



**UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA**

Tesis doctoral

**Síntesis y estudio de derivados del ácido
3-hidroxi-4-quinolinona-2-carboxílico con potencial
actividad biológica**

Autor: Farm. María Sol Shmidt

Director: Prof. Dra. María de las Mercedes Blanco

2013

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de Buenos Aires y al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), por las becas doctorales, y por los subsidios otorgados a las Dras. Isabel A. Perillo y M. Mercedes Blanco.

A la Facultad de Farmacia y Bioquímica y al Departamento de Química Orgánica, donde desarrollé este trabajo doctoral.

A las Dras. Isabel A. Perillo y M. Mercedes Blanco, que sucesivamente dirigieron este trabajo y participaron activamente en mi formación. Les agradezco especialmente toda la paciencia y dedicación.

A Pablo Gabian, por estar conmigo siempre, en todo e incondicionalmente, y a Félix por llenarme de vida.

A mi papá Carlos, a mi mamá Ma. del Carmen, a mis hermanos Jimena, Laura y Lucas, a la familia extendida, por toda la ayuda y contención.

A mis amigos y compañeros de trabajo, de quienes siempre aprendo cosas nuevas: Julieta López, Silvina Simón, Natalia Lorenzatto, Andrea Farré, Diana Bekerman, Cristina Caterina, Ma. Inés Abasolo, Alejandra Salerno, Ana María Reverdito, Ma. Gabriela Lorenzo, Ma. Amalia Figueroa, Gustavo Levin, María A. Ramírez, Lautaro Kremenchuzky, Romina Torres, Gisela Ortiz, Mercedes Isasmendi Escudero, Alicia Camelli, Agustina Fernández, Selva, Alejandro Villanueva, y todo el personal de la Cátedra de Química Orgánica I en particular, y del Departamento de Química Orgánica en general.

A los Dres. Carlos Stortz y Pau Arroyo Mañez, por la buena predisposición y colaboración en la realización de una parte este trabajo.

Al Dr. Gabriel Gutkind, Bioq. Bárbara Gighlione, Dr. Hugo Cerecetto, Dra. Mercedes González y Dra. Carolina Carrillo, por la realización de los ensayos de actividad biológica.

Al Dr. Juan Manuel Lázaro Martínez, por la realización de algunos espectros FT-IR.

ÍNDICE GENERAL

Agradecimientos	I
Índice general	II
Índice de tablas	V
Índice de esquemas	VII
Índice de figuras	X
Resumen	XIII
Abreviaturas	XVI

ANTECEDENTES GENERALES

Isatina y derivados como precursores de compuestos con actividad biológica	1
1.- Reactividad del núcleo isatínico	4
A) Reacciones de sustitución electrofílica aromática	4
B) Reacciones en carbonilos 2 y 3	4
C) Reacciones de alquilación y acilación del n heterocíclico	10
2.- Familias de compuestos bioactivos que presentan o conservan parte del núcleo isatínico en su estructura	11
3.- Derivados del ácido isatinacético como precursores de 3-hidroxi-4-quinolinonas	15
4.- Referencias bibliográficas	21

CAPÍTULO 1: REACCIONES DE ALQUILACION DE ISATINA

Antecedentes generales	33
a) Alquilación directa del núcleo isatínico	34
b) Síntesis a partir de anilinas convenientemente <i>N</i> -sustituidas	39
A.- Resultados y discusión	39
1.- Optimización de la reacción de <i>N</i> -alquilación de isatina	41
2.- Síntesis de los compuestos 2a-I	45
3.- Reacciones de isatina con agentes alquilantes que poseen metilenos con distinta acidez: obtención de <i>n</i> -alquilisatinas, espiroepoxioxindoles y 3-hidroxi-4-quinolinonas	50
4.- Reacciones de alquilación en presencia de Ag ₂ CO ₃	58
5.- Optimización de la reacción de <i>N</i> -alquilación de isatina empleando radiación microondas	61
Introducción	61
Resultados	66
B:- Propiedades espectroscópicas de las familias de compuestos obtenidos por	71

reacción de isatina con agentes alquilantes	
C.- Parte experimental	94
Experimental general	94
Procedimientos y técnicas generales empleadas	95
Propiedades físicas de los compuestos obtenidos mencionados en este capítulo	99
D.- Referencias bibliográficas	116

CAPÍTULO 2: SÍNTESIS DE DERIVADOS DEL ÁCIDO 3-HIDROXI-4-QUINOLINONA-2-CARBOXÍLICO, UN HETEROCICLO POLIFUNCIONALIZADO

A.- Obtención de derivados de 3-hidroxi-4-quinolinonas a través de reacciones de reordenamiento inducido por alcóxidos	125
Antecedentes de reacciones de reordenamiento inducido por alcóxidos a partir de imidas y amidas cíclicas	125
Resultados y discusión	129
A1) Reordenamiento inducido por alcóxidos a partir de derivados del ácido isatinacético 2a-j	129
Reordenamiento de isatinacetatos de alquilo 2a-d inducido por alcóxidos	130
Reordenamiento de isatinacetamidas 2e-j inducido por alcóxidos	133
Reordenamiento de <i>N</i> -fenacilisatina (2l) inducido por alcóxidos	135
Tratamiento de <i>N-p</i> -nitrobencilisatina (2k) con alcóxidos	140
A2) Reacciones de reordenamiento inducido por alcóxidos de epoxioxindoles 4k,l y 11a,k,l	140
B.- Reacciones a partir del núcleo 4-quinolona preformado	141
Antecedentes	141
Resultados y discusión	141
B1) Hidroxilación del C-3 y posterior derivatización del carboxilo del ácido quinurénico	144
Reacciones de hidroxilación del ácido quinurénico	144
Reacciones de esterificación del ácido 3-hidroxiquinurénico	146
B2) Derivatización del carboxilo del ácido quinurénico y posterior hidroxilación del c-3	150
Reacciones de esterificación del ácido quinurénico (21)	150
Reacciones de amidación del ácido quinurénico	151
Reacciones de hidroxilación de derivados del ácido quinurénico	152
C.- Reacciones de alquilación de 4-quinolinonas	154
Antecedentes	154
Resultados y discusión	158
Estudio teórico del mecanismo de alquilación de 4-quinolinona-2- y 3-carboxilato de	162

metilo	
D.- Propiedades espectroscópicas de derivados del ácido 4-quinolinona-2-carboxílico	175
Parte experimental	198
Referencias bibliográficas	224

CAPÍTULO 3: DERIVADOS DEL ÁCIDO ISATINACÉTICO COMO PRECURSORES DE COMPUESTOS CON POTENCIAL ACTIVIDAD TRIPANOMICIDA

Introducción	233
Parte A.- Síntesis y evaluación biológica de β -tiosemicarbazonas derivadas de isatina y compuestos estructuralmente relacionados	235
Semi y tiosemicarbazonas derivadas de isatina con actividad biológica	235
Antecedentes preliminares obtenidos por nuestro grupo de trabajo	239
Resultados y discusión	242
Síntesis de β -tiosemicarbazonas 30 , β -semicarbazonas 31 , β -fenilsemicarbazonas 32 y β -feniltiosemicarbazonas 33 a partir de derivados del ácido isatinacético 2	242
Síntesis de tiosemicarbazonas 30	243
Síntesis de semicarbazonas 31	243
Síntesis de 4'-fenilsemicarbazonas 32 y 4'-feniltiosemicarbazonas 33	243
Evaluación de la actividad antimicrobiana y tripanomicida de los compuestos 30-33	246
Parte B.- Síntesis y evaluación biológica de derivados de isatin- β -tiosemicarbazonas	249
Síntesis de derivados de las tiosemicarbazonas 30	249
Síntesis de triazino[5,6- <i>b</i>]indoles 34-37	250
Síntesis de espiro-1,3,4-tiadiazolinoxindoles 38	252
Síntesis de feniltiazolilhidrazonooxindoles 39	253
Evaluación de la actividad antibacteriana, fungicida y tripanomicida de los compuestos 34-39	254
Parte C.- Características espectroscópicas de las familias de compuestos 30-39	256
Parte experimental	269
Ensayos de actividad biológica	273
Propiedades físicas de los compuestos obtenidos mencionados en este capítulo	276
Referencias bibliográficas	304

ÍNDICE DE TABLAS

CAPÍTULO 1

Tabla 1. Derivados <i>N</i> -sustituídos de isatina 2 sintetizados como precursores de 3-hidroxi-4-quinolinonas 2-sustituídas 5	41
Tabla 2. Influencia de la base en la transformación 1 → 2m	42
Tabla 3. Influencia del solvente en la transformación 1 → 2m	43
Tabla 4. Optimización de la relación molar isatina/ K_2CO_3 en la transformación 1 → 2m	44
Tabla 5. Obtención de los compuestos 2a-l por <i>N</i> -alquilación de isatina	45
Tabla 6. Reacciones de alquilación de isatina con cloroacetofenona	46
Tabla 7. Reacción de isatina con halogenuros de alquilo que poseen metilenos con distinta acidez	51
Tabla 8. Reacción de <i>N</i> -metilisatina (2n) con halogenuros de alquilo acídicos en medio básico	54
Tabla 9. Reacción de los epóxidos 4k y 11a,k,l con alcóxido de sodio	56
Tabla 10. Reacciones de alquilación utilizando Ag_2CO_3	58
Tabla 11. Derivados <i>N</i> -sustituídos de isatina 2 sintetizados en reacciones de alquilación promovidas por microondas	66
Tabla 12. Optimización de las reacciones de <i>N</i> -alquilación utilizando radiación microondas empleando horno doméstico modificado	68
Tabla 13. Reacciones de alquilación de isatina, empleando reactor microondas	70
Tabla 14. Variación de los desplazamientos químicos de los protones aromáticos del anillo isatínico con el cambio de solvente	73
Tabla 15. Desplazamientos químicos (ppm) de los protones aromáticos del anillo isatínico y el protón del anillo oxiránico en los epoxioxindoles 4k,l , 11a,k,l	80
Tabla 16. Desplazamientos químicos (ppm) de los carbonos del anillo isatínico y el carbono del anillo oxiránico en los epoxioxindoles 4k,l , 11a,k,l	81

CAPÍTULO 2

Tabla 1. Derivados <i>N</i> -sustituídos de isatina 2 empleados como precursores para la síntesis de derivados del ácido 3-hidroxi-4-quinolinona-2-carboxílico 5	129
Tabla 2. Reacción de isatinacetatos de alquilo 2a-d con alcóxidos en caliente	131
Tabla 3. Reacción de isatinacetamidas 2e-j con metóxido de sodio en caliente	133
Tabla 4. Reacciones de esterificación del ácido 3-hidroxiquinurénico (5)	147
Tabla 5. Características de las uniones de hidrógenos según la clasificación de Jeffrey	148
Tabla 6. Reacciones de esterificación del ácido quinurénico (21 , R = H)	151

Tabla 7. Reacción de 1,4-dihidro-4-oxo-quinolin-2-carboxilatos de alquilo (21a,b) con agentes alquilantes	158
Tabla 8. Cálculo de energía (kcal/mol) de los puntos estacionarios y estados de transición para la reacción de la 2-metoxicarbonil-4-quinolinona (21a) con cloruro de metilo en medio básico	164
Tabla 9. Cálculo de energía (kcal/mol) de los puntos estacionarios y estados de transición para la reacción de la 4-quinolinona-3-carboxilato de metilo (II) con cloruro de metilo en medio básico	170
Tabla 10. Asignación de las bandas más importantes observadas en los espectros infrarrojo del ácido quinurénico y derivados	176
Tabla 11. Desplazamientos químicos (ppm) de los protones del núcleo 4-quinolinona con distinto patrón de sustitución	183
Tabla 12. Desplazamientos químicos (ppm) de los carbonos del núcleo 4-quinolinona con distinto patrón de sustitución	185

CAPÍTULO 3

Tabla 1. Resultados de la evaluación biológica preliminar de los compuestos 2	240
Tabla 2. Síntesis de tiosemicarbazonas 30 derivadas de isatinas <i>N</i> -sustituidas	243
Tabla 3. Compuestos 31 , 32 y 33 sintetizados	245
Tabla 4. Evaluación de actividad tripanomicida de los compuestos 30-33	246
Tabla 5. Triazinoindoles <i>S</i> -sustituidos (36) y <i>S,N</i> -disustituidos (37) obtenidos	252
Tabla 6. Espiro-1,3,4-tiadiazolinoxindoles (38) sintetizados	253
Tabla 7. Feniltiazolilhidrazonooxindoles (39) sintetizados	253
Tabla 8. Evaluación de actividad tripanomicida de los compuestos 34-39	255

ÍNDICE DE ESQUEMAS

ANTECEDENTES GENERALES

Esquema 1. Posibles rutas de biosíntesis y degradación de isatina en mamíferos	2
Esquema 2. Reacciones de isatina con derivados del amoníaco	5
Esquema 3. Reacciones de isatina con carbaniones	6
Esquema 4. Apertura hidrolítica del núcleo isatínico	9
Esquema 5. Derivados de 4-quinolinona y 4-hidroxiquinolina bioactivos	18

CAPÍTULO 1

Esquema 1. Métodos generales para la síntesis de <i>N</i> -alquilisatinas 2	33
Esquema 2. Formación de epoxioxindoles 4	37
Esquema 3. Estrategia sintética para la obtención de 3-hidroxi-4-quinolinonas 2-sustituidas (5) por expansión del núcleo isatínico	41
Esquema 4. Productos obtenidos de la secuencia aldolización-alquilación-desaldolización de isatina	49
Esquema 5. Reacción de isatina con derivados halogenados que poseen metilenos acídicos promovida por alcóxidos	52
Esquema 6. Reordenamiento de los epoxioxindoles 4 para dar 3-hidroxi-4-quinolinonas 5 promovido por alcóxido	53
Esquema 7. Posible mecanismo para la transformación de 11 → 2n	57
Esquema 8. Reacción de isatina con yoduro de etilo empleando Ag ₂ CO ₃ como base	59

CAPÍTULO 2

Esquema 1. Rutas sintéticas empleadas para la obtención de derivados del ácido 3-hidroxi-4-quinolinona-2-carboxílico	123
Esquema 2. Alquilación de 4-quinolinona-2-carboxilatos de alquilo 21	124
Esquema 3. Mecanismo general del reordenamiento de Gabriel-Colman	125
Esquema 4. Mecanismo probable del reordenamiento de derivados del ácido isatinacético por alcóxidos	130
Esquema 5. Reacción de ésteres del ácido isatinacético 2a-d con alcóxido de sodio en caliente	131
Esquema 6. Reacción de Meerwein-Ponndorf-Verley	132
Esquema 7. Productos obtenidos de la reacción de isatinacetamidas 2e-j con metóxido de sodio en caliente	134
Esquema 8. Mecanismo propuesto por Rekhter para el reordenamiento de 1-[2-	135

oxoalquil(aril)]-isatinas	
Esquema 9. Reordenamiento de tipo indolinodiona-indol en medio alcalino	136
Esquema 10. Reacción de <i>N</i> -fenacilisatina (21) con metóxido de sodio en caliente	136
Esquema 11. Posible mecanismo de la obtención de los derivados del indol 18 , 19 y 20	137
Esquema 12. Reacción de <i>N</i> -fenacilisatina (21) con metóxido de sodio	138
Esquema 13. Mecanismos probables que conducen a los compuestos 5 y 18-20	139
Esquema 14. Obtención de 4-quinolinonas a partir de isatinas empleando epoxioxindoles como intermediarios	140
Esquema 15. Estrategias utilizadas para la obtención de derivados del ácido 3-hidroxiquinurénico a partir del núcleo 4-quinolinona preformado	141
Esquema 16. Antecedentes de síntesis de ácido 3-hidroxiquinurénico y su éster metílico	142
Esquema 17. Reacción de Elbs	143
Esquema 18. Obtención de ácido 3-hidroxiquinurénico	146
Esquema 19. Productos obtenidos en las reacciones de amidación del ácido quinurénico	152
Esquema 20. Productos obtenidos en las reacciones de halogenación e hidrólisis del ácido quinurénico	153
Esquema 21. Productos obtenidos de la reacción de alquilación de 21a,b en medio neutro	159
Esquema 22. Productos obtenidos de la reacción de alquilación de 21a,b en medio básico	160
Esquema 23. Obtención de 24b a partir de 25b	160
Esquema 24. Esquema de energía de los puntos estacionarios y estados de transición encontrados durante la exploración de la SEP para el ataque sobre el <i>N</i> y el <i>O</i> del anión compuesto 21a , en las conformaciones <i>s-cis</i> y <i>s-trans</i> , en el vacío	165
Esquema 25. Esquema de energía de los puntos estacionarios y estados de transición encontrados durante la exploración de la SEP para el ataque sobre el <i>N</i> y el <i>O</i> del anión del compuesto 21a , en las conformaciones <i>s-cis</i> y <i>s-trans</i> , optimizado con PCM en DMF	166
Esquema 26. Esquema de energía de los puntos estacionarios y las estructuras de transición encontrados durante la exploración de la SEP para el ataque sobre el <i>N</i> y el <i>O</i> del anión del compuesto II , en las conformaciones <i>s-cis</i> y <i>s-trans</i> , en el vacío	171
Esquema 27. Esquema de energía de los puntos estacionarios y las estructuras de transición encontrados durante la exploración de la SEP para el ataque sobre el <i>N</i> y el	172

O del anión del compuesto **II**, en las conformaciones *s-cis* y *s-trans*, optimizado con PCM en DMF

CAPÍTULO 3

Esquema 1. Familias de compuestos sintetizados a partir de derivados del ácido isatinacético 2a,c,e,f,j	242
Esquema 2. Compuestos obtenidos por transformación de isatin- β -tiosemicarbazonas	249
Esquema 3. Obtención de triazino[5,6- <i>b</i>]indoles 34 a partir de isatin- β -tiosemicarbazonas	250
Esquema 4. Síntesis de <i>N</i> -fenil- <i>N</i> -metil-(5 <i>H</i> -[1,2,4]triazino[5,6- <i>b</i>]-indol-3-tiol)-5-il-acetamida (34j)	250
Esquema 5. Síntesis de triazino[5,6- <i>b</i>]indol (35) a partir de isatina (1)	251
Esquema 6. Síntesis de triazino[5,6- <i>b</i>]indoles 36 y 37	252
Esquema 7. Obtención de espiro-1,3,4-tiadiazolinoxindoles 38 a partir de isatin- β -tiosemicarbazonas 30	253
Esquema 8. Mecanismo de reacción para la obtención de tiazolilhidrazonooxindoles 39 a partir de isatin- β -tiosemicarbazonas 30	254

ÍNDICE DE FIGURAS

ANTECEDENTES GENERALES

Figura 1. Familias de compuestos bioactivos que derivan de isatina	12
---	----

CAPÍTULO 1

Figura 1. (<i>E</i>)- y (<i>Z</i>)-3'-(4-nitrofenil)espiro[1-metil-2-oxoindolin-3,2'-oxirano] (11k)	55
Figura 2. Impedimento estérico para el ataque nucleofílico en los compuestos 11	56
Figura 3. Zona aromática del espectro de ¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) de la isatina (1)	71
Figura 4. Zona aromática del espectro de ¹ H-RMN (DCCl ₃) de la <i>N,N</i> -diethylsatinacetamida (2i)	73
Figura 5. Espectro de ¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) de la <i>N,N</i> -diethylsatinacetamida (2i)	74
Figura 6. Espectro de ¹³ C-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) de la <i>N,N</i> -diethylsatinacetamida (2i)	75
Figura 7. Espectro de ¹ H-RMN (DCCl ₃) de la <i>N</i> -fenil- <i>N</i> -metilsatinacetamida (2j)	75
Figura 8. Espectro de ¹³ H-RMN (DCCl ₃) de la <i>N</i> -fenil- <i>N</i> -metilsatinacetamida (2j)	76
Figura 9. Espectro de ¹ H-RMN (DCCl ₃) de la <i>N</i> -fenacilisatina (2l)	77
Figura 10. Espectro de ¹ H-RMN (DCCl ₃) del 1-benzoilmetil-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-oxo-3-(2-oxopropil)-1 <i>H</i> -indol (7)	77
Figura 11. Zona aromática del espectro de ¹ H-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) del (<i>E</i>)-3'-(4-nitrofenil)espiro[2-oxoindolil-3,2'-oxirano] (4k)	78
Figura 12. Espectro de ¹³ C-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) del (<i>E</i>)-3'-(4-nitrofenil)espiro[2-oxoindolil-3,2'-oxirano] (4k)	79
Figura 13. Espectro de correlación bidimensional NOESY (DMSO- <i>d</i> ₆) del (<i>E</i>)-3'-(metoxicarbonil)espiro[1-metil-2-oxoindolil-3,2'-oxirano] (11a)	82
Figura 14. Espectro de ¹³ C-RMN (DMSO- <i>d</i> ₆) del (<i>E</i>)-3'-(metoxicarbonil)espiro[1-metil-2-oxoindolil-3,2'-oxirano] (11a)	83
Figura 15. Espectro de correlación bidimensional NOESY (DCCl ₃) del (<i>E</i>)-3'-benzoilespiro[1-metil-2-oxoindolil-3,2'-oxirano] (11l)	84
Figura 16. Comparación de la zona aromática de los espectros de ¹ H-RMN (DCCl ₃) de los diastereoisómeros 11k	85
Figura 17. Espectro de correlación bidimensional NOESY (DCCl ₃) del (<i>E</i>)-3'-(4-nitrofenil)espiro[1-metil-2-oxoindolil-3,2'-oxirano] (11k)	86
Figura 18. Espectro de correlación bidimensional NOESY (DCCl ₃) del (<i>Z</i>)-3'-(4-nitrofenil)espiro[1-metil-2-oxoindolil-3,2'-oxirano] (11k)	86
Figura 19. Espectro de ¹³ C-RMN (DCCl ₃) del (<i>E</i>)-3'-(4-nitrofenil)espiro[1-metil-2-oxoindolil-3,2'-oxirano] (11k)	87

Figura 20. Espectro de ^{13}C -RMN (DCCl_3) del (<i>Z</i>)-3'-(4-nitrofenil)espiro[1-metil-2-oxoindolil-3,2'-oxirano] (11k)	87
Figura 21. Espectro de ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) de la 2-(4-nitrofenil)-3-hidroxi-4-quinolinona (5k)	88
Figura 22. Espectro de ^{13}C -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) de la 2-(4-nitrofenil)-3-hidroxi-4-quinolinona (5k)	88
Figura 23. Espectro de ^1H -RMN (DCCl_3) de la <i>O</i> -etilisatina (3m)	89
Figura 24. Espectro de ^{13}C -RMN (DCCl_3) de la <i>O</i> -etilisatina (3m)	89
Figura 25. Espectro de ^1H - y ^{13}C -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) del 2-etoxi-3-(2,3-dihidro-2,3-dioxo-1 <i>H</i> -indolil)-3-hidroxi-3 <i>H</i> -indol (13)	90
Figura 26. Principales correlaciones a larga distancia C-H correspondientes al 2-etoxi-3-(2,3-dihidro-2,3-dioxo-1 <i>H</i> -indolil)-3-hidroxi-3 <i>H</i> -indol (13)	91
Figura 27. Ampliación de La zona 3.00-5.00 del espectro de ^1H -RMN (DCCl_3) del 2,3-dietoxi-3-(2,3-dihidro-2,3-dioxo-1 <i>H</i> -indolil)-3 <i>H</i> -indol (14)	91
Figura 28. Características vibracionales de los derivados <i>N</i> -sustituídos de isatina 2	92
Figura 29. Espectros FT-IR del isatinacetato de <i>terc</i> -butilo (2d) y <i>N</i> -fenilisatinacetamida (2h)	93

CAPÍTULO 2

Figura 1. Enlaces de hidrógeno asistidos por resonancia (efecto RAHB) en el ácido 3-hidroxiquinurénico (5)	150
Figura 2. Geometría de las estructuras de transición para el mecanismo de alquilación de la 4-quinolinona-2-carboxilato de metilo (21a) con cloruro de metilo optimizado con PCM en DMF	167
Figura 3. Geometría de las estructuras de transición para el mecanismo de alquilación de la 4-quinolinona-3-carboxilato de metilo (II) con cloruro de metilo optimizado con PCM en DMF.	173
Figura 4. Espectros IR de la <i>N</i> -metil-4-quinolinona-2-carboxilato de metilo (24a), 4-metoxiquinolona-2-carboxilato de etilo (25b)	178
Figura 5. Enlaces de hidrógeno en el ácido 3-hidoxiquinurénico (5)	178
Figura 6. Enlaces de hidrógeno en derivados del ácido 3-hidroxiquinurénico (5a-j)	179
Figura 7. Superposición de los espectros IR del ácido 3-hidroxiquinurénico (5) (rojo) y su éster etílico (5b) (negro)	179
Figura 8. Ampliación de la zona aromática de los espectros de ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) correspondientes a la isatina (1) y a la 4-quinolinona 21a	181
Figura 9. Espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) de la 4-quinolinona-2-carboxilato de	182

metilo (**21a**)

Figura 10. Espectros de ^1H -RMN (DCCl_3) de los compuestos **24b** y **25b** 190

Figura 11. Espectros de ^{13}C -RMN (DCCl_3) de los compuestos **24b** y **25b** 191

CAPÍTULO 3

Figura 1. Efecto de los compuestos **2f** y **30c** sobre la proliferación de epimastigotes de *T. cruzi* 248

Figura 2. Efecto de los compuestos **33a,c,f,j** sobre la proliferación de epimastigotes de *T. cruzi* 248

Figura 3. Espectro de ^1H -RMN ($\text{DMSO-}d_6$) de la tiosemicarbazona de la *N*-fenil-*N*-metilisatinacetamida (**30j**) 257

Figura 4. Espectro de ^{13}C -RMN ($\text{DMSO-}d_6$) de la tiosemicarbazona de la *N*-fenil-*N*-metilisatinacetamida (**30j**) 258

Figura 5. Espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN ($\text{DMSO-}d_6$) de la fenilsemicarbazona del isatinacetato de isopropilo (**32c**) 259

Figura 6. Espectro FT-IR de la tiosemicarbazona de la *N*-isopropilisatinacetamida (**30f**) 260

Figura 7. Espectro FT-IR de la fenilsemicarbazona de la *N*-fenil-*N*-metilisatinacetamida (**32j**) 261

Figura 8. Espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN (DCI_3C) del [1,2,4]-triazino-[5,6-*b*]-indol (**35**) 262

Figura 9. Espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN (DCI_3C) del 5-metoxicarbonilmetil-3-metoxicarbonilmetiltio-[1,2,4]-triazino-[5,6-*b*]-indol (**37a**) 263

Figura 10. Espectro FT-IR del 5-isopropoxicarbonilmetil-3-isopropoxicarbonilmetiltio-[1,2,4]-triazino-[5,6-*b*]-indol (**37c**) 264

Figura 11. Espectro de ^{13}C -RMN ($\text{DMSO-}d_6$) del espiro-1,3,4-tiadiazolinoxindol **38c** 265

Figura 12. Espectro FT-IR del espiro-1,3,4-tiadiazolinoxindol **38c** 266

Figura 13. Espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN (DCI_3C) del feniltiazolilhidrazonooxindol **39c** 267

Figura 14. Espectros FT-IR de los feniltiazolilhidrazonooxindol **39a** y **39f** respectivamente 268

RESUMEN

Este trabajo de Tesis encara la síntesis y estudio de una serie de derivados de los ácidos isatinacético y 3-hidroxi-4-quinolinona-2-carboxílico que poseen características estructurales relacionadas a las de compuestos con interesantes actividades biológicas.

En el **Capítulo 1** se describe la síntesis de derivados del ácido isatinacético **2a-l** (ésteres, amidas y cetona relacionada) a partir de isatina (**1**), los cuales son empleados posteriormente como precursores de las 3-hidroxiquinolinonas **5a-l**.

La obtención de los compuestos **2a-l** se llevó a cabo por alquilación directa de isatina (**1**) en DMF generando su anión **1⁻** por acción de un agente básico, siendo los carbonatos de cesio o potasio los que condujeron a mejores resultados en la mayoría de los casos. Cuando el agente alquilante empleado posee un metileno ácido, el producto principal es el que proviene del ataque nucleofílico del carbanión, formado en medio básico de la reacción, sobre el carbonilo cetónico de la isatina (**1**) originando los correspondientes epoxioxindoles **4k,l** y **11a,k,l**.

La síntesis de derivados del ácido isatinacético **2a-l** se optimizó empleando radiación microondas. Con el fin de determinar los alcances y limitaciones que presenta esta metodología se obtuvo una serie de isatinas *N*-sustituidas **2** con distintos restos: alquilos, aralquilos, arilos y alquilo funcionalizados. Las reacciones promovidas por microondas condujeron a la obtención de los compuestos **2b,f,j,k-t** más puros (debido a la disminución de productos colaterales), con notables mejoras en los rendimientos y disminución de los tiempos de reacción.

En las reacciones de alquilación en medio básico se esperaba la formación de una mezcla de los productos de *N*- (**2**) y *O*-sustitución (**3**) como consecuencia del carácter ambidente del anión de la isatina **1⁻**. Se prestó especial atención entonces, a las condiciones de trabajo que pudieran determinar la regioselectividad de la reacción. En general, en las condiciones ensayadas se obtuvieron, casi exclusivamente, los productos de *N*-alquilación **2**.

En este capítulo se analizan también las propiedades espectroscópicas (IR y RMN) de los compuestos sintetizados.

En la **primera parte** del **Capítulo 2** se describe la síntesis de una serie de derivados del ácido 3-hidroxi-4-quinolinona-2-carboxílico **5a-l**, y se analizan las ventajas y desventajas de las distintas secuencias sintéticas que conducen a la obtención de estos compuestos, las cuales implican:

-
- ✓ Reacciones de reordenamiento inducido por alcóxidos en las cuales se generan las 3-hidroxi-4-quinolinonas **5a-j** a partir de derivados del ácido isatinacético **2a-j** y las 3-hidroxi-4-quinolinonas **5k,l** y **12** a partir de epoxioxindoles **4k,l** y **11l** respectivamente.
 - ✓ Reacciones a partir del núcleo 4-quinolinona preformado que implican la hidroxilación del C-3 y posterior derivatización del carboxilo del ácido quinurénico **21** (o viceversa).

A partir de los resultados obtenidos se concluyó que el reordenamiento inducido por alcóxidos a partir de precursores derivados del ácido isatinacético **2** es la mejor ruta para obtener ésteres y amidas derivadas del ácido 3-hidroxiquinurénico, que el único método que nos permitió hidroxilar en C-3 el ácido quinurénico **21** es el descrito por Elbs y que los mejores rendimientos de esterificación del ácido 3-hidroxiquinurénico (**5**) se alcanzan empleando metanol anhidro en presencia de ácido metanosulfónico adsorbido en alúmina como catalizador.

En la **segunda parte** de este capítulo nos dedicamos al estudio de las reacciones de *N*- vs *O*-alquilación de la porción amida viníloga presente en el núcleo de las 4-quinolinonas **21a,b**, con el fin de obtener los *N*- y *O*-alquil derivados **24a,b** y **25a,b** respectivamente. La alta regioselectividad observada para la obtención de los productos de *O*-alquilación **25a,b** nos llevó a encarar un estudio teórico del mecanismo de la reacción de alquilación. La simulación computacional nos permitió concluir que la reacción de alquilación en medio básico de la 4-quinolinona-2-carboxilato de metilo (**21a**) estaría controlada cinéticamente originándose, exclusivamente, el producto de *O*-alquilación.

En la **tercera parte** analizamos las características espectroscópicas más sobresalientes observadas en los espectros de los compuestos sintetizados en este capítulo.

En la **primera parte** del **Capítulo 3** presentamos la síntesis y evaluación de la actividad antibacteriana, antifúngica y tripanomicida de una serie de β -tiosemicarbazonas **30a,c,e,j** y compuestos estructuralmente relacionados tales como β -semicarbazonas **31a,c,e,f,j**, β -fenilsemicarbazonas **32a,c,e,j** y β -feniltiosemicarbazonas **33a,c,f,j**, obtenidas empleando como precursores ésteres y amidas del ácido isatinacético **2**.

En la evaluación biológica de los compuestos **30-33** sintetizados se puso en evidencia la ausencia de actividad antibacteriana y antifúngica frente a las cepas *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans* y *Aspergillus niger*. En cambio, se observó un aumento sustancial de la actividad tripanomicida respecto a los compuestos **2a-c,e,f,h-l** precursores para las β -tiosemicarbazonas **30a,c,e,j**. Decidimos entonces, introducir modificaciones en estas moléculas que condujeran a distintos sistemas heterocíclicos y compuestos de estructura más compleja.

Presentamos así, en la **segunda parte** del capítulo, la síntesis y evaluación biológica de una serie de triazinoindoles **34j**, **36a,c,j**, **37a,c,j**, espiro-1,3,4-tiadiazolinoxindoles **38a,c,f,j** y tiazolilhidrazonooxindoles **39a,c,f,j** obtenidos a partir de las β -tiosemicarbazonas **30**. En ningún caso se observó la formación de halos de inhibición del crecimiento que nos anime a proseguir con la síntesis y evaluación de estas familias de compuestos como potenciales antibacterianos y fungicidas. Además, presentaron escasa actividad tripanomicida.

En la **tercera parte** describimos las características espectroscópicas más sobresalientes observadas en los espectros IR y de RMN de estas familias de compuestos.

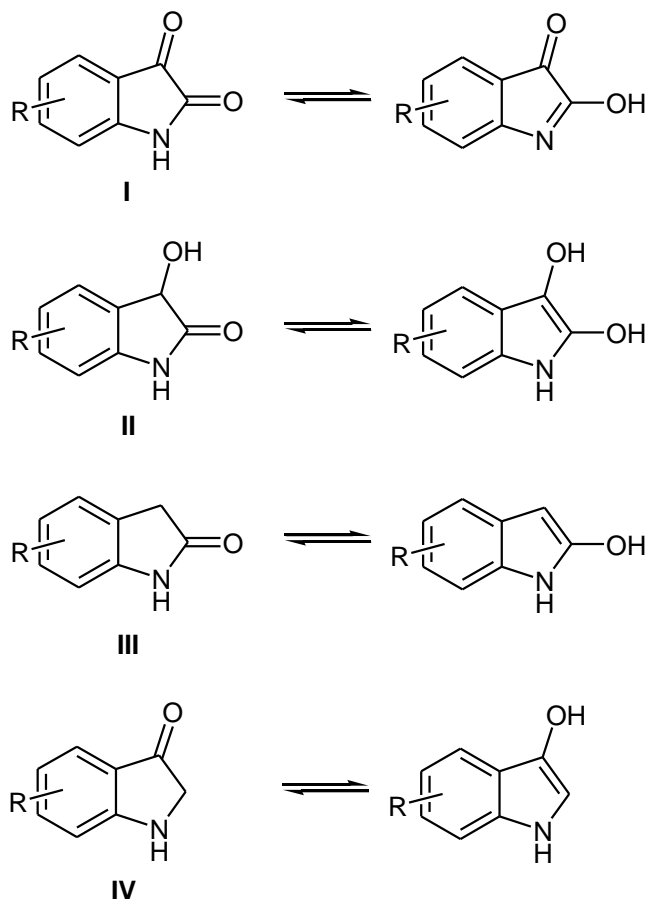
ABREVIATURAS

c	Cuatriplete
cc	Concentrado
¹³ C-RMN	Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹³ C
d	Doblete
δ	Desplazamientos químicos en ppm
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
da	Doblete ancho
dd	Doble doblete
DCM	Diclorometano
dt	Doble triplete
Δδ	Diferencia de desplazamientos químicos
EM	Espectro de masa
g	Gramos
hs	Horas
¹ H-RMN	Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹ H
HSAB	Hard and Soft Acid and Bases
Hz	Hertz
J	Constante de acoplamiento
IR	Espectro infrarrojo
Lit	Literatura
m	Multiplete
M ⁺	Ión molecular
m/z	Relación masa/carga
MHz	Megahertz
min	Minuto
mL	Mililitro
mmol	Milimol
PCM	Modelo de continuo polarizable
PF	Punto de fusión
PM	Peso molecular
ppm	partes por millón
RAHB	Resonance assisted hydrogen bonding
s	Singlete
sa	Singlete ancho
t	Triplete
TEA	Trietilamina
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía em capa delgada
TMS	Tetrametilsilano
ν	Frecuencia

ANTECEDENTES GENERALES

ISATINA Y DERIVADOS COMO PRECURSORES DE COMPUESTOS CON ACTIVIDAD BIOLÓGICA

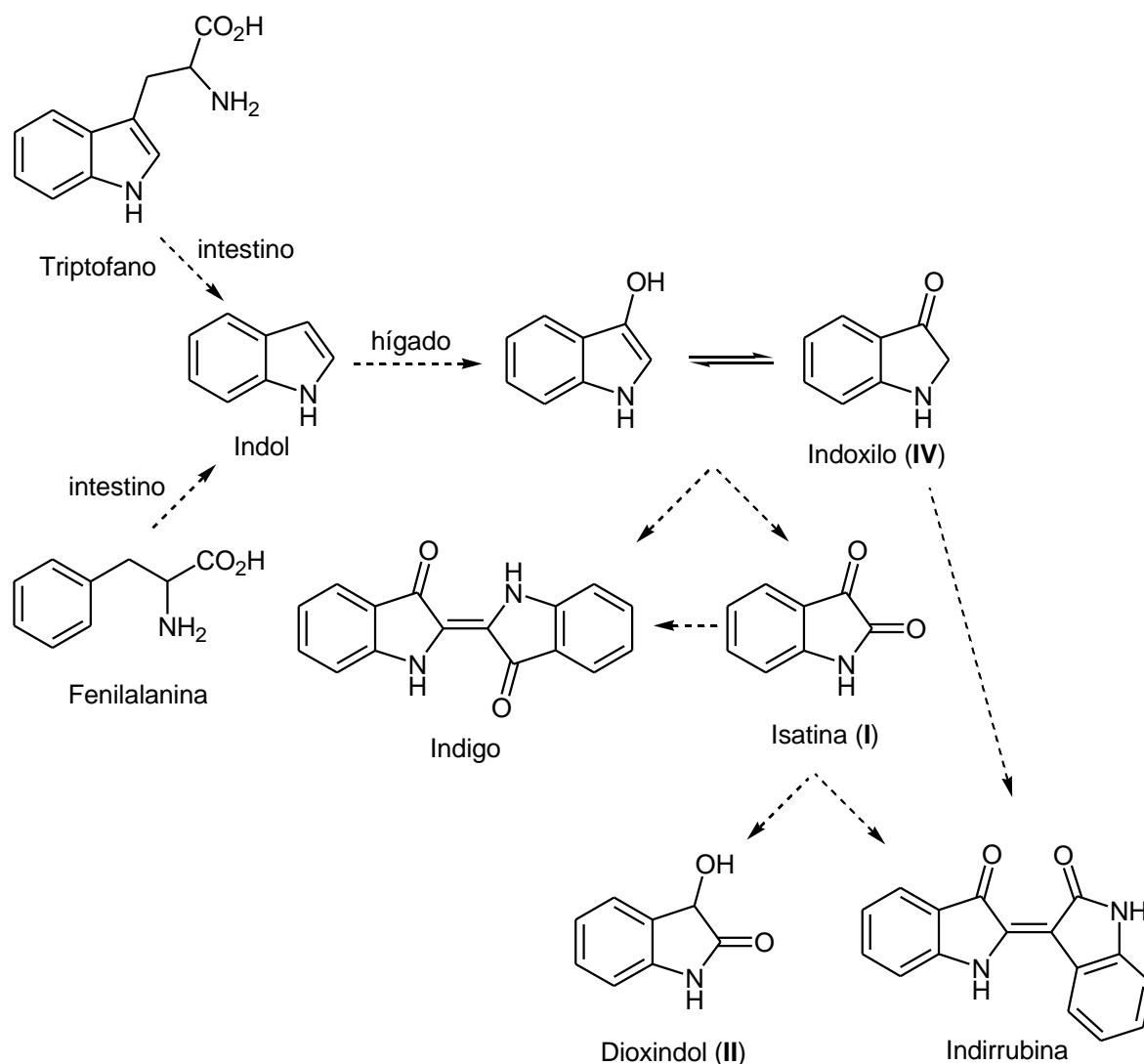
Isatinas **I**, dioxindoles **II**, oxindoles **III** e indoxilos **IV** son compuestos ampliamente distribuidos en la naturaleza, tanto en el reino vegetal como animal [1a] y por sus características estructurales pueden presentar tautomería.



Se encuentran en fluidos y tejidos de mamíferos incluido el hombre, y su presencia se asoció a procesos metabólicos que tienen por sustratos fenilalanina, triptofano, adrenalina, serotonina y melatonina entre otros [1b]. Se reportó que tanto el triptofano como la fenilalanina pueden ser convertidos en indol por bacterias intestinales, el indol luego es absorbido y metabolizado en el hígado generando isatina (**I**, R = H) (2,3-dihidro-2,3-dioxo-1H-indol) a través del indoxilo (**IV**, R = H) (2,3-dihidro-3-oxo-1H-indol) intermediario (Esquema 1) [1c]. Posteriormente tanto el indoxilo (**IV**) como la isatina (**I**) sufren oxidación espontánea y dimerización, dando lugar a la formación de pigmentos tales como índigo e indirrubina que se excretan vía urinaria [1d]. Además, una carbonil reductasa ha sido identificada como una importante mediadora en la ruta metabólica de reducción de isatina a

dioxindol (II, R = H) (3-hidroxi-2-oxo-1*H*-indol), jugando probablemente un rol crítico en el balance de concentración de los dos metabolitos (I y II) [1e].

El aumento de derivados con núcleo oxindólico por encima de los niveles habituales se ha relacionado, en general, con procesos patológicos tales como artritis reumatoidea, cirrosis y enfermedad de Parkinson entre otros [1b]. Este hallazgo ha sido objeto de interés para muchos investigadores que se cuestionaron si esta familia de compuestos, además de ser metabolitos naturales endógenos, podría presentar alguna función fisiológica y/o potencial efecto farmacológico. En este sentido se reportó la actividad inhibitoria de isatina sobre varias enzimas. Entre las más estudiadas podemos mencionar: monoaminoxidasa (MAO) [1d-f], acetilcolinesterasa (AChE) [1e], carboxilesterasas [1g], es decir, enzimas que modulan de alguna manera la detoxificación o metabolismo *in vivo* de fármacos.

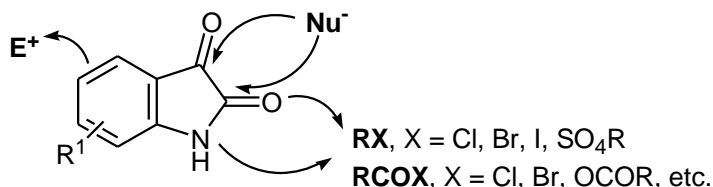


ESQUEMA 1. POSIBLES RUTAS DE BIOSÍNTESIS Y DEGRADACIÓN DE ISATINA EN MAMÍFEROS

Como resultado de profusas investigaciones, isatina y sus derivados han llegado a constituir un importante grupo de heterociclos nitrogenados cuya funcionalidad puede ser modificada conduciendo a compuestos para los que se han descrito una gran variedad de actividades biológicas. Varios reviews [1a,2] documentan la abundancia de publicaciones que emplean a este heterociclo como un importante precursor sintético de nuevos fármacos.

1.- REACTIVIDAD DEL NÚCLEO ISATÍNICO

La isatina es un sólido cristalino rojo-naranja (PF: 200-201°C). Se acepta que en estado sólido y en solución posee una estructura dicarbonílica estabilizada por resonancia a la que contribuyen varias estructuras límite que justifican sus propiedades espectroscópicas. Posee cinco sitios principales de reacción tal como se muestra a continuación [1a].



a) Reacciones de sustitución electrofílica aromática

En general, las reacciones de sustitución electrofílica aromática (SEA) en isatina dan lugar a la obtención de derivados monosustituídos en posición 5 y disustituídos en 5 y 7 [3a-d]. Así, por ejemplo, cuando la bromación se lleva a cabo con Br_2 en solución alcohólica fría se obtiene 5-bromoisatina mientras que trabajando a ebullición, el producto principal es la 5,7-dibromoisatina [2a]. Por este motivo, la halogenación, al igual que la nitración de isatina, deben llevarse a cabo en condiciones suaves y cuidadosamente para evitar la formación de mezclas complejas de productos, y en la mayoría de los casos es necesaria la protección previa del CO-3 [3c,d]. Debido a esto, isatinas que contengan sustituyentes en el anillo aromático se obtienen, como veremos más adelante, a partir de anilinas adecuadamente funcionalizadas empleando el método de Stollé [3e,f]. La reactividad de isatina frente a reacciones de sustitución electrofílica aromática, no será abordada en esta tesis doctoral.

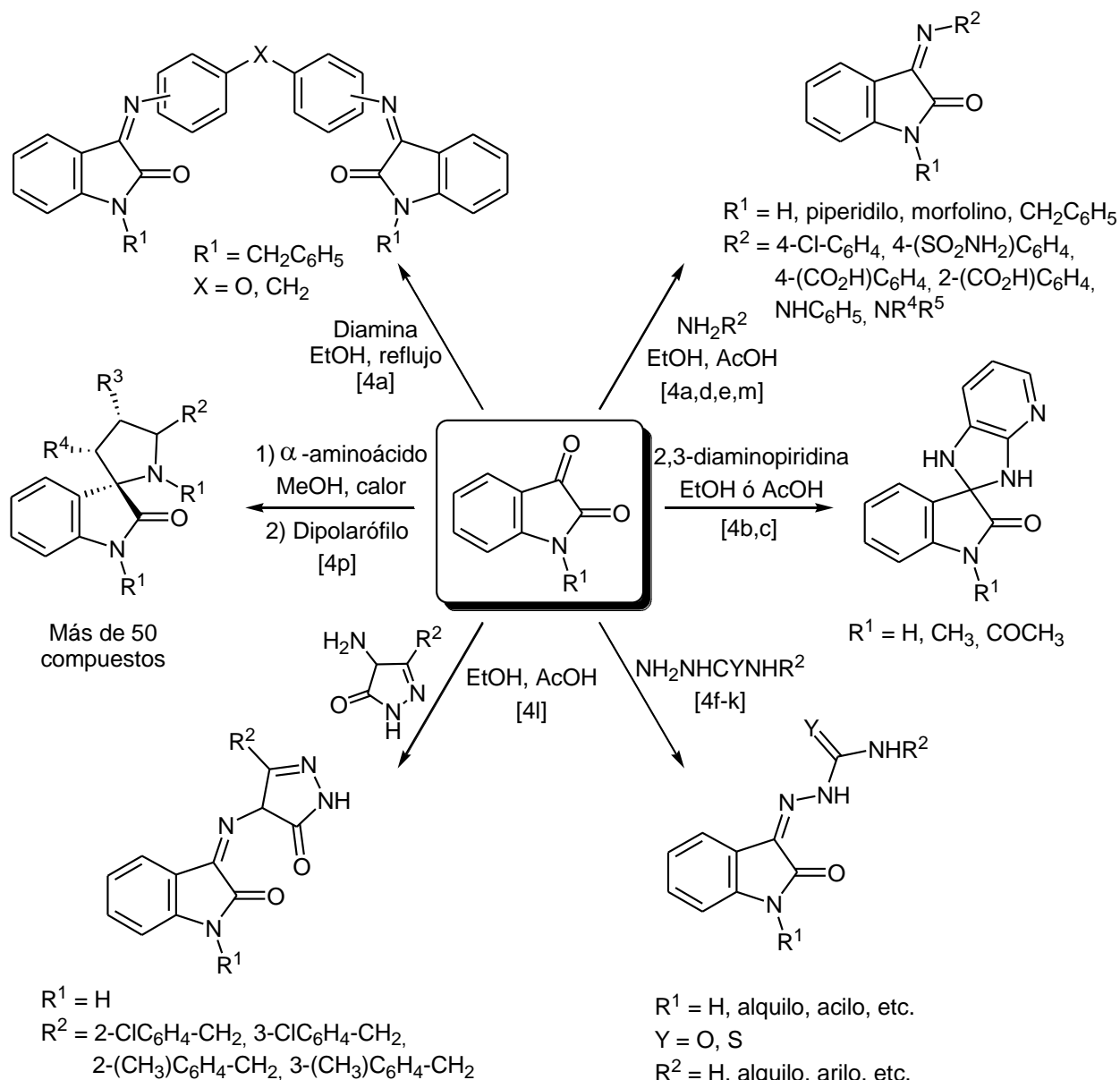
b) Reacciones en carbonilos 2 y 3

El anillo heterocíclico puede sufrir ataque nucleofílico en C-2 y C-3. La regioselectividad de estas reacciones depende de la naturaleza del nucleófilo, de los sustituyentes presentes en la molécula, especialmente del resto unido al átomo de nitrógeno si lo hubiera, del solvente y la temperatura empleada [4]. En general se ha observado que el carbonilo en C-3 posee un comportamiento netamente cetónico, mientras que el carbonilo en C-2 es amídico, determinando la apertura del anillo pentagonal como consecuencia de un ataque nucleofílico sobre C-2.

b1) Ataque nucleofílico al C-3

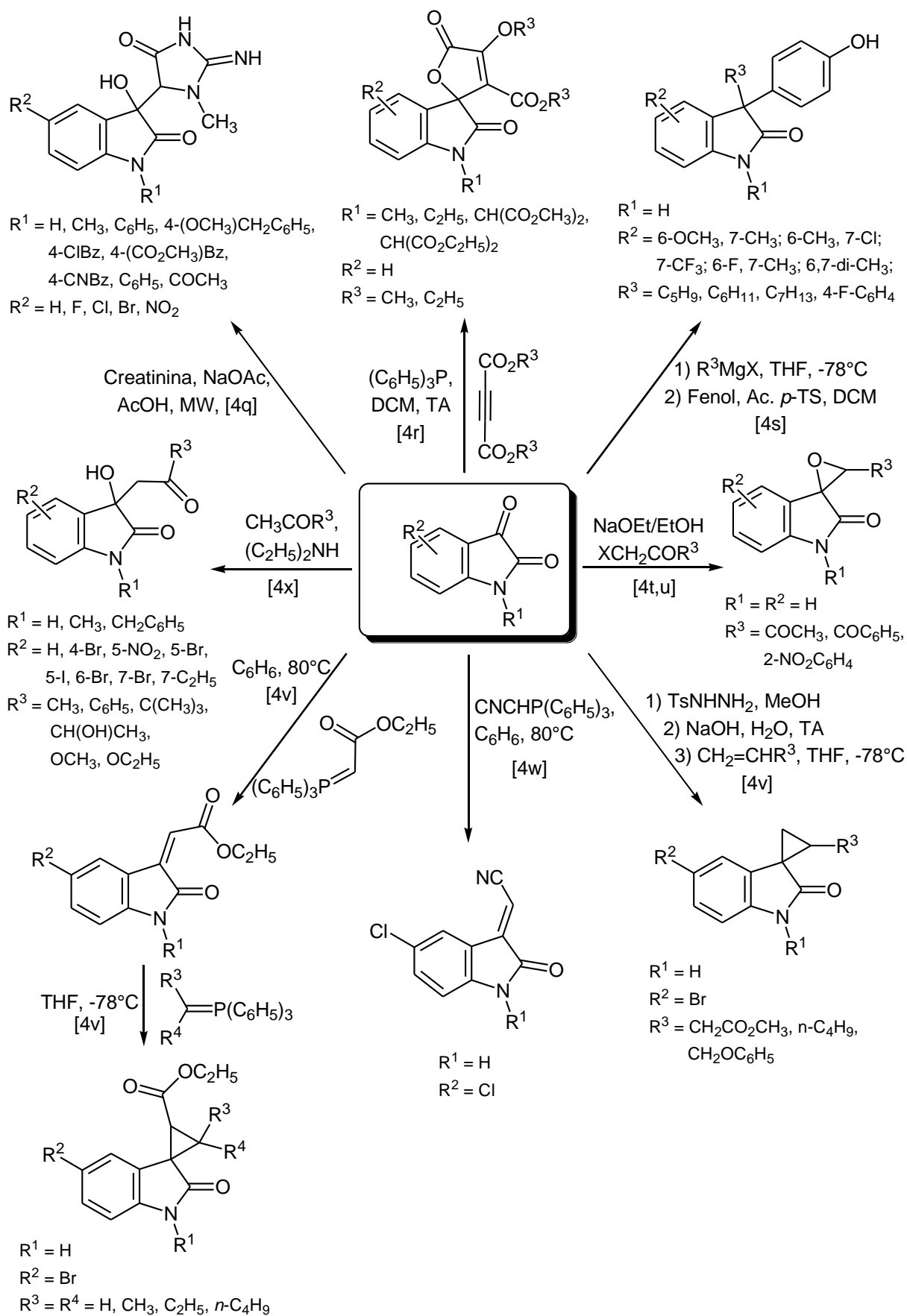
Aminas aromáticas, alifáticas o heterocíclicas, y compuestos tales como hidroxilaminas, hidracinas sustituidas, semicarbazidas, tiosemicarbazidas y α -aminoácidos,

entre otros derivados del amoníaco, reaccionan con isatina para dar una amplia variedad de β -derivados (Esquema 2) [4a-p]. Los productos obtenidos pueden sufrir ciclaciones posteriores conduciendo a diversos sistemas heterocíclicos y/o policíclicos [4g,h,k,p].



ESQUEMA 2. REACCIONES DE ISATINA CON DERIVADOS DEL AMONÍACO

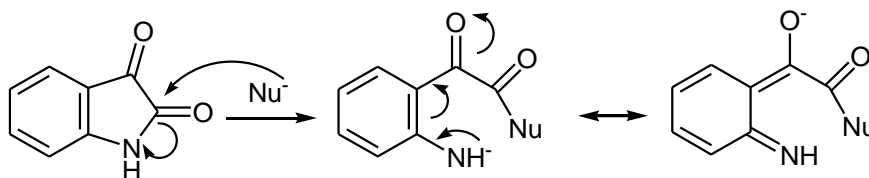
De la misma manera, una variedad de carbaniones se adicionan nucleofílicamente al C-3, originando una nueva serie de derivados a través de la creación de enlaces C-C [4p-x]. En el Esquema 3 presentamos algunos ejemplos representativos.



ESQUEMA 3. REACCIONES DE ISATINA CON CARBANIONES

b2) Ataque nucleofílico al C-2

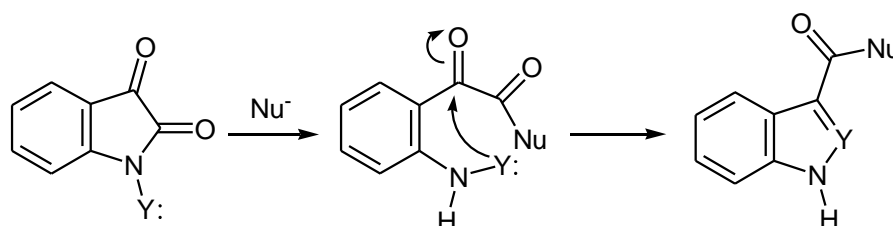
A diferencia del C-3, el carbonilo en posición 2 es amídico, determinando que se produzca la apertura del anillo pentagonal como consecuencia de un ataque nucleofílico.



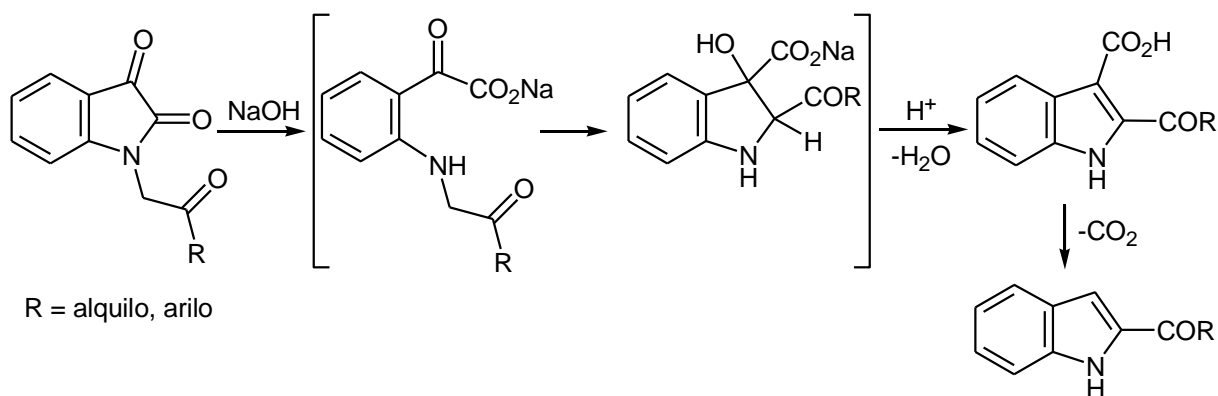
La ruptura del enlace N-CO se encuentra facilitada debido a que la resonancia típica de las amidas está disminuida por conjugación cruzada con el sistema anilínico, y por la presencia de un grupo atractor de electrones en posición 3 que estabiliza tanto al estado de transición como al intermediario tetraédrico luego de un ataque nucleofílico.

El proceso de apertura puede dar lugar posteriormente a reacciones que implican:

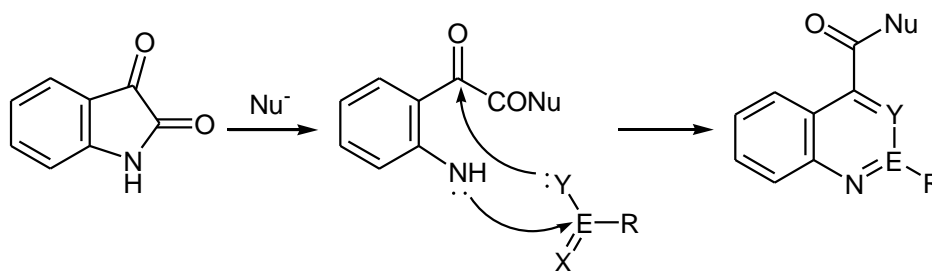
a) Una ciclación intramolecular:



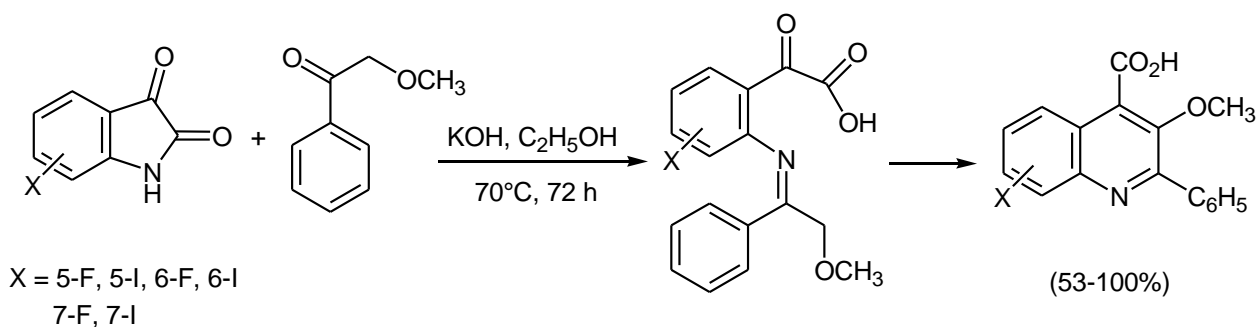
Ejemplo de este tipo de reacciones es la reacción de *N*-fenacil y *N*-acetonilisatinas con soluciones alcalinas. Como consecuencia de la apertura del núcleo pentagonal por hidrólisis alcalina y posterior ciclación se obtiene ácido 2-acil-3-indolcarboxílico y 2-acilindol (reordenamiento indolinodiona-indol) [4u, 5b-d].



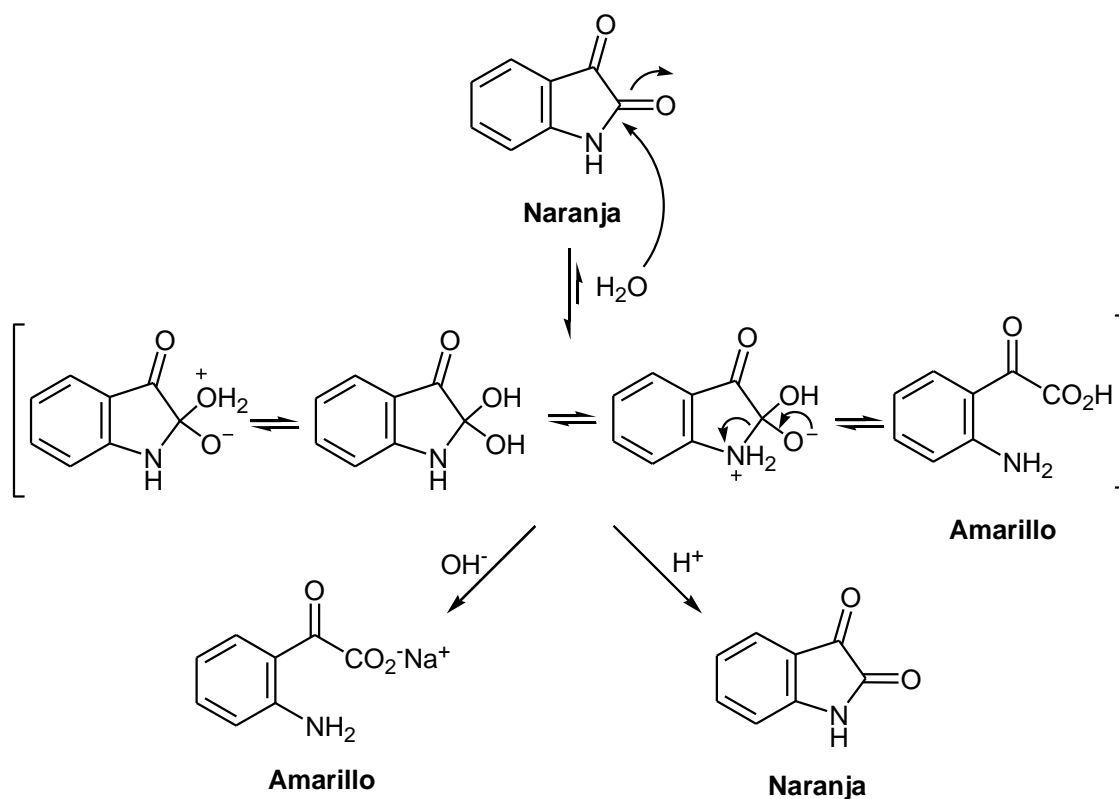
b) Una condensación intermolecular seguida de ciclación intramolecular:



Como ejemplo podemos mencionar la clásica reacción de Pfitzinger de condensación de isatina con metilcetonas en medio básico para obtener quinolinas, que ha sido objeto de numerosos trabajos [5e-h]. Así, el tratamiento de isatinas convenientemente sustituidas con 2-metoxiacetofenona en condiciones básicas conduce a los correspondientes ácidos 3-metoxiquinolínicos [5f].

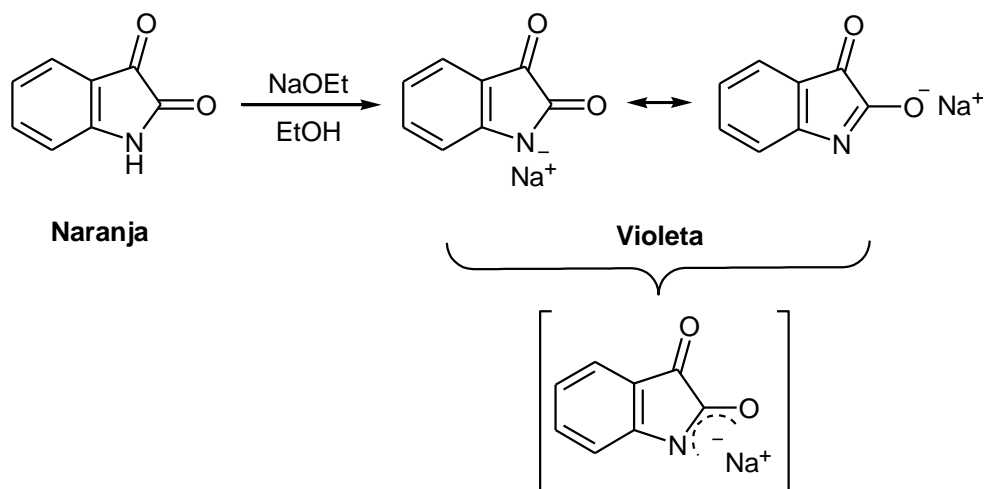


Dado que en la mayoría de estas reacciones la apertura del núcleo isatinico se produce por tratamiento con soluciones acuosas alcalinas, Casey y colaboradores se dedicaron a estudiar el perfil de hidrólisis trabajando a distintos pH y temperaturas [6]. Los autores concluyeron que este proceso implicaría la formación y ruptura de numerosos intermediarios tal como se muestra en el Esquema 4.



ESQUEMA 4. APERTURA HIDROLÍTICA DEL NÚCLEO ISATÍNICO

Mientras que en medio acuoso ligeramente básico se encuentra favorecida la apertura del anillo pentagonal, cuando se emplean como nucleófilos soluciones de etóxido de sodio en solventes anhidros (alcoholes, DMF, entre otros) el comportamiento es distinto. A temperatura ambiente se obtienen excelentes rendimientos (96%) de la sal sódica de isatina de intenso color violeta-negruzco.

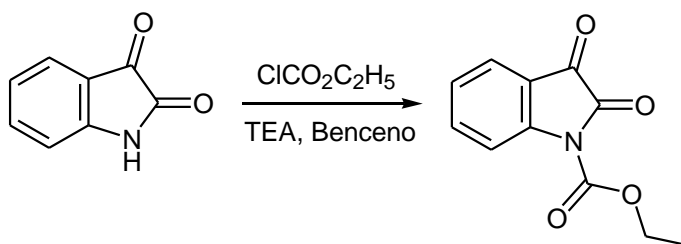


c) Reacciones de alquilación y acilación del N heterocíclico

En general, las isatinas *N*-alquiladas presentan mayor resistencia a la hidrólisis probablemente por el impedimento estérico que provoca el sustituyente unido al nitrógeno, dificultando entonces el ataque nucleofílico al C-2. Es por eso que *N*-alquilisatinas han sido muy utilizadas como intermediarios y precursores sintéticos en la preparación de un gran número de compuestos heterocíclicos de significativa importancia en Química Medicinal.

El *Capítulo 1* de esta tesis se encuentra dedicado al estudio de reacciones de alquilación de isatina, por lo tanto desarrollaremos el tema allí.

La síntesis de *N*-acilisatinas se lleva a cabo en una gran variedad de condiciones. Se reportaron reacciones empleando cloruros de ácido, anhídridos o cloroformatos de alquilo como agentes acilantes en presencia de distintas bases orgánicas en solventes poco polares, o bien sin base a partir de la sal sódica de la isatina [1a, 7a-b]. Un ejemplo se muestra a continuación.



2.- FAMILIAS DE COMPUESTOS BIOACTIVOS QUE PRESENTAN O CONSERVAN PARTE DEL NÚCLEO ISATÍNICO EN SU ESTRUCTURA

La isatina ha sido profusamente estudiada por numerosos investigadores desde mediados del siglo XIX y sin embargo aún hoy el número de publicaciones científicas relacionadas sigue en constante crecimiento. Así, en el año 2010 se destacó la importancia de la isatina y sus derivados como una de las más promisorias clases de moléculas heterocíclicas, sumamente interesante no sólo debido a los perfiles de actividad sino también por la buena tolerancia que demostraron poseer en estudios realizados sobre humanos [8a]. A continuación presentamos, a modo ilustrativo, algunos ejemplos destacados en los que se puede identificar fácilmente el núcleo isatínico (Figura 1).

En los últimos años se han reportado derivados *N*-sustituídos con restos hidrofóbicos voluminosos que mostraron una potente y selectiva inhibición de proteasa del virus responsable del síndrome respiratorio agudo (SARS) [8b,c]. Varios *N*-fenetil, *N*-fenacil y *N*-naftilmetil, entre otros derivados de 5,7-dibromoisatina **I**, fueron sintetizados y ensayados frente a un amplio rango de líneas celulares de cáncer humano. Los resultados obtenidos indican que isatinas di- y tri- sustituidas pueden ser útiles para el futuro desarrollo de drogas anticancerígenas.

El reemplazo del naftilo por bencilos adecuadamente sustituidos **II** también condujo a compuestos con actividad citotóxica e inhibitoria de la polimerización microtubular. Se observó la importancia de la *N*-sustitución del anillo isatínico para alcanzar una adecuada actividad citotóxica y se propuso a esta familia de compuestos como base para el desarrollo de un nuevo grupo de agentes quimioterapéuticos [3d, 8d,e]. *N*-Bencilisatinas **II** con sustituyentes en ambos anillos aromáticos también han sido estudiadas como ligandos selectivos de los cinco subtipos de receptores muscarínicos de acetilcolina (M1-M5). Es así como en 2009 se reportó la síntesis y estudio de compuestos que demostraron muy alta selectividad al subtipo M5, lo que sugiere que este tipo de moléculas podrían ser utilizadas para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer [8f]. En particular, *N*-(*p*-nitrobencil)isatina (**II**, R¹ = NO₂ y R², R³, R⁴, R⁵ = H) demostró una moderada capacidad inhibitoria de VIH-1 integrasa. Dadas las diferentes características estructurales de este compuesto con relación a los inhibidores tradicionales de dicha enzima se ha postulado que puede ser utilizada como estructura líder para la optimización y desarrollo de nuevos anti-VIH [8g].

Las caspasas (cysteinyll aspartate-specific proteases) son enzimas intracelulares responsables de la apoptosis, muerte celular programada, un proceso fisiológico para mantener la homeostasis en organismos multicelulares. Su desregulación está asociada a patologías donde existe una proliferación celular anormal como ocurre en ciertos tipos de tumores y a procesos degenerativos como la pérdida de células neuronales en la

enfermedad de Alzheimer. En este sentido es numerosa la bibliografía donde se reportan derivados de isatina **I** y **II** ($R^3 = \text{SO}_2\text{-}N\text{-heterociclo}$) como potentes inhibidores *in vitro* de caspasas 3 y 7 [8h-].

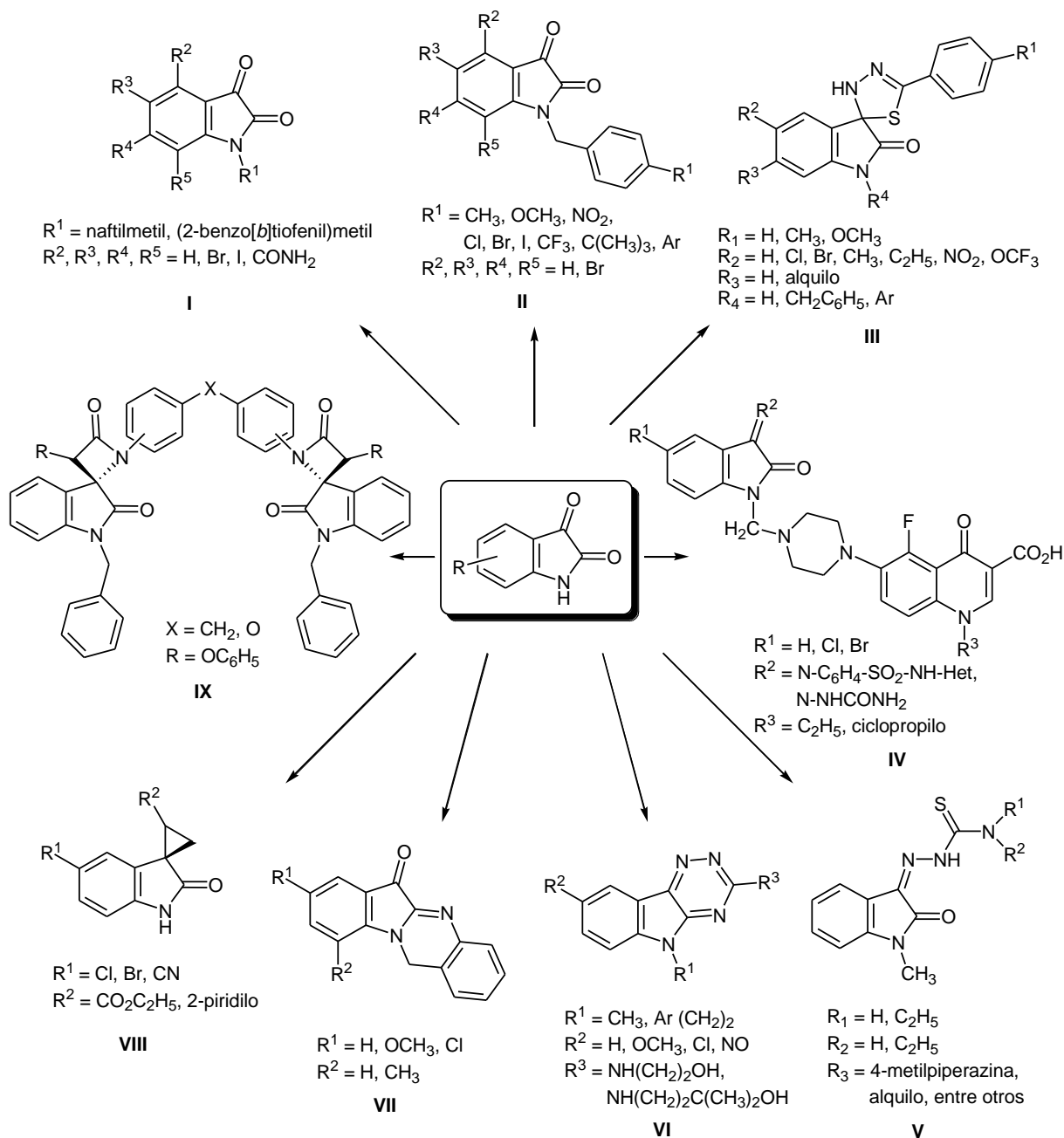


FIGURA 1. FAMILIAS DE COMPUESTOS BIOACTIVOS QUE DERIVAN DE ISATINA

La gran versatilidad sintética de la isatina motivó a numerosos investigadores a estudiar reacciones de derivatización utilizándola como materia prima para la síntesis de diversos sistemas heterocíclicos y compuestos de estructura más compleja.

Como ejemplos podemos citar las tiadiazolinas **III** obtenidas por tratamiento de isatina con ariltiohidrazidas y posterior heterociclación. Estos compuestos demostraron ser

potentes inhibidores de Aggrecanasa-2, enzima responsable de la degradación de colágeno en la matriz del cartílago, por lo cual se las sintetiza en busca de nuevos fármacos para el tratamiento de la osteoartritis [9a].

Pandeya y colaboradores reportaron la síntesis de bases de Mannich **IV** por condensación de norfloxacin (R³=Et) con formaldehído y varios derivados de isatina (R²=N-C₂H₄SO₂NH-Het). Los compuestos sintetizados resultaron más activos que norfloxacin frente a varias cepas de bacterias patogénicas [9b]. En cambio, cuando la misma reacción se lleva a cabo utilizando ciprofloxacina (R³=ciclopropilo) los compuestos **IV** (R²=NNHCONH₂) obtenidos mostraron mayor actividad *in vivo* frente al *Mycobacterium tuberculosis* que el antibiótico de referencia [9c].

Las isatinas resultaron excelentes precursores para la obtención de tiosemicarbazonas **V** y numerosos análogos obtenidos por adición nucleofílica seguida de eliminación al carbonilo cetónico. Estos compuestos presentaron actividad tripanomicida, antimicrobiana y antiviral entre otras. El ejemplo más conocido es la Metisazona (Marboran®), tiosemicarbazona de la *N*-metilisatina, utilizada en el tratamiento de la viruela y en forma profiláctica cuando se administra la vacuna antivariólica [9d]. Además las tiosemicarbazonas de isatina adecuadamente susutuidas fueron utilizados como punto de partida para la síntesis de estructuras tricíclicas como triazinoindoles **VI**. Estos compuestos mostraron actividad antiviral frente a un amplio espectro de DNA y RNA virus [4g,h]. Estructuras tetracíclicas como las indol[2,1-b]quinazolin-6(12*H*)onas **VII** presentaron actividad antibacteriana y antifúngica comparable con tetraciclinas y clotrimazol respectivamente [4t].

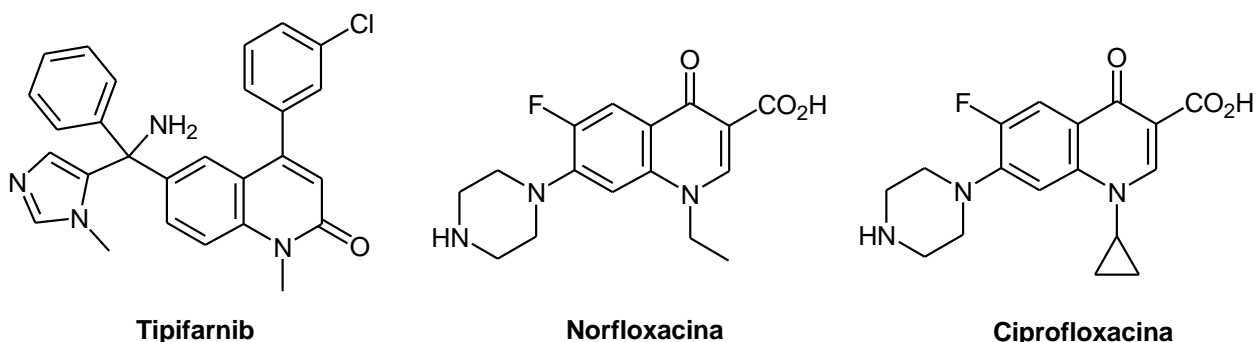
En la última década se han reportado derivados ciclopropánicos de oxindoles **VIII** como inhibidores no nucleosídicos de transcriptasa reversa de VIH que resultaron efectivos aún frente a virus mutantes resistentes a los fármacos de uso actual [1c, 4w]. Modificaciones sistemáticas de la molécula líder permitieron llevar a cabo un estudio de relación estructura-actividad (SAR) logrando identificar las porciones de la molécula responsables del incremento de la actividad antiviral durante las etapas iniciales de la infección. Mediante los estudios realizados se concluyó que tanto el NH como el carbonilo C-2 son cruciales para la actividad, mientras que el anillo ciclopropánico no sólo confiere rigidez sino que además provee los sitios necesarios para el establecimiento de mejores interacciones moleculares en el “bolsillo hidrofóbico” de la enzima [4w].

Como ya mencionamos anteriormente, la presencia de un carbonilo netamente cetónico determina que isatinas sean excelentes precursores de espiro-compuestos, siendo la literatura muy profusa en cuanto a reportes de nuevos compuestos con probada actividad biológica. El ejemplo donde se conjuga el núcleo isatínico con el esqueleto de β-lactama

resulta interesante debido a que estas bis-espiro- β -lactamas de bencilisatina **IX** mostraron actividad antibacteriana y antiviral [4a].

3.- DERIVADOS DEL ÁCIDO ISATINACÉTICO COMO PRECURSORES DE 3-HIDROXI-4-QUINOLINONAS

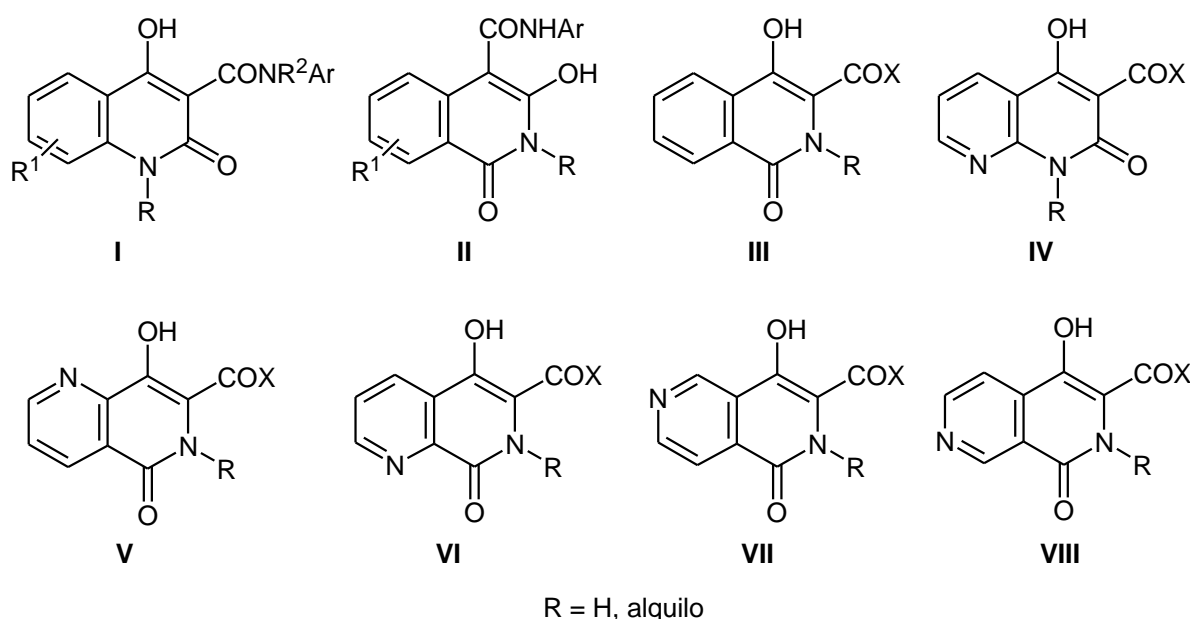
Compuestos heterocíclicos nitrogenados de seis eslabones son conocidos en la química medicinal por sus propiedades farmacológicas y han estimulado a los investigadores a desarrollar nuevos y más eficientes protocolos para la síntesis de esta clase de moléculas. Entre ellas, las estructuras que presentan la porción α - o γ -piridona han resultado privilegiadas y las encontramos en numerosos agentes terapéuticos pertenecientes, por ejemplo, a las familias de las 2- y 4-quinolonas¹. Así por ejemplo, el Tipifarnib, una 4-aryl-2-quinolona sustituida en posición 6, es un potente y selectivo inhibidor de la enzima farnesiltransferasa utilizado en la terapia anticancerígena [10]. En cambio, 4-quinolonas adecuadamente sustituidas como Norfloxacin y Ciprofloxacina son reconocidos agentes antibacterianos muy utilizados en el tratamiento de infecciones de los tractos urinario, respiratorio, gastrointestinal, ginecológico y en enfermedades de transmisión sexual [11]. Además, las 4-quinolonas presentan otras aplicaciones clínicas que incluyen osteomielitis crónica, prostatitis, algunas infecciones de piel, huesos y tejidos blandos y en varios procesos tumorales, entre otras [11].



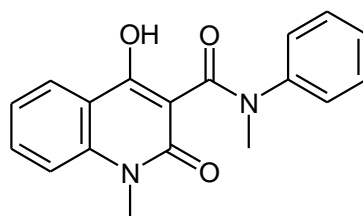
También son importantes los derivados de los ácidos hidroxipiridonacarboxílicos con núcleo aromático o heteroaromático fusionado. Entre ellos encontramos hidroxiderivados de los ácidos 2-quinolinona **I** e isoquinolinonacarboxílicos **II** y **III**, y distintas naftiridinonas **IV-VIII**, los cuales son interesantes debido a la bioactividad que presentan muchos de ellos y a

¹ Según la nomenclatura utilizada en el *Chemical Abstracts*, estos compuestos se nombran como derivados de 1,2-dihidro-2-oxoquinolina y de 1,4-dihidro-4-oxoquinolina respectivamente. Sin embargo, la literatura comúnmente hace referencia a ellos como 4-quinolinonas o 4-quinolonas, por lo cual empleamos ambos nombres en la discusión con el fin de facilitar la lectura.

la posibilidad de comportarse como versátiles intermediarios sintéticos dado que son compuestos polifuncionalizados [12].



Entre los derivados de 2-quinolinonas se destacan enol-carboxamidas de estructura I cuyo término más representativo es el Roquinimex o Linomida (I, R¹=H, R=R²=CH₃, Ar=C₆H₅) de importante actividad inmunomoduladora [13a] y antiangiogénica [13b].



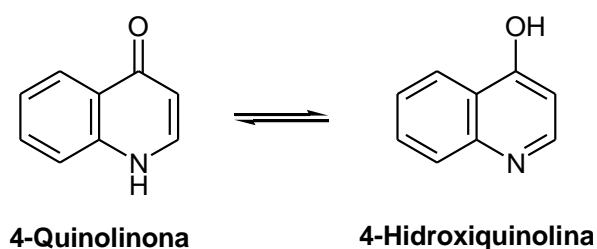
Roquinimex

Entre los derivados de isoquinolinonas, las enol-carboxamidas de estructura II poseen actividad antiinflamatoria y analgésica relacionada con el carácter ácido que confiere a la molécula la presencia del hidroxilo enólico. En cambio, análogos de estructura general III (X = N-Ar, N-heterociclo) mostraron menor inhibición de las enzimas COX-1 y 2 [12a].

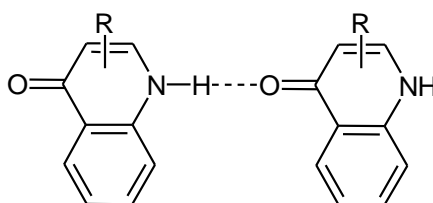
La mayor parte de las naftiridinonas (V-VIII) de interés biológico fueron diseñadas por reemplazo isostérico del núcleo bencénico de una quinolinona o isoquinolinona por uno piridínico. Recibieron especial atención hidroxiderivados de ácidos 1,8-naftiridinonacarboxílicos que presentaron actividad herbicida, antisecretoria gástrica, inmunomoduladora, antiinflamatoria y antialérgica [13c-h].

Una de las primeras actividades biológicas reportadas para 1,6- y 1,7-naftiridinonas, **V** y **VI** respectivamente, fue la acción antibacteriana hallada para los compuestos 8-hidroxiados, actividad que se relaciona con la posibilidad de formar complejos con metales, estructuralmente favorecidos por la posición relativa del nitrógeno piridínico y el hidroxilo [14a,b]. A partir de ese momento se describieron una gran cantidad de compuestos de variada complejidad, funcionalidad y grado de saturación con interesantes actividades biológicas, estimulando en consecuencia el desarrollo y estudio de nuevos compuestos [14c-o].

Estas familias de compuestos heteroaromáticos presentan tautomería prototrópica, un fenómeno que debido a su importancia fisicoquímica y biológica ha sido tema de estudio de numerosos investigadores. La posición del equilibrio γ -piridona (ceto) \rightleftharpoons γ -hidroxipiridina (enol) en 4-quinolinonas no sustituidas en el nitrógeno particularmente, resulta difícil de predecir y es dependiente del medio de reacción. Además, el problema se complica cuando en el anillo heterocíclico se encuentran sustituyentes aceptores de uniones tipo enlaces de hidrógeno, como CO_2H o CO_2R [15a].

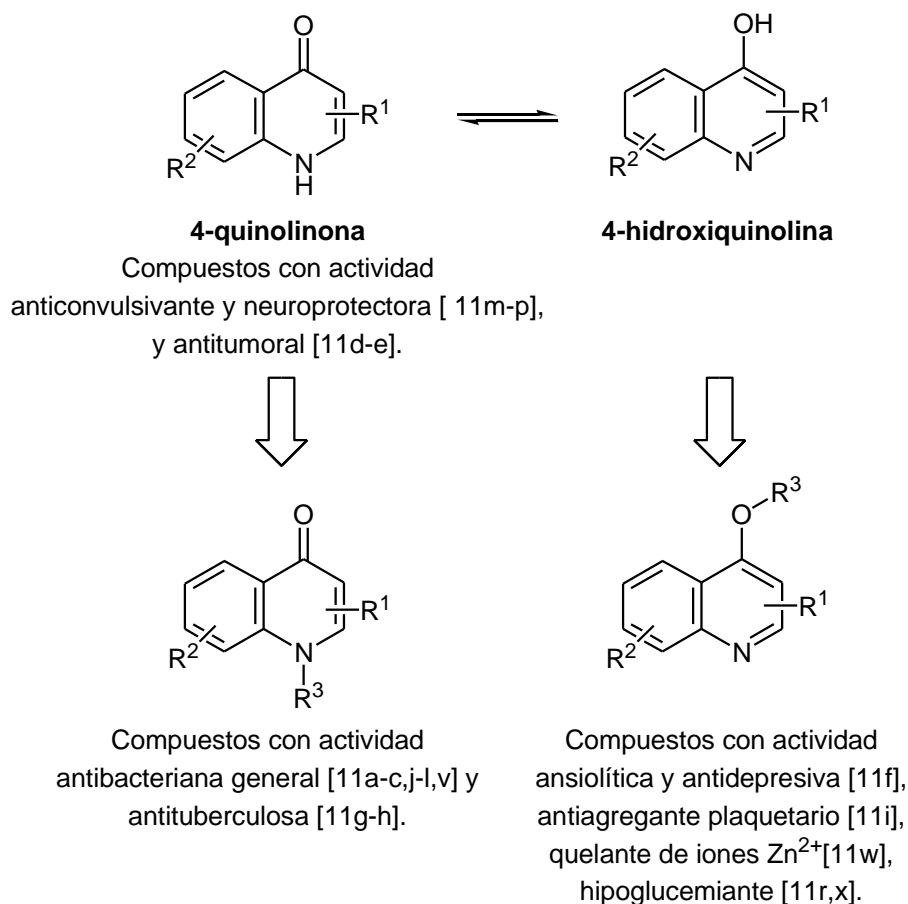


Varios investigadores avalan el hecho que en solución las 4-quinolinonas existen casi exclusivamente bajo la forma carbonílica, aún en solventes de moderada a baja polaridad [15a-c,f]. En fase gaseosa en cambio, donde no existe la estabilización particular asistida por el solvente ni por enlaces de hidrógeno, coexisten ambos tautómeros [15c]. En estado sólido, las 4-quinolinonas se presentan como sólidos amorfos, y por ese motivo probablemente se han reportado escasos datos cristalográficos en la literatura. En este caso también se asume que existen preferentemente como estructuras carbonílicas asociadas a través de enlaces de hidrógeno intermoleculares [15a,c].



La comprensión de este fenómeno de equilibrio tautomérico permite explicar no solo las propiedades fisicoquímicas de esta clase de heterociclos, sino también su reactividad y eventualmente la actividad biológica resultante de las interacciones droga-receptor.

A modo de ejemplo podemos decir que la presencia del N-H (sin sustituir) en 4-quinolinonas utilizadas como anticancerígenas y neuroprotectoras es fundamental para lograr una adecuada unión del compuesto al sitio de la glicina en los receptores NMDA (ácido *N*-metil-D-aspartico) involucrados en enfermedades neurodegenerativas (Esquema 5) [11m-p]. En cambio, la *N*-alquilación origina una estructura netamente cetónica, preservando la función carbonílica en C-4, esencial para la formación del complejo ternario droga-ADN-girasa que interfiere los procesos de transcripción y/o replicación bacterianas. Por esta razón, la actividad de 4-quinolonas antibacterianas aparece asociada generalmente a la presencia de un sustituyente unido al nitrógeno con el fin de evitar la enolización hacia la forma 4-hidroxiquinolina inactiva [11a-c,g-h,j-l,v].

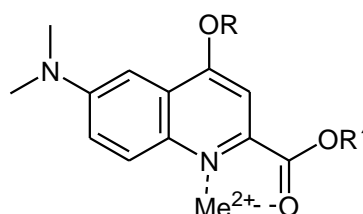


ESQUEMA 5. DERIVADOS DE 4-QUINOLINONA Y 4-HIDROXIQUINOLINA BIOACTIVOS

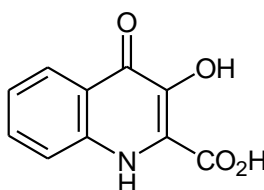
Las 4-alcoxiquinolinas derivadas de la forma enólica poseen, en general, una polaridad menor que las 4-quinolinonas mencionadas anteriormente lo que permite una

mejor biodisponibilidad y mayor pasaje a través de la barrera hematoencefálica, en otras palabras, poseen un mejor perfil farmacocinético. En la literatura se reporta la síntesis de varios derivados de 4-alcoxiquinolinas que presentan actividad ansiolítica y antidepresiva (antagonistas de receptores de la 5-hidroxitriptamina), los cuales ya se encuentran en fase de estudios clínicos [11f].

Particularmente, en el caso de los 4-alcoxiderivados de ésteres del ácido quinurénico (ácido 4-quinolinona-2-carboxílico), el nitrógeno piridínico, en combinación con el 2-alcoxicarbonilo, se comporta como un sitio capaz de coordinar metales. Teniendo en mente esta idea, se han desarrollado nuevos quimiosensores, es decir, moléculas fluorescentes capaces de coordinarse con metales presentes aún en muy baja concentración en fluidos biológicos y muestras medioambientales [11w].

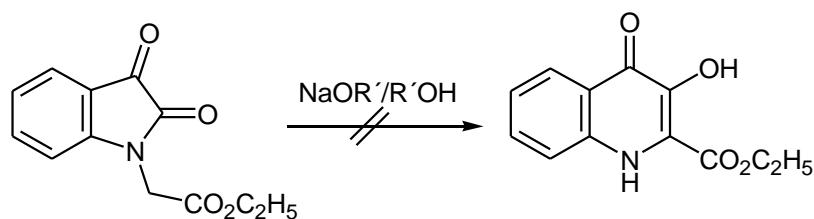


Como surge de los antecedentes mencionados, los derivados del ácido hidroxipiridonacarboxílico con núcleo aromático o heteroaromático fusionado constituyen una familia de compuestos extensamente investigados. Sin embargo llamó nuestra atención la escasa bibliografía dedicada a los derivados del ácido 3-hidroxi-4-quinolinona-2-carboxílico.



Probablemente esto puede deberse a que la funcionalización de compuestos heteroaromáticos es un proceso que en muchos casos presenta dificultades debido a la reactividad característica del núcleo, falta de regioselectividad y desarrollo de reacciones secundarias. En estos casos sería más apropiado un método sintético que genere el heterociclo con la funcionalidad deseada.

En 1934, Ainley y Robinson [16a] intentaron sin éxito sintetizar 2-etoxicarbonil-1,4-dihidro-3-hidroxi-4-oxoquinolina por tratamiento del isatinacetato de etilo con etóxido de sodio presuponiendo que en este caso se llevaría a cabo un reordenamiento similar al descrito por Gabriel Colman [16b-d] para ftalimidas adecuadamente sustituidas.



También en esa época, Putokhin [16e] llevó a cabo la misma reacción en diferentes condiciones obteniendo escasas cantidades del ácido 3-hidroxiquinurénico (ácido 3-hidroxi-4-quinolinona-2-carboxílico) junto a cantidades variables de ácido isatin-1-acético.

Teniendo en cuenta la experiencia del grupo de trabajo de la cátedra de Química Orgánica I en la obtención de heterociclos polifuncionalizados [17] nos propusimos llevar a cabo la síntesis y estudio de los derivados del ácido 3-hidroxi-4-quinolinona-2-carboxílico mediante reacciones de reordenamiento inducido por alcóxidos, o bien empleando secuencias de reacción que parten de un compuesto con el núcleo 4-quinolinona preformado. Los resultados logrados se describen en el *Capítulo 2* de esta tesis doctoral.

4.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] a) da Silva, J.F.M.; Garden, S.J.; Pinto, A. C. The chemistry of isatin: a review from 1975 to 1999. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2001**, *12*, 273-324.
- b) Cane, A.; Tournaire, M-C.; Barritault, D.; Crumeyrolle-Arias, M. The endogenous Oxindoles, 5-Hydroxindole and Isatin are antiproliferative and proapoptotic. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **2000**, *276*, 379-384, y citas allí incluidas.
- c) Cerchiaro, G.; da Costa Ferreira, A. M. Oxindoles and Copper Complexes with Oxindole-Derivatives as Potential Pharmacological Agents. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2006**, *17*, 1473-1485.
- d) Medvedev, A.; Clow, A.; Sandler, M.; Glover V. Isatin: A link between Natriuretic Peptides and Monoamines? *Biochem. Pharmacol.*, **1996**, *52*, 385-391.
- e) Usami, N.; Kitahara, K.; Ishikura, S.; Nagano, M., Sakai, S.; Hara, A. Characterization of a major form of human isatin reductase and the reduced metabolite. *Eur. J. Biochem.*, **2001**, *268*, 5755-5763 y citas allí incluidas.
- f) Manley-King, C. I.; Bergh, J. J.; Petzer, J. P. Inhibition of monoamine oxidase by selected C5- and C6-sustituted isatin analogues. *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, *19*, 261-274.
- g) Hyatt, J. L.; Moak, T.; Hatfield, M. J.; Tsurkan, L.; Edwards, C. C., Wierdl, M.; Danks, M. K.; Wadkins, R., M.; Potter, P. M. Selective Inhibition of Carboxylesterases by Isatins, Indole-2,3-diones. *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 1876-1885.
- [2] a) Sumpter, W. C. The chemistry of isatin. *Chem. Rev.*, **1944**, *34*, 393-434.
- b) Popp, F. D. The chemistry of isatin. *Adv. Heterocyclic Chem.*, **1975**, *18*, 1-58.
- c) Shvekhgeimer, M. G. A. Synthesis of heterocyclic compounds by the cyclization of isatin and its derivatives (Review) *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)*, **1996**, *32*, 249. Cita original: *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, **1996**, *3*, 291-323.
- d) Sumpter, W. C.; Miller, F. M. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*. Heterocyclic compounds with indole and carbazole systems. Interscience Publishers, Inc. **1954**, p.110-133.
- [3] a) Gasparic, J.; Vontor, T.; Lycka, A.; Snobl, D. Formation of acetals and cleavage of the five-membered ring in the bromination of isatin in alcohols. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1990**, *55*, 2963-2966.
- b) Martinez, F.; Naarmann, H. New isatin derivatives: synthesis and reactions. *Synth. Met.*, **1990**, *39*, 195-203.
- c) Jnaneshwara, G. K.; Deshpande, V.H. Synthesis of Convolutamydine A from isatin. *J. Chem. Res. (S)*, **1999**, 632-633.

- d) Vine, K. L.; Locke, J. M.; Ranson, M.; Pyne, S. G.; Bremner, J. B. *In vitro* cytotoxicity evaluation of some substituted isatin derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 931-938.
- e) Stollé, R. Über N-substituierte oxindole und isatine. *J. Prakt. Chem.* **1922**, *105*, 137-148.
- f) Stollé, R., Bergdoll, R.; Luther, M.; Auerhahn, A.; Waker, W. Über N-substituierte oxindole und isatine. *J. Prakt. Chem.* **1930**, *128*, 1-43.
- [4] a) Jarrahpour, A.; Khalili, D. Synthesis of some mono- and bis-spiro- β -lactams of benzylisatin. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 7140-7143.
- b) Popp, F. D. The reactions of isatin with aromatic-*o*-diamines. *J. Heteroc. Chem.*, **1969**, *6*, 125-127.
- c) Popp, F. D. Synthesis of potential antineoplastic agents. XXI. Compounds related to Ellipticine. *J. Heteroc. Chem.*, **1972**, *9*, 1399-1401.
- d) Snavely, F. A.; Un, S. A study of the structure of hydrazones of indole-2,3-dione and 1-methylindole-2,3-dione with Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2764-2766.
- e) Ravichandran, V.; Mohan, S.; Suresh Kumar, K. Synthesis and antimicrobial activity of Mannich bases of isatin and its derivatives with 2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]phenylacetic acid. *Arkivoc*, **2007**, *xiv*, 51-57.
- f) Banerjee, D.; Yogeewari, P.; Bhat, P.; Thomas, A.; Srividya, M.; Sriram, D. Novel isatinyl thiosemicarbazones derivatives as potential molecule to combat HIV-TB co-infection. *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, *46*, 106-121.
- g) Gladych, J. M. Z.; Hornby, R.; Hunt, J. H.; Jack, D. Antiviral agents. 5*H*-as-triazino[5,6-*b*]indoles. *J. Med. Chem.*, **1972**, *15*, 277-281.
- h) El Ashry, E. S. H.; Ramadan, E.S.; Abdel Hamid, H. M.; Hagar, M. Microwave irradiation for acceleration each step for the synthesis of 1,2,4-triazino[5,6-*b*]indole-3-thiols and their derivatives from isatin and 5-chloroisatin. *Synlett*, **2004**, 723-725.
- i) Karali, N.; Gürsoy, A. Synthesis and anticonvulsant activity of some new thiosemicarbazone and 4-thiazolidone derivatives bearing an isatin moiety. *Il Farmaco*, **1994**, *49*, 819-822.
- j) Knotz, Fl. Versuche zur herstellung antiviraler und antimikrober substanzen 2. Mitteilung Acylhydrazone und thiosemicarbazone von isatin-1-essigsäurederivaten. *Sci. Pharm.*, **1970**, *38*, 163-172.
- k) Karalı, N.; Gürsoy, A.; Kandemirli, F.; Shvets, N.; Betül Kaynak, F.; Özbey, S.; Kovalishyn, V.; Dimoglo A. Synthesis and structure-antituberculosis activity relationship of 1*H*-indole-2,3-dione derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 5888-5904.
- l) Kahveci, B. Synthesis of 4-Amino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazole-5-ones and their Isatin-3-imine derivatives. *Molecules*, **2005**, *10*, 376-382.

- m) Movrin, M.; Maysinger, D. Biologisch active *N*-Mannich-basen von isatin-3-(phenyl)iminen. *Pharmazie*, **1979**, *34*, 535-536.
- n) Pandeya, S. N., Sriram, D.; Nath, G.; DeClercq, E. Synthesis, antibacterial, antifungal and anti-HIV activities of Schiff and Mannich bases derives from isatin derivatives and *N*-[4-(4'-clorophenyl)thiazol-2-yl]thiosemicarbazide. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **1999**, *9*, 25-31.
- o) Sridhar, S. K.; Pandeya, S. N., Stables, J. P.; Ramesh, A. Anticonvulsant activity of hydrazones, Schiff and Mannich bases of isatin derivatives. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **2002**, *16*, 129-132.
- p) Lashgari, N.; Mohammadi Ziarani, G. Synthesis of heterocyclic compounds based on isatin through 1,3-dipolar cycloaddition reactions. *Arkivoc*, **2012**, *i*, 277-320.
- q) Penthala, N. R.; Yerramreddy, T. R.; Madadi, N. R.; Crooks, P. A. Synthesis and in vitro evaluation of *N*-alkyl-3-hydroxy-3-(2-imino-3-methyl-5-oxoimidazolidin-4-yl)indolin-2-one analogs as potential anticancer agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **2010**, *20*, 4468-4471.
- r) Esmaili, A. E.; Bodaghi, A. New and efficient one-pot synthesis of functionalized-spirolactones mediated by vinyltriphenylphosphonium salts. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 1169-1171.
- s) Christensen, M. K.; Erichsen, K. D.; Trojel-Hansen, C.; Tjørnelund, J.; Nielsen, S. J.; Frydenvang, K.; Johansen, T. N.; Nielsen, B.; Sehested, M.; Jensen, P. B.; Ikaunieks, M.; Zaichenko, A.; Loza, E.; Kalvinsh, I.; Bjorkling, F. Synthesis and antitumor effect in vitro and in vivo of substituted 1,3-dihydroindole-2-ones. *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 7140-7145.
- t) Baiocchi, L.; Giannangeli, M.; Rossi, V.; Ambrogi, V.; Grandolini, G.; Perioli, L. Synthesis and antimicrobial activity of some new indolo[2,1-*b*]quinazolin-6(12*H*)ones. *Il Farmaco*, **1993**, *48*, 487-501.
- u) Black, D. S. C.; Wong, L. C. H. A simple synthesis of 2-acyl indoles from isatins. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1980**, 200.
- v) Jiang, T.; Kuhen, K. L. Wolff, K.; Yin, H.; Bieza, K.; Caldwell, J.; Bursulaya, B.; Yao-Hsing Wu, T.; He, Y. Design, synthesis, and biological evaluations of novel oxindoles as HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Part 1. *Bioorg. Med. Chem Lett.*, **2006**, *16*, 2105-2108.
- w) Jiang, T.; Kuhen, K. L. Wolff, K.; Yin, H.; Bieza, K.; Caldwell, J.; Bursulaya, B.; Tuntland, T.; Zhang, K.; Karanewsky, D.; He, Y. Design, synthesis, and biological evaluations of novel oxindoles as HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Part 2. *Bioorg. Med. Chem Lett.*, **2006**, *16*, 2109-2112.
- x) Garden, S. J.; da Silva, R. B.; Pinto, A. C. A versatile synthetic methodology for the synthesis of tryptophols. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 8399-8412.
- [5] a) Baldwin, J. E. Rules for ring closure. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1976**, 734-736.

- b) Radul, O. M.; Zhungietu, G. I.; Rekhter, M. A.; Bukhanyuk, S. M. Synthesis of 2-acylindoles from α -(*N*-isatinyloxy)ketones, *Chem. Het. Comp.*, **1983**, 286-288.
- c) Rekhter, M.A. Rearrangement of 1-[2-oxoalkyl(aryl)]indole-2,3-dione to form 2-acylindolyl-3-carboxylic acid. *Trasl. from Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, **1993**, 29, 642-647.
- d) Rekhter, M.A.; Rekhter, B. A.; Yazlovetskii, I. G.; Panasenko, A. A. Synthesis of 2-(2,2-dimethyl-1-oxopropyl)-indole-3-carboxylic acid by the indole-dione-indole rearrangement method in NaOH/Aq. DMSO. *Chem. Heterocyclic Comp.*, **1998**, 34, 250-251.
- e) Lindwall, H. G.; Bandes, J.; Weinberg, I. Preparation of certain brominated cinchophens. *J. Am. Chem. Soc.*, **1931**, 53, 317-319.
- f) Bennacef, I.; Tymciu, S. Dhilly, M. Lasne, M-C.; Debruyne, D.; Perrio, C.; Barré, L. Synthesis and biological evaluation of a novel fluoro and iodo quinoline carboxamides as potential ligands of NK-3 receptors for in vivo imaging studies. *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, 12, 4533-4541.
- g) Palmer, M. H.; McIntyre, P. S. The Pfitzinger reaction with unsymmetrical ketones. *J. Chem. Soc. (B)*, **1964**, 539-543.
- h) Shvekhgeimer, M. G.-A. The Pfitzinger reaction (Review). *Chem. Heterocyclic Comp.*, **2004**, 40, 257-294.
- [6] Casey, L. A.; Galt, R.; Page, M. I. The mechanisms of hydrolysis of the γ -lactam isatin and its derivatives. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1993**, 23-28.
- [7] a) Heller G. Synthesen in der isatin-reihe definierte enzymatische synthese. *Ber.*, **1918**, 51, 424-437.
- b) Tacconi, G.; Righetti, P. P.; Desimoni, G. Preparation of *N*-substituted isatins. *J. Prakt. Chem.*, **1973**, 315(2), 339-44.
- [8] a) Bhrigu, B.; Pathak, D.; Siddiqui, N. Alam, M. S.; Ahsan, W. Search for biological active Isatins: A short review. *Int. J. Pharm. Sci. and Drug Res.*, **2010**, 2(4), 229-235.
- b) Chen, L.; Wang, Y.; Lin, Y. W.; Chou, S.; Chen, S.; Liu L. T.; Wu, Y.; Kuo, C.; Chen, T. S.; Juang, S. Synthesis and evaluation of isatin derivatives as effective SARS coronavirus 3CL protease inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 3058-3062.
- c) Zhou, L.; Liu, Y.; Zhang, W.; Wei, P.; Huang, C.; Pei, J.; Yuan, Y.; Lai, L. Isatin compounds as noncovalent SARS coronavirus 3C-like proteasa inhibitors. *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 3440-3443 y referencias allí citadas.
- d) Vine, K.L.; Locke, J.M.; Ranson, M.; Pyne, S.G.; Bremner, J.B. An investigation into the cytotoxicity and mode of action of some novel *N*-alkyl-substituted isatins. *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 5109-5117 y referencias allí citadas.

- e) Matesic, L.; Locke, J. M.; Bremner, J. B.; Pyne, S. G. Skropeta, D.; Ranson, M.; Vien, K. L. *N*-Phenetyl and *N*-naphthylmethyl isatins and analogues as in vitro cytotoxic agents. *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 3118-3124.
- f) Bridges, T.M.; Marlo, J. E.; Niswender, C. M.; Jones, C., K.; Jadhav, S. B.; Gentry, P. R.; Plumley, H. C.; Weaver, C. D.; Conn, P. J.; Lindsley, C. W. Discovery of the First Highly M5-Preferring Muscarinic Acetylcholine Receptor Ligand, an M5 Positive Allosteric Modulator Derived from a Series of 5-Trifluoromethoxy *N*-benzyl Isatins. *J. Med. Chem.*, **2009**, *52*, 3445-3448.
- g) Makhija, M. T.; Kasliwal, R. T.; Kulkarni, V. M. ; Neamati, N. De novo design and synthesis of HIV-1 integrase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, *12*, 2317-2333.
- h) Kopka, K.; Faust, A.; Keul, P.; Wagner, S.; Breiholz, H.-J.; Hölte, C.; Schober, O.; Schäfers, M.; Levkau, B. 5-Pyrollidinylsulfonyl isatins as a potential tool for the molecular imaging of Caspases in apoptosis. *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 6704-6715.
- i) Chu, W.; Zhang, J.; Zeng, C.; Rothfuss, J.; Tu, Z.; Chu, Y.; Reichert, D. E.; Welch, M. J.; Mach, R.H. *N*-benzilisin sulfonamide analogues as potent caspase-3-inhibitors: Synthesis, in vitro activity, and molecular modeling studies. *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 7637-7647.
- j) Lee, D.; Long, S. A.; Murray, J. H.; Adams, J. L.; Nuttall, M. E.; Nadeau, D. P.; Kikly, K.; Winkler, J. D.; Sung, C.-M.; Ryan, M. D.; Levy, M. A.; Keller, P. M.; DeWolff Jr.; W. E. Potent and selective nonpeptide inhibitors of Caspases 3 and 7. *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 2015-2026.
- [9] a) Bursavich, M.G.; Gilbert, A. M.; Lombardi, S.; Georgiadis, K.E.; Reinferberg, E.; Flannery, C. R.; Morris, E.A. 5'-Phenyl-3'H-spiro[indoline-3,2'-[1,3,4]thiadiazol]-2-one inhibitors of ADAMTS-5 (Aggrecanase-2). *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 5630-5633.
- b) Pandeya, S. N.; Sriram, D.; Nath, G. Synthesis, antibacterial antifungal and anti-HIV activity of norfloxacin Mannich bases. *Euro. J. Med. Chem.*, **2000**, *35*, 249-255.
- c) Sriram, D.; Yogeewari, P.; Gopal, G. Synthesis, anti-HIV and antitubercular activities of lamivudine prodrugs. *Euro. J. Med. Chem.*, **2005**, *40*, 1373-1376.
- d) Bauer, D. J.; Sheffield. Antiviral chemotherapeutic activity of Isatin β -thiosemicarbazone in mice infected with rabbit-pox virus. *Nature (London)*, **1959**, *184*, 1496-1497.
- [10] a) Li, Q.; Woods, K. W.; Wang, W.; Lin, N-H.; Claiborne, A.; Gu, W-z.; Cohen, J.; Stoll, V. S.; Hutchins, C.; Frost, D.; Rosenberg, S. H.; Sham, H. L. Design, synthesis, and activity of achiral analogs of 2-quinolones and indoles as non-thiol farnesyltransferase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 2033-2039.
- b) Wall, M. J.; Chen, J.; Meegalla, S.; Ballentine, S. K.; Wilson, K. J.; DesJarlais, R. L.; Schubert, C.; Chaikin, M. A.; Crysler, C.; Petrounia, I. P.; Donatelli, R. R.; Yurkow, E. J.;

Boczon, L.; Mazzulla, M.; Player, M. R.; Patch, R. J.; Manthey, C. L.; Molloy, C.; Tomczuk, B.; Illig, C. R. Synthesis and evaluation of novel 3,4,6-substituted 2-quinolones as FMS kinase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 2097–2102.

c) Arya, K.; Agarwal, M. Microwave prompted multigram synthesis, structural determination, and photo-antiproliferative activity of fluorinated 4-hydroxyquinolinones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 86–93.

[11] a) Mitscher, L. A. Bacterial topoisomerase inhibitors: Quinolone and pyridine antibacterial agents. *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 559-592.

b) Alós, J.-I. Quinolonas. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* **2003**, *21*, 261-268.

c) Oliphant, C. M.; Green, G. M. Quinolones: a comprehensive review. *Am. Fam. Physician*, **2002**, *65*, 455-464.

d) Chen, Y.-C.; Lu, P.-H.; Pan, S.-L.; Teng, C.-M.; Kuo, S.-C. Lin, T.-P.; Ho, Y.-F.; Huang, Y.-C.; Guh, J.-H. Quinolone analogue inhibits tubulin polymerization and induces apoptosis via Cdk1-involved signaling pathways. *Biochem. Pharmacol.*, **2007**, *74*, 10-19.

e) Xia, Y.; Yang, Z.-Y.; Xia, P.; Bastow, K. F.; Nakanishi, Y.; Nampoothiri, P.; Hamel, E.; Brossi, A.; Lee, K.-H. Antitumor agents. Part 226: Synthesis and cytotoxicity of 2-phenyl-4-quinolone acetic acids and their esters. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 2891-2893.

f) Horchler, C. L.; McCauley, J. P.; Hall, J. E.; Snyder, D. H.; Moore, W. C.; Hudzik, T. J.; Chapdelaine, M. J. Synthesis of novel quinolone and quinoline-2-carboxylic acid (4-morpholin-4-yl-phenyl)amides: A late-stage diversification approach to potent 5HT_{1B} antagonists. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 939-950.

g) Wube, A. A.; Hufner, A.; Thomaschitz, C.; Blunder, M.; Kollroser, M.; Bauer, R.; Bucar, F. Design, synthesis and antimycobacterial activities of 1-methyl-2-alkenyl-4(1H)-quinolones. *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, *19*, 567-579.

h) Wube, A. A.; Bucar, F.; Hochfellner, C.; Blunder, M.; Bauer, R.; Hufner, A. Synthesis of N-substituted 2-[(1E)-alkenyl]-4-(1H)-quinolone derivatives as antimycobacterial agents against non-tubercular mycobacteria. *Eur. Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, *46*, 2091-2101.

i) Ko, T.-C.; Hour, M.-J.; Lien, J.-C.; Teng, C.-M.; Lee, K.-H.; Kuo, S.-C.; Huang, L.-J. Synthesis of 4-alkoxy-2-phenylquinoline derivatives as potent antiplatelet agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *11*, 279-282.

j) Kaminsky, D.; Meltzer, R. I. Quinolone antibacterial agents. Oxolinic acid and related compounds. *J. Med. Chem.*, **1968**, *11*, 160-163.

k) Foroumadi, A.; Davood, A.; Mirzaei, M.; Emami, S.; Moshafi, M. H. Synthesis and antibacterial activity of some novel N-substituted piperazinyl-quinolones. *Boll. Chim. Farmac.*, **2001**, *140*, 411-416.

- l) Segawa, J.; Kitano, M.; Kazuno, K.; Matsuoka, M.; Shirahase, I.; Ozaki, M.; Matsuda, M.; Tomii, Y.; Kise, M. Studies on pyridonecarboxylic acids. 1. Synthesis and antibacterial evaluation of 7-substituted-6-halo-4-oxo-4H-[1,3]thiazeto[3,2-a]quinoline-3-carboxylic acids. *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 4727-4738.
- m) Salituro, F. G.; Harrison, B. L.; Baron, B. M.; Nyce, P. L.; Stewart, K. T.; Kehne, J. H.; White, H. S.; McDonald, I. A. 3-(2-Carboxyindol-3-yl)propionic acid-based antagonists of the *N*-methyl-D-aspartic acid receptor associated glycine binding site. *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 1791-1799.
- n) Borza, I.; Kolok, S.; Gagóczy, K.; Gere, A.; Horváth, C; Farkas, S.; Greiner, I.; Domány, G. Kynurenic acid amides as novel NR2B selective NMDA receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 406.409.
- o) Leeson, P. D.; Baker, R.; Carling, R. W.; Curtis, N. R.; Moore, K. W. ; Williams, B. J.; Foster, A. C.; Donald, A. E.; Kemp, J. A.; Marshall, G. R. Kynurenic acid derivatives. Structure-activity relationships for excitatory amino acid antagonism and identification of potent and selective antagonists at the glycine site on the *N*-methyl-D-aspartate receptor. *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 1243-1252.
- p) Nagy, K.; Plangár, I.; Tuka, B.; Gellért, L.; Varga, D.; Demeter, I.; Farkas, T.; Kis, Z.; Marosi, M.; Zádori, D.; Klivényi, P.; Fülöp, F.; Szatmári, I.; Vécsei, L.; Toldi, J. Synthesis and biological effects of some kynurenic acid analogs. *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, *19*, 7590-7596.
- q) Monaghan, D. T.; Jane, D. E.; Costa, B. M.; Irvine, M.; Fang, G. Positive and negative modulators of NMDA receptors. WO2012019106 A2, **2012**.
- r) Moinet, G.; Correc, J. C.; Arbellot de Vacqueur, A. Acidic quinolines as antihyperglycemics and their preparation. FR 2864535-A1, **2005**.
- s) Soeberdt, M.; Weyermann, P.; Von Sprecher, A. Preparation of substituted piperidine and piperazine amino acid derivatives as melanocortin-4 receptor modulators. EP1460073 A1, **2004**.
- t) Cairns, H.; Payne, A. R. The synthesis of 1-alkyl-1,4-dihydro-4-quinolone-2-carboxylic acids. *J. Heterocyclic Chem.* **1978**, *15*, 551-553.
- u) Soeberdt, M.; Weyermann, P.; Von Sprecher, A. Substituted piperidine and piperazine derivatives as melanocortin-4 receptor modulators. US 20060241123 A1, **2006**.
- v) Klopman, G.; Macina, O. T.; Levinson, M. E.; Rosenkranz, H. S. Computer automated structure evaluation of quinolone antibacterial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1987**, *31*, 1831-1840.
- w) Ito, H.; Matsuoka, M.; Ueda, Y.; Takuma, M.; Kudo, Y.; Iguchi, K. Quinolinecarboxylic acid based fluorescent molecules: ratiometric response to Zn²⁺. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 4235-4238.

x) Edmont, D.; Rocher, R.; Plisson, C.; Chenault, J. Synthesis and evaluation of quinoline carboxyguanidines as antidiabetic agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, 1831-1834.

[12] Entre otras:

a) Lazer, E. S.; Miao, C. K.; Cywin, C. L.; Sorcek, R. Wong, H.-C.; Meng, Z.; Potocki, I.; Hoermann, M.; Snow, R. J.; Tschantz, M. A.; Kelly, T. A.; McNeil, D. W.; Coutts, S. J.; Churchill, L.; Graham, A. G.; David, E.; Grob, P. M.; Engel, W.; Meier, H.; Trummlitz, G. Effect of structural modification of enol-carboxamide-type nonsteroidal antiinflammatory drugs on COX-2/COX-1 selectivity. *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 980-989.

b) Alonso-Silva, J.; Pardo, M.; Soto, J. L. Cyclic Acylimines. I. Synthesis and reactivity of isoquinoline-1,4-diones. *Heterocycles (Japan)*, **1988**, *27*, 357-363.

c) Toyama, M.; Otomasu, H. Synthesis of 1, 3-oxazino [5, 6-c] isoquinolines and related compounds. *Chem. Pharm. Bull.*, **1985**, *33*, 5543-5546.

d) Coppola, G. M.; Fraser, J. D.; Hardtmann, G. E.; Shapiro, M. J. The chemistry of 3-azaisatoic anhidrides. Synthesis and reactions of polyaza heterocycles. *J. Heterocyclic Chem.*, **1985**, *22*, 193-206.

e) Kulagowski, J. J.; Baker, R.; Curtis, N. R.; Leeson, P. D.; Mawer, I. M.; Moseley, A.M.; Ridgill, M. P.; Rowley, M.; Stansfield, I.; Foster, A. C.; Grimwood, S.; Hill, R. G.; Kemp, J. A.; Marshall, J. R.; Saywell K. L.; Tricklebank, M. 3'-(Arylmethyl)- and 3'-(aryloxy)-3-phenyl-4-hydroxyquinolin-2(1*H*)-ones: Orally active antagonists of the glycine site on the NMDA receptor. *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 1402-1405.

[13] a) Jönsson, S.; Andersson, G.; Fex, T.; Fristed, T.; Hedlund, G.; Jansson, K.; Abramo, L.; Fritzson, I.; Pekarski, O.; Runström, A.; Sandin, H.; Thuvesson, I.; Björk, A. Synthesis and biological evaluation of new 1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-3-quinolinecarboxamides for treatment of autoimmune disorders: Structure-activity relationship. *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 2075-2088 y referencias allí citadas.

b) Shi, J.; Xiao, Z.; Ihnat, M. A.; Kamat, C.; Pandit, B.; Hu, Z.; Li, P.-K. Structure-activity relationships studies of the anti-angiogenic activities of Linomide. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 1187-1189.

c) Nuebling, C.; Von Deyn, W.; Theobald, H.; Westphalen, K. -O.; Kardorff, U.; Helmut, W.; Kappe, T.; Gerber, M. Preparation and herbicidas activity of heteroaromatic condensed hydroxypyridonecarboxamides.. *Ger. Offen. DE 4,227,747*, **1993**, *Chem. Abstr.*, **1994**, *120*, 323554z.

d) Scotese, A. C.; Santilli, A. A. Antisecretory 4-oxy-3-carboxy or cyano-1,2-dihydro-2-oxo-1,8-naphthyridine derivatives. S. African ZA 80 00,631, **1981**, *Chem. Abstr.*, **1982**, *96*, 6706p.

- e) Armitage, B. J.; Leslie, B. W. Naphthyridinone derivatives and antirheumatic, anti-inflammatory, and anti-allergic agents. *PCT Int. Appl.* WO 9611199; *Chem. Abstr.*, **1996**, 125, 114712p.
- f) Santilli, A. A.; Scotese, A. C.; Bauer, R. F.; Bell, S. C. 2-Oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid derivatives with potent gastric antisecretory properties. *J. Med. Chem.*, **1987**, 30, 2270-2277.
- g) Kuroda, T. Sukuki, F.; Tamura, T. Ohmori, K.; Hosoe, H. A Novel synthesis and potent antiinflammatory activity of 4-Hydroxy-2(1*H*)-oxo-1-phenyl-1,8-naphthyridine-3-carboxamides. *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 1130-1136.
- h) Pratt, J. K.; Donner, P.; McDaniel, K. F.; Maring, C. J.; Kati, W. M.; Mo, H.; Middleton, T.; Liu, Y.; Ng, T.; Xie, Q.; Zhang, R.; Montgomery, D.; Molla, A.; Kempf, D. J.; Kohlbrenner, W. Inhibitors of HCV NS5B polymerase: synthesis and structure–activity relationships of *N*-1-heteroalkyl-4-hydroxyquinolon-3-yl-benzothiadiazines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 1577-1582.
- [14] a) Albert, A.; Rees, C. Why are some metal-binding substances antibacterial? *Spec. Lectures Biochem.*, Univ. Coll. London, 96, (1954-55); *Chem. Abstr.*, **1958**, 52, 8281j.
- b) Albert, A.; Hampton, A. Analogues of 8-hydroxyquinoline having additional cyclic nitrogen atoms. Part II. Further preparations and some physico-chemical properties. *J. Chem. Soc.*, **1954**, 505-513.
- c) Natsugari, H.; Ikeura, Y.; Kamo, I.; Ishimaru, T.; Ishichi, Y.; Fujishima, A.; Tanaka, T.; Kasahara, F.; Kawada, M.; Doi, T. Axially chiral 1,7-naphthyridine-6-carboxamide derivatives as orally active Tachykinin NK₁ receptor antagonists: Synthesis, antagonistic activity and effects on bladder functions. *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 3982-3993.
- d) Natsugari, H.; Ikeura, Y.; Kiyota, Y.; Ishichi, Y.; Ishimaru, T.; Saga, O.; Shirafuji, H.; Tanaka, T.; Kamo, I.; Doi, T.; Otsuka, M. Novel, potent and orally active substance P antagonists: Synthesis and antagonist activity of *N*-benzylcarboxamide derivatives of pyrido[3,4-*b*]pyridine. *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 3106-3120.
- e) Ikeura, Y.; Tanaka, T.; Kiyota, Y.; Morimoto, S.; Ogino, M.; Ishimaru, T.; Kamo, I.; Doi, T.; Natsugari, H. Potent NK₁ receptor antagonists: Synthesis and antagonistic activity of various heterocycles with an *N*-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-*N*-methylcarbamoyl substituent. *Chem. Pharm. Bull.*, **1997**, 45, 1642-1652.
- f) Otsuka, M.; Yoshioka, K. Neurotransmitter functions of mammalian tachykinins. *Physiol. Rev.*, **1993**, 73, 229-308.
- g) Ikeura, Y.; Ishichi, Y.; Tanaka, T.; Fujishima, A.; Murabayashi, M.; Kawada, M.; Ishimaru, T.; Kamo, I.; Doi, T.; Natsugari, H. Axially chiral *N*-benzil-*N*,7-dimethyl-5-phenyl-1,7-naphthyridine-6-carboxamide derivatives as Tachykinin NK₁ receptor antagonists:

Determination of the absolute stereochemical requirements. *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 4232-4239.

h) Ikeura, Y.; Ishimaru, T.; Doi, T.; Kawda, M.; Fujishima, A.; Natsugari, H. Enantioselective synthesis of an axially chiral 1,7-naphthyridine-6-carboxamide derivative having potent antagonist activity at the NK1 receptor. *Chem. Comm.* **1998**, 2141-2142.

i) Ukita, P. Nakamura, Y.; Kubo, A.; Yamamoto, Y.; Moritani, Y.; Saruta, K.; Higashijima, T.; Kotera, J. Fujishie, K. Takagi, M.; Omori, K. 1,7- and 2,7-naphthyridine derivatives as potent and highly specific PDE5 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 2341-2345.

j) Leshner, G.; Froelich, E.; Gruett, M. Bailey, J.; Brundage, R. 1,8-Naphthyridine derivatives. A new class of chemotherapeutic agents. *J. Med. Chem.*, **1962**, *5*, 1063-1065.

k) Matsumoto, J.; Minami, S. Pyrido[2,3-d]pyrimidine antibacterial agents. 3. 8-Alkyl- and 8-vinyl-5,8-dihydro-5-oxo-2-(1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acids and their derivatives. *J. Med. Chem.*, **1975**, *18*, 74-79.

l) Leshner, G. Antibacterial 8-hydroxyquinoline-3-carboxylic acids. U.S. 3517014 (1970); *Chem. Abstr.*, **1970**, *73*, 77077v.

m) Leshner, G. 1,7-Naphthyridine-3-carboxylic acid derivatives. U.S. 3429887 (1969); *Chem. Abstr.*, **1969**, *70*, 106489b.

n) Chien, P. L.; Cheng, C. C. Synthesis and antimalarial evaluation of some 1,7-naphthyridines and 2,9-diazaanthracenes. *J. Med. Chem.*, **1968**, *11*, 164-167.

o) Zhou, Z.; Navratil, J.; Cai, S.; Whittmore, E.; Espitia, S.; Hawkinson, J.; Tran, M.; Woodward, R.; Weber, E. Keana, J. Synthesis and SAR of 5-, 6-, 7- and 8-aza analogues of 3-aryl-4-hydroxyquinolin-2(1H)-one as NMDA/glycine site antagonists. *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, *9*, 2061-2071.

[15] a) De la Cruz, A.; Elguero, J.; Goya, P.; Martínez, A. Pfeleiderer, W. Tautomerism and acidity in 4-quinolone-3-carboxylic acid derivatives. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 6135-6150.

b) Tucker Jr., G. F.; Irvin, J. L. Apparent ionization exponents of 4-hydroxyquinoline, 4-methoxyquinoline and N-methyl-4-quinolone; evaluation of lactam-lactim tautomerism. *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 1923-1929.

c) Mphahlele, M. J.; El-Nahas, A. M. Tautomeric 2-arylquinolin-4(1H)-one derivatives-spectroscopic, X-ray and quantum chemical structural studies. *J. Mol. Struct.*, **2004**, *688*, 129-136.

d) Beak, P. Energies and alkylations of tautomeric heterocyclic compounds: Old problems - new answers. *Acc. Chem. Res.*, **1977**, *10*, 186-192.

e) Elguero, J.; Katritzky, A.; Denisko, O. Prototropic tautomerism of heterocycles: Heteroaromatic tautomerism. General overview and methodology. *Adv. Het. Chem.*, **2000**, *76*, 1-84.

f) Frank, J.; Mészáros, Z.; Kömives, T.; Márton, A. F.; Dutka, F. Alkylation of quinolones with trialkyl phosphates. Part 2. Mechanistics studies. *J. C. S. Perkin II*, **1980**, 401-406.

[16] a) Ainley, A. D. y Robinson, R. The epindoline group. Part 1. Trial of various methods for the synthesis of Epindolidiones. *J. Chem. Soc.*, **1934**, 1508-1520.

b) Gabriel, S.; Colman, J. Over the effect of sodium alkylates on phthalylglycine ester and its homologs. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1900**, 33, 980-995.

c) Gabriel, S.; Colman, J. About a rearrangement of the phthaliminoketone. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1900**, 33, 2630-2634.

d) Gabriel, S.; Colman, J. Over 4-oxyisocarbostyryl. *Ber.*, **1902**, 35, 2421-2430.

e) Putokhin, N. I. Action of sodium methylate on ethyl isatin-*N*-acetate. *Chem. Abstr.* **1935**, 30, 1055. Putokhin, N. I. *J. Gen. Chim.* **1935**, 5, 1176-1184.

[17] a) Schapira, C. B.; Perillo, I. A.; Lamdan, S. 3-Oxo-1,2-benzothiazoline-2-acetic acid 1,1-dioxide derivatives. I. Reaction of esteres with alkoxides. *J. Heterocycl. Chem.*, **1980**, 17, 1281-1288.

b) Perillo, I. A.; Schapira, C. B.; Lamdan, S. 3-Oxo-1,2-benzothiazoline-2-acetic acid 1,1-dioxide derivatives. II. Reaction of amides with alkoxides. *J. Heterocycl. Chem.*, **1983**, 20, 155-160.

c) Schapira, C. B.; Abasolo, M. I.; Perillo, I. A. 4-Hydroxy-1(2*H*)-isoquinolinone-3-carboxamides. Synthesis and properties. *J. Heterocycl. Chem.*, **1985**, 22, 577-581.

d) Blanco, M.; Perillo, I. A.; Schapira, C. B. Alkoxide-induced reactions of *N*-substituted saccharins. Synthesis of 1,2-benzothiazocine 1,1-dioxide and 2,3-dihydropyrrolo[1,2-*b*]-[1,2]benzothiazole 5,5-dioxide derivatives. *J. Heterocyclic Chem*, **1995**, 32, 145-154.

e) Schapira, C. B.; Lorenzo, M. G.; Perillo, I. A. Alkoxide-induced rearrangement of γ -(saccharin-2) butyric acid ethyl ester. *Anales de Química (Real Sociedad Española de Química)*, **1992**, 88, 265-266.

f) Blanco, M. M.; Shmidt, S.; Schapira, C. B.; Perillo, I. A convenient method for the preparation of 4-hydroxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinoline-3-carboxylic acid derivatives. *Synthesis*, **2006**, 1971-1974.

g) Blanco, M. M.; Shmidt, M. S.; Perillo, I. A. Autooxidation and rearrangement reactions of isoquinolinone derivatives. *Arkivok*, **2009**, *xii*, 106-118.

h) Blanco, M. M.; Lorenzo, M. G.; Perillo, I. A.; Schapira, C. B. 1,6- and 1,7-Naphthyridines. I. Rearrangement of quinolinimidoacetic acids derivatives. *J. Heterocycl. Chem.*, **1996**, 33, 361-366.

- i) Blanco, M. M. Tesis doctoral: *Síntesis y Estudio de 8-hidroxi-1,6-naftiridin-5(6H)-onas, 5-hidroxi-1,7-naftiridi-8(/H)-onas y 4-hidroxi-1(2H)-isoquinolonas*, Cap. IV, Biblioteca de la Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA), **2004**.
- j) Blanco, M. M.; Schapira, C. B.; Levin, G. J.; Perillo, I. A. 1,6- and 1,7-Naphthyridines. IV. Synthesis of hydroxycarboxamide derivatives. *J. Heterocycl. Chem.*, **2005**, *42*, 493-502.
- k) Blanco, M. M.; Schmidt, M. S.; Perillo, I. A. Mechanistic evidences of a Gabriel Colman-type rearrangement. *Arkivok*, **2005**, *xii*, 195-204.
- l) Blanco, M. M.; Levin, G.; Schapira, C. B.; Perillo, I. A. Improved synthesis of *N*-substituted 2,3-pyridinedicarboximides with microwave irradiation. *Heterocycles (Japan)*, **2002**, *57*, 1881-1890.
- m) Blanco, M. M.; Perillo, I. A.; Schapira, C. B. 1,6 and 1,7-Naphthyridines. II. Synthesis from acyclic precursors. *J. Heterocyclic Chem.*, **1999**, *36*, 979-984.
- n) Perillo, I. A.; Kremenchuzky, L.; Blanco, M. M. Synthesis and spectroscopic properties of a novel polyfunctionally substituted 2,6- and 2,7-naphthyridines. *J. Mol. Struct.*, **2009**, *921*, 307-313.

CAPÍTULO 1

Reacciones de alquilación de isatina

REACCIONES DE ALQUILACION DE ISATINA

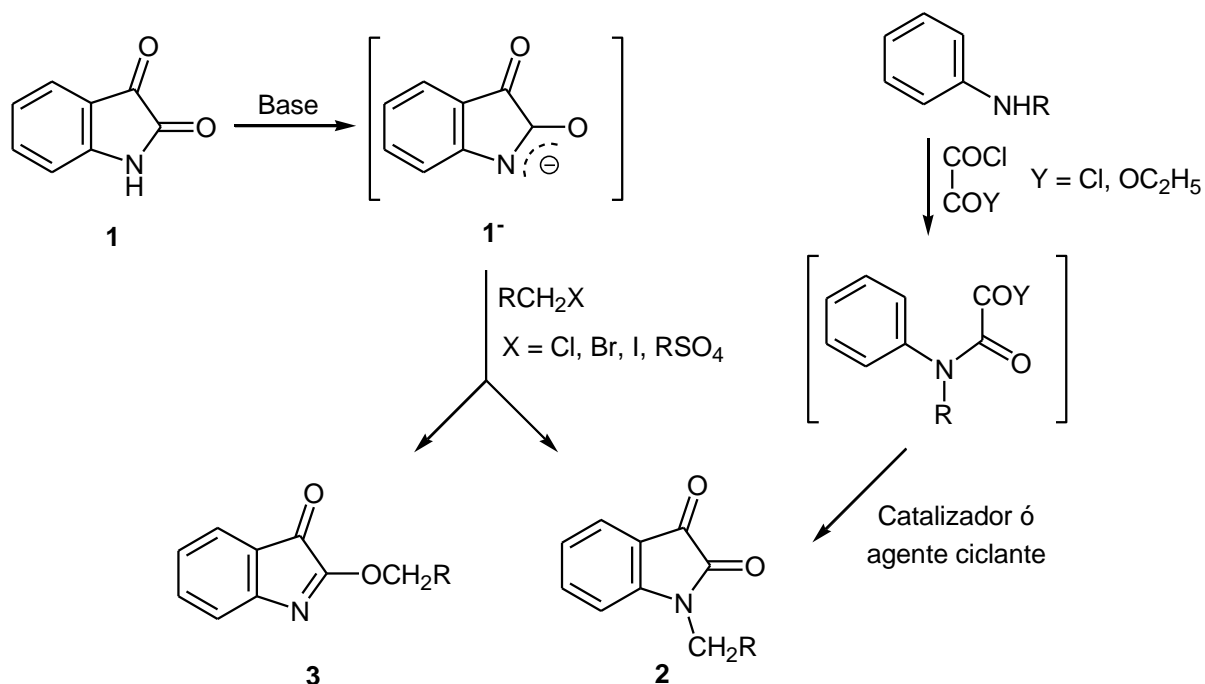
En este capítulo describiremos la síntesis de una serie de derivados *N*-sustituidos de isatina, en particular derivados del ácido isatinacético, para emplearlos como precursores en la obtención de 3-hidroxi-4-quinolinonas 2-sustituidas.

De la lectura de la bibliografía se desprende que el comportamiento de la isatina (**1**) en reacciones de alquilación promovidas por bases es dependiente de las condiciones de reacción, base y naturaleza del agente alquilante entre otros. Analizamos en este capítulo los alcances y limitaciones de la reacción de alquilación de isatina.

Antecedentes generales

Con el objeto de obtener *N*-alquilisatinas (**2**), se describen en la literatura dos métodos generales que implican:

- Alquilación directa del núcleo isatínico en medio básico.
- Síntesis a partir de anilinas convenientemente *N*-sustituidas. El método más general implica la acilación de anilinas *N*-sustituidas con derivados del ácido oxálico, y posterior heterociclación.



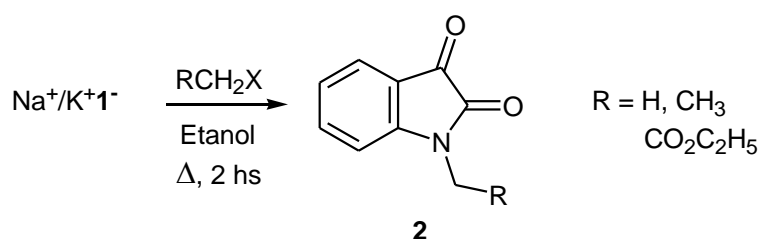
ESQUEMA 1. MÉTODOS GENERALES PARA LA SÍNTESIS DE *N*-ALQUILISATINAS **2**

A) Alquilación directa del núcleo isatínico

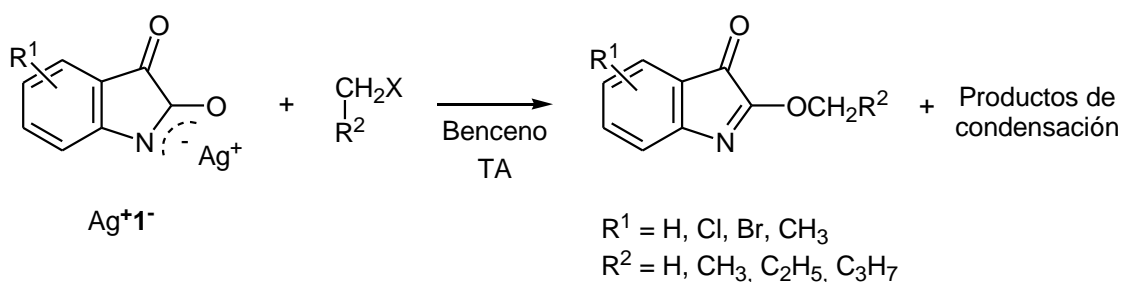
El método está limitado a la introducción de restos alquílicos y alquilos funcionalizados mediante reacciones de tipo S_N2 que implican la formación inicial del anión 1^- y posterior reacción con un electrófilo adecuado. Teniendo en cuenta el carácter ambivalente del anión de isatina (1^-), es lógico esperar la obtención de una mezcla de los productos de *N*- y *O*-alquilación: los regioisómeros **2** y **3** (Esquema 1). Estas reacciones pueden llevarse a cabo empleando el anión preformado 1^- o bien generándolo *in situ* en el medio de reacción.

a) Empleando el anión de isatina preformado (1^-)

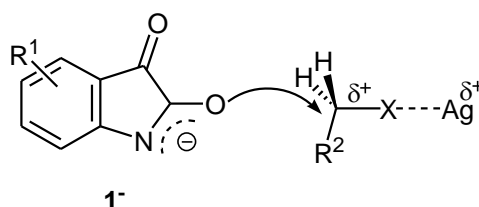
Los primeros derivados *N*-sustituídos **2** fueron preparados por calentamiento de la sal de sodio o de potasio de isatina (Na^+1^- ó K^+1^-) con haluros o sulfatos de alquilo en etanol absoluto [1a-d]. Las sales Na^+1^- y K^+1^- , intensamente coloreadas debido a la importante conjugación, se obtienen fácilmente por agregado de isatina (**1**) a una solución de etóxido de sodio o potasio respectivamente en etanol absoluto a temperatura ambiente [1b]



En cambio, el empleo de isatina bajo la forma de sal de plata (Ag^+1^-) condujo preferentemente a la obtención de los derivados *O*-sustituídos **3** (Esquema 1) [1b,e,f]. La sal Ag^+1^- puede obtenerse fácilmente por agregado de Na^+1^- a una solución de nitrato de plata en etanol absoluto, o bien por adición de acetato de plata a una solución de isatina (**1**) en etanol [1g]. Así, por tratamiento de Ag^+1^- con yoduro de metilo a temperatura ambiente, Heller logró preparar *O*-metilisatina (**3**, $R^2 = H$), junto a cantidades variables de productos de condensación [1b]. Resultados similares se obtuvieron con isatinas sustituidas en el anillo aromático y con distintos derivados halogenados [1e,f,h].



En este tipo de reacciones Kornblum justificó la obtención de *O*-alquil regioisómeros, asumiendo que el ion plata polariza el enlace C-halógeno del haluro de alquilo favoreciendo el desarrollo de un mayor carácter carbocatiónico del estado de transición. El ataque nucleofílico se realizaría preferentemente a través del átomo que tiene mayor densidad electrónica originando el *O*-alquil derivado **3** [1i]. Conclusiones similares surgen de la aplicación del principio de ácidos y bases duros y blandos (HSAB) propuesto por Pearson [1j,k].



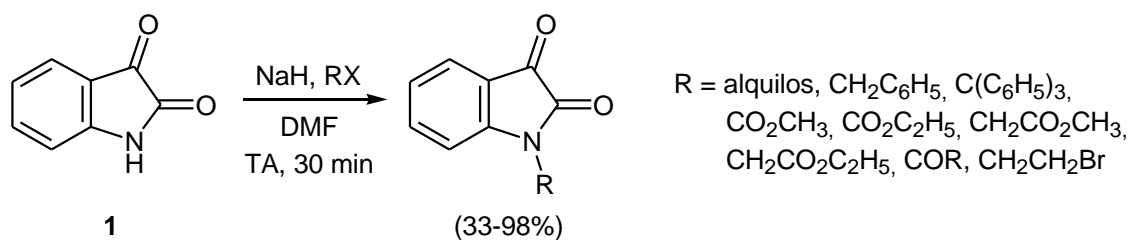
Las *O*-alquilisatinas son inestables y se descomponen en el medio de reacción o en presencia de humedad, dando lugar a la formación de productos de condensación diméricos. Así, por ejemplo, se describieron “alquil isatoides” formados a partir de *O*-alquilisatinas previamente aisladas del medio de reacción [1f,l-n]. Se determinaron las fórmulas moleculares y se propusieron distintas fórmulas estructurales para estos compuestos, sin embargo no fueron comprobadas química ni espectroscópicamente.

b) Generando el anión de isatina (**1⁻**) *in situ* en el medio de reacción

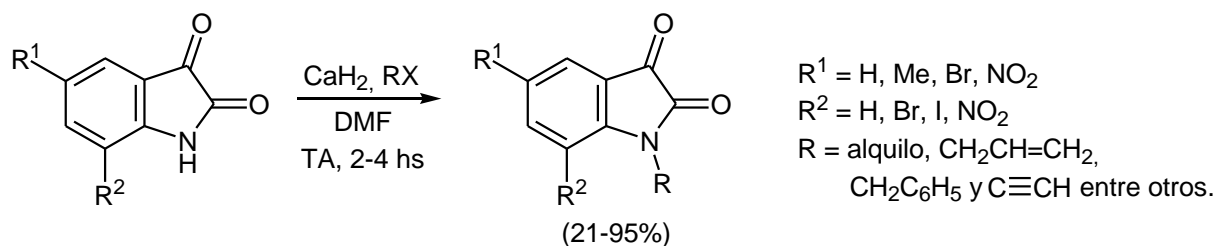
La alquilación directa de isatina también puede llevarse a cabo generando *in situ* el anión **1⁻** con diferentes bases. Este método ha sido extensamente estudiado e incluye el empleo de bases tales como *ter*-butóxido de potasio, hidruros de sodio y de calcio, y carbonatos alcalinos en distintos tipos de solventes no acuosos con el fin de evitar la apertura hidrolítica del núcleo isatínico. [1g, 2a-f]

El *ter*-butóxido de potasio se empleó para la obtención de *N*-bencilisatinas (84%) con mejores resultados que usando metóxido o etóxido [2f]. Esto se atribuye a la mayor fuerza básica y menor capacidad para provocar la apertura nucleofílica del núcleo pentagonal como consecuencia del mayor impedimento estérico que posee.

Tacconi y col. reportaron la obtención de isatinas *N*-sustituidas con rendimientos variables, utilizando hidruro de sodio en DMF a temperatura ambiente [2e] y distintos agentes alquilantes y acilantes.

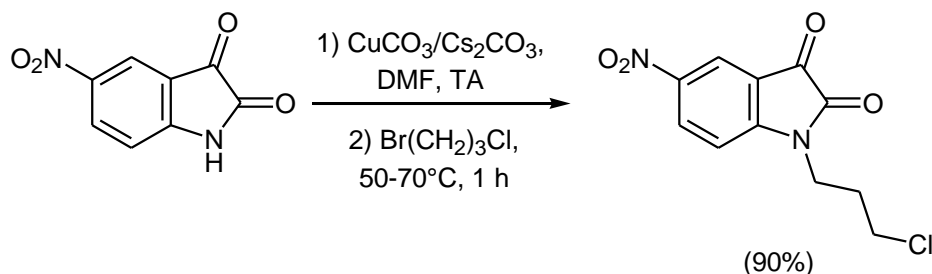


Con el mismo objetivo, Garden describió un método general de *N*-alquilación de isatinas con diferentes tipos de sustituyentes en el núcleo bencénico y diversos derivados halogenados, empleando hidruro de calcio como base en DMF [2d].



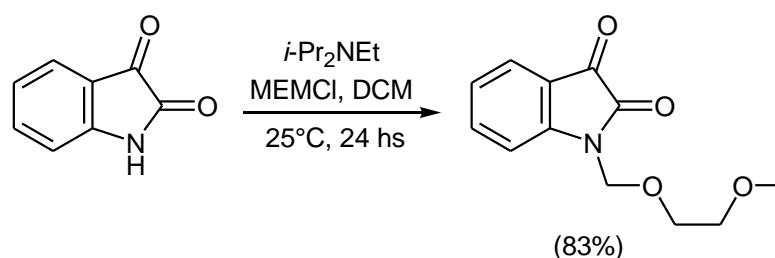
En 1983, Radul y col. [2g] reportaron la síntesis de *N*-alquilisatinas (33-95%) empleando yoduros de alquilo y K_2CO_3 en DMF. Los autores hicieron hincapié en la necesidad de agregar yoduro de sodio al medio de reacción cuando se trabaja con cloruros de alquilo, ya que el desplazamiento de cloruro por yoduro permite la obtención de agentes alquilantes más reactivos [2h].

Torisawa [2i] desarrolló una base suave con baja capacidad hidrolítica combinando $\text{CuCO}_3/\text{Cs}_2\text{CO}_3$ en DMF anhidra para la alquilación de 5-nitroisatina, un núcleo especialmente susceptible a la apertura por ataque nucleofílico. La formación de un complejo moderadamente estable entre el cobre y el nitrógeno amídico convierte a este nitrógeno en un centro más nucleofílico compensando el efecto electrónico causado por el grupo NO_2 .



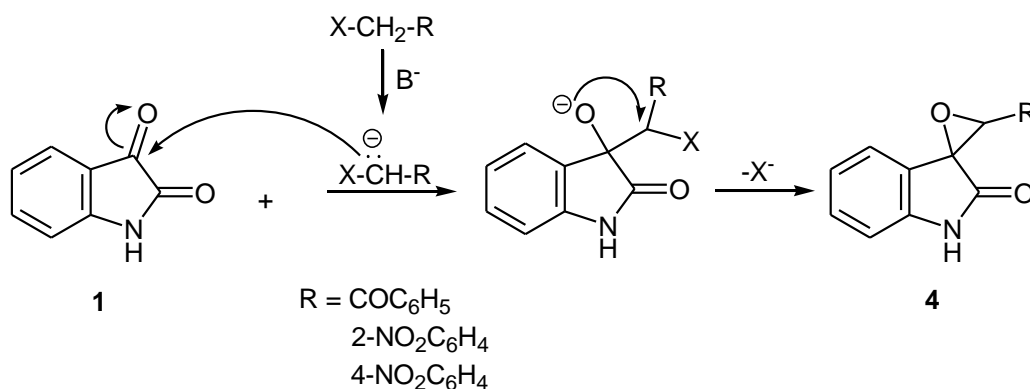
La utilización de bases como hidróxido de sodio o potasio es una alternativa utilizada en algunos casos. Así, *N*-metilisatina puede obtenerse con buenos rendimientos por tratamiento de isatina con KOH y sulfato de dimetilo en metanol anhidro.

Algunos investigadores propusieron también el uso de diisopropiletilamina como base orgánica para llevar a cabo la reacción de alquilación con 1-clorometoxi-2-metoxietano (MEMCl) en fase homogénea [2k].



El empleo de catalizadores de transferencia de fase (TBAB) [3a], bases soportadas en matrices poliméricas (BEMP) [3b], o el reemplazo de K_2CO_3 por Cs_2CO_3 [3c] fueron otras alternativas empleadas que no condujeron, en general, a mejoras sustanciales en cuanto a rendimientos ni facilidad de aislamiento de los productos.

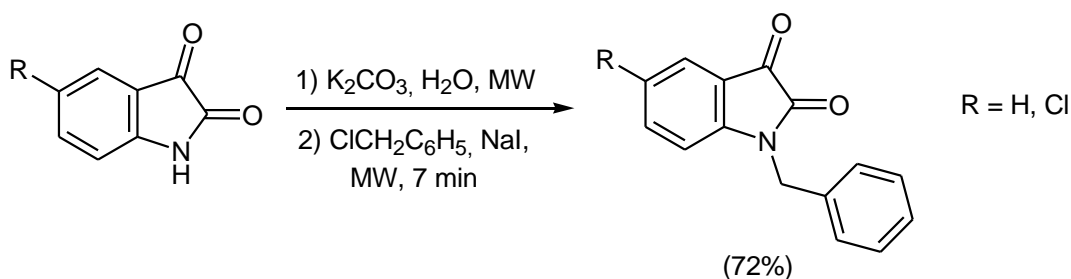
Por otra parte, en el caso de trabajar con agentes alquilantes que poseen un hidrógeno ácido tales como haluros de fenacilo y 2- o 4-nitrobencilo, la reacción toma otro curso obteniéndose mayoritariamente los epoxioxindoles **4** (espiro[2-oxoindolil-3,2'-oxirano] 3'-sustituidos) (Esquema 2). La formación de los epoxioxindoles **4** se interpreta como el resultado de una condensación de Darzens que involucra la generación de la base conjugada del derivado halogenado seguido del ataque nucleofílico al C-3 y espirociclización final con desplazamiento del ion haluro por ataque del oxígeno aniónico. [4a-d]



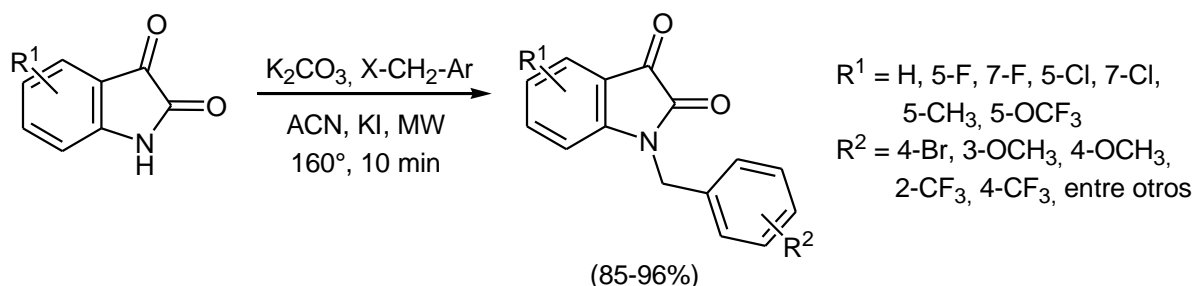
ESQUEMA 2. FORMACIÓN DE EPOXIOXINDOLES **4**

Como consecuencia de esta reacción, la obtención de *N*-fenacilisatinas resultó difícil, llevando a los químicos a desarrollar diferentes estrategias de síntesis, que abordaremos más adelante, con el fin de mejorar los rendimientos del producto de *N*-alquilación.

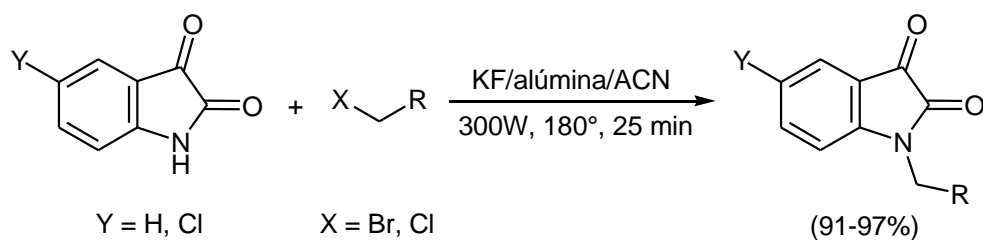
Los principales avances en aspectos prácticos de la Química Orgánica incluyen estrategias sintéticas novedosas, el empleo de nuevos reactivos y métodos, como así también el desarrollo de un vasto conjunto de técnicas analíticas. Una metodología alternativa al calentamiento convencional implica el *empleo de radiación microondas* como fuente de energía [5a-d]. A pesar de la extensa literatura dedicada al tema, son pocos los reportes que aparecen aplicando esta metodología para la obtención de *N*-alquilisatinas. Recién en el año 2004 se publicó la preparación de *N*-bencilisatinas empleando un horno microondas doméstico [6a]. Los autores llevaron a cabo la reacción en dos etapas. En la primera irradiaron la suspensión de isatina en solución acuosa de K_2CO_3 hasta sequedad para generar la sal, y en la segunda etapa agregaron cloruro de bencilo, yoduro de sodio e irradiaron a 800 W.



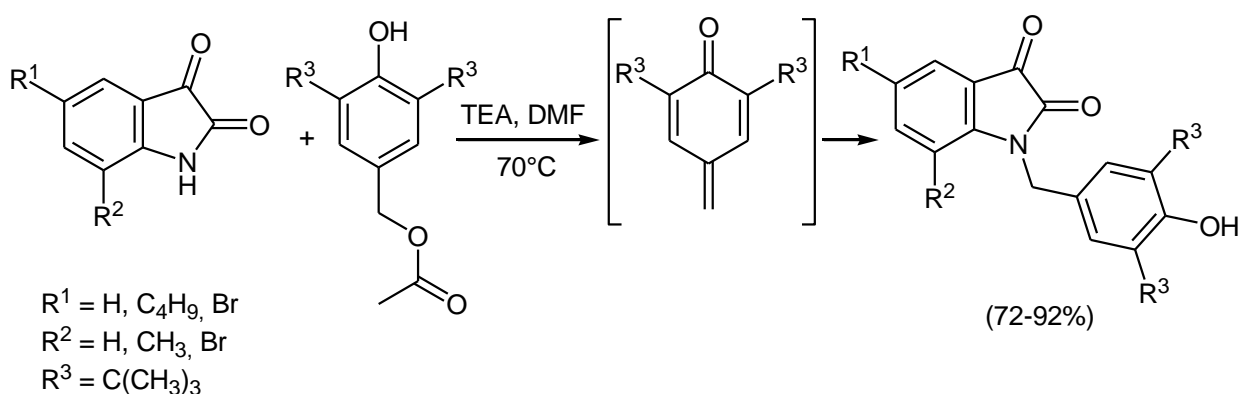
En el año 2009, se reportó la síntesis de *N*-bencilisatinas en un solo paso empleando un reactor microondas [6b].



Más recientemente Clay llevó a cabo la alquilación de isatina con bromuros y cloruros de alquilo empleando los reactivos soportados en una mezcla de KF/alúmina (6-15 equivalentes) bajo radiación microondas [6c].

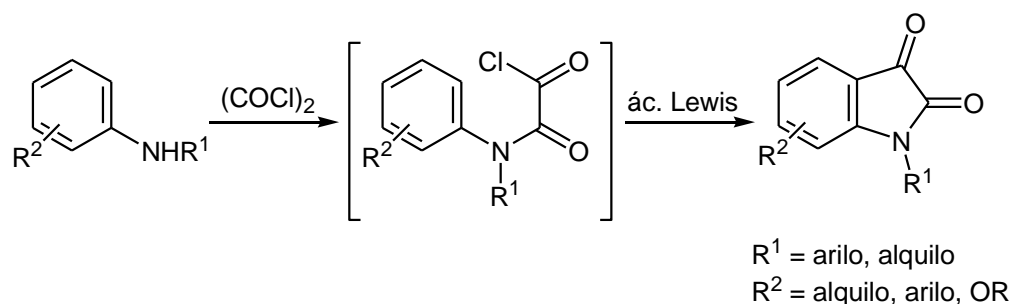


Una variante reportada por Bogdanov [6d] para obtener isatinas *N*-sustituidas, implica la condensación de isatinas con acetato de 3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxibencilo empleando TEA en DMF, vía la formación *in situ* de un compuesto *p*-quinónico reactivo que adiciona el núcleo isatínico formando un enlace C-N.

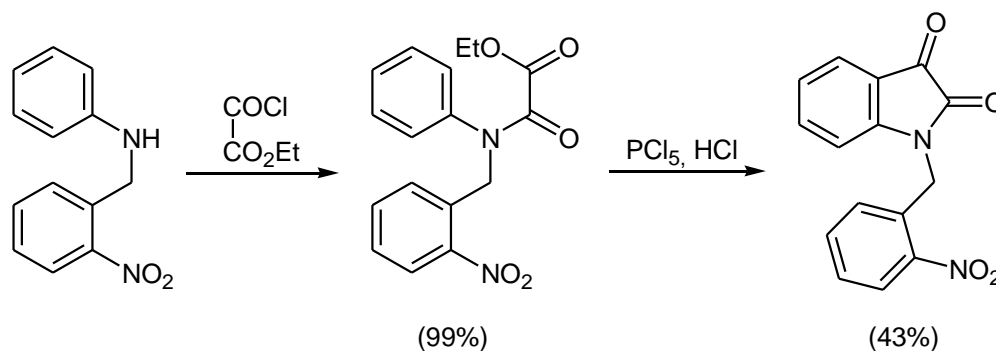


B) Síntesis a partir de anilinas convenientemente *N*-sustituidas

Un procedimiento alternativo a la *N*-alquilación directa fue descrito por Stollé, donde se genera el núcleo isatínico a partir de anilinas [7a,b]. En este caso, anilinas convenientemente *N*-sustituidas reaccionan con cloruro de oxalilo para formar las correspondientes clorooxalilanilidas, las cuales pueden ser cicladas en presencia de un ácido de Lewis. Los mejores resultados se lograron utilizando $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, AlCl_3 y TiCl_4 como agentes ciclantes [1g]. Este método ha sido utilizado exitosamente también para la síntesis de *N*-arilisatinas.



Una modificación del procedimiento de Stollé fue reportada por Baiocchi, quien logró preparar *N*-(2-nitrobenzil)isatinas por tratamiento de *N*-2-nitrobenzilanilina con clorocarbonilformiato de etilo y posterior ciclación con PCl_5 [7c].

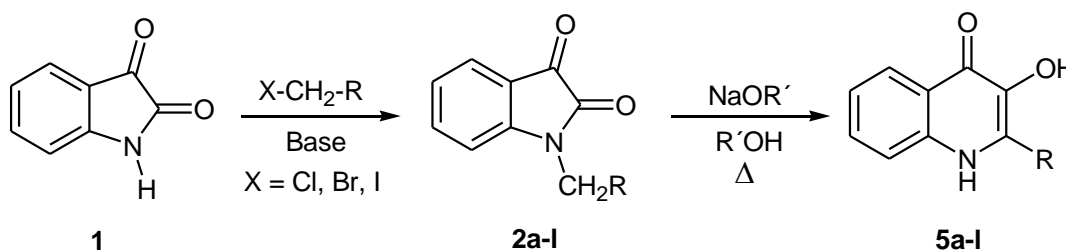


Estos métodos no serán abordados en esta tesis debido a que los derivados del ácido isatinacético que necesitábamos preparar no presentan sustituyentes en el anillo bencénico, por lo cual se emplean como materia prima isatina y restos alquílicos y alquilos funcionalizados que pueden introducirse sencillamente por alquilación directa del núcleo heterocíclico.

A.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1.- OPTIMIZACIÓN DE LA REACCIÓN DE *N*-ALQUILACIÓN DE ISATINA

Los derivados *N*-sustituidos de isatina **2a-l** que necesitábamos sintetizar para emplearlos como precursores de 3-hidroxi-4-quinolinonas 2-sustituidas **5a-l** (Esquema 3) se muestran en la Tabla 1. Las características espectroscópicas de los compuestos sintetizados se describen en la *Parte C.- Parte Experimental*.



ESQUEMA 3. ESTRATEGIA SINTÉTICA PARA LA OBTENCIÓN DE 3-HIDROXI-4-QUINOLINONAS 2-SUSTITUIDAS (**5**) POR EXPANSIÓN DEL NÚCLEO ISATÍNICO

TABLA 1. DERIVADOS *N*-SUSTITUIDOS DE ISATINA **2** SINTETIZADOS COMO PRECURSORES DE 3-HIDROXI-4-QUINOLINONAS 2-SUSTITUIDAS **5**

Compuestos 2 y 5	R
a	CO ₂ CH ₃
b	CO ₂ C ₂ H ₅
c	CO ₂ CH(CH ₃) ₂
d	CO ₂ C(CH ₃) ₃
e	CONH ₂
f	CONHCH(CH ₃) ₂
g	CONHC ₆ H ₁₁
h	CONHC ₆ H ₅
i	CON(C ₂ H ₅) ₂
j	CONH(CH ₃)C ₆ H ₅
k	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄
l	COC ₆ H ₅

Dada la naturaleza de los sustituyentes que debíamos introducir pensamos que el método de *N*-alquilación directa del anillo heterocíclico sería el más adecuado. Teniendo en

cuenta que el comportamiento de la isatina (**1**) en reacciones de alquilación promovidas por bases, es fuertemente dependiente de las condiciones de reacción y de la naturaleza del agente alquilante, determinamos en primera instancia las condiciones óptimas de reacción. Para ello elegimos la reacción de alquilación de isatina con un derivado halogenado sencillo como el yoduro de etilo, que conduciría al *N*-etil derivado **2m** (**2**, R = CH₃).

En primer lugar se ensayaron diferentes bases orgánicas e inorgánicas: K₂CO₃, Cs₂CO₃, TEA, NMM, LiOH y CaH₂. Se usó una relación equimolar con la isatina y DMF (5 mL), un solvente apropiado para llevar a cabo este tipo de reacciones. En particular nos interesó estudiar el Cs₂CO₃, una base relativamente débil usada exitosamente para la *O*-alquilación de fenoles y ácidos carboxílicos, y *N*-alquilación de indoles [8a,d]. Su ventaja con respecto a otros carbonatos de metales alcalinos se relaciona con el mayor tamaño del catión Cs⁺, menor dureza y mejor solubilización en solventes orgánicos [8e-h]. Los rendimientos alcanzados con las distintas bases se muestran en la Tabla 2. Incluimos en esta tabla el resultado obtenido por tratamiento del anión preformado de isatina (Na⁺1⁻, 1 mmol) con yoduro de etilo (1 mmol) en similares condiciones.

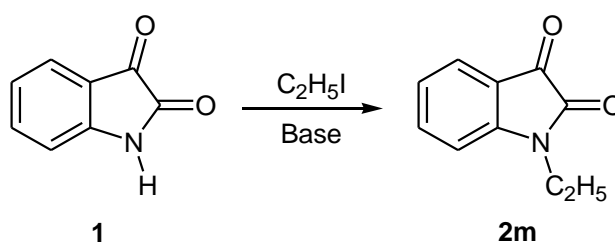


TABLA 2. INFLUENCIA DE LA BASE EN LA TRANSFORMACIÓN **1** → **2m**

1 (1 mmol)	$\xrightarrow[\text{DMF (5 mL)}]{\text{C}_2\text{H}_5\text{I (1 mmol)}}\br/>70^\circ\text{C, 2 hs}$	2m
Base (1 mmol)		2m (%)
K ₂ CO ₃		78
Cs ₂ CO ₃		77
CaH ₂		81
LiOH.H ₂ O		[a]
TEA		57
NMM		52
[b]		66

[a] Se obtiene una mezcla compleja de productos. [b] Partiendo de Na⁺1⁻.

Los mejores rendimientos se obtuvieron empleando K_2CO_3 , Cs_2CO_3 e CaH_2 . Tanto el K_2CO_3 como el Cs_2CO_3 anhidros son reactivos asequibles comercialmente y ambientalmente benignos, fáciles de manipular y compatibles con los principios de la química sustentable. Además, en ambos casos el aislamiento de la *N*-etilisatina (**2m**) del medio de reacción fue sencillo, ya que **2m** precipita con el agregado de hielo/agua a la mezcla. En cambio, el aislamiento de **2m** resultó más complejo cuando se utilizaron bases como CaH_2 o aminas terciarias. El empleo del anión preformado de isatina (Na^+1^-) no presentó ventajas en cuanto al rendimiento e implica una etapa adicional.

Considerando los resultados obtenidos, ventajas y menor costo, decidimos entonces utilizar K_2CO_3 y ensayar distintos solventes polares apróticos anhidros. Los resultados se resumen en la Tabla 3.

TABLA 3. INFLUENCIA DEL SOLVENTE EN LA TRANSFORMACIÓN **1** → **2m**

1 (1 mmol)	$\xrightarrow[\text{K}_2\text{CO}_3 (1 \text{ mmol})]{\text{C}_2\text{H}_5\text{I} (1 \text{ mmol})}$	2m
70°C, 2 hs		

Solvente (5 mL)	2m (%)
DMF	78
NMP	76
ACN	58
DMSO	33
HMPT	24
DMF/HMPT (1-2 gotas)	75

Los mejores resultados se lograron empleando DMF (PE: 153°C) o NMP (PE: 202°C). Elegimos DMF porque tiene menor PE y por lo tanto, resulta más fácil eliminarlo en los casos en que el producto de alquilación no precipita en el medio de reacción o lo hace en baja proporción. Cuando se utilizó ACN, la reacción fue más lenta y a las 2 horas de calentamiento sólo se alcanzó un 58% de conversión, recuperándose isatina sin reaccionar. Las reacciones realizadas empleando DMSO (PE: 189°C) y HMPT (PE: 235°C) en general se completaron en menores tiempos (1-1.5 hs), pero las dificultades se presentaron en la etapa del aislamiento debido a que la *N*-etilisatina es soluble en mezclas DMSO- H_2O o HMPT- H_2O . El agregado de 1 o 2 gotas de HMPT a la mezcla de reacción en DMF tampoco condujo a mejores resultados.

Con el fin de determinar la relación molar de isatina/ K_2CO_3 óptima para realizar la conversión **1** → **2m** con buenos rendimientos, efectuamos la reacción en DMF a 70°C con

diferentes cantidades de K_2CO_3 e incluso sin el agregado de base. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 4.

TABLA 4. OPTIMIZACIÓN DE LA RELACIÓN MOLAR ISATINA/ K_2CO_3 EN LA TRANSFORMACIÓN **1** → **2m**

$$\begin{array}{ccc}
 \mathbf{1} & \xrightarrow[\text{DMF (5 mL)}]{K_2CO_3} & \mathbf{2m} \\
 (1 \text{ mmol}) & & 70^\circ\text{C}
 \end{array}$$

K_2CO_3 (mmol)	Tiempo (hs)	2m (%)
0	10	[a]
0.5	3	38
1.0	2	78
1.3	2	80

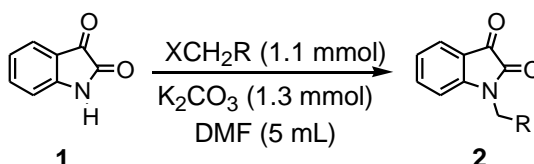
[a] Se observa descomposición de los reactantes y a menores tiempos de reacción se recuperan cantidades variables de **1** sin reaccionar.

Estos resultados muestran que se pueden obtener buenos rendimientos de **2m** con por lo menos 1 mmol de base por mmol de isatina. Decidimos usar un pequeño exceso de K_2CO_3 (1.3 mmoles) para asegurarnos desplazar el equilibrio $\mathbf{1} \rightleftharpoons K^+ \mathbf{1}^-$ hacia la formación de la sal.

2.- SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS 2a-l

Empleando las condiciones seleccionadas llevamos a cabo la *N*-alquilación de isatina con los derivados halogenados adecuados para obtener las correspondientes isatinas *N*-sustituidas **2a-l**. Las reacciones se monitorearon por TLC, seleccionando en cada caso la temperatura y tiempo óptimos que nos permitieron alcanzar mejores rendimientos. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 5.

TABLA 5. OBTENCIÓN DE LOS COMPUESTOS **2a-l** POR *N*-ALQUILACIÓN DE ISATINA



Comp. 2 (1 mmol)	XCH ₂ R (1.1 mmol)	Temperatura (°C)	Tiempo (hs)	Rto. (%)
a	ClCH ₂ CO ₂ CH ₃	80	3	88
b	ClCH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	80	2	68
c	ClCH ₂ CO ₂ CH(CH ₃) ₂	60	3	72
d	ClCH ₂ CO ₂ C(CH ₃) ₃	70	2	70
e	ClCH ₂ CONH ₂	90	2	68
f	ClCH ₂ CONHCH(CH ₃) ₂	90	2	81
g	ClCH ₂ CONHC ₆ H ₁₁	90	2	78
h	ClCH ₂ CONHC ₆ H ₅	90	2	76
i	ClCH ₂ CON(C ₂ H ₅) ₂	90	2	69
j	ClCH ₂ CON(CH ₃)C ₆ H ₅	90	2	83
k	BrCH ₂ (<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄)	80	1	74[a]
l	ClCH ₂ COC ₆ H ₅	70	2	22[b]

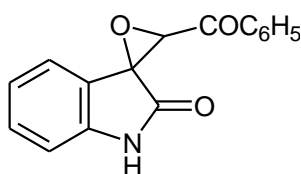
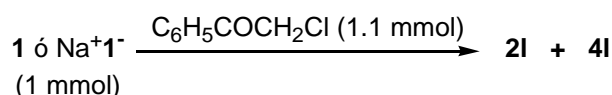
[a] Se obtuvieron mejores rendimientos empleando Cl₃CH como solvente.

[b] Se observa importante resinificación de la suspensión.

Los compuestos **2a,f-h,j,k** se prepararon con buenos rendimientos, mientras que en el resto de los casos los rendimientos fueron bajos (**2l**) a medios (**2b-e,i**). Los isatinacetatos de alquilo **2a-d**, se obtuvieron junto a cantidades variables de ácido isatinacético (**2**, R=CO₂H) como resultado de la hidrólisis de los ésteres **2a-d** en el medio de reacción. El ácido isatinacético pudo eliminarse fácilmente por lavado con solución acuosa de K₂CO₃ al 10%. En el caso de la alquilación con bromuro de *p*-nitrobencilo los rendimientos de **2k** varían con la naturaleza del solvente. Se lograron los mejores rendimientos de **2k** empleando cloroformo (2 hs, 80°C, 92%).

El fenacil derivado **2I** se obtuvo inicialmente con bajos rendimientos (22%) observándose un intenso oscurecimiento y resinificación de la suspensión a los pocos minutos de iniciar el calentamiento (Tabla 5). Los resultados en otras condiciones se presentan en la Tabla 6.

No logramos mejoras sustanciales en el rendimiento de **2I** disminuyendo la temperatura o los tiempos de reacción, agregando NaI [9a], o llevando a cabo la reacción en otros solventes polares apróticos (NMP o ACN) con agregado de tamices moleculares activados (Tabla 6). Cuando intentamos la síntesis de **2I** a temperatura ambiente, tanto en benceno [9a] como en DMF, obtuvimos casi exclusivamente el epoxioxindol **4I**, resultado de la generación del carbanión del derivado halogenado y posterior condensación de Darzens [4c] (Esquema 2). Tampoco logramos mejores rendimientos del fenacil derivado **2I** reemplazando K_2CO_3/DMF por TEA/ HCl_3C ó DCM, obteniendo también en estos casos el epoxioxindol **4I** como producto principal. Es conveniente aclarar aquí que si bien para este compuesto es posible la existencia de dos diastereoisómeros, *E* y *Z*, sólo se aisló un diastereoisómero que, como veremos más adelante, le asignamos la configuración *E* sobre la base de los datos espectroscópicos.

**4I****TABLA 6.** REACCIONES DE ALQUILACIÓN DE ISATINA CON CLOROACETOFENONA

Isatina (1 mmol)	Base (1.3 mmol)	Solvente (5 mL)	Condiciones (°C, hs)	2I (%)	4I [b] (%)
1	K_2CO_3	NMP [a]	70°C, 1 h	17 [c]	[e]
1	K_2CO_3	ACN [a]	70°C, 1 h	[c, d]	[e]
1	K_2CO_3	Benceno	TA, 24 hs	0	89
1	K_2CO_3	DMF	TA, 1 h	0	92
1	TEA	$HCCl_3$	70°C, 2 hs	23 [c]	52
1	TEA	DCM	40°C, 2 hs	19 [c]	60
Na^+1^-	-	DMF	70°C, 1 h	[c, e]	[f]
1	K_2CO_3	DMF[f]	80°C, 1 h	66	22

[a] Con agregado de tamices moleculares. [b] Sólo se aisló un diastereoisómero, identificado posteriormente como el estereoisómero *E*. [c] Mezcla compleja de productos coloreados. [d] Trazas de **2I** por TLC. [e] Se observó su formación por TLC pero no pudo aislarse puro de la mezcla de reacción. [f] 15 mL.

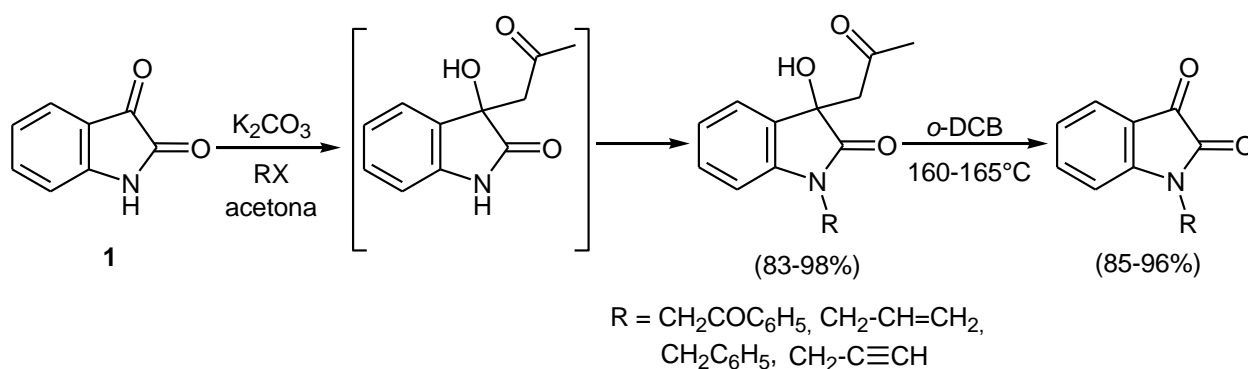
Con el objeto de reducir la tendencia del derivado halogenado a generar un carbanión en medio básico y por lo tanto evitar la formación del epóxiderivado **4I**, llevamos a cabo la alquilación a partir del anión de isatina preformado (Na^+1^-) y aún así, obtuvimos una mezcla compleja de productos coloreados.

Los mejores resultados en la síntesis de *N*-fenacilisatina (**2I**) (66%) los obtuvimos por reacción de isatina con K_2CO_3 llevando el volumen de DMF de 5 a 15 mL.

Las *N*-fenacilisatinas son compuestos que han despertado el interés de los químicos debido no sólo a sus propiedades biológicas sino también por la posibilidad de emplearlos como intermediarios sintéticos. En este sentido, varios autores han descrito diferentes secuencias sintéticas para evitar la formación del epoxioxindol **4I** y aumentar el rendimiento de *N*-fenacilisatina (**2I**), algunas de las cuales implican la derivatización previa del C-3. A continuación mencionamos las metodologías más utilizadas propuestas en la literatura [9].

a) La formación de acetales ha sido una estrategia empleada en la *N*-alquilación selectiva de isatina. Así, la secuencia acetalización-alquilación-desacetalización fue utilizada por Zhungietu para la preparación de *N*-fenacilisatinas (68-85%) [9b].

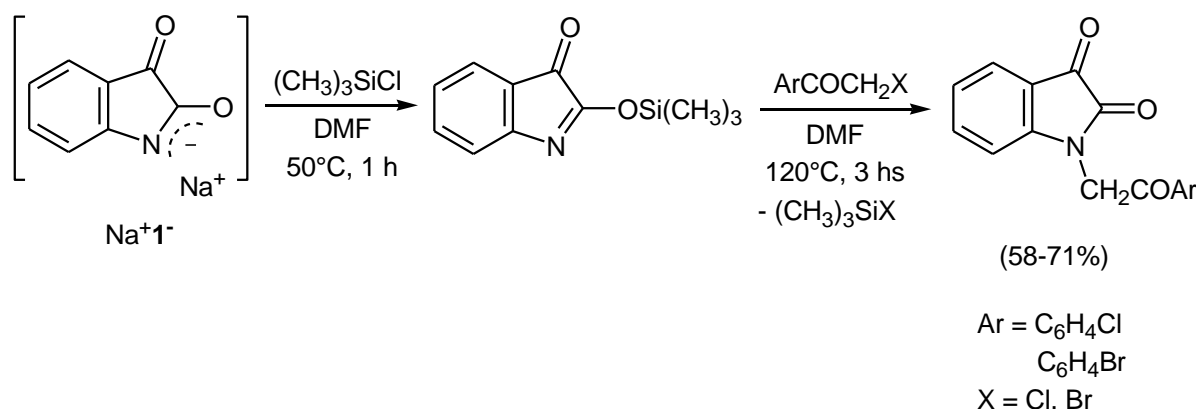
b) Majumdar llevó a cabo la alquilación de isatina (**1**) con yodoacetofenona vía un proceso de tipo *aldol-retroaldol* en acetona anhidra. En este caso se aprovechó la facilidad que tiene el solvente para generar el correspondiente carbanión en medio básico y promover la aldolización del C-3. El agregado posterior del halogenuro de alquilo condujo a la obtención del aldol *N*-alquilado casi exclusivamente y simplemente por calentamiento en σ -dichlorobenceno los autores lograron la desaldolización completa en 2-3 horas [9c].



Garden posteriormente reemplazó el K_2CO_3 por $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$ con el fin de llevar a cabo la obtención del aldol en fase homogénea [9d].

c) En 1999 Rekhter sintetizó *N*-fenacilisatinas con rendimientos aceptables empleando una secuencia de reacciones que implica la transformación de Na^+1^- en un

compuesto al que atribuye la estructura del *O*-trimetilsilil derivado, y posterior tratamiento con haloacetofenonas [9e].



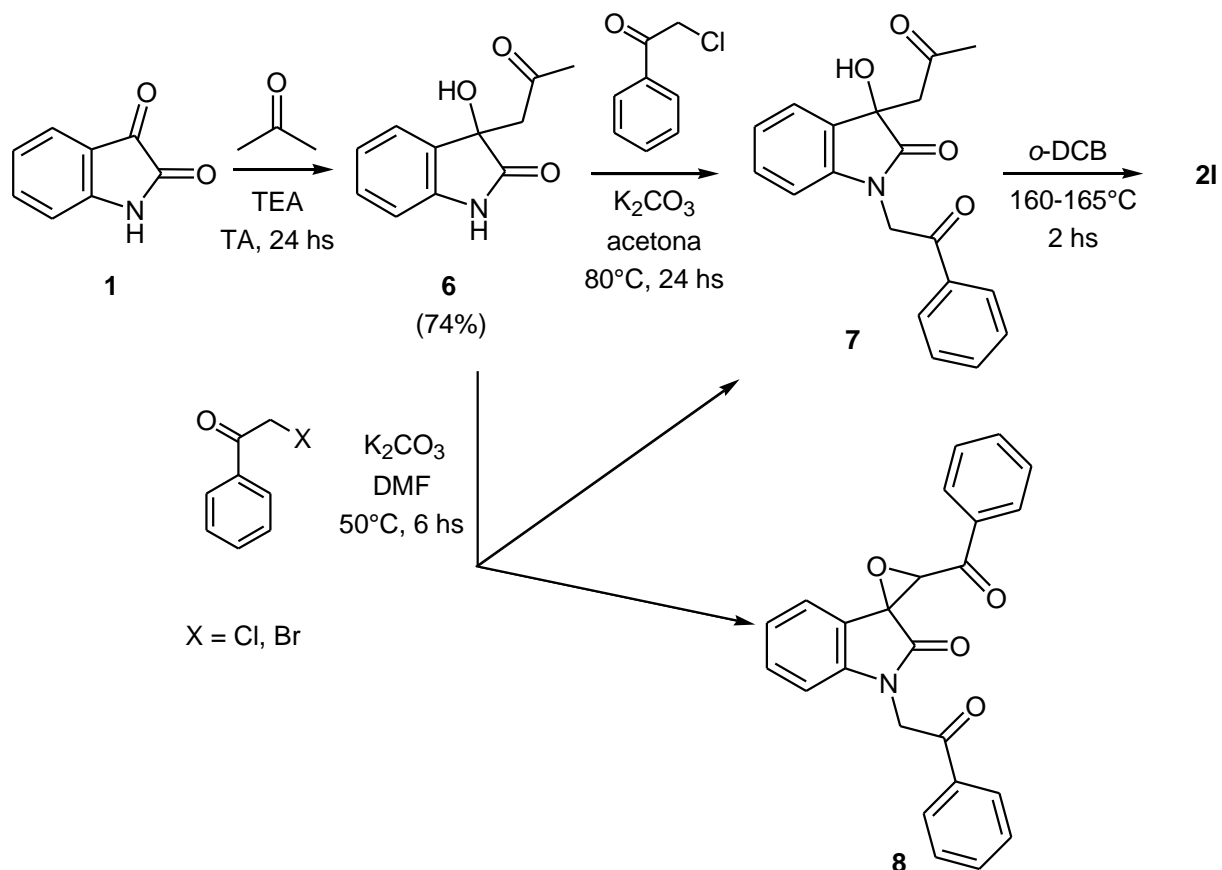
Teniendo en cuenta nuestro interés en emplear la *N*-fenacilisatina como precursor de 3-hidroxi-4-quinolinonas 2-sustituidas, decidimos explorar distintas alternativas con el fin de aumentar los rendimientos de dicho compuesto.

De acuerdo a los antecedentes expuestos, consideramos que la secuencia general de aldolización-alkilación-desaldolización constituía una buena estrategia para obtener *N*-fenacilisatina (**2I**) con mejores rendimientos.

Así, a una suspensión de isatina en acetona anhidra le añadimos TEA y la mantuvimos con agitación por 24 horas obteniendo el aldol **6** (74%), sólido de color blanco amarillento por pérdida de la conjugación (Esquema 4). No logramos mejorar los rendimientos del aldol **6** reemplazando la TEA por K₂CO₃ ó hidróxido de tetrabutilamonio recién preparado a partir del bromuro correspondiente [9f].

La alquilación de **6** con cloroacetofenona nos permitió obtener el aldol *N*-alquilado **7** (90%) (3-acetilmetil-1-benzoilmetil-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-oxo-1*H*-indol) con buen rendimiento. La desaldolización se efectuó simplemente calentando **7** en *o*-diclorobenceno a 160-165°C (72%), alcanzando casi un 48% de rendimiento global.

El reemplazo de acetona por DMF en el segundo paso de la secuencia condujo a la obtención de una mezcla de dos productos: el aldol **7** (58%) y el epoxioxindol **8** (30%). En este caso se evidencia un proceso de desaldolización parcial en dicha etapa que regeneraría el carbonilo en posición 3, y su posterior transformación en epóxido. Cuando utilizamos bromoacetofenona como agente alquilante, en las mismas condiciones, el aldol *N*-alquilado **7** se obtuvo con un 79% de rendimiento y sólo se recuperó un 14% del epoxioxindol **8**. Este resultado podría deberse a la distinta acidez que presentan los H α de ambos derivados halogenados y al diferente comportamiento de Br⁻ y Cl⁻ como grupo saliente. En ninguno de estos casos se logró superar el 42% de rendimiento global de **2I**.



ESQUEMA 4. PRODUCTOS OBTENIDOS DE LA SECUENCIA ALDOLIZACIÓN-ALQUILACIÓN-DESALDOLIZACIÓN DE ISATNA

De todo lo expuesto surge que de las distintas metodologías aplicadas para la síntesis de *N*-fenacilisatina (**2I**) los mejores rendimientos se obtuvieron empleando la técnica de alquilación directa, utilizando K_2CO_3 en 15 mL de DMF a 70°C (Tabla 6). Este tema se retomará luego cuando desarrollemos las reacciones optimizadas empleando radiación microondas.

3.- REACCIONES DE ISATINA CON AGENTES ALQUILANTES QUE POSEEN METILENOS CON DISTINTA ACIDEZ: OBTENCIÓN DE *N*-ALQUILISATINAS, ESPIROEPOXIOXINDOLES Y 3-HIDROXI-4-QUINOLINONAS

El análisis de los resultados anteriores nos muestra que la regioselectividad de la reacción de isatina con agentes alquilantes depende fuertemente de las condiciones de la reacción y naturaleza del agente alquilante, en especial de la acidez del α -CH₂. Por lo tanto decidimos profundizar el estudio de la reacción de isatina en medio básico empleando halogenuros de alquilo que poseen metilenos con distinta reactividad: yoduro de etilo, cloroacetato de metilo, bromuro de *p*-nitrobencilo y cloruro de fenacilo. Con el fin de minimizar las diferencias de reactividad debida al halógeno, las reacciones con cloruros o bromuros fueron realizadas en presencia de cantidades catalíticas de NaI, generando *in situ* los correspondientes yoduros. En la Tabla 7 se muestran las bases empleadas y los rendimientos de los productos obtenidos. Los resultados presentados son similares a los obtenidos usando los yoduros de alquilo generados estequiométricamente según el método de Rekhter [9a]

Teniendo en cuenta que el orden de acidez de los derivados halogenados es yoduro de fenacilo > yoduro de *p*-nitrobencilo > yodoacetato de metilo > yoduro de etilo, se justifica que con el más reactivo sea posible generar fácilmente el anión y promover la formación del correspondiente epoxioxindol **4l**, utilizando una base débil como es el carbonato de potasio. En cambio, en las mismas condiciones, el resto de los yoduros originan los productos de *N*-sustitución **2a,k,m** (Tabla 7).

La influencia de la base pudo observarse claramente en las reacciones con el haluro de *p*-nitrobencilo, un compuesto que presenta una acidez intermedia. Mientras que con K₂CO₃ obtuvimos principalmente el *N*-alquil derivado **2k**, cuando la reacción se realiza utilizando NaOC₂H₅/C₂H₅OH a 5-10°C, una base considerablemente más fuerte, obtuvimos el epoxioxindol **4k** con excelente rendimiento (95%). Resultados similares obtuvo Kikumoto en 1966 [4c]. Al aumentar la temperatura o prolongar el tiempo de la reacción observamos por TLC disminución de **4k** y aparición simultánea de un nuevo compuesto con incremento del rendimiento de este último. Mediante espectroscopía de RMN bidimensional (HMQC, HMBC y ROESY), establecimos la estructura de este producto como el 3-hidroxi-2-(*p*-nitrofenil)-4-quinolinona (**5k**). Los mejores rendimientos de **5k** se lograron luego de 24 horas de reacción a 20-25°C (90%) (Tabla 7).

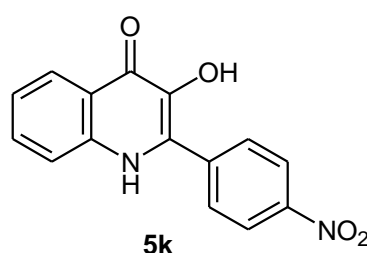
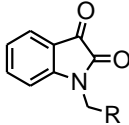
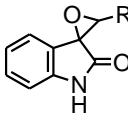
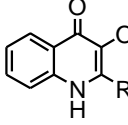
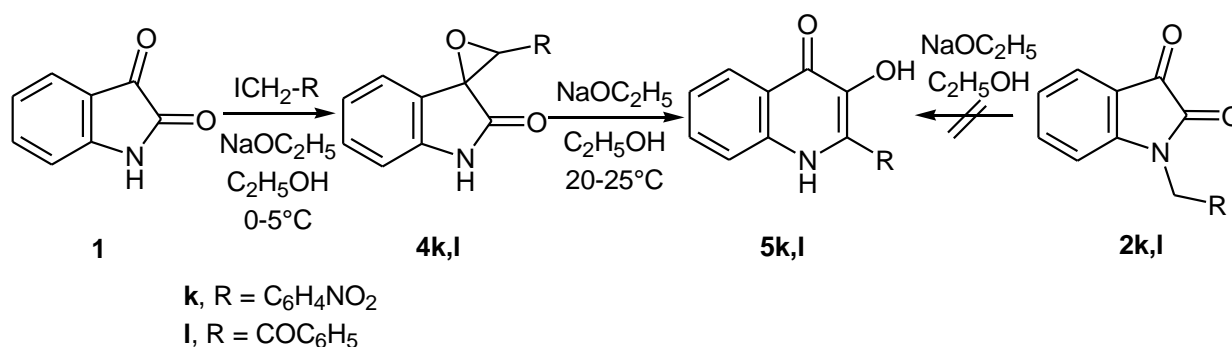


TABLA 7. REACCIÓN DE ISATINA CON HALOGENUROS DE ALQUILO QUE POSEEN METILENOS CON DISTINTA ACIDEZ [a]

Agente alquilante [b]	Base/Solvente	Cond. (°C,hs)				Otros (%)
			2 (%)	4 (%)[c]	5 (%)	
IC ₂ H ₅	K ₂ CO ₃ /DMF	70-80, 2[d]	2m (89)	-	-	-
ICH ₂ CO ₂ CH ₃	K ₂ CO ₃ /DMF	70-80, 2[d]	2a (88)	-	-	-
ICH ₂ CO ₂ CH ₃	NaOC ₂ H ₅ /C ₂ H ₅ OH	0-5, 24[e]	[f]	-	-	9 (15), 10 (22)
ICH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	K ₂ CO ₃ /DMF	80, 1	2k (74) [f]	-	-	[g]
ICH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	NaOC ₂ H ₅ /C ₂ H ₅ OH	5-10, 6	-	4k (95)	-	
ICH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	NaOC ₂ H ₅ /C ₂ H ₅ OH	70, 0.5	-	4k (56)	5k (32)	
ICH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	NaOC ₂ H ₅ /C ₂ H ₅ OH	20-25, 24	-	4k (5)	5k (90)	
ICH ₂ COC ₆ H ₅	K ₂ CO ₃ /DMF[h]	80, 1	2l (66)	4l (22)	-	
ICH ₂ COC ₆ H ₅	K ₂ CO ₃ /DMF	20-25, 2	-	4l (92)	-	
ICH ₂ COC ₆ H ₅	NaOCH ₃ /CH ₃ OH	0-5, 2	-	4l (99)	-	
ICH ₂ COC ₆ H ₅	NaOCH ₃ /CH ₃ OH	20-25, 4	-	4l (6)	5l (90)[f]	
ICH ₂ COC ₆ H ₅	NaOCH ₃ /CH ₃ OH	70, 1	-	-	5l (76)	

[a] Se incorporaron también datos presentados en tablas anteriores con el fin de facilitar la discusión. [b] Los yoduros de alquilo se generaron *in situ* a partir de los correspondientes cloruros o bromuros y cantidades catalíticas de NaI. [c] Sólo se aisló un diastereoisómero, identificado posteriormente como el estereoisómero *E*. [d] No se observa reacción a 25°C luego de 24 hs. [e] A mayores temperaturas se obtienen mezclas resinosas. [f] Se recupera material de partida sin reaccionar. [g] Se obtiene además alcohol *p*-nitrobencílico (8%). [h] Se usaron 15 mL de DMF.

Con el fin de interpretar esta transformación, monitoreamos la reacción a TA por TLC (DCM:metanol, 4.7:0.3). Observamos inicialmente la aparición del epoxisindol **4k** (R_f: 0.5) luego de 2 horas de reacción. A las 5 horas comenzamos a detectar la quinolinona **5k** (R_f: 0.3), la cual, a las 24 hs de reacción era el producto mayoritario junto con trazas de **4k**. Durante el transcurso de la reacción no detectamos **2k** ni ningún otro producto intermediario. Además, la reacción de **4k** con NaOC₂H₅/C₂H₅OH en las mismas condiciones condujo a la obtención de **5k**, mientras que partiendo del *N*-aquil derivado **2k** en iguales condiciones obtuvimos una mezcla compleja de productos (Esquema 5). Estos resultados indicaron que, en las condiciones de trabajo mencionadas, el epoxisindol **4k** es precursor de la 4-quinolinona **5k**.

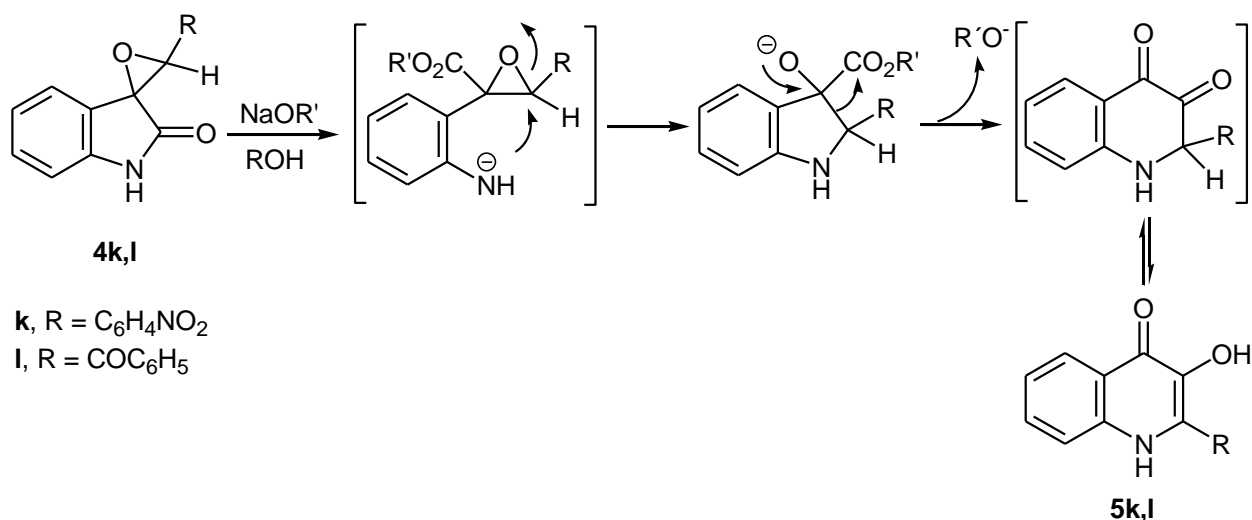


ESQUEMA 5. REACCIÓN DE ISATINA CON DERIVADOS HALOGENADOS QUE POSEEN METILENOS ACÍDICOS PROMOVIDA POR ALCÓXIDOS

La reacción de isatina con haluro de fenacilo, mostró un comportamiento similar al caso anterior, aunque por poseer un metileno más ácido, permite la formación del correspondiente epoxiindol **4I** aún trabajando con una base más débil como es el K_2CO_3 . Empleando $\text{NaOC}_2\text{H}_5/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ a $0-5^\circ\text{C}$ el rendimiento de **4I** fue prácticamente cuantitativo.

Al aumentar la temperatura o el tiempo de reacción, observamos el rápido reordenamiento $\mathbf{4I} \rightarrow \mathbf{5I}$ sin detectar la presencia de ningún producto intermediario. El tratamiento de **4I** con $\text{NaOC}_2\text{H}_5/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ en las mismas condiciones condujo a **5I** (Esquema 5).

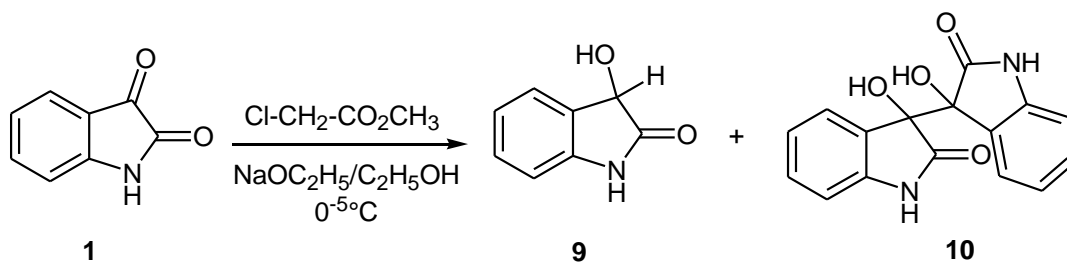
Un posible mecanismo para el reordenamiento $\mathbf{4} \rightarrow \mathbf{5}$ promovido por alcóxidos implica el ataque inicial del alcóxido con clivaje de la lactama y la generación de un nitrógeno aniónico, que induce a su vez la apertura del anillo oxiránico. La expansión del anillo pentagonal formado sería el resultado de una migración intramolecular 1,2 de un carbono del anillo al carbonilo del éster, con desplazamiento de RO^- y generación de un compuesto α -dicarbonílico el cual, por enolización final, conduce a la hidroxiquinolinona **5** (Esquema 6).



ESQUEMA 6. REORDENAMIENTO DE LOS EPOXIOXINDOLES **4** PARA DAR 3-HIDROXI-4-QUINOLINONAS **5** PROMOVIDO POR ALCÓXIDOS

El reordenamiento $\mathbf{4} \rightarrow \mathbf{5}$ promovido por alcóxidos estaría favorecido por el carácter carbaniónico que adquiere el carbono que migra, debido a la estabilidad conferida por el grupo atractor de electrones ($\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ o COC_6H_5). El reordenamiento $\mathbf{4l} \rightarrow \mathbf{5l}$ sería más rápido que el reordenamiento $\mathbf{4k} \rightarrow \mathbf{5k}$ debido al mayor efecto atractor de electrones del COC_6H_5 con respecto al $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$, y por lo tanto mayor sería el carácter carbaniónico que adquiere el carbono que migra.

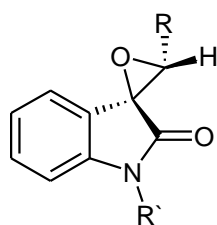
Empleando el cloroacetato de metilo como agente alquilante, en ninguna condición ensayada se logró aislar el correspondiente epóxido debido, probablemente, a la menor acidez del agente alquilante. De la reacción se aisló en cambio el dioxindol **9**, cuya presencia puede ser explicada teniendo en cuenta la capacidad reductora de los alcóxidos [10a], el isatido **10** [1e,n], resultado de la condensación de isatina (**1**) con el dioxindol **9**, productos colaterales no identificados y material de partida sin reaccionar (Tabla 7).



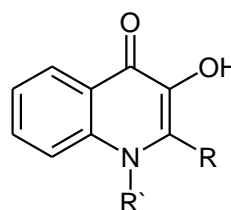
Dado nuestro interés en los epoxioxindoles como precursores de 3-hidroxi-4-quinolinonas y con el objeto de profundizar en el conocimiento este tipo de reacciones

decidimos emplear como producto de partida *N*-metilisatina (**2n**). Recordemos que la *N*-alquilación protege al núcleo de la apertura nucleofílica, así como de reacciones de condensación en medio básico como veremos posteriormente. Así, la obtención de los epoxioxindoles *N*-metilados **11a,k,l** se logró por reacción de *N*-metilisatina (**2n**) con cloroacetato de metilo, bromuro de *p*-nitrobencilo y cloruro de fenacilo respectivamente en presencia de NaOR'/R'OH (R' = CH₃, C₂H₅). Las condiciones y resultados de dichas reacciones se presentan en la Tabla 8.

Las reacciones empleando cloroacetato de metilo o bromuro de *p*-nitrobencilo en presencia de etóxido de sodio sólo progresaron hasta la obtención de los correspondientes epoxioxindoles **11**. En cambio, cuando empleamos cloroacetofenona en condiciones similares obtuvimos la 1-metil-2-benzoil-3-hidroxi-4-quinolinona (**12**) con muy buenos rendimientos debido probablemente a la mayor estabilización del carbono que migra.



11a, R = CO₂CH₃, R' = CH₃
11k, R = C₆H₄NO₂, R' = CH₃
11l, R = COC₆H₅, R' = CH₃



12, R = COC₆H₅, R' = CH₃

TABLA 8. REACCIÓN DE *N*-METILISATINA CON HALOGENUROS DE ALQUILO ACÍDICOS EN MEDIO BÁSICO

Comp.	Agente alquilante	Base	Solvente	Condiciones	Productos
(1 mmol)	(1.2 mmoles)	(2 mmoles)	(10 mL)	(°C, hs)	(%)
2n	ClCH ₂ CO ₂ CH ₃	NaOCH ₃	CH ₃ OH	20-25°C, 24 h	(<i>E</i>)- 11a (77)
2n	BrCH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	NaOC ₂ H ₅	C ₂ H ₅ OH	0-5°C, 6 hs	(<i>E</i>)- 11k (36), (<i>Z</i>)- 11k (30)
2n	ClCH ₂ COC ₆ H ₅	K ₂ CO ₃	DMF	20-25°C, 24 hs	(<i>E</i>)- 11l (94)
2n	ClCH ₂ COC ₆ H ₅	NaOCH ₃	CH ₃ OH	0-5°C, 4 hs	12 (94)

Cabe recordar en este momento que la generación de un anillo oxiránico en posición 3 del núcleo isatínico puede dar lugar a la formación de diastereoisómeros *Z/E*, tanto en los epoxioxindoles **4** como en los **11**. En nuestro caso solamente logramos aislar y purificar los epoxioxindoles diastereoméricos (*E*)-**11k** (36%, PF 204-206°C) y (*Z*)-**11k** (30%, 195-197°C) (Figura 1) resultado de la reacción de *N*-metilisatina con bromuro de *p*-nitrobencilo. En

cambio en el resto de los casos (**4k,l** y **11a,l**) se aisló sólo el diastereoisómero *E*. La confirmación de las estructuras se realizó por espectroscopía de RMN bidimensional y EMAR-ESI. El análisis espectroscópico se detalla en la *Parte B* de este capítulo.

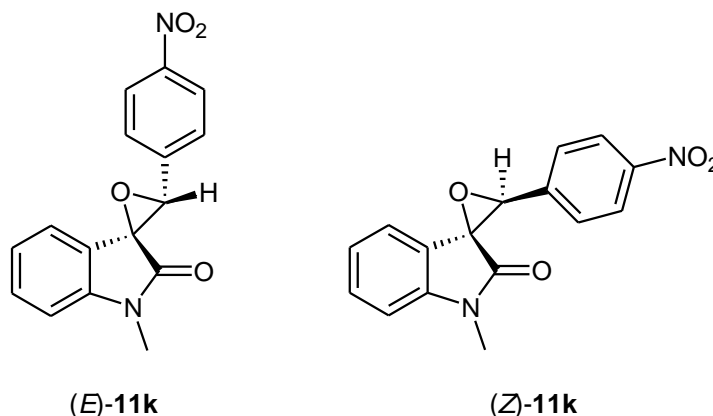
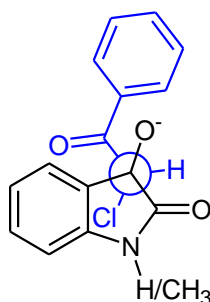


FIGURA 1. (*E*)- Y (*Z*)-3'-(4-NITROFENIL)ESPIRO[1-METIL-2-OXOINDOLIL-3,2'-OXIRANO] (**11k**)

De acuerdo con la literatura, el paso limitante y determinante de la relación *Z/E* es la espirociclización (S_N2 intramolecular) (Esquema 2). En la disposición *transoide* del intermediario y/o estado de transición, la repulsión de los dos grupos polares estaría minimizada lo que justificaría la obtención preferentemente del (*E*)-epoxioxindol más estable [11a-d].



Con el fin de obtener la 1-metil-3-hidroxi-4-quinolinonas 2-sustituidas **12**, intentamos llevar a cabo el reordenamiento inducido por alcóxidos de los correspondientes epoxioxindoles **11a,k** (Tabla 9).

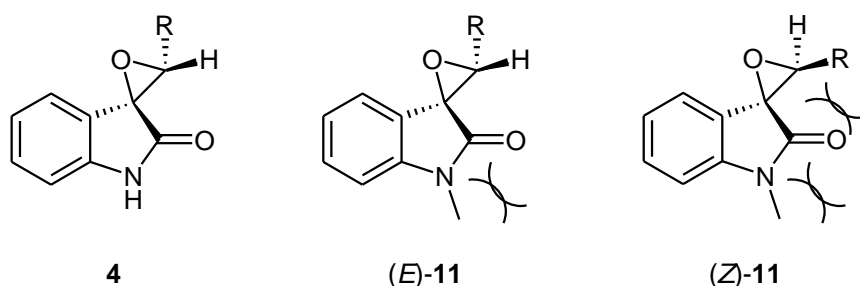
Como podemos observar en la Tabla 9, sólo se logró promover el reordenamiento de los epoxioxindoles **4k** y **11l**, mientras que los epoxioxindoles **11a,k** presentaron un comportamiento distinto. En este caso, el estereoisómero (*Z*)-**11k** no sufrió transformación luego de 72 hs de reacción, mientras que los isómeros (*E*)-**11a,k** regeneraron *N*-metilisatina en cantidades variables junto a otros productos de descomposición.

TABLA 9. REACCIÓN DE LOS EPOXIOXINDOLES **4k** Y **11a,k,l** CON ALCÓXIDO DE SODIO [a]

Compuesto (1 mmol)	Base (2 mmoles)	Solvente (10 mL)	Condiciones (°C, hs)	Productos (%)
<i>(E)</i> - 4k	<i>NaOC₂H₅</i>	<i>C₂H₅OH</i>	<i>20-25°C, 48 h</i>	5k (73) [b]
<i>(E)</i> - 11a	<i>NaOC₂H₅</i>	<i>C₂H₅OH</i>	<i>0-5°C, 6 hs</i>	2n [c]
<i>(E)</i> - 11a	<i>NaOC₂H₅</i>	<i>C₂H₅OH</i>	<i>70°C, 0.5 hs</i>	2n [c]
<i>(Z)</i> - 11k	<i>NaOC₂H₅</i>	<i>C₂H₅OH</i>	<i>20-25°C, 72 hs</i>	[d]
<i>(E)</i> - 11k	<i>NaOC₂H₅</i>	<i>C₂H₅OH</i>	<i>20-25°C, 72 hs</i>	2n [c]
<i>(E)</i> - 11l	<i>NaOCH₃</i>	<i>CH₃OH</i>	<i>0-5°C, 4 hs</i>	12 (91)

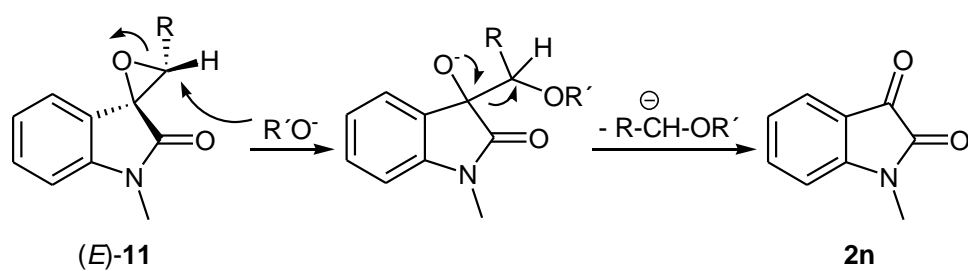
[a] Se incorporaron también datos presentados anteriormente (*en cursiva*) con el fin de facilitar la discusión. [b] Queda material de partida sin reaccionar. [c] Junto a productos de descomposición. [d] No se observa reacción luego de 72 hs.

Para explicar estas diferencias deberíamos tener en cuenta no solamente la importancia del carácter carbaniónico que adquiere el grupo que migra en el reordenamiento (Esquema 6), sino también el impedimento estérico debido a la presencia de un resto alquilo sobre el nitrógeno en el paso inicial de la reacción (Figura 2). De esta manera la formación de un carbanión más estabilizado durante el transcurso de la reacción compensaría la dificultad que encuentra el alcóxido para atacar al C-2 de la isatina *N*-sustituida y conducir finalmente a la 4-quinolinona **12** (Esquema 6).

**FIGURA 2.** IMPEDIMENTO ESTÉRICO PARA EL ATAQUE NUCLEOFÍLICO EN LOS COMPUESTOS **11**

Por otro lado, la diferencia de reactividad de los epoxioxindoles **11a,k** se podría explicar considerando que, para los diastéromeros *(E)*-**11a,k**, el carbono del anillo oxiránico (2') sería el sitio estéricamente favorecido para que se produzca el ataque nucleofílico del nitrógeno aniónico, regenerando *N*-metilisatina en cantidades variables (Esquema 7). En cambio el epoxioxindol *(Z)*-**11k** no reaccionó en presencia de etóxido de sodio, aún transcurridas 72 hs. El distinto comportamiento químico de este tipo de epoxioxindoles

diasterómeros frente a diversos nucleófilos fue reportado en la literatura por varios autores [11b,d,e y citas allí mencionadas].



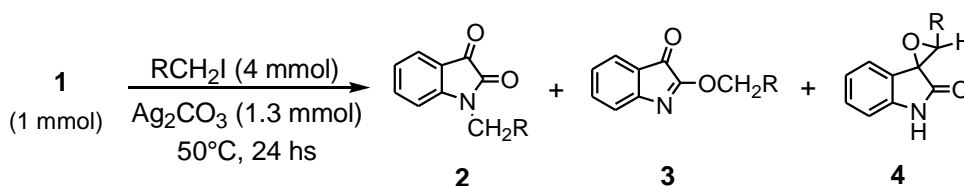
- a, R = CO₂CH₃
 k, R = C₆H₄NO₂

ESQUEMA 7. POSIBLE MECANISMO PARA LA TRANSFORMACIÓN DE **11** → **2n**

4.- REACCIONES DE ALQUILACIÓN EN PRESENCIA DE Ag_2CO_3

Con el objeto de profundizar el estudio de reacciones de alquilación de isatina y favorecer la formación de los *O*-alquil regioisómeros **3** empleamos Ag_2CO_3 como base, un agente que evidenció alta regioselectividad en la *O*-alquilación de 2-quinolonas [12a]. Las reacciones se llevaron a cabo generando *in situ* la sal Ag^+I^- . Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 10.

TABLA 10. REACCIONES DE ALQUILACIÓN UTILIZANDO Ag_2CO_3

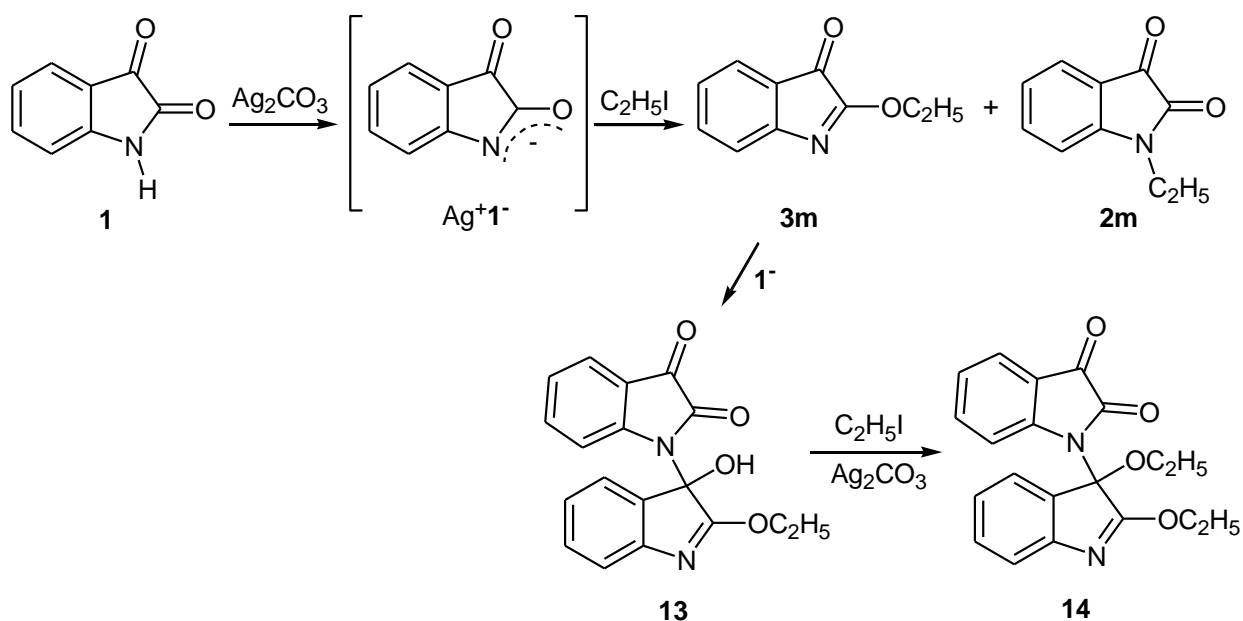


RCH₂I [a] (4 mmoles)	Solvente (5 mL)	2 (%)	3 (%)	4 (%)	Otros (%)
ICH ₂ CH ₃	C ₆ H ₆	2m (40)	3m (12)	-	13 (13) [b]
ICH ₂ CH ₃	HCCl ₃	2m (26)	3m (15)	-	13 (18)
ICH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	HCCl ₃	2b (36)	-	-	[b,c]
ICH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	C ₆ H ₆	2k (40)	-	-	[b,d]
ICH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	HCCl ₃	2k (50)	3k (30)	-	[d]
ICH ₂ COC ₆ H ₅	C ₆ H ₆	2l (40)	-	4l (20)	[b,d]
ICH ₂ COC ₆ H ₅	HCCl ₃	2l (50)	-	4l (35)	[d]

[a] Con excepción del yoduro de etilo, los yoduros de alquilo se generaron *in situ* a partir de los correspondientes cloruros o bromuros y cantidades catalíticas de NaI. [b] No se observa reacción a 25°C luego de 24 hs [c] Se recupera material de partida. [d] Se obtienen cantidades variables de HOCH₂C₆H₄NO₂ o HOCH₂COC₆H₅ según corresponda.

En principio, teniendo en cuenta procedimientos de literatura, llevamos a cabo las reacciones de alquilación de isatina con yoduros de alquilo en presencia de Ag_2CO_3 a 20-25°C, en distintos solventes. En todos los casos recuperamos el material de partida sin reaccionar. En cambio, por tratamiento de isatina con yoduro de etilo en benceno o cloroformo a 50°C, obtuvimos una mezcla de los derivados *N*- y *O*-sustituidos, **2m** y **3m** respectivamente, junto a un tercer producto. Datos obtenidos a partir de los espectros de RMN y EMAR (FM: C₁₈H₁₄N₂O₄) nos permitieron asignarle la estructura de 2-etoxi-3-(2,3-dihidro-2,3-dioxo-1*H*-indolil)-3-hidroxi-3*H*-indol (**13**), el “etil isatoide” parcialmente descrito por Heller y Benade [1h]. La formación de **13** puede interpretarse como el resultado de la obtención del *O*-etil derivado **3m** y posterior adición del anión de la isatina al C-3 (Esquema 8). Monitoreando esta reacción por TLC observamos la formación inicial de **3m** (25% luego

de 6 hs de reacción) junto a cantidades importantes de isatina (**1**) sin reaccionar. A mayores tiempos de reacción se observa disminución de **3m** y la aparición de *N*-etilisatina (**2m**) y **13**, siendo **2m** el producto mayoritario luego de 24 hs de reacción. Al prolongar el calentamiento, el compuesto **3m** desaparece obteniéndose una mezcla compleja de productos coloreados de la que se aisló, junto a **2m** y **13**, el 2,3-dietoxi-3-(2,3-dihidro-2,3-dioxo-1*H*-indolil)-3*H*-indol (**14**), cuya obtención puede considerarse el resultado de la *O*-alquilación de **13** en el medio básico de la reacción.



ESQUEMA 8. REACCIÓN DE ISATINA CON YODURO DE ETILO EMPLEANDO Ag_2CO_3 COMO BASE.

Durante el aislamiento cromatográfico de **3m** se observó también su transformación parcial en **13**, entre otros productos. El origen de dímeros o productos de condensación de isatina puede explicarse teniendo en cuenta la inestabilidad descrita para las *O*-alquilisatinas **3** frente a la hidrólisis [12b], regenerando el anión de la isatina (**1⁻**) el cual puede comportarse como nucleófilo frente a otra molécula de *O*-alquilisatina dando lugar a la formación de **13** como se indicó anteriormente. En forma similar **3m** se descompone transformándose en **13** si no se guarda protegido de la humedad.

En general, las reacciones de alquilación de isatina (**1**) en presencia de Ag_2CO_3 con los otros agentes alquilantes mencionados rindieron mezclas complejas de productos, resultantes, probablemente, de reacciones tales como las que se indicaron en el Esquema 8. Sólo pudo aislarse el *O*-(*p*-nitrobenzil) derivado **3k** con bajo rendimiento, siendo los correspondientes compuestos *N*-sustituidos **2**, los productos mayoritarios. Diferentes intentos de aumentar los rendimientos de los *O*-alquilderivados **3** fallaron. Con menores

tiempos o menor temperatura de reacción se recuperó abundante isatina sin reaccionar. Aumentando la temperatura o empleando radiación microondas aumentó el rendimiento de los productos de *N*-alquilación **2** y la formación de compuestos colaterales a expensas de los iniciales.

5.- OPTIMIZACIÓN DE LA REACCIÓN DE N-ALQUILACIÓN DE ISATINA EMPLEANDO RADIACIÓN MICROONDAS

Introducción

Dado nuestro interés en la obtención de derivados *N*-sustituidos **2** como precursores sintéticos intentamos optimizar la reacción de alquilación de isatina con K_2CO_3 mediante el empleo de radiación microondas, buscando no sólo reducir los tiempos de reacción sino también mejorar los rendimientos y/o facilitar las etapas de aislamiento y purificación.

La radiación microondas es una de las metodologías recomendadas en el marco de la Química Verde o Sustentable. Por este motivo, antes de presentar nuestros resultados haremos una referencia a los *Principios de la Química Verde* y a algunas metodologías para el trabajo con microondas.

A comienzos de la década del '90 se introdujo por primera vez el concepto de Química Verde o Sustentable, también conocida como la síntesis química ambientalmente benigna o química limpia, como una excelente alternativa para hacer frente al problema de la contaminación ambiental generada por la industria. El objetivo final de la química verde es reducir o eliminar el uso y generación de sustancias peligrosas en el diseño, fabricación y aplicación de los productos químicos, y se basa en la premisa de que es mejor prevenir la formación de desecho químico tóxico que tratarlo una vez formado. En 1998, Paul Anastas y John Warner [5e] propusieron lo que se conoce como los "12 principios de la Química Verde", y a través de ellos se estimula a los científicos, empresarios e industriales a que diseñen procesos más eficientes y seguros que involucren la utilización de materias primas renovables tanto como sea posible, y se evite el uso y formación de compuestos y solventes peligrosos o tóxicos. Los 12 principios se resumen de la siguiente manera:

- *Prevención de residuos*: evitar la producción de desperdicios químicos es mejor que tratarlos o degradarlos una vez que han sido formados.
- *Economía atómica*: los métodos sintéticos deben ser diseñados para maximizar la incorporación en el producto final de todos los materiales usados en el proceso minimizando la formación de subproductos.
- *Metodologías de síntesis de toxicidad reducida*: cuando sea posible los nuevos métodos de síntesis deben ser diseñados teniendo en cuenta que reactivos y productos posean poca o ninguna toxicidad para la salud humana y el medio ambiente.
- *Diseño de compuestos químicos más seguros*: los productos químicos deben ser diseñados para efectuar la función deseada, manteniendo su baja toxicidad.

- *Solventes y aditivos más seguros*: el uso de compuestos auxiliares (como solventes y agentes de separación) deben ser evitados, y si se emplean deben ser lo más inocuos posible.
- *Diseño para obtener eficiencia energética*: los requisitos de energía para procesos químicos deben ser seleccionados minimizando su impacto ambiental y económico. Las reacciones químicas deben ser ejecutadas preferentemente a temperatura y presión ambiental.
- *Utilización de materias primas renovables*: el material de partida debe constituir un recurso renovable, siempre y cuando sea técnica y económicamente posible.
- *Reducción de derivados*: la derivatización innecesaria (el uso de grupos protectores, modificación temporaria de procesos físicoquímicos, etc.) debe ser minimizada o evitada si es posible, debido a que estas etapas adicionales requieren reactivos que pueden generar más desperdicios.
- *Catálisis*: los reactivos catalíticos, siempre que sean lo más selectivos posibles, presentan ventajas con respecto a los reactivos estequiométricos.
- *Diseño de productos biodegradables*: los productos químicos deben ser diseñados de tal manera que al final de su función, ellos puedan ser descompuestos en productos inocuos que no persistan en el medio ambiente.
- *Análisis en tiempo real para prevenir la contaminación*: es necesario desarrollar metodologías analíticas que permitan realizar el monitoreo y control de la formación de sustancias tóxicas o peligrosas.
- *Procesos químicos más seguros*: el tipo de sustancias y la forma en la que éstas son utilizadas en procesos químicos deben ser cuidadosamente seleccionadas con el fin de minimizar posibles accidentes químicos.

Entre los principios antes mencionados, el incremento de la eficiencia energética mediante el empleo de nuevas técnicas condujo en los últimos años al desarrollo de diversas metodologías como ser la electroquímica, la fotoquímica, la sonoquímica y la radiación por microondas.

En particular, el calentamiento empleando radiación microondas se presenta como una alternativa al calentamiento convencional por conducción, que permite proveer energía, y se basa en la propiedad que presentan algunos sólidos y líquidos para transformar la energía electromagnética en calor, promoviendo reacciones químicas [5a-d].

La aplicación del método abarca prácticamente todos los campos de la síntesis orgánica. Incluye esterificaciones, reacciones de cicloadición, reordenamientos sigmatrópicos, reacciones de sustitución nucleofílica, hidrólisis varias, protecciones y desprotecciones, deshidrataciones, decarboxilaciones, reducciones, oxidaciones, reacciones

de condensación, reacciones de polimerización, síntesis de heterociclos y empleo de reactivos organometálicos. Así, en los últimos diez años las publicaciones, incluyendo reviews, tuvieron un crecimiento exponencial [5a-d].

Además, el calentamiento por microondas ha ganado popularidad ya que:

- a) Puede usarse en una amplia variedad de condiciones, lo que permite la combinación con otras tecnologías o metodologías recomendadas por la Química Verde (sonoquímica, química combinatoria, síntesis en medios fluorosos o en presencia de líquidos iónicos, entre otros).
- b) Acelera notablemente las reacciones, reduciendo el tiempo necesario para llevarlas a cabo.
- c) El rápido calentamiento y enfriamiento minimiza la descomposición térmica de los compuestos y la formación de productos secundarios, dando lugar a reacciones más limpias, lo que redundará en una simplificación en los pasos de aislamiento y purificación, alcanzando en muchos casos mayores rendimientos.
- d) En muchos casos aumentan la selectividad (químico, regio y estereoselectividad) de la reacción.

Las ventajas mencionadas, junto con el ahorro energético y la posibilidad de utilizar una extensa variedad de disolventes, hacen de este método de síntesis uno de los preferidos de la química sustentable en la búsqueda de procesos energéticamente más eficaces y ambientalmente más benignos.

Dentro de las metodologías de trabajo compatibles con la química asistida por microondas encontramos:

a) Reacciones con solvente

En sistemas cerrados: Las reacciones con solvente pueden llevarse a cabo en sistemas cerrados sólo cuando se trabaja en reactores diseñados especialmente y con recipientes preparados para soportar el aumento de presión que se produce durante el calentamiento. El desarrollo de esta metodología de trabajo en hornos microondas domésticos se interrumpió debido al elevado número de accidentes que se registraron.

En sistemas abiertos: Tanto en hornos microondas domésticos modificados en los cuales se ha adaptado un sistema de reflujo como en los reactores microondas [13a], es posible trabajar con una amplia variedad de solventes (orgánicos, inorgánicos, tóxicos, inflamables y corrosivos entre otros). En general, la DMF es el solvente de elección para alcanzar altas temperaturas, ya que tiene alta constante dieléctrica ($\epsilon' = 36.7$) y por lo tanto se calienta rápidamente. Otros solventes que presentan estas características aunque se emplean en menor medida que la DMF son: NMP, etilenglicol, diglima y *o*-diclorobenceno, entre otros. La ventaja que presenta el uso de algunos solventes polares es que debido a sus altas

temperaturas de ebullición permiten trabajar en hornos microondas domésticos sin necesidad de modificarlos, siempre que se tenga como precaución trabajar a 20 o 30°C por debajo del punto de ebullición del solvente para evitar una excesiva evaporación del mismo [13b,d]. En este caso, generalmente, basta con colocar la mezcla de reacción en un vaso de precipitados y tajarla con un cristalizador con un poco de hielo seco para evitar la volatilización del solvente, reactivos y/o producto. Resulta conveniente aclarar que de esta forma el continente de la mezcla de reacción no se halla totalmente cerrado, con lo cual se evitan accidentes por la excesiva presión que podría desarrollarse durante el calentamiento. En general, en estos casos, el solvente de elección es la DMF. A este tipo de metodología, desarrollada por Bose y colaboradores, la denominaron técnicas MORE (Microwave-Induced Organic Reaction Enhancement Chemistry) [13b,c].

b) Reacciones en ausencia de solvente: El empleo de reacciones sin solvente o “reacciones secas”, es una metodología ambientalmente benigna, simple, involucra operaciones más sencillas, y presenta ventajas en seguridad y costos debido a la ausencia de solvente [5c, 13e,f]. Bougrin [5c] clasifica las “reacciones secas” de la siguiente forma:

- *Reacciones entre reactantes puros*

Para llevar a cabo reacciones en estas condiciones es imprescindible que alguno de los reactivos empleados sea una molécula capaz de acoplarse con la radiación. Este tipo de metodología permite utilizar mezclas líquido-líquido o sólido-líquido, considerando en el último caso que las reacciones ocurren presumiblemente en la interfase debido a la adsorción del reactivo líquido sobre la superficie del sólido. Cuando se trata de dos o más reactantes sólidos se requiere que al menos uno de ellos posea bajo punto de fusión de modo que una vez fundido se transforme en un líquido de mayor polaridad, más propenso a absorber radiación microondas y actuar además como solubilizante del otro reactante.

- *Reacciones que emplean reactivos sobre soporte*

Alúmina, sílica, arcillas y zeolitas pueden ser seleccionadas como soportes básicos, neutros o ácidos, dependiendo del tipo de reacción que se quiera llevar a cabo. En esta metodología, los reactivos se adsorben sobre un material que, generalmente, no se acopla con la radiación o lo hace pobremente tal como la alúmina y la sílica anhidras. Si el soporte sólido es activo frente a la radiación, como ocurre con algunas arcillas, los reactivos no necesitan serlo. De lo contrario alguno de los reactivos debe poseer cierta polaridad para acoplarse con la radiación. En cualquier caso, la metodología implica disolver los reactivos en un solvente adecuado, adsorberlos sobre el soporte, evaporar el solvente e irradiar el sólido resultante. Por último, los productos de la reacción se eluyen del soporte selectivamente. Dado que se requieren solventes en las etapas de adsorción y elución, este tipo de metodologías representa un beneficio relevante para el medio ambiente cuando en

estas etapas puede emplearse agua como solvente. Las desventajas de esta técnica residen en la dificultad que se presenta a la hora de determinar la relación óptima de reactivos y soporte a emplear y las condiciones adecuadas de reacción.

Varma y col. [13f] propusieron la estrategia del “calentamiento intermitente” con el objeto de evitar el sobrecalentamiento y la descomposición de los reactantes cuando se utilizan altas potencias en hornos microondas domésticos, tanto cuando se emplean reactivos puros como soportados.

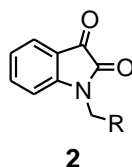
- Reacciones que emplean catálisis por transferencia de fase

Sales de amonio cuaternario como el bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) en cantidades catalíticas forman con el sustrato o compuesto a ser alquilado, pares o especies altamente polares (“activación aniónica”) que absorben fácilmente la radiación microondas [13g]. En este tipo de catálisis, uno de los reactivos debe ser un líquido o sólido de bajo punto de fusión actuando como reactante y solvente a la vez. De esta manera se comportan algunos halogenuros de alquilo en reacciones de alquilación.

Resultados y discusión

Con el fin de determinar los alcances y limitaciones que presenta el uso de la radiación microondas como promotora de las reacciones de *N*-alquilación de isatina, trabajamos a distintas temperaturas, en solución, en ausencia de solvente y con los reactivos soportados sobre una matriz químicamente inerte. Decidimos emplear una variedad más amplia de derivados halogenados que los utilizados hasta el momento con la intención de estudiar la reacción de forma más completa, por lo que incluimos halogenuros de alquilo que poseyeran restos alquilo, aralquilo y alquilos funcionalizados. Los derivados de isatina **2** preparados se muestran en la Tabla 11.

TABLA 11. DERIVADOS *N*-SUSTITUIDOS DE ISATINA **2** SINTETIZADOS EN REACCIONES DE ALQUILACIÓN PROMOVIDAS POR MICROONDAS



Comp. 2	R
b	CO ₂ C ₂ H ₅
f	CONHCH(CH ₃) ₂
j	CONH(CH ₃)C ₆ H ₅
k	C ₆ H ₄ NO ₂
l	COC ₆ H ₅
m	CH ₃
n	H
o	<i>n</i> -C ₃ H ₇
p	C ₆ H ₅
q	CH=CHC ₆ H ₅
r	CH ₂ Br
s	(CH ₂) ₂ CO ₂ C ₂ H ₅
t	*

*: -CH₂-R = HC-(CO₂C₂H₅)₂

Las reacciones se optimizaron en un horno microondas doméstico adaptado para llevar a cabo reacciones con calentamiento a reflujo [13a].

Para la obtención de los compuestos **2** empleamos inicialmente el método de alquilación directa generando el anión de la isatina **1**⁻ *in situ*, según las condiciones óptimas determinadas por calentamiento convencional: isatina (**1**) (1 mmol), agente alquilante (1.1

mmoles) y base (1.3 mmoles). En cuanto a la cantidad de solvente, las reacciones con microondas se realizaron a reflujo y empleando menor cantidad de solvente (3 mL) respecto a la cantidad utilizada con calentamiento convencional (5 mL). Se efectuó la optimización de tiempo y potencia, y los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 12. Para facilitar la comparación se incluyeron resultados logrados con calentamiento convencional.

Trabajando en las condiciones mencionadas, a potencias bajas o intermedias (200-400 W) pudimos llevar a cabo en pocos minutos la síntesis de los compuestos **2b,f,j,k,m-q** con buenos rendimientos (76-96%) Así, por ejemplo, obtuvimos el cinamil derivado **2q** con altos rendimientos (86%) en 2 minutos utilizando K_2CO_3 en DMF (3 mL) mientras que con calentamiento convencional sólo se alcanzó un 62% de rendimiento luego de 4 hs y empleando una mayor cantidad de solvente que posteriormente dificultó el aislamiento. Los resultados logrados al reemplazar DMF por NMP y/o K_2CO_3 por Cs_2CO_3 fueron similares.

Por tratamiento de isatina (1 mmol) con 1,2-dibromoetano (1.1 mmol) obtuvimos *N*-(2-bromoetil)isatina (**2r**) con rendimiento moderado (50%), junto a 1,2-di(1-isatinil)etano (**2r-bis**, 16%), siendo estos resultados similares a los obtenidos por calentamiento convencional. Cuando efectuamos la misma reacción empleando 3 mmoles de isatina por mmol de 1,2-dibromoetano obtuvimos, como era de esperar, 60% del producto de bisalquilación y sólo 15% de **2r**.

Las reacciones realizadas en ausencia de solvente, ya sea generando el anión 1^- *in situ* o a partir del anión 1^- preformado, no dieron buenos resultados. Observamos descomposición de los reactantes en las condiciones de trabajo y a menores potencias recuperamos material de partida sin reaccionar. Los resultados mejoraron cuando agregamos desde unas gotas hasta tres mililitros de solvente polar aprótico a la mezcla, obteniendo de esta manera un medio líquido polar más susceptible a la radiación, requisito fundamental para este tipo de reacciones.

Alternativamente combinamos el empleo de la sal sódica de isatina (Na^+1^-) soportada en alúmina neutra con la radiación microondas. En estas condiciones debimos irradiar con altas potencias y la descomposición parcial que observamos podría deberse al sobrecalentamiento local. Intentamos entonces hacer calentamientos intermitentes, con períodos de 1 minuto de irradiación seguidos de 1 minuto de enfriamiento, hasta alcanzar el tiempo total de reacción y aún así los rendimientos logrados no superaron el 62% en el mejor de los casos (**2f**: 44%, **2p**: 62%, **2s**: trazas por TLC). Tampoco obtuvimos mejores resultados empleando un catalizador de transferencia de fase (TBAB) debido a que los tiempos de reacción se prolongaron con la consecuente resinificación de la suspensión.

TABLA 12. OPTIMIZACIÓN DE LAS REACCIONES DE *N*-ALQUILACIÓN UTILIZANDO RADIACIÓN MICROONDAS EMPLEANDO HORNO DOMÉSTICO MODIFICADO

Prod.	Isatina (1 mmol)	Agente alquilante (1.1 mmol)	Base (1.3 mmol)	Solv. [a]	Microondas (min/W)	Conven- cional (%)	Conven- cional (h, °C)	Conven- cional (%)
2b	1	ClCH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	K ₂ CO ₃ [b]	DMF[c]	3/200	76	2, 80	68
2f	1	ClCH ₂ CONH <i>i</i> -Pr	K ₂ CO ₃ [b]	DMF	4/200	86	2, 90	81
2f	Na ⁺ 1 ⁻	ClCH ₂ CONH <i>i</i> -Pr	-	DMF	4/300	58	-	-
2f	Na ⁺ 1 ⁻ /Al ₂ O ₃	ClCH ₂ CONH <i>i</i> -Pr	-	-	10/400[d]	44	-	-
2j	1	ClCH ₂ CONCH ₃ C ₆ H ₅	K ₂ CO ₃ [b]	DMF[c]	3/200	94	2, 90	83
2j	1	ClCH ₂ CONCH ₃ C ₆ H ₅	TEA	-	5/200	[e]	-	-
2j	1	ClCH ₂ CONCH ₃ C ₆ H ₅	TEA	DMF	7/200	50	-	-
2j	1	ClCH ₂ CONCH ₃ C ₆ H ₅	NMM	DMF	4/400	30	-	-
2j	1	ClCH ₂ CONCH ₃ C ₆ H ₅	LiOH.H ₂ O	DMF	3/200	[e]	-	-
2j	Na ⁺ 1 ⁻	ClCH ₂ CONCH ₃ C ₆ H ₅	-	DMF	5/300	43	-	-
2k	1	BrCH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	K ₂ CO ₃ [b]	DMF	3/200	79	1, 80	74
2k	Na ⁺ 1 ⁻	BrCH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	-	DMF	4/300	71	2, 80	58
2l	1	BrCH ₂ COC ₆ H ₅	K ₂ CO ₃	DMF	7/160	53[f]	2, 70	22
2l	Na ⁺ 1 ⁻	BrCH ₂ COC ₆ H ₅	-	DMF	4/320	62[f]	-	-
2m	1	IC ₂ H ₅ [g]	K ₂ CO ₃ [b]	DMF	3/300	90	1.30, 70	78
2n	1	ICH ₃ [g]	K ₂ CO ₃ [b]	DMF	3/300	95	1, 70	80
2o	1	Br <i>n</i> -C ₄ H ₉	K ₂ CO ₃ [b]	DMF	3/400	90	2, 70	85
2o	Na ⁺ 1 ⁻	Br <i>n</i> -C ₄ H ₉	-	DMF	5/500	69	-	-
2p	1	ClCH ₂ C ₆ H ₅	K ₂ CO ₃ [b]	DMF[c]	5/200	96	1, 120	82
2p	Na ⁺ 1 ⁻	ClCH ₂ C ₆ H ₅	-	DMF	5/400	66	-	-
2p	Na ⁺ 1 ⁻ /Al ₂ O ₃	ClCH ₂ C ₆ H ₅	-	-	4/700[d]	62	-	-
2q	1	BrCH ₂ CH=CHC ₆ H ₅	K ₂ CO ₃ [b]	DMF[c]	2/200	86	4, 70	62
2q	Na ⁺ 1 ⁻	BrCH ₂ CH=CHC ₆ H ₅	-	DMF	3/300	67	-	-
2r	1	BrCH ₂ CH ₂ Br	K ₂ CO ₃	DMF	2/200	50[h]	2, 70	40[i]
2r	1	BrCH ₂ CH ₂ Br[j]	K ₂ CO ₃	DMF	3/300	15[k]	-	-
2s	1	Cl(CH ₂) ₃ CO ₂ C ₂ H ₅	K ₂ CO ₃	NMP	4/400	56	3, 120	38
2s	Na ⁺ 1 ⁻	Cl(CH ₂) ₃ CO ₂ C ₂ H ₅	-	DMF	6/500	28	-	-
2s	Na ⁺ 1 ⁻ /Al ₂ O ₃	Cl(CH ₂) ₃ CO ₂ C ₂ H ₅	-	-	8/800[d]	[l]	-	-
2t	1	BrCH(CO ₂ C ₂ H ₅) ₂	Cs ₂ CO ₃ [m]	DMF	3/200	72	4, 70	25

[a] Volumen de solvente empelado: reacciones promovidas por microondas: 3 mL, por calentamiento convencional: 5 mL. [b] Resultados similares se obtuvieron con Cs₂CO₃. [c] Los rendimientos fueron similares cuando se usó NMP como solvente. [d] Las reacciones se llevaron a cabo alternando 1 min de irradiación con 1 min de enfriamiento hasta alcanzar el tiempo final de reacción. [e] Se obtiene mezcla compleja de productos. [f] Se obtuvo además un 20-30% del epoxioxindol **4l**. [g] Se utilizó una relación molar isatina:RX (1:4) debido a la volatilidad del RX. [h] Se obtuvo además 1,2-di(isatinil)etano (**2r-bis**, 16%). [i] Se obtuvo además 1,2-di(isatinil)etano (**2r-bis**, 20%). [j] Se utilizó una relación molar isatina:RX (3:1). [k] Se obtuvo además 1,2-di(isatinil)etano (**2r-bis**, 60%). [l] Por TLC se detectaron trazas de **2s**, productos de descomposición e isatina sin reaccionar. [m] Cuando se empleó K₂CO₃ como base, el rendimiento fue del 55%.

Cuando empleamos bromomalonato de dietilo como agente alquilante y K_2CO_3 , no logramos buenos rendimientos de **2t** (55%), debido a que el producto se dealcoxicarbonila en el medio de reacción originando isatinacetato de etilo (**2b**). Recuperamos además 15% de isatina sin reaccionar. Cuando utilizamos potencias más altas o prolongamos el tiempo de reacción, la descomposición fue aún mayor. En este caso el reemplazo de K_2CO_3 por Cs_2CO_3 nos permitió obtener **2t** con mejores rendimientos (72%), siendo además especialmente notorio el aumento del rendimiento en relación con el calentamiento convencional (25%).

La reacción con bromuro de fenacilo utilizando K_2CO_3 o Cs_2CO_3 condujo al producto de *N*-alquilación **2l** con rendimientos superiores (53%) a los alcanzados con calentamiento convencional (22%). Los mejores rendimientos en reacciones promovidas por microondas de *N*-fenacilisatina (**2l**, 62%) se obtuvieron empleando isatina sódica preformada, siendo comparables a los logrados por calentamiento convencional (66%) empleando 15 mL de solvente (Tabla 6).

En general podemos concluir que en los experimentos llevados a cabo empleando radiación microondas, se observa una drástica reducción de los tiempos de reacción junto con un aumento en el rendimiento del producto de *N*-alquilación. La disminución del 40% del volumen de solvente (5 mL a 3 mL) facilita el aislamiento, fundamentalmente cuando los productos obtenidos no precipitan con el agregado de hielo-agua al medio de reacción.

Si bien el empleo de radiación microondas nos permitió obtener rendimientos aceptables de **2l**, las etapas de aislamiento y purificación aún resultaron dificultosas en algunos casos debido a la resinificación de la mezcla de reacción. Decidimos entonces optimizar la *N*-alquilación con haluro de fenacilo y otros haluros de alquilo que poseen metilenos especialmente reactivos en un reactor microondas (Microwave Digestion System WX-4000 (EU Chemical Instruments) que nos facilitó el grupo del Dr. Cerecetto, en la Universidad de la República, Montevideo, República Oriental del Uruguay. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 13.

Mediante la utilización del reactor microondas alcanzamos temperaturas controladas y constantes en tiempos cortos, favoreciendo la obtención de los productos **2a,k,l**. En estos casos las reacciones se completaron rápidamente y en general, tanto el aislamiento como la purificación de los productos de reacción resultaron más sencillos. El empleo del anión preformado de isatina (Na^+1^-) es fundamental cuando la reacción de alquilación se lleva a cabo en presencia de cloruro de fenacilo para la obtención de **2l**. Los rendimientos logrados (88%) son mejores que cualquiera de los obtenidos con otras técnicas ensayadas y descritas previamente.

TABLA 13. REACCIONES DE ALQUILACIÓN DE ISATINA EMPLEANDO REACTOR MICROONDAS

Isatina (1 mmol)	RI [a] (1.1 mmol/0.1 mmol)	Base (1.3 mmol)	Solv. (5 mL)	Condiciones	2 (%)	4 (%)
1	ICH ₂ CO ₂ CH ₃	K ₂ CO ₃	DMF	15 min, 80°C, 200 MW	2a (90)	-
1	ICH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	K ₂ CO ₃	DMF	15 min, 80°C, 200 MW	2k (93)	-
Na ⁺ 1 ⁻	ICH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	-	DMF	15 min, 80°C, 200 MW	2k (96)	-
1	ICH ₂ COC ₆ H ₅	K ₂ CO ₃	DMF	15 min, 80°C, 200 MW	2l (56)	4l (30)
Na ⁺ 1 ⁻	ICH ₂ COC ₆ H ₅	-	DMF	15 min, 80°C, 200 MW	2l (88)	4l (trazas)

[a] Se generaron *in situ* a partir de los correspondientes cloruros o bromuros (1.1 mmol del RX y 0.1 mmol de NaI).

B.- PROPIEDADES ESPECTROSCÓPICAS DE LAS FAMILIAS DE COMPUESTOS OBTENIDOS POR REACCIÓN DE ISATINA CON AGENTES ALQUILANTES

Características espectroscópicas generales de ^1H y ^{13}C -RMN de compuestos con núcleo isatínico

Los datos espectroscópicos ^1H y ^{13}C -RMN de todos los compuestos obtenidos se presentan en la *Parte Experimental* al final de este capítulo. Con el fin de facilitar la lectura se identificaron hidrógenos y carbonos utilizando la numeración empleada en la nomenclatura del anillo isatínico.

En el ^1H -RMN ($\text{DMSO-}d_6$) de la isatina se observan las señales del anillo aromático con la multiplicidad esperada a 7.64 (t), 7.58 (d), 7.17 (t) y 6.93 (d) ppm, correspondientes a los protones H-6, H-4, H-5 y H-7 respectivamente [14a-c].

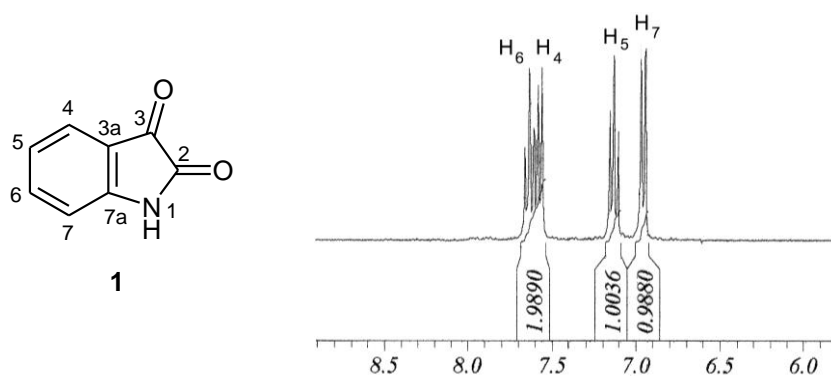
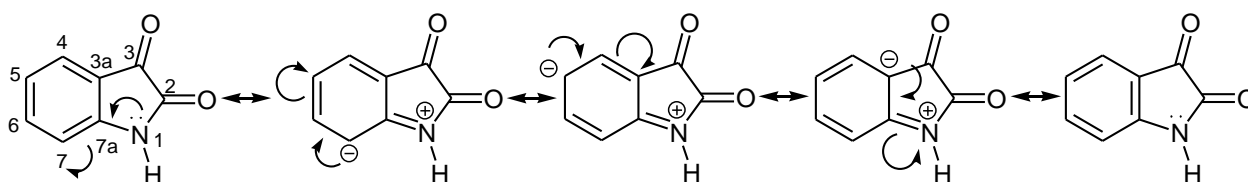
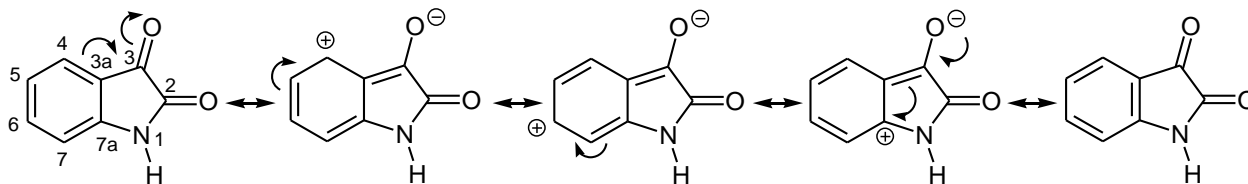


FIGURA 3. ZONA AROMÁTICA DEL ESPECTRO DE ^1H -RMN ($\text{DMSO-}d_6$) DE LA ISATINA (1)

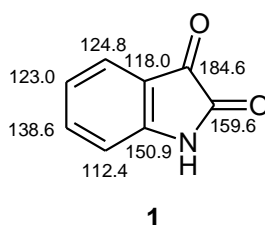
La asignación puede realizarse fácilmente teniendo en cuenta que el átomo de nitrógeno en la isatina tiene un comportamiento más anilínico que amídico, promoviendo la deslocalización de carga negativa en las posiciones 5 y 7, protegiendo dichos hidrógenos.



En cambio, la presencia del carbonilo cetónico promueve la deslocalización de carga positiva sobre las posiciones *orto* y *para* con respecto a dicho grupo, justificando la desprotección que se observa para los protones 4 y 6.



La asignación del espectro de ^{13}C -RMN de la isatina ha sido objeto de controversia en la literatura [14b-c] hasta la adquisición de espectros de RMN de correlación C-H.



Los mismos factores electrónicos que mencionamos anteriormente justifican que se observe una marcada protección de los C-3a (118.0 ppm) y C-7 (112.4 ppm) y desprotección de los C-6 (138.6 ppm) y C-7a (150.9 ppm). El C-7a se identifica fácilmente teniendo en cuenta la desprotección que experimenta un C-*ipso* anilínico que además presenta un carbonilo en posición β . Los desplazamientos químicos de los carbonos carbonílicos son coherentes con el tipo de función: CO cetónico (184.6 ppm) y CO lactámico (159.6 ppm).

El análisis de los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN de las isatinas *N*-sustituidas **2** resultó sencillo. Como era de esperar, las señales de los protones del anillo bencénico pueden distinguirse fácilmente de acuerdo a su multiplicidad y a los efectos electrónicos mencionados anteriormente: H-4 (d, 7.68-7.56 ppm), H-5 (t, 7.18-7.10 ppm), H-6 (t, 7.67-7.51 ppm) y H-7 (d, 7.08-6.70 ppm). Las constantes de acoplamiento (7.3-7.8 Hz) se encuentran dentro de los rangos de valores que se reportan en la bibliografía y sólo en algunos casos se pudieron determinar constantes de acoplamiento a cuatro enlaces (\sim 0.8-1,5 Hz).

En los espectros realizados en distintos solventes (DCCl_3 o $\text{DMSO-}d_6$) se observan pequeñas variaciones de desplazamiento químico ($\Delta\delta = 0.02$ -0.33 ppm) para los protones aromáticos del núcleo isatínico, pudiendo aparecer invertidas las señales correspondientes a los H-4 y H-6. Vemos en la Tabla 14 que para los compuestos **2i,j**, por ejemplo, el patrón de

los hidrógenos aromáticos en DMSO- d_6 (H-6 – H-4 – H-5 – H-7) es similar al de los hidrógenos de la isatina en DMSO, en cambio, en $DCCl_3$ el H-6 aparece más protegido que el H-4 (Figura 4).

TABLA 14. VARIACIÓN DE LOS DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE LOS PROTONES AROMÁTICOS DEL ANILLO ISATÍNICO CON EL CAMBIO DE SOLVENTE

Compuesto	Solvente	H-4	H-5	H-6	H-7
Isatina	DMSO- d_6	7.58	7.17	7.64	6.93
2i	$DCCl_3$	7.62	7.13	7.58	6.88
	DMSO- d_6	7.60	7.16	7.67	7.05
2j	$DCCl_3$	7.61	7.13	7.58	6.77
	DMSO- d_6	7.62	7.12	7.65	7.08

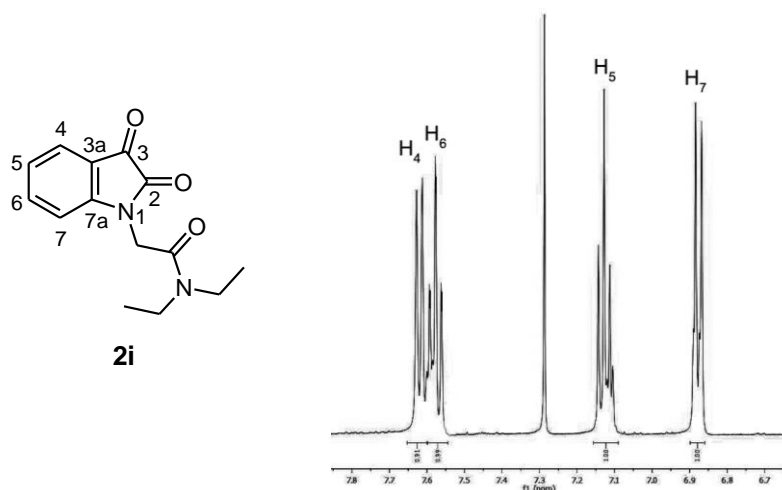
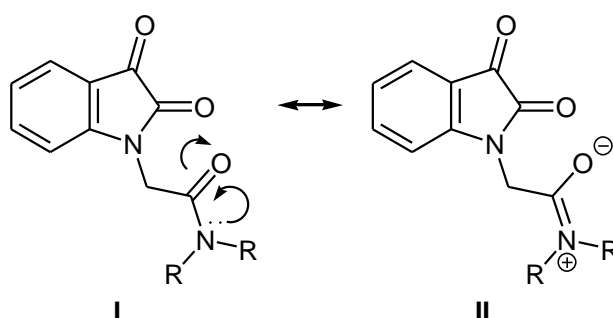


FIGURA 4. ZONA AROMÁTICA DEL ESPECTRO DE 1H -RMN ($DCCl_3$) DE LA *N,N*-DIETILISATINACETAMIDA (2i)

Las señales en los espectros de ^{13}C -RMN también se encuentran dentro de los valores esperados. La señal del C-2 aparece entre 156.9-158.9 ppm y la correspondiente al C-3 aparece entre 182.9-190.0 ppm, en concordancia con el carácter de carbonilo amídico y cetónico respectivamente. Los carbonos cuaternarios C-3a (~117.0 ppm) y C-7a (~151.0 ppm) aparecen claramente diferenciados debido al distinto entorno químico que poseen, y se observan cuatro señales intensas entre ~110.0 y 139.0 ppm que corresponden a los C-4, C-5, C-6 y C-7, siendo el C-7 el más protegido y el C-6 el más desprotegido.

En los espectros desacoplados de ^{13}C -RMN no se observa prácticamente variación de los desplazamientos químicos con el cambio de solvente ($DCCl_3$ o DMSO- d_6), lo que estaría indicando ausencia de interacciones soluto-solvente de importancia.

A modo de ejemplo, en las Figuras 5-8 presentamos los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN obtenidos para los compuestos **2i** y **2j**. Particularmente, en el ^1H -RMN ($\text{DMSO-}d_6$) de la *N,N*-dietilisatinacetamida (**2i**) (Figura 5) se observa que las señales atribuidas a los sustituyentes del nitrógeno amídico aparecen duplicadas, evidenciando la deslocalización electrónica típica de las amidas que otorga sustancial carácter de doble enlace a la unión C-N [14d]. Es conocido que el carácter de doble enlace resulta del aporte de la estructura resonante **II** a la estabilización del estado fundamental de las amidas [14e,f]. Esto determina la no equivalencia entre estos restos sobre el nitrógeno cuando son iguales, o la posible existencia de diastereoisómeros rotacionales cuando los sustituyentes son distintos.



Así, en el espectro de la *N,N*-dietilisatinacetamida (**2i**) ($\text{DMSO-}d_6$), se observan dos tripletes a 1.03 y 1.23 ppm correspondientes a los protones metílicos y dos cuatripletos en 3.29 y 3.44 ppm debido a los hidrógenos metilénicos. Dichas señales no aparecen tan bien resueltas en el espectro realizado en DCCl_3 .

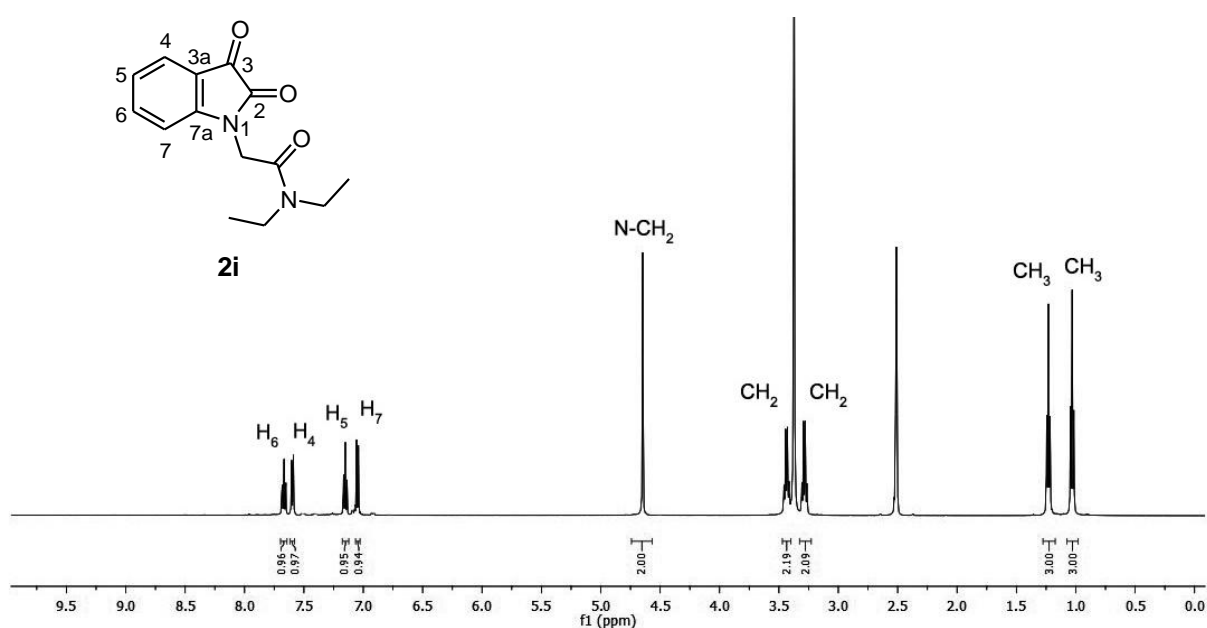


FIGURA 5. ESPECTRO DE ^1H -RMN ($\text{DMSO-}d_6$) DE LA *N,N*-DIETILISATINACETAMIDA (**2i**)

La no equivalencia de los restos etilo también se manifiesta en el espectro de ^{13}C -RMN desacoplado en donde se observan dos señales a 41.6 y 40.9 ppm originadas por los metilenos, y otras dos señales a 14.4 y 12.9 ppm atribuidas a los metilos (Figura 6).

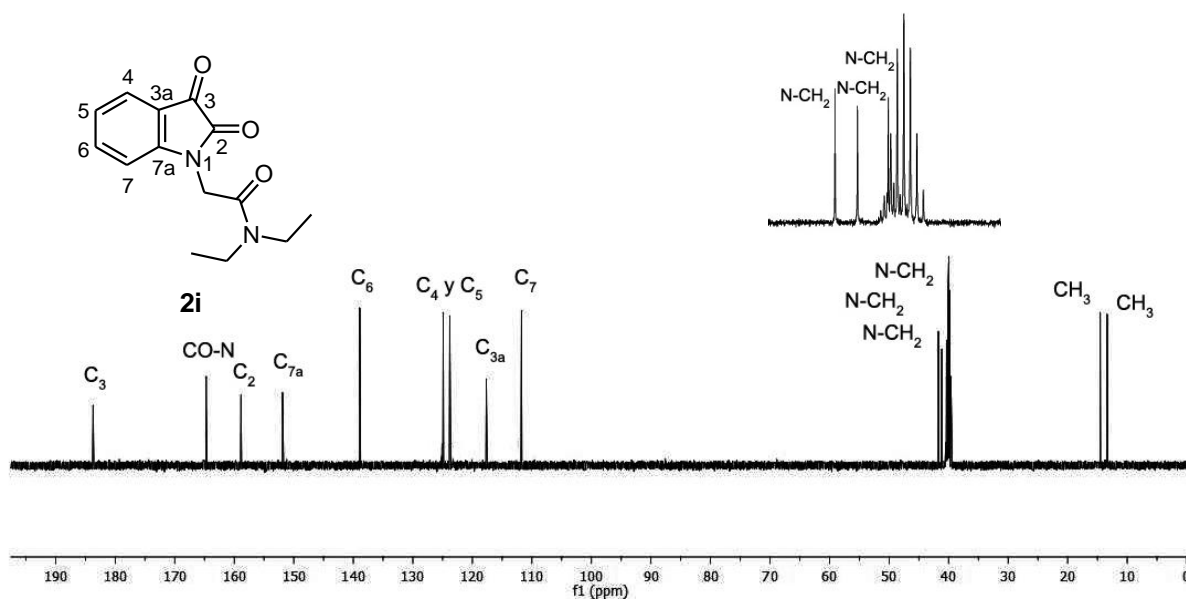


FIGURA 6. ESPECTRO DE ^{13}C -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) DE LA *N,N*-DIETILISATINACETAMIDA (**2i**)

Tanto en el caso de la *N*-fenil-*N*-metilisatinacetamida (**2j**) como en el caso de las amidas monosustituidas **2e-h**, en los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN aparece un solo set de señales, evidenciando la presencia de un solo isómero rotacional, probablemente el rotámero que tiene el fenilo en *trans* al oxígeno carbonílico (Figuras 7 y 8).

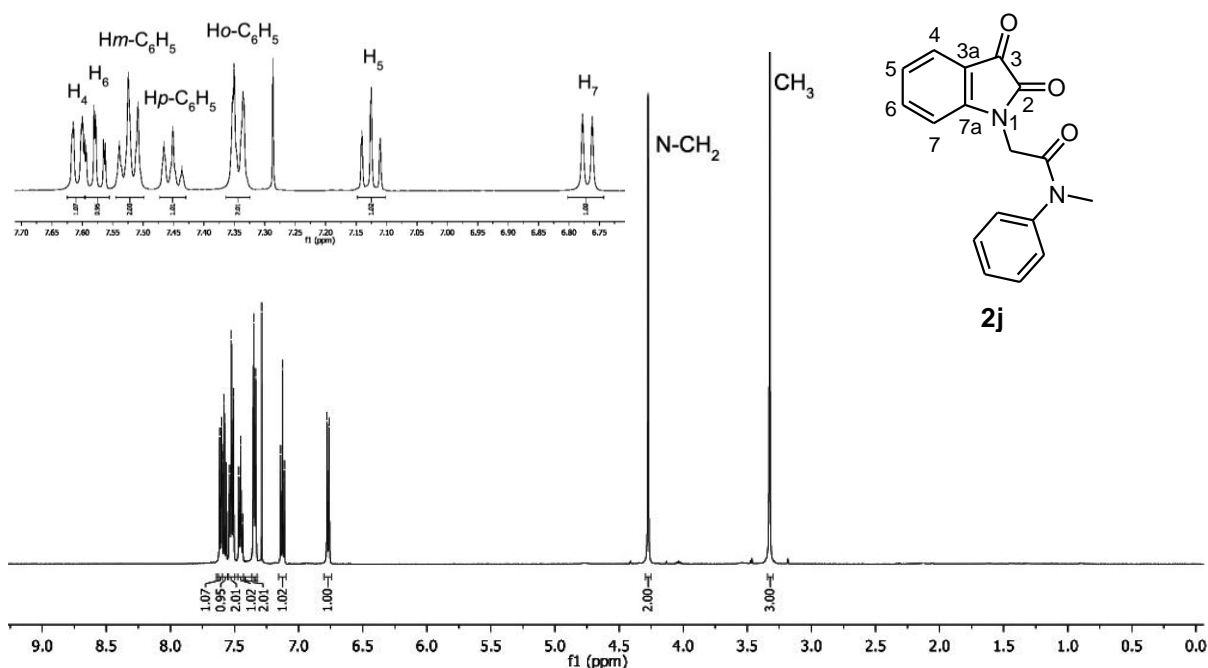


FIGURA 7. ESPECTRO DE ^1H -RMN (DCCl_3) DE LA *N*-FENIL-*N*-METILISATINACETAMIDA (**2j**)

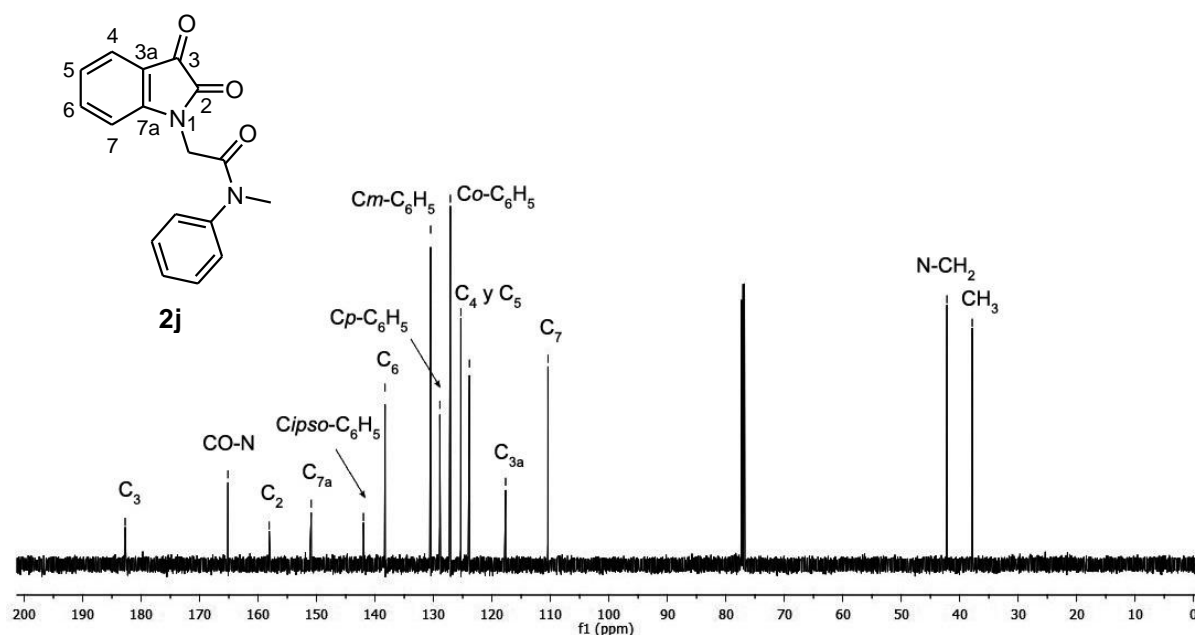


FIGURA 8. ESPECTRO DE ^{13}C -RMN (DCCl_3) DE LA *N*-FENIL-*N*-METILISATINACETAMIDA (**2j**)

A continuación incluimos algunos espectros de compuestos que resultaron ser intermediarios o productos finales de síntesis en las reacciones de *N*-alquilación, o bien, que mostraron alguna característica espectroscópica particular.

Como podemos observar en la Figura 9, el espectro ^1H -RMN de la fenacilisatina (**2i**) es muy sencillo y no muestra particularidades significativas. En cambio, en el espectro de protones del correspondiente aldol *N*-sustituido **7** (Figura 10) se observan en la zona alifática cuatro dobletes característicos correspondientes a los dos pares de protones metilénicos diastereotópicos de la molécula, como consecuencia de la presencia de un centro de asimetría en C-3. Así, los dobletes en 5.26 y 5.00 ppm ($J = 17.7$ Hz) son originados por los protones del N-CH_2 mientras que los dobletes a 3.22 y 3.00 ppm ($J = 16.9$ Hz) se deben a los protones metilénicos $\text{CH}_2\text{-CO}$ vecinos al C-OH. Además, la ausencia del carbonilo atractor de electrones en posición 3 justifica la protección que se observa para los protones aromáticos H-4 (de 7.66 ppm a 7.41 ppm) y H-6 (de 7.54 ppm a 7.25 ppm).

El espectro de carbono del aldol de la *N*-fenacilisatina (**7**) no presenta particularidades significativas.

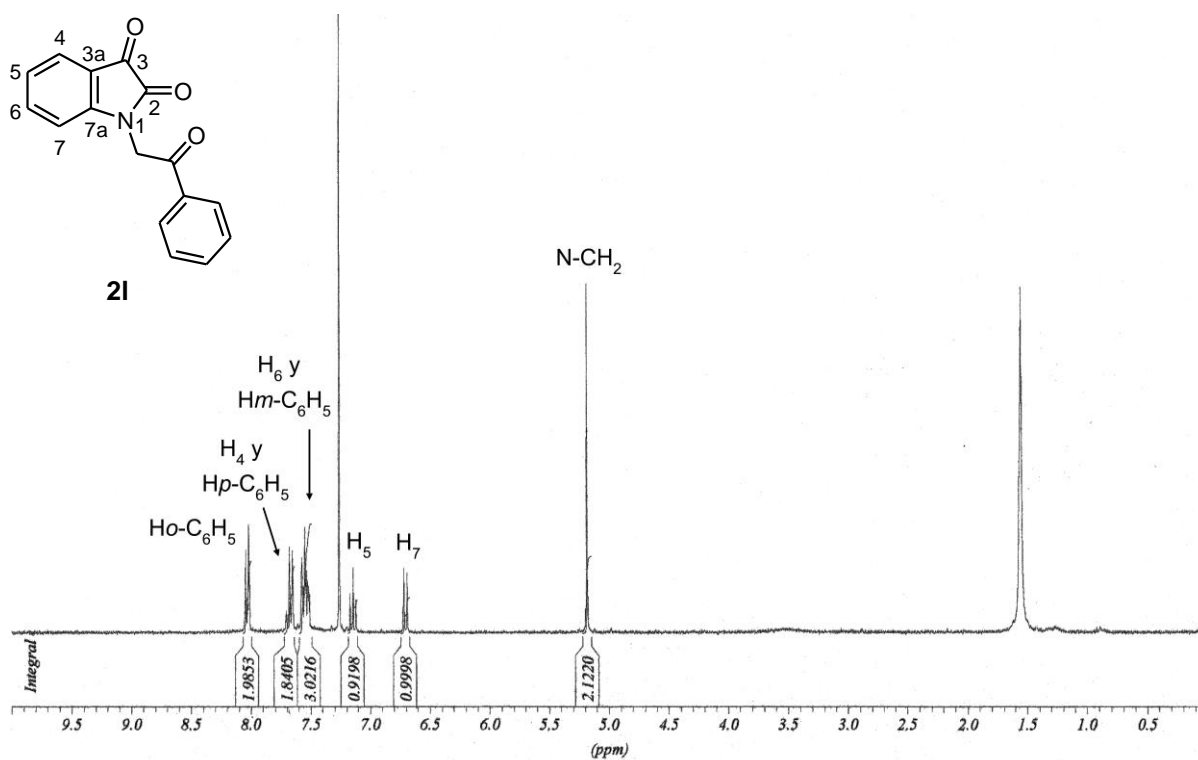


FIGURA 9. ESPECTRO DE ^1H -RMN (DCCl_3) DE LA *N*-FENACILISATINA (**2I**)

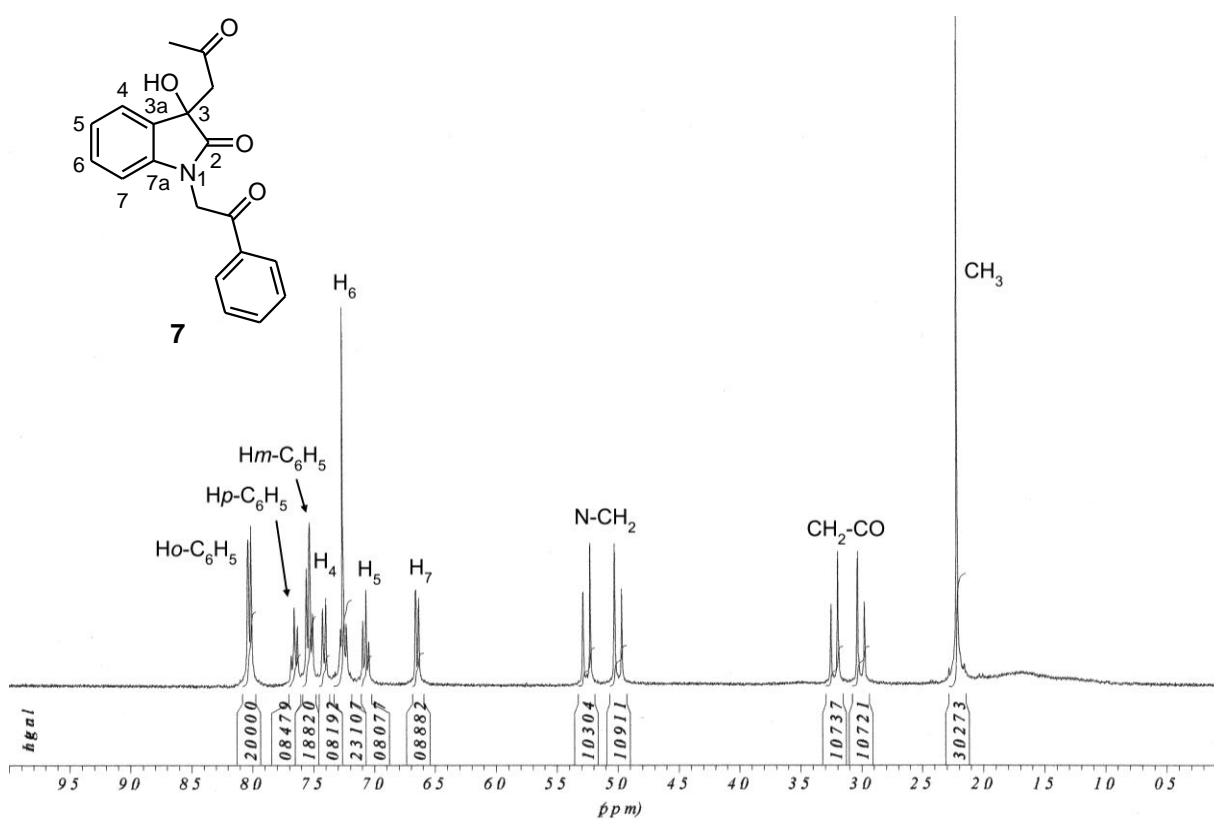


FIGURA 10. ESPECTRO DE ^1H -RMN (DCCl_3) DEL 1-BENZOILMETIL-2,3-DIHIDRO-3-HIDROXI-2-OXO-3-(2-OXOPROPIL)-1H-INDOL (**7**)

En los espectros ^1H -RMN de los espiroepoxioxindoles **4**, la señal atribuida al protón del anillo oxiránico aparece aproximadamente a 5.00 ppm. Los protones aromáticos H-4, H-5, H-6 e H-7 también aparecen relativamente protegidos (6.38-7.29 ppm) como consecuencia de la desaparición del carbonilo cetónico del núcleo isatínico. Un efecto similar se observa en los espectros de ^{13}C -RMN, donde los carbonos C-6 y C-7a aparecen a desplazamientos químicos notablemente diferentes a los que presentan las *N*-alquilisatinas isómeras **2**, C-6 (de ~138.5 ppm a ~131.0 ppm) y C-7a (de ~150.8 ppm a ~142.4 ppm). Se reconocen fácilmente en la zona de los carbonos sp^3 , entre 61-64 ppm, las señales originadas por los dos carbonos del anillo oxiránico. Por el contrario, el C-2 experimenta una desprotección importante (de ~158.4 ppm a ~172.0). En las Tablas 15 y 16 se muestran los valores de desplazamiento químico de protones y carbonos de los epoxioxindoles **4k,l**, **11a,k,l** sintetizados. La confirmación de las estructuras se realizó por espectroscopía de RMN bidimensional y EMAR-ESI. En las Figuras 11 y 12 se muestran a modo de ejemplo, los espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN respectivamente, correspondientes al compuesto **4k**.

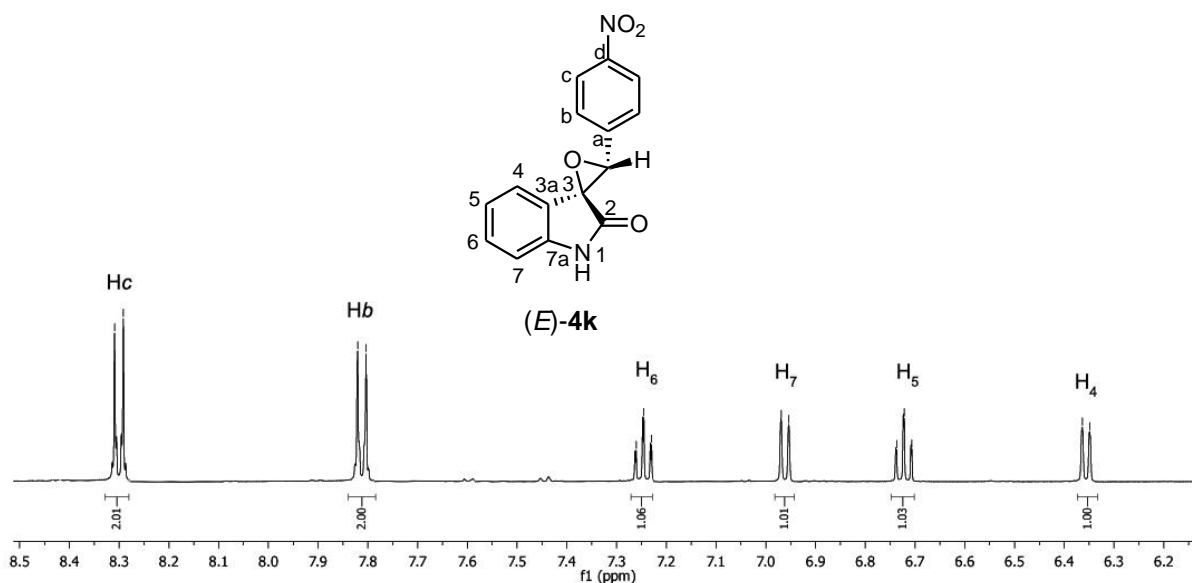


FIGURA 11. ZONA AROMÁTICA DEL ESPECTRO DE ^1H -RMN (DMSO- d_6) DEL (*E*)-3'-(4-NITROFENIL)ESPIRO[2-OXOINDOLIL-3,2'-OXIRANO] (**4k**)

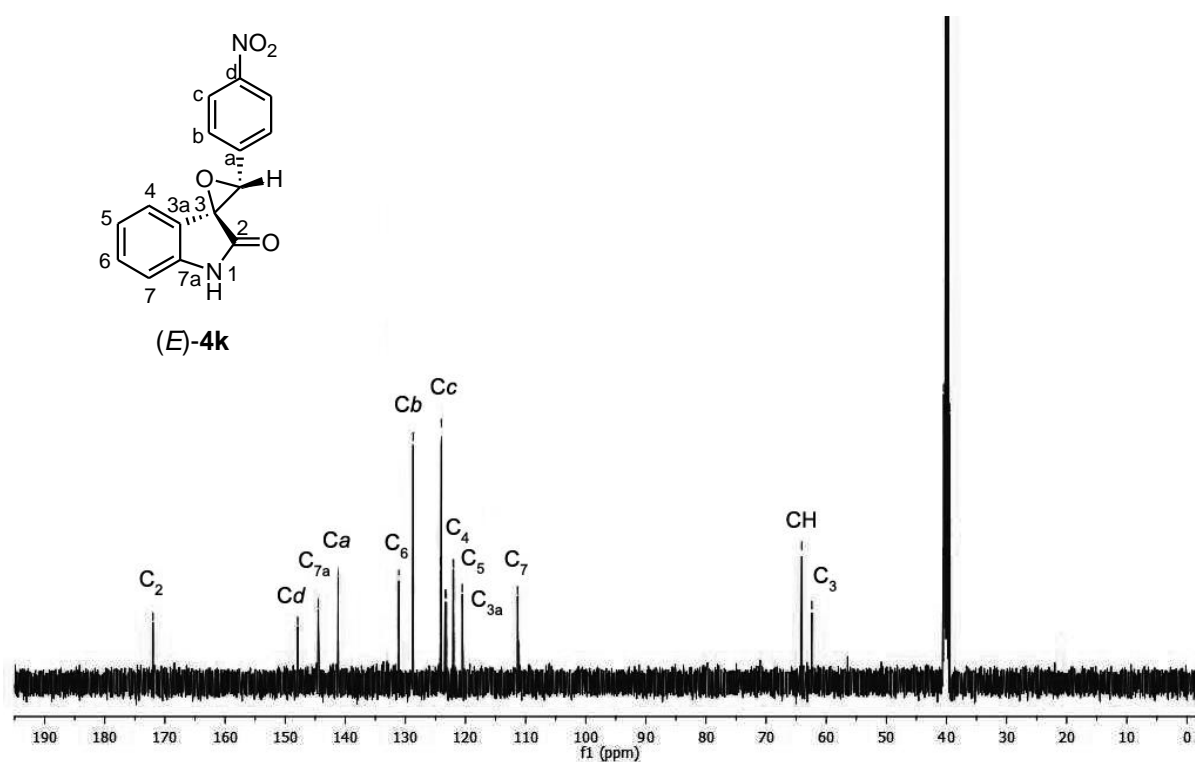


FIGURA 12. ESPECTRO DE ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) DEL (*E*)-3'-(4-NITROFENIL)ESPIRO[2-OXOINDOLIL-3,2'-OXIRANO] (**4k**)

TABLA 15. DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS (ppm) DE LOS PROTONES AROMÁTICOS DEL ANILLO ISATÍNICO Y EL PROTÓN DEL ANILLO OXIRÁNICO EN LOS EPOXIOXINDOLES **4k,i, 11a,k,l**

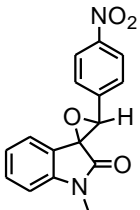
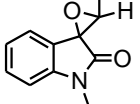
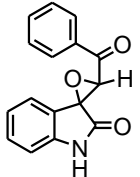
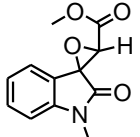
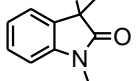
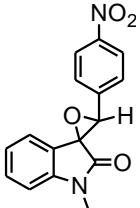
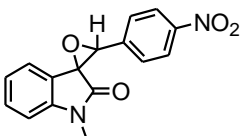
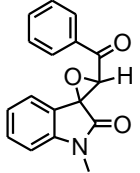
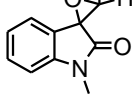
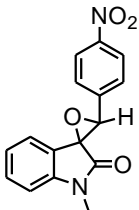
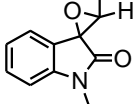
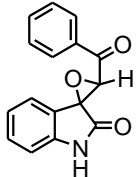
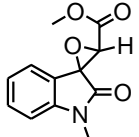
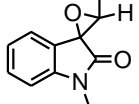
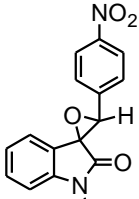
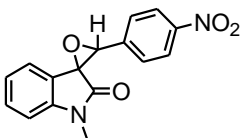
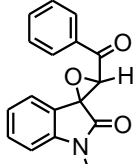
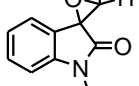
Compuesto	Solvente	H-4	H-5	H-6	H-7	CH
	DCCl ₃	6.38	6.78	7.25	6.92	4.85
	DMSO- <i>d</i> ₆	6.35	6.72	7.25	6.96	4.86
(E)-4k						
	DCCl ₃	7.12	6.95	7.29	6.93	5.00
(E)-4l						
	DCCl ₃	7.47	7.16	7.44	6.95	4.29
	DMSO- <i>d</i> ₆	7.18	7.08	7.46	7.16	4.26
(E)-11a						
	DCCl ₃	6.39	6.80	7.32	6.91	4.87
(E)-11k						
	DCCl ₃	7.26	7.16	7.44	6.93	4.74
(Z)-11k						
	DCCl ₃	7.13	6.92	7.35	6.90	5.00
	DMSO- <i>d</i> ₆	6.88	6.96	7.39	7.14	5.22
(E)-11l						

TABLA 16. DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS (ppm) DE LOS CARBONOS DEL ANILLO ISATÍNICO Y EL CARBONO DEL ANILLO OXIRÁNICO EN LOS EPOXIOXINDOLES **4k,l, 11a,k,l**

Compuesto	Solvente	C-2	C-3	C-3a	C-4	C-5	C-6	C-7	C-7a	CH
	DCCl ₃	171.7	61.9	120.1	123.1	121.7	130.7	110.9	144.0	63.7
	DMSO- <i>d</i> ₆	172.0	62.4	120.5	123.4	122.1	131.1	111.3	144.5	64.1
(E)-4k										
	DCCl ₃	172.4	61.1	119.4	124.7	123.3	131.1	111.1	142.4	63.8
(E)-4l										
	DCCl ₃	167.4	66.6	119.3	124.7	123.2	131.2	109.0	148.4	59.7
	DMSO- <i>d</i> ₆	169.4	59.9	119.2	123.8	123.3	131.8	110.4	146.1	59.8
(E)-11a										
	DCCl ₃	170.8	61.8	119.9	123.2	122.7	130.8	109.0	145.4	64.0
(E)-11k										
	DCCl ₃	169.3	62.0	122.6	121.8	122.8	130.8	108.9	144.7	65.9
(Z)-11k										
	DCCl ₃	170.2	60.9	119.3	124.4	123.3	131.1	109.0	145.4	63.7
	DMSO- <i>d</i> ₆	169.7	60.6	119.4	123.3	123.1	131.6	110.3	146.0	64.1
(E)-11l										

Como mencionáramos anteriormente, la generación de un anillo oxiránico en la posición 3 del núcleo isatínico puede dar lugar a la formación de diastereoisómeros *Z/E*, tanto en los epoxioxindoles **4** como en los **11**. Si bien se dedicaron varios trabajos [13l-o] al estudio de los aspectos estereoquímicos característicos de diferentes espiroepoxioxindoles, la controversia se resolvió recién en el año 2007 cuando Schulz y col. [13l] concluyeron, a partir de datos de cristalografía de rayos X que, en general, el espiroepoxioxindol *E* es el diastereómero más estable y el que se obtiene en mayor proporción. En concordancia con las conclusiones de Schulz, en casi todos los casos obtuvimos un solo diastereómero, caracterizado espectroscópicamente como el diastereómero *E*.

Tomando como ejemplo el espectro NOESY (Figura 13) correspondiente al epoxioxindol **11a**, producto aislado de la reacción de la *N*-metilisatina (**2n**) con cloroacetato de metilo, se puede observar la correlación de los protones del *N*-CH₃ con el H-7 y del OCH₃ tanto con el CH del anillo oxiránico, como con el H-4, lo que permite asignarle la configuración (*E*). También se muestra a continuación el espectro de ¹³C-RMN obtenido para este compuesto (Figura 14).

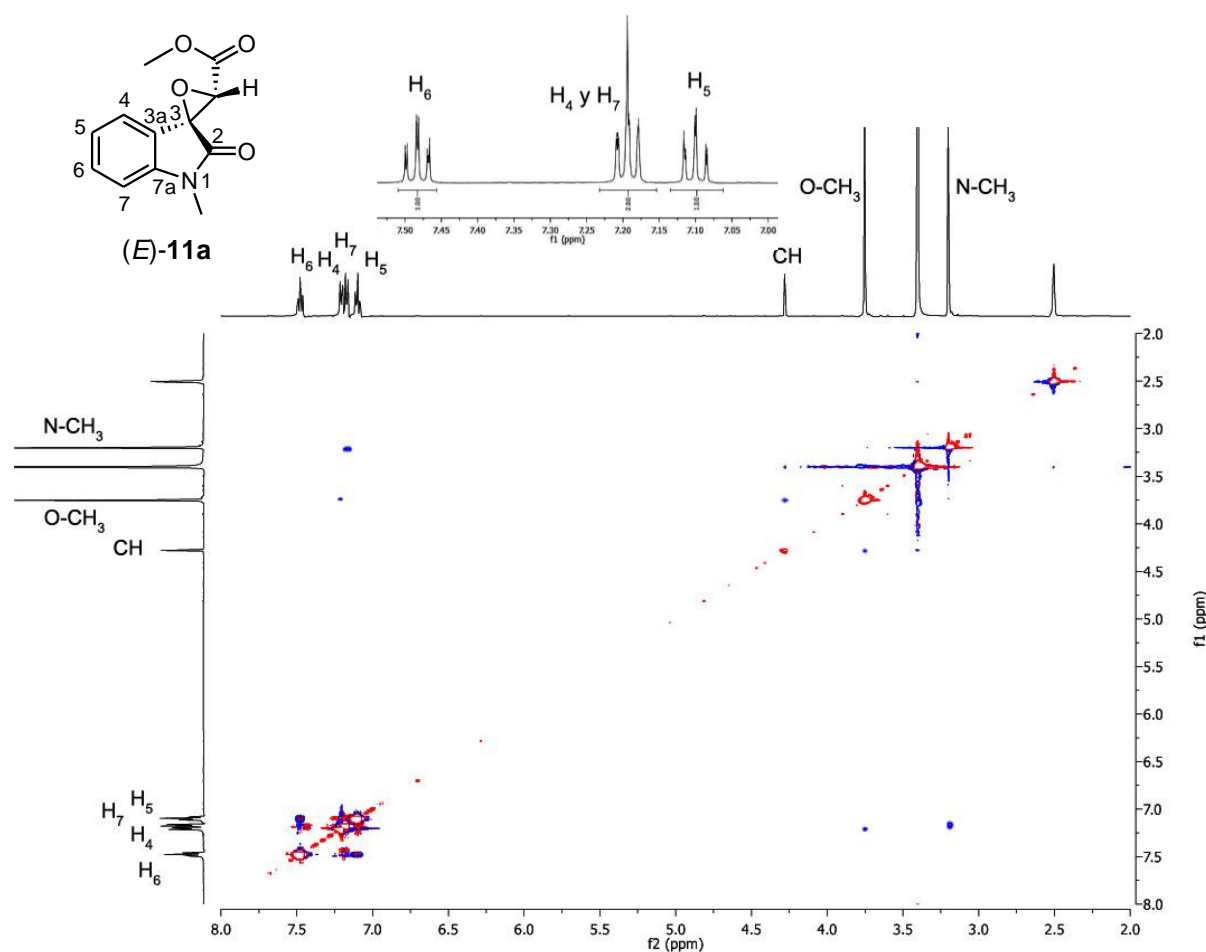


FIGURA 13. ESPECTRO DE CORRELACIÓN BIDIMENSIONAL NOESY (DMSO-*d*₆) DEL (*E*)-3'-(METOXCARBONIL)ESPIRO[1-METIL-2-OXOINDOLIL-3,2'-OXIRANO] (**11a**)

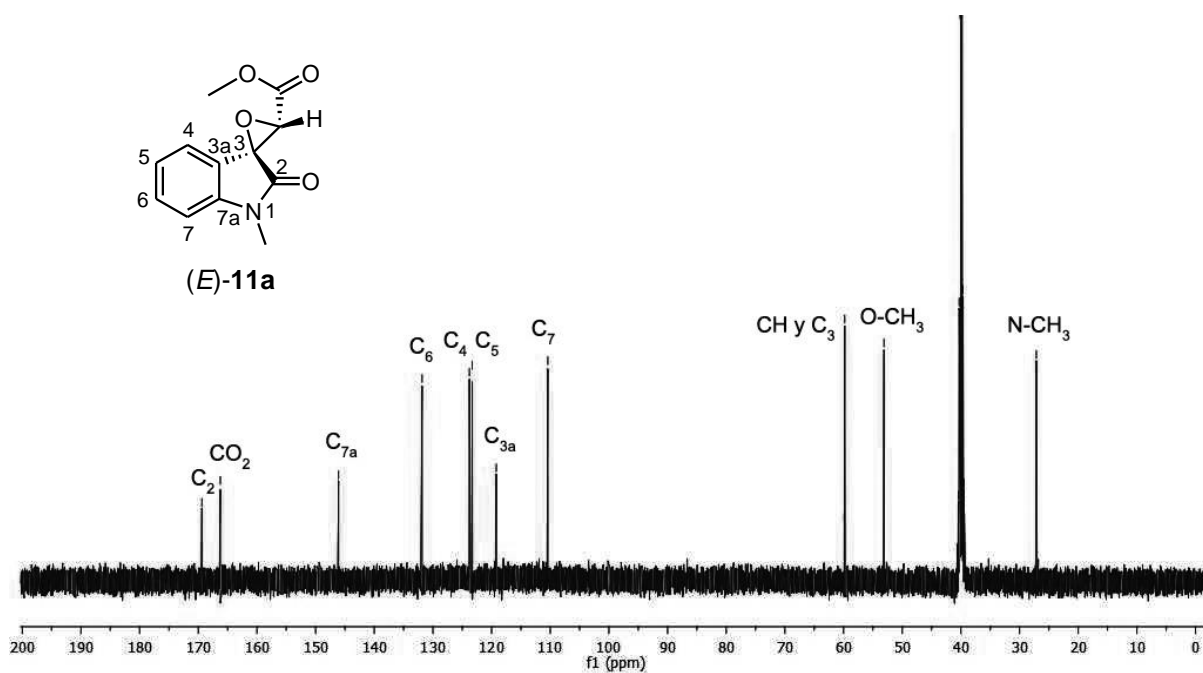


FIGURA 14. ESPECTRO DE ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) DEL (*E*)-3'-(METOXICARBONIL)ESPIRO[1-METIL-2-OXOINDOLIL-3,2'-OXIRANO] (**11a**).

De manera similar, le asignamos la configuración *E* al epoxioxindol **11i**. Así, teniendo en cuenta las interacciones recíprocas en el espectro NOESY (Figura 15), se observa que el *N*-CH₃ correlaciona tanto con el H-7 como con el C-H del anillo oxirano, y el H-o del anillo aromático correlaciona con el C-H oxiránico y con el H-4.

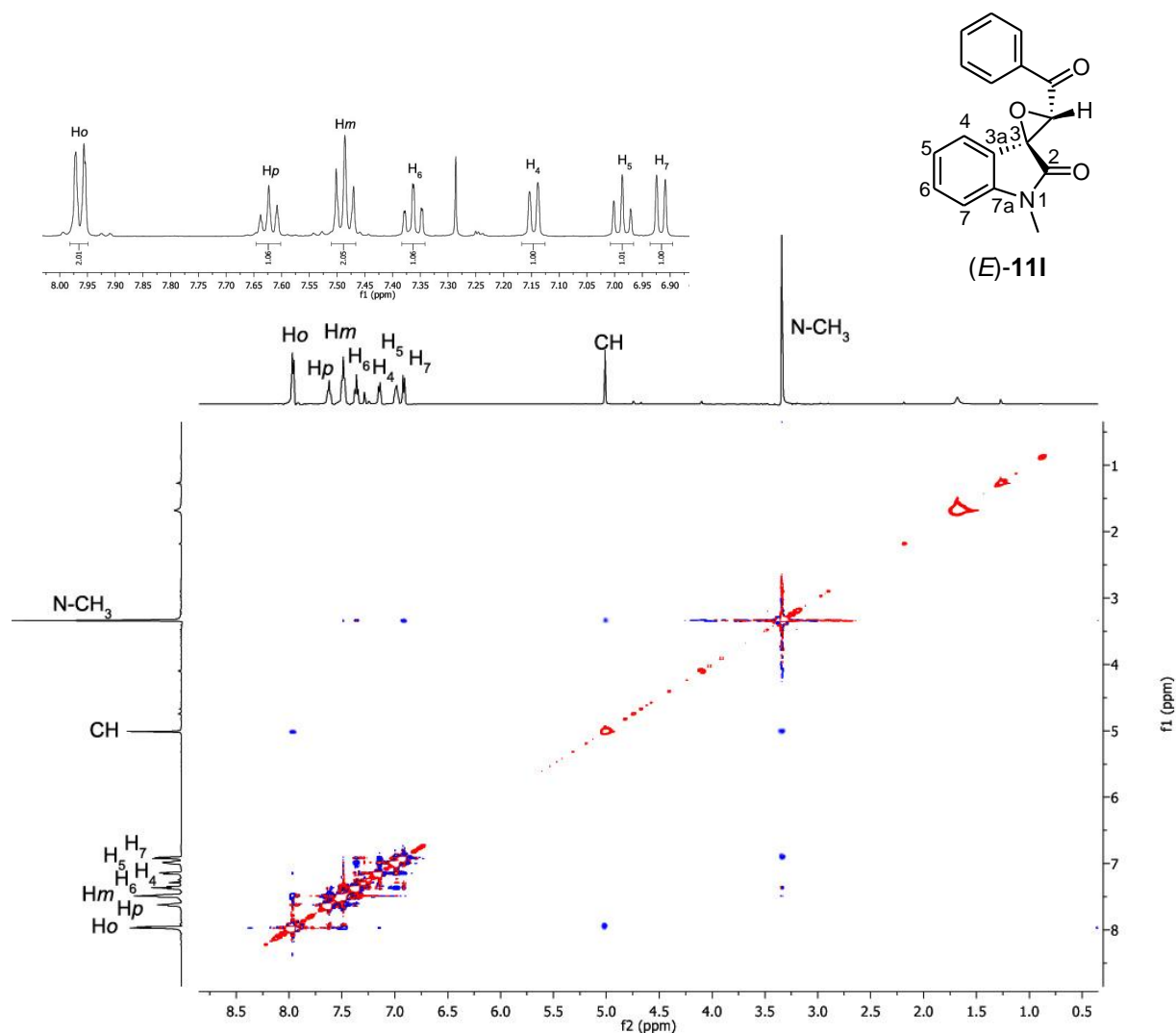


FIGURA 15. ESPECTRO DE CORRELACIÓN BIDIMENSIONAL NOESY (DCCl_3) DEL (*E*)-3'-BENZOILESPIRO[1-METIL-2-OXOINDOLIL-3,2'-OXIRANO] (**11I**)

En cambio, a partir de la reacción de *N*-metilisatina (**2n**) con bromuro de *p*-nitrobenzilo obtuvimos la mezcla de los dos epoxioxindoles **11k** diastereoméricos *Z/E*, que fueron separados por métodos cromatográficos. La principal diferencia observada en el espectro de ^1H -RMN del compuesto de menor *Rf* (Figura 16) es el corrimiento diamagnético del H-4 (de 7.26 a 6.39 ppm en DCCl_3) respecto de la señal del mismo hidrógeno en el espectro del compuesto de mayor *Rf*.

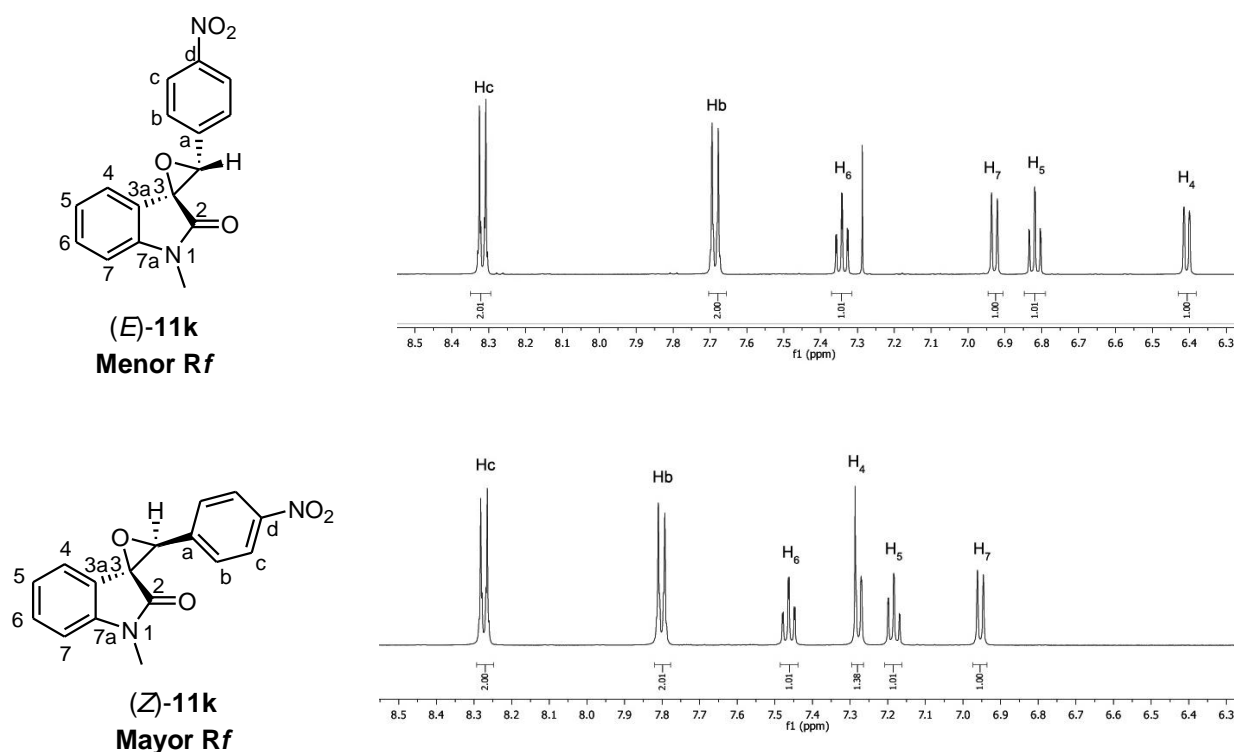


FIGURA 16. COMPARACIÓN DE LA ZONA AROMÁTICA DE LOS ESPECTROS DE ^1H -RMN (DCCl_3) DE LOS DIASTEREISÓMEROS **11k**

En el NOESY del compuesto de menor *Rf*, se observa la correlación del H-4 con el H-b del resto arilo, mientras que en el espectro del compuesto de mayor *Rf*, el H-4 correlaciona con el CH oxiránico, y no se observan correlaciones con los protones del resto *p*-nitrofenilo. Por lo tanto, considerando las correlaciones observadas, asignamos la configuración *E* al epoxioxindol **11k** de menor *Rf* y la configuración *Z* al epoxioxindol **11k** de mayor *Rf*.

En los espectros NOESY de ambos isómeros (Figuras 17 y 18) se observa la interacción recíproca entre los hidrógenos del *N*-CH₃ y el hidrógeno H-7, lo que nos permite asignar inequívocamente los dobletes del H-4 y del H-7.

El notable corrimiento diamagnético del H-4 en el espectro de ^1H -RMN del diastereómero *E* (de 7.26 a 6.39 ppm en DCCl_3) con respecto a la señal del mismo hidrógeno en el diastereómero *Z* podría deberse a un efecto anisotrópico causado por el grupo *p*-nitrofenilo en el estereoisómero *E*. Una protección menos importante también sufre el H-5.

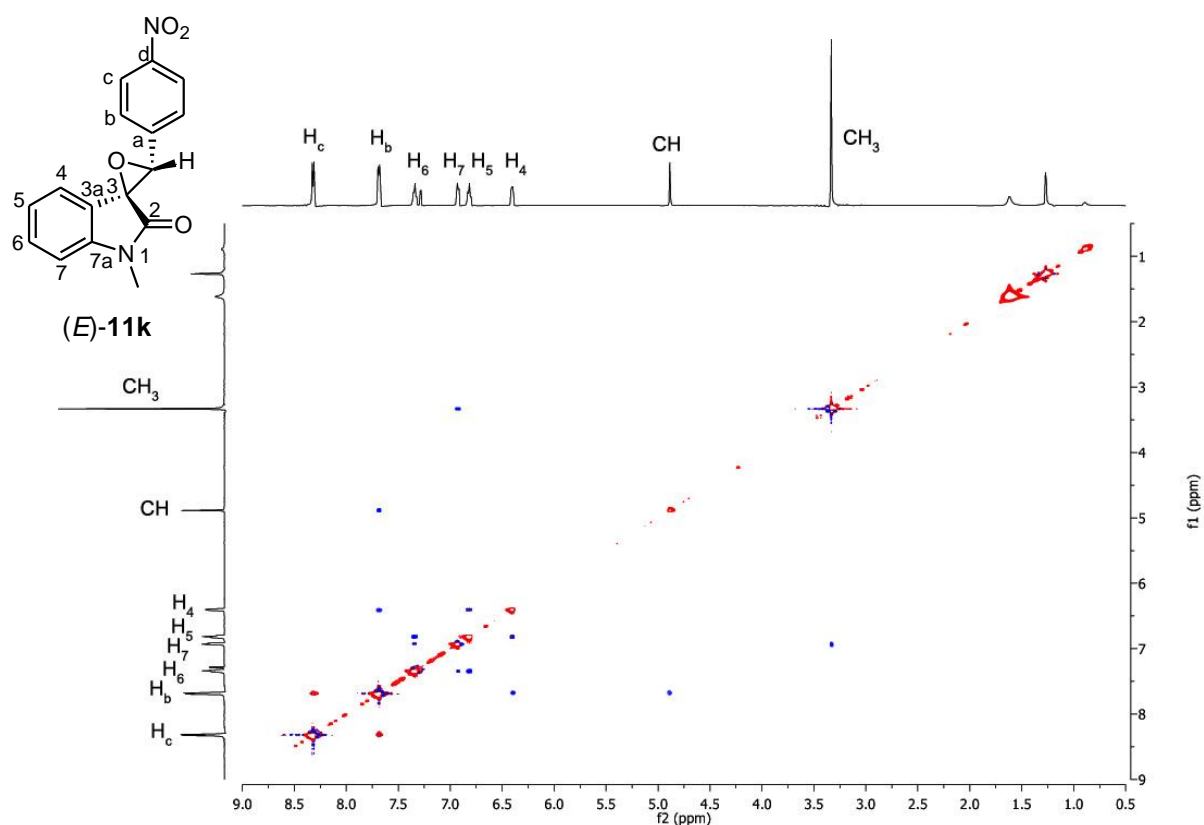


FIGURA 17. ESPECTRO DE CORRELACIÓN BIDIMENSIONAL NOESY (DCCl_3) DEL (*E*)-3'-(4-NITROFENIL)ESPIRO[1-METIL-2-OXOINDOLIL-3,2'-OXIRANO] (**11k**)

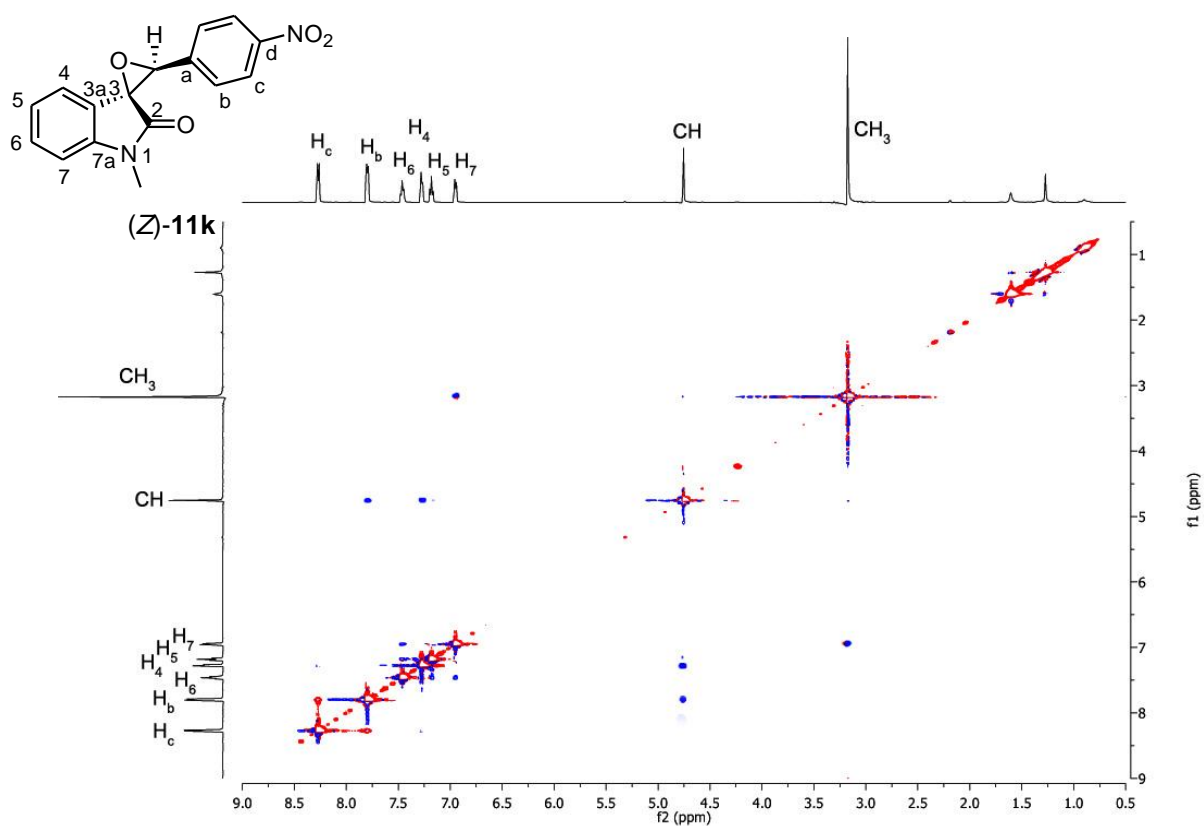


FIGURA 18. ESPECTRO DE CORRELACIÓN BIDIMENSIONAL NOESY (DCCl_3) DEL (*Z*)-3'-(4-NITROFENIL)ESPIRO[1-METIL-2-OXOINDOLIL-3,2'-OXIRANO] (**11k**)

En las figuras 19-20 se muestran los espectros de carbono de los diastereómeros **11k**.

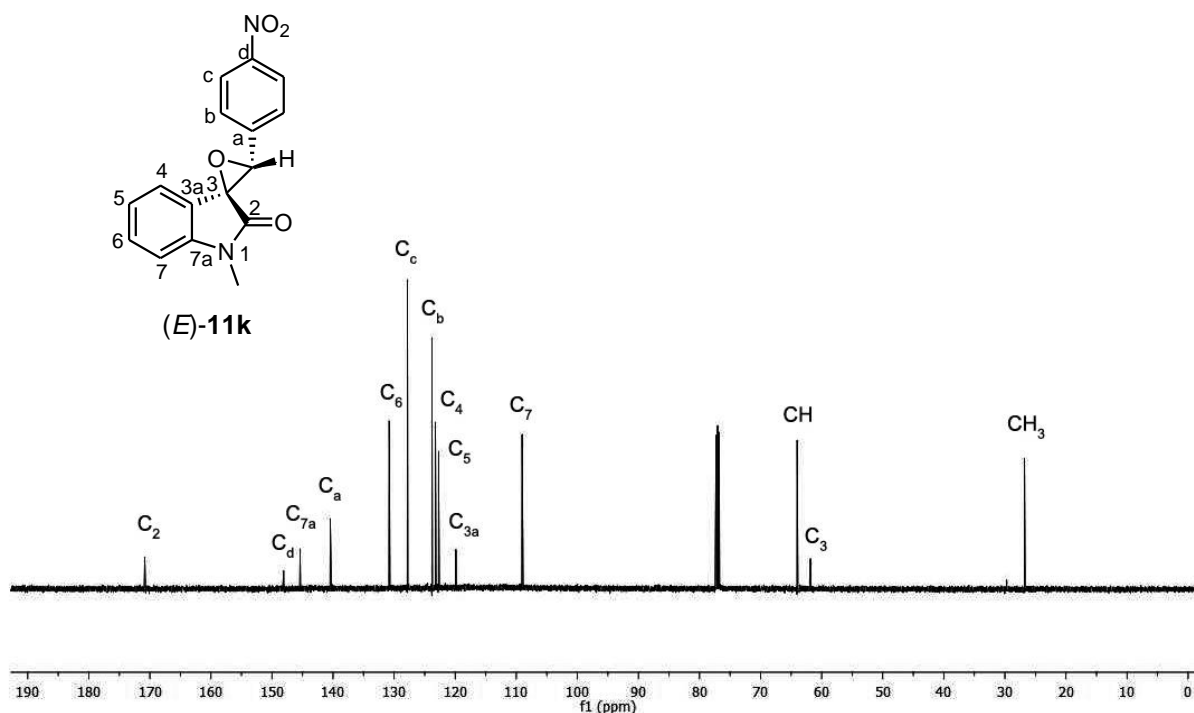


FIGURA 19. ESPECTRO DE ^{13}C -RMN (DCCl_3) DEL (*E*)-3'-(4-NITROFENIL)ESPIRO[1-METIL-2-OXOINDOLIL-3,2'-OXIRANO] (**11k**)

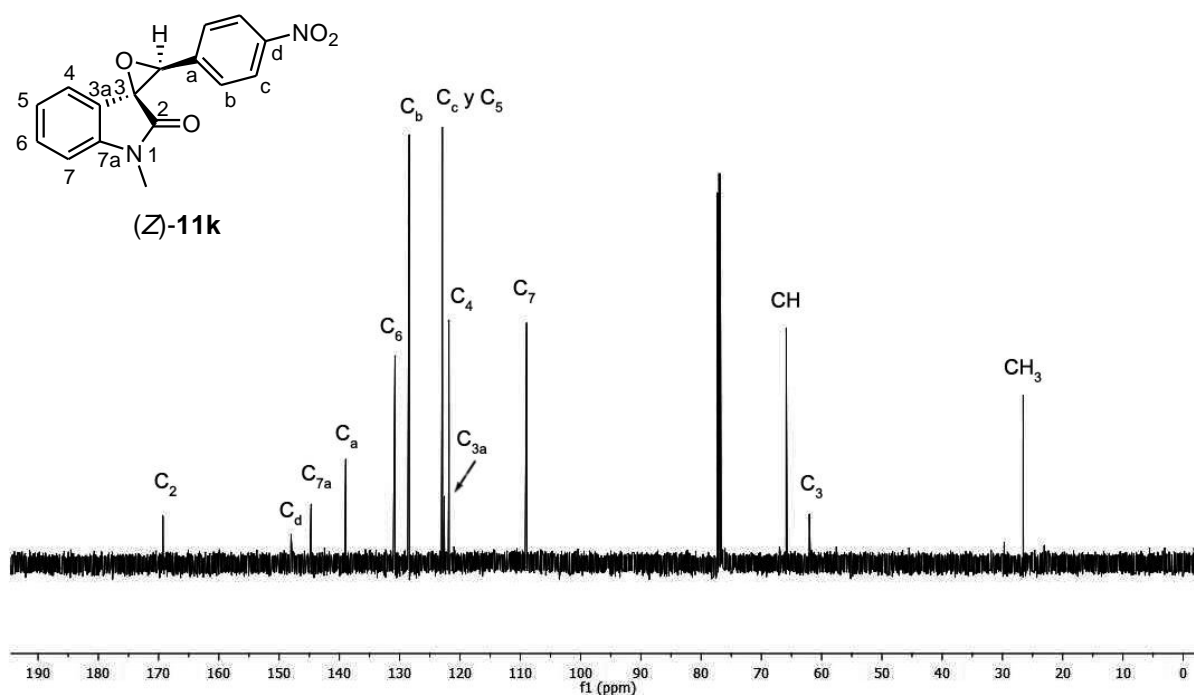


FIGURA 20. ESPECTRO DE ^{13}C -RMN (DCCl_3) DEL (*Z*)-3'-(4-NITROFENIL)ESPIRO[1-METIL-2-OXOINDOLIL-3,2'-OXIRANO] (**11k**)

En los espectros de las 4-quinolinonas **5k,l** y **12**, todos los protones aparecen por arriba de 7 ppm. En particular, en el espectro de protones del compuesto **5k** se observa un singlete a ~11.7 ppm que integra para dos hidrógenos, desaparece por deutерación y se atribuyó a los hidrógenos unidos a heteroátomo (NH y OH). Como es de esperar, en el espectro de ^{13}C -RMN desaparecen las señales de la zona alifática que caracterizan a los epoxioxindoles **4k,l** precursores. (Figuras 21 y 22).

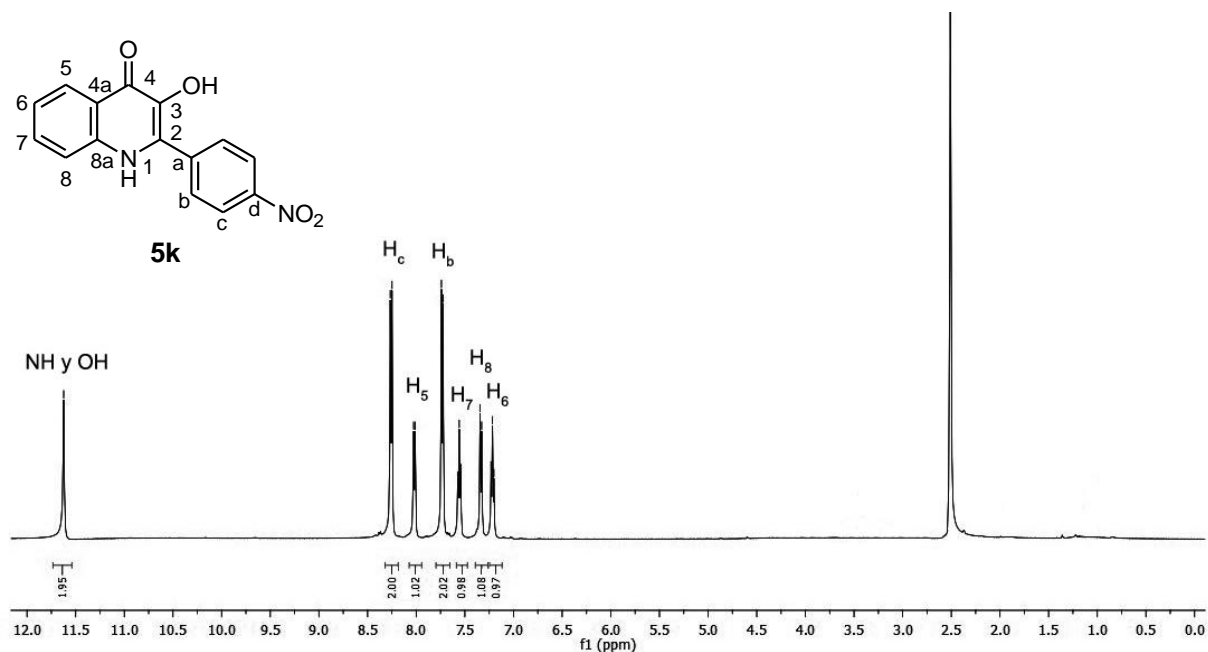


FIGURA 21. ESPECTRO DE ^1H -RMN (DMSO- d_6) DE LA 2-(4-NITROFENIL)-3-HIDROXI-4-QUINOLINONA (**5k**)

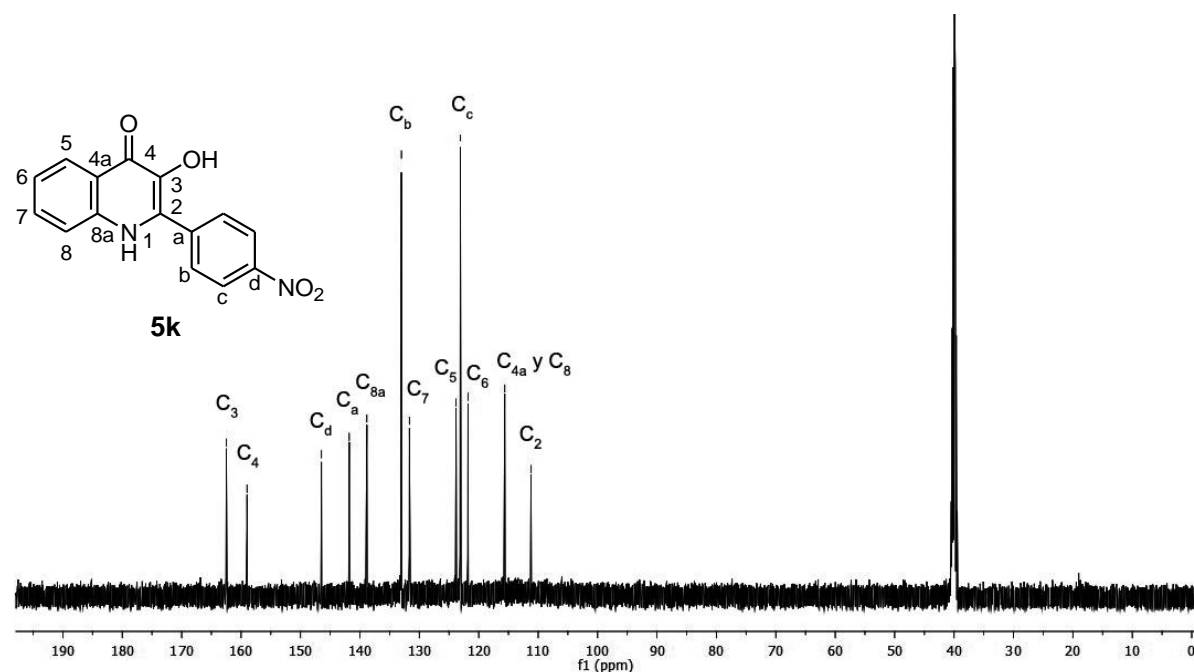


FIGURA 22. ESPECTRO DE ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) DE LA 2-(4-NITROFENIL)-3-HIDROXI-4-QUINOLINONA (**5k**)

Las estructuras se asignaron inequívocamente por espectroscopía RMN de correlación bidimensional. El análisis espectroscópico comparativo de 4-quinolonas será abordado en el *Capítulo 2*.

En el espectro $^1\text{H-RMN}$ del *O*-alquil derivado **3m** se observa que los hidrógenos aromáticos aparecen más desprotegidos que en el isómero *N*-alquilado **2m** como consecuencia de la pérdida del carácter anilínico del nitrógeno. Así, la señal correspondiente al H-7 es la que experimenta mayor desplazamiento como consecuencia de la fijación de la estructura bajo la forma lactima (Figura 23). Este hecho también justifica la desprotección que se evidencia para los C-3a y C-7 en **3m** con respecto a los valores de desplazamiento químico para los mismos carbonos en el isómero *N*-sustituido **2m** (Figura 24).

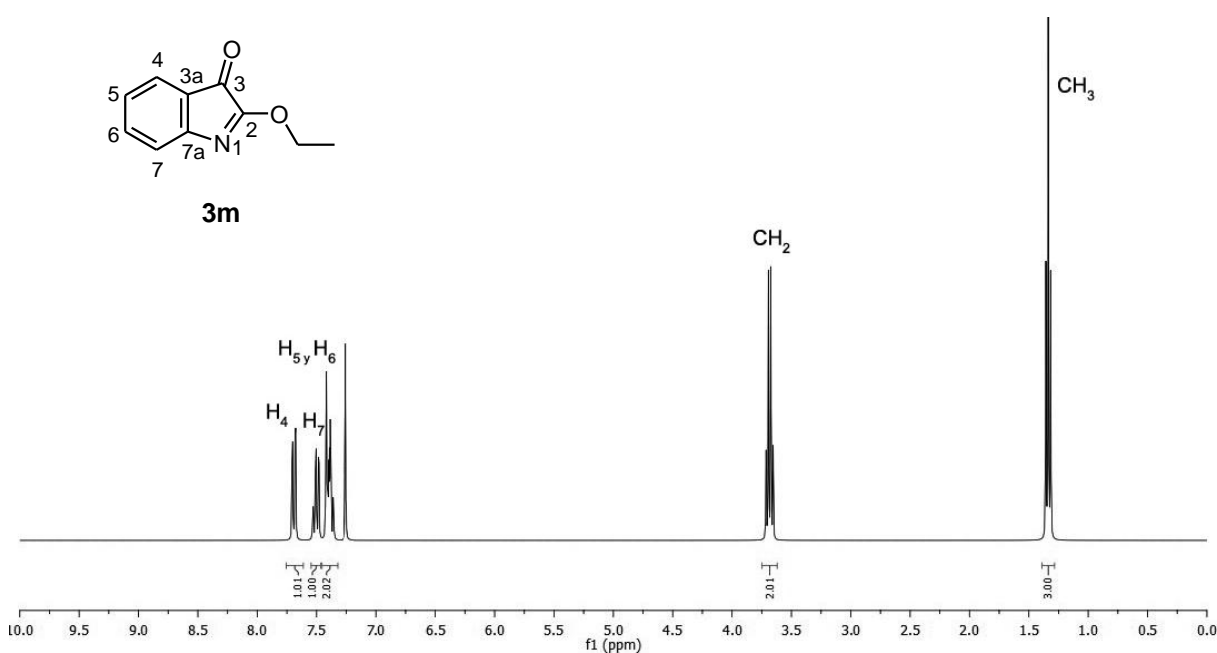


FIGURA 23. ESPECTRO DE $^1\text{H-RMN}$ (DCCl₃) DE LA *O*-ETILISATINA (**3m**)

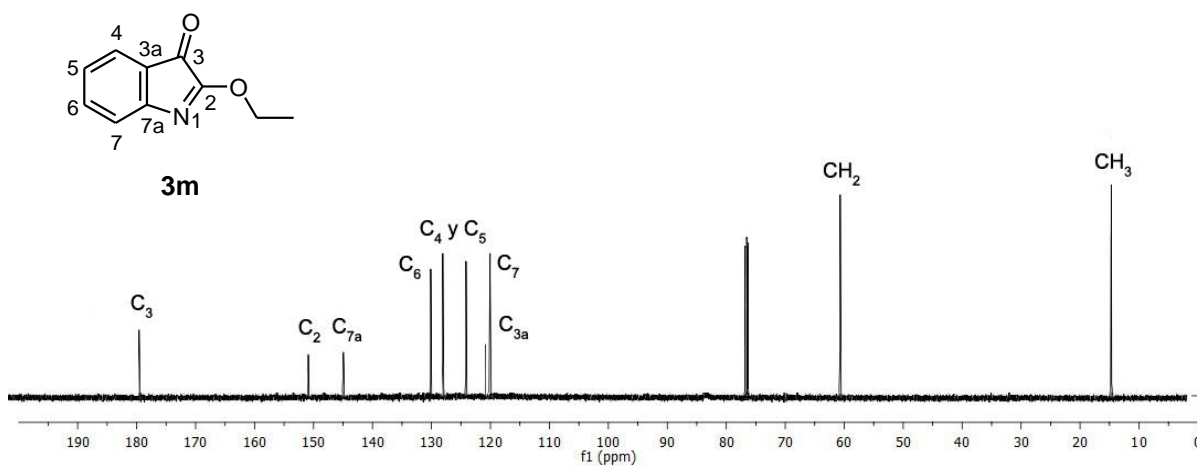


FIGURA 24. ESPECTRO DE $^{13}\text{C-RMN}$ (DCCl₃) CORRESPONDIENTE A *O*-ETILISATINA (**3m**)

El espectro ^1H -RMN del producto de dimerización **13** (Figura 25) muestra las señales de los protones aromáticos bien resueltas, las cuales fueron asignadas en función de las correlaciones observadas en el espectro de correlación ^1H - ^1H . El protón del OH aparece como singlete a 8.10 ppm, señal que desaparece por deutерación de la muestra y que en el espectro HMBC correlaciona con el carbono que aparece a 82.6 ppm (C-3). Los hidrógenos geminales del grupo metileno son diastereotópicos debido a la asimetría del C-3 y aparecen como dos cuádruples dobles a 4.11 y 4.18 ppm ($J = 10.7$ y 7.0 Hz) En la Figura 25 mostramos además el espectro de ^{13}C -RMN y en la Figura 26 detallamos las principales correlaciones observadas en el espectro HMBC del compuesto **13** que justifican la asignación estructural realizada.

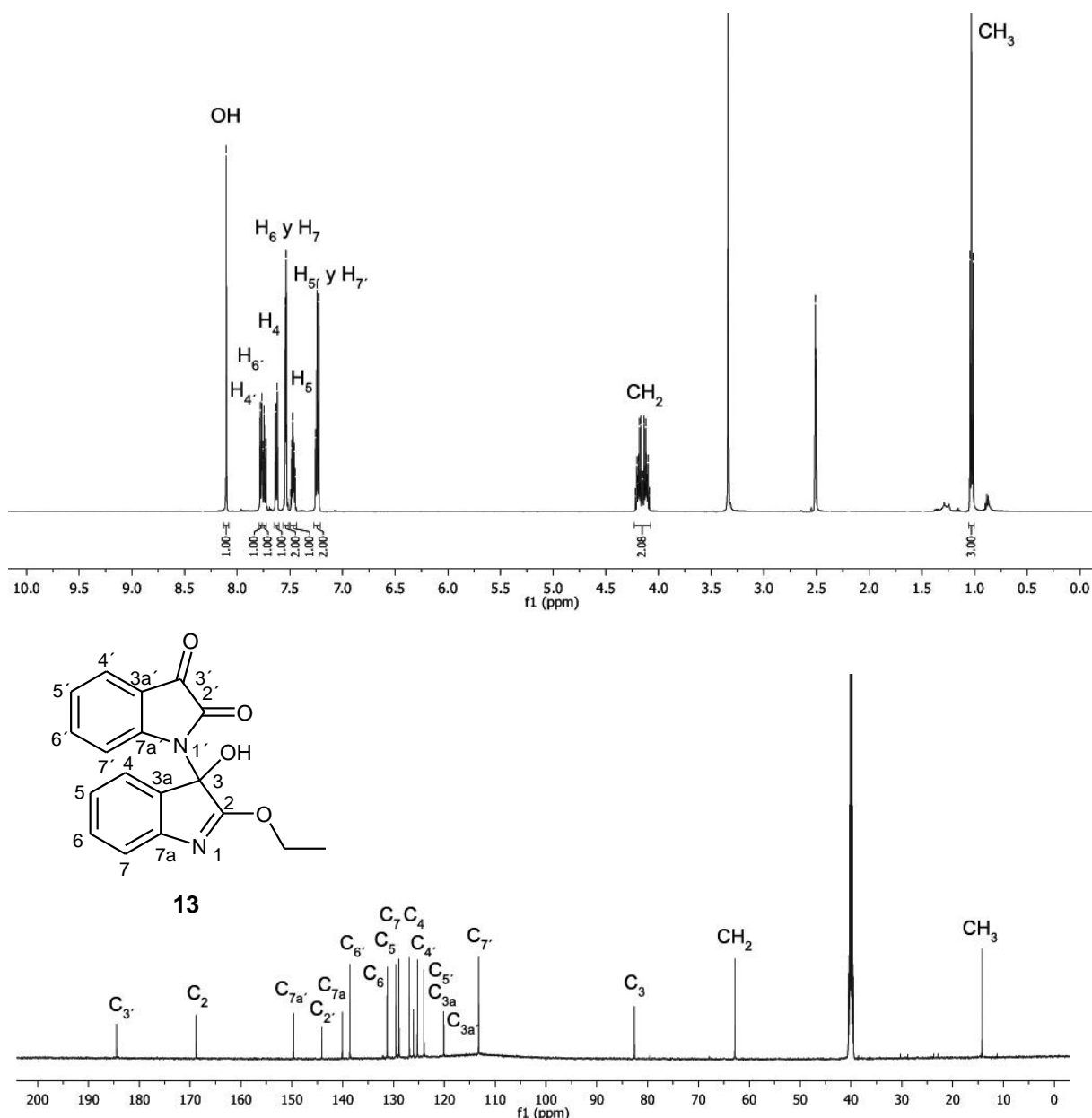
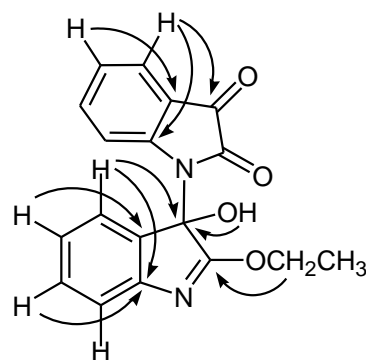


FIGURA 25. ESPECTRO DE ^1H - Y ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) DEL 2-ETOXI-3-(2,3-DIHI-DRO-2,3-DIOXO-1H-INDOLIL)-3-HIDROXI-3H-INDOL (**13**)



13

FIGURA 26. PRINCIPALES CORRELACIONES A LARGA DISTANCIA C-H CORRESPONDIENTES AL 2-ETOXI-3-(2,3-DIHIDRO-2,3-DIOXO-1*H*-INDOLIL)-3-HIDROXI-3*H*-INDOL (13)

El espectro ^1H -RMN del compuesto **14** es similar al del compuesto **13** pero presenta dos metilenos cuyos protones son diastereotópicos. Los hidrógenos del grupo metileno C-2-OCH₂ dan lugar a un multiplete centrado en 4.58 ppm, y los protones del metileno C-3-OCH₂ originan dos cuádruples dobles a 3.54 y 3.51 ($J = 15.9$ y 6.9 Hz). En la siguiente figura se muestra una ampliación de dicha zona del espectro (Figura 27).

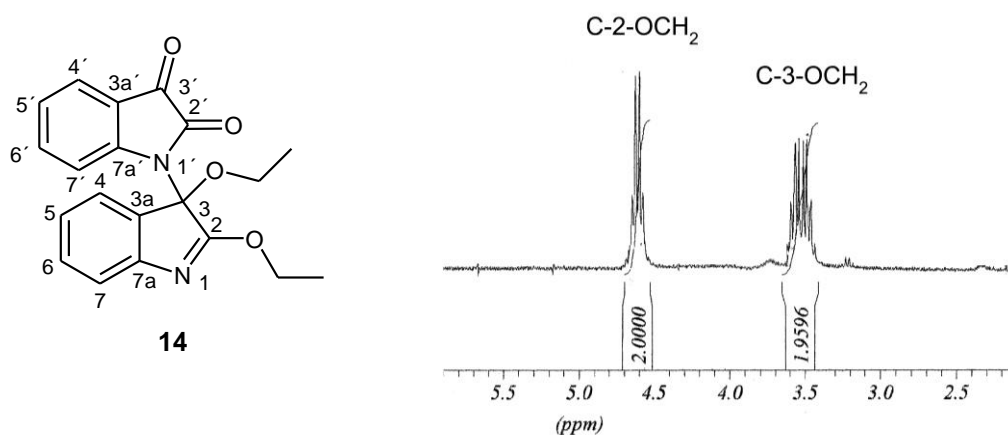
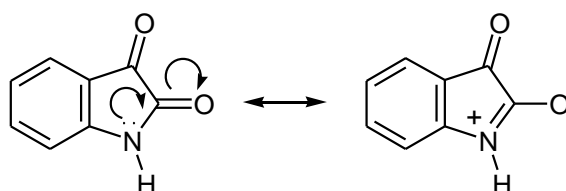


FIGURA 27. AMPLIACIÓN DE LA ZONA 3.00-5.00 PPM DEL ESPECTRO DE ^1H -RMN (DCCl_3) DEL 2,3-DIETOXI-3-(2,3-DIHIDRO-2,3-DIOXO-1*H*-INDOLIL)-3*H*-INDOL (14)

Características generales observadas en los espectros de FT-IR de los compuestos obtenidos en reacciones de *N*-alquilación

Las principales bandas de los espectros IR de todos los compuestos obtenidos se presentan en la *Parte Experimental* al final de este capítulo.

Los espectros infrarrojo de los derivados de isatina muestran una banda intensa ligeramente ensanchada entre $1770\text{-}1730\text{ cm}^{-1}$ que corresponde a señales debidas a los estiramientos C=O de los carbonilos cetónico y lactámico. Si bien sería de esperar una menor frecuencia de absorción del carbonilo lactámico consecuencia del efecto resonante propio de las amidas, en los casos en que se pueden distinguir ambas bandas de absorción, varios autores asignaron las frecuencias menores a los estiramientos del $\beta\text{-CO}$, y las mayores a los estiramientos del $\alpha\text{-CO}$ [2g, 15a]. Esto es coherente con las características anilínicas de nitrógeno de isatina como se indicó anteriormente.



En los espectros de los derivados *N*-sustituidos de isatina **2a-j,l,s,t**, se observa además la presencia del estiramiento CO de las funciones éster o amida de las cadenas unidas al nitrógeno isatínico. Otras bandas características de estos espectros son las que aparecen entre $1620\text{-}1590\text{ cm}^{-1}$ y $1470\text{-}1450\text{ cm}^{-1}$, de intensidad a veces semejante a las atribuidas a los carbonilos, asociadas a estiramientos C=C del núcleo isatínico. Entre $1300\text{-}1100\text{ cm}^{-1}$ se observan los estiramientos C-O cuando la molécula contiene la función éster. Además se observa una banda de absorción entre $770\text{-}750\text{ cm}^{-1}$ por deformación fuera del plano de enlaces C-H de anillo bencénico *o*-sustituido.

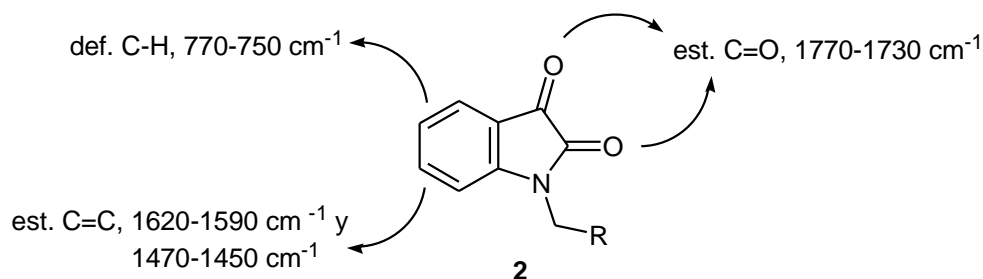


FIGURA 28. CARACTERÍSTICAS VIBRACIONALES DE LOS DERIVADOS *N*-SUSTITUIDOS DE ISATINA **2**

A modo de ejemplo incluimos algunos espectros FT-IR donde se pueden apreciar las características generales mencionadas (Figura 29).

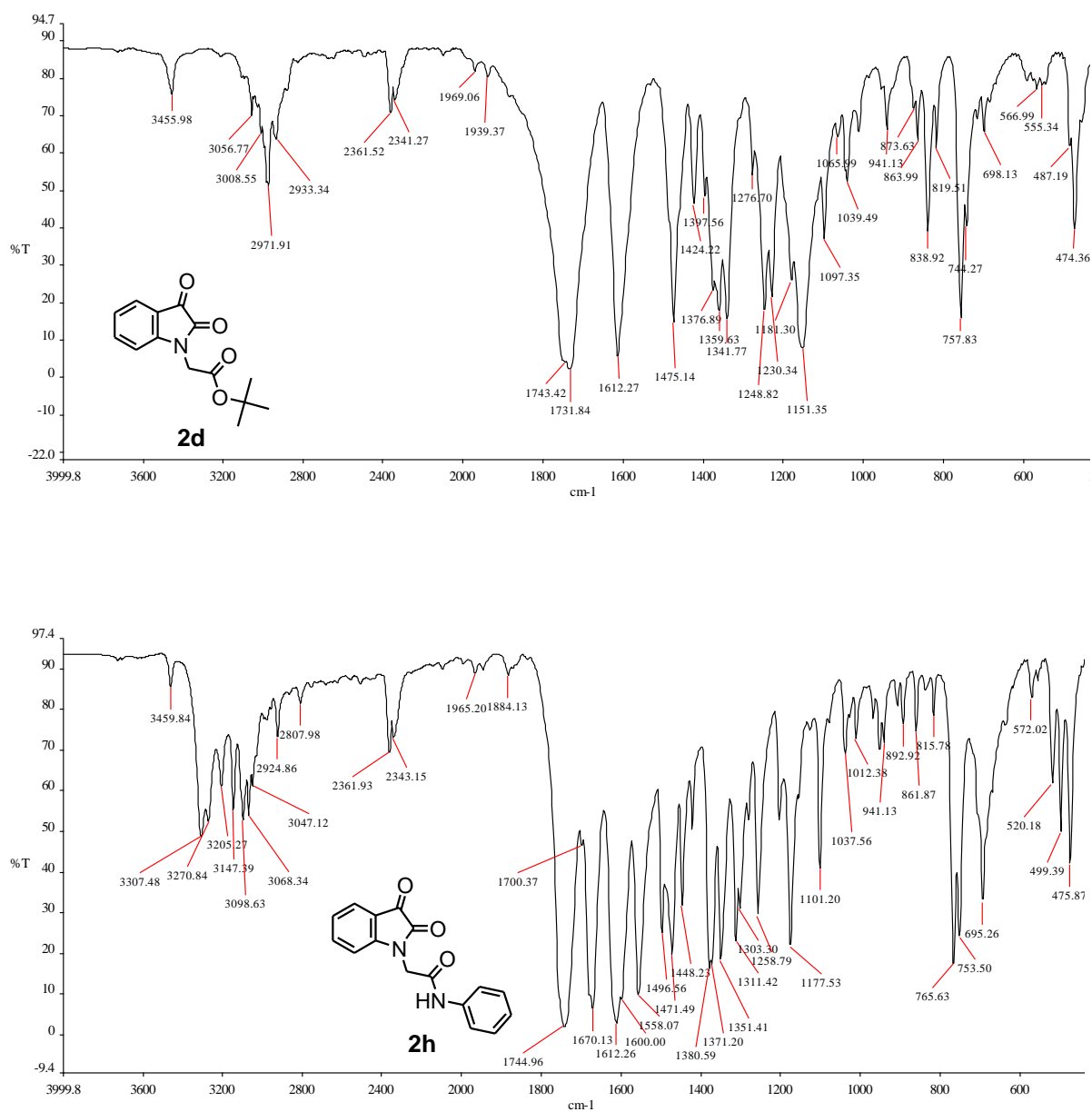


FIGURA 29. ESPECTROS FT-IR DEL ISATINACETATO DE *terc*-BUTILO (**2d**) Y *N*-FENIL-ISATINACETAMIDA (**2h**)

C.- PARTE EXPERIMENTAL

EXPERIMENTAL GENERAL

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Büchi, se informan en grados centígrados (°C) y no se encuentran corregidos.

Los análisis elementales se realizaron en el laboratorio de microanálisis del Departamento de Química Orgánica y Bioorgánica, de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Educación a Distancia (UNED), Madrid, España.

Los espectros infrarrojo (IR) fueron realizados en un espectrofotómetro Perkin Elmer Spectrum One, en pastillas de bromuro de potasio, a menos que se indique lo contrario. Los datos se informan en cm^{-1} .

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) fueron realizados en cloroformo deuterado (DCI_3C) o dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO}-d_6$) según la solubilidad, y la concentración estándar de las muestras fue de 20 mg/mL. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón utilizando TMS como patrón de referencia. Las constantes de acoplamiento (J) se expresan en hertz (Hz). La asignación de los hidrógenos unidos a heteroátomos se comprobó por deuteración de las muestras. Los espectros fueron registrados en un espectrómetro Bruker MSL-300 (Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA) o Bruker Avance II 500 (UMYMFOR, CONICET, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA). La multiplicidad de las señales se indica como: s (singlete), d (doblete), dd (doble doblete), da (doblete ancho), t (triplete), dt (doble triplete), c (cuatriplete), q (quintuplete), sex (sextuplete), m (multiplete) y sa (señal ancha), int. (protón intercambiable).

Los espectros de masa (EM) fueron realizados en un espectrómetro Shimadzu QP-5000 (UMYMFOR, CONICET, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA) por impacto electrónico a 70 eV, a menos que se indique lo contrario. Los datos obtenidos son expresados en unidades de masa sobre carga (m/z) y los valores indicados entre paréntesis corresponden a las intensidades relativas al pico base (100%). Los espectros de masa de alta resolución (EMAR-IE) se realizaron en un espectrómetro VG AutoSpec three sector (EBE) (Waters, Milford, MA, USA). Los espectros de masa de alta resolución (EMAR-ESI) se realizaron en un espectrómetro Bruker microTOF-Q II (UMYMFOR, CONICET, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA).

Las cromatografías en placa preparativa (PLC) se realizaron con Sílica gel 60 PF_{254} de 2 mm de espesor sobre una placa de vidrio circular (rotor) para emplear la técnica de cromatografía radial acelerada por fuerza centrífuga utilizando un Chromatotron (Harrison Research, modelo 7924T). Los solventes de elución se indican en cada caso. Las cromatografías analíticas en placa (TLC) se realizaron sobre cromatofolios con base de aluminio de Sílica gel 60 F_{254} de 0.25 mm de espesor. Las detecciones cromatográficas se

hicieron por irradiación con lámpara UV a 254 nm, en caso contrario se indica el tipo de revelado utilizado. Las cromatografías en columna se realizaron con Sílica gel 60 (0,063-0,200 mm).

Los solventes comerciales utilizados tuvieron un grado de pureza p.a. o anhidros, según calidad comercial o por aplicación de técnicas habituales de literatura de secado de solventes.

Los compuestos no descritos en la literatura se presentan con datos físicos, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, IR y EM. Los compuestos descritos previamente se mencionan con la cita bibliográfica correspondiente, y con los datos espectroscópicos adicionales que corresponda.

Las reacciones llevadas a cabo mediante radiación microondas fueron realizadas en un horno microondas doméstico BGH 16260 adaptado para calentamiento a reflujo [13a] y alternativamente en un reactor Microwave Digestion System WX-4000 - EU Chemical Instruments.

PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS GENERALES EMPLEADAS

Se describen los procedimientos generales y las técnicas particulares empleadas en cada caso para llevar a cabo la síntesis de los compuestos **2**, **3**, **4**, **5**, **11** y **12**.

Obtención de *N*-alquilisatinas **2a-m** empleando calentamiento convencional

En los casos donde se generó el yoduro de alquilo *in situ* a partir de los correspondientes cloruros o bromuros de alquilo, se emplearon cantidades catalíticas de NaI.

a) Generando el anión de isatina in situ

Una mezcla de isatina (**1**, 147 mg, 1 mmol), carbonato de potasio (1.82 mg, 1.3 mmoles), el correspondiente agente alquilante (1.1 mmoles) y DMF (5 mL) se calienta con agitación en baño de vaselina a la temperatura apropiada. La reacción se monitorea por TLC (cloroformo-metanol 9:1) hasta desaparición del compuesto de partida. Cuando la reacción se completa, se vuelca sobre una mezcla de hielo-agua. Si el producto precipita, se filtra el sólido, lava con agua y purifica por recristalización o por métodos cromatográficos. Cuando el producto no precipita por agregado de agua-hielo, la suspensión formada se extrae con cloroformo, las fases orgánicas se juntan y lavan con agua, se secan con sulfato de sodio anhidro, y concentran al vacío. Los sólidos resultantes se recristalizan con el solvente apropiado. Temperaturas, tiempos de reacción y rendimientos de los compuestos **2a-m** se detallan en las Tablas 5, 6 y 7.

b) *Empleando el anión preformado de isatina (Na⁺1⁻)*

Para la preparación de la sal sódica de isatina se empleó la técnica descrita en literatura [1b].

A una solución de sodio (0.8 g) en etanol absoluto (16 mL) se agrega isatina (6 g) suspendida en etanol anhidro (24 mL), homogeneizando la mezcla por agitación. La sal sódica, de color violeta oscuro intenso (Na⁺1⁻) se colecta por filtración, se lava con etanol anhidro frío y seca a temperatura ambiente en desecador.

Una mezcla de isatina sódica (Na⁺1⁻) (169 mg, 1 mmol), el correspondiente haluro de alquilo (1.1 mmoles) y 5 mL del solvente apropiado se calienta en baño de vaselina con agitación. Los productos de reacción se aíslan y purifican como se detalló anteriormente. Temperaturas, tiempos de reacción y rendimientos se detallan en la Tabla 6.

Obtención de *N*-fenacilisatina 2l empleando la secuencia aldolización-alquilación-desaldolización

Para llevar a cabo esta síntesis se adaptaron las técnicas descritas por Majumdar [9c] y Jnaneshwara [9f]. Los rendimientos obtenidos se detallaron en el *Capítulo 1*.

Aldolización de isatina: (1) → 3-acetilmetil-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-oxo-1H-indol (6)

a) Una mezcla de isatina (**1**, 1.47 g, 10 mmoles), TEA (3 mL, 21.6 mmoles) y acetona anhidra (50 mL) de mantienen con agitación a TA durante 12 hs o hasta desaparición de la isatina monitoreado por TLC (cloroformo-metanol 9:1). Luego se evapora el exceso de acetona y TEA a presión reducida y se agrega acetato de etilo. Por raspado con varilla se separa un sólido que se filtra y lava con otra porción de acetato de etilo. El aldol **6** así obtenido se utiliza en la siguiente etapa sin purificar [9c].

b) Una mezcla de isatina (**1**, 400 mg, 2.7 mmoles), hidróxido de tetrabutilamonio (3.0 mmoles) y acetona anhidra (6 mL) de mantienen con agitación a TA durante 3 hs o hasta desaparición de la isatina de partida monitoreada por TLC (cloroformo-metanol, 9:1). La fase orgánica se lava con agua, se seca y se evapora el solvente rindiendo el compuesto **6**. El aldol **6** obtenido se utiliza en la siguiente etapa sin purificar [9f].

Alquilación del aldol de la isatina: 3-acetilmetil-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-oxo-1H-indol (6) → 3-acetilmetil-1-benzoilmetil-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-oxo-1H-indol (7)

a) Una mezcla del aldol **6** (205 mg, 1 mmol), bromuro de fenacilo (238.7 mg, 1.2 mmoles), carbonato de potasio (182 mg, 1.3 mmoles) y acetona (10 mL) se calienta a 80°C con agitación en baño de vaselina durante 24 hs o hasta desaparición del compuesto **6** de partida, monitoreado por TLC (cloroformo-metanol 9:1). Cuando la reacción se completa, se

filtra el sólido formado y lava con hexano. El filtrado se concentra al vacío y el sólido obtenido se recrystaliza para obtener el aldol alquilado **7**.

b) Una mezcla del aldol **6** (205 mg, 1 mmol), bromuro de fenacilo (238.7 mg, 1.2 mmoles) o cloruro de fenacilo (185.4 mg, 1.2 mmoles), carbonato de potasio (182 mg, 1.3 mmoles) y DMF (3 mL) se calienta a 50°C con agitación en baño de vaselina durante 6 hs o hasta desaparición del compuesto **6** de partida, monitoreado por TLC (cloroformo-metanol, 9:1). La reacción se vuelca sobre una mezcla de hielo-agua, se filtra el precipitado y el sólido se tritura en benceno. El sólido obtenido corresponde al aldol alquilado **7** que se somete a la desaldolización sin realizar otras purificaciones. El epoxioxindol alquilado **8** se obtiene por evaporación de la fase bencénica a presión reducida y luego se recrystaliza.

Desaldolización del aldol alquilado: 3-acetilmetil-1-benzoilmetil-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-oxo-1H-indol (7) → N-fenacilisatina (2I)

Una mezcla del aldol alquilado **7** (200 mg) y *o*-diclorobenceno (4 mL) se calientan a 160-165°C durante dos horas en baño de vaselina. La mezcla de reacción se deja enfriar y se siembra directamente en una columna cromatográfica de sílica gel. El *o*-diclorobenceno se eluye con éter de petróleo y la *N*-fenacilisatina (**2I**) se obtiene con elevada pureza eluyendo con DCM.

Reacciones de isatina y *N*-alquilisatinas con agentes alquilantes utilizando alcóxidos de sodio como base

Una suspensión de isatina (**1**) o *N*-alquilisatina (**2m,n**) (1 mmol) y el correspondiente haluro de alquilo (1.2 mmoles) en alcohol anhidro (5 mL) se agrega a una solución del alcóxido de sodio recién preparada (Na, 2 mmoles en 5 mL del correspondiente alcohol anhidro). La mezcla se mantiene a la temperatura apropiada hasta desaparición del compuesto de partida monitoreado por TLC (cloroformo-metanol, 9:1). Luego se vuelca sobre una mezcla de hielo-agua-HCl y el sólido que precipita se filtra, lava con agua y purifica por recrystalización o por métodos cromatográficos. Temperaturas, tiempos de reacción y rendimientos de los productos obtenidos se detallaron en las Tablas 7 y 8.

Obtención de los *O*-alquil derivados 3

A una suspensión de isatina (**1**, 147 mg, 1 mmol) en un solvente anhidro (5 mL) se agrega carbonato de plata (275.7 mg, 2 mmoles) bajo atmósfera de argón, y se mantiene con agitación durante 5 minutos. A la suspensión negruzca obtenida se agrega gota a gota el haluro de alquilo (4 mmoles) correspondiente y se continúa agitando en baño a 50°C monitoreando el curso de la reacción por TLC (DCM:metanol 4.7:0.3). Luego de 24 hs de reacción se filtra y evapora el solvente al vacío. Los productos se aíslan por métodos

cromatográficos. Temperaturas, tiempos de reacción y rendimientos se detallaron en la Tabla 9.

Obtención de los *N*-alquil derivados 2b,f,j-t empleando radiación microondas

a) Generando el anión de isatina in situ

Una mezcla de isatina (**1**, 147 mg, 1 mmol), el correspondiente haluro de alquilo (1.1 mmoles) y la base (1.3 mmoles) en el solvente apropiado (3 mL en horno microondas doméstico y 5 mL en reactor microondas) se somete a radiación microondas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se agrega una mezcla de hielo-agua. El aislamiento y purificación de los productos es similar al indicado en la técnica de calentamiento convencional. Temperaturas, tiempos de reacción y rendimientos se detallan en las Tablas 12 y 13.

b) Empleando el anión preformado de isatina (Na^+1^-)

Una mezcla de isatina sódica (Na^+1^-) (169 mg, 1 mmol), el correspondiente haluro de alquilo (1.1 mmoles) en el solvente apropiado (3 mL en horno microondas doméstico y 5 mL en reactor microondas) se somete a radiación microondas y los productos de reacción se aíslan y purifican como se detalló anteriormente. Temperaturas, tiempos de reacción y rendimientos se detallaron en la Tabla 12.

c) Empleando reactivos soportados

A una solución de la sal sódica de isatina (Na^+1^-) (169 mg, 1 mmol) en la mínima cantidad de agua, se agrega alúmina neutra (400 mg). Se evapora el agua en un evaporador rotatorio y el sólido obtenido se seca 1h a 110°C. Luego se adsorbe el haluro de alquilo (1.1 mmoles) correspondiente y la mezcla se somete a radiación microondas en un vaso tipo Pyrex (15 mL). Cuando la reacción se completa, se enfría a temperatura ambiente y extrae con DCM, evapora el solvente y el sólido obtenido se purifica por recristalización o métodos cromatográficos. Temperaturas, tiempos de reacción y rendimientos se detallaron en la Tabla 12.

PROPIEDADES FÍSICAS DE LOS COMPUESTOS OBTENIDOS MENCIONADOS EN ESTE CAPÍTULO

Se describen los compuestos sintetizados que se mencionaron en este capítulo, así como productos intermedios y colaterales que pudieron ser aislados y caracterizados. Se indica en cada caso PF, solvente de recristalización y referencias bibliográficas cuando corresponde, características y asignación de cada una de las señales de los espectros ^1H - y ^{13}C -RMN, ion molecular, pico base y principales bandas observadas en el espectro infrarrojo. Los mejores rendimientos obtenidos se incluyen en las Tablas 5-13. Para cada compuesto se indica el nombre común y la nomenclatura según IUPAC.

Isatinacetato de metilo (2a)

(2,3-Dioxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)acetato de metilo

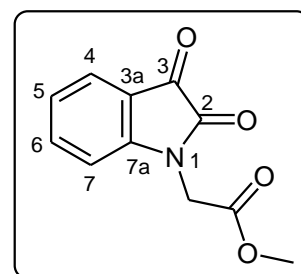
PF: 117-118°C (2-propanol), lit. 119-120°C [2e], 116-118°C [16b].

^1H -RMN: (DCl_3C) δ : 7.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-4), 7.58 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-6), 7.15 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-5), 6.93 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-7), 4.28 (s, 2H, N- CH_2), 3.73 (s, 3H, O- CH_3).

^{13}C -RMN: (DCl_3C) $\delta =$ 183.1 (C-3), 165.3 (CO_2), 158.7 (C-2), 151.4 (C-7a), 139.0 (C-6), 126.6 y 124.7 (C-4 y C-5), 117.7 (C-3a), 110.8 (C-7), 52.4 (O- CH_3), 47.3 (N- CH_2).

EM: $m/z = M^+$ 219 (29%), 132 (100%).

IR: $\nu =$ 2992, 1740, 1728, 1606, 1341, 754 cm^{-1} entre otras.



Isatinacetato de etilo (2b)

(2,3-Dioxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)acetato de etilo

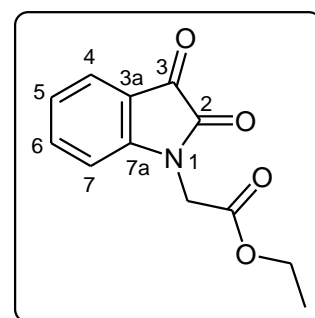
PF: 117°C (2-propanol), lit. 116-118°C [1a, 4a 16b,g].

^1H -RMN: (DCl_3C) δ : 7.64 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-4), 7.59 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-6), 7.15 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-5), 6.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-7), 4.25 (s, 2H, N- CH_2), 4.20 (c, $J = 7.1$ Hz, 2H, O- CH_2), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3). Coincidente con literatura [16b,g].

^{13}C -RMN: (DCl_3C) $\delta =$ 183.0 (C-3), 165.2 (CO_2), 158.8 (C-2), 151.0 (C-7a), 139.1 (C-6), 126.2 y 124.4 (C-4 y C-5), 117.9 (C-3a), 110.5 (C-7), 63.4 (O- CH_2), 47.8 (N- CH_2), 14.3 (CH_3). Coincidente con literatura [16b,g].

EM: $m/z = M^+$ 233 (19%), 132 (100%). Coincidente con literatura [16g].

IR: $\nu =$ 2926, 1739, 1615, 1342, 758 cm^{-1} entre otras. Coincidente con literatura [16b,g].



Isatinacetato de isopropilo (2c)**(2,3-Dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetato de isopropilo**

PF: 85-86°C (2-propanol).

¹H-RMN: (DCI₃C) δ: 7.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-4), 7.61 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-6), 7.18 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-5), 6.80 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-7), 5.11 (m, 1H, CH), 4.48 (s, 2H, CH₂), 1.28 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H, CH₃).

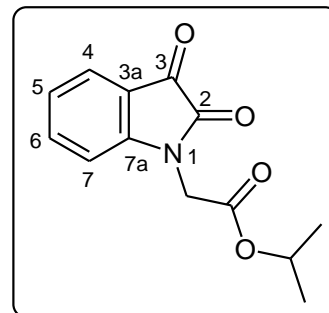
¹³C-RMN: (DCI₃C) δ = 182.5 (C-3), 166.3 (CO₂), 158.1 (C-2), 150.4 (C-7a), 138.4 (C-6), 125.6 y 124.2 (C-4 y C-5), 117.7 (C-3a), 110.2 (C-7), 70.2 (CH), 41.5 (CH₂), 21.7 (CH₃).

EM: *m/z* = M⁺ 247 (47%), 132 (100%).

EMAR (IE): Calculado para C₁₃H₁₃NO₄: 247.084458, Experimental: 247.084786.

IR: ν = 2983, 1736, 1614, 1472, 1218, 753 cm⁻¹ entre otras.

La asignación de la estructura se confirmó por espectroscopía de RMN bidimensional.

**Isatinacetato de terbutilo (2d)****(2,3-Dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetato de *terc*-butilo**

PF: 124-125°C (2-propanol).

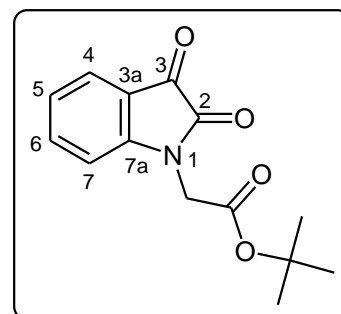
¹H-RMN: (DCI₃C) δ: 7.66 (d, *J* = 7.7 Hz 1H, H-4), 7.61 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-6), 7.17 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-5), 6.80 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-7), 4.41 (s, 2H, CH₂), 1.48 (s, 9H, CH₃).

¹³C-RMN: (DCI₃C) δ = 182.6 (C-3), 165.7 (CO₂), 158.1 (C-2), 150.6 (C-7a), 138.4 (C-6), 125.5 y 124.1 (C-4 y C-5), 117.6 (C-3a), 110.2 (C-7), 83.4 (C(CH₃)₃), 42.1 (CH₂), 28.0 (CH₃).

EM: *m/z* = M⁺ 261 (13%), 57 (100%).

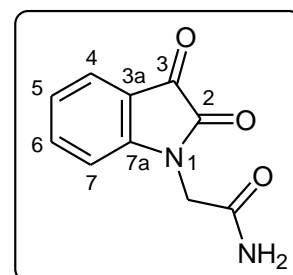
EMAR (IE): Calculado para C₁₄H₁₅NO₄: 261.100108, Experimental: 261.100441.

IR: ν = 1732, 1613, 1472, 1276, 750 cm⁻¹ entre otras.

**Isatinacetamida (2e)****(2,3-Dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetatamida**

PF: 246-248°C (metanol), lit. mp ca. 260 °C [16c].

¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 7.74 (sa, 1H, int., NH₂), 7.64 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-6), 7.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-4), 7.31 (sa, 1H, int., NH₂), 7.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-5), 7.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-7), 4.25 (s, 2H, N-CH₂).



¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 183.1 (C-3), 168.9 (CO-N), 158.4 (C-2), 150.6 (C-7a), 138.1 (C-6), 124.4 y 123.5 (C-4 y C-5), 117.7 (C-3a), 110.7 (C-7), 42.5 (CH₂).

EM: $m/z = M^+$ 204 (31%), 132 (100%).

IR: $\nu = 3680, 3660, 2981, 2938, 1736, 1656, 1346, 1055, 761 \text{ cm}^{-1}$ entre otras.

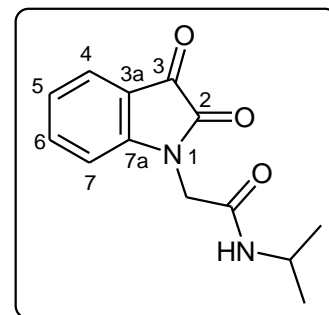
AE: Calculado para C₁₀H₈N₂O₃: C, 58.82; H, 3.95; N, 13.72. Experimental: C, 58.97; H, 3.98; N, 13.67.

***N*-Isopropilisatinacetamida (2f)**

(2,3-Dioxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)-*N*-isopropilacetatamida

PF: 193-195°C (2-propanol).

¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ : 8.05 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H, int., NH), 7.64 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}$ 1H, H-6), 7.57 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 7.13 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 6.97 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H, H-7), 4.26 (s, 2H, CH₂), 3.86 (m, 1H, CH), 1.02 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 6H, CH₃).



¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ : 183.1 (C-3), 164.8 (CO-N), 158.3 (C-2), 150.7 (C-7a), 138.1 (C-6), 124.3 y 123.3 (C-4 y C-5), 117.6 (C-3a), 110.7 (C-7), 42.7 (CH), 40.8 (CH₂), 22.2 (CH₃).

EM: $m/z = M^+$ 246 (40%), 132 (100%).

AE: Calculado para C₁₃H₁₄N₂O₃: C, 63.40; H, 5.73; N, 11.38. Experimental: C, 63.55; H, 5.70; N, 11.33.

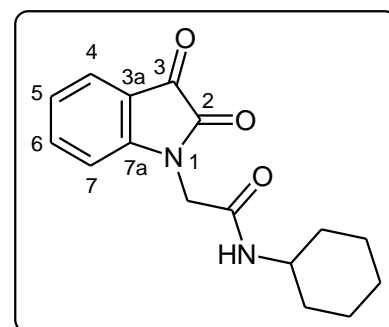
IR: $\nu = 3265, 2974, 1740, 1649, 1609, 1378, 748 \text{ cm}^{-1}$ entre otras.

***N*-Ciclohexilisatinacetamida (2g)**

***N*-Ciclohexil(2,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)acetatamida**

PF: 223-225°C (2-propanol).

¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 8.04 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 1H, int., NH), 7.63 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H, H-6), 7.57 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 7.13 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 6.96 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H, H-7), 4.27 (s, 2H, CH₂), 3.53 (m, 1H, NH-CH), 1.69-1.50 (m, 5H, C₆H₁₁), 1.24-1.02 (m, 5H, C₆H₁₁).



¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 183.1 (C-3), 164.7 (CO-N), 158.3 (C-2), 150.7 (C-7a), 138.1 (C-6), 124.3 y 123.3 (C-4 y C-5), 117.6 (C-3a), 110.7 (C-7), 47.9 (NH-C), 42.7 (N-CH₂), 32.3 (C₆H₁₁), 25.1 (C₆H₁₁), 24.5 (C₆H₁₁).

EM: $m/z = M^+$ 286 (21%), 161 (100%).

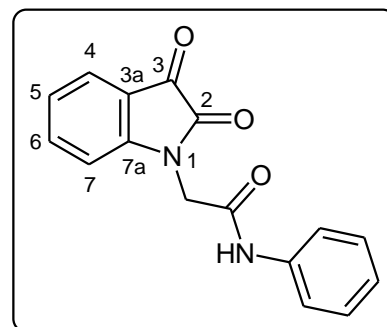
AE: Calculado para C₁₆H₁₈N₂O₃: C, 67.12; H, 6.34; N, 9.78. Experimental: C, 67.29; H, 6.37; N, 9.81.

IR: $\nu = 3318, 1741, 1683, 1613, 1553, 1472, 751 \text{ cm}^{-1}$ entre otras.

N-Fenilisatinacetamida (2h)**N-Fenil(2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetatamida**

PF: 213-215°C (2-propanol).

¹H-RMN: (DMSO-d₆) δ = 10.24 (sa, 1H, int., NH), 7.67 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H-6), 7.63 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H-4), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 2H, Ho-C₆H₅), 7.32 (t, J = 7.8 Hz, 2H, Hm-C₆H₅), 7.13 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H-5), 7.09 (t, J = 7.8 Hz, 1H, Hp-C₆H₅), 7.02 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H-7), 4.56 (s, 2H, CH₂).



¹³C-RMN: (DMSO-d₆) δ = 183.6 (C-3), 164.8 (CO-NH), 158.4 (C-2), 150.8 (C-7a), 142.3 (Cipso-C₆H₅), 138.3 (C-6), 128.8 (Cm-C₆H₅), 124.5/123.8/123.5 (C-4, Cp-C₆H₅ y C-5), 119.5 (Co-C₆H₅), 117.5 (C-3a), 111.0 (C-7), 43.1 (CH₂).

EM: m/z = M⁺ 280 (35%), 132 (100%).

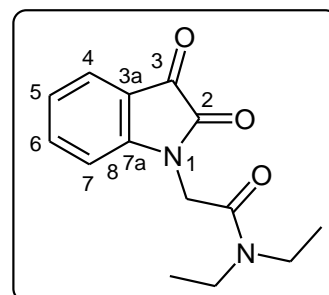
AE: Calculado para C₁₆H₁₂N₂O₃: C, 68.57; H, 4.32; N, 9.99. Experimental: C, 68.73; H, 4.28; N, 10.04.

IR: ν = 3302, 2930, 2854, 1743, 1655, 1612, 1546, 1346 cm⁻¹ entre otras.

N,N-Dietilisatinacetamida (2i)**N,N-Dietil(2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetatamida**

PF: 175-176°C (2-propanol).

¹H-RMN: (DCI₃C) δ = 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-4), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H-6), 7.13 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H-5), 6.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-7), 4.57 (s, 2H, N-CH₂), 3.45 (c, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 3.43 (c, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃).



¹H-RMN: (DMSO-d₆) δ = 7.67 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H-6), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-4), 7.16 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H-5), 7.05 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-7), 4.65 (s, 2H, N-CH₂), 3.44 (c, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 3.29 (c, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.03 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-RMN: (DCI₃C) δ = 182.8 (C-3), 164.3 (CO-N), 158.4 (C-2), 151.2 (C-7a), 138.4 (C-6), 125.3 y 123.9 (C-4 y C-5), 117.7 (C-3a), 111.0 (C-7), 41.7 (N-CH₂), 41.6 (N-CH₂), 40.9 (N-CH₂), 14.4 (CH₃), 12.9 (CH₃).

¹³C-RMN: (DMSO-d₆) δ = 183.7 (C-3), 164.7 (CO-N), 158.9 (C-2), 151.9 (C-7a), 138.9 (C-6), 124.9 y 123.8 (C-4 y C-5), 117.7 (C-3a), 111.8 (C-7), 41.7 (N-CH₂), 41.1 (N-CH₂), 40.6 (N-CH₂), 14.5 (CH₃), 13.4 (CH₃).

EM: m/z = M⁺ 260 (20%), 72 (100%).

AE: Calculado para $C_{14}H_{16}N_2O_3$: C, 64.60; H, 6.20; N, 10.76. Experimental: C, 64.69; H, 6.17; N, 10.81.

IR: $\nu = 2976, 1738, 1651, 1614, 1471, 760 \text{ cm}^{-1}$ entre otras.

La asignación de la estructura se confirmó por espectroscopía de RMN bidimensional.

N-Fenil-N-metilacetamida (2j)

N-Fenil(2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-N-metilacetamida

PF: 188-189°C (2-propanol).

$^1\text{H-RMN}$: (DCl_3C) $\delta = 7.61$ (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-4), 7.58 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-6), 7.52 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, $H_m\text{-C}_6\text{H}_5$), 7.45 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, $H_p\text{-C}_6\text{H}_5$), 7.35 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, $H_o\text{-C}_6\text{H}_5$), 7.13 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-5), 6.77 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-7), 4.27 (s, 2H, CH_2), 3.33 (s, 3H, CH_3).

$^1\text{H-RMN}$: ($\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 7.65$ (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-6), 7.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-4), 7.56-7.43 (m, 4H, $H_o\text{-C}_6\text{H}_5$ y $H_m\text{-C}_6\text{H}_5$), 7.12 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-5), 7.08 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-7), 7.05 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, $H_p\text{-C}_6\text{H}_5$), 4.20 (s, 2H, CH_2), 3.18 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$: (DCl_3C) $\delta = 182.7$ (C-3), 165.2 (CO-N), 158.1 (C-2), 150.9 (C-7a), 142.0 ($C_{ipso}\text{-C}_6\text{H}_5$), 138.3 (C-6), 130.5 ($C_m\text{-C}_6\text{H}_5$), 128.9 ($C_p\text{-C}_6\text{H}_5$), 127.1 ($C_o\text{-C}_6\text{H}_5$), 125.3 y 123.9 (C-4 y C-5), 117.7 (C-3a), 110.4 (C-7), 42.2 (CH_2), 37.9 (CH_3).

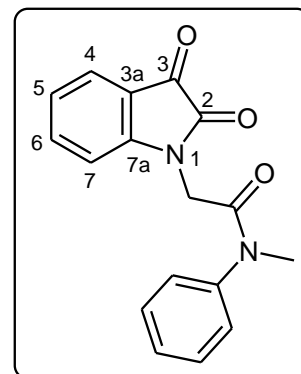
$^{13}\text{C-RMN}$: ($\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 183.0$ (C-3), 165.0 (CO-N), 158.1 (C-2), 151.1 (C-7a), 142.1 ($C_{ipso}\text{-C}_6\text{H}_5$), 138.4 (C-6), 130.1 ($C_m\text{-C}_6\text{H}_5$), 128.4 ($C_p\text{-C}_6\text{H}_5$), 127.4 ($C_o\text{-C}_6\text{H}_5$), 124.4 y 123.5 (C-4 y C-5), 117.2 (C-3a), 111.4 (C-7), 41.9 (CH_2), 37.2 (CH_3).

EM: $m/z = M^+$ 294 (51%), 134 (100%).

AE: Calculado para $C_{17}H_{14}N_2O_3$: C, 69.38; H, 4.79; N, 9.52. Experimental: C, 69.52; H, 4.82; N 9.47.

IR: $\nu = 2938, 1734, 1613, 1595, 1494, 1346, 759 \text{ cm}^{-1}$ entre otras.

La asignación de la estructura se confirmó por espectroscopía de RMN bidimensional.

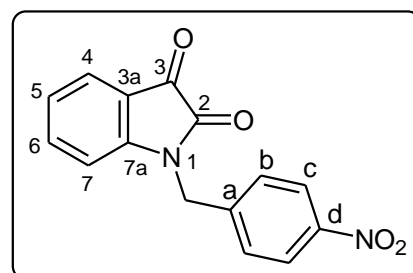


N-(4-Nitrobenzil)isatina (2k)

1-(4-Nitrobenzil)-2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol

PF: 190-192°C (2-propanol), lit. 190-192°C [16d].

$^1\text{H-RMN}$: (DCl_3C) $\delta = 8.23$ (dd, $J = 6.7, 2.1$ Hz, 2H, H-c), 7.64 (dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H, H-4), 7.51 (dt, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H, H-6), 7.50 (dd, $J = 6.7, 2.1$ Hz, 2H, H-b), 7.15 (dt, J



= 7.7, 1.0 Hz, 1H, H-5), 6.71 (da, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H, H-7), 5.03 (s, 2H, CH₂). Coincidente con literatura [16d].

¹³C-RMN: (DCI₃C) $\delta = 182.4$ (C-3), 158.2 (C-2), 149.9 (C-7a), 147.8 (C-d), 141.8 (C-a), 138.5 (C-6), 128.1 (C-c), 125.8 y 124.3 (C-4 y 5), 124.4 (C-b), 117.7 (C-3a), 110.5 (C-7), 43.4 (CH₂).

EM: $m/z = M^+$ 282 (87%), 90 (100%).

IR: $\nu = 1732, 1612, 1471, 1345, 1177, 754, 694$ cm⁻¹ entre otras.

N-Fenacillsatina (2l)

1-(2-Fenil-2-oxoetil)-2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol

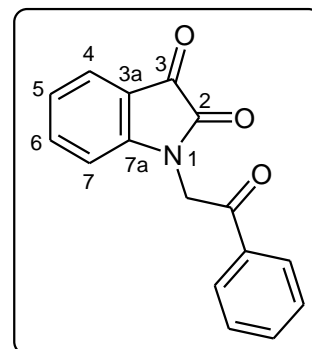
PF: 140-142°C (2-propanol), lit. 144-145°C [9a].

¹H-RMN: (DCI₃C) $\delta = 8.03$ (dd, $J = 8.5, 1.3$ Hz, 2H, Ho-C₆H₅), 7.68 (m, 2H, H-4, Hp-C₆H₅), 7.57-7.51 (m, 3H, H-6, Hm-C₆H₅), 7.15 (dt, $J = 7.7, 0.8$ Hz, 1H, H-5), 6.70 (da, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-7), 5.18 (s, 2H, CH₂).

¹³C-RMN: (DCI₃C) $\delta = 191.0$ (CO-C₆H₅), 183.1 (C-3), 158.4 (C-2), 150.8 (C-7a), 138.3 (C-6), 134.5 (Cp-C₆H₅), 134.2 (Cipso-C₆H₅), 129.1 (Co-C₆H₅), 128.2 (Cm-C₆H₅), 125.5 y 124.0 (C-4 y C-5), 117.8 (C-3a), 110.5 (C-7), 46.3 (CH₂).

EM: $m/z = M^+$ 265 (12%), 105 (100%).

IR: $\nu = 3544, 1726, 1683, 1610, 1469, 1342, 1226, 757, 690$ cm⁻¹ entre otras.



N-Etilisatina (2m)

1-Etil-2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol

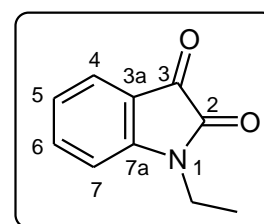
PF: 86°C (2-propanol), lit. 86-87°C [16a].

¹H-RMN: (DCI₃C) $\delta = 7.62$ (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-4), 7.58 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-6), 7.11 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-5), 6.90 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-7), 3.78 (c, $J = 7.3$ Hz, 2H, CH₂), 1.31 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH₃). Coincidente con literatura. [16a].

¹³C-RMN: (DCI₃C) $\delta = 184.2$ (C-3), 158.3 (C-2), 151.4 (C-7a), 138.1 (C-6), 125.4 y 124.3 (C-4 y C-5), 117.5 (C-3a), 110.0 (C-7), 39.4 (CH₂), 12.9 (CH₃). Coincidente con literatura [16a].

EM: $m/z = M^+$ 175 (93%), 118 (100%).

IR: $\nu = 1729, 1609, 1470, 1219, 772$ cm⁻¹ entre otras.



N-Metilisatina (2n)**1-Metil-2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol**

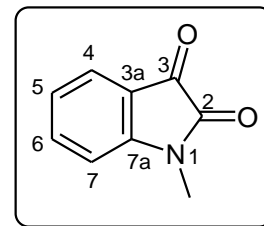
PF: 131°C (2-propanol), lit. 129-130°C [16a].

¹H-RMN: (DCI₃C) δ = 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-4), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H-6), 7.11 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H-5), 6.90 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-7), 3.20 (s, 3H, CH₃). Coincidente con literatura [16a].

¹³C-RMN: (DCI₃C) δ = 184.3 (C-3), 158.2 (C-2), 151.4 (C-7a), 138.1 (C-6), 125.3 y 124.1 (C-4 y C-5), 117.3 (C-3a), 110.2 (C-7), 26.9 (CH₃). Coincidente con literatura [16a].

EM: m/z = M⁺ 161 (95%), 104 (100%).

IR: ν = 1745, 1727, 1607, 1470, 756 cm⁻¹ entre otras.

**N-(n-Butil)isatina (2o)****1-(n-Butil)-2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol**

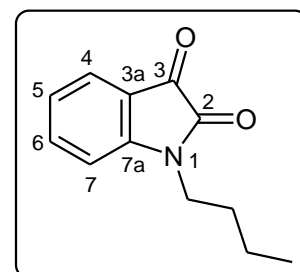
Aislado como aceite.

PF: lit. 36°C [16e].

¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 7.60 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H-4), 7.55 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H-6), 7.10 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H-5), 6.89 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H-7), 3.71 (t, J = 7.3 Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂), 1.67 (c, J = 7.1 Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂), 1.40 (sex, J = 7.1 Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂), 0.95 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 188.0 (C-3), 158.9 (C-2), 148.9 (C-7a), 138.0 (C-6), 126.3 y 123.6 (C-4,5), 121.0 (C-3a), 116.3 (C-7), 48.1 (N-CH₂-CH₂-CH₂), 29.2 (N-CH₂-CH₂-CH₂), 19.4 (N-CH₂-CH₂-CH₂) y 13.6 (CH₃).

EM: m/z = M⁺ 203 (41%), 132 (100%)

**N-Bencilisatina (2p)****1-Bencil-2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol**

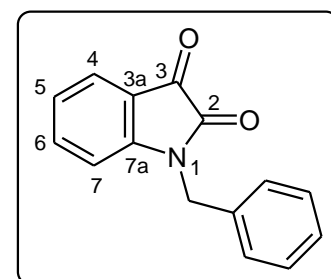
PF: 131-132°C (2-propanol), lit. 132-134°C [9c, 16g], 126-127°C [16m].

¹H-RMN: (DCI₃C) δ = 7.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-4), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H-6), 7.27-7.49 (m, 5H, C₆H₅), 7.17 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H-5), 6.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-7), 4.89 (s, 2H, CH₂). Coincidente con literatura [16g].

¹³C-RMN: (DCI₃C) δ = 183.1 (C-3), 158.2 (C-2), 150.2 (C-7a), 134.9 (C_{ipso}-C₆H₅), 138.4 (C-6), 128.1 (C_m-C₆H₅), 126.2 (C_o-C₆H₅), 125.7 y 124.1 (C-4 y C-5), 124.4 (C_p-C₆H₅), 117.6 (C-3a), 110.2 (C-7), 44.1 (CH₂). Coincidente con literatura [16g].

EM: m/z = M⁺ 337 (67%), 146 (100%). Coincidente con literatura [16m].

IR: ν = 1732, 1612, 1471, 1349, 1177, 754, 694 cm⁻¹ entre otras.



N-Cinamilisatina (2q)**1-(3-Fenil-2-propenil)-2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol**

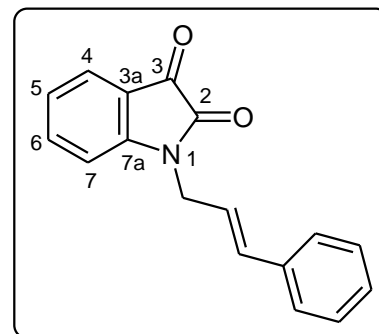
PF: 137°C (2-propanol), lit. 137-139°C [16f].

¹H-RMN: (DCI₃C) δ = 7.63 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-4), 7.56 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H-6), 7.37-7.24 (m, 5H, C₆H₅), 7.12 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H-5), 6.96 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-7), 6.68 (d, J = 15.9 Hz, 1H, CH₂-CH=CH), 6.18 (td, J = 15.9 y 6.2 Hz, 1H, CH₂-CH=CH), 4.5 (d, J = 6.2 Hz, 2H, CH₂).

¹³C-RMN: (DCI₃C) δ = 190.0 (C-3), 158.3 (C-2), 150.7 (C-7a), 138.3 (C-6), 135.7 (Cipso-C₆H₅), 134.0 (CH₂-CH=CH), 128.7 (Cm-C₆H₅), 128.2 (Cp-C₆H₅), 126.5 (Co-C₆H₅), 125.4 y 123.8 (C-4 y C-5), 121.4 (CH₂-CH=CH), 118.6 (C-3a), 110.8 (C-7) y 42.2 (N-CH₂).

EM: m/z = M⁺ 263 (26%), 146 (100%).

IR: ν = 3457, 1739, 1614, 1471, 1276, 1261, 764, 750 cm⁻¹ entre otras.

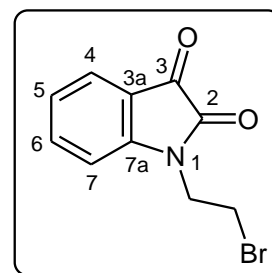
**N-(2-Bromoetil)isatina (2r)****1-(2-Bromoetil)-2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol**

PF: 131°C (2-propanol), lit. 131°C [16e].

¹H-RMN: (DCI₃C) δ = 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-4), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H-6), 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H-5), 7.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-7), 4.15 (t, J = 6.8 Hz, 2H, CH₂), 3.61 (t, J = 6.8 Hz, 2H, CH₂Br).

¹³C-RMN: (DCI₃C) δ = 187.8 (C-3), 158.7 (C-2), 148.4 (C-7a), 137.9 (C-6), 126.3 y 124.3 (C-4 y C-5), 120.9 (C-3a), 116.6 (C-7), 49.1 (N-CH₂) y 35.7 (CH₂-Br).

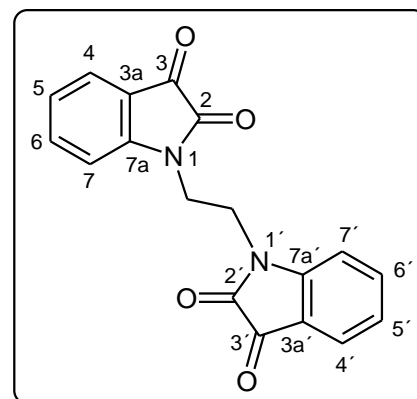
EM: m/z = M⁺ 253 (100%), 255 (97%), 254 (11%).

**1,2-Di(1-isatinil)etano (2r bis)****1,2-Di(2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)etano**

PF: 274°C (2-propanol), lit. 275-276°C [2e].

¹H-RMN: (DCI₃C) δ = 7.56 (d, J = 7.0 Hz, 2H, H-4 y 4'), 7.39-7.33 (m, 2H, H-6, 6'), 7.11 (t, J = 7.0 Hz, 2H, H-5 y 5'), 7.01 (d, J = 7.0 Hz, 2H, H-7 y 7'), 4.12 (s, J = 7.2 Hz, 4H, CH₂).

¹³C-RMN: (DCI₃C) δ = 186.0 (C-3 y 3'), 158.5 (C-2 y 2'), 148.6 (C-7a y 7a'), 137.9 (C-6 y 6'), 126.4 y 124.1 (C-4, 4', 5 y 5'), 120.8 (C-3a y 3a'), 116.6 (C-7 y 7') y 48.5 (CH₂).



Isatinbutirato de etilo (2s)**4-(2,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)butirato de etilo**

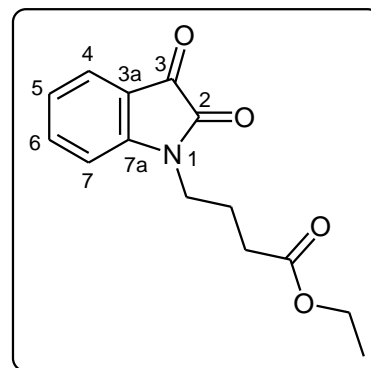
Aislado como aceite.

¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 7.67 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H-4), 7.57 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H-6), 7.14 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H-5), 6.98 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H-7), 4.10 (c, J = 7.1 Hz, 2H, CO₂CH₂), 3.77 (t, J = 7.3 Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂), 2.4 (t, J = 7.3 Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂), 2.00 (m, J = 7.3 Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 186.5 (C-3), 162.5 (C-2), 156.9 (C-2), 149.1 (C-7a), 136.4 (C-6), 125.9 y 124.3 (C-4,5), 122.2 (C-3a), 118.6 (C-7), 59.6 (OCH₂), 46.1 (NCH₂), 31.5 (CH₂-CO), 22.6 (N-CH₂-CH₂), y 13.9 (CH₃).

EM: m/z = M^+ 261 (52%), 132 (100%).

EMAR (IE): Calculado para C₁₄H₁₅NO₄: 261.100108, Experimental: 261.100452.

**Isatinmalonato de dietilo (2t)****(2,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)propanodioato de etilo**

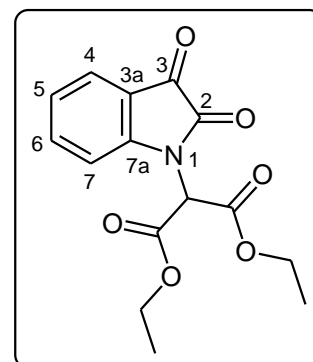
PF: 96°C (2-propanol), lit. 95-96°C [16a], 82°C [1a].

¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 7.67 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H, H-4), 7.57 (ddd, J = 8.0, 7.8, y 1.5 Hz, 1H, H-6), 7.17 (dt, J = 7.8 y 0.8 Hz, 1H, H-5), 6.98 (dd, J = 8.0 y 0.8 Hz, 1H, H-7), 5.85 (s, 1H, CH), 4.31 (m, 4H, CH₂), 1.31 (m, 6H, CH₃). Coincidente con literatura [16a].

¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 184.5 (C-3), 164.4 (CO₂), 158.0 (C-2), 149.7 (C-7a), 138.2 (C-6), 125.4 y 124.3 (C-4 y C-5), 116.1 (C-3a), 112.9 (C-7), 63.1 (CH₂), 56.3 (CH), 13.9 (CH₃). Coincidente con literatura [16a].

EM: m/z = M^+ 305 (19%), 147 (100%).

IR: ν = 1743, 1613, 1472, 1369, 1313, 1246, 1182, 1158, 1025, 756, 471 cm⁻¹ entre otras. Coincidente con literatura [16a].



O-(*p*-Nitrobencil)isatina (3k)**2-(4-Nitrobenciloxi)-3-oxo-3*H*-indol**

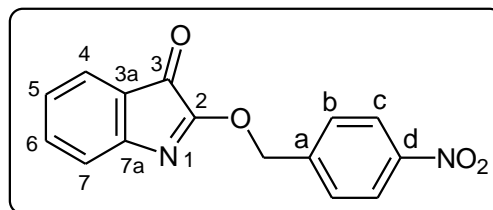
Aislado como sólido pastoso.

¹H-RMN: (DCI₃C) δ = 8.23-8.19 (m, 4H, H-4,6,c-C₆H₅), 7.52-7.48 (m, 4H, H-5,7,b-C₆H₅), 5.29 (s, 2H, CH₂).

¹³C-RMN: (DCI₃C) δ = 169.7 (C-3), 154.6 (C-2), 148.0 (C-d), 143.5 (C-7a), 142.1 (C-a), 132.2 (C-6), 128.4 (C-c), 128.3 y 124.2 (C-4 y C-5), 123.8 (C-b), 123.6 (C-7), 109.4 (C-3a), 68.4 (CH₂).

EM: m/z = M⁺ 282 (5%), 137 (100%).

IR: (film) ν = 3035, 3009, 1739, 1610, 1526, 1344, 1275, 1260, 764, 750 cm⁻¹ entre otras.

**O-Etilisatina (3m)****2-Etoxi-3-oxo-3*H*-indol**

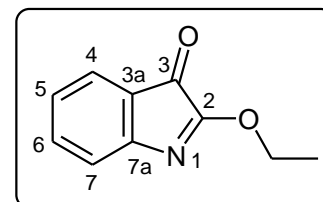
Aislado como sólido pastoso, lit. 52°C [1f].

¹H-RMN: (DCI₃C) δ = 7.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-4), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-7), 7.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H-6), 7.53 (dd, J = 8.0, 7.7 Hz, 1H, H-5), 4.40 (c, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-RMN: (DCI₃C) δ = 179.7 (C-3), 150.4 (C-2), 145.3 (C-7a), 130.6 (C-6), 128.1 y 124.0 (C-4 y 5), 121.1 (C-3a), 120.0 (C-7), 61.6 (CH₂), 14.0 (CH₃).

EM: No pudo realizarse debido a la labilidad del compuesto.

IR: (film) ν = 3055, 3012, 1758, 1719, 1607, 1275, 1260, 764, 750 cm⁻¹ entre otras.

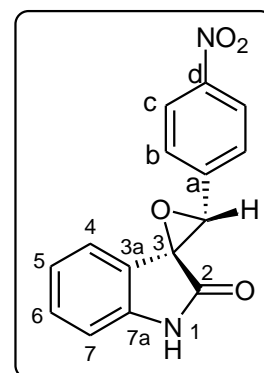
**(*E*)-3'-(4-Nitrofenil)espiro[2-oxoindolil-3,2'-oxirano] (4k)**

PF: 230-232°C, lit. 228-234°C [4c].

¹H-RMN: (DCI₃C) δ = 8.31 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-c), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-b), 7.62 (sa, 1H, int., NH), 7.25 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H-6), 6.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-7), 6.78 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H-5), 6.38 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-4), 4.85 (s, 1H, CH).

¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 11.11 (sa, 1H, int., NH), 8.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-c), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-b), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H-6), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-7), 6.72 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H-5), 6.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-4), 4.86 (s, 1H, CH).

¹³C-RMN: (DCI₃C) δ = 171.7 (C-2), 147.5 (C-d), 144.0 (C-7a), 140.7 (C-a), 130.7 (C-6), 123.6 (C-b), 128.3 (C-c), 123.1 (C-4), 121.7 (C-5), 120.1 (C-3a), 110.9 (C-7), 63.7 (CH), 61.9 (C-3).



¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 172.0 (C-2), 147.9 (C-d), 144.5 (C-7a), 141.2 (C-a), 131.1 (C-6), 128.7 (C-b), 124.0 (C-c), 123.4 (C-4), 122.1 (C-5), 120.5 (C-3a), 111.3 (C-7), 64.1 (CH), 62.4 (C-3).

EM: $m/z = M^+$ 282 (88%), 120 (100%).

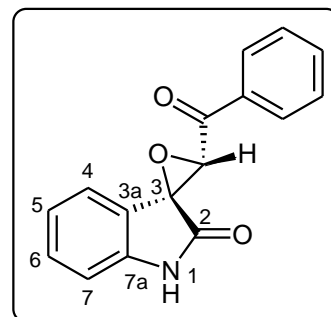
IR: ν = 3625, 3600, 3000-2840 (sa), 1738, 1620, 1598, 1449, 1339, 1054, 1033, 762 cm⁻¹ entre otras.

La asignación de la estructura se confirmó por espectroscopía de RMN bidimensional.

(*E*)-3'-Benzoilespiro[2-oxoindolil-3,2'-oxirano] (4l)

PF: 162-163°C lit. 161.5-162°C [4a].

¹H-RMN: (DCI₃C) δ = 8.37 (sa, 1H, int., NH), 7.95 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 2H, Ho-C₆H₅), 7.61 (tt, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H, Hp-C₆H₅), 7.47 (dt, J = 8.5, 1.5 Hz, 2H, Hm-C₆H₅), 7.29 (dt, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H, H-6), 7.12 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H, H-4), 6.95 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H-5), 6.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-7), 5.00 (s, 1H, CH).



¹³C-RMN: (DCI₃C) δ = 190.5 (CO-C₆H₅), 172.4 (C-2), 142.4 (C-7a), 135.0 (Cipso-C₆H₅), 134.5 (Cp-C₆H₅), 131.1 (C-6), 129.0 (Co-C₆H₅), 128.3 (Cm-C₆H₅), 124.7 (C-4), 123.3 (C-5), 119.4 (C-3a), 111.1 (C-7), 63.8 (CH), 61.1 (C-3).

EM: $m/z = M^+$ 265 (14%), 77 (100%).

IR: ν = 3150-2800 (sa), 1742, 1700, 1688, 1622, 1597, 1470, 1449, 1338, 1229, 1013, 927, 751, 703 cm⁻¹ entre otras.

2-(*p*-Nitrofenil)-3-hidroxi-4-quinolinona (5k)

2-(4-Nitrofenil)-3-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina

PF: 370-372°C, lit. 329-332°C [16h].

¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 11.63 (sa, 2H, int., NH y OH), 8.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H-c), 8.02 (d, J = 7.0 Hz, 1H, H-5), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H-b), 7.56 (t, J = 7.0 Hz, 1H, H-7), 7.33 (d, J = 7.0 Hz, 1H, H-8), 7.22 (t, J = 7.0 Hz, 1H, H-6).

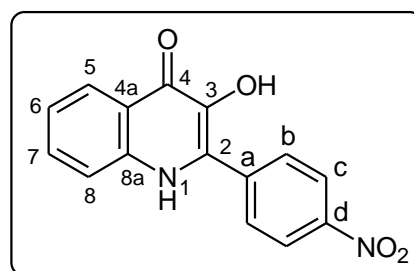
¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 162.5 (C-3), 159.0 (C-4), 146.5 (C-d), 141.8 (C-a), 138.5 (C-8a), 133.0 (C-b), 131.7 (C-7), 123.8 (C-5), 123.1 (C-c), 121.8 (C-6), 115.7 (C-4a), 115.6 (C-8), 111.2 (C-2).

EM: $m/z = M^+$ 282 (50%), 120 (100%).

EMAR (IE): Calculado para C₁₅H₁₀N₂O₄ = 282.0641. Experimental: 282.0627.

IR: ν = 3558-3200, 3010, 2996, 1634, 1521, 1345, 1273, 1216, 759 cm⁻¹ entre otras.

La asignación de la estructura se confirmó por espectroscopía de RMN bidimensional.



2-Benzoil-3-hidroxi-4-quinolinona (5I)**2-Benzoil-3-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina**

PF: 158-160°C (etanol).

¹H-RMN: (DCI₃C) δ = 10.90 (sa, 1H, int., NH), 8.57 (sa, 1H, int., OH), 8.16 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 2H, Ho-C₆H₅), 7.70 (tt, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H, Hp-C₆H₅), 7.56 (t, J = 8.0 Hz, 2H, Hm-C₆H₅), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-5), 7.21 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H-7), 7.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-8), 7.00 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H-6).

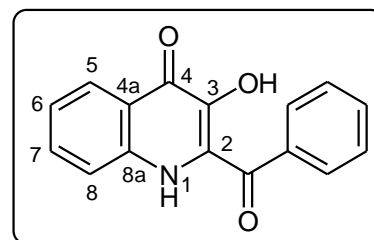
¹³C-RMN: (DCI₃C) δ = 189.6 (CO-C₆H₅), 173.7 (C-4), 163.5 (C-2), 137.1 (C-8a), 134.8 (Cp-C₆H₅), 134.1 (Cipso-C₆H₅), 130.3 (Co-C₆H₅), 128.9 (Cm-C₆H₅), 127.6 (C-7), 122.9 (C-6), 122.2 (C-5), 120.3 (C-4a), 110.5 (C-8), 104.7 (C-3).

EM: m/z = M⁺ 265 (31%), 160 (100%).

EMAR (IE): Calculado para C₁₆H₁₁NO₃ = 265.0739. Experimental: 265.0730.

IR: ν = 3500-3240, 2990, 2924, 1661, 1620, 1600, 1463, 1449, 1320, 1266, 1204, 1017, 722 cm⁻¹ entre otras.

La asignación de la estructura se confirmó por espectroscopía de RMN bidimensional.

**3-Acetilmetil-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol (6)**

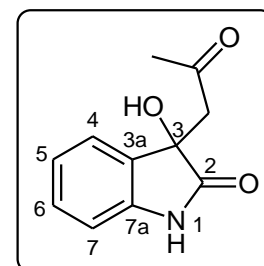
PF: 166-168°C (acetato de etilo), lit. 166-168°C [9d], 166-167°C [16i].

¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 10.23 (s, 1H, NH), 7.22 (d, J = 6.9 Hz 1H, H-4), 7.15 (t, J = 6.9 Hz, 1H, H-6), 6.90 (t, J = 6.9 Hz, 1H, H-5), 6.76 (d, J = 6.9 Hz, 1H, H-7), 6.00 (s, 1H, OH), 3.27 (d, J = 16.7 Hz, 1H, CH₂), 2.99 (d, J = 16.7 Hz, 1H, CH₂), 1.98 (s, 3H, CH₃). Coincidente con literatura [16j].

¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 205.4 (CH₂-CO), 178.3 (C-2), 142.6 (C-7a), 131.6 (C-3a), 129.1 (C-6), 123.8 (C-4), 121.4 (C-5), 109.6 (C-7), 72.8 (C-3), 50.5 (CH₂), 30.6 (CH₃). Coincidente con literatura [16j].

EM: m/z = M⁺ 205 (33%), 187 (100%). Coincidente con literatura [16j].

IR: ν = 3362, 3315, 1713, 1619, 758 cm⁻¹ entre otras.



3-Acetilmetil-1-benzoilmetil-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol (7)

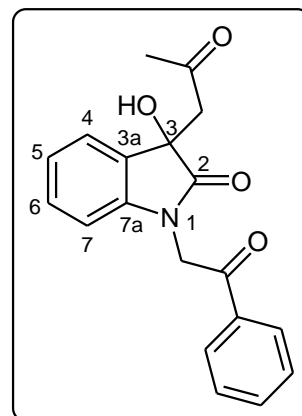
PF: 178-180°C (2-propanol).

¹H-RMN: (DCI₃C) δ = 8.02 (d, J = 7.2 Hz, 2H, Ho-C₆H₅), 7.64 (t, J = 7.2 Hz 1H, Hp-C₆H₅), 7.53 (t, J = 7.2 Hz, 2H, Hm-C₆H₅), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-4), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H-6), 7.07 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H-5), 6.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-7), 5.26 (d, J = 17.7 Hz, 1H, N-CH₂), 5.00 (d, J = 17.7 Hz, 1H, N-CH₂), 3.22 (d, J = 16.9 Hz, 1H, CH₂-CO), 3.00 (d, J = 16.9 Hz, 1H, CH₂-CO), 2.22 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN: (DCI₃C) δ = 205.0 (CH₃-CO), 193.0 (CO-C₆H₅), 176.7 (C-2), 143.2 (C-7a), 134.5 (C_{ipso}-C₆H₅), 133.9 (C_p-C₆H₅), 130.4 (C-3a), 128.9 (C_o-C₆H₅), 128.9 (C_m-C₆H₅), 128.2 (C-6), 123.8 (C-4), 122.1 (C-5), 108.9 (C-7), 72.7 (C-3), 50.7 (CO-CH₂), 46.3 (N-CH₂), 30.8 (CH₃).

EM: m/z = M⁺ 287 (19%), 269 (100%).

IR: ν = 3544, 3328, 1713, 1683, 1610, 758, 692 cm⁻¹ entre otras.

**1-Benzoilmetil-3'-benzoilespiro[2-oxoindolil-3,2'-oxirano] (8)**

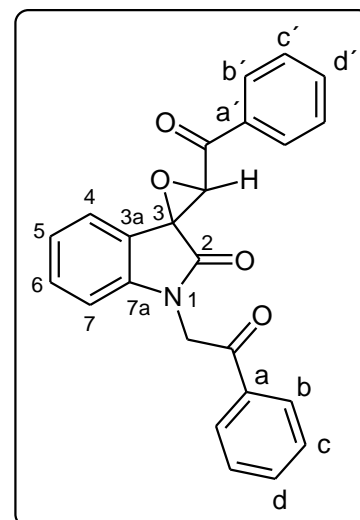
PF: 202-204°C (2-propanol).

¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 8.11 (d, J = 7.4 Hz, 1H, Hb'), 7.90 (d, J = 7.4 Hz, 2H, H-b), 7.75 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H-d'), 7.68 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H-d), 7.62 (t, J = 7.4 Hz 2H, H-c'), 7.54 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H-c), 7.31 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H-6), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-4), 6.95 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H-5), 6.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-7), 5.54 (d, J = 18.4 Hz, 1H, CH₂), 5.49 (d, J = 18.4 Hz, 1H, CH₂), 5.27 (s, 1H, CH).

¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 191.4 y 193.0 (CO), 170.4 (C-2), 145.4 (C-7a), 135.1 y 135.1 (C-d y C-d'), 134.7 (C-a y C-a'), 131.6 (C-6), 129.7 y 129.5 (C-b y C-b'), 128.8 y 128.5 (C-c y C-c'), 123.3 (C-4), 123.3 (C-5), 119.2 (C-3a), 110.8 (C-7), 64.6 (CH₂), 60.6 (C-3), 47.7 (CH).

EM: m/z = M⁺ 383 (31,7%), 105 (100%).

IR: ν = 3544, 1742, 1718, 1685, 1616, 1469, 1342, 1226, 757, 703, 691 cm⁻¹ entre otras.



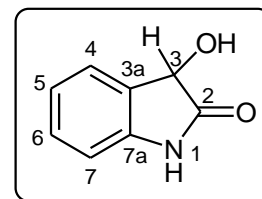
Dioxindol (9)**3-Hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol**

PF: 166-168°C, lit. 167-168°C [16k].

¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 9.98 (s, 1H, NH), 7.34 (d, *J* = 7.0 Hz 1H, H-4), 7.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-6), 6.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-5), 6.63 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-7), 6.00 (s, 1H, OH), 6.30 (s, 1H, OH), 5.23 (s, 1H, CH).

¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 176.2 (C-2), 143.7 (C-7a), 130.2 (C-3a), 128.1 (C-6), 124.3 y 122.4 (C-4 y 5), 108.7 (C-7), 68.7 (C-3).

IR: ν = 3660, 3315, 1713, 1469, 762 cm⁻¹ entre otras.

**Isatido (10)****(2,2',3,3'-Tetrahidro-3,3'-dihidroxi-2,2'-dioxo-(3,3'-bis-1H-indol))**

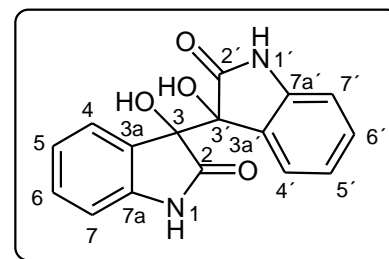
PF: 198-200°C (desc.), lit. 200-201°C (desc.) [16l].

¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 10.37 (s, int. 2H, NH), 7.36 (d, *J* = 7.1 Hz 1H, H-4), 7.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, H-6), 6.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, H-5), 6.61 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H-7), 6.20 (sa, int. 2H, OH).

¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 176.2 (C-2 y 2'), 143.7 (C-7a y 7a'), 130.2 (C-3a y 3a'), 128.1 (C-6 y 6'), 124.3 y 122.4 (C-4, 4', 5 y 5'), 108.7 (C-7 y 7'), 68.7 (C-3 y 3').

EM: *m/z* (20eV) = M⁺ (296) (10%), 149 (100%).

La asignación de la estructura se confirmó por espectroscopía de RMN bidimensional.

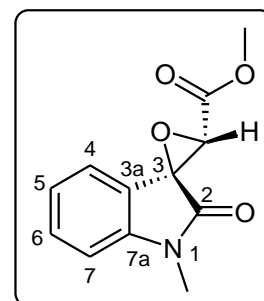
**(E)-3'-(Metoxicarbonil)espiro[1-metil-2-oxoindolil-3,2'-oxirano] (11a)**

PF: 127-129°C (2-propanol).

¹H-RMN: (DCI₃C) δ = 7.47 (dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H, H-4), 7.44 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H, H-6), 7.16 (dt, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H, H-5), 6.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-7), 4.26 (s, 1H, CH), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.30 (s, 3H, NCH₃).

¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 7.46 (dt, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H, H-6), 7.18 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H, H-4), 7.16 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H, H-7), 7.08 (dt, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H, H-5), 4.26 (s, 1H, CH), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.18 (s, 3H, NCH₃).

¹³C-RMN: (DCI₃C) δ = 167.4 (C-2), 166.1 (CO₂), 148.4 (C-7a), 131.2 (C-6), 124.7 (C-4), 123.2 (C-5), 119.3 (C-3a), 109.0 (C-7), 66.6 (C-3), 59.7 (CH), 52.8 (OCH₃), 26.9 (NCH₃).



¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 169.4 (C-2), 166.3 (CO₂), 146.1 (C-7a), 131.8 (C-6), 123.8 (C-4), 123.3 (C-5), 119.2 (C-3a), 110.4 (C-7), 59.9 (C-3), 59.8 (CH), 53.1 (OCH₃), 27.2 (NCH₃).

EM: $m/z = M^+$ 233 (63%), 176 (100%).

EMAR (IE): $m/z = 233.0699$, calculado para C₁₂H₁₁NO₄ = 233.0688.

IR: $\nu = 3100, 2898, 1737, 1725, 1617, 1495, 1472, 1346, 1211, 1129, 754 \text{ cm}^{-1}$ entre otras.

La asignación de la estructura se confirmó por espectroscopía de RMN bidimensional.

(E)-3'-(4-Nitrofenil)espiro[1-metil-2-oxoindolil-3,2'-oxirano] (11k)

PF: 204-206°C (2-propanol).

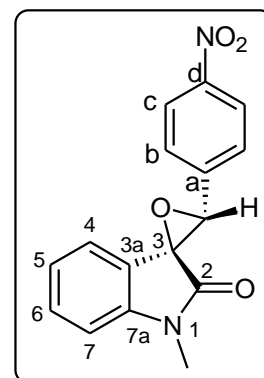
¹H-RMN: (DCI₃C) δ = 8.30 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H, H-c), 7.67 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H, H-b), 7.32 (dt, $J = 7.7, 1.3 \text{ Hz}$, 1H, H-6), 6.91 (dd, $J = 7.7, 1.3 \text{ Hz}$, 1H, H-7), 6.80 (dt, $J = 7.7, 1.3 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 6.39 (dd, $J = 7.7, 1.3 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 4.87 (s, 1H, CH), 3.32 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN: (DCI₃C) δ = 170.8 (C-2), 148.1 (C-d), 145.4 (C-7a), 140.5 (C-a), 130.8 (C-6), 127.8 (C-c), 123.8 (C-b), 123.2 (C-4), 122.7 (C-5), 119.9 (C-3a), 109.0 (C-7), 64.0 (CH), 61.8 (C-3), 26.8 (CH₃).

EMAR (ESI): $m/z = 319.06903$, calculado para C₁₆H₁₂N₂NaO₄ = 319.06893.

IR: $\nu = 3034, 2359, 2341, 1718, 1614, 1527, 1350, 765, 744 \text{ cm}^{-1}$ entre otras.

La asignación de la estructura se confirmó por espectroscopía de RMN bidimensional.



(Z)-3'-(4-Nitrofenil)espiro[1-metil-2-oxoindolil-3,2'-oxirano] (11k)

PF: 195-197°C (2-propanol).

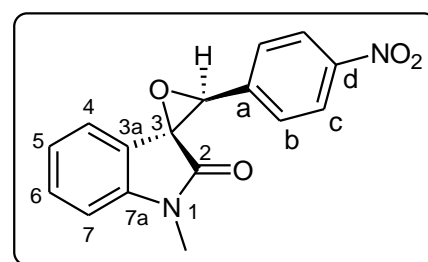
¹H-RMN: (DCI₃C) δ = 8.25 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H, H-c), 7.78 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H, H-b), 7.44 (dt, $J = 7.8, 1.2 \text{ Hz}$, 1H, H-6), 7.26 (dd, $J = 7.8, 1.2 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 7.16 (dt, $J = 7.8, 1.2 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 6.93 (da, $J = 7.8, \text{ Hz}$, 1H, H-7), 4.74 (s, 1H, CH), 3.16 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN: (DCI₃C) δ = 169.3 (C-2), 148.0 (C-d), 144.7 (C-7a), 139.0 (C-a), 130.8 (C-6), 128.4 (C-b), 122.9 (C-c), 122.8 (C-5), 122.6 (C-3a), 121.8 (C-4), 108.9 (C-7), 65.9 (CH), 62.0 (C-3), 26.6 (CH₃).

EMAR (ESI): $m/z = 319.06874$, calculado para C₁₆H₁₂N₂NaO₄ = 319.06893.

IR: $\nu = 3076, 2941, 1722, 1620, 1600, 1515, 1347, 750, 736 \text{ cm}^{-1}$ entre otras.

La asignación de la estructura se confirmó por espectroscopía de RMN bidimensional.



(E)-3'-Benzoilespiro[1-metil-2-oxoindolil-3,2'-oxirano] (11I)

PF: 198-200°C (2-propanol).

¹H-RMN: (DCI₃C) δ = 7.94 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, Ho-C₆H₅), 7.61 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, Hp-C₆H₅), 7.45 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, Hm-C₆H₅), 7.35 (dt, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H, H-6), 7.13 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H, H-4), 6.92 (dt, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-5), 6.90 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-7), 5.00 (s, 1H, CH), 3.33 (s, 3H, CH₃).

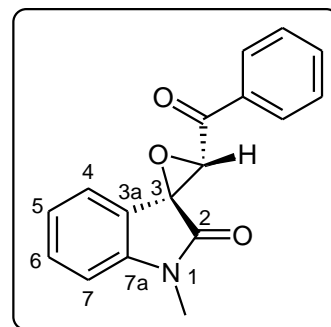
¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 7.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, Ho-C₆H₅), 7.67 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, Hp-C₆H₅), 7.53 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, Hm-C₆H₅), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-6), 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-7), 6.96 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-5), 6.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-4), 5.22 (s, 1H, CH), 3.25 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN: (DCI₃C) δ = 190.8 (CO), 170.2 (C-2), 145.4 (C-7a), 135.1 (Cipso-C₆H₅), 134.5 (Cp-C₆H₅), 131.1 (C-6), 129.0 (Co-C₆H₅), 128.4 (Cm-C₆H₄), 124.4 (C-4), 123.3 (C-5), 119.3 (C-3a), 109.0 (C-7), 63.7 (CH), 60.9 (C-3), 26.9 (CH₃).

¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 191.5 (CO), 169.7 (C-2), 146.0 (C-7a), 135.2 (Cipso-C₆H₅), 134.9 (Cp-C₆H₅), 131.6 (C-6), 128.6 (Co-C₆H₅), 129.6 (Cm-C₆H₄), 123.3 (C-4), 123.1 (C-5), 119.4 (C-3a), 110.3 (C-7), 64.1 (CH), 60.6 (C-3), 27.2 (CH₃).

EMAR (ESI): *m/z* = 302.07919, calculado para C₁₇H₁₇NNaO₃ = 302.07937.IR: ν = 2993, 1734, 1687, 1605, 1470, 1339, 754, 690 cm⁻¹ entre otras.

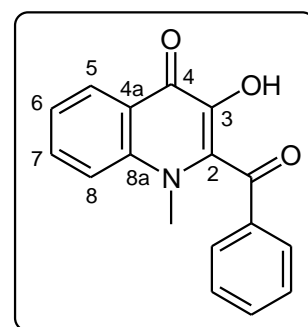
La asignación de la estructura se confirmó por espectroscopía de RMN bidimensional.

**2-Benzoil-3-hidroxi-N-metil-4-quinolinona (12I)****2-Benzoil-3-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina**

PF: 124-126°C (2-propanol).

¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 7.91 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, Ho-C₆H₅), 7.75 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-5), 7.71 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, Hp-C₆H₅), 7.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, Hm-C₆H₅), 7.24 (dt, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H, H-7), 7.06 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-6), 6.95 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-8), 3.06 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 192.4 (CO), 167.3 (C-2), 161.9 (C-4), 141.3 (C-8a), 135.0 (Cipso-C₆H₅), 134.6 (Cp-C₆H₅), 129.5 (Cm-C₆H₅), 129.3 (Co-C₆H₅), 127.0 (C-7), 122.6 (C-5), 122.0 (C-4a), 121.8 (C-6), 108.3 (C-8), 104.0 (C-3), 25.9 (CH₃).

EMAR (IE): Calculado para C₁₇H₁₃NO₃: 279.089543, Experimental: 279.089895.IR: ν = 3321, 2976, 1672, 1621, 1458, 1323, 1255, 1214, 754, 722 cm⁻¹ entre otras.

2-Etoxi-3-(2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-3-hidroxi-3H-indol (13)

PF: 220-222°C, lit. 218-219°C [1h].

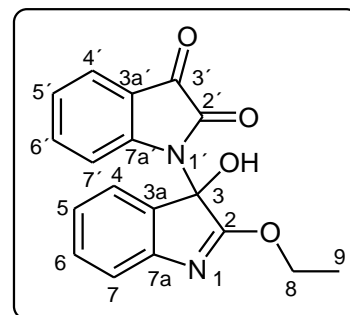
¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 8.10 (sa, 1H, int., OH), 7.77 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H, H-4'), 7.73 (dt, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H, H-6'), 7.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-4), 7.55 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-6), 7.53 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-7), 7.46 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-5), 7.24 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-5'), 7.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-7'), 4.19 (cd, *J* = 10.7, 7.0 Hz, 1H, CH₂), 4.12 (cd, *J* = 10.7, 7.0 Hz, 1H, CH₂), 1.02 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆): δ = 184.5 (C-3'), 168.4 (C-2), 149.6 (C-7a'), 144.9 (C-2'), 140.1 (C-7a), 138.6 (C-6'), 131.2 (C-6), 129.5 (C-5), 128.9 (C-7), 126.9 (C-4), 126.1 (C-3a), 125.3 (C-4'), 124.0 (C-5'), 120.1 (C-3a'), 113.2 (C-7'), 82.6 (C-3), 62.8 (CH₂), 14.2 (CH₃).

EM: *m/z* = M⁺ 322 (1%), 249 (100%).

IR: ν = 3430, 3000, 1757, 1720, 1606, 1266, 765, 750 cm⁻¹ entre otras.

La asignación de la estructura se confirmó por espectroscopía de RMN bidimensional.

**2,3-Dietoxi-3-(2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-3H-indol (14)**

Aislado como sólido pastoso.

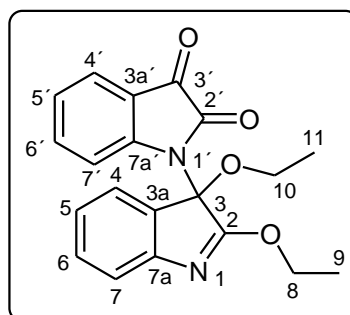
¹H-RMN: (DCI₃C) δ = 7.92 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-4'), 7.67 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-6'), 7.64 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-4), 7.37-7.29 (m, 3H, H-5,6,7), 7.19 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-5'), 7.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-7'), 4.59 (cd, *J* = 14.2, 7.1 Hz, 1H, H-8), 4.58 (cd, *J* = 14.2, 7.1 Hz, 1H, H-8), 3.54 (cd, *J* = 16.0, 7.0 Hz, 1H, H-10), 3.51 (cd, *J* = 16.0, 7.0 Hz, 1H, H-10), 1.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-9/11), 1.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-9/11).

¹³C-RMN: (DCI₃C) δ = 183.9 (C-3'), 163.0 (C-2), 149.9 (C-7a'), 148.8 (C-2'), 146.1 (C-7a), 138.4 (C-6'), 131.9 (C-6), 125.5/124.5/124.3/124.0/122.3 (C-4, C-4', C-5, C-5', C-7), 119.6 (C-3a), 119.0 (C-3a'), 115.4 (C-7'), 90.1 (C-3), 66.6 y 60.3 (C-8 y C-10), 15.0 y 14.3 (C-9 y C-11).

EM: *m/z* = M⁺ 350 (42%), 146 (100%).

IR: (film) ν = 3045, 3030, 2998, 1750, 1726, 1610, 1310, 1246, 766, 756 cm⁻¹ entre otras.

La asignación de la estructura se confirmó por espectroscopía de RMN bidimensional.



D.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] a) Putokhin, N. I. Isatin derivatives and their isomerization to quinoline. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*, **1928**, 6, 1179-1190.
- b) Heller, G. Über die farbenerscheinung der alkalischen isatinlösung. *Ber.*, **1907**, 40, 1291-1300.
- c) Heller G. Synthesen in der isatin-reihe definierte enzymatische synthese. *Ber.*, **1918**, 51, 424-437.
- d) Pummerer, R.; Stieglitz, E. Indigo dyes of the cis series. II. *N,N'*-Ethylene indigo. *Ber.*, **1942**, 75B, 1072-1085.
- e) Baeyer A.; Oekonomides, S. Ueber das isatin. *Ber.*, **1882**, 15, 2093-2102.
- f) Hantzsch, A. Über die angeblichen isomerien in der isatin-reihe. *Ber.*, **1922**, 55, 3180-3189.
- g) Sumpter, W. C. The chemistry of isatin. *Chem. Rev.*, **1944**, 34, 393-434, y citas allí mencionadas.
- h) Heller, G.; Benade, W. Über die natur der Isatoide. *Ber.*, **1922**, 55, 1006-1014.
- i) Kornblum, N.; Smiley, R. A.; Blackwood, R. K.; Iffland, D. C. The mechanism of the reaction of the silver nitrite with alkyl halides. The contrasting reactions of silver and alkali metal salts with alkyl halides. The alkylation of ambident anions. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 6269-6280.
- j) Pearson, R. G.; Songstad, J. Application of the principle of hard and soft acids and bases to organic chemistry. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 1827-1836.
- k) Ho, Tse-Lok. The hard soft acids bases (HSAB) principle and organic chemistry. *Chem. Rev.*, **1975**, 75, 1-20.
- l) Heller, G.; Lauth, H. Über die natur der isatoide II. *Ber.*, **1923**, 56, 1591-1594.
- m) Hantzsch, A. Über isatoid und sogen isatol. *Ber.*, **1925**, 58, 685-692.
- n) Heller, G. Über isatyd und isatol. *J. Prakt. Chem.*, **1932**, 222-224.
- [2] a) da Silva, J. F. M.; Garden, S. J.; Pinto, A. C. The chemistry of isatin: a review from 1975 to 1999. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2001**, 12, 273-324.
- b) Popp, F. D. The chemistry of isatin. *Adv. Heterocyclic Chem.*, **1975**, 18, 1-58.
- c) Shvehgeimer, M. G. A. Synthesis of heterocyclic compounds by the cyclization of isatin and its derivatives (Review) *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Trasl.)*, **1996**, 32, 249. Cita original: *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, **1996**, 3, 291-323.
- d) Garden, S. J.; Torres, J. C.; da Silva, L. E.; Pinto, A.C. A convenient methodology for the alkylation of isatin compounds. *Synth. Commun.*, **1998**, 28, 1679-1689.

- e) Tacconi, G.; Righetti, P. P.; Desimoni, G. Preparation of *N*-substituted isatins. *J. Prakt. Chem.*, **1973**, 315(2), 339-44.
- f) Neel, D. A.; Brown, M. L. Lander, P. A.; Grese, T. A.; Defauw, J. M.; Doti, R. A.; Fields, T.; Kelley, A. A.; Smith, S.; Zimmerman, K. M.; Steinberg, M. I.; Jadhav, P. K. 3,3-Bisaryloxindoles as mineralocorticoid receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 2553-2557.
- g) Radul, O. M.; Zhungietu, G. I.; Rekhter, M. A.; Bukhanyuk, S. M. Simple method for the preparation of 1-substituted isatins. *Chem. Het. Comp.*, **1983**, 286-288.
- h) Smith, M. B.; March, J. March's advanced organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure, 6th. Ed., **2007**, p. 574.
- i) Torisawa, Y.; Nishi, T.; Minamikawa, J.-I. An efficient conversion of 5-nitroisatin into 5-nitroindole derivative. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11, 829-832.
- k) Muschalek, B.; Weidner, I.; Butenschön, H. Synthesis of tricarbonyl(*N*-methylisatin)chromium(0) and an unanticipated transformation of a *N*-MEM to a *N*-MOM group. *J. Organometallic Chem.*, **2007**, 692, 2415-2424.

- [3] a) Alsubari, A.; Bouhfid, R.; Essassi, E. M. Synthesis of new oxindole derivatives containing an oxazolidin-2-one. *Arkivok*, **2009**, xii, 337-346.
- b) Shuttleworth, S. J.; Nasturica, D.; Gervais, C.; Siddiqui, M. A.; Rando, R.F.; Lee, N. Parallel synthesis of isatin-based serine protease inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, 10, 2501-2504.
- c) Vine, K.L.; Locke, J. M.; Ranson, M.; Pyne, S. G.; Bremner, J. B. An investigation into the cytotoxicity and mode of action of some novel *N*-alkyl-substituted isatins. *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 5109-5117 y referencias allí citadas.

- [4] a) Ainley, A. D.; Robinson, R. The epindoline group. Part 1. Trial of various methods for the synthesis of Epindolidiones. *J. Chem. Soc.*, **1934**, 1508-1520.
- b) Ballester, M. Darzens reaction (condensation). *Chem. Rev.*, **1955**, 55, 283-300.
- c) Kikumoto, R.; Kobayashi, T. The reactions of oxindoles and isatin with nitrobenzil chlorides. *Tetrahedron*, **1966**, 22, 3337-3343.
- d) Black, D. S. C.; Wong, L. C. H. A simple synthesis of 2-acyl indoles from isatins. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1980**, 200.

[5] Literatura más relevante acerca de reacciones asistidas por microondas:

- a) Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. Microwave assisted organic synthesis – a review. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 9225-9283.

b) Kappe, C. O. Controlled microwave heating in modern organic synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 6250-6284.

c) Bougrin, K.; Loupy, A.; Soufiaoui, M. Microwave-assisted solvent-free heterocyclic synthesis. *J. Photochem. Photobiol. C: Photochem. Rev.*, **2005**, *6*, 139-167.

d) Hayes, B. L. Microwave synthesis. Chemistry at the speed of light. CEM Publishing. **2002**.

e) Cabildo Miranda, M. P.; Cornago Ramírez, M. P.; Escolástico León, C.; Esteban Santos, S.; Farrán Morales, M. A.; Pérez Torralba, M. Sanz del Castillo, D. Procesos orgánicos de bajo impacto ambiental. Química verde. Cuadernos de la UNED. Universidad Nacional de Educación a Distancia. Madrid, **2006**.

[6] a) El Ashry, E. S. H.; Ramadan, E. S.; Abdel Hamid, H. M.; Hagar, M. Microwave irradiation for acceleration each step for the synthesis of 1,2,4-triazino[5,6-*b*]indole-3-thiols and their derivatives from isatin and 5-chloroisatin. *Synlett*, **2004**, 723-725.

b) Bridges, T. M.; Marlo, J. E.; Niswender, C. M.; Jones, C. K.; Jadhav, S. B.; Gentry, P. R.; Plumley, H. C.; Weaver, C. D.; Conn, P. J.; Lindsley, C. W. Discovery of the first highly M5-preferring muscarinic acetylcholine receptor ligand, an M5 positive allosteric modulator derived from a series of 5-trifluoromethoxy *N*-benzyl isatins. *J. Med Chem.*, **2009**, *52*, 3445-3448.

c) Clay, C. M.; Abdallah, H. M.; Jordan, C. Knisley, K.; Ketcha, D. M. *N*-alkylation of isatins utilizing KF/alumina. *Arkivoc*, **2012**, *vi*, 317-325.

d) Bogdanov, A. V.; Bukharov, S. V.; Oludina, Y. N.; Musin, L. I.; Nugumanova, G. N.; Syakaev, V. V.; Mironova, V. F. A catalyst-free and easy nucleophilic addition of certain isatins to sterically hindered 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylenecyclohexa-2,5-dienone. *ARKIVOC*, **2013**, *iii*, 424-435.

[7] a) Stollé, R. Über *N*-substituierte oxindole und isatine. *J. Prakt. Chem.*, **1922**, *105*, 137-148.

b) Stollé, R., Bergdoll, R.; Luther, M.; Auerhahn, A.; Waker, W. Über *N*-substituierte oxindole und isatine. *J. Prakt. Chem.*, **1930**, *128*, 1-43.

c) Baiocchi, L.; Giannangeli, M.; Rossi, V.; Ambrogi, V.; Grandolini, G.; Perioli, L. Synthesis and antimicrobial activity of some new indolo[2,1-*b*]quinazolin-6(12H)ones. *Il Farmaco*, **1993**, *48*, 487-501.

d) Jnaneshwara, G. K.; Bedekar, A. V.; Deshpande, V. H. Microwave assisted preparation of isatins and synthesis of (±)-Convolutamydine-A. *Synth. Commun.* **2007**, *29*, 3627-3633.

[8] a) Lehmann, F. Cesium carbonate (Cs₂CO₃). *Synlett*, **2004**, 2447-2448.

- b) Flessner, T.; Doye, S. Cesium carbonate: A powerful inorganic base in organic synthesis. *J. Prakt. Chem.*, **1999**, *341*, 186-190.
- c) Fink, D. M. Cesium carbonate promoted *N*-alkylation of indole. *Synlett*, **2004**, 2394-2396.
- d) Diaz, P.; Xu, J.; Astruc-Diaz, F.; Pan, H-M.; Brown, D. L.; Naguib, M. Design and synthesis of a novel series of *N*-alkyl isatin acylhydrazone derivatives that act as selective Cannabinoid Receptor 2 agonists for the treatment of neuropathic pain. *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 4932-4947.
- e) Weber, E.; Vögtle, F., Eds. *Topics in Current Chemistry*, Springer Verlag: Heidelberg, **1992**; Vol. 161, p 37.
- f) Dijkstra, G.; Kruizinga, W. H.; Kellogg, R. M. An assessment of the causes of the "Cesium effect". *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4230-4234.
- g) Galli, C. "Cesium ion effect" and macrocyclization. A critical review. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1992**, *24*, 287-307.
- h) Salvatore, R. N.; Nagle, A. S.; Jung, K. W. Cesium effect: High chemoselectivity in direct *N*-alkylation of amines. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 674-683.
- [9] a) Rekhter, M. A. Direct *N*-alkylation of isatin by halomethyl ketones, *Chem. Heterocycl. Comp.*, **2005**, *41*, 1119-1120.
- b) Zhungietu, G. I.; Gorgos, V. I.; Rekhter, M. A.; Korpan, A. I. General method for producing 2-acylindole-3-carboxylic acids by recyclization of α -(*N*-isatiny)ketones. *Izv. Akad. Nauk. Mold. SSR, Ser. Biol. Khim. Nauk.*, **1980**, *3*, 61-67. *Chem. Abstr.*, **1980**, *93*, 239138.
- c) Majumdar, K. C.; Kundu, A. K.; Chatterjee, P. 1-Alkylisatins via aldol-retro-aldol condensation. *J. Chem. Research (S)*, **1996**, 460-461.
- d) Garden, S. J.; da Silva, R. B. y Pinto, A. C. A versatile synthetic methodology for the synthesis of tryptophols. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 8399-8412.
- e) Rekhter, M. A. *N*-alkylation of trimethylsilyl derivatives of isatin with halomethylketones. *Chem. Heterocycl. Comp.*, **1999**, *35*, 1165-1166.
- f) Jnaneshwara, G. K.; Bedekar, A. V.; Deshpande, V. H. Microwave assisted preparation of isatins and synthesis of (\pm)-Convolutamydine-A. *Synthetic Comm.*, **1999**, *29*, 3627-3633.
- g) Torres, J. C.; Pinto, A. C.; Garden, S. J. Application of a catalytic palladium biaryl synthesis reaction, via C-H functionalization, to the total synthesis of Amaryllidaceae alkaloids. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 9889-9900.
- h) Jnaneshwara, G. K.; Deshpande, V. H. Synthesis of Convolutamydine A from isatin. *J. Chem. Res. (S)*, **1999**, 632-633.
- i) Vine, K. L.; Locke, J. M.; Ranson, M.; Pyne, S. G.; Bremner, J. B. *In vitro* cytotoxicity evaluation of some substituted isatin derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 931-938.

[10] a) Blanco, M. M.; Dal Maso, M.; Shmidt, M. S.; Perillo, I. A. Reaction of isatin-1-acetamides with alkoxides: Synthesis of novel 1,4-dihydro-3-hydroxy-4-oxo-2-quinolinecarboxamides. *Synthesis*, **2007**, 829-834.

[11] a) Baiocchi, L.; Giannangeli, M. A new synthesis of some indolecarboxylic acids. *J. Het. Chem.*, **1988**, *25*, 1905-1909.

b) Dandia, A.; Singh, R.; Saha, M.; Shivpuri, A. Microwave induced diastereoselective synthesis of spiro[indole-oxiranes] and their conversion to spiro[indole-pyrazoles]. *Pharmazie*, **2002**, *57*, 602-605.

c) Fu, Qin; Yan, Chao-Guo. Facile synthesis of functionalized spiro[indoline-3,2'-oxiran]-2-ones by Darzens reaction. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2013**, *9*, 918-924.

d) Schulz, V.; Davoust, M.; Lemarié M.; Lohier, J.-F.; Sopkova e Oliveira Santos, J.; Metzner, P.; Brière, J.-F. Straightforward stereoselective synthesis of spiro-epoxindoles. *Organic Lett.*, **2007**, *9*, 1745-1748.

e) Wang, L.; Li, Z.; Lu, L.; Zhang, W. Synthesis of spiro[furan-3,3'-indolin]-2'-ones by PET-catalyzed [3+2] reactions of spiro[indolines-3,2'-oxiran]-2-ones with electron-rich olefins. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 1483-1491.

[12] a) Farias Morel, A.; Larghui, E. L.; Manke Selvero, M. Mild, efficient and selective silver carbonate mediated O-alkylation of 4-hydroxy-2-quinolones: Synthesis of 2,4-dialkoxyquinolines. *Synlett*, **2005**, *18*, 2755-2758.

b) Ault, R.; Hirst, E. L.; Morton, R. A. Absorption spectra in relation to the constitution of derivatives of isatina and carbostyryl. *J. Chem. Soc.*, **1935**, 1653-1657.

[13] a) Kingston, H.M.; Haswell, S. J. *Microwave –Enhanced Chemistry*; Am. Chem. Soc.: Wahington DC, **1997**; p 25.

b) Bose, A. K.; Manhas, M. S.; Ghosh, M.; Shah, M.; Raju, V. S.; Bari, S. S.; Newaz, S. N.; Banik, B. K.; Chaudhary, A. G.; Barakat, K. J. Microwave-Induced Organic Reaction Enhancement Chemistry. 2. Simplified techniques. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 6968-6970.

c) Bose, A. K.; Manhas, M. S.; Ganguly, S. N.; Sharma, A. H.; Banik, B. K. MORE chemistry for less pollution: Applications for process development. *Synthesis*, **2002**, 1578-1591.

d) Perreux, L.; Loupy, A. A tentative rationalization of microwave effects in organic synthesis according to the reaction medium, and mechanistic considerations. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 9199-9223.

e) Varma, R. S. Solvent-free accelerated organic syntheses using microwaves. *Pure Appl. Chem.*, **2001**, *73*, 193-198.

- f) Varma, R. S.; Dahiya, R. An expeditious and solvent free synthesis of 2-amino-substituted isoflav-3-enes using microwave irradiation. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 8038-8041.
- g) Deshayes, S.; Liagre, M.; Loupy, A.; Luche, J.-L.; Petit, A. Microwave activation in phase transfer catalysis. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 10851-10870.

[14] a) Galasso, V.; Pellizer, G.; Pappalardo, G. C. Carbon-13 NMR and CNDO/S study of 1,2-indandione and heterocyclic analogs. *Org. Magn. Res.*, **1977**, 9, 401-403.

b) Gassman, P. G.; Cue Jr., B. W.; Luh, T. Y. A General method for the synthesis of isatins. *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 1344-1348.

c) Angell, E. C.; Black, D. S. C.; Kumar, N. ¹³C NMR study of *N*-acyl- and *N*-sulphonylisatins and their ring-opened derivatives. *Magn. Res. Chem.*, **1992**, 30, 1-5.

d) Pauling, L. The Nature of the Chemical Bond. Cornell, University Press, Ithaca, N. Y. **1960**.

e) Kessler, H. Detection of intramolecular mobility by NMR spectroscopy. 13. Detection of hindered rotation and inversion by NMR spectroscopy. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1970**, 9, 219-235.

f) Stewart, W.; Siddall, T. Nuclear magnetic resonance studies of amides. *Chem. Rev.*, **1970**, 70, 517-551.

g) Ōki, M. Recent advances in atropisomerism. *Top. Stereochem.*, **1983**, 14, 1-81.

[15] a) O'Sullivan, D. G.; Sadler, P. W.; The structure of isatin and substituted isatins. *J. Chem. Soc.*, **1956**, 2202-2207.

b) Esmaeili, A. A.; Darbanian, M. Reaction between alkyl isocyanides and dialkyl acetylenedicarboxylates in the presence of *N*-alkyl isatins: convenient synthesis of γ -spiro-iminolactones. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 5545-5548.

[16] a) Esmaeili, A. A. y Bodaghi, A. New and efficient one-pot synthesis of functionalized-spirolactones mediated by vinyltriphenylphosphonium salts. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 1169-1171.

b) Muthusamy, S.; Arulananda Babu, S.; Nethaji, M.; A facile regioselective construction of spiro epoxy-bridged tetrahydropyranona frameworks. *Tetrahedron* **2003**, 59, 8117-8127.

c) Langenbeck, W. Organic catalyst II. Strengthening the catalytic effectiveness of isatin by nucleus substitution. *Ber.* **1928**, 61B, 942-947. [*Chem. Abstr.* 21, 2126]

d) Makhija, M. T.; Kasliwal, R. T.; Kulkarni, V. M. y Neamati, N. De novo design and synthesis of HIV-1 integrase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, 12, 2317-2333.

- e) Bauer, D.J.; Sadler, P.W. 1-Substituted isatin-thiosemicarbazones, their preparation and pharmaceutical preparations containing them. *Brit. Pat.* 975357, **1964**; [*Chem. Abstr.* **1965**, 62, 6462].
- f) Brittain, D. R.; Wood, R. Pharmaceutical spiro-hydantoin derivatives. *Eur. Pat. Appl. EP* 66378; [*Chem. Abstr.* **1983**, 98, 179379d].
- g) Lötter, A. N. C.; Pathak, R.; Sello, T. S.; Fernandes, M. A.; van Otterlo W. A. L.; y de Koning, C. B. Synthesis of the dibenzopyrrocoline alkaloid skeleton: indolo-[2,1-a]isoquinolines and related analogues. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 2263–2274.
- h) Hradil, P.; Jirman, J. Synthesis of 2-aryl-3-hydroxyquinolin-4(1*H*)ones. *Collect. Czech. Chem. Comm.*, **1995**, 60, 1357-1366.
- i) Braude, F.; Lindwall, H. G. Condensations of isatin with acetone by the Knoevenagel method. *J. Am. Chem. Soc.*, **1933**, 55, 325-327.
- j) Luppi, G. Cozzi, P. G.; Monari, M.; Kaptein, B.; Broxterman, Q. B.; Tomasini, C. Dipeptide-catalyzed asymmetric aldol condensation of acetone with (*N*-alkylated)isatins. *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 7418-7421.
- k) Kalb, L. Über dehydroindigo. III. Zersetzung durch säuren und alkaline. *Ber.*, **1911**, 44, 1455-1464.
- l) Bennett, R. W.; Wharry, D. L. y Koch, T. H. Formation kinetics of an amino carboxy type merostabilized free radical. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 2345-2349.
- m) Singh, R. P.; Majumder, U.; Shreeve, J. M. Nucleophilic di- and tetrafluorination of dicarbonyl compounds. *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 6263-6267.

CAPITULO 2

***Síntesis de derivados del ácido 3-hidroxi-4-quinolinona-2-carboxílico,
un heterociclo polifuncionalizado***

SÍNTESIS DE DERIVADOS DEL ÁCIDO 3-HIDROXI-4-QUINOLINONA-2-CARBOXÍLICO, UN HETEROCICLO POLIFUNCIONALIZADO

En la **primera parte** de este capítulo describimos la síntesis de una serie de derivados del ácido 3-hidroxi-4-quinolinona-2-carboxílico (ácido 1,4-dihidro-3-hidroxi-4-oxoquinolina-2-carboxílico) (Esquema 1), y analizamos las ventajas y desventajas de las distintas secuencias sintéticas que conducen a la obtención de estos compuestos, las cuales implican:

A) Reacciones de reordenamiento inducido por alcóxidos en las cuales se genera la 3-hidroxi-4-quinolinona

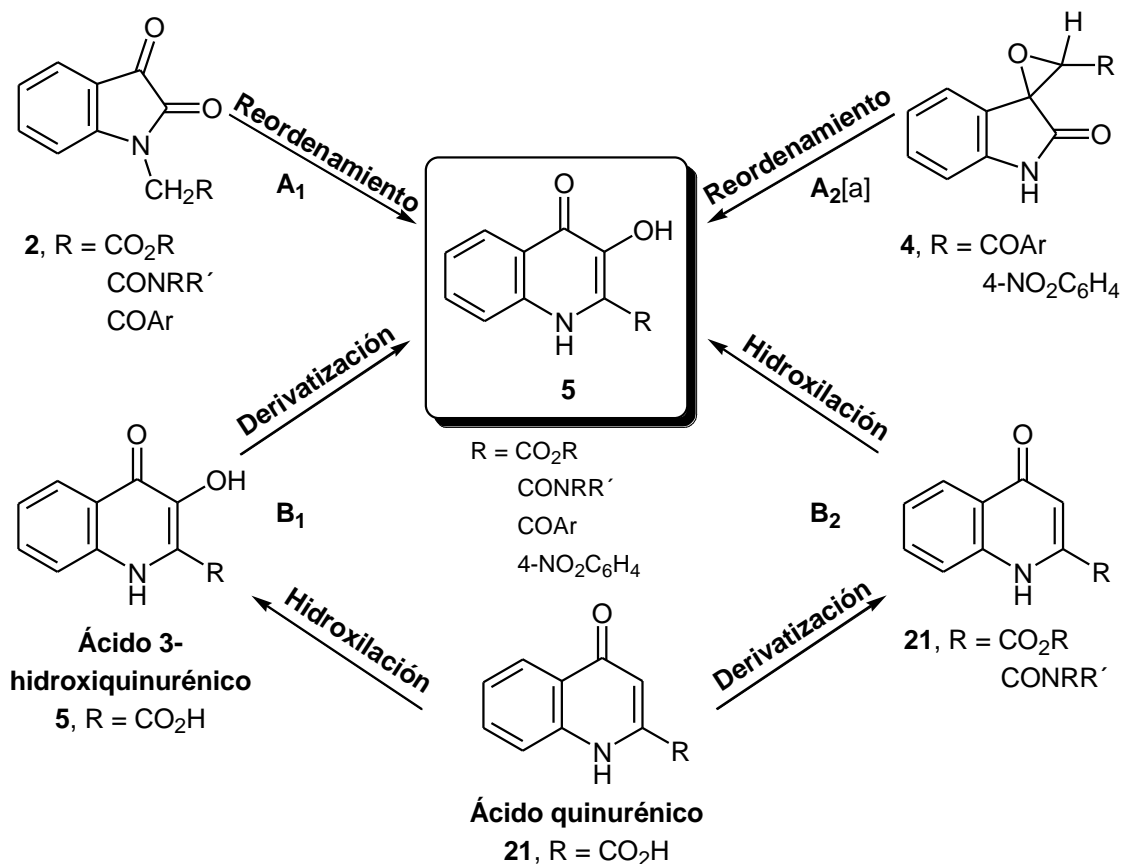
A1) A partir de derivados del ácido isatinacético **2a-j**

A2) A partir de epoxioxindoles **4k,l**, ruta que fue presentada en el *Capítulo 1*.

B) Reacciones a partir del núcleo 4-quinolinona preformado

B1) Hidroxilación del C-3 y posterior derivatización del carboxilo del ácido quinurénico

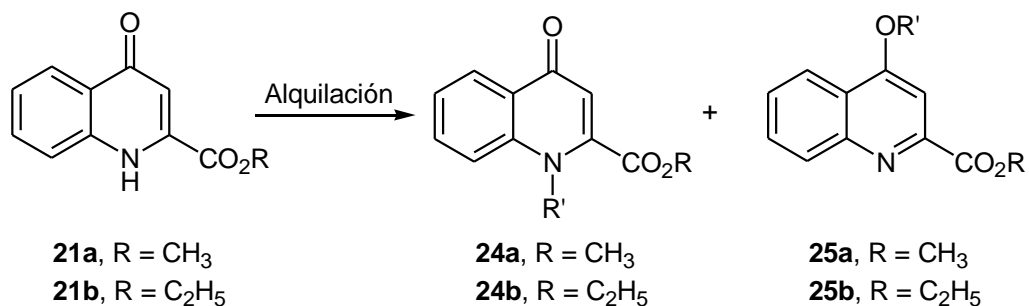
B2) Derivatización del carboxilo del ácido quinurénico y posterior hidroxilación del C-3.



[a] Por esta ruta también se obtienen 4-quinolinonas *N*-sustituidas **12** a partir de epoxioxindoles **11**.

ESQUEMA 1. RUTAS SINTÉTICAS EMPLEADAS PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DEL ÁCIDO 3-HIDROXI-4-QUINOLINONA-2-CARBOXÍLICO

En la **segunda parte** de este capítulo (**Parte C**) haremos referencia a las reacciones de alquilación de 4-quinolinonas con el fin de obtener *N*- y *O*-alquil derivados **24** y **25** respectivamente.



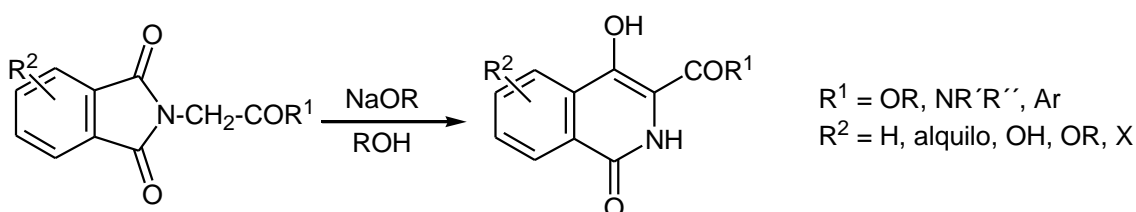
ESQUEMA 2. ALQUILACIÓN DE 4-QUINOLINONA-2-CARBOXILATOS DE ALQUILO **21**

En la **tercera parte** analizaremos las características espectroscópicas más sobresalientes observadas en los espectros de los compuestos sintetizados en este capítulo.

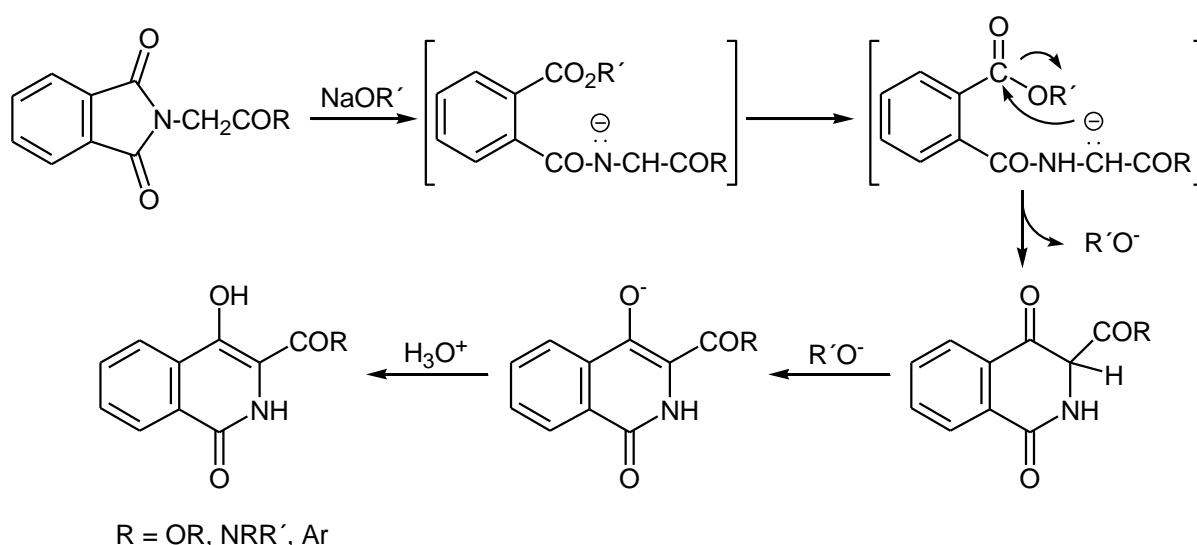
A.- OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE 3-HIDROXI-4-QUINOLINONAS A TRAVÉS DE REACCIONES DE REORDENAMIENTO INDUCIDO POR ALCÓXIDOS

Antecedentes de reacciones de reordenamiento inducido por alcóxidos a partir de imidas y amidas cíclicas

Ya a comienzos del siglo XX, Gabriel y Colman observaron que el tratamiento de ftalimidoacetato de etilo con etóxido de sodio en condiciones energéticas conducía a la obtención de 4-hidroxi-1(2*H*)-isoquinolinona-3-carboxilato de etilo con buenos rendimientos [1a]. La reacción se extendió posteriormente al estudio de otros ésteres y amidas derivadas del ácido ftalimidoacético [1b-n]. También pueden obtenerse 3-acil-4-1(2*H*)isoquinolinonas por tratamiento con alcóxidos en caliente a partir de α -ftalimidocetonas [1b,k].

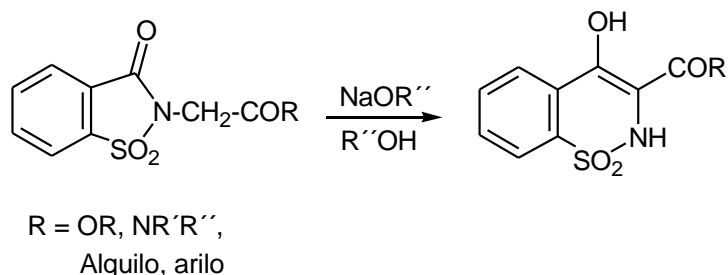


La primera etapa de la reacción implica la apertura del anillo imídico por ataque del alcóxido sobre el carbonilo, generando un anión derivado de un éster ftalámico (Esquema 3). Una rápida isomerización conduce a un carbanión enolato, el cual ataca al carbonilo del éster en forma análoga a una ciclización de Dieckmann [2]. En el mecanismo propuesto, la fuerza impulsora de la reacción es la formación del enolato fuertemente estabilizado del cual se libera el producto por acidificación.

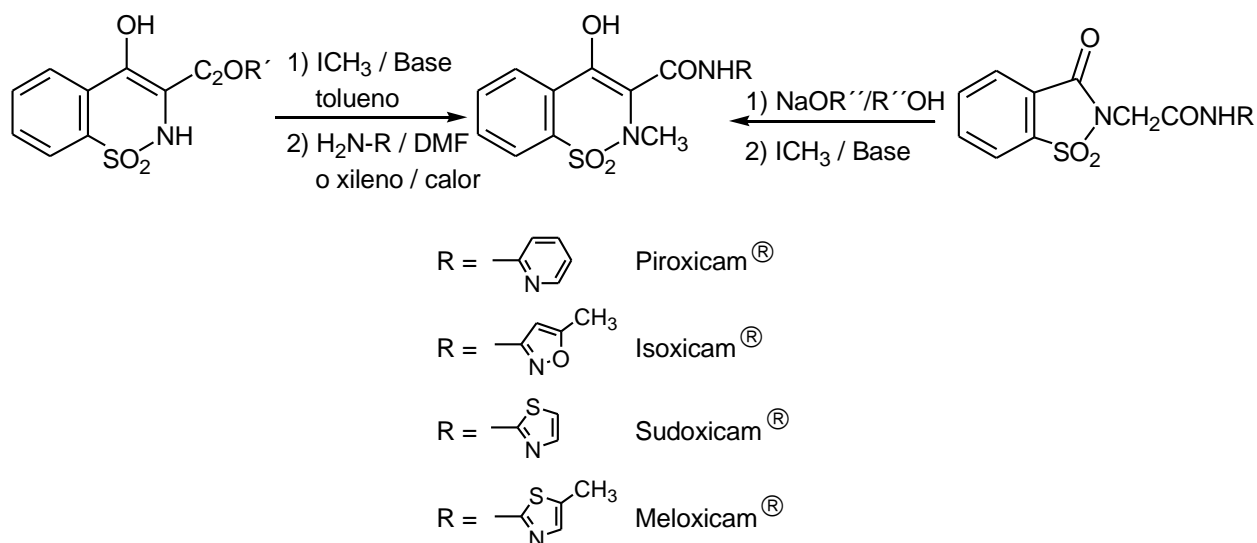


ESQUEMA 3. MECANISMO GENERAL DEL REORDENAMIENTO DE GABRIEL-COLMAN

La reacción de reordenamiento inducido por alcóxidos también fue empleada exitosamente en la obtención de derivados del ácido 4-hidroxi-1,2-benzotiazina-3-carboxílico 1,1-dióxido a partir de derivados de sacarina.

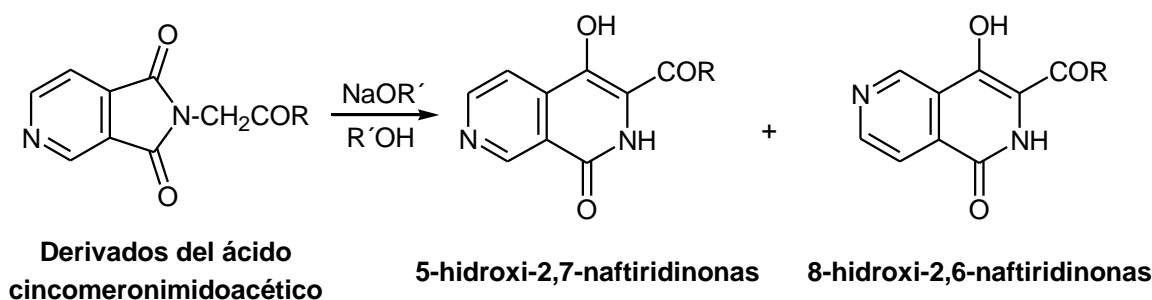
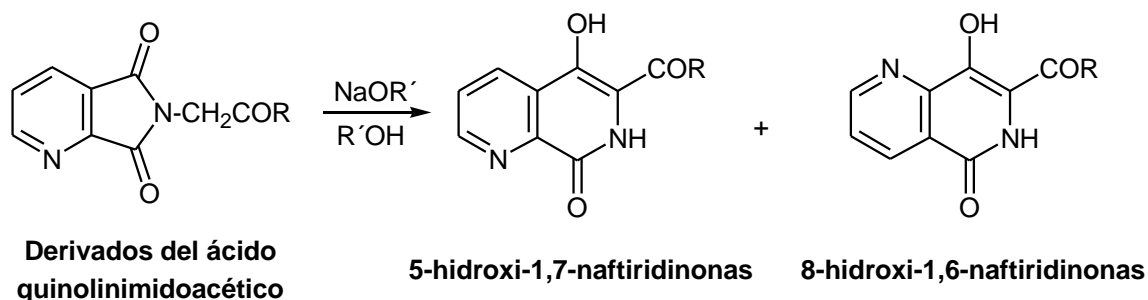


En particular, las *N*-heteroaril-4-hidroxi-2-metil-1,2-benzotiazina-3-carboxamidas 1,1-dióxido, una familia importante de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) conocida como “Oxicanes”, se obtuvieron aplicando en alguno de los pasos un reordenamiento inducido por alcóxidos [3]

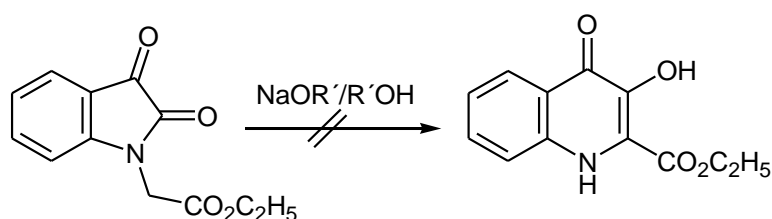


A diferencia de lo que ocurrió con la serie ftalimídica, el reordenamiento de piridinadicarboximidias inducido por alcóxidos fue menos estudiado. En este caso, la asimetría estructural conferida por el nitrógeno piridínico justifica la formación de dos productos isómeros. Así, nuestro grupo de trabajo obtuvo derivados de los ácidos 8-hidroxi-1,6-naftiridinona-7-carboxílico y 5-hidroxi-1,7-naftiridinona-6-carboxílico por tratamiento de derivados del ácido quinolinimidoacético (ácido 2,3-piridinadicarboximidoacético) con alcóxidos [4a,b], y derivados de los ácidos 8-hidroxi-2,6-naftiridinona-7-carboxílico y 5-hidroxi-2,7-naftiridinona-6-carboxílico cuando se emplean derivados del ácido

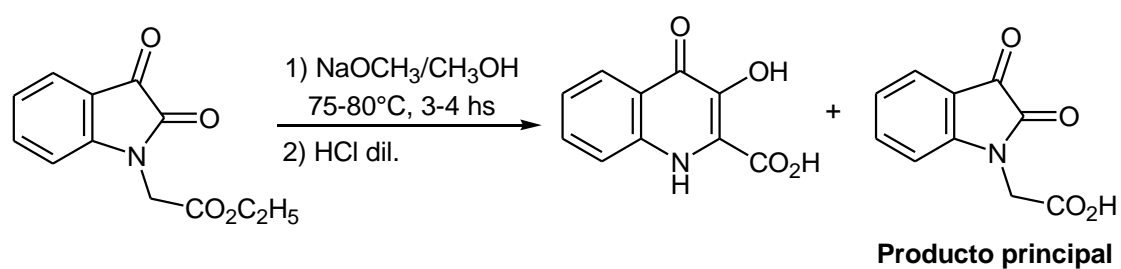
cincomeronimidoacético como productos de partida [4c]. Por analogía con las correspondientes isoquinolinonas, formulamos estos compuestos bajo la forma ceto-enol.



Ainley y Robinson consideraron la posibilidad de extender el reordenamiento promovido por alcóxidos de Gabriel y Colman a derivados del ácido isatin-1-acético, una amida cíclica aromática, con el fin de obtener derivados del ácido 3-hidroxi-4-quinolinona-2-carboxílico. Los autores concluyeron que la reacción del isatinacetato de etilo con alcóxido de sodio no se llevaba a cabo porque no obtenían un producto que diera positiva la reacción con FeCl_3 , característica esperada por la presencia de un hidroxilo enólico [5a].



Putokhin, estudiando la misma reacción, obtuvo escasas cantidades del ácido 3-hidroxi-4-quinolinona-2-carboxílico junto con cantidades variables del ácido isatinacético [5b]. De acuerdo a estos resultados la expansión del núcleo isatínico se produce aunque el producto principal es el que proviene de la hidrólisis del éster de partida.



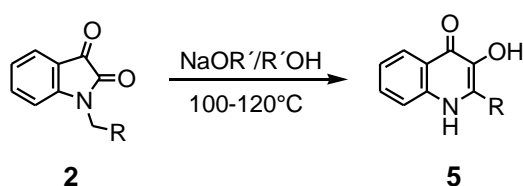
Esto nos llevó a profundizar el estudio del reordenamiento inducido por alcóxidos a partir de derivados de isatina. En esta parte del trabajo doctoral presentamos los resultados obtenidos en este tipo de reordenamiento y en otras estrategias empleadas con el fin de optimizar la síntesis de 4-quinolinonas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A1) Reordenamiento inducido por alcóxidos a partir de derivados del ácido isatinacético 2a-j

A partir de los derivados del ácido isatinacético **2a-j** cuya síntesis se describió en el *Capítulo 1*, llevamos a cabo la reacción de reordenamiento inducido por alcóxidos de sodio en caliente, bajo distintas condiciones. Las características espectroscópicas de los compuestos sintetizados se describen en la **Parte D**.

TABLA 1. DERIVADOS *N*-SUSTITUIDOS DE ISATINA **2** EMPLEADOS COMO PRECURSORES PARA LA SÍNTESIS DE DERIVADOS DEL ÁCIDO 3-HIDROXI-4-QUINOLINONA-2-CARBOXÍLICO **5**

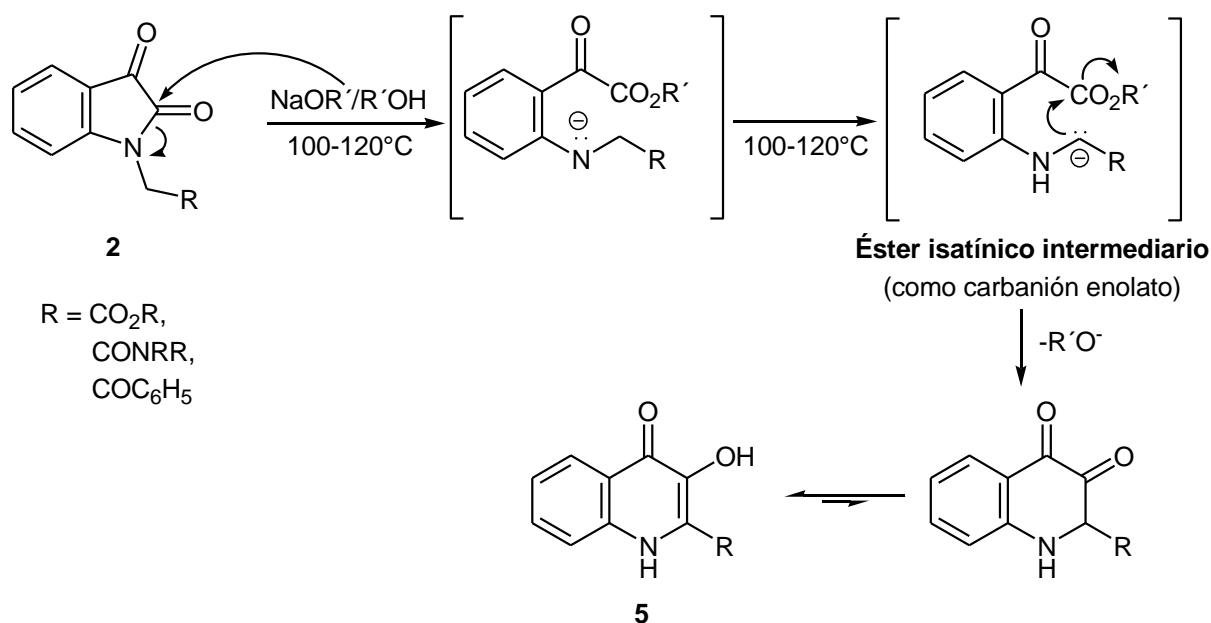


Compuestos 2 y 5	R
a	CO ₂ CH ₃
b	CO ₂ C ₂ H ₅
c	CO ₂ CH(CH ₃) ₂
d	CO ₂ C(CH ₃) ₃
e	CONH ₂
f	CONHCH(CH ₃) ₂
g	CONHC ₆ H ₁₁
h	CONHC ₆ H ₅
i	CON(C ₂ H ₅) ₂
j	CONH(CH ₃)C ₆ H ₅
k	(<i>p</i> -NO ₂)C ₆ H ₄ [a]
l	COC ₆ H ₅

[a] El compuesto **5k** no pudo obtenerse por reordenamiento del derivado de isatina **2k**. Se obtuvo por reordenamiento del epoxioxindol **4k**.

Por analogía con el mecanismo del reordenamiento de Gabriel Colman anteriormente visto consideramos que la expansión del núcleo isatínico podría ocurrir a través de un mecanismo general que implicaría el ataque inicial del alcóxido sobre el carbonilo amídico

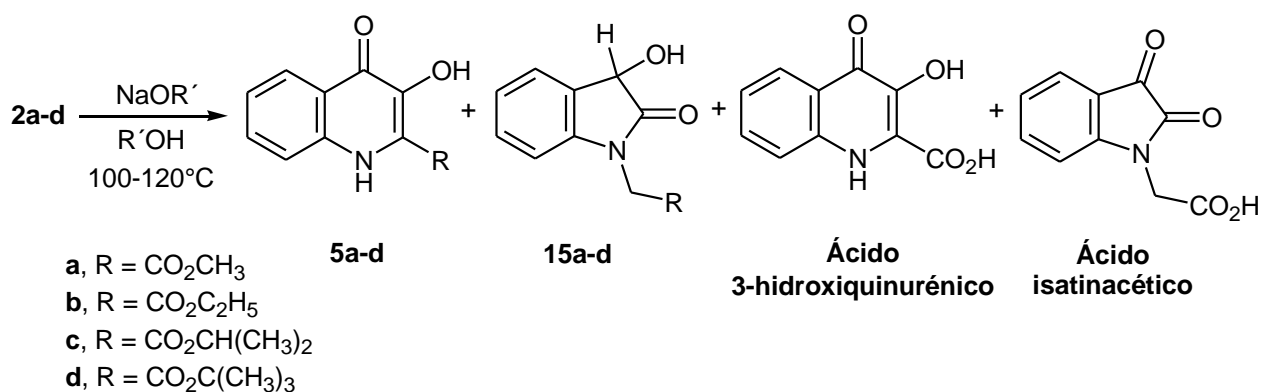
del núcleo isatínico, formación de un carbanión enolato intermediario estabilizado, y posterior ciclización de Dieckmann (Esquema 4).



ESQUEMA 4. MECANISMO PROBABLE DEL REORDENAMIENTO DE DERIVADOS DEL ÁCIDO ISATINACÉTICO INDUCIDO POR ALCÓXIDOS

Reordenamiento de isatinacetatos de alquilo **2a-d** inducido por alcóxidos

Las reacciones de los ésteres **2a-d** con 4 equivalentes de alcóxido en el correspondiente alcohol, en condiciones energéticas (100-120°C), mostraron un comportamiento similar. En todos los casos se observó la formación de un sirupo rojo-negruzco que, por acidificación con HCl diluido en baño de hielo, condujo a la obtención de una mezcla de productos de la que se aislaron las correspondientes 3-hidroxi-4-quinolinonas-2-carboxilato de alquilo **5a-d** con bajos rendimientos (20-46%). Además, las 3-hidroxi-4-quinolinonas **5a-d**, se obtuvieron junto a cantidades variables de ácido isatinacético **2** (R = CO₂H), ácido 3-hidroxiquinurénico **5** (R = CO₂H), fácilmente reconocible por la intensa fluorescencia azul-celeste que presenta cuando se irradia con luz UV, y el correspondiente dioxindol **15a-d** (1-alcoxicarbonilmetil-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-oxo-1*H*-indol) producto de reducción del derivado isatínico de partida (Esquema 5).



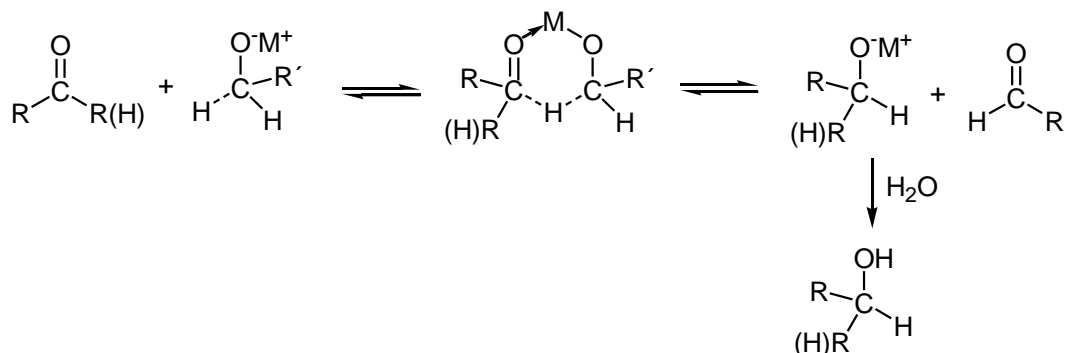
ESQUEMA 5. REACCIÓN DE ÉSTERES DEL ÁCIDO ISATINACÉTICO **2a-d** CON ALCÓXIDO DE SODIO EN CALIENTE

Los tiempos necesarios para la desaparición del compuesto de partida fueron de 5-10 minutos. Cuando la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente el único producto que se obtiene es el ácido isatinacético (**2**, R = CO₂H). A 100-120°C y mayores tiempos de reacción sólo se aíslan los ácidos isatinacético **2** (R = CO₂H) y 3-hidroxiquinurénico **5** (R = CO₂H). El empleo de alcoholes anhidros resultó un requisito fundamental para minimizar las reacciones colaterales de hidrólisis. A diferencia de otras familias de compuestos con hidroxilo enólico (isoquinolinonas, benzotiazinas, naftiridinonas), las 3-hidroxi-4-quinolinonas **5a-d** no dan reacción positiva frente a solución alcohólica de FeCl₃ 5%. Este hecho fue el que probablemente indujo a Ainley y Robinson a pensar que no se obtenía el producto de reordenamiento [5a]. En la Tabla 2 se resumen los resultados obtenidos.

TABLA 2. REACCIÓN DE ISATINACETATOS DE ALQUILO **2a-d** CON ALCÓXIDOS DE SODIO EN CALIENTE

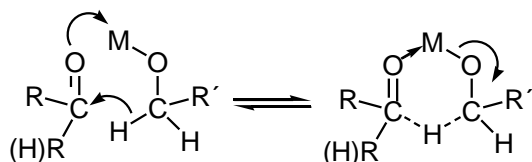
Comp. 2	R	5 (%)	15 (%)	2 (R = CO ₂ H) (%)	5 (R = CO ₂ H)
a	CO ₂ CH ₃	5a (39)	15a (22)	2 (32)	Trazas
b	CO ₂ CH ₂ CH ₃	5b (46)	15b (19)	2 (27)	Trazas
c	CO ₂ CH(CH ₃) ₂	5c (35)	15c (21)	2 (36)	Trazas
d	CO ₂ C(CH ₃) ₃	5d (20)	15d (33)	2 (29)	Trazas

La formación de dioxindoles **15**, puede justificarse teniendo en cuenta que los alcóxidos de metales con bajo potencial de ionización son capaces de reducir carbonilos cetónicos vía una reacción tipo reducción de Meerwein-Ponndorf-Verley (Esquema 6) [6a-b].

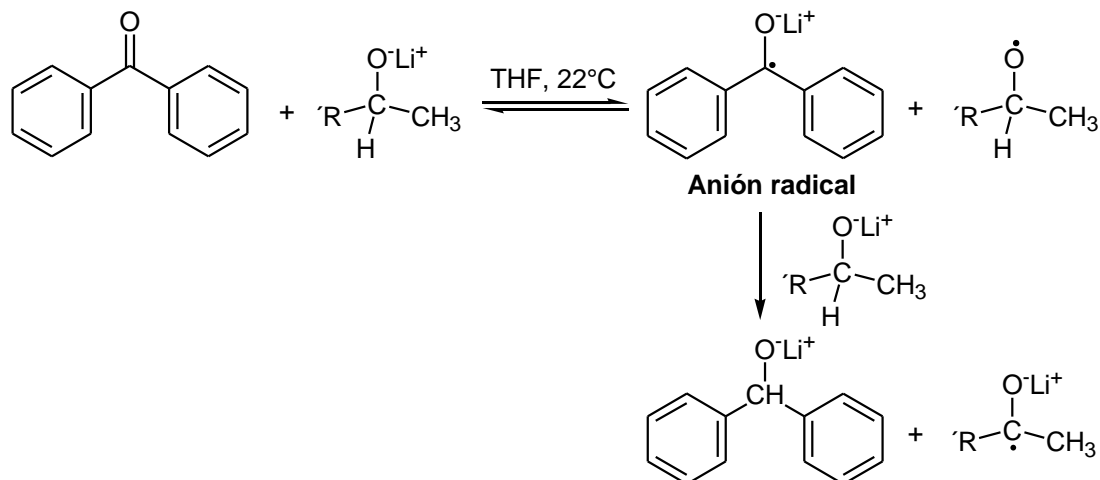


ESQUEMA 6. REACCIÓN DE MEERWEIN-PONNDORF-VERLEY

Tradicionalmente se consideró que este tipo de reacciones ocurría a través de la formación de un intermediario cíclico de seis eslabones. La transferencia de un ión hidruro H^- está facilitada por la carga parcial positiva que se desarrolla en el carbono carbonílico como consecuencia de la coordinación de un par de electrones no compartido del carbonilo con el metal del alcóxido [6b]:



Otros autores han demostrado que algunas de estas reacciones también podrían ocurrir por un mecanismo de transferencia electrónica (SET, single electron transfer) con aniones radicales como intermediarios [6c].



Los dioxindoles **15** formados presentan un marcado carácter reductor relacionado con su estructura de α -hidroxicetona, dando positiva la reacción de Tollens. La oxidación de estos dioxindoles es espontánea en solución y especialmente rápida cuando están adsorbidos a soportes cromatográficos. Este comportamiento se corresponde con la actividad catalítica de la sílica y la alúmina en reacciones de oxidación de aciloínas [7a]. En el caso de los dioxindoles **15**, la oxidación se observa fácilmente por la aparición de la coloración naranja en las placas de TLC, característica de los derivados isatínicos **2**.

En todos los casos la estructura de los compuestos **15** fue confirmada por comparación con muestras auténticas obtenidas por reducción selectiva del carbonilo cetónico de los derivados del ácido isatinacético **2a-d** con borohidruro de sodio en etanol [7b]. La reacción procede rápidamente a TA.

Reordenamiento de isatinacetamidas **2e-j** inducido por alcóxidos

La reacción de las isatinacetamidas **2e-j** con alcóxidos en caliente condujo en general a la obtención de sólo dos productos. Las 3-hidroxi-4-quinolinona-2-carboxamidas **5e-j** (1,4-dihidro-3-hidroxi-4-oxo-quinolina-2-carboxamida) (68-83%) se aislaron junto con los correspondientes dioxindoles **15e-j** (1-*N*-alquil(aril)carbamoilmetil-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-oxo-1*H*-indol) (12-20%) de color amarillo claro. Los resultados obtenidos se detallan en la Tabla 3.

TABLA 3. REACCIÓN DE ISATINACETAMIDAS **2e-j** CON METÓXIDO DE SODIO EN CALIENTE

RN(C(=O)c1ccc2c(c1)C(=O)N2) + NaOCH3/CH3OH (8:1) >> RNC(=O)c1ccc2c(c1)C(=O)N2 + RNC(=O)c1ccc2c(c1)C(O)N2

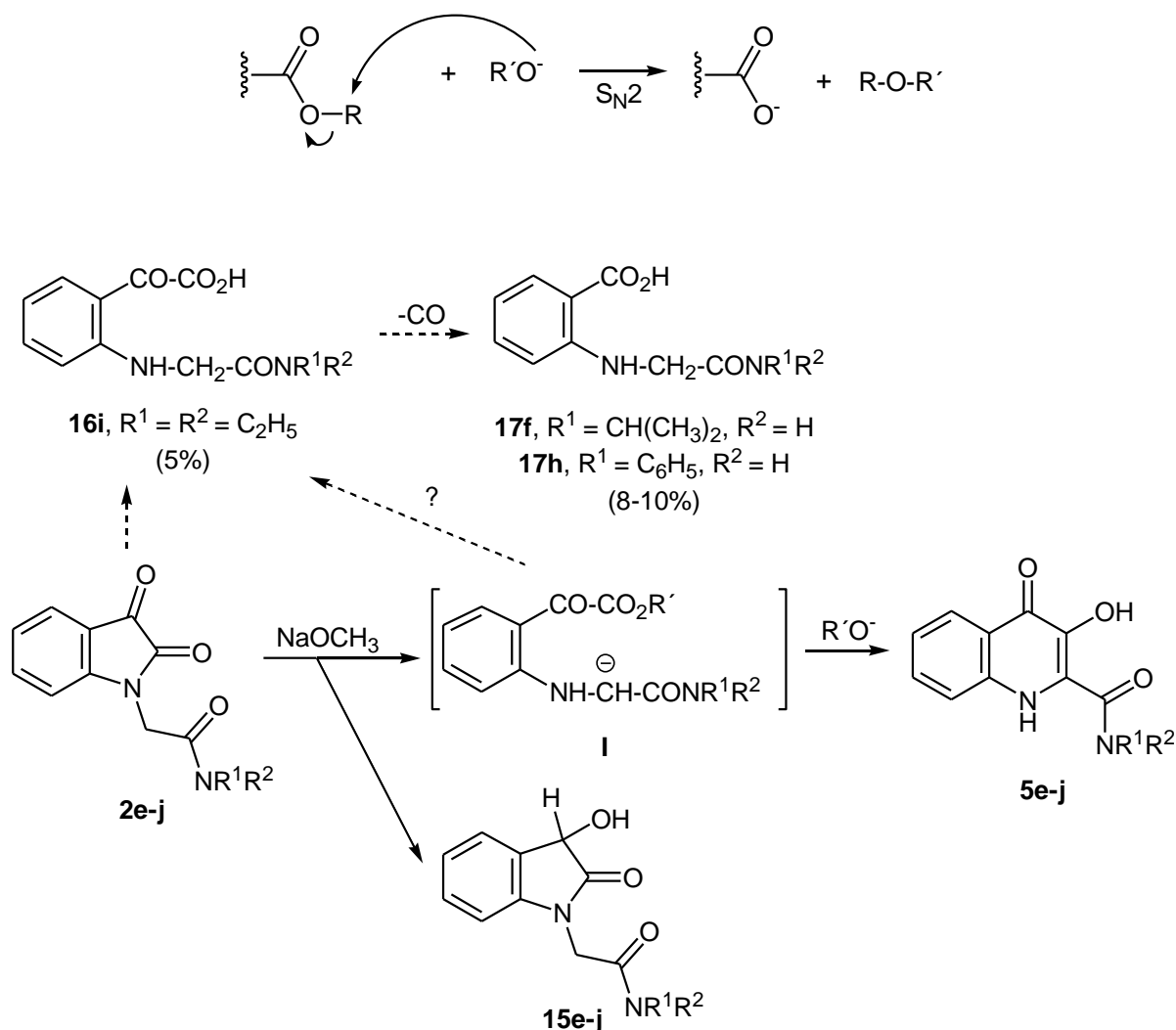
Comp. 2	R	5 (%)	15 (%)
e	CONH ₂	5e (68)	15e (12)
f	CONHCH(CH ₃) ₂	5f (81)	15f (10)
g	CONHC ₆ H ₁₁	5g (78)	15g (20)
h	CONHC ₆ H ₅	5h (76)	15h (15)
i	CON(C ₂ H ₅) ₂	5i (69)	15i (20)
j	CON(CH ₃)C ₆ H ₅	5j (83)	15j (12)

La proporción obtenida de los compuestos **5:15** varió de acuerdo a la naturaleza del resto alquilo y número de equivalentes del alcóxido empleado. Los mejores resultados se

lograron utilizando 8 equivalentes de metóxido de sodio en metanol por mol de compuesto de partida, mientras que empleando una relación 4:1 o cambiando el metóxido de sodio por etóxido o isopropóxido de sodio en el correspondiente alcohol anhidro, el rendimiento de los compuestos **5** disminuyó, obteniendo los dioxindoles **15** en mayor proporción.

Los mejores rendimientos logrados respecto de los ésteres **5a-d** puede relacionarse con la mayor estabilidad de las amidas dada la menor reactividad frente a reacciones de hidrólisis.

En algunos casos también se pudieron aislar como productos colaterales de la reacción, los derivados de los ácidos isatínico **16i**, y del *o*-aminobenzoico **17f,h** (Esquema 7). Los ácidos **16i** y **17f,h** podrían haberse originado por hidrólisis directa de la isatina de partida debido a la presencia de pequeñas cantidades de agua en el medio de reacción, o bien, podrían ser el resultado de una reacción colateral del éster intermediario **I** con alcóxidos, probablemente a través de un mecanismo S_N2 , común en este tipo de compuestos [1b, 8].

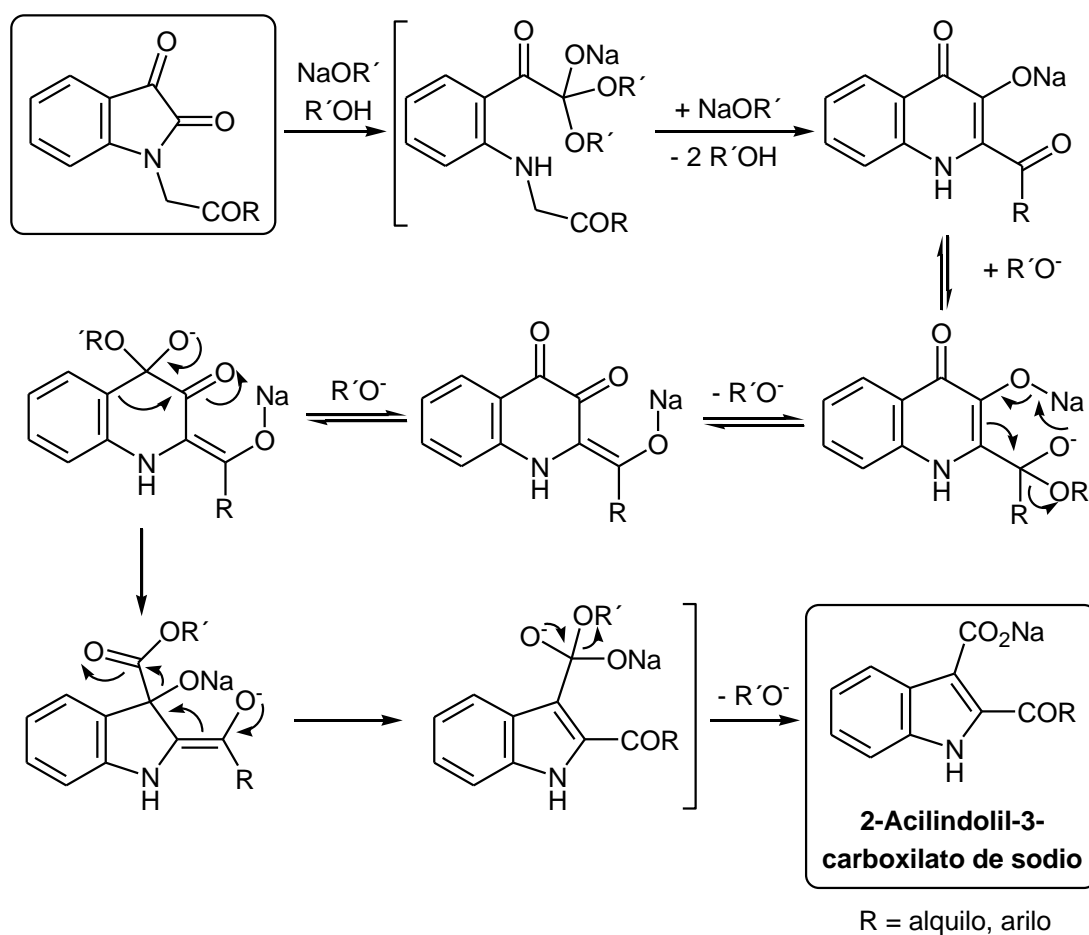


ESQUEMA 7. PRODUCTOS OBTENIDOS EN LA REACCIÓN DE AMIDAS DEL ÁCIDO ISATINACÉTICO **2e-j** CON METÓXIDO DE SODIO EN CALIENTE

La estructura de los compuestos **17** fue confirmada por comparación con muestras auténticas obtenidas por hidrólisis alcalina oxidativa del correspondiente derivado de isatina, empleando NaOH seguido de tratamiento con peróxido de hidrógeno y posterior acidificación [9a,b].

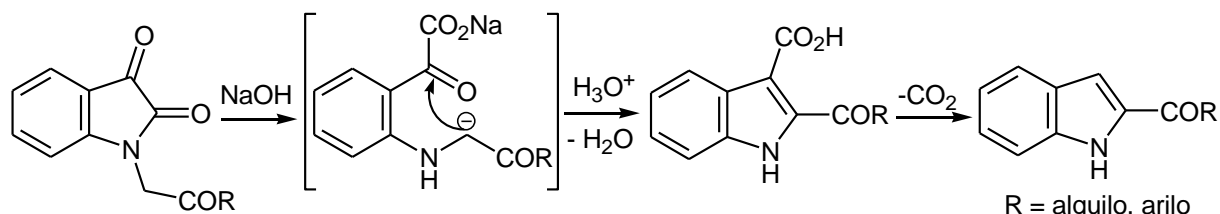
Reordenamiento de *N*-fenacilisatina (**2l**) inducido por alcóxidos

En 1993, Rekhter estudió el reordenamiento de 1-[2-oxoalquil(aril)]-isatinas con alcóxidos. Trabajando a 20°C y con una relación alcóxido:isatina 3:1, en todos los casos obtuvo los ácidos indol-3-carboxílico 2-sustituidos correspondientes [5c]. El autor interpretó los resultados mediante una secuencia compleja de reacciones que implican la expansión del anillo isatínico a través de un orto éster intermediario generando una 3-hidroxi-4-quinolona, que no aísla, y posterior contracción del anillo quinolínico (Esquema 8).



ESQUEMA 8. MECANISMO PROPUESTO POR REKHTER PARA EL REORDENAMIENTO DE 1-[2-OXOALQUIL(ARIL)]-ISATINAS

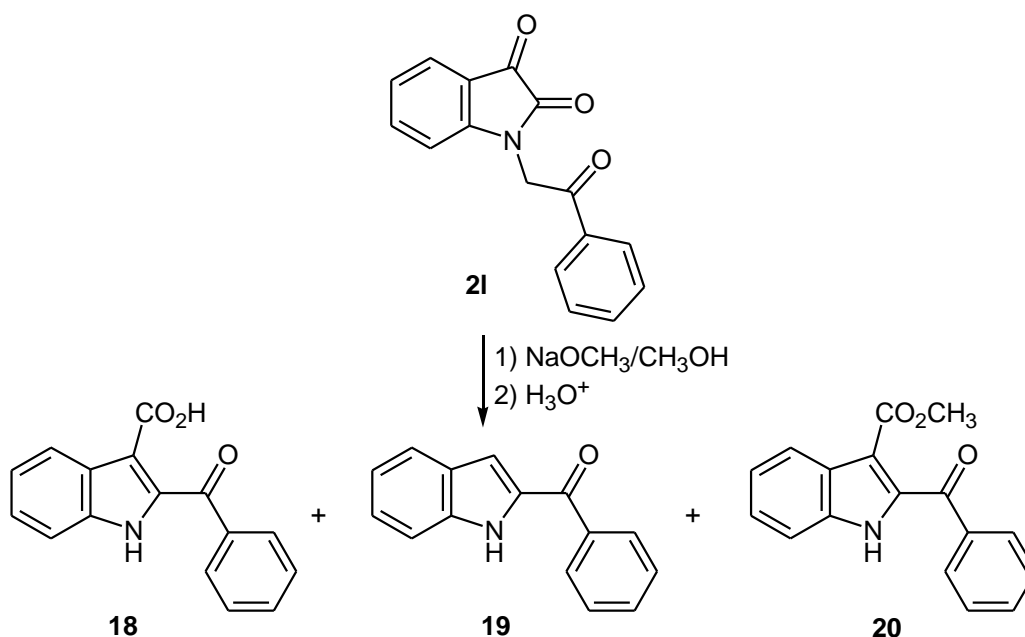
Llamativamente, Rekhter logra los mismos resultados reemplazando la solución alcohólica de etóxido de sodio por una solución acuosa de NaOH 1-4.0% [5c,d]. En este caso el autor justifica, mediante un reordenamiento tipo indolinodiona-indol, la formación de los ácidos 2-acilindol-3-carboxílico, los cuales fácilmente se decarboxilan rindiendo en el medio de reacción los correspondientes 2-acilindoles (Esquema 9).



ESQUEMA 9. REORDENAMIENTO TIPO INDOLINODIONA-INDOL EN MEDIO ALCALINO

Decidimos entonces profundizar el estudio de esta reacción en nuestro laboratorio, como parte del trabajo doctoral. Empleamos inicialmente distintas relaciones de *N*-fenacilisatina (**21**) y metóxido de sodio (1:2, 1:4, y 1:8) a 50°C, 80°C y 120°C. En todos los casos la transformación de *N*-fenacilisatina fue total, originando una mezcla de 2 o 3 productos en proporciones variables según las condiciones de reacción empleadas.

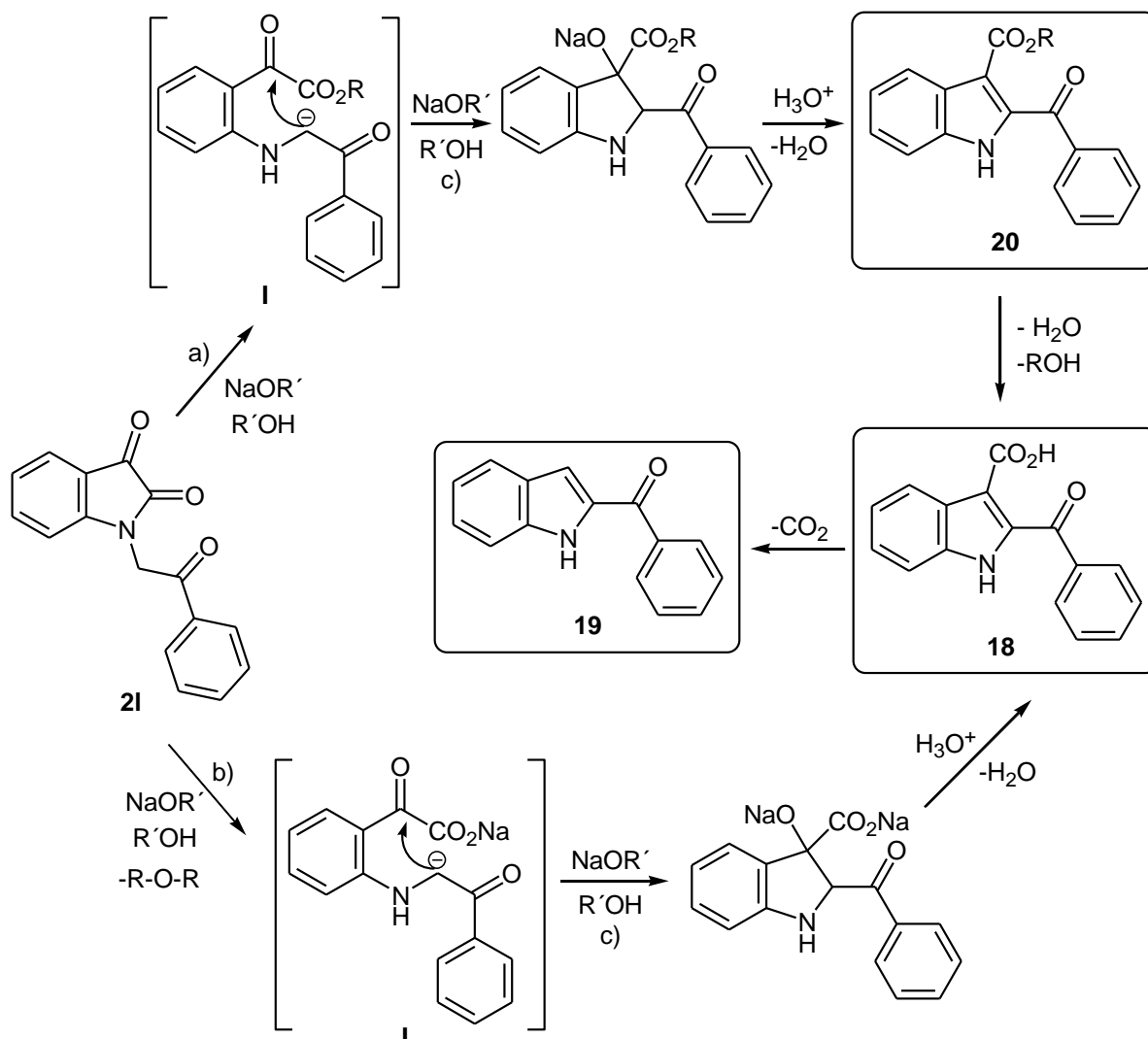
En condiciones suaves obtuvimos ácido 2-benzoilindol-3-carboxílico (**18**) como producto principal junto a su producto de decarboxilación, el 2-benzoilindol (**19**), y 2-benzoilindol-3-carboxilato de metilo (**20**) (Esquema 10). En condiciones enérgicas sólo pudimos aislar el ácido 2-benzoilindol-3-carboxílico (**18**) en cantidades variables y el indol decarboxilado **19**.



ESQUEMA 10. REACCIÓN DE *N*-FENACILISATINA (**21**) CON METÓXIDO DE SODIO EN CALIENTE

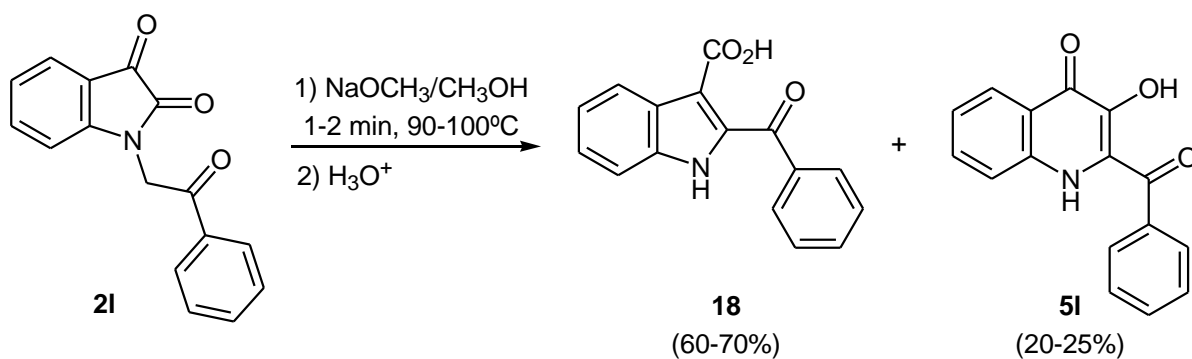
Sobre la base de los antecedentes mencionados anteriormente, la obtención del ácido 2-benzoilindol-3-carboxílico (**18**) se podría justificar a través de un mecanismo (Esquema 11) que implicaría la combinación de los siguientes procesos:

- Alcoholisis del anillo isatínico con formación de un éster glicólico,
- Clivaje del alcoxilo del éster a través de un mecanismo S_N2 con obtención de la correspondiente sal del ácido glicólico,
- Condensación promovida por bases.



ESQUEMA 11. POSIBLE MECANISMO DE LA OBTENCIÓN DE LOS DERIVADOS DEL INDOL **18**, **19** Y **20**

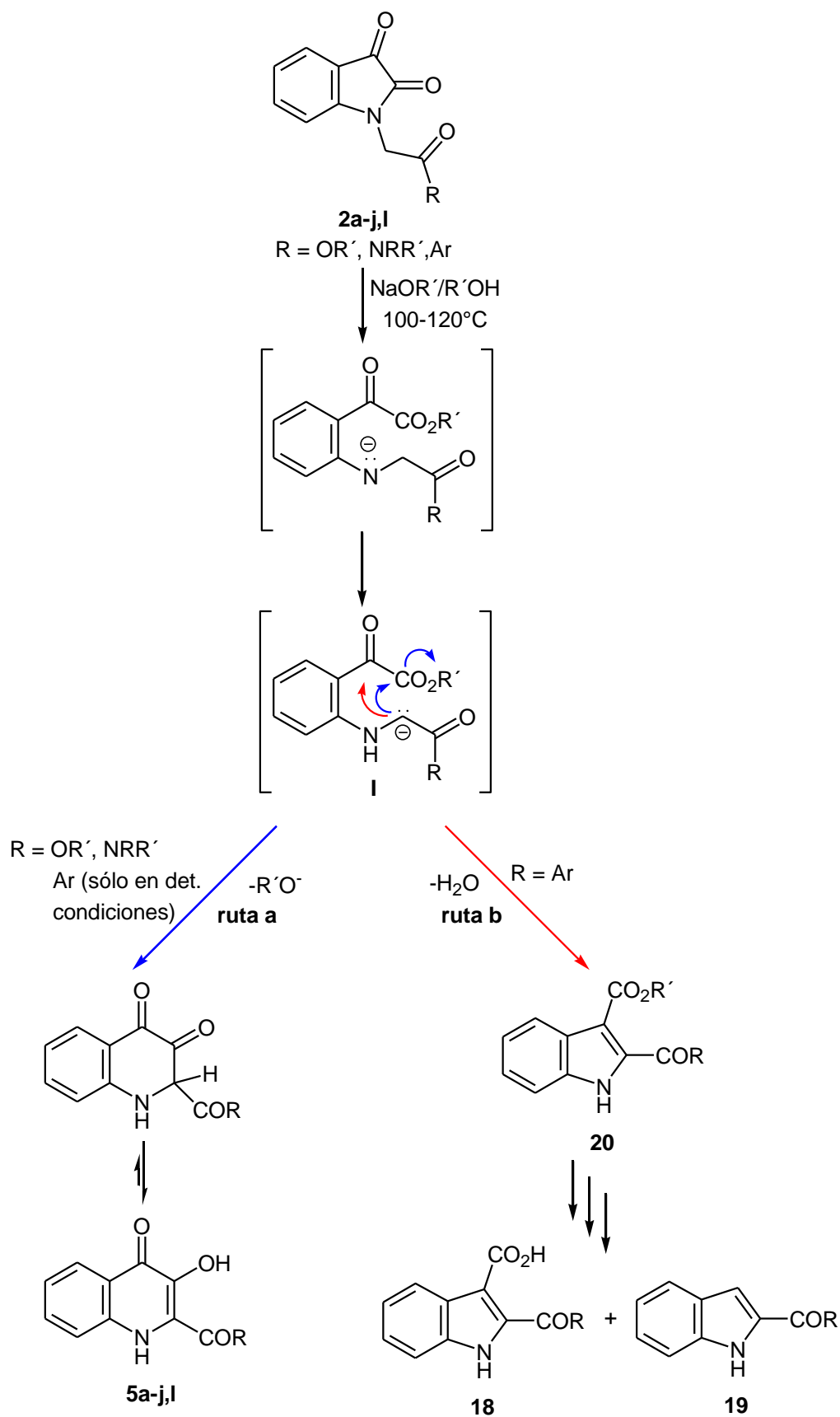
Sólo logramos obtener 3-hidroxi-2-benzoil-4-quinolinona (**5I**) con bajos rendimientos (20-25%) por tratamiento de *N*-fenacilisatina (**2I**) con metóxido de sodio en metanol extremadamente seco (relación molar 1:1), a 90°C durante 1-2 minutos. (Esquema 12).



ESQUEMA 12. REACCIÓN DE *N*-FENACILISATINA (**2I**) CON ALCÓXIDO DE SODIO

A partir de los resultados obtenidos surge la necesidad de explicar el diferente comportamiento del fenacilderivado **2I**, que se reordena principalmente a derivados del ácido 3-indolcarboxílico, mientras que estos productos no se detectan en las reacciones de reordenamiento de los ésteres y amidas derivadas del ácido isatinacético.

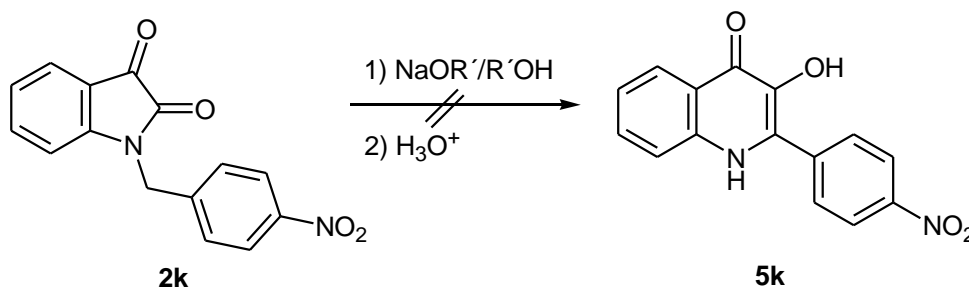
Podemos pensar en la formación de un carbanión estabilizado intermediario común **I** a los derivados **2**, pero con un destino final diferente cuando se trata del fenacilderivado **2I**. Así, mientras que un carbanión con mayor carácter nucleofílico, como en el caso de los ésteres y amidas **2a-j**, es capaz de atacar al carbonilo menos electrofílico (-CO₂R) originando un ciclo de seis eslabones (Esquema 13, **ruta a**), en la reacción de *N*-fenacilisatina (**2I**) se origina un carbanión más estabilizado debido a la presencia del grupo α-arilcetona que reaccionaría preferentemente con el carbonilo más electrofílico (CO) (Esquema 13, **ruta b**).



ESQUEMA 13. MECANISMOS PROBABLES QUE CONDUCEN A LOS COMPUESTOS **5** Y **18-20**

Tratamiento de *N-p*-nitrobenzilisatina (**2k**) con alcóxidos

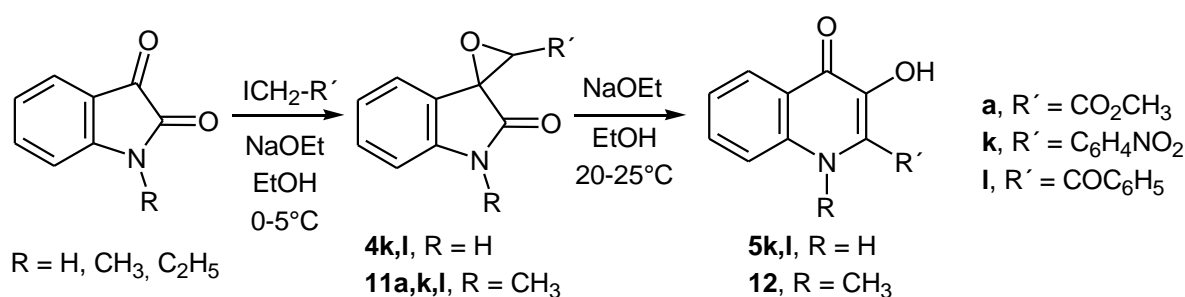
En ninguna de las condiciones ensayadas (empleando 2, 4 ú 8 moles de alcóxido por mol de compuesto de partida, a TA o a 100-120°C) se logró obtener el producto de reordenamiento de *N-p*-nitrobenzilisatina.



Como mencionamos en el *Capítulo 1* y retomaremos en el ítem **A2** de este capítulo, la 2-*p*-nitrofenil-3-hidroxi-4-quinolinona (**5k**) fue obtenida fácilmente por reordenamiento inducido por alcóxidos a partir del epoxioxindol **4k**.

A2) Reacciones de reordenamiento inducido por alcóxidos de epoxioxindoles **4k,l** y **11a,k,l**.

Como mencionáramos en el *Capítulo 1* de esta tesis, cuando llevamos a cabo reacciones de alquilación de isatina en medio básico empleando halogenuros de alquilo que poseen metilenos reactivos (bromuro de *p*-nitrobenzilo y cloruro de fenacilo) obtuvimos las 3-hidroxi-4-quinolinonas **5k,l** a través de los respectivos epoxioxindoles **4k,l** (Esquema 14) (Tabla 7, *Capítulo 1*). Esta reacción fue posteriormente extendida a *N*-metilisatina que a través del correspondiente epóxido condujo a la *N*-metil-4-quinolinona **12**

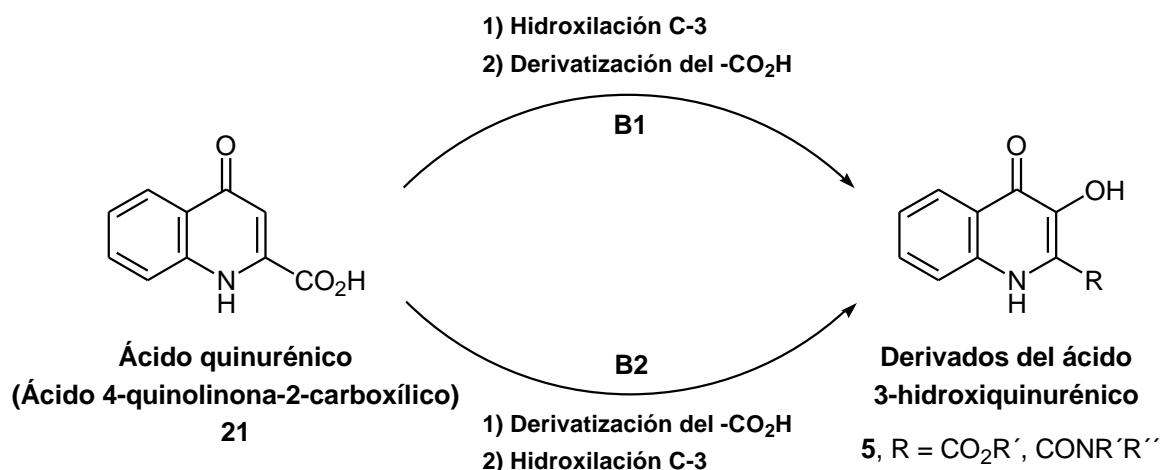


ESQUEMA 14. OBTENCIÓN DE 4-QUINOLINONAS A PARTIR DE ISATINAS EMPLEANDO EPOXIOXINDOLES COMO INTERMEDIARIOS

Esta ruta nos permitió obtener 3-hidroxi-4-quinolinonas que no pudieron obtenerse mediante el reordenamiento de derivados del ácido isatinacético **2**, como son la 2-benzoil-3-hidroxi-4-quinolinona (**5l**) y la 2-benzoil-3-hidroxi-*N*-metil-4-quinolinona (**12**).

B.- REACCIONES A PARTIR DEL NÚCLEO 4-QUINOLONA PREFORMADO

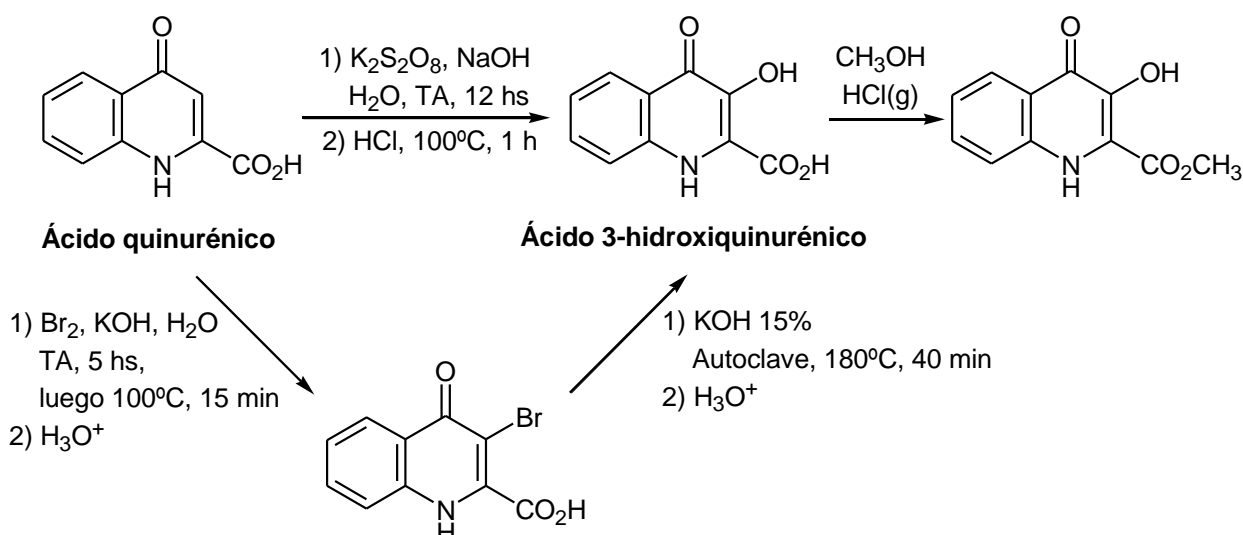
Dados los resultados poco satisfactorios logrados en la Parte A para la obtención de 3-hidroxi-4-quinolinona-2-carboxilatos de alquilo **5a-d** por reacciones de reordenamiento, decidimos explorar reacciones de hidroxilación del C-3 y reacciones de derivatización del grupo carboxilo del ácido quinurénico, una molécula que ya posee la estructura de 4-quinolinona.



ESQUEMA 15. ESTRATEGIAS UTILIZADAS PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DEL ÁCIDO 3-HIDROXIQUINURÉNICO A PARTIR DEL NÚCLEO 4-QUINOLINONA PREFORMADO

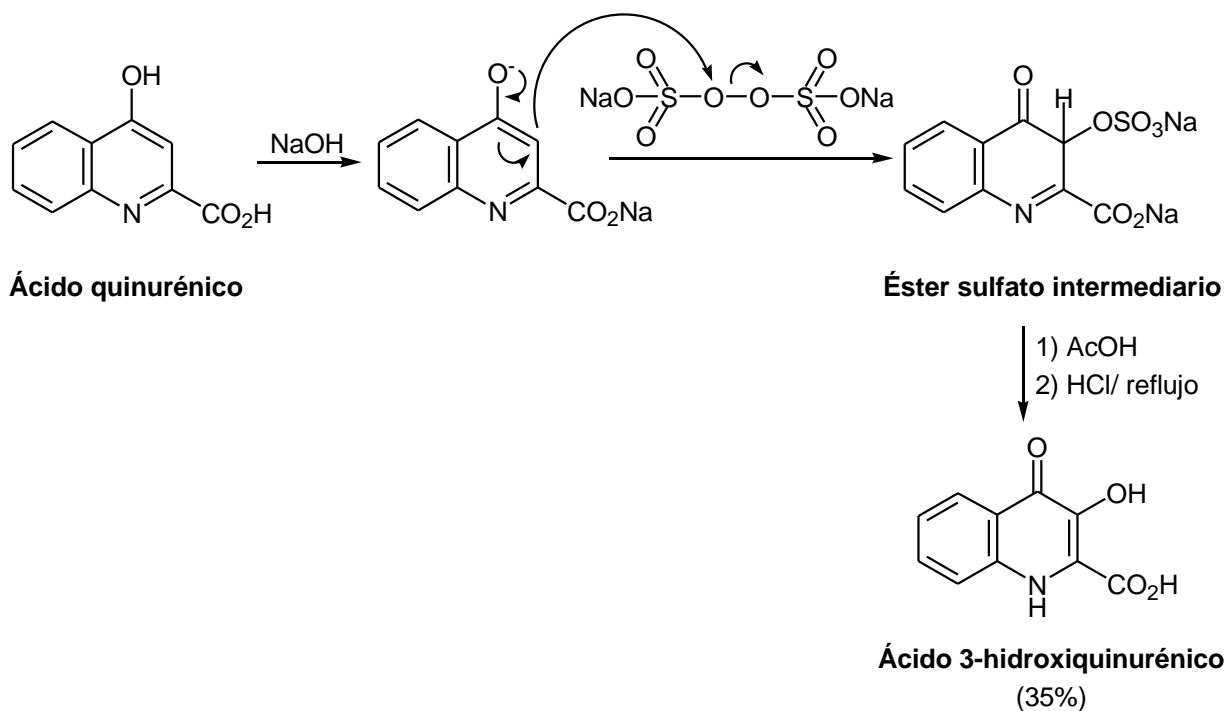
Antecedentes

Debido probablemente a la dificultades que presentaban las reacciones de reordenamiento [5a,b], los derivados del ácido 3-hidroxi-4-quinolinona-2-carboxílico han sido una familia de compuestos poco estudiados. Los únicos términos descritos en la literatura son el ácido 3-hidroxiquinurénico y su éster metílico, el primero obtenido con bajo rendimiento a partir del ácido quinurénico (ácido 4-quinolinona-2-carboxílico) por oxidación de Elbs con peroxidisulfato [10a] o bien, a través del correspondiente 3-bromoderivado en condiciones enérgicas [10b]. En ambos casos el éster se obtuvo por tratamiento del ácido 3-hidroxiquinurénico con metanol/HCl(g) [10b] (Esquema 16).



ESQUEMA 16. ANTECEDENTES DE SÍNTESIS DE ÁCIDO 3-HIDROXIQUINURÉNICO Y SU ÉSTER METÍLICO

La oxidación de Elbs es una reacción de fenoles, donde se emplea peroxidisulfato de sodio o potasio en solución alcalina para obtener compuestos *o*- y *p*-dihidroxisados [11a]. Las 4-quinolinonas reaccionan con los iones peroxidisulfato formando un éster sulfato intermediario que por hidrólisis ácida conduce al correspondiente derivado 3-hidroxisado (Esquema 17) [10a]. Los rendimientos son generalmente de moderados a bajos (35%) y en general se recupera material de partida sin reaccionar, debido a la descomposición del peroxidisulfato catalizado por el oxhidrilo fenólico [11a-b]. La formación del éster sulfato intermediario tiene lugar a partir del tautómero enólico del ácido quinurénico, que se desprotona en medio básico formando un anión que ataca nucleofílicamente al peroxidisulfato [11a]. La acidificación con ácido acético permite precipitar el ácido quinurénico que no reaccionó, manteniendo el éster sulfato en solución. Finalmente, por calentamiento con ácido clorhídrico (pH=2) se hidroliza el éster sulfato y se obtiene el compuesto hidroxisado insoluble en agua.

**ESQUEMA 17.** REACCIÓN DE ELBS

En 1950, Coppini describió la reacción de ácido quinurénico con bromo en medio básico acuoso obteniendo el ácido 3-bromoquinurénico el cual, por tratamiento con KOH/H₂O en condiciones enérgicas (autoclave), rindió ácido 3-hidroxiquinurénico (**5**, 87%) [10b] (Esquema 16). En nuestro laboratorio no pudimos reproducir esta secuencia sintética reportada por Coppini con resultados satisfactorios.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

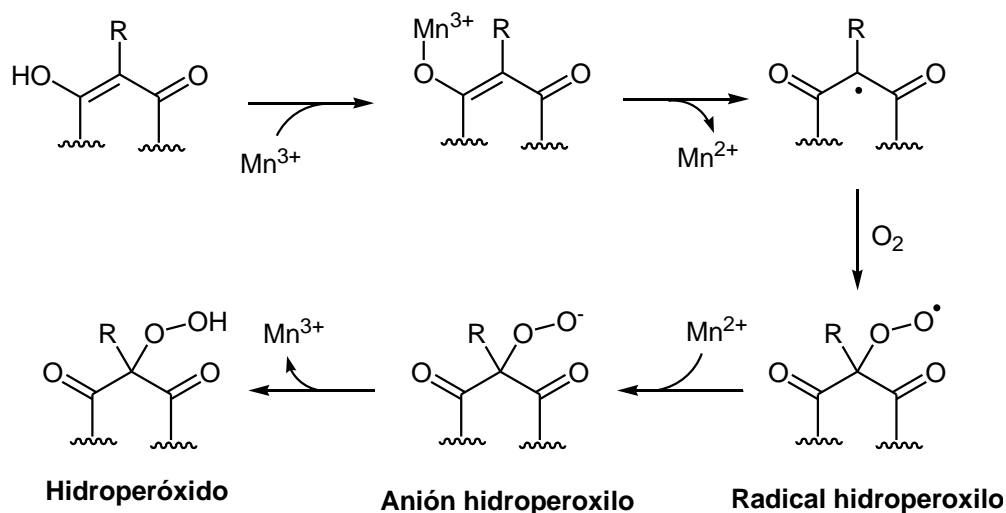
B1) Hidroxilación del C-3 y posterior derivatización del carboxilo del ácido quinurénico

Reacciones de hidroxilación del ácido quinurénico

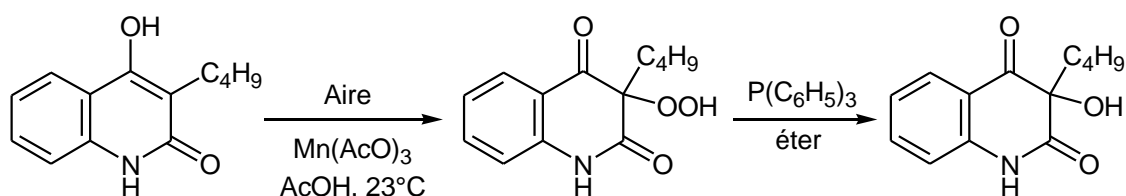
Si bien la oxidación de Elbs y la secuencia halogenación-hidroxilación ya habían sido reportadas con la finalidad de introducir un hidroxilo en el C-3, decidimos optimizar estas reacciones y comparar los resultados logrados con los que se obtienen empleando NBS, $\text{Mn}(\text{AcO})_3$, $\text{Pb}(\text{AcO})_4$ o el reactivo de Fenton (Fe_2SO_4 , H_2SO_4 , H_2O_2) con el mismo propósito. La elección de los reactivos no se hizo al azar, sino teniendo en cuenta que con ellos nuestro grupo de trabajo consiguió llevar a cabo exitosamente la hidroxilación de varios compuestos heteroaromáticos y, en particular, 4-hidroxiisoquinolinonas [12a].

Antes de describir nuestros resultados haremos una breve referencia al empleo de estos reactivos en reacciones de hidroxilación.

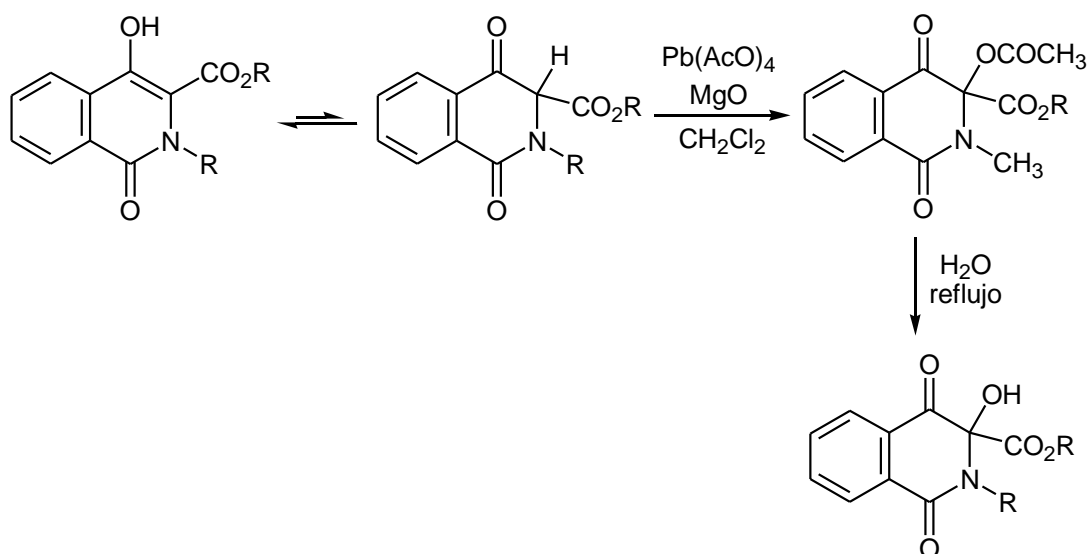
La *hidroperoxidación con triacetato de manganeso* es una reacción que permite hidroxilar compuestos β -dicarbonílicos heterocíclicos a través de un mecanismo radicalario [12a-c].



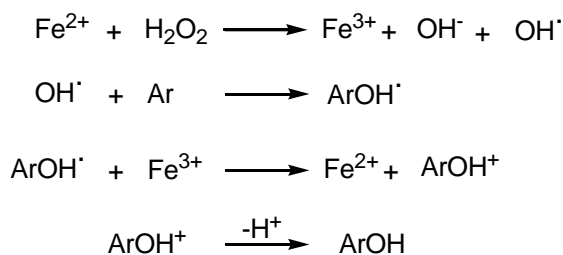
A modo de ejemplo y como antecedente muy relacionado con nuestro trabajo, podemos mencionar la hidroperoxidación de la 3-butil-4-hidroxi-2-quinolinona y 4-hidroxiisoquinolinonas 3-sustituidas catalizada por $\text{Mn}(\text{AcO})_3$, originando hidroperóxidos que se desoxigenan en presencia de trifenilfosfina [12b,c].



La reacción con *acetato de plomo* conduce a un derivado acetoxilado a través de un mecanismo que no está dilucidado totalmente, el que luego por hidrólisis genera el producto hidroxilado [12a].

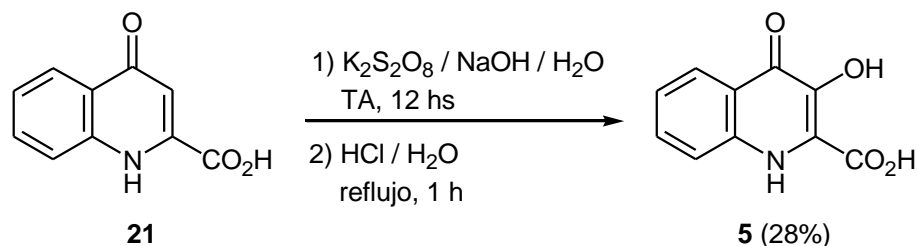


El *reactivo de Fenton* se ha utilizado para hidroxilar anillos aromáticos. Las sales ferrosas catalizan la transformación de agua oxigenada en radicales hidroxilo (OH^\cdot), altamente reactivos, y aniones OH^- . En sistemas aromáticos el radical hidroxilo se adiciona al anillo para formar una nueva estructura radicalaria que se oxida para dar finalmente un producto hidroxilado [13]. La posibilidad de que los radicales involucrados originen reacciones colaterales determina que los rendimientos, en general, no sean altos.



A continuación describimos nuestros resultados en relación a la hidroxilación del ácido quinurénico y sus derivados.

En los intentos de hidroxilar el ácido quinurénico empleando la reacción de Elbs, no logramos superar el 28% de producto hidroxilado **5** (Esquema 18). Si bien no esperábamos obtener altos rendimientos, debido a la descomposición del peroxidisulfato de potasio, la posibilidad de recuperar el ácido quinurénico que queda sin reaccionar representó una cierta ventaja ya que nos permitió reutilizarlo. Intentamos aumentar el rendimiento de la reacción agregando cantidades adicionales de persulfato de potasio o empleando ultrasonido durante la primera etapa para lograr la disolución de los reactivos, sin lograr mejores resultados.



ESQUEMA 18. OBTENCIÓN DE ÁCIDO 3-HIDROXIQUINURÉNICO

Cuando llevamos a cabo la reacción de ácido quinurénico (**21**) con acetato de manganeso, acetato de plomo o con el reactivo de Fenton, no observamos formación del derivado 3-hidroxilado luego de 48 horas, recuperando el material de partida sin reaccionar.

El ácido 3-hidroxiquinurénico es prácticamente insoluble en agua y en casi todos los solventes orgánicos de uso común en el laboratorio. Cuando se lo revela con luz UV (366 y 254 nm) sobre placas de sílica gel o alúmina se lo identifica fácilmente ya que presenta una intensa fluorescencia celeste, y en las corridas cromatográficas (fase móvil acetato de etilo:metanol 1:1) aparece como una mancha con cola pronunciada de R_f relativamente bajo.

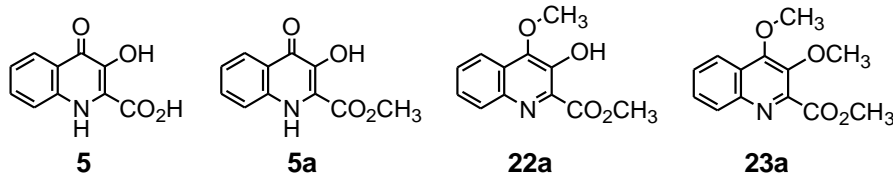
Reacciones de esterificación del ácido 3-hidroxiquinurénico

La esterificación del ácido 3-hidroxiquinurénico no resultó sencilla, y aún trabajando en condiciones enérgicas recuperamos abundante material de partida sin reaccionar. En la Tabla 4 resumimos las condiciones de reacción y los resultados logrados.

Por tratamiento del ácido 3-hidroxiquinurénico con metanol en medio ácido, empleando H_2SO_4 o ácido *p*-toluenosulfónico como catalizadores, a TA o a reflujo, recuperamos material de partida sin reaccionar. Cuando utilizamos una solución de metanol anhidro saturada con $HCl(g)$ a reflujo obtuvimos 25% de 3-hidroxi-4-quinolinona-2-carboxilato de metilo (**5a**) junto con importantes cantidades del ácido de partida **5**. Sólo empleando ácido metanosulfónico adsorbido en alúmina, según la técnica reportada por

Sharghi en 2003 para la monoesterificación selectiva de 1,*n*-dioles [14] y metanol anhidro, conseguimos mejorar el rendimiento del producto de esterificación (**5a**, 37%).

TABLA 4. REACCIONES DE ESTERIFICACIÓN DEL ÁCIDO 3-HIDROXIQUINURÉNICO (**5**)



Reactivos	Condiciones (°C, hs)	Productos (%)
CH ₃ OH (anh.) / H ₂ SO ₄	TA, 24 hs	No hay reacción [a]
CH ₃ OH (anh.) / H ₂ SO ₄	Reflujo, 24 hs	No hay reacción [a, b]
CH ₃ OH (anh.) / Ac. <i>p</i> -toluenosulfónico	Reflujo, 24 hs	5a (21) [a, b]
CH ₃ OH (anh.) / HCl(g)	Reflujo, 2 hs	5a (25) [a]
CH ₃ OH (anh.) / CH ₃ SO ₃ H / Al ₂ O ₃	60°C, 12 hs	5a (37) [a]
CH ₂ N ₂ /CH ₃ OH	Baño de hielo, 30 min.	5a (10), 22a (23), 23a (16) [a]
CH ₃ I / Cs ₂ CO ₃ / DMF	40-50°C, 10 hs	Mezcla compleja de productos

[a] Se recupera material de partida sin reaccionar. [b] A mayores tiempos de reacción aparecen productos de descomposición.

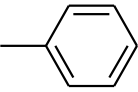
El empleo de una solución recién preparada de CH₂N₂/CH₃OH en ligero exceso condujo a la obtención de mezclas complejas de productos de las que se pudieron aislar cantidades variables de ácido 3-hidroxiquinurénico sin reaccionar (35%), su éster metílico (**5a**, 10%) y los productos de *O*-alquilación del éster **5a**, 3-hidroxi-4-metoxiquinolona-2-carboxilato de metilo (**22a**, 23%) y 3,4-dimetoxi-4-quinolona-2-carboxilato de metilo (**23a**, 16%).

La esterificación en condiciones básicas, empleando ICH₃ y K₂CO₃ o Cs₂CO₃ en DMF en condiciones suaves (40-50°C) condujo a mezclas resinosas de reacción de las que siempre se recuperan cantidades variables de ácido 3-hidroxiquinurénico.

Como veremos posteriormente, la esterificación del ácido quinurénico procede sin mayores inconvenientes. Pensamos entonces que tanto las dificultades en los intentos de esterificación como la escasa reactividad del ácido 3-hidroxiquinurénico (**5**, R = CO₂H) podrían deberse a una estabilización particular a través de enlaces de hidrógeno, tema que desarrollamos a continuación.

Jeffrey [15a] clasificó las uniones puente de hidrógeno, en función de la energía involucrada de acuerdo a la naturaleza de los grupos dadores y aceptores de hidrógeno en uniones fuertes, moderadas y débiles (Tabla 5).

TABLA 5. CARACTERÍSTICAS DE LAS UNIONES DE HIDRÓGENOS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE JEFFREY

Tipo de unión	Energía (Kcal/mol)	Grupos dadores	Grupos aceptores
Fuertes	15-40	$-\overset{+}{\text{O}}\text{H}_2$ y $\begin{array}{c} \text{=} \\ \text{N}^+ \\ \text{H} \end{array}$	F^- , HO^- , RO^- , PO^- , NR_2^-
Moderados	4-15	$-\text{OH}$, $\begin{array}{c} \text{=} \\ \text{N} \\ \text{H} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{=} \\ \text{N}(\text{H}) \\ \text{H} \end{array}$	$\text{O}=\text{C}$, $\text{N}=\text{C}$
Débiles	1-4	$\text{C}-\text{H}$, $\text{Si}-\text{H}$	$\text{C}\equiv\text{H}$, 

En el caso de las *uniones de hidrógeno fuertes*, la formación del enlace es un hecho esperado dada la deficiencia electrónica del dador y la alta densidad de electrones del aceptor. En esta categoría se encuentran los puentes de hidrógeno iónicos.

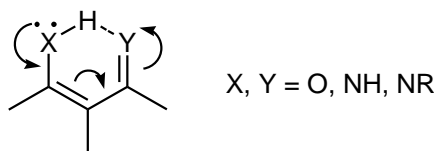
En cambio, los *uniones de hidrógeno débiles* se forman cuando el dador de H se halla unido por enlace covalente a un átomo ligeramente más electroneutro (C-H o Si-H), cuando el grupo aceptor no tiene pares de electrones libre sino electrones π (anillos aromáticos, triples enlaces, etc.).

Uniones de hidrógeno moderados se forman entre grupos dadores y aceptores neutros. Son los más abundantes en la naturaleza, siendo particularmente importantes en moléculas biológicas los que involucran átomos de oxígeno y nitrógeno ya que determinan el “empaquetamiento molecular”.

Teniendo en cuenta esta clasificación podríamos inferir que la unión o enlace de hidrógeno en las quinolinonas en estudio, pertenece a la categoría de uniones moderadas. Sin embargo, en el caso de enlaces de hidrógeno intramoleculares, resulta importante considerar también las características estructurales de la molécula. Si el enlace de hidrógeno involucra partes de la molécula con enlaces π conjugados, puede dar lugar a la formación de un sistema electrónico π planar responsable de las propiedades específicas de los compuestos. Este efecto se conoce como Enlace de Hidrógeno Asistido por Resonancia (Resonance-Assisted Hydrogen Bonding, RAHB) [15] y es la causa de que una unión de hidrógeno moderada se transforme en fuerte. Esencialmente se trata de una interacción

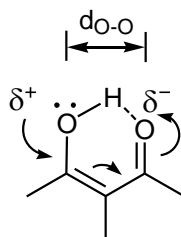
sinérgica entre resonancia y enlace de hidrógeno, considerada por Jeffrey como un caso de *cooperatividad* o *no aditividad*, que determina una estabilización adicional del sistema [15a].

Fragmentos moleculares que pueden estar involucrados en RAHB son sistemas heteroconjugados tales como enolonas, enamionas, enaminoimas y enolimas [15b].



También se aplica a interacciones intermoleculares (amida-amidina y dímeros de amidas) que pueden jugar un rol muy importante en la estabilización de la estructura del ADN y proteínas [15b].

El caso más estudiado es el de enoles de compuestos β -dicarbonílicos donde el efecto RAHB determina el acortamiento de la distancia O-O y alargamiento de la unión O-H [15c].



Este tipo de estructuras brindan una imagen más real de las moléculas y son responsables de las características espectroscópicas de los compuestos, determinando una importante desprotección del hidrógeno enólico, disminución de la diferencia de desplazamiento químico de los carbonos carbonílicos (tendiente a cero) y disminución de la frecuencia de estiramiento O-H en el IR. En ciertos casos, esta estabilización es tan importante que determina la equivalencia de las uniones O-H (O--H--O) y en consecuencia, de los carbonos involucrados con esos átomos [15d].

Teniendo en cuenta estos antecedentes y los grupos funcionales presentes en el ácido 3-hidroxiquinurénico, algunos de los cuales pueden actuar alternativamente como dadores o aceptores de uniones de hidrógeno, con pares de electrones π o n que promuevan un efecto RAHB en la molécula, podemos proponer una estructura con tres uniones de hidrógeno intramoleculares asistidas por resonancia. La misma sería la responsable de la escasa reactividad que presenta el carboxilo de dicho compuesto en los intentos de esterificación (Figura 1).

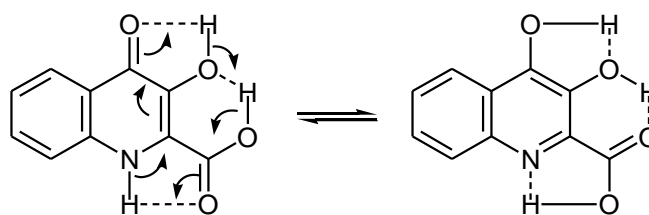


FIGURA 1. ENLACES DE HIDRÓGENO ASISTIDOS POR RESONANCIA (EFECTO RAHB) EN EL ÁCIDO 3-HIDROXIQUINURÉNICO (**5**)

Estructuras semejantes, aunque algo más sencillas, fueron propuestas para justificar las propiedades de benzotiazinas e isoquinolinonas polifuncionalizadas [1c, 15e,f].

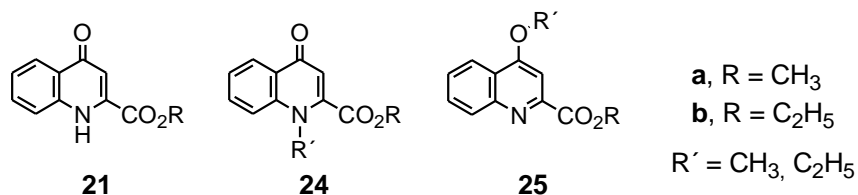
B2) Derivatización del carboxilo del ácido quinurénico y posterior hidroxilación del C-3

Debido a las dificultades que presentaron las reacciones de esterificación del ácido 3-hidroxiquinurénico, tanto por la insolubilidad como por la escasa reactividad del mismo y aparición de reacciones de alquilación colaterales, decidimos invertir la secuencia derivatizando la función carboxílica y posteriormente hidroxilando en C-3. Así, partiendo de ácido quinurénico comercial realizamos diferentes reacciones con el fin de obtener los ésteres y amidas derivadas. Los resultados se resumen en la Tabla 6.

Reacciones de esterificación del ácido quinurénico (21)

En este caso, las reacciones de esterificación resultaron más sencillas. Los mejores rendimientos se lograron por tratamiento del ácido quinurénico con metanol/HCl(g) a reflujo (75%) (Tabla 6).

Cuando empleamos una solución de diazometano en metanol recién preparada, obtuvimos el éster metílico del ácido quinurénico **21a** (60%) junto a pequeñas cantidades de 4-metoxiquinolona-2-carboxilato de metilo **25a** (10%), y ácido de partida sin reaccionar. Con el fin de aumentar el rendimiento del producto de esterificación, repetimos la reacción usando un exceso de diazometano. Obtuvimos como resultado una mezcla del éster **21a** (36%) junto a sus productos de *N*- (**24a**, 12%) y *O*-alquilación (**25a**, 44%).

TABLA 6. REACCIONES DE ESTERIFICACIÓN DEL ÁCIDO QUINURÉNICO (**21**, R = H)


Reactivos	Condiciones (°C, hs)	Productos	
		(%)	R'
CH ₃ OH (anh.) / HCl(g)	Reflujo, 3 hs	21a (75) [a]	-
C ₂ H ₅ OH (anh.) / Ac. <i>p</i> -toluenosulfónico	Reflujo, 24-48 hs	21b (68) [a,b]	-
CH ₂ N ₂ /CH ₃ OH	Baño de hielo, 2 hs	21a (60), 25a (10) [a]	CH ₃
CH ₂ N ₂ (exc.)/CH ₃ OH	Baño de hielo, 2 hs	21a (36), 24a (12), 25a (44)	CH ₃
ICH ₃ / Cs ₂ CO ₃ / DMF	TA, 12 hs	21a (33), 25a (48)	CH ₃
IC ₂ H ₅ / Cs ₂ CO ₃ / DMF	50°C, 4 hs	21b (23), 25b (70)	C ₂ H ₅

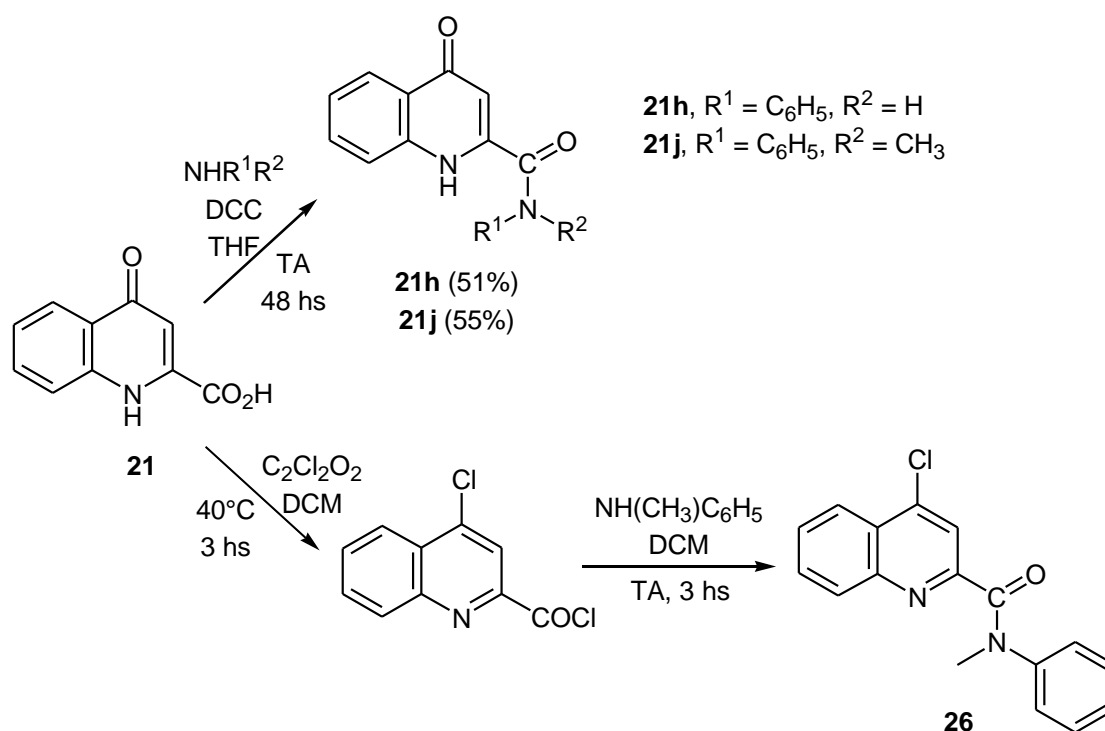
[a] Se recupera material de partida sin reaccionar. [b] A mayores tiempos o temperatura de reacción aparecen productos de descomposición.

Las reacciones en medio básico empleando Cs₂CO₃ y yoduros de alquilo en DMF, condujeron a la obtención de mezcla de productos **21a,b** y **25a,b**. A diferencia de lo reportado por Ko y colaboradores para 2-fenil-4-quinolinonas [16], al reemplazar Cs₂CO₃ por NaH obtuvimos resultados similares.

Más adelante en este trabajo discutiremos la reactividad relativa del N-1 vs O-4 en reacciones de alquilación.

Reacciones de amidación del ácido quinurénico

A partir del ácido quinurénico (**21**) o de su éster etílico **21b** intentamos obtener las amidas correspondientes de tres maneras diferentes. La reacción de ácido quinurénico (**21**) con anilina o *N*-metilanilina en presencia de DCC en THF condujo a las correspondientes amidas con rendimientos moderados (Esquema 19).



ESQUEMA 19. PRODUCTOS OBTENIDOS EN LAS REACCIONES DE AMIDACIÓN DEL ÁCIDO QUINURÉNICO

Como secuencia alternativa, llevamos a cabo la transformación del grupo carboxilo en cloruro de ácido, un mejor agente acilante, para aminolizarlo posteriormente con *N*-metilanilina. El producto obtenido por tratamiento del ácido quinurénico con cloruro de oxalilo y posterior aminólisis con *N*-metilanilina es la 4-cloro-2-(*N*-fenil-*N*-metilcarbamoil)quinolina (**26**, 29%), como consecuencia de una dihalogenación en la primera etapa debido a la reactividad característica del núcleo 4-quinolona. No logramos desplazar el halógeno por tratamiento de **26** con NaOH *aq.* para regenerar el núcleo 4-quinolinona.

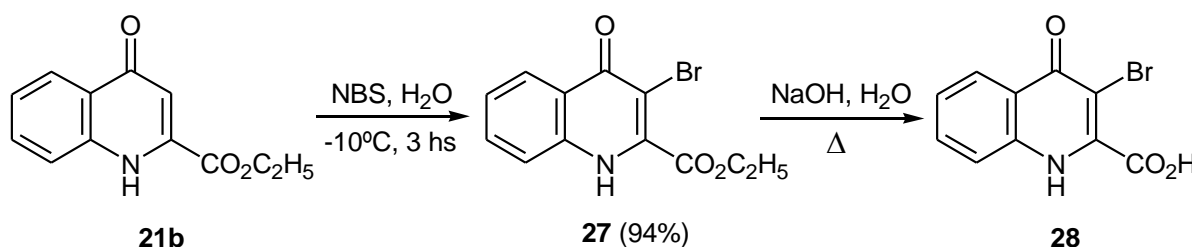
Cuando intentamos la aminólisis directa del éster **21b** por calentamiento con *N*-metilanilina en tolueno recuperamos los reactivos sin reaccionar.

Reacciones de hidroxilación de derivados del ácido quinurénico

Cuando llevamos a cabo la reacción de Elbs empleando 4-quinolinona-2-carboxilato de etilo **21b** como producto de partida, observamos la hidrólisis del éster aislándose como único producto hidroxilado el ácido 3-hidroxiquinurénico (**5**, 25%) junto a cantidades variables de ácido quinurénico (**21**). Si bien en la literatura se hace referencia a una variante de la técnica en la que se emplea ácido acético durante la etapa de hidrólisis para preservar funciones lábiles como son los ésteres [11c], no obtuvimos resultados satisfactorios aún en estas condiciones.

El empleo de la reacción de Elbs para hidroxilar la *N*-fenil-*N*-metil-4-quinolinona-2-carboxamida (**21j**) tampoco condujo tampoco al producto esperado, recuperando el material de partida sin reaccionar.

Otra metodología ensayada para sintetizar los 3-hidroxiderivados fue la secuencia halogenación seguida de hidroxilación propuesta por Coppini. Teniendo en cuenta los resultados obtenidos por nuestro grupo de investigación en este tipo de reacciones [12a], decidimos utilizar *N*-bromosuccinimida en la etapa de halogenación, obteniéndose el 3-bromo-4-quinolinona-2-carboxilato de etilo (**27**) con excelente rendimiento. Sin embargo no logramos desplazar el bromo por calentamiento suave (40°C) con solución de NaOH 0.1% ni en condiciones más enérgicas (reflujo en solución de NaOH 30% o 30 minutos a 800W empleando microondas). Como resultado obtuvimos el producto de hidrólisis del éster (**28**) sin evidenciar la aparición del compuesto 3-hidroxilado (Esquema 20).

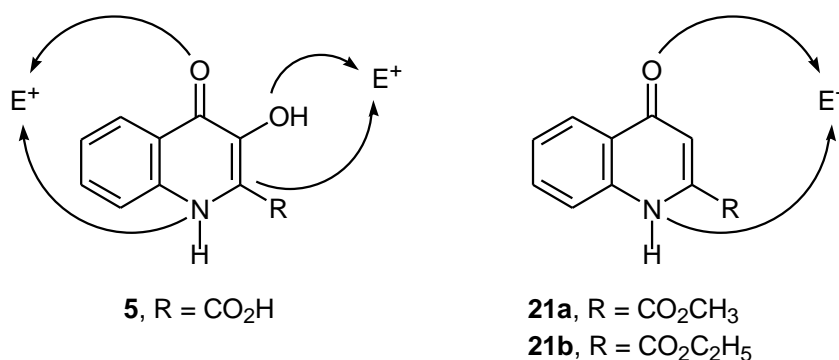


ESQUEMA 20. PRODUCTOS OBTENIDOS EN LAS REACCIONES DE HALOGENACIÓN E HIDRÓLISIS DEL ÁCIDO QUINURÉNICO

La hidroperoxidación catalizada por acetato de manganeso para hidroxilar el C-3 del éster etílico del ácido quinurénico (**21b**) no tuvo éxito. Luego de 48 horas de agitación a TA no se observó formación de productos, recuperándose el producto de partida sin reaccionar.

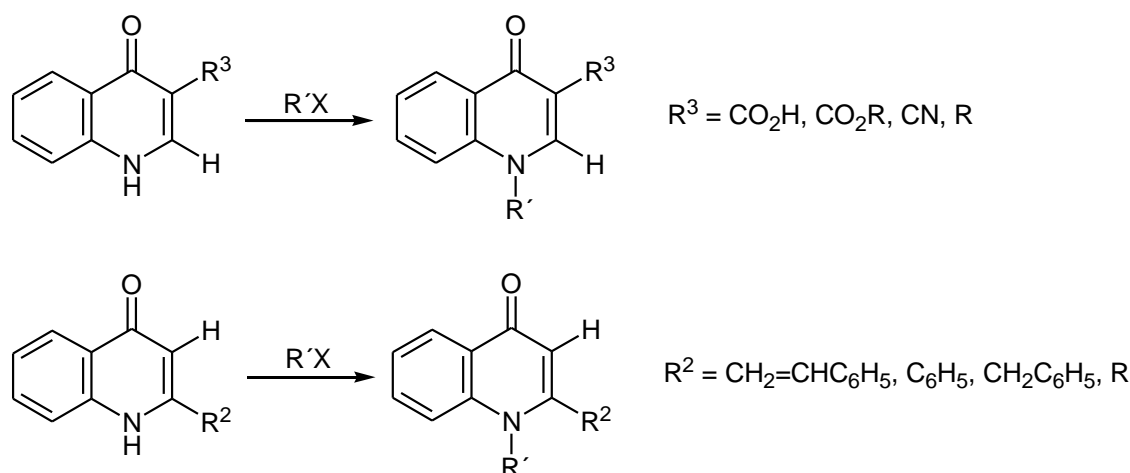
C.- REACCIONES DE ALQUILACIÓN DE 4-QUINOLINONAS

Como vimos anteriormente, la alquilación de derivados del ácido 3-hidroxiquinurénico (**5**) no dio buenos resultados. Esto se podría justificar teniendo en cuenta que el ácido **5** presenta cuatro centros nucleofílicos debido a la presencia de dos sistemas tautoméricos. Por lo tanto decidimos estudiar la regioselectividad de la reacción de alquilación empleando ésteres del ácido quinirénido **21a,b**, (que se comportan como nucleófilos bidentados) para intentar luego la hidroxilación del C-3.

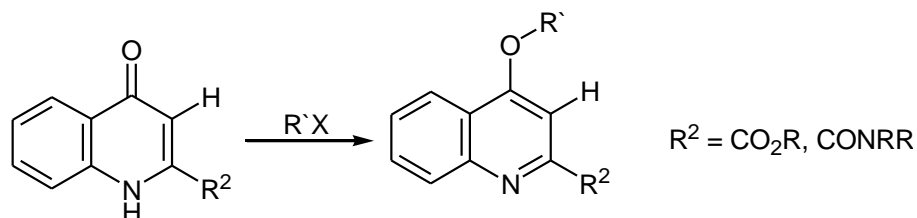


Antecedentes

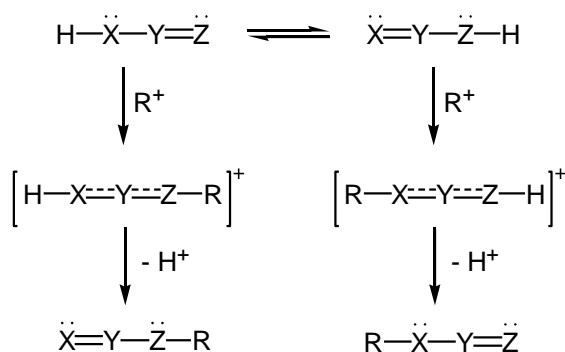
Varios autores han concluido que la regioselectividad de la reacción de alquilación de 4-quinolinonas se encuentra fuertemente condicionada por la presencia de sustituyentes (R² y R³) en el anillo heterocíclico. Así, empleando distintos agentes alquilantes, bases y solventes se observó que cuando R² = H y R³ = carboxilo, carboxilato de alquilo, alquilo [17], o cuando R² = estirilo, fenilo, bencilo, alquilo y R³ = H [18], la *N*-alquilación ocurre preferentemente con rendimientos variables.



En cambio, cuando $R^2 =$ carboxilato de alquilo, carboxamida y $R^3 = H$ se obtiene generalmente en forma mayoritaria el producto de *O*-alquilación [19]. En ciertos casos se ha observado que la presencia de determinados sustituyentes en el núcleo bencénico puede influir en la regioselectividad de la reacción [17e].

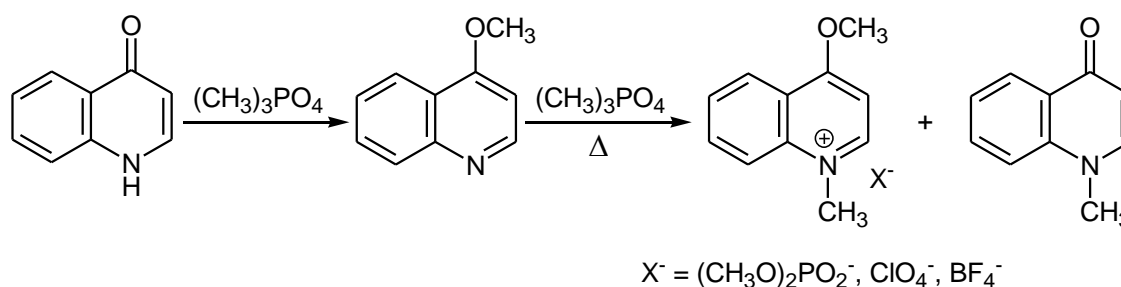


Las condiciones de reacción son otro factor que puede modificar la regioselectividad ya que la reacción puede ocurrir a través de distintos mecanismos y puede dar origen a distintas especulaciones. Así, se puede pensar que en medio neutro la nucleofilicidad del nitrógeno y del oxígeno varía de acuerdo a la posición de equilibrio, condicionado fundamentalmente por la polaridad del solvente, determinando la regioselectividad de la reacción [20a]. Sin embargo, se acepta que mientras que las propiedades de los sistemas prototrópicos son determinadas por la estructura de las especies presentes, la química de estos sistemas no está necesariamente relacionada con la posición del equilibrio tautomérico. De hecho, el valor de la constante de equilibrio tautomérico no sería fundamental para justificar el resultado químico. No obstante Beak [20b], en su estudio sobre compuestos heterocíclicos tautoméricos considera que la energía relativa del estado fundamental de los tautómeros podría utilizarse como guía cualitativa para estimar la energía relativa del estado de transición, y emplearse para predecir el sitio reactivo de un tautómero prototrópico sobre la base de esa constante. Si los factores que determinan la diferencia entre energías en el estado de fundamental entre tautómeros también controlan la energía relativa de los estados de transición para el primer paso de una reacción, el producto tendría, en el caso de una alquilación en medio neutro, el alquilo unido al heteroátomo que no tiene el protón en el tautómero mayoritario [20a,b].



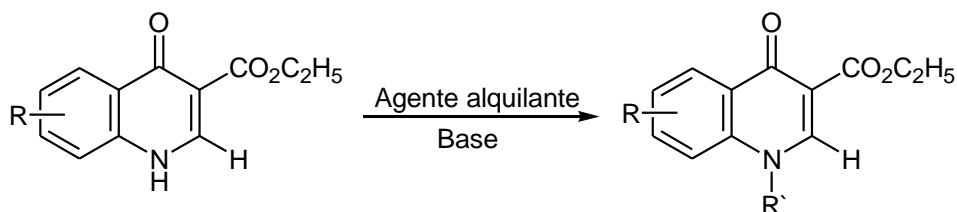
En el caso de las alquilaciones de 4-quinolinonas en medio básico la molécula puede reaccionar a través del N⁻ o del O⁻ del anión ambidente (reacción S_N2) y la regioselectividad observada ha sido generalmente justificada por análisis de la distribución de carga y por orbitales frontera [17d y citas allí mencionadas]. De cualquier manera, el análisis de los antecedentes del tema demuestra que los resultados no pueden generalizarse aún para una misma familia de compuestos.

Desde el punto de vista mecanístico, los trabajos más relevantes de alquilación de 4-quinolinonas son los de Frank y Makara. Frank y col. [17b,c] estudiaron la regioselectividad de la reacción empleando como modelo la alquilación de 4-quinolinona con fosfato de trimetilo (TMP). Demostraron que los compuestos O-alquilados se forman primero, los cuales isomerizan térmicamente al producto N-alquilado más estable. Propusieron que la formación de un puente de hidrógeno entre el oxígeno del TMP y el NH favorecería la O-alquilación inicial por otra molécula de TMP a través de un proceso cinéticamente controlado. Probablemente la transformación en el derivado N-sustituido ocurriría a través de la formación de una sal cuaternaria, la cual los autores aíslan como tetrafluorborato y perclorato.



Posteriormente, Makara y col. [17d] estudiaron la reacción de 4-quinolinona-3-carboxilato de alquilo y de 1,8-naftiridinonas análogas, en medio neutro y en presencia de distintas bases (TEA, K₂CO₃), y en todos los casos obtuvieron los productos de N-alquilación (53-98%). A través de un análisis computacional concluyeron que la formación del anión ambidente aumenta la energía del HOMO determinando una reacción controlada por orbitales donde el agente alquilante reacciona a través del centro más blando de la molécula, es decir, el nitrógeno. Los autores obtuvieron una buena correlación entre el principio HSAB [21a], el teorema de Klopman [21b] y los resultados experimentales. Además, señalaron que el reordenamiento térmico O→N propuesto por Frank y colaboradores para 4-quinolinonas no podía aplicarse a 4-quinolinonas-3-carboxilato de alquilo dado que no detectaron intermediarios O-alquilados en las reacciones de alquilación en medio básico, obteniendo en todos los casos los productos de N-alquilación. Propusieron que en medio básico se desprotona la forma tautomérica enólica y desplaza el equilibrio

hacia la total conversión del anión enolato. La reacción en ausencia de base, al igual que lo reportado por Frank, es mucho más lenta, sin embargo lo atribuyen a una muy lenta desprotonación de la forma enólica debido a que la unión de hidrógeno entre el hidroxilo enólico y el oxígeno del P=O del TEP o del C=O del carboxilato de alquilo del sustrato, es muy débil.



A continuación presentamos los resultados del estudio de la reacción de alquilación de ésteres del ácido quinurénico (**21a,b**), frente a una variedad de electrófilos en distintas condiciones. Además llevamos a cabo el estudio teórico del mecanismo de la reacción de alquilación de 4-quinolinonas 2- y 3-carboxilato de metilo, con el objetivo de relacionar la regioselectividad observada con parámetros cuantificables obtenidos mediante cálculos computacionales.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las reacciones de los ésteres **21a,b** se llevaron a cabo empleando agentes alquilantes de distinta dureza, en ausencia y en presencia de bases. Los compuestos y rendimientos obtenidos se resumen en la Tabla 7 y en los Esquemas 20 y 21.

TABLA 7. REACCIÓN DE 4-QUINOLINONA-2-CARBOXILATOS DE ALQUILO (**21a,b**) CON AGENTES ALQUILANTES

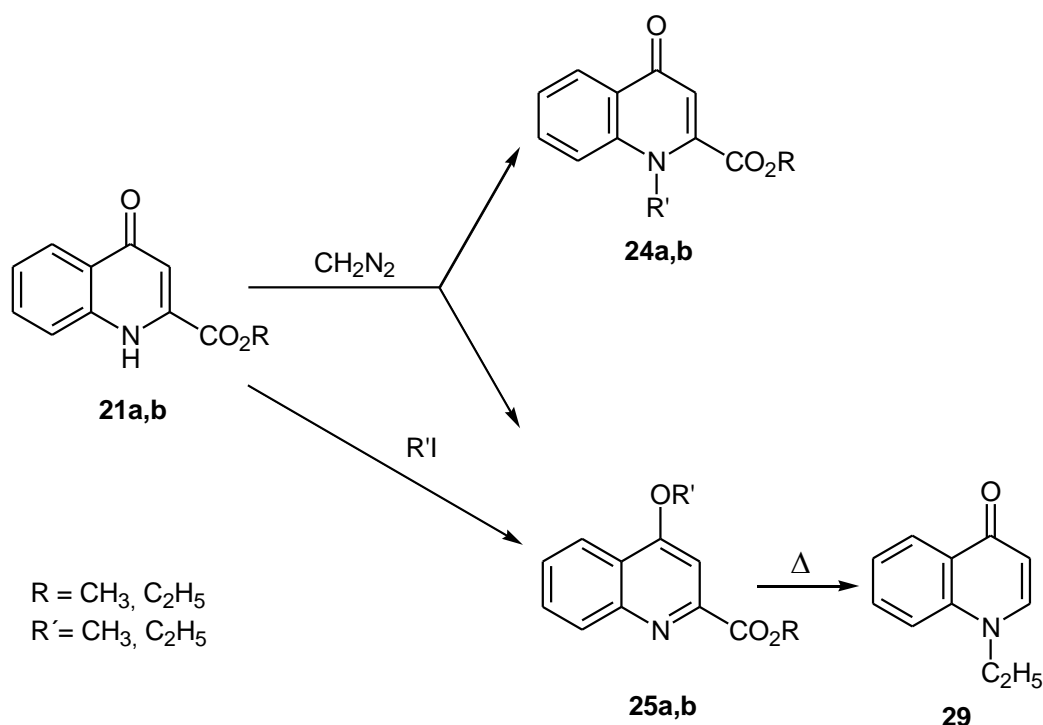
	Reactantes	Condiciones	Productos		R'
			24 (%)	25 (%)	
21a	CH ₂ N ₂ (exc.)/CH ₃ OH	Baño de hielo, 2 h	24a (39)	25a (54)	CH ₃
21b	CH ₂ N ₂ (exc.)/CH ₃ OH	Baño de hielo, 2 h	24b (33)	25b (56)	CH ₃
21b	IC ₂ H ₅ / DMF	50-60°C, 40 h		25b (32) [a]	C ₂ H ₅
21b	IC ₂ H ₅ / DMF	Reflujo, 2 h	24b [b]	25b (28) [a,c]	C ₂ H ₅
21b	ICH ₃ / NaH / DMF	TA, 4 h		25b (41) [a]	CH ₃
21b	IC ₂ H ₅ / NaH / DMF	TA, 4 h		25b (70) [a]	C ₂ H ₅
21b	ICH ₃ / K ₂ CO ₃ / DMF	TA, 4 h		25b (91)	CH ₃
21b	ICH ₂ C ₆ H ₅ / K ₂ CO ₃ / DMF	TA, 4 h		25b (82)	CH ₂ C ₆ H ₅
21b	ICH ₃ / Ag ₂ CO ₃ / DMF	TA, 4 h		25b (73) [a]	CH ₃
21b	IC ₂ H ₅ / Cs ₂ CO ₃ / DMF	TA, 4 h		25b (98)	C ₂ H ₅
21b	(CH ₃) ₂ SO ₄ / K ₂ CO ₃ / DMF	120°C, 2 h		25b (75)	CH ₃
21b	(CH ₃) ₂ SO ₄ / TEA / DMF	120°C, 2 h		25b (20) [a]	CH ₃
21a	Et ₃ OBF ₄ / EtN(<i>i</i> -Pr) ₂ / DCM	TA, 48 h		25b (81)	C ₂ H ₅
21b	Et ₃ OBF ₄ / N-Et- <i>i</i> -Pr ₂ / DCM	TA, 48 h		25b (85)	C ₂ H ₅
21a	TMP / K ₂ CO ₃ / DMF	220°C, 0.5 h		25a (60)	CH ₃
21b	TMP / K ₂ CO ₃ / DMF	220°C, 0.5 h		25b (70)	CH ₃

[a] Se recupera material de partida sin reaccionar.

[b] Se observan trazas de **24b** (R' = C₂H₅) por TLC, comparada con una muestra auténtica obtenida por el método de Coltman a partir de anilinas *N*-sustituidas [22a].

[c] Se obtiene *N*-etil-4-quinolinona (**29**) (23%).

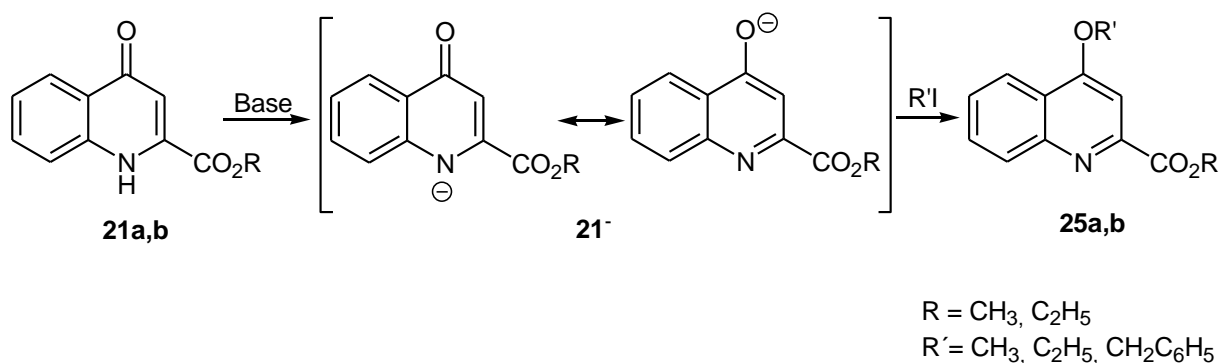
En ausencia de base se emplearon como agentes alquilantes CH_2N_2 y yoduros de alquilo (Tabla 7). Por tratamiento de los ésteres **21a,b** con exceso de CH_2N_2 en solución metanólica se obtuvieron ambos regioisómeros (**24a** ($\text{R}' = \text{CH}_3$, 39%); **24b** ($\text{R}' = \text{CH}_3$, 33%); **25a** ($\text{R}' = \text{CH}_3$, 54%) y **25b** ($\text{R}' = \text{CH}_3$, 56%). De la reacción de **21b** con exceso de yoduro de etilo en DMF, luego de 40 horas de calentamiento a 50-60 °C, se aisló el *O*-alquil derivado **25b** ($\text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5$, 32%) junto a material de partida sin reaccionar. Cuando la misma reacción se llevó a cabo durante 2 horas a reflujo se obtuvo, además de **25b** ($\text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5$, 28%), **24b** ($\text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5$, trazas por TLC), material de partida sin reaccionar y *N*-etil-4-quinolinona (**29**, 23%) presumiblemente como resultado de una *O*→*N* isomerización y una dealcoxicarbonilación térmica [22b] (Esquema 21).



ESQUEMA 21. PRODUCTOS OBTENIDOS DE LA REACCIÓN DE ALQUILACIÓN DE **21a,b** EN MEDIO NEUTRO

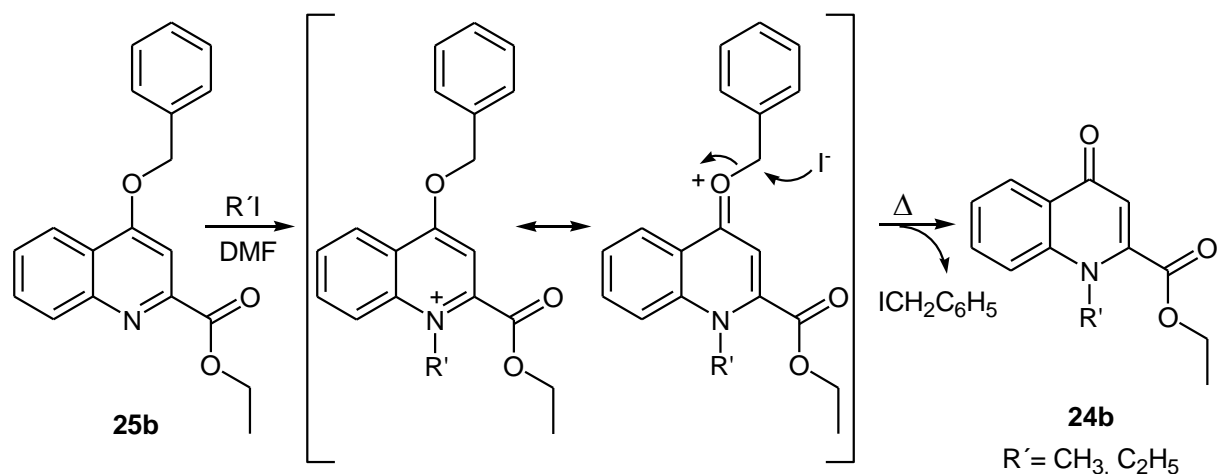
Las reacciones en presencia de bases se realizaron en diferentes condiciones de temperatura, solvente y tipo de base ($\text{IR}'/\text{NaH}/\text{DMF}$, $\text{IR}'/\text{K}_2\text{CO}_3$, Ag_2CO_3 o $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$, $\text{Et}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-/\text{C}_2\text{H}_5\text{N}(\text{iso-C}_3\text{H}_7)_2/\text{DCM}$, $\text{TMP}/\text{K}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$ y $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4/\text{TEA}$ o $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$). Independientemente de las condiciones empleadas en todos los casos se obtuvo principalmente el correspondiente producto de *O*-alquilación **25** junto a cantidades variables de material de partida sin reaccionar (Esquema 22). Corresponde señalar que Baker y colaboradores [22c] reportaron que la reacción del ácido quinurénico (**21**) con ICH_3 y NaH como base en DMF a temperatura ambiente conduce al *N*-metil éster **24a** (32%). Sin

embargo, en condiciones similares nosotros obtuvimos exclusivamente el *O*-metil derivado **25a** (41%) junto a material de partida sin reaccionar.



Esquema 22. PRODUCTOS OBTENIDOS DE LA REACCIÓN DE ALQUILACIÓN DE **21a,b** EN MEDIO BÁSICO

El producto de *N*-sustitución sólo pudo obtenerse con rendimientos aceptables por calentamiento de una solución del éter bencílico **25b** ($\text{R}' = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) en tolueno con yoduro de metilo o etilo. Se obtuvieron así los *N*-alquil derivados **24b** ($\text{R}' = \text{CH}_3$, 76%) y **24b** ($\text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5$, 71%) (Esquema 23). La reacción probablemente procede a través de la cuaternización del *O*-bencilderivado **24b** ($\text{R}' = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) y posterior clivaje del éter bencílico debido a su reactividad característica [22d] (Esquema 23).

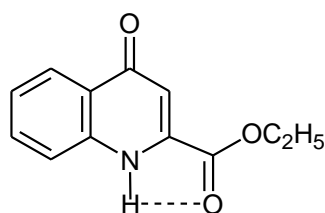


ESQUEMA 23. OBTENCIÓN DE **24b** A PARTIR DE **25b**

Resumiendo, de los resultados anteriores se observa que, en las condiciones de trabajo empleadas, las reacciones de alquilación de 4-quinolinonas-2-carboxilatos de alquilo **21** condujeron siempre a la obtención de los derivados *O*-sustituidos **25** como productos mayoritarios. Este comportamiento difiere del reportado para 4-quinolinonas-3-carboxilatos

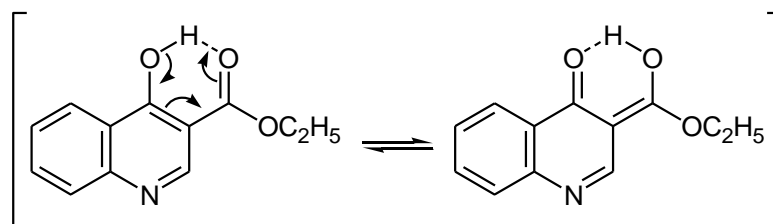
de alquilo, que originan los productos *N*-sustituídos en similares condiciones de reacción [23, 17c,d]. Estos resultados sugieren que la posición del grupo carboxilato determinaría la regioselectividad de la reacción, ya que tampoco se evidencian diferencias significativas relacionadas con la mayor o menor dureza de los centros nucleofílicos que permitan justificar el curso de la reacción.

La regioselectividad observada en medio neutro podría explicarse teniendo en cuenta que la formación de un puente de hidrógeno intramolecular de cinco eslabones implicando al nitrógeno, aunque débil, favorecería el ataque a través del oxígeno por tener menor impedimento estérico.

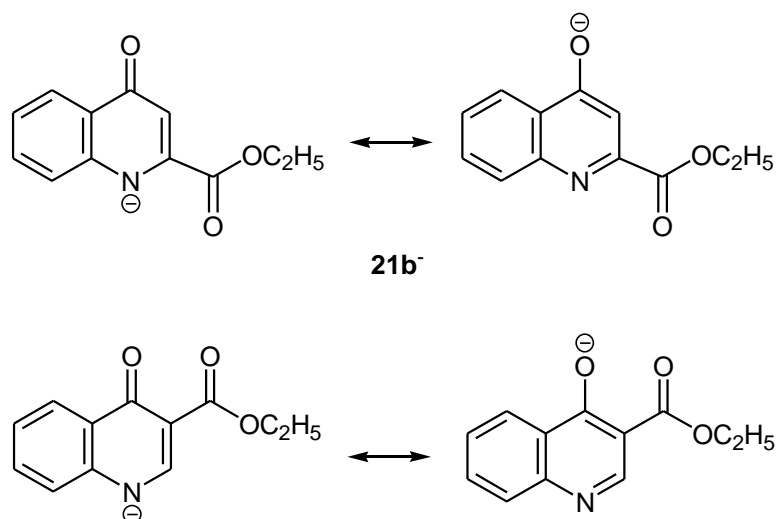


21b

En cambio, en las 4-quinolona-3-carboxilatos de alquilo estudiadas por Makara, la formación de un puente de hidrógeno asistido por resonancia (RAHB) reduciría la reactividad del oxígeno favoreciendo la *N*-alquilación [20d].



Por tratarse de una reacción S_N2 , la diferencia de reactividad de 4-quinolinonas 2- y 3-carboxilatos de alquilo en medio básico podría justificarse teniendo en cuenta el impedimento estérico que presentan los centros aniónicos (O^- y N^-) en el anión bidentado **21**⁻. En el caso de los compuestos **21**, el anión con su centro nucleofílico en el oxígeno conduciría al estado de transición más estable (menos impedido) mientras que en las 4-quinolinonas-3-carboxilatos de alquilo el estado de transición más estable correspondería al que presenta el centro aniónico sobre el nitrógeno.



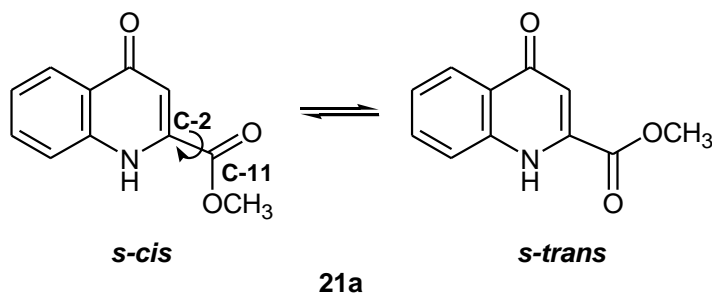
Estudio teórico del mecanismo de alquilación de 4-quinolinona-2- y 3-carboxilato de metilo

Con el fin de racionalizar la diferente regioselectividad observada entre los compuestos **21a,b** y las 4-quinolinona-3-carboxilato de alquilo isómeras, llevamos a cabo un estudio teórico del mecanismo de la reacción de alquilación para un término representativo de cada familia de compuestos, en colaboración con los Dres. Carlos Stortz y Pau Arroyo Mañez del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires.

Utilizando el paquete de programas Gaussian 09 [24] se exploró la superficie de energía potencial (SEP) para el mecanismo de la reacción de alquilación empleando cloruro de metilo como modelo simplificado de agente alquilant, lo que nos permitió localizar y caracterizar reactivos, estados de transición y productos. El procedimiento computacional se detalla en la *Parte experimental* de este capítulo.

Para asegurar la localización y correcta caracterización de todo el espacio conformacional, se realizó la exploración correspondiente a la rotación de la cadena lateral de la 4-quinolinona-2-carboxilato de metilo (**21a**), a través del enlace entre el C-2 y el grupo carboxilato de metilo (C-11), y a la rotación de la cadena lateral de la 4-quinolinona-3-carboxilato de metilo (**II**), a través del enlace entre el carbono C-3 y el grupo carboxilato de metilo (C-11)[Nota¹]. Se obtuvieron dos mínimos locales para las conformaciones que presentan el sistema π -conjugado de la cadena lateral en el mismo plano del heterociclo, *s-cis* y *s-trans*, cuya diferencia de energía no resultó significativa. Por este motivo, se decidió tomar ambas conformaciones como estructuras de partida independientes para el estudio detallado de la SEP.

Nota¹ Sólo en este apartado utilizaremos la numeración de los átomos que proporciona el programa computacional al dibujar la molécula.



Para el estudio en el vacío, se consideraron los complejos sustrato- CH_3Cl (que presentaron una notable disminución de energía frente a los reactivos aislados), las correspondientes estructuras de transición y los productos de la reacción. Para todas estas especies se realizaron optimizaciones de la geometría y cálculos de energía electrónica en el vacío considerando además las contribuciones de energía vibracional a 0 K, así como la energía libre a 298 K. Dado que el mecanismo de la reacción en medio básico involucra especies cargadas se tuvieron en cuenta además, los efectos del solvente con el fin de obtener resultados más adecuados para este sistema, realizando lecturas de energía incorporando el modelo de continuo polarizable (PCM) parametrizado para la *N,N*-dimetilformamida sobre las estructuras obtenidas en el vacío.

A partir de cada conformero de los aniones bidentados, se llevó a cabo el análisis del efecto de aproximación de una molécula de cloruro de metilo a través de los átomos de nitrógeno y oxígeno del sustrato, para generar los correspondientes aductos *N*- y *O*-metilados. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 8 y se representan en los Esquemas 24-25.

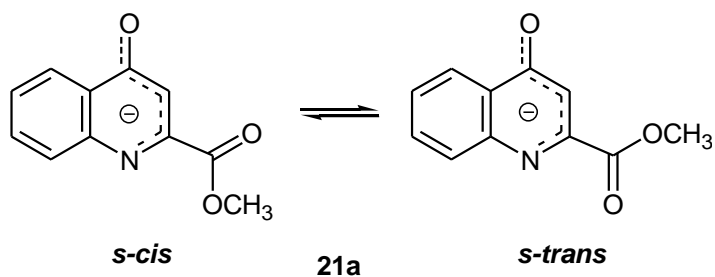
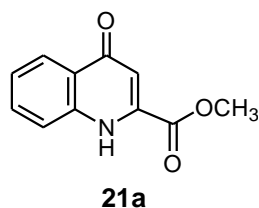
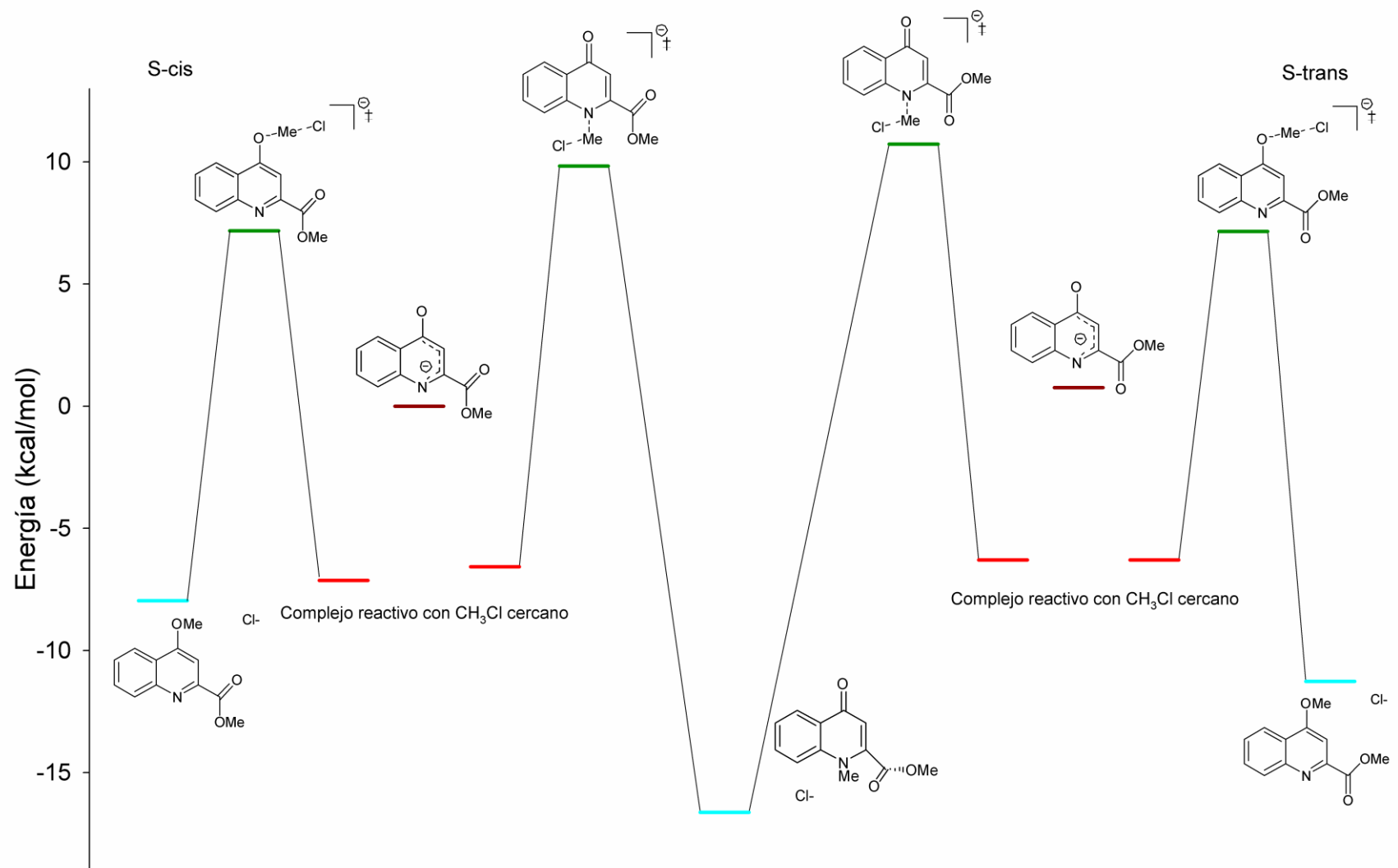


TABLA 8. CÁLCULO DE ENERGÍA (KCAL/MOL) DE LOS PUNTOS ESTACIONARIOS Y ESTADOS DE TRANSICIÓN PARA LA REACCIÓN DE LA 4-QUINOLINONA-2-CARBOXILATO DE METILO (**21a**) CON CLORURO DE METILO EN MEDIO BÁSICO

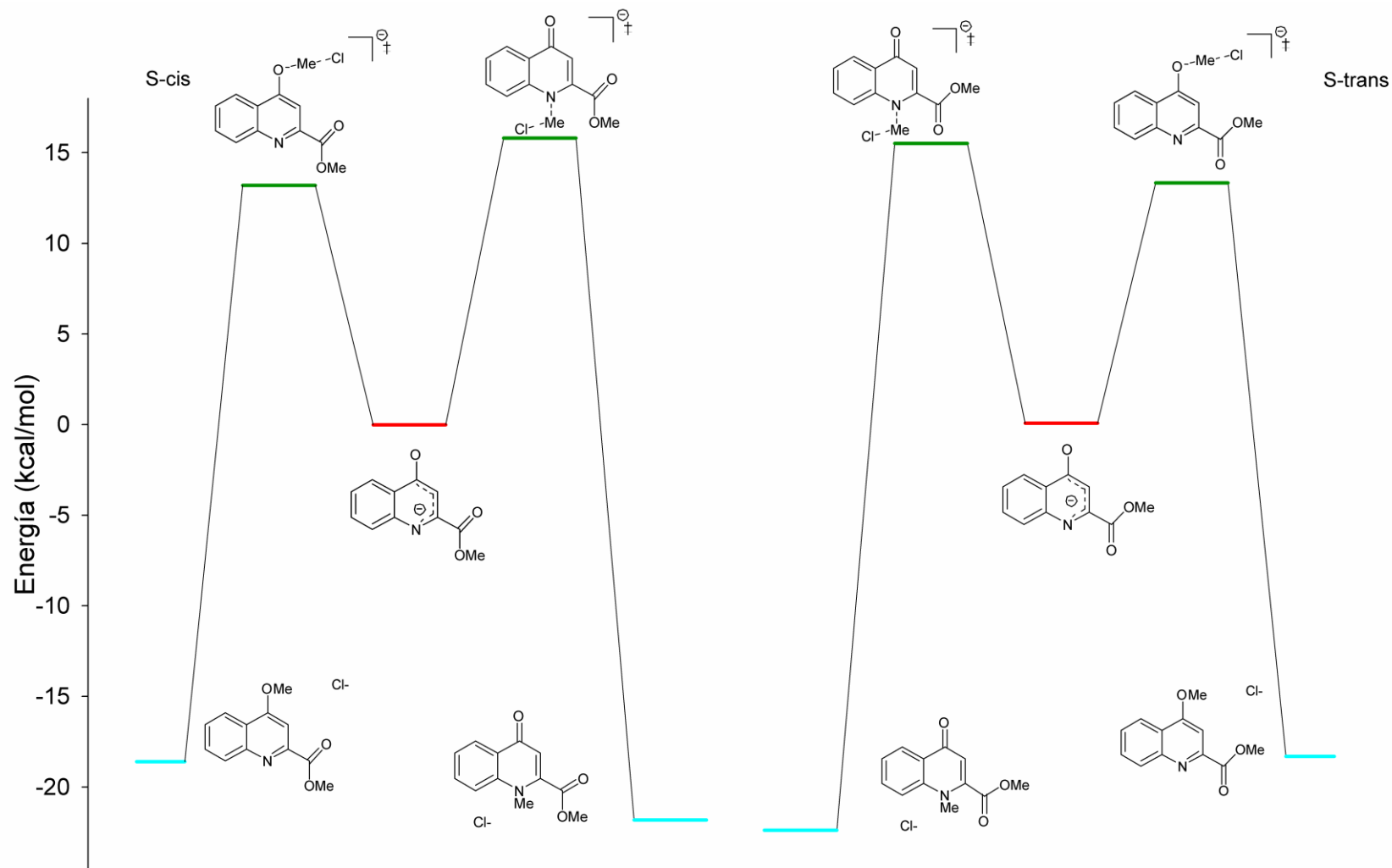


Confórmero-átomo al que se aproxima el CH ₃ Cl	Cálculo de energía	Reactivo (kcal/mol)	Estado de transición (kcal/mol)	Producto (kcal/mol)
<i>s-Cis-O</i>	Vacío	0.00 [a]	14.32	-0.82
	+ZPE	0.00	14.72	1.30
	ΔG	0.00	18.61	4.18
	Lectura con solvente [b]	0.00 [a]	11.52	-17.75
	Solvente	0.00	13.20	-18.59
<i>s-Cis-N</i>	Vacío	0.57	16.97	-9.48
	+ZPE	0.84	17.52	-6.99
	ΔG	2.17	22.19	-2.56
	Lectura con solvente [b]	-0.43	14.64	-20.96
	Solvente	0.00	15.82	-21.82
<i>s-Trans-O</i>	Vacío	0.83	14.31	-4.11
	+ZPE	0.75	14.72	-1.92
	ΔG	0.47	18.37	1.96
	Lectura con solvente [b]	0.23	11.84	-15.02
	Solvente	0.08	13.34	-18.29
<i>s-Trans-N</i>	Vacío	0.86	17.88	-9.48
	+ZPE	0.96	18.39	-6.99
	ΔG	2.18	22.78	-2.56
	Lectura con solvente [b]	0.08	14.17	-20.96
	Solvente	0.08	15.53	-22.36

[a] Energía de la estructura próxima al mínimo pero que presenta una frecuencia imaginaria correspondiente a la rotación del metilo durante la aproximación. Todos los intentos de localizar y caracterizar el complejo **21a** (*s-cis*)-ClCH₃ en la aproximación sobre el oxígeno en vacío resultaron infructuosos. [b] Optimización en vacío seguida de lectura con solvente.



ESQUEMA 24. ESQUEMA DE ENERGÍA DE LOS PUNTOS ESTACIONARIOS Y ESTADOS DE TRANSICIÓN ENCONTRADOS DURANTE LA EXPLORACIÓN DE LA SEP PARA EL ATAQUE SOBRE EL N Y EL O DEL ANIÓN DEL COMPUESTO **21a**, EN LAS CONFORMACIONES S-CIS Y S-TRANS, EN EL VACÍO



ESQUEMA 25. ESQUEMA DE ENERGÍA DE LOS PUNTOS ESTACIONARIOS Y ESTADOS DE TRANSICIÓN ENCONTRADOS DURANTE LA EXPLORACIÓN DE LA SEP PARA EL ATAQUE SOBRE EL *N* Y EL *O* DEL ANIÓN DEL COMPUESTO **21a**, EN LAS CONFORMACIONES *S-CIS* Y *S-TRANS*, OPTIMIZADO CON PCM EN DMF

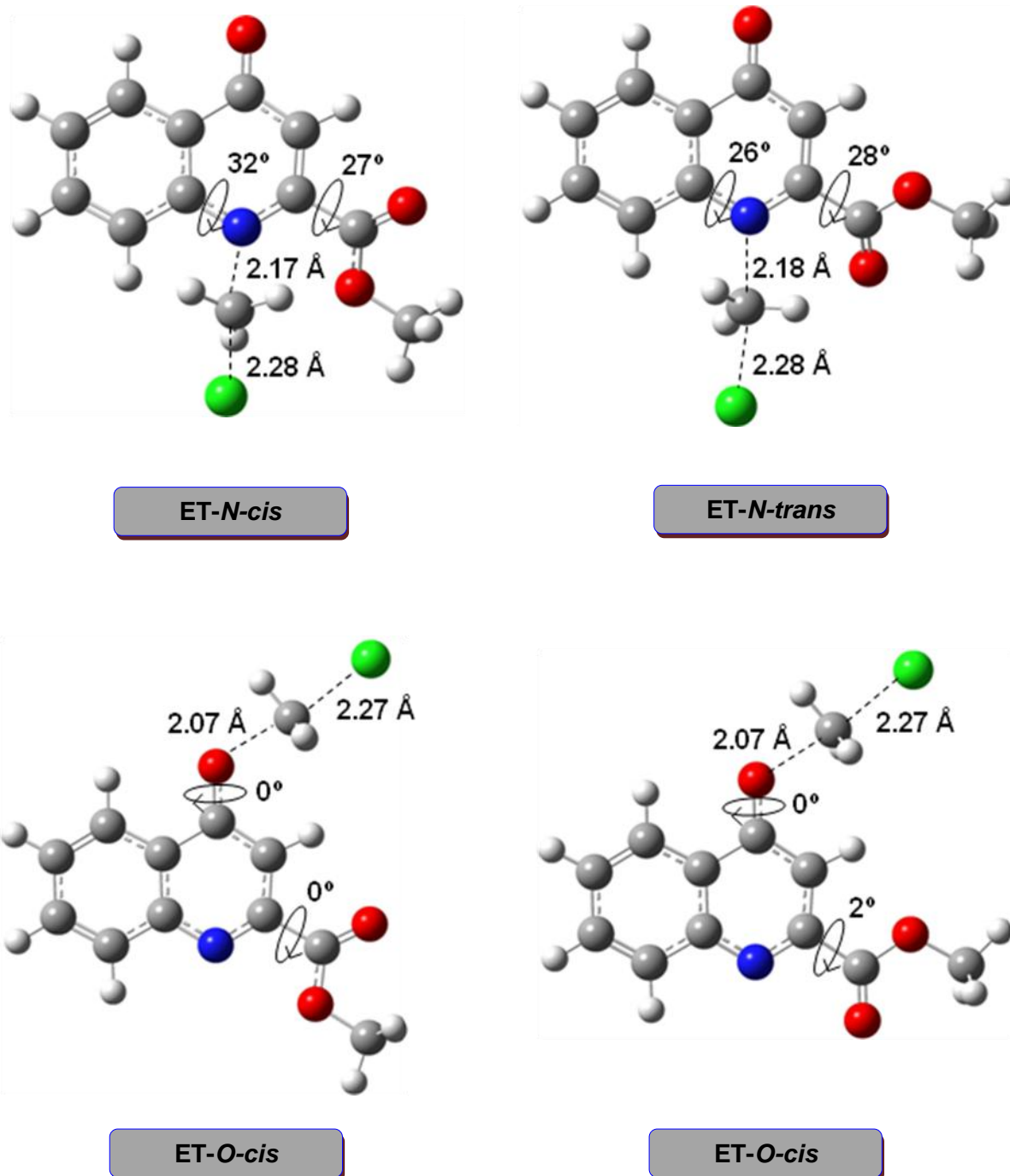


FIGURA 2. GEOMETRÍA DE LAS ESTRUCTURAS DE TRANSICIÓN PARA EL MECANISMO DE ALQUILACIÓN DE 4-QUINOLINONA-2-CARBOXILATO DE METILO (**21a**) CON CLORURO DE METILO, OPTIMIZADO CON PCM EN DMF

Los resultados obtenidos para el estudio en el vacío indican que, en medio alcalino, el anión *s-cis* de **21a** es ligeramente más estable que el anión del conformero *s-trans* (0.77 kcal/mol). Se observa que cuando los reactivos se aproximan desde una distancia infinita

alcanzan un mínimo de energía en el complejo 4-quinolinona:cloruro de metilo cuando el carbono del CH₃Cl se encuentra a una distancia de 3.42-3.48 Å del átomo de nitrógeno, o a una distancia de 2.85-2.86 Å del átomo de oxígeno de la 4-quinolinona-2-carboxilato de metilo (**21a**). Un acercamiento mayor genera la formación de la estructura de transición que finalmente conduce al producto de alquilación, el cual alcanza un mínimo de energía cuando el átomo de cloro se encuentra a una distancia de 3.22-3.56 Å del grupo metilo (Esquema 24).

A pesar de los esfuerzos realizados, resultó imposible localizar los complejos sustrato:reactivo para la aproximación sobre el átomo de oxígeno en la conformación *s-cis* de la 4-quinolinona-2-carboxilato de metilo (**21a**). La estructura más próxima a este mínimo presentaba una frecuencia imaginaria correspondiente a la rotación del metilo sobre el eje Cl-C-O durante la aproximación de los reactivos. Se descartó esta búsqueda, ya que nuestro mayor interés estaba puesto en la búsqueda de modelos solvatados, más cercanos a los efectivamente existentes en solución. Por ello se realizaron optimizaciones geométricas utilizando el modelo de solvente PCM a pesar del mayor requerimiento computacional de los cálculos. En este caso, la diferencia de energía entre los complejos sustrato:reactivo y los reactivos alejados resultó insignificante e incluso, en algún caso, con mayor energía para el complejo por lo que los valores energéticos de referencia se realizaron mediante la suma de la energía de los reactivos aislados. Esto permitió realizar el estudio con independencia de la localización de los complejos sustrato:reactivo. Los resultados obtenidos se detallan en la Tabla 8 y se representan en el Esquema 25 y de su análisis se desprende que:

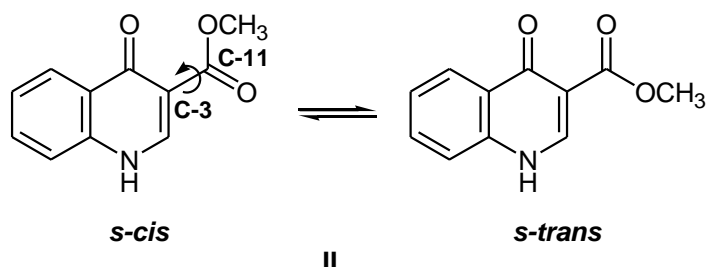
- ✓ En ambos casos, los confórmeros originan un estado de transición de energía ligeramente menor para la reacción de *O*-metilación que para la de *N*-metilación (2.6 y 2.2 kcal/mol para el *s-cis* y *s-trans* respectivamente), lo que sugiere que la *O*-alquilación estaría cinéticamente favorecida.

- ✓ Los productos *N*-metilados son ligeramente más estables que los *O*-metilados (3.2 y 4.1 kcal/mol para el *s-cis* y *s-trans* respectivamente), indicando que los primeros estarían termodinámicamente favorecidos.

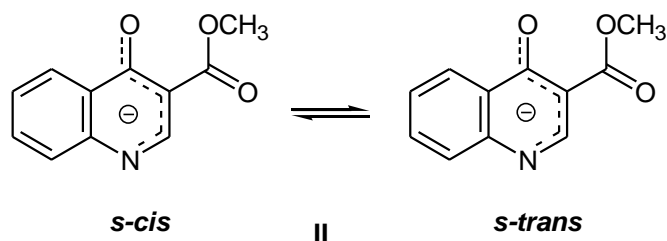
- ✓ En el producto *N*-metilado, el grupo carboxilato de metilo sale del plano de la molécula por razones estéricas, lo que puede ser una de las causas de la mayor energía presentada en los correspondientes estados de transición.

- ✓ Estos resultados son similares a los obtenidos en el caso de las optimizaciones en el vacío, donde se observaban las mismas tendencias, pero acentuadas.

En forma paralela a lo realizado para el compuesto **21a**, se estudió el mecanismo de la reacción de alquilación de la 4-quinolinona-3-carboxilato de metilo (**II**) empleando la misma metodología computacional. Nuevamente se consideraron las conformaciones *s-cis* y *s-trans* que resultan de la rotación de la cadena lateral de la 4-quinolinona a través del enlace entre el carbono C3 y el grupo carboxilato de metilo.



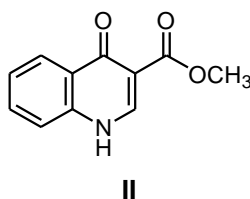
Los resultados obtenidos de los cálculos de energía para los complejos sustrato- CH_3Cl formados a partir de cada conformero de los aniones bidentados, los correspondientes estados de transición y los productos de la reacción se detallan en la Tabla 9 y se representan en los Esquemas 26-27.



Como resultado de las optimizaciones realizadas en el vacío, se observa que cuando los reactivos se aproximan desde una distancia infinita, alcanzan un mínimo de energía en el complejo sustrato:reactivo cuando el carbono del CH_3Cl se encuentra a una distancia de 3.12-3.13 Å del átomo de nitrógeno, o a una distancia de 2.84-2.98 Å del átomo de oxígeno de la 4-quinolinona-3-carboxilato de metilo (**II**).

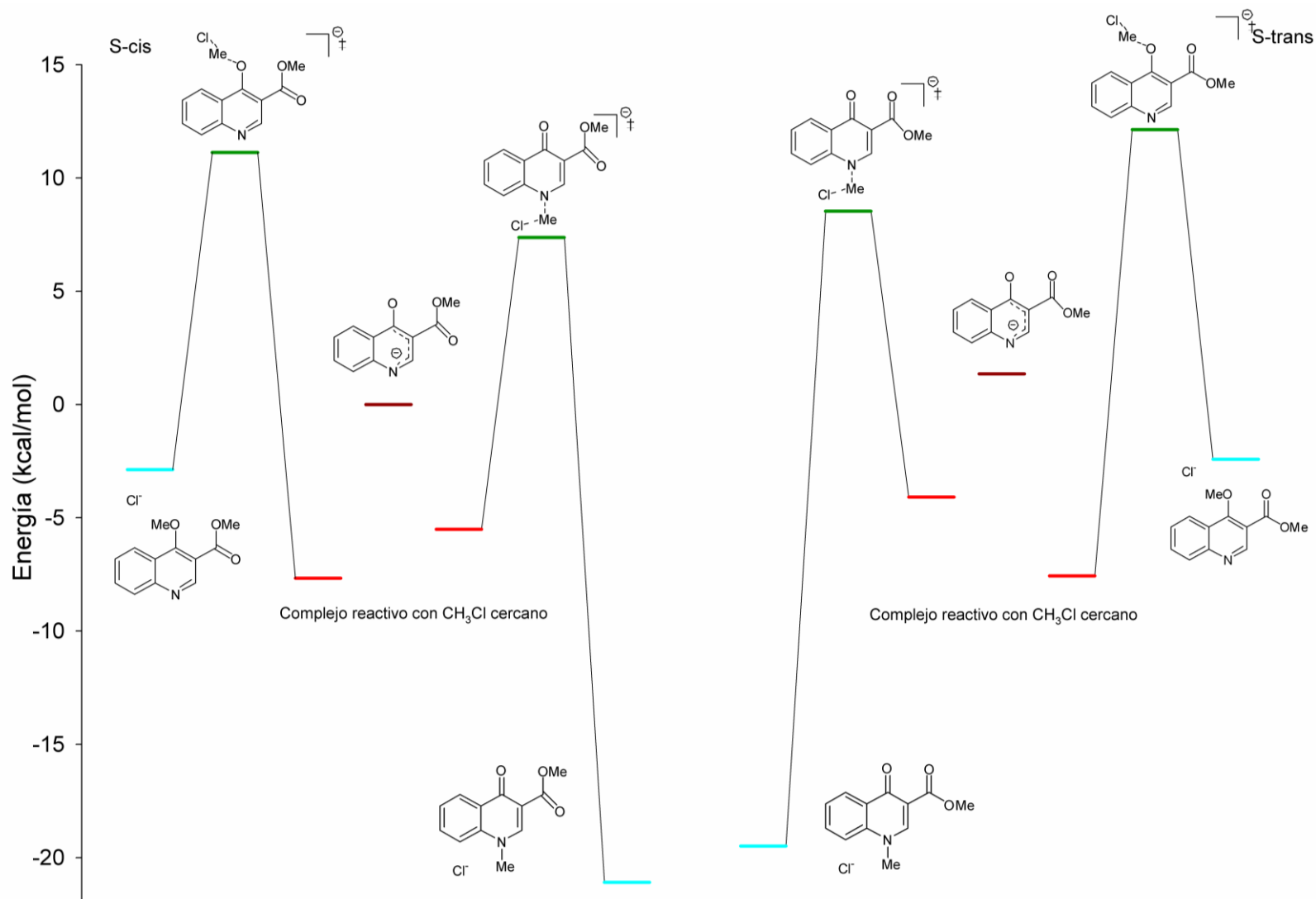
Al igual que sucedió con la búsqueda de los puntos estacionarios y estados de transición de **21a**, en este caso también hubo un complejo sustrato:reactivo que no se pudo localizar, el correspondiente a la aproximación sobre el átomo de nitrógeno en el conformero *s-cis*. Nuevamente, las optimizaciones con el modelo de solvente PCM y *N,N*-dimetilformamida permitieron localizar y caracterizar todos los puntos estacionarios de la SEP (Tabla 9 y Esquemas 27-28).

TABLA 9. CÁLCULO DE ENERGÍA (KCAL/MOL) DE LOS PUNTOS ESTACIONARIOS Y ESTADOS DE TRANSICIÓN PARA LA REACCIÓN DE LA 4-QUINOLINONA-3-CARBOXILATO DE METILO (**II**) CON CLORURO DE METILO EN MEDIO BÁSICO

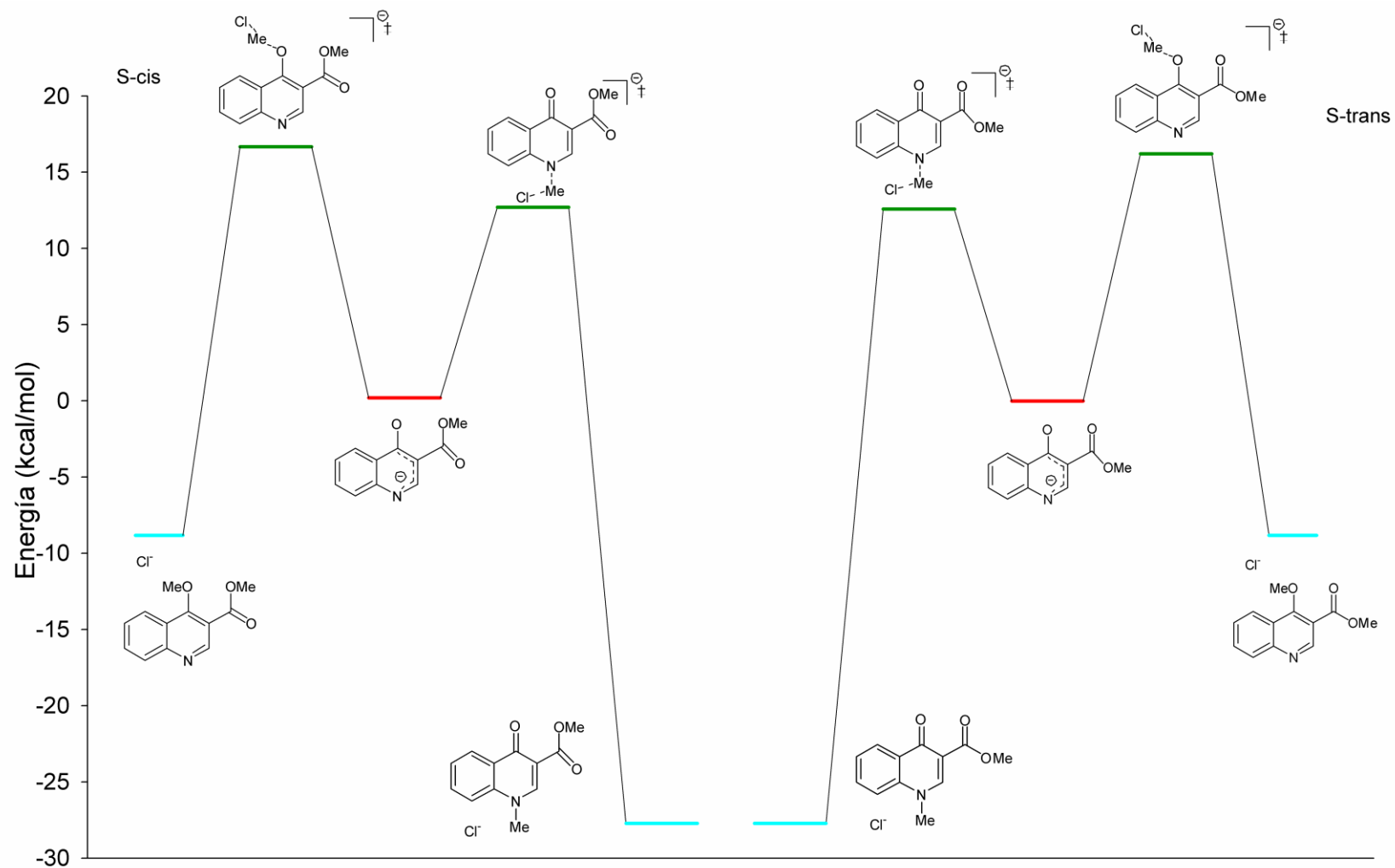


Confórmero-átomo al que se aproxima el CH ₃ Cl	Cálculo de energía	Reactivo (kcal/mol)	Estado de transición (kcal/mol)	Producto (kcal/mol)
<i>s-Cis-O</i>	Vacío	0.00	17.77	4.79
	+ZPE	0.00	18.98	6.61
	ΔG	0.00	22.04	9.17
	Lectura con solvente [b]	0.00	15.55	-7.23
	Solvente	0.22	16.68	-8.80
<i>s-Cis-N</i>	Vacío	2.15 [a]	19.80	-13.42
	+ZPE	1.90	20.01	-11.14
	ΔG	2.64	23.26	-8.64
	Lectura con solvente [b]	0.48 [a]	14.76	-27.03
	Solvente	0.22	12.73	-27.73
<i>s-Trans-O</i>	Vacío	0.09	19.80	5.24
	+ZPE	-0.07	20.01	7.18
	ΔG	0.11	23.26	10.31
	Lectura con solvente [b]	0.23	14.76	-7.69
	Solvente	0.22	16.22	-8.83
<i>s-Trans-N</i>	Vacío	3.57	16.20	-11.82
	+ZPE	3.17	16.20	-9.75
	ΔG	2.02	18.53	-7.81
	Lectura con solvente [b]	0.63	11.92	-26.74
	Solvente	0.00	12.59	-27.73

[a] Energía de la estructura próxima al mínimo pero que presenta una frecuencia imaginaria correspondiente a la rotación del metilo durante la aproximación. Todos los intentos de localizar y caracterizar el complejo **II** (*s-cis*)-ClCH₃ en la aproximación sobre el nitrógeno en el vacío resultaron infructuosos. [b] Optimización en vacío seguida de lectura con solvente.



ESQUEMA 26. ESQUEMA DE ENERGÍA DE LOS PUNTOS ESTACIONARIOS Y LAS ESTRUCTURAS DE TRANSICIÓN ENCONTRADOS DURANTE LA EXPLORACIÓN DE LA SEP PARA EL ATAQUE SOBRE EL N Y EL O DEL ANIÓN DEL COMPUESTO II, EN LAS CONFORMACIONES S-CIS Y S-TRANS, EN EL VACÍO



ESQUEMA 27. ESQUEMA DE ENERGÍA DE LOS PUNTOS ESTACIONARIOS Y LAS ESTRUCTURAS DE TRANSICIÓN ENCONTRADOS DURANTE LA EXPLORACIÓN DE LA SEP PARA ATAQUE SOBRE EL *N* Y EL *O* DEL ANIÓN DEL COMPUESTO **II**, EN LAS CONFORMACIONES *S-CIS* Y *S-TRANS*, OPTIMIZADO CON PCM EN DMF

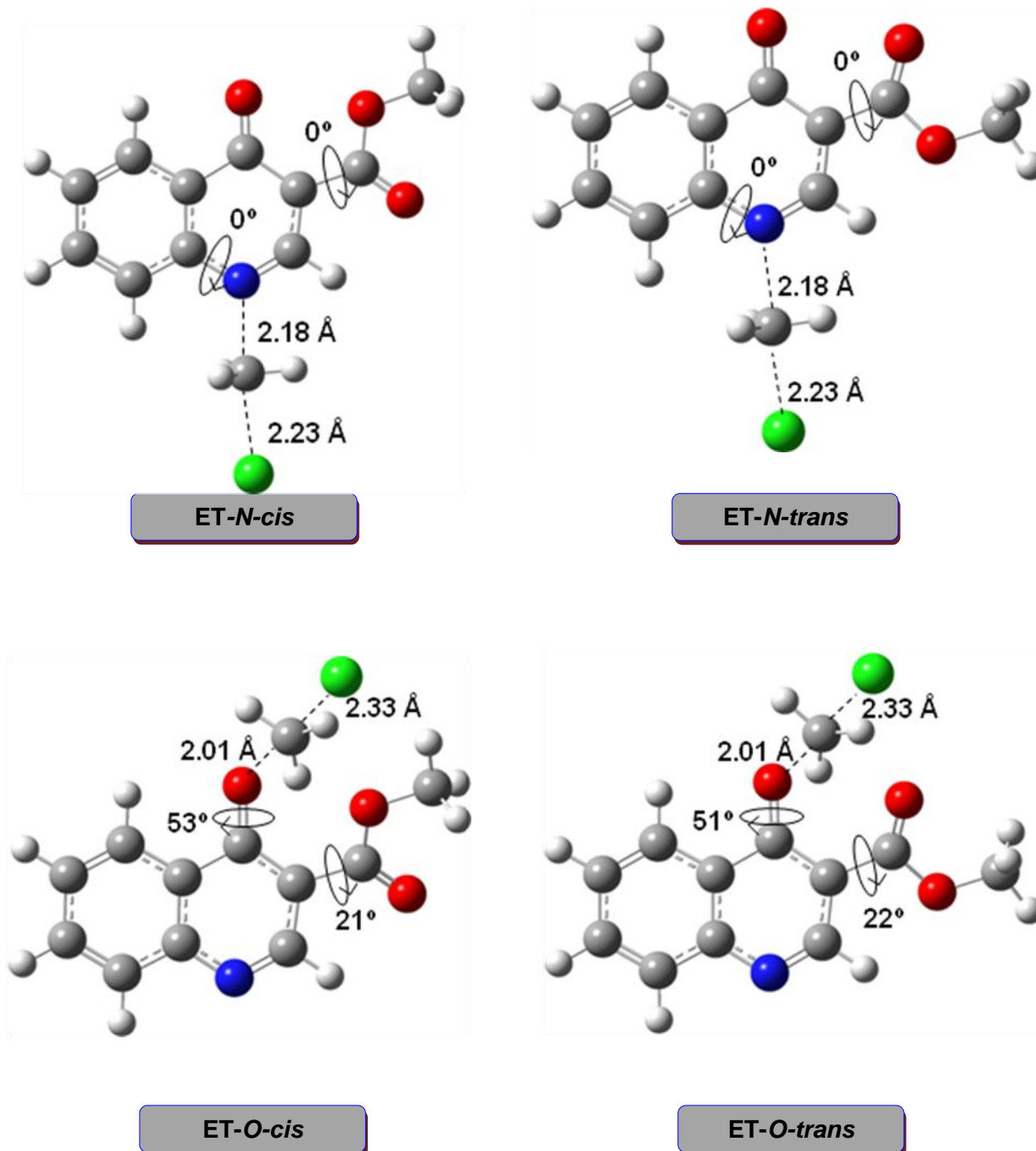


FIGURA 3. GEOMETRÍA DE LAS ESTRUCTURAS DE TRANSICIÓN PARA EL MECANISMO DE ALQUILACIÓN DE LA 4-QUINOLINONA-3-CARBOXILATO DE METILO (II) CON CLORURO DE METILO, OPTIMIZADO CON PCM EN DMF

Analizando los resultados obtenidos y comparándolos con los alcanzados anteriormente para el isómero **21a** podemos decir que:

✓ Las energías de los estados de transición para la alquilación de la 4-quinolinona-3-carboxilato de metilo (II) son similares a las halladas para 4-quinolinona 2-sustituida

isómera. Sin embargo, en este caso la *N*-metilación transcurre a través de estructuras de transición de menor energía respecto de las de la *O*-metilación, lo que indica que el isómero *N*-metilado se encuentra favorecido cinéticamente, al contrario de lo que ocurre con **21a**. Además, en este caso, las diferencias de energía resultaron de 4.0 y 3.6 Kcal/mol para los conformeros *s-cis* y *s-trans* respectivamente.

✓ Al igual que para **21a**, los compuestos **II** metilados en el nitrógeno muestran una mayor estabilidad (18.9 kcal/mol para ambos conformeros) respecto de productos *O*-metilados, siendo en este caso más marcada la diferencia.

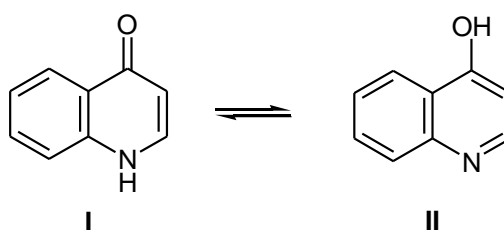
✓ Para las 4-quinolinonas **II**, la *N*-alquilación se encuentra favorecida tanto cinética como termodinámicamente, lo que concuerda con la regioselectividad experimental reportada en la literatura [17], que indica que la reacción de alquilación en medio básico de 3-alcoxicarbonil-4-quinolinonas conduce a los productos de *N*-sustitución casi exclusivamente.

Los resultados obtenidos mediante simulación computacional permiten explicar los resultados experimentales. Así, para la alquilación en medio básico de la 4-quinolinona-2-carboxilato de metilo (**21a**) la reacción estaría controlada cinéticamente con obtención exclusiva del producto de *O*-alquilación. En cambio, la misma reacción sobre 4-quinolinona-3-carboxilato de metilo **II**, estaría favorecida tanto cinética como termodinámicamente rindiendo exclusivamente el producto *N*-sustituido.

Las notables diferencias de quimioselectividad O/N entre los compuestos **21a** y **II**, que únicamente difieren en la posición del grupo carboxilato, se ven reflejadas tanto en los resultados experimentales como en los cálculos teóricos, que justifican esos resultados en función de las preferencias cinéticas.

D.- PROPIEDADES ESPECTROSCÓPICAS DE DERIVADOS DEL ÁCIDO 4-QUINOLINONA-2-CARBOXÍLICO

El análisis espectroscópico de las 4-quinolinonas parece, en principio, difícil debido a que estos heterociclos pueden existir bajo distintas estructuras tautoméricas en equilibrio prototrópico, como ya hemos mencionado. A través de estudios de espectroscopía IR, UV y RMN, varios autores [20, 25] han concluido que compuestos heteroaromáticos como la quinolina, que contienen en el anillo nitrogenado un grupo hidroxilo en posición α o γ con respecto al átomo de nitrógeno, se encuentran preferentemente, tanto en estado sólido como en solución, en forma carbonílica.



En la literatura se hace especial hincapié en que el equilibrio tautomérico $I \rightleftharpoons II$ es el resultado de dos efectos opuestos. El primero, está dado por la tendencia de este tipo de compuestos a existir como amida viníloga debido a la estabilidad que logra por solvatación o dimerización a través de la formación de uniones de hidrógeno. El segundo, se relaciona con la aromaticidad que proporciona a la molécula en muchos casos el tautómero hidroxilado (enólico), que es el predominante en estado gaseoso o en soluciones muy diluidas en solventes no polares [26].

Espectroscopia Infrarroja

Las principales bandas observadas en los espectros infrarrojo de las 4-quinolinonas en estudio (**5**, **21**, **24** y **25**) se indican en la *Parte Experimental* cuando se describen los compuestos sintetizados.

Según Barbieriková [25b], los espectros IR de las 4-quinolinonas en particular, son complejos y sólo algunas bandas pueden ser atribuidas a vibraciones particulares. En la Tabla 10 se muestran algunas de las bandas más características que aparecen en los espectros FT-IR de algunos derivados del ácido quinurénico en estado sólido. Se incluye también, como compuesto de referencia, la 4-quinolinona no sustituida.

TABLA 10. ASIGNACIÓN DE LAS BANDAS MÁS IMPORTANTES OBSERVADAS EN LOS ESPECTROS INFRARROJO DEL ÁCIDO QUINURÉNICO Y DERIVADOS

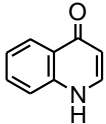
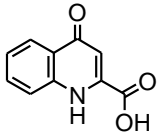
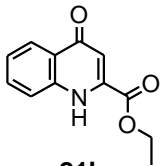
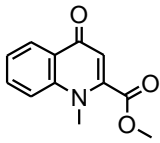
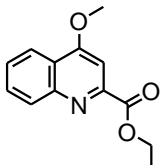
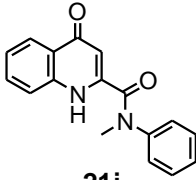
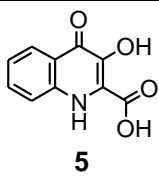
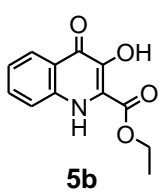
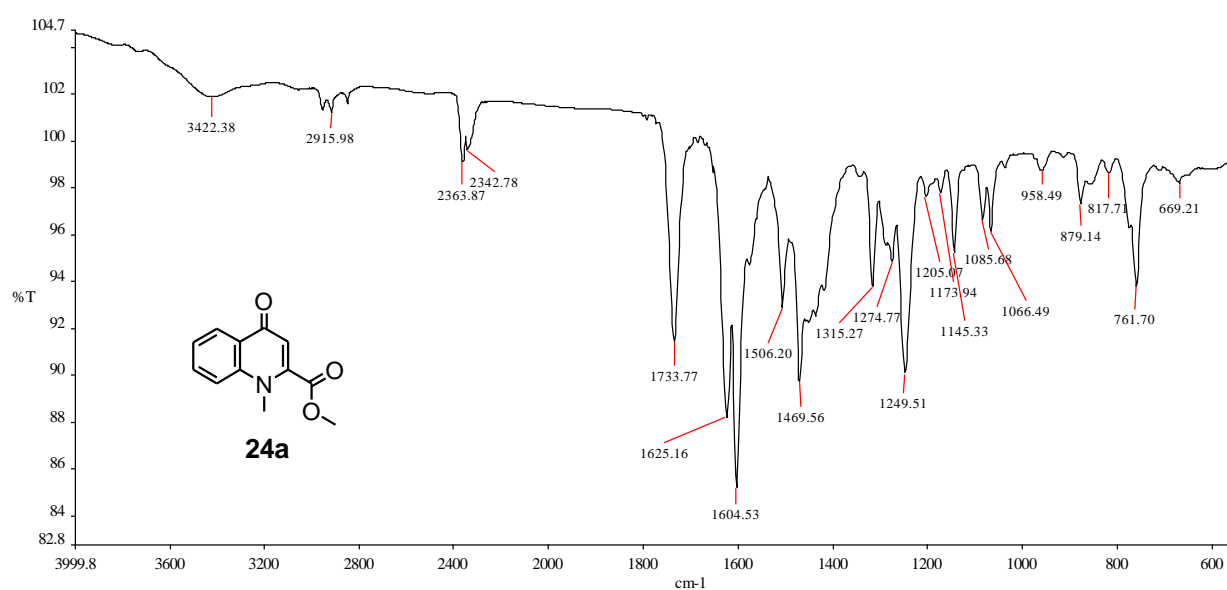
Compuesto	Vibración (cm^{-1})	Asignación	Cita
 4-quinolinona [a]	3233	Est. N-H	[25b]
	1637	C=O (amida)	
	1621	Def. N-H	
	1593, 1547, 1507, 1474	C=C (vinílico y Ar)	
 21	3400 (d), 3230 (ba)	Est. OH	[25c]
	3200	Est. N-H	
	1730	Est. C=O (ácido)	
	1622	Est. C=O (amida)	
	1620	Def. N-H	
	1510, 1450	Est. C=C (vinílico y Ar)	
 21b	3305, 3098, 2917	Est. N-H	
	1736	Est. C=O (éster)	
	1607	Est. C=O (amida)	
	1560, 1518	Est. C=C (vinílico y Ar)	
 24a	1734	Est. C=O (éster)	
	1625	Est. C=O (amida)	
	1604, 1506, 1470	Est. C=C (vinílico y Ar)	
 25b	1711	Est. C=O (éster)	
	1591	Est. C=N	
	1570, 1510, 1465	Est. C=C (Ar)	
 21j	3296, 2990	Est. N-H	
	1660	Est. C=O (amida $\text{NCH}_3\text{C}_6\text{H}_5$)	
	1636	Est. C=O (amida)	
	1595, 1494	Est. C=C (vinílico y Ar)	

TABLA 10. CONTINUACIÓN

Compuesto	Vibración (cm^{-1})	Asignación	Cita
 5	3423, 3026, 2999, 2361 1670 1631	Est. O-H, N-H Est. C=O (ácido) Est. C=O (amida)	
 5b	3143, 3111, 2983, 2692 1702 1662 1619 1575, 1528, 1498, 1457	Est. O-H, N-H Est. C=O (éster) Est. C=O (amida) Def. N-H Est. C=C (vinílico)	

[a] Corresponde mencionar que empleamos este nombre, dado las características espectroscópicas de dicho compuesto en estado sólido y en solución, aunque en la literatura aparece comunmente bajo el nombre de 4-hidroxiquinolina.

Comparando los espectros infrarrojo de la 4-quinolinona y los derivados del ácido quinurénico (**21b,j**) con el de la *N*-metil-4-quinolinona-2-carboxilato de metilo (**24a**), un compuesto con estructura netamente carbonílica, podemos concluir que los primeros se encuentran preferentemente bajo la forma de amidas vinílogas. En todos los casos aparece una banda entre 1607-1637 cm^{-1} atribuida al carbonilo en posición 4, en cambio, en los 4-alcoxiderivados tales como **25b**, dicha banda no se observa (Tabla 10) (Figura 4).



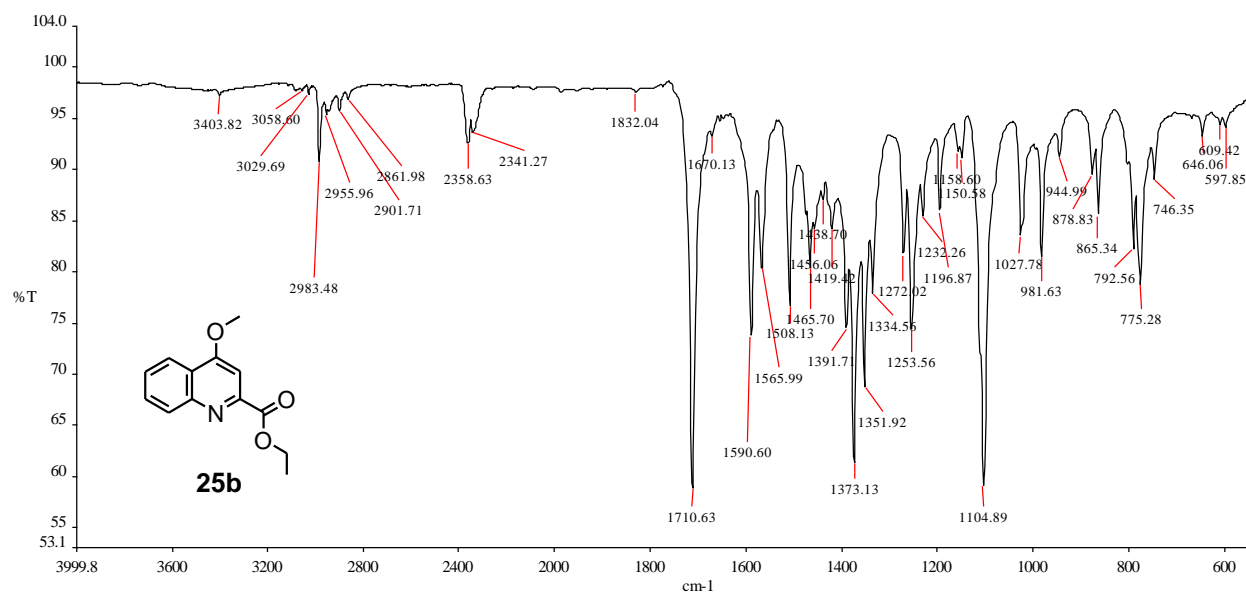


FIGURA 4. ESPECTROS IR DE LA *N*-METIL-4-QUINOLINONA-2-CARBOXILATO DE METILO (**24a**), 4-METOXIQUNOLINA-2-CARBOXILATO DE ETILO (**25b**)

La introducción de un hidroxilo en posición 3 del ácido quinurénico (**21**) conduce, como ya comentamos en la **Parte B** de este capítulo, a una molécula en la que pueden establecerse tres uniones de hidrógeno intramoleculares asistidas por resonancia (efecto RAHB) (Figura 5). Esto le confiere al ácido 3-hidroxiquinurénico (**5**) propiedades químicas y espectroscópicas características, como lo es la banda ancha de baja a mediana intensidad que se observa en el espectro IR entre 3500 y 2200 cm^{-1} , correspondiente a estiramientos O-H / N-H asociados [15, 27].

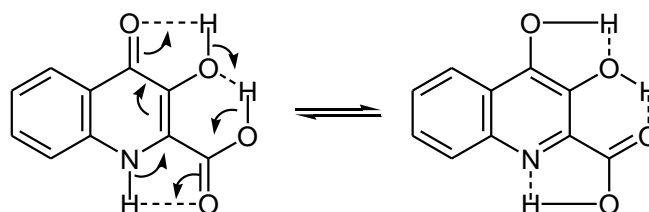


FIGURA 5. ENLACES DE HIDRÓGENO EN EL ÁCIDO 3-HIDOXIQUNURÉNICO (**5**)

En cambio, esta banda no es tan ancha en el espectro del éster etílico derivado del ácido 3-hidroxiquinurénico (**5b**), donde se podrían establecer como máximo dos uniones hidrógeno (Figuras 6 y 7).

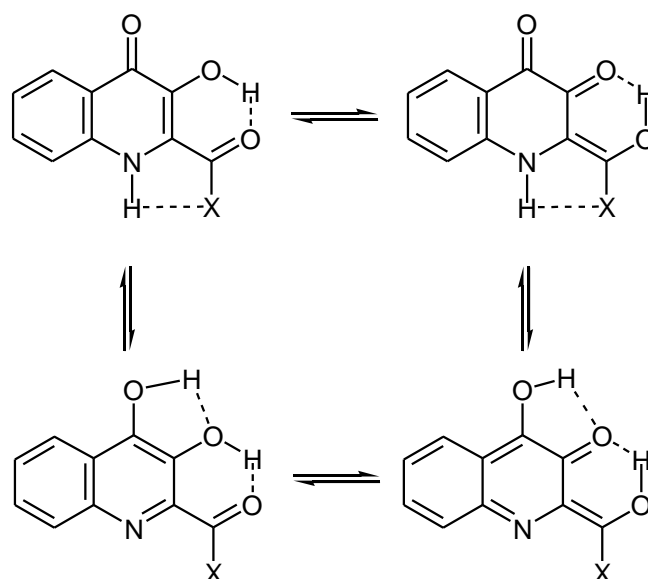


FIGURA 6. ENLACES DE HIDRÓGENO EN DERIVADOS DEL ÁCIDO 3-HIDROXIQUINURÉNICO (**5a-j**)

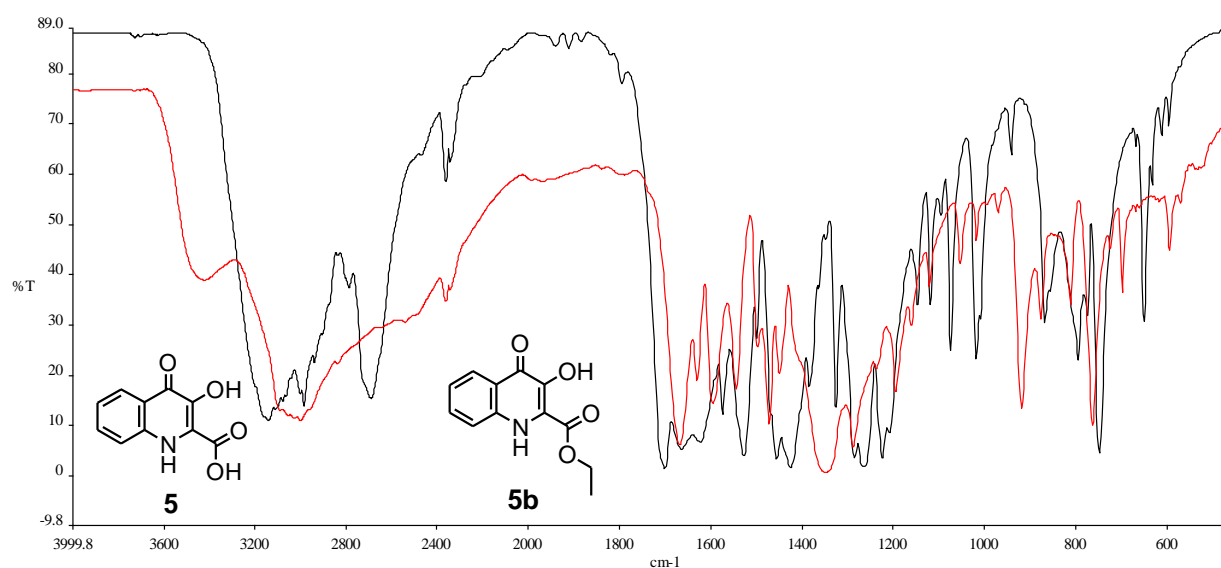


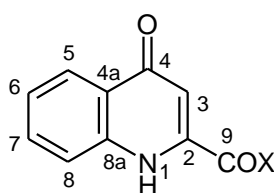
FIGURA 7. SUPERPOSICIÓN DE LOS ESPECTROS IR DEL ÁCIDO 3-HIDROXIQUINURÉNICO (**5**) (ROJO) Y SU ÉSTER ETÍLICO (**5b**) (NEGRO)

Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear

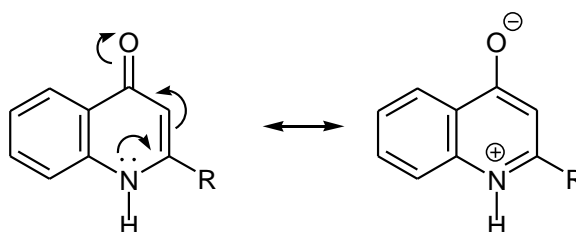
Los datos espectroscópicos de ^1H y ^{13}C -RMN de todos los compuestos obtenidos se presentan en la *Parte Experimental* al final de este capítulo. En las Tablas 11 y 12 sólo exponemos los datos de los espectros de resonancia magnética nuclear (^1H y ^{13}C respectivamente) de algunos compuestos seleccionados con el fin de analizar los efectos que causan en los desplazamientos químicos de hidrógenos y carbonos, la hidroxilación en

C-3 y la N- y O-alquilación de la amida viníloga en los derivados del ácido quinurénico (**21**). La asignación espectroscópica fue confirmada mediante el análisis de espectros HSQC y HMBC realizada a los compuestos **5**, **5b,c**, **15i**, **21**, **21j**, **23a**, **24a**, **25b** (R = C₂H₅), **25b** (R = CH₂C₆H₅) y **26**. La comparación de los desplazamientos químicos de ¹H y ¹³C de los distintos compuestos se hizo, dentro de lo posible, comparando espectros realizados en el mismo solvente.

Con el fin de facilitar la lectura se identificaron hidrógenos y carbonos utilizando la numeración basada en la nomenclatura del núcleo 4-quinolinona.



El análisis de los espectros de protones de los derivados del ácido quinurénico resultó sencillo. En todos los casos se observan cinco señales entre 5.90 y 8.34 ppm correspondientes a los cinco hidrógenos del heterociclo que pueden asignarse con facilidad considerando la multiplicidad y el desplazamiento químico. Tomando como referencia la 4-quinolinona [28a] vemos que la introducción de un carboxilato de alquilo en C-2 (compuesto **21a**, por ejemplo) afecta fundamentalmente el desplazamiento químico del H-3, y en menor medida del H-5 (Tabla 11). Una característica típica de la 4-quinolinona es la notable protección que presenta el H-3 ($\delta = 6.03$ ppm), lo que puede relacionarse con la deslocalización electrónica de la amida viníloga, y es lógico que se observe desprotección cuando se introduce un resto atractor de electrones en el carbono vecino (6.99 ppm).



Es interesante comparar la zona aromática de las 4-quinolinonas con la de los derivados de isatina estudiados en el capítulo anterior. Si bien es esperable en las 4-quinolinonas la desprotección de los H-5 y H-7 por su relación estructural con el carbonilo, llama la atención la desprotección que experimenta el H-8 (Figura 8).

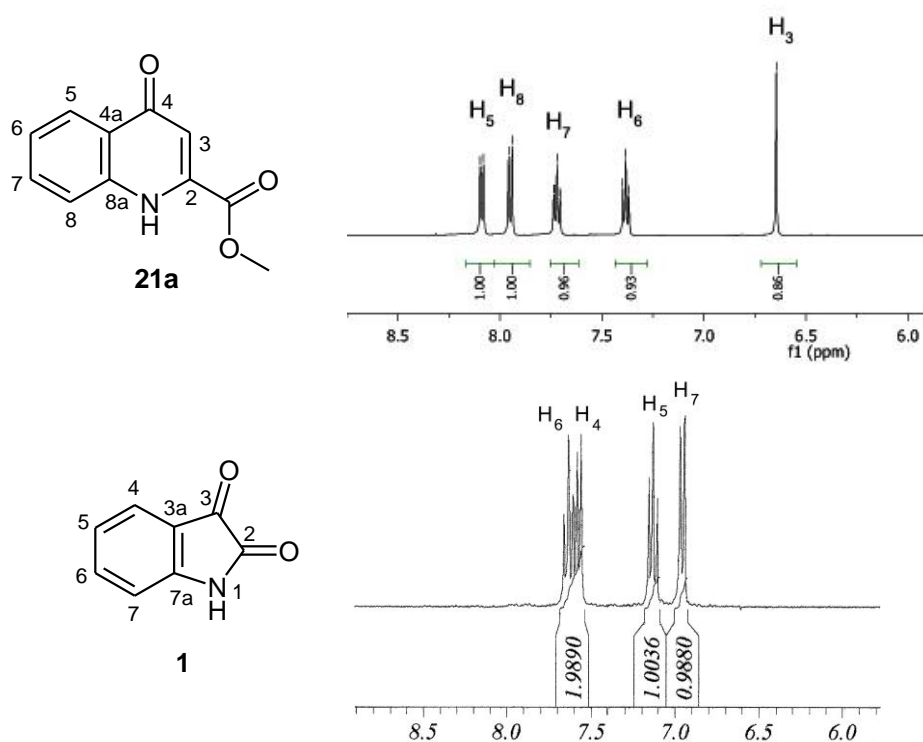


FIGURA 8. AMPLIACIÓN DE LA ZONA AROMÁTICA DE LOS ESPECTROS DE ¹H-RMN (DMSO-d₆) CORRESPONDIENTES A LA ISATINA (**1**) Y A LA 4-QUINOLINONA **21a**

Como podemos ver, tanto el H-8 de las 4-quinolinonas como el H-7 de la isatina se encuentran en posición *orto* con respecto al nitrógeno y en posición *meta* respecto a un carbonilo, sin embargo los desplazamientos químicos son bastante diferentes. Esto sugiere que la desprotección observada fundamentalmente para el H-8 de la 4-quinolinona se debería a la deslocalización electrónica característica de la amida viníloga. Así, a diferencia de lo que se observa en la isatina, donde el nitrógeno heterocíclico tiene un comportamiento de tipo anilínico, en las 4-quinolinonas el nitrógeno se comportaría más como un nitrógeno con cierto déficit electrónico.

Los desplazamientos químicos observados en los espectros de ¹³C de las 4-quinolinonas **21** se encuentran dentro de los valores esperados. Los carbonos que aparecen más desprotegidos son el C-4 (de naturaleza carbonílica, 178.0-179.6 ppm), los C-2 y C-8a ambos adyacentes al nitrógeno heterocíclico (136.3-141.4 ppm y 139.1-140.5 ppm respectivamente), y el C-7 (132.6-133.1 ppm) ubicado en posición *para* con respecto al carbonilo. El carbono que aparece notablemente protegido es el C-3 (110.3-111.6 ppm) probablemente, como consecuencia de la resonancia típica de la amida viníloga. La protección que experimenta el C-8 (118.1-120.1 ppm) parece ser característica de compuestos con estructura de 4-quinolinona y podría relacionarse con la presencia en posición *orto* de un nitrógeno con cierta densidad de carga positiva que le confiere un efecto atractor de electrones conduciendo a la desprotección del H-8 y protección del carbono al que éste está unido.

Tomando como referencia la 4-quinolinona (28a) la introducción de un $\text{CO}_2\text{H}/\text{CO}_2\text{R}$ tiene poca influencia sobre los desplazamientos químicos de los carbonos observándose variaciones que no superan las 2 ppm.

Comparando los espectros en $\text{DMSO-}d_6$ del ácido quinurénico (**21**) y de su éster metílico (**21a**) se puede notar que la esterificación no provoca variaciones importantes en los desplazamientos químicos de hidrógenos y carbonos. Del mismo modo, tampoco se evidencian corrimientos considerables cuando se comparan los espectros de la amida **21j** y el éster **21a** realizados en DCCl_3 a excepción del H-3, que aparece más protegido en el espectro de la amida (1.09 ppm) como consecuencia probablemente, de la anisotropía que presenta el resto arilo de la carboxamida. En la Figura 9 se muestran a modo de ejemplo los espectros de $^1\text{H-}$ y $^{13}\text{C-RMN}$ correspondientes al compuesto **21a**.

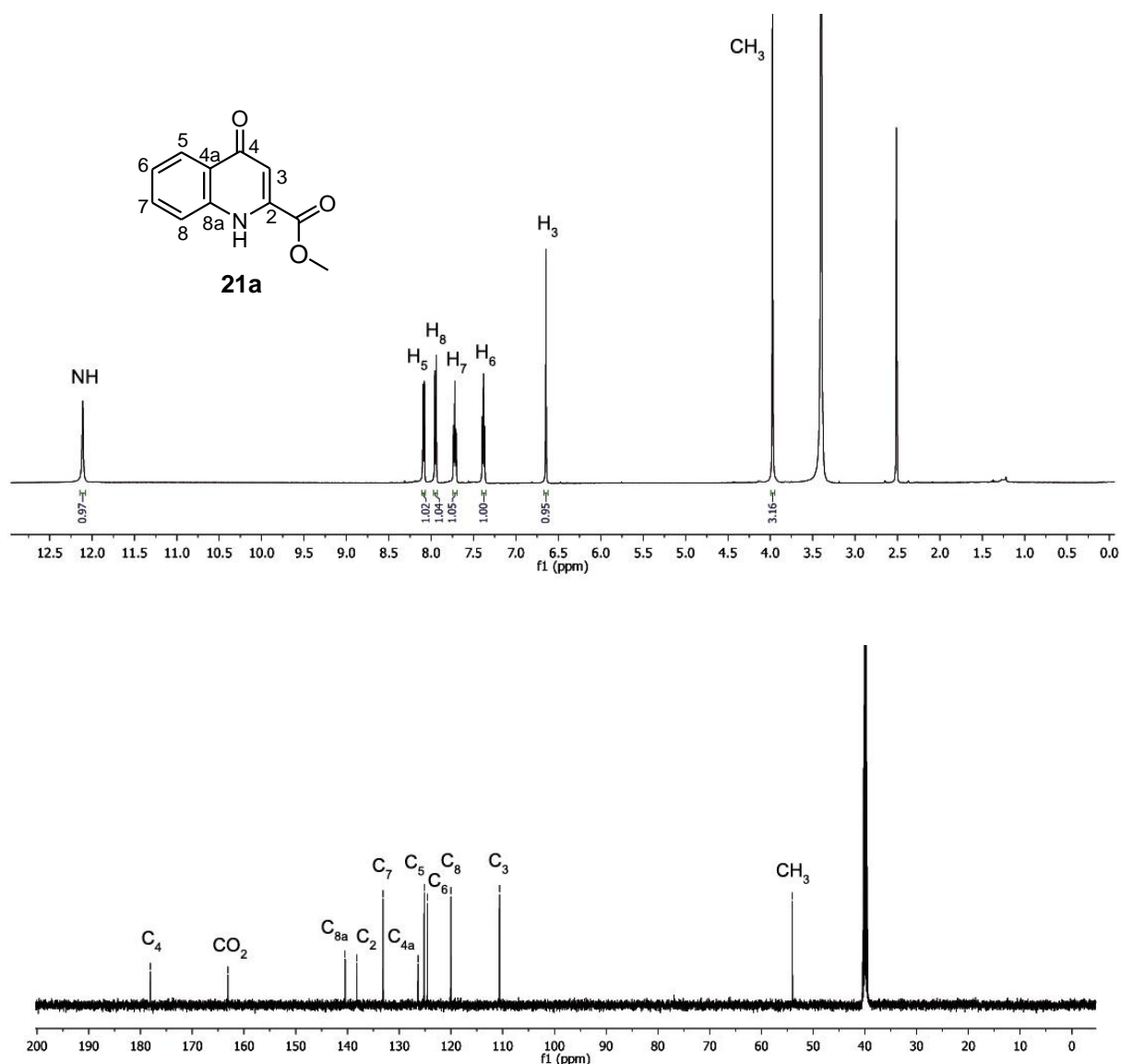


FIGURA 9. ESPECTROS DE $^1\text{H-}$ Y $^{13}\text{C-RMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$) DE LA 4-QUINOLINONA-2-CARBOXILATO DE METILO (**21a**)

TABLA 11. DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS (PPM) DE LOS PROTONES DEL NÚCLEO 4-QUINOLINONA CON DISTINTO PATRÓN DE SUSTITUCIÓN

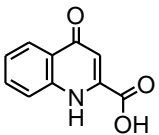
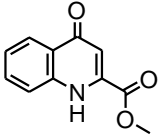
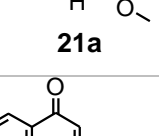
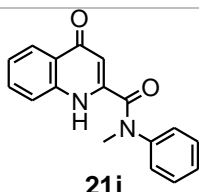
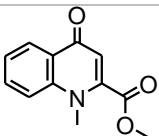
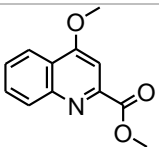
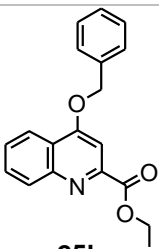
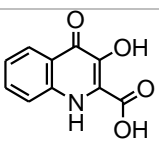
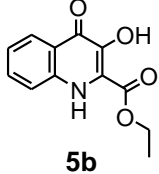
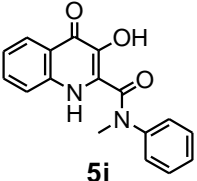
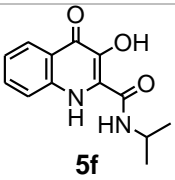
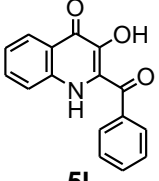
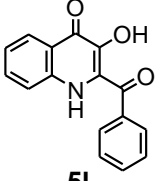
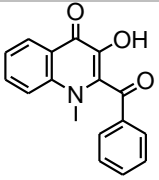
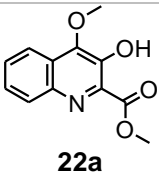
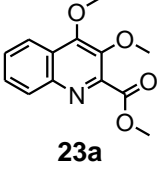
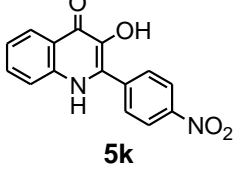
Compuesto	Solvente	H-3	H-5	H-6	H-7	H-8
4-quinolinona (a)	DCCl ₃	6.03	7.95	7.33	7.66	8.53
 21	DMSO- <i>d</i> ₆	6.65	8.09	7.37	7.70	7.96
 21a	DCCl ₃	6.99	8.34	7.38	7.66	7.50
 21a	DMSO- <i>d</i> ₆	6.65	8.09	7.38	7.72	7.95
 21j	DCCl ₃	5.90	8.23	7.33	7.57	7.45
 24a	DCCl ₃	6.69	8.45	7.45	7.76	7.58
 25a	DCCl ₃	7.59	8.22	7.60	7.75	8.22
 25b	DCCl ₃	7.70	8.32	7.61	7.78	8.27
 5	DMSO- <i>d</i> ₆	-	8.14	7.44	7.72	8.11

TABLA 11. CONTINUACIÓN

Compuesto	Solvente	H-3	H-5	H-6	H-7	H-8
 5b	DMSO- <i>d</i> ₆	-	8.02	7.22	7.34	7.52
 5j	DCCl ₃	-	7.50	7.00	7.21	7.38
 5f	DMSO- <i>d</i> ₆	-	8.16	7.23	7.30	7.59
 5l	DCCl ₃	-	7.39	7.00	7.21	7.02
 5l	DMSO- <i>d</i> ₆	-	7.71	7.00	7.13	6.91
 12l	DMSO- <i>d</i> ₆	-	7.75	7.06	7.24	6.95
 22a	DCCl ₃	-	8.15	7.56	7.60	8.11
 23a	DCCl ₃	-	8.16	7.60	7.71	8.20
 5k	DMSO- <i>d</i> ₆	-	8.02	7.22	7.56	7.33

(a) δ H-2 = 8.09 ppm [28a].

TABLA 12. DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS (PPM) DE LOS CARBONOS DEL NÚCLEO 4-QUINOLINONA CON DISTINTO PATRÓN DE SUSTITUCIÓN

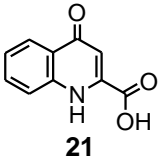
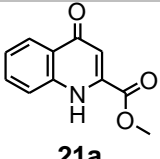
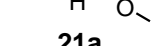
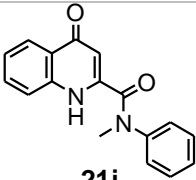
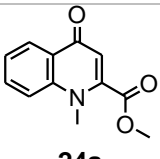
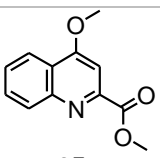
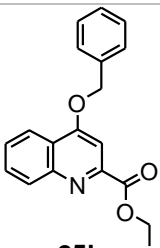
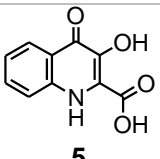
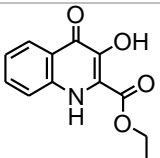
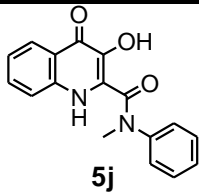
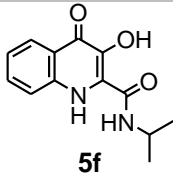
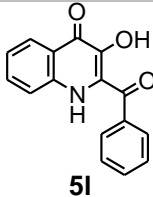
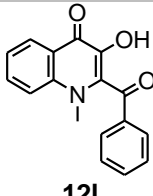
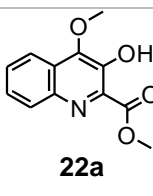
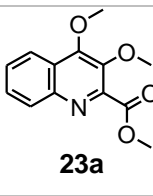
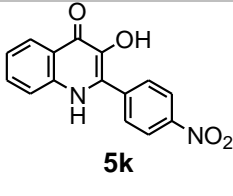
Compuesto	Solv.	C-2	C-3	C-4	C-4a	C-5	C-6	C-7	C-8	C-8a	C-9
4-quinolinona ^[28a]	DCCl ₃	139.5	108.8	177.2	125.9	125.0	123.1	131.5	118.3	140.1	-
 21	DMSO- <i>d</i> ₆	139.1	110.3	178.0	126.2	125.1	124.3	132.9	120.1	140.5	164.2
 21a	DCCl ₃	136.3	111.6	179.6	124.7	126.3	124.9	133.1	118.1	139.1	163.4
 21a	DMSO- <i>d</i> ₆	138.1	110.6	178.1	126.4	125.2	124.5	133.1	120.0	140.5	163.1
 21j	DCCl ₃	141.4	111.6	178.4	125.4	125.8	124.2	132.6	118.3	139.5	164.2
 24a	DCCl ₃	143.7	112.7	178.1	127.2	126.8	124.2	133.1	116.0	142.0	164.1
 25a	DCCl ₃	149.0	100.2	163.5	122.3	121.8	127.7	130.6*	130.1*	148.2	166.2
 25b	DCCl ₃	149.4	101.2	162.3	122.3	121.9	127.5	130.4	130.3	148.6	165.8
 5	DMSO- <i>d</i> ₆	143.5	126.7	164.5	121.5	123.7	125.1	132.1	120.3	136.1	165.1
 5b	DMSO- <i>d</i> ₆	129.7	111.1	165.1	126.7	122.3	122.5	125.4	113.2	135.7	162.4

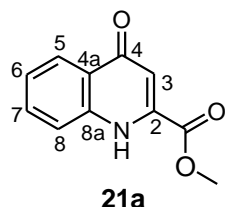
TABLA 12. CONTINUACIÓN

Compuesto	Solv.	C-2	C-3	C-4	C-4a	C-5	C-6	C-7	C-8	C-8a	C-9
 5j	DCCl ₃	136.9	106.5	165.8	125.6	121.3	120.7	122.3	111.8	134.9	164.0
	DMSO- <i>d</i> ₆	137.2	111.8	167.9	126.7	125.6	122.3	126.7	120.7	135.1	157.6
 5f	DMSO- <i>d</i> ₆	136.2	105.3	168.6	127.1	122.9	122.6	124.2	112.9	134.4	158.9
 5i	DCCl ₃	163.5	104.7	173.1	120.3	122.8	122.9	127.6	110.5	137.1	189.6
 12i	DMSO- <i>d</i> ₆	167.3	104.0	161.9	122.0	122.6	121.8	127.0	108.3	141.3	192.4
 22a	DCCl ₃	149.2	142.9	157.2	126.3	121.3	128.2	130.3	128.6	145.2	169.9
 23a	DCCl ₃	147.7	144.6	156.7	125.2	121.8	127.8	129.7	129.3	141.8	165.2
 5k	DMSO- <i>d</i> ₆	111.2	162.5	159.0	115.7	123.8	121.8	131.7	115.6	138.5	-

* Asignación intercambiable

Efecto del solvente

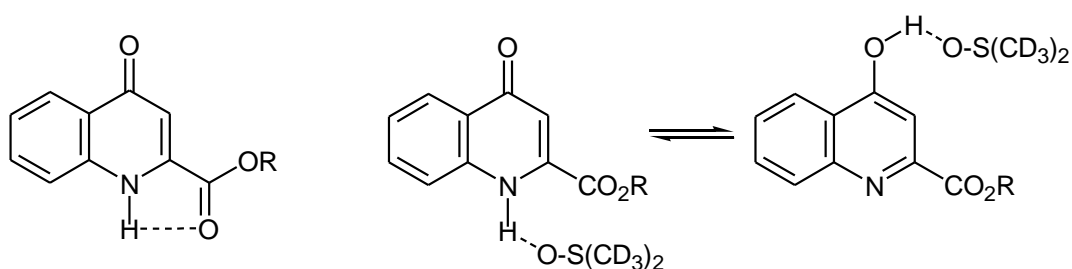
Tomando como referencia el compuesto **21a**, en los siguientes extractos de las Tablas 11 y 12, se puede observar que el cambio de solvente provoca ligeras variaciones en el desplazamiento químico de los protones y carbonos del núcleo 4-quinolinona que, en algunos casos puede llegar a invertir el orden de las señales.



Solvente	H-3	H-5	H-6	H-7	H-8
DCCl ₃	6.99	8.34	7.38	7.66	7.50
DMSO- <i>d</i> ₆	6.65	8.09	7.38	7.72	7.95
$\Delta\delta$ (DMSO- <i>d</i> ₆ - DCCl ₃)	-0.34	-0.26	0.00	+0.06	+0.45

Solvente	C-2	C-3	C-4	C-4a	C-5	C-6	C-7	C-8	C-8a	C-9
DCCl ₃	136.3	111.6	179.6	124.7	126.3	124.9	133.1	118.1	139.1	163.4
DMSO- <i>d</i> ₆	138.1	110.6	178.1	126.4	125.2	124.5	133.1	120.0	140.5	163.1
$\Delta\delta$ (DMSO- <i>d</i> ₆ - DCCl ₃)	+1.8	-1.0	-1.5	+1.7	-1.1	-0.4	0.0	+1.9	+1.4	-0.3

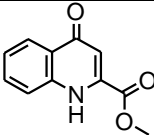
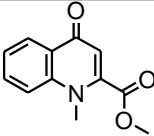
Las variaciones observadas podrían estar relacionadas con la posibilidad de estabilización por formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares en DCCl₃, mientras que en DMSO-*d*₆ las estructuras solvatadas serían las más probables en ausencia de uniones de hidrógeno muy fuertes [15a, 26c, 27a].



Efecto de la *N*- y/o *O*-alquilación

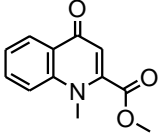
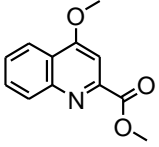
Comparando los compuestos **21a** y **24a** se observa que la introducción de resto alquilo (metilo) en posición 1 provoca un ligero corrimiento paramagnético de los H-5 (+0.11 ppm), H-6 (+0.07 ppm), H-7 (+0.1 ppm) y H-8 (+0.08 ppm), y un corrimiento diamagnético del H-3 (-0.30 ppm).

En cambio, se observa desprotección de los C-2 (+7.4 ppm) y C8a (+2.9 ppm) probablemente como resultado de dos efectos: la incorporación de un metilo β y la presencia, también en β , del C-4 bajo estructura netamente carbonílica. El efecto del $N\text{-CH}_3$ sobre los otros carbonos es pequeño y sólo alcanza mayores variaciones sobre el C-4a (+2.5 ppm) y el C-8 (-2.1 ppm). En las Figuras 7 y 8 se muestran a modo de ejemplo los espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN respectivamente, correspondientes a la N -metil-4-quinolinona-2-carboxilato de etilo (**24b**).

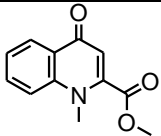
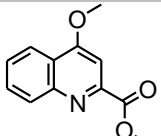
Compuesto	Solv.	C-2	C-3	C-4	C-4a	C-5	C-6	C-7	C-8	C-8a	C-9
 21a	DCCl ₃	136.3	111.6	179.6	124.7	126.3	124.9	133.1	118.1	139.1	163.4
 24a	DCCl ₃	143.7	112.7	178.1	127.2	126.8	124.2	133.1	116.0	142.0	164.1
$\Delta\delta$ (21a – 24a)		+7.4	+1.1	-1.5	+2.5	+0.5	-0.7	0.0	-2.1	+2.9	+0.7

La similitud de los espectros correspondientes a los compuestos **21a** y **24a** nos permite inferir que las 4-quinolinonas no alquiladas **21** en solución se encuentran preferentemente bajo la forma carbonílica.

Si comparamos los espectros de ^1H -RMN de los 4-alcoxiderivados **25** es decir, aquellos que poseen estructura netamente enólica o aromática, con los correspondientes compuestos N -alquilados, por ejemplo **25a** vs **24a**, podemos observar que las variaciones en los desplazamientos químicos de los H-5-7 son pequeñas. En cambio el H-8 de los 4-alcoxiderivados aparece desprotegido al igual que ocurre con el H-8 de las quinolinonas en general (8.05 ppm) [28b]. Por otra parte, la desaparición de la deslocalización o resonancia característica de las amidas vinílicas justificaría la desprotección que se observa para el H-3 en **25a** (+0.90 ppm). El desplazamiento observado (7.59 ppm) es similar al valor calculado empíricamente para el H-3 de una quinolina con grupos $-\text{OH}$ y $-\text{CO}_2\text{R}$ vecinos.

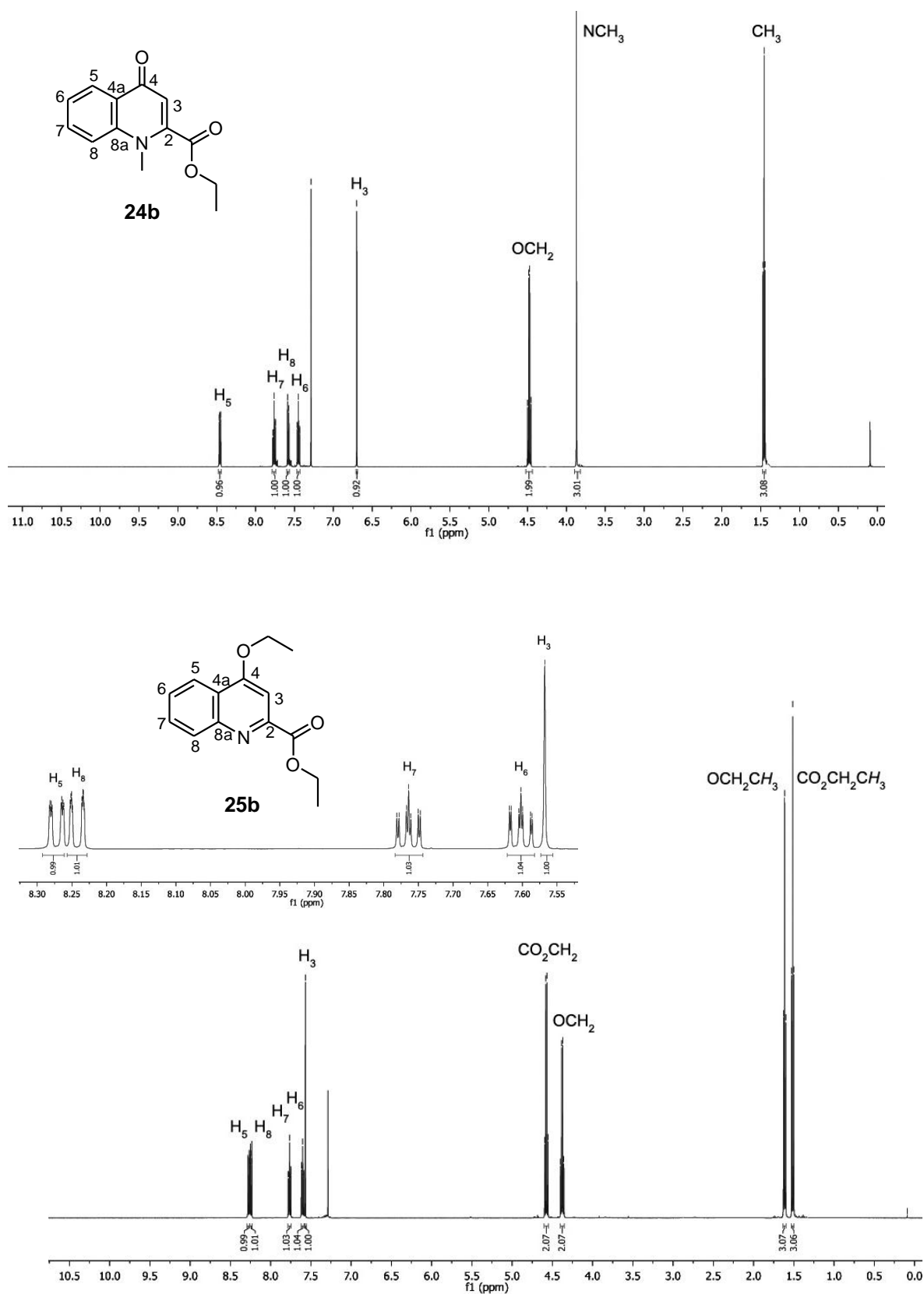
Compuesto	Solvente	H-3	H-5	H-6	H-7	H-8
 24a	DCCl ₃	6.69	8.45	7.45	7.76	7.58
 25a	DCCl ₃	7.59	8.22	7.60	7.75	8.22
$\Delta\delta$ aprox. (25b + 25b)/2- 24a		+0.90	-0.23	+0.15	-0.01	+0.64

En los 4-alcoxiderivados **25a**, R' = CH₃, los carbonos C-3, C-4a, C-5 y C-7 aparecen más protegidos (-12.5, -4.9, -5.0 y -2.5 ppm respectivamente) que en el compuesto **24a**, R' = CH₃, como consecuencia de la desaparición del carbonilo y la presencia del grupo alcoxycarbonilo en C-4 fuertemente protector de los carbonos adyacentes. La desprotección que experimentan los C-2 (5.3 ppm), C-6 (3.5 ppm), C-8 (14.1 ppm) y C-8a (6.2 ppm) en el compuesto **25a**, R' = CH₃, puede racionalizarse considerando que el nitrógeno del anillo heterocíclico es un nitrógeno piridínico atractor de electrones [28b].

Compuesto	Solv.	C-2	C-3	C-4	C-4a	C-5	C-6	C-7	C-8	C-8a
 24a	DCCl ₃	143.7	112.7	178.1	127.2	126.8	124.2	133.1	116.0	142.0
 25a	DCCl ₃	149.0	100.2	163.5	122.3	121.8	127.7	130.6*	130.1*	148.2
$\Delta\delta$ (25a - 24a)		+5.3	-12.5	-14.6	-4.9	-5.0	+3.5	-2.5	+14.1	+6.2

* Asignación intercambiable

En la Figura 10 se muestran a modo de ejemplo los espectros de ¹H- y ¹³C-RMN respectivamente, correspondientes al 4-etoxiquinolona-2-carboxilato de etilo (**25b**).



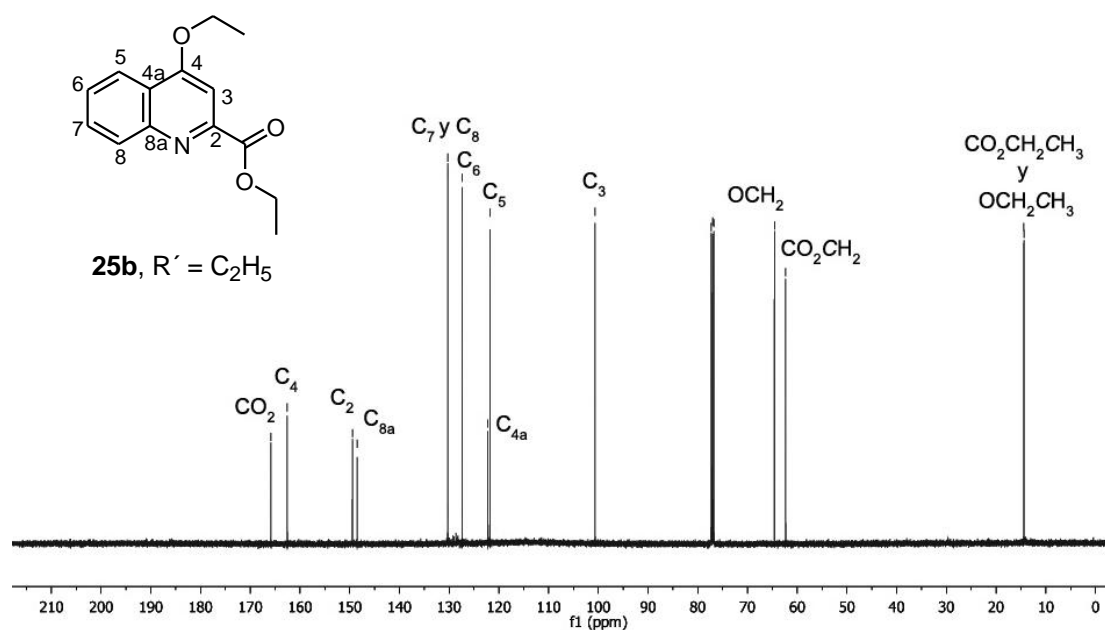
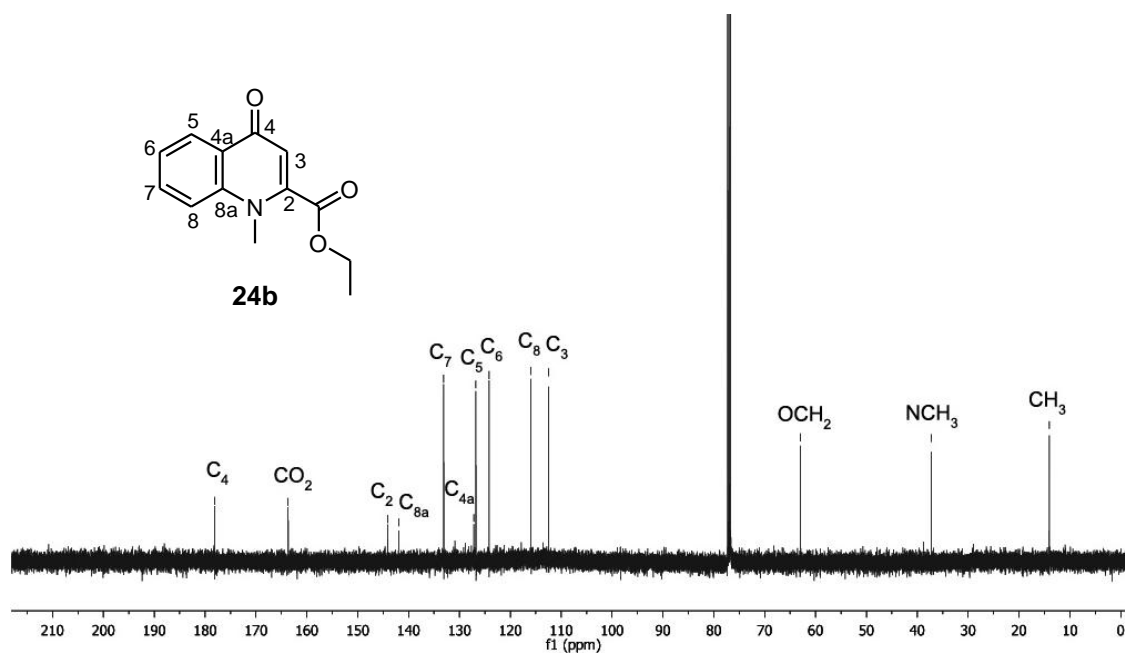
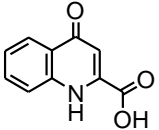
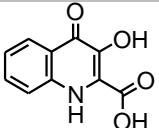
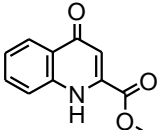
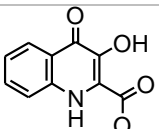
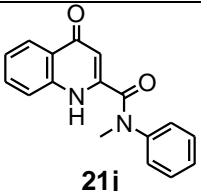
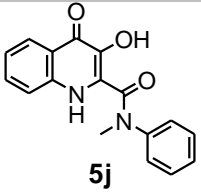


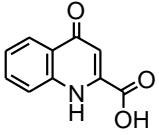
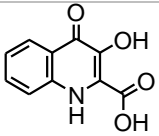
FIGURA 11. ESPECTROS DE ¹³C-RMN (DCCl₃) DE LOS COMPUESTOS **24b** Y **25b**

Introducción de un hidroxilo en posición 3

El efecto de la introducción de un hidroxilo en el C-3 en una 4-quinolinona varía de acuerdo a la naturaleza del sustituyente en C-2. Así, en el caso del ácido quinurénico **21**, se observa una ligera desprotección de los H-5-8, mientras que en el caso de sus ésteres o amidas provoca protección de prácticamente todos los hidrógenos del núcleo heterocíclico.

Compuesto	Solvente	H-5	H-6	H-7	H-8
 21	DMSO- <i>d</i> ₆	8.09	7.37	7.70	7.96
 5	DMSO- <i>d</i> ₆	8.14	7.44	7.72	8.11
$\Delta\delta$ (5-21)		+0.05	+0.07	+0.02	+0.15
 21a	DMSO- <i>d</i> ₆	8.09	7.38	7.72	7.95
 5b	DMSO- <i>d</i> ₆	8.02	7.22	7.34	7.52
$\Delta\delta$ (5b-21a)		-0.07	-0.16	-0.38	-0.43
 21j	DCCl ₃	8.23	7.33	7.57	7.45
 5j	DCCl ₃	7.50	7.00	7.21	7.38
$\Delta\delta$ (5j-21j)		-0.79	-0.44	-0.47	-0.19

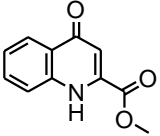
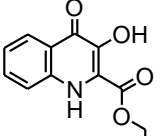
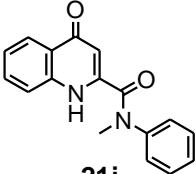
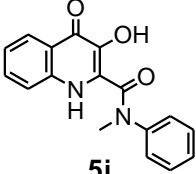
Comparando los espectros de carbono de los ácidos quinurénico (**21**) y 3-hidroxiquinurénico (**5**) podemos notar que la introducción del hidroxilo en C-3 provoca marcadas diferencias en el desplazamiento químico de los carbonos pertenecientes al anillo heterocíclico.

Compuesto	Solv.	C-2	C-3	C-4	C-4a	C-5	C-6	C-7	C-8	C-8a
 21	DMSO- <i>d</i> ₆	139.1	110.3	178.0	126.2	125.1	124.3	132.9	120.1	140.5
 5	DMSO- <i>d</i> ₆	143.5	126.7	164.5	121.5	123.7	125.1	132.1	120.3	136.1
$\Delta\delta$ (5 – 21)		+3.9	+16.4	-13.5	-4.7	-1.4	+0.8	-0.8	+0.2	-4.4

Resulta sencillo justificar a través de efectos electrónicos tanto la desprotección que experimenta el C-3 debido a la introducción del hidroxilo en esa posición (16.4 ppm), como la clásica protección de ~12.0 ppm que causa dicho sustituyente en posición vecina (C-4, -13.5 ppm). En cambio, para explicar otros efectos tales como la protección que se observa para los C-4a y C-8a como la desprotección que experimenta el C-2 en el ácido 3-hidroxiquinurénico (**5**), es necesario tener en cuenta la estabilización especial que puede lograr el compuesto **5a** (**5b**) a través de las tres uniones de hidrógeno asistidas por resonancia, que determinan una distribución electrónica particular. En cambio, en el ácido quinurénico (**21**) la estabilización se reduce a la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular que involucra al NH y al CO₂H, determinando variaciones en los desplazamientos químicos no esperados.

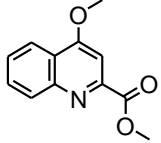
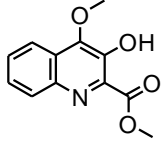
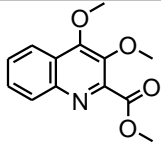
Es de suponer entonces que cualquier efecto que desestabilice o impida la formación de las uniones de hidrógeno del ácido 3-hidroxiquinurénico afectará las propiedades espectroscópicas del compuesto [20a,d]. Esto se puede observar comparando los espectros del ácido 3-hidroxiquinurénico (**5**) con los de su éster etílico (**5b**) o su amida (**5j**) por ejemplo, donde como vimos, las posibilidades de estabilización a través de uniones de hidrógeno intramoleculares son menores. Sin embargo el problema es más complejo debido a que no sólo deberíamos considerar una posible estabilización a través de uniones de hidrógeno, sino también los efectos electrónicos (conjugaciones cruzadas) y equilibrios tautoméricos que hacen difícil justificar los desplazamientos químicos observados.

Así por ejemplo, a diferencia de lo observado en la transformación **21** → **5**, en los ésteres y amidas derivadas del ácido quinurénico (**21a** y **21j**), la introducción de un hidroxilo en C-3 provoca el corrimiento diamagnético de prácticamente todos los carbonos del núcleo heterocíclico.

Compuesto	Solv.	C-2	C-3	C-4	C-4a	C-5	C-6	C-7	C-8	C-8a
 21a	DMSO- <i>d</i> ₆	138.1	110.6	178.1	126.4	125.2	124.5	133.1	120.0	140.5
 5b	DMSO- <i>d</i> ₆	129.7	111.1	165.1	126.7	122.3	122.5	125.4	113.2	135.7
$\Delta\delta$ (5b – 21a)		-8.4	+0.5	-13.0	+0.3	-1.9	-2.0	-7.7	-6.8	-4.8
 21j	DCCl ₃	141.4	111.6	178.4	125.4	125.8	124.2	132.6	118.3	139.5
 5j	DCCl ₃	136.9	106.5	165.8	125.6	121.3	120.7	122.3	111.8	134.9
$\Delta\delta$ (5j – 21j)		-4.5	-5.1	-12.6	+0.2	-4.5	-3.5	-10.3	-6.5	-4.6

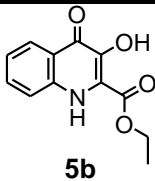
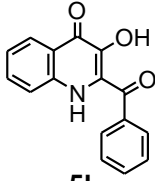
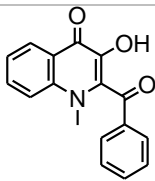
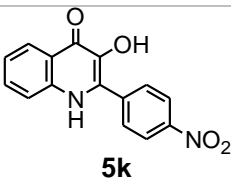
La introducción de un hidroxilo o un metoxilo en la posición 3 de una 4-alcoxiquinolina es decir, comparando **25a** con **22a** y **23a**, causa una ligera protección de todos los hidrógenos aromáticos.

En los espectros de carbono se observa que la variación más importante es la desprotección que sufre el C-3, típica de este tipo de sustitución en compuestos aromáticos. Como era de suponer, el C-4 y C-8a aparecen más protegidos en los compuestos **22a** y **23a** que en **25a**, debido a que los primeros presentan un grupo dador de electrones en posiciones *orto* y *para*, relativas al C-3 respectivamente.

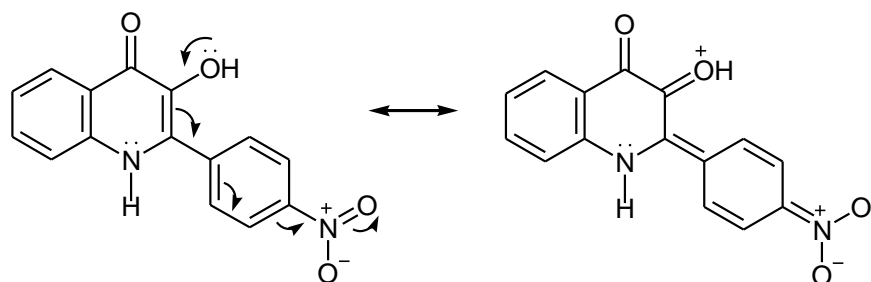
Compuesto	Solv.	C-2	C-3	C-4	C-4a	C-5	C-6	C-7	C-8	C-8a
 25a	DCCl ₃	149.0	100.2	163.5	122.3	121.8	127.7	130.6*	130.1*	148.2
 22a	DCCl ₃	149.2	142.9	157.2	126.3	121.3	128.2	130.3	128.6	145.2
 23a	DCCl ₃	147.7	144.6	156.7	125.2	121.8	127.8	129.7	129.3	141.8
$\Delta\delta$ (22a-25a)		+0.2	+42.7	-6.3	+4.0	-0.5	+0.5	-0.3	+1.5	-3.0
$\Delta\delta$ (23a-25a)		-1.3	+44.4	-6.8	+2.9	0	+0.1	-0.9	-0.8	-6.4

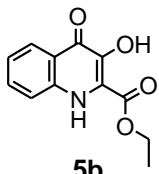
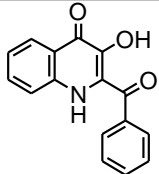
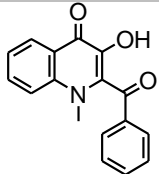
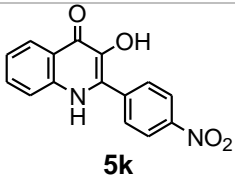
* Asignación intercambiable

Finalmente veremos las variaciones que se producen en los desplazamiento de las 4-quinolinonas cuando se reemplaza el carboxilato de alquilo en posición 2 por un resto benzoílo o *p*-nitrofenilo. Comparando los espectros de **5b** vs **5i** y **12i**, se puede observar que el reemplazo por el benzoílo produce una ligera protección de todos los hidrógenos aromáticos. En cambio, la *N*-metilación no produce cambios importantes al igual que ocurre con las 4-quinolinonas-2-carboxilatos de alquilo **21a,b**. En el caso del compuesto **5k**, donde el grupo carboxilato de alquilo se reemplaza por *p*-nitrofenilo, se observan variaciones pequeñas en el espectro de RMN de hidrógeno.

Compuesto	Solvente	H-5	H-6	H-7	H-8
 5b	DMSO- <i>d</i> ₆	8.02	7.22	7.34	7.52
 5l	DCCl ₃	7.39	7.00	7.21	7.02
	DMSO- <i>d</i> ₆	7.71	7.00	7.13	6.91
 12l	DMSO- <i>d</i> ₆	7.75	7.06	7.24	6.95
 5k	DMSO- <i>d</i> ₆	8.02	7.22	7.56	7.33

Comparando los desplazamientos químicos de ¹³C-RMN de la 3-hidroxi-4-quinolinonas **5b** con los benzoilderivados **5l** y **12l** podemos observar que la variación más significativa y difícil de explicar es la gran desprotección (mayor a 30 ppm) del C-2, sumado a una ligera protección del C-3. Probablemente y tal como mencionamos anteriormente, este sea el resultado de múltiples factores como por ejemplo efectos electrónicos, estéricos, formación de uniones de hidrógeno, entre otros. En cambio, en el caso del *p*-nitrofenilderivado **5k**, es notable la marcada desprotección que experimenta el C-3 y protección del C-2, efecto que podría justificarse considerando la contribución de una estructura tipo *p*-quinónica.



Compuesto	Solv.	C-2	C-3	C-4	C-4a	C-5	C-6	C-7	C-8	C-8a
 5b	DMSO- <i>d</i> ₆	129.7	111.1	165.1	126.7	122.3	122.5	125.4	113.2	135.7
 5l	DCCl ₃	163.5	104.7	173.1	120.3	122.8	122.9	127.6	110.5	137.1
 12l	DMSO- <i>d</i> ₆	167.3	104.0	161.9	122.0	122.6	121.8	127.0	108.3	141.3
 5k	DMSO- <i>d</i> ₆	111.2	162.5	159.0	115.7	123.8	121.8	131.7	115.6	138.5

PARTE EXPERIMENTAL

Procedimientos y técnicas generales empleadas

Para cada parte describimos en primer lugar los procedimientos generales y técnicas particulares empleadas en cada caso para llevar a cabo la síntesis de los compuestos **5**, **5a-l**, **15a-j**, **21a-b,h,j**, **22**, **24a,b** ($R' = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$), **25a,b** ($R' = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$).

En segundo lugar se describen los compuestos sintetizados que se mencionaron en este capítulo, así como productos intermedios y colaterales que pudieron ser aislados y caracterizados. Se indica en cada caso PF, solvente de recristalización y referencias bibliográficas cuando corresponde, características y asignación de cada una de las señales de los espectros ^1H - y ^{13}C -RMN, ion molecular, pico base y principales bandas observadas en el espectro infrarrojo. Los mejores rendimientos obtenidos se incluyen en las tablas 2-4 y 6-7, y en los esquemas 12, 18-20.

PARTE A

Obtención de 3-hidroxi-4-quinolinona-2-carboxilato de alquilo por reordenamiento inducido por alcóxidos de los compuestos 2a-d

Con el fin de evitar evitar reacciones de transesterificación se emplearon los alcóxidos correspondientes al resto alquilo del éster de los derivados **2**.

A una solución de alcóxido de sodio preparada en el momento a partir de 350 mg de sodio (15.2 mmoles) en el correspondiente alcohol anhidro (7.6 mL) a reflujo en baño de vaselina a 100-120°C y protegido de la humedad, se agrega el derivado del ácido isatinacético (**2a-d**, 3.8 mmoles). Luego de 5-10 minutos, el sirupo fuertemente coloreado se vierte sobre hielo triturado acidificado con HCl, y el sólido que precipita se filtra. En todos los casos se observa por TLC (cloroformo:metanol 9:1) la presencia de cuatro compuestos que se separan por cromatografía preparativa acelerada por fuerza centrífuga. Como fase móvil se empleó inicialmente una mezcla de cloroformo:metanol 95:5, incrementando luego el porcentaje de metanol.

Obtención de 3-hidroxi-4-quinolinona-2-carboxamidas por reordenamiento inducido por alcóxidos de los compuestos 2e-j

A una solución de metóxido de sodio preparada en el momento a partir de 700 mg de sodio (30.4 mmol) en metanol anhidro (7.6 mL) a reflujo en baño de vaselina a 100-120°C y protegido de la humedad, se agrega el derivado del ácido isatinacético (**2e-j**, 3.8 mmol). La reacción se monitorea por TLC hasta desaparición del compuesto de partida. Luego, el sirupo fuertemente coloreado se vierte sobre hielo triturado y extrae con 10 mL de DCM y luego 10 mL de acetato de etilo. La fase acuosa se acidifica con HCl cc y el precipitado se

filtra. Por TLC (cloroformo:metanol 9:1) se observa la presencia de dos compuestos principales que se separan por cromatografía preparativa acelerada por fuerza centrífuga como se mencionó anteriormente.

Obtención de 2-benzoil-3-hidroxi-4-quinolinona por reordenamiento inducido por alcóxidos de fenacilisatina (2I)

A una solución de metóxido de sodio preparada en el momento de usar a partir de 46 mg de sodio (2 mmoles) en metanol anhidro (5 mL) calentada en baño de vaselina a 90°C en un aparato de reflujo protegido de la humedad, se agrega la fenacilisatina (**2I**, 530 mg, 2 mmoles). Luego de 1-2 minutos la mezcla de reacción se vierte sobre hielo triturado acidificado con HCl y el sólido que precipita se filtra. Los productos formados **5I** y **18** se separan por cromatografía preparativa acelerada por fuerza centrífuga utilizando como solvente de elución cloroformo:metanol.

Reducción de los compuestos 2 con borohidruro de sodio.

Se efectuó para la obtención de muestras auténticas de los 3-hidroxi-2-oxindoles. Se empleó la técnica descrita por Kapadia [7b].

A una mezcla del derivado del ácido isatinacético (**2**, 1 mmol) en etanol absoluto (5 mL) se agrega borohidruro de sodio (37.8 mg, 1.2 mmoles) y se mantiene con agitación a TA hasta la desaparición del color naranja-amarillo del compuesto de partida, que ocurre en forma casi inmediata. Cuando la reacción se completa se agrega hielo, se filtra el sólido que precipita, lava con agua, seca al vacío y recrystaliza.

Estos compuestos dan positiva la reacción con el reactivo de Tollens. Deben almacenarse protegidos de la luz y la humedad porque se oxidan fácilmente.

Propiedades físicas de los compuestos obtenidos con las técnicas descriptas anteriormente

Para cada compuesto se indica el nombre común y la nomenclatura según IUPAC.

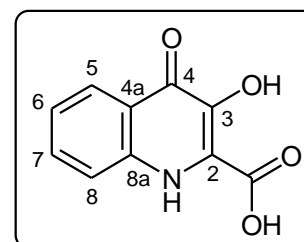
Ácido 3-hidroxiquinurénico (5)

Acido 3-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-carboxílico

PF: 260-262°C (acetona). Lit. 261-262°C [5a], 261-262°C [10b].

¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 14.60 (sa, int., 3H, NH y OH), 8.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, H-6), 8.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, H-8), 7.72 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, H-7), 7.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, H-6).

¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 165.1 (CO₂), 164.5 (C-4), 143.5 (C-2), 136.1 (C-8a), 132.1 (C-7), 126.7 (C-3), 125.1 (C-6), 123.7 (C-5), 121.5 (C-4a), 120.3 (C-8).



EM: $m/z = M^+$ 205 (53%), 103 (100%).

IR: $\nu = 3423, 3026, 2999, 2361, 1670, 1631, 1605, 1346, 918, 765 \text{ cm}^{-1}$ entre otras.

La asignación de la estructura se confirmó por espectroscopía RMN bidimensional.

3-Hidroxi-4-quinolinona-2-carboxilato de metilo (5a)

3-Hidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-carboxilato de metilo

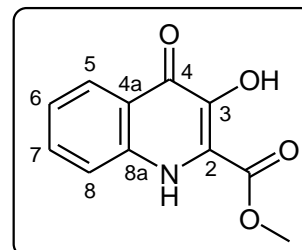
PF: 241-242°C (metanol). Lit. 241-242°C [10b].

$^1\text{H-RMN}$: (DMSO- d_6) $\delta = 12.73$ (sa, int., 1H, OH/NH), 12.56 (sa, int., 1H, OH/NH), 8.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-5), 7.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-8), 7.34 (dt, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H, H-7), 7.23 (dt, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H, H-6), 3.94 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$: (DMSO- d_6) $\delta = 165.2$ (CO_2), 162.9 (C-4), 135.9 (C-2), 129.5 (C-8a), 126.8 (C-4a), 125.6 (C-7), 122.6 (C-6), 122.4 (C-5), 113.4 (C-8), 111.3 (C-3), 53.4 (CH_3).

EM: $m/z = M^+$ 219 (43%), 103 (100%).

IR: $\nu = 3140, 2700, 1709, 1658, 1521, 1458, 1250, 754 \text{ cm}^{-1}$ entre otras.



3-Hidroxi-4-quinolinona-2-carboxilato de etilo (5b)

3-Hidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-carboxilato de etilo

PF: 243-244°C (metanol).

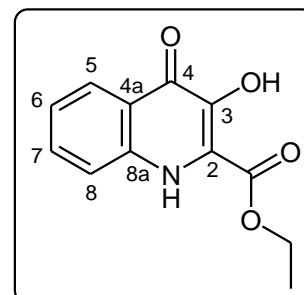
$^1\text{H-RMN}$: (DMSO- d_6) $\delta = 12.74$ (sa, int., 1H, OH), 12.50 (sa, int., 1H, NH), 8.02 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-5), 7.52 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-8), 7.34 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-7), 7.22 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-6), 4.40 (c, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$: (DMSO- d_6) $\delta = 165.1$ (C-4), 162.4 (CO_2), 135.7 (C-8a), 129.7 (C-2), 126.7 (C-4a), 125.4 (C-7), 122.5 (C-6), 122.3 (C-5), 113.2 (C-8), 111.1 (C-3), 62.2 (CH_2), 14.1 (CH_3).

EMAR (IE): Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4$: 233.068807, Experimental: 233.068470

IR: $\nu = 3143, 3111, 2983, 2692, 1702, 1662, 1528, 1427, 1263, 750 \text{ cm}^{-1}$ entre otras.

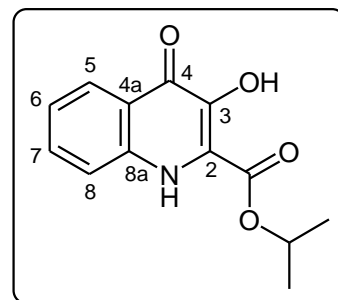
La asignación de la estructura se confirmó por espectroscopía RMN bidimensional.



3-Hidroxi-4-quinolinona-2-carboxilato de isopropilo (5c)**3-Hidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-carboxilato de isopropilo**

PF: 140-143°C (metanol).

¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 12.72 (sa, int., 1H, OH/NH), 12.45 (sa, int., 1H, OH/NH), 8.02 (da, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-5), 7.52 (da, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-8), 7.34 (ddd, *J* = 8.3, 7.0, 1.1 Hz, 1H, H-7), 7.23 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.0 Hz, 1H, H-6), 5.21 (m, 1H, CH), 1.37 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, CH₃).



¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 165.1 (C-4), 162.1 (CO₂), 135.7 (C-8a), 130.2 (C-2), 126.7 (C-4a), 125.3 (C-7), 122.4 (C-6), 122.2 (C-5), 113.2 (C-8), 110.8 (C-3), 70.1 (CH), 21.9 (CH₃).

EMAR (IE): Calculado para C₁₃H₁₃NO₄: 247.084458, Experimental: 247.084128

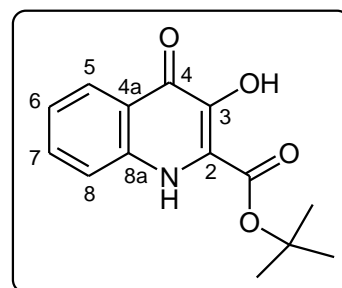
IR: ν = 2992, 2684, 1712, 1668, 1519, 1432, 1249, 754 cm⁻¹ entre otras.

La asignación de la estructura se confirmó por espectroscopía RMN bidimensional.

3-Hidroxi-4-quinolinona-2-carboxilato de *tert*-butilo (5d)**3-Hidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo**

PF: 252-254°C (desc.) (metanol).

¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 12.63 (sa, int., 1H, OH/NH), 12.34 (sa, int., 1H, OH/NH), 7.97 (da, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-5), 7.48 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H, H-8), 7.29 (dt, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H, H-7), 7.19 (dt, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H, H-6), 1.56 (s, 9H, CH₃).



¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 164.8 (C-4), 162.8 (CO₂), 135.6 (C-8a), 130.0 (C-2), 126.2 (C-4a), 124.7 (C-7), 122.7, 121.7 (C-5 y C-6), 112.7 (C-8), 108.0 (C-3), 82.9 (C(CH₃)₃), 27.7 (CH₃).

EM: *m/z* = M⁺ 261 (19%), 187 (100%).

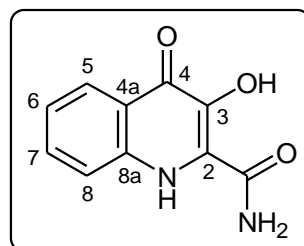
EMAR (IE): Calculado para C₁₄H₁₅NO₄: 261.100108, Experimental: 261.100430

IR: ν = 3128, 2986, 2710, 1718, 1662, 1537, 1429, 1262, 752 cm⁻¹ entre otras.

3-Hidroxi-4-quinolinona-2-carboxamida (5e)**3-Hidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-carboxamida**

PF: 222-225°C (2-propanol).

¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 12.25 (sa, int., 1H, NH), 11.81 (sa, int., 2H, NH₂), 8.50 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-5), 7.63 (sa, int., 1H, OH), 7.49 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-8), 7.19 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-7), 7.08 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-6).



¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 171.7 (C-4), 162.5 (CONH₂), 134.4 (C-2), 132.6 (C-8a), 128.7 (C-4a), 124.0 (C-7), 123.1 (C-5), 120.3 (C-6), 112.7 (C-3), 112.0 (C-8).

EM: $m/z = M^+$ 204 (2%), 143 (100%).

AE: Calculado para C₁₀H₈N₂O₃: C, 58.82; H, 3.95; N, 13.72. Experimental: C, 58.94; H, 3.98; N, 13.67.

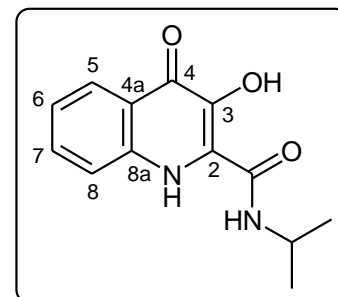
IR: ν = 3350, 1657, 1527, 1494, 1457, 1397, 1233, 751 cm⁻¹ entre otras.

N-Isopropil-3-hidroxi-4-quinolinona-2-carboxamida (5f)

N-Isopropil-3-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-carboxamida

PF: 225-227°C (2-propanol).

¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 12.49 (sa, int., 1H, NH), 10.87 (d, int., J = 6.6 Hz, 1H, CONH), 8.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-5), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-8), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H-7), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H-6), 4.13 (m, 1H, CH), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 6H, CH₃).



¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 168.6 (C-4), 158.9 (CONH), 136.2 (C-2), 134.4 (C-8a), 127.1 (C-4a), 124.2 (C-7), 122.9 (C-5), 122.2 (C-6), 112.9 (C-8), 105.3 (C-3), 41.3 (CH), 22.3 (CH₃).

EM: $m/z = M^+$ 246 (100%).

AE: Calculado para C₁₃H₁₄N₂O₃: C, 63.40; H, 5.73; N, 11.38. Experimental: C, 63.55; H, 5.76; N, 11.43.

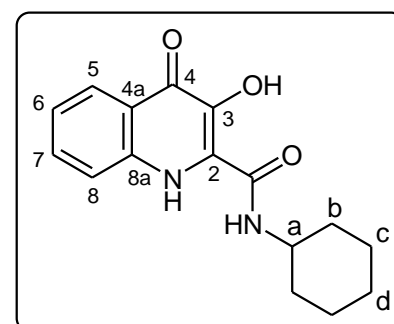
IR: ν = 3427, 3263, 3038, 2970, 1657, 1644, 1576, 1506, 1448, 1439, 1218, 748 cm⁻¹ entre otras.

N-Ciclohexil-3-hidroxi-4-quinolinona-2-carboxamida (5g)

N-Ciclohexil-3-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-carboxamida

PF: 245-246°C (2-propanol).

¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 12.48 (sa, int., 1H, NH), 10.95 (d, int., J = 7.0 Hz, 1H, CONH), 8.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H-5), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H-8), 7.30 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H-7), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H-6), 3.93 (m, 1H, CH), 1.91-1.38 (m, 10H, C₆H₁₁).



¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 168.6 (C-4), 158.3 (CONH), 136.2 (C-2), 134.3 (C-8a), 127.0 (C-4a), 124.0 (C-7), 122.8 (C-5),

122.1 (C-6), 112.9 (C-8), 105.2 (C-3), 47.4 (C-a), 31.8 (C-b), 25.2 (C-d), 23.6 (C-c).

EM: $m/z = M^+$ 286 (99%), 98 (100%).

AE: Calculado para C₁₆H₁₈N₂O₃: C, 67.12; H, 6.34; N, 9.78. Experimental: C, 67.00; H, 6.36; N, 9.81.

IR: ν = 3430, 3256, 2979, 1656, 1646, 1575, 1510, 1450, 751 cm⁻¹ entre otras.

N-Fenil-3-hidroxi-4-quinolinona-2-carboxamida (5h)**N-Fenil-3-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-carboxamida**

PF: 230-233°C (2-propanol).

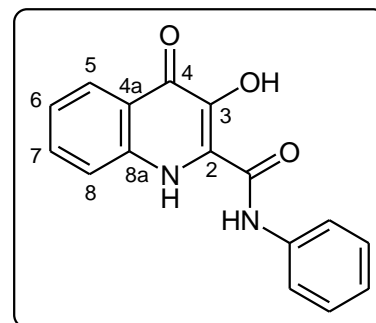
¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 14.10 (sa, int., 1H, NH), 12.46 (sa, int., 1H, NH), 8.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-5), 7.81 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, Ho-C₆H₅), 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-8), 7.43 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, Hm-C₆H₅), 7.20-7.00 (m, 3H, H-7, H-6, Hp-C₆H₅).

¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 169.8 (C-4), 158.0 (CONH), 138.8 (Cipso-C₆H₅), 135.2 (C-2), 134.7 (C-8a), 129.0 (Cm-C₆H₅), 127.6 (C-4a), 124.1 (C-7), 123.8 (Cp-C₆H₅), 123.3 (C-5), 121.8 (C-6), 119.5 (Co-C₆H₅), 112.7 (C-8), 107.1 (C-3).

EM: *m/z* = M⁺ 280 (86%), 93 (100%).

AE: Calculado para C₁₆H₁₂N₂O₃: C, 68.57; H, 4.32; N, 9.99. Experimental: C, 68.44; H, 4.36; N 10.01.

IR: ν = 3440, 3260, 2989, 1658, 1645, 1579, 1505, 1450, 1234, 760 cm⁻¹ entre otras.

**N,N-Dietil-3-hidroxi-4-quinolinona-2-carboxamida (5i)****N,N-Dietil-3-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-carboxamida**

PF: 233-235°C (2-propanol).

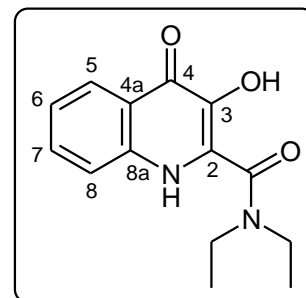
¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 12.28 (sa, int., 1H, NH), 8.29 (s, int., 1H, OH), 8.00 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-5), 7.40 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-8), 7.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-7), 7.16 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-6), 3.45 (c, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂), 3.12 (c, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂), 1.14 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 0.97 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 165.1 (C-4), 162.8 (CON), 138.8 (C-2), 135.2 (C-8a), 125.6 (C-4a), 122.8 (C-7), 121.5 (C-5), 121.1 (C-6), 112.1 (C-8), 103.8 (C-3), 42.4 (CH₂), 38.3 (CH₂), 13.8 (CH₃), 12.2 (CH₃).

EM: *m/z* = M⁺ 260 (14%), 73 (100%).

AE: Calculado para C₁₄H₁₆N₂O₃: C, 64.60; H, 6.20; N, 10.76. Experimental: C, 64.45; H, 6.17; N, 10.80.

IR: ν = 3360, 2980, 1651, 1642, 1570, 1522, 1458, 749 cm⁻¹ entre otras.



N-Fenil-3-hidroxi-N-metil-4-quinolinona-2-carboxamida (5j)**N-Fenil-3-hidroxi-N-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-carboxamida**

PF: 168-170°C (2-propanol).

¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 11.60 (sa, int., 1H, NH), 7.55 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-5), 7.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ho-C₆H₅), 7.46-7.35 (m, 3H, *Hm*-C₆H₅ y *Hp*-C₆H₅), 7.28 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-8), 7.17 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-7), 6.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-6), 5.25 (sa, 1H, OH), 3.50 (s, 3H, CH₃).

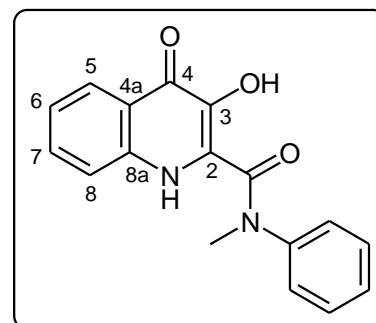
¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 167.9 (C-4), 157.6 (CON), 142.1

(*Cipso*-C₆H₅), 137.2 (C-2), 135.1 (C-8a), 129.9 (*Cm*-C₆H₅), 128.6 (*Cp*-C₆H₅), 126.7 (C-4a), 126.0 (C-7), 125.6 (C-5), 122.3 (C-6), 121.3 (*Co*-C₆H₅), 120.7 (C-8), 111.8 (C-3), 36.7 (CH₃).

EM: *m/z* = M⁺ 294 (2%), 107 (100%).

AE: Calculado para C₁₇H₁₄N₂O₃: C, 69.38; H, 4.79; N, 9.52. Experimental: C, 69.49; H, 4.83; N, 9.47.

IR: ν = 3340, 3290, 2989, 1656, 1646, 1582, 1505, 1447, 1236, 759 cm⁻¹ entre otras.

**(3-Hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetato de metilo (15a)**

PF: 135-137°C (2-propanol).

¹H-RMN: (DCI₃C) δ = 7.48 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-4), 7.30 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-6), 7.12 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-5), 6.71 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-7), 5.14 (s, 1H, H-3), 4.51 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, CH₂), 4.38 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, CH₂), 3.90 (sa, int., 1H, OH), 3.76 (s, 3H, CH₃).

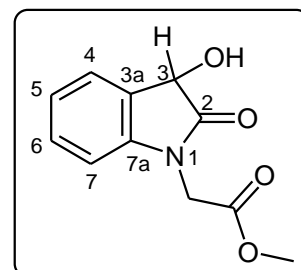
¹³C-RMN: (DCI₃C) δ = 177.4 (C-2), 168.7 (CO₂), 143.1 (C-7a),

130.5 (C-6), 127.5 (C-3a), 126.1 (C-4), 124.3 (C-5), 109.1 (C-7), 70.4 (C-3), 53.4 (CH₃), 41.9 (CH₂).

EM: *m/z* = M⁺ 221 (10%), 43 (100%).

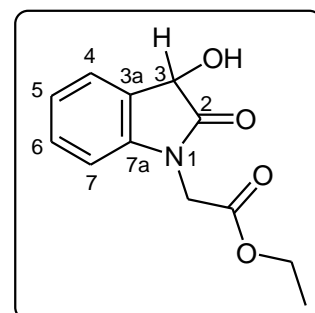
EMAR (IE): Calculado para C₁₁H₁₁NO₄: 221.068807, Experimental: 221.068609

IR: ν = 3528, 2978, 1738, 1723, 1614, 1340, 1218, 753 cm⁻¹ entre otras.

**(3-Hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetato de etilo (15b)**

PF: 86-89°C (2-propanol).

¹H-RMN: (DCI₃C) δ = 7.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-4), 7.30 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-6), 7.13 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-5), 6.72 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-7), 5.17 (s, 1H, H-3), 4.50 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, CH₂), 4.37 (d, *J* =



17.3 Hz, 1H, CH₂), 3.84 (sa, int., 1H, OH), 4.42 (c, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH₂), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C-RMN: (DCI₃C) $\delta = 177.2$ (C-2), 168.5 (CO₂), 143.1 (C-7a), 130.7 (C-6), 127.8 (C-3a), 125.9 (C-4), 124.3 (C-5), 109.4 (C-7), 70.6 (C-3), 62.3 (CH₂), 41.9 (CH₂), 14.2 (CH₃).

EM: $m/z = M^+$ 235 (8%), 43 (100%).

EMAR (IE): Calculado para C₁₂H₁₃NO₄: 235.084458, Experimental: 235.084244

IR: $\nu = 3528, 2978, 1738, 1723, 1614, 1340, 1218, 753$ cm⁻¹ entre otras.

(3-Hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)acetato de isopropilo (15c)

PF: 65-66°C (2-propanol).

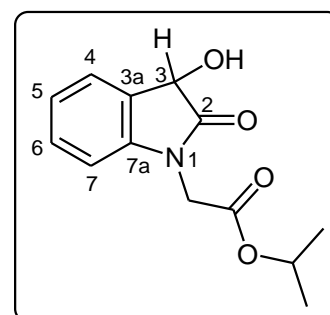
¹H-RMN: (DCI₃C) $\delta = 7.48$ (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-4), 7.31 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-6), 7.11 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-5), 6.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-7), 5.12 (s, 1H, H-3), 5.07 (m, 1H, CH), 4.45 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, CH₂), 4.34 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, CH₂), 3.80 (sa, int., 1H, OH), 1.25 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H, CH₃).

¹³C-RMN: (DCI₃C) $\delta = 177.1$ (C-2), 168.6 (CO₂), 143.2 (C-7a), 129.9 (C-6), 127.6 (C-3a), 126.1 (C-4), 124.5 (C-5), 108.8 (C-7), 70.5 (C-3), 69.8 (CH), 22.1 (CH₃).

EM: $m/z = M^+$ 249 (12%), 43 (100%).

EMAR (IE): Calculado para C₁₃H₁₅NO₄: 249.100108, Experimental: 249.100415

IR: $\nu = 3587, 3028, 2980, 1734, 1721, 1620, 1216, 753$ cm⁻¹ entre otras.



(3-Hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)acetato de *terc*-butilo (15d)

PF: 119-120°C (2-propanol).

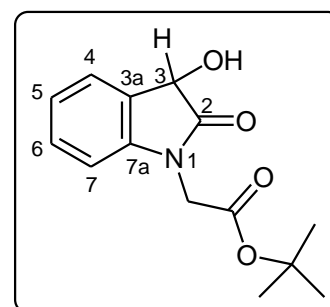
¹H-RMN: (DCI₃C) $\delta = 7.47$ (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-4), 7.31 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-6), 7.11 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-5), 6.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-7), 5.12 (s, 1H, H-3), 4.41 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H, CH₂), 4.24 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H, CH₂), 3.70 (sa, int., 1H, OH), 1.44 (s, 9H, CH₃).

¹³C-RMN: (DCI₃C) $\delta = 177.3$ (C-2), 168.8 (CO₂), 143.1 (C-7a), 130.2 (C-6), 127.2 (C-3a), 126.2 (C-4), 124.3 (C-5), 108.9 (C-7), 72.6 (CCH₃), 70.3 (C-3), 25.0 (CH₃).

EM: $m/z = M^+$ 263 (13%), 43 (100%).

EMAR (IE): Calculado para C₁₄H₁₇NO₄: 263.115758, Experimental: 263.115477

IR: $\nu = 3569, 2971, 1733, 1723, 1613, 1275, 750$ cm⁻¹ entre otras.



(3-Hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)acetamida (15e)

PF: 198-200°C (metanol).

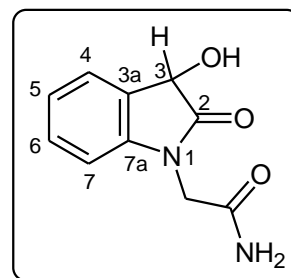
¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 7.55 (sa, int., 2H, NH₂), 7.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-4), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-6), 7.03 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-5), 6.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-7), 6.26 (sa, int., 1H, OH), 4.95 (s, 1H, H-3), 4.26 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, CH₂), 4.11 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, CH₂).

¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 176.1 (C-2), 168.5 (CONH₂), 143.1 (C-7a), 129.0 (C-6), 128.4 (C-3a), 124.5 (C-4), 122.3 (C-5), 108.6 (C-7), 68.7 (C-3), 42.0 (CH₂).

EM: *m/z* = M⁺ 206 (35%), 134 (100%).

AE: Calculado para C₁₀H₁₀N₂O₃: C, 58.25; H, 4.89; N, 13.59. Experimental: C, 58.15; H, 4.91; N, 13.65.

IR: ν = 3575, 3561, 2966, 1682, 1665, 1615, 1469 cm⁻¹ entre otras.

**(3-Hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)-*N*-isopropilacetamida (15f)**

PF: 192-193°C (2-propanol).

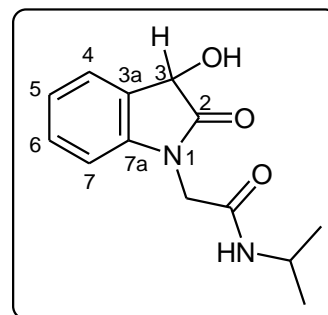
¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 8.02 (d, int., *J* = 7.8 Hz, 1H, NH), 7.33 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-4), 7.25 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-6), 7.02 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-5), 6.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-7), 6.32 (sa, int., 1H, OH), 4.94 (s, 1H, H-3), 4.26 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, CH₂), 4.10 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, CH₂), 3.84 (m, 1H, CH), 1.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, CH₃).

¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 176.4 (C-2), 165.2 (CONH), 143.1 (C-7a), 129.2 (C-6), 127.9 (C-3a), 124.8 (C-4), 122.7 (C-5), 108.9 (C-7), 69.0 (C-3), 42.9 (CH), 42.1 (CH₂), 22.0 (CH₃).

EM: *m/z* = M⁺ 248 (26%), 43 (100%).

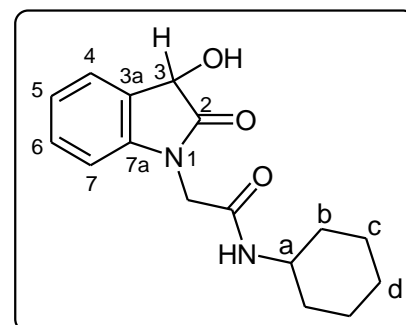
AE: Calculado para C₁₃H₁₆N₂O₃: C, 62.89; H, 6.50; N, 11.28. Experimental: C, 62.80; H, 6.53; N, 11.24.

IR: ν = 3660, 2980, 1733, 1650, 1469, 770 cm⁻¹ entre otras.

***N*-Ciclohexil-(3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)acetamida (15g)**

PF: 187-190°C (2-propanol).

¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 8.03 (d, int., *J* = 7.9 Hz, 1H, NH), 7.32 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-4), 7.25 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-6), 7.02 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-5), 6.78 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-7), 6.30 (sa, int., 1H, OH), 4.94 (s, 1H, H-3), 4.28 (d, *J* = 16.3 Hz,



^1H , CH_2), 4.12 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, CH_2), 3.50 (m, 1H, CH), 1.73-1.51 (m, 5H, C_6H_{11}), 1.26-1.04 (m, 5H, C_6H_{11}).

^{13}C -RMN: (DMSO- d_6) $\delta = 176.0$ (C-2), 165.2 (CONH), 143.2 (C-7a), 128.5 (C-6), 128.3 (C-3a), 124.4 (C-4), 122.1 (C-5), 108.6 (C-7), 68.7 (C-3), 47.7 (C-a), 42.2 (CH_2), 32.3 (C-b), 25.1 (C-d), 24.4 (C-c).

EM: $m/z = M^+$ 288 (28%), 145 (100%).

AE: Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 66.65; H, 6.99; N, 9.72. Experimental: C, 66.50; H, 6.96; N, 9.68.

IR: $\nu = 3660, 3650, 2977, 1736, 1650, 1219, 712$ cm^{-1} entre otras.

***N*-Fenil-(3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)acetamida (15h)**

PF: 178-180°C (2-propanol).

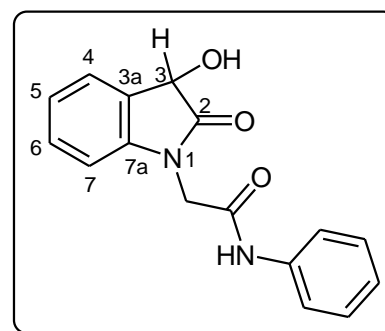
^1H -RMN: (DMSO- d_6) $\delta = 10.29$ (sa, int., 1H, NH), 7.56 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, $\text{H}_o\text{-C}_6\text{H}_5$), 7.36-7.21 (m, 4H, H-4, H-6, $\text{H}_m\text{-C}_6\text{H}_5$), 7.07-7.01 (m, 2H, H-5, $\text{H}_p\text{-C}_6\text{H}_5$), 6.93 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-7), 6.37 (sa, int., 1H, OH), 4.99 (s, 1H, H-3), 4.53 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H, CH_2), 4.43 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H, CH_2).

^{13}C -RMN: (DMSO- d_6) $\delta = 176.3$ (C-2), 165.3 (CONH), 143.2 (C-7a), 138.7 ($\text{C}_{ipso}\text{-C}_6\text{H}_5$), 129.0 (C-6), 128.9 ($\text{C}_m\text{-C}_6\text{H}_5$), 128.3 (C-3a), 124.6 (C-4), 123.6 (C-5), 122.3 ($\text{C}_p\text{-C}_6\text{H}_5$), 119.2 ($\text{C}_o\text{-C}_6\text{H}_5$), 108.8 (C-7), 68.7 (C-3), 42.7 (CH_2).

EM: $m/z = M^+$ 282 (25%), 134 (100%).

AE: Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 68.08; H, 5.00; N, 9.92. Experimental: C, 68.20; H, 5.03; N, 9.87.

IR: $\nu = 3666, 3652, 2990, 1730, 1646, 1463, 750$ cm^{-1} entre otras.

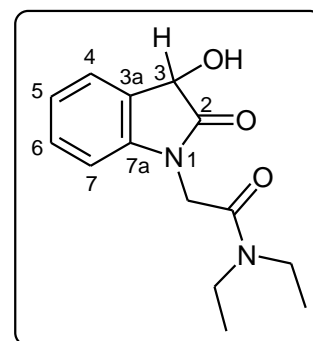


***N,N*-Diethyl-(3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)acetamida (15i)**

PF: 128-130°C (2-propanol).

^1H -RMN: (DMSO- d_6) $\delta = 7.40$ (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-4), 7.23 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-6), 7.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-5), 6.73 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-7), 5.05 (s, 1H, H-3), 4.75 (sa, int., 1H, OH), 4.53 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, NCH_2), 4.40 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, NCH_2), 3.43-3.33 (m, 4H, CH_2CH_3), 1.27 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3), 1.10 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C -RMN: (DMSO- d_6) $\delta = 176.8$ (C-2), 165.3 (CON), 143.1 (C-7a),



129.4 (C-6), 127.4 (C-3a), 125.0 (C-4), 123.1 (C-5), 109.3 (C-7), 69.7 (C-3), 41.7 (NCH₂), 41.6 (CH₂CH₃), 40.8 (CH₂CH₃), 14.3 (CH₃), 12.9 (CH₃).

EM: $m/z = M^+$ 262 (32%), 100 (100%).

AE: Calculado para C₁₄H₁₈N₂O₃: C, 64.11; H, 6.92; N, 10.68. Experimental: C, 63.99; H, 6.91; N, 10.70.

IR: $\nu = 3364, 2975, 1717, 1642, 1616, 1468, 773 \text{ cm}^{-1}$ entre otras.

La asignación de la estructura se confirmó por espectroscopía RMN bidimensional.

N-Fenil-(3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-N-metilacetamida (15j)

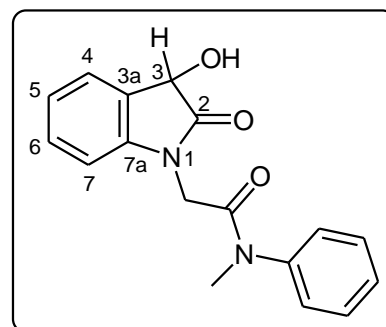
PF: Aislado como sólido pastoso.

¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) $\delta = 7.60\text{-}7.45$ (m, 5H, C₆H₅), 7.31 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-4), 7.25 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-6), 7.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-5), 6.84 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-7), 6.29 (sa, int., 1H, OH), 5.15 (s, 1H, H-3), 4.19 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, CH₂), 4.08 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, CH₂), 3.19 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) $\delta = 176.6$ (C-2), 166.0 (CON), 142.9 y 142.2 (C-7a y C_{ipso}-C₆H₅), 130.3 (C_m-C₆H₅), 129.6 (C-6), 128.7 (C-3a), 127.1 (C_o-C₆H₅), 126.9 (C_p-C₆H₅), 125.1 (C-4), 123.2 (C-5), 108.4 (C-7), 69.7 (C-3), 42.0 (CH₂), 37.8 (CH₃).

EM: $m/z = M^+$ 296 (23%), 134 (100%).

IR: $\nu = 3658, 3662, 2991, 1728, 1637, 1459, 753 \text{ cm}^{-1}$ entre otras.



Acido 2-(N,N-dietilcarbamoilmetilamino)fenilglioxilico (16i)

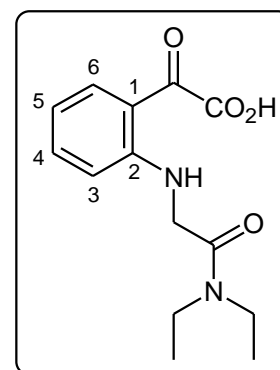
PF: 110°C con desc.

¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) $\delta = 13.05$ (sa, int., 1H, OH), 8.36 (sa, int., 1H, NH), 7.76 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-6), 7.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-4), 6.64 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-5), 6.51 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-3), 4.00 (s, 2H, NHCH₂), 3.40-3.31 (m, 4H, CH₂CH₃), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) $\delta = 188.3$ (CO), 164.3 (CON), 158.4 (CO₂H), 151.4 (C-2), 138.5 (C-4), 124.5 (C-6), 123.4 (C-5), 117.3 (C-1), 111.3 (C-3), 41.2 (CH₂), 40.8 (CH₂), 40.2 (CH₂), 14.1 (CH₃), 12.9 (CH₃).

EM: $m/z = M^+$ 278 (1%), 132 (100%).

AE: Calculado para C₁₄H₁₈N₂O₃: C, 60.42; H, 6.52; N, 10.07. Experimental: C, 60.36; H, 6.55; N, 10.02.



Acido 2-(N-isopropilcarbamoilmetilamino)benzoico (17f)

PF: 198°C con desc. (etanol).

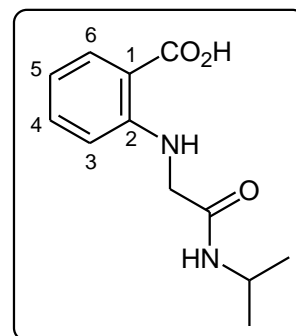
¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 12.62 (sa, int., 1H, OH), 8.14 (sa, int., 1H, NH), 7.94 (d, int., *J* = 6.46 Hz, 1H, CONH), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-6), 7.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-4), 6.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-5), 6.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-3), 3.86 (m, 1H, CH), 3.74 (s, 2H, CH₂), 1.04 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H, CH₃).

¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 169.7 y 167.8 (CO), 150.1 (C-2), 134.5 (C-4), 131.7 (C-6), 114.6 (C-5), 111.3 (C-3), 110.6 (C-1), 45.7 (CH), 41.3 (CH₂), 40.2 (CH₂), 22.4 (CH₃).

EM: *m/z* = M⁺ 236 (9%), 43 (100%).

AE: Calculado para C₁₂H₁₆N₂O₃: C, 61.00; H, 6.83; N, 11.86. Experimental: C, 61.14; H, 6.80; N, 11.82.

IR: ν = 3305, 2973, 1649, 1570, 1547, 1616, 1219, 773 cm⁻¹ entre otras.

**Acido 2-(N-fenilcarbamoilmetilamino)benzoico (17h)**

PF: 228-230°C con desc. (etanol).

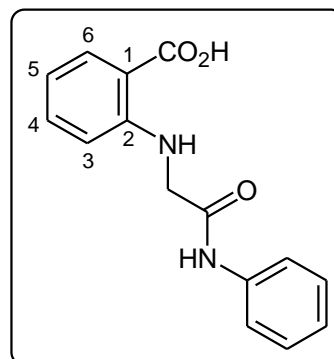
¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 13.70 (sa, int., 1H, OH), 10.14 (sa, int., 1H, CONH), 8.25 (sa, int., 1H, NH), 7.81 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-6), 7.59 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, Ho-C₆H₅), 7.37 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-4), 7.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, Hm-C₆H₅), 7.04 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, Hp-C₆H₅), 6.61 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-5), 6.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-3), 4.05 (s, 2H, CH₂).

¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 169.6 y 168.0 (CO), 150.1 (C-2), 138.0 (C_{ipso}-C₆H₅), 133.4 (C-4), 131.7 (C-6), 131.1 (C-5), 128.8 (C_m-C₆H₅), 123.3 (C_o-C₆H₅), 119.2 (C_p-C₆H₅), 114.7 (C-1), 111.4 (C-3), 46.3 (CH₂).

EM: *m/z* = M⁺ 270 (11%), 132 (100%).

AE: Calculado para C₁₅H₁₄N₂O₃: C, 66.66; H, 5.22; N, 10.36. Experimental: C, 66.54; H, 5.25; N, 10.31.

IR: ν = 3305, 2973, 1649, 1570, 1547, 1616, 1219, 773 cm⁻¹ entre otras.

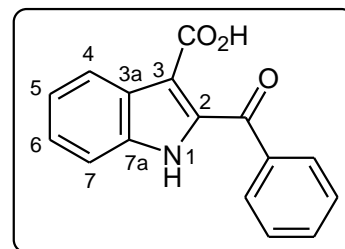


Ácido 2-benzoilindol-3-carboxílico (18)

PF: 226-228°C (2-propanol). Lit. 218-219°C [31a].

¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 12.52 (sa, int. 1H, NH/OH), 12.26 (sa, int. 1H, NH/OH), 8.05 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-4), 7.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, Ho-C₆H₅), 7.68 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H*p*-C₆H₅), 7.55 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-7), 7.50 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H*m*-C₆H₅), 7.29 (m, 2H, H-5 e H-6).

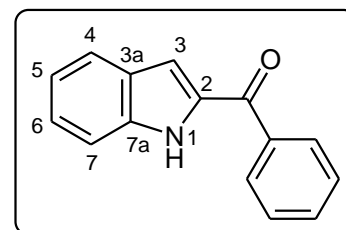
¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 191.1 (CO), 165.8 (CO₂), 139.9 (C-7a), 137.3 (C*ipso*-C₆H₅), 136.1 (C-2), 134.6 (C*p*-C₆H₅), 129.7 (C*o*-C₆H₅), 129.4 (C*m*-C₆H₅), 126.0 (C-3a), 124.6 (C-4), 122.8 (C-6), 121.9 (C-5), 113.2 (C-7), 108.6 (C-3).

**2-Benzoilindol (19)**

PF: 146-148°C (2-propanol). Lit. 149-150°C, 151-152°C [5d].

¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 12.00 (sa, int. 1H, NH), 7.93 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ho-C₆H₅), 7.69 (m, 2H, H-4 e H*p*-C₆H₅), 7.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H*m*-C₆H₅), 7.50 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-7), 7.09 (m, 2H, H-3 e H-5).

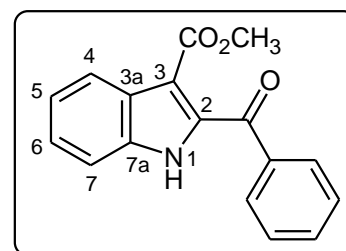
¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 186.5 (CO), 138.0, 137.9 (C-2 y C*ipso*-C₆H₅), 134.3 (C-7a), 132.3 (C*p*-C₆H₅), 128.9 (C*o*-C₆H₅), 128.6 (C*m*-C₆H₅), 127.0 (C-3a), 125.8 (C-4), 122.9 (C-6), 120.4 (C-5), 112.7, 112.2 (C-3 y C-7).

**2-benzoilindol-3-carboxilato de metilo (20)**

PF: 175-178°C (2-propanol). Lit. 177-178°C [5c].

¹H-RMN: (DCI₃C) δ = 9.22 (sa, int. 1H, NH), 8.19 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-4), 7.86 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, Ho-C₆H₅), 7.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H*p*-C₆H₅), 7.48 (m, 3H, H-7 e H*m*-C₆H₅), 7.41 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, H-6), 7.34 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, H-5), 3.86 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN: (DCI₃C) δ = 187.3 (CO), 164.5 (CO₂), 138.7, 137.1, 135.3 (C-2, C-7a y C*ipso*-C₆H₅), 133.1 .8 (C*p*-C₆H₅), 129.1 (C*o*-C₆H₅), 128.5 (C*m*-C₆H₅), 126.6 (C-3a), 125.9 (C-4), 123.0 (C-6), 122.6 (C-5), 112.0, 111.2 (C-3 y C-7), 51.0 (CH₃).



PARTES B1 y B2**Reacciones de hidroxilación de ácido quinurénico (21) y su éster etílico (21b)****- Empleando la reacción de Elbs [10a]**

A una solución de NaOH (789.6 mg, 19.7 mmoles) o KOH (19.7 mmoles) en agua (12 mL) se agrega ácido quinurénico (**21**, 600 mg, 3.18 mmoles), peroxidisulfato de potasio ($K_2S_2O_8$) (1123.2 mg, 4.16 mmoles) y se mantiene con agitación a TA durante 12 hs. Luego la solución se acidifica con HCl dil. hasta pH 4 y se separa por filtración el ácido quinurénico que queda sin reaccionar. El filtrado se acidifica con HCl cc hasta pH 2 en baño de hielo, y luego se lleva a ebullición durante 1 h. Se deja enfriar y el sólido que precipita se filtra y recristaliza de acetona. Por TLC (acetato de etilo:metanol 1:1) se observa el ácido 3-hidroxiquinurénico de color celeste fluorescente por revelado al UV. Así se obtuvo el ácido **5** (28%).

La misma técnica se utilizó con el fin de hidroxilar el éster etílico del ácido quinurénico (**21b**), acidificando con ácido acético [11c]. En este caso se obtuvo el ácido **5** (25%) y cantidades variables del ácido **21**.

- Empleando triacetato de manganeso

Se empleó la técnica descrita en la literatura [12c].

Monitoreando por TLC (cloroformo:metanol 9:1) no se observa reacción transcurrida una semana. Se recupera material de partida sin reaccionar.

Tampoco pudo obtenerse de esta manera el producto de hidroxilación del éster etílico del ácido quinurénico (**21b**).

- Empleando acetato de plomo

Se empleó la técnica descrita en la literatura [12a].

Luego de 48 hs se recupera material de partida sin reaccionar junto a productos de descomposición.

- Empleando el reactivo de Fenton

Se empleó la técnica descrita en literatura [13b].

Luego de 48 hs se recupera material de partida sin reaccionar junto a productos de descomposición.

- Empleando NBS y posterior tratamiento con NaOH

Se adaptó la técnica descrita en la literatura [12a].

A una suspensión del éster (**21b**, 100 mg, 0.46 mmol) en agua (10 mL) a -10°C se agrega NBS (82.5 mg, 0.46 mmoles) y se mantiene con agitación durante aproximadamente 3 hs. La reacción se monitorea por TLC (cloroformo:metanol 9:1) hasta desaparición del compuesto de partida. Se filtra el sólido obtenido, lava con agua fría y seca. El 3-bromo-4-quinolinona-2-carboxilato de etilo (**27**, 94%) se purifica por recristalización. Por calentamiento convencional de **27** con NaOH 0.1% a 40°C, a reflujo en solución de NaOH 30% o por calentamiento 30 minutos 800W en horno microondas doméstico, no se logró sustituir el bromo por un hidroxilo (Esquema 20).

Reacciones de esterificación de los ácidos 3-hidroxiquinurénico (5) y quinurénico (21)**- Empleando metanol anhidro y ácido sulfúrico**

Se empleó la técnica descrita en la literatura [29c].

Las condiciones y resultados obtenidos en la reacción con el ácido 3-hidroxiquinurénico (**5**) se indicaron en la Tabla 4.

Empleando metanol o etanol con ácido *p*-toluenosulfónico

Se empleó la técnica descrita en la literatura [29c].

Así se obtuvieron los ésteres **5a** (21%) y **21b** (68%) (Tablas 4 y 6 respectivamente).

Empleando metanol anhidro / HCl (g)

Se empleó la técnica descrita en la literatura [10b, 29a].

Así se obtuvieron los ésteres **5a** (25%) y **21a** (75%) (Tablas 4 y 6 respectivamente).

- Empleando metanol / ácido metanosulfónico / Al₂O₃.

Se empleó una modificación de la técnica descrita en la literatura [14a].

A una mezcla de alúmina activada (131.8 mg, 0.49 mmoles) y ácido metanosulfónico (0.5 mL, 0.49 mmoles) se agrega el ácido 3-hidroxiquinurénico (**5**, 100 mg, 0.49 mmoles) y metanol anhidro (10 mL) y se calienta a 60°C durante 12 hs en sistema a reflujo protegido de la humedad. La mezcla de reacción se enfría y filtra para separar la alúmina y el ácido de partida sin reaccionar. El filtrado se concentra a presión reducida, se disuelve en DCM (10 mL) y la fase orgánica se lava con solución de NaHCO₃ 5% (2 x 3mL) y agua (3 mL), se seca con Na₂SO₄, filtra, se evapora el solvente a presión reducida y el sólido obtenido se purifica por recristalización.

Los mejores rendimientos de **5a** (37%) se obtuvieron empleando esta metodología (Tabla 4).

- Empleando diazometano

La solución de diazometano en metanol se preparó según la técnica corta descrita por Vogel [29b].

En un erlenmeyer se coloca una suspensión del ácido 3-hidroxiquinurénico (**5**, 100 mg, 0.49 mmoles) en metanol anhidro (5 mL), en baño de hielo y se agregan con agitación pequeñas porciones de una solución de diazometano en metanol recién preparada, hasta que la mezcla adquiera una coloración amarillo pálida. Se mantiene 30 minutos con agitación a TA y el exceso de diazometano se destruye por agregado de una o dos gotas de ácido acético glacial. Se evapora el metanol a presión reducida y del residuo resultante se aíslan por cromatografía acelerada por fuerza centrífuga, empleando como fase móvil cloroformo:metanol 9:1 y mezclas de estos solventes de polaridad creciente, los compuestos **5** (cantidades variables), **5a** (10%), **22a** (23%) y **23a** (16%), para la reacción de esterificación del ácido 3-hidroxiquinurénico (Tabla 4).

En el caso de la esterificación del ácido quinurénico **21**, se obtuvieron como productos **21a** (60%), **25a** (10%) y cantidades variables del material de partida sin reaccionar (Tabla 6). Cuando la misma reacción se llevó a cabo empleando exceso de diazometano en metanol se obtuvieron **21a** (36%), **24a** (12%) y **24a** (44%) (Tabla 6).

- Empleando yoduros de alquilo

Se empleó la técnica descrita en la literatura [29c].

Finalizada la reacción, en el caso del ácido 3-hidroxiquinurénico (**5**), la mezcla se vuelca sobre hielo y agua, se acidifica con HCl dil. y filtra cuidadosamente el sólido resinoso formado. Por TLC (cloroformo:metanol 8:2) se observa la formación de una mezcla compleja de productos (Tabla 4).

Cuando esta reacción se lleva a cabo a partir del ácido quinurénico, la mezcla de reacción se vuelca sobre hielo y agua, se acidifica con HCl dil. y filtra cuidadosamente el sólido formado. Los productos obtenidos se separan por cromatografía acelerada por fuerza centrífuga empleando como fase móvil cloroformo:metanol 99:1 y mezclas de estos solventes de polaridad creciente. Así se obtuvieron los compuestos **21a** (33%), **25a** (48%), **21b** (23%) y **25b** (70%). Las condiciones de reacción se indicaron en la (Tabla 6).

Reacciones de amidación del ácido quinurénico (21)

- Empleando N-metilánilina y dicitclohexilcarbodiimida

Se empleó la técnica descrita en la literatura [29d].

Transcurridas 48 hs de reacción la mezcla se filtra para separar la dicitclohexilurea y el ácido quinurénico que queda sin reaccionar. La fase orgánica se lava con solución acuosa

de NaHCO₃ 5% (2x 4 mL), agua, seca con Na₂SO₄ anhidro, filtra y se evapora el solvente a presión reducida. Las amidas **21h** (51%) y **21j** (55%) se purifican por recristalización.

- A través de la formación de un cloruro de ácido intermediario

A una solución de ácido quinurénico (**21**, 100 mg, 0.53 mmol) en cloruro de metileno anhidro (10 mL) se agrega cloruro de oxalilo (0.05 mL, 0.58 mmol) y se mantiene a 40°C durante 3 hs, con agitación en un sistema a reflujo protegido de la humedad. Transcurrido ese tiempo se agregan 5 mL de DCM anhidro y se adapta el refrigerante para destilar el solvente a presión reducida. Esta operación se repite una vez más. El residuo sólido obtenido se resuspende en DCM (10 mL), se filtra para eliminar el ácido quinurénico sin reaccionar. Al filtrado se le agrega *N*-metilanilina (0.1 mL, 0.95 mmoles) y la mezcla se mantiene con agitación a TA durante de 3 hs. Transcurrido ese tiempo se evapora el solvente y el sirupo fuertemente coloreado se tritura con agua. El residuo gomoso resultante se seca cuidadosamente sobre papel de filtro, se disuelve en 5 mL de DCM, la solución se seca con Na₂SO₄ anhidro, filtra y el solvente se evapora a presión reducida. La 4-cloro-2-(*N*-fenil-*N*-metil-carbamoil)quinolina (**26**, 29%) se aísla y purifica por métodos cromatográficos.

- Por aminólisis de 4-quinolinona-2-carboxilato de etilo con *N*-metilanilina

Se empleó la técnica descrita en la literatura [30b].

De la mezcla de reacción sólo se recuperan los compuestos de partida sin reaccionar.

Propiedades físicas de los compuestos obtenidos con las técnicas descriptas anteriormente

Para cada compuesto se indica el nombre común y la nomenclatura según IUPAC.

Ácido quinurénico (21)

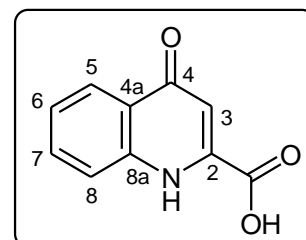
Ácido 4-oxo-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico

PF: 277°C. Lit. 277°C [31b].

¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 12.00 (sa, 2H, NH/OH), 8.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-5), 7.96 (da, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-8), 7.70 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-7), 7.37 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-6), 6.65 (s, 1H, H-3).

¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 178.0 (C-4), 164.2 (CO₂), 140.5 (C-8a), 139.6 (C-2), 132.9 (C-7), 126.2 (C-4a), 125.1 (C-5), 124.3 (C-6), 120.1 (C-8), 110.3 (C-3).

La asignación de la estructura se confirmó por espectroscopía RMN bidimensional.



4-Quinolinona-2-carboxilato de metilo (21a)**4-Oxo-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo**

PF: 215-216°C con desc. Lit. >200°C [31c].

¹H-RMN: (DCI₃C) δ = 9.06 (sa, 1H, NH), 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-5), 7.66 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H-7), 7.50 (da, J = 8.0 Hz, 1H, H-8), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H-6), 6.99 (s, 1H, H-3), 4.02 (s, 3H, CH₃).

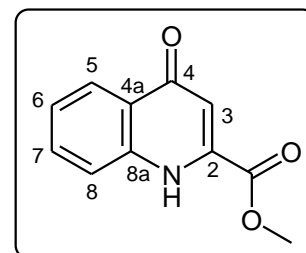
¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 12.11 (sa, 1H, NH), 8.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-5), 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-8), 7.72 (dt, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H, H-7), 7.38 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H-6), 6.65 (s, 1H, H-3), 3.97 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN: (DCI₃C) δ = 179.6 (C-4), 163.4 (CO), 139.1 (C-8a), 136.3 (C-2), 133.1 (C-7), 124.7 (C-4a), 126.3 (C-5), 124.9 (C-6), 118.1 (C-8), 111.6 (C-3), 53.8 (OCH₃).

¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 178.1 (C-4), 163.1 (CO), 140.5 (C-8a), 138.1 (C-2), 133.1 (C-7), 126.4 (C-4a), 125.2 (C-5), 124.5 (C-6), 120.0 (C-8), 110.6 (C-3), 54.0 (OCH₃).

EM: m/z = M⁺ 203 (89%), 143 (100%).

IR: ν = 3356, 3108, 2941, 1737, 1619, 1517, 1441, 1247, 750 cm⁻¹ entre otras.

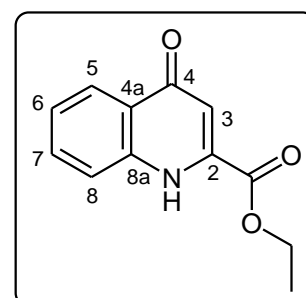
**4-Oxo-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de etilo (21b)**

PF: 214-216°C (2-propanol). Lit. 213°C [31b].

¹H-RMN: (DCI₃C) δ = 9.18 (sa, 1H, NH), 8.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-5), 7.66 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H-7), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-8), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H-6), 6.98 (s, 1H, H-3), 4.47 (c, J = 6.8 Hz, 1H, CH₂), 1.43 (t, J = 6.8 Hz, 1H, CH₃).

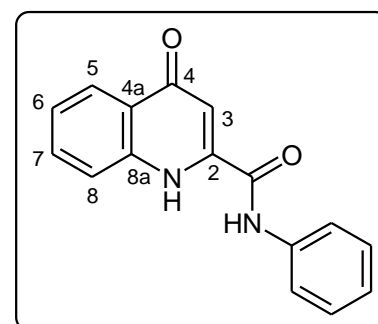
¹³C-RMN: (DCI₃C) δ = 179.8 (C-4), 164.1 (CO), 139.4 (C-8a), 137.2 (C-2), 132.8 (C-7), 126.0 (C-5), 125.0 (C-4a), 124.7 (C-7), 118.2 (C-8), 111.4 (C-3), 66.2 (CH₂), 14.3 (CH₃).

IR: ν = 3305, 3098, 1736, 1607, 1560, 1518, 1234, 761 cm⁻¹ entre otras.

**N-Fenil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-2-carboxamida (21h)**

PF: 135-138°C (metanol).

¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 11.97 (sa, 1H, NH), 10.71 (sa, 1H, NH), 8.08 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H, H-5), 7.93 (da, J = 8.2 Hz, 1H, H-8), 7.81 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 2H, Ho-C₆H₅), 7.69 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.3 Hz, 1H, H-7), 7.38 (m, 3H, H-6, H*m*-C₆H₅), 7.17 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H*p*-C₆H₅), 6.90 (s, 1H, H-3).

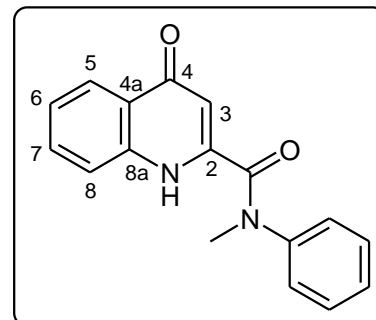


¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 178.1 (C-4), 164.0 (CO), 143.3 (*Cipso*-C₆H₅), 141.7 (C-2), 139.1 (C-8a), 132.5 (C-7), 130.1 (*Cm*-C₆H₅), 128.5 (*Cp*-C₆H₅), 125.9 (*Co*-C₆H₅), 125.7 (C-5), 125.5 (C-4a), 123.8 (C-6), 117.7 (C-8), 110.9 (C-3).

***N*-Fenil-*N*-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-2-carboxamida (21j)**

PF: 114-116°C (metanol).

¹H-RMN: (DCI₃C) δ = 10.57 (sa, 1H, NH), 8.23 (da, J = 7.0 Hz, 1H, H-5), 7.57 (ddd, J = 8.3, 7.0, 1.4 Hz, 1H, H-7), 7.45 (da, J = 8.3 Hz, 1H, H-8), 7.33 (dt, J = 7.0, 1.5 Hz, 1H, H-6), 7.29 (t, J = 7.7 Hz, 2H, *Hm*-C₆H₅), 7.21 (t, J = 7.7 Hz, 1H, *Hp*-C₆H₅), 7.18 (d, J = 7.7 Hz, 2H, *Ho*-C₆H₅), 5.90 (s, 1H, H-3), 3.49 (s, 3H, CH₃).



¹³C-RMN: (DCI₃C) δ = 178.4 (C-4), 164.2 (CO), 142.9 (*Cipso*-C₆H₅), 141.4 (C-2), 139.5 (C-8a), 132.6 (C-7), 129.9 (*Cm*-C₆H₅), 128.3 (*Cp*-C₆H₅), 126.2 (*Co*-C₆H₅), 125.8 (C-5), 125.4 (C-4a), 124.2 (C-6), 118.3 (C-8), 111.6 (C-3), 39.4 (CH₃).

EMAR: Calculado para C₁₇H₁₄N₂O₂: 278.105527, Experimental: 278.105193

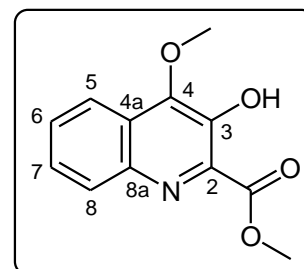
IR: ν = 3296, 2990, 1660, 1630, 1595, 1494, 1228, 754, 690 cm⁻¹ entre otras.

La asignación de la estructura se confirmó por espectroscopía RMN bidimensional.

3-Hidroxi-4-metoxiquinolona-2-carboxilato de metilo (22a)

PF: 172-174°C (metanol).

¹H-RMN: (DCI₃C) δ = 10.56 (s, int. 1H, OH), 8.15 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H, H-5), 8.11 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H, H-8), 7.60 (ddd, J = 8.1, 6.8, 1.4 Hz, 1H, H-7), 7.56 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.8 Hz, 1H, H-6), 4.27 (s, 3H, OCH₃), 4.14 (s, 3H, OCH₃).



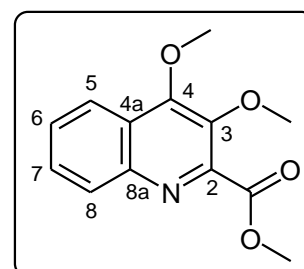
¹³C-RMN: (DCI₃C) δ = 169.9 (CO), 157.2 (C-4), 149.2 (C-2), 145.2 (C-8a), 142.9 (C-3), 130.3 (C-7), 128.6 (C-8), 128.2 (C-6), 126.3 (C-4a), 121.3 (C-5), 61.1 (OCH₃), 53.7 (OCH₃).

EMAR (IE): Calculado para C₁₂H₁₁NO₄: 233.068807, Experimental: 233.068447

3,4-Dimetoxi-2-metoxiquinolona-2-carboxilato de metilo (23a)

PF: 153-155°C (metanol).

¹H-RMN: (DCI₃C) δ = 8.20 (da, J = 8.3 Hz, 1H, H-8), 8.16 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H, H-5), 7.71 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 1H, H-7), 7.60



(dd, $J = 8.3, 6.8$ Hz, 1H, H-6), 4.26 (s, 3H, C4-OCH₃), 4.08 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.00 (s, 3H, C-3-OCH₃).

¹³C-RMN: (DCI₃C) $\delta = 165.2$ (CO), 156.7 (C-4), 147.7 (C-2), 144.6 (C-3), 141.8 (C-8a), 129.7 (C-7), 129.3 (C-8), 127.8 (C-6), 125.2 (C-4a), 121.8 (C-5), 62.6 (C3-OCH₃), 62.2 C4-OCH₃), 53.2 (CO₂CH₃).

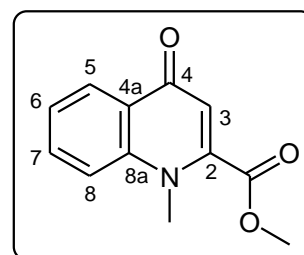
EMAR (IE): Calculado para C₁₃H₁₃NO₄: 247.084458, Experimental: 247.0847276

La asignación de la estructura se confirmó por espectroscopía RMN bidimensional.

1-Metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de metilo (24a)

PF: 133-134°C (2-propanol). Lit 132-134°C. [31b].

¹H-RMN: (DCI₃C) $\delta = 8.45$ (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H, H-5), 7.76 (ddd, $J = 8.6, 7.0, 1.6$ Hz, 1H, H-7), 7.58 (da, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-8), 7.45 (ddd, $J = 8.0, 7.0, 0.9$ Hz, 1H, H-6), 6.69 (s, 1H, H-3), 4.00 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, NCH₃).



¹³C-RMN: (DCI₃C) $\delta = 178.1$ (C-4), 164.1 (CO₂), 143.7 (C-2), 142.0 (C-8a), 133.1 (C-7), 127.2 (C-4a), 126.8 (C-5), 124.2 (C-6), 116.0 (C-8), 112.7 (C-3), 53.5 (OCH₃), 37.3 (NCH₃).

EM: $m/z = M^+$ 217 (100%).

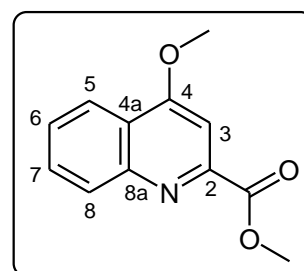
IR: $\nu = 1734, 1625, 1605, 1506, 1470, 1250, 762$ cm⁻¹ entre otras.

La asignación de la estructura se confirmó por espectroscopía RMN bidimensional.

4-Metoxiquinolina-2-carboxilato de metilo (25a)

PF: 147-149°C (2-propanol). Lit. 148-150°C [19a] 148-149 °C [31d].

¹H-RMN: (DCI₃C) $\delta = 8.22$ (da, 2H, H-5, H-8), 7.75 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-7), 7.60 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-6), 7.59 (s, 1H, H-3), 4.12 (s, 3H, OCH₃), 4.07 (s, 3H, OCH₃).



¹³C-RMN: (DCI₃C) $\delta = 166.2$ (CO), 163.5 (C-4), 149.0, 148.2 (C-2 y C-8a), 130.6 y 130.1 (C-7 y C-8), 127.7 (C-6), 122.3 (C-4a), 121.8 (C-5), 100.2 (C-3), 56.2 (OCH₃), 53.4 (OCH₃).

EM: $m/z = M^+$ 217 (38%), 159 (100%).

IR: $\nu = 1711, 1589, 1646, 1367, 763$ cm⁻¹ entre otras.

4-Etoxiquinolina-2-carboxilato de etilo (25b, R' = C₂H₅)

PF: 102-104°C (2-propanol). Lit. 101-103°C [22b].

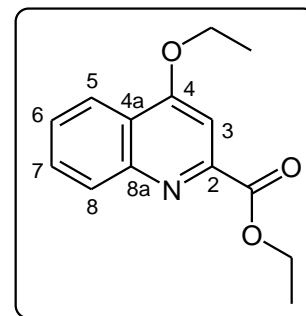
¹H-RMN: (DCI₃C) δ = 8.27 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H, H-5), 8.24 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H, H-8), 7.76 (ddd, *J* = 8.4, 6.7, 1.4 Hz, 1H, H-7), 7.61 (ddd, *J* = 8.4, 6.7, 1.2 Hz, 1H, H-6), 7.56 (s, 1H, H-3), 4.60 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H, CO₂CH₂), 4.35 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H, OCH₂), 1.62 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.51 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃).

¹³C-RMN: (DCI₃C) δ = 165.9 (CO₂), 162.6 (C-4), 149.5 (C-2), 148.5 (C-8a), 130.3 (C-7 y C-8), 127.4 (C-6), 122.3 (C-4a), 121.8 (C-5), 100.7 (C-3), 64.6 (OCH₂), 62.3 (CO₂CH₂), 14.4 (OCH₂CH₃ y CO₂CH₂CH₃).

EM: *m/z* = M⁺ 245 (5%), 173 (100%).

IR: ν = 2980, 1718, 1589, 1377, 1109, 764 cm⁻¹ entre otras.

La asignación de la estructura se confirmó por espectroscopía RMN bidimensional.

**4-Cloro-N-fenil-N-metilquinolina-2-carboxamida (26)**

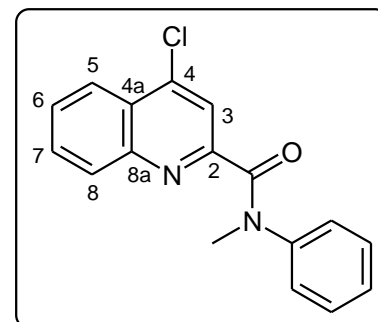
PF: 109-110°C (metanol).

¹H-RMN: (DCI₃C) δ = 8.16 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H-5), 7.82 (da, 1H, H-8), 7.73 (s, 1H, H-3), 7.71 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, H-7), 7.64 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, H-6), 7.23 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, *Hm*-C₆H₅), 7.15 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, *Ho*-C₆H₅), 7.14 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, *Hp*-C₆H₅), 3.60 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN: (DCI₃C) δ = 167.6 (CO₂), 153.6 (C-2), 147.4 (C-8a), 145.3 (C-4), 142.9 (*Cipso*-C₆H₅), 130.6 (C-7), 130.1 (C-8), 129.3 (C-4a), 129.1 (*Cm*-C₆H₅), 128.5 (C-6), 126.8 (*Co*-C₆H₅ y *Cp*-C₆H₅), 123.9 (C-5), 120.9 (C-3), 38.3 (CH₃).

EM: *m/z* = M⁺ 296 (21%), 298 (7%), 163 (100%).

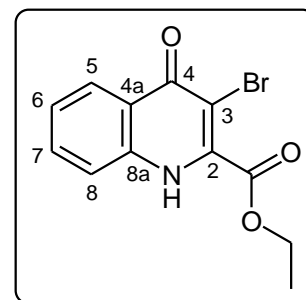
La asignación de la estructura se confirmó por espectroscopía RMN bidimensional.

**3-Bromo-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de etilo (27b)**

PF: 251-252°C (etanol). Lit. 250-251°C [31e].

¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 12.77 (sa, int. 1H, NH), 8.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-5), 7.75-7.69 (m, 2H, H-7, H-8), 7.26 (dd, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-6), 4.46 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃).

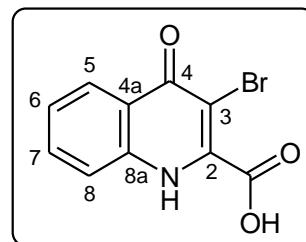
¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 164.2, 161.9 (CO y C-4), 140.8, 138.5 (C-2 y C-8a), 132.9 (C-7), 125.3 (C-5), 124.9 (C-6), 123.4 (C-4a), 118.9 (C-8), 104.9 (C-3), 63.2 (CH₂), 13.8 (CH₃).



Ácido 3-bromo-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-2-carboxílico (28)

PF: 290°C (metanol). Lit. 290°C [10b].

¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 11.93 (sa, int. 1H, NH/OH), 11.90 (sa, int. 1H, NH/OH), 8.04 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H, H-5), 7.66 (da, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-8), 7.58 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.5 Hz, 1H, H-7), 7.26 (ddd, *J* = 7.9, 6.8, 1.2 Hz, 1H, H-6).



PARTE C

Reacción de 4-quinolinona-2-carboxilato de alquilo con yoduros de alquilo.

En medio neutro

A una mezcla del éster (**21a** o **21b**, 1 mmol) en DMF anhidra (5 mL) se agrega IC_2H_5 , (5 mmoles) y se mantiene con agitación a la temperatura apropiada (Tabla 7). La reacción se monitorea por TLC (DCM:metanol 4.7:0.3) y luego de un tiempo conveniente se vuelca sobre una mezcla de hielo/agua. El sólido que precipita se filtra, lava con agua y los compuestos obtenidos se aíslan por cromatografía acelerada por fuerza centrífuga empleando mezclas de cloroformo:metanol de polaridad creciente, y purifican por recristalización.

En medio básico

A una mezcla del éster (**21a** o **21b**, 1 mmol) en DMF anhidra o DCM según corresponda (Tabla 7) (5 mL) se agrega el agente alquilante: ICH_3 o IC_2H_5 (1.5 mmoles) o $\text{ClCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ o $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ o Et_3OBF_4 o TMP (1.2 mmoles), y 1.3 mmoles de base (NaH , K_2CO_3 , Ag_2CO_3 , Cs_2CO_3 , TEA, $\text{EtN}(i\text{-Pr})_2$) y se mantienen a la temperatura y tiempo especificados en la Tabla 7, monitoreando la reacción por TLC (DCM:metanol 4.7:0.3). Luego del tiempo especificado se vuelca sobre una mezcla de hielo/agua. El sólido que precipita se filtra, lava con agua y los compuestos obtenidos se aíslan por cromatografía acelerada por fuerza centrífuga empleando mezclas de cloroformo:metanol de polaridad creciente y purifican por recristalización.

Reacción de 4-benciloxiquinolina-2-carboxilato de etilo con agentes alquilantes.

Una mezcla de 4-benciloxiquinolina-2-carboxilato de etilo (**25b**, $\text{R}' = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, 308 mg, 1 mmol), el yoduro de metilo o etilo (4 mmoles) y tolueno (5 mL) se mantiene con agitación durante 60 hs a 100°C . Luego se evapora el solvente a presión reducida y el 1-alquil-4-quinolinona-2-carboxilato de etilo (**24b**, $\text{R}' = \text{CH}_3$, o $\text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5$) y los productos se separan por cromatografía acelerada por fuerza centrífuga empleando un gradiente de polaridad con cloroformo y metanol.

Procedimiento computacional para el estudio teórico de la reacción de alquilación de 2- y 3-metoxicarbonil-4-quinolinonas

Este estudio fue realizado por los Dres. Carlos A. Stortz y Pau Arroyo Mañez del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires.

Todos los cálculos se llevaron a cabo empleando el programa Gaussian 09 [24]. La exploración de la superficie de energía potencial (SEP) a vacío se realizó utilizando la teoría del funcional de la densidad (DFT), aplicando el funcional híbrido B3LYP, con el conjunto de funciones base 6-31G(*d,p*) [30a], considerando la rotación en torno al enlace simple entre el C-2 o C-3 y el grupo carboxilato de metilo con el fin de asegurar que todos los puntos estacionarios fueran localizados y correctamente caracterizados.

Las estructuras seleccionadas se optimizaron posteriormente a nivel B3LYP/6-311+G(*d,p*) para obtener valores energéticos más precisos, y fueron caracterizadas por análisis de frecuencias armónicas en los mínimos locales, con todas las frecuencias reales, o estructuras de transición, una única frecuencia imaginaria. Las optimizaciones se realizaron empleando el método de gradiente analítico Berny [30b,c].

La incorporación de *N,N*-dimetilformamida en las optimizaciones se realizó empleando el campo de reacción autoconsistente (SCRF) [31d-f] basado en el modelo polarizable continuo (PCM) de Tomasi y colaboradores [30g-i], con una constante dieléctrica de $\epsilon=37.219$, como se especifica para la *N,N*-dimetilformamida, con el funcional híbrido B3LYP y el conjunto de funciones base 6-311+G(*d,p*).

Propiedades físicas de los compuestos obtenidos con las técnicas descriptas anteriormente

Para cada compuesto se indica el nombre común y la nomenclatura según IUPAC. Los compuestos **24a**, **25a** y **25b** ($R = C_2H_5$) fueron descriptos en la Parte B

1-Metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de etilo (**24b**, $R = CH_3$)

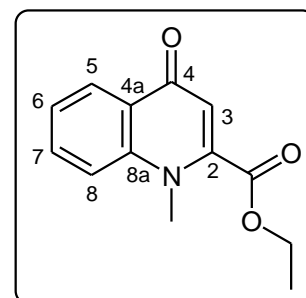
PF: 112-114 °C (etanol). Lit. 114-115°C [22a].

¹H-RMN: (DCI₃C) $\delta = 8.46$ (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H, H-5), 7.76 (ddd, $J = 8.7, 7.0, 1.6$ Hz, 1H, H-7), 7.58 (da, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-8), 7.45 (ddd, $J = 8.0, 7.0, 0.9$ Hz, 1H, H-6), 6.70 (s, 1H, H-3), 4.48 (c, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH₂), 3.87 (s, 3H, NCH₃), 1.46 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C-RMN: (DCI₃C) $\delta = 178.2$ (C-4), 163.7 (CO₂), 144.1 (C-2), 142.0 (C-8a), 133.1 (C-7), 127.2 (C-4a), 126.8 (C-5), 124.2 (C-6), 116.0 (C-8), 112.5 (C-3), 63.0 (OCH₂), 37.2 (NCH₃), 14.0 (CH₃).

EM: $m/z = 231$ (100%).

IR: $\nu = 1731, 1634, 1615, 1522, 1467, 1242, 761$ cm⁻¹ entre otras.

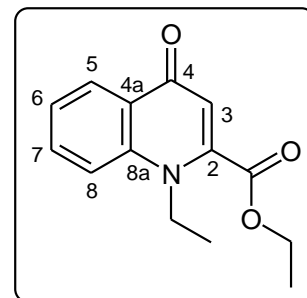


1-Etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-2-carboxilato de etilo (24b, R = C₂H₅)

PF: 85-86°C (2-propanol). Lit. 84-85°C [22a].

¹H-RMN: (DCI₃C) δ = 8.48 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H, H-5), 7.77 (ddd, *J* = 8.7, 7.0, 1.7 Hz, 1H, H-7), 7.61 (da, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-8), 7.45 (dd, *J* = 8.1, 7.0 Hz, 1H, H-6), 6.68 (s, 1H, H-3), 4.51 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂), 4.00 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H, NCH₂), 1.48 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-RMN: (DCI₃C) δ = 178.0 (C-4), 163.5 (CO₂), 144.2 (C-2), 142.0 (C-8a), 133.2 (C-7), 127.0 (C-4a), 126.8 (C-5), 124.3 (C-6), 116.1 (C-8), 112.5 (C-3), 63.4 (OCH₂), 46.9 (NCH₂), 14.8 (CH₃), 14.5 (CH₃).

**4-Metoxiquinolona-2-carboxilato de etilo (25b, R' = CH₃)**

PF: 131-132°C (2-propanol).

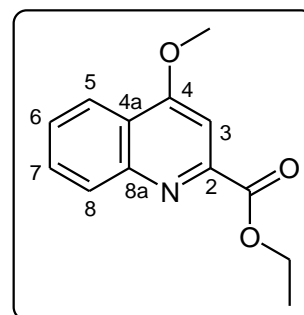
¹H-RMN: (DCI₃C) δ = 8.23 (da, 2H, H-5, H-8), 7.75 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.5 Hz, 1H, H-7), 7.59 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.3 Hz, 1H, H-6), 7.57 (s, 1H, H-3), 4.56 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂), 4.12 (s, 3H, OCH₃), 1.49 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-RMN: (DCI₃C) δ = 166.4 (CO), 163.6 (C-4), 149.1, 148.5 (C-2 y C-8a), 130.4 (C-7 y C-8), 127.5 (C-6), 121.6 (C-5), 100.3 (C-3), 62.4 (OCH₂), 55.3 (OCH₃), 15.1 (CH₃).

EM: *m/z* = M⁺ 231 (55%), 159 (100%).

EMAR (IE): Calculado para C₁₃H₁₃NO₃: 231.089543, Experimental: 231.089876.

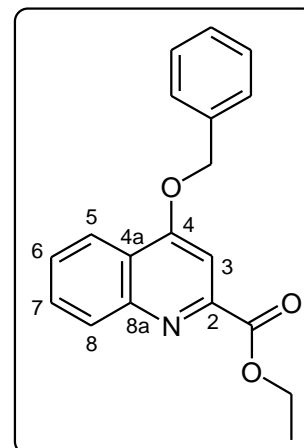
IR: ν = 2983, 1711, 1591, 1373, 1105, 775 cm⁻¹ entre otras.

**4-benciloxiquinolona-2-carboxilato de etilo (25b, R' = CH₂C₆H₅)**

PF: 128-129°C (2-propanol).

¹H-RMN: (DCI₃C) δ = 8.32 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H, H-5), 8.27 (sa, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-8), 7.78 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.3 Hz, 1H, H-7), 7.70 (s, 1H, H-3), 7.61 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.0 Hz, 1H, H-6), 7.56 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, Ho-C₆H₅), 7.46 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, Hm-C₆H₅), 7.42 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, Hp-C₆H₅), 5.39 (s, 2H, CH₂-C₆H₅), 4.58 (c, *J* = 7.1 Hz, 2H, CO₂CH₂), 1.52 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-RMN: (DCI₃C) δ = 165.8 (CO₂), 162.3 (C-4), 149.4 (C-2), 148.6



(C-8a), 135.4 (*Cipso*-C₆H₅), 130.4 (C-7), 130.3 (C-8), 128.8 (*Cm*-C₆H₅), 128.6 (*Cp*-C₆H₅), 127.7 (*Co*-C₆H₅), 127.5 (C-6), 122.3 (C-4a), 121.9 (C-5), 101.2 (C-3), 70.7 (CH₂-C₆H₅), 62.4 (CO₂CH₂), 14.4 (CH₃).

EM: $m/z = M^+$ 307 (6%), 91 (100%).

EMAR (IE): Calculado para C₁₉H₁₇NO₃: 307.120844, Experimental: 307.120725.

IR: $\nu = 2991, 1720, 1587, 1517, 1354, 1104, 771, 760, 700 \text{ cm}^{-1}$ entre otras.

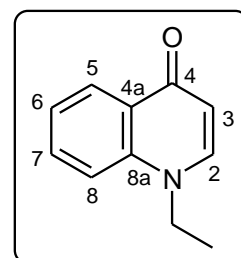
La asignación de la estructura se confirmó por espectroscopía RMN bidimensional.

1-Etil-4-oxo-1,4-dihidroquinolona (29)

PF: 100-102°C (benceno). Lit. 100-101°C [22b].

¹H-RMN: (DCI₃C) $\delta = 8.50$ (dd, $J = 8.1, 1.7 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 7.69 (ddd, $J = 8.6, 7.0, 1.7 \text{ Hz}$, 1H, H-7), 7.58 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 7.47 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H, H-8), 7.40 (dd, $J = 8.1, 7.0 \text{ Hz}$, 1H, H-6), 6.32 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H, H-3), 4.21 (c, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H, CH₂), 1.51 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H, CH₃).

¹³C-RMN: (DCI₃C) $\delta = 178.2$ (C-4), 142.6 (C-2), 139.6 (C-8a), 132.3 (C-7), 127.4 (C-4a), 127.3 (C-5), 123.7 (C-6), 115.5 (C-8), 110.3 (C-3), 47.9 (CH₂), 14.5 (CH₃).



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] a) Gabriel, S.; Colman, J. Over the effect of sodium alkylates on phthalylglycine ester and its homologs. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1900**, 33, 980-995.
- b) Hill, J. H. M. Mechanism of the Gabriel-Colman rearrangement. *J. Org. Chem.*, **1965**, 30, 620-622.
- c) Schapira, C. B.; Abasolo, M. I.; Perillo, I. A. 4-Hydroxy-1(2*H*)-isoquinolinone-3-carboxamides. Synthesis and properties. *J. Heterocycl. Chem.*, **1985**, 22, 577-581.
- d) Kusel, H. Isocarbostyryl derivative mit metasubstituirten benolkern. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1904**, 37, 1971-1979.
- e) Findelee, W. Isochinolinderivative aus 1,3,4-methyl-phthalsäure. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1905**, 38, 3542-3553.
- f) Caswell, L. R.; Atkinson, P. C. Cyclic imides III. A study of the hydroxyl- and methoxyphthalimidoacetic acids and the methyl methoxyphthalimidoacetates. *J. Heterocycl. Chem.*, **1966**, 3, 328-332.
- g) Caswell, L. R.; Haggard, A.; Yung, D. C. Cyclic imides VII. Carboxyphthalidoimidoacetic acids. *J. Heterocycl. Chem.*, **1968**, 5, 865-867 y citas allí mencionadas.
- h) Fowler, R. G.; Caswell, L. R. y Sue, L. I. Cyclic imides IX. Displacement of halide from N-substituted 3-halophthalimides in methoxide ion. *J. Heterocycl. Chem.*, **1973**, 10, 407-408 y citas allí mencionadas.
- i) Caswell, L. R.; Campbell, R. D. Tetrahydroisoquinolinediones. I. The structure of 4-hydroxyisocarbostyryl. *J. Org. Chem.*, **1961**, 61, 4175-4177.
- j) Blanco, M. M.; Shmidt, S.; Schapira, C. B.; Perillo, I. A convenient method for the preparation of 4-hydroxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinoline-3-carboxylic acid derivatives. *Synthesis*, **2006**, 1971-1974.
- k) Gabriel, S.; Colman, J. About a rearrangement of the phthaliminoketone. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1900**, 33, 2630-2634.
- l) Lombardino, J. G.; Watson, H. A. New synthetic approaches to 3-carboxamides of 4-hydroxy-2*H*-1,2-benzothiazine 1,1-dioxide. *J. Het. Chem.*, **1976**, 13, 333-336.
- m) Lombardino, J. G.; Wiseman, E. H.; Mclamores, W. M. Synthesis and antiinflammatory activity of some 3-carboxamides of 2-alkyl-4-hydroxy-2*H*-1,2-benzothiazine 1,1-dioxide. *J. Med Chem.*, **1971**, 14, 1171-1175.
- n) Hammen, P. D.; Berke, H.; Bordner, J.; Braisted, A. C.; Lombardino, J. G.; Whipple, E. B. Reactions of piroxicam with alkyl iodides. *J. Het. Chem.*, **1989**, 26, 11-16.
- [2] Gensler, W. J. *Heterocyclic compounds*, Vol. 4, R. C. Elderfield, Ed. John Wiley and Sons. Inc. N. Y., **1952**, 378.

[3] a) Schapira, C. B.; Perillo, I. A.; Lamdan, S. 3-Oxo-1,2-benzothiazoline-2-acetic acid 1,1-dioxide derivatives. I. Reaction of esteres with alkoxides. *J. Heterocycl. Chem.*, **1980**, *17*, 1281-1288.

b) Perillo, I. A.; Schapira, C. B.; Lamdan, S. 3-Oxo-1,2-benzothiazoline-2-acetic acid 1,1-dioxide derivatives. II. Reaction of amides with alkoxides. *J. Heterocycl. Chem.*, **1983**, *20*, 155-160.

c) Zinnes, H.; Comes, R. A.; Shavel, J. Jr. The synthesis of a 1,3-bezothiazine by a novel rearrangement of an *N*-substituted saccharin derivative. *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 2068-2070.

d) Zinnes, H.; Comes, R. A.; Zuleski, F. R.; Caro, A. N.; Shavel, J. Jr. 1,2-Bezothiazines. II. The preparation and sodium borohydride reduction of 3-acyl-2*H*-1,2-benzothiazin-4(3*H*)-one 1,1-dioxides. *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 2241-2246.

[4] a) Blanco, M. M.; Lorenzo, M. G.; Perillo, I. A.; Schapira, C. B. 1,6- and 1,7-Naphthyridines. I. Rearrangement of quinolinimidoacetic acids derivatives. *J. Heterocycl. Chem.*, **1996**, *33*, 361-366.

b) Blanco, M. M.; Schapira, C. B.; Levin, G. J.; Perillo, I. A. 1,6- and 1,7-Naphthyridines. IV. Synthesis oh hydroxycarboxamide derivatives. *J. Heterocycl. Chem.*, **2005**, *42*, 493-502.

c) Perillo, I. A.; Kremenchuzky, L.; Blanco, M. M. Synthesis and spectroscopic properties of a novel polyfunctionally substituted 2,6- and 2,7-naphthyridines. *J. Mol. Struct.*, **2009**, *921*, 307-313.

[5] a) Ainley, A. D.; Robinson, R. The epindoline group. Part 1. Trial of various methods for the synthesis of Epindolidiones. *J. Chem. Soc.*, **1934**, 1508-1520.

b) Putokhin, N. I. Action of sodium methylate on ethyl isatin-*N*-acetate. *Chem. Abstr.* **1935**, *30*, 1055. Putokhin, N. I. *J. Gen. Chim.* **1935**, *5*, 1176-1184.

c) Rekhter, M.A. Rearrangement of 1-[2-oxoalkyl(aryl)]indole-2,3-dione to form 2-acylindolyl-3-carboxylic acid. *Trasl. from Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, **1993**, *29*, 642-647.

d) Gorgos, V. I.; Zorin, L. M.; Zhungietu, G. I.; Rekhter, M.A. Synthesis of 2-acylindoles from α -(*N*-isatinil)ketones. *Chem. Heterocycl. Comp.* **1983**, 1174-1182.

e) Rekhter, M.A.; Rekhter, B. A.; Yazlovetskii, I. G. y Panasenko, A. A. Synthesis of 2-(2,2-dimethyl-1-oxopropyl)-indole-3-carboxylic acid by the indole-dione-indole rearrangement method in NaOH/Aq. DMSO. *Chem. Heterocycl. Comp.* **1998**, *34*, 250-251.

[6] a) Bradley, D.; Mehrotra, R. C.; Rothwell, I.; Singh, A. *Alkoxo and aryloxo derivatives of Metals*. Elsevier, **2001**.

b) Hudlický, M. *Reductions in organic chemistry*. 2nd ed. ACS Monograph 188. **1996**.

c) Ashby, E. C.; Argyropoulos, J. N. Evidence for a single electron transfer mechanism in the

reduction of benzophenone with lithium alkoxides. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 465-468.

[7] a) Noroozi-Pesyan, N.; Dabbagh, A. H. Alumina and silica oxides as catalysts for the oxidation of benzoin to benzil under solvent-free conditions. *Molecules*, **2005**, 10, 1364-1368.

b) Kapadia, G. J.; Shukla, Y. N.; Basak, S. P.; Sokoloski, E. A.; Fales, H. M. The Melosatins. A novel class of alkaloids from *Melochia tomentosa*. *Tetrahedron*, **1980**, 36, 2441-2447.

[8] Blanco, M. M.; Schmidt, M. S. y Perillo, I. A. Mechanistic evidence of a Gabriel Colman-type rearrangement. *Arkivoc*, **2005**, xii, 195-204.

[9] a) Bass, R. J. Chlorination of 5-methoxyindole derivatives. *Tetrahedron*, **1971**, 27, 3263-3270.

b) Black, D. St.C.; Brockway, D. J.; Moss, G. I. Metal template reactions. XXII. General synthesis of dibenzocorromins and related nickel(II) complexes. *Australian J. Chem.*, **1986**, 39, 1231-1247.

[10] a) Behrman, E. J.; Kiser, R. L.; Garas, W. F.; Behrman, E. C.; Pitt, B. M. Conversion of 4-quinolones to 3-hydroxy-4-quinolones via the corresponding sulfates. *J. Chem. Res. (S)*, **1995**, 1051-1063.

b) Coppini, D. Derivati 3-4-diossichinolinici. *Gazz. Chim. Ital.*, **1950**, 80, 36-41.

[11] a) Behrman, E. J. The Elbs and Boyland-Sims peroxydisulfate oxidations. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2006**, 2, 1-10.

b) Belli, A.; Giordano, C.; Citterio, A. Benzyl acetates by acetoxylation of methylbenzenes using peroxydisulfate as oxidizing agent. *Synlett*, **1980**, 6, 477-479.

c) Watson, K. G.; Serban, A. Evaluation of the Elbs persulfate oxidation reaction for the preparation of aryloxyphenoxypropionate herbicides. *Australian J. Chem.*, **1995**, 48, 1503-1509.

[12] a) Blanco, M. M.; Schmidt, M. S.; Perillo, I. A. Autooxidation and rearrangement reactions of isoquinolinone derivatives. *Arkivoc*, **2009**, xii, 106-118.

b) Alonso-Silva, I. J.; Pardo, M.; Soto, J. L. Cyclic acylimines. I. Synthesis and reactivity of isoquinoline-1,4-diones. *Heterocycles*, **1988**, 27, 357-363.

c) Rahman, Md. T.; Nishino, H. Manganese(III)-catalyzed facile direct hydroperoxidation of some heterocyclic 1,3-dicarbonyl compounds. *Org. Lett.*, **2003**, 5, 2887-2890.

- [13] a) Walling, C. Fenton's reagent revisited. *Acc. Chem. Res.*, **1975**, *8*, 125-131.
b) Kugelmann, E. Holzgrabe, U. Generation of small-compound libraries via random chemistry by Fenton's reagent. *Arkivoc*, **2008**, *xii*, 247-255.
c) Togo, H. *Advanced Free Radical Reactions for Organic Synthesis*. Elsevier Science, **2003**.
- [14] a) Sharghi, H. Sarvari, M. H. Al₂O₃/MeSO₃H (AMA) as a new reagent with high selective ability for monoesterification of diols. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 3627-3633.
- [15] a) Jeffrey, G. A. *An Introduction to hydrogen bonding*, Oxford University Press. **1997**.
b) Gilli, G.; Bellucci, F.; Ferretti, V.; Bertolasi, V. Evidence for resonance-assisted hydrogen bonding from crystal-structure correlations on the enol form of the β-diketone fragment. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 1023-1028.
c) Bertolasi, V.; Gilli, P.; Ferretti, V.; Gilli, G. Evidence for resonance-assisted hydrogen bonding. 2. Intercorrelation between crystal structure and spectroscopic parameters in eight intramolecularly hydrogen bonded 1,3-diaryl-1,3-propanedione enols. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 4917-4925.
d) Gilli, P.; Bertolasi, V.; Ferretti, V.; Gilli, G. Covalent nature of the strong homonuclear hydrogen bond. Study of the O-H...O system by crystal structure correlation methods. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 909-915.
e) Schapira, C. Perillo, I. A. ¹³C-NMR Analysis of some 4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine 1,1-dioxides. *J. Heterocyclic Chem.*, **1993**, *30*, 1051-1056.
f) Kadin, S. B. An unusually facile anilide ethanolysis *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 3178-3180.
- [16] Ko, T. -C.; Hour, M. -J.; Lien, J. -C.; Teng, C. -M.; Lee, K. -H.; Kuo, S. -C.; Huang, L. -J. Synthesis of 4-alkoxy-2-phenylquinoline derivatives as potent antiplatelet agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *11*, 279-282.
- [17] a) Kaminsky, D.; Meltzer, R. I. Quinolone antibacterial agents. Oxolinic acid and related compounds. *J. Med. Chem.*, **1968**, *11*, 160-163.
b) Frank, J.; Mészáros, Z. Alkylation of quinolones with trialkyl phosphates. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, *51*, 4545-4546.
c) Frank, J.; Mészáros, Z.; Kömives, T.; Márton, A. F.; Dutka, F. Alkylation of quinolones with trialkyl phosphates. Part 2. Mechanistic studies. *J. C. S. Perkin II*, **1980**, 401-406.
d) Makara, G.; Keserű, G. M.; Kovács, A. On the mechanism of the alkylation of quinoline and naphthyridine derivatives. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1994**, 591-594.
e) Hadjeri, M.; Mariotte, A.-M.; Boumendjel, A. Alkylation of 2-phenyl-4-quinolones: Synthetic and structural studies. *Chem. Pharm. Bull.*, **2001**, *49*, 1352-1355.

- [18] a) Pain, C. Célanire, S.; Guillaumet, G.; Joseph, B. Synthesis of 5-substituted 2-(4- or 3-methoxyphenyl)-4(1*H*)-quinolones. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 9627-9633.
- b) Almeida, A. I. S.; Silva, V. L. M.; Silva, A. M. S.; Pinto, D. C. G. A.; Cavaleiro, J. A. S. Syntheses of novel (*E*)-*N*-Methyl-2-styryl-4-quinolones. *Synlett*, **2008**, *17*, 2593-2596.
- c) Goodwin, S.; Smith, F.; Horning, E. C. Alkaloids of *Lunasia amara* Blanco. 4-Methoxy-2-phenylquinoline. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 2239-2241.
- [19] a) Salituro, F. G.; Harrison, B. L.; Baron, B. M.; Nyce, P. L.; Stewart, K. T.; Kehne, J. H.; White, H. S.; McDonald, I. A. 3-(2-Carboxyindol-3-yl)propionic acid-based antagonists of the *N*-methyl-D-aspartic acid receptor associated glycine binding site. *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 1791-1799.
- b) Jaen, J. C.; Labrode, E.; Bucsh, R. A. Caprathe, B. W.; Sorenson, R. J.; Fergus, J.; Spiegel, K.; Marks, J.; Dickerson, M. R.; Davis, R. E. Kynurenic acid derivatives inhibit the binding of nerve growth factor (NGF) to the low-affinity p75 NGF receptor. *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 4439-4445.
- c) Moinet, G.; Correc, J. C.; Arbellot de Vacqueur, A. Derives acides de quinoline et leurs applications en therapeutique. FR 2864535-A1, **2003**.
- d) Horchler, C. L.; McCauley, J. P.; Hall, J. E.; Snyder, D. H.; Moore, W. C.; Hudzik, T. J.; Chapdelaine, M. J. Synthesis of novel quinolone and quinoline-2-carboxylic acid (4-morpholin-4-yl-phenyl)amides: A late-stage diversification approach to potent 5HT_{1B} antagonists. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 939-950.
- e) Ito, H.; Matsuoka, M.; Ueda, Y.; Takuma, M.; Kudo, Y.; Iguchi, K. Quinolinecarboxylic acid based fluorescent molecules: ratiometric response to Zn²⁺. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 4235-4238.
- f) Monaghan, D. T.; Jane, D. E.; Costa Blaise, M.; Irvine, M.; Fang, G. Positive and negative modulators of NMDA receptors. WO2012019106 A2, **2012**.
- [20] a) Elguero, J.; Katritzky, A.; Denisko, O. Prototropic tautomerism of heterocycles: Heteroaromatic tautomerism. General overview and methodology. *Adv. Het. Chem.*, **2000**, *76*, 1-84.
- b) Beak, P. Energies and alkylations of tautomeric heterocyclic compounds: Old problems - new answers. *Acc. Chem. Res.*, **1977**, *10*, 186-192.
- c) Tucker Jr., G. F.; Irvin, J. L. Apparent ionization exponents of 4-hydroxyquinoline, 4-methoxyquinoline and *N*-methyl-4-quinolone; evaluation of lactam-lactim tautomerism. *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 1923-1929.
- d) De la Cruz, A.; Elguero, J.; Goya, P.; Martínez, A. Pfeleiderer, W. Tautomerism and acidity in 4-quinolone-3-carboxylic acid derivatives. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 6135-6150.

e) Mphahlele, M. J.; El-Nahas, A. M. Tautomeric 2-arylquinolin-4(1*H*)-one derivatives- spectroscopic, X-ray and quantum chemical structural studies. *J. Mol. Struct.*, **2004**, *688*, 129-136.

[21] a) Pearson, R. G.; Songstad, J. Application of the principle of hard and soft acids and bases to organic chemistry. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1827-1836.

b) Klopman, G. Chemical reactivity and the concept of charge- and frontier-controlled reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90* (2) 223-234.

[22] a) Coltman, S. C. W.; Eyley, S. C.; Raphael, R. A. A new efficient route to 4-oxo-1,4-dihydroquinoline-2-carboxylic esters. *Synthesis*, **1984**, 150-152.

b) Markees, D. G. The thermal decomposition of ethyl 4-quinolonecarboxylates and related compounds. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 4253-4255.

c) Baker, B. R.; Bramhall, R. R. Irreversible enzyme inhibitors. 189. Inhibition of some dehydrogenases by derivatives of 4-hydroxyquinoline-2- and -3-carboxylic acids. *J. Med. Chem.*, **1972**, *15*, 230-233.

d) Yamada, S.; Abe, M. Selective deprotection and amidation of 2-pyridyl esters via *N*-methylation. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 8667-8671.

[23] a) Edmont, D.; Rocher, R.; Plisson, C.; Chenault, J. Synthesis and evaluation of quinoline carboxyguanidines as antidiabetic agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, 1831-1834.

[24] a) Gaussian 09, Revision A.01. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.

[25] a) Mason, S. F. The tautomerism of *N*-heteroaromatic hydroxi-compounds. Part I. Infrared spectra. *J. Chem. Soc.*, **1957**, 4874-4880.

b) Barbieriková, Z.; Bella, M.; Lietava, J.; Dvoranová, D.; Staško, A.; Füzik, T.; Milata, V., Jantová, S.; Brezová, V. Spectroscopic characterization and photoinduced processes of 4-oxoquinoline derivatives. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, **2011**, 224, 123-134.

c) Catálogo Aldrich de espectros Infrarrojo.

[26] a) Gilchrist, T. L. *Química heterocíclica*. 2ª ed. Addison-Wesley Iberoamericana. **1995**.

b) Elguero, J.; Marzin, C.; Katrizky, A.; Linda, P. *The tautomerism of heterocycles*. Academic Press, New York, **1986**.

c) Elguero, J.; Martínez, A.; Singh, S. P.; Grover, M.; Tarar, L. S. A ^1H and ^{13}C NMR study of the structure and tautomerism of 4-pyrazolylpyrazolinones. *J. Heterocyc. Chem.*, **1990**, 27, 865-870.

d) Elguero, J.; Jimeno, M. L.; Nieves, R.; Ochoa, C.; Alemany, A. Tautomerism of substituted 2*H*-1,2,6-thiadiazin-3-one 1,1-dioxides: ^1H , ^{13}C , and ^{15}N nuclear magnetic resonance studies. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1988**, 859-863.

[27] a) Holzer, W.; von Philipsborn W. Inter- and intramolecular hydrogen bonding effects on geminal nitrogen-15, proton spin coupling and nitrogen-15 chemical shifts in pyridine derivatives. *Magn. Res. Chem.*, **1989**, 27, 511-514.

b) Stewart, W. E.; Siddall, T. H.; Nuclear magnetic resonance studies of amides. *Chem. Rev.*, **1970**, 70, 517-551.

c) Ghuge, K.; Umaphaty, P.; Sen, D. Effects of substituents on the intramolecular hydrogen bond in 8-quinolinol-*N*-oxides. *J. Indian Chem. Soc.*, **1980**, 57, 976-970.

[28] a) Zalibera, L.; Milata, V.; Ilavský, D. ^1H and ^{13}C -NMR spectra of 3-substituted 4-quinolones. *Magn. Res. Chem.*, **1998**, 36, 681-684

b) Pretsch, E.; Clerc, T.; Seibl, J.; Simon, W. *Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos*. 1ª ed. española. Catells, J.; Camps, F. trad. Ed. Alhambra, Madrid. **1980**.

[29] a) Musajo, Luigi. Sulla preparazione dell'acido chinurenico e di altri derivati 4-ossichinolinici (ricerche sull'acido xanturenico). Nota V. *Gazz. Chim. Ital.*, **1937**, 67, 222-230.

b) Vogel, A. I. Vogel's textbook of practical organic chemistry. 5ª ed. rev. Longman, Group UK Ltd. **1989**.

c) Buter, J.; Kellogg R. M. Synthesis of macrocyclic and medium-ring dithia compounds using caesium thiolates. *J.C.S. Chem. Comm.*, **1980**, 466-467.

d) Awruch J. y Fridman. The total synthesis of biliverdins of biological interest. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 4137-4136.

[30] a) Hehre, W. J.; Radom, L.; Schleyer, P. R.; Pople, J. A. *Ab initio Molecular Orbital Theory*. Wiley: New York, **1986**.

b) Schlegel, H. B. Optimization of equilibrium geometries and transition structures. *J. Comput. Chem.*, **1982**, *3*, 214-218.

c) Schlegel, H. B. Geometry Optimization on Potential Energy Surface. In *Modern Electronic Structure Theory*; Yarkony, D. R., Ed.; World Scientific: Singapore, **1995**.

d) Tapia, O. Solvent effect theories: Quantum and classical formalisms and their applications in chemistry and biochemistry. *J. Math. Chem.*, **1992**, *10*, 139-181.

e) Tomasi, J.; Persico, M. Molecular interactions in solution: An overview of methods based on continuous distributions of the solvent. *Chem. Rev.*, **1994**, *94*, 2027-2094.

f) Simkin, B. Y.; Sheikhet, I. *Quantum chemical and statistical theory of solutions - A computational approach*. Ellis Horwood: London, **1995**.

g) Cancès, M. T.; Mennucci, V.; Tomasi, J. A new integral equation formalism for the polarizable continuum model: Theoretical background and applications to isotropic and anisotropic dielectrics. *J. Chem. Phys.*, **1997**, *107*, 3032-3041.

h) Cossi, M.; Barone, V.; Cammi, R.; Tomasi, J. Ab initio study of solvated molecules: a new implementation of the polarizable continuum model. *Chem. Phys. Lett.*, **1996**, *255*, 327-335.

i) Barone, V.; Cossi, M.; Tomasi, J. Geometry optimization of molecular structures in solution by the polarizable continuum model. *J. Comp. Chem.*, **1998**, *19*, 404-417.

[31] a) Rekhter, M. A. Direct *N*-alkylation of isatin by halomethyl ketones, *Chem. Heterocycl. Comp.*, **2005**, *41*, 1119-1120.

b) Riegel, B.; Albisetti Jr., C. J.; Lappin, G. R.; Baker, R. H. Preparation of 4-quinolinols by the ethyl ethoxalylacetate method. *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, *68*, 2685-2686.

c) Yang, Y.; Yan, H.-J.; Chen, C.-F.; Wan, L.J. Quadruply hydrogen-bonded building block from hydrazide-quinolinone motif and gelation ability of its analogous oxalic monoester-monoamide derivative. *Org. Lett.*, 2007, *9*, 4911-4994.

d) Cairns, H.; Payne, A. R. The synthesis of 1-alkyl-1,4-dihydro-4-quinolone-2-carboxylic acids. *J. Heterocyclic Chem.* **1978**, *15*, 551-553.

e) Surrey, A. R.; Cutler, R. A. The preparation of 3-halo-4-dialkylaminoalkylaminoquinoline derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, *68*, 2570-2573.

CAPITULO 3

***Derivados del ácido isatinacético como
precursores de compuestos con potencial
actividad tripanomicida***

DERIVADOS DEL ÁCIDO ISATINACÉTICO COMO PRECURSORES DE COMPUESTOS CON POTENCIAL ACTIVIDAD TRIPANOMICIDA

INTRODUCCIÓN

El núcleo isatínico es un importante farmacóforo cuya funcionalidad puede ser modificada conduciendo a diversos sistemas heterocíclicos para los cuales se han descrito una gran variedad de actividades biológicas tales como antibacteriana, anticonvulsivante, antifúngica, y tripanomicida, entre otras, tal como mencionamos en los *Antecedentes generales* de este trabajo de tesis [1-8]. Considerando la alta reactividad del carbonilo en posición 3 de la isatina y que la agrupación tiosemicarbazona constituye en sí un farmacóforo muy promisorio [2a], varios grupos de investigadores consideraron que la conjugación de ambas estructuras en una sola molécula sería una buena estrategia a emplear en la búsqueda de nuevos compuestos bioactivos. Se publicaron así numerosos trabajos dedicados a la síntesis y estudio de la relación estructura-actividad (SAR) de β -semi y β -tiosemicarbazonas derivadas de isatina con propiedades terapéuticas [1h, 3a,d, 5a,b], siendo este tema objeto de interés aún en la actualidad, tal como lo demuestra la profusa bibliografía reportada al respecto [1-8].

Teniendo en cuenta que la búsqueda de compuestos activos para el tratamiento de la enfermedad de Chagas en particular es prioritaria en América Latina, y considerando que varias tiosemicarbazonas resultaron ser potentes inhibidores de la enzima cisteína proteasa del *Trypanosoma cruzi* como mencionaremos más adelante, nos interesó abordar la síntesis y estudio de nuevas familias de compuestos que contengan la porción semi o tiosemicarbazona y el núcleo isatínico.

Presentamos en la **primera parte** de este capítulo (**Parte A**) la síntesis y evaluación de la actividad antibacteriana, antifúngica y tripanomicida de una serie de β -tiosemicarbazonas de derivados del ácido isatinacético (**30**) y compuestos estructuralmente relacionados tales como β -semicarbazonas (**31**), β -fenilsemicarbazonas (**32**) y β -feniltiosemicarbazonas (**33**), obtenidas empleando como precursores ésteres y amidas del ácido isatinacético **2**.

A partir de los alentadores resultados de actividad tripanomicida obtenidos para las tiosemicarbazonas **30**, decidimos introducir modificaciones en estas moléculas que condujeran a distintos sistemas heterocíclicos y compuestos de estructura más compleja. Presentamos así, en la **segunda parte** del capítulo (**Parte B**), la síntesis y evaluación biológica de una serie de triazinoindoles (**34-37**), espiro-1,3,4-tiadiazolinoxindoles (**38**) y tiazolilhidrazonooxindoles (**39**), con el fin de contribuir a la búsqueda y estudio de compuestos bioactivos más seguros y eficientes, que permitan superar las desventajas que

presentan los compuestos de referencia en cuanto a efectos adversos, resistencia y eficacia variable.

En la **tercera parte (Parte C)** describiremos las características espectroscópicas más sobresalientes observadas en los espectros de dichas familias de compuestos.

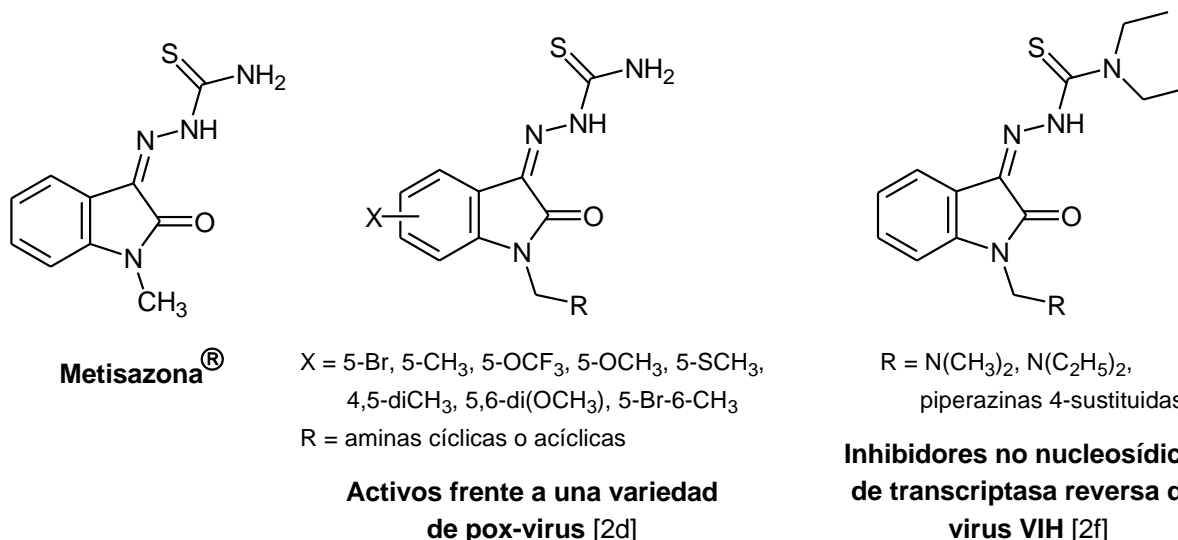
PARTE A.- SÍNTESIS Y EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE β -TIOSEMICARBAZONAS DERIVADAS DE ISATINA Y COMPUESTOS ESTRUCTURALMENTE RELACIONADOS

A continuación citaremos sólo los antecedentes más relevantes que aparecen en la literatura referidos exclusivamente a β -semi y β -tiosemicarbazonas derivadas de isatina de estructura sencilla o de isatinas *N*-sustituidas con actividad biológica, que se relacionan con los derivados del ácido isatinacético **2** que empleamos como precursores en nuestro trabajo.

Semi y tiosemicarbazonas derivadas de isatina con actividad biológica

En 1959, Bauer y Sheffield demostraron que la tiosemicarbazona de la *N*-metilisatina, Methisazona[®], era efectiva frente al virus de la viruela [2b]. Si bien este fármaco carecía de eficacia terapéutica directa y presentaba serios efectos adversos, se comercializó varios años en India debido a que disminuía notablemente la morbimortalidad de la enfermedad. Como consecuencia del éxito de la vacuna antivariólica, actualmente no se comercializa con tal destino.

Posteriormente varios autores reportaron la actividad de tiosemicarbazonas derivadas de isatina frente a una gran variedad de virus como vaccinia virus (viruela), cowpox virus (virus de la viruela bovina), rabbit-pox [2a-d], y VIH (virus de inmunodeficiencia humana) [2e,f].

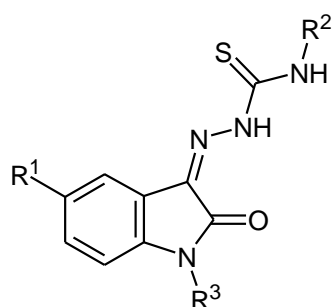


En la actualidad existen numerosas cepas multirresistentes de *Mycobacterium tuberculosis* y *M. avium* que resultan de la asociación de dichas especies con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), lo que ha llevado a implementar tratamientos de segunda línea con agentes bacteriostáticos de toxicidad alta a moderada [2b]. Se sintetizaron y

evaluaron β -tiosemicarbazonas derivadas de 5-fluor y 5-nitroisatina que presentaron alrededor de un 90% de inhibición *in vitro* del *M. tuberculosis* pero que resultaron altamente citotóxicas [3a,b].

Varias semicarbazonas derivadas de isatina también fueron sintetizadas y evaluadas como inhibidores de la enzima ADN girasa A del *M. tuberculosis* [3c]. A partir de la notable actividad tuberculostática que presentaron algunos de estos compuestos se profundizó el estudio de nuevas isatin- β -semicarbazonas. Se demostró por métodos computacionales (docking) la importancia del núcleo isatinico para el establecimiento de interacciones fuertes entre el ligando y el sitio activo de la ADN girasa.

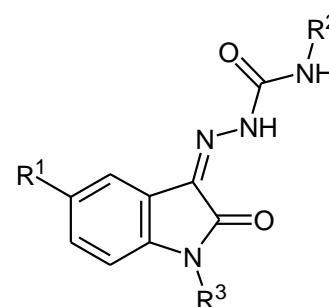
Más recientemente se ha reportado la síntesis de moléculas que conjugan la actividad antiviral y antituberculosa de tiosemicarbazonas derivadas de isatina, lo que representa un interesante punto de partida para el tratamiento de la tuberculosis en pacientes portadores del VIH [3d].



$R^1 = \text{F, NO}_2$

$R^2 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2, n\text{-C}_4\text{H}_9, \text{ciclohexilo}, \text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-(CH}_3\text{)C}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-(NO}_2\text{)C}_6\text{H}_4$

$R^3 = \text{H, CH}_2\text{-NC}_5\text{H}_{10}, \text{CH}_2\text{-NC}_4\text{H}_8\text{O}$

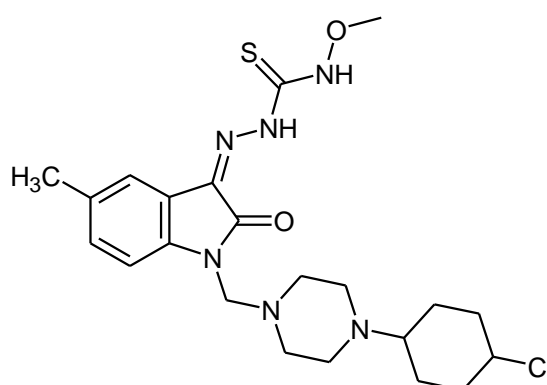


$R^1 = \text{H, F, Cl, CH}_3, \text{OCF}_3, \text{NO}_2$

$R^2 = \text{Heteroarilos}$

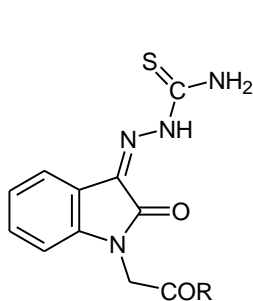
$R^3 = \text{H, CH}_2, \text{C}_6\text{H}_5$

Tiosemicarbazonas [3a,b] y semicarbazonas [3c] con actividad antituberculosa



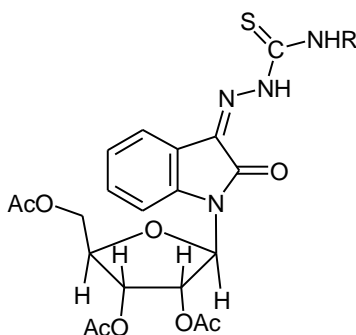
Tiosemicarbazona con actividad anti-VIH y anti-TBC [3d]

También se reportaron tiosemicarbazonas con actividad antibacteriana frente a *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa* y *Bacillus subtilis* entre otros, y antifúngica frente a especies patógenas de *Candida albicans* y *Aspergillus niger* [4a-b].



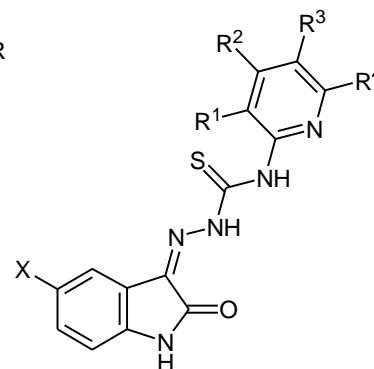
R = OC₂H₅, OH, NH₂, C₆H₄-NHCO₂CH₂-N(C₂H₅)₂,
 NH-(2-tiazolil), NH-CH(CO₂H)-(CH₂)₂-SCH₃,
 NH-(CH₂)₂-N(C₂H₅)₂, NH-(CH₂)₂-N(CH₃)₂,
 C₆H₄-NHCO₂C₂H₅

**Tiosemicarbazonas con actividad
 antiviral y antibacteriana [2c]**



R = H, C₂H₅, CH₂CH=CH₂,
 n-C₄H₉, C₆H₅

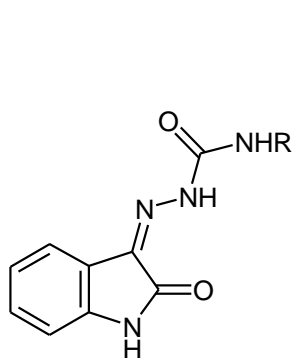
**Derivados ribonucleosídicos
 con actividad antibacteriana [4a]**



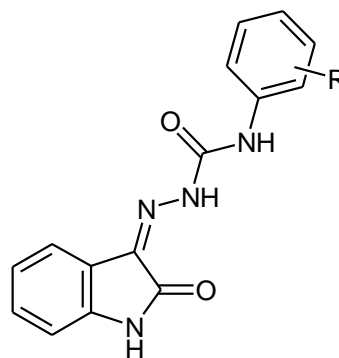
R¹, R², R⁴ = H, CH₃
 R₃ = H, Cl
 X = F, Cl, Br

**Derivados con actividad
 antibacteriana y antifúngica [4b]**

Hall y colaboradores [1c, 5a,b] sintetizaron isatin-β-tiosemicarbazonas 4'-sustituidas que resultaron activas frente a varias líneas tumorales multirresistentes. Luego de realizar un estudio de estructura química-actividad biológica (QSAR), los autores concluyeron que tanto el núcleo isatínico como la agrupación β-tiosemicarbazona eran esenciales para la actividad.



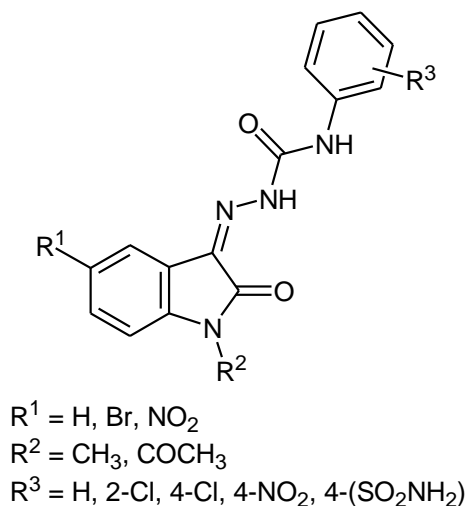
R = H, CH₃, n-C₄H₉, CH₂CH=CH₂,
 C₆H₁₁, C₆H₅, CH₂C₆H₅,
 bifenilo, 3-piridilo, adamantilo



R = F, Cl, OCH₃, NO₂, OH,
 N(CH₃)₂, CO₂H, OC₆H₅,
 CF₃, CH₃, C₂H₅, CH(CH₃)₂,
 C(CH₃)₃

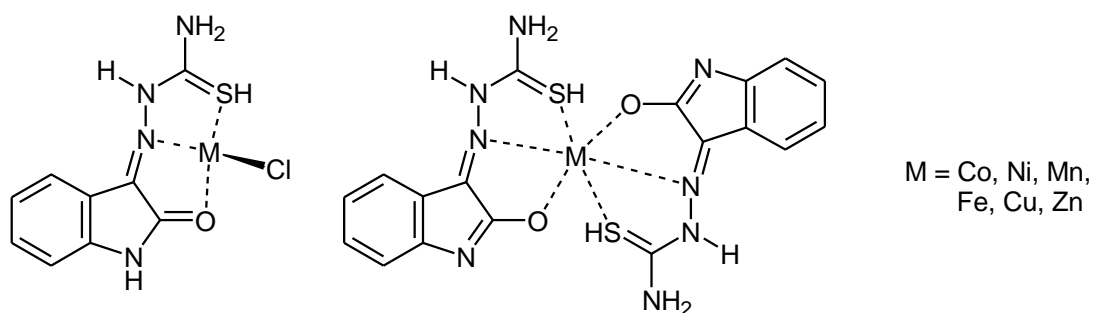
**Tiosemicarbazonas derivadas de isatina activas frente a
 varias líneas tumorales multirresistentes [1c, 5a,b]**

Se reportaron también 4'-fenilsemicarbazonas derivadas de *N*-metil y *N*-acetil isatinas 5-sustituidas con actividad anticonvulsivante [6a,b]. Estos compuestos resultaron interesantes debido a la marcada disminución de efectos neurotóxicos que presentan en relación a los fármacos de uso habitual (fenitoína, carbamazepina y fenobarbital).



Fenilsemicarbazonas con actividad anticonvulsivante [6a-b]

La agrupación tiosemicarbazona puede originar distintos compuestos de coordinación en presencia de cationes metálicos a través de los átomos de nitrógeno y azufre [7], que pueden comportarse como antiproliferativos, antibacterianos, antifúngicos y antivirales, y como reguladores redox en procesos patológicos debido a stress oxidativo. La formación de complejos metálicos puede modificar la lipofilia y por ende su solubilidad en el medio acuoso, mejorando la biodisponibilidad de semi y tiosemicarbazonas con actividad biológica probada [7a].

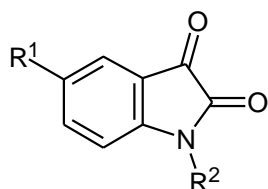


Ejemplos de complejos de tiosemicarbazonas de isatina con actividad inhibidora de la proliferación celular [7b]

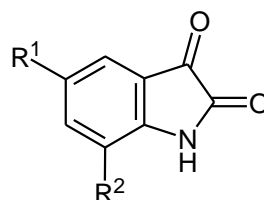
La enfermedad de Chagas o Tripanosomiasis americana en particular, es una enfermedad endémica en América Latina, causada por el protozoo flagelado *Trypanosoma*

cruzi (*T. cruzi*). Se estima que afecta a veinte millones de personas y los índices de mortalidad varían entre el 8-12%, dependiendo de la edad y estado fisiológico del paciente [8a]. En la actualidad no se han logrado resultados exitosos en el desarrollo de una vacuna [8b] y la quimioterapia para controlar la infección en el enfermo se limita al empleo de nitroderivados como Nifurtimox y Benznidazol. Dichos agentes terapéuticos son capaces de eliminar la parasitemia y reducir los títulos serológicos en infecciones agudas pero carecen de eficacia en el tratamiento de infecciones crónicas frente a algunas cepas de *T. cruzi*, dando como consecuencia una respuesta variable que depende de la región geográfica afectada. Tanto el Nifurtimox como el Benznidazol actúan vía la reducción de un grupo nitro generando especies químicas altamente tóxicas, lo que llevó a la comunidad científica a buscar nuevos compuestos con el fin de implementar terapias más efectivas y seguras para el tratamiento de la enfermedad de Chagas [8c-e].

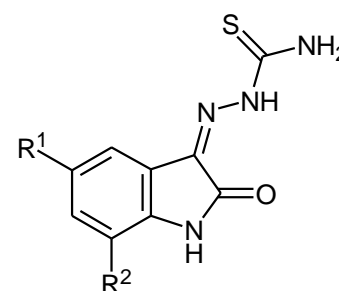
Con este objetivo se han descrito, entre otras familias de compuestos, isatinas sustituidas y β -tiosemicarbazonas derivadas de las mismas con actividad inhibidora de cisteína proteasas de *Trypanosoma* (cruzaína y rhodesaína) y *Plasmodium* (falcipaína-2) [8f], lo que impulsó a numerosos investigadores a desarrollar bibliotecas de compuestos que poseyeran estructuras relacionadas.



$R^1 = \text{H, CH}_3, \text{F, Cl, I}$
 $R^2 = \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_5, \text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5,$
 $\text{COC}_6\text{H}_5, \text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5, 2,5\text{-di}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_3,$
 $4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 3\text{-(OCH}_3\text{)C}_6\text{H}_4, 2\text{-(C}_6\text{H}_5\text{)C}_6\text{H}_4$



$R^1 = \text{H, CH}_3, \text{F, Cl, Br, I, NO}_2, \text{OCF}_3$
 $R^2 = \text{H, CH}_3$



Compuestos con actividad inhibidora de Cruzipaína, Falcipaína-2 y/o Rhodesaína [8f]

Antecedentes preliminares obtenidos por nuestro grupo de trabajo

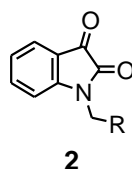
Con el fin de determinar si los derivados del ácido isatinacético **2** sintetizados (Capítulo 1) tenían actividad antimicrobiana por sí mismos, decidimos comenzar con la realización de algunos ensayos cualitativos.

Actividad antibacteriana y antifúngica

Los ensayos fueron realizados por el grupo de trabajo dirigido por el Dr. Gabriel Gutkind, de la Cátedra de Microbiología, Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires. La actividad de las muestras fue ensayada cualitativamente

mediante el método de difusión de la muestra en un medio de cultivo sólido inoculado con las bacterias Gram-negativas y Gram-positivas (*Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus* y *Bacillus subtilis*) y hongos (*Candida albicans* y *Aspergillus niger*). La actividad se consideró positiva ante la presencia de halo de inhibición del crecimiento bacteriano luego de 18-24 hs de incubación a 37°C. Como control positivo se utilizaron discos de ampicilina. En ningún caso se observó actividad frente a *Pseudomona aeruginosa*, *Candida albicans* y *Aspergillus niger*. En la Tabla 1 se muestran los compuestos ensayados y los resultados positivos obtenidos que, en general, fueron halos de inhibición poco nítidos. La metodología del ensayo se detalla en la *Parte Experimental* de este capítulo.

TABLA 1. RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN BIOLÓGICA PRELIMINAR DE LOS COMPUESTOS **2**



2	R	Actividad antibacteriana				Actividad antichagásica
		<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>M. luteus</i>	<i>B. subtilis</i>	PIC 25µM(%) [b]
a	CO ₂ CH ₃	+	(-)	(-)	(+)	28.1
b	CO ₂ C ₂ H ₃	(-)	(+)[a]	(-)	(-)	-
c	CO ₂ CH(CH ₃) ₂	(-)	(+)[a]	[a]	(-)	22.7
e	CONH ₂	+	(+)[a]	(-)	(+)	3.2
f	CONHCH(CH ₃) ₂	(-)	(-)	(-)	(-)	4.5
h	CONHC ₆ H ₅	(-)	(-)	(-)	(-)	-
i	CONH(C ₂ H ₃) ₂	(-)	(+)[a]	(-)	(-)	-
j	CONH(CH ₃)C ₆ H ₅	(-)	(+)[a]	(-)	(-)	1.5
l	COC ₆ H ₅	(-)	(-)	(-)	(-)	-
Nifurtimox						100.0

[a] Halos poco nítidos. [b] PIC 25 µM = Porcentaje de inhibición del crecimiento del parásito a una concentración de droga de 25 µM respecto de Nifurtimox.

Actividad antichagásica

La actividad tripanomicida fue investigada por el grupo de trabajo dirigido por los Dres. Mercedes González y Hugo Cerecetto de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de la República, República Oriental del Uruguay. Los compuestos **2** se

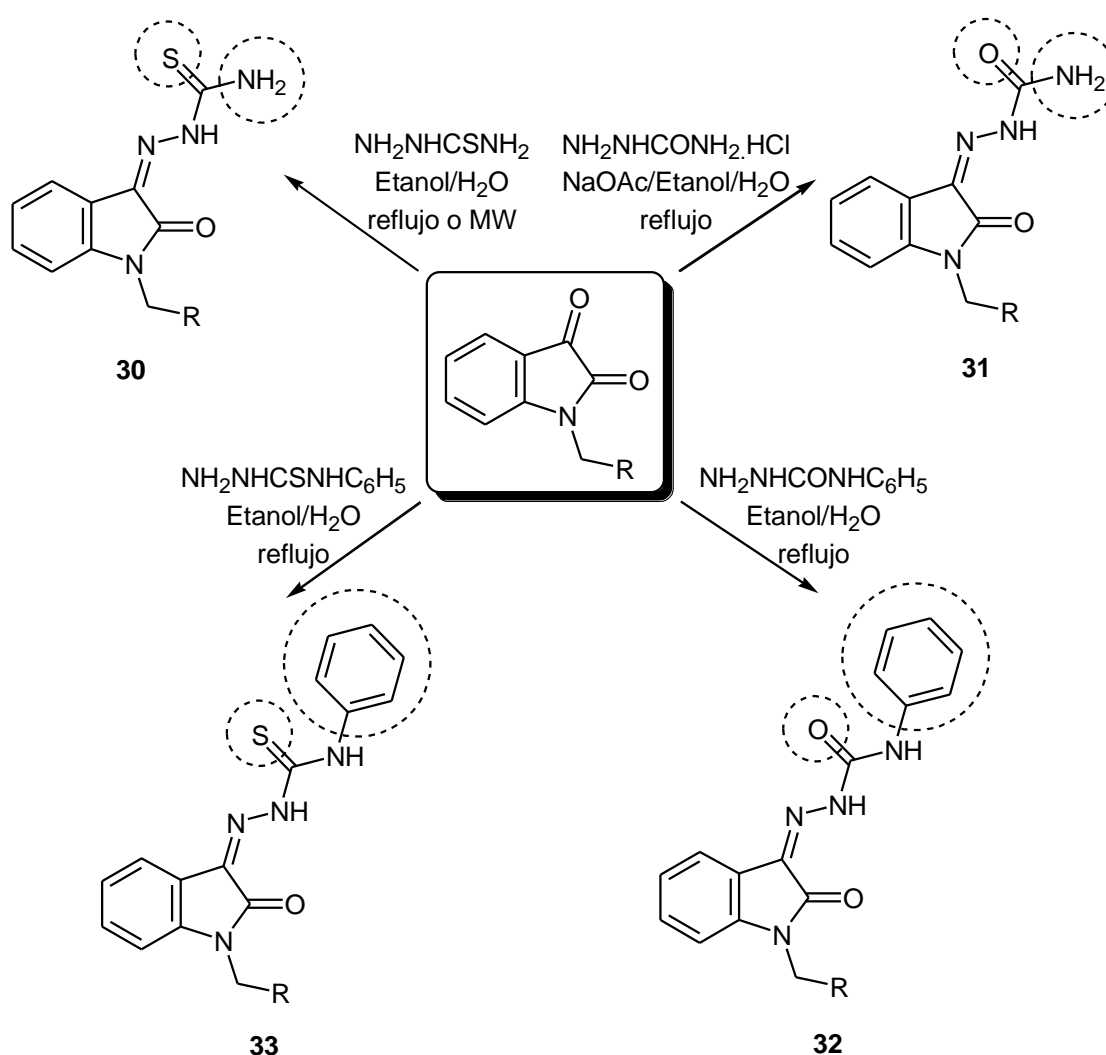
evaluaron mediante el test de inhibición *in vitro* de epimastigotes de *Trypanosoma cruzi*, cepa Tulahuen 2. Los derivados del ácido isatinacético **2** ensayados mostraron baja actividad inhibidora del crecimiento de epimastigotes *T. cruzi* (Tabla 1). La metodología de este ensayo se detalla en la *Parte Experimental* de este capítulo.

A partir de los resultados obtenidos decidimos encarar la síntesis de β -tiosemicarbazonas y análogos estructuralmente relacionados derivados de los precursores que mostraron ligera actividad biológica (**2a,c,e,f,j**).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Síntesis de β -tiosemicarbazonas **30**, β -semicarbazonas **31**, β -fenilsemicarbazonas **32** y β -feniltiosemicarbazonas **33** a partir de derivados del ácido isatinacético **2**

Nos pareció oportuno sintetizar además de las tiosemicarbazonas **30**, compuestos análogos donde el grupo tiocarbonilo sea reemplazado por un carbonilo, como es el caso de las semicarbazonas **31**. Dada la alta polaridad de estas familias de compuestos, consideramos que la introducción de un grupo arilo, como en el caso de las β -fenilsemicarbazonas **32** y las β -feniltiosemicarbazonas **33**, les conferiría mayor lipofilidad. (Esquema 1). La síntesis de estas familias de compuestos resultó sencilla y se llevó a cabo empleando la metodología general descrita en la literatura [1a,g, 3a,d, 4a, 5a,b, 9a-c]. Los derivados del ácido isatinacético (**2a,c,e,f,j**) utilizados como productos de partida fueron aquellos que presentaron actividad antimicrobiana incipiente en ensayos preliminares.



ESQUEMA 1. FAMILIAS DE COMPUESTOS SINTETIZADOS A PARTIR DE DERIVADOS DEL ÁCIDO ISATINACÉTICO **2a,c,e,f,j**

Síntesis de tiosemicarbazonas 30

Las isatinas resultaron excelentes precursores para la obtención de tiosemicarbazonas y numerosos análogos obtenidos por adición nucleofílica al carbonilo cetónico seguida de eliminación de agua. Los compuestos obtenidos y los rendimientos logrados se indican en la Tabla 2.

TABLA 2. SÍNTESIS DE TIOSEMICARBAZONAS **30** DERIVADAS DE ISATINAS *N*-SUSTITUIDAS

CC1=C(C=C2C(=O)N(C)C(=O)C2=O)C=C1
 $\xrightarrow[\text{EtOH/H}_2\text{O, reflujo, 2-4 hs}]{\text{NH}_2\text{NHCSNH}_2}$
CC1=C(C=C2C(=O)N(C)C(=O)C2=O)C=C1NC(=S)N

2 **30**

Compuesto 2	R	30 (%)
a	CO ₂ CH ₃	30a (97)
c	CO ₂ CH(CH ₃) ₂	30c (96)
e	CONH ₂	30e (83)
f	CONHCH(CH ₃) ₂	30f (87)
j	CONH(CH ₃)C ₆ H ₅	30j (86)

Como puede observarse los rendimientos fueron de muy buenos a excelentes. En general, los productos precipitaron en el medio de reacción, pudiendo aislarse fácilmente por filtración. El reemplazo del calentamiento convencional por radiación microondas nos permitió alcanzar rendimientos similares en tiempos de reacción notablemente más cortos, de 2-4 horas a 5-10 minutos empleando potencias medias (200-400 W).

Síntesis de semicarbazonas 31

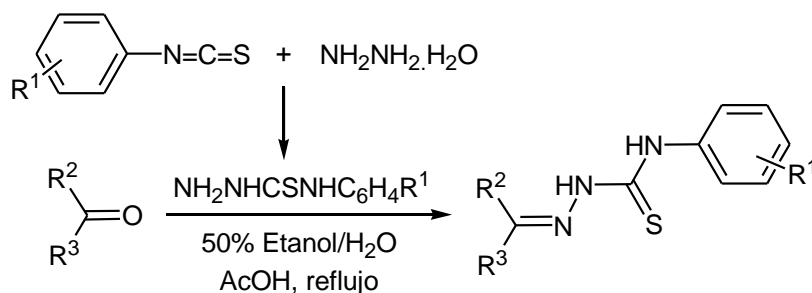
La síntesis de las semicarbazonas **31a,c,e,f,j** se realizó a partir de los correspondientes derivados del ácido isatinacético **2**, clorhidrato de semicarbazida y acetato de sodio disueltos en agua, según la técnica descrita en la literatura [10a]. Los rendimientos logrados fueron muy buenos y se detallan en la Tabla 3.

Síntesis de 4'-fenilsemicarbazonas 32 y 4'-feniltiosemicarbazonas 33

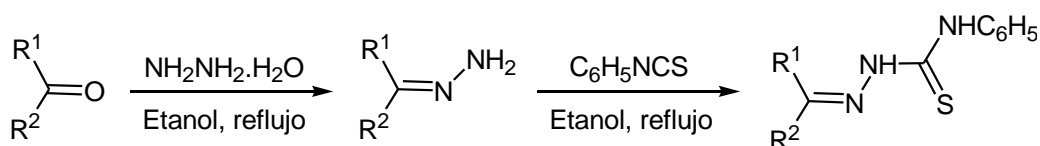
Las fenilsemicarbazonas **32**, se sintetizaron por condensación de los derivados del ácido isatinacético **2a,c,e,f,j** con fenilsemicarbazida comercial empleando la técnica descrita en la literatura [1f,g, 6a].

En particular, para la obtención de tiosemicarbazonas 4'-sustituidas, la literatura reporta tres métodos generales que implican:

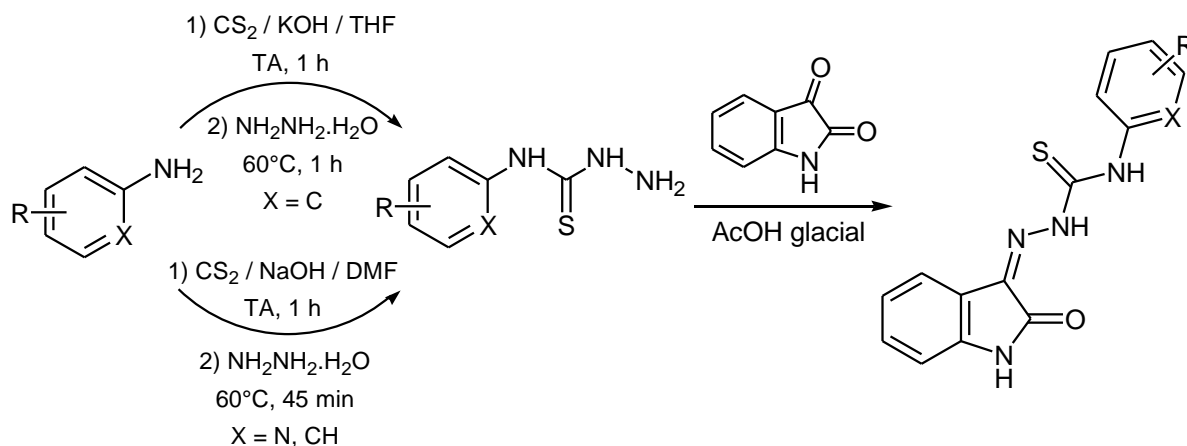
Método A: La condensación directa de 4'-feniltiosemicarbazida, comercial o preparada a partir del isotiocianato de fenilo e hidracina, con un compuesto carbonílico, por ejemplo, isatina [4a, 10c, 13c].



Método B: La condensación del compuesto carbonílico con hidracina origina la correspondiente hidrazona que, en una segunda etapa, reacciona con isotiocianato de fenilo [10b,d] conduciendo a la obtención de las feniltiosemicarbazonas derivadas.



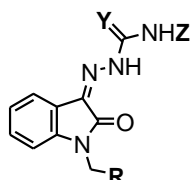
Método C: En una primera etapa se prepara el ditiocarbamato bajo la forma de sal (potásica o sódica generalmente), la cual por reacción con hidrazina origina la feniltiosemicarbazida con buenos rendimientos. En un paso posterior, la condensación del compuesto carbonílico con la feniltiosemicarbazida recién preparada en ácido acético glacial conduce a la obtención de la feniltiosemicarbazona deseada [2f, 4b, 10b,e].



Existen otras variantes reportadas en la bibliografía para evitar la formación de productos secundarios y dimerizaciones por simetría de la hidracina, empleando dicho reactivo protegido [5a].

Para la obtención de los compuestos **33** intentamos en un principio el *Método B* a través de la formación inicial de la hidrazona con resultados poco satisfactorios. En el caso de los isatinacetatos de alquilo **2a,c** se produjo la hidrólisis de la función éster en el medio básico de reacción, y en el caso de las isatinacetamidas **2e,j** sólo logramos obtener las hidrazonas intermediarias pero fracasaron los posteriores intentos de condensación con isotiocianato de fenilo. Optamos entonces por ensayar el *Método A* sintetizando previamente la feniltiosemicarbazida a partir del isotiocianato de fenilo [5a, 10b], obteniendo las correspondientes feniltiosemicarbazonas (**33**) con excelentes rendimientos (Tabla 3).

TABLA 3. COMPUESTOS **31**, **32** Y **33** SINTETIZADOS



Partida	R	Y	Z	Producto	Rendimiento (%)
2a	CO ₂ CH ₃	O	H	31a	98
2c	CO ₂ CH(CH ₃) ₂	O	H	31c	98
2e	CONH ₂	O	H	31e	91
2j	CONH(CH ₃)C ₆ H ₅	O	H	31j	75
2a	CO ₂ CH ₃	O	C ₆ H ₅	32a	91
2c	CO ₂ CH(CH ₃) ₂	O	C ₆ H ₅	32c	99
2e	CONH ₂	O	C ₆ H ₅	32e	78
2j	CONH(CH ₃)C ₆ H ₅	O	C ₆ H ₅	32j	65
2a	CO ₂ CH ₃	S	C ₆ H ₅	33a	99
2c	CO ₂ CH(CH ₃) ₂	S	C ₆ H ₅	33c	99
2f	CONHCH(CH ₃) ₂	S	C ₆ H ₅	33f	97
2j	CONH(CH ₃)C ₆ H ₅	S	C ₆ H ₅	33j	76

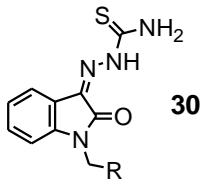
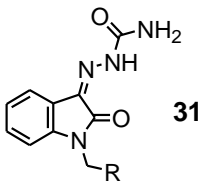
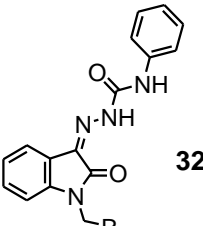
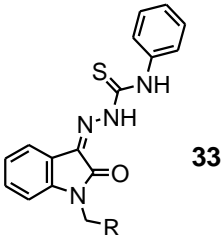
Todos los productos precipitaron en el medio de reacción pudiendo aislarse fácilmente por filtración. Los compuestos **30** y **31** se purificaron por recristalización de DMSO / agua seguido de recristalización de 2-propanol. En cambio, debido a su mayor

solubilidad en disolventes orgánicos pudimos purificar los compuestos **32** y **33** por métodos cromatográficos.

Evaluación de la actividad antimicrobiana y tripanomicida de los compuestos 30-33

La evaluación biológica de los compuestos **30-33** sintetizados arrojó como resultado la ausencia de actividad antibacteriana y antifúngica frente a las cepas *Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans* y *Aspergillus niger*. En cambio, se observó un aumento sustancial de la actividad tripanomicida respecto a los compuestos **2** precursores para los compuestos **30**, **32** y **33** (Tabla 4). La metodología de cada ensayo se detalla en la *Parte Experimental* de este capítulo.

TABLA 4. EVALUACIÓN DE ACTIVIDAD TRIPANOMICIDA DE LOS COMPUESTOS **30-33**

Familia	R	PIC 25µM(%) [a]
	a, CO ₂ CH ₃	42.2
	c, CO ₂ CH(CH ₃) ₂	66.1
	e, CONH ₂	23.6
	j, CONH(CH ₃)C ₆ H ₅	25.2
	a, CO ₂ CH ₃	0
	c, CO ₂ CH(CH ₃) ₂	0
	e, CONH ₂	0
	j, CONH(CH ₃)C ₆ H ₅	0
	a, CO ₂ CH ₃	42.8
	c, CO ₂ CH(CH ₃) ₂	17.6
	e, CONH ₂	21.1
	j, CONH(CH ₃)C ₆ H ₅	44.7
	a, CO ₂ CH ₃	65.2
	c, CO ₂ CH(CH ₃) ₂	86.7
	f, CONCH(CH ₃) ₂	46.5
	j, CONH(CH ₃)C ₆ H ₅	42.1
Nifurtimox	-	100

[a] PIC 25 µM = Porcentaje de inhibición del crecimiento del parásito a una concentración de droga de 25 µM, respecto de Nifurtimox.

A partir de estos resultados concluimos que:

- ✓ La introducción del fragmento tiosemicarbazona en los derivados del ácido isatinacético condujo a un incremento notable de la actividad tripanomicida.
- ✓ El reemplazo del átomo de azufre del tiocarbonilo (**30**) por uno de oxígeno (**31**) determinó la pérdida total de la actividad tripanomicida.
- ✓ La incorporación de un resto arilo, en los compuestos **32** por ejemplo, es importante para la actividad ya que las semicarbazonas **31** que no lo poseen no presentaron actividad.
- ✓ La conjugación de la agrupación feniltiosemicarbazona con el núcleo isatínico en los compuestos **33** resultó muy satisfactoria.

Dado que los compuestos **33a,c,f,j** mostraron actividad tripanomicida interesante, decidimos profundizar el estudio a través de la evaluación del perfil de proliferación de los epimastigotes con el fin de determinar el efecto que las feniltiosemicarbazonas **33** tendrían sobre la progenie. Incluimos en el ensayo los compuestos **2f** y **30c** con el fin de facilitar las comparaciones.

Los ensayos de actividad tripanomicida *in vitro* fueron realizados por el grupo dirigido por la Dra. Carolina Carrillo, del Instituto de Ciencia y Tecnología Dr. César Milstein (CONICET) e Instituto de Investigaciones Bioquímicas de Buenos Aires (CONICET). La metodología completa de este ensayo se detalla en la *Parte Experimental* de este capítulo.

Se evaluó el efecto que causan los compuestos en estudio sobre el crecimiento y proliferación de los epimastigotes tratados y sobre la progenie. Los resultados representados en las Figuras 1 y 2 corresponden a la media obtenida de tres experimentos diferentes con un desvío estándar no mayor al 10%. Analizando dichos resultados y comparándolos con los obtenidos para el Benznidazol utilizado como referencia, podemos concluir que:

- ✓ Los compuestos **2f**, **30c**, **33f** y **33j** tuvieron baja a moderada actividad tripanomicida.
- ✓ A excepción del compuesto **33j**, los compuestos **2f**, **30c**, **33f** y **33j** no tuvieron efecto sobre la progenie.
- ✓ Los compuestos **33a,c** mostraron un perfil de inhibición de la proliferación semejante al Benznidazol, con un marcado efecto tripanomicida sobre la progenie.

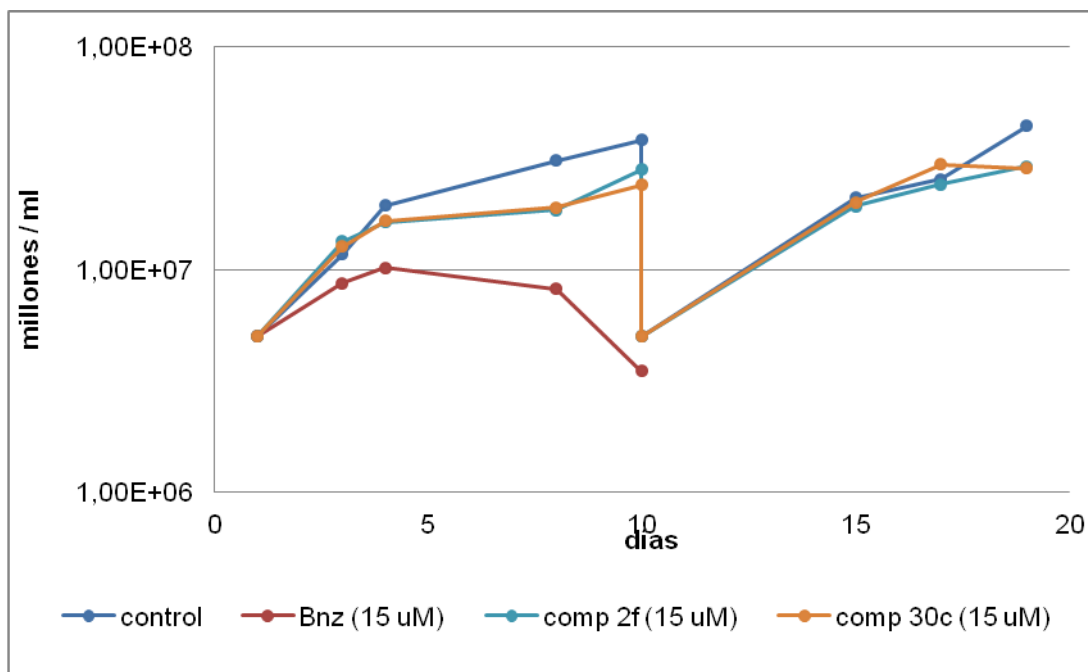


FIGURA 1. EFECTO DE LOS COMPUESTOS **2f** Y **30c** SOBRE LA PROLIFERACIÓN DE EPIMASTIGOTES DE *T. CRUZI*

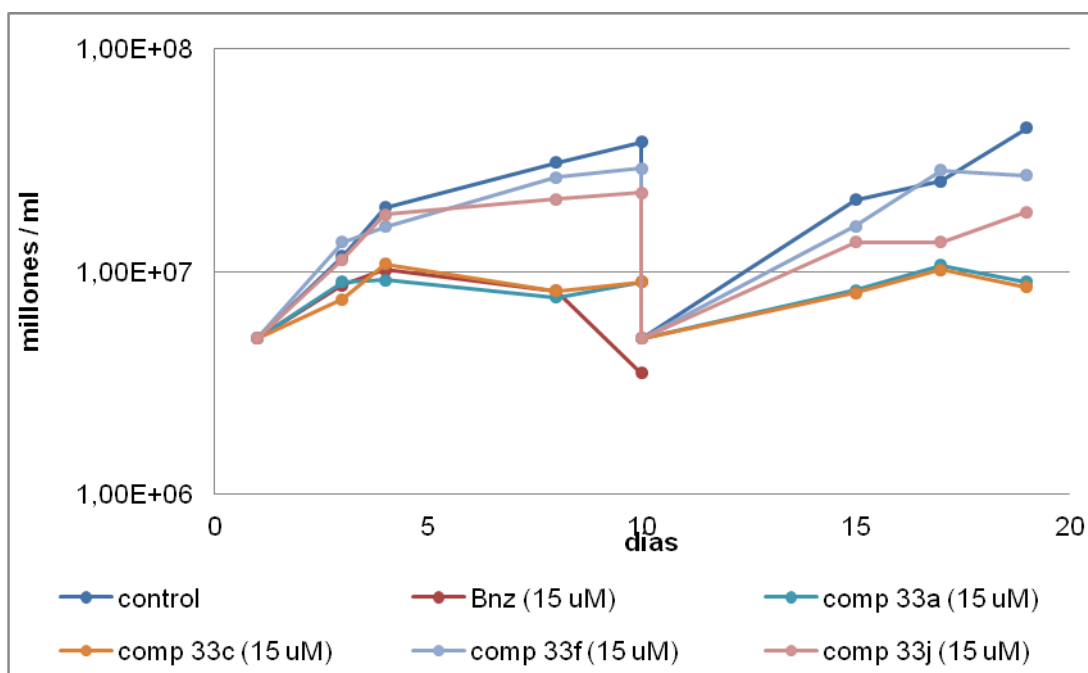
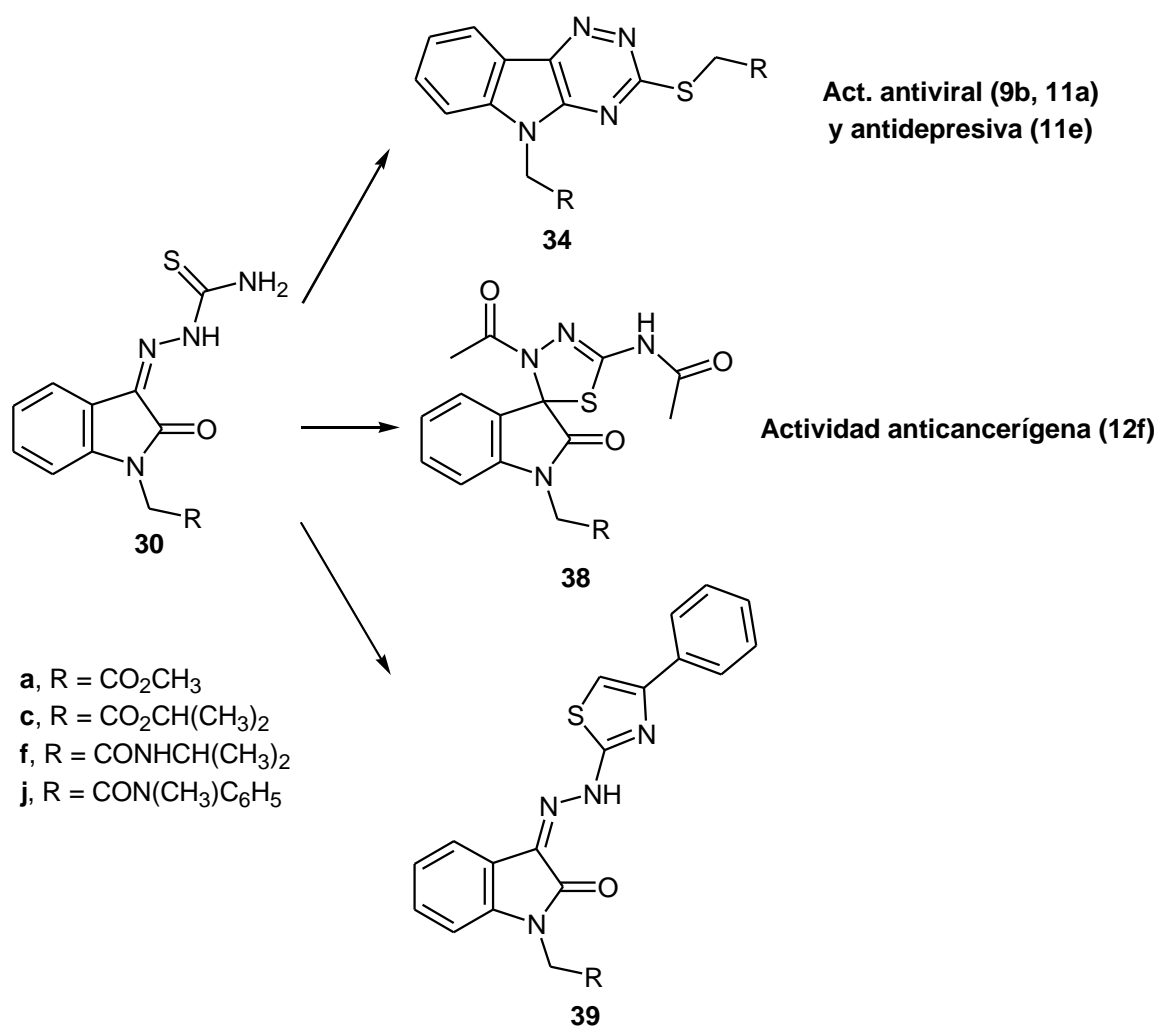


FIGURA 2. EFECTO DE LOS COMPUESTOS **33a,c,f,j** SOBRE LA PROLIFERACIÓN DE EPIMASTIGOTES DE *T. CRUZI*

PARTE B.- SÍNTESIS Y EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE DERIVADOS DE ISATIN- β -TIOSEMICARBAZONAS

Síntesis de derivados de las tiosemicarbazonas 30

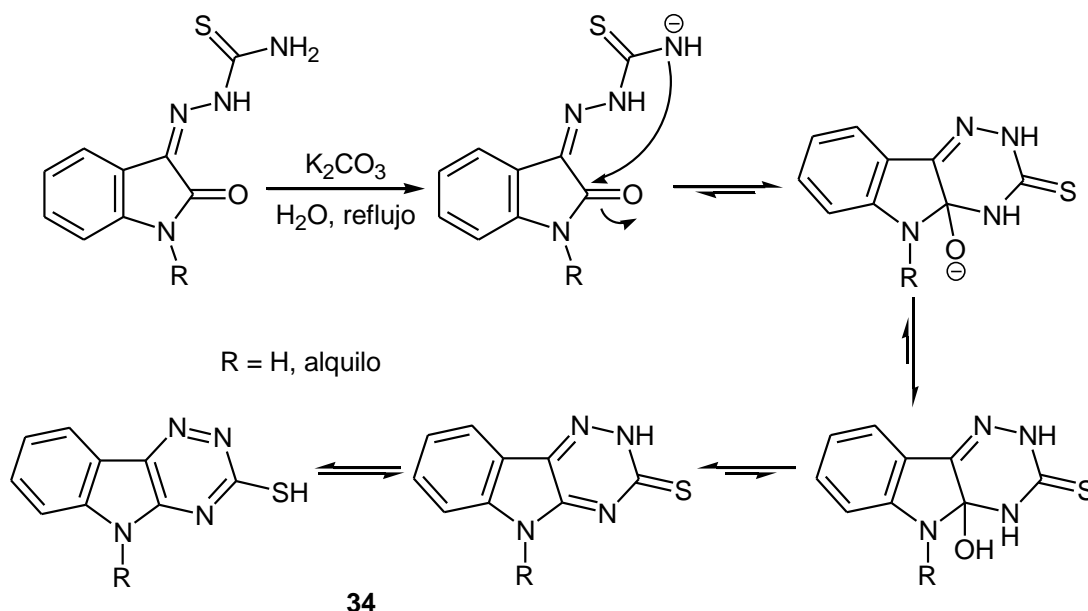
Las tiosemicarbazonas en general pueden emplearse como precursores de diversos sistemas heterocíclicos y compuestos de estructura más compleja. En la literatura se han reportado varios trabajos donde por transformación de tiosemicarbazonas se obtienen compuestos con mayor actividad biológica o bien con cambios en el espectro de acción. Decidimos entonces emplear los compuestos **30a,c,f,j** como materia prima para la síntesis de triazinoindoles **34**, espiro-1,3,4-tiadiazoliloxindoles **38** y tiazolilhidrazonooxindoles **39**, con el fin de alcanzar una mayor actividad anti-*Trypanosoma cruzi*, a través de la rigidización de la estructura molecular, el aumento en el número de ciclos y/o la variación en su disposición espacial. En el Esquema 2 incluimos los antecedentes bibliográficos de algunos compuestos estructuralmente relacionados que poseen núcleo isatínico.



ESQUEMA 2. COMPUESTOS OBTENIDOS POR TRANSFORMACIÓN DE ISATIN- β -TIOSEMICARBAZONAS

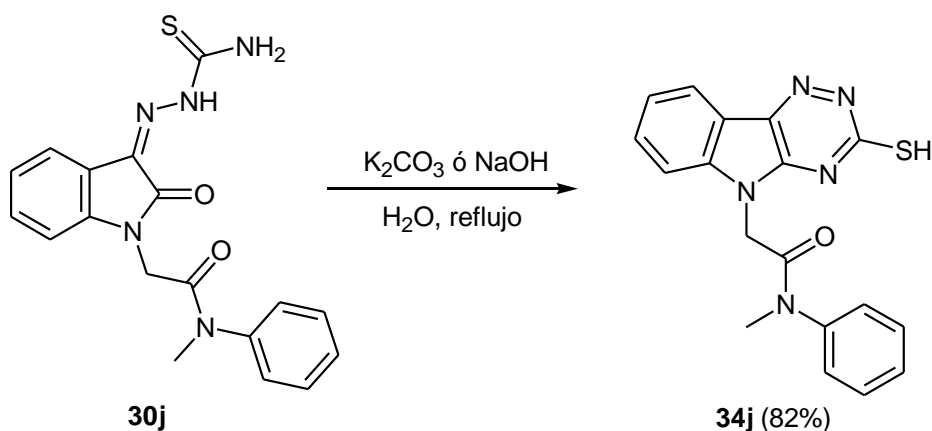
Síntesis de triazino[5,6-*b*]indoles 34-37

Los triazinoindoles **34a,c,j** se obtuvieron por calentamiento de las correspondientes tiosemicarbazonas **30a,c,j** en medio básico, según la metodología descrita en la literatura [9b,c,11b,d,e] con ligeras variaciones. La reacción de heterociclación implica el ataque de nucleofílico del amino terminal al carbonilo lactámico con posterior pérdida de agua (Esquema 3)



ESQUEMA 3. OBTENCIÓN DE TRIAZINO[5,6-*b*]INDOLES **34** A PARTIR DE ISATIN- β -TIOSEMICARBAZONAS

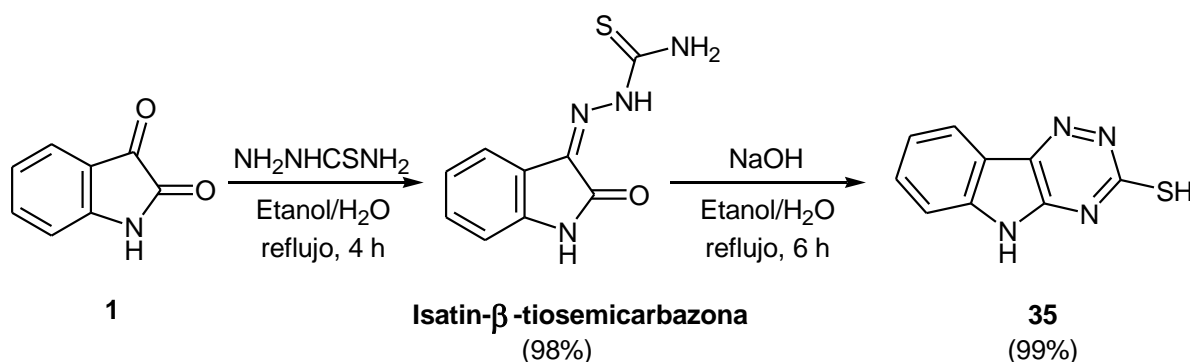
En medio acuoso básico sólo logramos obtener buenos rendimientos del derivado triazínico **34j**, mientras que la reacción a partir de las tiosemicarbazonas **30a,c** condujo a la tiosemicarbazona del ácido isatinacético como resultado de la hidrólisis de ambos ésteres (Esquema 4).



ESQUEMA 4. SÍNTESIS DE *N*-FENIL-*N*-METIL-(5*H*-[1,2,4]TRIAZINO[5,6-*b*]INDOL-3-TIOL)-5-IL-ACETAMIDA (**34j**)

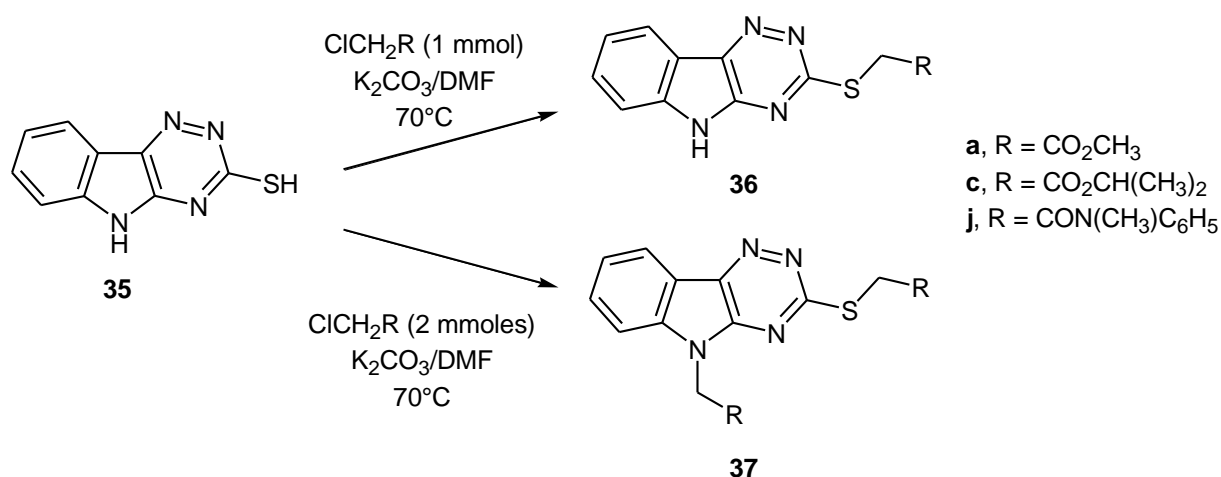
Intentamos entonces llevar a cabo la ciclación de las tiosemicarbazonas **30a,c,j** empleando K_2CO_3 en DMF anhidra. En todos los casos obtuvimos mezclas complejas de reacción, aún cuando la tiosemicarbazona de partida presentaba un sustituyente amídico en posición 1. Tampoco logramos resultados satisfactorios cuando intentamos la reacción usando metanol o 2-propanol anhidros como solvente.

Con el fin de obtener los compuestos **34**, decidimos sintetizar el derivado triazínico de isatina **35**, e intentar las reacciones de *N*-alquilación utilizando cloroacetatos de alquilo y cloroacetamidas como agentes alquilantes. Llevamos a cabo la síntesis de la isatin- β -tiosemicarbazona con excelentes rendimientos por calentamiento de isatina con tiosemicarbazida en una mezcla de etanol-agua 50:50. La ciclación posterior en medio básico hidroalcohólico condujo a la obtención del triazinoderivado **35** con rendimientos prácticamente cuantitativos (Esquema 5).



ESQUEMA 5. SÍNTESIS DE TRIAZINO[5,6-*b*]INDOL (**35**) A PARTIR DE ISATINA (**1**)

La reacción de alquilación del triazinoindol **35** con un equivalente del agente alquilante en presencia de un ligero exceso de K_2CO_3 como base, en DMF a 70°C condujo selectivamente a los productos de *S*-sustitución **36**, recuperándose el compuestos **35** sin transformar. Como era de esperar, utilizando dos moles de agente alquilante por mol del triazinoindol **35** y exceso de K_2CO_3 , se obtuvieron los productos disustituidos **37** (Esquema 6). Los resultados se presentan en la Tabla 5.



ESQUEMA 6. SÍNTESIS DE TRIAZINO[5,6-*b*]INDOLES **36** Y **37**

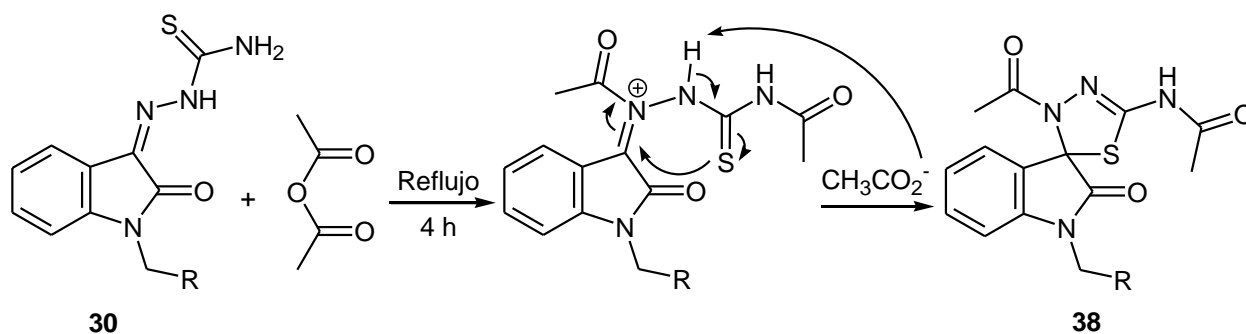
TABLA 5. TRIAZINOINDOLES S-SUSTITUIDOS (**36**) Y S,*N*-DISUSTITUIDOS (**37**) OBTENIDOS

Agente alquilante	Relación molar	Producto (%)
	35:Agente alquilante	
$\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	1:1	36a (45)
$\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	1:2	37a (72)
$\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	1:1	36c (62)
$\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	1:2	37c (78)
$\text{ClCH}_2\text{CONH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$	1:1	36j (79)
$\text{ClCH}_2\text{CONH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$	1:2	37j (55)

Como se desprende de los resultados presentados, en ningún caso logramos obtener los triazino-derivados **34a,c**.

Síntesis de espiro-1,3,4-tiadiazolinoxindoles **38**

Los espiro-1,3,4-tiadiazolinoxindoles en general, se caracterizan por poseer además de una rigidez característica, una distribución espacial particular para la interacción con distintas dianas terapéuticas. La reacción de obtención de los espiro-1,3,4-tiadiazolinoxindoles **38** a partir de las isatin- β -tiosemicarbazonas **30** se interpreta como una *N*-acilación seguida de heterociclación (Esquema 7). Así, el tratamiento de las tiosemicarbazonas **30a,c,f,j** con anhídrido acético en condiciones de acilación [12] condujo a la obtención de los correspondientes productos de heterociclación **38a,c,f,j** con rendimientos moderados (54-62%).



ESQUEMA 7. OBTENCIÓN DE ESPIRO-1,3,4-TIADIAZOLINOXINDOLES **38** A PARTIR DE ISATIN- β -TIOSEMICARBAZONAS **30**

TABLA 6. ESPIRO-1,3,4-TIADIAZOLINOXINDOLES (**38**) SINTETIZADOS

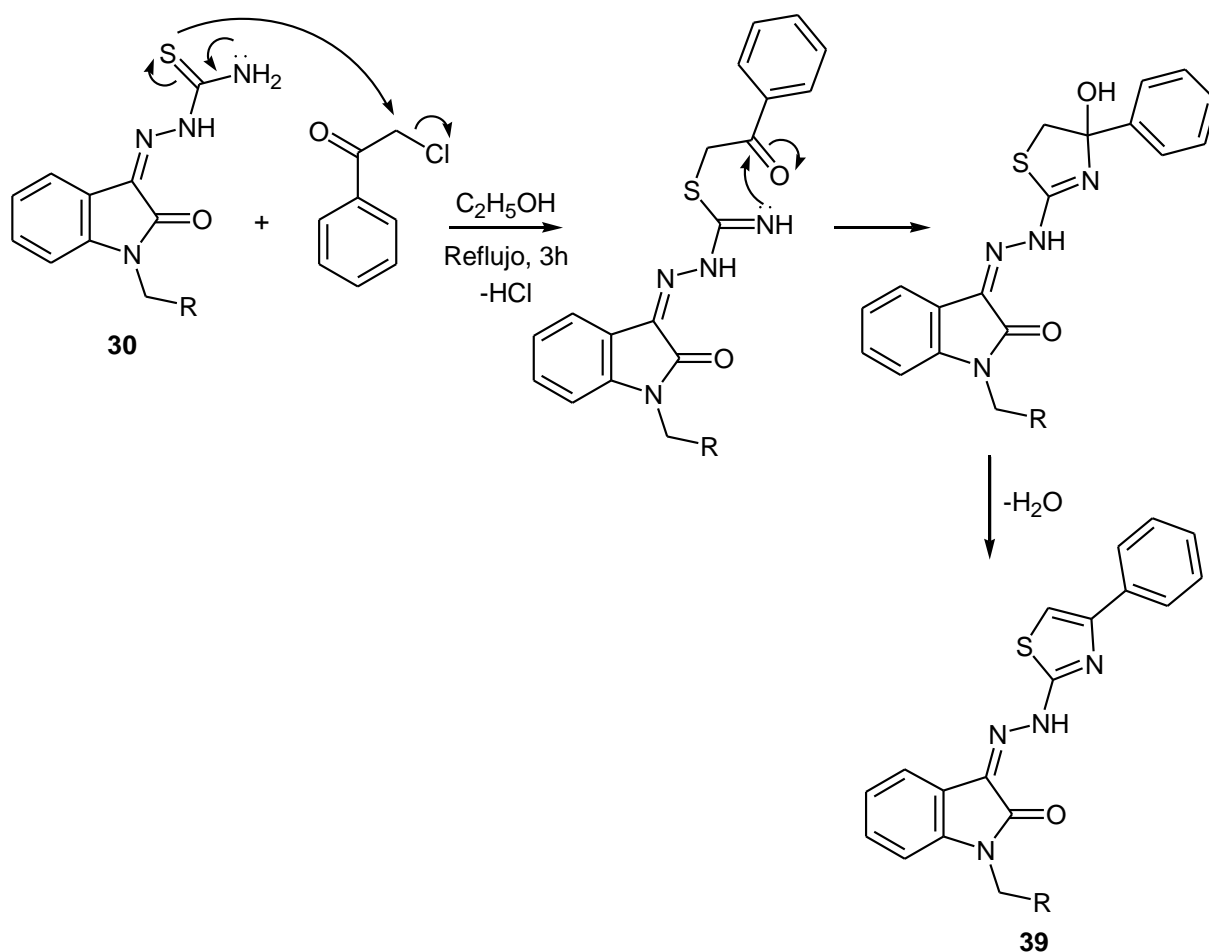
Isatin- β -tiosemicarbazona	R	Producto
30		(%)
30a	CO ₂ CH ₃	38a (54)
30c	CO ₂ CH(CH ₃) ₂	38c (57)
30f	CONHCH(CH ₃) ₂	38f (62)
30j	CONH(CH ₃)C ₆ H ₅	38j (60)

Síntesis de feniltiazolilhidrazonooxindoles **39**

Para la obtención de los feniltiazolilhidrazonooxindoles **39a,c,f,j** empleamos una variante de la síntesis de Hantzsch de tiazoles [13], empleando cloroacetofenona como compuesto α -halocarbonílico y las correspondientes tiosemicarbazonas **30** que contribuyen con la porción tioamídica [10d, 11d, 13]. La reacción se interpreta como el resultado de una S-alquilación inicial seguida de una ciclodeshidratación (Esquema 8). De todos modos conviene aclarar que en estas reacciones, en general, es difícil identificar el orden de los pasos. Las mismas se llevaron a cabo en etanol a reflujo durante 3 horas, logrando muy buenos rendimientos (Tabla 7).

TABLA 7. FENILTIAZOLILHIDRAZONOOXINDOLES (**39**) SINTETIZADOS

Isatin- β -tiosemicarbazona	R	Producto
30		(%)
30a	CO ₂ CH ₃	39a (99)
30c	CO ₂ CH(CH ₃) ₂	39c (92)
30f	CONHCH(CH ₃) ₂	39f (85)
30j	CONH(CH ₃)C ₆ H ₅	39j (71)



ESQUEMA 8. MECANISMO DE REACCIÓN PARA LA OBTENCIÓN DE TIAZOLILHIDRAZONOOXINDOLES **39** A PARTIR DE ISATIN- β -TIOSEMICARBAZONAS **30**

Evaluación de la actividad antibacteriana, fungicida y tripanomicida de los compuestos 34-39

A continuación presentamos los resultados obtenidos en la evaluación de la actividad antimicrobiana y tripanomicida de los compuestos **34-39** sintetizados. La determinación de la actividad biológica se llevó a cabo con las metodologías descritas anteriormente para los compuestos **30-33**.

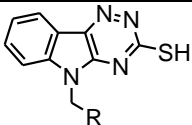
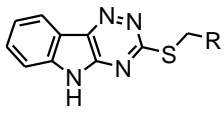
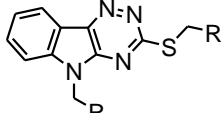
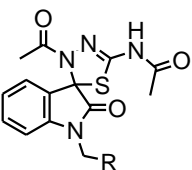
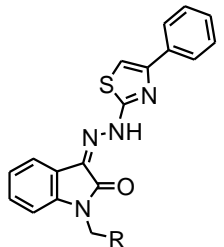
Actividad antibacteriana y fungicida

En ningún caso (compuestos **34-39**) se observó la formación de halos de inhibición del crecimiento que nos anime a proseguir con la síntesis y evaluación de estas familias de compuestos como antibacterianos y fungicidas. En el futuro, tenemos la intención de evaluar la actividad antiviral de los compuestos **34-37**, dada la similitud estructural que presentan con algunos triazinoderivados reportados en la literatura [9b, 11a].

Actividad tripanomicida

En general, estas familias de compuestos presentaron, en los mejores casos, escasa actividad tripanomicida. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 8.

TABLA 8. EVALUACIÓN DE ACTIVIDAD TRIPANOMICIDA DE LOS COMPUESTOS **34-39**

Familia	R	PIC 25 μ M(%) [a]
 34	c , CO ₂ CH(CH ₃) ₂	0
	j , CONH(CH ₃)C ₆ H ₅	25.4
 36	a , CO ₂ CH ₃	8.6
	c , CO ₂ CH(CH ₃) ₂	0
	j , CONH(CH ₃)C ₆ H ₅	17.7
 37	a , CO ₂ CH ₃	0
	c , CO ₂ CH(CH ₃) ₂	9.7
	j , CONH(CH ₃)C ₆ H ₅	6.5
 38	a , CO ₂ CH ₃	0
	c , CO ₂ CH(CH ₃) ₂	0
	f , CONHCH(CH ₃) ₂	0
	j , CONH(CH ₃)C ₆ H ₅	0
 39	a , CO ₂ CH ₃	0
	c , CO ₂ CH(CH ₃) ₂	0
	f , CONHCH(CH ₃) ₂	5.1
	j , CONH(CH ₃)C ₆ H ₅	4.7
Nifurtimox	-	100

[a] PIC 25 μ M = Porcentaje de inhibición del crecimiento del parásito a una concentración de droga de 25 μ M, respecto de Nifurtimox.

Como puede observarse a partir de los resultados expuestos hasta aquí, las modificaciones estructurales realizadas no condujeron a compuestos que presentaran mayor actividad tripanomicida que las tiosemicarbazonas **30** de partida. Este hecho podría estar relacionado con la mayor rigidez de las moléculas ensayadas en algunos casos, o bien con la pérdida de la función tiosemicarbazona como tal.

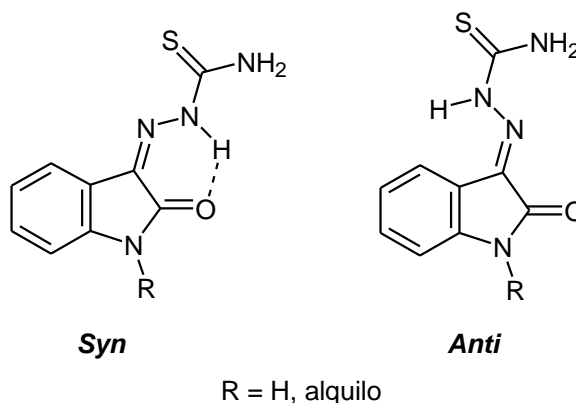
PARTE C.- CARACTERÍSTICAS ESPECTROSCÓPICAS DE LAS FAMILIAS DE COMPUESTOS 30-39 CUYA SÍNTESIS SE DESCRIBE EN ESTE CAPÍTULO

Los datos espectroscópicos de ^1H y ^{13}C -RMN, FT-IR y EM de todos los compuestos **30-39** obtenidos se presentan en la *Parte experimental* al final de este capítulo.

Tiosemicarbazonas (**30 y 33**) y semicarbazonas (**31 y 32**)

Para realizar la asignación espectroscópica tuvimos en cuenta que las isatin- β -tiosemicarbazonas pueden existir en dos conformaciones diferentes, *syn* (**A**) y *anti* (**B**), encontrándose favorecida tanto en solución como en estado cristalino la forma *syn*, debido a la estabilización que logra la molécula mediante la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular entre el NH-2' y el carbonilo lactámico. El alto valor de desplazamiento químico que presenta el NH-2' (mayor a 12 ppm), sumado a la casi nula variación que experimenta dicho valor con la dilución de la muestra (de 20 a 5%), confirman que las isatin- β -tiosemicarbazonas se encuentran principalmente bajo la forma *syn* [1b, 4a, 11c].

En el caso de las semicarbazonas **31 y 32**, la conformación *syn* también resulta preferida y la diferencia con las tiosemicarbazonas **30 y 33** es que en las primeras, en NH-2' aparece entre 10 y 11 ppm [1h].



En los espectros de ^1H -RMN de las tiosemicarbazonas **30** se observan tres singletes característicos a aproximadamente 12.0, 9.1 y 8.7 ppm que integran para un hidrógeno cada uno. Estas señales desaparecen por deutерación de la muestra y fueron asignadas a los tres hidrógenos unidos a heteroátomo presentes en la molécula (NH y NH₂). La señal más desprotegida se asignó inicialmente al =N-NH teniendo en cuenta datos bibliográficos, y la asignación se confirmó por la correlación a tres enlaces de dicha señal con el C-3, que se observa en los espectros HMBC.

Comparando los protones aromáticos del núcleo isatínico de las tiosemicarbazonas con respecto a los derivados del ácido isatinacético precursores, se observa protección del H-6 (~0.20 ppm) y desprotección del H-7 (~0.30 ppm) (Figura 3).

En los espectros desacoplados de ^{13}C -RMN, las variaciones más importantes implican la protección de C-3 (~180 a ~131 ppm) como era de esperar, C-6 (~138 a ~133 ppm), C-7a (~150 a ~144 ppm), la desprotección del C-2 (~158 a ~162 ppm) y aparición de una señal cercana a 180 ppm correspondiente a C=S (Figura 4).

Tanto en los espectros ^1H como ^{13}C -RMN no se observaron variaciones sustanciales respecto de las señales del resto unido al nitrógeno heterocíclico.

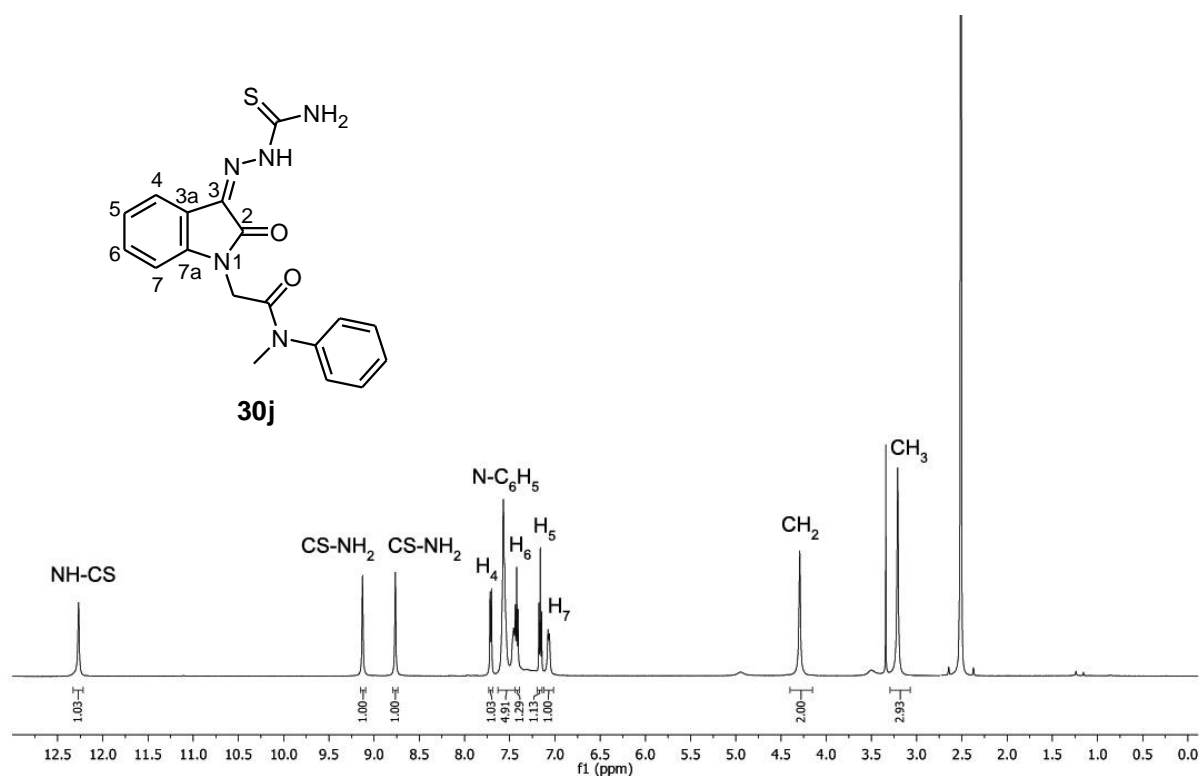


FIGURA 3. ESPECTRO DE ^1H -RMN ($\text{DMSO-}d_6$) DE LA TIOSEMICARBAZONA DE LA *N*-FENIL-*N*-METILISATINACETAMIDA (**30j**)

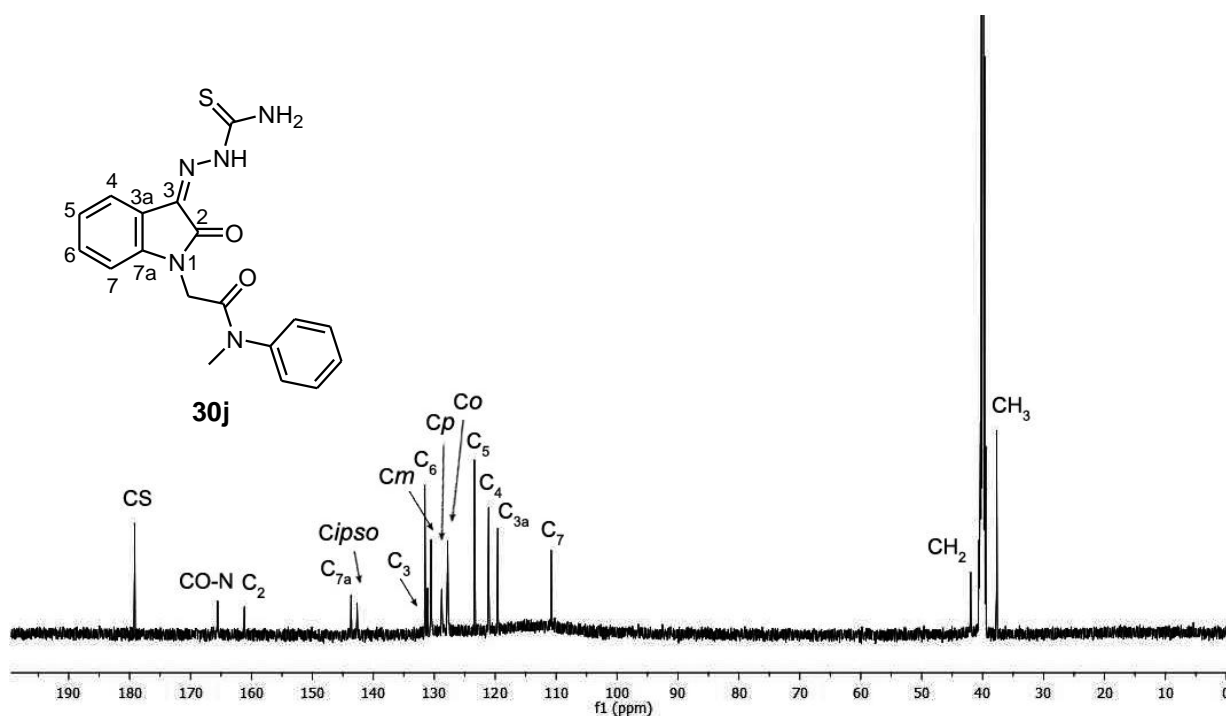


FIGURA 4. ESPECTRO DE ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) DE LA TIOSEMICARBAZONA DE LA *N*-FENIL-*N*-METILISATINACETAMIDA (**30j**)

En los espectros de protones de las semicarbazonas **31** y **32** se observa un singlete ~10 ppm y una señal ancha cercana a 7 ppm correspondiente al NH y NH₂ respectivamente. Ambas señales desaparecen por deutерación de la muestra. Comparando los protones del núcleo isatinico en las semicarbazonas respecto a los derivados del ácido isatinacético **2** precursores se observa desprotección de los H-4 (~0.50 ppm) y H-7 (~0.30 ppm) y protección del H-6 (~0.20 ppm) (Figura 5).

En los espectros desacoplados de ^{13}C -RMN de las semicarbazonas **31-32** como era de esperar, el C-3 aparece más protegido (~182.0 a ~131.0 ppm) así como el CO-3' (~156.0 ppm). También se observa protección del C-6 (~138.0 a 132.0 ppm), C-7a (~150.0 a ~143.0 ppm) y una ligera desprotección del C-2 (~158.0 a ~164.0 ppm) (Figura 5).

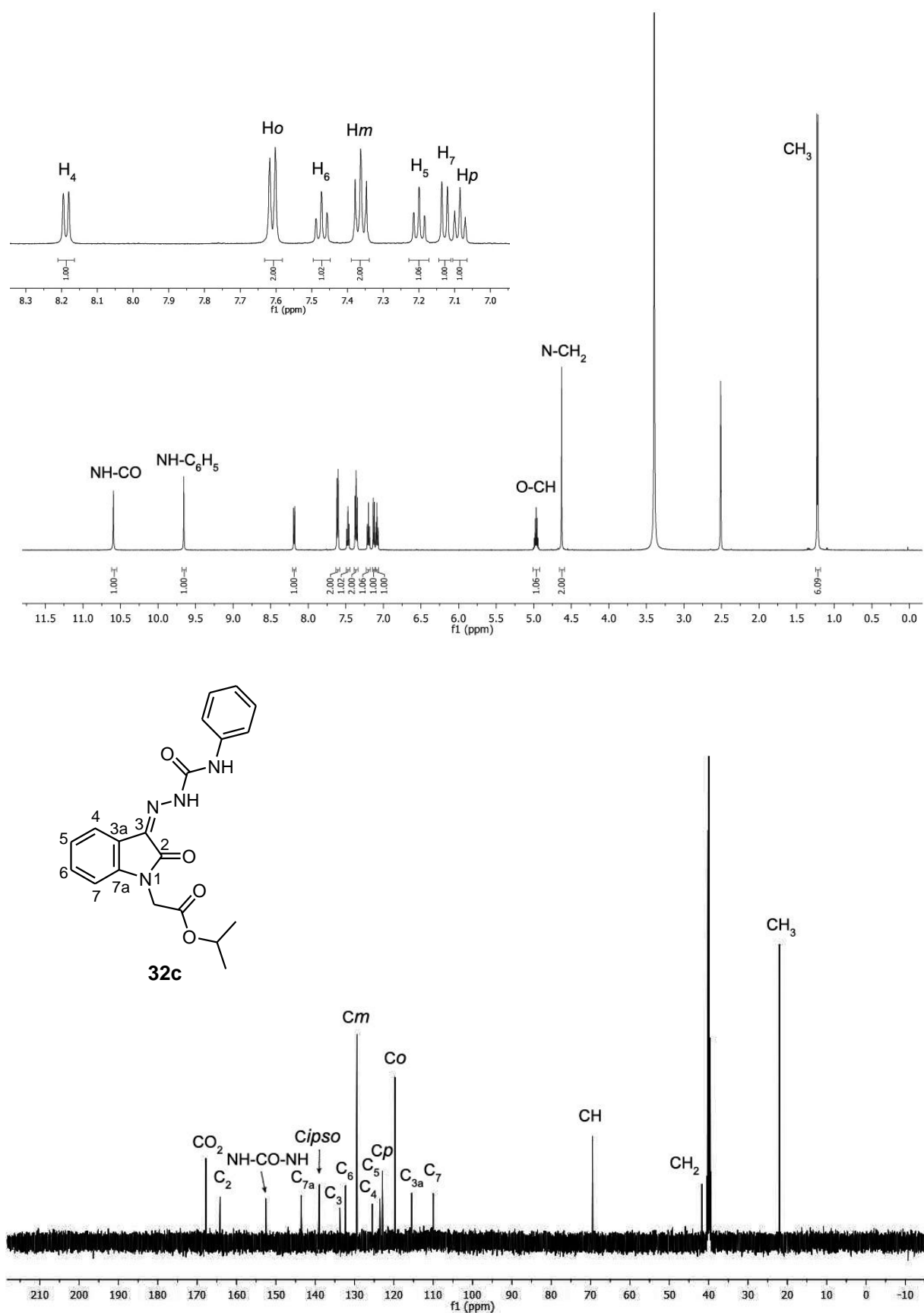


FIGURA 5. ESPECTROS DE ^1H - Y ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) DE LA FENILSEMICARBAZONA DEL ISATINACETATO DE ISOPROPILO (**32c**)

Dentro de las principales diferencias que se encuentran en los espectros FT-IR de estas familias de compuestos respecto de los derivados del ácido isatinacético **2**, encontramos la aparición de bandas de absorción intensa ($3400\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$) debido al estiramiento de NH y NH_2 . Se modifica la zona de absorción debida a los estiramientos de los carbonilos del núcleo isatínico ($1770\text{-}1730\text{ cm}^{-1}$) apareciendo en las tiosemicarbazonas **30** y **33** una única banda angosta a frecuencias más bajas ($1705\text{-}1690\text{ cm}^{-1}$).

La absorción del tiocarbonilo no suele ser tan intensa como la del carbonilo por ser un grupo menos polar, como consecuencia de la menor electronegatividad del azufre respecto del oxígeno [14c]. Además, cuando el $\text{C}=\text{S}$ está directamente unido a un átomo de nitrógeno, la vibración de estiramiento está fuertemente acoplada a las C-N, por lo tanto varias bandas pueden asociarse al estiramiento del tiocarbonilo: $1570\text{-}1395\text{ cm}^{-1}$, $1420\text{-}1260\text{ cm}^{-1}$ y $1140\text{-}940\text{ cm}^{-1}$ [14a,c,d].

Las señales de los carbonilos de ésteres o amidas presentes en la molécula se superponen con la banda del carbonilo de la porción semicarbazona en los espectros de los compuestos **31** y **32** [6a]. En las Figuras 6 y 7 se muestran dos espectros de FT-IR representativos de estas familias de compuestos.

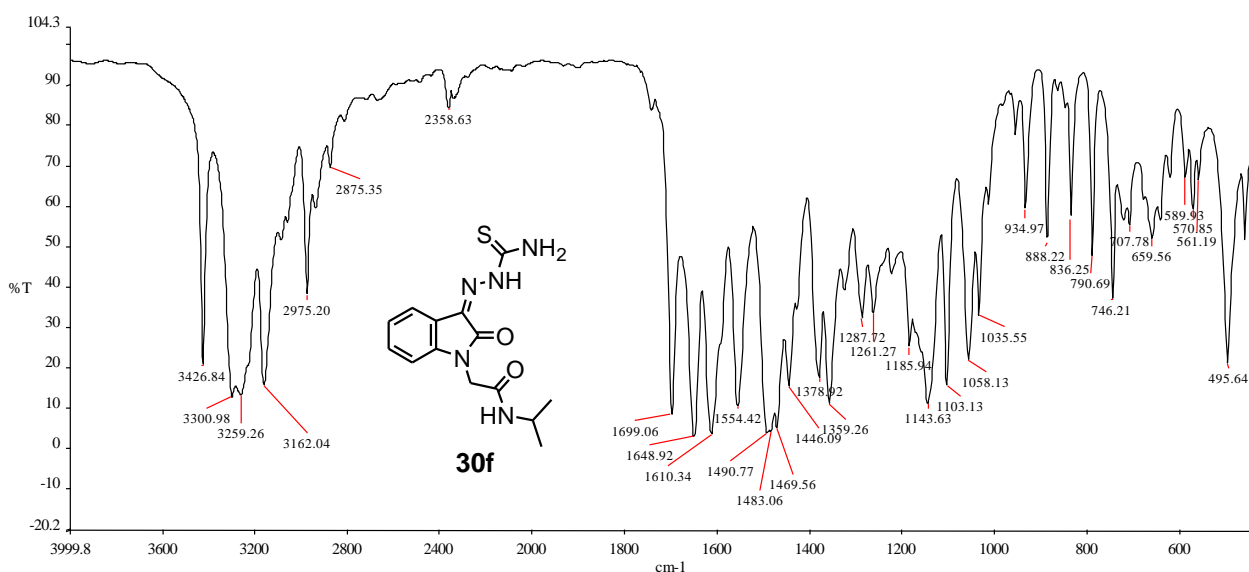


FIGURA 6. ESPECTRO FT-IR DE LA TIOSEMICARBAZONA DE LA *N*-ISOPROPILISATINACETAMIDA (**30f**)

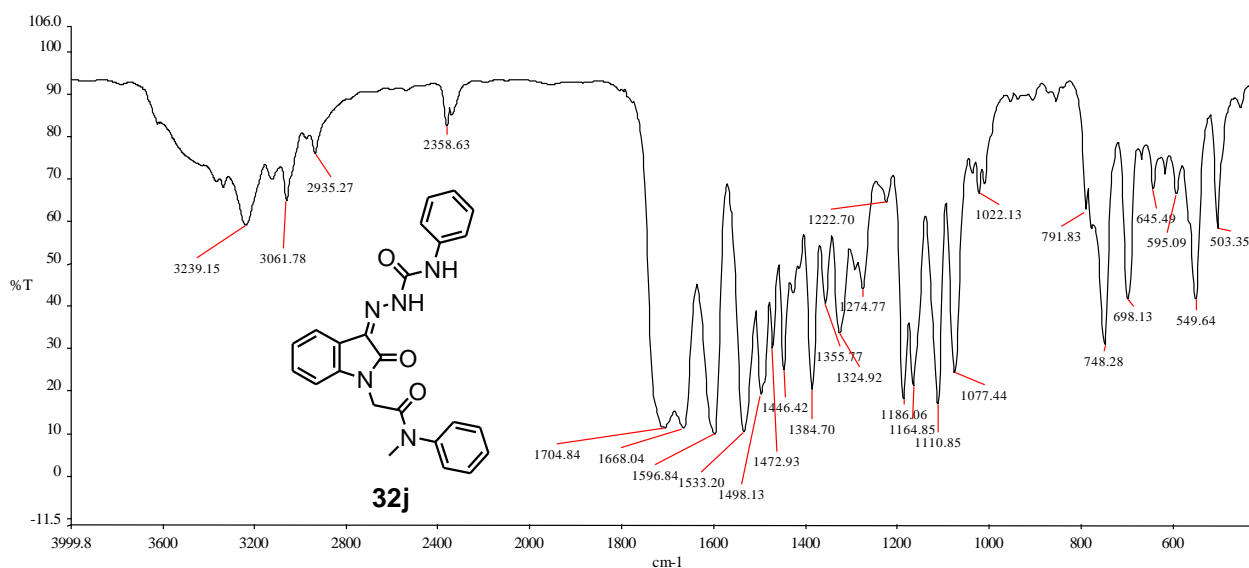


FIGURA 7. ESPECTRO FT-IR DE LA FENILSEMICARBAZONA DE LA *N*-FENIL-*N*-METILISATINACETAMIDA (**32j**)

[1,2,4]-triazino-[5,6-*b*]-indoles 34-37

Como principal diferencia respecto de las tiosemicarbazonas precursoras **30**, en el espectro de protones del compuesto **35** se observan dos singletes a 14.56 y 12.46 ppm que integran para un hidrógeno cada uno, desaparecen por deuteración y se asignan al SH y NH respectivamente [11b]. Los protones aromáticos aparecen prácticamente en el mismo intervalo de valores ~7.30-8.10 ppm que en las tiosemicarbazonas **30**. En los espectros de protones de algunos compuestos con núcleo triazinoindólico donde el N-5 (**34j**) o el S (**36a,c,j**) se encuentran alquilados, sólo se observa un singlete que desaparece por deuteración de la muestra, alrededor de 14.5 ppm o 12.5 ppm respectivamente.

En los espectros de ¹³C-RMN de los triazinoindoles **34-37** desaparece la señal correspondiente al C-2 (~162 ppm) de las tiosemicarbazonas precursoras, y aparece alrededor de 149-150 ppm una señal de baja intensidad asignada al C-4a del derivado triazínico sobre la base de las correlaciones H-C observadas en los espectros HMBC. De la misma manera se asignó el C-9b (~145 ppm) que aparece ~14 ppm más desprotegido que el C-3 de la tiosemicarbazona precursora.

En los espectros FT-IR pueden observarse bandas anchas de absorción en la zona de 3400-3100 cm⁻¹ y 2600-2500 cm⁻¹ debidas a estiramientos N-H y S-H respectivamente. En todos los casos también se observan bandas entre 1585-1570 cm⁻¹ (C=N en sistemas cíclicos conjugados), 1295-1280 cm⁻¹ (N=N) y 730-700 cm⁻¹ (C-S).

En la Figuras 8-10 se muestran a modo de ejemplo los espectros ¹H- y ¹³C-RMN y FT-IR de algunos términos de esta familia de compuestos.

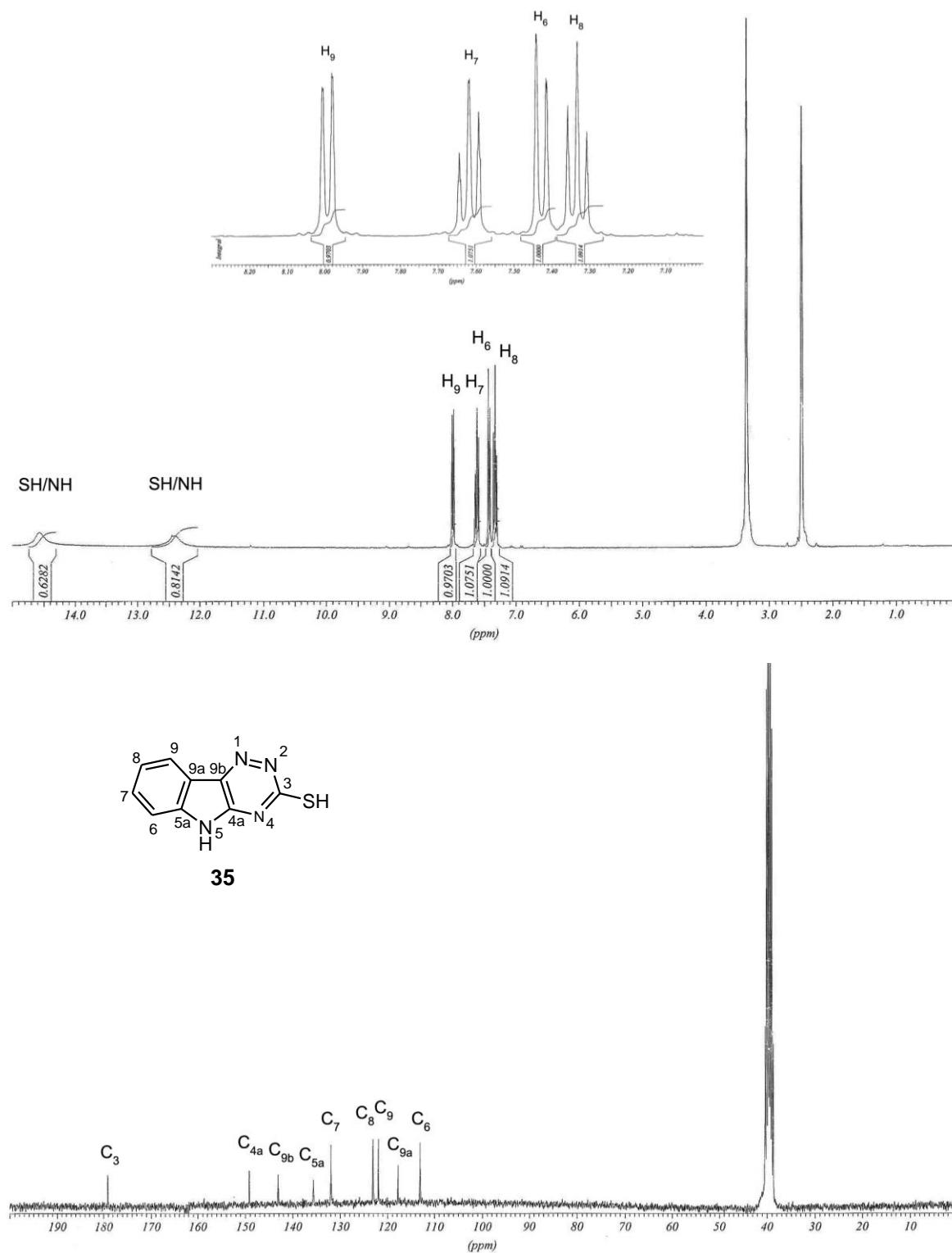


FIGURA 8. ESPECTROS DE ^1H - Y ^{13}C -RMN (DCI_3C) DEL [1,2,4]-TRIAZINO-[5,6-*b*]-INDOL (**35**)

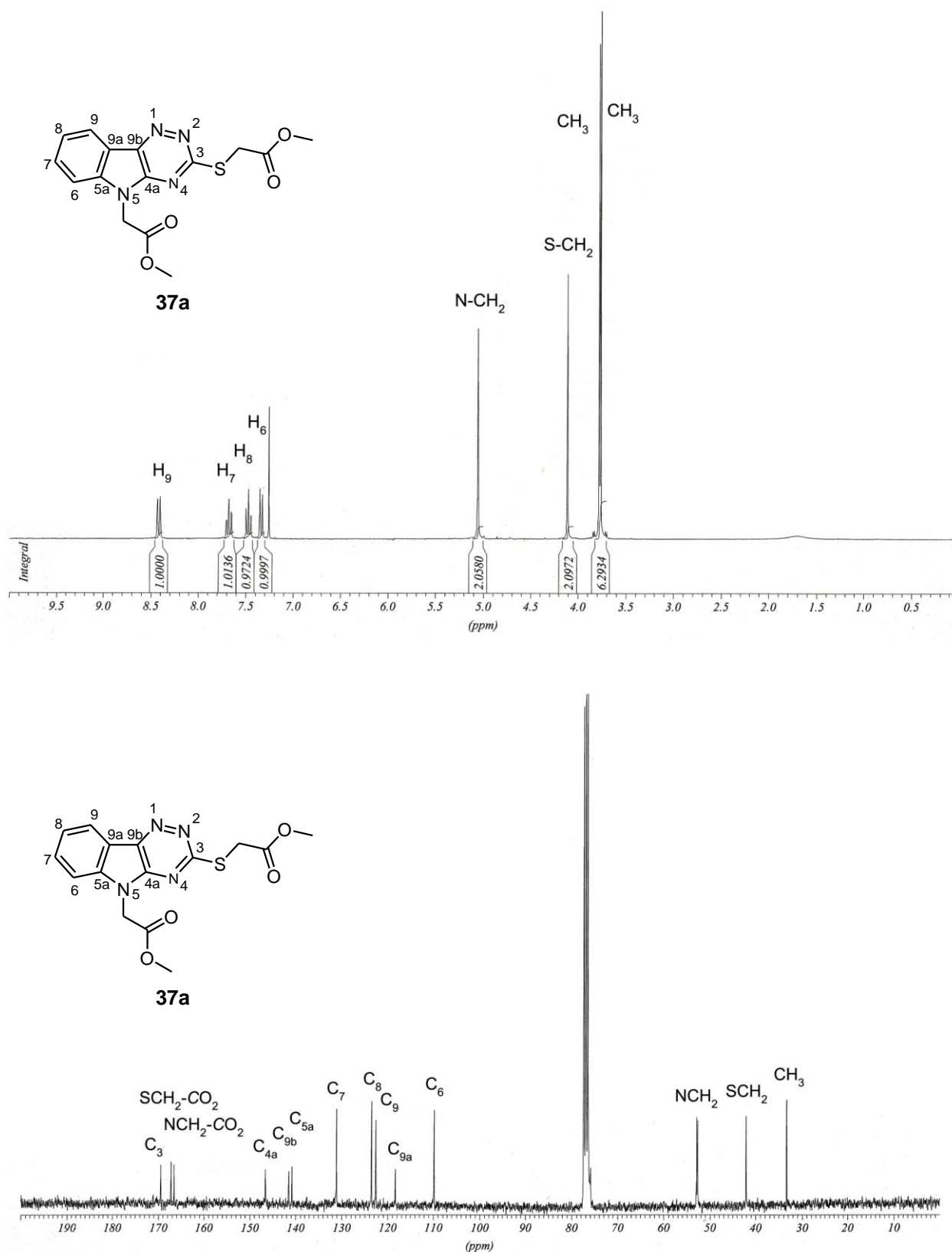


FIGURA 9. ESPECTROS DE ^1H - Y ^{13}C -RMN (CDCl_3) DEL 5-METOXICARBONILMETIL-3-METOXICARBONILMETILTIO-[1,2,4]-TRIAZINO-[5,6-*b*]-INDOL (**37a**)

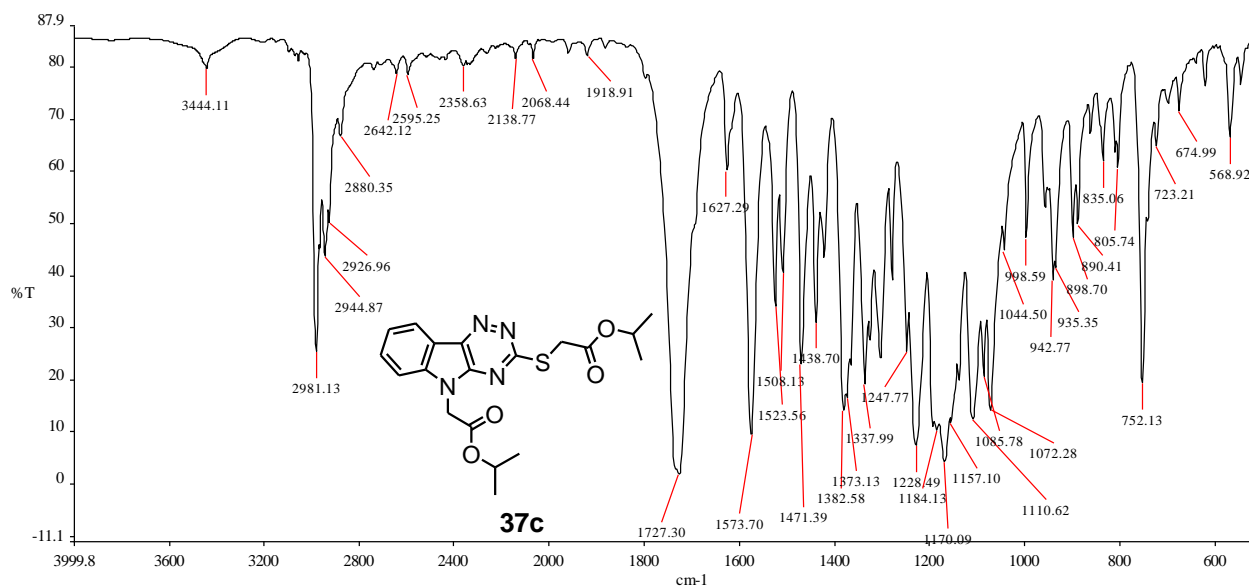


FIGURA 10. ESPECTRO FT-IR DEL 5-ISOPROPIXICARBONILMETIL-3-ISOPROPOXICARBONILMETILTIO-[1,2,4]-TRIAZINO-[5,6-*b*]-INDOL (**37c**)

Espiro-1,3,4-tiadiazolinoxindoles **38**

Comparando los espectros de ^1H -RMN de las tiadiazolinas **38** de las tiosemicarbazonas **30** correspondientes, se observa una ligera protección de los protones aromáticos, particularmente del H-4 (~0.30 ppm). La presencia del centro de asimetría en C-3 determina que en algunos espectros (**38c,j**) se observe la aparición de dos dobletes (~4-5 ppm) correspondientes al par de protones diastereotópicos del metileno del sustituyente en N-1 (Figura 11). En los espectros de ^1H -RMN de los espiro-1,3,4-tiadiazolinoxindoles **38c** y **38f** se advierte que los dobletes atribuidos a los grupos metilo de los restos isopropilo aparecen duplicados, efecto que también se aprecia en el correspondientes espectro de ^{13}C -RMN del éster **38c**.

Las variaciones en los desplazamientos químicos de protones y carbonos de esta familia de compuestos resultan difíciles de racionalizar debido a que se trata de un espirocompuesto muy funcionarizado, donde se conjugan efectos electrónicos, estéricos y estabilización mediante enlaces de hidrógeno entre otros.

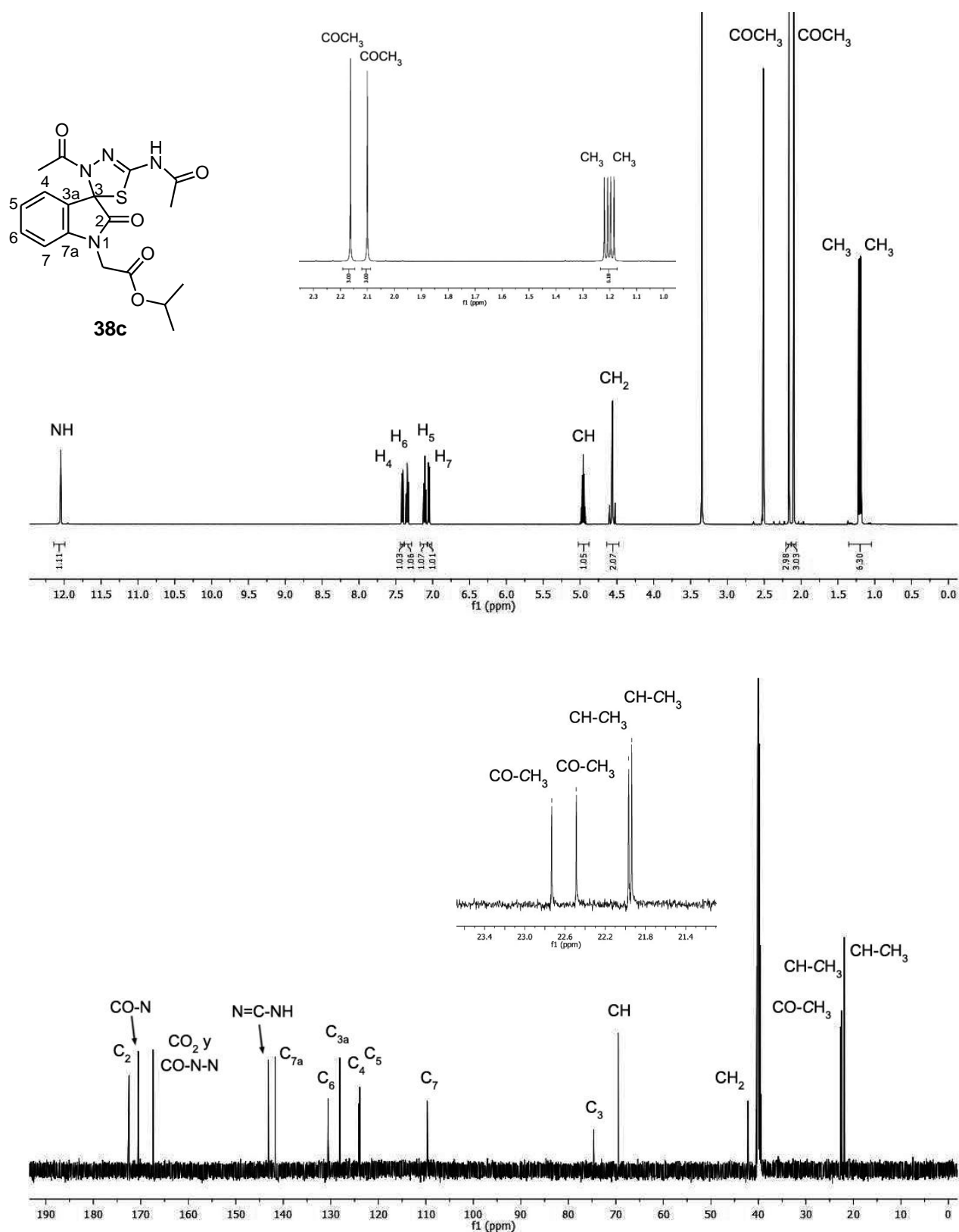


FIGURA 11. ESPECTRO DE $^{13}\text{C-RMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$) DEL ESPIRO-1,3,4-TIADIAZOLINOXINDOL **38c**

En los espectros FT-IR de esta familia de compuestos se distingue la presencia de las señales de estiramiento de los cuatro carbonilos presentes en la molécula. Los

estiramientos C-S suelen observarse como bandas débiles entre $710\text{-}570\text{ cm}^{-1}$. Además de las bandas asociadas al estiramiento C=N ($1690\text{-}1620\text{ cm}^{-1}$) y de las debidas al estiramiento C-H y N-H ($3000\text{-}2900\text{ cm}^{-1}$ y $3500\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$ respectivamente), se observan bandas vibracionales características similares a las descritas para los derivados del ácido isatinacético **2** (Figura 12).

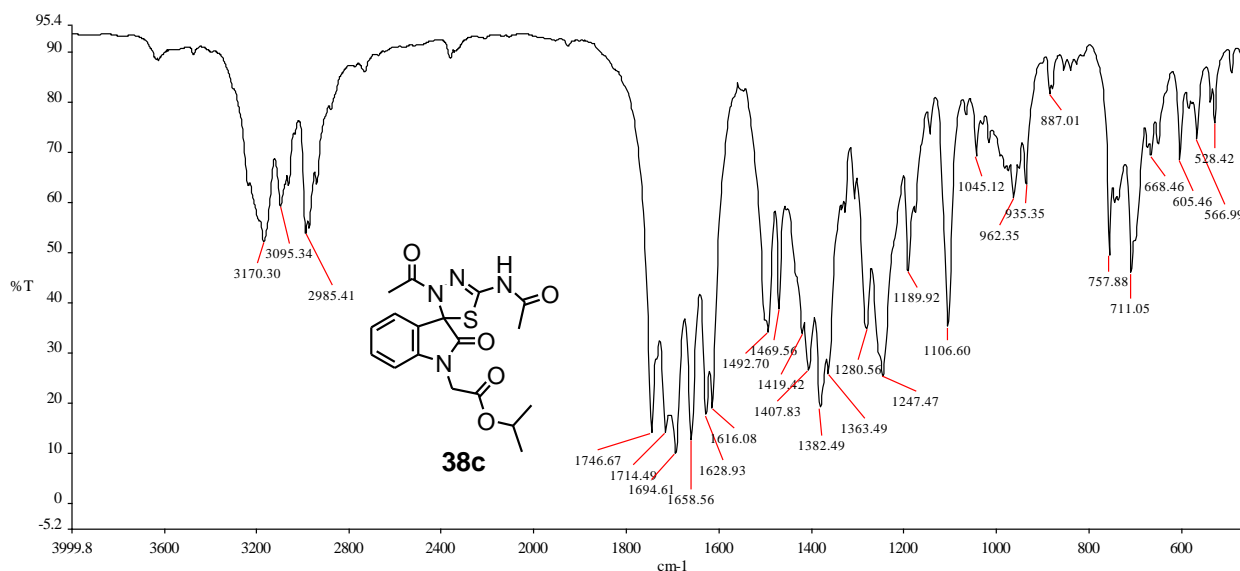


FIGURA 12. ESPECTRO FT-IR DEL ESPIRO-1,3,4-TIAZOLINOXINDOL **38c**

Feniltiazolilhidrazonooxindoles **39**

En los espectros de $^1\text{H-RMN}$ se esta familia de compuestos prácticamente no se observan diferencias en los valores de desplazamiento químico de protones y carbonos respecto de las tiosemicarbazonas **30**. En el $^1\text{H-RMN}$ se distingue claramente la aparición en la zona aromática de un singlete que integra para un hidrógeno, atribuido a la señal del protón del anillo tiazólico alrededor de 7.0 ppm (Figura 13).

En los espectros de $^{13}\text{C-RMN}$, el C-2 del núcleo tiazólico es el que aparece particularmente más desprotegido ($\sim 166\text{ ppm}$), en la zona de los carbonilos de ésteres y amidas (Figura 13).

En los espectros FT-IR se evidencian las señales de estiramiento de los carbonilos lactámico y del éster o amida presente en el sustituyente del N-1. En todos los casos se destaca una banda muy intensa alrededor de 1550 cm^{-1} , debida al estiramiento C=C ($1625\text{-}1430\text{ cm}^{-1}$) (Figura 14). También se aprecian las bandas asociadas a estiramientos N-H ($3500\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$), C=N ($1690\text{-}1620\text{ cm}^{-1}$) y a los estiramientos =C-S ($710\text{-}570\text{ cm}^{-1}$).

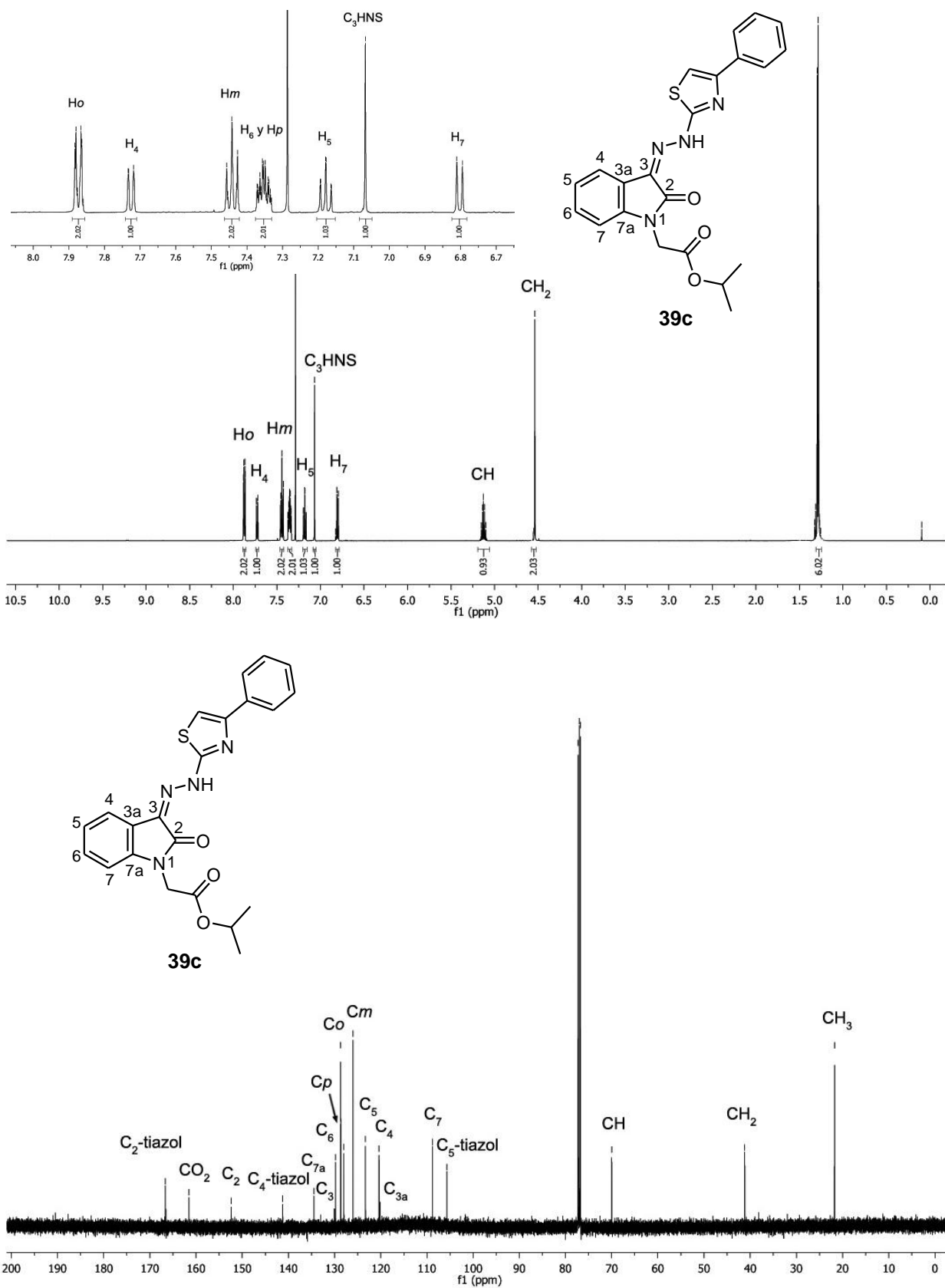


FIGURA 13. ESPECTROS DE ^1H - Y ^{13}C -RMN (CDCl_3) DEL FENILTIAZOLILHIDRAZONOOXINDOL **39c**

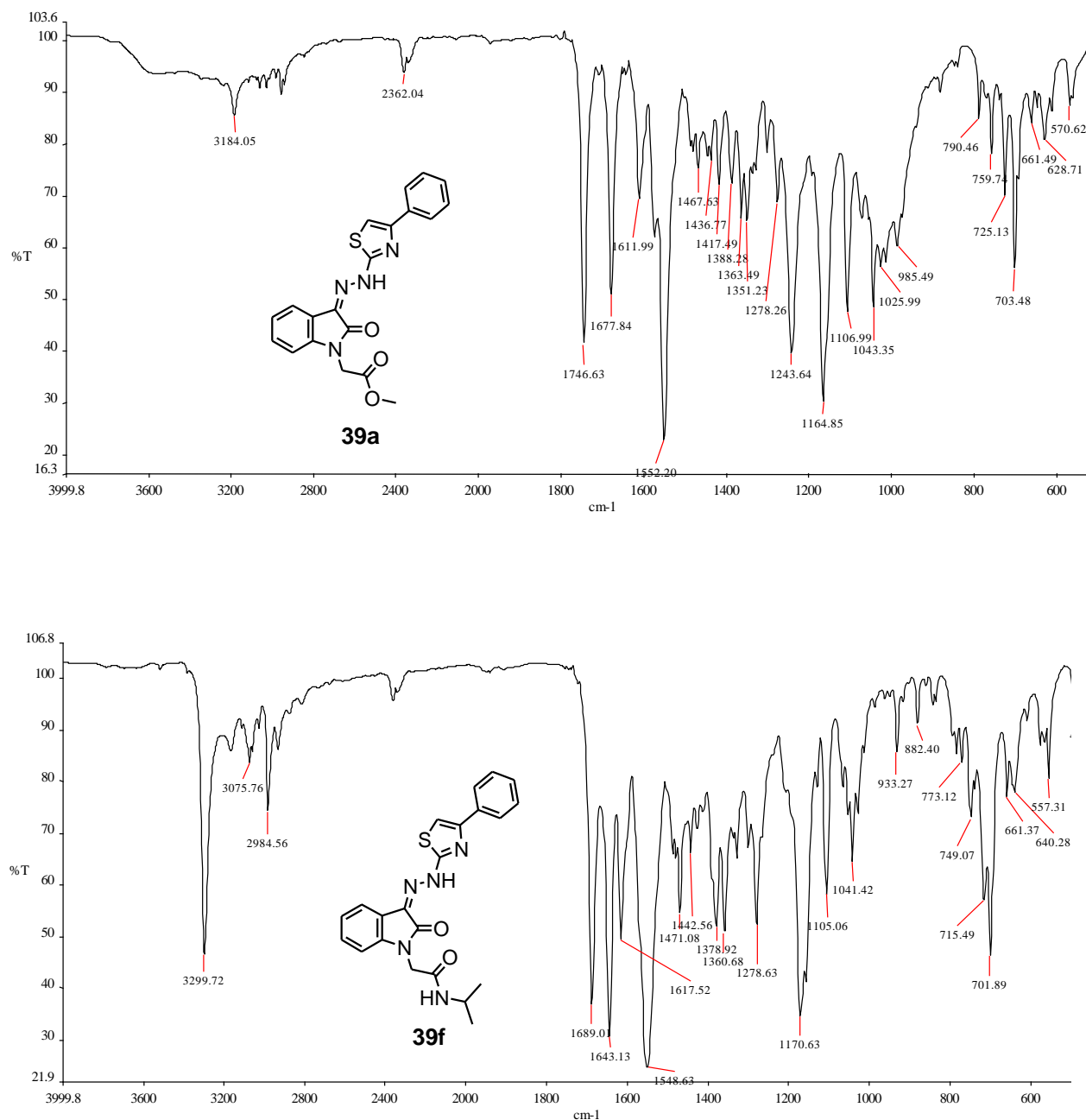


FIGURA 14. ESPECTROS FT-IR DE LOS FENILTIAZOLILHIDRAZONOOXINDOLES **39a** y **39f** RESPECTIVAMENTE

PARTE EXPERIMENTAL

En primer lugar se detallan los procedimientos generales y técnicas particulares empleadas en la síntesis de los compuestos **30-39**, así como la metodología llevada a cabo para la realización de los ensayos biológicos.

En segundo lugar se describen los compuestos sintetizados, así como productos intermedios y colaterales que pudieron ser aislados y caracterizados. Se indica en cada caso PF, solvente de recristalización, referencias bibliográficas, y datos espectroscópicos (^1H - y ^{13}C -RMN, espectroscopia de masa y FT-IR).

PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS GENERALES EMPLEADAS

Procedimiento general para la síntesis de tiosemicarbazonas **30a,c,e,j**

Para la síntesis de las tiosemicarbazonas **30** se adaptaron las técnicas descritas en la literatura [1g, 3a, 4a, 5a,b, 8g, 9a-c].

Una mezcla del correspondiente derivado del ácido isatinacético **2a,c,e,f,j** (1 mmol) y tiosemicarbazida (136.5 mg, 1.5 mmol) disuelta en 4 mL de una solución hidroalcohólica metanol:agua 50:50, se calienta a reflujo durante 4 hs hasta desaparición del compuesto de partida monitoreado por TLC (cloroformo-metanol, 9:1). Cuando la reacción se completa se enfría, filtra y el producto obtenido se recristaliza primero de DMSO-agua [5a,b] y luego de -propanol.

Así se obtuvieron los compuestos **30a,c,e,f,j** (Tabla 2).

Procedimiento general para la síntesis de semicarbazonas **31a,c,f,j**

Se empleó la técnica descrita en la literatura [10a].

Cuando la reacción se completa se filtra el sólido obtenido, lava con agua fría y recristaliza primero de DMSO-agua [5a,b] y luego de 2-propanol.

Así se obtuvieron los compuestos **31a,c,f,j** (Tabla 3).

Procedimiento general para la síntesis de fenilsemicarbazonas **32a,c,e,f,j**

Para la síntesis de las tiosemicarbazonas **32** se adaptaron las técnicas descritas en la literatura [1f,g, 6a].

Una mezcla de la correspondiente isatina *N*-sustituída **2a,c,e,f,j**, (1 mmol) y 4-fenilsemicarbazida 97% (171.4 mg, 1.5 mmol) disuelta en 4 mL de una solución hidroalcohólica metanol:agua 50:50, se calienta a reflujo durante 2-3 hs. Cuando la reacción se completa se enfría y se filtra el sólido obtenido. Los compuestos **32a,c,e,f,j** así obtenidos se purifican por cromatografía preparativa acelerada por fuerza centrífuga utilizando como

solvente de elución un gradiente de polaridad empleando cloroformo y metanol. Luego se recristalizan de 2-propanol (Tabla 3).

Procedimiento general para la síntesis de feniltiosemicarbazonas **33a,c,f,j**

Método A

Para la síntesis de las tiosemicarbazonas **33** por este método se adaptaron las técnicas descritas en la literatura [1f,g, 6a].

Una mezcla de la correspondiente isatina *N*-sustituida **2a,c,f,j** (1 mmol) y 4-feniltiosemicarbazida (250.5 mg, 1.5 mmol) disuelta en 4 mL de una solución hidroalcohólica metanol:agua 50:50, se calienta a reflujo durante 2-3 hs. Cuando la reacción se completa, se enfría, filtra el sólido obtenido y se purifica por cromatografía preparativa acelerada por fuerza centrífuga utilizando como solvente de elución un gradiente de polaridad empleando cloroformo y metanol. Luego se recristaliza de 2-propanol.

Así se obtuvieron los compuestos **33a,c,f,j** (Tabla 3).

Preparación de la 4-feniltiosemicarbazida: Sobre una solución de hidracina hidrato 50-60% (0.98 mL, 10 mmoles) en metanol (4 mL) se agrega gota a gota fenilisotiocianato (1.2 mL, 10 mmoles) agitando la mezcla en baño de hielo. Inmediatamente aparece un precipitado blanco que se filtra y seca. Rendimiento 91% (PFcrudo: 138-139°C, lit. 136-140°C [15a]).

Método B

Para la síntesis de las tiosemicarbazonas **33** por este método se adaptaron las técnicas descritas en la literatura [10b,d].

Una mezcla se la correspondiente isatina (**1**) o isatina *N*-sustituida **2a,c,e,f**, (2 mmoles) e hidracina hidrato 50-60% (0.29 mL, 3 mmoles) disuelta en 3 mL de 2-propanol se calienta a reflujo durante 2-3 hs. Cuando la reacción se completa se enfría, filtra el sólido formado y se recristaliza de 2-propanol.

Posteriormente, sobre una solución de la hidrazona derivada de **2e,f** (1 mmol) en 2.5 mL de benceno, acetonitrilo o etanol, se agrega gota a gota una solución de fenilisotiocianato (0.18 mL, 1.5 mmoles) en el 2.5 mL del mismo solvente a TA.

Empleando esta metodología sólo se pudieron obtener las β -hidrazonas de las isatinacetamidas **2e** (52%), **2j** (43%).

Procedimiento general para la síntesis de triazinoindoles *N*-sustituidos **34a,c,j** y **35**

Se adaptaron las técnicas descritas en literatura [9b,c,11b,d,e]

Una solución de la correspondiente tiosemicarbazona **30** o **30a,c,j** (1 mmol) y K_2CO_3 (179.4 mg, 1.3 mmol) en 10 mL de agua se calienta a reflujo entre 4-5 hs hasta desaparición

del compuesto de partida monitoreado por TLC (cloroformo-metanol, 9:1). Se enfría y el sólido obtenido se filtra y recristaliza de 2-propanol.

Alternativamente se empleó NaOH como base cuando se sintetizó el triazinoindol (**35**), y metanol y 2-propanol cuando se intentó la síntesis de los compuestos **34a** y **34c** respectivamente. Además se ensayó la reacción utilizando DMF como solvente de reacción, sin embargo se obtuvieron mezclas complejas de productos por lo que se descartó su uso en este paso.

De esta manera se obtuvieron los compuestos **34j** y **35** (Esquemas 4 y 5).

Procedimiento general para la síntesis de triazinoindoles S-sustituidos 36a,c,j y S-, N-disustituidos 37a,c,j

Se adaptaron las técnicas descritas en literatura [9b,11e]

a) Producto de monoalquilación

Una mezcla del triazinoindol (**35**, 202 mg, 1 mmol), el correspondiente cloroacetato de alquilo o cloroacetamida (1 mmol) y K_2CO_3 (207 mg, 1.5 mmol) disueltos en 5 mL de DMF se calienta a reflujo durante 6 hs hasta desaparición del compuesto de partida monitoreado por TLC (Cloroformo-metanol 9:1). La mezcla de reacción se enfría y vuelca en agua. El sólido formado se filtra y purifica por métodos cromatográficos preparativos. Luego se recristaliza de 2-propanol.

b) Producto de dialquilación

Estos productos se sintetizan utilizando la técnica anteriormente descrita pero empleando 2 mmoles del correspondiente cloroacetato de alquilo o cloroacetamida por mmol de triazinoindol (**35**) y exceso de K_2CO_3 (3 mmoles). El sólido formado se filtra y purifica por métodos cromatográficos preparativos. Luego se recristaliza de 2-propanol.

Así se obtuvieron los compuestos **36a,c,j** y **37a,c,j** respectivamente (Tabla7).

Procedimiento general para la síntesis de espiro-1,3,4-tiadiazolinoxindoles 38a,c,f,j

Para la síntesis de estos compuestos se empleó la técnica descrita en la literatura [12a, h,i].

Cuando la reacción se completa se enfría, agrega agua fría y extrae con DCM. La fase orgánica se lava con agua, seca y concentra. El sólido obtenido se recristaliza de acetato de etilo. De esta manera se obtuvieron los compuestos **38a,c,f,j** (Tabla 8).

Procedimiento general para la síntesis de feniltiazolihidrazonooxindoles 39a,c,f,j

Se adaptaron las técnicas descritas en la literatura [10d, 11d, 13a]

Una mezcla de la correspondiente tiosemicarbazona **30a,c,f,j** (1 mmol) y cloroacetofenona (618 mg, 4 mmoles) disueltos en 7 mL de EtOH y se calienta a reflujo durante 3 hs hasta desaparición del compuesto de partida monitoreado por TLC (DCM-metanol, 9:1). Cuando la reacción se completa se enfría, filtra y el sólido obtenido se recristaliza de 2-propanol.

De esta manera se obtuvieron los compuestos **39a,c,f,j** (Tabla 9).

ENSAYOS DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Actividad antibacteriana y antifúngica

La evaluación biológica de la actividad antimicrobiana de los compuestos **2, 30-39**, fue realizada por el grupo dirigido por el Dr. Gabriel Gutkind, en la Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. El protocolo general de los ensayos y los resultados obtenidos se detallan a continuación.

Metodología

La actividad antibacteriana de las muestras fue ensayada mediante el método de difusión en medio sólido por impregnación de discos de papel de filtro estériles (6mm) con 0.5 µg del compuesto disuelto en acetona y secado a temperatura ambiente. El inóculo bacteriano fue preparado en 2,5 ml de solución fisiológica con 1.10^8 microorganismos/mL que se inocularon por hisopado en tres direcciones en placas de Petri de 90 mm de diámetro conteniendo 25 mL de Agar Mueller Hinton (Britania, Argentina). Los discos impregnados fueron distribuidos en la superficie de las placas, las cuales fueron incubadas a 37°C durante 24 hs. La actividad antibacteriana de las muestras se consideró positiva ante la presencia de halo de inhibición del crecimiento bacteriano. Los ensayos se hicieron por duplicado. Como control negativo se usaron discos impregnados en acetona. Como control positivo se usaron discos de ampicilina.

Preparación de las muestras

Las muestras fueron disueltas en acetona, de manera tal de lograr una concentración final de 5 mg/ml.

Preparación de los discos conteniendo las muestras a ensayar

Se prepararon discos de papel de filtro estériles de aproximadamente 6 mm de diámetro. Sobre los mismos se goteó el volumen adecuado de la muestra para lograr una carga de 0,5 µg de muestra/disco. Además, se prepararon discos conteniendo solamente acetona para usar como control negativo.

Material Biológico

Los microorganismos empleados en el ensayo fueron dos cepas tipificadas gram-negativas: *Escherichia coli* ATCC 25922 y *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, y tres cepas tipificadas gram-positivas: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P, *Micrococcus luteus* ATCC 9341, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 10231 y *Aspergillus niger* ATCC 16404.

Evaluación de la actividad antimicrobiana

Se realizó un ensayo cualitativo basado en la difusión de la muestra en un medio de cultivo sólido inoculado con el microorganismo. Para ello se prepararon placas de Petri conteniendo 25 mL de Agar Mueller Hinton (Britania, Argentina) que fueron inoculadas con una suspensión de una turbidez equivalente al tubo 0,5 de la escala de Mc Farland de cada uno de los microorganismos a ensayar. Para definir la actividad o no del compuesto ensayado se adoptó el criterio de presencia o ausencia de zona o halo de inhibición del crecimiento de bacterias. Al enfrentarse el gradiente de concentración generado desde el reservorio de papel con el inóculo bacteriano, se puede observar luego de 18-24 hs de incubación a 37°C una zona clara (halo) de inhibición del crecimiento. Todas las muestras se probaron por duplicado para cada microorganismo.

Actividad tripanomicida

A) La evaluación biológica de la actividad tripanomicida *in vitro* de los compuestos **2, 30-39**, fue realizada por el grupo dirigido por los Dres. Mercedes González y Hugo Cerecetto, en la Facultad de Ciencias Químicas, de la Universidad de la República, República Oriental del Uruguay. El protocolo general del ensayo se detalla a continuación.

Metodología

Se realizó el test de inhibición *in vitro* de epimastigotes de *Trypanosoma cruzi*, cepa Tulahuen 2.

Los epimastigotes de *T. cruzi* crecieron a 28°C en un medio axénico (BHI-Triptosa) [16a,b] complementado con 5% suero fetal bovino (FBS). Luego de 10 días las células se inocularon en 50 mL de medio de cultivo fresco para alcanzar una concentración inicial de $1 \cdot 10^6$ células/mL. El crecimiento celular se controló por medición del aumento de la absorbancia día a día a 600nm, la cual es proporcional al número de células presentes [16a,b]. Antes de la inoculación, el medio fue suplementado con la muestra disuelta en DMSO. La concentración final de DMSO en el medio de cultivo nunca superó el 0.4%. Además se realizó un control de solvente empleando 0.4% de DMSO en ausencia de muestra. No se observó inhibición del crecimiento de epimastigotes hasta una concentración de 1% de DMSO en el medio de cultivo.

Para determinar el porcentaje de inhibición del crecimiento del parásito (PIC), se realizó un seguimiento del crecimiento del parásito en ausencia de droga (control) y en presencia de una concentración de 25µM del compuesto en estudio. Al día 5, se midió la absorbancia del cultivo y se relacionó con el valor obtenido para la droga de referencia

(Nifurtimox). Los valores obtenidos corresponden a la media de tres experimentos diferentes con un desvío estándar no mayor al 10%.

B) La evaluación biológica de la actividad tripanomicida *in vitro* de los compuestos **2f**, **30c**, **33a,c,f,j** fue realizada por el grupo dirigido por la Dra. Carolina Carrillo, en el Instituto de Ciencia y Tecnología Dr. César Milstein (CONICET) e Instituto de Investigaciones Bioquímicas de Buenos Aires (CONICET).

Metodología

Los cultivos de los epimastigotes de *T. cruzi* utilizando un clon CL-Brener, empleando un medio Diamond, a 28°C con agitación, con una concentración de inicial de epimastigotes de $5 \cdot 10^6$ células/mL, y una concentración 15 μ M de los compuestos **2f**, **30c**, **33a,c,f,j**. La proliferación de los parásitos se monitoreó diariamente por recuento celular en cámara de hemocitómetro. A los diez días, los cultivos se rediluyeron a $5 \cdot 10^6$ células/mL con medio fresco y una cantidad de compuesto a ensayar de 15 μ M, para llevar el cultivo a las condiciones iniciales en un nuevo ciclo de crecimiento celular. Los valores obtenidos corresponden a la media de tres experimentos diferentes con un desvío estándar no mayor al 10%.

PROPIEDADES FÍSICAS DE LOS COMPUESTOS OBTENIDOS MENCIONADOS EN ESTE CAPÍTULO

Para cada compuesto se indica el nombre común y la nomenclatura según IUPAC.

Tiosemicarbazona del isatinacetato de metilo (30a)

2-{3-[(Aminocarbonotioil)hidrazono]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}acetato de metilo

PF: 233-234°C (DMSO/agua, luego 2-propanol).

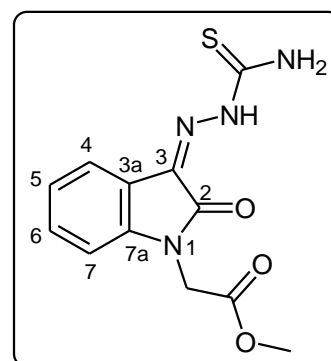
¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 12.23 (s, 1H, int., NH-CS), 9.16 (s, 1H, int., CS-NH₂), 8.81 (s, 1H, int., CS-NH₂), 7.72 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-4), 7.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-6), 7.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-7), 7.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-5), 4.70 (s, 2H, CH₂), 3.69 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 178.7 (CS), 167.9 (CO₂), 160.7 (C-2), 142.5 (C-7a), 131.1 (C-6), 130.2 (C-3), 123.2 (C-5), 120.7 (C-4), 119.1 (C-3a), 110.1 (C-7), 52.4 (CH₃), 40.1 (CH₂).

EM: *m/z* = M⁺ 292 (100%).

AE: Calculado para C₁₂H₁₂N₄O₃S: C, 49.31; H, 4.14; N, 19.17. Experimental: C, 49.46; H, 4.12; N, 19.23.

IR: (KBr) ν = 3443, 3328, 2979, 1737, 1608, 1493, 1275, 1261, 750 cm⁻¹ entre otras.



Tiosemicarbazona del isatinacetato de isopropilo (30c)

2-{3-[(aminocarbonotioil)hidrazono]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}acetato de isopropilo

PF: 218-219°C (desc.) (DMSO/agua, luego 2-propanol).

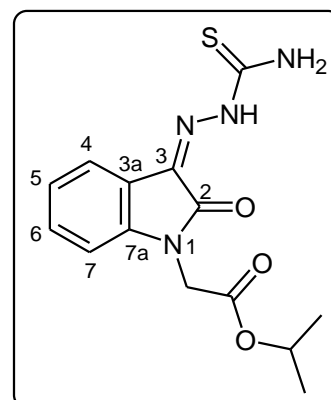
¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 12.22 (s, 1H, int., NH-CS), 9.12 (s, 1H, int., CS-NH₂), 8.76 (s, 1H, int., CS-NH₂), 7.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-4), 7.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-6), 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-5), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-7), 4.93 (m, 1H, CH), 4.61 (s, 2H, CH₂), 1.19 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H, CH₃).

¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 180.3 (CS), 168.5 (CO₂), 162.3 (C-2), 144.1 (C-7a), 132.7 (C-6), 131.9 (C-3), 124.8 (C-5), 122.3 (C-4), 120.7 (C-3a), 111.6 (C-7), 70.8 (CH), 42.6 (CH₂), 23.0 (CH₃).

EM: *m/z* = M⁺ 320 (47%), 43 (100%).

AE: Calculado para C₁₄H₁₆N₄O₃S: C, 52.49; H, 5.03; N, 17.49. Experimental: C, 52.34; H, 4.99; N, 17.55.

IR: (KBr) ν = 3435, 3215, 2987, 1731, 1690, 1614, 1490, 1225, 749 cm⁻¹ entre otras.



Tiosemicarbazona de la isatinacetamida (30e)**2-{3-[(aminocarbonotioil)hidrazono]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-acetamida**

PF: 272-273°C (desc.) (DMSO/agua, luego 2-propanol). Lit. 243°C [2c].

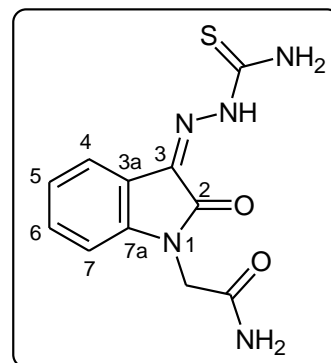
¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 12.30 (s, 1H, int., NH-CS), 9.08 (sa, 1H, int., CS-NH₂), 8.73 (sa, 1H, int., CS-NH₂), 7.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-4), 7.68 (sa, 1H, int., CO-NH₂), 7.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-6), 7.30 (s, 1H, int., CO-NH₂), 7.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-5), 7.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-7), 4.33 (s, 2H, CH₂).

¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 179.2 (CS), 168.4 (CONH₂), 161.4 (C-2), 143.6 (C-7a), 131.7 (C-6), 131.6 (C-3), 123.4 (C-5), 121.2 (C-3a), 119.9 (C-4), 110.4 (C-7), 42.5 (CH₂).

EM: *m/z* = *M*⁺ 277 (20%), 44 (100%).

AE: Calculado para C₁₁H₁₁N₅O₂S: C, 47.65; H, 4.00; N, 25.26. Experimental: C, 47.83; H, 4.04; N, 25.33.

IR: (KBr) ν = 3650, 3427, 3150, 2981, 1650, 1605, 1479, 1346, 1276, 1145, 750 cm⁻¹ entre otras.

**Tiosemicarbazona de la N-isopropilisatinacetamida (30f)****2-{3-[(aminocarbonotioil)hidrazono]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-N-isopropilacetamida**

PF: 274-275°C (desc.) (DMSO/agua, luego 2-propanol).

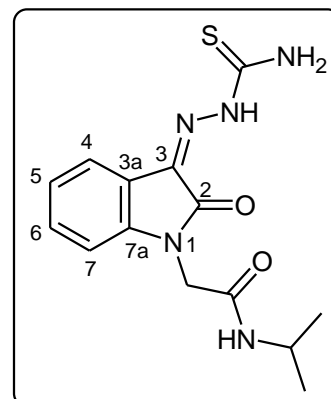
¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 12.31 (s, 1H, int., NH-CS), 9.11 (sa, 1H, int., CS-NH₂), 8.77 (sa, 1H, int., CS-NH₂), 8.12 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, int., CO-NH), 7.71 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-4), 7.39 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-6), 7.15 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-5), 6.98 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-7), 4.34 (s, 2H, CH₂), 3.83 (m, 1H, CH), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, CH₃).

¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 178.7 (CS), 164.7 (CONH), 160.9 (C-2), 143.2 (C-7a), 131.1 (C-6), 131.0 (C-3), 122.9 (C-5), 120.6 (C-4), 119.3 (C-3a), 109.9 (C-7), 42.2 (CH₂), 41.1 (CH), 22.2 (CH₃).

EM: *m/z* = *M*⁺ 319 (22%), 43 (100%).

AE: Calculado para C₁₄H₁₇N₅O₂S: C, 52.65; H, 5.37; N, 21.93. Experimental: C, 52.82; H, 5.40; N, 22.00.

IR: (KBr) ν = 3427, 3301, 3259, 3162, 2975, 1699, 1648, 1610, 1554, 1491, 746 cm⁻¹ entre otras.



Tiosemicarbazona de la *N*-fenil-*N*-metilisatinacetamida (30j)**2-{3-[(aminocarbonotioil)hidrazono]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il}-*N*-metil-*N*-fenilacetamida**

PF: 276-278°C (desc.) (DMSO/agua, luego 2-propanol).

¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 12.27 (s, 1H, int., NH-CS), 9.13 (sa, 1H, int., CS-NH₂), 8.77 (sa, 1H, int., CS-NH₂), 7.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-4), 7.57-7.46 (m, 5H, N-C₆H₅), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-6), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-5), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-7), 4.29 (s, 2H, CH₂), 3.21 (s, 3H, CH₃).

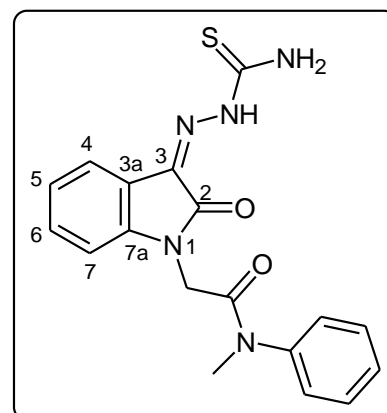
¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 179.2 (CS), 165.6 (CON), 161.2 (C-2), 143.6 (C-7a), 142.7 (C_{ipso}-C₆H₅), 131.5 (C-6), 131.1 (C-3), 130.5 (C_m-C₆H₅), 128.8 (C_p-C₆H₅), 127.8 (C_o-C₆H₅), 123.4 (C-5), 121.1 (C-4), 119.6 (C-3a), 110.8 (C-7), 42.0 (CH₂), 37.7 (CH₃).

EM: *m/z* = M⁺ 367 (19%), 107 (100%).

AE: Calculado para C₁₈H₁₇N₅O₂S: C, 58.84; H, 4.66; N, 19.06. Experimental: C, 59.03; H, 4.70; N, 19.00.

IR: (KBr) ν = 3319, 3165, 1698, 1669, 1615, 1470, 1061, 749, 703 cm⁻¹ entre otras.

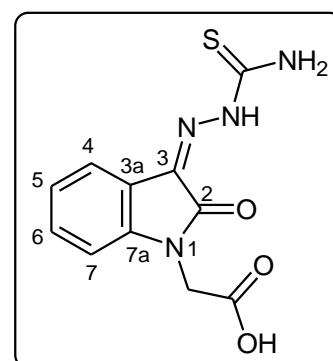
La asignación de la estructura se confirmó por espectroscopía de RMN bidimensional.

**Tiosemicarbazona del ácido isatinacético****Ácido 2-{3-[(aminocarbonotioil)hidrazono]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il}-acético**

PF: 238-240°C (etanol). Lit. 241°C [2c].

¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 12.33 (sa, 2H, NH-CS y CO₂H), 9.20 (s, 1H, int., CS-NH₂), 8.85 (s, 1H, int., CS-NH₂), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-4), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-6), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-5), 7.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-7), 4.62 (s, 2H, CH₂).

¹³C-RMN: No pudo obtenerse debido a la insolubilidad del compuesto en los solventes deuterados comunes.



Semicarbazona del isatinacetato de metilo (31a)**2-{3-[(aminocarbonil)hidrazono]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}acetato de metilo**

PF: 236-238°C (2-propanol).

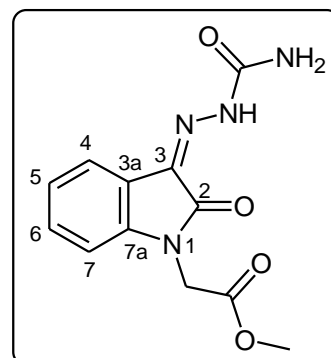
¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 10.35 (s, 1H, NH-CO), 8.15 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-4), 7.43 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-6), 7.14 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-5), 7.11 (d, 1H, H-7), 6.93 (sa, 2H, NH₂), 4.66 (s, 2H, CH₂), 3.70 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 168.9 (CO₂), 164.0 (C-2), 152.2 (NH-CO-NH₂), 143.3 (C-7a), 132.3 (C-3), 132.0 (C-6), 125.5 (C-4), 122.9 (C-5), 115.6 (C-3a), 109.8 (C-7), 52.8 (CH₃), 41.3 (CH₂).

EM: *m/z* = M⁺ 276 (20%), 117 (100%).

AE: Calculado para C₁₂H₁₂N₄O₄: C, 52.17; H, 4.38; N, 20.28. Experimental: C, 52.24; H, 4.36; N, 20.35.

IR: (KBr) ν = 3205, 2940, 1735, 1691, 1597, 1339, 1260, 750 cm⁻¹ entre otras.

**Semicarbazona del isatinacetato de isopropilo (31c)****2-{3-[(aminocarbonil)hidrazono]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}acetato de isopropilo**

PF: 216-217°C (2-propanol).

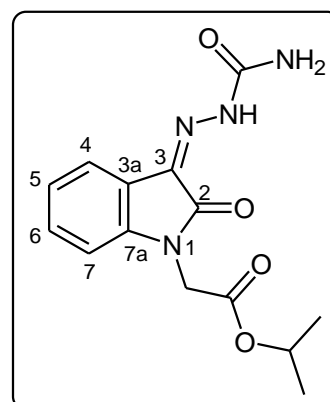
¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 10.35 (s, 1H, NH-CO), 8.15 (dd, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H, H-4), 7.43 (dt, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H, H-6), 7.14 (dt, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H, H-5), 7.09 (dd, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H, H-7), 6.80 (sa, 2H, NH₂), 4.96 (m, 1H, CH), 4.60 (s, 2H, CH₂), 1.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, CH₃).

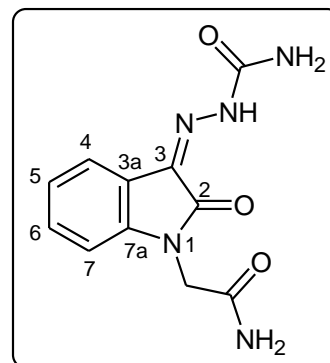
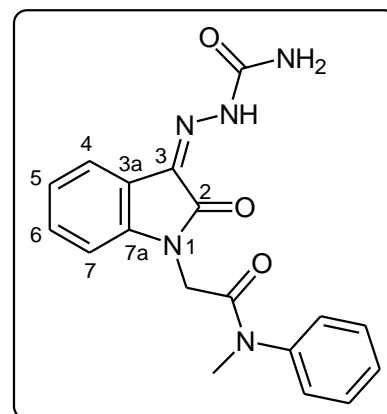
¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 167.8 (CO₂), 164.1 (C-2), 156.3 (NH-CO-NH₂), 143.4 (C-7a), 132.2 (C-3), 131.9 (C-6), 125.5 (C-4), 122.9 (C-5), 115.5 (C-3a), 109.8 (C-7), 69.5 (CH), 41.6 (CH₂), 22.0 (CH₃).

EM: *m/z* = M⁺ 304 (22%), 43 (100%).

AE: Calculado para C₁₄H₁₆N₄O₄: C, 55.26; H, 5.30; N, 18.41. Experimental: C, 55.15; H, 5.33; N, 18.47.

IR: (KBr) ν = 3220, 2944, 1736, 1687, 1595, 1339, 1260, 750 cm⁻¹ entre otras.



Semicarbazona de la isatinacetamida (31e)**2-{3-[(aminocarbonil)hidrazono]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-acetamida****PF:** 255-256°C (2-propanol).**¹H-RMN:** (DMSO-*d*₆) δ = 10.29 (s, 1H, NH-CO), 8.13 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-4), 7.68 (s, 1H, CH₂CO-NH₂), 7.41 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-6), 7.25 (s, 1H, CH₂CO-NH₂), 7.11 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-5), 6.96 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-7), 6.80 (sa, 2H, NHCO-NH₂), 4.33 (s, 2H, CH₂).**¹³C-RMN:** (DMSO-*d*₆) δ = 168.8 (N-CH₂-CO), 164.1 (C-2), 156.4 (NH-CO-NH₂), 144.0 (C-7a), 132.8 (C-3), 131.8 (C-6), 125.3 (C-4), 122.5 (C-5), 115.7 (C-3a), 109.7 (C-7), 42.5 (CH₂).**EM:** *m/z* = *M*⁺ 261 (26%), 117 (100%).**AE:** Calculado para C₁₁H₁₁N₅O₃: C, 50.57; H, 4.24; N, 26.81. Experimental: C, 50.41; H, 4.25; N, 26.79.**IR:** (KBr) ν = 3638, 3430, 3133, 2981, 1690, 1650, 1605, 1479, 1346, 1276, 1145, 750 cm⁻¹ entre otras.**Semicarbazona de la *N*-fenil-*N*-metilisatinacetamida (31j)****2-{3-[(aminocarbonil)hidrazono]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}-*N*-fenil-*N*-metilacetamida****PF:** 243-244°C (2-propanol).**¹H-RMN:** (DMSO-*d*₆) δ = 10.30 (s, 1H, NH-CO), 8.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-4), 7.58-7.46 (m, 5H, C₆H₅), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-6), 7.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-5), 6.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-7), 6.80 (sa, 2H, NH₂), 4.24 (s, 2H, CH₂), 3.20 (s, 3H, CH₃).**¹³C-RMN:** (DMSO-*d*₆) δ = 165.9 (N-CH₂-CO), 164.0 (C-2), 156.4 (NH-CO-NH₂), 144.0 (C-7a), 142.8 (*C*_{ipso}-C₆H₅), 132.6 (C-3), 131.8 (C-6), 130.5 (*C*_m-C₆H₅), 127.8 (*C*_p-C₆H₅), 125.3 (C-4), 123.2 (*C*_o-C₆H₅), 122.5 (C-5), 115.5 (C-3a), 110.0 (C-7), 42.0 (CH₂) 37.7 (CH₃).**EM:** *m/z* = *M*⁺ 351 (18%), 107 (100%).**AE:** Calculado para C₁₈H₁₇N₅O₃: C, 61.53; H, 4.88; N, 19.93. Experimental: C, 61.74; H, 4.90 N, 19.95.**IR:** (KBr) ν = 3332, 3149, 1689, 1672, 1623, 1441, 1011, 764, 699 cm⁻¹ entre otras.

Fenilsemicarbazona del isatinacetato de metilo(32a)**2-{3-[(anilino-carbonil)hidrazono]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}acetato de metilo**

PF: 210-212°C (2-propanol).

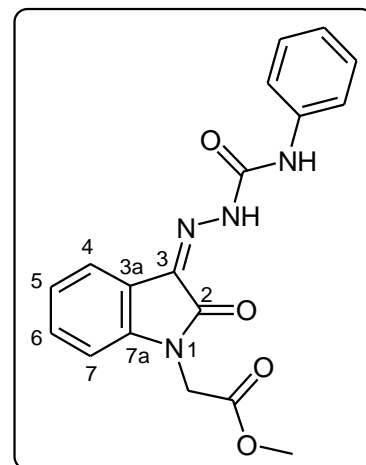
¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 10.58 (s, 1H, N-NH-CO), 9.65 (s, 1H, CO-NH-C₆H₅), 8.18 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-4), 7.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ho-C₆H₅), 7.46 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-6), 7.35 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, Hm-C₆H₅), 7.19 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-5), 7.15 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-7), 7.07 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Hp-C₆H₅), 4.68 (s, 2H, CH₂), 3.70 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 169.4 (CO₂), 164.7 (C-2), 153.1 (NH-CO-NH), 144.1 (C-7a), 139.5 (C_{ipso}-C₆H₅), 134.3 (C-3), 132.9 (C-6), 130.0 (C_m-C₆H₅), 126.1 (C_p-C₆H₅), 124.2 (C-4), 123.5 (C-5), 120.3 (C_o-C₆H₅), 116.1 (C-3a), 110.6 (C-7), 53.4 (CH₃), 42.0 (CH₂).

EM: *m/z* = M⁺ 352 (58%), 233 (100%).

AE: Calculado para C₁₈H₁₆N₄O₄: C, 61.36; H, 4.58; N, 15.90. Experimental: C, 61.22; H, 4.55; N, 15.85.

IR: (KBr) ν = 3264, 2984, 1735, 1689, 1533, 1274, 753, 696 cm⁻¹ entre otras.

**Fenilsemicarbazona del isatinacetato de isopropilo (32c)****2-{3-[(anilino-carbonil)hidrazono]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}acetato de isopropilo**

PF: 202-203°C (2-propanol).

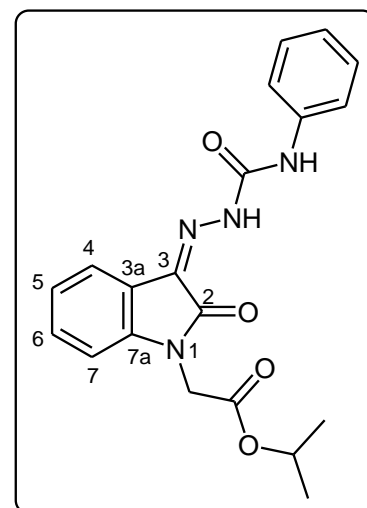
¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 10.58 (s, 1H, N-NH-CO), 9.65 (s, 1H, CO-NH-C₆H₅), 8.18 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-4), 7.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ho-C₆H₅), 7.46 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-6), 7.35 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, Hm-C₆H₅), 7.19 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-5), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-7), 7.07 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, Hp-C₆H₅), 4.96 (m, 1H, CH), 4.62 (s, 2H, CH₂), 1.21 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H, CH₃).

¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 168.9 (CO₂), 165.3 (C-2), 153.7 (NH-CO-NH), 144.7 (C-7a), 140.4 (C_{ipso}-C₆H₅), 134.9 (C-3), 133.4 (C-6), 130.5 (C_m-C₆H₅), 126.6 (C-4), 124.7 (C-5), 124.0 (C_p-C₆H₅), 120.8 (C_o-C₆H₅), 116.6 (C-3a), 111.1 (C-7), 70.6 (CH), 42.8 (CH₂), 23.1 (CH₃).

EM: *m/z* = M⁺ 380 (47%), 261 (100%).

AE: Calculado para C₂₀H₂₀N₄O₄: C, 63.15; H, 5.30; N, 14.73. Experimental: C, 63.00; H, 5.27; N, 14.68.

IR: (KBr) ν = 3205, 2976, 1736, 1686, 1598, 1275, 764, 749 cm⁻¹ entre otras.



Fenilsemicarbazona de la isatinacetamida (32e)**2-{3-[(anilino-carbonil)hidrazono]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il}-acetamida**

PF: 264-265°C (2-propanol).

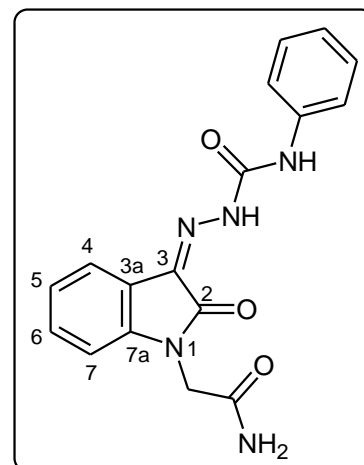
¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 12.13 (s, 1H, N-NH-CO), 9.90 (s, 1H, CO-NH-C₆H₅), 7.73 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-4), 7.62 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 2H, Ho-C₆H₅), 7.49 (sa, 1H, NH₂), 7.40 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-6), 7.34 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 2H, Hm-C₆H₅), 7.32 (sa, 1H, NH₂), 7.17 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-5), 7.02 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-7), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, Hp-C₆H₅), 4.38 (s, 2H, CH₂).

¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 169.5 (CO-NH₂), 162.3 (C-2), 152.7 (NH-CO-NH), 144.0 (C-7a), 140.1 (*Cipso*-C₆H₅), 133.1 (C-3), 132.0 (C-6), 130.3 (*Cm*-C₆H₅), 124.6 (C-4), 124.3 (C-5), 121.7 (*Cp*-C₆H₅), 121.2 (C-3a), 121.0 (Co-C₆H₅), 111.3 (C-7), 43.4 (CH₂).

EM: *m/z* = M⁺ 337 (17%), 93 (100%).

AE: Calculado para C₁₇H₁₅N₅O₃: C, 60.53; H, 4.48; N, 20.76. Experimental: C, 60.65; H, 4.44; N, 20.80.

IR: (KBr) ν = 3350, 3010, 1687, 1679, 1534, 1276, 1261, 1158, 750 cm⁻¹ entre otras.

**Fenilsemicarbazona de la *N*-fenil-*N*-metilisatinacetamida (32j)****2-{3-[(anilino-carbonil)hidrazono]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-****indol-1-il}-*N*-fenil-*N*-metilacetamida**

PF: 240-242°C (2-propanol).

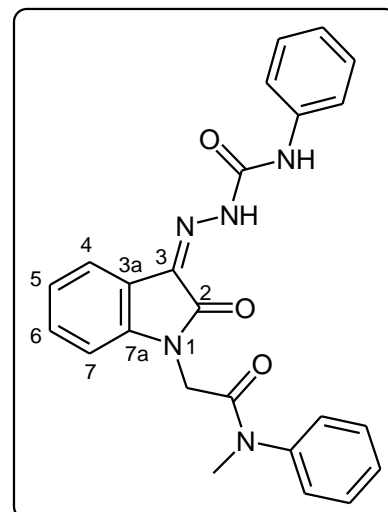
¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 10.54 (s, 1H, N-NH-CO), 9.54 (s, 1H, CO-NH-C₆H₅), 8.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-4), 7.60-7.56 (m, 6H, Ho e Hm-NC₆H₅ y Ho-NHC₆H₅), 7.36 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, Hm-NHC₆H₅), 7.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-6 e Hp-NC₆H₅), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-5), 7.08 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, Hp-NHC₆H₅), 7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-7), 4.27 (s, 2H, CH₂), 3.36 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 165.8 (CH₂CO), 164.0 (C-2), 152.5 (NH-CO-NH), 144.2 (C-7a), 142.8 (*Cipso*-NC₆H₅), 139.0 (*Cipso*-NHC₆H₅), 134.4 (C-3), 132.2 (C-6), 130.5 (*Cm*-NC₆H₅), 129.4 (*Cm*-NHC₆H₅), 128.8 (*Cp*-NC₆H₅), 125.3 (C-4), 122.5 (C-5), 123.5 (*Cp*-NHC₆H₅), 127.9 (Co-NC₆H₅), 119.6 (Co-NHC₆H₅), 115.4 (C-3a), 110.2 (C-7), 42.0 (CH₂), 37.7 (CH₃).

EM: *m/z* = M⁺ 427 (14%), 107 (100%).

AE: Calculado para C₂₄H₂₁N₅O₃: C, 67.44; H, 4.95; N, 16.38. Experimental: C, 67.59; H, 4.99; N, 16.43.

IR: (KBr) ν = 3239, 1705, 1668, 1597, 1533, 748, 698 cm⁻¹ entre otras.



La asignación de la estructura se confirmó por espectroscopía de RMN bidimensional.

Feniltiosemicarbazona del isatinacetato de metilo (33a)

2-{3-[(anilincarbonotioil)hidrazono]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}acetato de metilo

PF: 193-194°C (2-propanol).

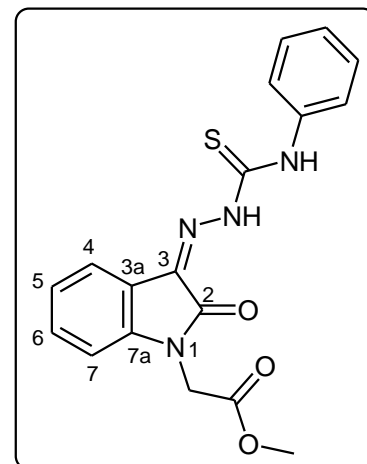
¹H-RMN: (DCI₃C) δ = 12.79 (s, 1H, N-NH-CS), 9.50 (s, 1H, CO-NH-C₆H₅), 7.75 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 2H, Ho-C₆H₅), 7.70 (dd, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H, H-4), 7.45 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 2H, Hm-C₆H₅), 7.42 (dt, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H, H-6), 7.30 (tt, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H, Hp-C₆H₅), 7.19 (dt, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H, H-5), 6.82 (da, J = 7.6 Hz, 1H, H-7), 4.57 (s, 2H, CH₂), 3.81 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN: (DCI₃C) δ = 175.9 (CS), 167.5 (CO₂), 160.9 (C-2), 142.5 (C_{ipso}-C₆H₅), 137.6 (C-7a), 131.4 (C-6), 130.2 (C-3), 128.9 (C_m-C₆H₅), 126.5 (C_p-C₆H₅), 124.0 (C_o-C₆H₅), 123.7 y 121.0 (C-4 y C-5), 119.4 (C-3a), 109.2 (C-7), 52.9 (CH₃), 40.8 (CH₂).

EM: m/z = M⁺ 368 (48%), 93 (100%).

AE: Calculado para C₁₈H₁₆N₄O₃S: C, 58.68; H, 4.38; N, 15.21. Experimental: C, 58.80; H, 4.34; N, 15.16.

IR: (KBr) ν = 3311, 3232, 1736, 1695, 1544, 1167, 789, 744, 692 cm⁻¹ entre otras.



Feniltiosemicarbazona del isatinacetato de isopropilo (33c)

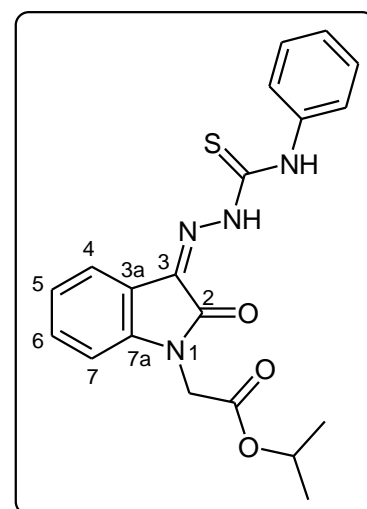
2-{3-[(anilincarbonotioil)hidrazono]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il}acetato de isopropilo

PF: 187-188°C (2-propanol).

¹H-RMN: (DCI₃C) δ = 12.80 (s, 1H, N-NH-CS), 9.51 (s, 1H, CO-NH-C₆H₅), 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 2H, Ho-C₆H₅), 7.67 (dd, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H, H-4), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 2H, Hm-C₆H₅), 7.40 (dt, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H, H-6), 7.17 (dt, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H, H-5), 6.80 (da, J = 7.8 Hz, 1H, H-7), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H, Hp-C₆H₅), 5.10 (m, 1H, CH), 4.50 (s, 2H, CH₂), 1.28 (d, J = 6.2 Hz, 6H, CH₃).

¹³C-RMN: (DCI₃C) δ = 175.9 (CS), 166.5 (CO₂), 160.9 (C-2), 137.6 (C-7a), 142.7 (C_{ipso}-C₆H₅), 131.4 (C-6), 128.9 (C_m-C₆H₅), 126.4 (C_p-C₆H₅), 124.0 (C_o-C₆H₅), 123.7 (C-3), 123.6 (C-4), 120.9 (C-5), 119.4 (C-3a), 109.2 (C-7), 70.2 (CH), 41.2 (CH₂), 21.7 (CH₃).

EM: m/z = M⁺ 396 (59%), 93 (100%).



AE: Calculado para $C_{20}H_{20}N_4O_3S$: C, 60.59; H, 5.08; N, 14.13. Experimental: C, 60.53; H, 5.11, N, 14.10.

IR: (KBr) $\nu = 3309, 3257, 1739, 1697, 1525, 1215, 1165, 750, 690 \text{ cm}^{-1}$ entre otras.

Feniltiosemicarbazona de la *N*-isopropilisinacetamida (33f)

2-{3-[(anilino carbonotioil)hidrazono]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il}-*N*-isopropilacetamida

PF: 255-256°C (2-propanol).

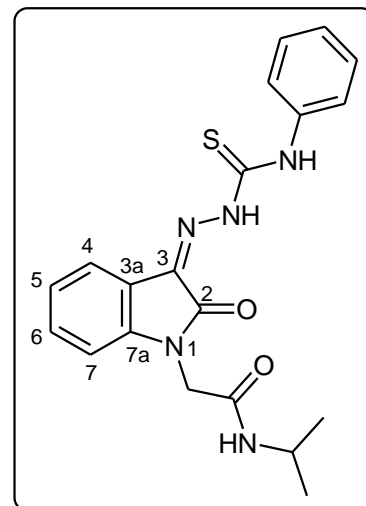
$^1\text{H-RMN}$: (DMSO- d_6) $\delta = 12.66$ (s, 1H, N-NH-CS), 10.91 (s, 1H, CO-NH-C₆H₅), 8.15 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, CONH), 7.86 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-4), 7.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, Ho-C₆H₅), 7.46-7.43 (m, 3H, H-6 y Hm-C₆H₅), 7.29 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, Hp-C₆H₅), 7.19 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-5), 7.03 (da, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-7), 4.39 (s, 2H, CH₂), 3.87 (m, 1H, CH), 1.06 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H, CH₃).

$^{13}\text{C-RMN}$: (DMSO- d_6) $\delta = 176.8$ (CS), 165.2 (CO-NH), 160.9 (C-2), 143.8 (C_{ipso}-C₆H₅), 138.9 (C-7a), 131.8 (C-3), 131.7 (C-6), 128.9 (C_m-C₆H₅), 126.6 (C_p-C₆H₅), 126.1 (C_o-C₆H₅), 123.4 (C-4), 121.6 (C-5), 119.7 (C-3a), 110.5 (C-7), 42.7 (CH₂), 41.3 (CH), 22.8 (CH₃).

EM: $m/z = M^+$ 395 (39%), 43 (100%).

AE: Calculado para $C_{20}H_{21}N_5O_2S$: C, 60.74; H, 5.35; N, 17.71. Experimental: C, 60.64; H, 5.38; N, 17.77.

IR: (KBr) $\nu = 3326, 3200, 1735, 1686, 1538, 1226, 1150, 751, 687 \text{ cm}^{-1}$ entre otras.

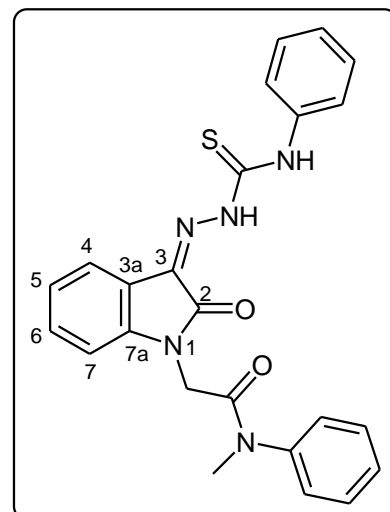


Feniltiosemicarbazona de la *N*-fenil-*N*-metilisinacetamida (33j)

2-{3-[(anilino carbonotioil)hidrazono]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il}-*N*-fenil-*N*-metilacetamida

PF: 192-194°C (2-propanol).

$^1\text{H-RMN}$: (DCI₃C) $\delta = 12.67$ (s, 1H, N-NH-CS), 9.50 (s, 1H, CO-NH-C₆H₅), 7.73 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, Ho-NHC₆H₅), 7.62 (dd, $J = 7.7, 0.9$ Hz, 1H, H-4), 7.51 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, Hm-NC₆H₅), 7.45-7.40 (m, 3H, Hp-NC₆H₅ y Hm-NHC₆H₅), 7.37 (dt, $J = 7.7, 0.9$ Hz, 1H, H-6), 7.31 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, Ho-NC₆H₅), 7.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, Hp-NHC₆H₅), 7.11 (dt, $J = 7.7, 0.9$ Hz, 1H, H-5), 6.75 (da, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-7), 4.27 (s, 2H, CH₂), 3.29 (s, 3H,



CH₃).

¹³C-RMN: (DCI₃C) δ = 175.9 (CS), 165.5 (CO-NH), 160.9 (C-2), 143.1 y 142.1 (*Cipso*-NC₆H₅ y *Cipso*-NHC₆H₅), 137.7 (C-7a), 131.3 (C-3), 130.6 (C-6), 130.5, 128.8, 128.9, 127.2, 126.4, 124.4 (C-Ar), 123.4 (C-4), 120.9 (C-5), 119.4 (C-3a), 109.4 (C-7), 41.8 (CH₂), 37.9 (CH₃).

EM: m/z = M⁺ 443 (53%), 107 (100%).

AE: Calculado para C₂₄H₂₁N₅O₂S: C, 64.99; H, 4.77; N, 15.79. Experimental: C, 65.18; H, 4.81; N, 15.74.

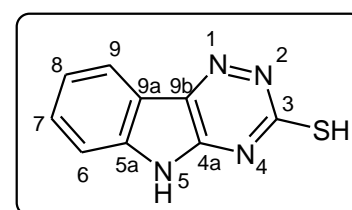
IR: (KBr) ν = 3231, 1710, 1689, 1542, 1532, 756, 685 cm⁻¹ entre otras.

La asignación de la estructura se confirmó por espectroscopía de RMN bidimensional.

5*H*-[1,2,4]triazino[5,6-*b*]-indol-3-tiol (35)

PF: 332-336°C (2-propanol), lit. >300°C [9b, 11a].

¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 14.56 (s, 1H, SH), 12.46 (s, 1H, NH), 7.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-9), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H-7), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-6), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-8).



¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 179.1 (C-3), 149.1 (C-4a), 143.1 (C-9b), 135.6 (C-5a), 131.8 (C-7), 123.0 (C-8), 121.9 (C-9), 117.7 (C-9a), 113.0 (C-6).

IR: (KBr) ν = 3041, 2927, 2891, 1695, 1610, 1591, 1163, 1149, 786, 748 cm⁻¹ entre otras.

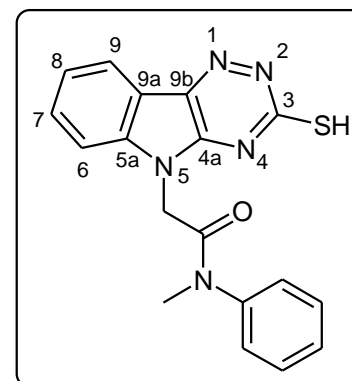
La asignación de la estructura se confirmó por espectroscopía de RMN bidimensional.

5-(*N*-Fenil-*N*-metilcarbamoilmetiltio)-[1,2,4]-triazino-[5,6-*b*]-indol (34j)

N-Fenil-*N*-metil-5*H*-[1,2,4]triazino[5,6-*b*]-indol-3-tiol-5-il-acetamida (34j)

PF: 277-279°C (desc.) (2-propanol).

¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 14.70 (s, 1H, SH / NH), 8.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-9), 7.68 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H-7), 7.64 (da, 2H, J = 7.8 Hz, *Ho*-C₆H₅), 7.57-7.54 (m, 3H, H-6, *Hm*-C₆H₅), 7.47 (t, 1H, J = 7.8 Hz, *Hp*-C₆H₅), 7.39 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H-8), 4.73 (s, 2H, CH₂), 3.21 (s, 3H, CH₃).



¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 180.5 (C-3), 166.1 (CO), 149.5 (C-4a), 145.5 (C-9b), 143.4 (*Cipso*-C₆H₅), 136.5 (C-5a), 133.3 (*Cm*-C₆H₅), 131.6 (C-7), 129.9 (*Cp*-C₆H₅), 128.9 (*Co*-C₆H₅), 125.1 (C-8), 123.1 (C-9), 118.5 (C-9a), 113.5 (C-6), 44.4 (CH₂), 38.8 (CH₃).

EM: m/z = M⁺ 349 (40%), 216 (100%).

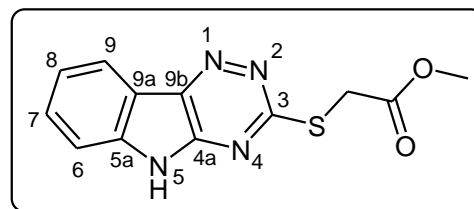
AE: Calculado para C₁₈H₁₅N₅OS: C, 61.88; H, 4.33; N, 20.04. Experimental: C, 61.70; H, 4.36; N, 19.98.

IR: (KBr) ν = 2883, 2359, 1680, 1574, 1167, 1147, 756, 696 cm⁻¹ entre otras.

3-Metoxicarbonilmetiltio-[1,2,4]-triazino-[5,6-*b*]-indol (36a)**(5*H*-[1,2,4]triazino[5,6-*b*]-indol-3-tioil)acetato de metilo**

PF: 248-249°C (desc.) (2-propanol).

¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 12.68 (sa, 1H, NH), 8.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-9), 7.68 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-7), 7.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-6), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-8), 4.18 (s, 2H, CH₂), 3.68 (s, 3H, CH₃).



¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 169.3 (CO₂), 165.8 (C-3), 146.4 (C-4a), 141.1 (C-9b), 140.3 (C-5a), 131.0 (C-7), 122.5 (C-8), 121.5 (C-9), 117.5 (C-9a), 112.7 (C-6), 52.4 (CH₃), 32.5 (CH₂).

EM: *m/z* = M⁺ 274 (18%), 146 (100%).

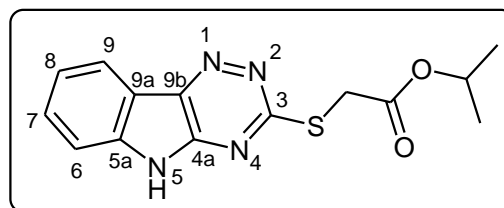
AE: Calculado para C₁₂H₁₀N₄O₂S: C, 52.55; H, 3.67; N, 20.43. Experimental: C, 52.72, H, 3.70; N, 20.47.

IR: (KBr) ν = 3065, 2979, 1745, 1601, 1283, 1178, 753 cm⁻¹ entre otras.

3-Isopropoxicarbonilmetiltio-[1,2,4]-triazino-[5,6-*b*]-indol (36c)**5*H*-[1,2,4]triazino[5,6-*b*]-indol-3-tioil)acetato de isopropilo**

PF: 254-256°C (desc.) (2-propanol).

¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 12.60 (sa, 1H, NH), 8.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-9), 7.68 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-7), 7.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-6), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-8), 4.92 (m, *J* = 6.2 Hz, 1H, CH), 4.12 (s, 2H, CH₂), 1.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H, CH₃).



¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 168.3 (CO₂), 166.1 (C-3), 146.5 (C-4a), 141.2 (C-9b), 140.5 (C-5a), 131.1 (C-7), 122.7 (C-8), 121.7 (C-9), 117.6 (C-9a), 112.9 (C-6), 68.8 (CH), 33.0 (CH₂), 21.6 (CH₃).

EM: *m/z* = M⁺ 302 (20%), 215 (100%).

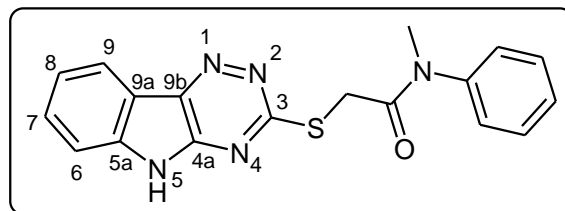
AE: Calculado para C₁₄H₁₄N₄O₂S: C, 55.62; H, 4.67; N, 18.53. Experimental: C, 55.48; H, 4.63; N, 18.57.

IR: (KBr) ν = 3252, 3062, 2982, 2800, 1741, 1610, 1288, 1180, 754 cm⁻¹ entre otras.

3-(*N*-Fenil-*N*-metilcarbamoilmetiltio)-[1,2,4]-triazino-[5,6-*b*]-indol (36j)***N*-Fenil-(5*H*-[1,2,4]triazino[5,6-*b*]-indol-3-tioil)-*N*-metilacetamida**

PF: 190-192°C (desc.) (2-propanol).

¹H-RMN: (DCI₃C) δ = 10.70 (sa, 1H, NH), 8.13 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-9), 7.54-7.38 (m, 7H, H-6, H-7, Ho-C₆H₅, Hm-C₆H₅, Hp-C₆H₅), 7.29 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H-8), 4.07 (s, 2H, CH₂), 3.43 (s, 3H, CH₃).



¹³C-RMN: (DCI₃C) δ = 167.9 (CO), 166.6 (C-3), 146.6 (C-4a), 143.6 (Cipso-C₆H₅), 141.3 (C-9b), 140.6 (C-5a), 133.5 (Cm-C₆H₅), 130.0 (C-7), 129.7 (Cp-C₆H₅), 128.6 (Co-C₆H₅), 123.4 (C-8), 122.1 (C-9), 117.9 (C-9a), 110.9 (C-6), 33.0 (CH₂), 38.3 (CH₃).

EM: Se observa descomposición de la muestra al volatilarla.

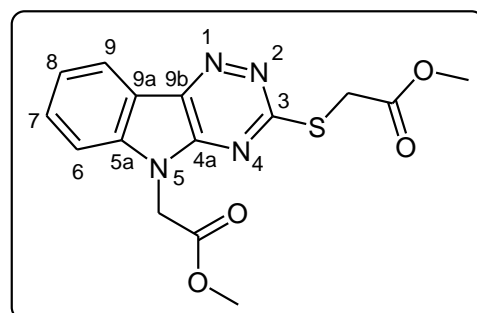
AE: Calculado para C₁₈H₁₅N₅OS: C, 61.88; H, 4.33; N, 20.04. Experimental: C, 62.02; H, 4.28; N, 20.01.

IR: (KBr) υ = 3249, 3040, 2931, 1686, 1613, 1290, 1159, 759, 698 cm⁻¹ entre otras.

5-Metoxicarbonilmetil-3-metoxicarbonilmetiltio-[1,2,4]-triazino-[5,6-*b*]-indol (37a)**3-(Metoxicarbonilmetiltio)-5*H*-[1,2,4]triazino[5,6-*b*]-indol-5-il)acetato de metilo**

PF: 176-178°C (2-propanol).

¹H-RMN: (DCI₃C) δ = 8.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-9), 7.68 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-7), 7.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-8), 7.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-6), 5.06 (s, 2H, N-CH₂), 4.11 (s, 2H, S-CH₂), 3.78 (s, 3H, CH₃), 3.77 (s, 3H, CH₃).



¹³C-RMN: (DCI₃C) δ = 169.5 y 167.2 (CO₂), 166.6 (C-3), 146.6 (C-4a), 141.5 (C-9b), 140.8 (C-5a), 131.1 (C-7), 123.5 (C-8), 122.6 (C-9), 118.3 (C-9a), 109.8 (C-6), 52.9 y 52.7 (CH₃), 42.1 (N-CH₂), 33.3 (S-CH₂).

EM: *m/z* = M⁺ 346 (43%), 287 (100%).

AE: Calculado para C₁₅H₁₄N₄O₄S: C, 52.02; H, 4.07; N, 16.18. Experimental: C, 52.19; H, 4.03; N, 16.12.

IR: (KBr) υ = 2977, 2940, 1725, 1569, 1380, 1227, 1157, 754 cm⁻¹ entre otras.

5-Isopropoxicarbonilmetil-3-isopropoxicarbonilmetiltio-[1,2,4]-triazino-[5,6-*b*]-indol
(37c)

3-(Isopropoxicarbonilmetiltio)-5*H*-[1,2,4]triazino[5,6-*b*]-indol-5-il)acetato de isopropilo

PF: 138-139°C (2-propanol).

¹H-RMN: (DCI₃C) δ = 8.44 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-9), 7.69 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-7), 7.49 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-8), 7.34 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-6), 5.10 (m, *J* = 6.1 Hz, 1H, NCH₂CO₂-CH), 5.09 (m, *J* = 6.1 Hz, 1H, SCH₂CO₂-CH), 5.03 (s, 2H, N-CH₂), 4.12 (s, 2H, S-CH₂), 1.28 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H, NCH₂CO₂CH-(CH₃)₂), 1.26 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H, SCH₂CO₂CH-(CH₃)₂).

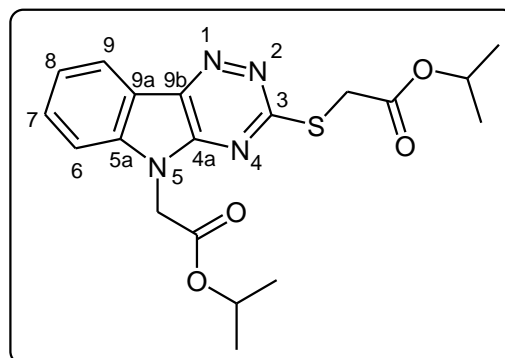
¹³C-RMN: (DCI₃C) δ = 168.4 (SCH₂-CO₂), 166.3 (NCH₂-CO₂), 166.7 (C-3), 146.6 (C-4a), 141.0 (C-9b), 140.9 (C-5a), 130.9 (C-7), 123.4 (C-8), 122.6 (C-9), 118.3 (C-9a), 109.9 (C-6), 70.3 (SCH₂CO₂-CH), 69.5 (NCH₂CO₂-CH), 42.5 (N-CH₂), 33.8 (S-CH₂), 21.7 (CH₃).

EM: *m/z* = M⁺ 402 (25%), 315 (100%).

AE: Calculado para C₁₉H₂₂N₄O₄S: C, 56.70; H, 5.51; N, 13.92. Experimental: C, 56.86; H, 5.54; N, 13.87.

IR: (KBr) ν = 2981, 2945, 1727, 1573, 1383, 1228, 1170, 752 cm⁻¹ entre otras.

La asignación de la estructura se confirmó por espectroscopía de RMN bidimensional.



***N*-Fenil-3-(*N*-Fenil-*N*-metilcarbamoilmetiltio)-5*H*-[1,2,4]triazino[5,6-*b*]-indol-5-il)-*N*-metilacetamida (37j)**

PF: 203-204°C (2-propanol).

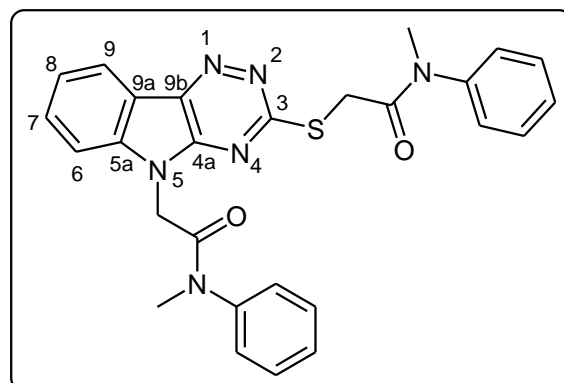
¹H-RMN: (DCI₃C) δ = 8.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-9), 7.64 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-7), 7.46-7.29 (m, 10H, *Ho*-C₆H₅, *Hm*-C₆H₅, *Hp*-C₆H₅, H-6, H-8), 7.13 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, *Ho*-C₆H₅), 4.82 (s, 2H, N-CH₂), 4.04 (s, 2H, S-CH₂), 3.35 (s, 3H, CH₃), 3.26 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN: (DCI₃C) δ = 167.8, 166.6, 165.7 (CO y C-3), 146.1 (C-4a), 143.4 (C-9b), 141.8, 141.7, 141.2 (*Cipso*-C₆H₅ y C-5a), 130.9 (C-7), 130.3, 130.2 (*Cm*-C₆H₅), 128.7, 128.3 (*Cp*-C₆H₅), 127.5, 126.8 (*Co*-C₆H₅), 123.2 (C-8), 122.3 (C-9), 118.3 (C-9a), 110.3 (C-6), 43.4 (N-CH₂), 38.0 (NCH₂CON-CH₃ y SCH₂CON-CH₃), 35.0 (S-CH₂).

EM: *m/z* = M⁺ 496 (1%), 390 (100%).

AE: Calculado para C₂₇H₂₄N₆O₂S: C, 65.31; H, 4.87; N, 16.92. Experimental: C, 65.50; H, 4.92; N, 16.90.

IR: (KBr) ν = 1682, 1575, 1163, 1148, 755, 696 cm⁻¹ entre otras.



2-[(3'-Acetil-5'-acetilamino)-(3'H)-espiro-[2-oxoindolil-3,2'-[1,3,4]-tiadiazol]-1-il] acetato de metilo (38a)

PF: 276-278°C (acetato de etilo).

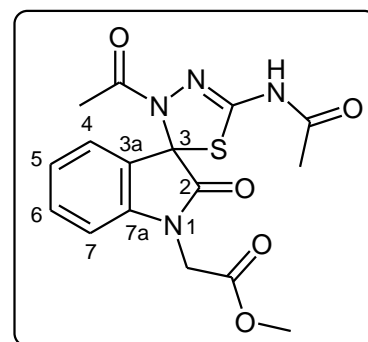
¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 12.04 (sa, 1H, NH), 7.41 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H, H-4), 7.34 (dt, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H, H-6), 7.11 (dt, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H, H-5), 7.07 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H, H-7), 4.62 (s, 2H, CH₂), 3.70 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.16 (s, 3H, COCH₃), 2.10 (s, 3H, COCH₃).

¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 172.5 (C-2), 170.5 (CO-NH), 168.6 (CO₂), 167.4 (CO-N-N), 143.2 (N=C-S), 141.7 (C-7a), 130.6 (C-6), 128.1 (C-3a), 124.2, 124.0 (C-4 y C-5), 107.8 (C-7), 74.6 (C-3), 52.8 (OCH₃), 41.9 (CH₂), 22.5 y 22.7 (COCH₃).

EM: *m/z* = *M*⁺ 376 (12%), 43 (100%).

AE: Calculado para C₁₆H₁₆N₄O₅S: C, 51.06; H, 4.28; N, 14.89. Experimental: C, 50.91; H, 4.30; N, 14.83.

IR: (KBr) ν = 3205, 3095, 2950, 1740, 1716, 1689, 1622, 1489, 1394, 1229, 756, 706 cm⁻¹ entre otras.



2-[(3'-Acetil-5'-acetilamino)-(3'H)-espiro-[2-oxoindolil-3,2'-[1,3,4]-tiadiazol]-1-il] acetato de isopropilo (38c)

PF: 201-203°C (acetato de etilo).

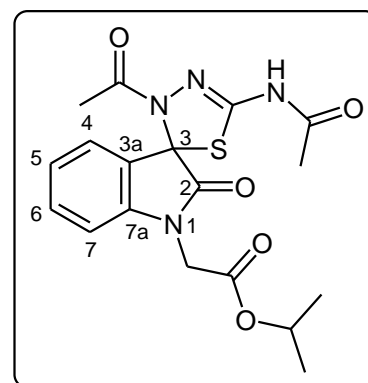
¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 12.04 (sa, 1H, NH), 7.41 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H, H-4), 7.34 (dt, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H, H-6), 7.11 (dt, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H, H-5), 7.04 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H, H-7), 4.95 (m, *J* = 6.3 Hz, 1H, CH), 4.57 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, CH₂), 4.54 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, CH₂), 2.16 (s, 3H, COCH₃), 2.10 (s, 3H, COCH₃), 1.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, CH₃), 1.19 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 172.5 (C-2), 170.5 (CO-NH), 167.4 y 167.3 (CO₂ y CO-N), 143.2 (N=C-S), 141.7 (C-7a), 130.6 (C-6), 128.1 (C-3a), 124.1, 123.9 (C-4 y C-5), 109.7 (C-7), 74.7 (C-3), 69.5 (CH), 42.2 (CH₂), 22.7, 22.5 (COCH₃), 22.0, 21.9 (CHCH₃).

EM: *m/z* = *M*⁺ 404 (9%), 43 (100%).

AE: Calculado para C₁₈H₂₀N₄O₅S: C, 53.46; H, 4.98; N, 13.85. Experimental: C, 53.61; H, 4.94; N, 13.92.

IR: (KBr) ν = 3170, 3095, 2985, 1748, 1715, 1695, 1659, 1616, 1382, 1247, 758, 711 cm⁻¹ entre otras.



***N*-Isopropil-2-[(3'-acetil-5'-acetilamino)-(3'*H*)-espiro-[2-oxoindolil-3,2'-[1,3,4]-tiadiazol]-1-il]acetamida (38f)**

PF: 243-245°C (acetato de etilo).

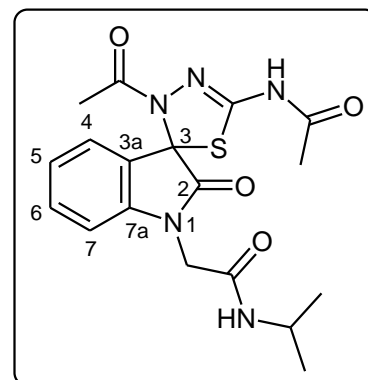
¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 12.00 (sa, 1H, C-NH), 7.67 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, CONH), 7.42 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H, H-4), 7.35 (dt, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H, H-6), 7.11 (dt, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H, H-5), 6.93 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H, H-7), 4.29 (s, 2H, CH₂), 3.87 (m, 1H, CH), 2.18 (s, 3H, COCH₃), 2.11 (s, 3H, COCH₃), 1.04 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH-CH₃), 0.99 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH-CH₃).

¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 172.2 (C-2), 170.6 (CO-NH), 167.7 (CO-N-N), 165.2 (CH₂-CO-NH), 144.1 (N=C-NH), 142.1 (C-7a), 130.7 (C-6), 127.9 (C-3a), 124.3, 124.0 (C-4 y C-5), 109.5 (C-7), 74.6 (C-3), 43.7 (CH), 41.2 (CH₂), 22.8 y 22.7 (COCH₃), 22.6 (CHCH₃).

EM: *m/z* = M⁺ 403 (16%), 43 (100%).

AE: Calculado para C₁₈H₂₁N₅O₄S: C, 53.59; H, 5.25, N, 17.36. Experimental: C, 53.43; H, 5.29; N, 17.30.

IR: (KBr) ν = 3359, 3182, 2981, 1693, 1676, 1652, 1627, 1531, 1405, 1282, 750, 711, cm⁻¹ entre otras.



***N*-Fenil-*N*-metil-2-[(3'-acetil-5'-acetilamino)-(3'*H*)-espiro-[2-oxoindolil-3,2'-[1,3,4]-tiadiazol]-1-il]acetamida (38j)**

PF: 232-234°C (acetato de etilo).

¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 12.01 (sa, 1H, NH), 7.57-7.46 (m, 5H, C₆H₅), 7.37 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-4), 7.32 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-6), 7.06 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-5), 6.97 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-7), 4.28 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, CH₂), 4.10 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, CH₂), 3.22 (sa, 3H, CH₃), 2.11 (s, 3H, N-COCH₃), 2.09 (s, 3H, NH-COCH₃).

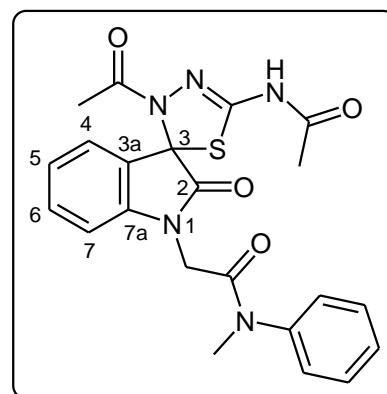
¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 172.5 (C-2), 171.3 (CO-NH), 167.4 (CO-N-N), 165.6 (CO-N), 143.6 (N=C-S), 142.6 (*Cipso*-C₆H₅), 142.3 (C-7a), 130.5 (C-6), 130.4, 128.7, 127.8 (C₆H₅), 128.6 (C-3a), 123.9 (C-4), 123.7 (C-5), 109.8 (C-7), 74.4 (C-3), 42.4 (CH₂), 37.3 (NCH₃), 22.7 (NHCOCH₃), 22.4 (N-N-COCH₃).

EM: *m/z* = M⁺ 451 (3%), 43 (100%).

AE: Calculado para C₂₂H₂₁N₅O₄S: C, 58.53; H, 4.69; N, 15.51. Experimental: C, 58.69; H, 4.74; N, 15.58.

IR: (KBr) ν = 3203, 2973, 1698, 1673, 1656, 1535, 1378, 1280, 754, 711, cm⁻¹ entre otras.

La asignación de la estructura se confirmó por espectroscopía de RMN bidimensional.



2-(2-Oxo-3-[(4-feniltiazol-2-il)-hidrazono]-2,3-dihidro-indol-1-il)acetato de metilo (39a)

PF: 267-270°C (2-propanol).

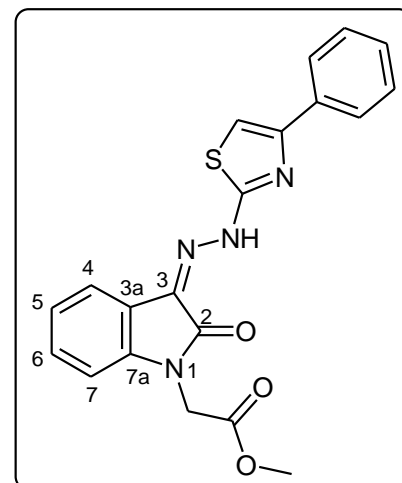
¹H-RMN: (DCI₃C) δ = 13.09 (s, int., 1H, NH), 7.87 (d, J = 7.3 Hz, 2H, Ho-C₆H₅), 7.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H-4), 7.44 (d, J = 7.3 Hz, 2H, Hm-C₆H₅), 7.38-7.34 (m, 2H, H-6 e Hp-C₆H₅), 7.19 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H-5), 7.07 (s, 1H, H-tiazol), 6.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H-7), 4.59 (s, 2H, CH₂), 3.82 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN: (DCI₃C) δ = 166.8, 166.3 (C-2-tiazol y CO₂), 161.4 (C-2), 152.3 (C-4-tiazol), 140.6 (C-7a), 134.5 (C_{ipso}-C₆H₅), 130.2 (C-3), 129.7 (C-6), 128.8 (C_o-C₆H₅), 128.2 (C_p-C₆H₅), 125.9 (C_m-C₆H₅), 123.1 (C-5), 120.2 (C-4), 120.1 (C-3a), 109.0 (C-7), 105.5 (C-5-tiazol), 41.4 (CH₂), 21.7 (CH₃).

EM: m/z = M⁺ 392 (78%), 43 (100%).

AE: Calculado para C₂₀H₁₆N₄O₃S: C, 61.21; H, 4.11; N, 14.28. Experimental: C, 61.02; H, 4.10; N, 14.24.

IR: (KBr) ν = 3184, 1747, 1678, 1552, 1244, 1165, 760, 725, 703 cm⁻¹ entre otras.

**2-(2-Oxo-3-[(4-feniltiazol-2-il)-hidrazono]-2,3-dihidro-indol-1-il)acetato de isopropilo (39c)**

PF: 235-237°C (2-propanol).

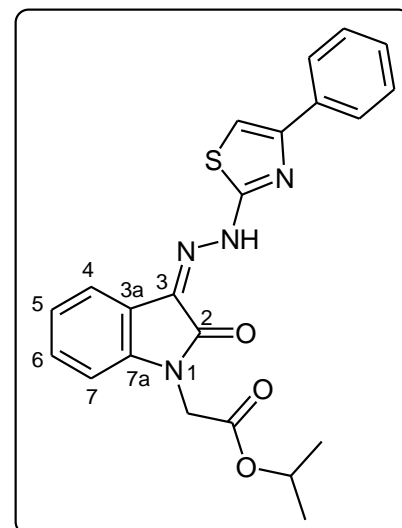
¹H-RMN: (DCI₃C) δ = 13.01 (s, int., 1H, NH), 7.87 (d, J = 7.7 Hz, 2H, Ho), 7.73 (dd, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H, H-4), 7.44 (t, J = 7.7 Hz, 2H, Hm), 7.37-7.33 (m, 2H, Hp, H-6), 7.18 (dt, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H, H-5), 7.07 (s, 1H, H-tiazol), 6.80 (da, J = 7.6 Hz, 1H, H-7), 5.13 (m, 1H, CH), 4.54 (s, 2H, CH₂), 1.29 (d, J = 6.2 Hz, 6H, CH₃).

¹³C-RMN: (DCI₃C) δ = 166.7, 166.6 (C-2-tiazol y CO₂), 161.6 (C-2), 152.4 (C-4-tiazol), 140.8 (C-7a), 134.5 (C_{ipso}-C₆H₅), 130.1 (C-3), 129.8 (C-6), 128.7 (C_o-C₆H₅), 128.0 (C_p-C₆H₅), 126.0 (C_m-C₆H₅), 123.3 (C-5), 120.4 (C-4), 120.1 (C-3a), 108.8 (C-7), 105.7 (C-5-tiazol), 70.0 (CH), 41.2 (CH₂), 21.8 (CH₃).

EM: m/z = M⁺ 420 (54%), 43 (100%).

AE: Calculado para C₂₂H₂₀N₄O₃S: C, 62.84; H, 4.79; N, 13.32. Experimental: C, 62.71; H, 4.75; N, 13.28.

IR: (KBr) ν = 3178, 2980, 1734, 1682, 1554, 1228, 1167, 1110, 727, 701 cm⁻¹ entre otras.



2-(2-oxo-3-[(4-feniltiazol-2-il)-hidrazono]-2,3-dihidro-indol-1-il)-*N*-isopropilacetamida (39f)

PF: 300-302°C (desc.) (2-propanol).

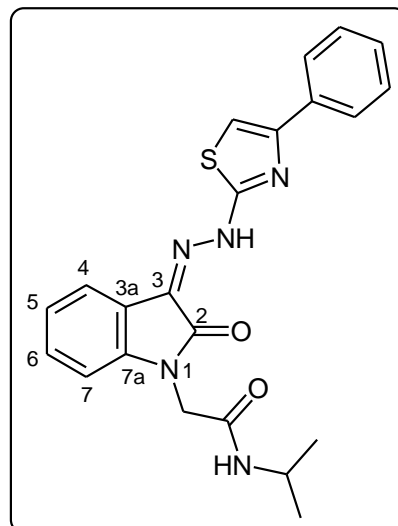
¹H-RMN: (DCI₃C) δ = 13.04 (s, int., 1H, NH), 7.88 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Ho-C₆H₅), 7.74 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-4), 7.45 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, Hm-C₆H₅), 7.40-7.34 (m, 2H, Hp-C₆H₅, H-6), 7.21 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-5), 7.09 (s, 1H, H-tiazol), 6.99 (da, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-7), 4.44 (s, 2H, CH₂), 4.12 (m, 1H, CH), 0.91 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, CH₃) 0.89 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-RMN: (DCI₃C) δ = 166.6 (C-2-tiazol) 165.8 (CON), 161.5 (C-2), 152.2 (C-4-tiazol), 141.1 (C-7a), 134.4 (*Cipso*-C₆H₅), 130.2 (C-3), 129.7 (C-6), 128.6 (Co-C₆H₅), 128.2 (Cp-C₆H₅), 126.1 (Cm-C₆H₅), 123.2 (C-5), 120.5 (C-4), 120.0 (C-3a), 108.9 (C-7), 105.6 (C-5-tiazol), 41.2 (CH₂), 41.5 (CH), 21.9 (CH₃).

EM: *m/z* = M⁺ 419 (50%), 43 (100%).

AE: Calculado para C₂₂H₂₁N₅O₂S: C, 62.99; H, 5.05; N, 16.69. Experimental: C, 63.17; H, 5.08; N, 16.76.

IR: (KBr) υ = 3300, 2985, 1689, 1643, 1549, 1361, 1171, 749, 715, 701 cm⁻¹ entre otras.



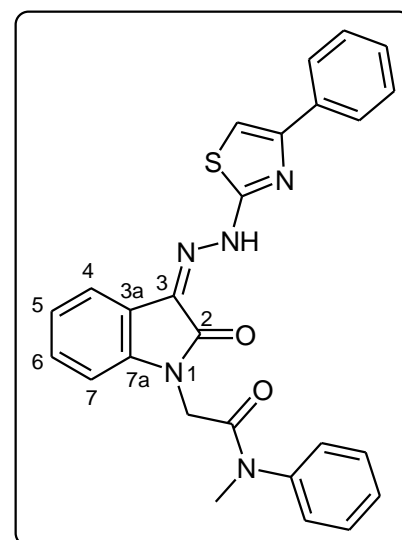
***N*-Fenil-2-(2-oxo-3-[(4-feniltiazol-2-il)-hidrazono]-2,3-dihidro-indol-1-il)-*N*-metilacetamida (39j)**

PF: 230-232°C (2-propanol).

¹H-RMN: (DCI₃C) δ = 13.05 (s, int., 1H, NH), 7.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, Ho-C₆H₅), 7.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-4), 7.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, Hm-N-C₆H₅), 7.46-7.42 (m, 4H, Ho-N-C₆H₅, Hm-C₆H₅), 7.36-7.32 (m, 3H, Hp-N-C₆H₅, Hp-C₆H₅, H-6), 7.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-5), 7.05 (s, 1H, H-tiazol), 6.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-7), 4.34 (s, 2H, CH₂), 3.34 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN: (DCI₃C) δ = 166.6 (C-2-tiazol), 165.7 (CON), 161.4 (C-2), 152.3 (C-4-tiazol), 142.2 (*Cipso*-N-C₆H₅), 141.7 (C-7a), 134.5 (*Cipso*-C₆H₅), 130.4 (Cm-N-C₆H₅), 130.3 (C-3), 129.8 (C-6), 128.7, 128.6, 128.6, 128.0, 127.1 (Co- y Cp-N-C₆H₅, Cm- y Cp-C₆H₅), 125.9 (Co-C₆H₅), 123.0 (C-5), 120.3 (C-4), 120.1 (C-3a), 109.0 (C-7), 105.1 (C-5-tiazol), 41.8 (CH₂), 37.9 (CH₃).

EM: *m/z* = M⁺ 467 (34%), 107 (100%).



AE: Calculado para C₂₆H₂₁N₅O₂S: C, 66.79; H, 4.53; N, 14.98. Experimental: C, 66.95; H, 4.58; N, 15.05.

IR: (KBr) ν = 3170, 2983, 1691, 1644, 1550, 1366, 1169, 748, 716, 701 cm⁻¹ entre otras.

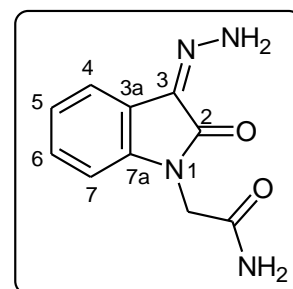
La asignación de la estructura se confirmó por espectroscopía de RMN bidimensional.

2-[(3-hidrazono-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)-acetamida

PF: 146-147°C (2-propanol).

¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 10.44 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, NH₂), 9.66 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, NH₂), 7.66 (sa, 1H, CONH₂), 7.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-4), 7.25 (sa, 1H, CONH₂), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-6), 7.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-5), 6.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-7), 4.32 (s, 2H, CH₂).

¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 168.5 (CO-NH₂), 160.9 (C-2), 139.7 (C-7a), 128.5 (C-3), 126.9 (C-6), 121.9 (C-4), 121.5 (C-3a), 117.2 (C-5), 108.9 (C-7), 41.4 (CH₂).

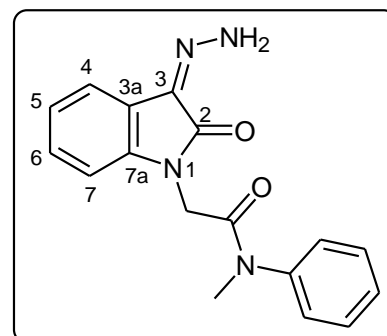


N-Fenil-2-[(3-hidrazono-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)-*N*-metilacetamida

PF: 167-169°C (2-propanol).

¹H-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 10.39 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, NH₂), 9.67 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, NH₂), 7.54-7.43 (m, 5H, C₆H₅), 7.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-4), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-6), 7.01 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-5), 6.92 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-7), 4.24 (s, 2H, CH₂), 3.18 (s, 3H, CH₃).

¹³C-RMN: (DMSO-*d*₆) δ = 165.7 (CO-N), 160.7 (C-2), 142.4 (C_{ipso}-C₆H₅), 139.7 (C-7a), 130.0 (C-6), 128.2 (C-3), 127.3 (C-4), 126.9 (C_m-C₆H₅), 125.2 (C_p-C₆H₅), 121.9 (C-5), 121.3 (C-3a), 117.2 (C_o-C₆H₅), 109.1 (C-7), 41.0 (CH₂), 37.3 (CH₃).



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] a) Agrawal, O. P.; Sonar, P. K.; Saraf, S. K. 4-Thiazolidinone and 1-thia-3,4,9-triaza fluorene conjugates: synthesis, characterization and antimicrobial screening. *Med Chem Res*, **2013**, *22*, 1972–1978.
- b) Bogdanov, A. V.; Bukharov, S. V.; Oludina, Y.N.; Musin, L. I.; Nugumanova, G. N.; Syakaev, V. V.; Mironova, V. F. A catalyst-free and easy nucleophilic addition of certain isatins to sterically hindered 2,6-di-tert-butyl-4-methylenecyclohexa-2,5-dienone. *ARKIVOC*, **2013**, *iii*, 424-435.
- c) Hall, M. D.; Brimacombe, K.; Handley, M.; Gottesman, M. M.; Fales, H. M. Thiosemicarbazones with MDR1 – Inverse activity. WO2012033601 (A1), 2012-03-15. **2012**.
- d) Barcelos, R. P.; de Lima Portella, R.; Lugokenski, T. H.; Flores da Rosa, E. J.; Pires Amaral, G.; Machado Garcia, L. F.; Bresolin, L.; Carratu, V.; Soares, F. A. A.; de Vargas Barbosa, N. B. Isatin-3-N⁴-benzilthiosemicarbazone, a non-toxic thiosemicarbazone derivative, protects and reactivates rat and human cholinesterases inhibited by methamidophos in vitro and in silico. *Toxicology in Vitro*, **2012**, *26*, 1030–1039.
- e) Thanh, N. D.; Giang, N. T. K. Microwave-assisted synthesis of novel tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl thiosemicarbazones of substituted isatins. *Lett. Org. Chem.*, **2011**, *8*, 500-503.
- f) Kang, I.-J.; Wang, L.-W.; Hsu, T.-A.; Yueh, A.; Lee, C.-C.; Lee, Y.-C.; Lee, C.-Y.; Chao, Y.-S.; Shih, S.-R.; Chern, J.-H. Isatin- β -thiosemicarbazones as potent herpes simplex virus inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, *21*, 1948–1952
- g) Solomon, V. R.; Hu, C.; Lee, H. Design and synthesis of anti-breast cancer agents from 4-piperazinylquinoline: A hybrid pharmacophore approach. *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *18*, 1563-1572.
- h) Diaz, P.; Xu, J.; Astruc-Diaz, F.; Pan, H.-M.; Brown, D. L.; Naguib, M. Design and synthesis of a novel series of *N*-alkyl isatin acylhydrazone derivatives that act as selective Cannabinoid Receptor 2 agonists for the treatment of neuropathic pain. *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 4932–4947.
- [2] a) Beraldo, H. Semicarbazonas e tiossemicarbazonas: O amplo perfil farmacológico e usos clínicos. *Quim. Nova*, **2004**, *27*, 461-471.
- b) Bauer, D. J. y Sheffield. Antiviral chemotherapeutic activity of isatin β -thiosemicarbazone in mice infected with rabbit-pox virus. *Nature (London)*, **1959**, *184*, 1496-1497.
- c) Knotz, Fl. Versuche zur herstellung antiviraler und antimikrober substanzen 2. Mitteilung Acylhydrazone uns thiosemicarbazone von isatin-1-essigsäurederivaten. *Sci. Pharm.*, **1970**, *38*, 163-172.

- d) Pirrung, M. C.; Pansare, S. V.; Das Sarma, K. Keith, K. A.; Kern, E. R. Combinatorial optimization of isatin- β -thiosemicarbazones as anti-poxvirus agents. *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 3045-3050.
- e) Teitz, Y.; Ronen, D. Vansover, A.; Stematsky, T.; Riggs, J. L. Inhibition of human immunodeficiency virus by *N*-methylisatina- β -4':4'-diethylthiosemicarbazone and *N*-allyl- β -4':4'-diallylthiosemicarbazone. *Antiviral Res.*, **1994**, *24*, 305-314.
- f) Bal, T. R.; Anand, B.; Yogeewari, P.; Sriram, D. Synthesis and evaluation of anti-HIV activity of isatin β -thiosemicarbazone derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 4451-4455.

[3] a) Karali, N. Gürsoy, A; Kandemirli, F.; Shvets, N.; Kaynak, B.; Özbey, S.; Kovalishyn, V.; Dimoglo, A. Synthesis and structure-antituberculosis activity relationship of 1*H*-indole-2,3-dione derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 5888-5904.

b) Karali, N. Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of new 5-nitroindole-2,3-dione derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **2002**, *37*, 909-918.

c) Aboul-Fadl, T.; Abdel-Aziz, H. A.; Abdel-Hamid, M. K.; Elsaman, T., Thanassi, J.; Pucci, M. J. Schiff bases of indoline-2,3-diones: Potential novel inhibitors of Mycobacterium tuberculosis (Mtb) DNA gyrase. *Molecules*, **2011**, *16*, 7864-7879.

d) Banerjee, D.; Yogeewari, P.; Bhat, P.; Thomas, A.; Srividya, M. y Sriram, D. Novel isatinyl thiosemicarbazones derivatives as potential molecule to combat HIV-TB co-infection. *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, *46*, 106-121.

[4] a) Kassab, S.; Hegazy, G. H.; Eid, N. M.; Amin. K. M.; El-Gendy, A. A. Synthesis of 1*H*-indole-2,3-dione-2-thiosemicarbazone ribonucleosides as antibacterial agents. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, **2010**, *29*, 72-80.

b) Vijey, A. M.; Shini, G.; Vaidhyalingam, V. Synthesis and antimicrobial activities of 1-(5-substituted-2-oxo-indolin-3-ylidene)-4-(substituted pyridine-2-yl)thiosemicarbazide. *Arkivoc*, **2008**, *xi*, 187-194.

[5] a) Hall, M. D.; Salam, N. K.; Hellawell, J. L.; Fales, H. M.; Kensler, C. B. Ludwig, J. A.; Szakács, G.; Hibbs, D. E.; Gottesman, M. M. Synthesis, activity, and pharmacophore development for isatin- β -thiosemicarbazones with selective activity toward Multidrug-Resistant Cells. *J. Med Chem.*, **2009**, *52*, 3191-3204.

b) Hall, M. D.; Brimacombe, K. R.; Varonka, M. S.; Pluchino, K. M.; Monda, J. K.; Li, J.; Walsh, M. J.; Boxer, M. B.; Warren, T. H.; Fales, H. M.; Gottesman, M. M. Synthesis and structure-activity evaluation of isatin- β -thiosemicarbazones with improved selective activity

toward multidrug-resistant cells expressing P-glicoprotein. *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 5878-5889.

c) Gottesman, M. M.; Fojo, T.; Bates, S. E. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. *Nat Rev Cancer*, **2002**, *2* 48-58.

[6] a) Smitha, S.; Pandeya, S. N.; Stables, J. P.; Ganapathy, S. Anticonvulsant and sedative-hypnotic activities of N-acetyl / methyl isatin derivatives. *Sci. Pharm.*, **2008**, *76*, 621-636.

b) Sridhar, S. K.; Pandeya, S. N., Stables, J. P. y Ramesh, A. Anticonvulsant activity of hydrazones, Schiff and Mannich bases of isatin derivatives. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **2002**, *16*, 129-132.

[7] a) Beraldo, H.; Gambino, D. The wide pharmacological versatility of semicarbazones, thiosemicarbazones and their metal complexes. *Mini-Rev. Med. Chem.*, **2004**, *4*, 31-39.

b) Cerchiaro, G.; da Costa Ferreira, A. M. Oxindoles and copper complexes with oxindole-derivatives as potential pharmacological agents. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2006**, *17*, 1473-1485.

c) da Silva, J. F. M.; Garden, S. J.; Pinto, A. C. The chemistry of isatin: a review from 1975 to 1999. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2001**, *12*, 273-324.

[8] a) World Health Organization (WHO). Control of Chagas Disease. Technical Reports Series, **2002**; Vol. 905, pp. 1–109.

b) Maya, J. D.; Cassels, B. K.; Iturriaga-Vásquez, P.; Ferreira, J.; Faúndez, M.; Galanti, N.; Ferreira, A.; Morello, A. Mode of action of natural and synthetic drugs against *Trypanosoma cruzi* and their interaction with the mammalian host. *Comp. Biochem. Physiol. Part A*, **2007**, *146*, 601-620.

c) Coura, J. R.; De Castro, S. L. A Critical Review on Chagas Disease Chemotherapy. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, **2002**, *97*, 3-24.

d) Cerecetto, H.; González, M. Synthetic medicinal chemistry in Chagas' disease: Compounds at the final stage of "Hit-To-Lead" phase. *Pharmaceuticals*, **2010**, *3*, 810-838.

e) Urbina, J. A.; Docampo, R. Specific chemotherapy of Chagas disease: controversies and advances. *Trends Parasitol.*, **2003**, *19*, 495-501.

f) Chiyanzu, I.; Hansell, E.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; McKerrow, J. H.; Chibale, K. Synthesis and evaluation of isatins and thiosemicarbazone derivatives against cruzain, falcipain-2 and rhodesain. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 3527–3530.

- [9] a) Kumar Batí, S.; Kumar, A. Synthesis of new substituted azetidinoyl and thiazolidinoyl-1,3,4-thiadiazino (6,5-*b*) indoles as promising anti-inflammatory agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, *43*, 2323-2330.
- b) El Ashry, E. S. H.; Ramadan, E.S.; Abdel Hamid, H. M. y Hagar, M. Microwave Irradiation for Acceleration each Step for the Synthesis of 1,2,4-Triazino[5,6-*b*]indole-3-thiols and their derivatives from Isatin and 5-Chloroisatin. *Synlett*, **2004**, 723-725.
- c) Sachdeva, H.; Dwivedi, D.; Singh, H. L.; Sharma, K. P. Aqua mediated one pot facile synthesis of novel thioxo-1,2,4-triazin-5(2*H*)-one and [1,2,4]triazino[5,6-*b*]indole derivatives and their biological activities. *J. Chil. Chem. Soc.*, **2012**, *57*, 1348-1354.
- [10] a) Vogel, A. I. Vogel's textbook of practical organic chemistry. 5^a ed. rev. Longman, Group UK Ltd. **1989**. ISBN 0-470-21414-7.
- b) Klayman, D. L.; Bartosevich, J. F.; Scott Griffin, T.; Mason, C. J.; Scovill, J. P. 2-Acetylpyridine thiosemicarbazones. 1. A new class of potential antimalarial agents. *J. Med. Chem.*, **1979**, *22*, 855-862.
- c) Pervez, H. Saira, N.; Saeed Iqbal, M.; Yaqub, M. Khan, K. M. Synthesis and toxicity evaluation of some *N*⁴-aryl substituted 5-trifluoromethoxyisatin-3-thiosemicarbazones. *Molecules*, **2011**, *16*, 6408-6421.
- d) Bondock, S.; Khalifa, W.; Fadda, A. Synthesis and antimicrobial evaluation of some new thiazole, thiazolidinone and thiazoline derivatives starting from 1-chloro-3,4-dihydronaphthalene-2-carboxaldehyde. *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, *42*, 948-954.
- e) Li, J.-P.; Zheng, P.-Z.; Zhu, J.-G.; Liu, R.-J.; Qu, G.-R. An expedient method for the synthesis of thiosemicarbazones under microwave irradiation in solvent-free medium. *Chinese J. Chem.*, **2006**, *24*, 1773-1776.
- [11] a) Gladych, J. M. Z.; Hornby, R.; Hunt, J. H. y Jack, D. Antiviral agents. 5*H*-as-triazino[5,6-*b*]indoles. *J. Med. Chem.*, **1972**, *15*, 277-281.
- b) Ivachtchenko, A. V.; Il'yin, A. P.; Kobak, V. V.; Zolotarev, D. A.; Boksha, L. V.; Trifilenkov, A. S.; Ugoleva, D. M. New scaffolds for combinatorial synthesis. 1. 5-Sulfamoylisatins and their reactions with 1,2-diamines. *J. Comb. Chem.*, **2002**, *4*, 419-428.
- c) Seleem, H. S.; El-Behairy, M.; Mashaly, M. M.; Mena, H. H. Thermodynamics of complexation of isatin-3-thiosemicarbazone (HIT) and other related derivatives with some metal ions. *J. Serb. Chem. Soc.*, **2002**, *67*, 243-256.
- d) Hossain, M. M.; Islam, N.; Khan, R.; Islam M. R. Cytotoxicity study of dimethylisatin and its heterocyclic derivatives. *Bangl. J. Pharmacol.*, **2007**, *2*, 66-70.

e) Shelke, S. M.; Bhosale, S. H. Synthesis, antidepressant evaluation and QSAR studies of novel 2-(5*H*-[1,2,4]triazino[5,6-*b*]indol-3-ylthio)-*N*-(substituted phenyl)acetamides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *20*, 4661-4664.

[12] a) Kubota, S.; Ueda, Y.; Fujikane, K.; Toyooka, K.; Shibuya, M. Synthesis of 4-acyl-2-(acylamino)- Δ^2 -1,3,4-thiadiazolines and 4-acyl-2-amino- Δ^2 -1,3,4-thiadiazolines by acylation of thiosemicarbazones. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 1473-1477.

b) Shamsuzzaman, M. A.; Anwar, S. Stereoselective synthesis of steroidal (6*R*)-spiro-1',3',4'-thiadiazolines. *J. Chem. Research (S)*, **1998**, 824-825.

c) Shih, M.-H.; Wu, C.-L. Efficient syntheses of thiadiazoline and thiadiazole derivatives by the cyclization of 3-aryl-4-formylsydnone thiosemicarbazones with acetic anhydride and ferric chloride. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 10917-10925.

d) Mamun, H. M.; Foyosal, M. A.; Mahabub, M.; Amin, A. Microwave-assisted efficient synthesis of isatins and spiro-thiadiazolines under green chemistry protocol. *J. Sci. Res.* **2010**, *2*, 322-329.

e) Islam, R.; Khayer, K.; Mahmud, M. I.; Lingcon, M. H. Islam, R. Cyclization of some isatin-3-thiosemicarbazones leading to Δ^2 -1,3,4-thiadiazolines and their selective deacetylation with hydrazine hydrate. *J. Bangl. Chem. Soc.*, **2000**, 149-155.

f) Islam, R.; Abedin, M. J.; Khayer, K.; Islam, M. R. Synthesis of 5-spiro (5'-methylisatin)-4-acetyl-2-(acetylamino)- Δ^2 -1,3,4-thiadiazoline and 5-spiro (5'-methylisatin)-4-acetyl-2-(5'-methylisatin-3'-hydrazino)- Δ^2 -1,3,4-thiadiazoline. *Indian. J. Chem.*, **2001**, 240-242.

g) Bursavich, M.G.; Gilbert, A. M.; Lombardi, S.; Georgiadis, K.E.; Reinferberg, E.; Flannery, C. R. y Morris, E.A. 5'-Phenyl-3'H-spiro[indoline-3,2'-[1,3,4]thiadiazol]-2-one inhibitors of ADAMTS-5 (Aggrecanase-2). *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 5630-5633.

h) Islam, M. R.; Mohsin, M. Synthesis of isatin, 5-chloroisatin and their Δ^2 -1,3,4-oxadiazoline derivatives for comparative cytotoxicity study on brine shrimp. *Bangladesh J. Pharmacol*, **2007**, *2*, 7-12;

i) Rouge, P. D.; Brousse, B. N.; Moglioni, A. G.; Cozzi, G. A.; Alvarez-Larena, A.; D'Accordo, N.; Moltrasio, G. Y. Behavior of thiosemicarbazones derived from some terpenones under acetylation conditions. Part II. *Arkivoc*, **2005**, *xii*, 8-21.

[13] a) Shivarama Holla, B.; Malini, K. V.; Sooryanarayana Rao, B.; Sarojini, B. K.; Suchetha Kumari, N. Synthesis of some new 2,4-disubstituted thiazoles as possible antibacterial and anti-inflammatory agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **2003**, *38*, 313-318.

b) Joule, J. A.; Mills, K.; Smith, G. F. *Heterocyclic chemistry*. 3rd ed. Chapman & Hall, **1995**.

c) Katritzky, A. R.; Pozhatskii, A. F. *Handbook of heterocyclic chemistry*. 2nd ed. Pergamon, **2000**.

[14] a) Pretsch, E.; Clerc, T.; Seibl, J.; Simon, W. *Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos*. 1ª ed. española. Catells, J.; Camps, F. trad. Ed. Alhambra, Madrid. **1980**.

b) Youssef, A. S. A. Synthesis of some heterocycles of expected biological activity through the action of isatin-3-thiosemicarbazone on acetylenic ketones and esters. *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **2002**, 177, 173-188.

c) Socrates, G. *Infrared characteristic group frequencies. Tables and charts*, 2nd ed. John Wiley & sons, Engalnd. **1994**.

d) Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. *Spectrometric identification of organic compounds*, 7th ed. John Wiley & sons, Engalnd. **2005**.

[15] a) Weast, R. C.; Astle, M. J.; Beyer, W. H. *CRC Handbook of chemistry and physics* 67th ed. 1986-1987. CRC Press, Inc. Florida. **1986**.

[16] a) Cerecetto, H.; Di Maio, R.; Ibaruri, G.; Seoane, G.; Denicola, A.; Peluffo, G.; Quijano, C.; Paulino, M. Synthesis and anti-trypanosomal activity of novel 5-nitro-2-furaldehyde and 5-nitrothiophene-2-carboxaldehyde semicarbazone derivatives. *Il Fármaco*, **1998**, 53, 89-94.

b) Cerecetto, H.; Di Maio, R.; González, M.; Risso, M.; Saenz, P.; Seoane, G.; Denicola, A.; Peluffo, G.; Quijano, C.; Olea-Azar, Claudio. 1,2,5-Oxadiazole N-oxide derivatives end related compounds as potencial antitypanosomas drugs: Structure-activity relationships. *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 1941-1950.

Este trabajo de tesis dió lugar a las siguientes publicaciones en revistas con referato:

- 1) Blanco, M. M.; Dal Maso, M.; Shmidt, M. S.; Perillo, I. A. Reaction of isatin-1-acetamides with alkoxides: Synthesis of novel 1,4-dihydro-3-hydroxy-4-oxo-2-quinolinecarboxamides. *Synthesis*, (2007) 6, 829-834.
- 2) Shmidt, M. S.; Reverdito, A. M.; Kremenchuzky, L.; Perillo, I. A.; Blanco, M. M. Simple and efficient microwave assisted *N*-alkylation of isatin *Molecules*, (2008) 13, 831-840.
- 3) Shmidt, M. S.; Perillo, I. A.; González, M.; Blanco, M. M. Reaction of isatin with alkylating agents with acidic methylenes. *Tetrahedron letters*, (2012) 53, 2514-2517.

RESUMEN

Este manuscrito encara la síntesis y estudio de una serie de derivados de los ácidos isatinacético **2** y 3-hidroxi-4-quinolinona-2-carboxílico **5** que poseen características estructurales relacionadas a las de compuestos con interesantes actividades biológicas. La síntesis de derivados del ácido isatinacético **2a-l** se realizó por *N*-alquilación directa de isatina (**1**) en medio básico. En presencia de agentes alquilantes que poseen un metileno ácido, los epoxioxindoles **4** y **11** son los principales productos de reacción. La síntesis de derivados del ácido isatinacético **2a-l** se optimizó empleando radiación microondas.

Se analizaron las ventajas y desventajas de las distintas secuencias sintéticas que conducen a la obtención de 3-hidroxi-4-quinolinonas **5a-l**, las cuales implican a) reacciones de reordenamiento inducido por alcóxidos donde se generan las 3-hidroxi-4-quinolinonas **5a-j** a partir de derivados del ácido isatinacético **2a-j** y las 3-hidroxi-4-quinolinonas **5k,l** y **12** a partir de epoxioxindoles **4k,l** y **11l** respectivamente y b) reacciones a partir del núcleo 4-quinolinona preformado que implican la hidroxilación del C-3 y posterior derivatización del carboxilo del ácido quinurénico **21**. Se estudiaron las reacciones de *N*- vs *O*-alquilación de la porción amida viníloga presente en el núcleo de las 4-quinolinonas **21** con el fin de obtener los *N*- **24** y *O*-alquil derivados **25** más lipofílicos. La alta regioselectividad observada para la obtención de los *O*-alquilderivados **25** nos llevó a encarar un estudio teórico del mecanismo de la reacción de alquilación. Presentamos finalmente la síntesis y evaluación de la actividad antibacteriana, antifúngica y tripanomicida de una serie de β -tiosemicarbazonas **30**, β -semicarbazonas **31**, β -fenilsemicarbazonas **32** y β -feniltiosemicarbazonas **33**, obtenidas empleando como precursores ésteres y amidas del ácido isatinacético **2** y una serie de triazinoindoles **34-37**, espiro-1,3,4-tiadiazolinoxindoles **38** y tiazolilhidrazonooxindoles **39** obtenidos a partir de las β -tiosemicarbazonas **30**. Se analizan las características espectroscópicas más sobresalientes observadas en los espectros IR y de RMN de los compuestos sintetizados.

ABSTACT

The synthesis and study of derivatives of isatinacetic acid **2** and of 3-hydroxy-4-quinolinone-2-carboxylic acid **5** are described. These derivatives have structural features related to compounds with interesting biological activities. The synthesis of isatinacetic acid derivatives **2a-l** is accomplished by *N*-alkylation of isatin (**1**) in a basic media. In presence of alkylating agents having an acidic methylene, the epoxyoxindoles **4** and **11** are the main products. Synthesis of isatinacetic acid derivatives **2a-l** is optimized using microwave radiation.

The advantages and disadvantages of different synthetic sequences leading to 3-hydroxy-4-quinolinone **5a-l**, are examined. This sequences involve a) an alkoxide-promoted induced rearrangement of isatinacetic acid derivatives **2a-j** which leads to 3-hydroxy-4-quinolinone **5a-j**, and alkoxide-promoted induced rearrangement of epoxyoxindoles **4k,l** and **11l** which leads to 3-hydroxy-4-quinolinones **5k,l** and **12** respectively, b) reactions on 4-quinolinone preformed ring, which involve hydroxylation of C-3 and kynurenic acid **21** derivatization. *N*- vs *O*-alkylation reactions of the vinylogous amide moiety present in 4-quinolinones **21** are studied in order to obtain the *N*-alkyl derivatives **24** and the more lipophilic *O*-alkyl derivatives **25**. A theoretical study of the mechanism of the alkylation reaction is conducted in order to rationalize the high regioselectivity observed.

Finally we present the synthesis and antibacterial, antifungal and trypanocidal evaluation of a series of β -thiosemicarbazones **30**, β -semicarbazones **31**, β -phenylsemicarbazones **32** and β -fenilthiosemicarbazonas **33**, obtained using esters and amides of isatinacetic acids as precursors. A series of triazinoindoles **34-37**, spiro-1,3,4-thiadiazolinoxindoles **38** and thiazolilhydrazonooxindoles **39** were obtained from the corresponding β -thiosemicarbazones **30**. The main spectroscopic characteristics observed in IR and NMR spectra of the synthesized compounds are analyzed.