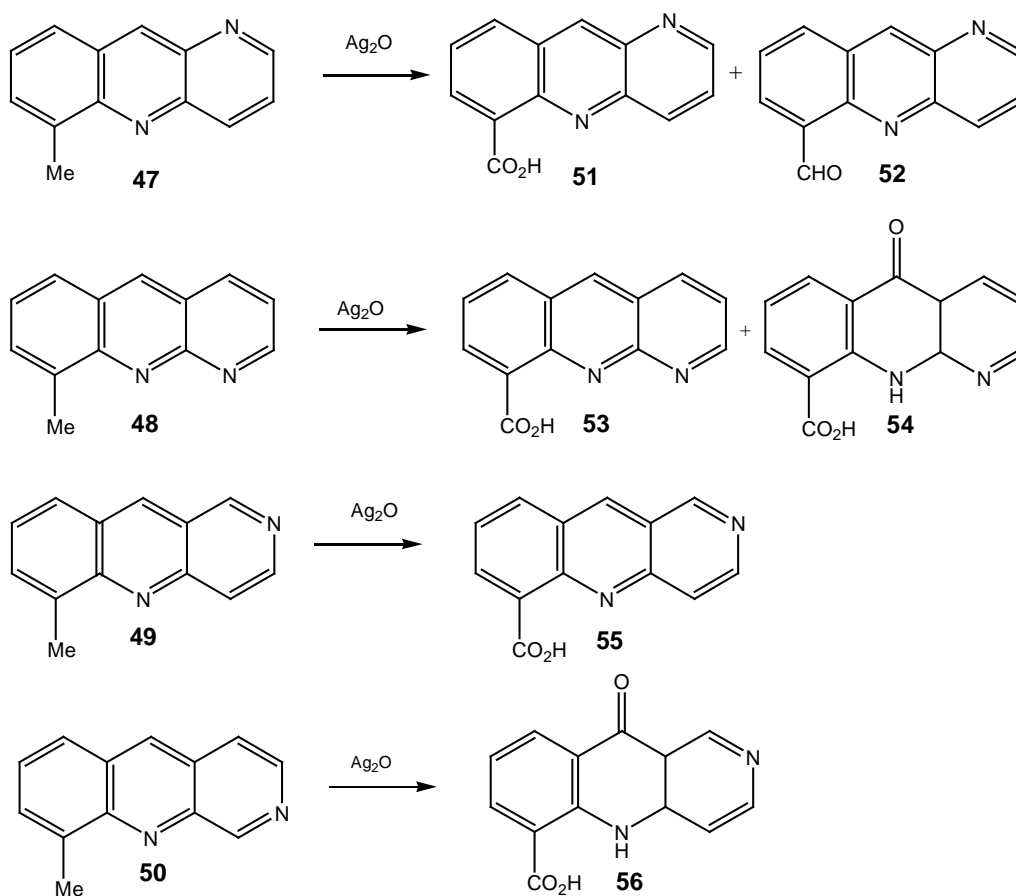
La síntesis de estos compuestos se lleva a cabo en un solo paso de reacción, utilizando un sistema catalítico de níquel(0). La especie catalítica activa es el tetracianoniquelato $[\text{Ni}(\text{CN})_4]^{-4}$, el cual se forma *in situ* en un medio acuoso utilizando como precursor catalítico $\text{Ni}(\text{CN})_2$, con NaOH , CO y KCN , a presión atmosférica y temperatura ambiente. La especie catalítica activa fue propuesta por nuestro grupo de investigación después de un estudio donde se identificaron varias especies de níquel ^[11] (Esquema 9).



Esquema 9. Formación de la especie catalítica de níquel(0).

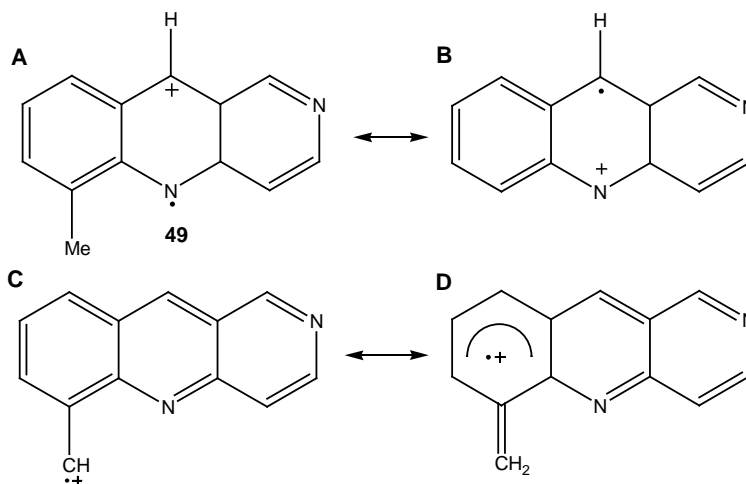
2.2.2 Reactividad de las Benzo[*b*]naftiridinas

Los 4 isómeros de 6-metilbenzo[*b*]naftiridinas **47-50** (Esquema 1) pueden sufrir oxidación cuando son tratados con óxido de plata a temperatura ambiente por 30 minutos y este proceso depende de la estructura del substrato isomérico (Esquema 10).



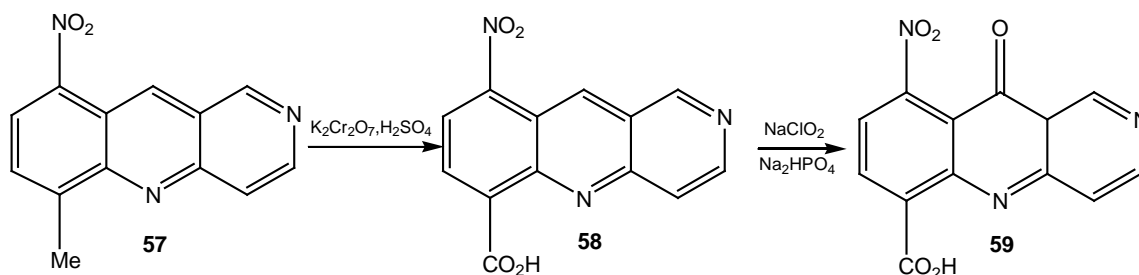
Esquema 10. Oxidación de los isómeros 6-metilbenzo[*b*]naftiridinas.

La facilidad para reaccionar de cada uno de estos compuestos puede ser comparada teniendo en cuenta la oxidación en la posición 10. De acuerdo a esto, la reactividad teniendo en cuenta datos cinéticos, los compuestos isoméricos sigue el orden **50>48>49>47** (k_1/k_2 0.325>0.265>0.169>0.010). La diferencia en estabilidad del catión radical generado (A-D, Esquema 11) en la oxidación de estos compuestos puede ser considerado como el factor determinante^[37].



Esquema 11. Formación de catión-radical en la oxidación de la 6-metilbenzo[*b*][1,6]naftiridina.

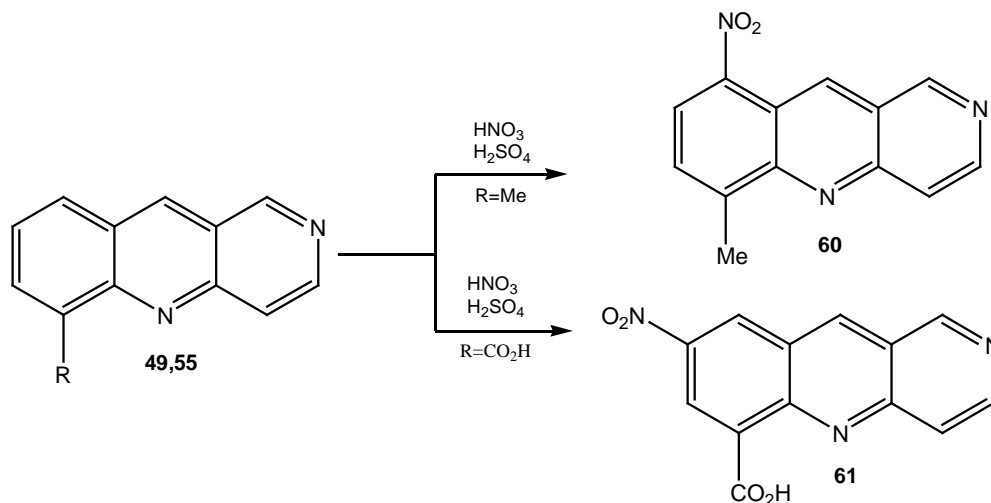
Sin embargo, para llevar a cabo la oxidación de la 6-metil-9-nitrobenzo[*b*][1,6]naftiridina **57** se utiliza ácido crómico y la oxidación ocurre directamente sobre el grupo metilo sin afectar la posición 10, obteniendo el ácido-9-nitrobenzo[*b*][1,6]naftiridin-6- carboxílico **58**, este producto se puede tratar con clorito de sodio a 20 °C durante cuatro días para dar un 10-oxoderivado **59** ^[38,39] (Esquema 12).



Esquema 12. Oxidación de 6-metil-9-nitrobenzo[*b*][1,6]naftiridina.

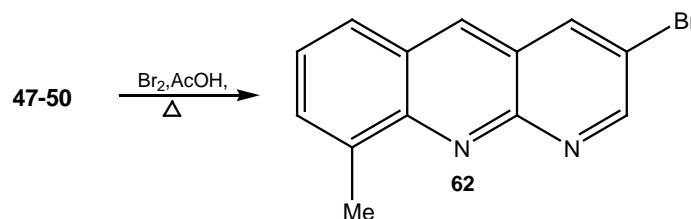
La información acerca de la sustitución electrofílica en benzonaftiridinas es escasa, pero es bien conocido que la nitración de las benzonaftiridinas utilizando una mezcla de HNO₃-H₂SO₄, ocurre exclusivamente sobre el anillo bencénico ^[39]. La introducción del grupo nitro en el anillo bencénico ocurre en la posición *para* respecto al sustituyente metilo y en la posición *meta* cuando el sustituyente es el ácido carboxílico, obteniéndose los

compuestos **49** y **55** respectivamente (Esquema 13). La nitración para los demás isómeros ocurre de forma similar.



Esquema 13. Nitración de 6-metil-y 6-carboxibenzo[b][1,6]naftiridina.

El mecanismo de la bromación no puede ser explicado como una sustitución electrofílica (Esquema 14) ^[39]. En este caso el comportamiento de las benzonaftridinas es similar al de las quinolinas e isoquinolinas donde la sustitución se hace en las posiciones 5 y 8 del anillo bencénico. Cuando la bromación se hace utilizando un medio poco ácido, la sustitución ocurre en el anillo de la piridina en la posición β con respecto al átomo de nitrógeno, lo que significa que esta sustitución ocurre mucho más rápido que en el anillo bencénico. El mecanismo propuesto para la bromación de estos compuestos es el de una reacción de adición-eliminación ^[40].



Esquema 14. Bromación del anillo piridínico de las benzo[b][1,8]naftiridinas.

La sustitución nucleofílica de hidrógeno (SN_H) es ampliamente utilizada en la síntesis de heterociclos y para la introducción de varios sustituyentes en el sistema heterociclo

deficiente de electrones π . Las reacciones de (SN_H) han sido bien estudiadas para los derivados de benzo[*b*][1,6]naftiridinas en las que la posición 10 esta deficiente de electrones ^[39, 41,42].

2.2.3 Actividad Biológica de las benzonaftiridinas

El rápido crecimiento del cáncer entre la población mundial ha promovido una intensa búsqueda química de nuevas estructuras que puedan ser usadas en el diseño de nuevas drogas antitumorales. En ese contexto, algunos sistemas conteniendo heterociclos como piridopirimidinas, quinolinas y naftiridinas, han sido objeto de gran número de investigaciones en la búsqueda de la síntesis y el diseño de nuevos agentes con actividad biológica que muestren una considerable actividad anticancerígena. Las quinolinas y naftiridinas han sido estudiadas durante mucho tiempo, como una importante clase de compuestos heterocíclicos y aun continúa atrayendo la atención debido a su amplio rango de actividad medicinal ^[1-6,12].

Estudios realizados durante los últimos 15 años han mostrado que moléculas con un núcleo de benzonaftiridinas substituidas puede conducir a productos con una mejorada actividad biológica, la cual está ausente o poco manifiesta en la molécula inicial. Una serie de benzonaftiridinas (azaacridinas) análogas a la droga *N*-[2-(dimetilamino)etil]acridin-4-carboxamida (DACA) se han informado con una importante actividad antitumoral; estos compuestos muestran una afinidad de enlace con DNA similar a la encontrada para la DACA que es utilizada para el tratamiento de la leucemia ^[12,43-44].

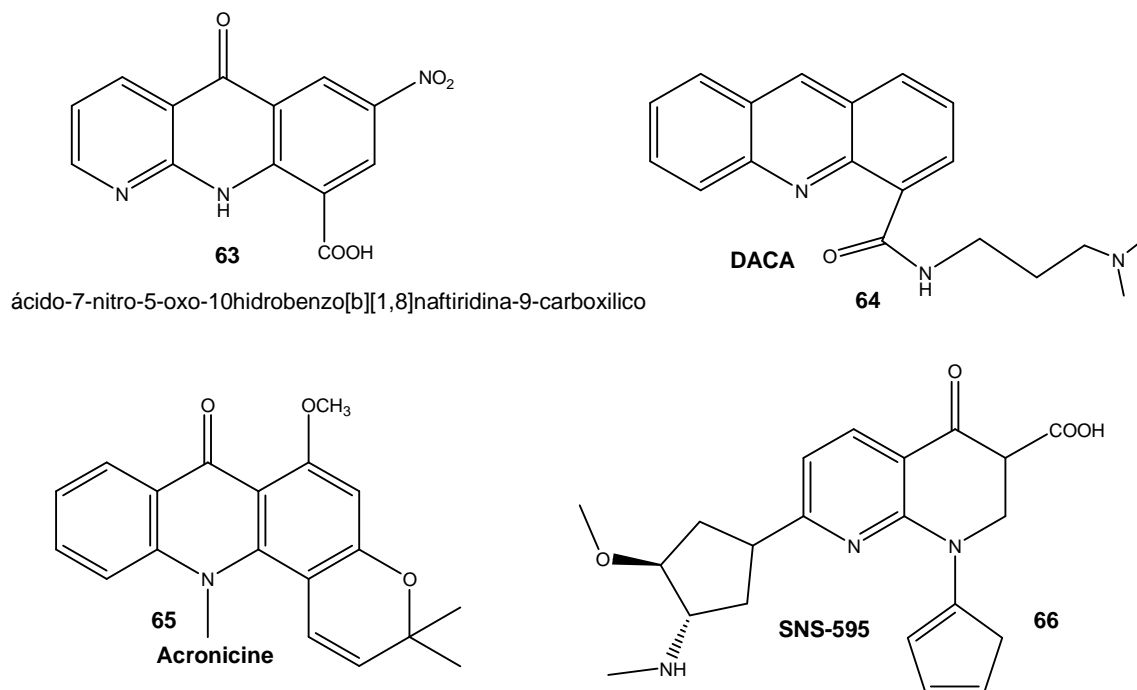


Figura 3. Compuestos anticancerígenos.

La modificación en la estructura de compuestos heterociclos conduce a la síntesis de nuevos compuestos que son activos como agentes antibacteriales, un ejemplo de éstos se muestra a continuación ^[1,8] (Figura 4).

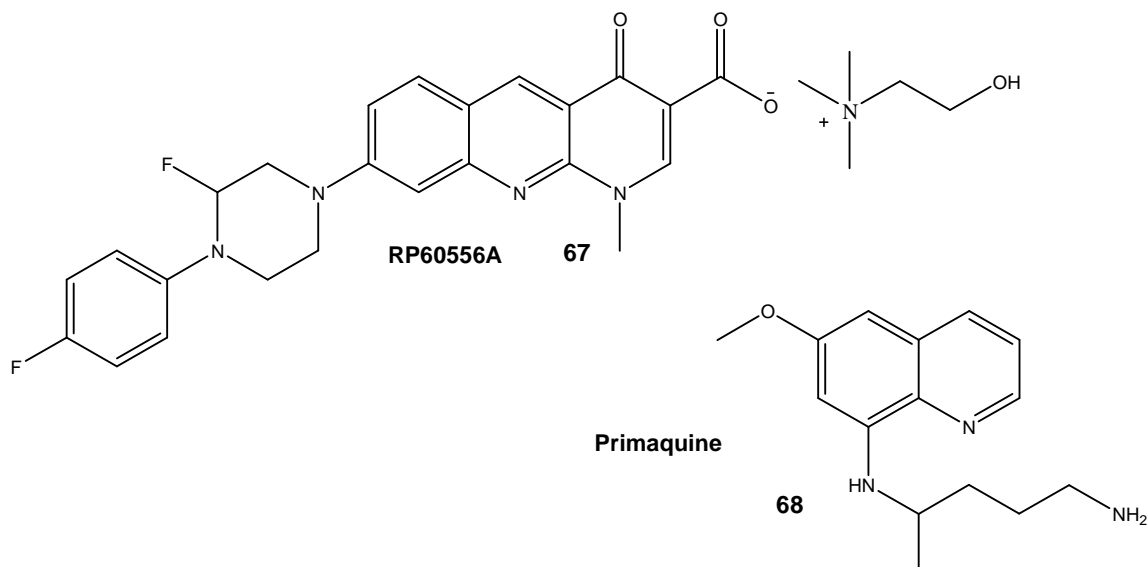
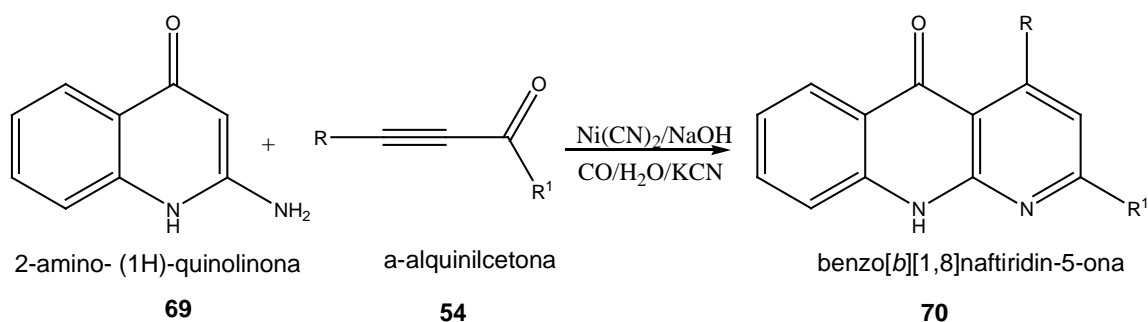


Figura 4. Agentes antimaláricos.

Dado que la mayoría de los métodos de síntesis de benzonaftiridinas se llevan a cabo en condiciones drásticas de reacción (varios pasos, altas temperaturas, tiempos largos), en este trabajo de investigación se continúa con la exploración de nuevos compuestos benzo[*b*]naftiridínicos utilizando un sistema catalítico de Ni(0) en medio acuoso, que como ya se mencionó produce reacciones muy rápidas que ocurren en una sola etapa y a temperatura ambiente (Esquema 15).



Esquema 15. Síntesis catalítica de benzo[*b*][1,8]naftiridin-5-onas.

3. OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

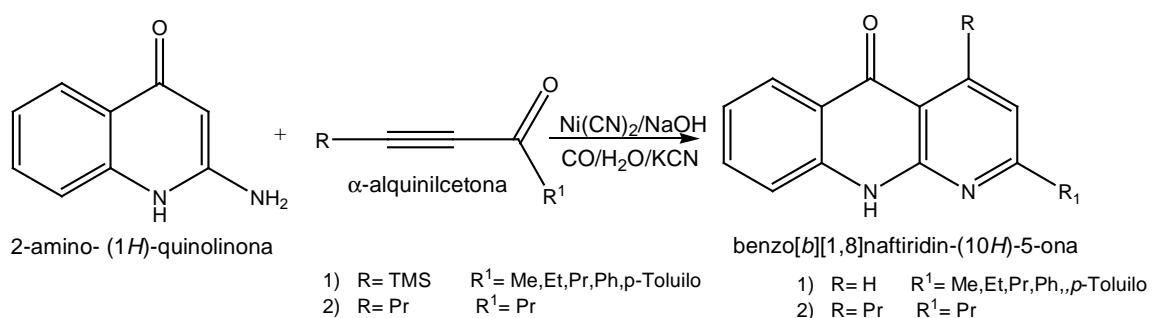
Debido a que la mayoría de los métodos de síntesis de derivados de benzonaftiridinas involucran el uso de disolventes orgánicos, muchos pasos de reacción, bajos rendimientos, condiciones drásticas (altas temperaturas y largos tiempos de reacción) y al interés por la actividad biológica y farmacéutica que presentan estos compuestos, en este trabajo de investigación se sintetizaron nuevos derivados de benzo[*b*][1,8]naftiridinas, utilizando un sistema catalítico de níquel(0) en medio acuoso en un solo paso de reacción, en búsqueda de nuevos sistemas cuyas propiedades químicas y estructurales puedan tener potencial aplicación en la industria farmacéutica.

3.1 Objetivos Específicos

- 3.1.1 Realizar la síntesis y caracterización de derivados de benzo[*b*][1,8]naftiridin-5-onas 2-alkil sustituidas mediante una condensación de silil- α -alquilcetonas alifáticas con 2-amino-4(1*H*)quinolinona
- 3.1.2 Efectuar la síntesis y caracterización de derivados de benzo[*b*][1,8]naftiridin-5-onas 2-aryl sustituidas mediante una condensación de silil- α -alquilcetonas aromáticas con 2-amino-4(1*H*)quinolinona.
- 3.1.3 Realizar la síntesis y caracterización de derivados de benzo[*b*][1,8]naftiridin-5-onas 2,4-dialquil sustituidas mediante una condensación de α -alquilcetonas con 2-amino-4(1*H*)-quinolinona.

HIPÓTESIS

Dado que las 2,4-dioxopirido[2,3-d]pirimidinas sustituidas con grupos ferrocenilo experimentan una reacción de heterociclización en presencia de un sistema catalítico acuoso a base de níquel(0), es posible inferir que en la reacción entre la 2-amino-(1*H*)-quinolinona y las α -alquiniilcetonas se lleve a cabo la mencionada ciclización hacia la formación de benzo[*b*][1,8]naftiridin-(10*H*)-5-onas.



4. PARTE EXPERIMENTAL

Los reactivos y disolventes utilizados en esta investigación son de disponibilidad comercial y se usaron sin previa purificación. El progreso de las reacciones fue llevado a cabo empleando cromatografía de capa fina usando placas Alugram 60/254 de gel de sílice. El revelado de las placas se llevó a cabo mediante exposición de luz UV con una lámpara de UV spectroline Cx-20 a dos longitudes de onda (254 y 365 nm) y utilizando como revelador una solución de Vainillina. Para la purificación de los productos se empleó principalmente cromatografía en columna usando gel de sílice de Merck TLC grade 7749.

Los puntos de fusión se obtuvieron por técnica capilar en un equipo MEL-TEMP II y no se realizaron las correcciones de los mismos. La espectroscopía de resonancia magnética nuclear ^1H y ^{13}C fue realizada principalmente en un equipo Varian Unity a 300 MHz y 75 MHz usando respectivamente $\text{DMSO}-d_6$ o CDCl_3 dependiendo de la solubilidad del compuesto. Los desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm y relativos a la señal del tetrametilsilano (TMS).

Los espectros de masas (EM) se realizaron en un espectrómetro JEOL JMS-AX505 HA a 70 eV por el método de impacto electrónico (IE) ya que los compuestos presentaron pesos moleculares menores a 600. Los espectros de absorción en el infrarrojo (IR) se realizaron en un equipo Nicolet FTIR- MAGNA 750 usando pastillas de KBr.

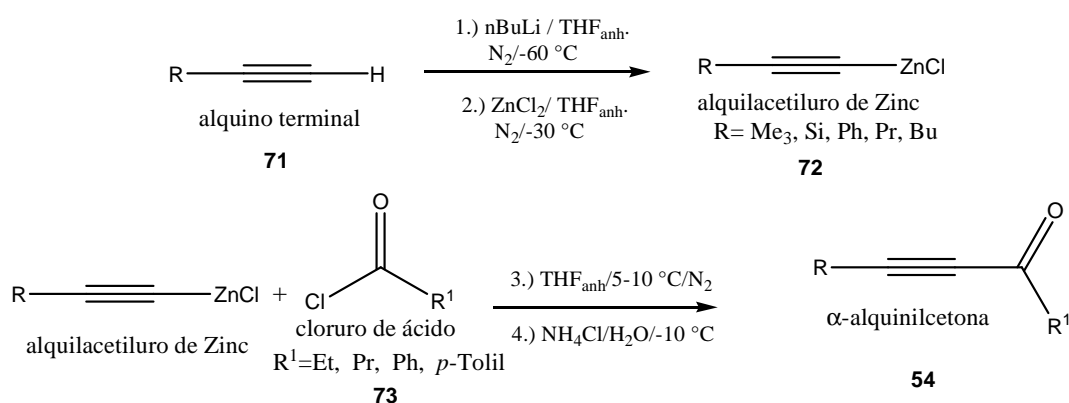
Los datos de difracción de Rayos-X de cristal único fueron medidos en un difractómetro de rayos X Bruker SMART APEX CCD a 298K, usando radiación monocromática de Molibdeno Ka ($k=0.71073\text{Å}$).

4.1. Metodología general

4.1.1 Síntesis de α -alquinielcetonas

Las α -alquinielcetonas fueron sintetizadas utilizando las mismas condiciones de reacción establecidas previamente en nuestro laboratorio conforme a lo reportado por el método de Brown^[45-46].

El esquema general para la reacción es el siguiente.



Esquema 16. Síntesis de α -alquinielcetonas, por acoplamiento carbono-carbono

Procedimiento general

La reacción de las α -alquinielcetonas se realizó en un matraz de una boca con entrada lateral. A una solución de 0.1 mol de alquino en 80 mL de THF a $-60\text{ }^\circ\text{C}$ en atmósfera de N_2 , se adicionó lentamente 0.1 mol de n-BuLi en hexano. La mezcla de reacción se deja en agitación constante hasta alcanzar la temperatura de $-30\text{ }^\circ\text{C}$ y a continuación se agregó 0.1 mol de ZnCl_2 previamente disuelto en 40mL de THF bajo atmósfera de N_2 manteniendo la temperatura entre $0-10\text{ }^\circ\text{C}$. Pasados 15 minutos se agregó lentamente 0.1 mol del cloruro de acilo, se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante 1.5 h, al término de este tiempo la reacción se enfrió a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ y se adicionó finalmente una solución de 20 g de NH_4Cl en 200 mL de agua. Se separó la fase orgánica de la acuosa y se extrae varias veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se concentró en un rotavapor y se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo:

hexano 10:90. A continuación se muestra una relación de las α -alquinielcetonas obtenidas (Tabla 2).

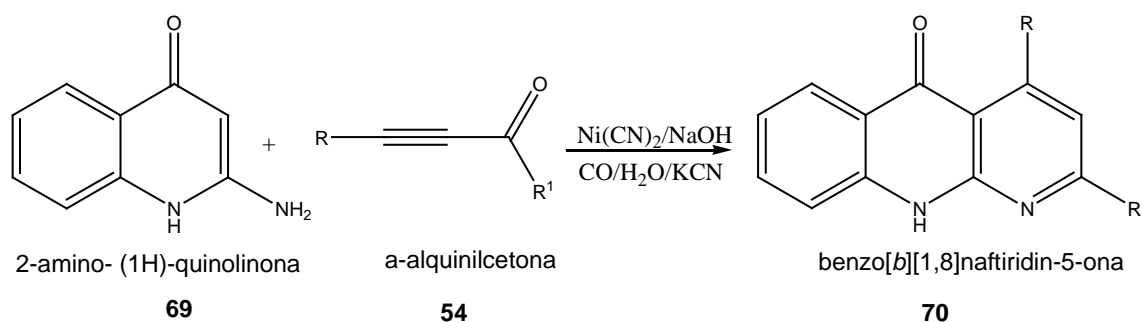
Tabla 2. α -alquinielcetonas utilizadas en la síntesis de benzo[b][1,8]naftiridin-5-onas

	R	R1	Nombres	Rendimiento
74	Me ₃ Si-	-Me*	4-trimetilsilil-3-butin-2-ona	—
75	Me ₃ Si-	-Et	5-trimetilsilil-4-butin-3-ona	70%
76	Me ₃ Si-	-Pr	6-trimetilsilil-5-butin-4-ona	80%
77	Me ₃ Si-	-Ph	1-fenil-3-trimetilsilil-2-etin-1-ona	45%
78	Me ₃ Si-	- <i>p</i> -toluilo	1- <i>p</i> -toluilo-3-trimetilsilil-2-etin-1-ona	55%
79	Pr-	-Pr	6-propil-5-hexin-4-ona	90%
80	Bu-	-Pr	6-butil-5-hexin-4-ona	88%
81	Ph-	-Pr	6-fenil-5-hexin-4-ona	80%
82	H-	-Me*	3-butin-2-ona	—

*. α -alquinielcetonas comerciales

4.1.2 Síntesis de benzo [b][1,8]naftiridin-(10H)-5-onas

La reacción de α -alquinielcetonas con 2-amino-4(1H)-quinolinona para obtener la correspondiente benzo[b][1,8]naftiridin-5-ona se lleva a cabo en medio acuoso conforme a lo reportado por nuestro grupo de investigación (Esquema 17) [36].

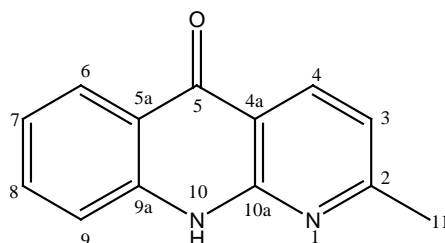


Esquema 17. Reacción general para la síntesis de benzo[b] [1,8]naftiridin-(10H)-5-onas (**83-88**).

Procedimiento general

En un matraz bola de 50 mL se colocaron 10 mL de una solución 2 N de NaOH, se desgasificó y se saturó con un burbujeo lento de monóxido de carbono (CO) a temperatura ambiente durante 30 min. A este sistema se adicionó 0.4 mmol de $\text{Ni}(\text{CN})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ y se continuó con atmósfera de CO durante 20 h dando como resultado una solución de color amarillo claro. Se agregó 2.5 mmol de KCN obteniendo una solución de color anaranjado y se mantuvo en agitación durante 30 min adicionales. Al sistema catalítico así preparado se adiciono 1 mmol de 2-amino-4(1*H*)quinolinona, seguido de una adición gota a gota de 2 mmol de α -alquinilcetona. El progreso de la reacción es seguida por TLC y una vez terminada el producto se extrajo con éter etílico, se separó la fase orgánica, se secó con Na_2SO_4 y se concentró en el rotavapor. La purificación se realizó por columna cromatográfica y placa preparativa empleando una mezcla de acetato de etilo:hexano en una relación 1:1. Para la recrystalización se usaron mezclas de metanol:pentano o metanol:eter.

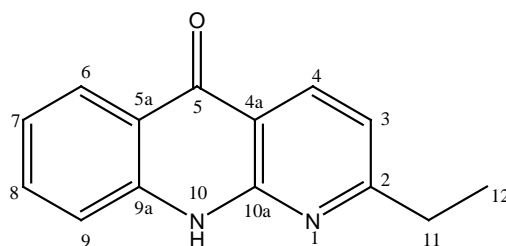
2-metilbenzo[*b*][1,8]naftiridin-(10*H*)-5-ona (83)



Sólido amarillo (28 %); **Fórmula Molecular:** $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$; **m.p:** 278-281 °C (descomposición); **IR(KBr) / cm^{-1} :** 3208 (ν N-H st), 3137 (ν C-H aromático), 2998 (ν^{as} CH_3), 2923 (ν^{s} CH_3), 1606 (ν C-O), 1437 (ν C-N), 1268 (ν C-N aromático); **MS** m/z 210 (100 %)[M]⁺, 182 (10 %)[M-CO]⁺; **RMN ^1H** (DMSO- d_6 , δ ppm) 2.48 (s, 3H, H₁₁), 7.17 (d, J_{HH} = 8.10 Hz, 1H, H₃), 7.24 (td, J_{HH} = 7.08 Hz, 1H, H₇), 7.59 (d, J_{HH} = 8.19 Hz, 1H, H₉), 7.7 (td J = 6.96Hz, 1H, H₈), 8.16 (dd, J_{HH} = 8.04 Hz 1H, H₆), 8.4 (d, J_{HH} = 8.07 Hz, 1H, H₄), 12.18 (s, 1H, N-H); **RMN ^{13}C { ^1H }** (DMSO- d_6 , δ ppm) 24.57 (C₁₁), 113.0 (C_{5a}), 117.6 (C₃), 117.9 (C₉),

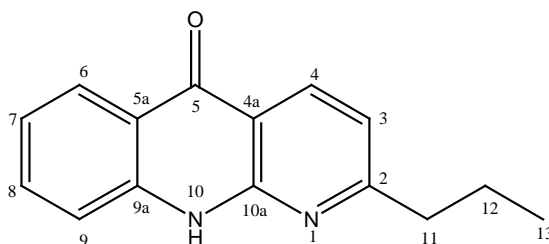
120.9 (C_{4a}), 121.6 (C₇), 125.8 (C₆), 133.7 (C₈), 135.7 (C₄), 140.8 (C_{9a}), 150.6 (C_{10a}), 164.2 (C₂), 177.1 (C₅).

2-etilbenzo[b][1,8]naftiridin-(10H)-5-ona (84)



Sólido amarillo (33 %); **Fórmula Molecular:** C₁₄H₁₂N₂O; **m.p :** 232-235 °C; **IR(KBr) /cm⁻¹:** 3209 (ν N-H st), 3135 (ν C-H aromático), 2936 (ν^{as} CH₃), 2866 (ν^s CH₃), 1620 (ν C-O), 1438 (ν C-N), 1276 (ν C-N aromático); **MS** m/z 224 (100 %)[M]⁺; **RMN ¹H** (DMSO-d₆, δ ppm) 1.3 (t, J_{HH} = 7.56 Hz ,3H, H₁₂), 2.88 (c, J_{HH} = 7.53 Hz 2H, H₁₁) 7.22 (d, J_{HH} = 8.10 Hz, 1H, H₃), 7.26 (td, J_{HH} = 6.87 Hz, 1H, H₇), 7.63 (d, J_{HH} = 7.83 Hz, 1H, H₉), 7,7 (td J= 6.87Hz, 1H, H₈), 8.18 (dd, J_{HH} = 8.1 Hz 1H, H₆), 8.47 (d, J_{HH} = 8.1 Hz, 1H, H₄), 12.22 (s, 1H, N-H); **RMN ¹³C {¹H}** (DMSO-d₆, δ ppm) 13.8 (C₁₂), 39.5 (C₁₁), 113.9 (C_{5a}), 117.5 (C₃), 118.3 (C₉), 121.4 (C_{4a}), 122.2 (C₇), 126.4 (C₆), 134.4 (C₈), 136.5 (C₄), 141.4 (C_{9a}), 151.2 (C_{10a}), 169.4 (C₂), 177.7 (C₅).

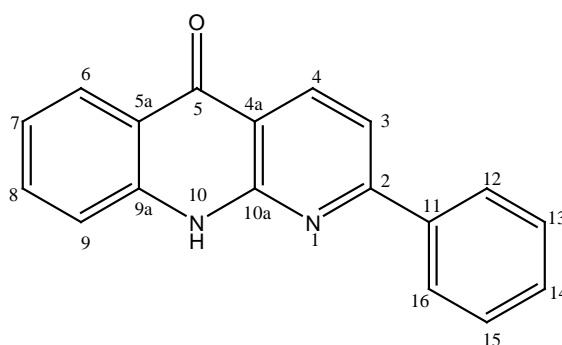
2-propilbenzo[b][1,8]naftiridin-(10H)-5-ona (85)



Sólido amarillo (34 %); **Fórmula Molecular:** C₁₄H₁₀N₂O; **m.p:** 213-216 °C (descomposición); **IR(KBr) /cm⁻¹:** 3212 (ν N-H st), 3131 (ν C-H aromático), 2959 (ν^{as} CH₃), 2930 (ν^s CH₃), 1607 (ν C-O), 1432 (ν C-N), 1260 (ν C-N aromático); **MS** m/z 238

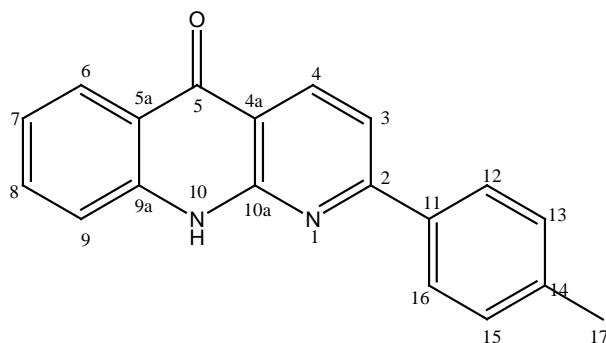
(58 %) $[M]^+$, 223 (58 %) $[M-CH_3]^+$, 210 (100 %) $[M-C_2H_4]^+$; **RMN 1H** (DMSO- d_6 , δ ppm) 0.9 (t, $J_{HH} = 7.20$ Hz, 3H, H_{13}), 1.7 (m, 2H, H_{12}), 2.8 (t, $J_{HH} = 7.8$ Hz, 2H, H_{11}), 7.18 (d, $J_{HH} = 8.10$ Hz, 1H, H_3), 7.24 (td, $J_{HH} = 6.9$ Hz, 1H, H_7), 7.61 (dd, $J_{HH} = 9.3$ Hz, 1H, H_9), 7,7 (td, $J = 6.9$ Hz, 1H, H_8), 8.17 (dd, $J_{HH} = 8.1$ Hz 1H, H_6), 8.4 (d, $J_{HH} = 8.1$ Hz, 1H, H_4), 12.17 (s, 1H, N-H); **RMN ^{13}C { 1H }** (DMSO- d_6 , δ ppm) 13.7 (C_{13}), 22.0 (C_{12}), 39.8 (C_{11}), 113.3 (C_{5a}), 117.4 (C_3), 117.6 (C_9), 120.8 (C_{4a}), 121.6 (C_7), 125.8 (C_6), 133.7 (C_8), 135.7 (C_4), 140.8 (C_{9a}), 150.6 (C_{10a}), 167.6 (C_2), 177.13 (C_5).

2-fenilbenzo[*b*][1,8]naftiridin-(10*H*)-5-ona (86)



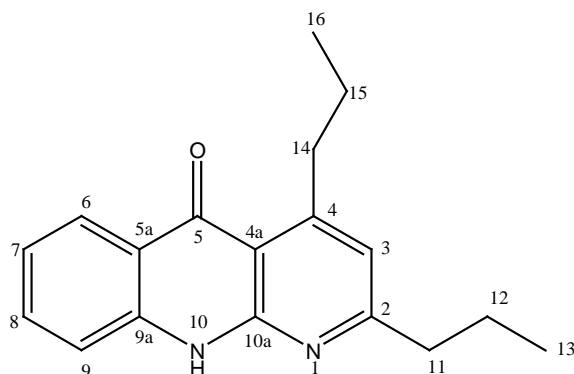
Sólido amarillo (30 %); **Formula Molecular:** $C_{18}H_{12}N_2O$; **m.p:** 285-288 °C (descomposición); **IR(KBr) / cm^{-1} :** 3244 (ν N-H st), 3149 (ν C-H aromático), 1596 (ν C-O), 1430 (ν C-N), 1385 (ν C-N aromático); **MS** m/z 272 (100 %) $[M]^+$; **RMN 1H** (DMSO- d_6 , δ ppm) 7.26 (td, $J_{HH} = 6.9$ Hz, 1H, H_7), 7.5-7-6 (m, 3H, H_{13} , H_{14} , H_{15}), 7.67 (dd, $J_{HH} = 8.4$ Hz, 1H, H_9), 7,72 (td, $J = 6.9$ Hz, 1H, H_8), 7.87 (d, $J_{HH} = 8.4$ Hz, 1H, H_3), 8.19-7.24 (m, 1H, H_6 , H_{12} , H_{16}), 8.6 (d, $J_{HH} = 8.4$ Hz, 1H, H_4), 12.25 (s, 1H, N-H); **RMN ^{13}C { 1H }** (DMSO- d_6 , δ ppm), 114.1 (C_{5a}), 114.7 (C_3), 117.7 (C_9), 121.0 (C_{4a}), 121.7 (C_7), 125.9 (C_6), 127.4 (C_{12} , C_{16}), 128.9 (C_{13} , C_{15}), 130.4 (C_{14}), 133.9 (C_8), 136.8 (C_4), 137.6 (C_{11}), 141.1 (C_{9a}), 150.8 (C_{10a}), 160.4 (C_2), 177.1 (C_5).

2-p-toluilbenzo[b][1,8]naftiridin-(10H)-5-ona. (87)



Sólido amarillo (35 %); **Fórmula Molecular:** C₁₉H₁₄N₂O; **m.p:** 338-341 °C (con descomposicion); **IR(KBr) /cm⁻¹:** 3244 (ν N-H st), 3140 (ν C-H aromático), 2916 (ν^s CH₃), 1603 (ν C-O), 1433 (ν C-N), 1282 (ν C-N aromático); **MS** m/z 286 (100 %) [M]⁺; **RMN ¹H** (DMSO-d₆, δ ppm) 2.38 (s, 3H, H₁₇), 7.26 (td, J_{HH} = 6.9 Hz, 1H, H₇) 7.35 (d, J_{HH} = 7.8 Hz, 2H, H₁₃, H₁₅), 7.67 (d, J_{HH} = 7.5 Hz, 1H, H₉), 7.72 (td, J = 6.9Hz, 1H, H₈), 7.8 (d, J_{HH} = 8.4 Hz, 1H, H₃), 8.12 (d, J_{HH} = 8.1 Hz 2H, H₁₂, H₁₆), 8.19 (dd, J_{HH} = 8.1 Hz, 1H, H₆), 8.58 (d, J_{HH} = 8.4 Hz, 1H, H₄), 12.08 (s, 1H, N-H); **RMN ¹³C {¹H}** (DMSO-d₆, δ ppm) 20.8 (C₁₇), 113.8 (C_{5a}), 114.3 (C₃), 117.7 (C₉), 121.0 (C_{4a}), 121.6 (C₇), 125.8 (C₆), 127.3 (C₁₂, C₁₆), 129.5 (C₁₃, C₁₅), 133.8 (C₈), 134.8 (C₁₄) 136.6 (C₄), 140.2 (C₁₁), 141.2 (C_{9a}), 150.8 (C_{10a}), 160.3 (C₂), 177.0 (C₅).

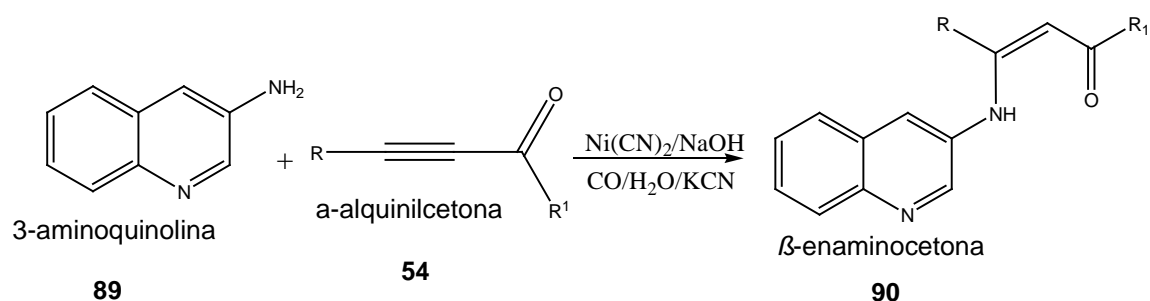
2,4-dipropilbenzo[b][1,8]naftiridin-(10H)-5-ona. (88)



Sólido amarillo (15 %); **Fórmula Molecular:** $C_{18}H_{20}N_2O$; **m.p :** 201-203 °C; **IR(KBr) /cm⁻¹:** 3269 (ν N-H st), 3059 (ν C–H aromático), 2961 (ν^s CH₃), 2929 (ν^s CH₃), 1607 (ν C-O), 1460 (ν C-N), 1286 (ν C-N aromático); **MS** m/z 280 (50 %) [M]⁺, 265 (100 %) [M-CH₃]⁺; **RMN ¹H** (CDCl₃, δ ppm) 1.00 (t, $J_{HH} = 7.26$ Hz 3H, H₁₃), 1.07 (t, $J_{HH} = 7.29$ Hz, 3H, H₁₆), 1.6-1.8 (m, 4H, H₁₂₋₁₅), 2.7 (t, $J_{HH} = 7.8$ Hz, 2H, H₁₄), 3.3 (t, $J = 7.02$ Hz, 1H, H₁₁), 6.48 (s, 1H, H₃), 7.22-7.28 (m, 2H, H₇₋₉), 7.6 (td, $J = 6.87$ Hz, 1H, H₈) 8.36 (d, $J_{HH} = 7.98$ Hz, 1H, H₆) 8.62 (s, 1H, N-H); **RMN ¹³C {¹H}** (CDCl₃, δ ppm) 13.9 (C₁₆), 14.3 (C₁₃), 22.6 (C₁₅) 23.8 (C₁₂), 37.2 (C₁₄), 40.4 (C₁₁), 112.7 (C_{10a}), 115.9 (C₉), 119.9 (C₃), 121.99 (C₇), 122.9 (C_{5a}), 127.3 (C₈), 133.5 (C₆), 139.0 (C_{9a}), 151.9 (C₂), 157.5 (C₄), 166.5 (C_{4a}), 179.8 (C₅).

4.1.3. Síntesis de benzo [b][1,5]naftiridinas

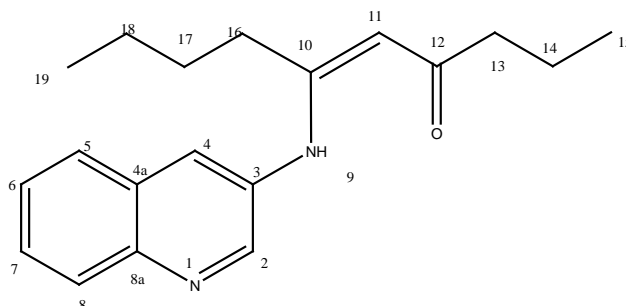
Para intentar la síntesis de las benzo [b][1,5]naftiridinas, se utilizó el mismo catalizador , las mismas condiciones de reacción y solo se varió el sustrato quinolínico que fue la 3-aminoquinolina y se efectuó la reacción con las α -alquinilcetona antes mencionadas (Esquema 18).



Esquema 18. Síntesis de β -enaminocetonas.

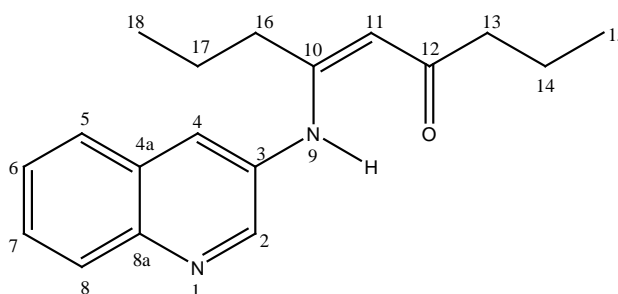
Utilizando este sustrato no se obtuvo el producto deseado pero se logró identificar el producto mayoritario de reacción como las β -enaminocetonas indicadas

(Z)-6(3-aminoquinolin)deca-5-en-4-ona (91)



Sólido rojo (10 %); **Formula Molecular:** $C_{19}H_{24}N_2O$; **m.p:** 47-50°C. **IR (KBr) / cm^{-1} :** 3432 (ν N-H st), 3049 (ν C-H aromático), 2957 (ν^s CH_3), 2928 (ν^{as} CH_3), 1606 (ν C-O, ν C=N), 1366 (ν C-N aromático); **MS** m/z 296 (40 %) $[M]^+$, 253(100 %) $[M-C_3H_7]^+$ 225 (30 %) $[M-C_5H_{12}]^+$; **RMN 1H** ($CDCl_3$, δ ppm) 0.8 (t, $J_{HH} = 7.20$ Hz, 3H, H_{19}), 0.9 (t, $J_{HH} = 7.50$ Hz 3H, H_{15}), 1.2 (m, 2H, H_{18}), 1.4 (m, 2H, H_{17}), 1.4 (m, 2H, H_{14}), 2.3 (t, $J_{HH} = 7.80$ Hz 4H, H_{13-16}), 5.33 (s, 1H, H_{11}), 7.58 (td, $J_{HH} = 7.2$ Hz, 1H, H_6), 7.65 (td, $J_{HH} = 6.9$ Hz, 1H, H_7), 7,7 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1H, H_5), 7.8 (sd, 1H, H_4), 8.1 (d, $J_{HH} = 8.7$ Hz, 1H, H_8), 8.7 (s, 1H, H_2), 12.77 (s, 1H, N-H); **RMN ^{13}C { 1H }** ($CDCl_3$, δ ppm), 13.6 (C_{15}), 14.0 (C_{19}), 19.2 (C_{14}) 22.26 (C_{18}), 30.1 (C_{17}), 31.7 (C_{16}), 44.5 (C_{13}), 97.4 (C_{11}), 127.3 (C_5), 127.4 (C_7), 127.8 (C_{4a}), 128.7 (C_6), 128.9 (C_8), 129.2 (C_4), 132.6 (C_3), 145.7(C_{8a}), 148.4 (C_2), 163.9 (C_{10}), 200.6 (C_{12}).

(Z)-6-3-aminoquinolin)non-5-en-4-ona (92)



Sólido rojo (10 %); **Fórmula Molecular:** $C_{18}H_{22}N_2O$; **m.p:** 47-50 °C.; **IR (KBr) /cm⁻¹:** 3317 (ν N-H st), 3060 (ν C-H aromático), 2962 (ν^s CH₃), 2932(ν^{as} CH₃),1606 (ν C-O, ν C=N), 1350 (ν C-N aromático); **MS** m/z 282 (5 %)[M]⁺, 239 (100 %)[M-C₃H₇]⁺; **RMN ¹H** (CDCl₃ δ ppm) 0.86 (t, J_{HH} = 7.20 Hz ,3H, H₁₈), 0.9 (t, J_{HH} = 7.20 Hz 3H, H₁₅), 1.4 (m, 2H, H₁₇), 1.6 (m, 2H, H₁₄), 2.33 (m, 4H, H₁₃, H₁₆), 5.33 (s, 1H, H₁₁), 7.54 (td, J_{HH} = 6.9 Hz, 1H, H₆), 7.66 (td, J_{HH} = 6.6Hz, 1H, H₇), 7.7 (dd, J = 8.1 Hz, 1H, H₅), 7.8 (s, 1H, H₄), 8.08 (d, J_{HH} = 8.1 Hz, 1H, H₈), 8.7 (s, 1H, H₂), 12.75 (s, 1H, N-H); **RMN ¹³C {¹H}** (CDCl₃, δ ppm), 13.7 (C₁₅), 14.1 (C₁₈), 19.3 (C₁₄), 21.4 (C₁₇), 34.0 (C₁₆), 44.6 (C₁₃), 97.5 (C₁₁), 127.4 (C₅₋₇), 127.9 (C_{4a}), 128.8 (C₆), 129.0 (C₈), 129.3 (C₄), 132.6 (C₃), 145.7 (C_{8a}), 148.4 (C₂), 163.6 (C₁₀), 200.4 (C₁₂).

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las reacciones de ciclización para la obtención de compuestos heterocíclicos, generalmente se llevan a cabo utilizando como medio de reacción grandes cantidades de disolventes orgánicos y como catalizadores se utilizan ácidos y bases fuertes, además de altas temperaturas de reacción. En este trabajo la utilización del catalizador de níquel(0) en medio acuoso presenta algunas ventajas, como la disminución en el número de pasos en la reacción, la disminución en el uso de disolventes orgánicos y material en general, lo que puede representar un beneficio al medio ambiente por la disminución de sustancias químicas de desecho.

5.1 Métodos de síntesis

5.1.1 Síntesis de benzo[b][1,8]naftiridin (10H)-5-onas 2-aryl y 2-alkil sustituidas

La carga del precursor catalítico $\text{Ni}(\text{CN})_2$ es del 20 % mol, considerando que esta cantidad es alta es necesario mencionar que el porcentaje real de la especie catalíticamente activa que se forma $[\text{Ni}(\text{CN})_4]^{4-}$ no es conocida.

Con la finalidad de encontrar las mejores condiciones de reacción para la síntesis de las benzo[b][1,8]naftiridin-5-onas se realizaron algunas variaciones en la relación molar, temperatura y orden de adición de los sustratos (Tabla 3).

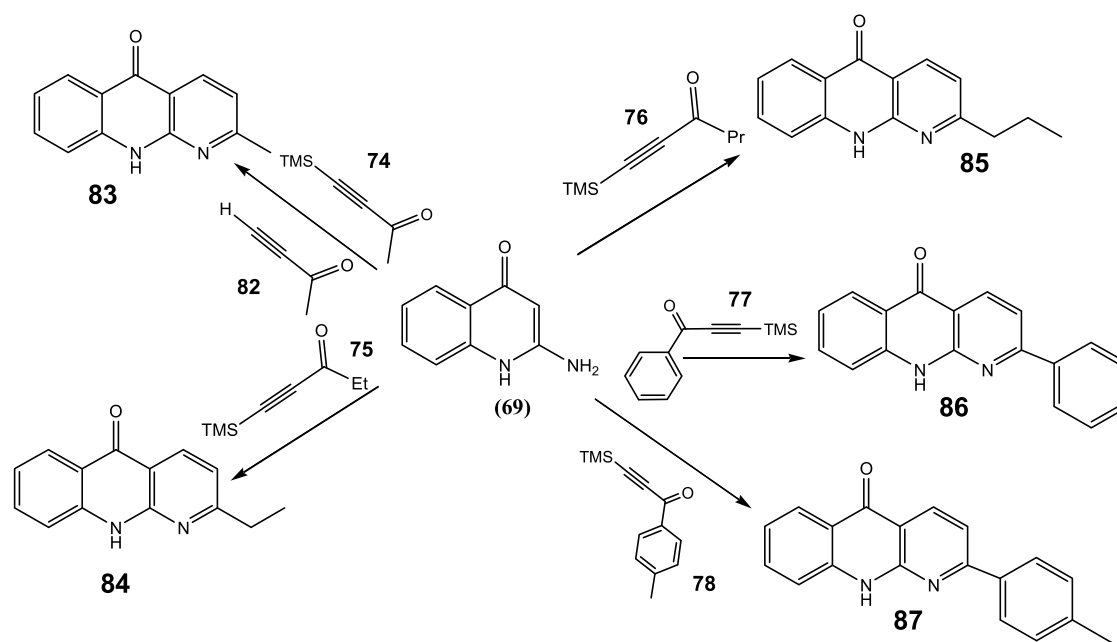
Tabla 3. Condiciones de reacción para la obtención de 2-metilbenzo[b][1,8]naftiridin-5-ona

Relación estequiométrica		Temperatura de reacción	Rendimiento
Quinolina	α -alquinilcetona		
1 mmol	1 mmol	T_{amb}	< 10 %
1 mmol	1 mmol	0, 50 y 70 °C	<10 %
1 mmol	2 mmol	T_{amb}	<15 %
1 mmol	2 mmol	0, 50 y 70 °C	<10 %

Como se observa en la Tabla 3 el factor que más influye en el rendimiento del producto final es la relación molar, sin embargo los rendimientos obtenidos al hacer estas modificaciones siguen siendo bajos. Al variar la temperatura se observa que no hay una relación importante con el aumento o disminución del rendimiento y por lo tanto las

reacciones fueron realizadas a temperatura ambiente. Debido a que la reacción se lleva a cabo en un periodo de tiempo muy corto (5 min) y en el seguimiento por placa (TLC) solo se observó la aminoquinolina, se planteó hacer la adición de la α -alquínilcetona gota a gota para asegurar que esta reacción completarse. De esta manera se logró aumentar un poco la cantidad de benzo[*b*][1,8]naftiridin-5-ona con rendimientos superiores al 25 %.

Por lo tanto la síntesis de las benzo[*b*][1,8]naftiridin-5-onas se llevaron a cabo en medio acuoso utilizando un catalizador de Ni(0) previamente reportado por nuestro grupo de investigación^[11], donde la especie catalítica activa es el tetracianoniquelato $[\text{Ni}(\text{CN})_4]^{4-}$ a temperatura ambiente y presión atmosférica, utilizando una relación molar 1:2 quinolina / α -alquínilcetona y una adición gota a gota de la α -alquínilcetona con un tiempo total de reacción de 10 min. Estas condiciones son bastante suaves, lo que implica un menor gasto en cuanto a costos de energía, disolventes orgánicos y tiempo. Esta reacción es rápida en comparación a otras reacciones similares donde los tiempos y pasos de reacción son más largos. Con las condiciones descritas anteriormente y siguiendo la reacción general (Esquema17) se sintetizaron los siguientes compuestos:



Esquema 19. Compuestos sintetizados a partir de 2-amino-4(1H)quinolinona con silil- α -alquínilcetonas.

Para comprobar la necesidad del catalizador se realizó un blanco de las reacciones en ausencia de mismo utilizando las mismas condiciones de reacción. Como se esperaba el tiempo de reacción fue mayor y los rendimientos mucho menores, resultados que

confirman la actividad del catalizador en medio acuoso para la síntesis de benzo[*b*][1,8]naftiridin-5-onas, la comparación de los resultados antes mencionados se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4. Rendimientos obtenidos con y sin catalizador

Compuesto	Rendimiento con catalizador (10 min Rxn)	Rendimiento sin catalizador (4 h Rxn)
83	28%	0%
84	33%	5%
85	34%	5%
86	30%	0%
87	35%	5%

Una explicación para los bajos porcentajes de rendimiento podría ser que debido a que el medio de reacción contiene un nucleófilo muy fuerte (^-OH), este puede causar la descomposición de la silil- α -alquilcetona evitando así que esta reacción ocurra completamente.

Cuando la reacción con los compuestos **83** y **86** se hace sin catalizador no fue posible su cuantificación pero si se pudo identificar cualitativamente a los productos por medio de cromatografía de capa fina. Esto es posible ya que estos compuestos presentan intensa fluorescencia cuando se iluminan con luz UV a una longitud de onda de 356 nm.

5.1.1.1. Caracterización de los compuestos sintetizados

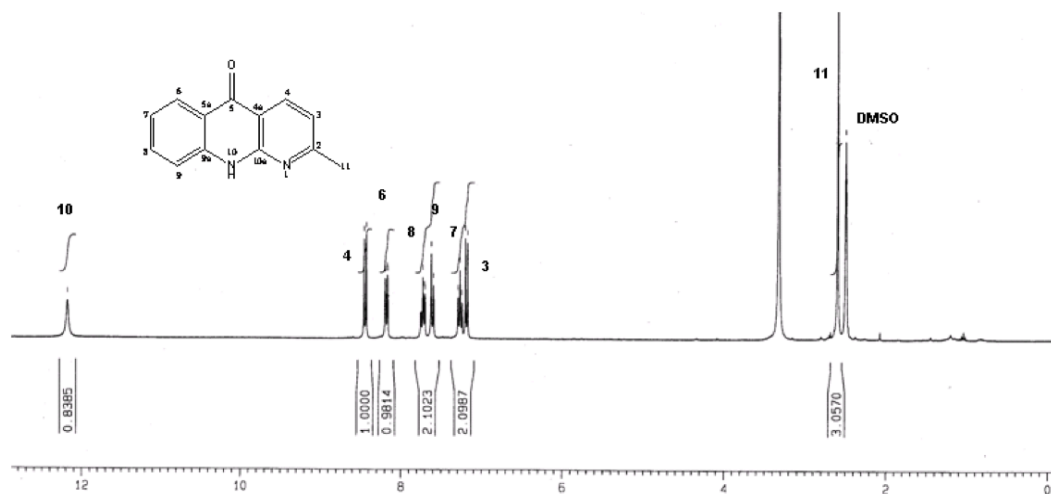
5.1.1.1.1. 2-metilbenzo[*b*][1,8]naftiridin-(10H)-5-ona (83)

El compuesto obtenido es un sólido amarillo con punto de fusión de 278-281 °C. En el espectro en el infrarrojo se observan las bandas características del compuesto esperado: en 3208 cm^{-1} se observa una banda de absorción ancha corroborando la presencia de un grupo amino (N-H), en 3137 cm^{-1} aparece una banda de baja intensidad correspondiente a las vibraciones C-H de los anillos aromáticos, en 2998 y 2923 cm^{-1} se observaron las bandas características de metilos alifáticos. La banda en 1606 cm^{-1} de intensidad fuerte corresponde al grupo carbonilo.

En espectrometría de masas por impacto electrónico se observa el ion molecular m/z 210 (100 %) y el correspondiente a la pérdida del grupo carbonilo m/z 182(10 %) (apéndice Espectro 20) [47].

En el espectro de RMN ^1H se observó una señal simple en 2.28 ppm que integra para 3 protones correspondiente a los protones metílicos H_{11} . También se observaron señales correspondientes a los protones aromáticos entre 7.17 y 8.45 ppm. En 7.17 y 8.42 ppm se encuentran dos señales dobles con una constante de acoplamiento de 8.1 Hz lo que sugiere un sistema AB donde los protones H_3 y H_4 acoplados magnéticamente están en relación *orto*. Por lo tanto, se infiere que estos protones están en el anillo piridínico y por lo tanto se comprueba la ciclización de la molécula. Estos acoplamientos fueron confirmados mediante el experimento bidimensional COSY (apéndice Espectro 18).

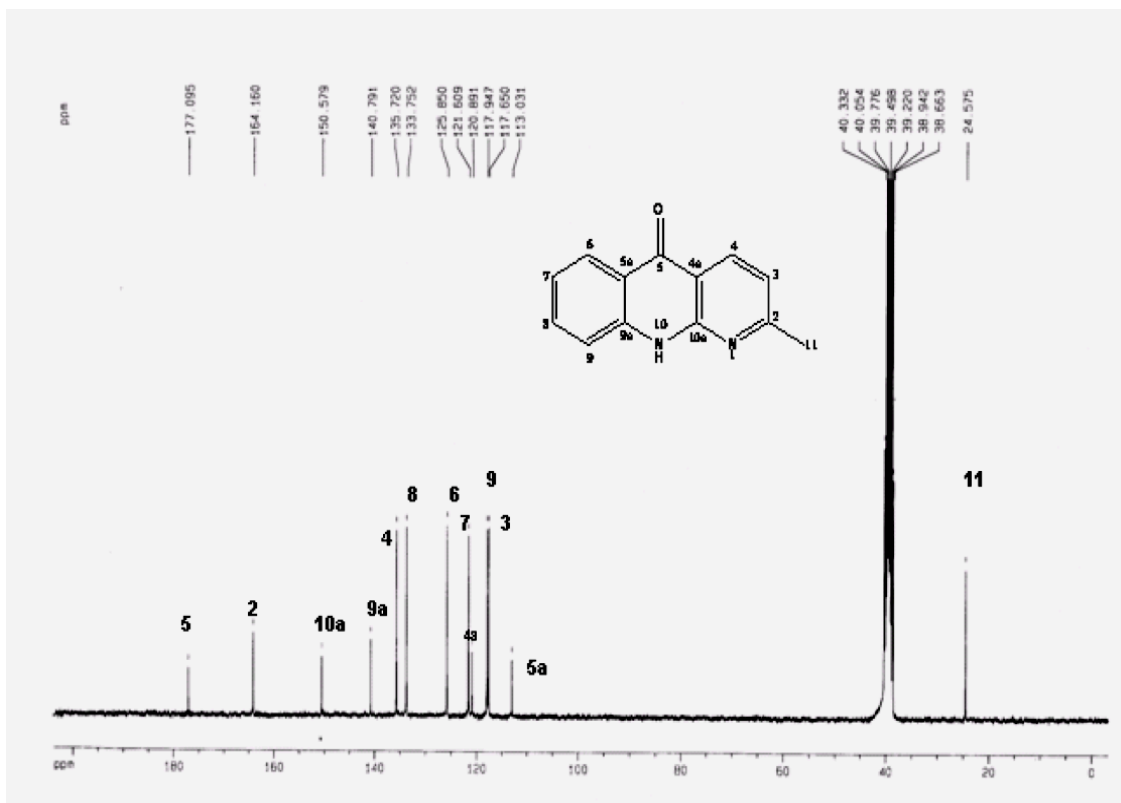
En 7.24 y 7.70 ppm se encuentran dos tripletes anchos con una constante de acoplamiento de $J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz correspondientes a los protones H_7 y H_8 respectivamente. En 12.18 ppm se observa la señal del protón N-H_{10} .



Espectro 1. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) del compuesto **83**.

En RMN ^{13}C { ^1H } se obtuvieron 13 señales correspondientes a los trece carbonos presentes en el compuesto **83**. Las señales fueron asignadas con ayuda del experimento DEPT-135, donde se observaron la presencia de 6 carbonos terciarios, solo un carbono metílico y 6 carbonos cuaternarios. La señal δ 177.1 de un carbono cuaternario se asignó al carbono del grupo carbonilo C_5 , los desplazamientos δ 120.89 y 150.57 ppm fueron

asignadas a los carbonos C_{4a} y C_{10a}; estos desplazamientos nos corroboran nuevamente la ciclización de la molécula.



Espectro 2. RMN ¹³C {1H} (75 MHz, DMSO-d₆) del compuesto 83.

5.1.1.1.2. 2-etilbenzo[b][1,8]naftiridin-(10H)-5-ona (84)

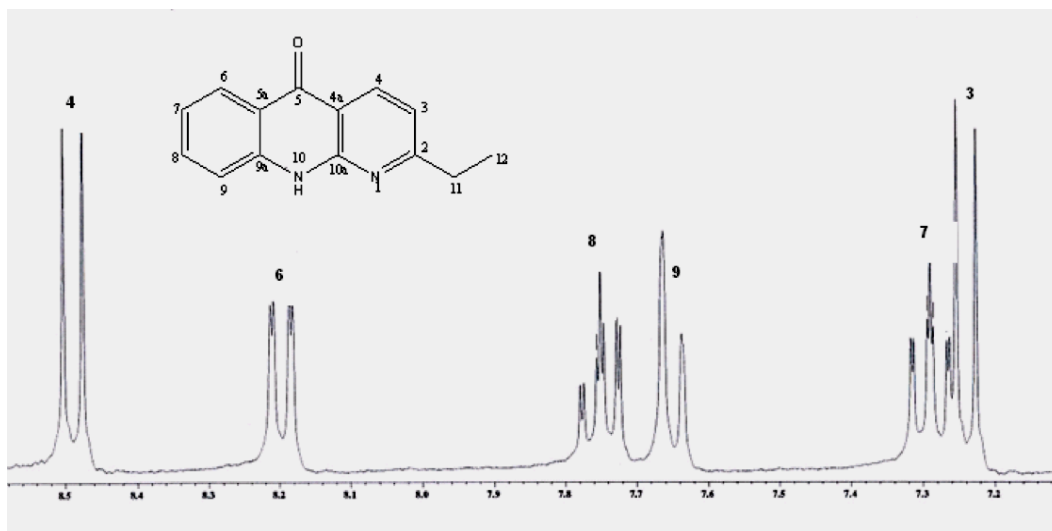
Este compuesto fue obtenido como un sólido amarillo soluble en metanol, etanol y DMSO, con un punto de fusión de 232-235 °C. En el espectro en el IR se observó una banda ancha en 3209 cm⁻¹ atribuida a la vibración de la unión N-H, a 1620 cm⁻¹ aparece una

banda correspondiente al grupo carbonilo C=O, además de las bandas correspondientes a las uniones de C-H alifáticos y aromáticos entre 2797 y 3004 cm^{-1}

El espectro de masas muestra el ion molecular m/z 224 (100%) correspondiente al peso molecular del compuesto **84**. Al igual que en el compuesto anterior, se observa el mismo patrón de fragmentación con picos en m/z 196 (10 %) $[\text{M}-\text{CO}]^+$, 167(5 %) $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5]^+$.

El espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H evidenció claramente las señales esperadas para este compuesto. A campo alto se observaron las señales del grupo etilo: una señal triple a 1.3 ppm y una cuádruple 2.88 ppm correspondiente a los protones H_{12} y H_{11} respectivamente. En la región de los protones aromáticos al igual que el compuesto **83** se observan dos señales dobles a 7.22 y 8.47 ppm con una constante de acoplamiento de 8.1 Hz lo que sugiere un sistema AB para los protones H_3 y H_4 , que hacen parte del anillo piridínico. Estos acoplamientos fueron confirmados mediante el experimento bidimensional COSY (apéndice Espectro 22).

*Espectro 3. Ampliación de la región de los protones aromáticos RMN ^1H del compuesto **84**.*



En 7.26 y 7.7 ppm se encuentran dos tripletes anchos con una constante de acoplamiento de $J_{\text{HH}}=7.0$ Hz correspondientes a los protones H_7 y H_8 respectivamente. En 12.22 ppm se observa la señal del protón $\text{N}-\text{H}_{10}$.

En RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ se observan 14 señales correspondientes a los carbonos presentes en el compuesto **84**. Las señales fueron asignadas con ayuda del experimento DEPT-135

donde se observó la presencia de 6 carbonos terciarios, 1 carbono metilénico, 1 carbono metílico y 6 carbonos cuaternarios.

La estructura del compuesto **2** fue confirmada por difracción de Rayos X ya que fue el único de los compuestos sintetizados del que se obtuvo un cristal adecuado. En las Tablas 5 y 6 se muestran los datos cristalográficos, los valores de enlace y ángulos más representativos para dicho compuesto. En cuanto a las longitudes de los enlaces C=C tienen un valor promedio de 1.39 Å característico de sistemas aromáticos con ángulos de enlace promedio de 120°.

En la figura 6 se observa que la molécula presenta interacciones intermoleculares de enlaces de hidrógeno N(10)-H(10)...O(1) con un valor 2.02 Å y un ángulo de 169,5° desfasado 10,5° con respecto a lo informado para los puentes de hidrógeno convencionales (180°). Esta distorsión se debe a la presencia del par electrónico de un átomo electronegativo como el nitrógeno.

Tabla 5.

Datos

Datos	
Formula Empírica	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O
Peso molecular (g/mol)	224.26
Temperatura (K)	298(2)
Sistema cristalino	ortorrómbico
Grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Dimensión de la celda unitaria	a = 4.9789 (7) Å α = 90°. b = 13.6499 (18) Å β = 90°. c = 16.390 (2) Å γ = 90°.
Densidad (Mg/m³)	1.337
Tamaño del cristal (mm)	0.35 x 0.18 x 0.16
Color / Forma	Amarillo / prisma
Reflexiones independientes	4002 [R(int) = 0.0530]

crystalográficos del compuesto **84**

Tabla 6. Distancias y ángulos de enlace representativos para el compuesto **84**

Distancias de enlace	(Å)	Angulo de enlace	°
O(1)-C(5)	1.2420(17)	O(1)-C(5)-C(4A)	120.87(16)
C(6)-C(7)	1.369(2)	C(9)-C(9A)-C(5A)	119.53(16)
C(7)-C(8)	1.394(2)	C(7)-C(6)-C(5A)	120.73(15)
C(8)-C(9)	1.363(2)	C(6)-C(7)-C(8)	119.76(17)
C(9A)-N(10)	1.370(2)	C(9)-C(8)-C(7)	120.83(18)
C(9A)-C(9)	1.394(2)	N(10)-C(9A)-C(9)	119.90(14)
N(10)-C(10A)	1.357(2)	N(10)-C(9A)-C(5A)	120.56(15)
N(10)-H(10)	0.842(17)	C(9)-C(9A)-C(5A)	119.53(16)
N(10)-H(10)...O(1)	2.016(17)	N(10)-H(10)...O(1)	169.5(15)

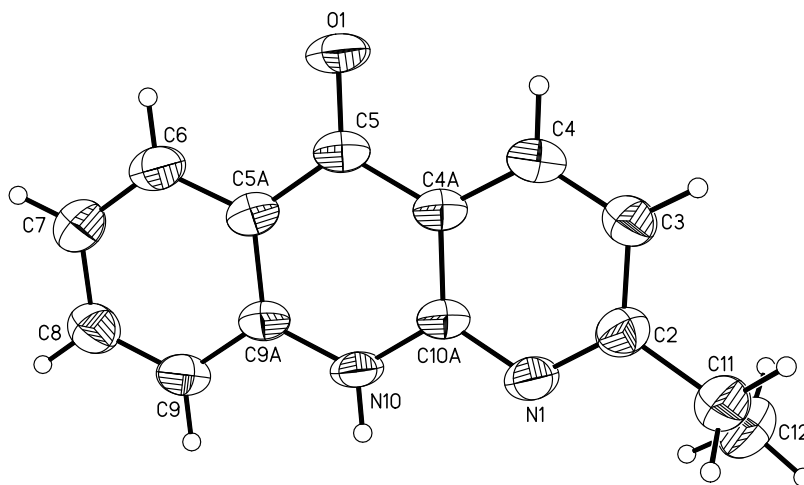


Figura 5. Estructura molecular tipo ORTEP para 2-etilbenzo[b][1,8]naftiridin-(10H)-5-ona (**84**).

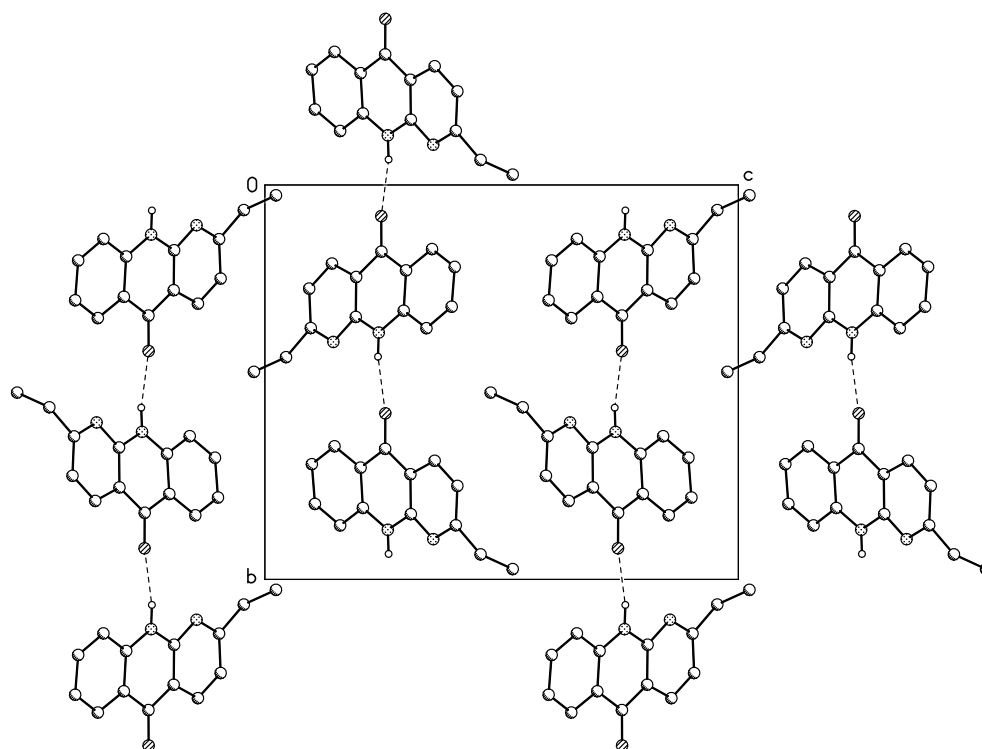


Figura 6. Celda unitaria e interacciones intermoleculares de enlaces de hidrógeno del compuesto **84**.

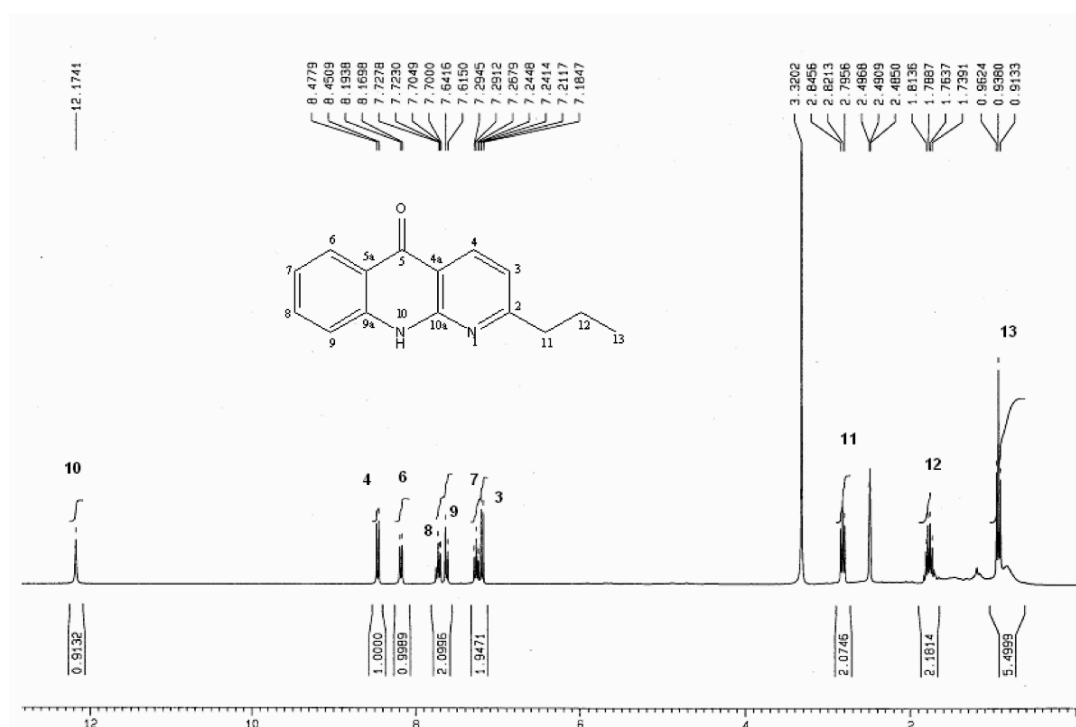
5.1.1.1.3. 2-propilbenzo[b][1,8]naftiridin-(10H)-5-ona (**85**)

Este compuesto fue obtenido como un sólido amarillo, con un punto de fusión de 213-216 °C con descomposición. En la espectrometría de masas se observó el ion molecular m/z 238(50 %) correspondiente al peso molecular del compuesto esperado **3**, también se observaron algunas pérdidas sucesivas de m/z 223 (30 %) $[M-CH_3]^+$, 210 (100 %) $[M-C_2H_5]^+$ y 181 (10 %) $[M-CO]^+$.

En el espectro en el IR se observan las mismas bandas que presentaron los dos compuestos anteriores ya que el núcleo estructural es el mismo. Una banda ancha en 3212 cm^{-1} vibración N-H, 1607 cm^{-1} correspondiente al grupo carbonilo C=O y tres bandas de mediana intensidad de metilos alifáticos entre 2872 y 3006 cm^{-1}

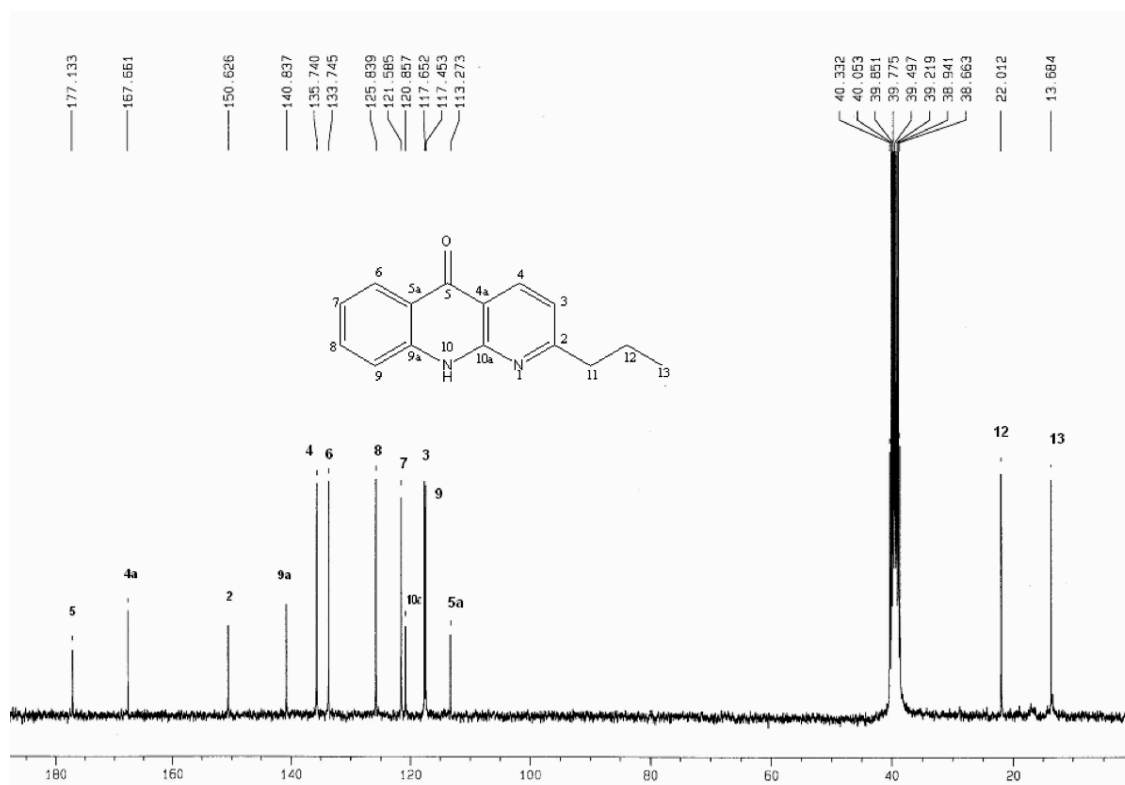
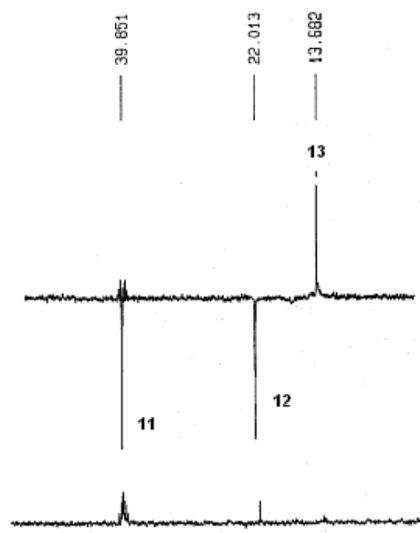
El espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (Espectro 4) evidencio claramente las señales esperadas para este compuesto. A campo alto se observaron las señales del grupo propilo: dos señales triples una en 1.3 ppm y otra más desplazada hacia campo bajo por efecto del anillo piridínico en 2.8 ppm correspondientes a los protones H_{13} y H_{11} . el metileno se observa como un sextuplete en 1.73 ppm protón H_{12} .

En la región de los protones aromáticos se observan dos señales dobles a 7.18 y 8.40 ppm con una constante de acoplamiento de 8.1 Hz pertenecientes al sistema AB donde los protones H_3 y H_4 , forman parte del anillo piridínico. Las demás señales de los protones aromáticos presentan la misma multiplicidad y desplazamiento de los compuestos **83** y **84**. La señal del protón N-H se observa a 12.17 ppm.



Espectro 4. RMN ^1H (DMSO- d_6) para el compuesto 85.

En RMN ^{13}C { ^1H } se observan 15 señales congruentes con las señales esperadas. Aunque no se observó una señal correspondiente a un grupo CH_2 , con ayuda del experimento DEPT-135 se pudo asignar esta señal ya que se encontraba encima de las señales del disolvente. Con estos espectros se corrobora la existencia de la molécula donde se observan la presencia de 6 carbonos terciarios, 2 carbonos secundarios (CH_2), 1 carbono primario (CH_3) y 6 carbonos cuaternarios.

**Espectro 5. RMN ^{13}C { ^1H } (75 MHz DMSO- d_6) para el compuesto 85.**

Espectro 6. Experimento DEPT-135 ampliado en la región de los carbonos alifáticos del compuesto 85.

Con el experimento bidimensional HETCOR (Apéndice Espectro 28) fue posible establecer que las señales a 117.4 y 135.7 ppm corresponden al sistema AB de los carbonos aromáticos del anillo piridínico.

5.1.1.1.4. 2-bencilbenzo[b][1,8]naftiridin-(10H)-5-ona (86)

Este compuesto fue obtenido como un sólido amarillo, parcialmente soluble en metanol con un punto de fusión de 285-288 °C con descomposición.

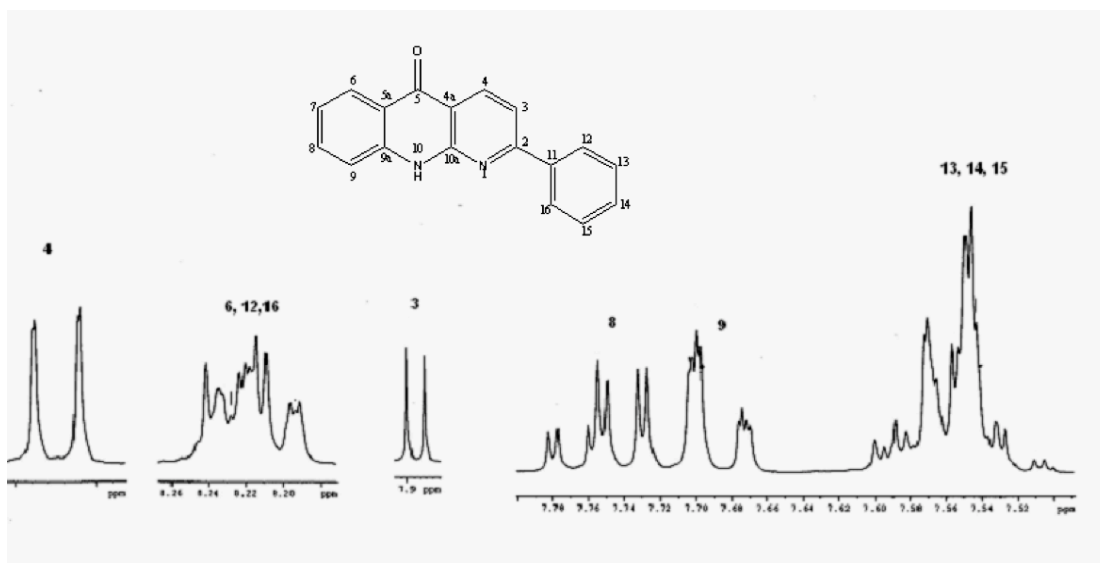
El espectro de masas para este compuesto mostró el fragmento m/z 272 (100 %) correspondiente al ion molecular afín con la masa molecular del compuesto de interés y el patrón de fragmentación anteriormente encontrado, donde se observó el pico de masa m/z 243 (10 %) $[M-CHO]^+$.

En el espectro en el IR se observó una banda ancha a 3244 cm^{-1} atribuida a la vibración del N-H, en 1596 cm^{-1} una banda correspondiente al grupo carbonilo C=O, además de las bandas correspondientes a los anillos aromáticos sustituidos entre 758 y 691 cm^{-1} .

En el espectro de RMN ^1H (apéndice Espectro 31) se observó únicamente señales correspondientes a protones aromáticos entre 7.17 y 8.60 ppm. La influencia del sustituyente fenilo causa un desplazamiento hacia campo bajo por un efecto electroatrayente hacia los protones del sistema AB donde se observan las dos señales dobles a 7.87 y 8.6 ppm correspondientes a los protones H_3 y H_4 con una constante $J_{\text{H-H}} = 8.4\text{ Hz}$. En 7.26 y 7.72 ppm se encuentran dos tripletes correspondientes a los protones H_7 y H_8 respectivamente.

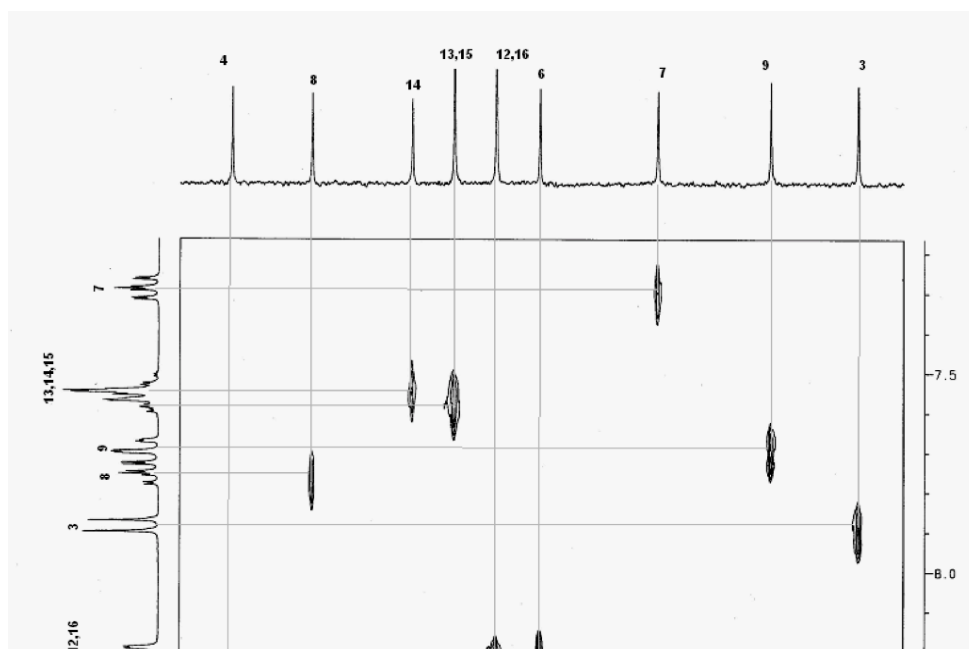
También se observó la presencia de una señal múltiple entre 7.5-7.6 ppm que integra para 3 protones asignados a los protones fenílicos H_{13} , H_{14} , H_{15} . En 7.67 ppm se observa un doblete dobletiado que por su multiplicidad se asigna al protón H_9 (Espectro 7). Entre 8.19 y 7.24 ppm se observó otra señal múltiple que integra para 3 protones y debido a su complejidad no es posible asignar la multiplicidad, esta señal se asignó a los protones H_6 , H_{12} y H_{16} . La correlación de estas señales se corrobora con el experimento bidimensional

COSY (apéndice Espectro 33), la señal para el protón base de nitrógeno se observó en δ 12.08 ppm.



Espectro 7. RMN ^1H ampliado (DMSO- d_6) para el compuesto **86**.

En RMN ^{13}C { ^1H } se observan solo 16 ya que dos de ellos corresponden a dos carbonos equivalentes cada una. La señal a 177.1 ppm de un carbono cuaternario se asignó al carbono del grupo carbonilo C_5 , los desplazamientos 121.0 y 150.8 ppm son asignadas a los carbonos C_{4a} y C_{10a} ; la señal en 127.44 es atribuida a C_{12} y C_{16} ya que por su tamaño se comprueba que debe contener dos carbonos equivalentes y de igual forma con la señal en 128.92 se asignó a los carbonos C_{13} y C_{15} .



Con el experimento bidimensional HETCOR (Espectro 8) se confirmó el acoplamiento de los carbonos con los protones ya asignados.

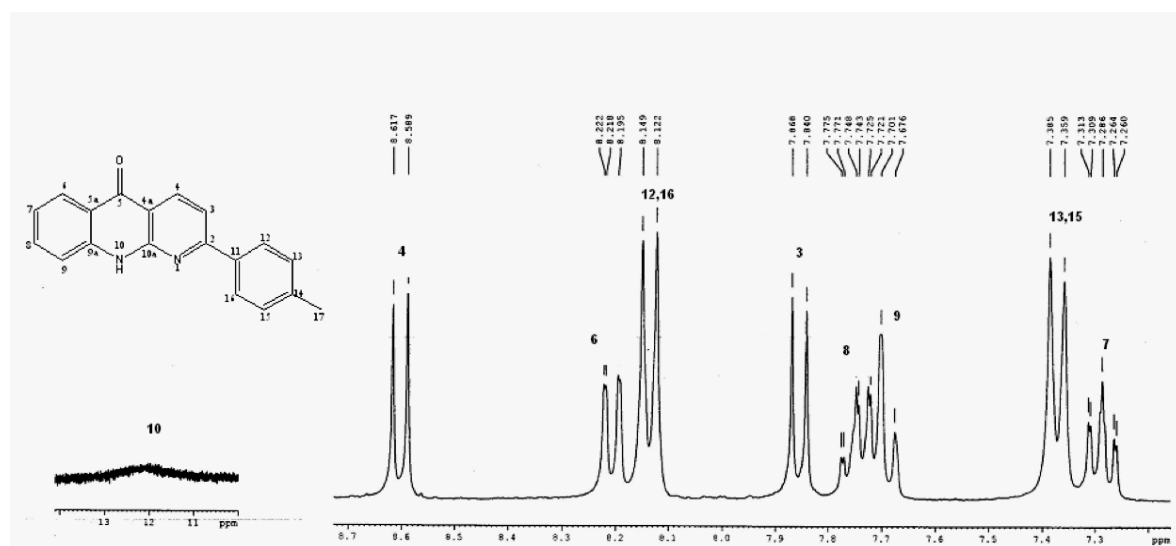
Espectro 8. Experimento bidimensional HETCOR (DMSO- d_6) para el compuesto **86**.

5.1.1.1.5. 2-toluilbenzo[b][1,8]naftiridin-(10H)-5-ona (**87**)

Sólido amarillo, con un punto de fusión de 338-341 °C con descomposición. En la espectroscopía en el IR se observó una banda poco intensa a 3344 cm^{-1} correspondiente a las vibraciones de tensión N-H, en 2916 cm^{-1} se observó una banda asignada a la vibración C-H de grupo metilo y en 1603 cm^{-1} se observó la banda característica del grupo carbonilo C=O.

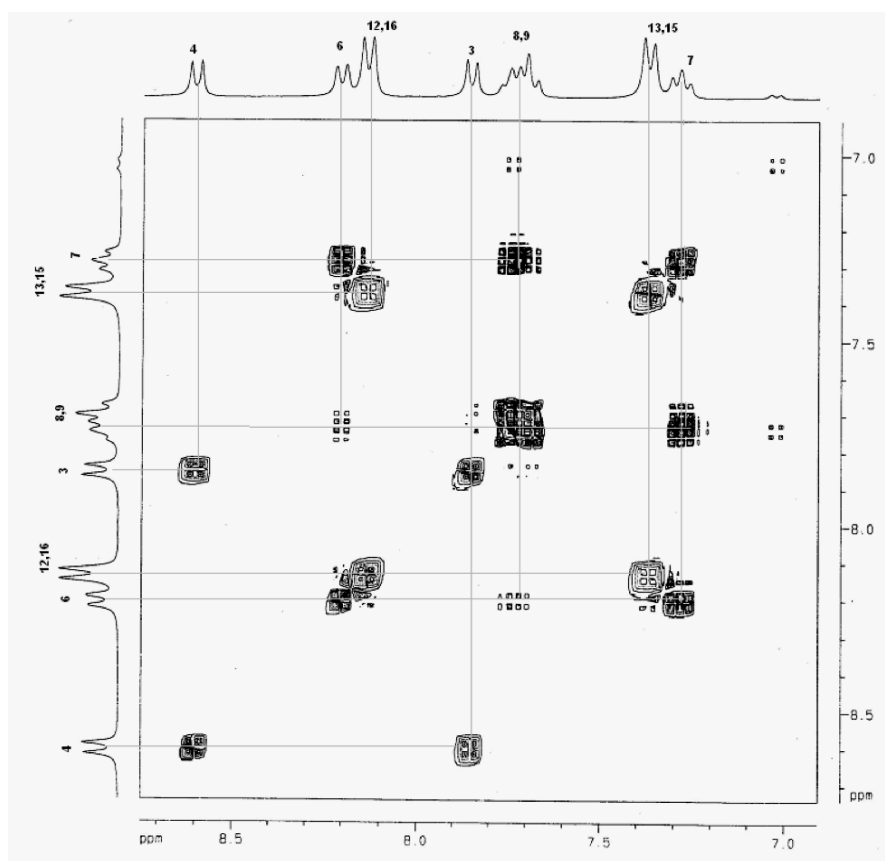
La espectrometría de masas para este compuesto (apéndice 6E) mostró el fragmento m/z 286 (100 %) correspondiente al ion molecular coherente con la masa molecular del compuesto obtenido y el mismo patrón de fragmentación anteriormente mencionado, donde se observa las pérdidas sucesivas de masa a m/z 257 (10 %) $[\text{M}-\text{CHO}]^+$ y m/z 242 (5 %) $[\text{M}-\text{CHO}-\text{CH}_3]^+$.

En el espectro de RMN ^1H se observó una señal simple desplazada un poco hacia campo bajo por efecto del anillo aromático en 2.38 ppm que integra para 3 protones asignada al CH_3 del grupo toluido. Entre 7.28 y 8.6 ppm se observaron las señales correspondientes a protones aromáticos, en este compuesto se evidencia mas la influencia del sustituyente en la posición 2, causando un ligero desplazamiento hacia campo bajo de los protones del sistema AB donde se observan las dos señales dobles a 7.8 y 8.5 ppm correspondientes a los protones H_3 y H_4 con una constante $J_{\text{H-H}}=8.4$ Hz que hacen parte del anillo piridínico.



Espectro 9. RMN ^1H (DMSO- d_6) para el compuesto **87**.

También se observaron dos señales dobles en 7.35 y 8.12 ppm que integran cada una para dos protones con una constante de acoplamiento de 8.1 Hz este acoplamiento indica la presencia de otro sistema AB donde los protones se encuentra en posición *orto* uno con respecto al otro, estas señales son asignadas a los protones del anillo toluilo H₁₂, H₁₆ y H₁₃, H₁₅, respectivamente. Estos acoplamientos fueron confirmados mediante el experimento bidimensional COSY (Espectro 10).

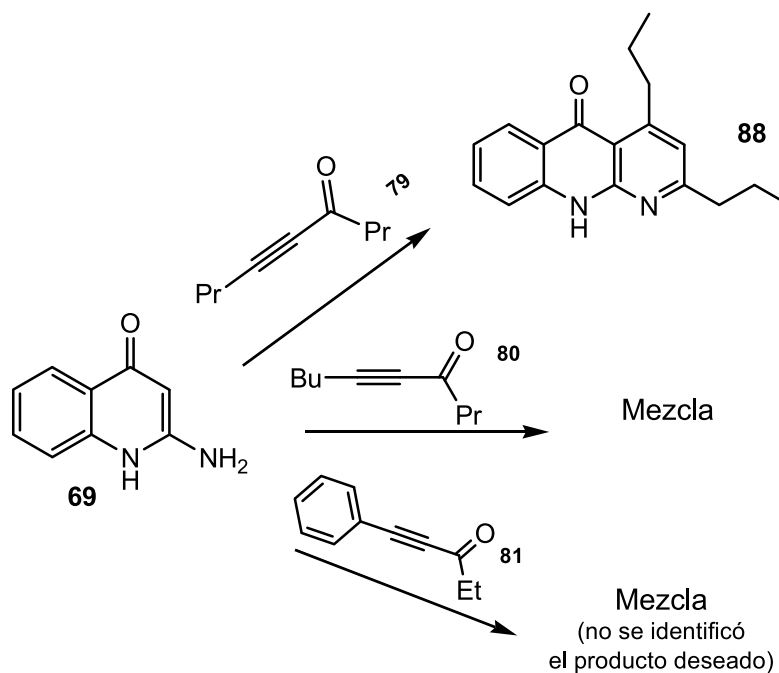
**Espectro 10.** Experimento bidimensional COSY (DMSO- d_6) para el compuesto **87**

En RMN ^{13}C { ^1H } se observan las señales correspondientes a los carbonos presentes en la estructura **87**. La señal en 20.8 ppm es la del grupo metilo C₁₇. Con el experimento bidimensional HETCOR (apéndice Espectro 38) fue posible establecer que las señales a 114.3 ppm (C₃) y 136.6 (C₄) ppm corresponden al sistema AB de los carbonos aromáticos

del anillo piridínico y que las señales en 127.3 (C₁₂, C₁₆) y 129.5 (C₁₃, C₁₅) ppm pertenecen al otro sistema AB del sustituyente *p*-toluilo.

.2 Síntesis de benzo[*b*][1,8]naftiridin (10*H*)-5-onas 2,4 alquil sustituidas

Para llevar a cabo la síntesis de las benzo[*b*][1,8]naftiridinas 2,4-dialquil sustituidas se siguió el método descrito anteriormente y el esquema 17 de la reacción general. Se utilizaron las α -alquiniilcetonas mostradas en el esquema 20 en donde también se puede observar que los resultados no fueron los esperados.



Esquema 20. Compuestos sintetizados a partir de 2-amino-4(1*H*)-quinolina con α -alquiniilcetonas.

Esta reacción no fue tan rápida en comparación a las reacciones descritas anteriormente. Así, para la síntesis del compuesto **88** el tiempo de reacción fue de 5 horas obteniéndose al final de la reacción una mezcla de compuestos, de donde se pudo identificar y separar dicho producto. Su identificación por placa es fácil ya que esta clase de compuestos presentan fluorescencia a λ de 356 nm.

Para la reacción en la que se utilizó la α -alquinilcetona **80** se obtuvo una mezcla y aunque el producto se pudo identificar cualitativamente por placa no fue posible aislarlo. Cuando se utilizó la alquinilcetona **81** también se obtuvo una mezcla de reacción pero el compuesto deseado en este caso no fue identificado cualitativamente.

De acuerdo a los resultados obtenidos se puede inferir que hay un efecto causado por los sustituyentes en el lado de la triple ligadura, ya que hemos observado que si se aumenta el volumen del sustituyente la reacción ocurre más lento o no procede.

5.1.2.1 Caracterización del compuesto sintetizado

5.1.2.1.1. 2,4-dipropilbenzo[b][1,8]naftiridin-(10H)-5-ona. (88)

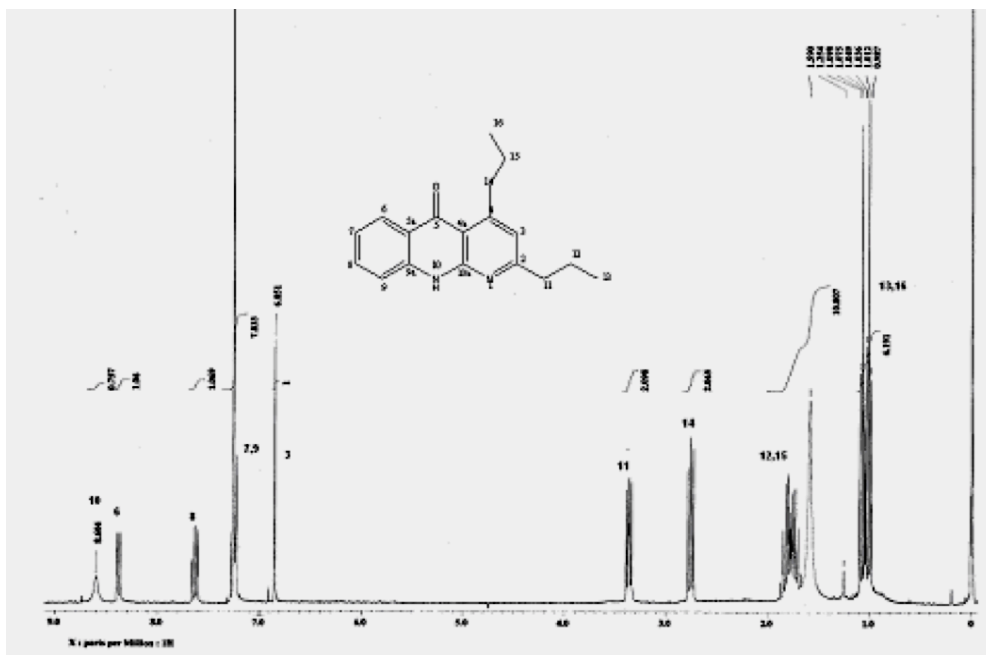
Sólido amarillo con punto de fusión de 201-203 °C. En la espectroscopía en el IR se observó una banda intensa a 3269 cm^{-1} correspondiente a las vibraciones de tensión N-H, en 2871 y 2916 cm^{-1} se observaron varias bandas bien definidas asignadas a la vibración C-H de las cadenas alifáticas y en 1607 cm^{-1} se observó la banda característica del grupo carbonilo C=O.

En el espectro de ^1H -RMN hacia campo alto se observan las señales características de los propilos. En 1.00 y 1.07 ppm se observan dos tripletes que integran para 6 hidrogenos correspondiente a los protones metilénicos H_{13} y H_{16} respectivamente. También se observó una señal múltiple entre 1.6 y 1.8 ppm correspondiente a los protones H_{15} y H_{12} , en δ 2.7 se observó un triplete que integra para dos protones asignado a H_{14} , y una señal triple en 3.3 ppm desplazado hacia campo bajo por efecto desprotector del nitrógeno piridinico

Las señales correspondientes a los protones aromáticos se observan en 6.8 ppm aparece una señal simple que integra para 1 protón asignada al H_3 , esta asignación se corrobora

con el experimento bidimensional COSY (apéndice Espectro 41) ya que no se observa ningún acoplamiento de este protón.

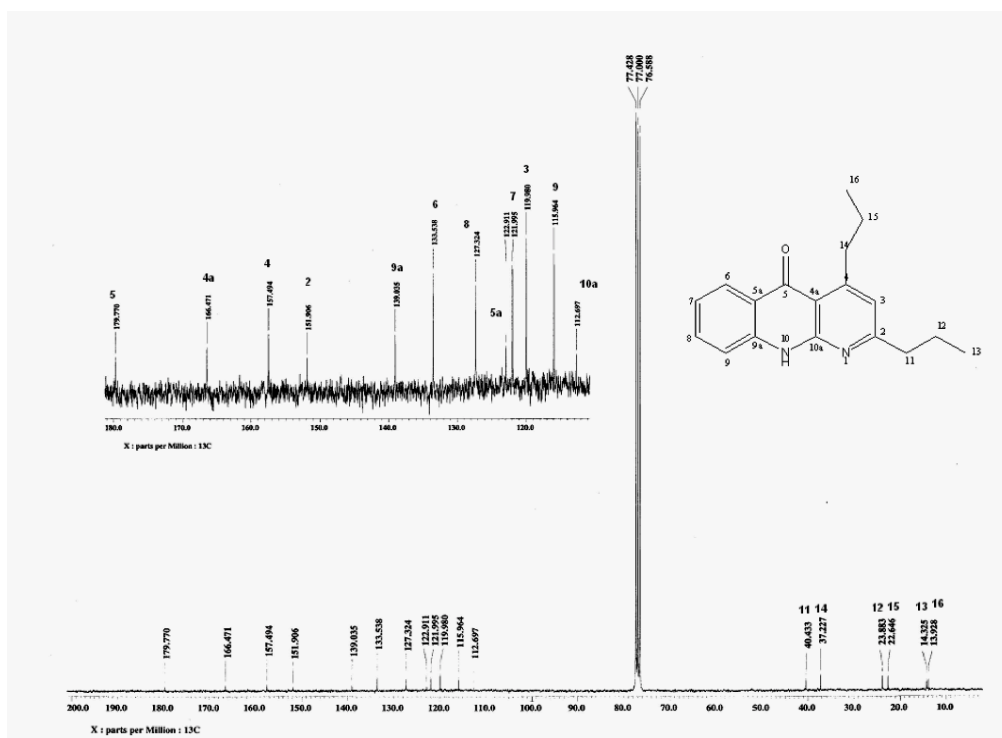
Entre 7.23 y 7.28 ppm se encontró una señal múltiple donde no se observa bien la multiplicidad ya que están encimadas con la señal del disolvente, pero con ayuda de los experimentos bidimensionales COSY y HETCOR fue asignada a los protones H₇ y H₉.



Espectro 11. RMN ¹H (300 MHz CDCl₃-d₁) para el compuesto **88**.

La señal del protón N-H₁₀ en el compuesto 6 se observó mucho más desplazada hacia campo alto posiblemente por el efecto inductivo positivo de los grupos propilos .

En RMN ¹³C {¹H} (Espectro12) se obtuvieron las 18 señales correspondientes a la molécula esperada, los cuales de acuerdo con el experimento DEPT-135 corresponden a 2 metilos, 4 metilenos, 5 metinos y 7 carbonos cuaternarios. A diferencia de los compuestos anteriores se observa la señal de un carbono cuaternario más corroborando así la sustitución de la molécula en dos posiciones.



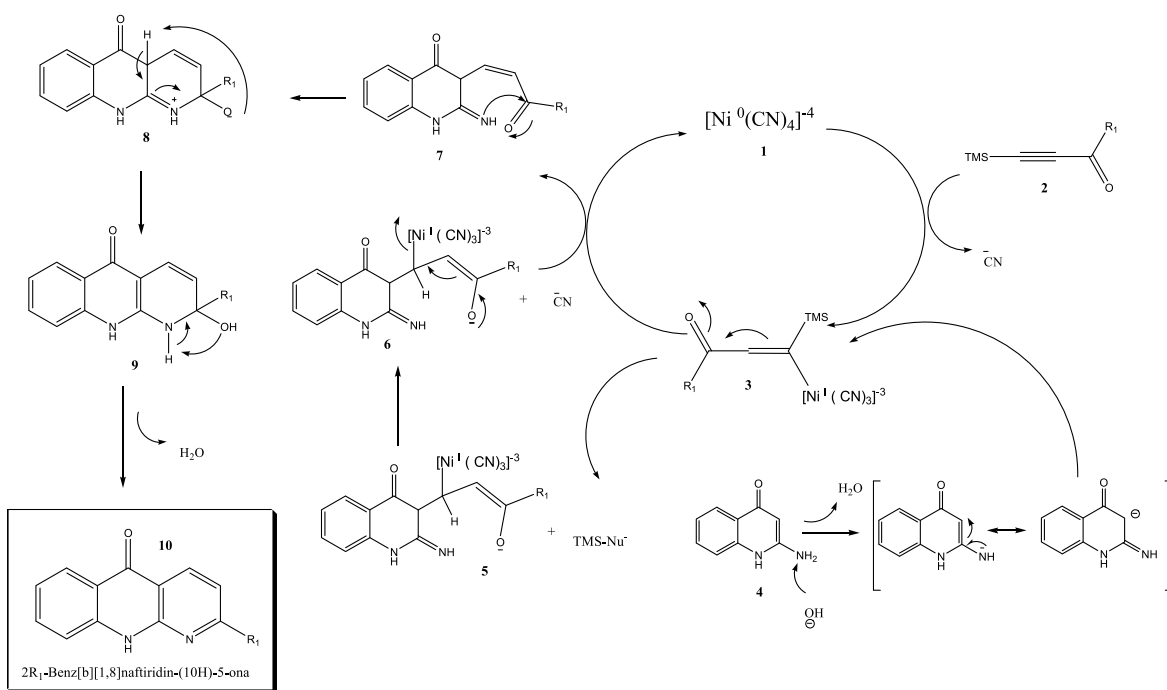
Espectro 12. RMN ¹³C {¹H} (75 MHz CDCl₃) para el compuesto 88.

En el espectro de masas para el compuesto 6 se observó el ion molecular m/z 280 (100 %) coherente con el peso molecular de este compuesto. También se observa un pico en m/z 265 (58 %) [M-CH₃]⁺ (apéndice Espectro 43).

.3 Mecanismo propuesto para la Síntesis de las benzo[b][18]naftiridin-5-onas

El mecanismo propuesto para la síntesis de benzo[*b*][18]naftiridin-5-onas está basado en lo informado por nuestro grupo de investigación en 2003 durante la síntesis de naftiridinas sustituidas y 2H-pirano[2,3-*g*]quinolin-2-onas.^[33]

La reacción se inicia con un ataque nucleofílico de la especie aniónica de níquel (**1**) sobre la triple ligadura de la α -alquiniacetona (**2**), ocurriendo así un paso de adición nucleofílica (este paso también se conoce como una adición tipo Michael) y provocando la activación del enlace conjugado (**3**). A su vez, este es atacado por el carbono nucleofílico generado en el medio básico (**4**) produciendo el intermediario (**5**) ocurriendo un equilibrio cetoenolico, el cual regenera la especie catalítica y da origen al intermediario imino (**7**) que ataca al carbono del carbonilo y finalmente ocurre un paso de deshidratación de la especie (**9**) para la obtención de las benzo[*b*][1,8]naftiridin-5-onas (**10**). El mecanismo de esta reacción se muestra a continuación (Esquema 21).



Esquema 21. Mecanismo propuesto para la formación de las benzo[*b*][1,8]naftiridin-5-onas.

.4 Síntesis de benzo[b][1,5]naftiridinas

Esta síntesis se llevó a cabo utilizando otro sustrato quinolínico (la 3-aminoquinolina) y la reacción se realizó de acuerdo a lo mostrado en el esquema 19, utilizando las α -alquilcetona sintetizadas (Tabla 2). Sin embargo, no se obtuvieron los resultados esperados y solo en dos casos se pudo identificar el producto mayoritario de reacción. Los resultados se resumen en la Tabla 7.

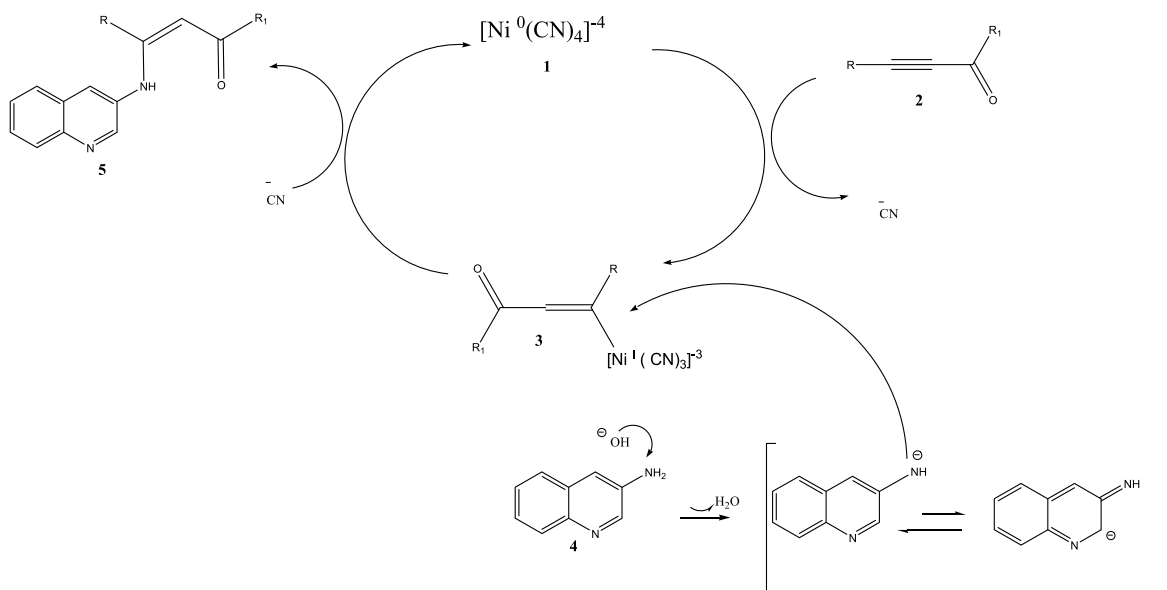
Tabla 7. Reacción entre α -alquilcetona y 3-aminoquinolina

α -alquilcetona	Quinolona	Tiempo de reacción	Producto
74, 75, 76, 77, 78,	3-aminoquinolina	48-144h	No hay reacción
80	3-aminoquinolina	2h	Compuesto (91)
79	3-aminoquinolina	2h	Compuesto (92)

De acuerdo a lo mostrado en el mecanismo anterior se debe formar una especie nucleofílica de la quinolina. Para la 3-aminoquinolina la especie resonante más estable es cuando la carga se encuentra sobre el átomo de nitrógeno y es más factible que se de una rápida adición de Michael ^[48]. Otro factor que influye para que no haya la heterociclización de la molécula es la aromaticidad del anillo piridínico, además que la posición 2 de este anillo está desactivado por el efecto de atracción de electrones del átomo electronegativo de nitrógeno, donde sus electrones no enlazantes se encuentran perpendiculares al sistema π y no puede estabilizar la carga del intermediario. ^[49]

Debido a esto el mecanismo propuesto para la obtención de las β -enaminocetonas 91 y 92 es el siguiente: el primer paso se inicia con un ataque del anión tetracianoniquelato (**1**) a la triple ligadura de la α -alquilcetona (**2**) generando al igual que el mecanismo anterior la activación de la especie conjugada (**3**) seguido de una adición de Michael 1,4 del

nitrógeno nucleofílico formado en el medio básico (**4**) y una eliminación reductiva para la regeneración del catalizador.



Esquema 22. Mecanismo propuesto para la formación de las β-enaminocetonas

En el medio de reacción la 3-aminoquinolina es poco soluble, esto puede afectar un poco el comportamiento en la reacción, ya que hay una mayor exposición de las silil-α-alkinilcetonas en el medio básico provocando así la descomposición de estas y por lo tanto podría ser una explicación de que no haya reacción cuando se utilizan estas alquinilcetonas.

Aunque los compuestos obtenidos no eran los esperados, se trata de sustancias que no han sido informadas, además de que estos compuestos (β-enaminocetonas) tienen varias aplicaciones en la síntesis orgánica. Se emplean particularmente en la preparación de una gran variedad de heterociclos^[50] y compuestos farmacéuticos^[51], así como su utilización hacia intermediarios en la elaboración de compuestos biológicamente activos.

.4.1 Caracterización de los compuestos obtenidos.

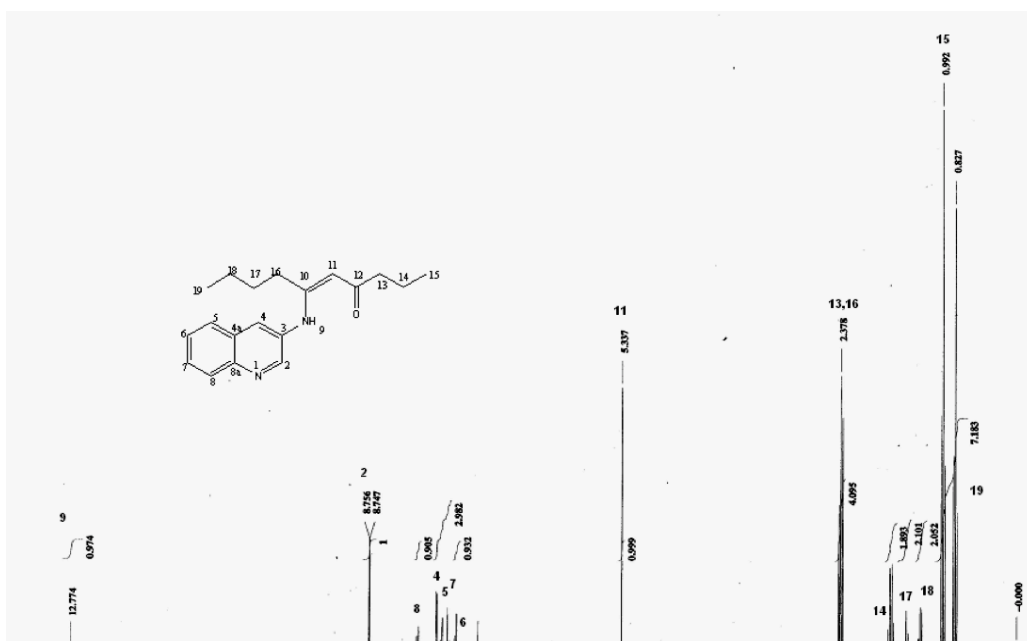
5.1.4.1.1. (Z)-6(3-aminoquinolin)deca-5-en-4-ona(91)

Sólido café rojizo, con un punto de fusión de 47-50 °C. En la espectroscopía en el IR se observó una banda poco intensa a 3432 cm^{-1} correspondiente a las vibraciones de tensión N-H, entre 2867 y 2957 cm^{-1} se observaron tres bandas de mediana intensidad asignadas a la vibración C-H de la cadena alifática y en 1606 cm^{-1} debido a que es una banda intensa y ancha se asigna a la vibración del grupo C=O y C=N ya que es característica para estos sistemas.

El espectro de masas para este compuesto (apéndice Espectro 47) mostró el fragmento m/z 296 (40%) correspondiente al ion molecular coherente con la masa molecular del compuesto obtenido, donde se observan picos en m/z 267 (10%) $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5]^+$, m/z 253 (100%) $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$, correspondiendo este último al pico base debido a que la fragmentación α al carbonilo es la más favorable.

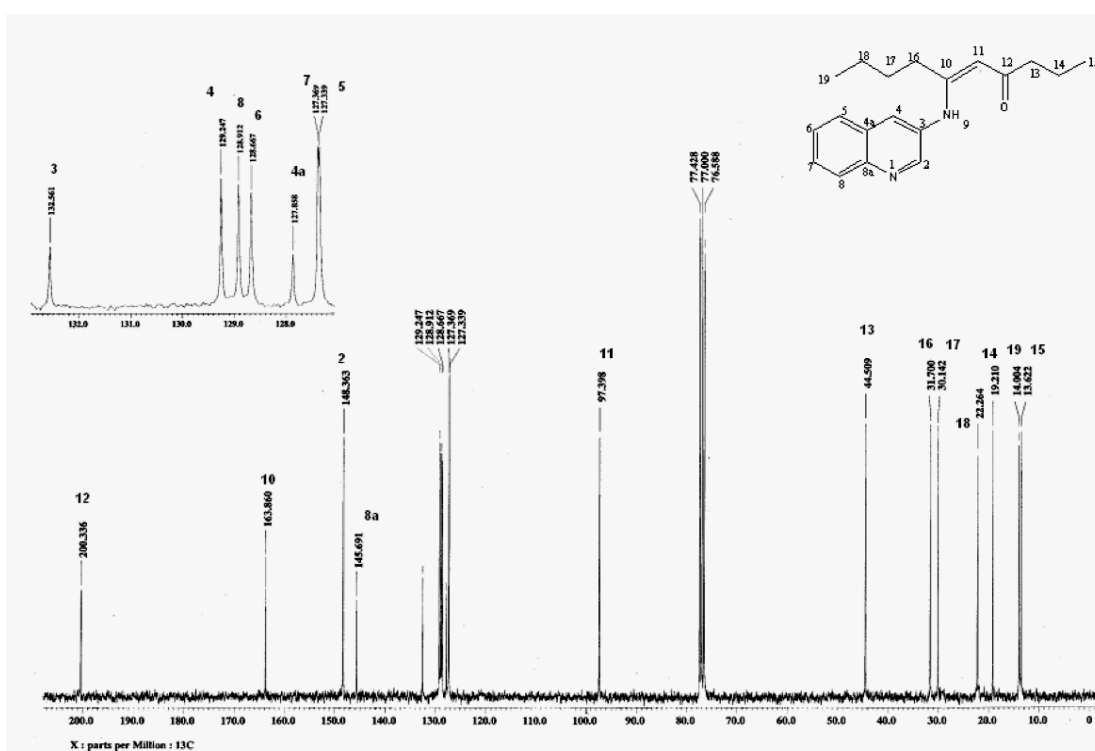
En el espectro de RMN- ^1H , hacia campo alto se observan las señales típicas de los protones alifáticos. En 0.80 y 0.97 ppm se observaron dos tripletes que integran para 6 protones correspondiente a los protones metilénicos H₁₉ y H₁₅ respectivamente; entre 1.22 y 1.76 ppm se observan tres señales múltiples que integran para dos protones cada una asignada a los protones H₁₈, H₁₇ y H₁₄. También se observó un triplete en δ 2.35. Desplazado hacia campo bajo se encuentra una señal en 5.33 ppm correspondiente al protón de la doble ligadura H₁₁ y la señal del protón N-H₉ se observa en 12.77 ppm

En la región de los protones aromáticos se observaron dos señales dobles en 7.83 y 8.74 ppm con un acoplamiento de 2.4 Hz indicando que los protones se encuentran en relación meta y por lo tanto se asignaron a los protones del anillo piridínico H₄, y H₂, respectivamente.



Espectro 13. RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) para el compuesto 91.

En RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ se obtuvieron 19 señales lo cual esta de acuerdo con la estructura esperada, y con ayuda del experimento DEPT-135 fueron asignados y corresponden a 2 metilos, 4 metilenos, 6 metinos y 6 carbonos cuaternarios. La señal correspondiente al carbonilo se observa desplazada hacia campo bajo δ 200.4 que es característico de grupos β -enaminocetonas.



Espectro 14. RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75 MHz CDCl_3) para el compuesto 91.

5.1.4.1.2. (Z)-6(3-aminoquinolin-)non-5-en-4-ona (92)

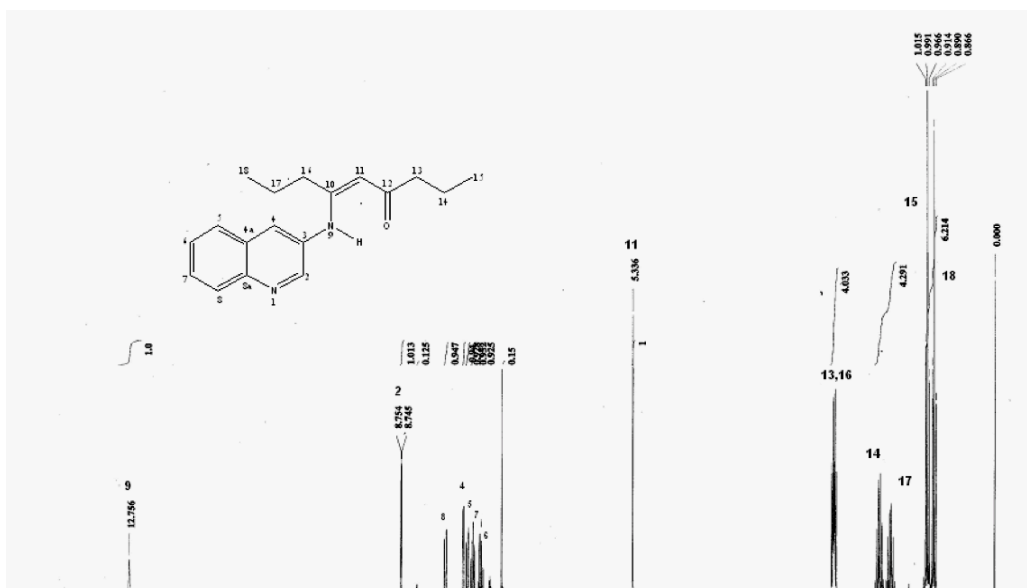
Sólido café rojizo, con un punto de fusión de 47-50 °C soluble en todos los disolventes orgánicos.

En la espectroscopía en el IR se observó una banda poco intensa a 3217 cm^{-1} correspondiente a las vibraciones de tensión N-H, entre 2962 y 2873 cm^{-1} se observaron las bandas asignadas a la vibración C-H de las cadenas alifáticas y en 1606 cm^{-1} se observa la banda característica del grupo carbonilo C=O.

La espectrometría de masas para este compuesto (apéndice Espectro 53) mostró el fragmento m/z 282 (5 %) correspondiente al ion molecular de acuerdo con la masa molecular del compuesto de obtenido. También se observa la el pico de masa a m/z 257 (10 %) $[M-C_3H_7]^+$.

En el espectro de RMN¹H hacia campo alto se observaron las señales de los propilos. En 0.86 y 0.96 ppm se observan dos tripletes que integran para 6 protones correspondiente a los protones metilénicos H₁₈ y H₁₅ respectivamente, entre 1.46 y 1.76 ppm se observaron dos multipletes que integran para cuatro protones asignados a los protones H₁₄ y H₁₇. También se observa una señal múltiple entre 2.33 y 2.40 ppm donde no es posible detallar la multiplicidad, pero es asignado a los protones H₁₃ y H₁₆. Desplazado hacia campo bajo se encuentra una señal en 5.33 ppm que integra para un protón correspondiente al protón olefínico H₁₁ y La señal del protón N-H₉ se observa en 12.75 ppm.

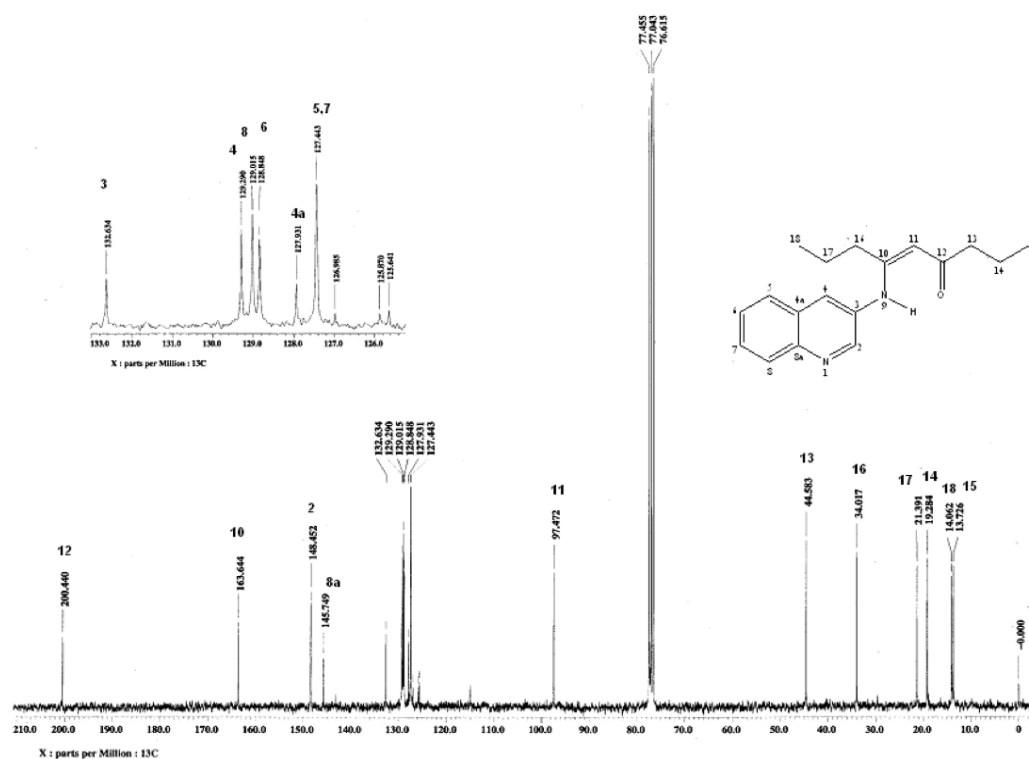
Las señales observadas en la región de los aromáticos presentan casi el mismo desplazamiento y multiplicidad del compuesto anterior. Se observan dos señales dobles en 7.83 y 8.74 ppm que integran cada una para un protón con una constante de acoplamiento de 2.1 Hz y este acoplamiento indica que los protones se encuentran en relación meta uno con respecto al otro, estas señales son asignadas a los protones del anillo piridínico H₄, y H₂, respectivamente. Estos acoplamientos fueron confirmados mediante el experimento bidimensional COSY (apéndice Espectro 50).



Espectro 15. RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) para el compuesto **92**.

RMN ^{13}C { ^1H } se observan las 18 señales correspondientes a la molécula obtenida, los cuales de acuerdo con el experimento DEPT-135 corresponden a 2 metilos, 4 metilenos, 6 metinos y 6 carbonos cuaternarios. En δ 97.5 se observa una señal correspondiente al carbono olefínico C_{11} .

Con el experimento bidimensional HETCOR (apéndice Espectro 51) fue posible establecer que las señales a 129.3 (C_4) y 148.4 (C_2) ppm corresponden a los carbonos aromáticos del anillo piridínico, donde sus protones están en relación *meta*.



Espectro 16. RMN ^{13}C { ^1H } (75 MHz CDCl_3) para el compuesto **92**.

6. CONCLUSIONES

- Las síntesis de las nuevas 2-aril y 2-alkil benzo[*b*][1,8]naftiridin-(10*H*) 5-onas (Compuestos 84, 85, 86, 87) se llevaron a cabo en condiciones suaves y en un solo paso de reacción mediante la condensación de la 2-amino-(1*H*)quinolinona con silil- α -alquilcetonas apropiadas.
- Asimismo se obtuvo la 2,4-dipropilbenzo[*b*][1,8]naftiridin-(10*H*)-5-ona (Compuesto 88) mediante la condensación de la 2-amino-(1*H*)quinolinona con la α -alquilcetona: 6-propil-5-hexin-4-ona
- Al utilizar como sustrato la 3-aminoquinolina no se obtuvo la benzo[*b*]naftiridina correspondiente, sino dos nuevas β -enaminocetonas 91 y 92.
- La metodología empleada muestra una manera fácil de llevar a cabo reacciones de heterociclización en un solo paso, utilizando sistemas catalíticos solubles en agua reduciendo así el uso de disolventes tóxicos en la reacción.

Se propone continuar con un estudio de actividad biológica de los compuestos obtenidos ya que podría llevar a interesantes avances en diferentes áreas de la ciencia. Asimismo la utilización de este sistema catalítico podría conducir a la obtención de otros heterociclos altamente funcionalizados con diversas aplicaciones potenciales.

7. BIBLIOGRAFÍA

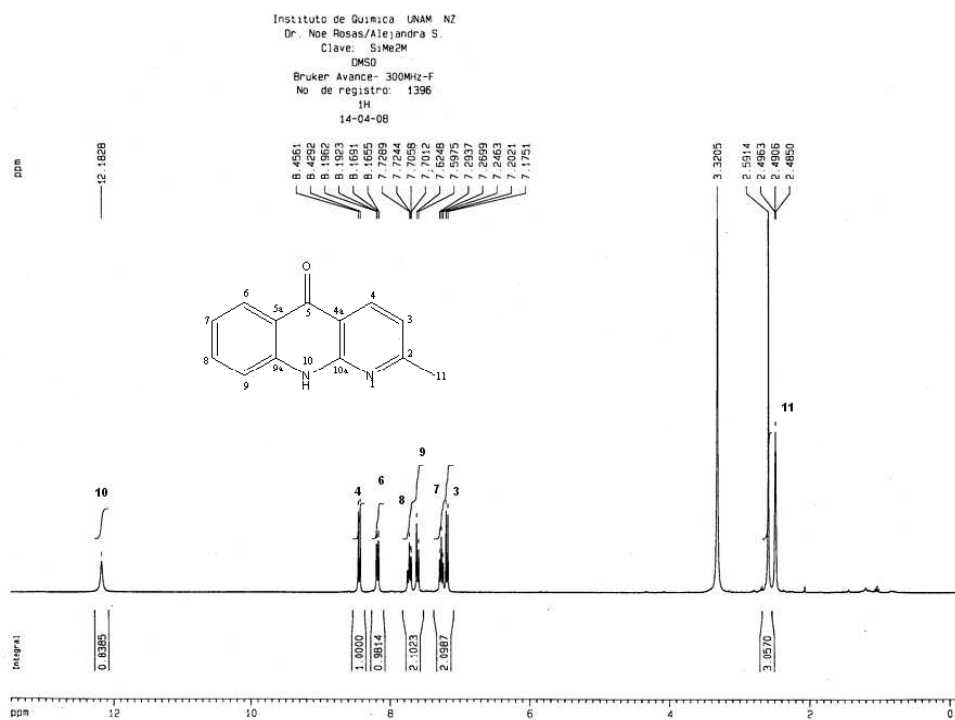
1. Tabart, M.; Picaut, G.; Lavergne, M.; Wentzler S.;Malleron, J.; Dutka-Malen, S.; Berthaud, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1329.
2. Mitsos, A.; Zografos, A.; Markopoulou, O. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4567.
3. Tabart, M.; Picaut, G.; Desconclois, J. F.; Dutka-Malen, S.; Huet, Y.; Berthaud, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 919.
4. Deady, L. W.; Rodemann, T.; Zhuang, L.; Baguley, B. C.; Denny, W.A. J. *Med. Chem.* **2003**, *46*, 1049.
5. Zhang, S-X.; Bastow, K.F.; Tachibana, Y.; Kuo, S-K.; Hamel, E.; Mauger, A.; Narayanan, V. L.; Lee, K-H. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4081.
6. Ferrarini, P. L.; Betti, L.; Cavallini, T.; Giannaccini, G.; Lucacchini, A.; Manera, C.; Martinelli, A.; Ortore, G.; Saccomanni, G., Tuccinardi, T. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3019.
7. Chen, Q.; Deady, L. W.; BAguley, B.; Denny, W. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 593.
8. Ivanov, S. A.; Tugusheva, N. Z.; Granik V. G. *Russ. Chem. Rev.* **2005**, *74*, 915.
9. Dormer, P. G.; Eng, K.; Farr, R.; Humphrey, G.R., McWilliams, J. C.; Reidor, P.J.; sager, J. W.; Volante, R. P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 467.
10. Pellon, R.; Docampo, M.; Kunakbaeva, Z.; Gomez, V.; Velez-Castro, H. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 481.
11. Rosas N.; Cabrera, A.; Pankaj, S.; Arias J. L.; García, J. L.; Arzoumanian, H. *J. Mol. Catal. A:* **2000**, *156*, 103.
12. Litvinov, V. P. *Russ. Chem. Rev.* **2004**, *73*, 637.
13. Paudler, W.; Kress, T.; *Heterocyclic.* **1970**, *11*, 123.
14. Litvinov, V. P.; Roman, S. V.; Dyachenko, V. D. *Russ. Chem. Rev.* **2000**, *69*, 201.

15. Lowe, P. A.; in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* Vol 2. (Oxford, New York, Sydney, Paris) Pergamon Press .**1984**, 581.
16. Albert, A. J, *Chem. Soc.* **1960**, 1790.
17. Litvinov, V. P.; Roman, S. V.; Dyachenko, V. D. *Russ. Chem. Rev.* **2001**, 70, 4, 299.
18. Hsiao, Y.; Rivera, N. R.; Yasuda, N.; Hughes, D. L.; Reidor, P. *J. Org. Lett.* **2001**, 3, 1102.
19. Jie, J. L.; *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry.* (John Wiley & Sons) **2005**, 411, 412, 451.
20. Fehnel, E. A.; *J. Heterocycl. Chem.* **1967**, 4, 565.
21. Ming-kuan, H.; Chih-Feng, L.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1815.
22. Yamato, M.; Takeuchi, Y.; Hashigaki, K.; Ikeda, Yuji.; Takeuchi, K.; Tsuru, T.; Nakaro, H.; Tashiro T. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1295.
23. Quintela, J. M.; Vilar, J.; Peinador, C.; Veiga, C.; Ojea, V. *Heterocycles*, **1995**, 41, 1001.
24. Khanapure, S. P.; Bhawal, B. M.; Biehl, E.R.; *Heterocycles*, **1991**, 32, 1773.
25. Watanabe, Y.; Tsuji, Y.; Ohsugi, Y.; Shida, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 56, 2452.
26. Watanabe, Y.; Shim, S.C.; Mitsudo, T.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, 56, 2452.
27. Larock, R.C; Hightower, T.R.; Hasvold, L.A.; Peterson, K.P. *J. Org. Chem.* **1996**, 54, 2452.
28. Reisch, J.; Mester, L.; El-Moghazy Aly, S.M.; *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I.* **1983**, 219.
29. Jacob, J.; Jones, W.D. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3563.
30. Rosas, N., Arias, J. L.; Cabrera, A. *In Recent Reserch Trends in Organometallic Chemistry*, Publishers Editors India, **2005**.

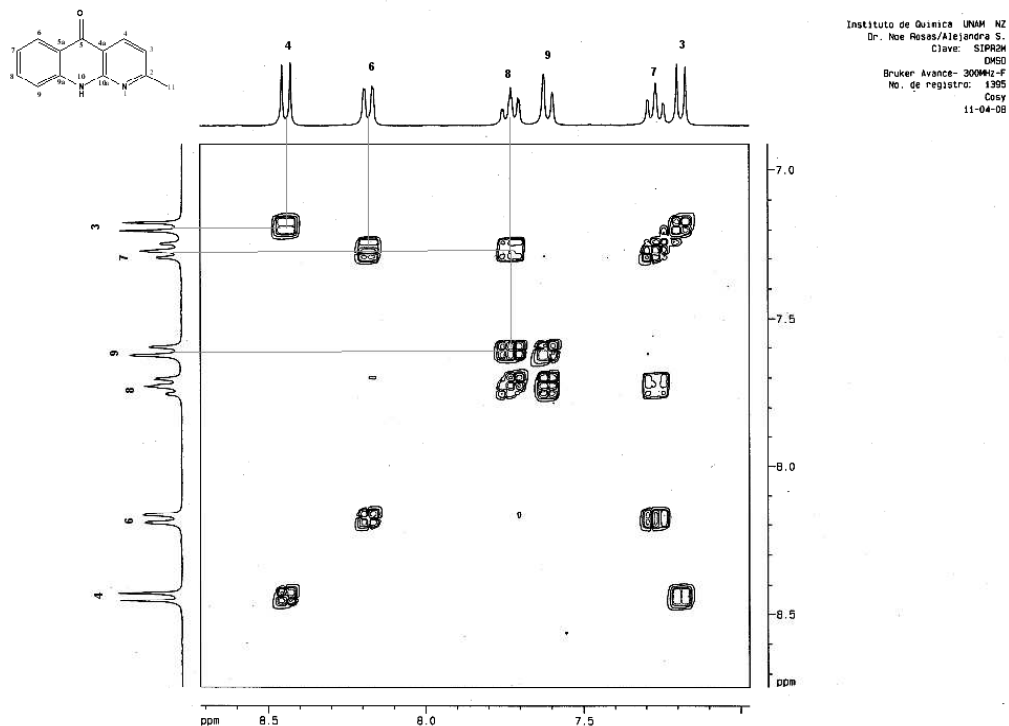
31. Arzoumanian, H., Jean, M.; Nuel, D.; Cabrera, A.; García J. L.; Rosas, N. *Organometallics*, **1995**, *14*, 5438.
32. Arzoumanian, H., Jean, M.; Nuel, D.; García J. L.; Rosas, N. *Organometallics*, **1997**, *16*, 2726.
33. Rosas, N.; Sharma, P.; Cabrera, A.; Pénieres, G.; García, J. L.; Maldonado, L. A. *Heterocycles*, **2003**, *60*, 2631.
34. Rosas, N.; Sharma, P.; Álvarez, C.; Cabrera, A.; Ramírez, R.; Delgado, A.; Arzoumanian, H. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1*. **2001**, 2341.
35. Rosas, N.; Sharma, P.; Álvarez, C.; Cabrera, A.; Ramírez, R.; Gutiérrez, Y.; Mendez, M.; Toscano, R. A.; Maldonado, L. A. *Tetrahedron. Lett.* **2003**, *44*, 8019.
36. Rosas, N.; Salmon, M.; Sharma, P.; Álvarez, C.; Ramírez, R.; García, J. L.; Arzoumanian, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1493.
37. Chen, Q.P.; Deady, L.W.; Mackay, M.F. *Aust. J. Chem.* **1993**, *46*, 1909.
38. Chen, Q.P.; Deady, L.W. *Aust. J. Chem.* **1993**, *46*, 987.
39. Chen, Q.P.; Deady, L.W. *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 1197.
40. Kress, T. J.; Constantino, S. M.; *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, *10*, 409.
41. Makosza, M.; Wojciechowski, K.; *Heterocycles*. **2001**, *54*, 445.
42. Makosza, M.; Wojciechowski, K. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2631.
43. Nguyen, T. M.; Sittisombut, C.; Boutefnouchet, S.; Lallemand, M-C.; Michel, S.; Koch, M.; Tillequin, F.; Mazinghien, R.; Lansiaux, A.; David-Cordonnier, M-H.; Pfeiffer, B.; Kraus-Berthier, L.; Léonce, S.; Pierré, A. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3383.
44. Atanasova, M.; Ilieva, S.; Galabov, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 1184.
45. Brown, H. C.; Racherla, U. S.; Singh, S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2411.
46. García, J. L. Síntesis de 5-hidroxi-3-pirrolin-2-onas por hidrocianación catalítica de α -alquilcetonas con el sistema Ni(CN)₂/CO/NaOH en medio acuoso. UNAM, México, DF. **2000**.

47. Porter, Q.N. *Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc. **1985**, 655.
48. Morrison, R. T.; Boyd, R. N., *Química Orgánica*. Addison Wesley; **1990** p. 1069.
49. Carey, A.F.; Sundberg, J. S.; *Advanced Organic Chemistry*, 3 ed. Plenum press, New York & London. **1990**, p. 561.
50. Braibante, M E; Braibante T. S.; Costa, C. C.; Martins B. D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8079.
51. Kubryk, M.; Hansen, K. B. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2006**, 17, 205.

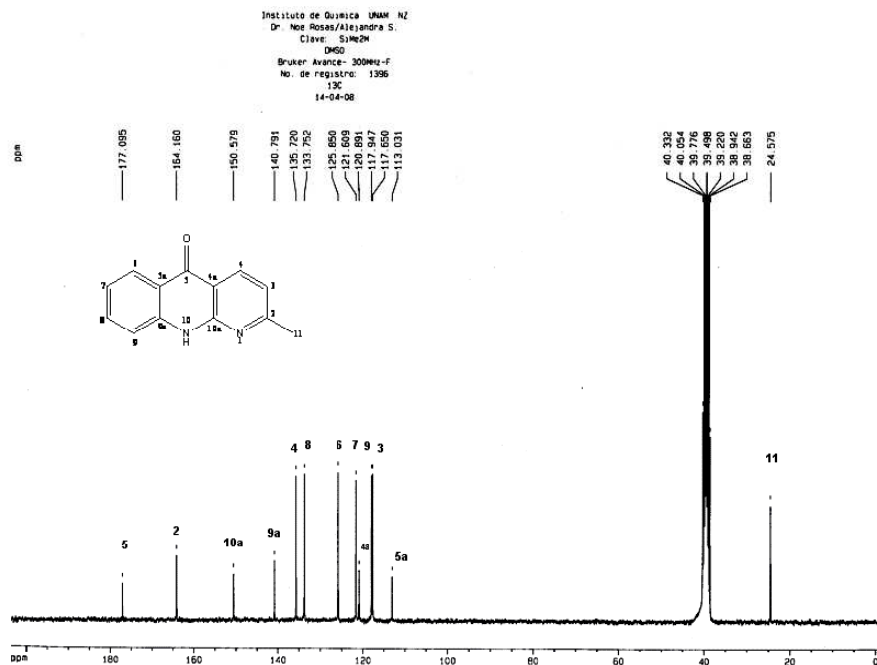
8. APÉNDICE



Espectro 17. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) compuesto **83**.

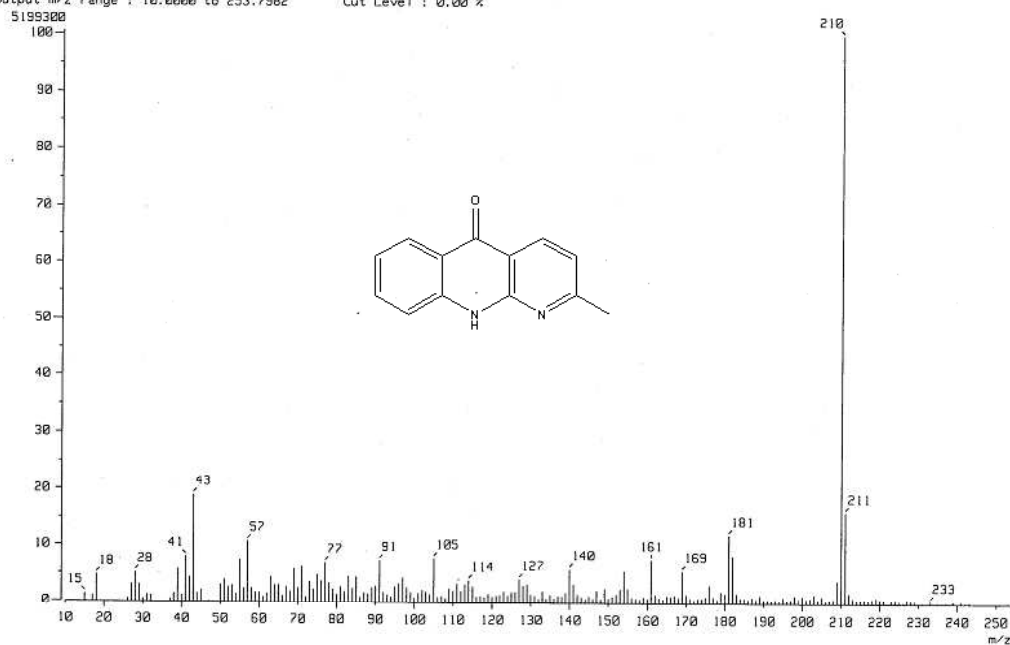


Espectro 18. Experimento bidimensional COSY (DMSO- d_6) compuesto **83**.

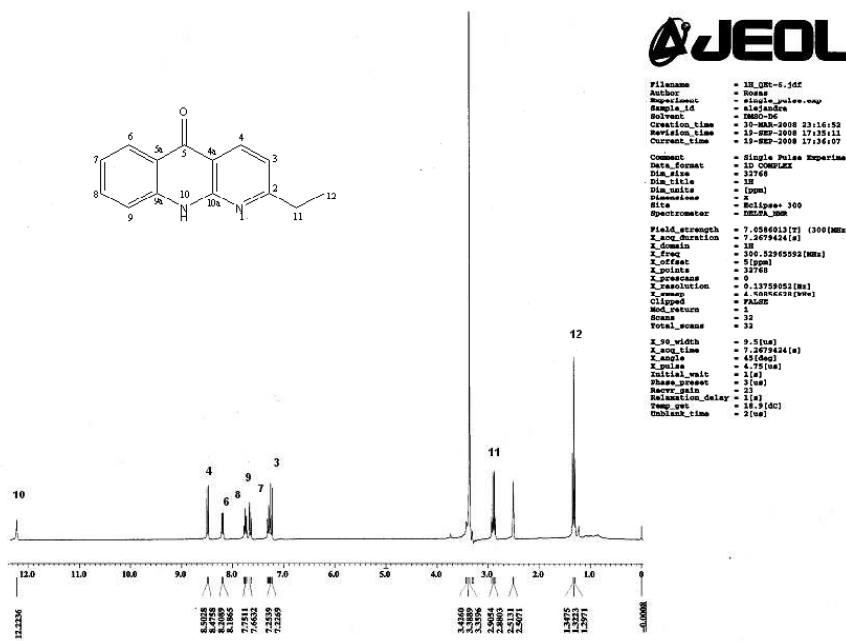


Espectro 19. RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ (75 MHz, DMSO- d_6) compuesto **83**.

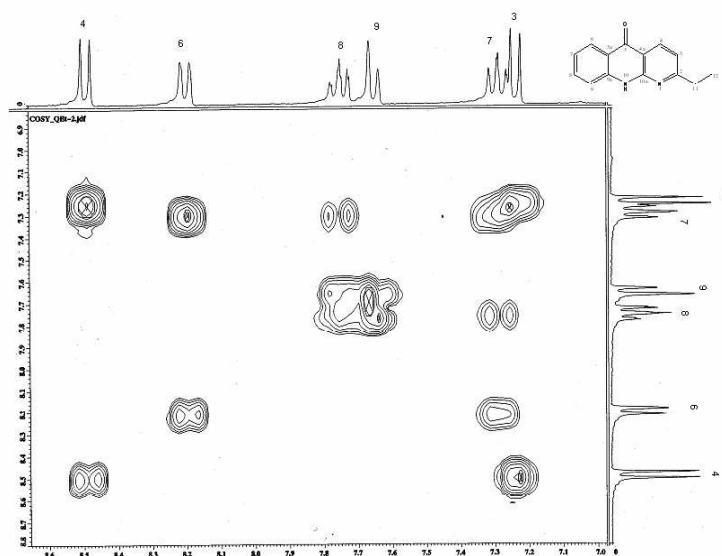
[Mass Spectrum]
 Data : Dr-Rosas-Noe-026 Date : 28-Mar-12 12:39
 Sample: 767 M220 Q-SiRx3 Jeol1RX505HA
 Note : Javier-Perez
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)
 RT : 8.60 min Scan# : (10,22) Temp : 100.5 deg.C
 BP : m/z 210.0000 Int. : 492.99
 Output m/z range : 10.0000 to 253.7982 Cut Level : 0.00 %



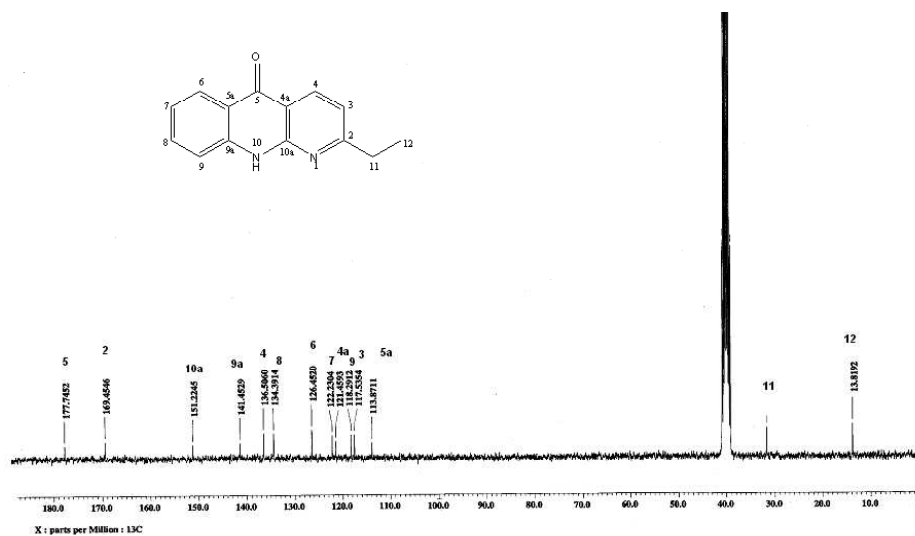
Espectro 20. Espectro de masas (IE) compuesto **83**.



Espectro 21. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) compuesto **84**.

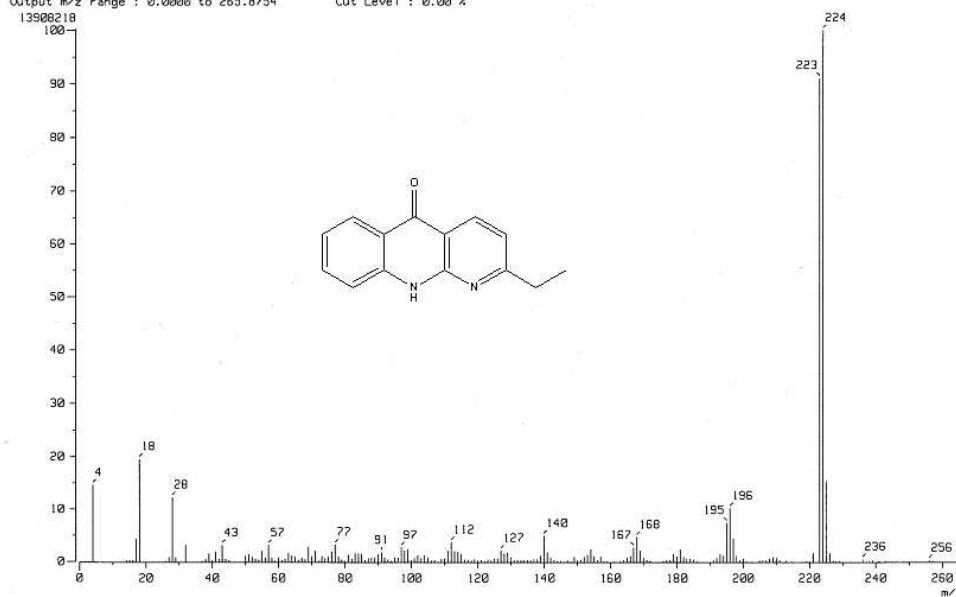


Espectro 22. Experimento bidimensional COSY (DMSO- d_6) compuesto **84**.

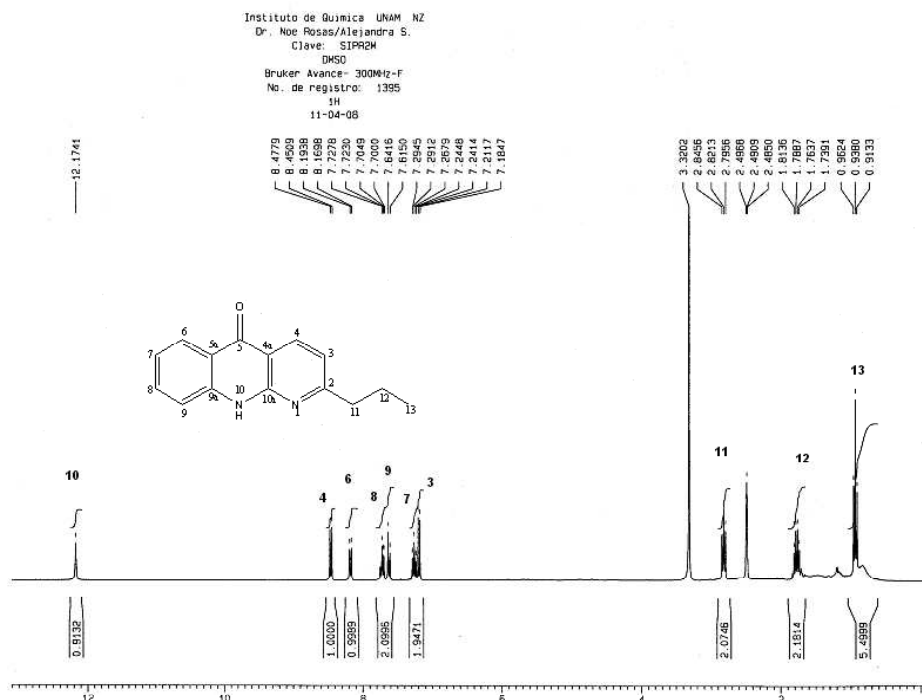


Espectro 23. RMN ^{13}C { ^1H } (75 MHz, DMSO- d_6) compuesto **84**.

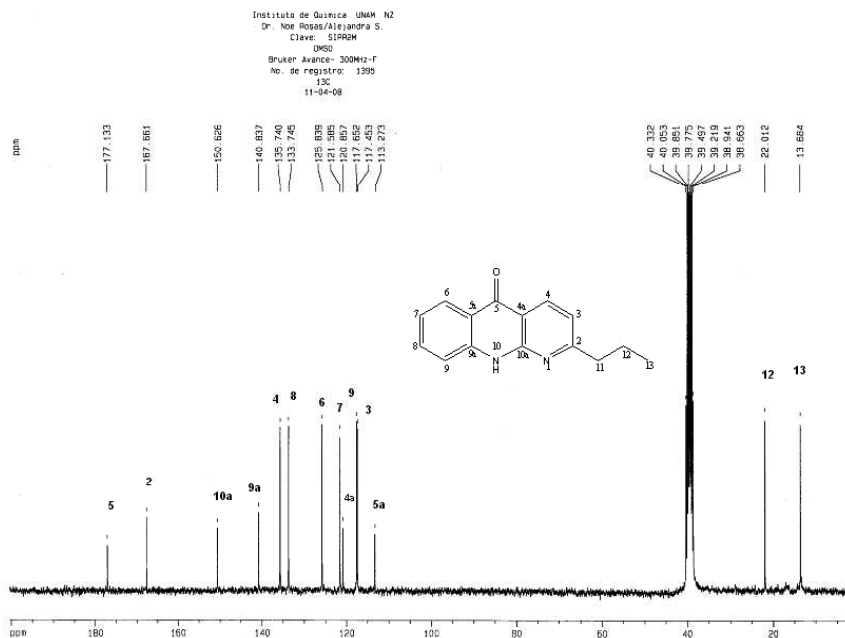
[Mass Spectrum]
 Date : 23-Sep-120 12:31
 Sample: 2208 M238 NFF-Et Jeol AX505HR
 Note : Javier-Perez
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
 RT : 1.07 min Scan# : (23,27) Temp : 62.6 deg.C
 BP : m/z 224.0000 Int. : 1322.57
 Output m/z range : 0.0000 to 265.8754 Cut Level : 0.00 %



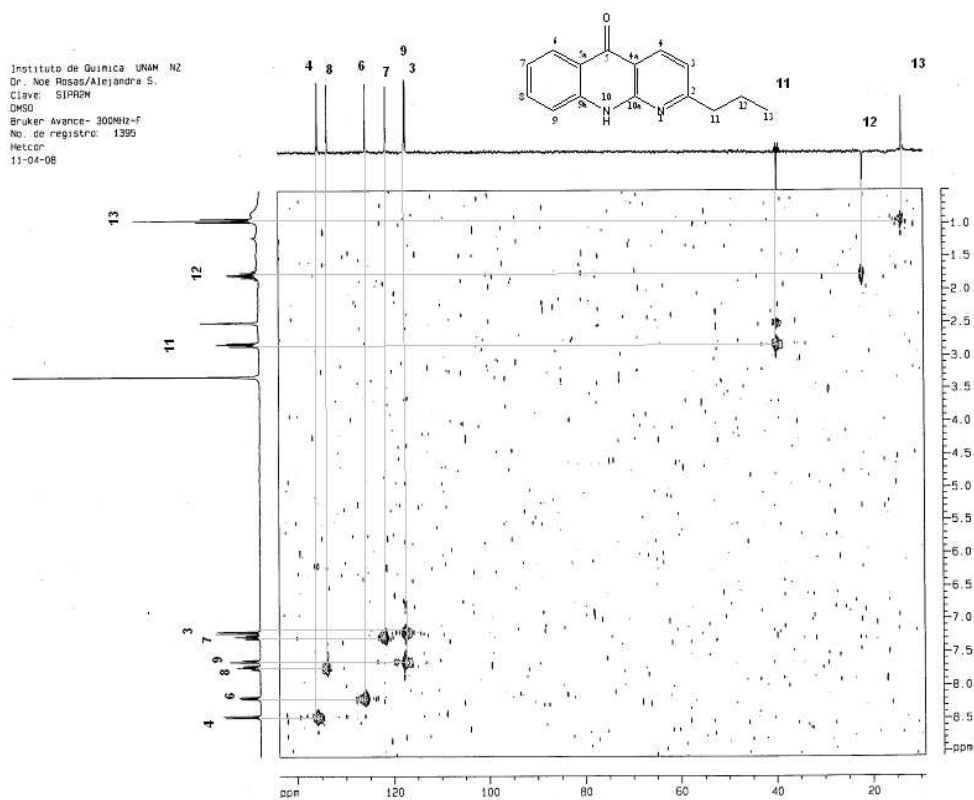
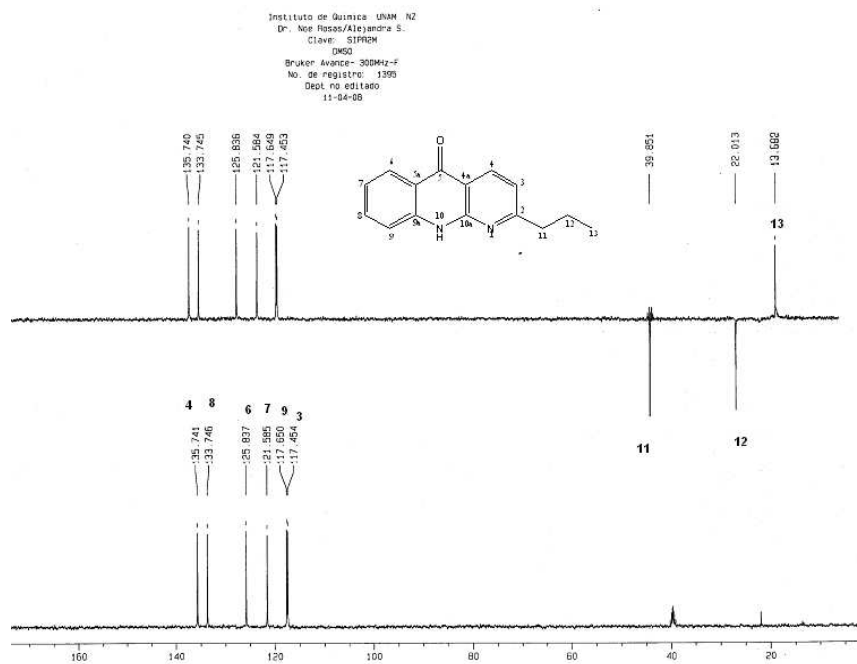
Espectro 24. Espectro de masas (IE) compuesto **84**.

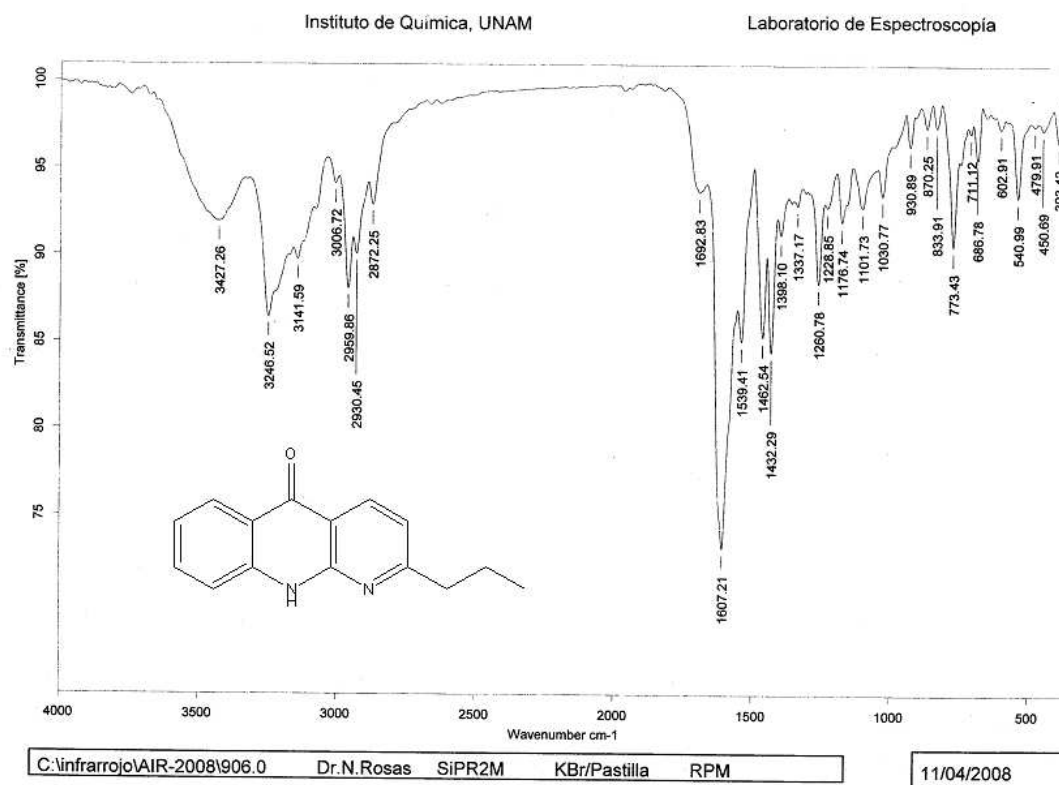


Espectro 25. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) compuesto 85.

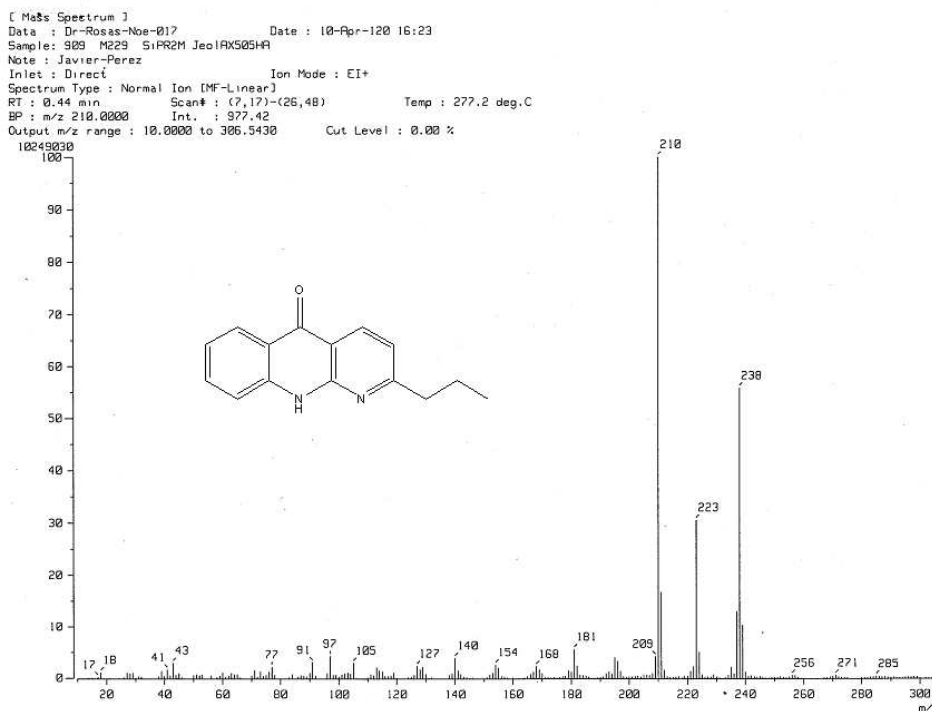


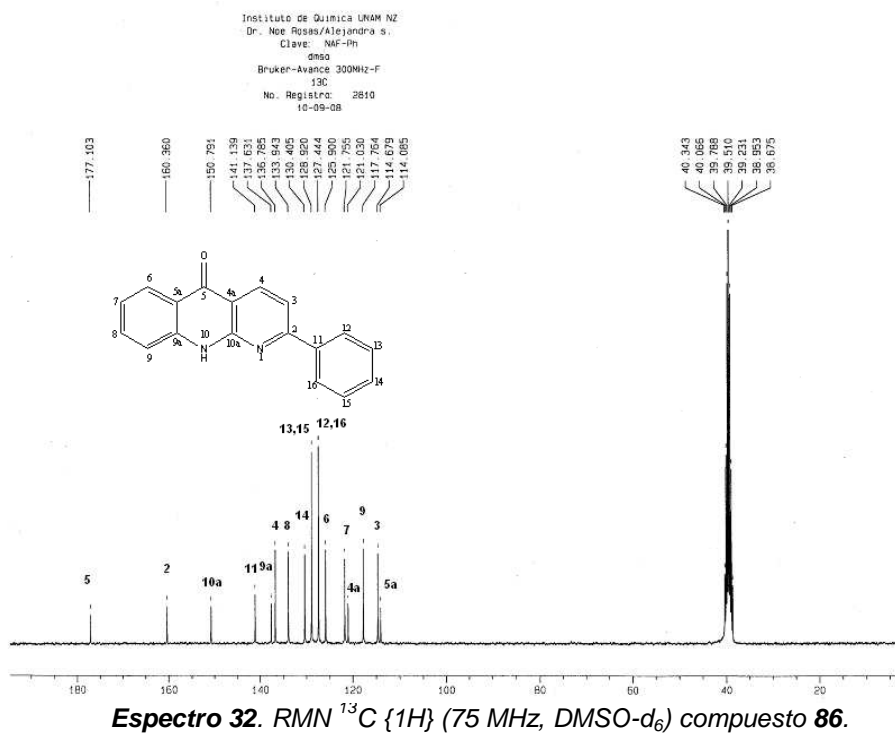
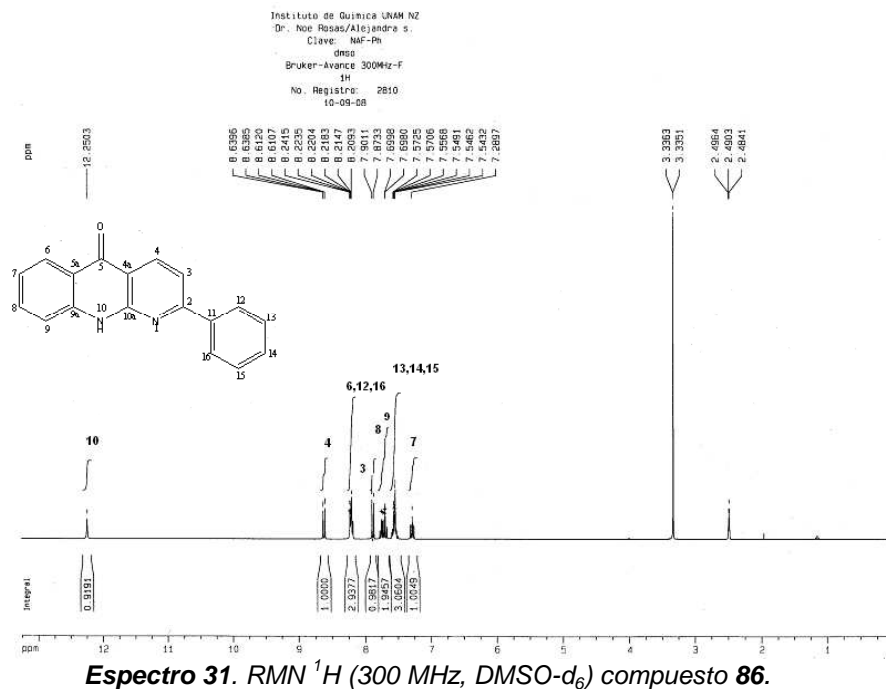
Espectro 26. RMN ¹³C {¹H} (75 MHz, DMSO-d₆) compuesto 85.

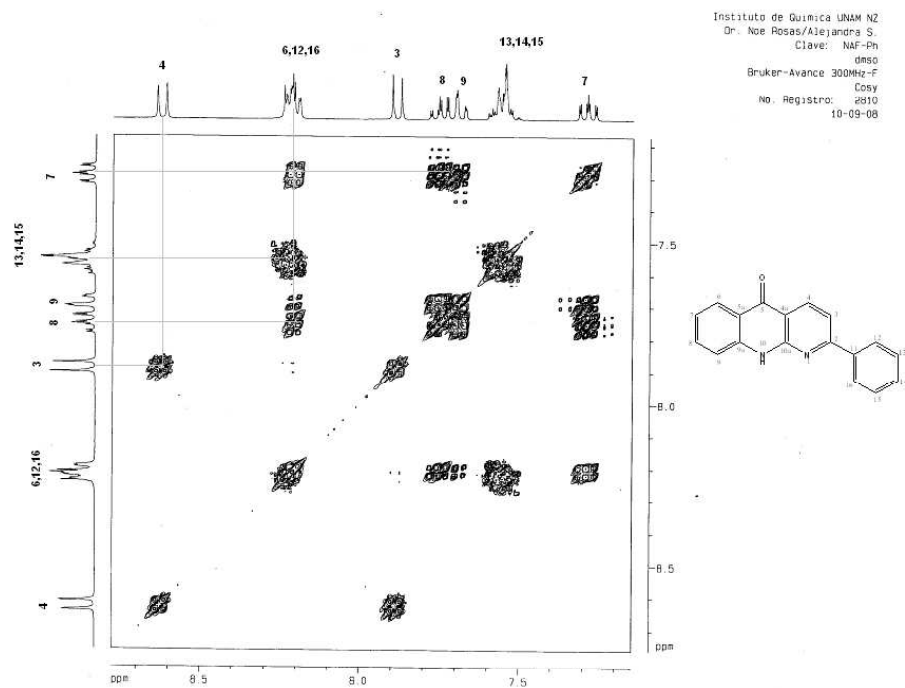




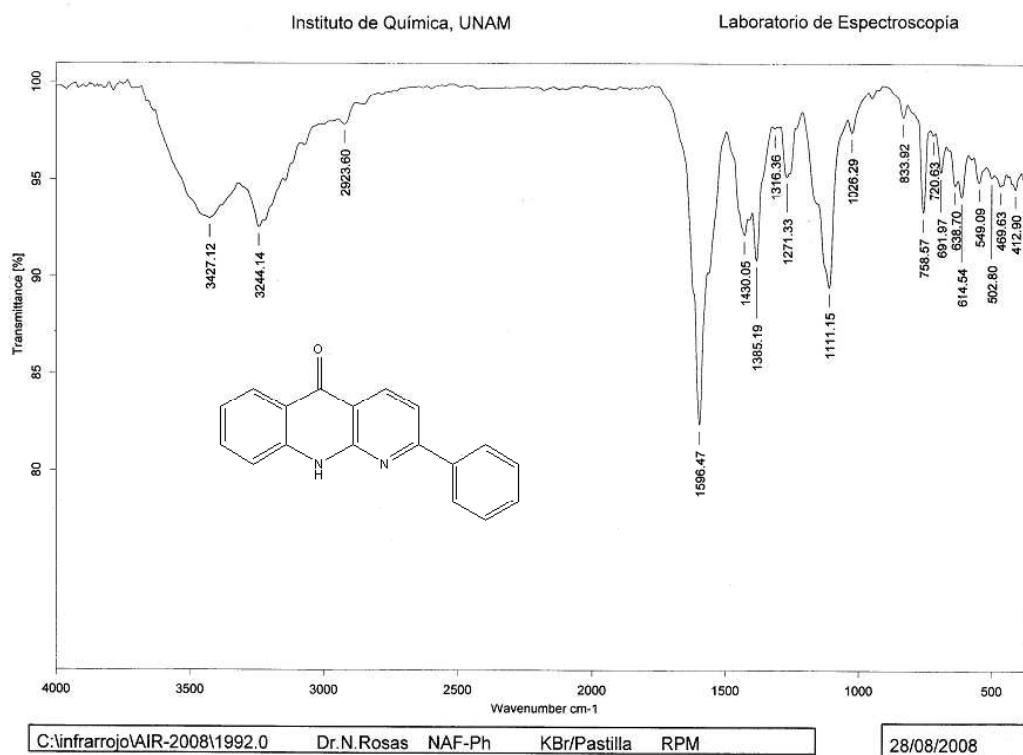
Espectro 29. Espectro de absorción en el IR compuesto 85.



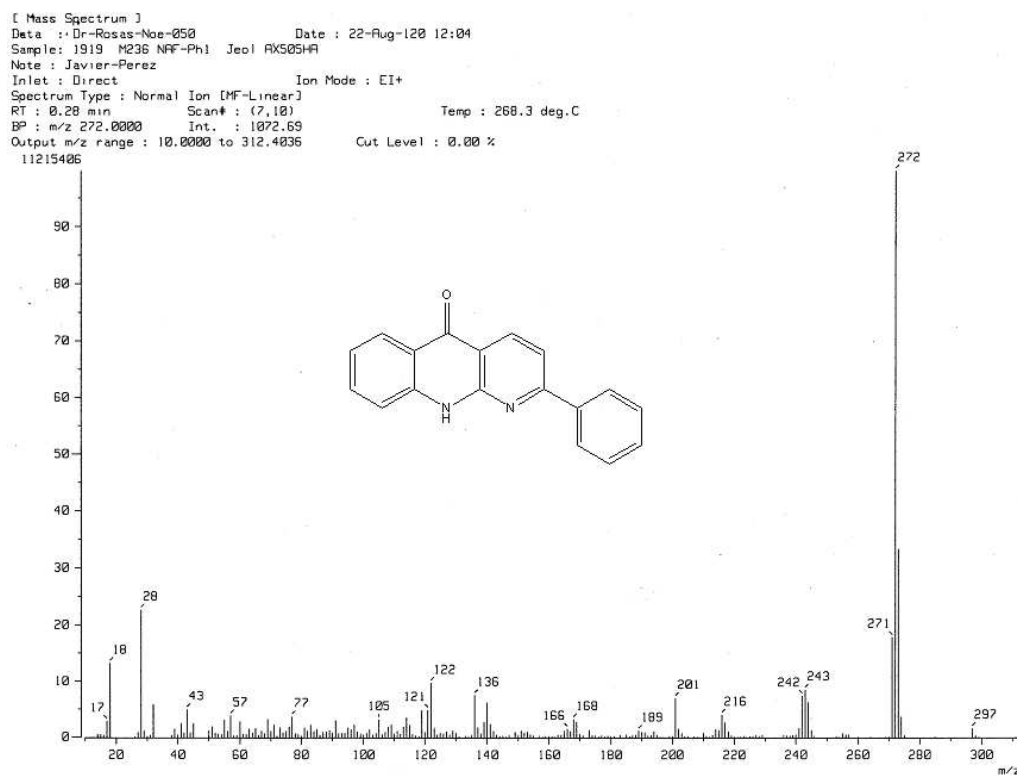




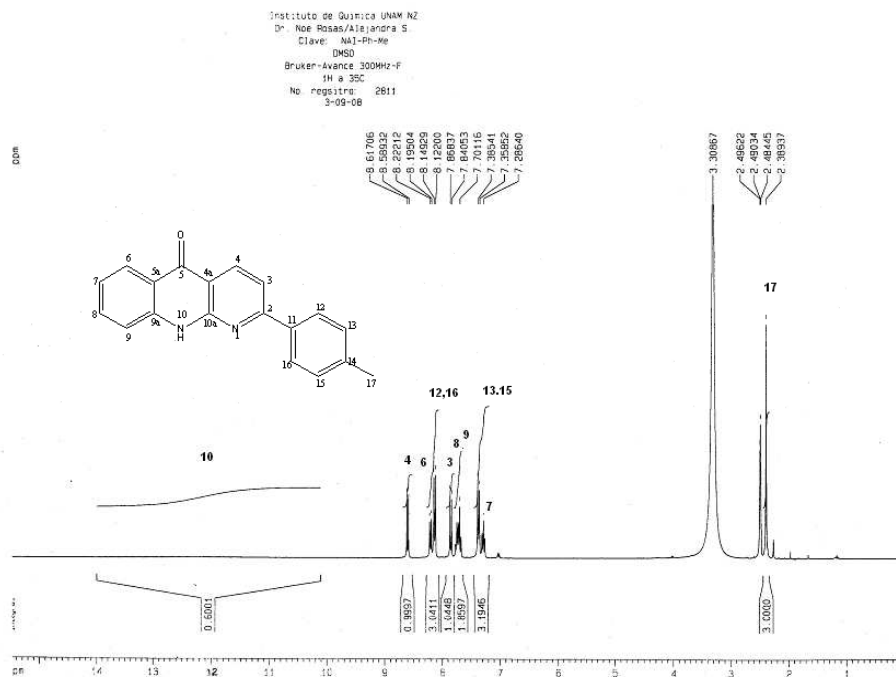
Espectro 33. Experimento bidimensional COSY (DMSO- d_6) compuesto **86**.



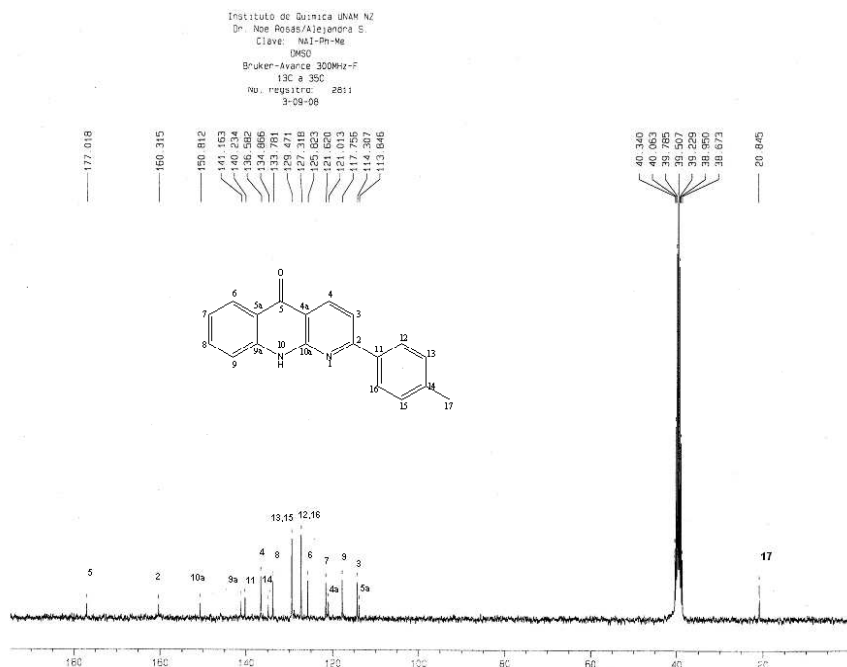
Espectro 34. Espectro de absorción en el IR compuesto **86**.



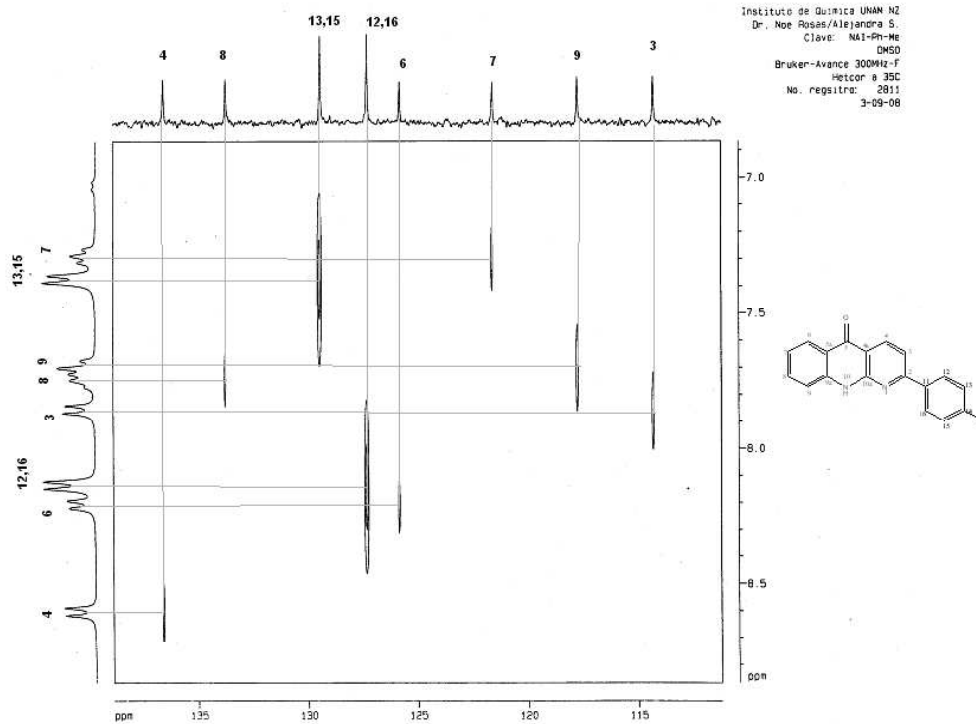
Espectro 35. Espectro de masas (IE) compuesto **86**.



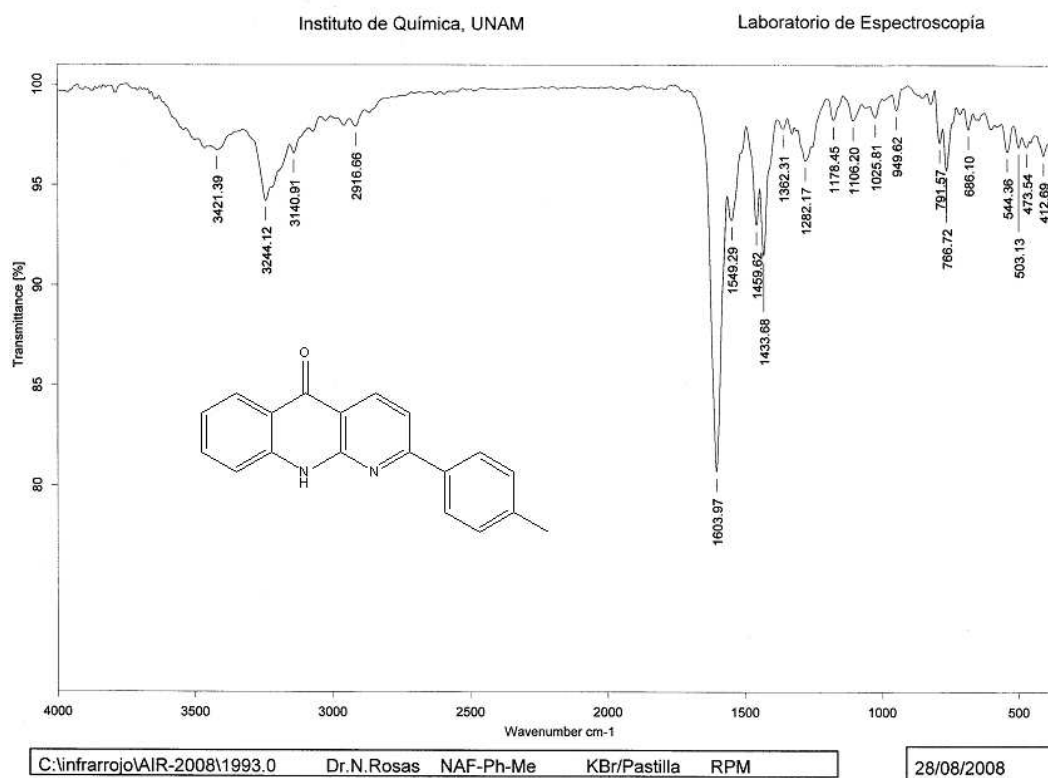
Espectro 36. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) compuesto 87.



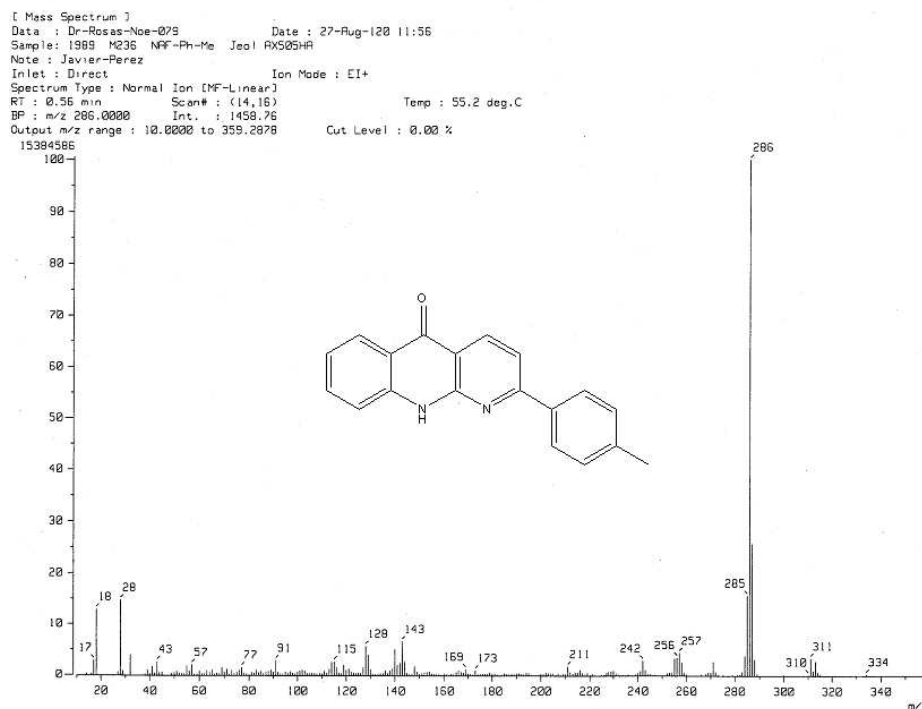
Espectro 37. RMN ^{13}C { ^1H } (75 MHz, DMSO- d_6) compuesto 87.



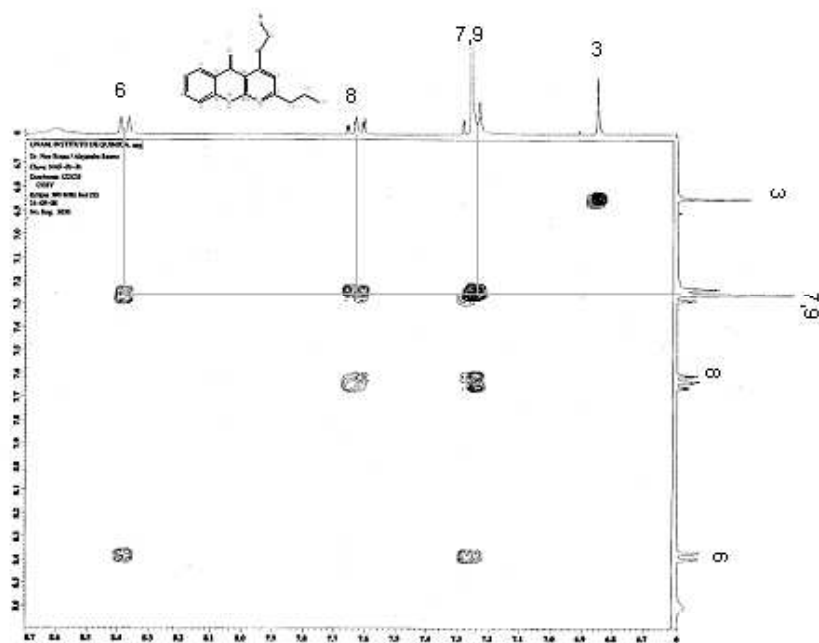
Espectro 38. Experimento bidimensional HETCOR (DMSO-d₆) compuesto 87.



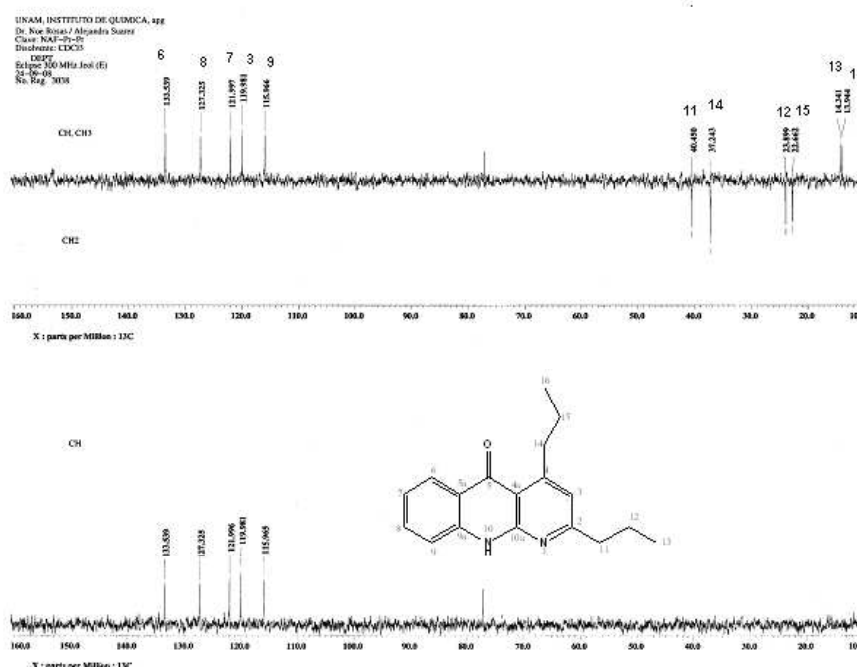
Espectro 39. Espectro de absorción en el IR compuesto **87**.



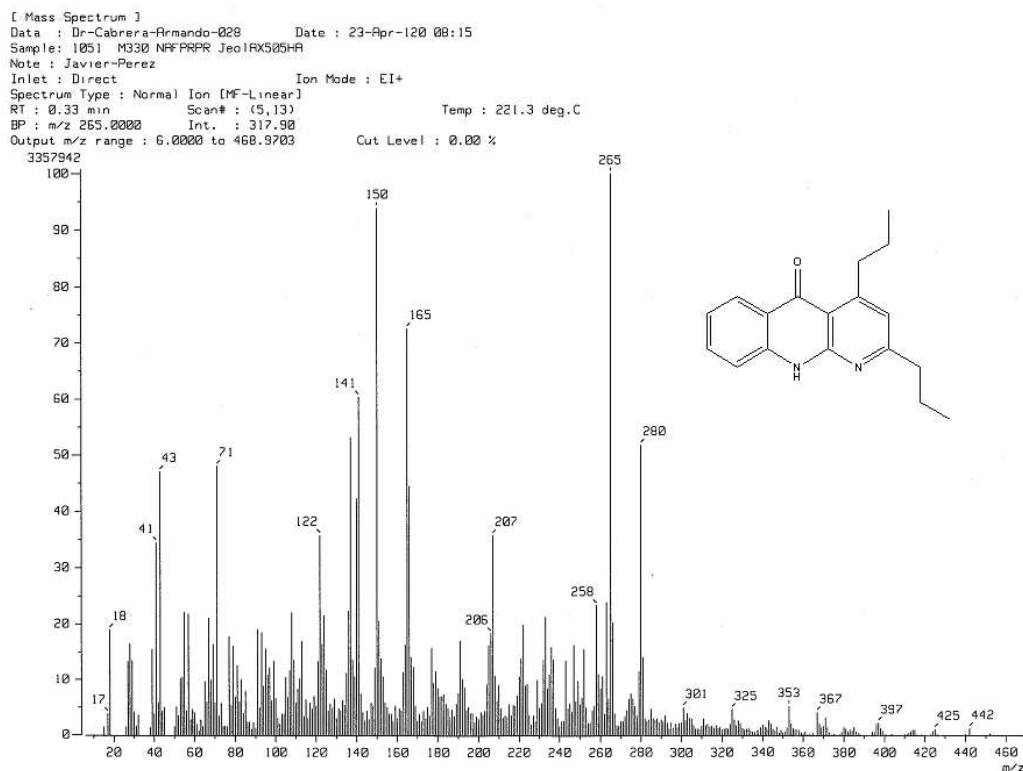
Espectro 40. Espectro de masas (IE) compuesto **87**.



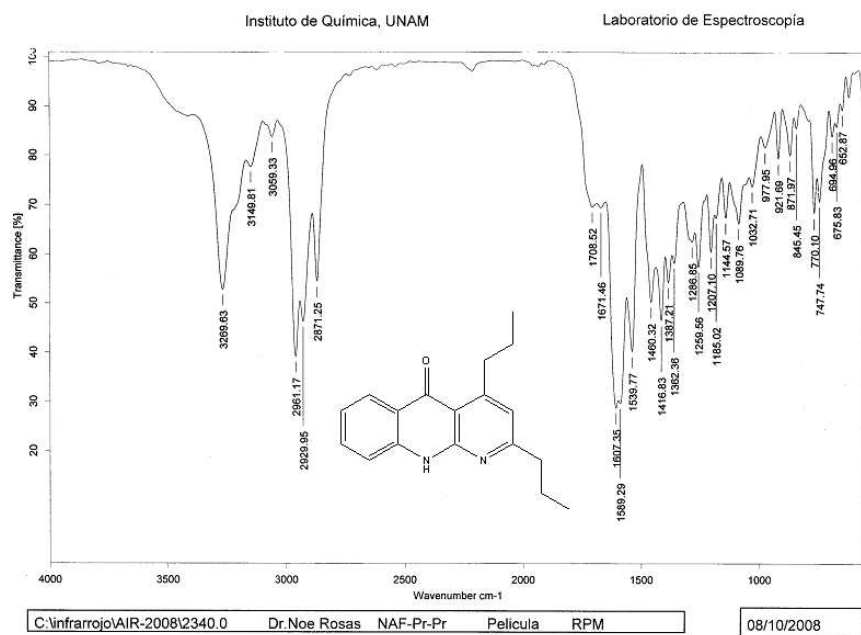
Espectro 41. Experimento bidimensional COSY (DMSO-d₆) compuesto **88**.



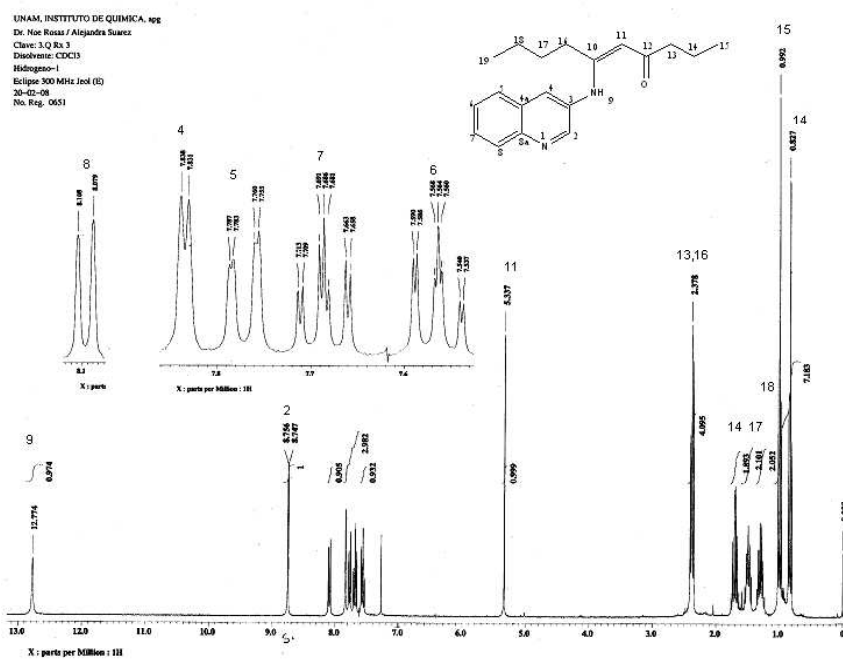
Espectro 42. Experimento DEPT-135 (DMSO-d₆) compuesto **88**.



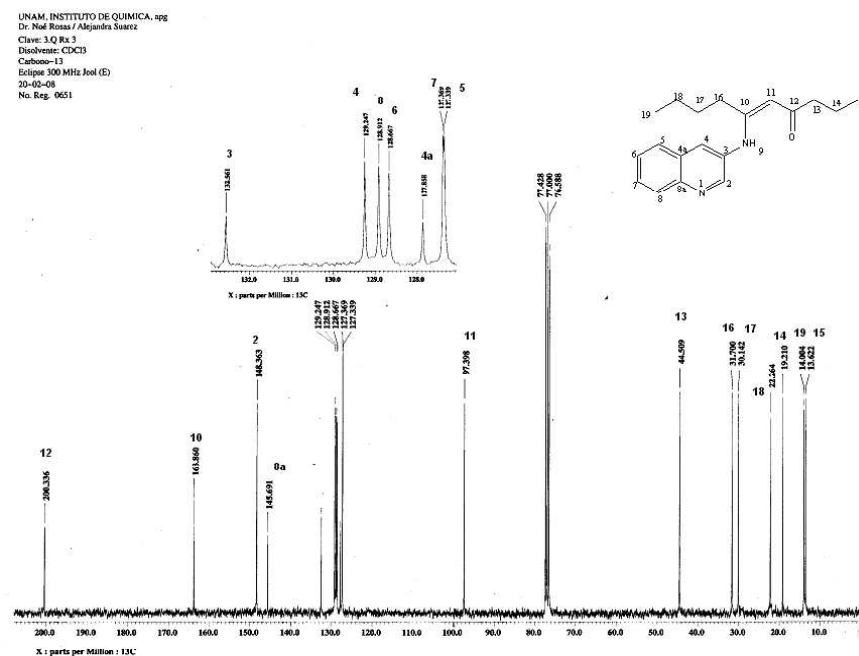
Espectro 43. Espectro de masas (IE) compuesto **88**.



Espectro 44. Espectro de absorción en el IR compuesto **88**.



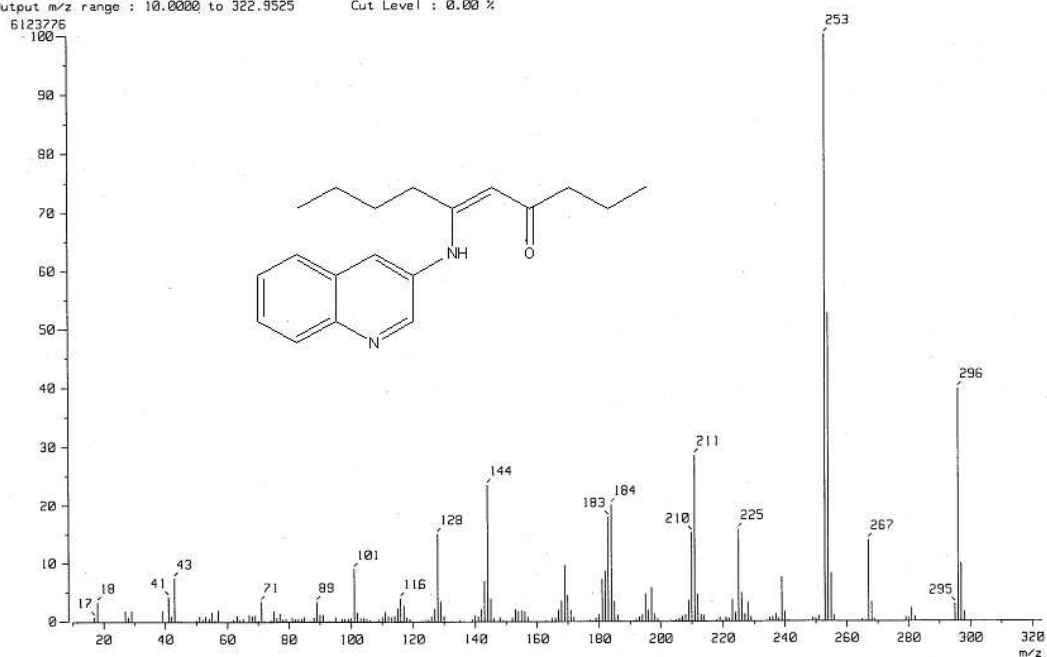
Espectro 45. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) compuesto 91.



Espectro 46. RMN ¹³C {¹H} (75 MHz, DMSO-d₆) compuesto 91.

[Mass Spectrum]
 Date : 03-Mar-10 11:31
 Sample: 354 M226 QRx3 Jeol-RX-505HR
 Note : Javier-Perez
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
 RT : 0.56 min Scan# : (12,19) Temp : 114.5 deg.C
 BP : m/z 253.0000 Int. : 584.01
 Output m/z range : 10.0000 to 322.9525 Cut Level : 0.00 %

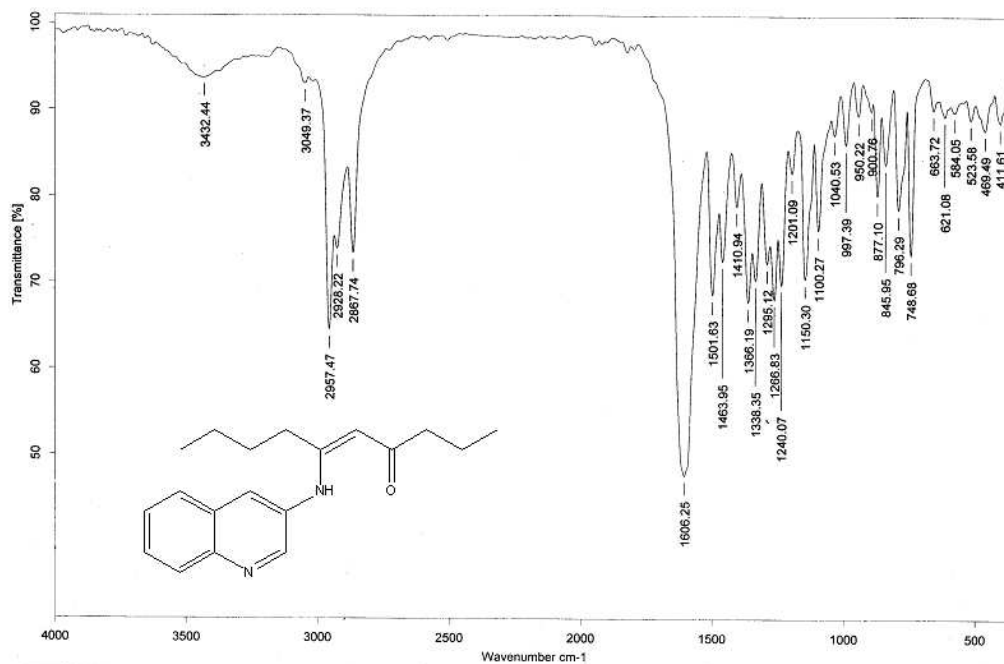
lice



Spectro 47. Espectro de masas (IE) compuesto 91.

Instituto de Quimica, UNAM

Laboratorio de Espectroscopia

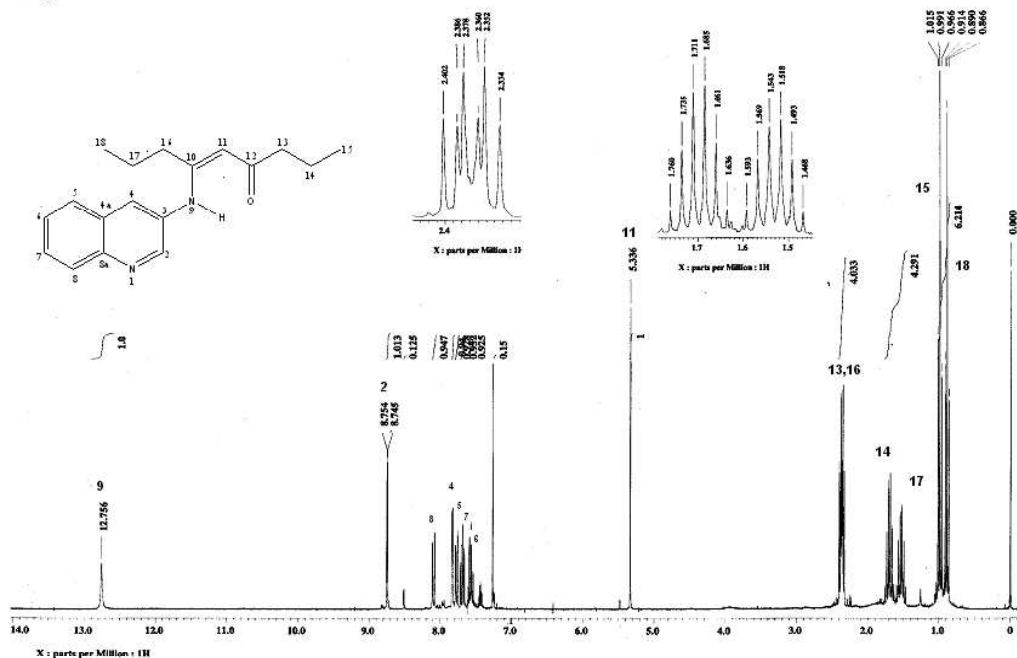


C:\infrarojo\AIR-2008\467.0 Dr.N.Rosas 3QRx3 KBr/Pastilla RPM

25/02/2008

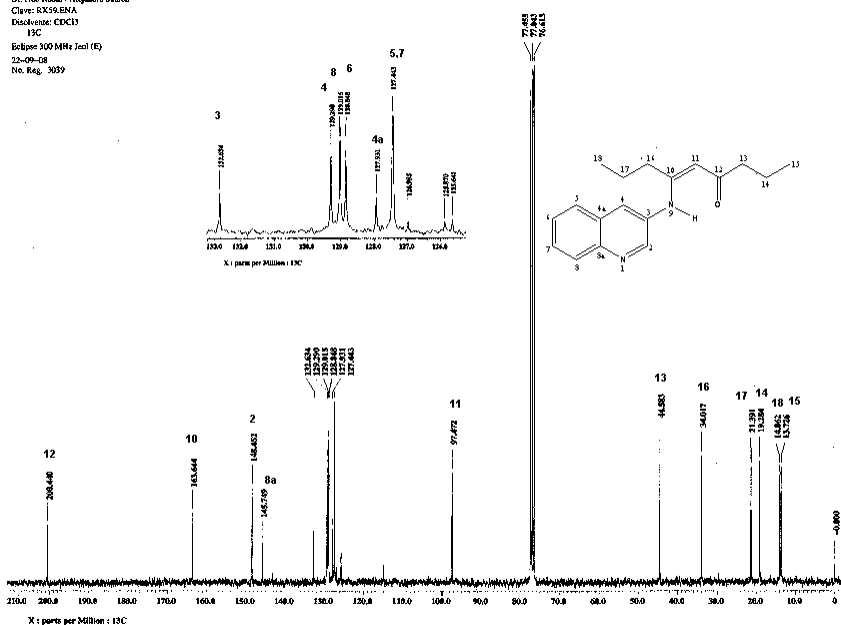
Spectro 48. Espectro de absorción en el IR compuesto 91.

UNAM, INSTITUTO DE QUIMICA, spg
 Dr. Noe Rosas / Alejandra Suarez
 Clave: RX59.ENA
 Disolvente: CDCl₃
 1H
 Eclipse 300 MHz Jeol (E)
 22-09-08
 No. Reg. 3039

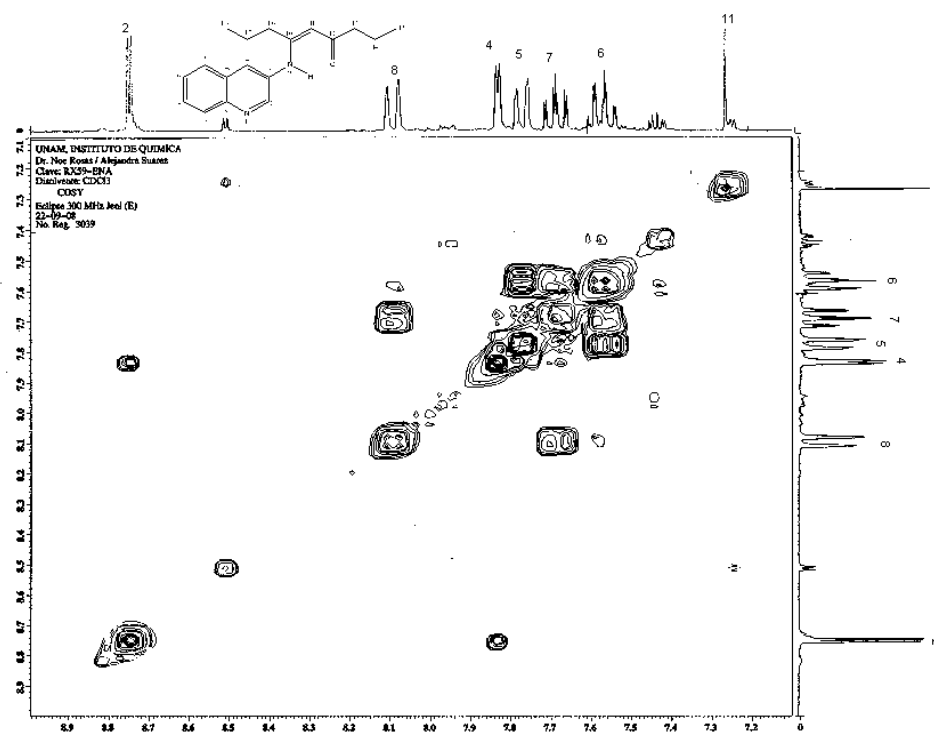


Espectro 49. RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) compuesto 92.

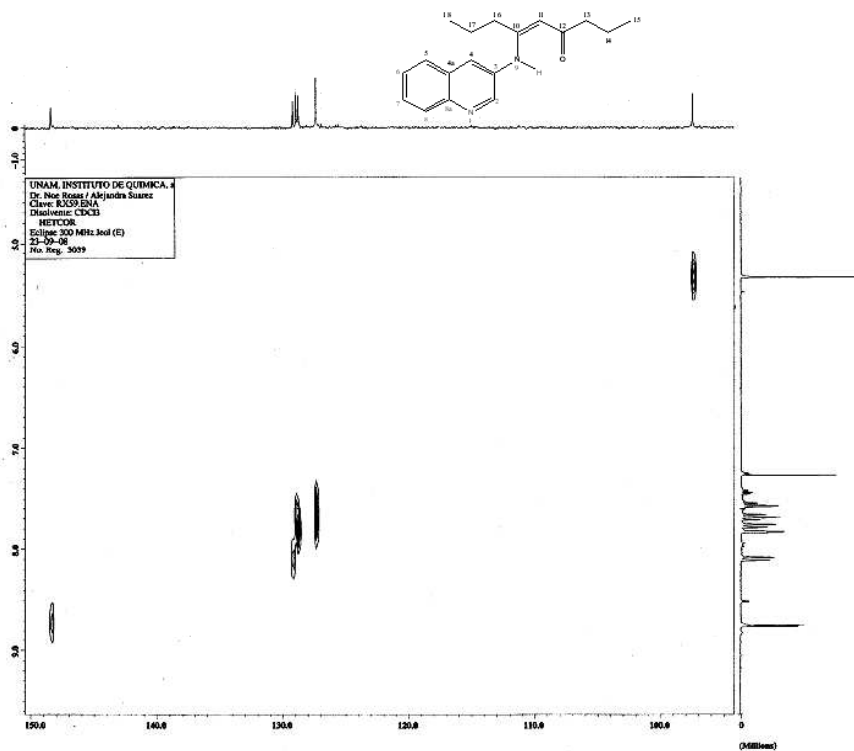
UNAM, INSTITUTO DE QUIMICA, spg
 Dr. Noe Rosas / Alejandra Suarez
 Clave: RX59.ENA
 Disolvente: CDCl₃
 13C
 Eclipse 300 MHz Jeol (E)
 22-09-08
 No. Reg. 3039



Espectro 50. RMN ¹³C {¹H} (75 MHz, DMSO-d₆) compuesto 92.

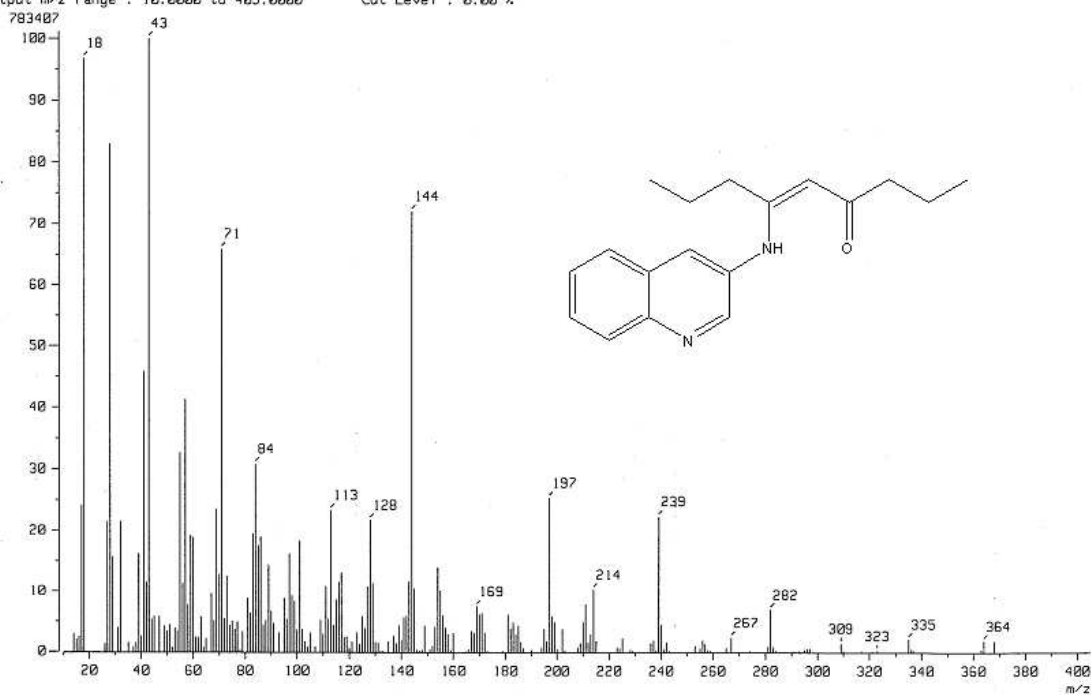


Espectro 51. Experimento bidimensional COSY (DMSO-d₆) compuesto 92.



Espectro 52. Experimento bidimensional HETCOR (DMSO-d₆) compuesto 92.

[Mass Spectrum]
 Data : Dr-Cabrera-Armando-086 Date : 02-Oct-120 18:38
 Sample: 2324 M238 Rx-59 Jeol RXS05HR
 Note : Javier-Perez
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
 RT : 0.50 min Scan# : (8,25) Temp : 224.5 deg.C
 BP : m/z 43.0000 Int. : 73.96
 Output m/z range : 10.0000 to 405.0000 Cut Level : 0.00 %



Espectro 53. Espectro de masas (IE) compuesto 92.