

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



TESIS DOCTORAL

**Sobre la síntesis de derivados de 3-cinolinol y sus productos
de oxidación**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Berta Marco Stiefel

DIRECTORES:

Pilar Navarro Torres
Manuel Lora Tamayo

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



5322360070

T1
547
MAR

SOBRE LA SINTESIS DE DERIVADOS DE 3-CINOLINOL
Y SUS PRODUCTOS DE OXIDACION

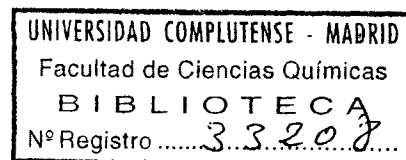
L 16804600
E 35926983

MEMORIA

que para optar al Grado de Doctor en Ciencias Químicas

presenta

BERTA MARCO STIEFEL



Madrid, 1975

Este trabajo ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química de la Universidad Complutense de Madrid.

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento al Profesor Dr. D. Manuel Lora-Tamayo y a la Dra. D^a Pilar Navarro Torres que han propuesto el tema y me han ayudado a realizarlo con sus orientaciones, atención personal y constante ejemplo de dedicación a la Ciencia.

Asimismo, agradezco a los Profesores Dr. D. Rafael Pérez Alvarez-Ossorio y Dr. D. José Luis Soto Cámara su acogida en el Departamento.

Madrid, octubre 1975.

I N D I C E

	<u>Páginas.</u>
INTRODUCCION GENERAL	9
A. <u>ENSAYOS DE CICLOADICION CON 3-INDAZOLONA</u> ...	17
I. Antecedentes Bibliográficos	23
II. Resultados	26
1 - Ensayos de cicloadición con 2,3-dime- til butadieno y 2-metil-1,3-pentadieno.	27
2 - Ensayo de cicloadición con 1,2-dime- tilenciclohexano	31
3 - Ensayos de cicloadición con 1-vinilci- cloalquenos	33
III. Conclusiones	37
B. <u>SINTESIS DE 3,4-DIHIDROXICINOLINA</u>	39
I. Introducción	43

II. Antecedentes Bibliográficos	49
III. Resultados	68
1 - <u>Síntesis de 3,4-dihidroxicinolina a partir de derivados 4-sustituidos del 3-cinolinol</u>	68
.Síntesis de 4-amino-3-hidroxicinolina.	68
.Síntesis de 3,4-dihidroxicinolina.	71
2 - <u>Síntesis de 3,4-dihidroxicinolina a partir de isatina, por modificaciones en el método de R.L. Zey, descrito para la síntesis del 3-cinolinol</u>	74
IV. Conclusiones	78
C. <u>ENSAYOS DE OXIDACION SOBRE 1-AMINOOXINDOL Y 3-CINOLINOL</u>	83
I. Introducción	87
II. Antecedentes Bibliográficos	91
III. Resultados	113
1 - Ensayos de oxidación con TAP e HBT a 25°C en benceno	113

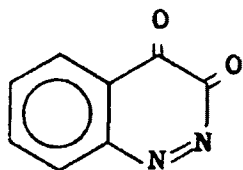
2 - Ensayo de oxidación de 3-cinolinol con TAP (1:1) en ácido acético a 25°C.	115
<u>.Síntesis de 4-acetoxi-3-hidro- xicinolina</u>	115
3 - Ensayo de oxidación de 1-aminooxindol con SeO ₂ en 1,4-dioxano a 85°C	118
4 - Ensayos de oxidación de 1-aminooxin- dol con TAP en DMSO	120
a) Con TAP (1:1) a 25°C ...	120
b) Con TAP (1:2) a 25°C ...	123
c) Con TAP (1:3) a 45°C ...	133
IV. Conclusiones	145
D. <u>PARTE EXPERIMENTAL</u>	155
I. <u>Síntesis de aductos de 3-indazolona</u> ...	161
1. Preparación de dienos	163
2. Síntesis de 3-(2H)-indazolinona	172
3. Preparación de oxidantes	174
4. Síntesis de aductos	176
II. <u>Síntesis de 1-aminooxindol</u>	183
III. <u>Síntesis de 3-cinolinol</u>	187

IV. <u>Síntesis de derivados 4-sustituidos del</u> <u>3-cinolinol</u>	193
1. 4-Cloro-3-hidroxicinolina	195
2. 4-Amino-3-hidroxicinolina	197
3. 4-Acetoxi-3-hidroxicinolina	198
4. 3,4-Dihidroxicinolina	199
V. <u>Oxidación de l-aminooxindol</u>	207
1. Oxidación con SeO_2 en dioxano	209
2. Oxidación con TAP-DMSO	213
2.1. Con TAP (1:1) a 25°C	213
2.2. Con TAP (1:2) a 25°C	215
2.3. Con TAP (1:3) a 45°C	217
<u>COLECCION DE ESPECTROS</u>	223
<u>RESUMEN DE LAS CONCLUSIONES PRECEDENTES</u>	255
<u>BIBLIOGRAFIA</u>	263

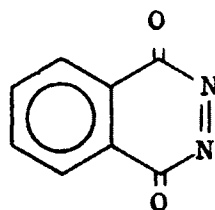
INTRODUCCION GENERAL

INTRODUCCION GENERAL

En el estudio de la síntesis de combinaciones diazapolíciclicas por intermedio de diazaquinonas que se viene llevando a cabo en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química de la Universidad Complutense de Madrid, se ha tratado de probar, en una posible analogía, si tendría carácter filodiénico el agrupamiento -N=N- en el sistema heterocíclico de la 3,4-cinolíndiona (I), en correspondencia con la 1,4-ftalacínidona (II), considerada en diversos trabajos anteriores.



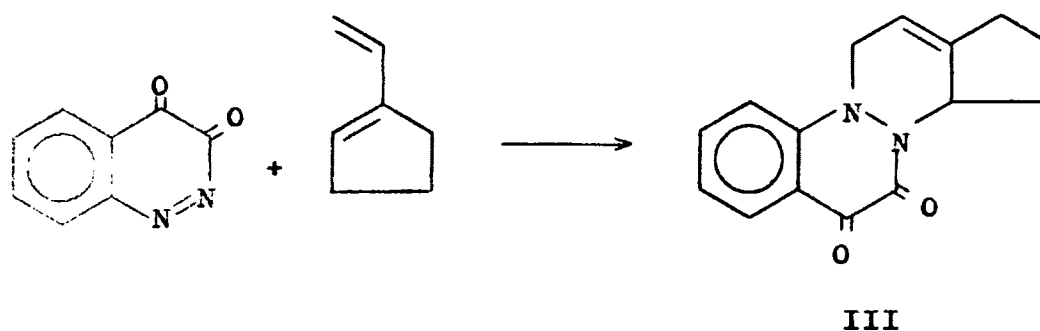
I



II

Por reacción Diels-Alder de compuestos del tipo I con dienos como el 1-vinilciclopenteno, podría llegarse, por transformaciones de los aductos, a estructuras referibles a diazaesteroides, con el agrupamiento 1,2-diazo en las posi-

ciones 8 y 9 del sistema esteroidico.



La química de los azaesteroides se ha desarrollado notablemente en los últimos años, por diversas vías de síntesis que conducen a distintas situaciones de los átomos de nitrógeno en los anillos, porque se parte, ya de sistemas con los anillos A ó B heterocíclicos, ya procediendo con hidropiridazinas o bien por ciclaciones intermoleculares de N-aminas y pirrolidinas sustituidas.

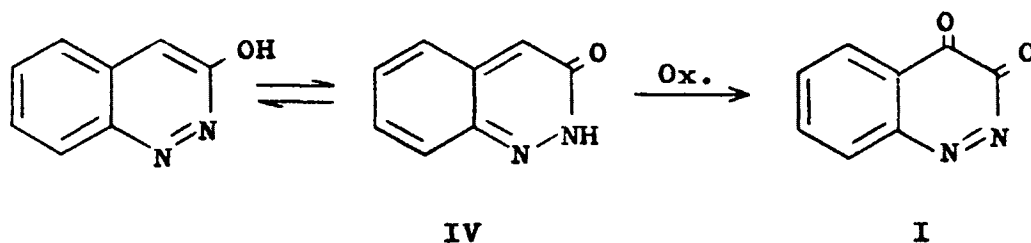
La cicloadición Diels-Alder ha sido aplicada diversamente para la síntesis de esteroides carbocíclicos, y solamente Huisman (1), que ha hecho una revisión a fondo de todo ello, lleva a cabo la preparación de 13 y 14-azaesteroides, por reacción Diels-Alder con iminas.

En nuestro Departamento viene estudiándose la cicloadición Diels-Alder con diaza-p-quinonas sustituidas y derivados de vinilindeno, lográndose estructuras diazociclopentanofenantrénicas con los átomos de nitrógeno en las posiciones 5 y 10 (2), así como con derivados de viniltetra

hidronaftaleno y pirazolindionas (3).

El objetivo final propuesto en este trabajo propende, como queda dicho, a una cicloadición de la 3,4-cinolinidiona con 1-vinilciclopenteno que conduciría a un derivado ciclopentanofenantrénico con los átomos de nitrógeno en las posiciones 8 y 9 del sistema cíclico (III).

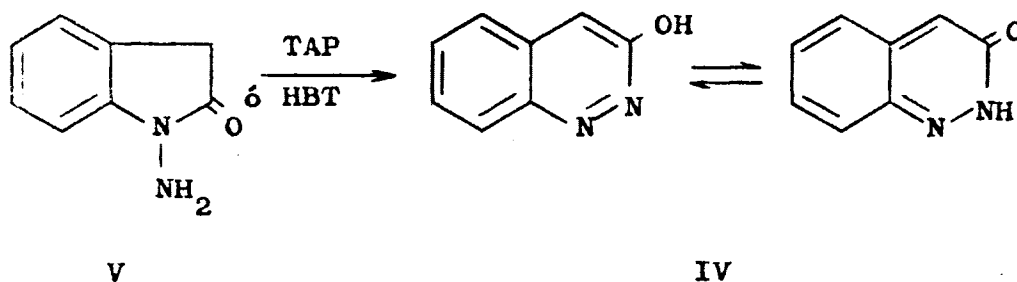
La síntesis de la 3,4-cinolinidiona (I) parecía en un principio realizable, a partir de la 3-(2H)-cinolona o 3-cinolinol (IV).



Con este fin se han llevado a cabo ensayos de oxidación del 3-cinolinol con distintos oxidantes y a diferentes temperaturas, eligiendo como más adecuado, el tetraacetato de plomo (TAP) en dimetilsulfóxido (DMSO), a 45°C.

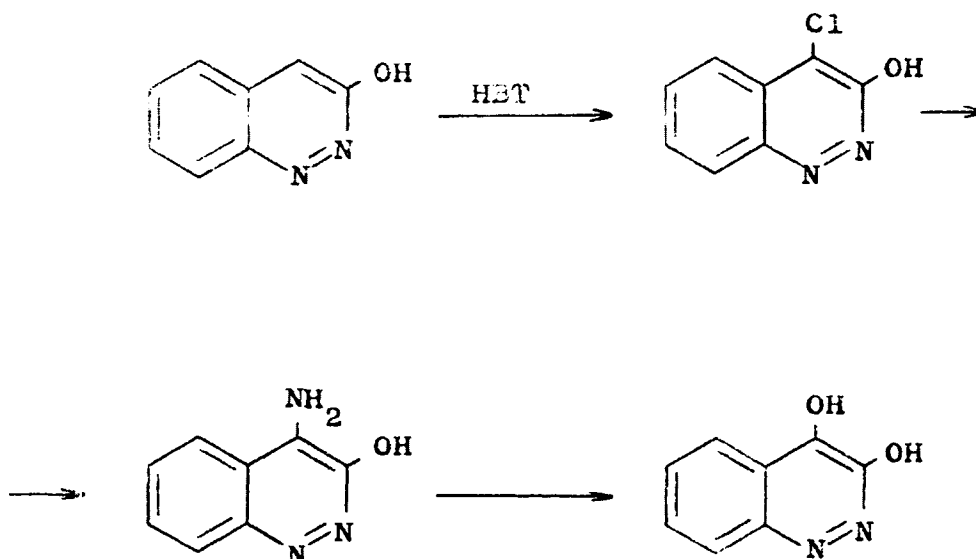
Pero dada la facilidad que presenta el pentaciclo del 1-aminooxindol para dar cinolinol en presencia de agentes oxidantes tales como TAP o HBT, se ha procedido a

la oxidación, en un sólo paso, actuando sobre el 1-amino-oxindol (V).



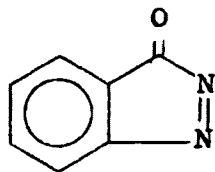
El compuesto V, se ha sometido a la acción del dióxido de selenio (SeO_2) en dioxano de una parte y de otra a la del TAP en DMSO. En este último caso se ha podido aislar un compuesto rojo cristalino con la agrupación 3,4-dicarbonilo que se buscaba, pero con un mol de DMSO incorporado. Su estructura se ha confirmado por vía química con formación de su quinoxalina como producto de reacción con o-fenilendiamina, y por sus espectros IR, RMN y de MASAS. También se han realizado pruebas de desulfurización con Ni-Raney.

El escaso rendimiento de estas reacciones, y las dificultades en la síntesis y purificación de estos compuestos, nos aconsejó simultanear este camino con el de la preparación y tratamiento de los derivados 4-cloro y 4-amino del 3-cinolinol, que permiten llegar a la 3,4-dihidroxicinolina, según el esquema:



En todos los casos se han podido aislar, en efecto, derivados bisustituídos en las posiciones 3 y 4 de gran interés para alcanzar las estructuras propuestas, y se han resuelto numerosos problemas de aislamiento y caracterización.

Como antecedente, el efecto activante de un grupo -CO- sobre -N=N- para conferirle carácter filodiénico fue puesto de relieve empleando como modelo inicial la 3-indazolona (VI).



VI

Se han obtenido aductos estables con dienos de distinta reactividad como 2,3-dimetilbutadieno, 2-metil-1,3-pentadieno, 1,2-dimetilenciclohexano, 1-vinilciclopenteno y 1-vinilciclohexeno, llegándose a estructuras diazapolíclicas.

Lo que antecede sirve de justificación para el siguiente orden expositivo:

- A. Ensayos previos de cicloadición con 3-indazolona.
Antecedentes y resultados.
- B. Síntesis de 3,4-dihidroxicinolina.
Antecedentes y resultados.
- C. Ensayos de oxidación sobre 1-aminooxindol y 3-cinolinol.
Antecedentes y resultados.

A. ENSAYOS DE CICLOADICION CON 3-INDAZOLONA

A. ENSAYOS DE CICLOADICION CON 3-INDAZOLONA

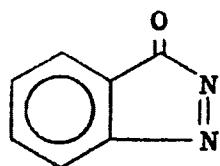
I. Antecedentes Bibliográficos.

II. Resultados.

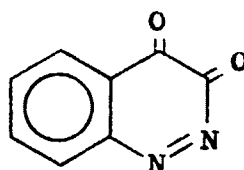
- 1 - Ensayos de cicloadición con 2,3-dimetil-butadieno y 2-metil-1,3-pentadieno.
- 2 - Ensayo de cicloadición con 1,2-dimetilén-ciclohexano.
- 3 - Ensayos de cicloadición con 1-vinilcicloalquenos.

III. Conclusiones.

En la bibliografía se encuentran numerosos trabajos referentes al carácter filodiénico de los α -carbonilazo-compuestos, entre los que se ha elegido, la 3-indazolona (VI), como modelo más sencillo para el estudio del efecto activante del grupo $-CO-$ sobre el agrupamiento $-N=N-$, adecuado antecedente al caso de la 3,4-cinolíndiona (I).

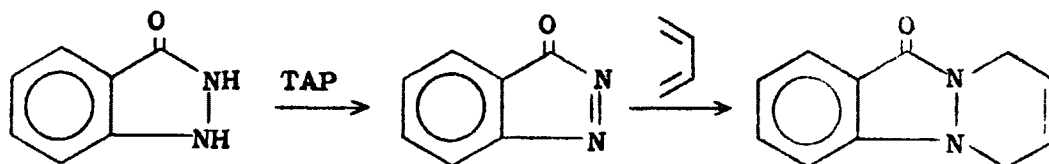


VI



I

La 3-indazolona puede obtenerse fácilmente por oxidación con TAP de la 3-(2H)-indazolinona, y por adición de dienos al medio de reacción, suministra aductos estables.



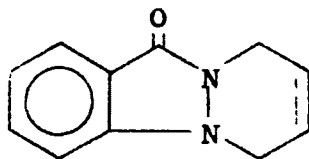
Sin embargo, existen pocos antecedentes bibliográficos que detallen su comportamiento en reacciones Diels-Alder, y tampoco aparecen claramente definidas, hasta el momento, las condiciones óptimas para lograr la cicloadición. Con este motivo, se han intentado estudiar sus posibilidades de reacción con dienos de distinta reactividad, cuyo re

sultado nos llevaría a estructuras diazapolíciclicas, algunas de ellas de gran similitud con las pretendidas en el objetivo primordial de este trabajo.

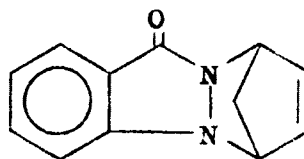
I. Antecedentes Bibliográficos.

A partir de 1962 en que E.F. Ullman y E.A. Bart-
has (4) prepararon 3-indazolona por oxidación de la 3-(2H)-
-indazolinona con TAP en solución de acetonitrilo, a -10°C ,
y en presencia de óxido de magnesio, se inició el estudio
de su carácter filodiénico, debido al doble enlace -N=N- ac-
tivado por un grupo carbonilo.

Los mismos autores describieron los aductos VII
y VIII, obtenidos por reacción de la 3-indazolona (VI), pre-
parada "in situ", con 1,3-butadieno y ciclopentadieno res-
pectivamente.



VII

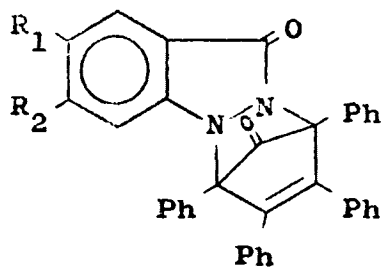


VIII

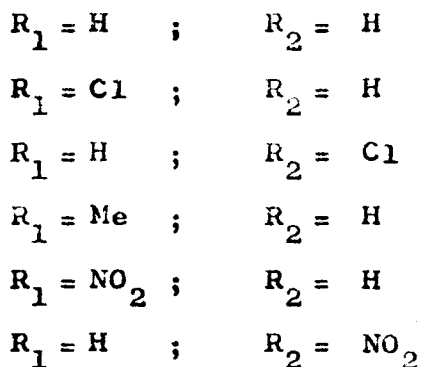
Las soluciones de indazolona, de intenso color
rojo y fuerte fluorescencia azul, se decoloran inmediata-
mente por adición de los dienos anteriormente citados, no
pudiendo aislarse el filodieno en estado sólido, por poli-
merizarse con rapidez al alcanzar la temperatura ambiente.

Trabajos posteriores de J. Adamson, D.L. Forster,

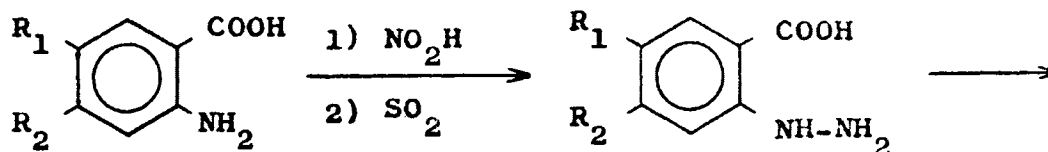
T.L. Gilchrist y C.W. Rees (5) confirmaron este carácter filodiénico con la preparación de aductos de 3-indazolona y sus derivados 6 ó 7 sustituidos con 2,3,4,5-tetrafenil-ciclopentadienona (tetraciclona).

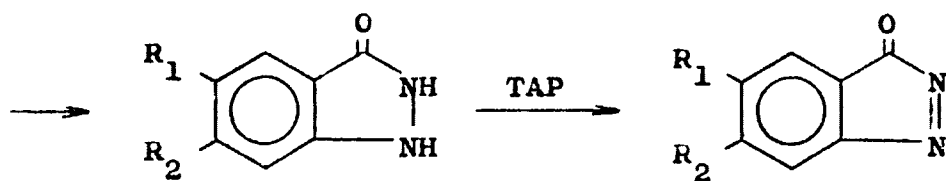


IX

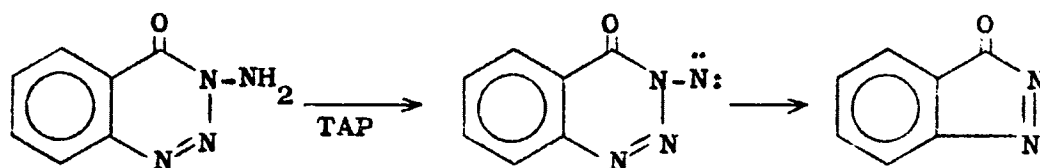


La síntesis de la 3-(2H)-indazolinona de partida o de sus 5 ó 6 derivados se realiza siguiendo procedimientos descritos (6), (7), (8), por diazotación a 0°C de los correspondientes derivados del ácido antranílico, seguida de una reducción con anhídrido sulfuroso y ciclación en medio ácido. La oxidación final, como se indicó, conduce a 3-indazolona ($R_1=R_2=H$) ó 3-indazolonas-5,6-sustituídas.





En la oxidación de la 3-aminobenzotriazin-4-ona (X) con TAP en cloruro de metileno y a temperaturas bajas, Campbell y Rees (9) detectaron la presencia de 3-indazolona, resultado que fue confirmado más tarde por Rees y col. (5), y extendido a la preparación de 5 ó 6 derivados de 3-indazolona.



X

II. Resultados.

La síntesis de la 3-(2H)-indazolinona se ha llevado a cabo según el procedimiento de E.F. Stephenson (6), si bien el paso de reducción ha sido modificado por nosotros, sustituyendo el anhídrido sulfuroso por cloruro estannoso, que permite obtener 3-(2H)-indazolinona, en mayor grado de pureza, con rendimientos globales del 50%.

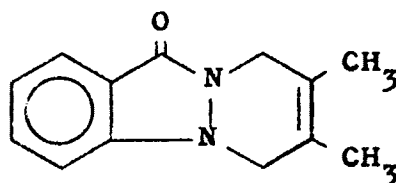
El paso posterior a 3-indazolona se ha realizado siempre por oxidación de la 3-(2H)-indazolinona con TAP, en solución de acetonitrilo ó cloruro de metileno a -10°C , en presencia de los dienos correspondientes, obteniéndose mejores rendimientos en soluciones de acetonitrilo.

En ensayos paralelos de oxidación de la 3-(2H)-indazolinona con HBT no se aislaron los aductos esperados, si no productos de tipo polímero, que no pudieron ser identificados.

Los nuevos compuestos de cicloadición han sido purificados por cromatografía preparativa sobre gel de sílice, e identificados a partir de sus análisis cuantitativos y espectros IR y de RMN. En el caso de posibles estructuras isómeras, la identificación de los compuestos se ha fundamentado en un estudio comparativo de sus espectros RMN con aductos similares de 1,4-ftalacindiona.

1 - Ensayos de cicloadición con 2,3-dimetilbutadieno y 2-metil-1,3-pentadieno.

La reacción de indazolona con 2,3-dimetilbutadieno a baja temperatura y en solución de acetonitrilo, permite el aislamiento de un sólido cristalino de p.f. 154-154,5°C al que se ha asignado la estructura XI.



XI

El espectro IR de XI (fig. 1) presenta bandas de deformación simétrica y asimétrica de los grupos metilo a 1440 y 1380 cm^{-1} respectivamente.

Asimismo, la presencia de un doble enlace se pone de manifiesto por la absorción a 3045, 1620 y 930 cm^{-1} . A 1645 cm^{-1} se acusa una banda de intensidad considerable atribuida al C=O del agrupamiento amídico.

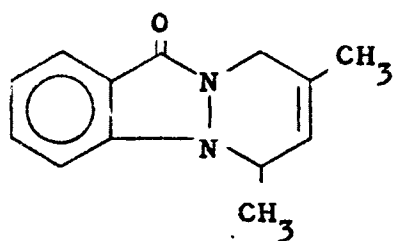
El espectro de RMN de este compuesto (fig. 2), registrado en cloroformo deuterado, presenta cuatro señales: un multiplete situado a valores de δ entre 7 y 8,1 ppm, debido a los cuatro protones aromáticos, dos multipletes cen

trados a 3,85 y 4,25 ppm de los cuatro protones de los grupos metilénicos, de los cuales el segundo debe asignarse al contiguo al grupo amídico, ligeramente desapantallado respecto al primero, por efecto del grupo C=O; por último, los metilos aparecen en forma de singlete a 1,75 ppm.

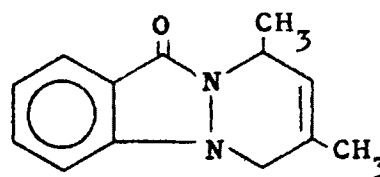
Con 2-metil-1,3-pentadieno, se realizó un ensayo paralelo al anterior empleando, en este caso, el cloruro de metileno como disolvente.

Del producto de reacción, por cromatografía preparativa sobre gel de sílice, se aisló un sólido cristalino de p.f. 135-6°C, cuyo análisis cuantitativo se corresponde con el del aducto de cicloadición 1:1.

De las estructuras isómeras posibles XII y XIII,



XII



XIII

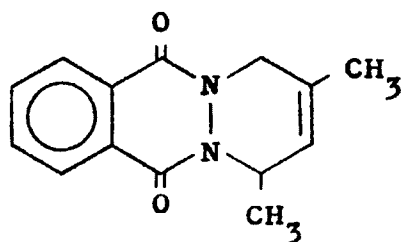
el estudio del espectro de RMN del compuesto aislado (fig.4), en comparación con el del aducto de la 1,4-ftalacindiona con el mismo dieno, ha conducido a proponer la estructura XIII,

como más probable.

Además de la señal correspondiente a los cuatro protones aromáticos y la de los metilos, que aparecen claramente en el espectro de RMN, la primera a $\delta = 1,35$ ppm, desdoblada por el protón metínico y la segunda como un singlete centrado a $\delta = 1,85$ ppm, el espectro presenta un multiplete centrado a $\delta = 5,7$ ppm, atribuido al protón metilénico.

De los tres protones restantes, dos de ellos presentan dos señales dobles pertenecientes a un sistema AB con $J_{AB} = 14$ cps entre $\delta = 3,3$ y $\delta = 4,4$ ppm, y el tercero aparece como un multiplete ancho centrado a $\delta = 4,9$ ppm.

La diferencia en el desplazamiento químico que puede observarse entre el sistema AB que es debido al agrupamiento metilénico contiguo al nitrógeno en el isómero XIII, y el sistema AB que forma el metileno contiguo al agrupamiento amídico en el aducto XIV (10), de 1,4-ftalacindiona (que



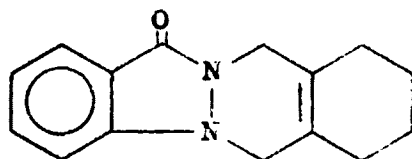
XIV

aparece a valores de δ comprendidos entre 4 y 5 ppm, apreciablemente desapantallado respecto al primero), apoya esta asignación.

El hecho de que el protón metínico aparezca como una señal ancha, no resuelta, se justifica al considerar que dicho protón debe estar acoplado de una parte con el metilo contiguo, de otra con el protón etilénico en α , y además puede sufrir un acoplamiento a larga distancia con los protones del grupo metilénico.

2 - Ensayo de cicloadición con 1,2-dimetilenciclohexano.

De la mezcla de reacción de la indazolona y 1,2-dimetilenciclohexano en acetonitrilo, se aisla, por cromatografía, un sólido de p.f. 176-8°C, que se ha identificado como el aducto XV.



XV

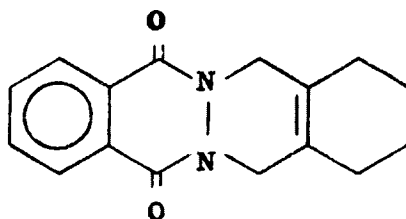
En el espectro de RMN de este compuesto (fig. 6), los ocho protones cicloalcanicos del anillo D aparecen distribuidos en dos multipletes anchos a valores δ comprendidos entre 1,5 y 2,4 ppm, de los cuales el más desapantallado debe ser el correspondiente a los cuatro protones contiguos al doble enlace de dicho anillo.

El resto del espectro es en todo análogo al del aducto con 2,3-dimetilbutadieno (fig. 2), ya que los protones aromáticos y los cuatro protones metilénicos del anillo C se observan en el espectro con el mismo orden de desplazamientos químicos que en el caso citado.

Puede verse como la influencia del -C=O del agru

pamiento amídico sobre el grupo metilénico lo desplaza aproximadamente 0,4 ppm en relación al grupo metilénico que se halla únicamente bajo el influjo del nitrógeno contiguo.

Un estudio comparativo de los espectros RMN de los compuestos XI y XV en relación con el del aducto XVI (fig. 7) (11) en el que los dos grupos metilénicos se ob-

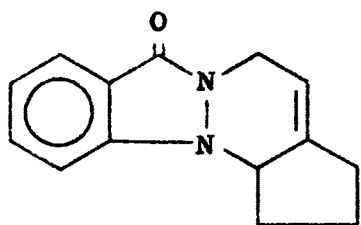


XVI

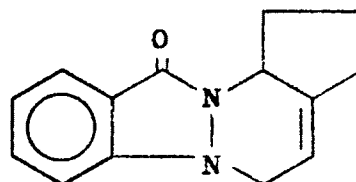
servan en una señal única a δ 4,35 ppm, confirma estos resultados.

3 - Ensayos de cicloadición con 1-vinilcicloalquenos.

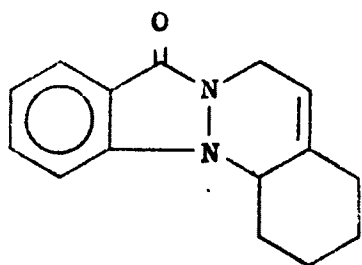
La 3-indazolona da aductos estables con 1-vinilciclopenteno y 1-vinilciclohexeno. Las reacciones se llevan a cabo en solución de acetonitrilo. Tanto en el primer caso como en el segundo, resulta muy difícil el aislamiento de productos puros. Las complejas mezclas de reacción, por sucesivas cromatografías en placa fina preparativa, conducen al aislamiento de uno de los dos isómeros estructurales posibles en cada caso.



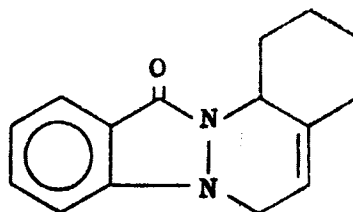
XVII



XVIII



XIX

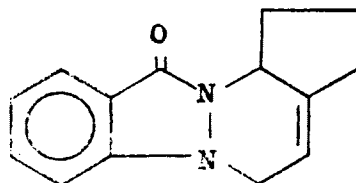


XX

Con 1-vinilciclopenteno se aisló un sólido blanco de p.f. 159-60°C, con rendimiento del 20%, cuyo análisis

sis cuantitativo responde al aducto de cicloadición 1:1.

El espectro de RMN de este compuesto (fig. 9) es tá de acuerdo con la estructura del isómero XVIII.



XVIII

Paralelamente a lo observado en los aductos anteriores, los cuatro protones aromáticos aparecen a valores de δ comprendidos entre 7,0 y 8,0 ppm. y el protón etilénico en forma de multiplete centrado a $\delta = 5,75$ ppm. Los seis protones cicloalcanicos del anillo D están distribuidos en tres multipletes en el intervalo $\delta = 1,5 - 3,2$ ppm, centrados a $\delta = 1,85$; 2,38 y 2,9 ppm, en relación 3:2:1 respectivamente.

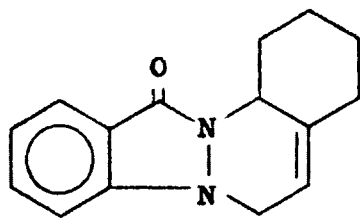
Los protones restantes de los grupos metileno y metínico se hallan distribuidos en dos multipletes centrados a $\delta = 4,0$ y $\delta = 4,4$ ppm, en relación 2:1. La diferencia de desplazamiento químico (0,4 ppm) entre estas dos señales es del mismo orden que la observada en los espectros de RMN de los aductos XI y XV (fig. 2 y 6) para los dos metilenos contiguos a los agrupamientos amídicos y ami

no respectivamente. Esto sirve de base para suponer que el protón metínico es el más desapantallado, por encontrarse en las proximidades del CO.

En este caso, la geometría de la molécula, condicionada por la fusión del pentaciclo D, debe ser la causa de que los protones del grupo metilénico sean más equivalentes, apareciendo como un multiplete, sin que se observe el desdoblamiento típico del sistema AB, frecuente en otros aductos.

La 3-indazolona reacciona con 1-vinilciclohexeno en forma similar al caso anterior, aislándose, por cromatografía un sólido cristalino de p.f. 158-9°C. con rendimiento del 38%.

El análisis cuantitativo y el espectro IR coinciden con el aducto de cicloadición 2+4, y a partir de su espectro RMN se ha identificado dicho compuesto como el isómero XX.



XX

El RMN (fig. 11) presenta señales de los cuatro protones aromáticos, los ocho cicloalcanicos y el protón etilénico, de multiplicidad y desplazamiento químico comparables a los del aducto descrito precedentemente. Sin embargo, los protones de los agrupamientos metilénico y metínico respectivamente, se distribuyen de forma parecida a la observada para estos tres protones en el aducto con 2-metil-1,3-pentadieno (fig. 4).

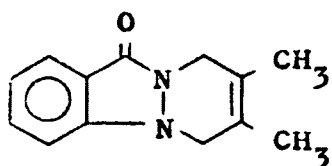
El grupo metilénico debe formar un sistema AB, $J_{AB} = 14$ cps desdoblado a su vez por el protón vinílico, con una $J = 6$ cps. De igual modo debe sufrir otros acoplamientos a larga distancia, por lo que las dos señales dobles correspondientes a este sistema, aparecen desdobladas en el espectro, y una de ellas, solapada con un multiplete ensanchado, centrado a $\delta = 4,7$ ppm, debido al protón metínico. El hecho de que este protón se encuentre desapantallado respecto al protón ecuatorial del grupo metileno, sólo se explica, según el razonamiento expuesto en los casos anteriores, por la proximidad del grupo carboni-

lo.

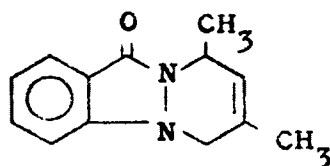
III. Conclusiones

1. El carácter filodiénico de la 3-indazolona se ha confirmado con la obtención de aductos Diels-Alder con dienos de distinta reactividad.

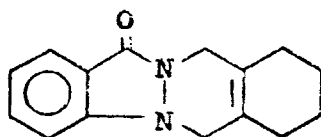
Por reacción de la 3-(2H)-indazolinona con TAP a -10°C en acetonitrilo o cloruro de metileno y posterior adición del dieno adecuado, se han obtenido y caracterizado los siguientes aductos:



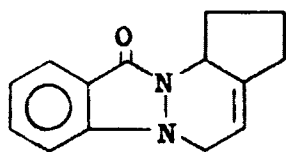
p.f. $154-154,5^{\circ}\text{C}$



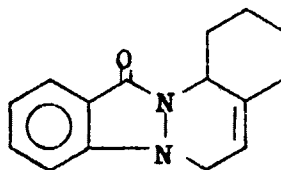
p.f. $135-6^{\circ}\text{C}$



p.f. $176-8^{\circ}\text{C}$



p.f. $159-60^{\circ}\text{C}$



p.f. $158-9^{\circ}\text{C}$

2. En los ensayos realizados con 2-metil-1,3-pentadieno, 1-vinilciclopenteno y 1-vinilciclohexeno, se ha aislado, por métodos cromatográficos, uno sólo de los isómeros esperados en cada caso como sólidos cristalizados. La asignación de estructuras se ha llevado a cabo mediante un estudio comparativo de los espectros RMN de los aductos con los de la 1,4-ftalacindiona y los mismos dienos.

B. SINTESIS DE 3,4-DIHIDROXI-CINOLINA

3. SINTESIS DE 3,4-DIHIIDROXICINOLINA

I. Introducción.

II. Antecedentes Bibliográficos.

1 - Sobre HIDROXICINOLINAS.

2 - Sobre HALO y AMINOCINOLINAS.

III. Resultados.

1 - Síntesis de 3,4-dihidroxicinolina a partir de derivados 4-sustituídos del 3-cinolinol.

.Síntesis de 4-amino-3-hidroxicinolina.

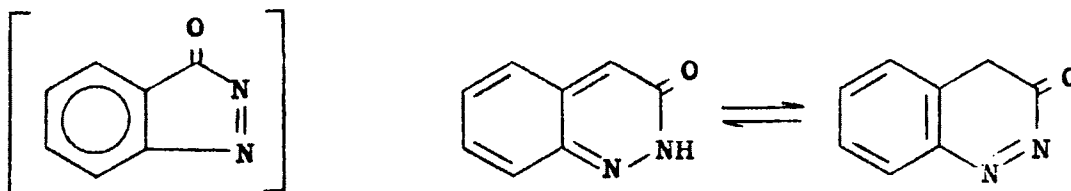
.Síntesis de 3,4-dihidroxicinolina.

2 - Síntesis de 3,4-dihidroxicinolina a partir de isatina, por modificaciones en el método de R.L. Zey, descrito para la síntesis del 3-cinolinol.

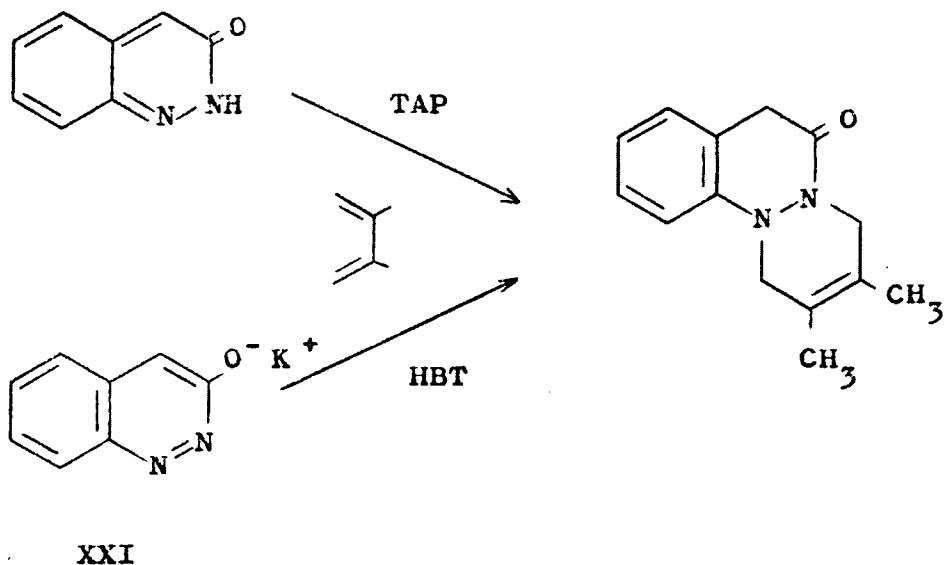
IV. Conclusiones.

I. INTRODUCCION

Comprobado el carácter filodiénico de la 3-inda_zolona que posee en su molécula un grupo cetónico activan_do el doble enlace -N=N-, y de acuerdo con los anteceden_tes bibliográficos referentes a los α-carbonilazo-compues_tos (12), (13), se realizaron ensayos de cicloadición con la 3-hidroxicinolina, centrando la atención en sus estruc_turas amídicas.



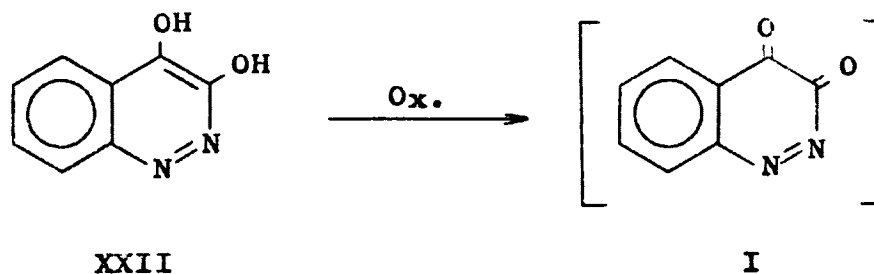
Como es habitual para el caso de las diazapa_rquinonas, (14), (15), (16), se intentaron cicloadiciones "in situ" con la 3-(2H)-cinolona y TAP en presencia de 2,3-dimetilbutadieno a temperaturas comprendidas entre -70°C y 80°C, y por otra parte, se preparó la sal monopotá_sica (XXI) del producto anteriormente citado, y se sometió a la acción del HBT a temperaturas del orden de -50 a 25°C.



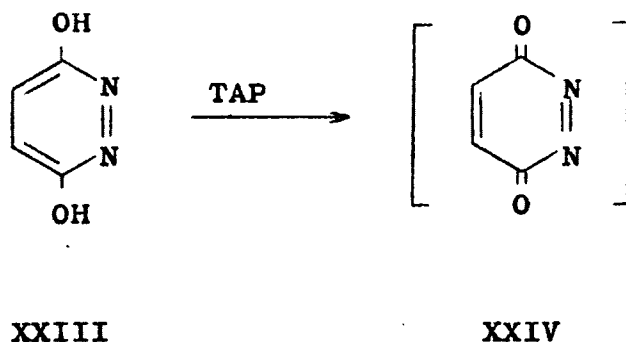
En todos los casos se recuperaron los productos de partida, sin observarse señal alguna de reacción.

Con los resultados anteriores se planeó la síntesis de la 3,4-dihidroxicinolina (XXII) con el fin de llegar, por oxidación posterior, al sistema heterocíclico de la 3,4-dioxocinolina, en la que el agrupamiento diazo podría presentar carácter filodiénico por la activación de los dos grupos cetónicos.

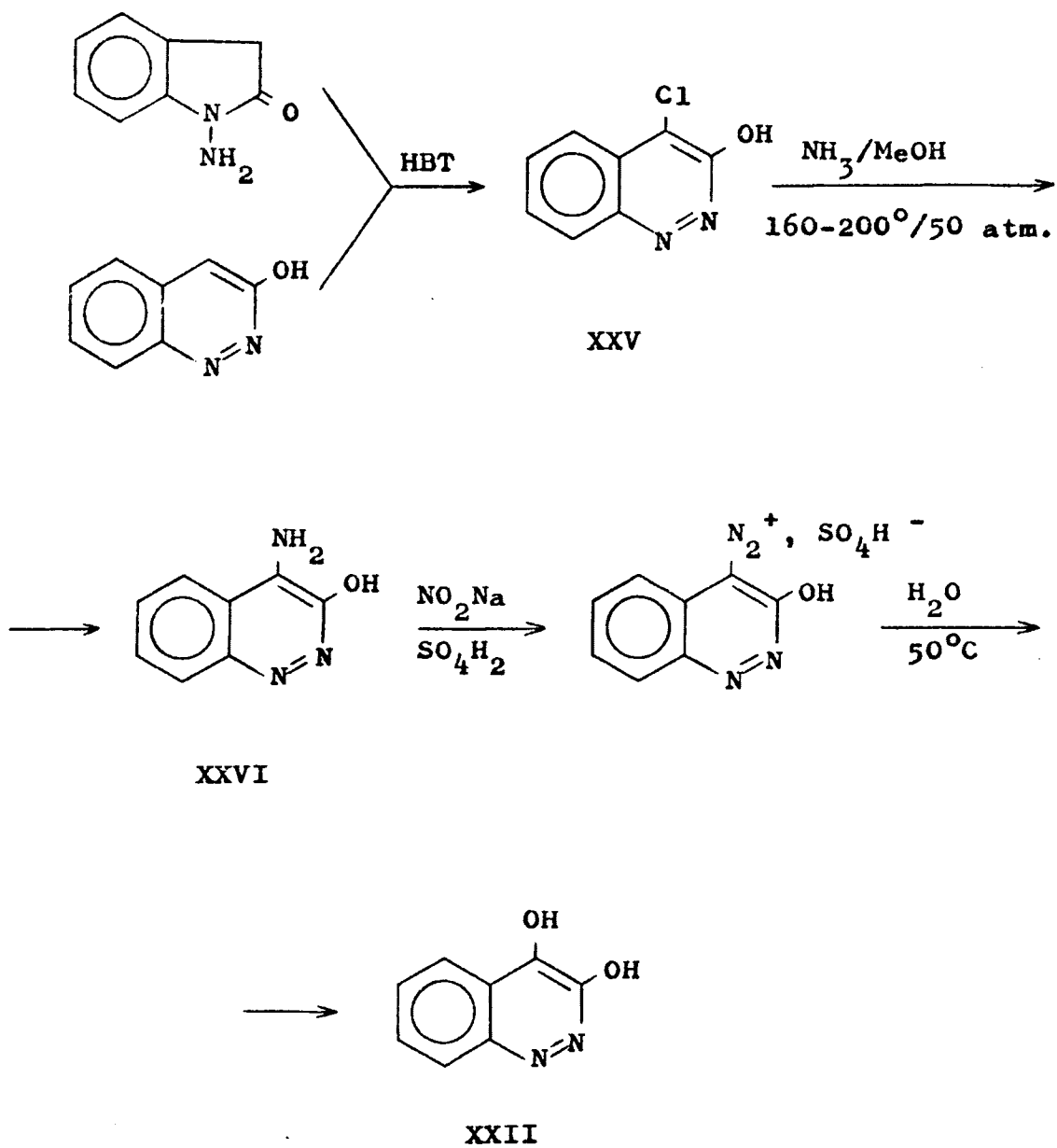
El oxidante elegido para este último paso, ha si



do el TAP, que permite la obtención de aductos por adición de dienos al medio de reacción. Así Georghiou y Just (17), oxidan el 3,6-piridacindiol (XXIII) a 3,6-piridacíndiona (XXIV) en cloruro de metileno, y obtienen aductos estables con acetato de ergosterol.



La síntesis de la 3,4-dihidroxicinolina supone la siguiente serie de reacciones:



El 4-clorocinolinol (XXV) se sintetizó por procedimientos descritos, bien partiendo del 1-aminooxindol o directamente sobre el 3-cinolinol con HBT en benceno a tem

peratura ambiente.

Posteriormente se realizaron ensayos de sustitución del cloro en posición 4 con soluciones de bases fuertes tales como KOH o NaOH en tubo cerrado, cuyos resultados fueron negativos, aislándose las sales sódicas o potásicas.

Un estudio bibliográfico más profundo nos aconsejó el empleo de soluciones de metanol saturado de amoníaco, condiciones que se ajustaron en la práctica, tras varios ensayos, en 160-200°C y 50 atm. De este modo el 4-clorocinolinol, sometido en autoclave a la acción del amoníaco en metanol, conduce al 4-amino derivado con rendimientos del 60% en producto puro.

La diazotación de este compuesto y su posterior tratamiento con agua a ebullición permite la obtención de 3,4-dihidroxicinolina (XXII) con un rendimiento del 50% a partir del 4-amino-3-cinolinol (XXVI).

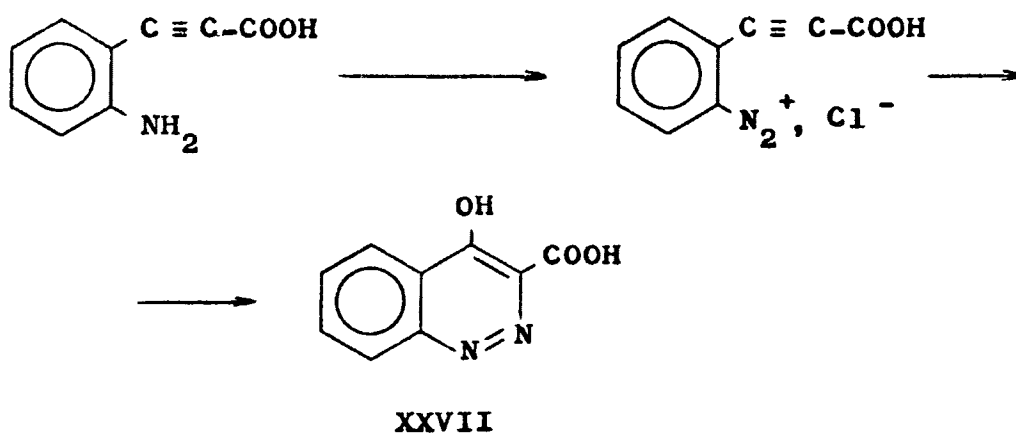
Las dificultades en esta síntesis y en la purificación de los derivados 4-cloro y 4-amino nos impulsaron a buscar una síntesis más directa para el 3,4-cinolinol, y se ha logrado, con rendimientos globales del 53% a partir de isatina, por modificaciones en el método de R.L. Zey para la síntesis del 3-cinolinol.

La 3,4-dihidroxicinolina, obtenida por dos caminos diferentes, ha sido caracterizada inequívocamente a partir de su p.f., análisis y datos espectroscópicos.

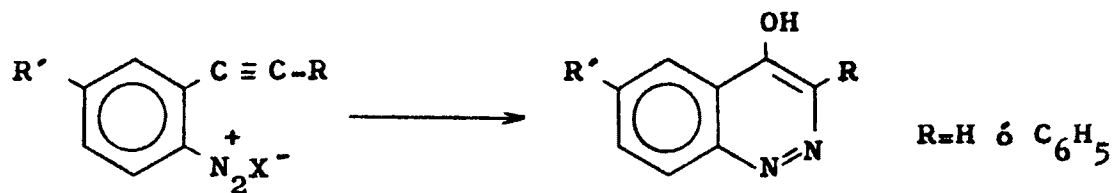
II. Antecedentes Bibliográficos.

1 - Sobre HIDROXICINOLINAS .

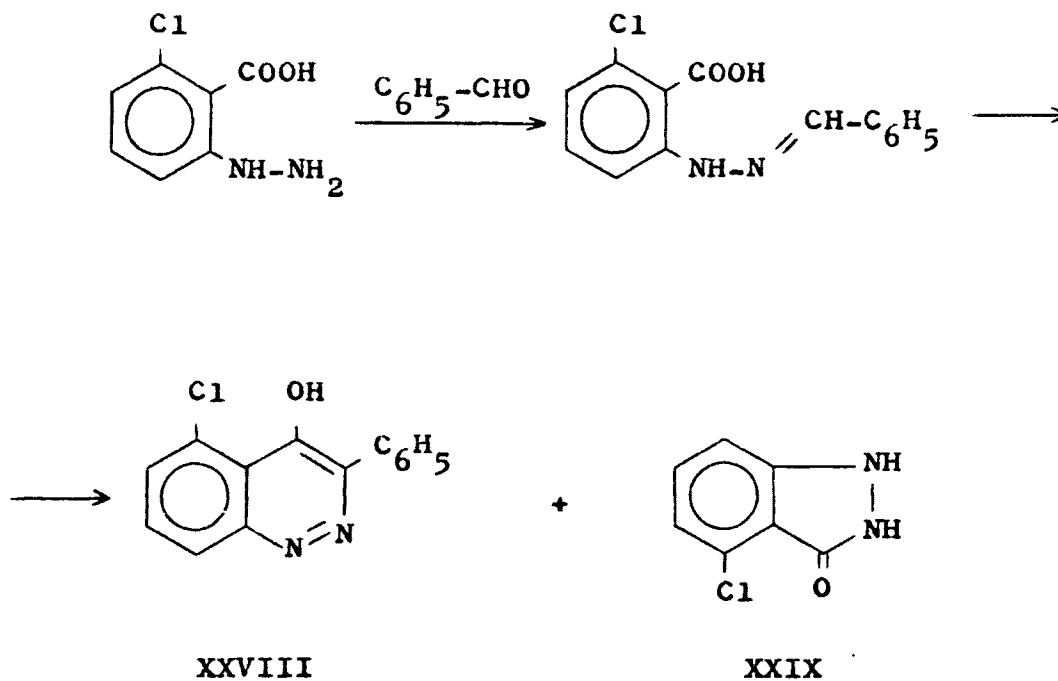
La primera hidroxicinolina conocida (Acido-4-hidroxicinolin-3-carboxílico, XXVII), data de 1883; fue descrita por Richter (18) y obtenida por diazotación y ciclación del ácido o-aminofenilpropiónico:



El método no fue generalizado hasta 1945 en que Schofield y Simpson (19) lo modificaron y lo extendieron, ampliándolo a la preparación de 4-hidroxicinolinas sustituidas por diazotación de o-aminoacetilenos:



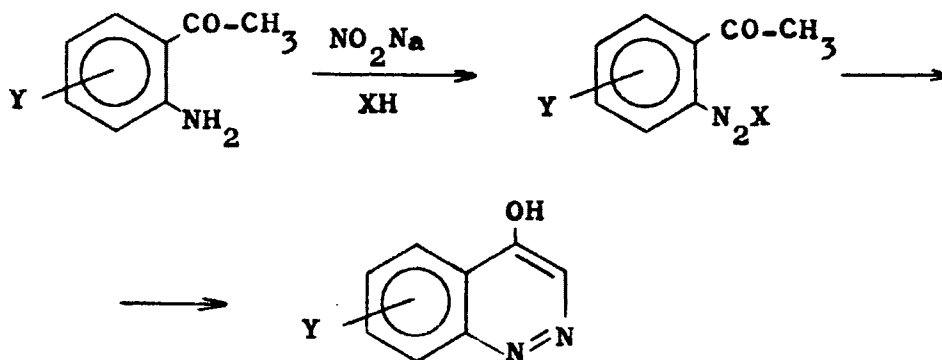
Pfannstiel y Janecke (20) obtuvieron un bajo rendimiento de 5-cloro-3-fenil-4-hidroxicinolina (XXVIII) por tratamiento del ácido 6-cloro-2-hidracinobenzoico con benzaldehído, pero el producto principal de reacción resultó ser 4-cloro-indazolinona (XXIX).



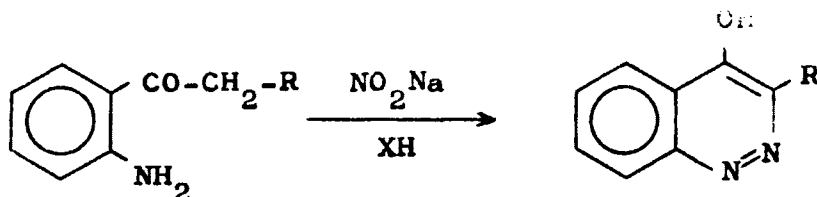
En 1941 Borsche y Herbert (21) propusieron el método más empleado en la síntesis de 3,5,6,7,8-4-hidroxicinolinas sustituidas con buenos rendimientos.

Inicialmente la síntesis de Borsche incluye la diazotación de 2-aminoacetofenonas sustituidas por reacción con nitrito sódico en ácidos clorhídrico o sulfúrico dilui

dos. La ciclación espontánea de la sal de diazonio conduce a la 4-hidroxicinolina correspondiente.



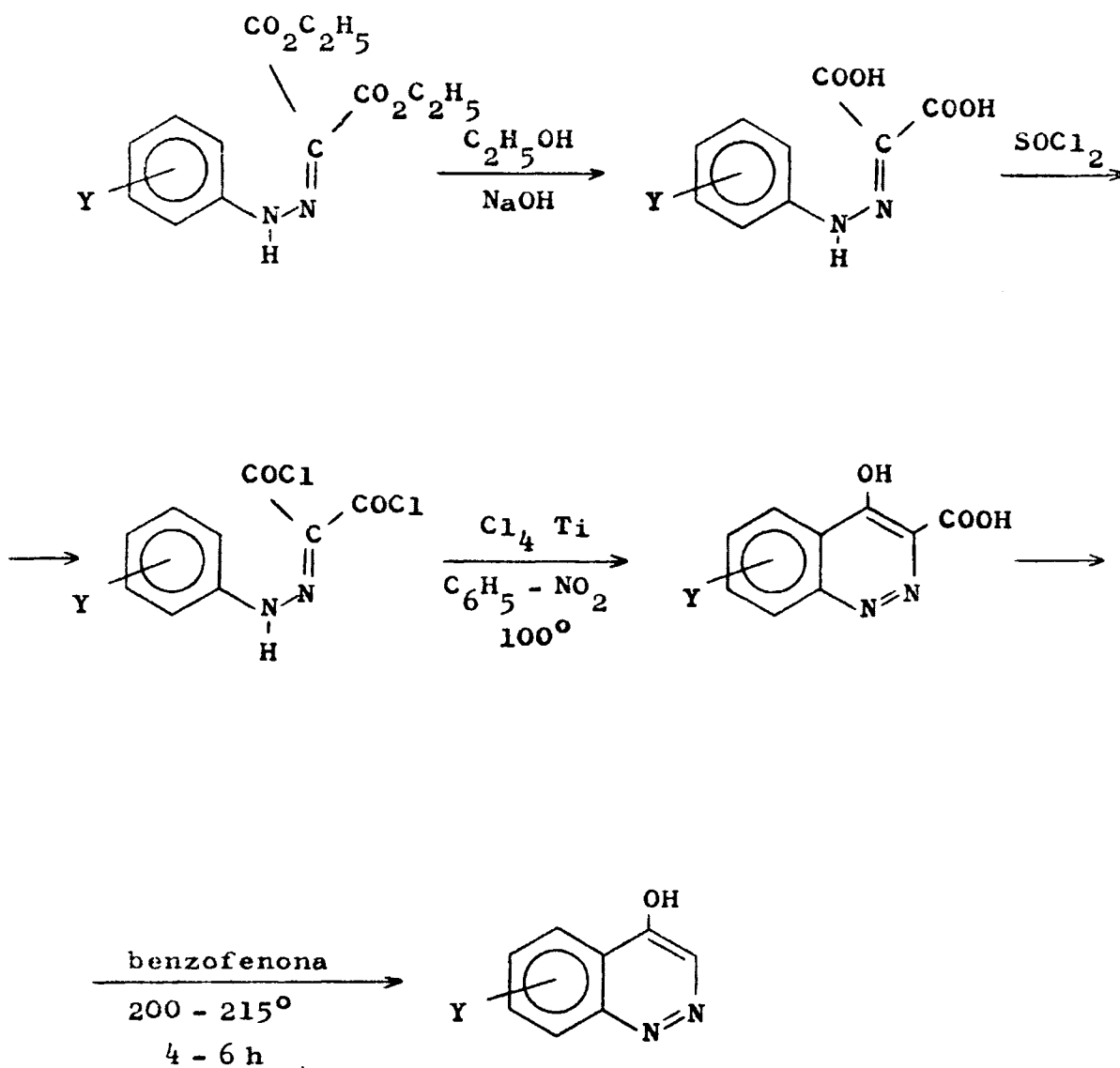
La reacción de Borsche se extiende a la diazotación y ciclación de ω -halógeno-o-aminoacetofenonas y otras o-aminoarilcetonas, para dar 4-hidroxicinolinas 3-sustituidas (22), (23).



($\text{R} = \text{X}$, alquil ó aril)

En 1956 Barber y col. (24) llevaron a cabo la síntesis de la 4-hidroxicinolina y derivados por ciclación de los dietilmesoxalatos de las fenilhidrazonas apropiadas. Los ácidos intermedios 4-hidroxicinolín-3-carboxílicos, dan,

por descarboxilación, 4-hidroxicinolinas.



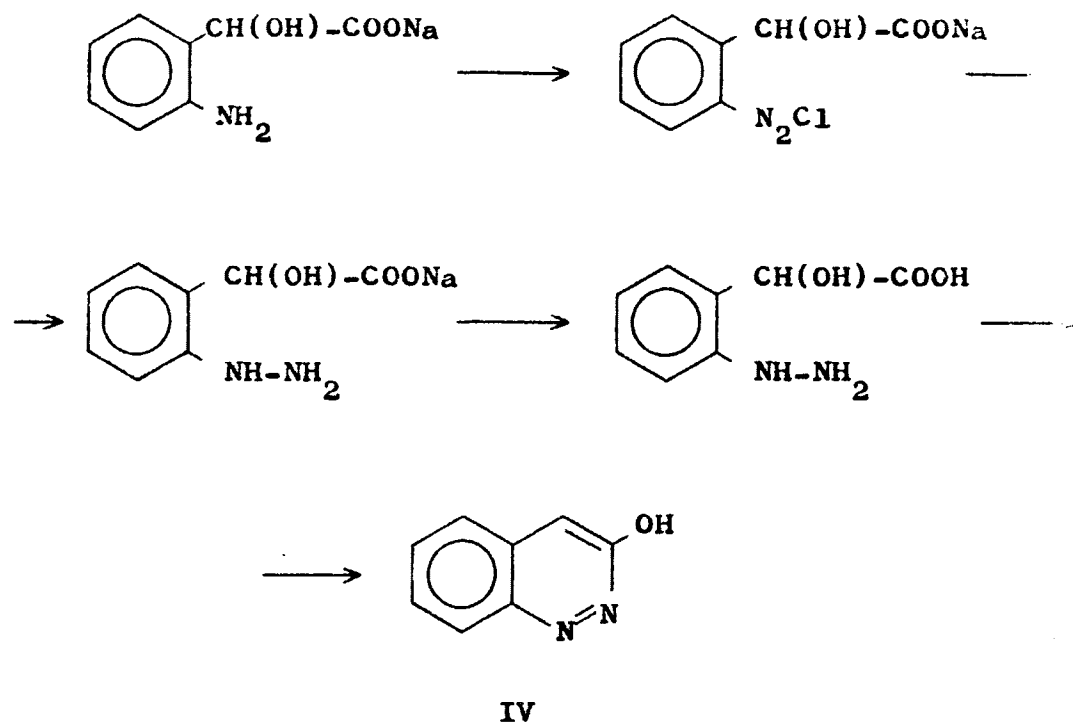
(Y = CH_3 , OCH_3 , NO_2 , Cl, Br, F)

Esta síntesis se extiende a 4-hidroxicinolinas sustituidas en las posiciones 5,6,7 y 8.

La primera preparación de la 3-hidroxicinolina

(IV) la describió Bossel en 1925 (25). El compuesto fue mencionado de nuevo en 1929 por Neber (26), el cual describió su reducción a oxindol.

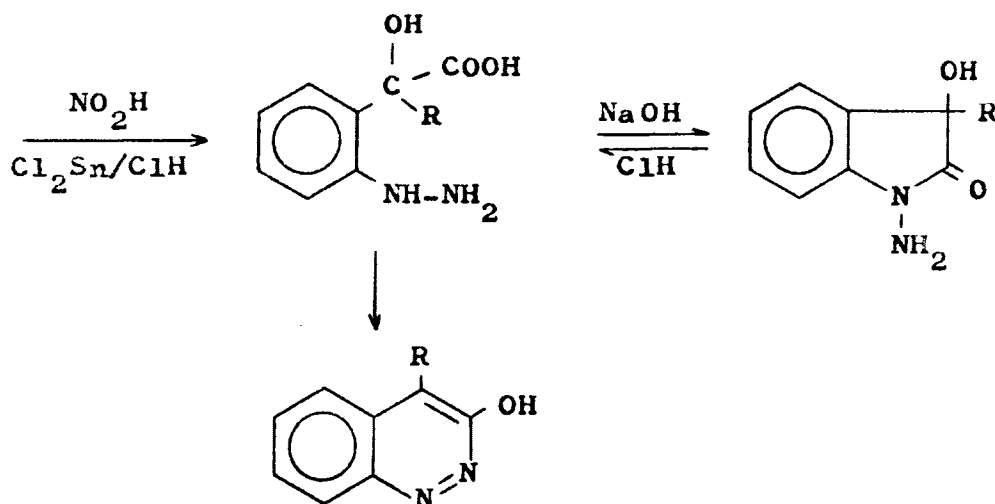
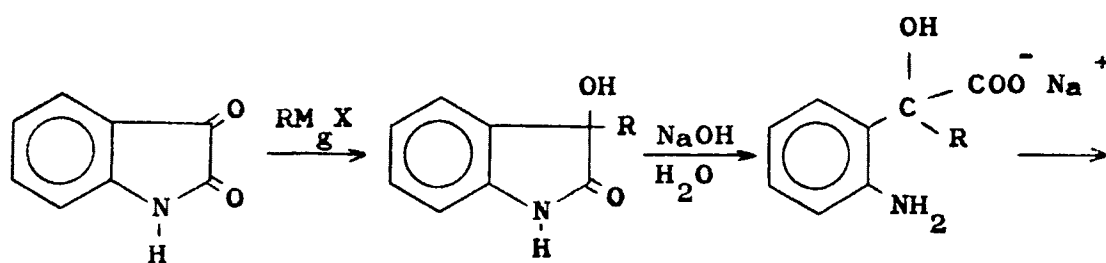
De la síntesis de Neber-Bossel no se hizo aplicación hasta 1952 cuando Alford y Schofield (27) pusieron en práctica un método de preparación partiendo del o-aminoman delato sódico, que se diazota. La sal de diazonio resultante se reduce a derivado hidracínico, que se cicla para dar 3-hidroxicinolina con rendimientos del 59-62%.



La obtención de 3-cinolinol por este método supo

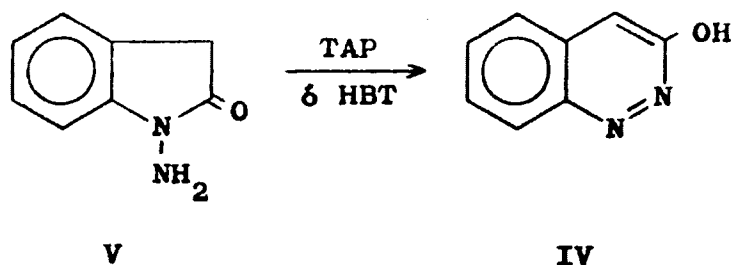
ne una serie muy larga de reacciones, con la consiguiente pérdida de rendimiento.

En una nueva variación de esta síntesis, aparecida en 1961, Baumgarten y Creger (28) obtienen derivados de 3-cinolinol, cuyo primer paso supone la reacción de la isatina (XXX), con magnesianos. Los rendimientos globales oscilan entre 29 y 49%.

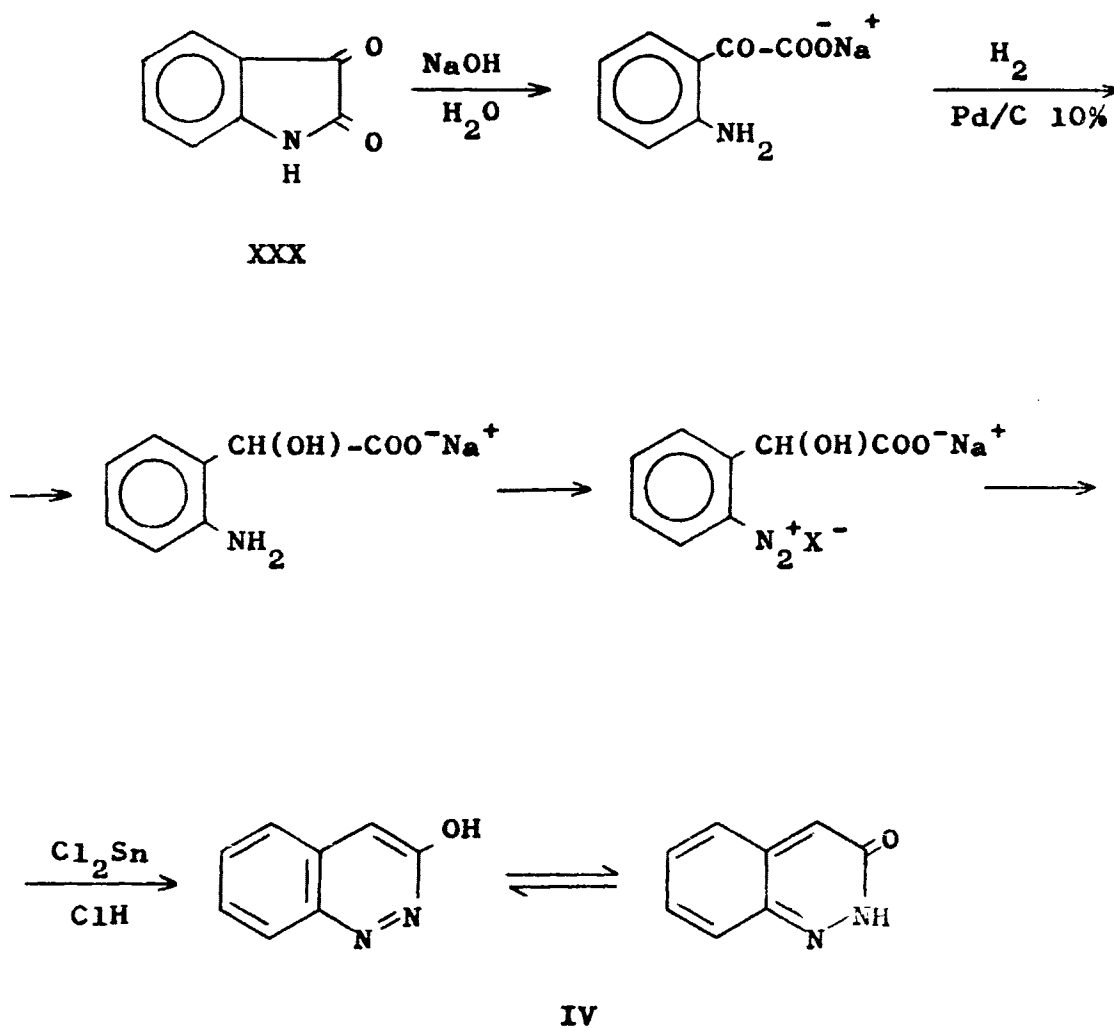


En este mismo año Baumgarten, Creger y Zey (29), prepararon 3-cinolinol (IV) por oxidación del 1-aminooxindol (V). El tratamiento del 1-aminooxindol en benceno con TAP a temperatura ambiente, conduce a 3-hidroxicinolina con rendimientos del 63%.

Análogamente el tratamiento del 1-aminooxindol con HBT en proporción molar 1:1, y en el mismo disolvente, proporciona 3-cinolinol con rendimientos prácticamente cuantitativos (30), (31).



Recientemente R.L.Zey ha publicado una conveniente preparación del 3-cinolinol a partir de isatina (32), que es una modificación del método de Alford y Schofield (27), obteniendo 3-hidroxicinolina con rendimientos del 58%.

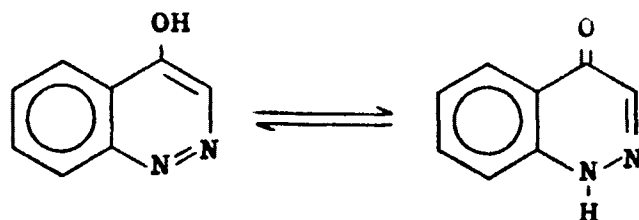


Todas las hidroxicinolinas preparadas hasta ahora, son sólidos cristalizados y poseen propiedades ácidas, pues se disuelven en soluciones acuosas de hidróxido sódico. Son más ácidas que el fenol y que los naftoles (33), (34), (35), y más ácidas que las correspondientes hidroxiquinolei

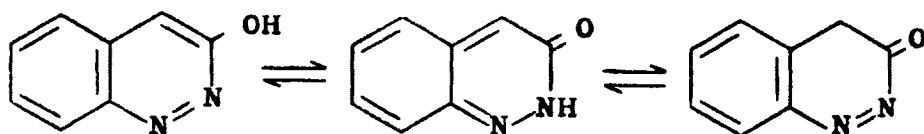
nas, excepto la 3-hidroxicinolina, que está descrita como algo menos ácida que la 3-hidroxiquinoleína.

Los estudios de basicidad revelan, análogamente, un valor más elevado para la 3-hidroxicinolina, que para el derivado monohidroxilado en posición cuatro.

Las estructuras de las 3 ó 4 hidroxicinolinas es tan en función de sistemas tautómeros:



XXXI



IV

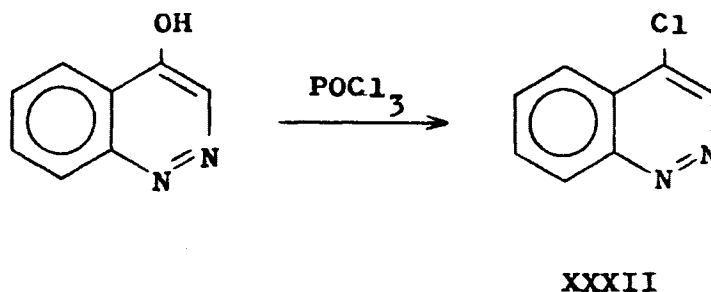
La razón amida/enol en ambos casos ha sido ampliamente discutida en la literatura, especialmente en los

trabajos de Schofield y col. (36), (37), (38), (39), (40), (41), (42), (43), así como en un trabajo de Katritzky (44), los cuales dan preferencia a las formas amídicas, y estiman que son más notables en el caso de la 4-hidroxicinolina, que en el 3-cinolinol.

2 - Sobre HALO y AMINOCINOLINAS.

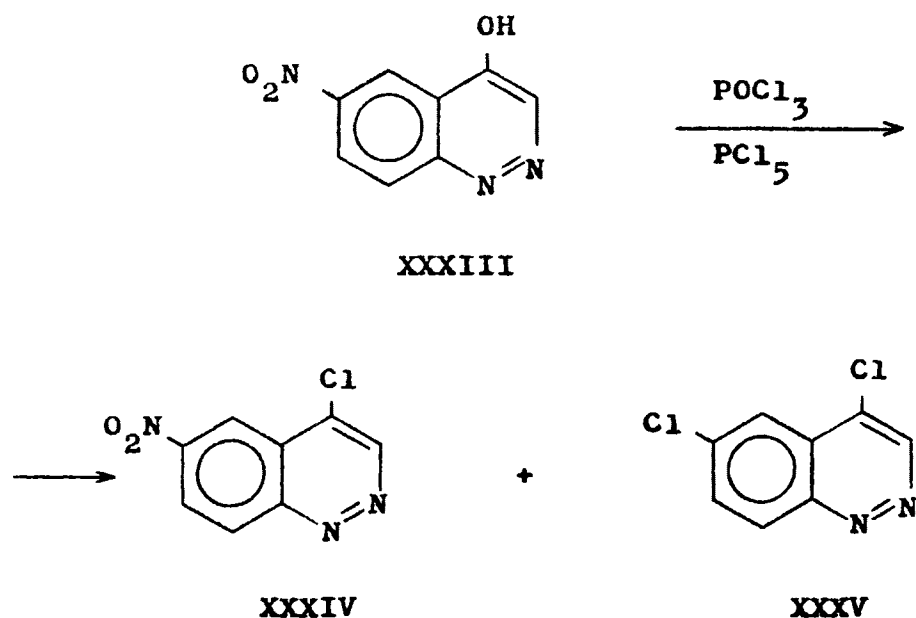
La 4-clorocinolina (XXXII) se conoce desde 1892.

El método más comunmente empleado para su obtención y en general para las 4-clorocinolinas sustituidas, consiste en el tratamiento de la 4-hidroxicinolina (o sus derivados), con oxicloruro de fósforo (45).



Se emplean también mezclas de oxicloruro de fósforo y pentacloruro de fósforo (46), o de oxicloruro de fósforo y N,N-dimetilanilina (47), con resultados satisfactorios.

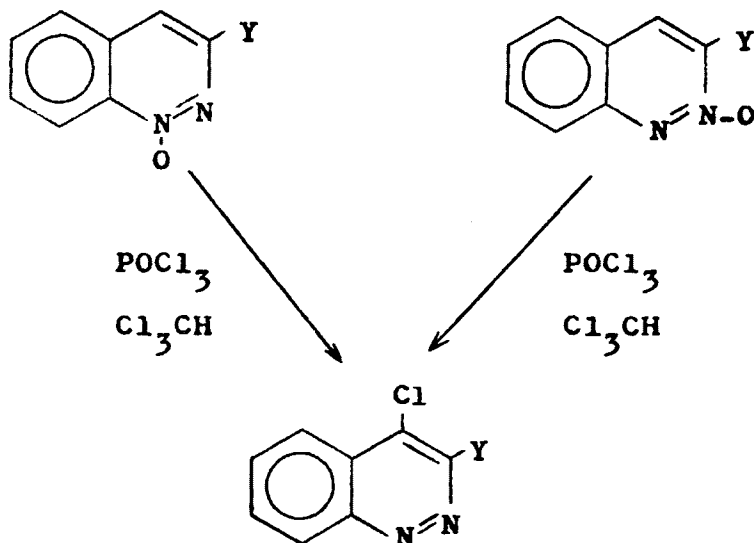
Una desventaja del empleo de la mezcla de oxicloruo de fósforo y pentacloruro de fósforo, es la de reacciones secundarias. Así la 4-hidroxi-6-nitrocinolina (XXXIII) conduce, por este método, a 4-cloro-6-nitrocinolina (XXXIV) y 4,6-diclorocinolina (XXXV) (48).



Este problema puede evitarse empleando oxicloruo de fósforo o cloruro de tionilo conteniendo cantidades catalíticas de pentacloruro en disolventes inertes, tales como clorobenceno o ortodichlorobenceno (48).

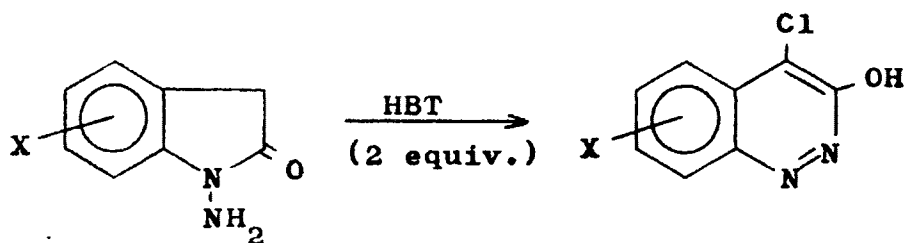
Una preparación menos frecuente de 4-clorocinolinas consiste en el tratamiento de los N-óxidos de cinolinas sustituidas con oxicloruo de fósforo en cloroformo, lo

que conduce al aislamiento de los 4-cloroderivados con buenos rendimientos (49),(50),(51).



(Y = C_6H_5 , p-Cl- C_6H_4 , p- CH_3O - C_6H_4 , p- CH_3 - C_6H_4)

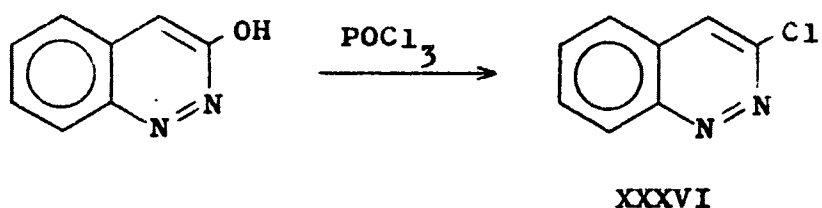
En 1969 Baumgarten y col. describieron una síntesis específica de 4-cloro-3-hidroxicinolinas (31) a partir de 1-aminoxindol (o sus derivados) por tratamiento con HBT en razón 1:2 molar.



X = H, 4-Cl, 6Cl

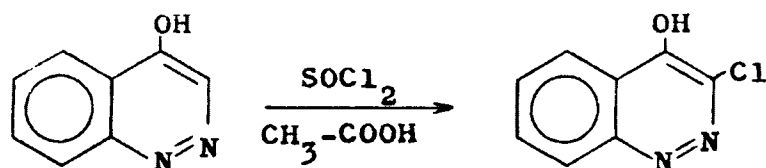
Se obtienen 4-cloro-3-hidroxicinolinas con rendimientos del 93%.

La preparación de la 3-clorocinolina (XXXVI) se puede llevar a cabo por reacción de la 3-hidroxicinolina con oxiclورو de fósforo, aunque, en este último caso, los rendimientos son muy bajos (36).

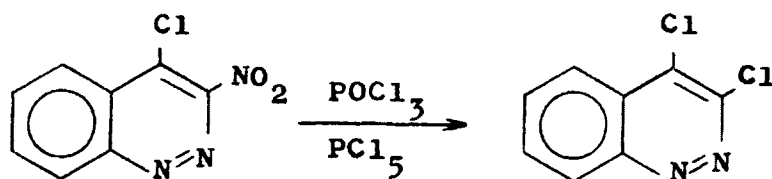


Un segundo método para introducir cloro en la po

sición 3 del anillo de cinolina, es por halogenación directa de la 4-hidroxicinolina con cloruro de sulfurilo en ácido acético (52)(53).



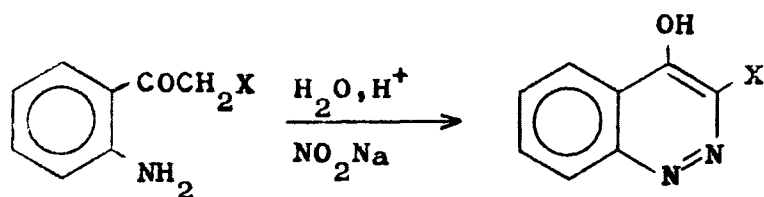
Por otra parte, la sustitución de grupos nitro proporciona un camino directo para la obtención de 3,4-diclorocinolina (XXXVII) (54).



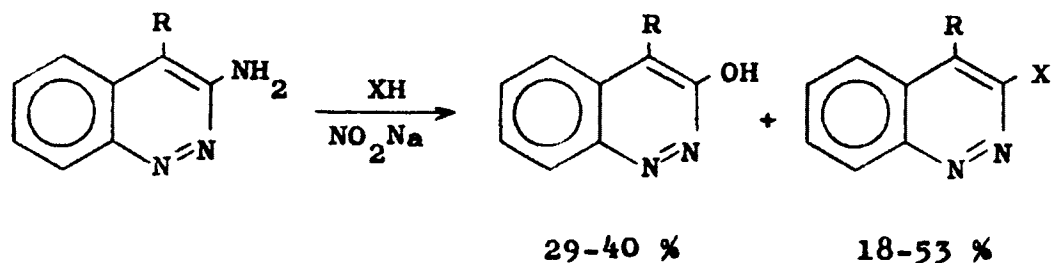
XXXVII

La síntesis de Borsche, específica para 4-hidroxicinolinas, puede aplicarse a la obtención de 3-halo-4-hidroxicinolinas, por diazotación de las ω -halo-ortoaminocetofenonas en medio ácido (23)(53). Si la diazotación se efectúa con un ácido halogenado que contenga un halógeno di

ferente al de la ortoaminoacetofenona, se puede producir un intercambio.



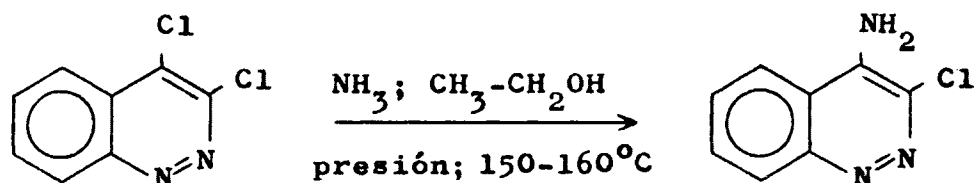
Finalmente, los grupos halógeno se pueden introducir en los anillos de cinolina por diazotación de los grupos 3-amino en los ácidos clorhídrico o bromhídrico (33).



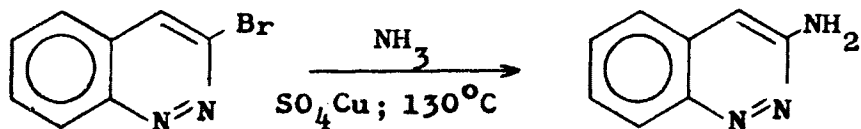
En estos casos se obtienen mezclas de 3-hidroxi cinolinas y 3-halocinolinas (18-53%).

Las aminocinolinas sustituidas en las posiciones 3,4,5,6,7 u 8, se han preparado por reducción química o catalítica de las nitrocinolinas correspondientes (33), (42), (54), (55), (56), (57), (58), (59), (60), (61), (62), (63), (64), (65).

Otros métodos como los empleados por H.J. Barber y E. Lunt (66), así como por T. Watanabe (67), se basan en la labilidad de los grupos halógeno, fenóxido, metilsulfo-
nil ($\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-}$), metilsulfinil ($\text{CH}_3\text{-SO-}$), nitrilo y mercap-
to, en la posición 4 del anillo de cinolina, que pueden ser
desplazados por amoniaco o aminas para dar 4-aminocinolininas.



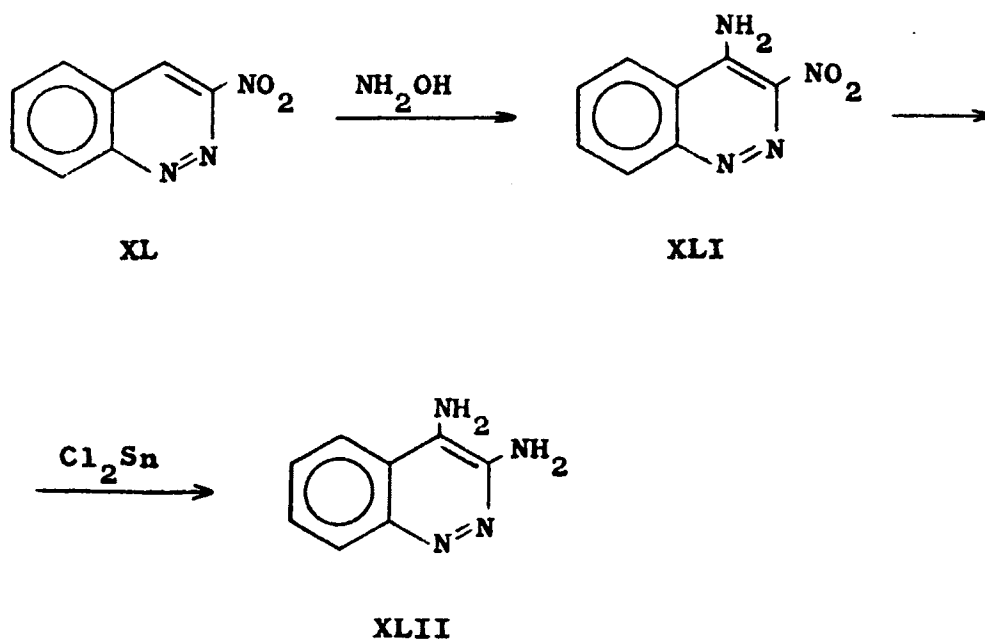
Todos los desplazamientos nucleófilos tienen lugar en la posición 4; los sustituyentes en otras posiciones no son desplazados por amoniaco, salvo algunas excepciones: la 3-bromo-cinolina (XXXVIII) tratada con amoniaco a 130°C y en presencia de sulfato cúprico, da, con buen rendimiento, 3-aminocinolina (XXXIX) (36).



XXXVIII

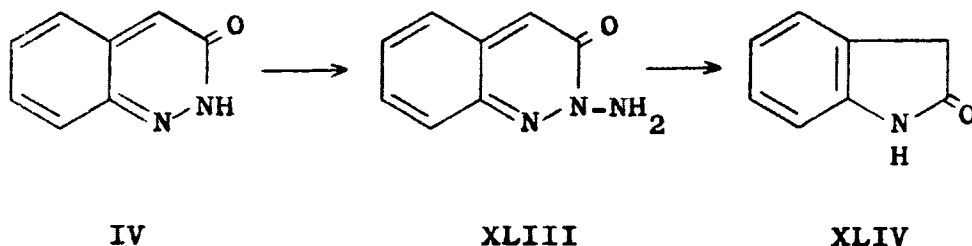
XXXIX

Baumgarten ha realizado preparaciones específicas de aminocinolininas (54). Por tratamiento de la 3-nitrocinolina (XL) con hidroxilamina en solución alcohólica se obtiene 4-amino-3-nitrocinolina (XLI) con 50-62% de rendimiento, y por reducción de esta última, se obtiene 3,4-diaminocinolina (XLII).



Otros autores han estudiado la aminación directa de cinolininas (68) encontrando, como agente adecuado, hidroxilamina-ácido-*o*-sulfónico en medio alcalino a 60°C. De este modo la 3-(2H)-cinolona (IV), sometida al tratamiento anterior, rinde oxindol (32%) y una pequeña cantidad (7%) del N-amino compuesto. La N-aminocinolina, (XLIII) de p.f.

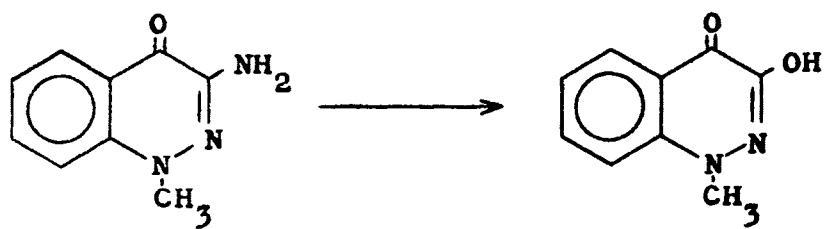
130°C, se descomponen fácilmente con formación de un 64% de oxindol (XLIV).



Los sustituyentes amino en cualquier posición de los anillos de cinolina se pueden diazotar, dando sales de diazonio que pueden copularse con α o β -naftol en medio alcalino (69). En soluciones ácidas estas sales evolucionan hacia los hidroxiderivados.

Acerca de los antecedentes bibliográficos sobre la 3,4-dihidroxicinolina, en un trabajo de D.E. Ames y R.F. Chapman (70) se llega, por tratamiento de la 3-amino-1-metil-4-cinolona (XLV) con nitrito sódico en ácido sulfúrico, a un sólido, identificado únicamente por su punto de fusión, análisis cuantitativo y espectro U.V, al que los autores atribuyen la estructura de la 3-hidroxi-1-metil-4-cinolona (XLVI), y describen como el primer derivado sólido que aparece en la bibliografía, de la 3,4-dihidroxicino

lina.



XLV

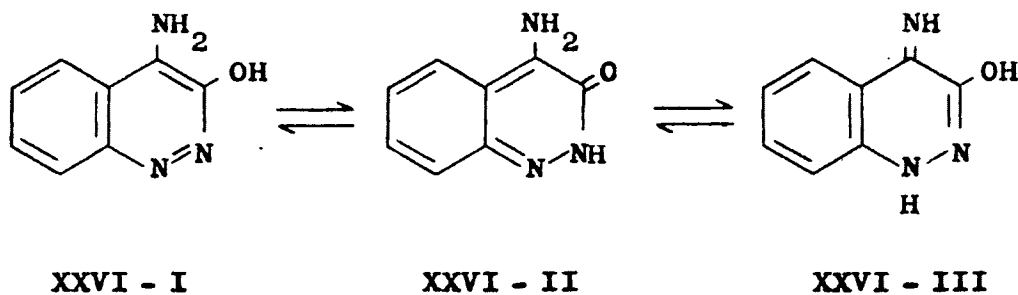
XLVI

III, Resultados.

1 - Síntesis de 3,4-dihidroxicinolina a partir de derivados 4-sustituídos del 3-cinolinol.

Síntesis de 4-amino-3-hidroxicinolina.

A partir de 4-clorocinolinol con amoníaco en solución metanólica a temperaturas comprendidas entre 160-200°C y 50 atmósferas, se obtiene, con un rendimiento del 60%, un sólido recristalizable de agua en placas de color amarillo de p.f. 294°C. Las cifras analíticas de este compuesto coinciden con las del 4-amino-3-cinolinol, de fórmula empírica $C_8H_7N_3O$, no descrito en la bibliografía hasta el momento. Su estructura se puede establecer a través de los siguientes equilibrios:



En el espectro IR en pastilla de BrK (fig. 12),

aparecen las siguientes bandas que indican que, en estado sólido, la forma predominante es la XXVI-II.

Entre 3400 y 2500 cm^{-1} fuerte absorción con picos a 3370, 3320 y 3200 cm^{-1} , correspondientes a tensión de N-H en aminas primaria y secundaria. La banda centrada a 2900 cm^{-1} puede indicar asociación intramolecular del grupo amino primario en orto al CO amídico. Este último presenta una fuerte absorción característica a 1670 cm^{-1} . Por otra parte, las bandas a 1620 y 890 cm^{-1} , de intensidad considerable, se atribuyen a tensión de N-H en el plano y fuera del plano respectivamente.

El hecho de que la banda a 3200 cm^{-1} , atribuida a la tensión de N-H del grupo amídico sea de intensidad apreciablemente mayor que las del grupo amino primario a 3320 y 3370 cm^{-1} , viene a confirmar la asignación basada en una posible asociación intramolecular.

La amida secundaria libre presenta otras bandas a 1530 cm^{-1} (banda II de amida), y otras a 1180 y 740 cm^{-1} , asignables a las bandas III y IV características de este agrupamiento.

A 1110 cm^{-1} se aprecia otra banda aguda de posible tensión C=N.

El espectro de RMN, registrado en DMSO deuterado,

(fig. 13), muestra como únicas señales la de los protones aromáticos, que esta dividida en dos: la primera, correspondiente a tres protones, aparece a valores de δ comprendidos entre 6,8 y 7,6 ppm, y la segunda entre 8,0 y 7,8, se asigna al protón en posición ^{ocho}cinco. Centrada a $\delta = 11,5$ ppm, se observa otra señal asignada al OH enólico, por comparación con el espectro del 3-cinolinol en el mismo disolvente (fig. 41).

La aparición de un OH enólico puede deberse a un desplazamiento del equilibrio hacia la forma tautómera XXVI-I por influencia del disolvente.

Los protones del grupo NH_2 no se observan en el espectro, por sufrir intercambio con el agua asociada al disolvente, como ocurre con otras aminocinolininas (71).

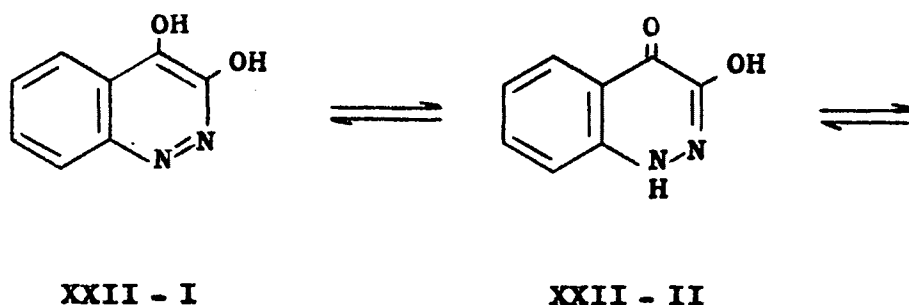
En el espectro de masas de este compuesto se acusa el ión molecular a 161, de abundancia relativa 100%. Por pérdidas de N_2 (ó CO), y de NH_3 se obtienen los iones más abundantes, de relación masa/carga 133 y 116 respectivamente.

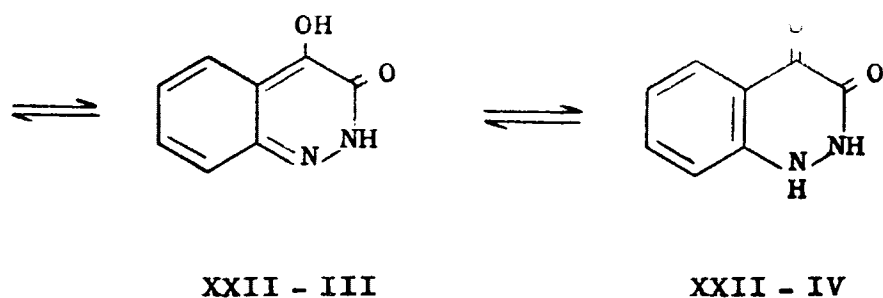
.Síntesis de 3,4-dihidroxicinolina.
=====

El 4-amino-3-cinolinol se diazota en medio sulfúrico dando una sal de diazonio de intenso color rojo, bastante estable, que se copula con β -naftol en medio básico, dando un colorante azul.

Por otra parte, esta sal de diazonio se descompone en el mismo medio de reacción por adición de agua y calefacción, evolucionando hacia el hidroxiderivado, con pérdida de nitrógeno.

La 3,4-dihidroxicinolina es un compuesto sólido cristalino de color blanco amarillento recristalizable de agua, de p.f. 253°C, que se puede formular a través de los siguientes equilibrios tautómeros:





Su espectro IR, en pastilla de BrK (fig. 14), presenta entre 3600 y 2000 cm^{-1} dos bandas anchas solapadas correspondientes a las tensiones de N-H y O-H. A 1690 cm^{-1} se aprecia una banda de fuerte intensidad atribuida a vibración de tensión C=O en cetonas conjugadas con el núcleo aromático. Asimismo, se aprecian bandas de conjugación a 1480 y 1470 cm^{-1} . Otras bandas de intensidad considerable se sitúan a: 1240 (flexión de C-O), y 1160 (flexión de O-H) cm^{-1} .

El espectro de RMN de la 3,4-dihidroxicinolina, registrado en DMSO deuterado (fig. 15a), muestra un grupo de bandas a valores de δ comprendidos entre $8,0$ y $7,2$ ppm, correspondientes a tres protones aromáticos, y otra señal centrada a $8,3$ ppm, atribuida al protón en 5, por ser el más desapantallado.

A campo negativo el espectro muestra una señal ancha que desaparece con agua deuterada (fig. 15c). Esta señal se cen

tra a 12,2 ppm, y se asigna a los protones de los OH.

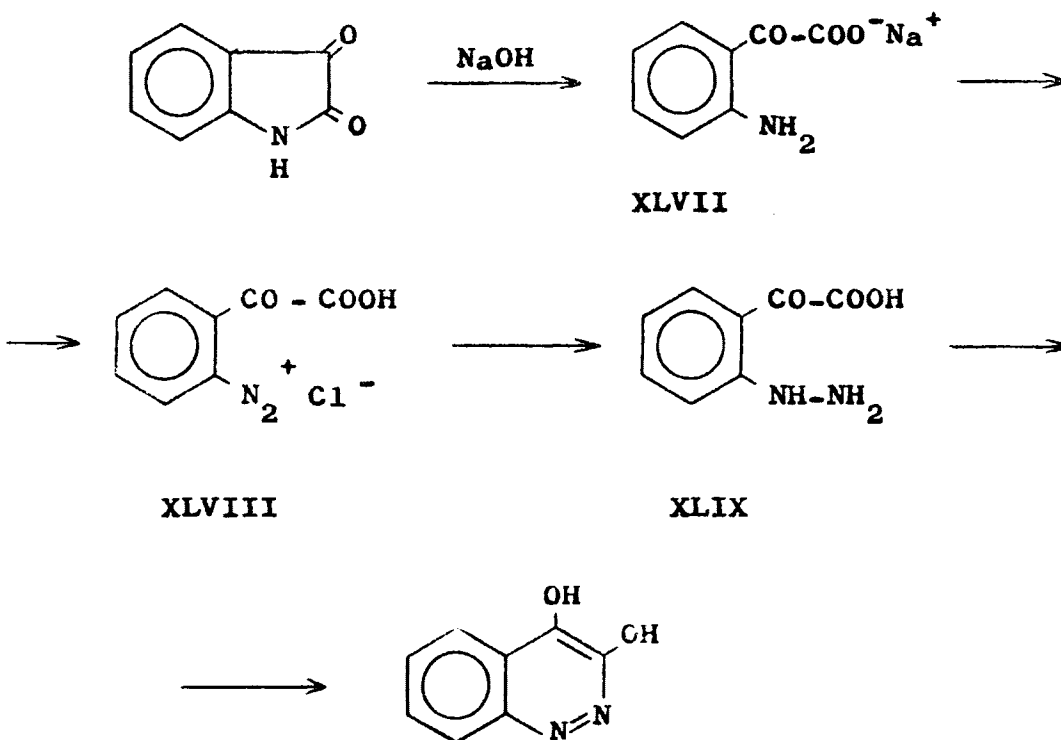
En el espectro de masas el ión molecular de m/e 162, coincide con el pico base. Mediante las pérdidas de un OH, dos HCN, y un CO, se obtienen los iones más abundantes que son los de m/e 145, 118, 91 y 63 respectivamente. El espectro, salvo la pérdida inicial de 17, coincide en todo con el de la 4-cinolona (XXXI), descrito en 1968 por J. Rush Elkins y E.V. Brown (71), cuya estructura, preferentemente cetónica, está demostrada.

Los datos espectroscópicos anteriores junto con el comportamiento químico observado apoyan, entre las diversas formas tautómeras de la 3,4-dihidroxicinolina la XXII-II como más predominante, en la cual, el grupo cetónico en posición 4, puede estabilizarse con el núcleo aromático.

2 - Síntesis de 3,4-dihidroxicinolina a partir de isatina por modificaciones en el método de R.L.Zey, descrito para la síntesis del 3-cinolinol.

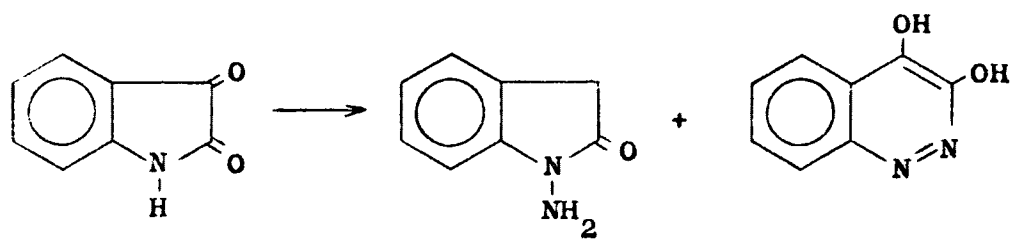
El método descrito en 1972 por R.L. Zey para la obtención de la 3-hidroxicinolina (32), que es a su vez una modificación de otro clásico original de Alford y Schofield (27), permite obtener 3-cinolinol a partir de isatina (esquema pág. 56).

Con el fin de procurar una síntesis más directa de la 3,4-dihidroxicinolina se iniciaron una serie de ensayos que, conservando el esquema de síntesis anterior, pretendían llegar al dihidroxiderivado. Así la diazotación directa del producto de apertura de la isatina en medio básico, seguido de reducción de la sal de diazonio con dos moles de cloruro estannoso por mol de isatina y ácido clorhídrico, da lugar directamente a la 3,4-dihidroxicinolina con rendimientos del 53% en producto puro, por ciclación espontánea del compuesto XLIX en el curso de la recristalización de agua.



El resultado anterior resalta la gran importancia de la proporción en moles de agente reductor empleado ($\text{Cl}_2\text{Sn}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$), por mol de isatina. En el caso anterior se emplean cantidades equivalentes a dos moles de cloruro estannoso por mol de isatina.

Una modificación en la proporción de agente reductor de la sal de diazonio (ajustada en cuatro moles de $\text{Cl}_2\cdot\text{Sn}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ por mol de isatina), da lugar a la obtención de dos compuestos: 1-aminoxindol (61,4% de rendimiento), y 3,4-dihidroxicinolina (11,2% de rendimiento).



XXX

V

XXII

Ensayos de oxidación y cicloadición de la 3,4-dihidroxicinolina.

La 3,4-dihidroxicinolina se sometió a la acción del TAP en DMSO en las mismas condiciones ensayadas y expuestas en el apartado C de este trabajo sobre el l-amino oxindol, pero no se observó señal alguna de reacción, y el producto se recuperó inalterado.

También se realizaron ensayos de oxidación y cicloadición "in situ" de este compuesto con TAP en acetonitrilo a -10°C y 2,3-dimetilbutadieno, sin llegar al aducto esperado.

Por último se preparó la sal monopotásica de la 3,4-dihidroxicinolina y se sometió a la acción del HBT en acetona, a temperaturas comprendidas entre -80°C y 25°C , en presencia de 2,3-dimetilbutadieno. Se recuperó el producto de partida.

IV. Conclusiones.

1. El carácter pseudofenólico del 3-cinolinol, que se ha demostrado con el aislamiento de sus sales sódicas o potásicas, impide su actuación como filodieno, a pesar de que diversos autores opinan acerca de una mayor participación de las estructuras amídicas en el equilibrio tautómero. En las condiciones empleadas para la obtención de aductos de los α -carbonilazocompuestos, y entre ellos la 3-indazolona, así como las habituales en el caso de las diazapaquinonas, la 3-(2H)-cinolona no da aductos con TAP ó HBT en presencia de 2,3-dimetilbutadieno.

2. La síntesis de la 3,4-dihidroxicinolina se planeó, con el resultado anterior, como paso previo a la obtención de la 3,4-dioxocinolina, cuyas posteriores reacciones en presencia de dienos del tipo del 1-vinilciclopenteno, pudiera conducir a la estructura de un 8,9-diazaesteroide, objetivo final de este trabajo.

La 3,4-dihidroxicinolina se ha obtenido por dos vías diferentes, con buenos rendimientos, y se ha caracterizado inequívocamente por sus constantes físicas y espectros IR, RMN y de masas.

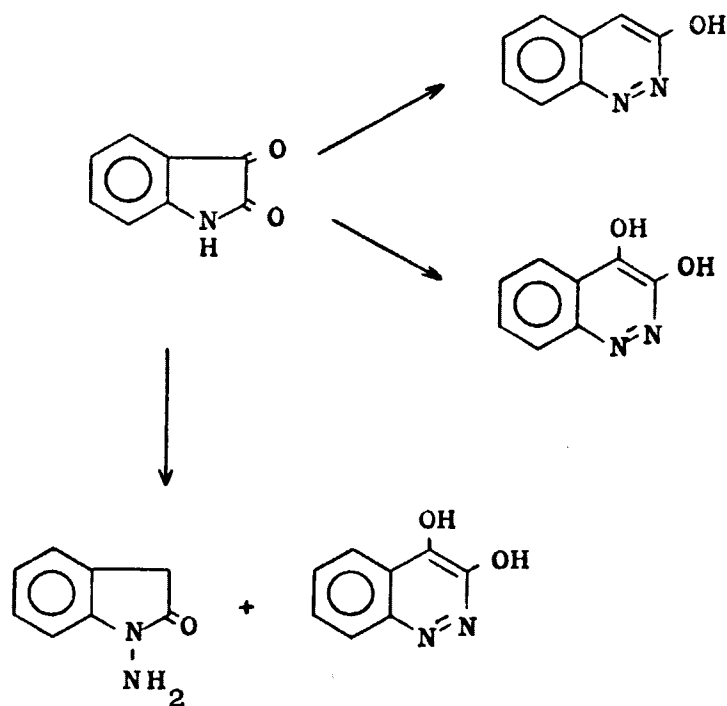
3. El primero de los métodos empleados en la síntesis de la 3,4-dihidroxicinolina se ha basado en sustitución

ciones en los derivados 4-cloro y 4-amino del 3-cinolinol. Esto ha supuesto la síntesis de la 4-amino-3-hidroxicinolina, preparada por vez primera, su aislamiento y caracterización. Se ha obtenido como un sólido amarillo, que recristalizado de agua estabiliza su p.f. en 294°C.

La diazotación de este compuesto en medio sulfúrico, y su hidrólisis posterior, conduce a la 3,4-dihidroxicinolina con rendimiento del 50%.

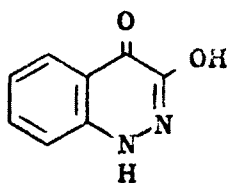
4. La 3,4-dihidroxicinolina puede obtenerse con rendimientos globales del 53%, por un segundo camino, a partir de isatina, de modo análogo a la síntesis descrita en 1972 por R.L. Zey para la preparación del 3-cinolinol.

El producto de apertura de la isatina en medio básico, sometido a diazotación y reducción de la sal de diazonio resultante con cloruro estannoso dihidrato puede dar, por ciclación espontánea según la cantidad de agente reductor empleado, 3-hidroxicinolina, 3,4-dihidroxicinolina o mezclas de 1-aminoxindol y 3,4-dihidroxicinolina:



Las condiciones óptimas para la obtención de la 3,4-dihidroxicinolina como producto único de reacción se han ajustado en el empleo de 2 moles de cloruro estannoso dihidrato en la reducción de la sal de diazonio, por mol de isatina inicial.

5. De las posibles estructuras tautómeras formulables para la 3,4-dihidroxicinolina parece predominar en el equilibrio la XXII-II en la que el grupo cetónico en 4 se encuentra estabilizado por el núcleo aromático.



Como se ha discutido en la parte teórica, esto parece estar de acuerdo con su comportamiento químico y da tos suministrados especialmente por sus espectros IR y de masas.

6. La 3,4-dihidroxicinolina no se ha logrado oxi dar al 3,4-dioxoderivado con los oxidantes ensayados: TAP, HBT, TAP-DMSO, elegidos hasta el momento como más adecuados supuesta la posible inestabilidad química de la 3,4-cinolino diona, ni se han obtenido por tanto, aductos de cicloadición con 2,3-dimetilbutadieno adicionado al propio medio de reaco ción.

Este resultado viene a confirmar su estructura ceto-enólica como más predominante, habiéndose de otra parte aislado la sal monopotásica del dihidroxiderivado.

C. ENSAYOS DE OXIDACION SOBRE 1-AMINO-
OXINDOL Y 3-CINOLINOL



C. ENSAYOS DE OXIDACION SOBRE 1-AMINOOXINDOL

y 3-CINOLINOL.

I. Introducción.

II. Antecedentes Bibliográficos.

III. Resultados.

1 - Ensayos de oxidación con TAP e HBT a 25°C en benceno.

2 - Ensayo de oxidación de 3-cinolinol con TAP (1:1) en ácido acético a 25°C.

.Síntesis de 4-acetoxi-3-hidroxicinolina.

3 - Ensayo de oxidación de 1-aminooxindol con SeO_2 en 1,4-dioxano a 85°C.

4 - Ensayos de oxidación de 1-aminooxindol con TAP en DMSO.

a) Con TAP (1:1) a 25°C

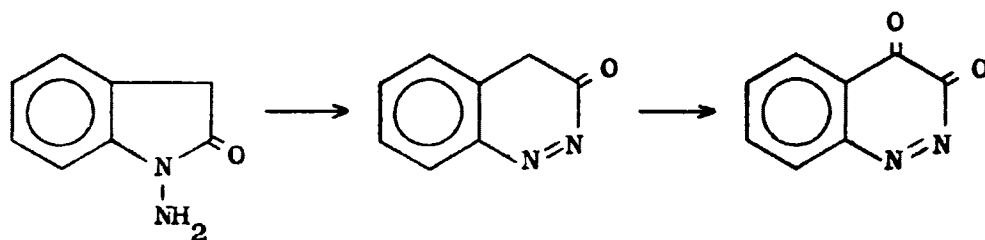
b) Con TAP (1:2) a 25°C

c) Con TAP (1:3) a 45°C

IV. Conclusiones.

I. Introducción.

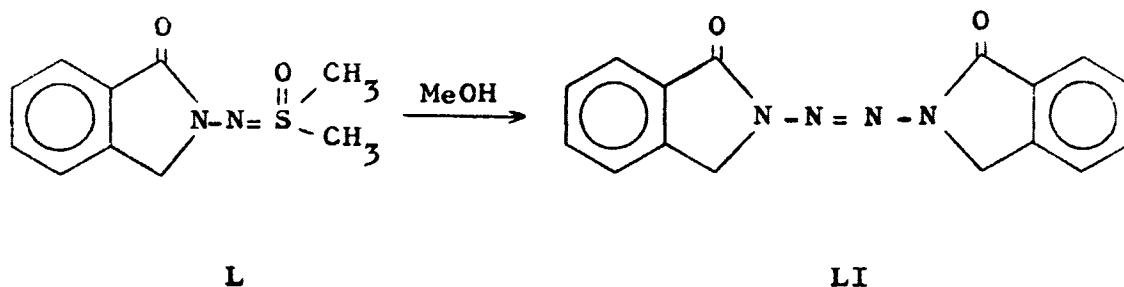
Los ensayos de oxidación que en este trabajo se han llevado a cabo sobre 1-aminoxindol y 3-cinolinol, han tenido por objeto investigar la posible formación de la 3,4-dicetocinolina, cuya síntesis constituye el objeto fundamental de este estudio.



Con los antecedentes bibliográficos existentes, era de esperar que la oxidación de esta hidracina 1,1-disustituida, condujera a un gran número de productos de reacción si se admite que transcurre a través del aminonitreno intermedio.

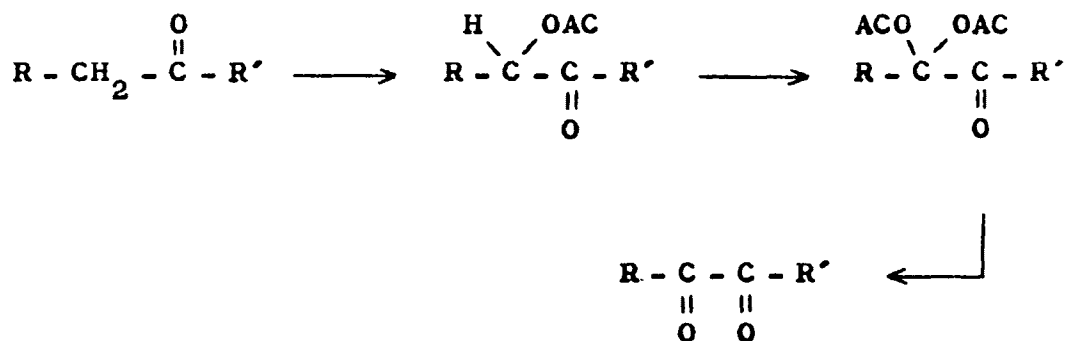
Por otra parte era interesante comprobar el comportamiento del 1-aminoxindol en reacciones de oxidación con TAP en DMSO, no descritas, en cuanto a la posible formación y estabilidad de la correspondiente S,S-dimetilsulfoximida, relacionada estructuralmente con la S,S-dimetilsulfoximida (L), descrita por Anderson y col. (72), la cual

se transforma en el correspondiente compuesto tetrazénico
 LI, por simple recristalización de metanol.

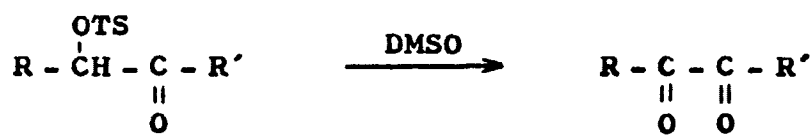


En relación a la clasificación que Rees y col. (73) establecen para este tipo de sustratos en reacciones de oxidación con TAP, y en la que el 1-aminooxindol está, en principio, incluido dentro del grupo que sufre preferentemente reacciones de tipo intramolecular (transposiciones con expansión del ciclo o eliminación de CO), la introducción de cambios en las condiciones de reacción (variaciones de concentración del oxidante, disolvente, temperatura, tiempos de reacción, etc.) podría suministrar la más completa información acerca de su comportamiento en comparación con el segundo grupo de compuestos que reaccionan preferentemente a través de procesos de tipo intermolecular (formación de tetrazenos y desaminación), dada la situación límite en que el 1-aminooxindol se encuentra situado en la primera de las subdivisiones.

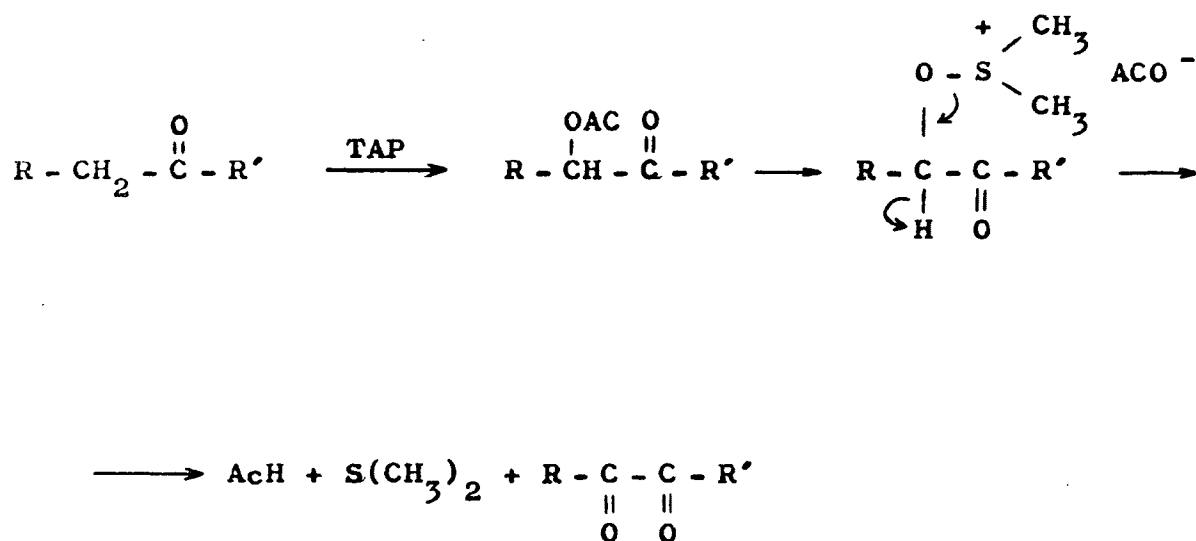
Las previsiones teóricas acerca de la posible oxidación del grupo metilénico presente tanto en la molécula de 1-aminooxindol como de 3-cinolinol, se han fundado, de una parte, en el poder oxidante y acetoxilante del TAP, capaz de crear un agrupamiento 1,2-dicetónico (74), (75), (76), (77), en compuestos de carácter fenólico, a los que en cierto modo se asemeja el 3-cinolinol.



De otra, la acción oxidante del DMSO sobre grupos tosilo (78) en α a grupos carbonilo:



no descarta la posibilidad de que el DMSO, se comporte de forma similar frente a un grupo acetoxilo, desplazándolo a través de la sal de alcoxisulfonio,



favoreciendo, por tanto, la creación del agrupamiento 1,2-dicarbonílico en un proceso de oxidación, coordinado con el TAP, ya sea en una fase previa a la expansión del ciclo o directamente sobre el 3-cinolinol.

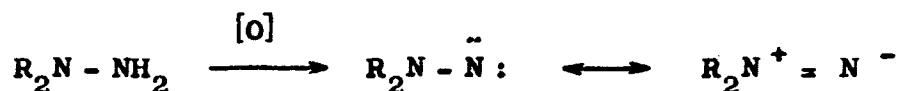
II. Antecedentes Bibliográficos.

1 - Oxidación de hidracinas 1,1-disustituidas.

Entre las rutas que Gilchrist y Rees (79) admiten en la generación de nitrenos, figura la oxidación de compuestos que contienen el grupo amino.



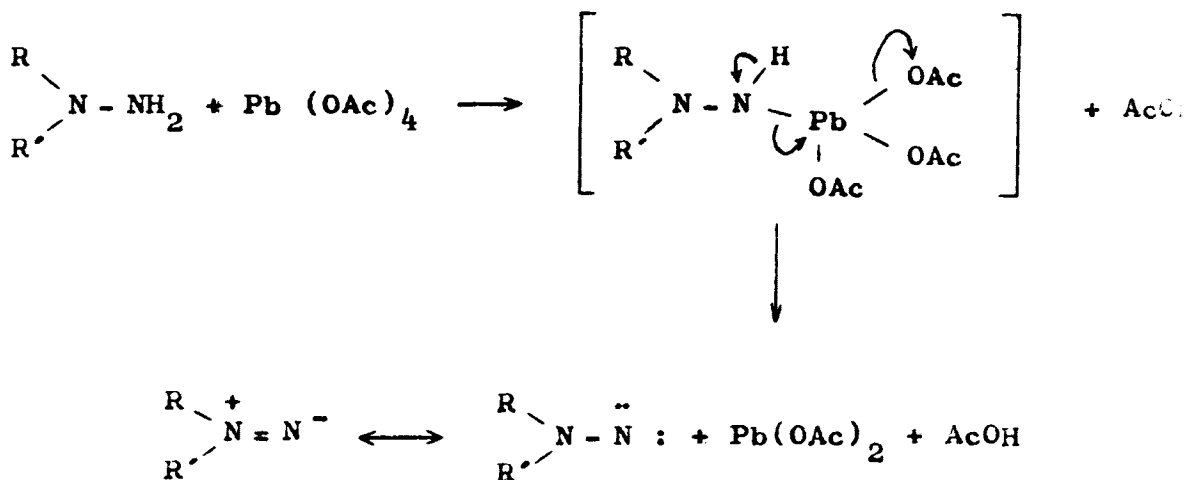
Según estos autores la mayor parte de la amplia variedad de productos de reacción que se forman en la oxidación de hidracinas 1,1-disustituidas, pueden relacionarse postulando aminonitrenos como intermedios.



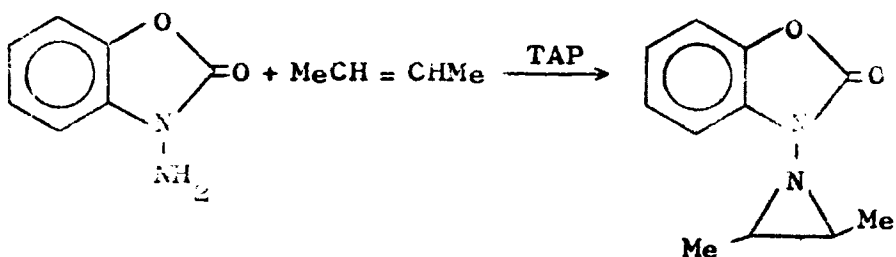
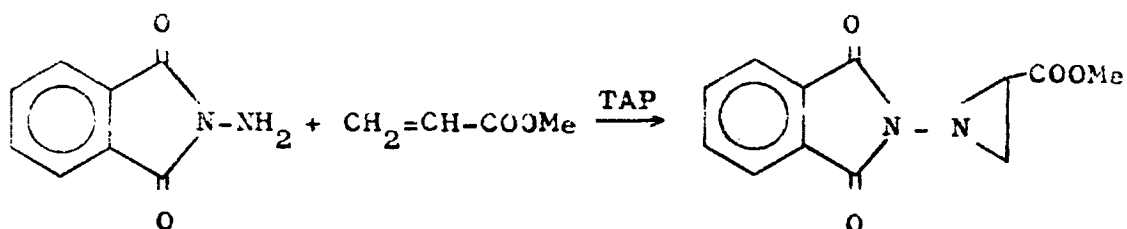
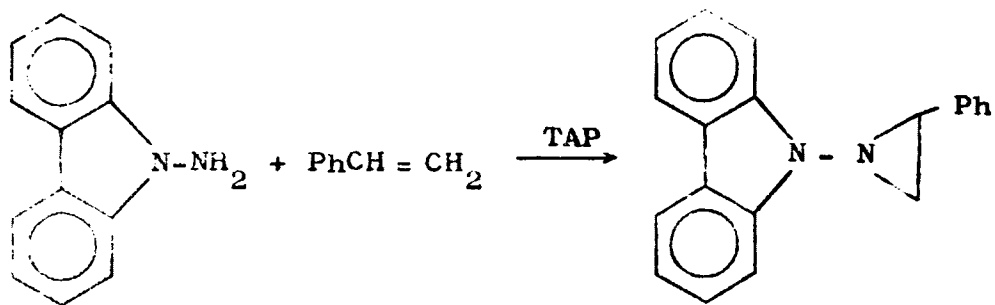
La naturaleza de los productos que se forman en oxidaciones de hidracinas 1,1-disustituidas, depende sensiblemente del menor cambio en la naturaleza del sustrato, del tipo de oxidante, y de las condiciones en que se lleva a cabo la reacción.

Los oxidantes que han sido más ampliamente utilizados en este tipo de reacciones son óxido de mercurio, dió-

xido de manganeso, peróxido de níquel, bromo, N-bromo y N-clorosuccinimida y permanganato potásico. Pero el mejor de todos es el TETRAACETATO DE PLOMO el cual oxida este tipo de hidracinas rápida y limpiamente, formando probablemente primero un complejo de plomo triacetato el cual puede, bien fragmentarse al nitreno dando acetato de plomo y ácido acético, o actuar por sí mismo como reactivo intermedio.



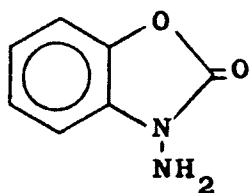
Si la oxidación de hidracinas con TAP se lleva a cabo en presencia de olefinas nucleófilas o electrófilas, se forman aziridinas con muy altos rendimientos (73), (79).



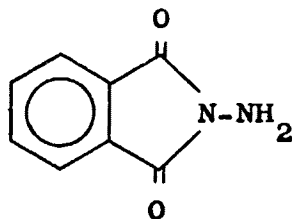
Las aziridinas se forman estereoespecíficamente. Sin embargo, no todos los N-amino compuestos forman aziridinas. Los aminotrenos estabilizados por resonancia sólo adicionan olefinas si no reaccionan antes rápidamente por alguna vía intramolecular, tal como transposición o pérdida de

nitrógeno.

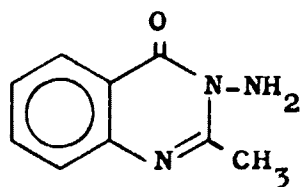
Rees y col. (73) dividen las hidracinas en dos categorías: aquellas que por oxidación sufren preferentemente reacciones de tipo intermolecular tales como formación de tetracenos y desaminación, entre las que se incluyen las hidracinas LII - LV,



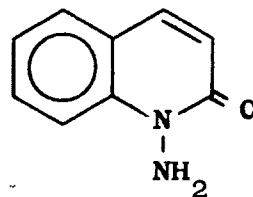
LII



LIII

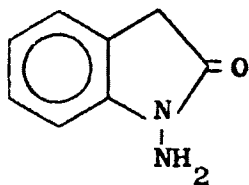


LIV

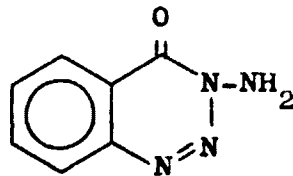


LV

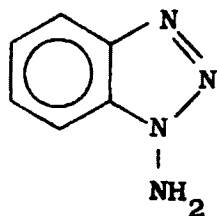
que pueden dar aziridinas y un segundo grupo de hidracinas, que sufren preferentemente reacciones de tipo intramolecular tales como transposición y eliminación, y entre las que dichos autores incluyen las hidracinas V, LVI - LVIII, encabezadas por el 1-aminooxindol, (V) que no dan aziridinas.



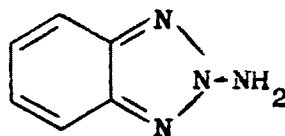
V



LVI



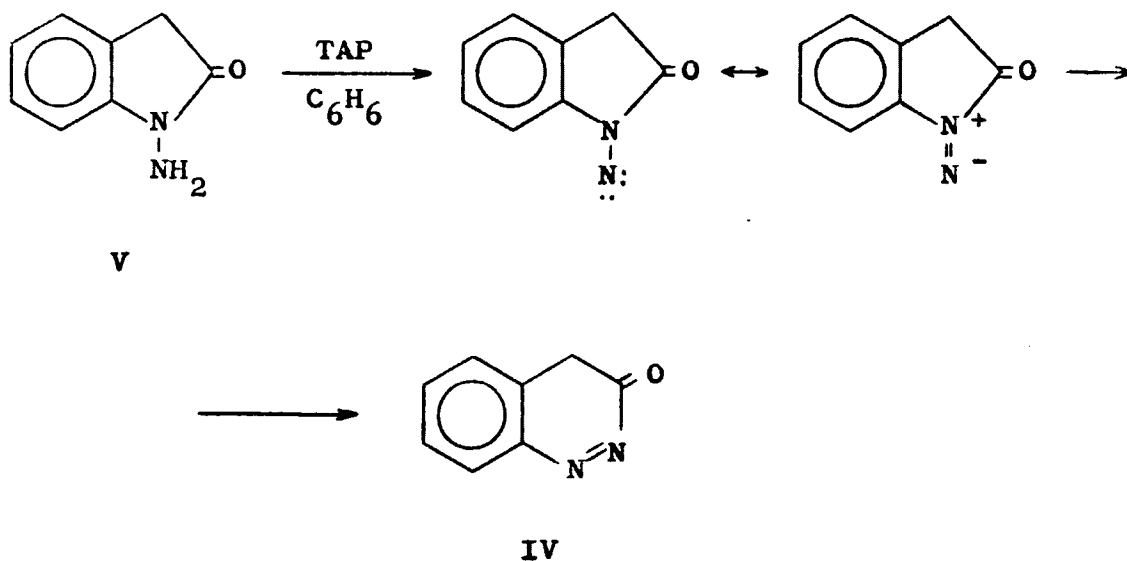
LVII



LVIII

Se desconocen los factores que distinguen el grupo de compuestos que reaccionan por oxidación, intermolecularmente, del otro que reacciona de forma intramolecular.

La oxidación del 1-aminoxindol en benceno con TAP da cinolinol por inserción del nitreno intermedio (80), de acuerdo con el siguiente esquema:

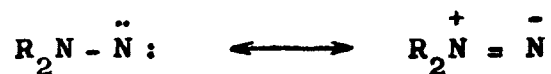


Sin embargo, la oxidación de LII en las mismas condiciones da productos dimeros y ninguno de ellos corresponde a la expansión del anillo.

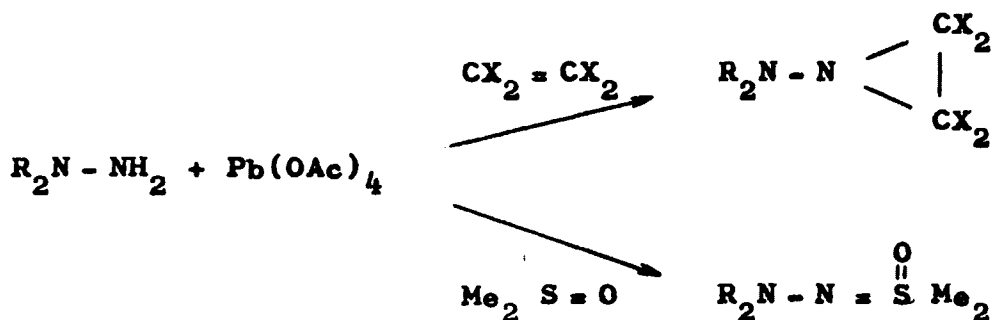
La oxidación de V en presencia de un gran exceso de butadieno no da aziridina sino 3-cinolinol con rendimiento del 66%.

Si esta reacción intramolecular proviene de un ataque nucleófilo más rápido del nitreno en su forma dipolar sobre el grupo carbonilo o de una migración más rápida del grupo fenilo al nitrógeno exocíclico deficiente de electrones, es un hecho que aún no se conoce.

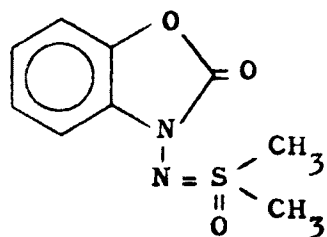
El hecho de que las hidracinas LII - LV por oxidación con TAP en presencia de olefinas den aziridinas se ha atribuido al carácter nucleófilo de los aminonitrenos, que poseen estructuras dipolares:



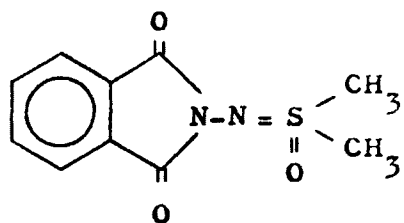
Anderson, Gilchrist, Horwell y Rees (81) emplean el dimetilsulfóxido y sulfóxidos similares como "captadores" de aminonitrenos, obteniendo, de este modo, sulfoximidias.



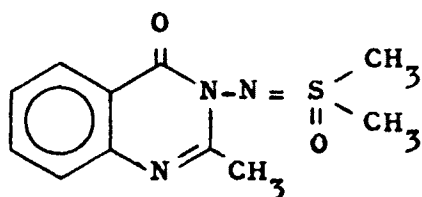
Las sulfoximidias del primer grupo de hidracinas (LIX - LXII) están descritas con rendimientos respectivos del 60,75, 100 y 52 %.



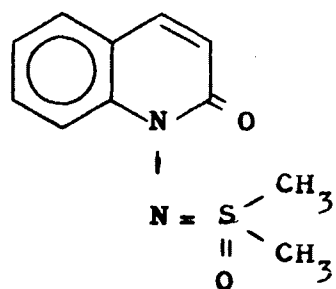
LIX



LX

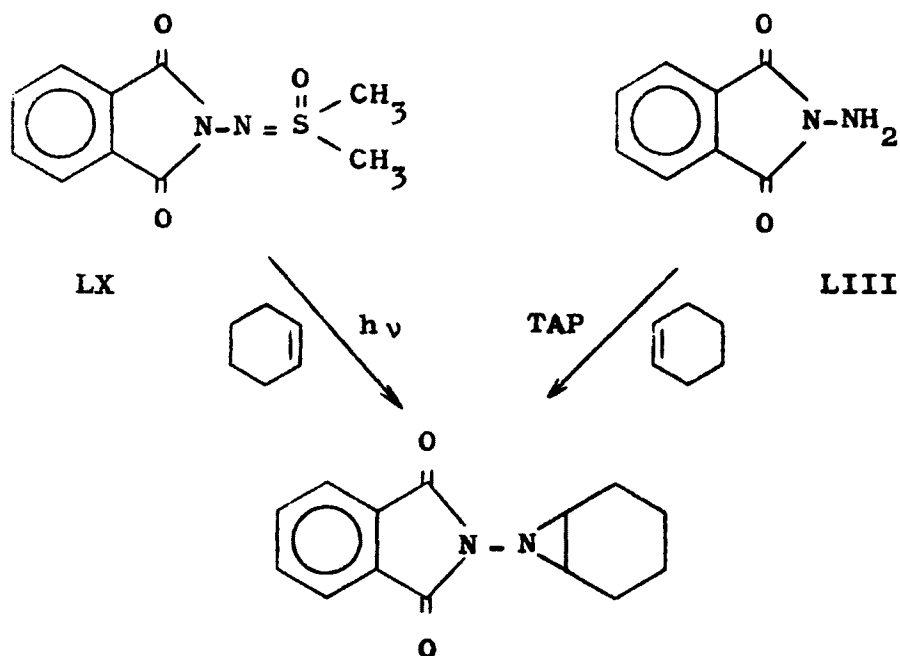


LXI



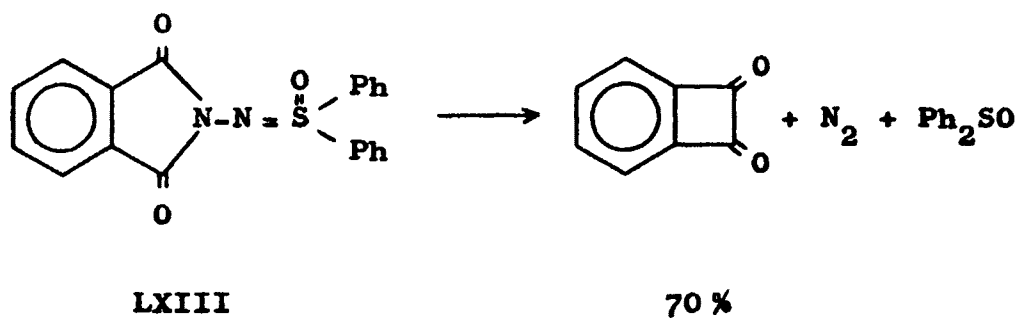
LXII

Dichas sulfoximidas son a su vez precursores de aminonitrenos, ya que por fotólisis en presencia de olefinas dan las correspondientes aziridinas:

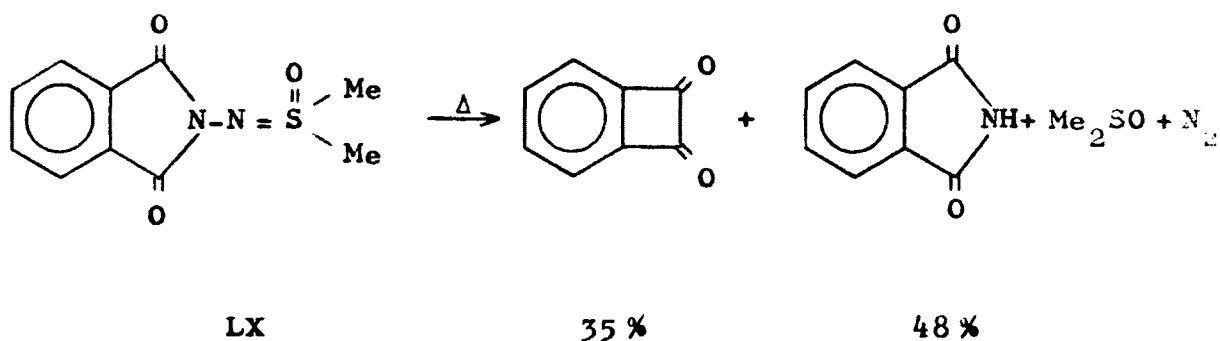


El aminotreno es el único intermedio común en estas dos reacciones.

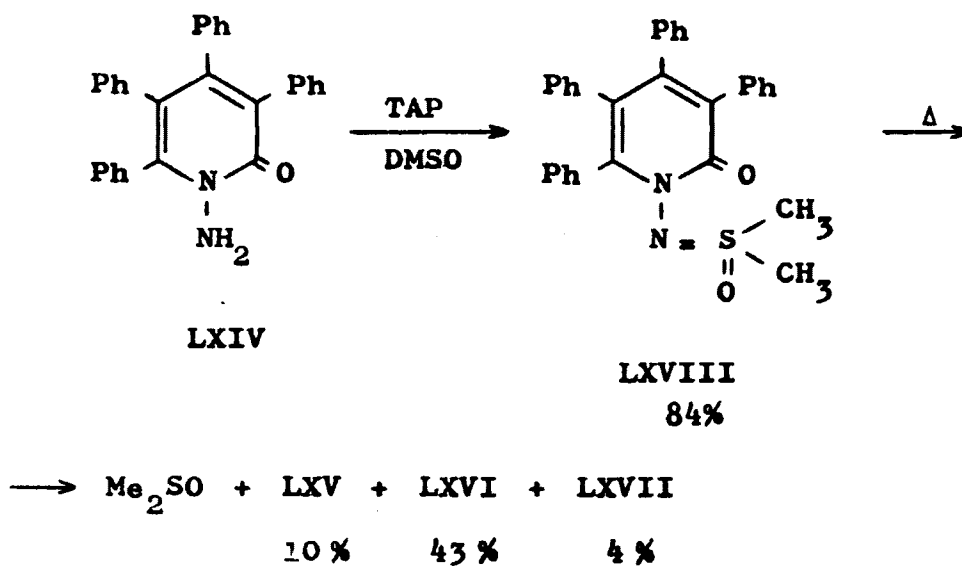
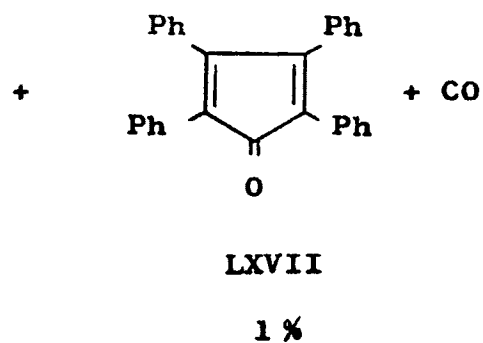
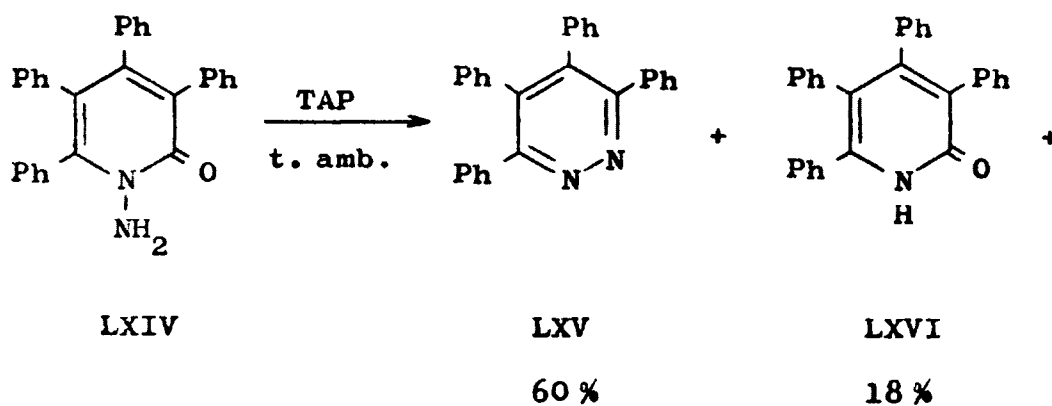
En 1972 Gilchrist, Rees y Stanton (72) describen la ruptura térmica de LXIII dando benzociclobutenodiona y Ph_2SO con eliminación de nitrógeno:



El rendimiento obtenido en benzociclobutenodiona es de un 70% a partir de la difenilsulfoximida, mientras que con la dimetilsulfoximida (LX) se obtiene sólo un 35% de este compuesto, formándose simultáneamente un 48% de ftalimida en reacción competitiva.

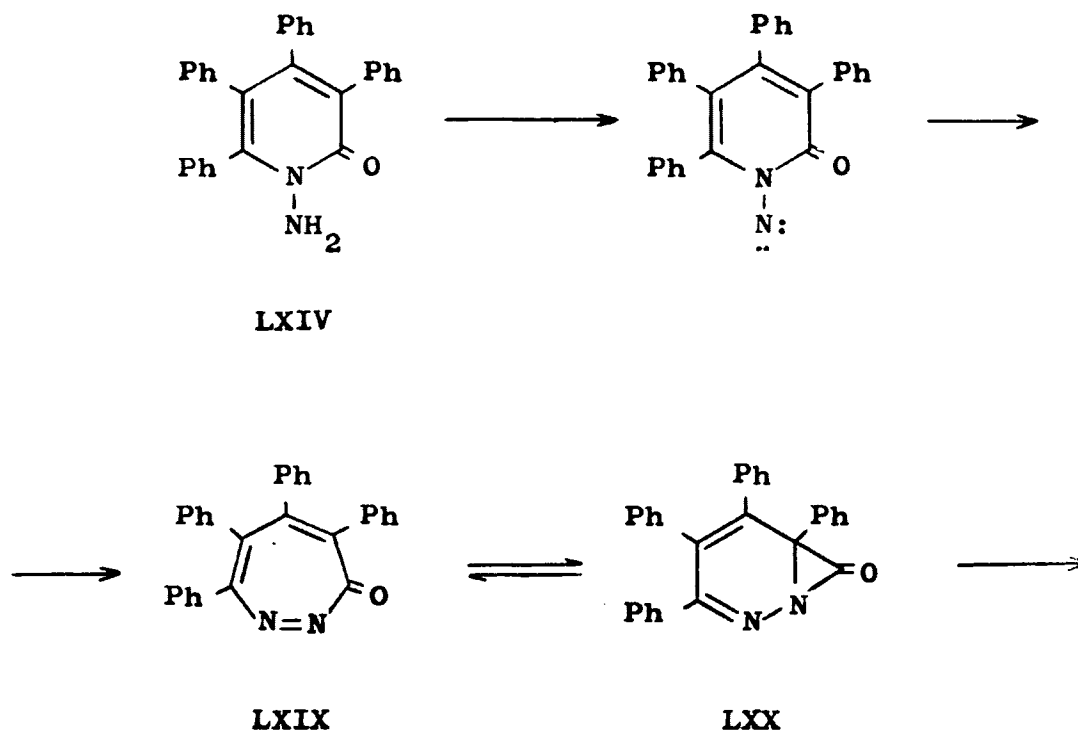


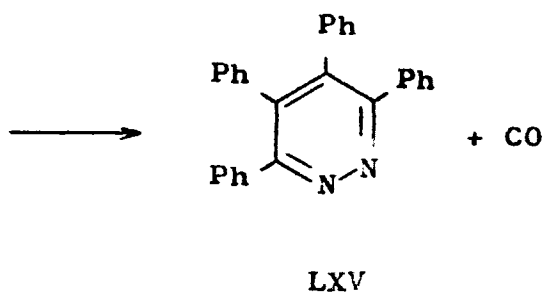
El poder de "precursores" de aminonitrenos que poseen las sulfoximidias se confirmó en 1969 en un trabajo de Rees y Yelland (82), en el que se describe que la descomposición térmica de la sulfoximida LXVIII por breve calentamiento (10 minutos) a 270°C, o por calentamiento durante tiempos largos a bajas temperaturas, conduce a la formación de los mismos productos de reacción formados en la oxidación con TAP a temperatura ambiente de 1-amino-3,4,5,6-tetrahidrofenilpiridacin-2(1H)-ona (LXIV).



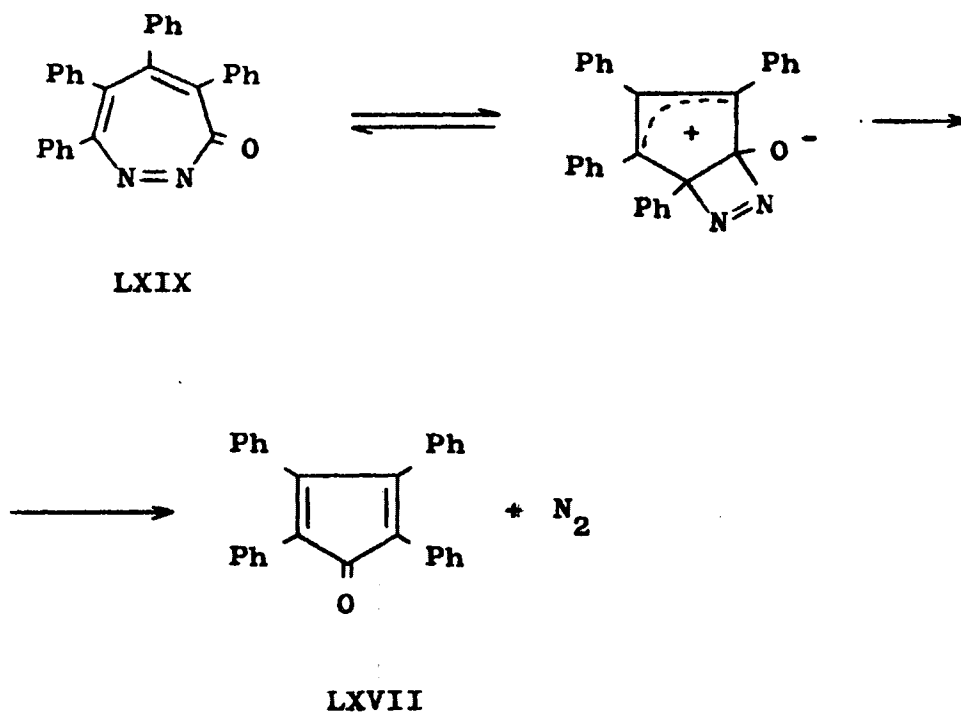
La formación de la piridona LXVI, altamente favorecida por descomposición térmica de LXVIII, con rendimiento del 43% en relación al 18% obtenido a partir de la oxidación directa de LXIV, se atribuye a una transferencia de hidrógeno a partir de los grupos S-metilo.

Estos autores (83) opinan que el compuesto LXIV se oxida al nitreno, y éste sufre una transposición a la diazepinona LXIX de siete miembros. El α -carbonil-azo-compuesto puede isomerizarse a LXX, el cual elimina rápidamente monóxido de carbono y forma la piridacina LXV estable.

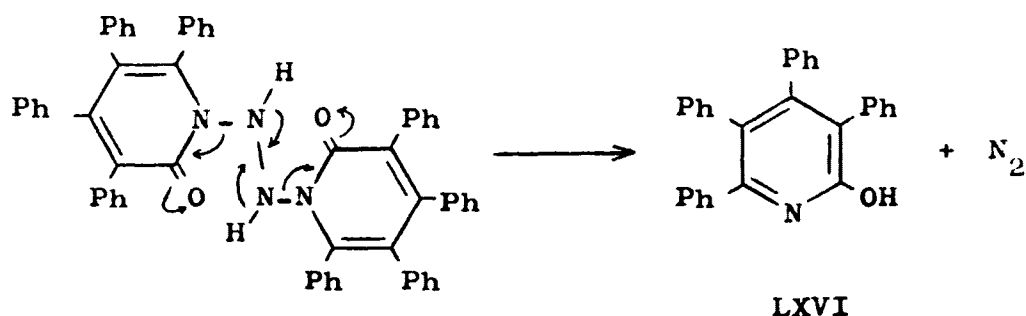




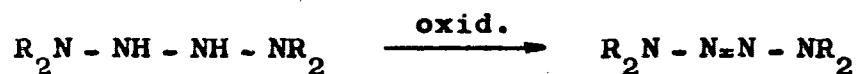
Por otra parte, la diazepinona LXIX puede perder nitrógeno, dando una pequeña cantidad de tetrafenilciclopentadienona (tetraciclona, LXVII)



La formación de piridona LXVI, por desaminación de la aminopiridona LXIV es una reacción observada en oxidaciones con TAP de 1-aminolactamas. Ocurre según Hoesch y Dreiding (84), por fragmentación del correspondiente tetrazano, previamente formado por reacción del nitreno con otra molécula del material de partida.

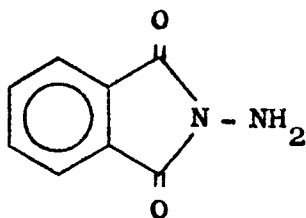


Los tetrazanos (85) son sólidos inestables que se descomponen fácilmente. Entre 30-40°C dan las correspondientes lactamas y pueden transformarse en los correspondientes trans-tetrazenos con buenos rendimientos por posterior oxidación con TAP o con diacetato de iodosobenceno.

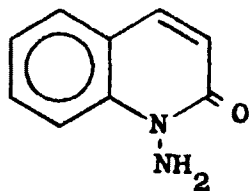


Los tetrazanos son probablemente intermedios en la oxidación y desaminación oxidativa de 1-aminolactamas con

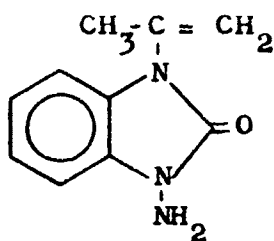
diacetato de iodosobenceno, pero no todos se aislan. La oxidación con $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ de las hidracinas LII, LIII y LXXI



LII

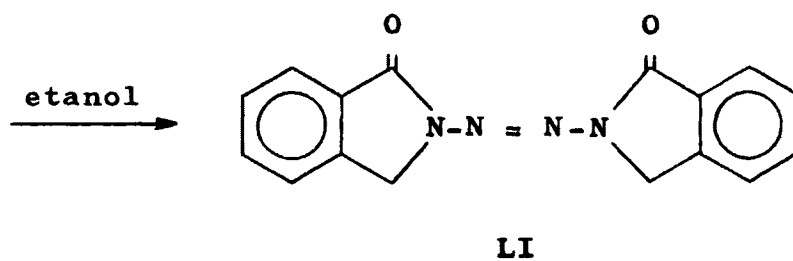
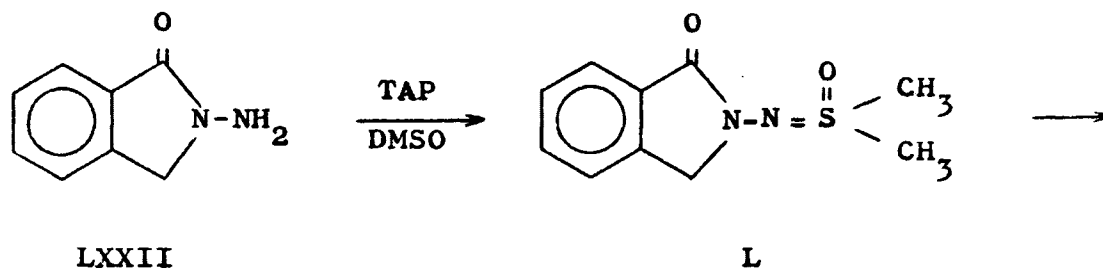


LIII



LXXI

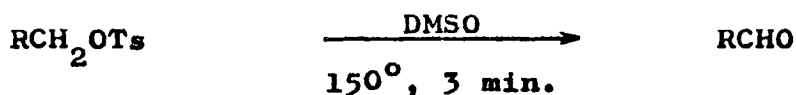
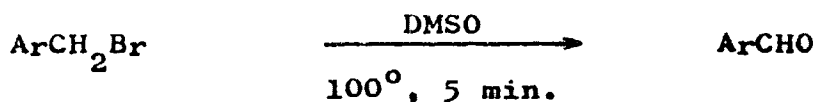
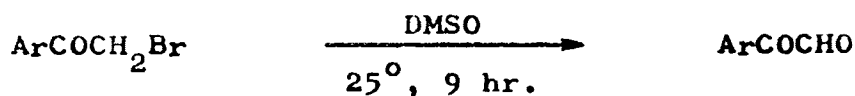
conduce al tetrazano correspondiente casi cuantitativamente, pero el rendimiento después de su aislamiento depende de su estabilidad. Los amino-compuestos que no tienen grupos carbonílicos en α no dan tetrazanos en cantidades detectables. La S,S-dimetil-N-ftalimidin-2-il-sulfoximida, (L), obtenida a partir de la correspondiente l-aminofthalimidina, (LXXII), isómera del l-aminooxindol, se descompone, por recristalización de etanol, dando lugar al tetrazeno (LI).



Esta reacción no ha sido observada en ningún otro tipo de sulfoximidias y pudiera ser reflejo de la gran estabilidad del correspondiente aminonitreno.

2 - Oxidaciones con dimetilsulfóxido.

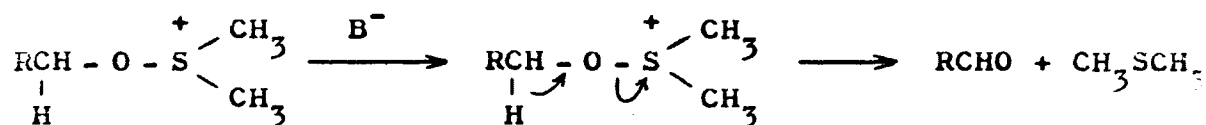
Kornblum y col. (86) han demostrado el poder oxidante del DMSO. Estos autores afirman que los haluros de bencilo y muchos alquiltosilatos primarios, pueden convertirse en aldehidos con buenos rendimientos (68-85%) por calentamiento con DMSO conteniendo bicarbonato a temperaturas comprendidas entre 100-105°C.



El tosilato o la función haluro son desplazados por el DMSO a través de un intermedio con formación de una sal de alcoxisulfonio, la cual da lugar a un compuesto carbonílico y sulfuro de dimetilo por un mecanismo intra (87), (88) o intermolecular (89), dependiendo de la relativa acidez de los hidrógenos involucrados en la reacción.



Descomposición intramolecular



Descomposición intermolecular

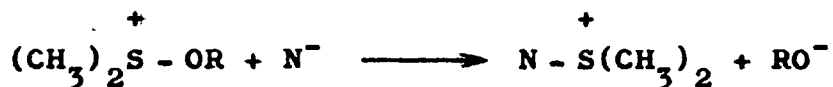


Las sales de dimetiloxisulfonio, dependiendo de su estructura, pueden sufrir cuatro tipos básicos de transformaciones:

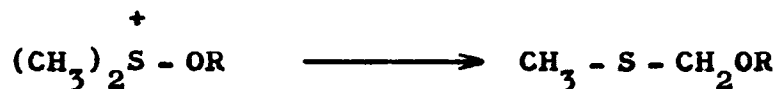
- 1) Descomposición al compuesto carbonílico y sulfuro de dimetilo.



- 2) Desplazamiento nucleófilo en el átomo de azufre.



- 3) Transposiciones a sulfuros α -sustituidos.



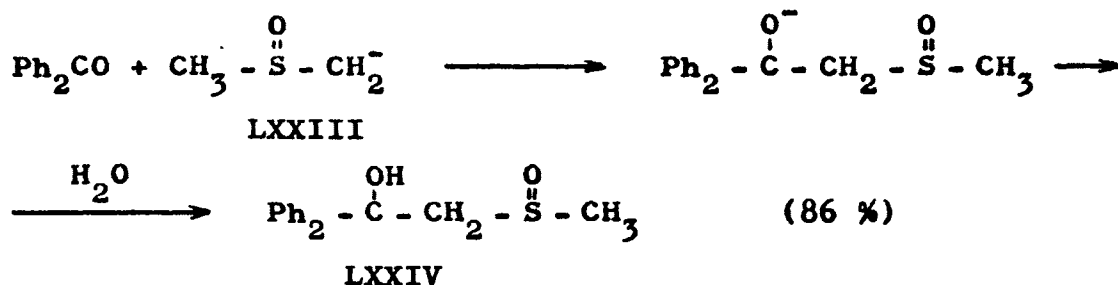
4) Formación de una sal de oxosulfonio.



El otro área, más amplio, de la química del DMSO lo constituyen las reacciones con DMSO y metilsulfinilcarbaniones. Corey y Chaykovsky (90), (91) han informado de un método eficaz de preparación de la sal sódica del carbanión, por reacción del DMSO con hidruro sódico finamente dividido, a 70-75°C bajo atmósfera de nitrógeno.

Este descubrimiento, junto a un estudio de algunas reacciones del metilsulfinilcarbanión, en particular con sales de sulfonio (92), aldehidos, cetonas (90), (91), y esteres (91), (93) han abierto un nuevo camino para la aplicación en síntesis del DMSO.

Así, la adición del metilsulfinilcarbanión a la benzofenona (90), (91), seguida de hidrólisis, da β -hidroxisulfóxidos con buenos rendimientos.



La oxidación de alcoholes a compuestos carboníli-

cos, puede llevarse a cabo con DMSO, presentando la interesante peculiaridad de detener el proceso en el caso de los alcoholes primarios, en la fase de aldehído, sin paso final a ácido.

Las reacciones, en la mayoría de los casos, van bien en condiciones suaves, medio neutro, y sin tendencia a isomerizaciones o cambios de otro tipo en la molécula.

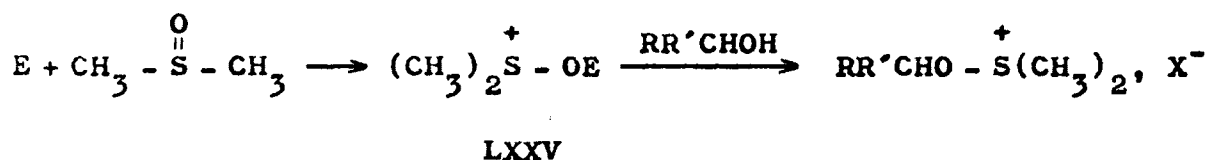
De este modo la mezcla dimetilsulfóxido-diciclohexilcarbodiimida (DMSO-DCC) convierte el colesterol en Δ^5 -3-colestenona con 66% de rendimiento (94).

Existe una gran evidencia de que las reacciones de oxidación con DMSO ocurren a través de sales de alcoxisulfonio (95). Interés especial presentan los trabajos de Johnson (96), (97) y Torssell (89), (99), los cuales aislan sales de alcoxisulfonio, y las convierten en compuestos carbonílicos, por tratamiento con una base.

Las oxidaciones con DMSO se dividen en dos grupos, dependiendo de como se libera la sal de alcoxisulfonio.

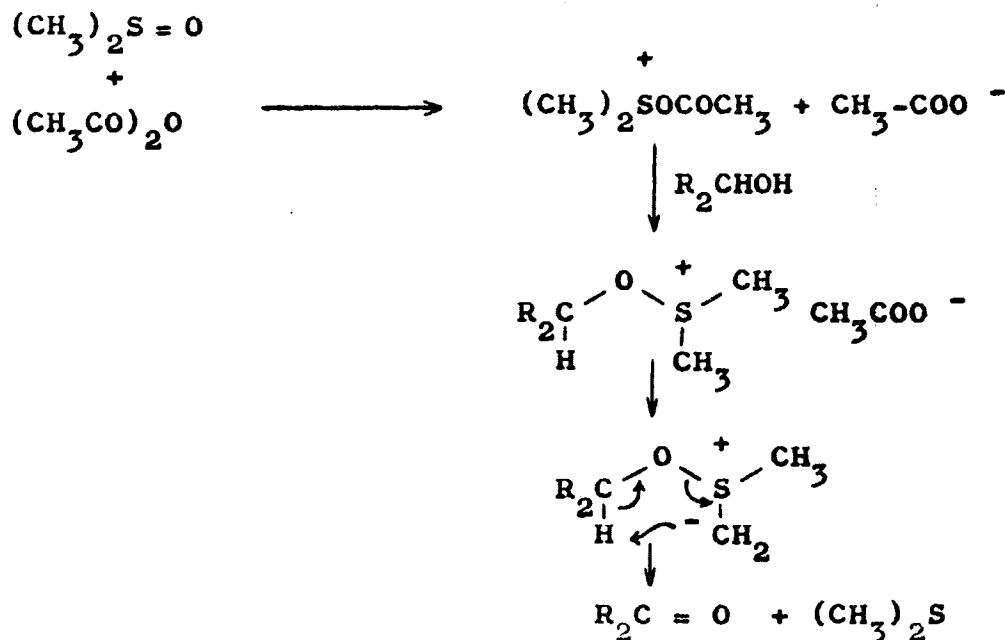
El primer grupo lo componen exclusivamente las oxidaciones de alcoholes a compuestos carbonílicos. Las sales de alcoxisulfonio, en estos casos, se forman por reacción de un alcohol con sales de oxisulfonio (LXXV), forma-

das por interacción del DMSO con una especie electrófila -E-, presente en la solución.



Una gran variedad de sustancias sirven de "activadoras del DMSO", por ataque nucleófilo al S, con tal que la especie E reaccione más rápidamente con el DMSO que con los alcoholes, y que el grupo OE, formado en la reacción, sea un buen grupo saliente.

Albright y Goldman(99), (100) estudian con detalle las oxidaciones de alcoholes con la mezcla DMSO - anhídrido acético y proponen, para estos casos, el siguiente mecanismo:



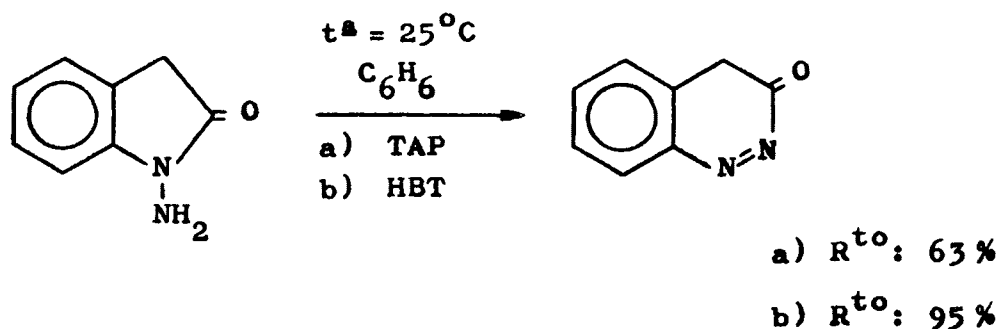
La reacción con DMSO-anhidrido acético conduce, en primer lugar, a la sal de aciloxisulfonio que experimenta un ataque nucleófilo de un alcohol sobre el átomo de S cargado positivamente, con desplazamiento de un ión acetato para dar la sal de alcoxisulfonio.

El segundo grupo de reacciones con DMSO, engloba la oxidación de una gran variedad de grupos funcionales: tioles a disulfuros (101), (102), (103), (104), (105), (106), sulfuros a sulfóxidos (107), aminas a compuestos carbonílicos (108), epóxidos a α -hidroxialdehidos o cetonas (109), (110), (111), y cetonas a α -hidroxiácidos (112), no directamente relacionados con el presente trabajo, por lo que se omite.

III. Resultados.

1 - Ensayos de oxidación con tetraacetato de plomo (TAP) e hipoclorito de butilo terciario (HBT) a 25°C en benceno.

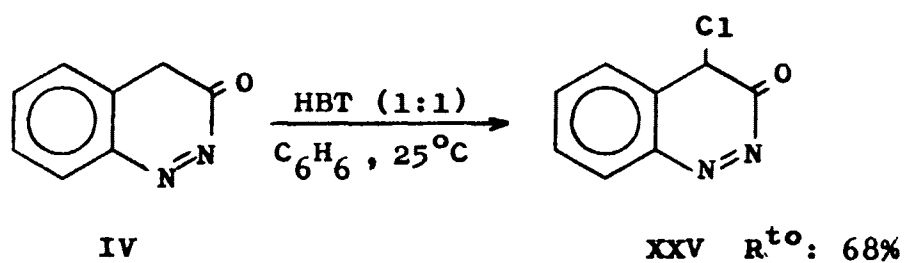
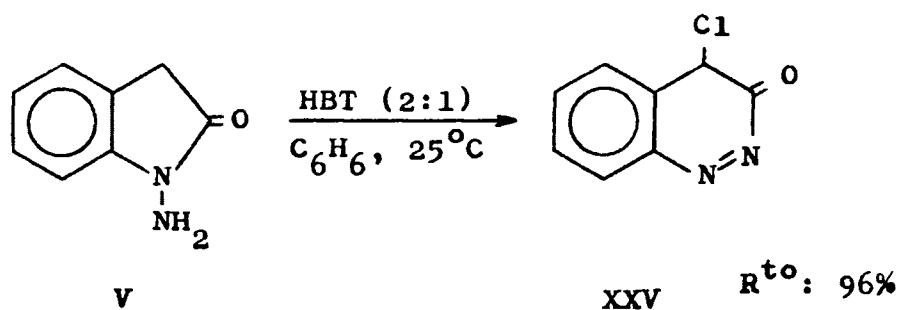
Siguiendo procedimientos conocidos (29) la oxidación de 1-aminoxindol con TAP (1:1) en benceno a temperatura ambiente, conduce al aislamiento de 3-hidroxicinolina con un 63% de rendimiento, mientras que con el empleo de HBT en idénticas condiciones de reacción, el rendimiento fue prácticamente cuantitativo.



La oxidación del 1-aminoxindol con hipoclorito de butilo terciario (HBT) en proporción 2:1, siguiendo el procedimiento de Baumgarten y col (31), condujo al aislamiento de 4-clorocinolinol con rendimiento del 96%.

En contraste con este alto porcentaje, la clora-

ción directa de cinolinol con este mismo reactivo (31), só
lo rinde el 68% del 4-cloro derivado.



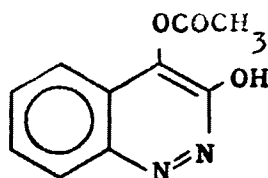
Estos resultados inducen a pensar en la posibili
dad de utilizar el 1-aminoxindol como sustrato más adecua
do para los ensayos de oxidación.

2 - Ensayo de oxidación de 3-cinolinol con TAP (1:1) en ácido acético a 25°C.

.Síntesis de 4-acetoxi-3-hidroxicinolina

Por tratamiento del 3-cinolinol en ácido acético glacial con TAP en proporción molar 1:1, se obtiene un sólido cristalino de P.F. 204,5-206°C, con un rendimiento del 16%, junto con otros subproductos de reacción de adición de TAP, que no han sido identificados.

El análisis cuantitativo de este compuesto coincide con la fórmula $C_{10}H_8N_2O_3$, y tanto su espectro IR como el de RMN son concordantes con el monoacetoxi derivado de 3-cinolinol,



LXXVI

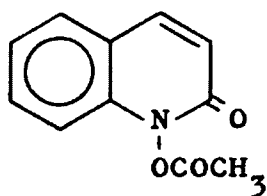
para el que se propone la estructura LXXVI.

El espectro IR (fig. 18), muestra una banda ancha entre $3260-2000\text{ cm}^{-1}$ atribuida al grupo hidroxilo así como otra intensa a 1765 cm^{-1} , debida al grupo carbonílico del ester.

En el espectro de RMN, registrado en DMSO-d₆ (fig. 19), aparece un singlete a $\delta=2,36$ ppm de los 3H del grupo acetoxilo; un multiplete en el intervalo de $\delta=7,1-8,5$ ppm, debido a los 4H⁺ aromáticos y una señal ancha a $\delta=13,5$ ppm, correspondiente a un H, que confirma la existencia de un OH ya observado en el espectro IR. Por otra parte, el hecho de que en dicho espectro no aparezca ninguna otra banda de absorción carbonílica, favorece la suposición de que, de las dos formas tautómeras presentes en el equilibrio, esté favorecida la de mayor carácter aromático:



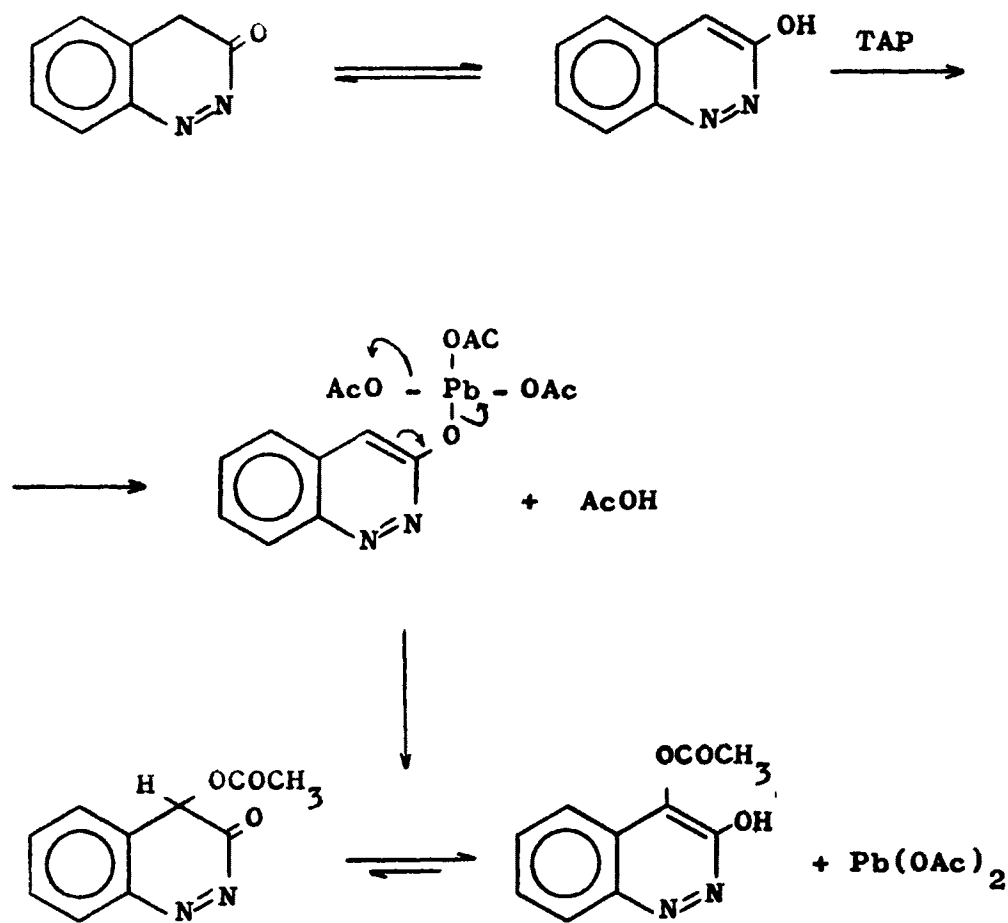
La baja frecuencia a que aparece la banda carbonílica del grupo acetoxi, en relación a la descrita por Ohta y Ochiai (113) a $\nu = 1800 \text{ cm}^{-1}$ y atribuida por dichos autores a un grupo acetoxilo unido al nitrógeno en el compuesto LXXVII,



LXXVII

confirma la sustitución en la posición 4 del 3-cinolinol.

La formación de este compuesto puede interpretarse a través del siguiente esquema de reacción:

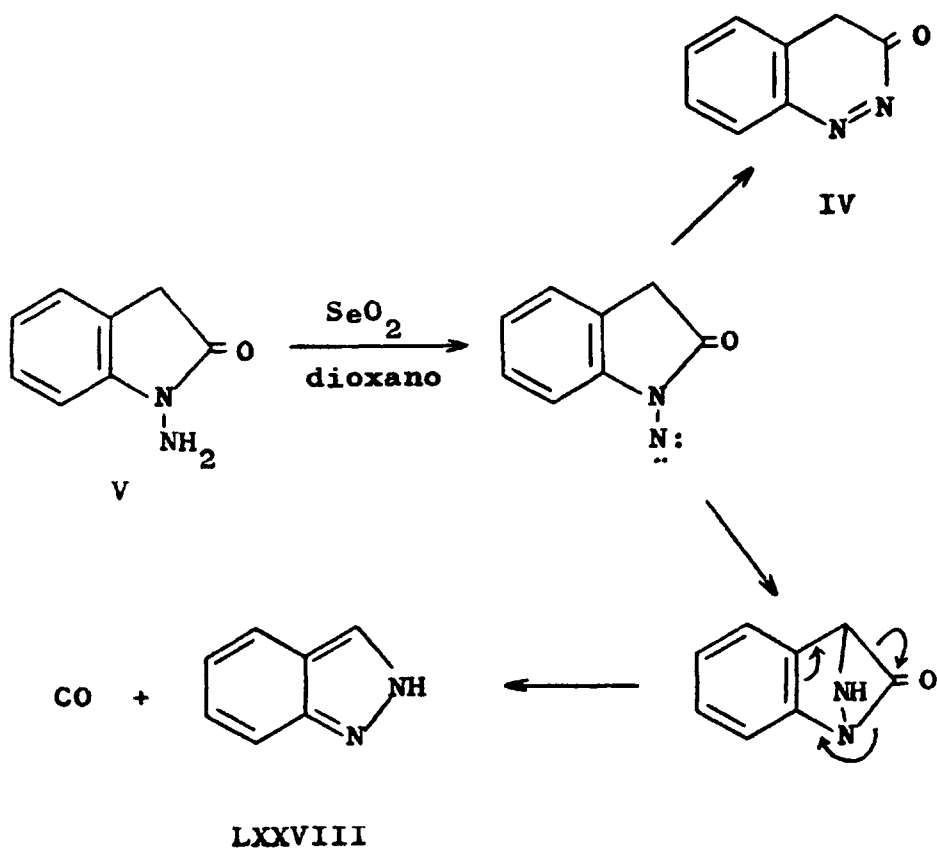


3 - Ensayo de oxidación de 1-aminooxindol con dióxido de selenio (SeO₂) en 1,4-dioxano a 85°C.

En la oxidación del 1-aminooxindol con SeO₂ en 1,4-dioxano (*) a 85°C durante 15 horas, de la mezcla de reacción se aisló 3-hidroxicinolina con un 28% de rendimiento, junto a un sólido blanco de p.f. 144-144,5°C (Rendimiento: 40%), el cual tanto por sus datos de análisis, como por los de sus espectros IR (fig. 20) RMN(fig.21), y Masas fue identificado como indazol (LXXVIII).

Estos resultados demuestran que el SeO₂ oxida el 1-aminooxindol al amino nitreno intermedio, capaz de estabilizarse a través de reacciones de inserción intramolecular, bien por un mecanismo de desplazamiento 1,2, con expansión del ciclo al cinolinol (80), o por un proceso competitivo, de inserción en el grupo metileno, que debe conducir a un intermedio bicíclico inestable, el cual a través de un proceso de eliminación térmica concertada puede dar lugar a la pérdida de CO con formación de indazol.

(*) Las condiciones experimentales se ensayaron sobre una muestra de oxindol, que se oxidó a isatina, cuya estructura se confirmó químicamente por formación de su quinoxalina.

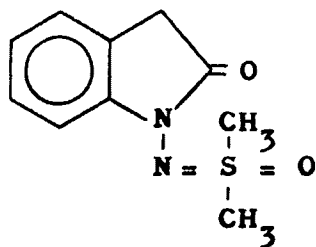


4 - Ensayos de oxidación de 1-aminooxindol con TAP en DMSO.

a) Con TAP (1:1) a 25°C.

La oxidación del 1-aminooxindol con TAP en proporción molar 1:1, en DMSO a temperatura ambiente durante 24 horas, conduce a una mezcla de reacción de la que se aísla, junto con trazas de cinolinol, un sólido estable, que recristalizado de benceno funde a 166°C con un rendimiento del 53%, y otros productos de color pardo que no fueron identificados.

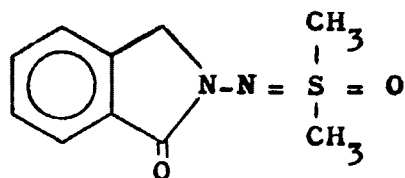
El análisis cuantitativo se corresponde con la fórmula empírica $C_{10}H_{12}N_2O_2S$, y tanto los espectros de IR, RMN y Masas, confirman la estructura LXXIX de la S,S-dimetil-N-oxindolido sulfoximida.



LXXIX

El espectro IR de LXXIX (fig. 22) presenta bandas

de absorción características a $\nu = 1680, 1210$ y 1030 cm^{-1} , atribuidas a grupos $>C=O$ y $>S=O$, en todo análogas a las descritas para la S,S-dimetil -N-ftalimidin-2-yl-sulfoximida (L) a $1685, 1210$ y 1040 cm^{-1} respectivamente (72).



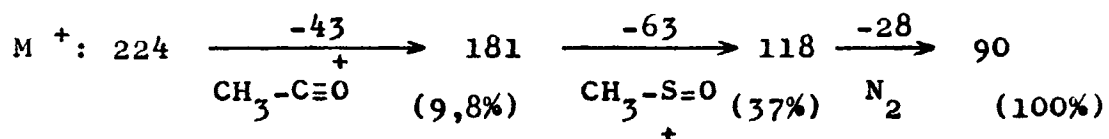
L

En el espectro RMN de LXXIX en Cl_3CD (fig. 23) se observa a $\delta = 3,3 \text{ ppm}$, un singlete correspondiente a 6H equivalentes de los dos grupos $\text{CH}_3\text{-S}$; un multiplete con apariencia de singlete centrado a $\delta = 3,55 \text{ ppm}$, debido al grupo metilénico, y el multiplete de los 4H aromáticos, centrado a $\delta = 7,2 \text{ ppm}$.

El espectro de masas muestra claramente el ión molecular de m/e 224 y abundancia relativa del 13%. El pico base es el de m/e 90, y otros fragmentos de interés son los de m/e 181 (9,8%), 79(31%), 63(18%), y 43(13%).

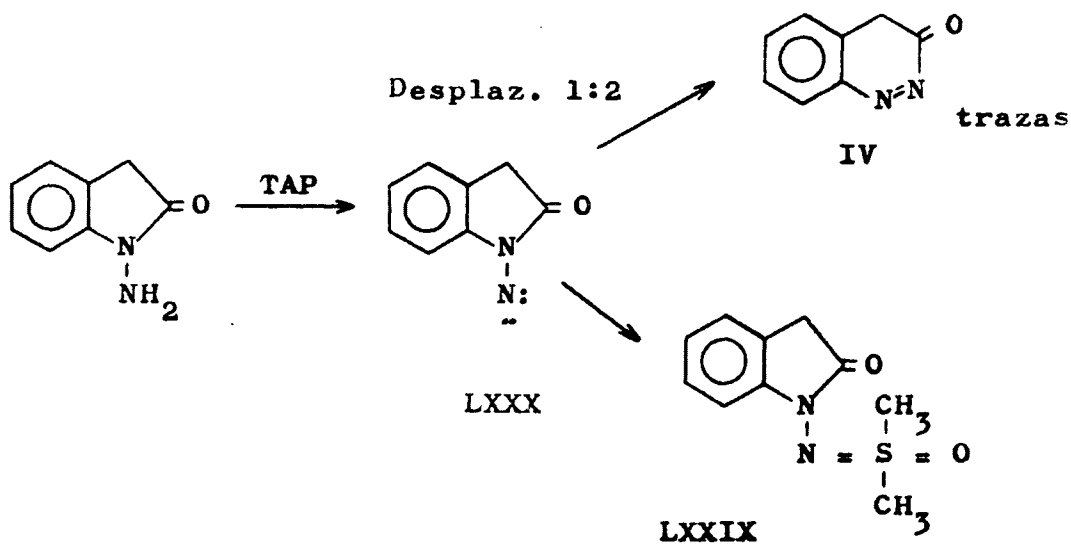
La formación de algunos de los iones podría ex-

plicarse según el siguiente esquema de fragmentación:



Los fragmentos de m/e 148,147,133,132,118 y 90 coinciden con los descritos por Rees y col. (72) en la fragmentación de L.

La formación de la S,S-dimetil sulfoximida del l-aminooxindol (LXXIX) con rendimiento del 53%, junto a trazas de cinolinol, a través de un amino nitreno intermedio, según el siguiente esquema de reacción:



viene a confirmar los datos bibliográficos existentes acer-

ca del DMSO como óptimo "captador" de nitrenos, demostrado por la pequeña proporción en que se produce la reacción de transposición intramolecular que da origen a la formación del cinolinol.

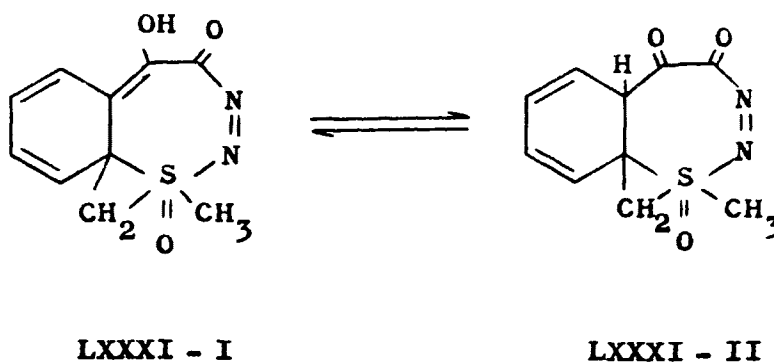
b) Con TAP (1:2) a 25°C.

En la reacción de oxidación del 1-aminooxindol con TAP en proporción molar 1:2 en DMSO a temperatura ambiente durante 24 horas, se forma un sólido de color pardo que en contacto con el aire se descompone polimerizándose.

Las características físicas y de inestabilidad de este compuesto, son coincidentes con las descritas en la bibliografía (85) para compuestos de estructura tetrazánica, que se forman en reacciones de oxidación de cierto tipo de hidracinas 1,1-disustituidas con TAP, en la mayor parte de los casos imposibles de aislar e identificar.

Junto con este sólido pardo, de la mezcla de reacción mediante separación cromatográfica, se aislan dos sólidos estables, el primero con rendimiento del 37%, identificado como la S,S-dimetil-N-oxindolidosulfoximida descrita en el apartado anterior, y otro sólido cristalino de p.f. 167-8°C, obtenido con un 17% de rendimiento.

Este nuevo compuesto de p.f. 167-8°C, contiene S y su análisis cuantitativo coincide con la fórmula $C_{10}H_{10}N_2O_3S$. Un laborioso estudio de sus espectros IR, RMN, así como de su espectro de masas, junto con los datos bibliográficos existentes acerca del posible origen de su formación, nos ha llevado a la asignación de la estructura LXXXI-I en equilibrio tautómero con la estructura LXXXI-II, como más probable, considerando los argumentos que a continuación se exponen:



En el espectro IR (fig.24) aparecen dos bandas de absorción carbonílica a $\nu = 1730$ y 1700 cm^{-1} , y otra de tensión de C-O a 1210 cm^{-1} .

La evidencia de un grupo metilo y un grupo metileno se pone de manifiesto en el espectro de RMN, registrado en DMSO- d_6 (fig. 25): a valores de δ comprendidos entre 2,9 y 3,5 ppm, junto con la señal del agua asociada al disol

vente, se observa una señal compleja en la que el $\text{CH}_3\text{-S}$ aparece como un singlete a $\delta = 3,25$ ppm, y el CH_2 desdoblado en un cuartete formando un sistema AB a valores de δ comprendidos entre 2,95 y 3,15 ppm. Precisamente el hecho de que el desplazamiento químico a que aparece este grupo metilénico sea menor, en valores de δ , que el correspondiente al grupo $\text{CH}_3\text{-S}$, confirma de forma satisfactoria la existencia del ciclo de tres eslabones creado a través de un proceso de transferencia de hidrógeno.

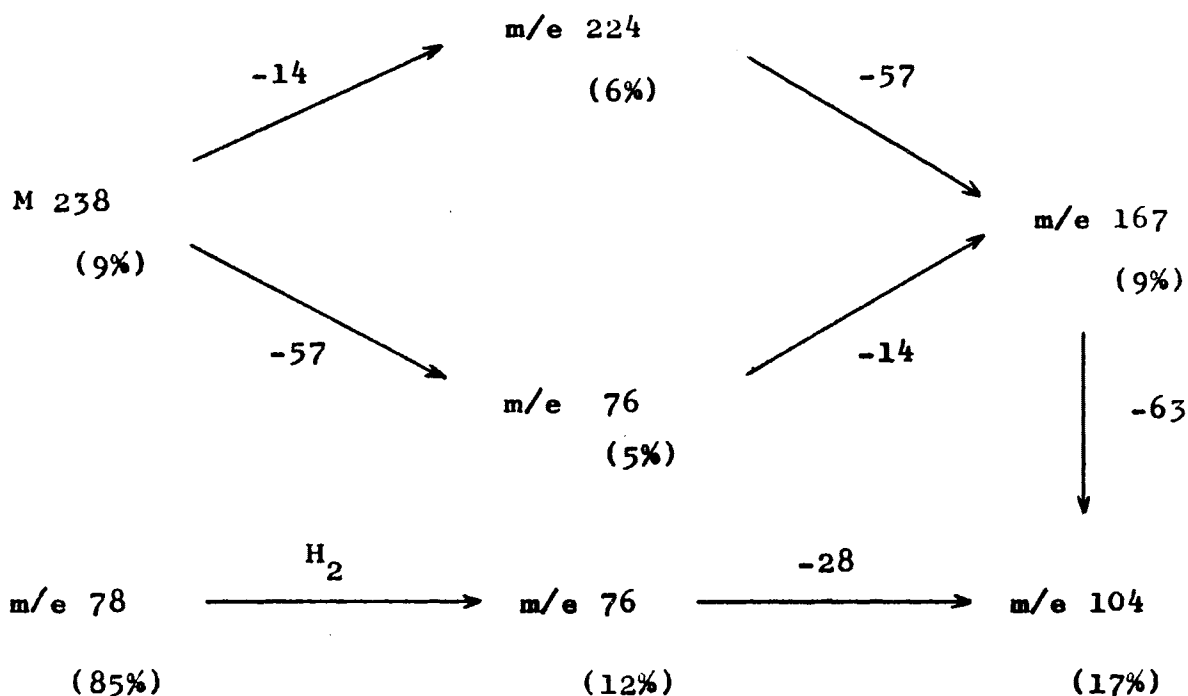
En el espectro IR, las dos bandas de absorción que aparecen a $\nu = 1458$ y 1462 cm^{-1} son atribuibles a vibraciones de C-H de metilo y metileno, así como el doblete que aparece a 700 y 692 cm^{-1} correspondiente a vibraciones de tensión de C-S y C-S-C respectivamente.

El agrupamiento diazo se justifica en IR en la banda que aparece a $\nu = 1610$ de intensidad considerable.

De la información que el espectro de masas puede suministrar acerca de la presencia del agrupamiento metilénico cabe destacar, que la primera fragmentación que aparece a partir del ión molecular es la de $m/e 224$ con abundancia relativa del 6%, correspondiente a una pérdida de 14 unidades de masa.

En dicho espectro el ión molecular se acusa a 238 con abundancia relativa del 9%; el pico base es el fragmento de m/e 63 correspondiente al ión $\text{CH}_3^+-\text{S}=\text{O}$. Otros iones de relación m/e 78 (85), 44 (32), 90 (20) y 104 (17), se atribuyen a los fragmentos C_6H_6 , CO_2 , C_7H_6 y $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2$ respectivamente.

Algunas de las fragmentaciones de interés en orden a la justificación de la estructura propuesta podrían seguir el siguiente esquema:



La fuerte contribución del equilibrio cetoenólico de la estructura LXXXI-I se pone de manifiesto, de una parte, en IR, con la presencia de una fuerte banda de absorción de OH a valores de frecuencia comprendidos entre $\nu = 3700-2600 \text{ cm}^{-1}$ y, de otra, en RMN, con la presencia de un protón a $\delta = 4,05 \text{ ppm}$, característico de un OH.

Los cuatro protones etilénicos aparecen en el espectro de RMN distribuidos en una amplia señal a valores de δ comprendidos entre 5,9 y 7,7 ppm, de los cuales uno aparece claramente como un multiplete con apariencia de doblete entre $\delta = 5,9-6,2 \text{ ppm}$. El alto desplazamiento químico a que aparece este protón sólo se justifica si se trata de un protón etilénico, desdoblado por un protón etilénico contiguo y en posición α respecto a un carbono saturado. Los otros tres protones que completan el sistema diénico aparecen en la integral distribuidos en la señal que se extiende desde $\delta = 6,2$ a 7,7 ppm.

La ruptura de la aromaticidad justifica que existiendo un agrupamiento carbonílico en α no aparezca protón alguno desapantallado hacia valores de $\delta = 8 \text{ ppm}$, que debería aparecer si el protón en orto a dicho agrupamiento realmente perteneciese a un sistema aromático.

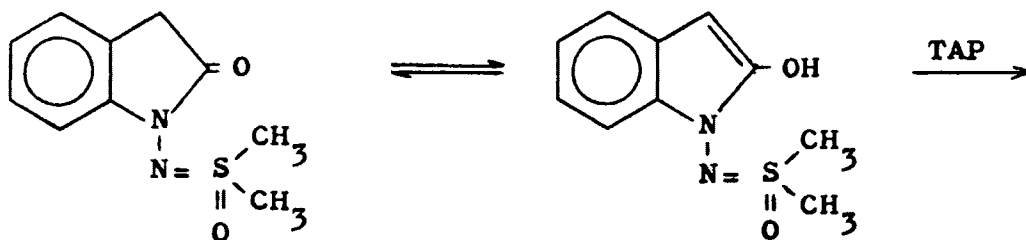
En cuanto a la presencia del grupo S=O, en IR se observan bandas a valores $\nu = 1040-1015 \text{ cm}^{-1}$ características de vibración de tensión de S=O; las que aparecen a 1320 y 1090 cm^{-1}

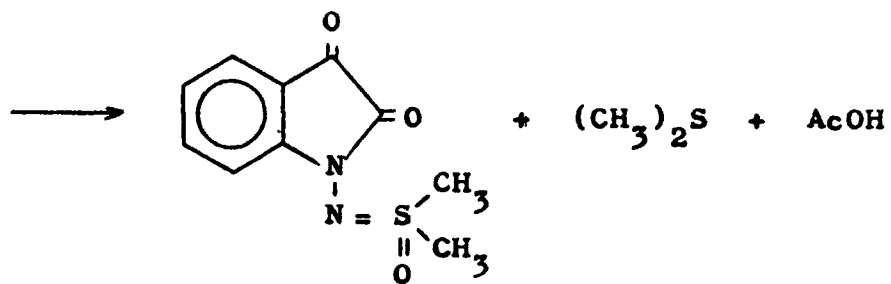
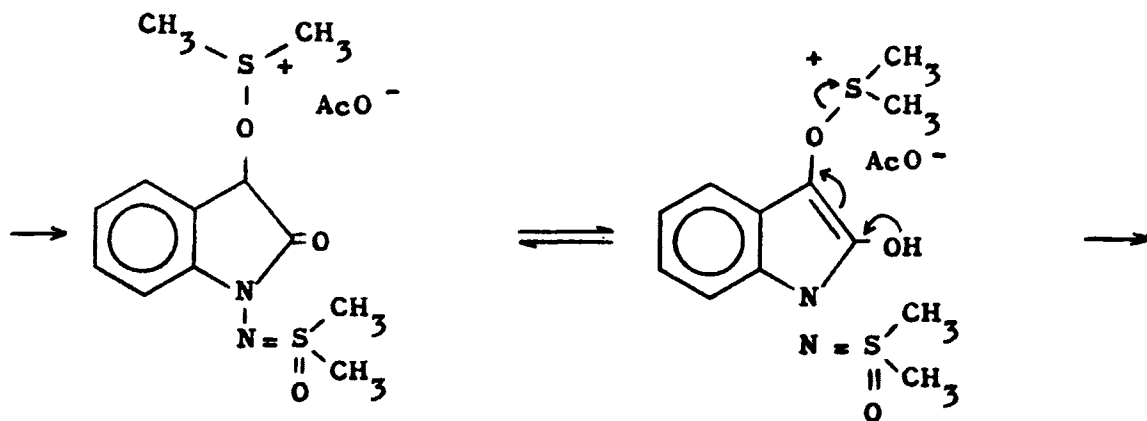
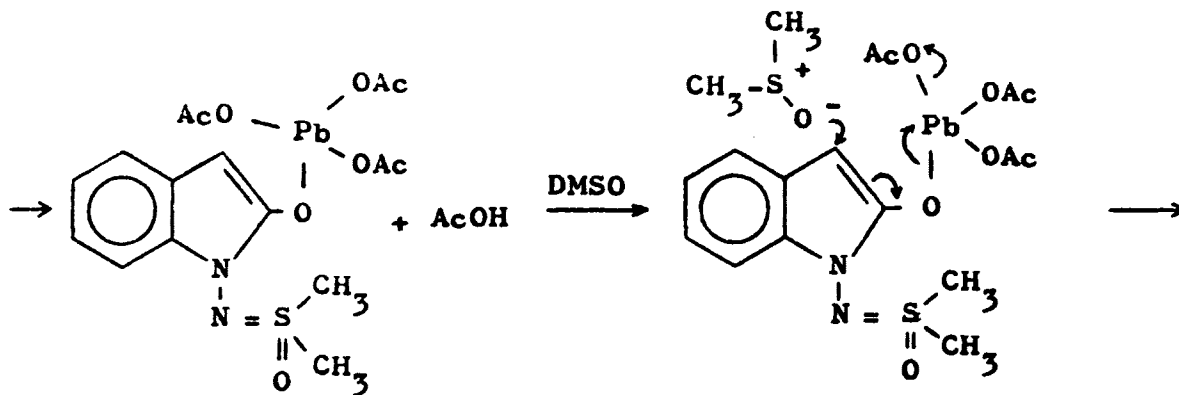
pueden atribuirse asimismo a agrupamientos del tipo SO_2 y SO en sulfonas o sulfóxidos respectivamente. Por último, a 1185 cm^{-1} el espectro muestra una banda, de intensidad equi-parable a las anteriores, de posible tensión de N-S, análo-ga a la que presentan las sulfonamidas.

La formación de este compuesto puede justificarse a partir de la S,S-dimetilsulfoximida del 1-aminooxindol: La oxidación previa del grupo metileno de la sulfoximida LXXIX favorecería la transferencia de hidrógeno a partir de uno de los grupos S-metilo y la inserción del grupo metileno resultante, en el anillo aromático, conduciría directamente a la formación de LXXXI.

Este proceso podría razonarse de la siguiente forma:

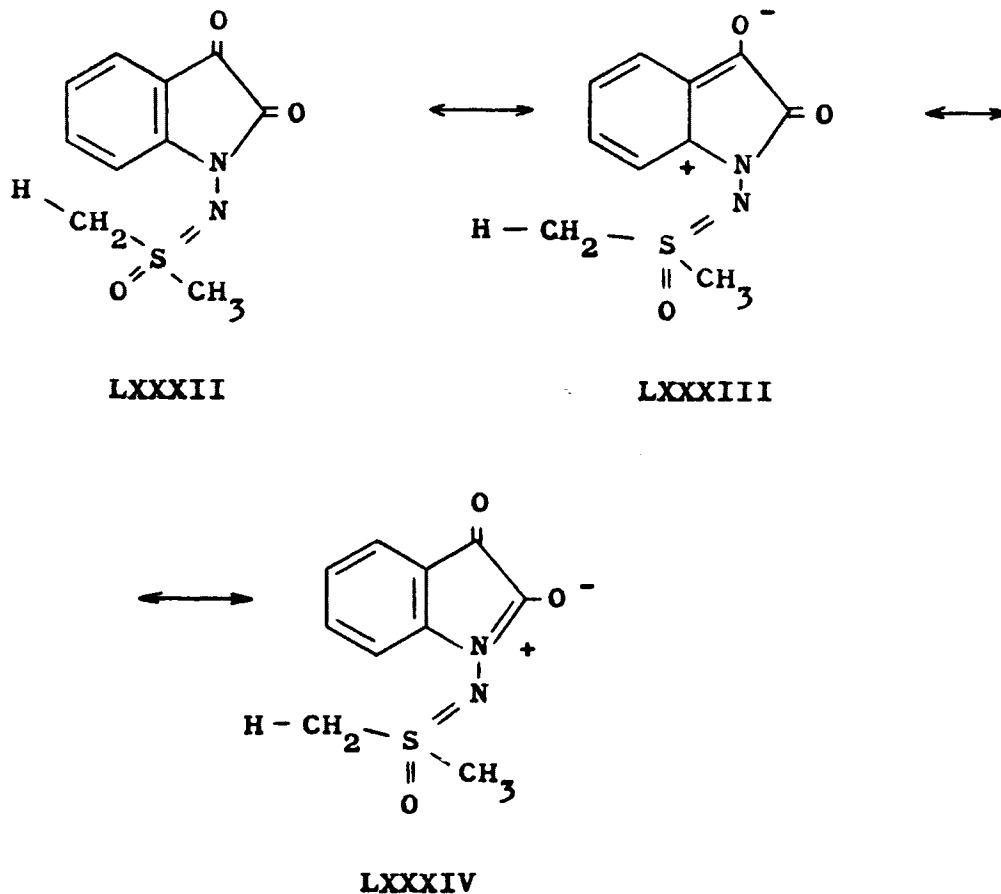
La acción conjunta del DMSO con un segundo mol de TAP, a través de una sal de alcoxysulfonio, puede conducir a la formación del agrupamiento α -dicarbonílico en la S,S-di-metilsulfoximida, según el siguiente esquema de reacción:





LXXXII

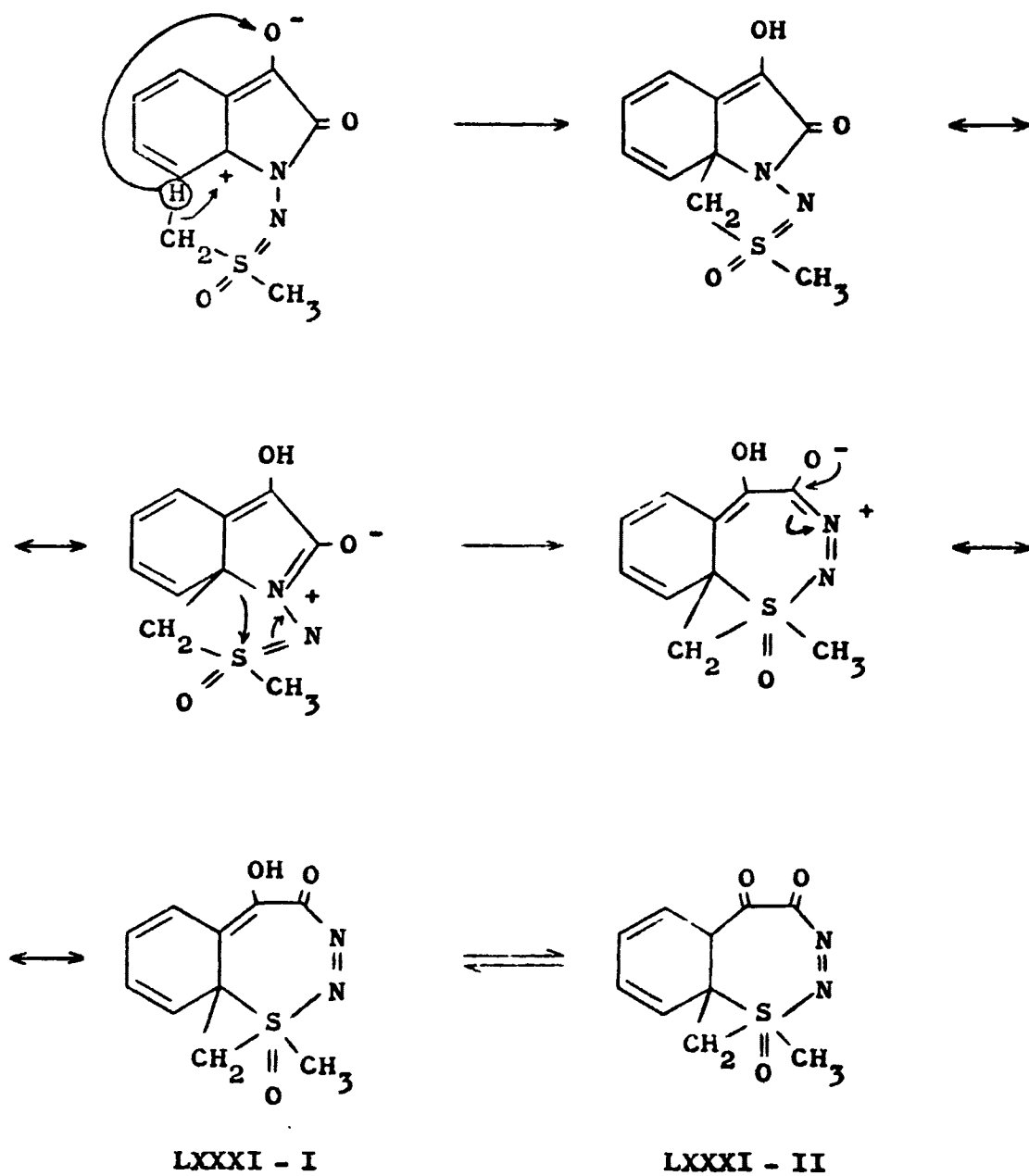
La contribución a la estructura anterior de las formas dipolares LXXXIII y LXXXIV



favorecerían tanto el proceso de transferencia de hidrógeno con inserción del grupo metileno en el núcleo aromático, como la expansión del ciclo al nuevo sistema de tiadiazepinona formulado en la estructura LXXXI.

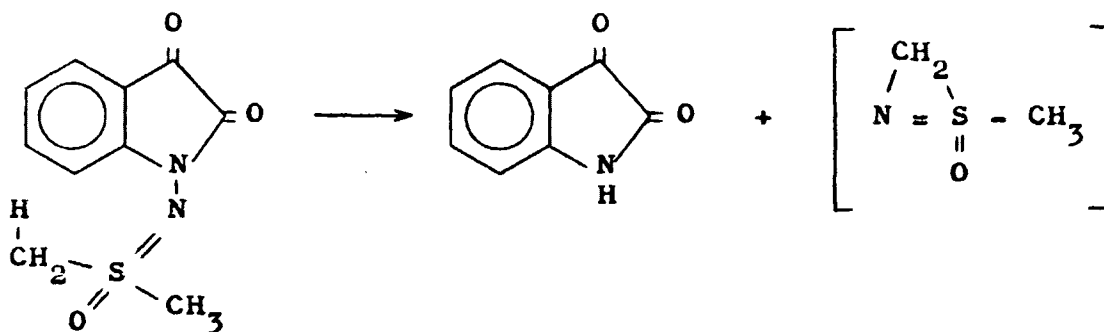
No es posible establecer la secuencia en que estos dos procesos puedan tener lugar, pero en orden a una mejor comprensión, se propone el siguiente esquema de reac-

ci6n:



Las condiciones suaves (temperatura ambiente) en

que se llevó a cabo este ensayo en relación a las utilizadas por Rees y col. (79) en procesos donde estos autores admiten transferencia de hidrógeno a partir de los grupos metilo, pueden ser las responsables de que en nuestro caso no se produzca en absoluto la escisión del enlace N-N que conduciría a la formación de isatina (de la que no se registraron ni siquiera trazas en la mezcla de reacción) si hubiera seguido un proceso análogo al descrito por dichos autores según el siguiente esquema:



c) Con TAP (1:3) a 45°C.

Aunque en proporción menor, lo primero que se observa al volcar la mezcla de reacción sobre agua, es el sólido pardo, inestable al aire que se ha citado en la reacción anterior, y que suponemos se trata de un producto de estructura tetrazánica. Sin embargo, no se detectó ningún subproducto de reacción que pudiera ser identificado como la S,S-dimetil sulfoximida del 1-aminooxindol (LXXIX), ni como el compuesto LXXXI.

Lo más característico en esta reacción es que el 70% del producto final lo constituye un sólido estable que contiene N y S, que no funde por encima de 350°C y deja residuo metálico a la llama, por lo que se supone está acomplejado con acetato u óxido de plomo, junto a un interesante grupo de subproductos aislados con rendimientos que oscilan entre 5 y 10%, que pueden proceder de la descomposición térmica de la sulfoximida LXXIX.

Parece evidente que a medida que aumenta la concentración de TAP en DMSO, se favorece la estabilización del nitreno a través de reacciones intermoleculares que dan lugar a compuestos de tipo polímero y de adición de DMSO de muy difícil identificación, pero cuyas características fisicas y espectroscópicas coinciden en muchos puntos con las

del tetrazeno identificado por Rees y col. (72).

En nuestro caso, la intervención del DMSO en la reacción y la dificultad de eliminación del plomo con que debe estar acomplejado, nos sitúa muy lejos de poder establecer una estructura.

A partir del análisis cuantitativo del producto impuro, no es posible llegar a ninguna conclusión acerca de la composición del polímero.

El espectro IR (fig. 26) presenta una banda ancha entre $3600-2500\text{ cm}^{-1}$; una fuerte absorción en la zona carbonílica a 1710 cm^{-1} , una banda aguda a 1610 cm^{-1} de posible agrupamiento diazo, así como dos bandas a 1205 y 1210 cm^{-1} de análoga intensidad a la carbonílica.

El espectro de RMN (fig. 27), registrado en DMSO deuterado, presenta tres multipletes anchos, no resueltos, los dos primeros solapados en un intervalo a valores de δ comprendidos entre 2,80 y 4,20 ppm, centrados a 3,35 y 3,75 respectivamente, mientras que el tercero aparece como una señal ancha a valores de δ comprendidos entre 6,70 y 8,20 ppm.

Siguiendo el orden en que se han descrito, la integral parece corresponder a una proporción 6:6:4, en relata

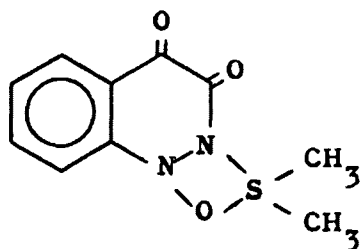
ción al multiplete situado en la zona de los aromáticos.

Por tratamiento prolongado en agua a ebullición y ácido acético a ebullición, parece favorecerse aún más la polimerización del producto, pero no se consigue la eliminación del plomo.

En una mínima proporción, por extracción de las soluciones acuosas ácidas con cloroformo, se aislan trazas de subproductos pardos, con menor contenido en N y S.

Siguiendo este procedimiento, se llega a aislar una mínima cantidad de un sólido que no contiene plomo, de p.f.: 173-5°C, cuyo análisis cuantitativo se ajusta a la fórmula empírica $C_{12}H_{22}N_4SO_7$, que puede ser un derivado acetilado del tetrazeno con un mol de DMSO incorporado.

Por tratamiento con metanol del residuo de reacción una vez eliminados el DMSO y el sólido pardo anteriormente citado, o por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice, empleando como eluyente la mezcla benzeno/acetato de etilo 1:1, se separa un compuesto crystalino de color rojo, de p.f. 196°C, obtenido con un rendimiento del 5%. Su análisis cuantitativo se ajusta a la fórmula: $C_{10}H_{10}N_2O_3S$, y los datos aportados por sus espectros IR, RMN y Masas, son coincidentes con la estructura:



LXXXV

Presenta en IR (fig. 28) dos bandas de igual intensidad a 1740 y 1610 cm^{-1} de vibración de tensión de $\text{C}=\text{O}$, semejantes a las que aparecen en el espectro de la isatina, (fig. 45) en la que también se da una agrupación 1,2-dicarbónica.

Otras bandas de intensidad considerable se sitúan a 1305 cm^{-1} (atribuida a $\text{N}-\text{N}-\text{O}$), a 1065 cm^{-1} correspondiente a la tensión de $\text{N}-\text{S}$, y una banda de fuerte intensidad a 750 cm^{-1} de vibración de tensión de $\text{S}-\text{O}$.

La presencia de grupos saturados se confirma con la existencia de bandas en la zona de $3020-2900\text{ cm}^{-1}$, y otras de intensidad media a 700 cm^{-1} de tensión $\text{C}-\text{S}$ en compuestos con grupos CH_3-S .

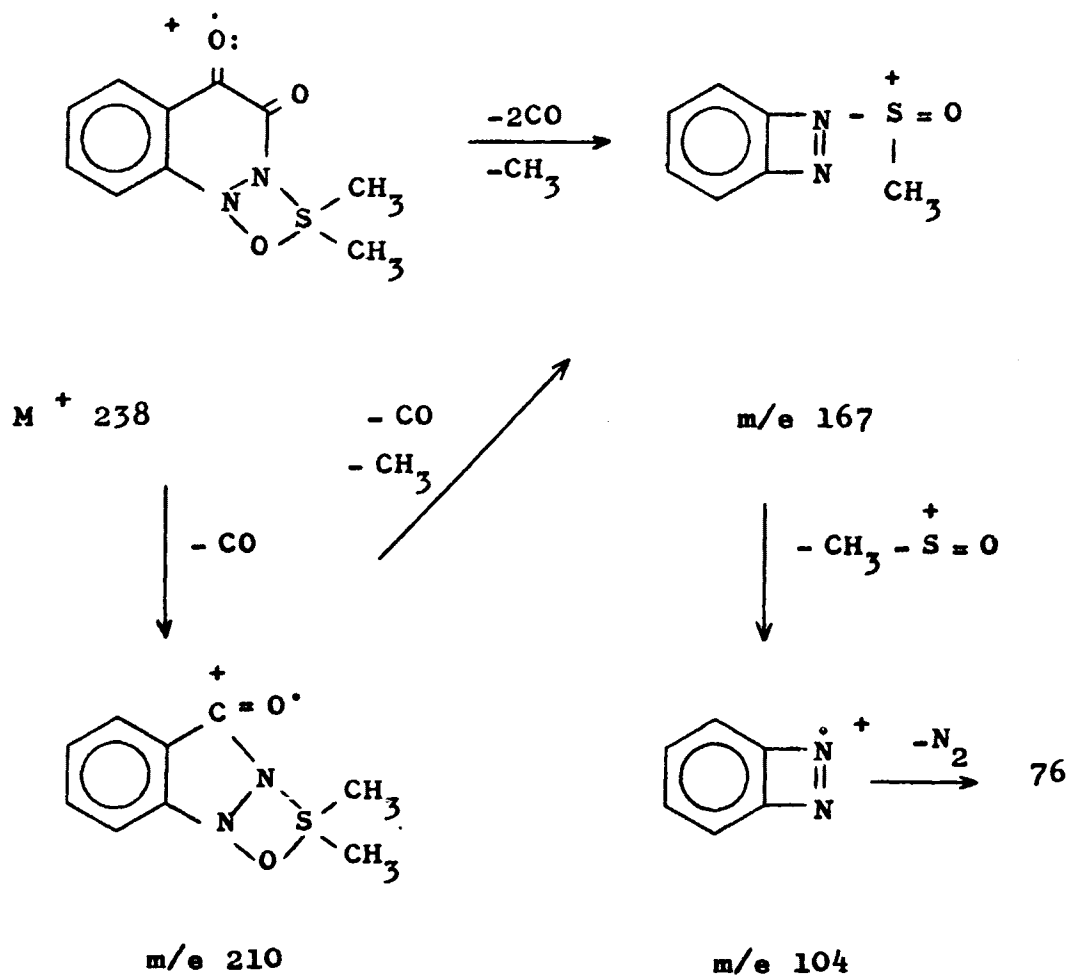
Los espectros de RMN solamente presentan el sin-

glete de los grupos metilo y las señales de los protones aromáticos, y se han realizado tanto en DMSO deuterado como en acetonitrilo deuterado, empleando siempre disolventes rigurosamente anhidros por coincidir las señales correspondientes a los H de los grupos metilo, con la señal del agua.

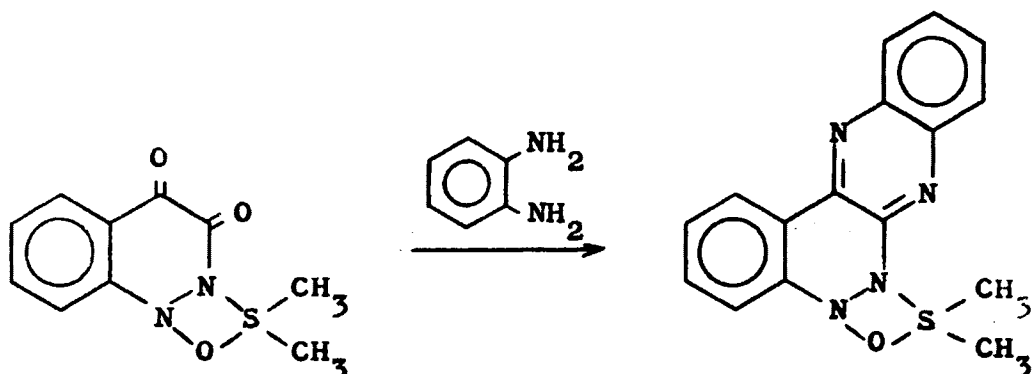
En DMSO deuterado (fig. 29a) se observa a $\delta = 3,4$ un singlete cuya integral corresponde a 6H de los grupos metilo frente a 4H aromáticos que aparecen en forma de multiplete entre $\delta = 6,9$ y $\delta = 7,9$ ppm.

En el espectro realizado en acetonitrilo deuterado (fig. 29b) la señal de los metilos (correspondiente a 6H), se encuentra a un valor de $\delta = 3,3$ ppm, y se corresponde exactamente con un valor proporcional a los 4H aromáticos que se presentan en forma de multiplete a $\delta = 6,9$ 7,9 ppm.

El espectro de masas con los iones que se señalan, es congruente con la estructura LXXXV:



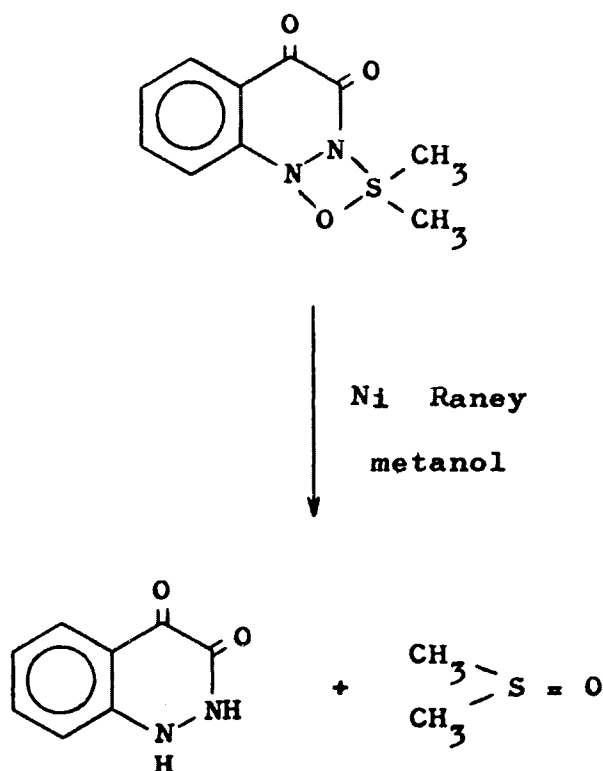
Los grupos $-CO$ contiguos se han confirmado químicamente por reacción con *o*-feniléndiamina que conduce a un compuesto con el agrupamiento de quinoxalina:



LXXXVI

En el espectro IR de LXXXVI (fig. 30) no aparecen las bandas del agrupamiento 1,2-dicetónico, y su análisis acusa la existencia de un mol de DMSO adicionado.

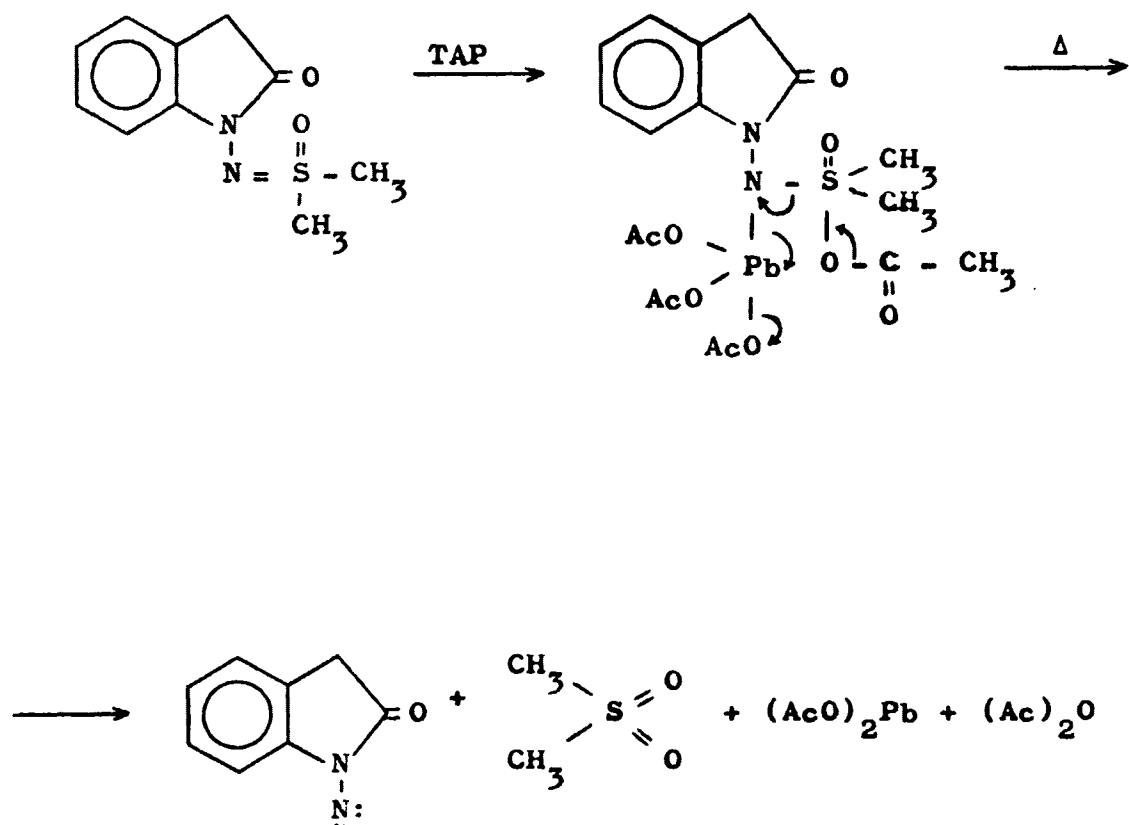
En otros ensayos, se ha logrado eliminar el DMSO del compuesto LXXXV por tratamiento con Ni Raney, como se observa en el espectro IR (fig. 31), aunque el producto resultante no se ha identificado, por haberse obtenido en pequeña cantidad y con deficiente grado de pureza.



Además del compuesto LXXXV, en el mismo proceso cromatográfico se separan, en proporción análoga, indazol (figs. 20 y 21) y dimetilsulfona (fis. 32 y 33), caracterizados por sus p.f., análisis cuantitativo y espectros IR y RMN.

La presencia de ambos en la mezcla de reacción podría interpretarse si se admite su formación por descomposición térmica de la S,S-dimetilsulfoximida del l-aminoindol, a través de un intermedio de adición de DMSO-TAP al doble enlace -N=S- con regeneración del amino nitreno, se-

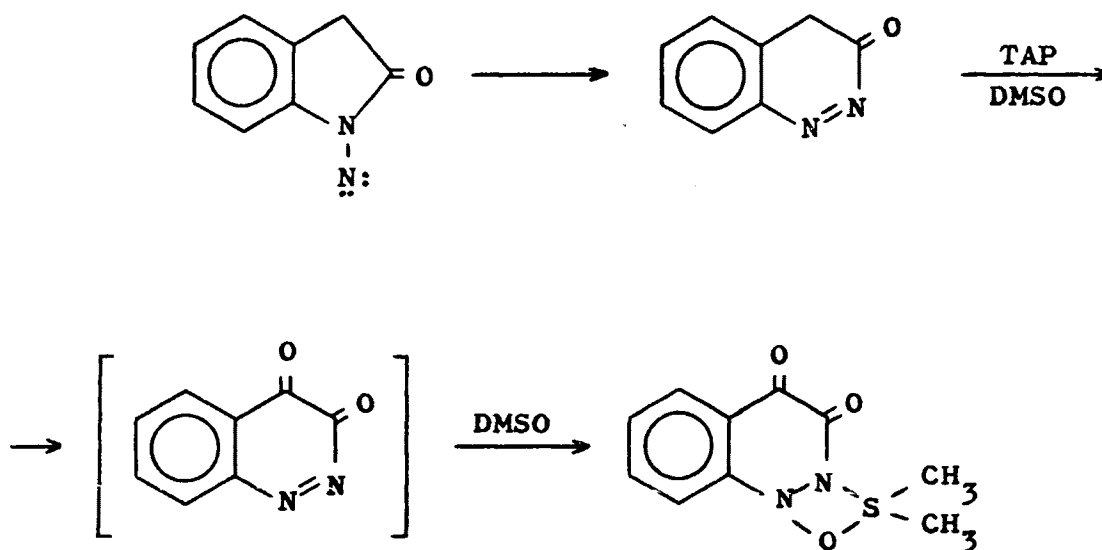
gún el siguiente esquema:



El amino nitreno, tal como se ha citado, debe ser el responsable de la formación de indazol y posiblemente del compuesto dicetocinolínicico (LXXXV) a través de reacciones de inserción intramolecular, ya descritas anteriormente.

Considerando la reactividad de los grupos diazo

activados por un $-C=O$ contiguo (82), y la contribución de la forma dipolar a la estructura del DMSO (114), se puede admitir que la 3,4-dioxocinolina (I), formulada como intermedio de reacción con toda clase de reservas, se estabiliza por adición de DMSO.



LXXXV

El último de los sólidos aislados por cromatografía preparativa en gel de sílice es un sólido cristalino de color rojo oscuro, que funde a 210°C , cuya fórmula empírica coincide con $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, correspondiente a un mol de 3-cinolinol y un mol de DMSO (LXXXVII).

El espectro IR (fig. 34), no presenta bandas de NH ni de OH.

A 1690 cm^{-1} hay una fuerte banda de absorción carbonílica, junto a otra de magnitud equiparable de tensión de C-O a 1208 cm^{-1} . A 1608 cm^{-1} aparece una banda idéntica a la que aparece en el espectro IR del compuesto LXXXI (ver productos de reacción con TAP 1:2), asignable a un grupo diazo y a 1455 cm^{-1} de tensión de C-H en CH_3 . Las bandas de intensidad considerable a 1310 y 1080 cm^{-1} , podrían corresponder a las bandas de tensión de S=O, en compuestos de tipo sulfona o sulfóxido.

Otras bandas aparecen a $1040-1020\text{ cm}^{-1}$ (atribuida a S=O), 940 de posible tensión S-O y $682, 670\text{ cm}^{-1}$ de tensión C-S.

Asimismo, la absorción a 1190 cm^{-1} puede asignarse a una vibración de tensión N-S de tipo sulfonamida.

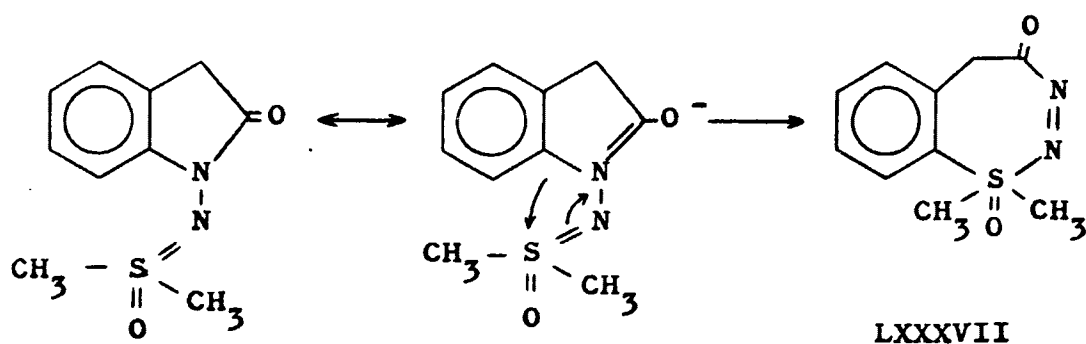
Lo más característico en el espectro de RMN (fig. 35a), registrado en DMSO deuterado, es la existencia de un protón aromático, muy desapantallado, a valores de δ 8,9-9,0 ppm.

Estudios de doble resonancia (fig. 35b y 35c) demuestran que, efectivamente, dicho protón está acoplado con el resto de los tres protones del núcleo aromático que aparecen en el espectro como un multiplete comprendido entre $\delta = 6,85$ y $7,5$ ppm.

A $\delta = 3,34$ ppm puede observarse un singlete junto con la señal del agua, correspondiente a 6 protones pertenecientes a dos CH_3 totalmente equivalentes.

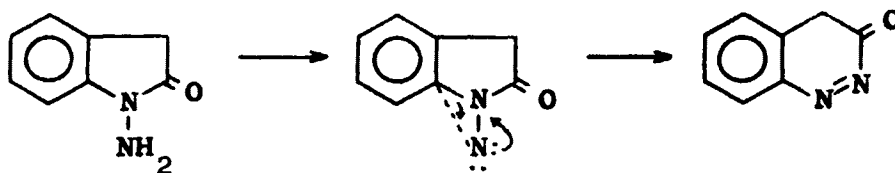
Asimismo, los dos protones correspondientes al agrupamiento metilénico en orto al núcleo aromático, dada la simetría de la molécula, deben quedar enmascarados, como un singlete, en la señal del agua.

La formación del compuesto LXXXVII de p.f. 210°C , obtenido con muy bajo rendimiento, podría tener origen directo, de forma análoga al compuesto LXXXV, a partir de la propia sulfoximida, por un proceso de transposición intramolecular que en este caso no incluye transferencia de hidrógeno, sino desplazamiento del grupo fenilo 1,3 al átomo de S más electrófilo y expansión del ciclo a un anillo de benzotiazepinona, más estable, según el siguiente mecanismo de reacción:



IV. Conclusiones.

1. Empleando métodos conocidos, se ha comprobado que la oxidación de 1-amino oxindol con TAP e HBT (1:1) a temperatura ambiente en benceno conduce, por exaltación del ciclo, a cinolinol, con rendimientos del 63 y 95% respectivamente. Esta reacción implica, como paso inmediato, la oxidación previa al aminonitreno intermedio, que evoluciona por transposición, mediante un desplazamiento 1,2 del grupo arilo:

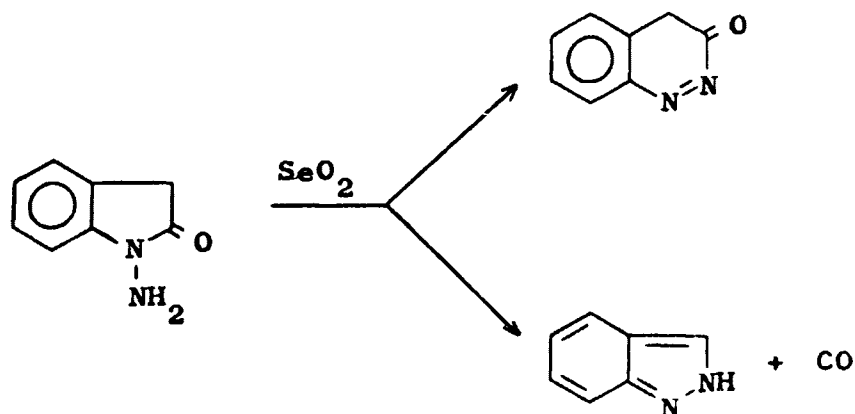


2. La oxidación del 1-aminooxindol con SeO_2 en dioxano a 85°C , permite el aislamiento de dos compuestos: 3-cinolinol (28%) e indazol (40%).

Este resultado es doblemente confirmativo de la capacidad oxidante del SeO_2 al N-aminonitreno intermedio, de forma paralela a la del TAP, HBT, y otros oxidantes, entre

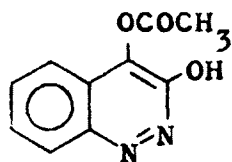
los que figura el MnO_2 .

La formación simultánea de 3-cinolinol e indazol, se explica favorablemente, por estabilización de aquél, a través de reacciones típicas de nitrenos; la primera de desplazamiento 1,2 que da origen a cinolinol, y la segunda, de inserción intramolecular en el grupo metileno (probablemente a través de un intermedio bicíclico inestable) que puede conducir a la formación de indazol por pérdida de CO, en un proceso de eliminación térmica concertada, favorecido por las condiciones en que se lleva a cabo la reacción.



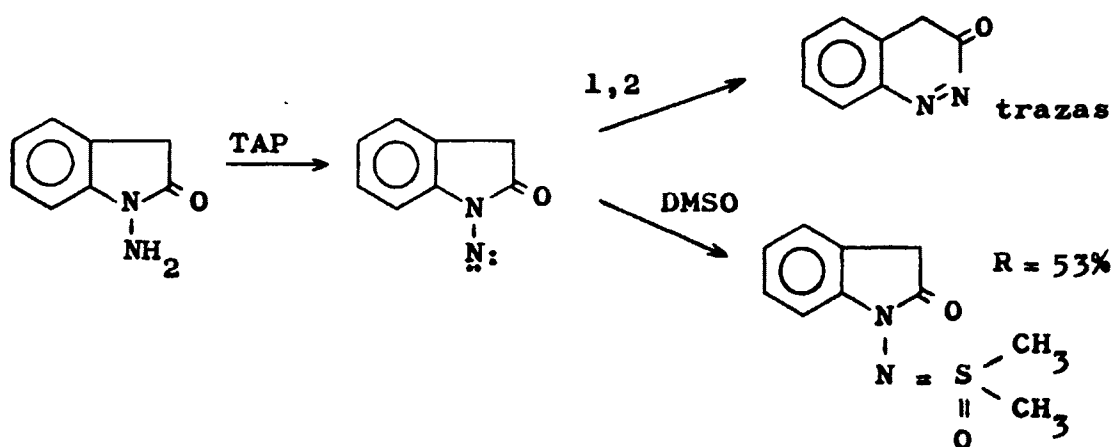
3. En la oxidación de la 3-hidroxicinolina con TAP en ácido acético, en proporción molar 1:1, a 25°C se ha

aislado e identificado 4-acetoxi-3-cinolinol,

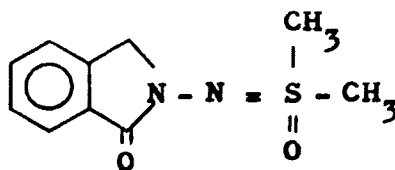


con un rendimiento del 16%.

4. La oxidación de 1-aminoxindol con TAP (1:1) en DMSO a 25°C, permite el aislamiento e identificación de la S,S-dimetil-N-oxindolido sulfoximida (53%), junto con trazas de 3-cinolinol. Este resultado está de acuerdo con la amplia información bibliográfica acerca del DMSO como "captador" de nitrenos, predominando la formación de la sulfoximida sobre otras reacciones típicas de nitrenos, como el desplazamiento 1,2.



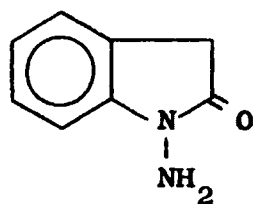
5. La estabilidad de la S,S-dimetilsulfoximida del 1-aminooxindol es considerablemente mayor a la de su isómero:



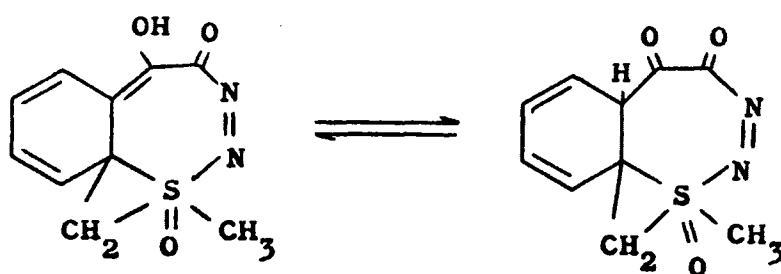
cuya descomposición, como se ha citado anteriormente, ocurre, por simple recristalización de etanol, dando lugar al correspondiente compuesto tetrazénico.

6. En la oxidación del 1-aminooxindol con TAP en DMSO (1:2) a 25°C, se separa un sólido pardo inestable (45%) que en contacto con el aire se descompone inmediatamente, cuya estructura no se ha establecido pero que por sus características físicas y de inestabilidad, coinciden con las descritas para compuestos de tipo tetrazénico.

Del 55% del producto de reacción restante, un 37% ha sido identificado como la S,S-dimetil-N-oxindolido sulfoximida, y el 17% lo constituye un sólido cristalino de p.f. 167-8°C al que se ha asignado la estructura:

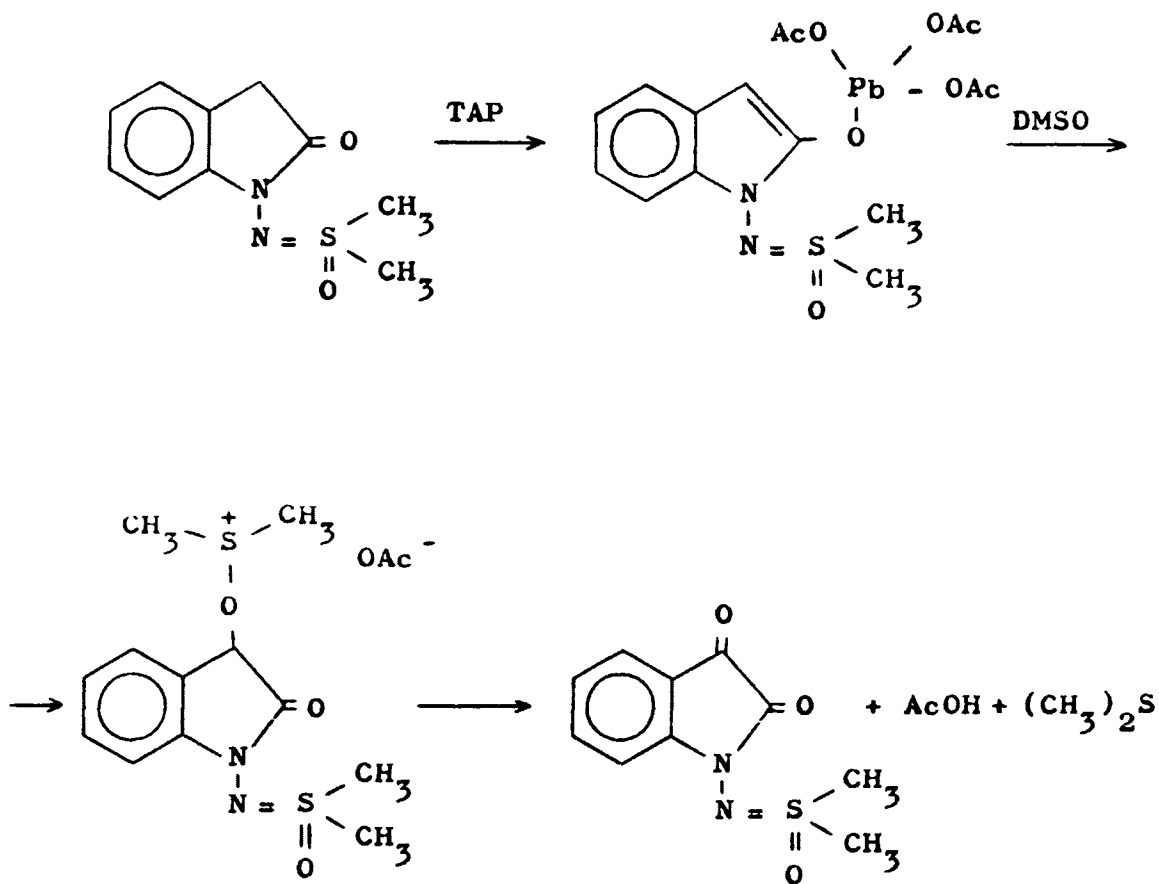


TAP (1:2)
DMSO
25°C



LXXXI

7. La formación de LXXXI implica la oxidación del metileno existente en el compuesto de partida, de la que puede ser responsable el segundo mol de TAP empleado en la reacción y para la que se postula un mecanismo de oxidación conjunta con DMSO a través de una sal de alcoxi-sulfonio.

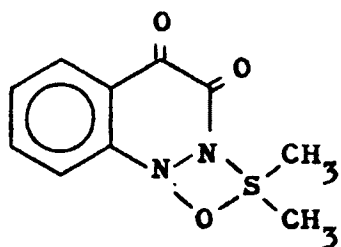


8. La creación del agrupamiento carbonílico consecuencia de la oxidación anterior, debe favorecer un proceso de transferencia de hidrógeno con inserción del grupo metileno en el núcleo aromático. De forma complementaria, la electrofilia del N cíclico en la sulfoximida debe facilitar un proceso de transposición intramolecular con

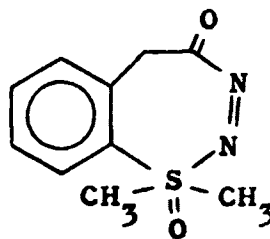
desplazamiento 1,3 del grupo fenilo e inserción en el átomo de S.

9. En el ensayo de oxidación del 1-aminooxindol con TAP (1:3) en DMSO a 45°C, se obtiene un sólido pardo (70%) de adición de DMSO, al que no se ha llegado a asignar una estructura, pero que tanto por sus características de análisis como por espectroscopía y productos de transformación, se supone de origen tetrazénico, junto a otro sólido inestable, aislado en menor proporción (10%), relacionado con compuestos tetrazánicos.

10. De la misma mezcla de reacción se han aislado e identificado indazol, dimetilsulfona y dos nuevos sólidos cristalinos de p.f. 196°C y 210°C, que se describen por primera vez, a los que se han asignado, respectivamente, las estructuras LXXXV y LXXXVII

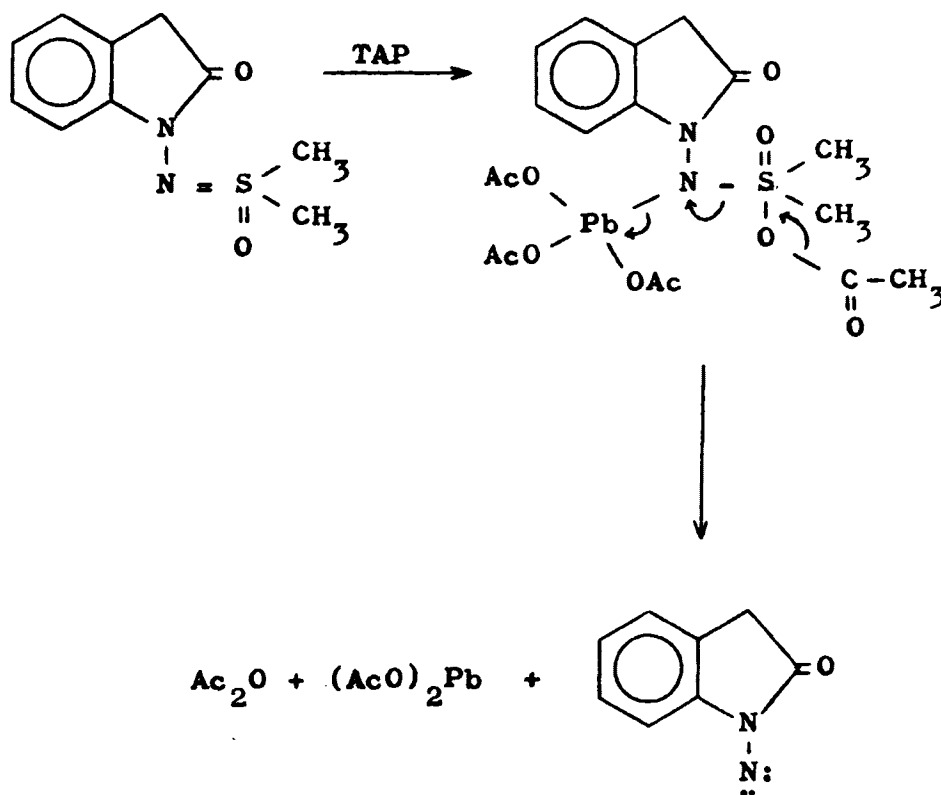


LXXXV

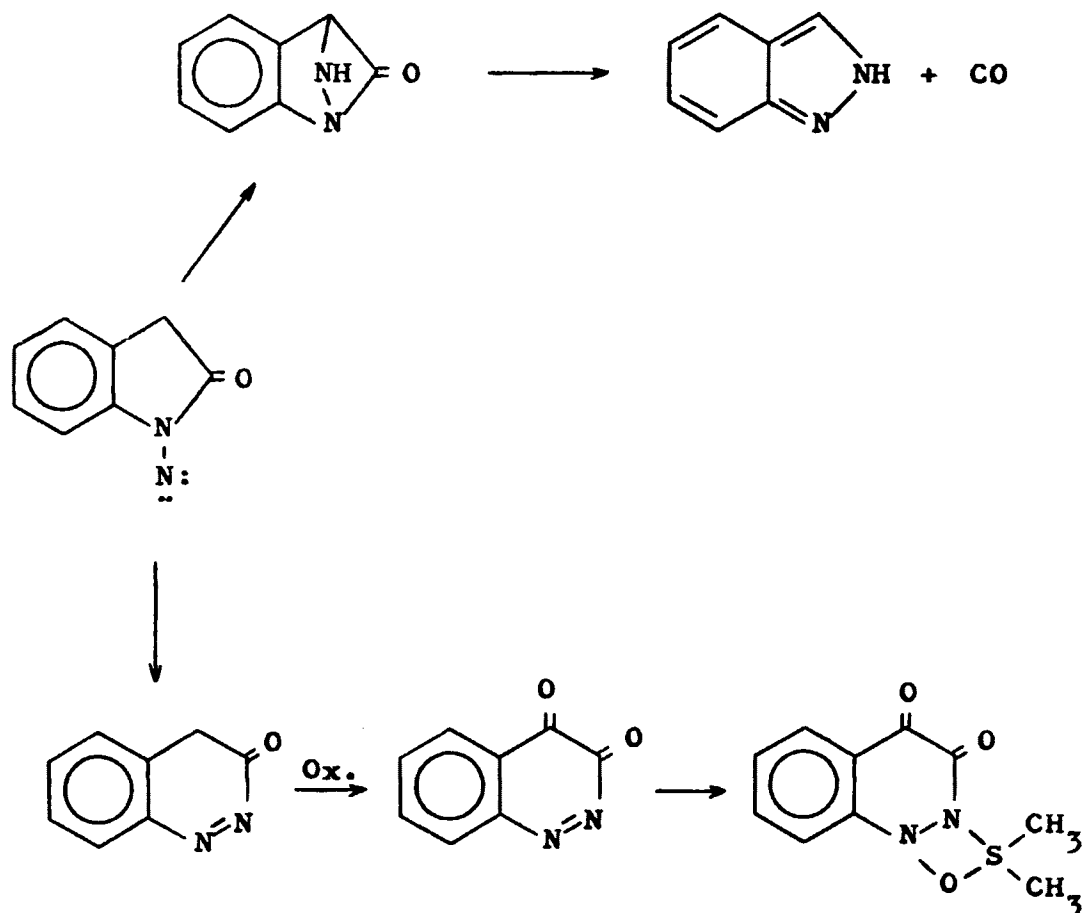


LXXXVII

11. El rendimiento con que se han obtenido indazol, dimetilsulfona y los nuevos compuestos LXXXV y LXXXVII oscilan entre el 5 y el 10%. Esta relación de porcentajes induce a pensar que tiene su origen en la descomposición térmica de la *S,S*-dimetil-*N*-oxindolido sulfoximida, con regeneración del amino nitreno, según el siguiente esquema de reacción:

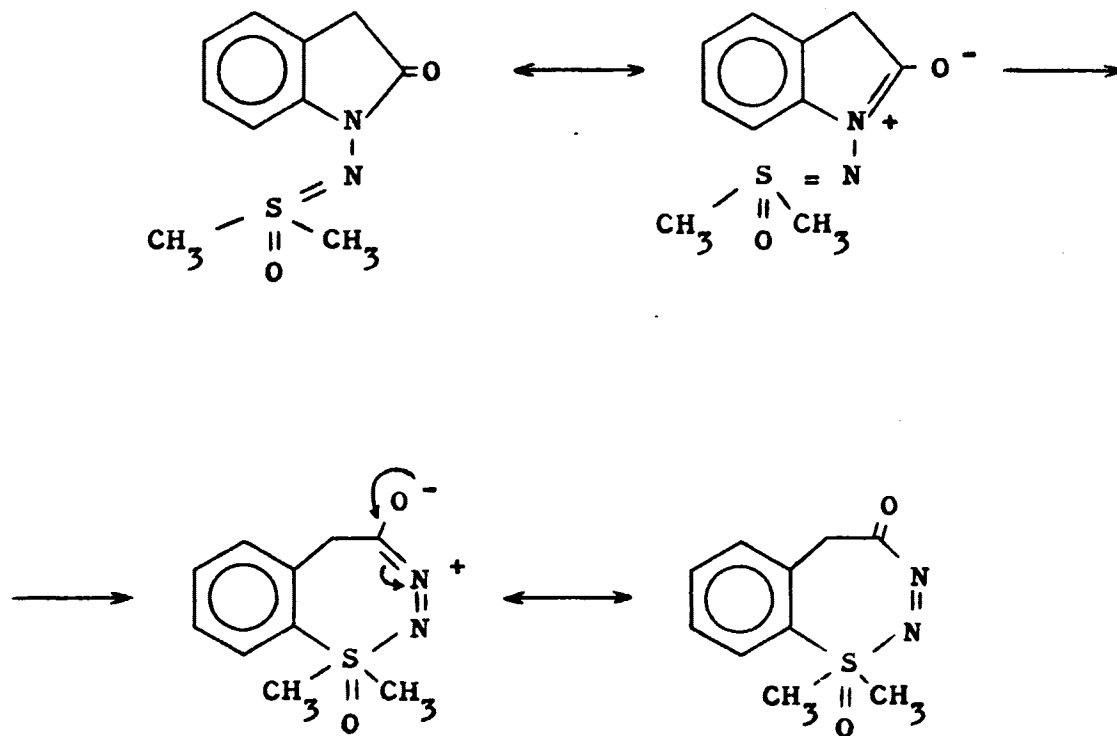


12. La formación simultánea de indazol y de LXXXV se justifica a partir del aminonitreno regenerado térmicamente, como se indica a continuación:



13. La formación del compuesto LXXXVII a partir de la sulfoximida podría deberse a una transposición intramolecular con desplazamiento 1,3 del grupo fenilo al átomo de S, probablemente de mayor carácter electrófilo en

este caso que el N cíclico, dando origen, con expansión del ciclo, a un anillo de tiadiazepinona.



LXXXVII

D. PARTE EXPERIMENTAL

D. PARTE EXPERIMENTAL

I. Síntesis de aductos de 3-indazolona.

1. Preparación de dienos.
2. Síntesis de 3-(2H)-indazolinona.
3. Preparación de oxidantes.
4. Síntesis de aductos.

II. Síntesis de 1-aminooxindol.

III. Síntesis de 3-cinolinol.

IV. Síntesis de derivados 4-sustituidos del 3-cinolinol.

1. 4-Cloro-3-hidroxicinolina.
2. 4-Amino-3-hidroxicinolina.
3. 4-Acetoxi-3-hidroxicinolina.
4. 3,4-Dihidroxicinolina.

V. Oxidación de 1-aminooxindol

1. Oxidación con SeO_2 en dioxano.
2. Oxidación con TAP-DMSO.
 - 2.1. Con TAP (1:1) a 25°C .
 - 2.2. Con TAP (1:2) a 25°C .
 - 2.3. Con TAP (1:3) a 45°C .

159

Los puntos de fusión y de ebullición no están corregidos. Los análisis elementales se han realizado en el Departamento de Análisis y Técnicas instrumentales del Instituto de Química Orgánica General (C.S.I.C.).

Los espectros IR se han registrado en espectrofotómetros Perkin-Elmer, modelos 137 y 257.

Los espectros de RMN en espectrofotómetros Perkin-Elmer, modelos R-10 y R-12 (60 MHz). Las bandas de absorción en IR se expresan en ν (cm^{-1}). Los espectros de RMN se expresan en valores de δ (ppm), empleando el T.M.S. como referencia interna.

Para la cromatografía en capa fina se ha utilizado gel de sílice Merck-G, en capas de 0,25 mm de espesor.

Para la cromatografía preparativa se ha utilizado gel de sílice Merck F₂₅₄ en capas de 2 mm de espesor.

Los espectros de masas se han obtenido en un espectrómetro de masas Varian MAT 711, equipado con fuente de impacto electrónico, en la Facultad de Química de la Universidad Complutense de Madrid.

I. SINTESIS DE ADUCTOS DE 3-INDAZOLONA

1. Preparación de dienos.

1.1. 2-metil-1,3-pentadieno (115)

En un matraz provisto de un aparato de destilación se colocan 10 g (0,09 moles) de 2-metil-pentanodiol-2,4 y 0,4 g de bromuro de anilinio, y la mezcla se calienta manteniendo la temperatura del baño a 130°C. En el intervalo de temperatura 70-95°C codestilan el dieno, agua y algo de alcohol insaturado. El destilado se decanta, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se rectifica cuidadosamente empleando una columna de fraccionamiento.

Se obtienen 3,3 g de dieno, de p.e.b. 75-7°C.
(Rendimiento: 45%).

1.2. 1,2-Dimetilenciclohexano (116).

a) Obtención del ester dietílico del ácido 1,2-ciclohexanodicarboxílico.

49,8 g (0,29 moles) de ácido 1,2-ciclohexanodicarboxílico se calientan a reflujo durante 15 horas con 50 ml de benceno, 300 ml de etanol y 50 ml de ácido sulfú-

rico concentrado. El ester resultante se extrae con éter, se lava con bicarbonato para eliminar el posible exceso de ácido sin reaccionar, y las soluciones orgánicas, previamente secas sobre sulfato magnésico anhidro, se concentran a vacío. El residuo se destila. P.e b. $150^{\circ}\text{C}/18\text{ mm}$. Se recogen 60,8 g de producto puro. (Rendimiento: 92%).

b) Obtención del alcohol(cis) hexahidroftálico.

En matraz de tres bocas provisto de agitador mecánico, embudo de adición y refrigerante de reflujo con tubo de cloruro cálcico, se colocan 19,7 g (0,52 moles) de tetrahidruroaluminato de litio en 300 ml de éter anhidro. Lentamente se adicionan 60,8 g (0,26 moles) del ester obtenido en el paso anterior, disueltos en 200 ml de éter anhidro, enfriando con hielo, si fuese necesario, procurando solamente un suave reflujo.

Quince minutos después de la última adición se añaden 20 ml. de agua fría (con precaución), para eliminar el exceso de hidruro sin reaccionar. A continuación se añaden 500 ml de ácido clorhídrico al 10%, y la solución se extrae con éter, se seca sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentra a vacío. El residuo se destila. P.e b. $169-71^{\circ}\text{C}/21\text{ mm}$. Se recogen 29,9 g. (Rendimiento: 80%).

c) Obtención del diacetato del alcohol (cis) hexahidroftálico.

En matraz de tres bocas provisto de agitador mecánico, embudo de adición y refrigerante de reflujo, se colocan 29,9 g (0,20 moles) del dialcohol obtenido en el paso anterior, 39,5 g (0,5 moles) de piridina y se calientan a 120°C. Durante un periodo de 30 minutos se añaden lentamente un total de 40,8 g (0,40 moles) de anhídrido acético.

El acético y el anhídrido sobrante se separan por destilación a vacío, y el residuo se destila a 156-58°C/20 mm.

Se obtienen 36,48 g de diacetato. (Rendimiento: 80%).

d) Pirólisis.

A una velocidad de 2 g/min. se añaden 36,48 g (0,18 moles) de diacetato a una columna pyrex de 25 mm calentada a $515 \pm 5^\circ\text{C}$ por un horno Hoskins FD 303 A y rellena 12 pulgadas de 1/16 cm de hélices pyrex. La adición se hace en atmósfera inerte, introduciendo nitrógeno. Se recoge el producto en un matraz de 100 ml enfriado en un baño de acetona-nieve carbónica.

El dieno destila entre 50-57°C/100 mm. Se obtienen 3,6 g. (Rendimiento: 20%).

1.3. 1-Vinilciclopenteno (2)

Intercalando una válvula de mercurio para regular la salida de gas, se conecta una bala de cloruro de vinilo a un refrigerante provisto de camisa de refrigeración llena de nieve carbónica pulverizada.

El cloruro de vinilo condensado se recoge sobre un frasco (previamente tarado con 200 ml de tetrahidrofurano) con salida de gas y a temperatura ambiente. Todas las uniones deben estar perfectamente engrasadas para evitar que entre humedad en el recinto de condensación.

Terminada la operación (unos 100 ml de condensado equivalen aproximadamente a 1 mol de cloruro de vinilo), se pesa y tapa el frasco, sumergiéndolo en un baño de nieve carbónica-acetona.

En un matraz de tres bocas, provisto de agitador mecánico, embudo de adición y refrigerante de reflujo, ambos refrigerados con camisa de nieve carbónica y cerrados con tubos de cloruro cálcico, se colocan 18,2 g (0,75 moles) de limaduras de magnesio cubriéndolas a continuación

con 60-70 ml de tetrahidrofurano anhidro, 2 o 3 escamas de iodo, y 3 ml de bromuro de etilo.

Se inicia la reacción pasando varias veces la llama del mechero por el fondo del matraz hasta que la superficie del magnesio empiece a cubrirse de burbujas, al mismo tiempo que se produce decoloración de la solución, inicialmente amarilla, por el iodo disuelto. En este mismo instante se empieza a adicionar, gota a gota, la solución de cloruro de vinilo, previamente condensado, sumergiendo simultáneamente el matraz en un baño de agua regulado entre 40-50°C.

A medida que el magnesio reacciona con el cloruro de vinilo, pierde su brillo, y la solución se torna parda y oscura, enturbiándose. La adición dura aproximadamente 3 horas. A continuación se estabiliza el baño a 50°C y se mantiene a reflujo una hora más. Se sustituye el refrigerante de nieve carbónica por uno de agua cuando en la solución no quedan limaduras por disolver, y, bajo vitrina, se continúa la agitación a temperatura ambiente, para eliminar por completo el cloruro de vinilo.

(En este paso, y no en los anteriores, puede interrumpirse la reacción si fuese necesario, siempre que se aisle perfectamente del exterior).

El matraz conteniendo la solución parda obtenida

en el paso anterior se sumerge en un baño de hielo y sal, y se adiciona al mismo, gota a gota, de forma que se mantenga un reflujo muy suave, una solución de 58,8 g (0,7 moles) de ciclopentanona recientemente destilada, disuelta en 120 ml de tetrahidrofurano anhidro. La solución adquiere coloración verde. Terminada la adición se sustituye el baño de hielo y agua por uno de agua a ebullición y se mantiene a reflujo una hora más en vitrina. La solución se torna primero parda y luego amarillenta.

Se sumerge el matraz en un baño de hielo y sal y cuando la solución está suficientemente fría, se añaden, agitando, pequeños trozos de hielo. La solución se pone primero completamente amarilla y, a continuación, aparece un precipitado del mismo color.

Al añadir una solución de 60 g de cloruro amónico en 400 ml de agua destilada, parte de este precipitado se redisuelve, y desaparece del todo al añadir 1 ml de ácido clorhídrico al 10% y otra solución de 30 g de cloruro amónico en 200 ml de agua destilada. Terminada esta operación, el pH de la solución queda comprendido entre 7 y 8.

Se decanta la capa orgánica, se lava primero con una solución saturada de bicarbonato sódico y luego con agua, secándola, a continuación sobre sulfato sódico anhidro.

Se elimina el tetrahidrofurano por destilación a presión normal, bajo atmósfera de nitrógeno y sobre hidroquinona y, seguidamente, se destila el vinilciclopentanol a presión reducida, pasando a 54°C (13 mm de mercurio), como líquido transparente.

Se obtienen 25 g. (Rendimiento: 32%).

Los 25 g de vinilciclopentanol obtenidos en el paso anterior, se destilan sobre 7 g de bisulfato potásico (recientemente fundido y pulverizado), a presión, bajo atmósfera de nitrógeno.

El vinilciclopenteno codestila con agua entre 95-103°C. Se decanta el agua, se extrae con éter, y la solución éterea se seca sobre sulfato magnésico anhidro.

Eliminado el disolvente, a presión normal, se procede a una segunda deshidratación sobre 2 g de bisulfato potásico en idénticas condiciones, y por último se destila el 1-vinilciclopenteno a presión reducida sobre hidroquinona y bajo atmósfera de nitrógeno, intercalando un colector refrigerado con aire líquido.

Se obtienen 19 g de vinilciclopenteno. (Rendimiento: 28%).

(El rendimiento está referido a la ciclopentanona).

1.4. 1-Vinilciclohexeno (117)

A 72 g (0,58 moles) de etinilciclohexanol disueltos en 376 ml de acetato de etilo anhidro, se añaden 1,5 g de Pd/C al 5% y 3,6 g de quinoleína (para lograr un parcial envenenamiento del catalizador). Agitando enérgicamente esta solución en un hidrogenador, se absorben 14,7 l. de hidrógeno.

De la solución amarilla resultante se elimina el disolvente a vacío, y a temperatura menor de 40°C.

El residuo es un aceite amarillo que se destila sobre lana de vidrio e hidroquinona a presión reducida (10-15 mm Hg). P.e b. 67-70°C. Es un líquido blanco transparente. Se obtienen 73,7 g. (Rendimiento: 100%).

Los 73 g de vinilciclohexanol obtenidos en el paso anterior, se destilan a presión ordinaria bajo atmósfera de nitrógeno y en presencia de hidroquinona sobre 6,7 g de bisulfato potásico anhidro. Entre 78-143°C codestilan 1-vinilciclohexeno y agua. Se decanta el agua, se extrae con éter y se seca sobre sulfato magnésico anhidro.

Eliminado el éter por destilación a vacío, se procede a una segunda deshidratación en idénticas condiciones sobre 1,32 g de bisulfato potásico. Por último, se destila

a presión reducida sobre lana de vidrio bajo atmósfera de nitrógeno, intercalando un colector sumergido en aire líquido.

El 1-vinilciclohexeno es un líquido incoloro y transparente de p.e b. $32^{\circ}/11,6$ mmHg.

Se obtienen 47,5 g (Rendimiento: 75%).

2. Síntesis de 3-(2H)-indazolinona (6).

En matraz provisto de agitador mecánico y termómetro sumergido en un baño de hielo y sal, se colocan 42 g (0,307 moles) de ácido antranílico y 300 ml de agua.

A la solución se le añaden 340 ml de ácido clorhídrico concentrado. El ácido o-amino benzoico se disuelve, y su hidrocioruro se separa inmediatamente. La mezcla se enfría a 0°C, y a la solución se le añaden 21,18 g (0,307 moles) de nitrito sódico en 210 ml de agua, que se adicionan lentamente sin que la temperatura suba de 3°C. La adición requiere 30 minutos, y la agitación se prolonga durante media hora.

La solución obtenida en el paso anterior, de color pardo, se añade a otra, enfriada a 0°C, de cloruro estannoso dihidrato (273,41 gr-1,22 moles) en 300 ml de ácido clorhídrico concentrado.

A las primeras adiciones de la sal de diazonio empieza a precipitar un sólido de aspecto espumoso y color blanco. Se adiciona lentamente la sal de diazonio, prolongándose la adición durante 2 horas, sin dejar que la temperatura sobrepase los 0°C. Después de la adición la solución se mantiene con agitación mecánica durante 2 horas a -5°C y

seguidamente se abandona en nevera varias horas. El clorhidrato del ácido hidracinobenzoico se separa por filtración a vacío y se lava con agua, liberándose el ácido hidracinobenzoico, que se recristaliza de metanol.

Este ácido se trata con ácido clorhídrico diluido (15%), y se tiene dos horas a reflujo. Después se deja enfriar y se concentra a vacío hasta sequedad. El sólido obtenido se recristaliza varias veces de agua, y lentamente, aparecen cristales de 3-(2H)-indazolinona. El producto se seca y se recristaliza de metanol cuatro veces, estableciendo su p.f. en 250-251°C.

Se obtienen 13 g. (Rendimiento: 31,7%).

Análisis. Calculado para $C_7H_6N_2O$

C-62,67 H-4,50 N-20,88

Encontrado C-62,48 H-4,34 N-20,95

Espectro IR (BrK) (fig.36). ν máx. 3300-2000 (N-H); 1650; 1620 (C=O); 1460; 1325; 740 cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO- d_6) (fig. 37). $\delta = 6,9-7,9$ (m, 4H, aromáticos); 8-10 (señal ancha, 2H, NH) ppm.

3. Preparación de oxidantes.

Tetraacetato de plomo (118)

En un matraz de tres bocas sumergido en baño de agua, provisto de agitador mecánico y termómetro, se colocan 1000 ml de ácido acético glacial (rigurosamente anhidro), y 320 ml de anhidro acético.

Agitando, se añaden gradualmente 350 g de minio (seco en estufa a 150°C durante dos horas), cuidando que la temperatura de la solución se mantenga entre 70°C y 80°C. Para hacer una nueva adición de minio hay que esperar a que termine de reaccionar la porción anterior (decoloración de la solución).

Terminada la adición, se elimina el minio en exceso del fondo del matraz decantando la solución en caliente, que se abandona para que cristalice el tetraacetato de plomo. Si la solución está demasiado concentrada, precipita antes de enfriar.

Se obtiene un sólido blanco cristalizado en agujas que se filtra rápidamente en un buchner lavando con una porción de ácido acético glacial, y se deja en un desecador a vacío sobre pentóxido de fósforo. Rendimiento: 80%.

Hipoclorito de butilo terciario (119)

(Esta reacción se lleva a cabo en vitrina, en ausencia de luz, utilizando todos los empalmes y gomas de material plástico, con el fin de evitar la descomposición violenta del hipoclorito de tercbutilo).

En un matraz de tres bocas, equipado con agitador mecánico que penetre bien hasta el fondo del matraz, y tubo de salida, se coloca una solución de 80 g (2 moles) de hidróxido sódico en 500 ml de agua destilada. Se enfría externamente con baño de hielo y agitando se añade otra solución de 74 g (1 mol) de alcohol tercbutílico en 500 ml de agua destilada, hasta que se forma una disolución homogénea. A continuación, siempre agitando, y regulando cuidadosamente la temperatura de forma que en el interior del matraz el líquido se mantenga entre 10°C y 15°C, se pasa una corriente viva de cloro por espacio de 5 horas. La capa de aceite amarillo verdosa de fuerte olor picante formada al cabo de este tiempo, se separa por decantación, lavándola a continuación sucesivamente con 25 ml de carbonato sódico al 10% y 25 ml de agua destilada en dos porciones.

Se seca con cloruro cálcico y se guarda en nevera en erlenmeyer recubierto de papel de plata. Se obtienen 105 g (Rendimiento: 97%).

4. Síntesis de aductos.

Método General de obtención de aductos.

En un matraz provisto de agitador magnético, termómetro y tubo de cloruro cálcico, introducido en un baño de hielo y sal, se ponen 1,0 g (0,0074 moles) de 3-(2H)-indazolinona en 60 ml de acetonitrilo (o cloruro de metileno), y una pequeña cantidad de óxido de magnesio.

A -10°C (para evitar la descomposición de la 3-indazolona formada "in situ"), se añade una porción de TAP que da color azul a la disolución, y en este momento se adicionan 0,0074 moles de dieno, disueltos en unos 20 ml de acetonitrilo (o cloruro de metileno), previamente enfriados a -10°C . Se continúa la adición de TAP hasta un total de 3,27 g (0,0074 moles). La temperatura se mantiene durante 1 hora a -10°C . Una vez alcanzada la temperatura ambiente, se eliminan las sales de plomo de la mezcla de reacción por filtración, y el filtrado se concentra a la tercera parte de su volumen, se diluye con agua, y se extrae con cloroformo. La solución orgánica se lava varias veces con solución de bicarbonato sódico al 5%, y después con agua. Se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra a vacío, obteniéndose, según los casos, un sólido o un aceite que se purifica por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice, en las condiciones indicadas en cada uno de los casos.

6,9-dihidro-7,8-dimetil-11H-piridacino [1,2-a] indazol-11-ona
=====

(XI).
=====

1,0 g (0,0074 moles) de 3-(2H)-indazolinona se oxidan con 3,27 g (0,0074 moles) de TAP en presencia de 0,60 g (0,0074 moles) de 2,3-dimetilbutadieno. La cromatografía del aceite resultante en capa fina preparativa sobre gel de sílice, empleando como eluyente la mezcla acetato de etilo/cloroformo/éter de petróleo 1:1:1, permite el aislamiento de 0,71 g de un sólido cristalino de color amarillo que recristalizado de ciclohexano estabiliza su p.f. en 154-154,5°C. (Rendimiento: 45%).

Análisis. Calculado para $C_{13}H_{14}N_2O$

C-72,87 H-6,58 N-13,07

Encontrado C-72,77 H-6,48 N-12,93

Espectro IR (BrK)(fig. 1). ν máx. 3045; 2900; 2845; 1645(C=O); 1480; 1440; 1380; 1325; 1285; 1245; 1155; 1010; 930; 870; 750; 680 cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CD) (fig. 2). δ = 1,75(s, 6H, $-CH_3$); 3,85 (m, 2H, $-CH_2-$); 4,25 (m, 2H, $-CH_2-$); 7-8,1 (m, 4H, aromáticos) ppm.

6,9-Dihidro-7,9-dimetil-11H-piridacino [1,2-a]indazol-11-ona.
=====

(XIII).
=====

1,0g (0,0074 moles) de 3-(2H)-indazolinona se oxidan con 3,27 g (0,0074 moles) de TAP en presencia de 0,60 g (0,0074 moles) de 2-metil-1,3-pentadieno.

La cromatografía del aceite resultante en capa fina preparativa sobre gel de sílice, empleando como eluyente la mezcla benceno/acetato de etilo 1:1, permite el aislamiento de 0,22 g de un sólido cristalino de color blanco que recristalizado de ciclohexano estabiliza su p.f. en 135-6°C. (Rendimiento: 14%).

Análisis. Calculado para $C_{13}H_{14}N_2O$

	C-72,87	H-6,58	N-13,07
Encontrado	C-72,66	H-6,63	N-13,07

Espectro IR (BrK) (fig. 3) ν máx. 3040; 2960; 2910; 2865; 1650(C=O); 1480; 1465; 1440; 1375; 1320; 1270; 1230; 1150; 955; 765; 760; 680 cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CD) (fig. 4). δ = 1,35 (d, 3H, $-CH_3$); 1,85 (s, 3H, $-CH_3$); 3,50 (d, 1H, metilénico, $J_{AB} = 14$); 4,25 (d, 1H, metilénico, $J_{AB} = 14$); 4,90 (m, 1H, metínico); 7,1-8,1 (m, 4H, aromáticos) ppm.

1,2,3,4,5,13-hexahidro-11H-indazolo [1,2-b] ftalacino-11-ona
=====

(XV).

=====

1,0 g (0,0074 moles) de 3-(2H)-indazolinona se oxidan con 3,27 g (0,0074 moles) de TAP en presencia de 0,79 g (0,0074 moles) de 1,2-dimetilénciclohexano. La cromatografía del sólido resultante en capa fina preparativa sobre gel de sílice, empleando como eluyente la mezcla benceno/acetato de etilo 1:1, permite el aislamiento de 0,47 g de un sólido cristalino de color amarillo que recristalizado de ciclohexano estabiliza su p.f. en 176-8°C. (Rendimiento: 27,7%).

Análisis. Calculado para $C_{15}H_{16}N_2O$

C-74,97 H-6,71 N-11,65

Encontrado C-74,70 H-6,42 N-11,50

Espectro IR (BrK) (fig. 5). ν máx. 3025; 2920; 2885; 2840; 1655(C=O); 1480; 1370; 1320; 1280; 1250; 1150; 1020; 860; 755; 675 cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CD) (fig. 6) $\delta = 1,5 - 2,4$ (m, 8H, cicloalcanicos); 3,85 (m, 2H, $-CH_2-$); 4,25 (m, 2H, $-CH_2-$); 7,0 - 8,1 (m, 4H, aromáticos) ppm.

5,12a-dihidro-ciclopenta[c]-piridacino [1,2-a] indazol-11-ona
=====
(XVIII).
=====

1,0 g (0,0074 moles) de 3-(2H)-indazolinona se oxidan con 3,27 g (0,0074 moles) de TAP en presencia de 0,69 g (0,0074 moles) de 1-vinilciclopenteno. La cromatografía del aceite resultante en capa fina preparativa sobre gel de sílice, empleando como eluyente la mezcla acetato de etilo/cloroformo/éter de petróleo 1:1:1, permite el aislamiento de 0,33 g de un sólido cristalino de color amarillo, que recristalizado de ciclohexano estabiliza su p.f. en 159-60°C. (Rendimiento: 20%).

Análisis. Calculado para $C_{14}H_{14}N_2O$

	C-74,31	H-6,23	N-12,38
Encontrado	C-74,21	H-5,94	N-12,44

Espectro IR (BrK) (fig. 8). ν máx. 3040; 2945; 1660(C=O); 1480; 1360; 1325; 1270; 1230; 1155; 1010; 890; 755; 680 cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CD) (fig. 9). δ = 1,5 - 3,2 (m, 6H, cicloalcanicos); 4,0 (m, 2H, metilénicos); 4,4 (m, 1H, metínico); 7,0 - 8,1 (m, 4H, aromáticos) ppm.

1,2,3,4,6,13a-hexahidro-12H-indazolo[1,2-a]cinolino-12-ona
=====
(XX).
=====

1,0 g (0,0074 moles) de 3-(2H)-indazolinona se oxidan con 3,27 g (0,0074 moles) de TAP en presencia de 0,79 g (0,0074 moles) de 1-vinilciclohexeno. La cromatografía del aceite resultante en capa fina preparativa sobre gel de sílice, empleando como eluyente la mezcla benceno/acetato de etilo 1:1, permite el aislamiento de 0,61 g de un sólido cristalino de color blanco, que recristalizado de ciclohexano estabiliza su p.f. en 158-59°C. (Rendimiento: 35%).

Análisis. Calculado para $C_{15}H_{16}N_2O$

C-74,97 H-6,71 N-11,65

Encontrado C-74,57 H-6,56 N-11,85

Espectro IR (BrK) (fig. 10) ν máx. 2920; 2840; 1655(C=O); 1480; 1400; 1320; 1270; 1215; 1140; 1000; 960; 910; 825; 760; 680 cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CD) (fig. 11). $\delta = 1,1 - 2,8$ (m, 8H, cicloalcanicos); 3,58 (d, 1H, metilénico, $J_{AB}=14$ cps); 4,35 (c, 1H, metilénico, $J_{AB}=14$ cps, $J = 6$ cps); 4,70 (m, 1H, metínico); 5,65 (m, 1H, etilénico); 7,1 - 8,1 (m, 4H, aromáticos) ppm.

II. SINTESIS DE 1-AMINOOXINDOL

II. SINTESIS DE 1-AMINOOXINDOL (V)(29).

Una solución de 40 g (0,22 moles) de ácido orto-nitrofenil acético se prepara por neutralización del ácido con 200 ml de hidróxido sódico 1N. A la solución se le aña de 1 g de Pd/C al 10% y se hidrogena a temperatura ambiente a 5 atm de presión. Cuando se observa que la solución no absorbe hidrógeno, se separa del hidrogenador y se filtra para eliminar el catalizador.

La solución obtenida por adición de 15,4 g. (0,22 moles) de nitrito sódico se enfría por debajo de 5°C en un baño de hielo y sal, y la solución enfriada se añade, gota a gota, sobre 168 ml de ácido clorhídrico concentrado, enfriado igualmente en un baño por debajo de 5°C. La agita-ción se continúa durante una hora después de que la adición se completa y el cloruro de diazonio resultante, se añade, en pequeñas porciones, a una solución previamente enfriada, (a 0°C), de 150,4 g (0,66 moles) de cloruro estannoso dihidrato en 150 ml de clorhídrico concentrado. La sal de estaño empieza a precipitar antes de que la adición se complete. Después de la adición la mezcla se agita durante 90 minutos y se abandona en nevera.

La sal de estaño se recoge por filtración y se lava con 400 ml de agua. Se obtienen 21,2 g de un sólido

amarillo de p.f. 103-105°C.

La purificación de este sólido se puede llevar a cabo por sublimación a presión reducida o por recristalización de agua o benceno. Después de tres recristalizaciones de agua y dos de benceno, estabiliza su p.f. en 125°C. Se obtienen 19 g. (Rendimiento: 60%).

La solución de la sal de estaño se purifica por paso de una corriente de sulfhídrico. El sulfuro de estaño formado se elimina por filtración y la solución se concentra a vacío. El sólido que queda se trata con 160 ml de agua; parte del sólido se disuelve y el resto insoluble se recristaliza de benceno, recuperándose 2 g de l-amino oxin dol. (Rendimiento: 10%).

Análisis. Calculado para $C_8H_8N_2O$

	C-64,85	H-5,44	N-18,90
Encontrado	C-64,62	H-5,20	N-19,04

Espectro IR (BrK) (fig. 38). ν máx. 3300, 3200(N-H); 3425(O-H); 1680(C=O en amidas); 750(N-H) cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CD) (fig. 39). $\delta = 3,55$ (s, 2H, $-CH_2-CO$); 4,08 (s, 2H, NH_2); 7-7,5 (m, 4H, aromáticos) ppm.

III. SINTESIS DE 3-CINOLINOL

III. SINTESIS DE 3-CINOLINOL (IV).

Método A (29).

2,66 g (0,018 moles) de 1-amino oxindol se tratan con 7,97 g (0,018 moles) de TAP en 100 ml de benceno seco. La solución adquiere un color amarillo intenso a las primeras adiciones de TAP. Se mantiene con agitación durante tres horas y las sales de plomo se eliminan seguidamente por filtración. El sólido se trata con ácido sulfúrico 6N y la parte insoluble se separa por filtración. La solución acuosa se neutraliza con acetato sódico y se extrae con cloroformo.

La solución de benceno se concentra a vacío y el residuo se trata con sulfúrico 6N, siguiendo el proceso anterior. Los extractos clorofórmicos se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se concentran a vacío, obteniéndose 1,65 g de 3-hidroxicinolina. (Rendimiento: 63%).

Método B (31)

1,0 g (0,0068 moles) de 1-amino oxindol se tratan con 0,73 g (0,0068 moles) de HBT en 500 ml de benceno seco. Durante la adición se forma un sólido de color amarillo. La

solución se mantiene con agitación durante 1 hora y se filtra. Se obtienen 0,94 g de 3-hidroxi cinolina. (Rendimien-
to: 95%). El producto se recristaliza tres veces de agua y
una de benceno, estabilizando su p.f. en 202-203°C.

Método C (32).

A una solución de 11 g (0,275 moles) de hidróxi-
do sódico en 165 ml de agua se le añaden 37 g (0,25 moles)
de isatina a 10°C.

La solución obtenida, de color amarillo, se ajusta a pH = 7 y se le añaden 2 g de Pd/c al 10%, hidrogenán-
dose posteriormente a temperatura ambiente y 3 atm. de presi-
ón. El total de hidrógeno se absorbe en dos horas. Des-
pués de la reducción, la solución se filtra y se deja una
noche en nevera.

El producto de reducción se introduce más tarde
en un matraz provisto de agitador mecánico, situado sobre
baño de hielo y sal. Cuando la temperatura alcanza los 0°C,
se añaden lentamente 17,2 g (0,25 moles) de nitrito sódico.
Esta solución se vierte sobre 318 ml de ácido clorhídrico
concentrado, también enfriado en baño de hielo y sal. La
adición se hace lentamente, observándose aumento de la temperatura.
Después de completarse la adición, la solución se
mantiene con agitación a 0°C durante 1 hora.

Simultáneamente se prepara otra solución de 305,0 g (1,37 moles) de cloruro estannoso dihidrato en 303,9 ml de ácido clorhídrico concentrado, que se enfría por debajo de 0°C, y sobre ésta se añade lentamente la sal de diazonio, sin que la temperatura suba de 0°C.

Antes de completarse la adición empieza a precipitar la sal de estaño, de color amarillo. Se mantiene dos horas con agitación y se abandona en nevera durante unas horas. La sal de estaño se filtra a vacío y se disuelve en 800 ml de agua. A la solución obtenida se le pasa corriente de sulfhídrico. El sulfuro de estaño se separa por filtración, y la solución resultante se calienta a reflujo con 30 ml de ácido clorhídrico concentrado durante 1 hora, observándose cambio de coloración de amarillo a naranja intenso; después se deja enfriar. Por neutralización con acetato sódico y filtración posterior, se recoge la 3-hidroxi cinolina. El producto bruto se recristaliza primero de agua y después de benceno, estabilizando su p.f. en 202-203°C (desc.). Se obtienen 14,6 g (Rendimiento: 40%).

Análisis. Calculado para $C_8H_6N_2O$

	C-65,75	H-4,10	N-19,17
Encontrado	C-65,88	H-4,07	N-18,93

Espectro IR (BrK) (fig. 40) ν máx. 3200-2200(N-H); 1670(C=O);

1450; 1390; 1350; 1250; 1200; 1195; 1150; 910; 740; 690 cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO- d_6) (fig. 41) $\delta = 7,0-7,9$ (m, 4H, aromá
ticos; 14(señal ancha, 1H, OH) ppm.

Sal potásica del 3-cinolinol.

1 g (0,007 moles) de 3-cinolinol se tratan con
0,39 g (0,007 moles) de hidróxido potásico en 50 ml de agua.
La solución se mantiene a reflujo durante 1 hora, y después
se concentra a vacío. El producto obtenido se seca en un de-
secador sobre pentóxido de fósforo.

Se obtienen 1,25 g. (Rendimiento: 98%).

Espectro IR (BrK) (fig. 42) ν máx. 3600-2600; 1620; 1580;
1485; 1450; 1375; 1195; 1100; 735 cm^{-1} .

IV. SINTESIS DE DERIVADOS 4-SUSTITUIDOS DEL 3-CINOLINOL

1. 4-Cloro-3-hidroxicinolina (XXV) (31).
=====

Método A.

A una solución de 3,6 g (0,0243 moles) de l-amino oxindol en 100 ml de benceno seco, sometida a fuerte agitación, se le añade otra de 5,27 g (0,0486 moles) de HBT en 50 ml de benceno seco. Durante la adición se forma un sólido amarillo y la temperatura se eleva ligeramente. Después de completar la adición de hipoclorito, la solución se mantiene con agitación durante 1 hora y, seguidamente, se recoge el sólido por filtración.

Se obtienen 4,20 g de 4-cloro-3-hidroxicinolina.
Rendimiento: 96%.

El producto bruto se recristaliza dos veces de cloroformo, estabilizando su p.f. en 220°C.

Método B.

A una solución de 5,0 g (0,0342 moles) de 3-cino-
linol en 1000 ml de benceno seco, sometida a fuerte agitación, se le añaden 3,71 g (0,0342 moles) de HBT en 50 ml de benceno seco. Durante la adición se forma un sólido de color naranja y se eleva la temperatura, siendo necesario en

friar con baño de agua fría. El sistema se mantiene con agi
tación durante dos horas; después se separa por filtración
la 4-cloro-3-hidroxicinolina, que se recristaliza cinco ve
ces de cloroformo, estabilizando su p.f. en 219-220°C.

Se obtienen 4,19 g. (Rendimiento: 68%).

Análisis. Calculado para $C_8H_5N_2OCl$

	C-53,24	H-3,03	N-15,25	Cl-19,36
Encontrado	C-53,18	H-2,87	N-15,41	Cl-19,66

Espectro IR (BrK) (fig. 43). ν máx. 3500-2300(N-H);
1660(C=O); 1630; 1520; 1455; 1400; 1330; 1250; 1150; 950;
840; 760 cm^{-1}

Espectro RMN (DMSO- d_6) (fig. 44) $\delta = 7,1-8,0$ (m, 4H, aromá
ticos); 14,6 (m, 1H, OH fenólico) ppm.

2. 4-Amino-3-hidroxicinolina (XXVI).
=====

4,0 g (0,022 moles) de 4-cloro-3-hidroxicinolina se suspenden en 50 ml de metanol saturado de amoniaco en el interior de un autoclave que se calienta posteriormente entre 160 y 200°C durante 28 horas. La presión que se alcanza durante el proceso oscila entre 25 y 50 atmósferas. Finalizado el tiempo de calefacción se deja enfriar el autoclave y se lava con metanol. Por filtración se separan 2,0 g de un sólido amarillo-verdoso. La solución metanólica se concentra a vacío y por adición de cloroformo se obtienen 1,86 g de un sólido de color pardo. Los espectros IR de las dos fracciones coinciden y se recristalizan juntas tres veces de agua, obteniéndose 2,15 g de un sólido de color amarillo, que estabiliza su p.f. en 294°C. (Rendimiento: 61%).

Análisis. Calculado para $C_8H_7N_3O$

	C-59,61	H-4,37	N-26,07
Encontrado	C-59,58	H-4,59	N-26,33

Espectro IR (BrK)(fig. 12) ν máx. 3400-2500(N-H); 1690(C=O); 1620(N-H); 1535(N-H y C-N); 1180(C-N); 890(N-H); 740(C-N) cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO- d_6) (fig. 13) δ = 6,5-7,1 (m, 3H, aromáticos); 7,5-8,0 (m, 1H, H_g); 11,5 (señal ancha, 1H, OH fenó

lico) ppm.

Espectro de masas (m/e): M^+ 161 (100%), 133 (22%), 116 (13,3%), 104 (16,6%), 77 (12,2%), 67(11,1%), 51(13,3%).

3. 4-Acetoxi-3-hidroxicinolina (LXXVI).
=====

0,87 g (0,006 moles) de 3-cinolinol se disuelven en 20 ml de ácido acético glacial. A la solución se le aña de, en pequeñas porciones, un total de 3,01 g (0,0067 moles) de TAP, se mantiene 65 horas con agitación, y se diluye después en 100 ml de agua. La solución acética se extrae con cloroformo, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se conocentra a vacío. Por tratamiento con ciclohexano se obtienen agujas de color pardo, que recristalizan de ciclohexano p.f. 204,5-206°C.

Se obtienen 0,19 g. (Rendimiento: 16%).

Análisis. Calculado para $C_{10}H_8N_2O_3$

C-58,82 H-3,92 N-13,72

Encontrado C-59,22 H-3,97 N-13,89

Espectro IR (BrK)(fig. 18). ν máx. 3260-2000(N-H); 1765(C=O); 1195(C-O-C); 1575(C-N y N-H); 635(C-O-C) cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO-d₆) (fig. 19) $\delta = 2,36$ (s, 3H, CH₃-CO-);
7,1-8,5 (m, 4H, aromáticos); 13,5 (señal ancha, 1H, OH fenóli
co) ppm.

4. 3,4-Dihidroxicinolina (XXII).
=====

Método A.

1,0 g (0,0062 moles) de 4-amino-3-hidroxicinolina
se disuelven en 60 ml de ácido sulfúrico 5N y se enfrían
por debajo de 0°C. A la solución obtenida se le añade otra
de 0,42 g (0,0062 moles) de nitrito sódico en 10 ml de agua.
La solución, que toma un color rojo intenso, se mantiene
con agitación durante 1 hora a 0°C. Finalizado este tiempo,
se recogen por filtración 0,40 g de un sólido pardo de na-
turaleza polímera. La solución acuosa se trata con 100 ml
de agua, observándose desprendimiento de nitrógeno y cam-
bio de color a amarillo. Se calienta posteriormente a 50°C
y se mantiene con agitación a esta temperatura durante dos
horas; después se deja enfriar y se extrae con cloroformo.
Los extractos clorofórmicos se secan sobre sulfato magnési
co anhidro y se concentran a vacío

Se recogen 0,5 g de un sólido amarillo que recris

taliza de agua o de acetato de etilo/éter de petróleo.
(Rendimiento: 50%). Después de cinco recristalizaciones es
tabiliza su p.f. en 253-4°C.

Análisis. Calculado para $C_8H_6N_2O_2$

	C-59,25	H-3,73	N-17,27
Encontrado	C-59,31	H-3,66	N-16,99

Espectro IR (BrK)(fig. 14). ν máx. 3600-2000(N-H y O-H);
1690(C=O); 1480; 1470(C=C); 1240(C-O); 1160(O-H); 780;
735 cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO- d_6) (fig. 15) $\delta = 7,2-8,0$ (m, 3H, aro-
máticos); 8,3 (m, 1H, H_5); 12,2 (señal ancha, 2H, OH) ppm.

Espectro de masas (m/e): M^+ 162 (100%), 145 (31,9%), 118
(29,7%), 91(25,2%), 90 (21,2%), 88 (19,1%), 63 (12,9%),
58 (21,2%), 43 (48,9%).

Método B.

En matraz provisto de termómetro y agitador mag-
nético, situado sobre baño de hielo y sal, se colocan 5 g
(0,034 moles) de isatina y se tratan con 50 ml de solución
concentrada de hidróxido sódico. A la solución, que se en-

fría por debajo de 0°C, se le añaden 2,34 g (0,034 moles) de nitrito sódico en 10 ml de agua. Esta solución se adiciona, en pequeñas porciones, a 100 ml de ácido clorhídrico concentrado, enfriado previamente por debajo de 0°C, y se mantiene con agitación durante 1 hora.

La sal de diazonio se añade posteriormente, gota a gota, sobre una solución enfriada por debajo de 0°C, de 15,14 g (0,068 moles) de cloruro estannoso dihidrato en 100 ml de ácido clorhídrico concentrado. Antes de completarse la adición empieza a precipitar un sólido amarillo que se separa por filtración, después de un periodo de agitación y enfriamiento, y recristaliza de agua. Se obtienen 2,91 g (Rendimiento: 53%). El producto recristalizado tres veces de agua y una de acetato de etilo/éter de petróleo, es de color blanco amarillento, y estabiliza su p.f. en 253-4°C. Sus espectros IR y de RMN coinciden con los de la 3,4-dihidroxicinolina, obtenida por el método anterior.

Análisis. Calculado para $C_8H_6N_2O_2$

	C-59,25	H-3,73	N-17,27
Encontrado	C-59,53	H-3,65	N-16,89

Una solución de 37 g (0,25 moles) de isatina se prepara por tratamiento con 11 g (0,275 moles) de hidróxido sódico en 165 ml de agua a 0°C, y se hidrogena a tempe-

ratura ambiente y a 4 atmósferas de presión, con 2 g de Pd/C al 10% como catalizador. El total de hidrógeno se absorbe en dos horas, y la solución se filtra.

El producto de reducción se introduce en matraz provisto de agitador mecánico y situado sobre baño de hielo y sal. Cuando la temperatura alcanza los 0°C, se añaden lentamente, 17,2 g (0,25 moles) de nitrito sódico; esta solución, en pequeñas porciones, se vierte sobre 318 ml de ácido clorhídrico concentrado, enfriado también a 0°C. Después de la adición se continúa la agitación durante 1 hora, y, finalizado este tiempo, se vierte la solución de la sal de diazonio, gota a gota, sobre otra, enfriada a 0°C, de 222,65 g (1 mol) de cloruro estannoso dihidrato en 304 ml de ácido clorhídrico concentrado. Antes de completarse la adición empieza a precipitar un sólido blanco amarillento. Se mantiene la agitación por espacio de 1 hora más, y el sólido se separa seguidamente por filtración, tratándose posteriormente con 1000ml de agua fría. La parte insoluble se recristaliza de agua varias veces, obteniéndose 5 g. (Rendimiento: 11,2%), de 3,4-dihidroxicinolina, cuyo p.f., análisis y espectros IR y RMN coinciden con los datos obtenidos en la síntesis de este compuesto a partir de 4-amino-3-hidroxicinolina. (Apartado IV.4).

La solución clorhídrica resultante de filtrar el producto de reducción de la sal de diazonio, se neutraliza

con solución de hidróxido sódico, y se extrae con cloroformo. Los extractos clorofórmicos se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se concentran a vacío. Se recogen 25 g. (Rendimiento: 61,4%) de l-amino oxindol, que se recristalizan de agua. El p.f. de este compuesto, su análisis y datos espectroscópicos, son coincidentes con los obtenidos en su síntesis a partir del ácido ortonitrofenil acético. (Apartado II).

Ensayos de oxidación y cicloadición de la 3-4-dihidroxicinolina.

Ensayo de oxidación con TAP-DMSO.

En un matraz provisto de agitador mecánico y tubo de cloruro cálcico, introducido en un baño de agua termostatizado a 45°C, se colocan 1,0 g (0,0061 moles) de 3,4-dihidroxicinolina disueltos en 250 ml de DMSO seco. A esta solución se le añade, en pequeñas porciones, un total de 2,70 g (0,0061 moles) de TAP observándose cambio de coloración de amarillo a rojo. Se mantiene con agitación a la misma temperatura durante 24 horas; luego se vierte sobre agua. Se eliminan por filtración productos de descomposición del TAP, y la solución acuosa se extrae con cloroformo, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra a vacío. Por destilación a 40°C/0,1 mm se elimina la mayor parte del DMSO. El residuo se trata con acetato de etilo seco y se recogen 0,9 g de un sólido blanco amarillento cuyo p.f., análisis y espectros coinciden con los datos del producto de partida.

Ensayo de oxidación y cicloadición con TAP.

En matraz provisto de agitador magnético y tubo de cloruro cálcico, introducido en un baño de hielo y sal,

se colocan 1,0 g (0,0061 moles) de 3,4-dihidroxicinolina, 60 ml de acetonitrilo seco, y una pequeña cantidad de óxido de magnesio. Cuando la temperatura de la solución es de -10°C , se añaden lentamente, 2,70 g (0,0061 moles) de TAP y 0,50 g (0,0061 moles) de 2,3-dimetil butadieno. La solución se mantiene dos horas a la misma temperatura, y después 24 horas a temperatura ambiente. A continuación se filtra la mezcla de reacción y se recogen 1,2 g de un sólido de color rosa, que arde a la llama dejando residuo de plomo. Este sólido se lava abundantemente con agua fría y caliente, y después se tiene con metanol a reflujo durante media hora. No se consigue su total purificación.

Análisis. Encontrado: C-31,59 H-2,05 N-9,15

Espectro IR (BrK) (fig. 16). ν máx. 3500-2000 (centrada a 3154); 1595; 1570; 1465; 1305; 1235; 1060; 745; 730 cm^{-1} .

Ensayo de oxidación y cicloadición con HBT.

Sal potásica de la 3,4-dihidroxicinolina.

1 g (0,006 moles) de 3,4-dihidroxicinolina se tratan con 0,33 g (0,006 moles) de hidróxido potásico en 50 ml de agua. La solución se mantiene a reflujo 4 horas,

y después se concentra a vacío. El producto obtenido se seca en desecador sobre pentóxido de fósforo.

Se obtienen 1,1 g (Rendimiento: 91,6%).

Espectro IR (BrK) (fig. 17). ν máx. 3700-2500; 1600; 1480; 1320; 1140; 1045; 900 cm^{-1} .

1 g (0,0055 moles) de la sal potásica de la 3,4-dihidroxicinolina, se añaden a 100 ml de acetona seca, y la solución se somete a agitación. Se añaden seguidamente 0,45 g (0,0055 moles) de 2,3-dimetilbutadieno y 0,59 g (0,0055 moles) de HBT a la temperatura de -80°C . Se mantiene la agitación y esta temperatura durante 1 hora, y finalizado este tiempo, sin observarse señal alguna de reacción, se deja subir hasta 25°C , recogién dose, por filtración, el producto de partida.

V. OXIDACION DE 1-AMINOOXINDOL

1. Oxidación con dióxido de selenio en dioxano.

Ensayo previo: Oxidación de oxindol a isatina

En matraz de dos bocas provisto de agitador mecánico y refrigerante de reflujo se colocan 5 g (0,034 moles) de oxindol disueltos en 100 ml de dioxano, y se le añaden 4,10g (0,037 moles) de SeO_2 y 5 ml de agua. El matraz se introduce en un baño de agua termostatzado a 85°C , y se mantiene con agitación y calefacción durante 15 horas. La solución de color amarilla se vuelve roja después de unos instantes de calefacción, observándose la formación de un sólido que se separa por filtración, y se identifica como selenio metálico.

La solución filtrada se vierte sobre agua, y la solución acuosa se extrae con cloruro de metileno, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra a vacío. Se obtiene un sólido rojo que recristalizado dos veces de benceno estabiliza su p.f. en $202-203^\circ\text{C}$. Peso: 1,14 g. (Rendimiento: 23%).

<u>Análisis.</u>	Calculado para $\text{C}_8\text{H}_5\text{NO}_2$		
	C-65,30	H-3,42	N-9,51
Encontrado	C-65,11	H-3,40	N-9,24

Espectro IR (BrK) (fig. 45) ν máx. 3400-2700(N-H); 1725; 1610(C=O); 1460; 1330; 1090; 945; 770; 735; 660 cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CD) (fig. 46). $\delta = 6,7-7,8$ (m, 4H, aromáticos); 12 (s, 1H, NH) ppm.

Condensación de isatina (XXX) con o-fenilendiamina

0,58 g (0,004 moles) de isatina se tratan con 0,43 g (0,004 moles) de o-fenilendiamina en 50 ml de agua. La solución se mantiene 4 horas a reflujo y se deja enfriar.

Por filtración se recogen 0,73 g de un sólido amarillo que recristalizado de metanol funde a 282-283°C. (Rendimiento: 85%).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3$

	C-76,69	H-4,13	N-19,16
Encontrado	C-76,42	H-4,29	N-19,25

Espectro IR (BrK) (fig. 47). ν máx. 3500-2500(N-H); 1670; 1215(C-N) cm^{-1} .

Oxidación de l-aminoxindol a 3-cinolinol e indazol.

En matraz de dos bocas provisto de agitador mecánico y refrigerante de reflujo se colocan 5 g (0,033 moles) de l-amino oxindol disueltos en 100 ml de dioxano, y se le

añaden 3,99 g (0,036 moles) de SeO_2 y 5 ml de agua. El matraz se introduce en un baño de agua termostatzado a 85°C , y se mantiene con agitación y calefacción durante 15 horas. La solución de color amarillo, se vuelve roja después de unos instantes de calefacción, observándose la formación de un sólido que se separa por filtración y se identifica como selenio metálico.

La solución filtrada se vierte sobre agua, y la solución acuosa se extrae con cloruro de metileno, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra a vacío. Se obtiene un aceite amarillo, que se cromatografía en columna sobre alúmina neutra de actividad IV, utilizando como eluyente mezclas de tetracloruro de carbono-cloroformo crecientes en polaridad. Se separan dos productos: 1,08 g. (Rendimiento: 28%) de 3-hidroxicinolina, y 1,55 g de un sólido de color blanco identificado como indazol. (Rendimiento: 40%).

El indazol obtenido recristalizado dos veces de ciclohexano estabiliza su p.f. en $144-144,5^\circ\text{C}$.

Análisis. Calculado para $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2$ (LXXVIII)

C-71,19 H-5,08 N-23,72

Encontrado C-71,36 H-5,08 N-23,26

Espectro IR (BrK) (fig. 20) ν máx. 3180(N-H); 1620(Ar-C=C);
1500(N-H); 1355(C-H) cm^{-1} .

Espectro RMN (Cl_3CD) (fig. 21). $\delta = 7-8$ (m, 4H, aromáti-
cos); 8,2 (s, 1H, CH); 9,1 (s, 1H, NH).

Espectro de masas (m/e) M^+ : 118.

2. Oxidación con TAP-DMSO

2.1 Con TAP (1:1) a 25°C

S,S-Dimetil-N-oxindolidosulfoximida (LXXIX) (72).
=====

0,8 g (0,005 moles) de 1-amino oxindol se disuelven en 20 ml de DMSO seco. A la solución se le añade, en pequeñas porciones, un total de 2,21 g (0,005 moles) de TAP, observándose ligero aumento de la temperatura.

Se mantiene la solución con fuerte agitación durante 24 horas, y se vierte sobre agua. La solución acuosa se extrae con cloruro de metileno, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra a vacío. Por tratamiento con la mezcla benceno/ciclohexano 1:1, se obtiene, junto con trazas de 3-cinolinol, un sólido que recristaliza de benceno en agujas de color amarillo de p.f.166°C.

Se obtienen 0,59 g. (Rendimiento: 53%).

Análisis. Calculado para $C_{10}H_{12}N_2O_2S$

	C-53,57	H-5,35	N-12,50	S-14,28
Encontrado	C-53,84	H-5,65	N-12,58	S-13,98

Espectro IR (BrK) (fig. 22). ν máx. 3010; 2960; 2925(C-H);
1680(C=O); 1485; 1470; 1410(C-H); 1210(C-O); 1030(S=O);
685(S-CH₃) cm⁻¹.

Espectro RMN (Cl₃CD) (fig. 23). δ = 3,3 (s, 6H, CH₃-S);
3,55 (s, 2H, CH₂-CO); 7,1-7,4 (m, 4H, aromáticos) ppm.

Espectro de masas (m/e): M⁺ 224 (13%), 181 (9,8%), 118 (37%),
90 (100%), 79 (31%), 63 (18%), 44 (13%).

2.2 Con TAP (1:2) a 25°C

1,2 g (0,008 moles) de 1-aminooxindol se disuelven en 20 ml de DMSO seco. A la solución se le añade, en pequeñas porciones, un total de 7,0 g (0,016 moles) de TAP. La solución se mantiene 24 horas con agitación a temperatura ambiente. Finalizado este tiempo se vierte sobre agua, separándose un sólido de color pardo que se polimeriza al aire. La solución acuosa se extrae con cloruro de metileno, se seca sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentra a vacío. De esta solución se elimina la mayor parte del DMSO por destilación a vacío a 40°C/0,1 mm, y el residuo se trata con metanol y se concentra hasta la mitad de su volumen.

Por cromatografía preparativa en placas de gel de sílice, eluyendo, en una primera operación con la mezcla acetato de etilo/éter sulfúrico/metanol en la proporción 3:3:1, y recromatografiando el residuo en placas similares y eluyendo con la mezcla acetato de etilo/éter sulfúrico/metanol en la proporción 3:3:2, se aislan, entre otros productos, S,S-dimetil-N-oxindolidosulfoximida (LXXIX) (0,60 g. Rendimiento 33%) y un sólido cristalino de p.f. 167-8°C, al que se han atribuido las estructuras tautómeras LXXXI-I y LXXXI-II, del que se obtienen 0,3 g (Rendimiento: 17%), cuyo análisis y características espectroscó

picas se exponen a continuación.

Análisis. Calculado para $C_{10}H_{10}N_2O_3S$

	C-50,20	H-4,60	N-11,71	S-13,39
Encontrado	C-49,32	H-4,55	N-10,97	S-13,40

Espectro IR (BrK) (fig. 24) ν máx. 3700-2600(O-H); 3010; 2920(C-H); 1730; 1700(C=O); 1610(N=N); 1462; 1458(C-H); 1320(-SO₂); 1250; 1210(C-O); 1185(N-S); 1090(S=O); 995; 810; 760; 755; 695(S-CH₃) cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO-d₆) (fig. 25). $\delta = 2,95-3,15$ (2d, 2H, -CH₂-); 3,25 (s, 3H, CH₃-S); 4,05(s, 1H, OH); 5,9-6,2 (m, 1H, etilénico); 6,2-7,7 (m, 3H, etilénicos) ppm.

Espectro de masas (m/e): M⁺ 238 (9%), 224 (6%), 181 (5%), 167 (9%), 104 (17%), 78 (85%), 76 (12%), 63(100%).

2.3 Con TAP (1:3) a 45°C

En matraz de dos bocas provisto de agitador mecánico y tubo de cloruro cálcico introducido en un baño de agua termostatzado a 45°C, se colocan 2,22 g (0,015 moles) de 1-aminooxindol, disueltos en 250 ml de DMSO seco. La solución inicialmente de color amarillo, cambia a rojo intenso a las primeras adiciones de TAP, que se añade lentamente, hasta un total de 19,93 g (0,045 moles).

El sistema se mantiene con fuerte agitación durante 24 horas y luego se deja enfriar. La solución se vierte sobre 500 ml de agua, observándose ligero aumento de la temperatura y desprendimiento de gases.

Por filtración se eliminan de la solución acuosa sólidos de color pardo que se descomponen y polimerizan al aire. La solución resultante se extrae con cloruro de metileno, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra a vacío. De la solución orgánica se elimina la mayor parte del DMSO por destilación a 40°C/0,1 mm. El residuo se trata con metanol, separándose un sólido de color pardo, que presenta las siguientes características:

P.f. 350°C.

Análisis.

Encontrado C-50,92 H-4,09 N-11,35 S-10,32

Espectro IR (BrK) (fig. 26) $\nu_{\text{máx.}}$ 3700-2500; 3010;
2920(C-H); 1710(C=O); 1610(N=N); 1460; 1320; 1210; 1205(C-O);
1090; 1020; 940; 755 cm^{-1} .

Espectro RMN (DMSO- d_6) (fig. 27) δ = 3,35 (m, 6H); 3,75 (m,
6H); 6,70-8,20 (m, 4H, aromáticos) ppm.

De la solución metanólica, por concentración a
vacío, se aísla un sólido cristalino de color rojo que re-
cristalizado de pequeñas cantidades de metanol, estabiliza
su p.f. en 196°C, al que se le ha atribuido la estructura
LXXXV (S,S-dimetil-1,2-epoxitio-3,4-dioxocinolina).

Se obtienen 0,17 g. (Rendimiento: 5%).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$

	C-50,41	H-4,20	N-11,76	S-13,44
Encontrado	C-50,15	H-4,19	N-11,38	S-13,7

Espectro IR (BrK) (fig. 28) $\nu_{\text{máx.}}$ 3010; 2980; 2930;
2910(C-H); 1740; 1610(C=O); 1455; 1410; 1335; 1305(N-N-O);

1220; 1180; 1140; 1090; 1065(N-S); 1025; 990; 950; 940;
910; 855; 770; 750(S-O); 700(C-S) cm^{-1} .

Espectros RMN (DMSO- d_6) (fig. 29a) $\delta = 3,4$ (s, 6H, $\text{CH}_3\text{-S}$);
6,9-7,9 (m, 4H, aromáticos) ppm.

($\text{CH}_3\text{-CN-}\text{d}_3$)(fig. 29b) $\delta = 3,3$ (s, 6H, $\text{CH}_3\text{-S}$);
6,9-7,9 (m, 4H, aromáticos)ppm.

Espectro de masas (m/e): M^+ 238 (37%), 210 (4%), 167 (61%),
153 (18%), 104 (100%), 78 (33%), 76 (82%), 63 (37%), 44 (21%).

Condensación de LXXXV con o-fenilendiamina.

0,10 g (0,0004 moles) de LXXXV se tratan con
0,43 g (0,0004 moles) de o-fenilendiamina en 10 ml de agua.
La solución se mantiene 4 horas a reflujo y se deja enfriar.
Por filtración se recogen 40 mg de un sólido amarillo, que
recristaliza de agua. P.f. 179-180°C. (Rendimiento: 33%).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$

	C-61,96	H-4,51	N-18,06
Encontrado	C-61,69	H-4,64	N-18,35

Espectro IR (BrK) (fig. 30) ν máx. 3020; 2930(C-H);
1655(C=N); 1620; 1590; 1580; 1440; 1410; 1320(N-N-O); 1250;
1210(C-N); 1120; 1090(N-S); 750; 740(CH₃-S) cm⁻¹.

Tratamiento de LXXXV con Ni Raney (120).

0,07 g (0,0002 moles) de LXXXV se disuelven en 20 ml de metanol a 30°C y se le añade Ni Raney sobre agua hasta decoloración total de la solución. En el proceso de la reacción, se desprende DMSO, que se reconoce por el olor. La solución se mantiene con fuerte agitación por espacio de media hora, y se filtra. La solución resultante se seca sobre sulfato magnésico recién calcinado, y se concentra a vacío. Por cromatografía preparativa en placa fina sobre gel de sílice, eluyendo con la mezcla: acetato de etilo-cloroformo-éter de petróleo 1:1:1, se separa un sólido blanco cristalino, que recristaliza de metanol. Este producto se oscurece al aire y aparece mezclado con un sólido inorgánico, también blanco, lo que impide su total purificación. El análisis elemental de la mezcla acusa N pero no S. A causa de la pequeña cantidad con que se aisló, no pudo hacerse un análisis cuantitativo.

Espectro IR (BrK) (fig. 31) ν máx. 3660-2500; 1720; 1650;
1615; 1580; 1545; 1395; 1325; 1260; 1155; 1015; 950; 850;

750 cm^{-1} .

De las aguas madres del compuesto LXXXV se aislan, por cromatografía (*) en columna sobre gel de sílice, eluyendo con la mezcla benceno/acetato de etilo al 10%, o por cromatografía preparativa en capa fina sobre gel de sílice, empleando como eluyente la mezcla benceno/acetato de etilo 1:1, indazol (5%) (figs. 20 y 21), dimetilsulfona (10%) (figs. 32 y 33), y un nuevo compuesto rojo cristalino de p. f. 210°C, obtenido con un rendimiento del 10%, para el que se ha propuesto la estructura LXXXVII, que presenta las siguientes características:

Análisis.

Encontrado C-54,53 H-4,60 N-12,57 S-12,95

Espectro IR (BrK) (fig. 34) v máx. 3010; 2920(C-H); 1690(C=O); 1608(N=N); 1455(C-H); 1405; 1345; 1310(S=O); 1295; 1245; 1208(C-O); 1030; 1020(S=O); 940(S-O); 905; 865; 770;

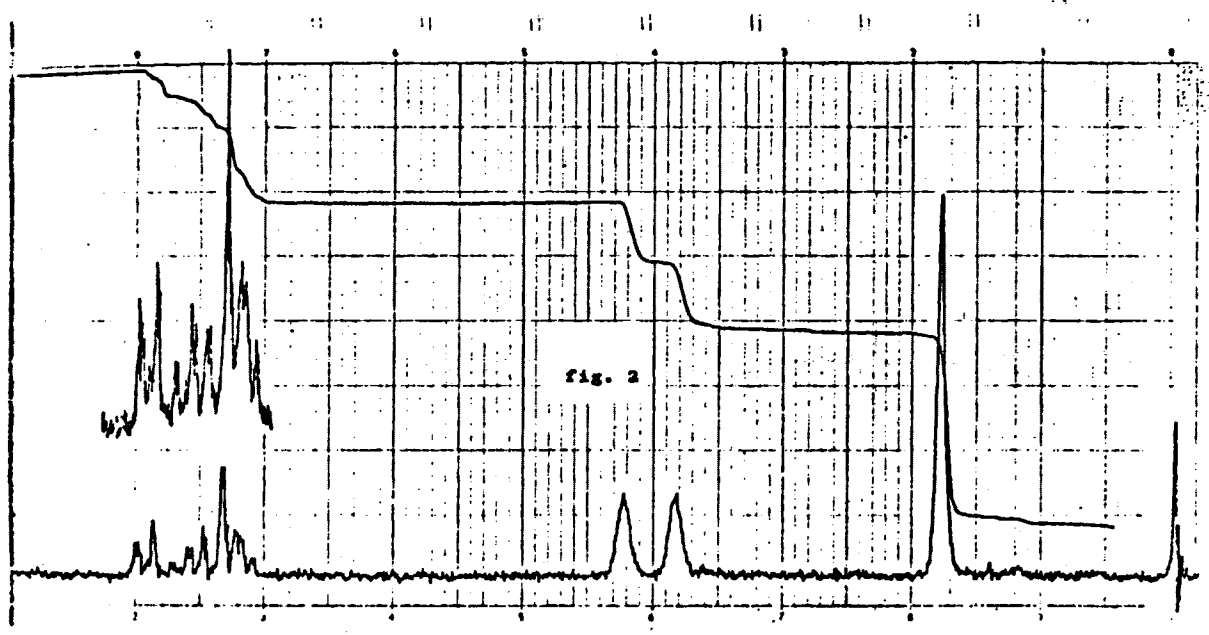
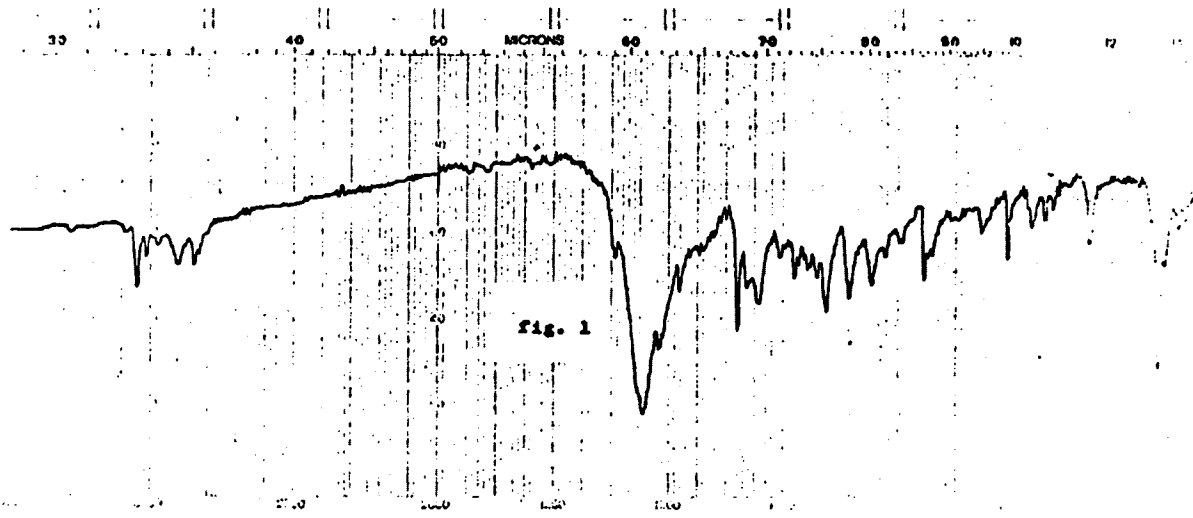
(*) El compuesto LXXXV puede aislarse directamente de la solución metanólica o por cromatografía, en las condiciones que se exponen, junto con indazol, dimetilsulfona y LXXXVII.

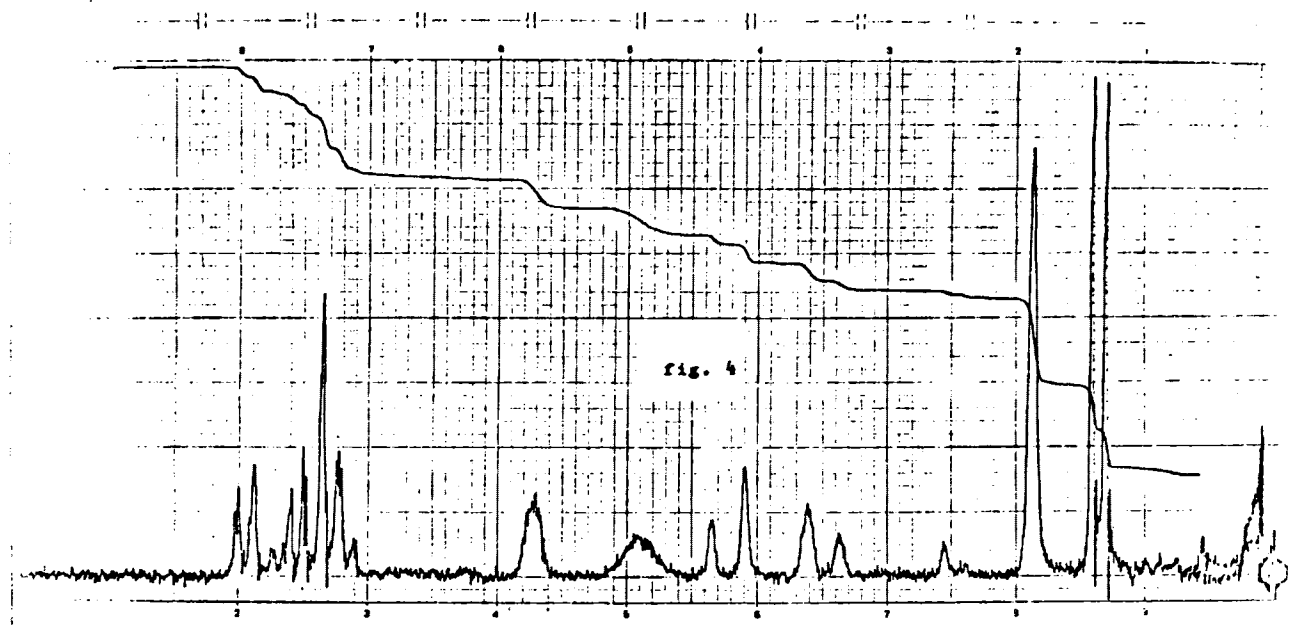
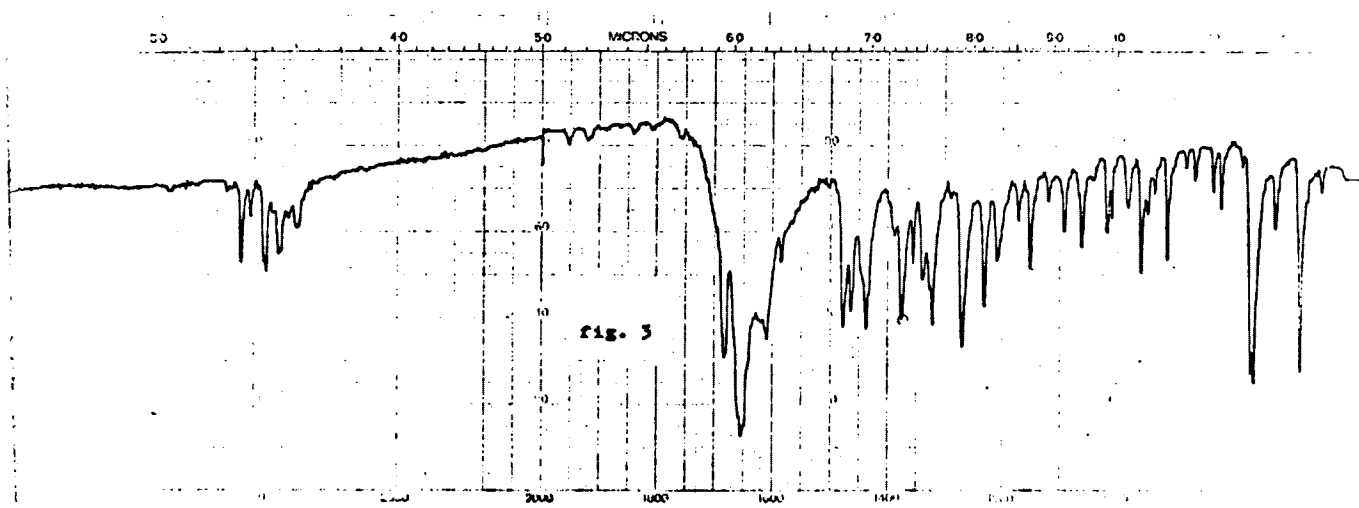
750; 740; 682; 670(C-S) cm^{-1} .

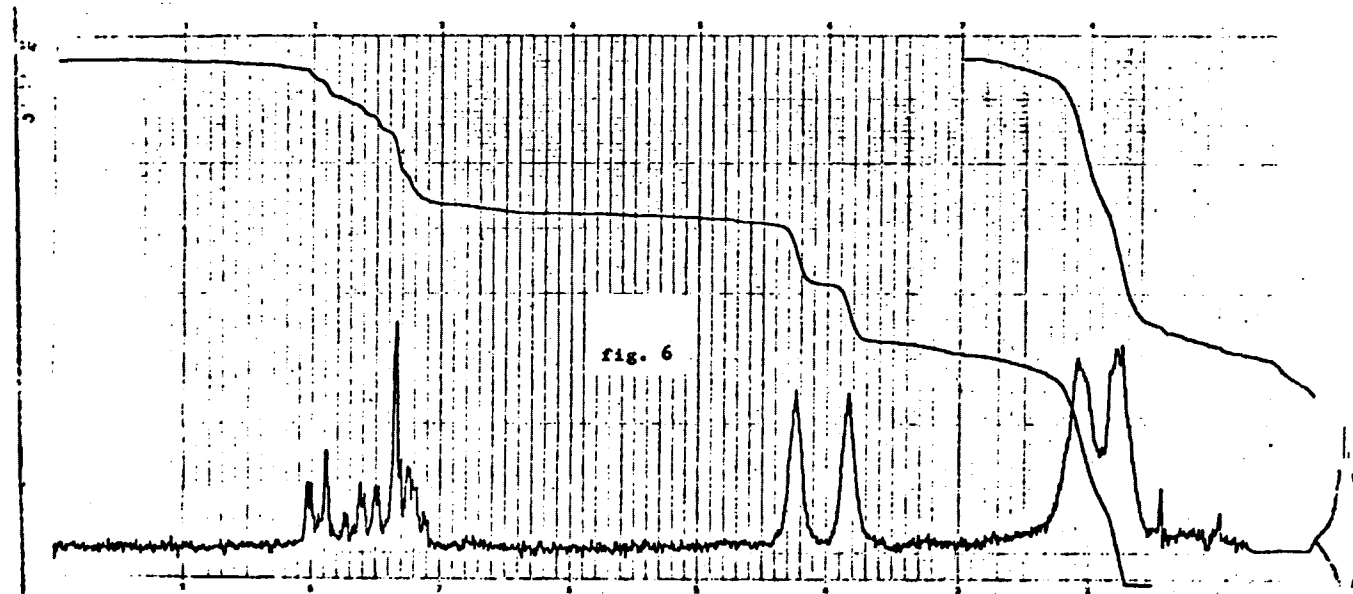
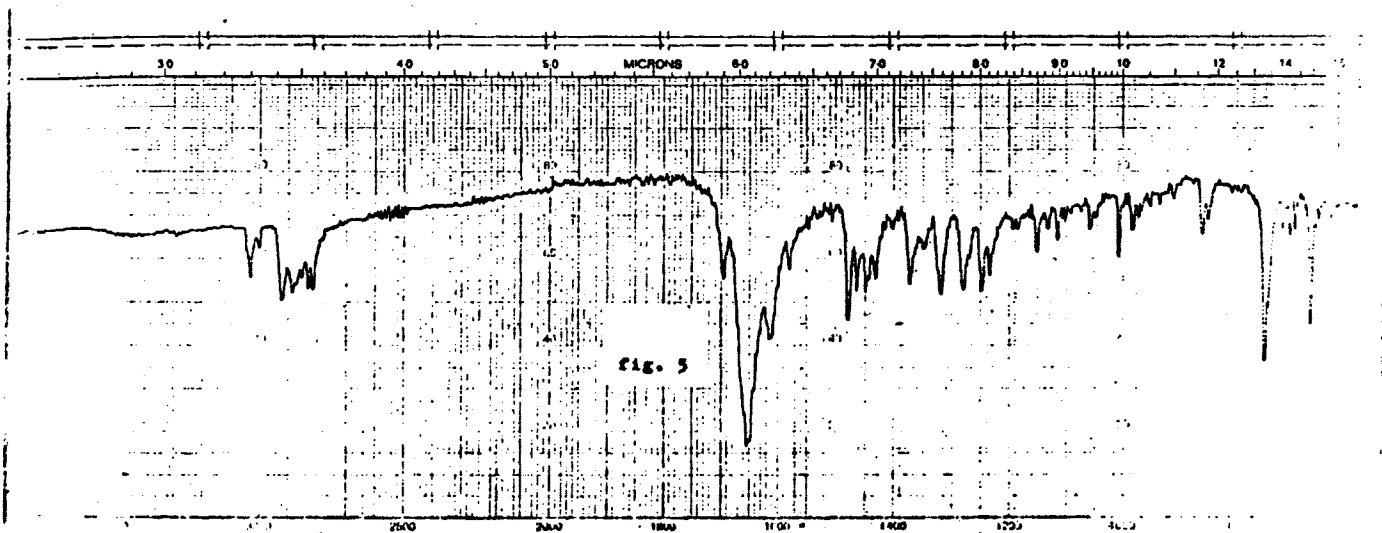
Espectro RMN (DMSO- d_6) (fig. 35a) $\delta = 3,3$ (s, 2H, $-\text{CH}_2-$);
3,34 (s, 6H, CH_3-S); 6,85-7,5 (m, 3H, aromáticos); 8,9-9,0
(d, 1H, aromático) ppm.

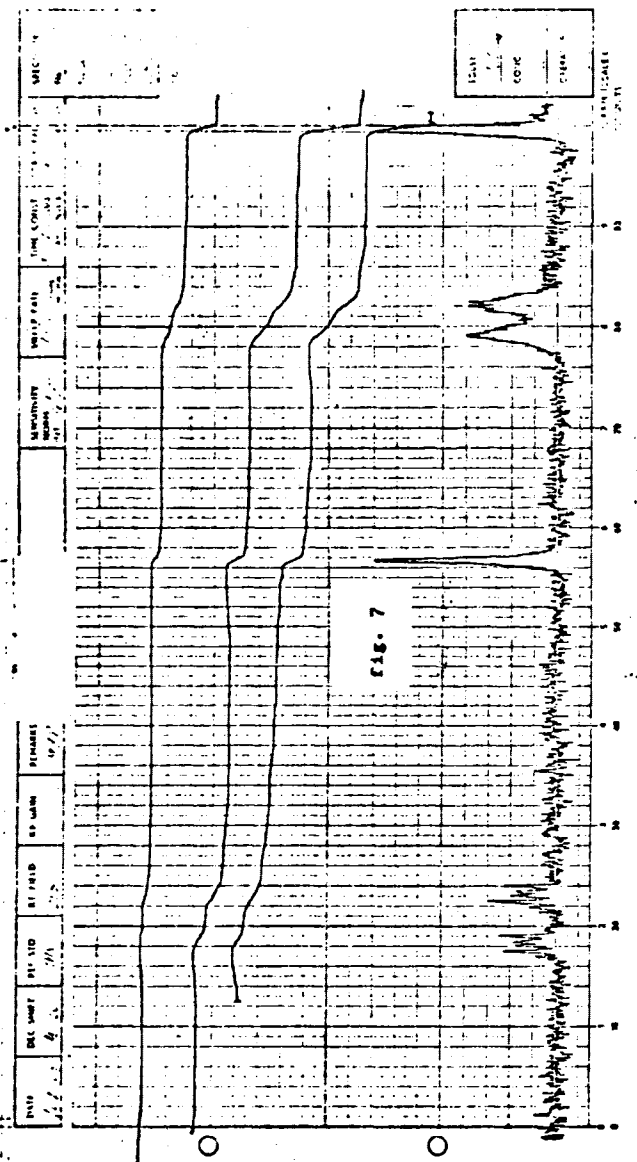
(Las figuras 35 b y 35 c corresponden a estudios de doble resonancia).

COLECCION DE ESPECTROS



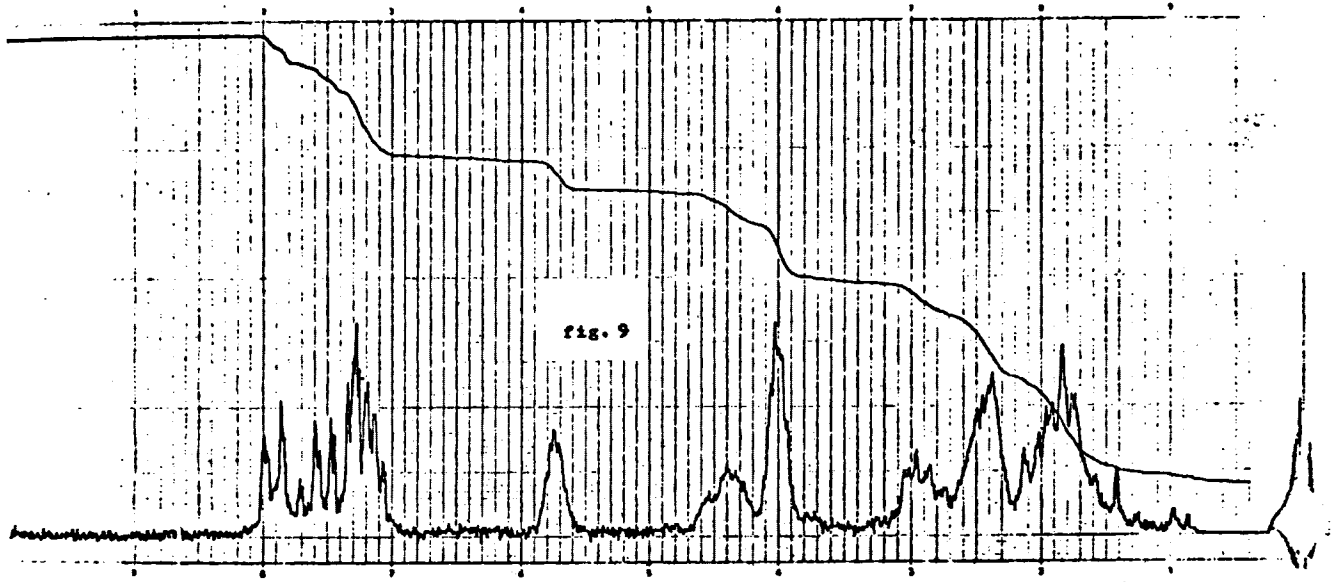
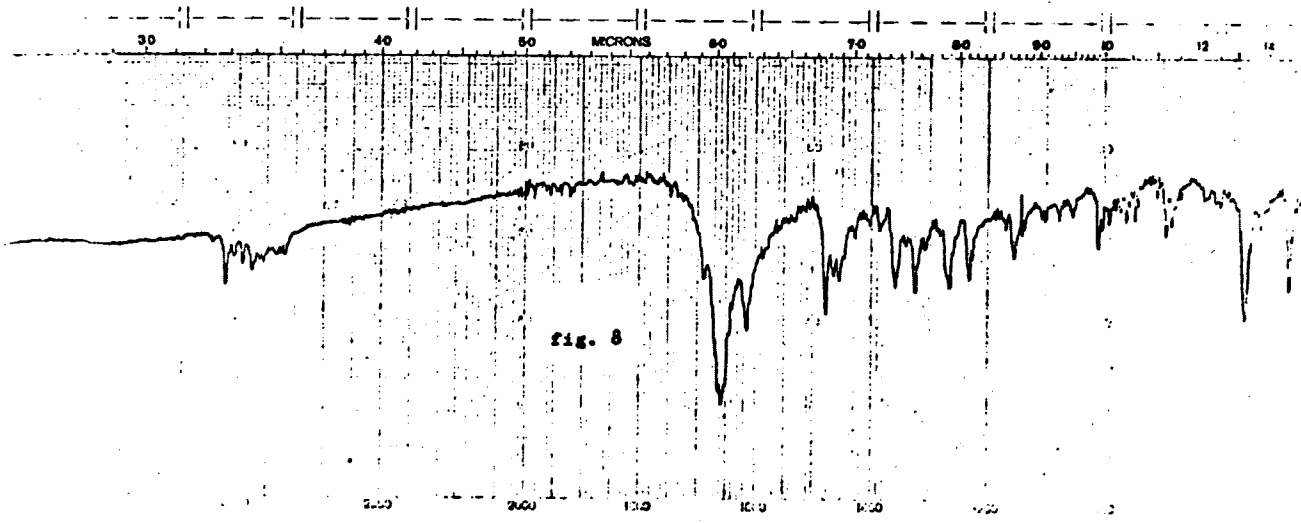


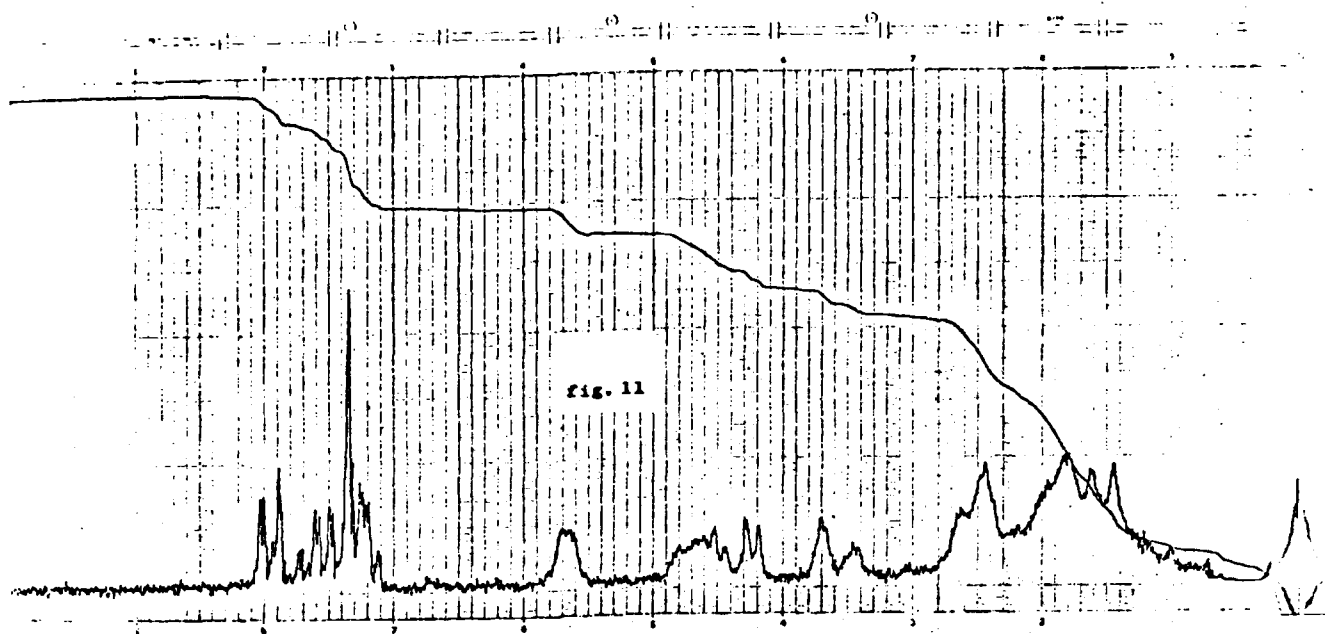
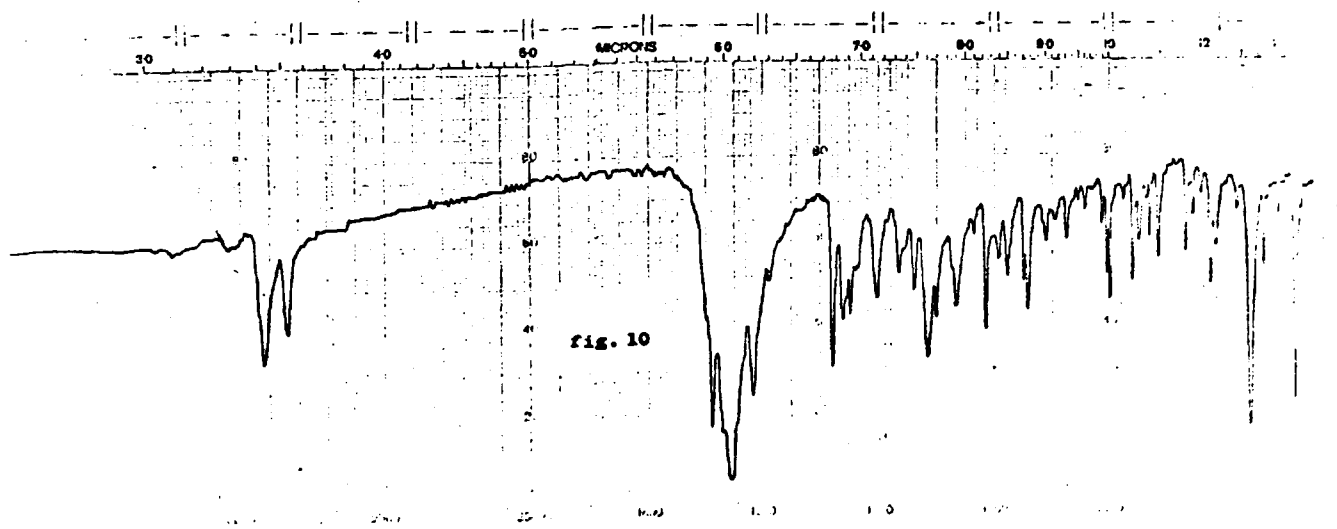


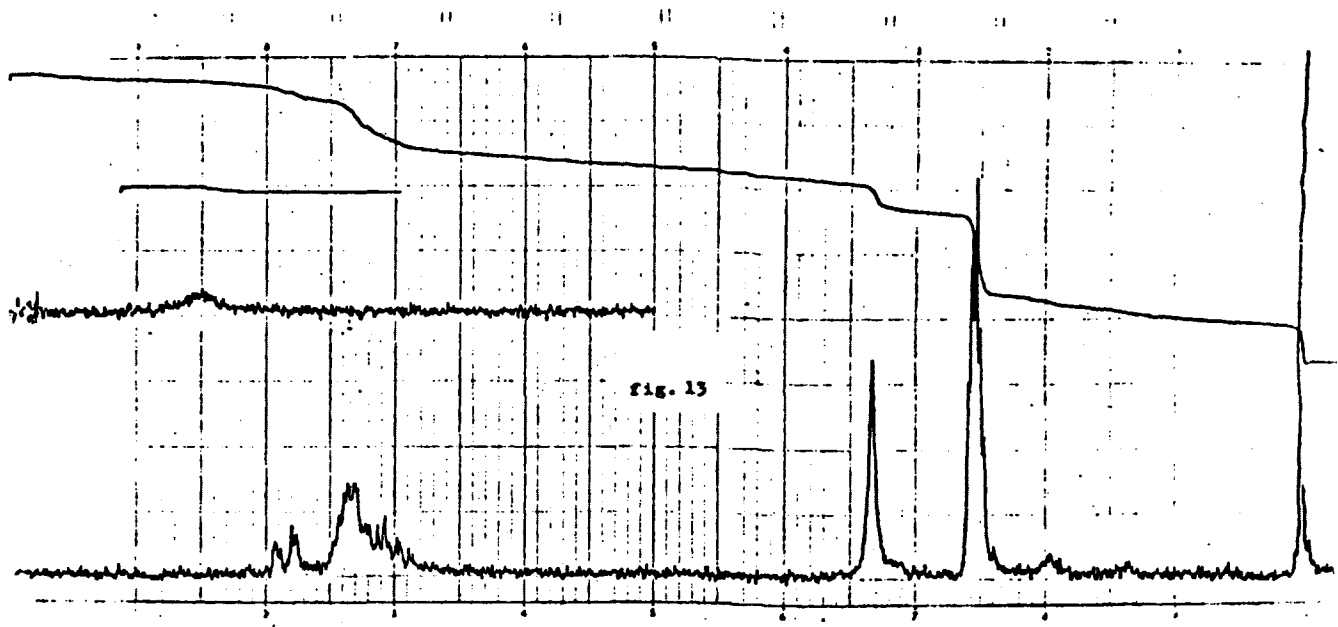
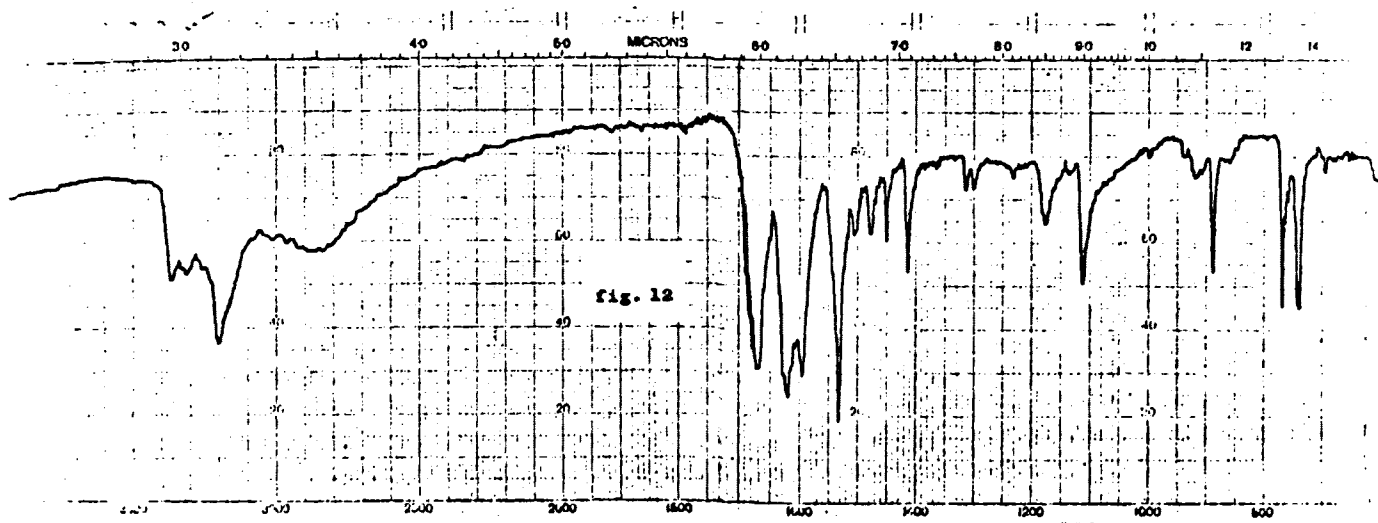


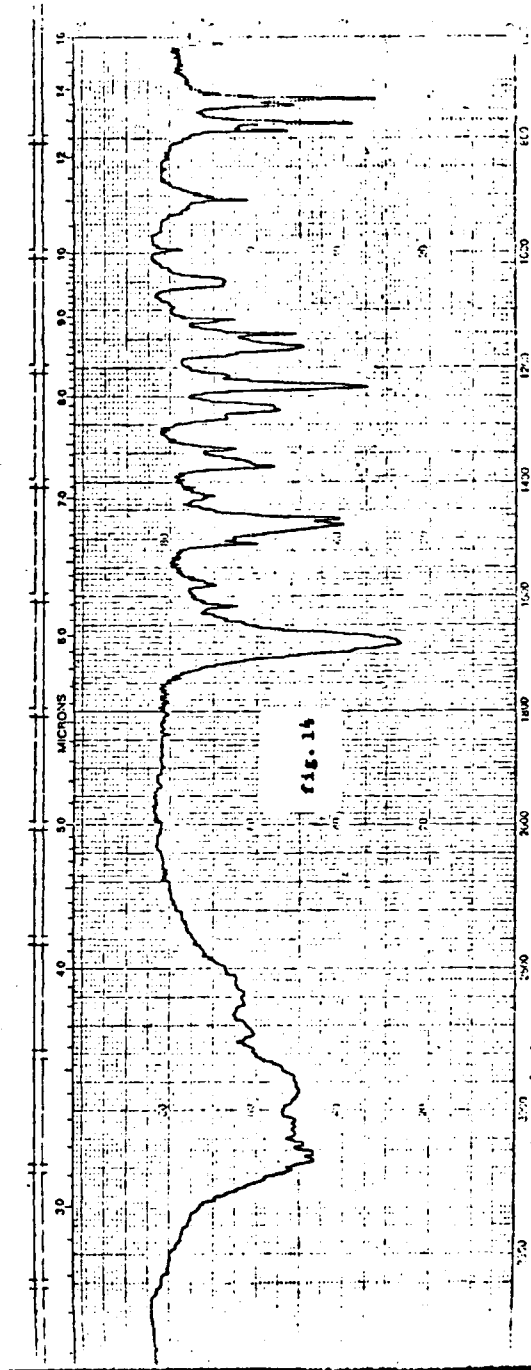
BARON S. MER LTD. BELCONSFIELD, N.Z.

PART OF 68-110

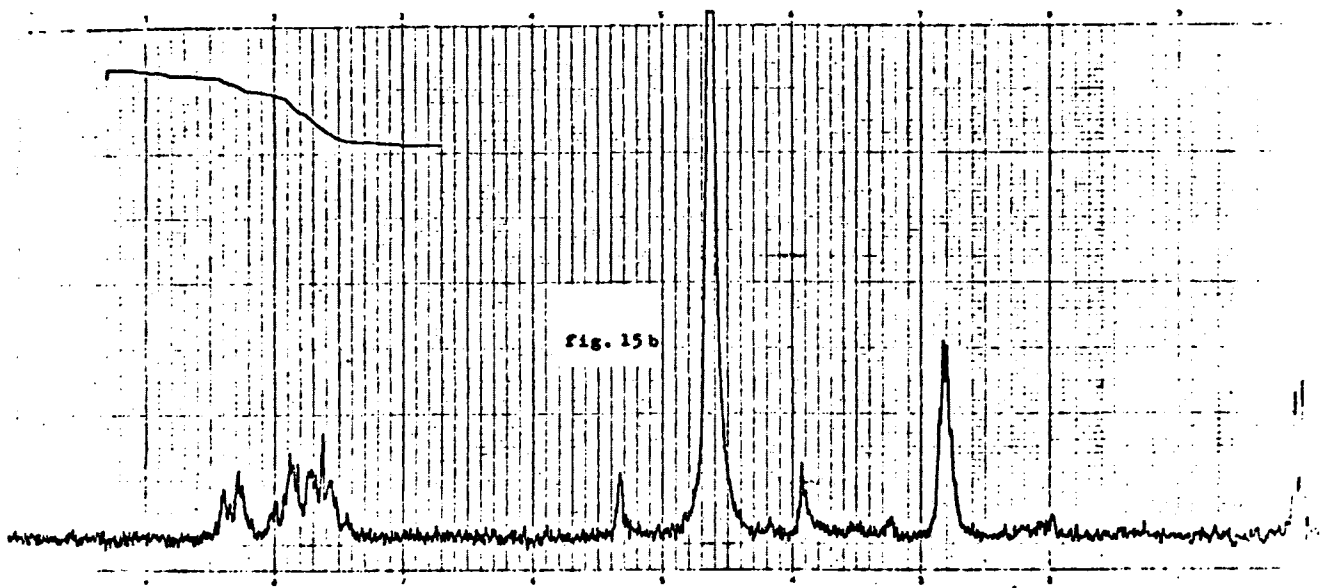
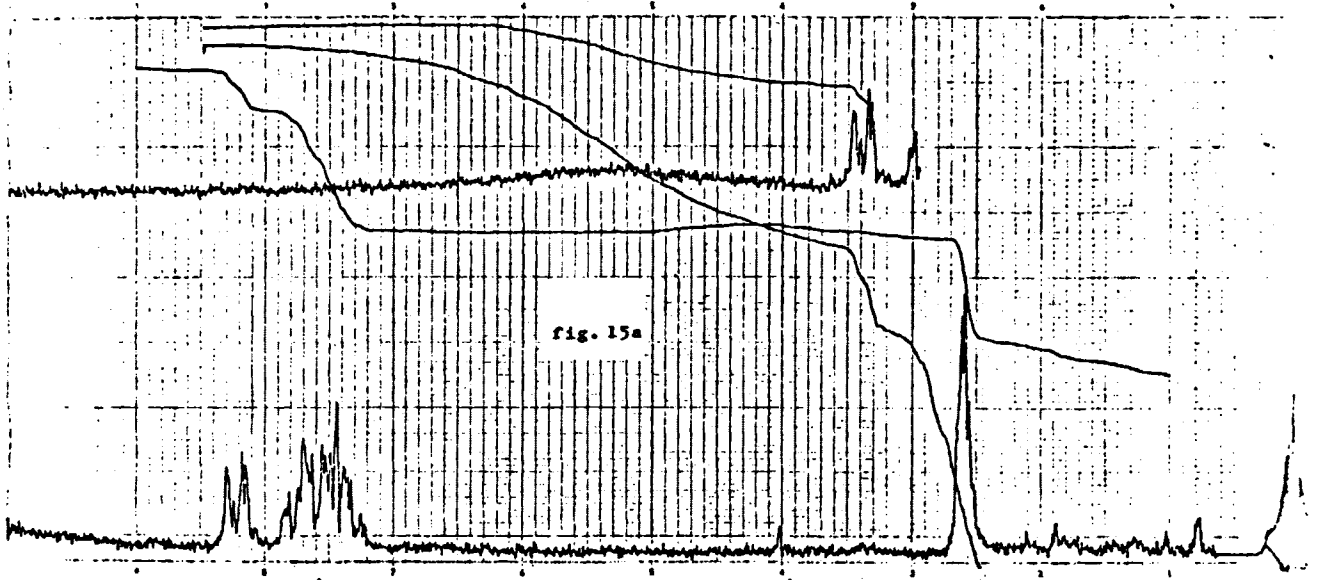


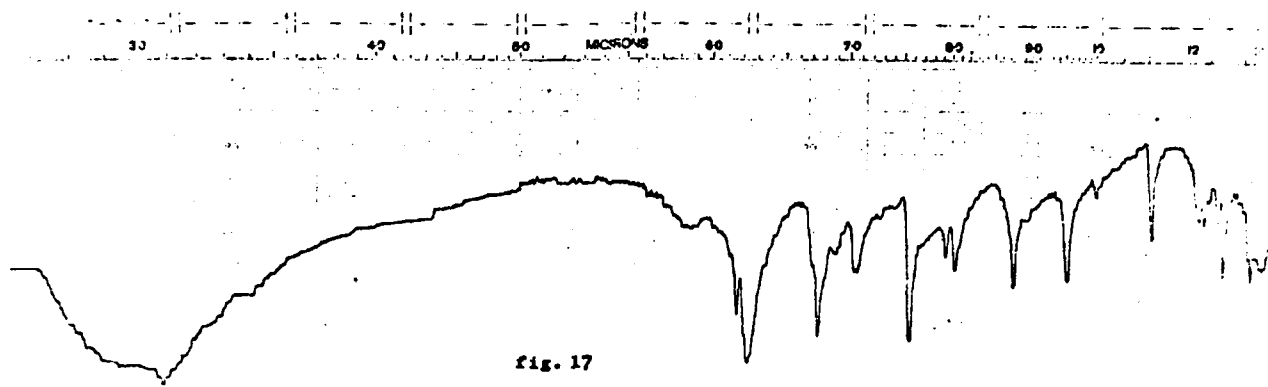
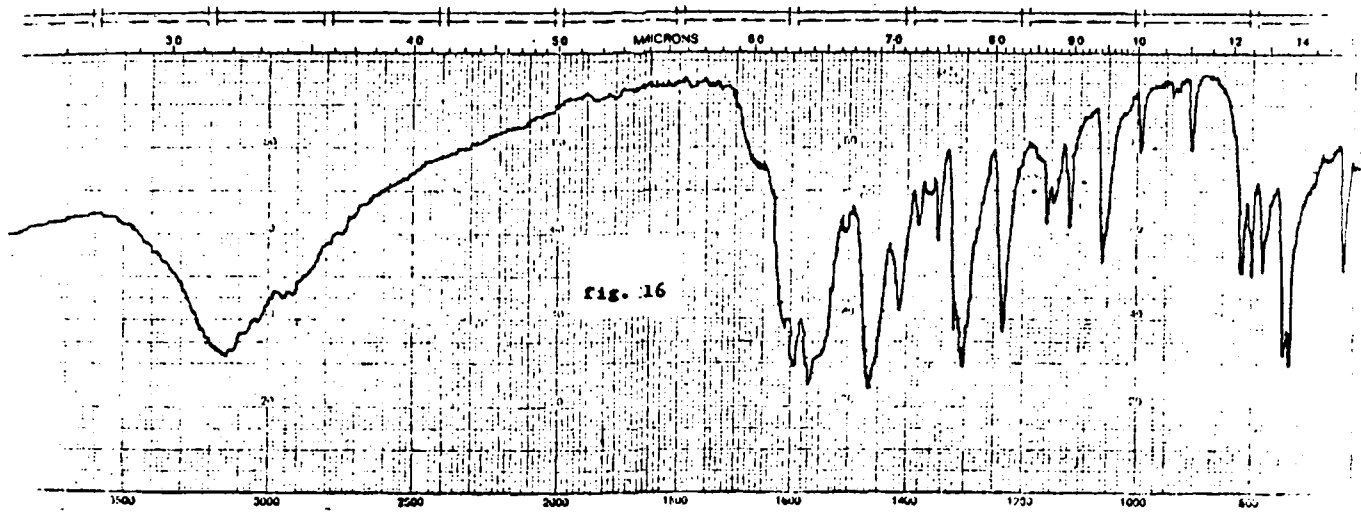


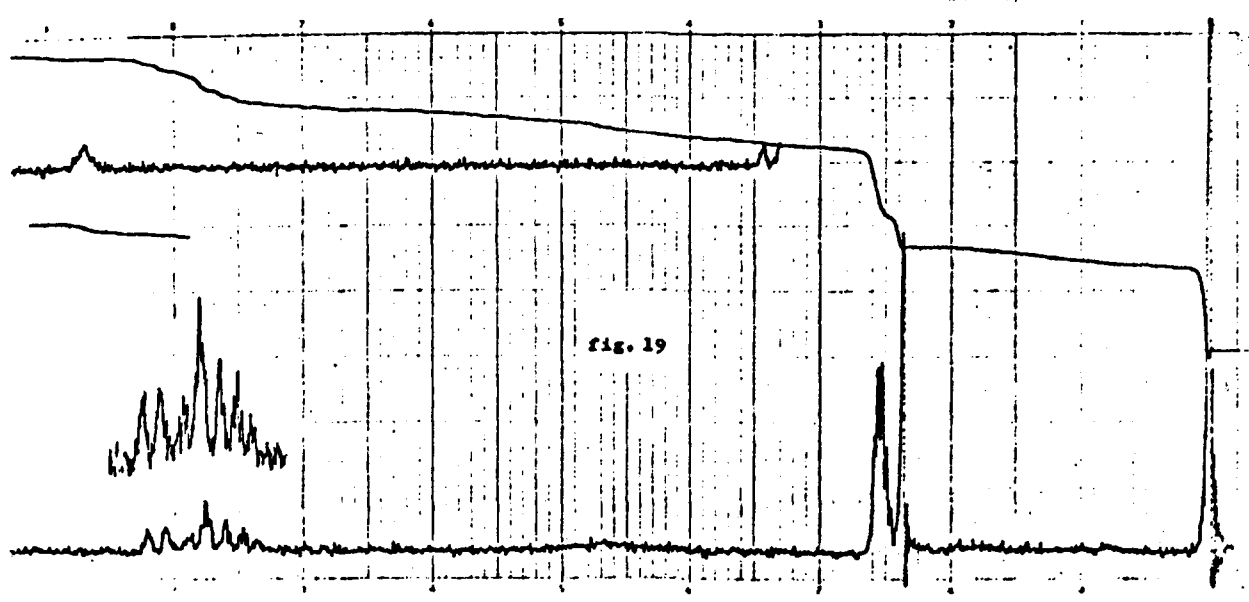
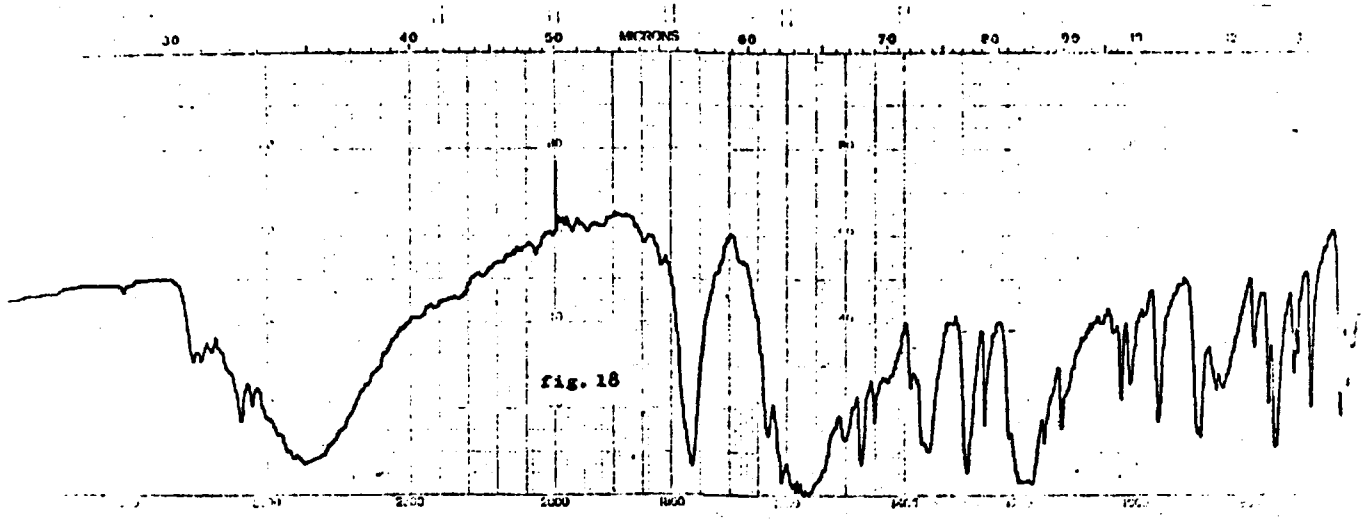


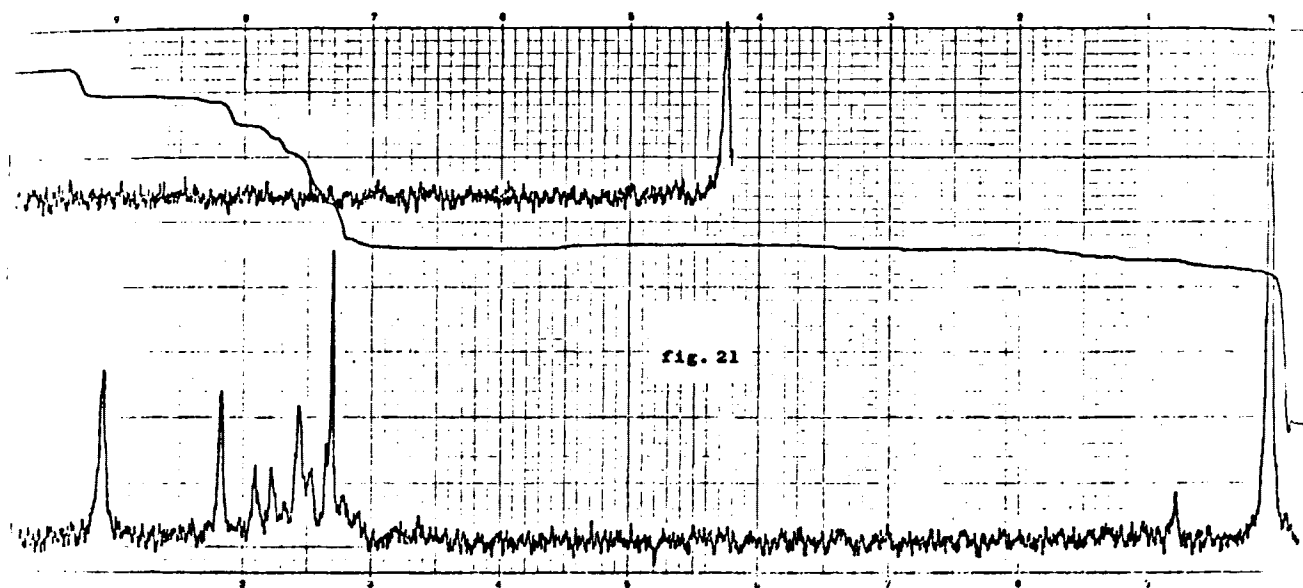
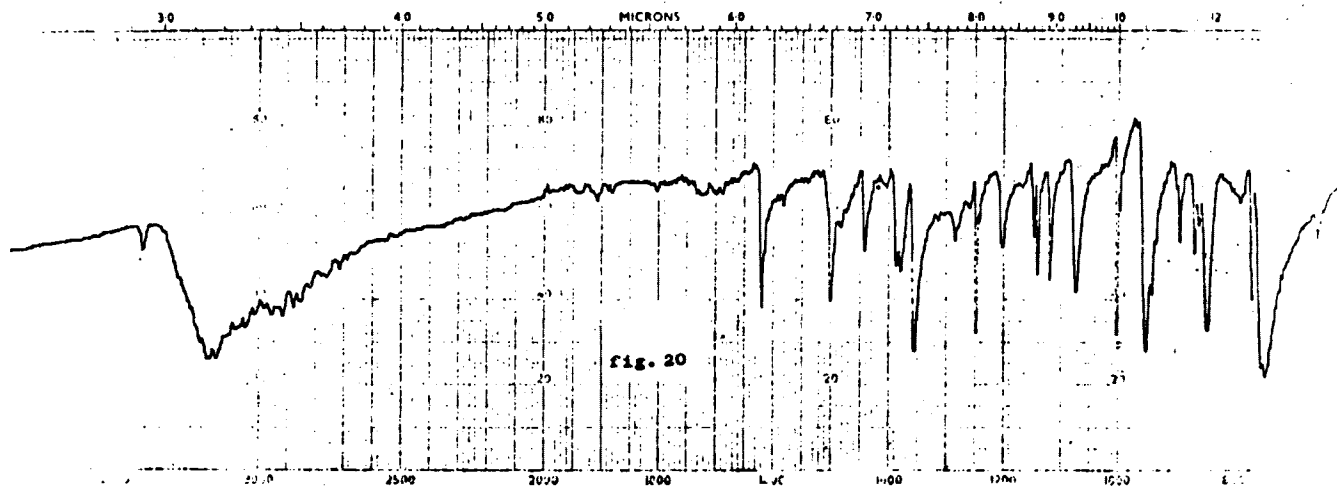


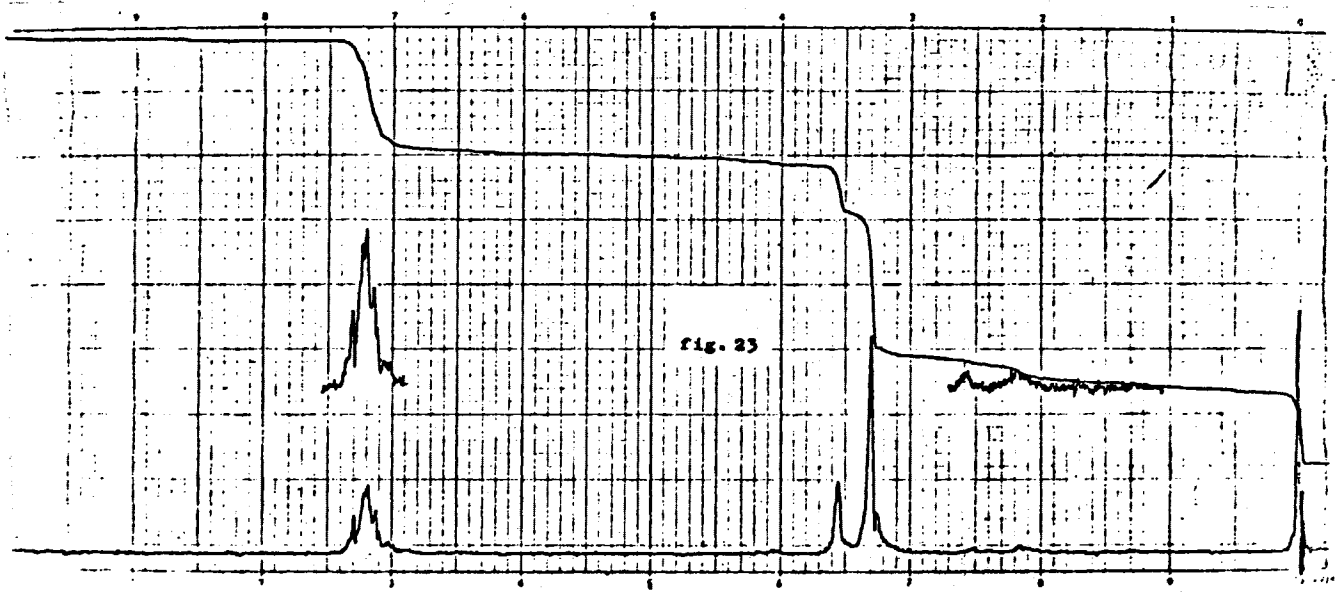
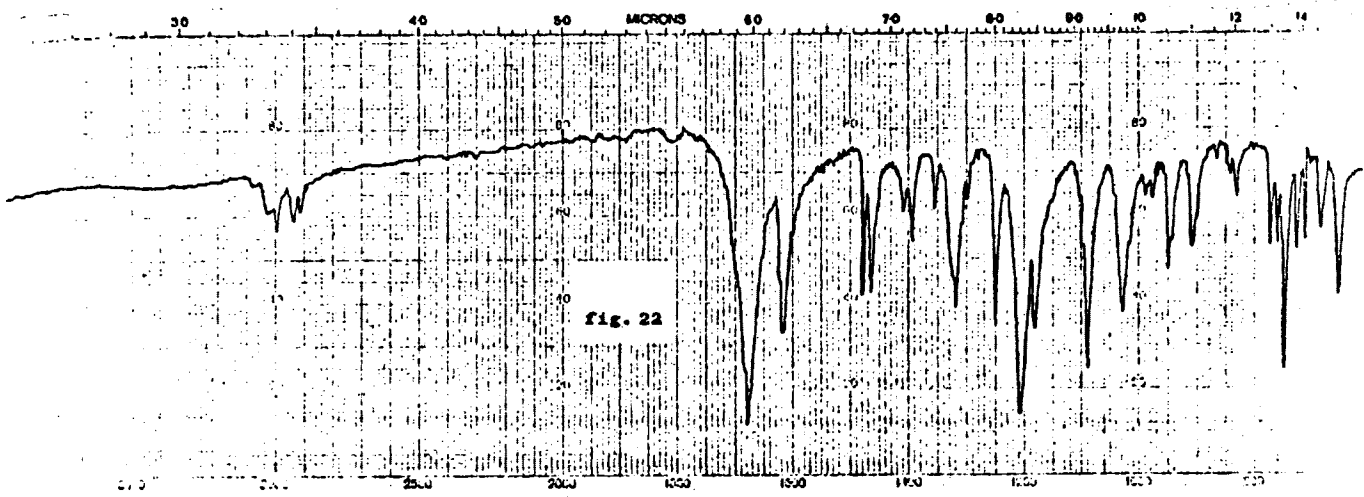
SOLENT _____ CONCENTRATION _____ CELL PATH _____ INTERFERENCE _____		REPAIRS _____		SCAN # 1510 _____ DATE _____		OPERATOR _____ DATE _____	
PART NO. 473.0000				REF. NO. _____			

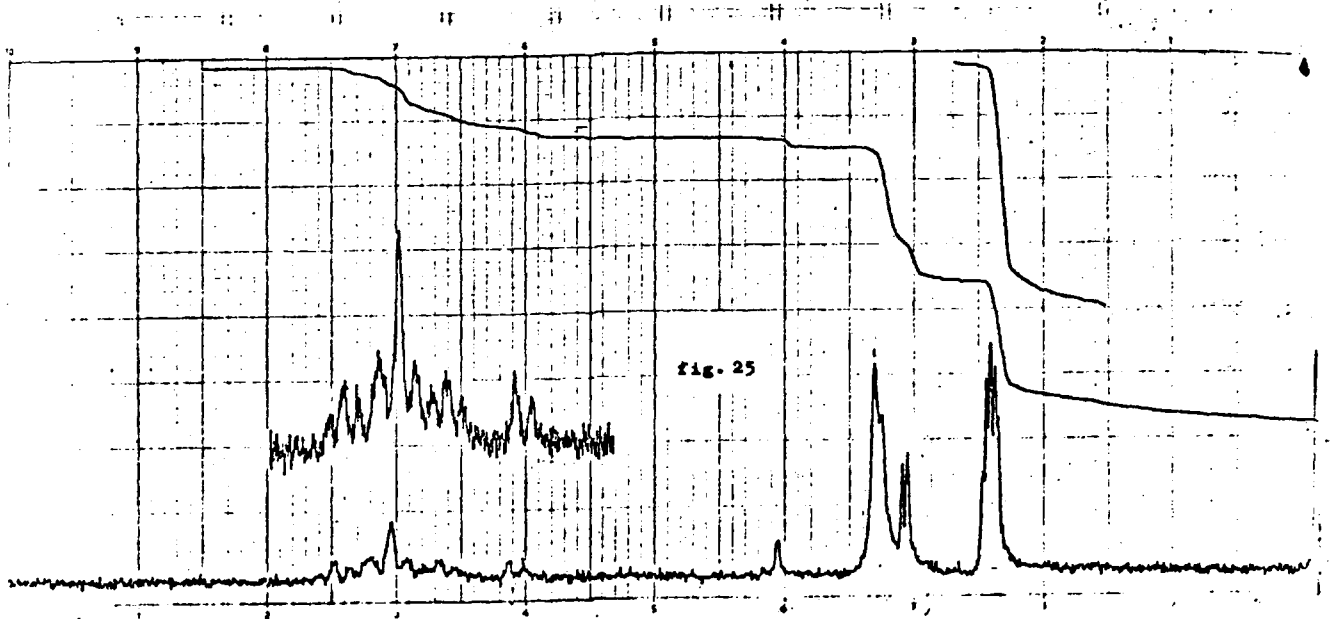
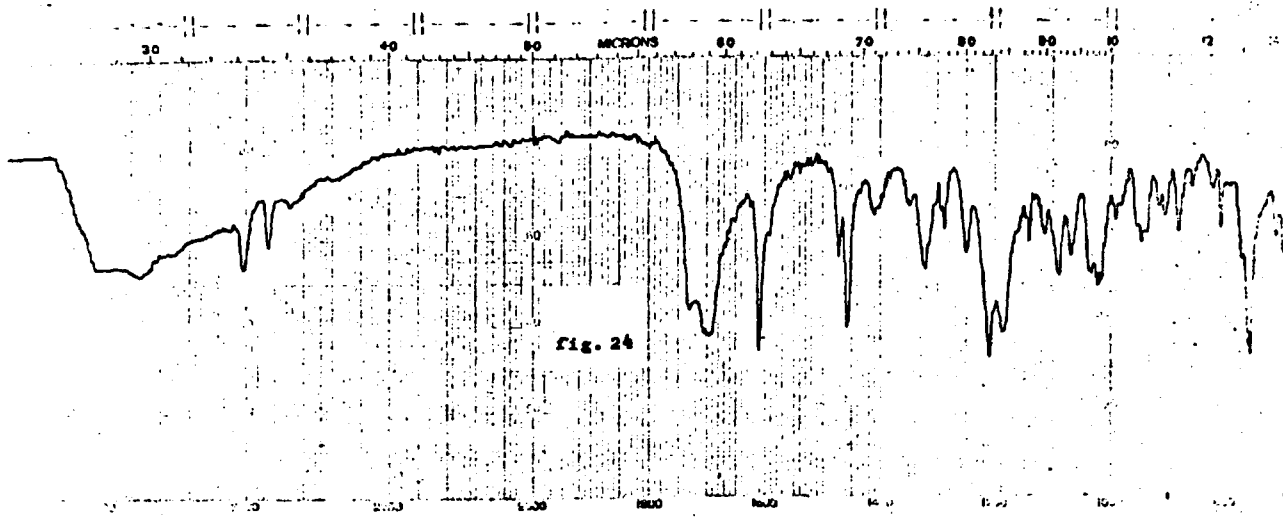


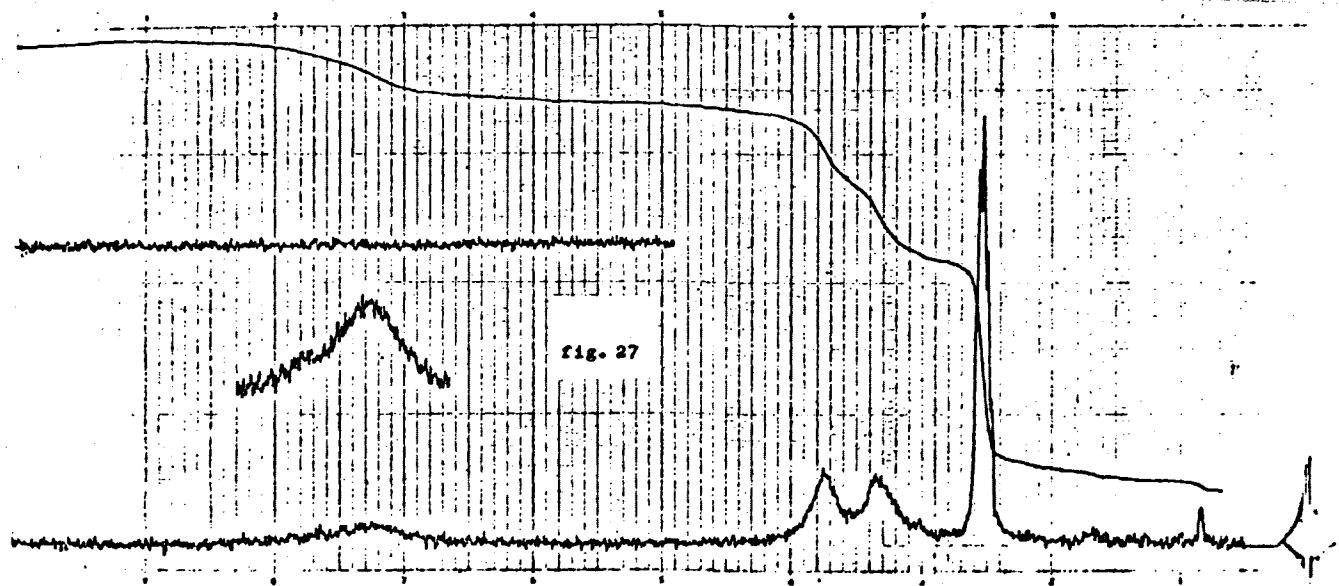
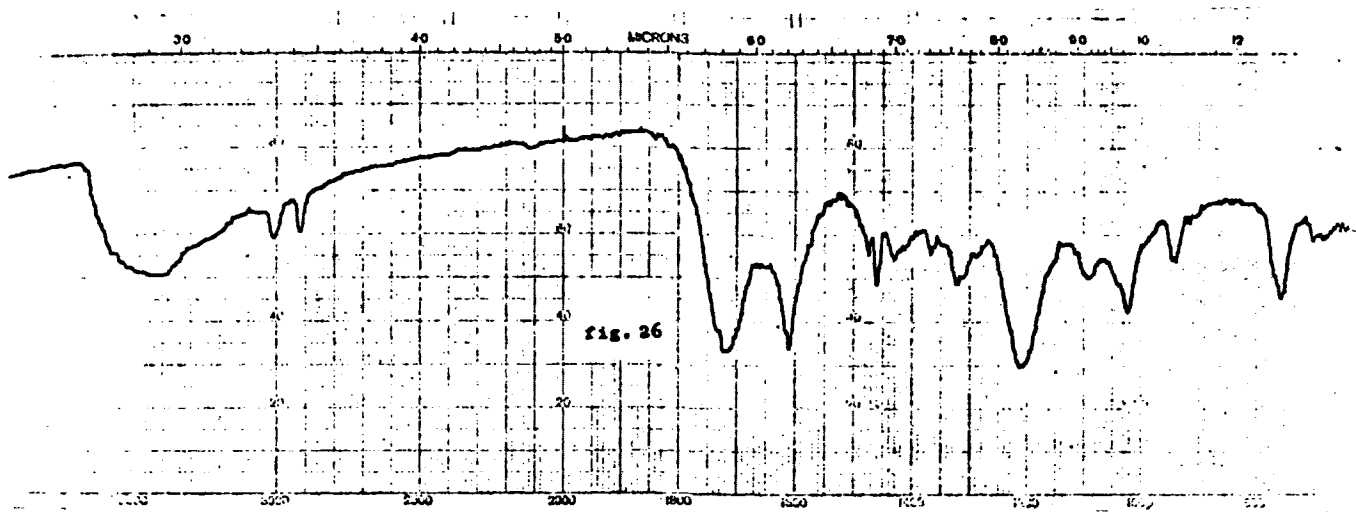


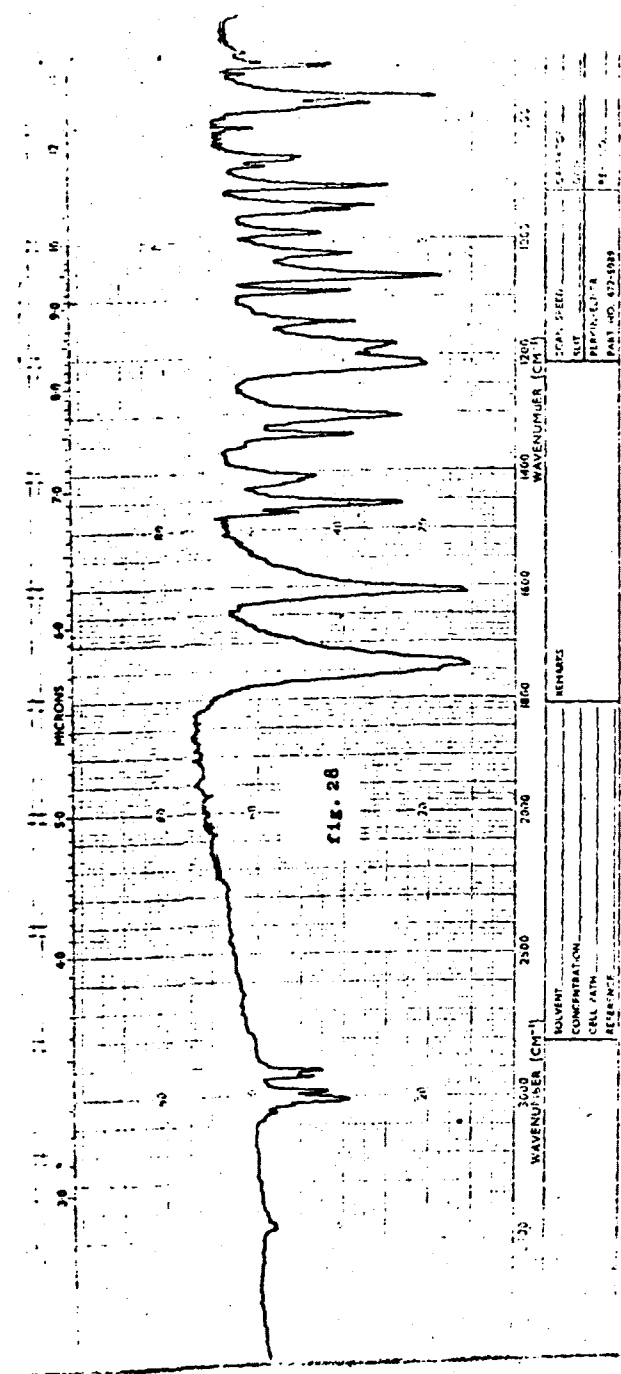


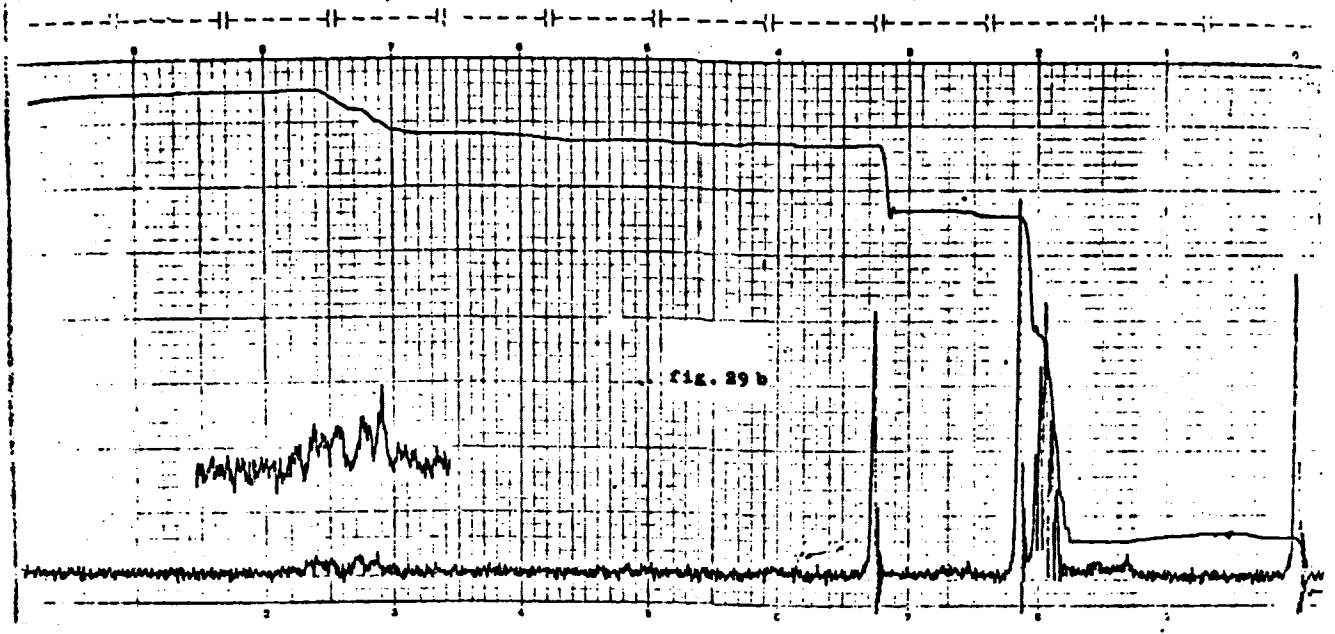
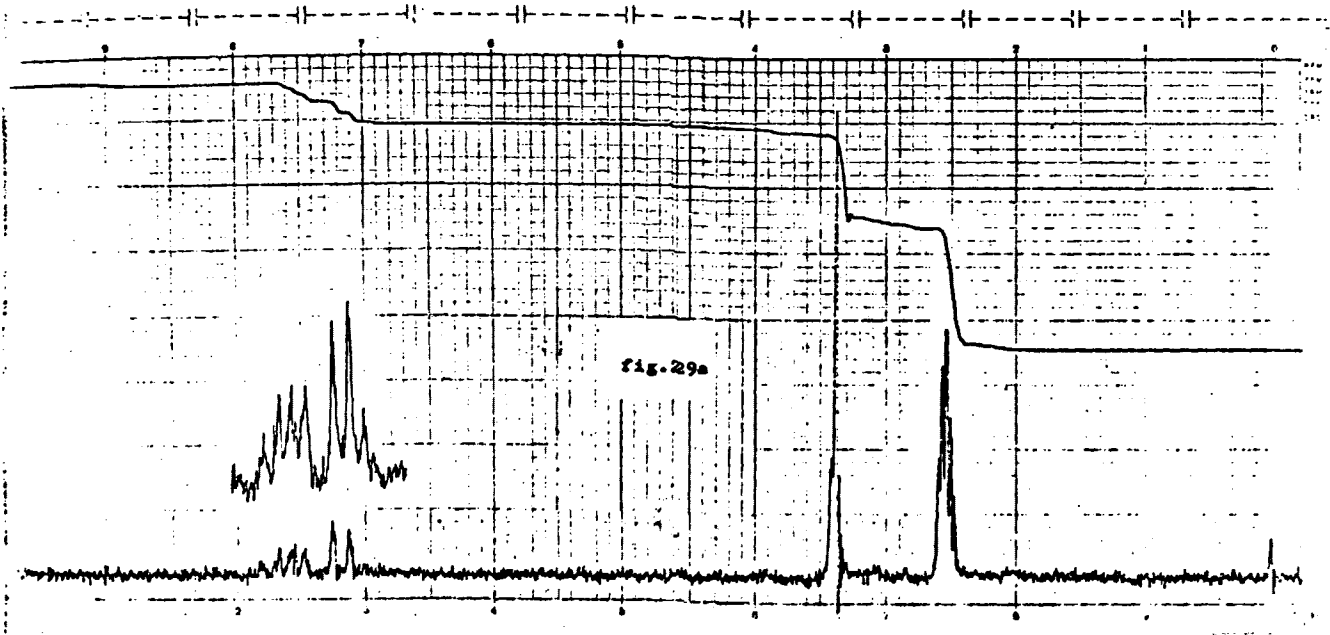


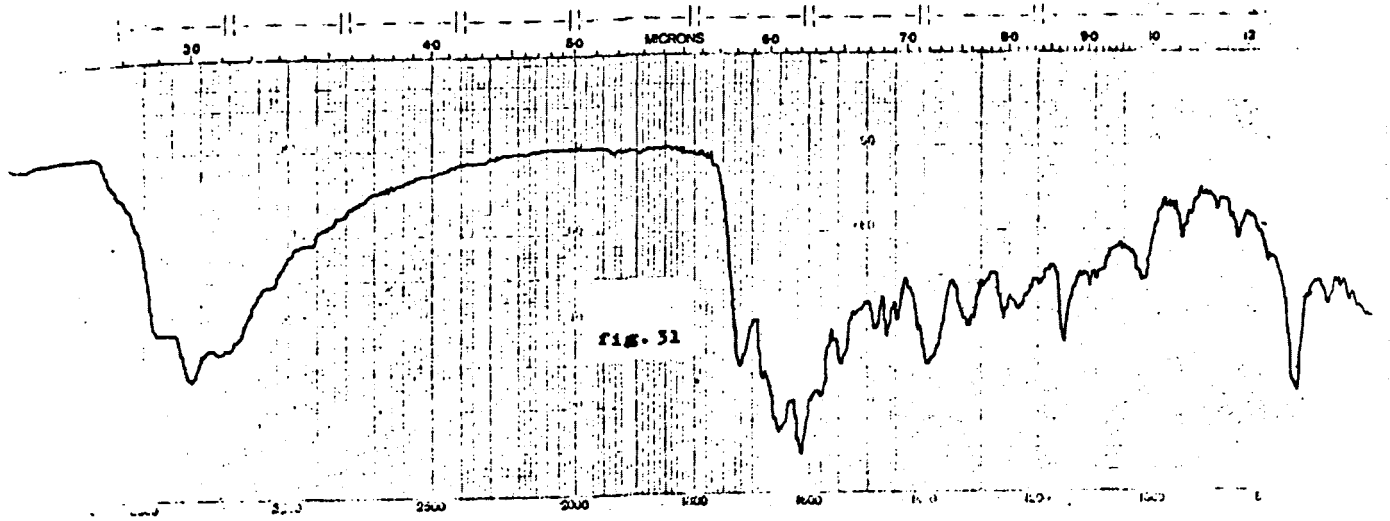
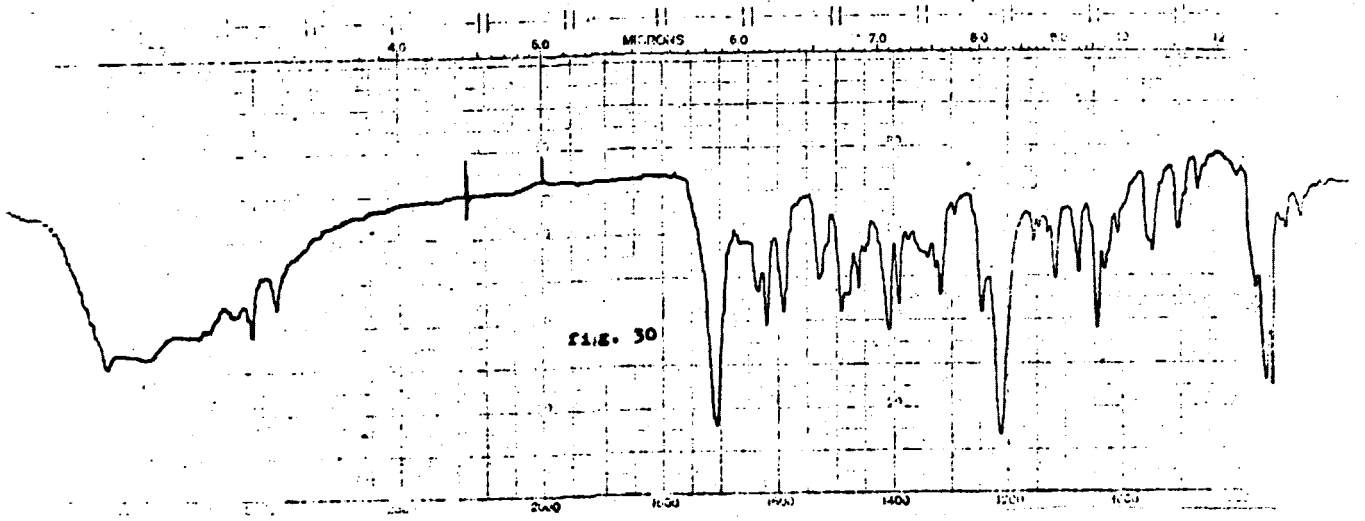


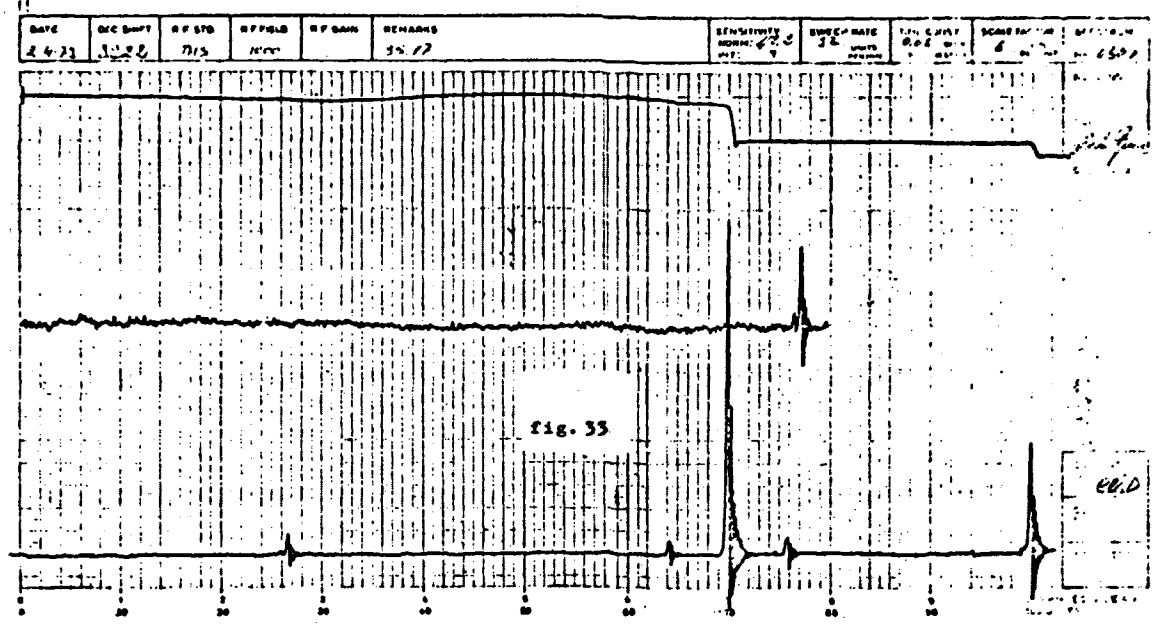
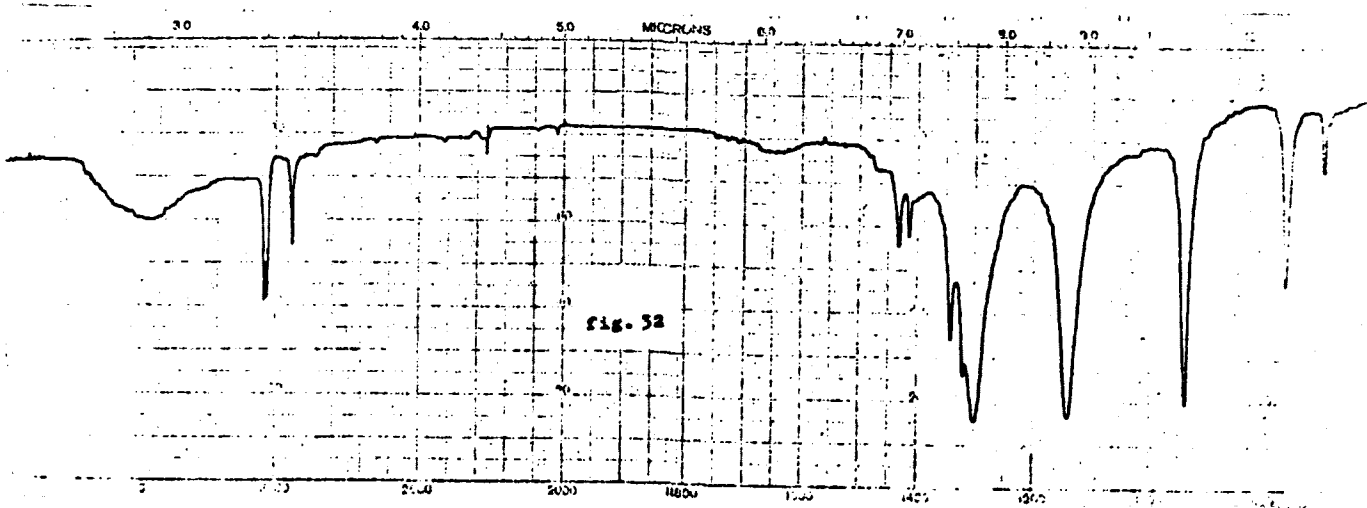


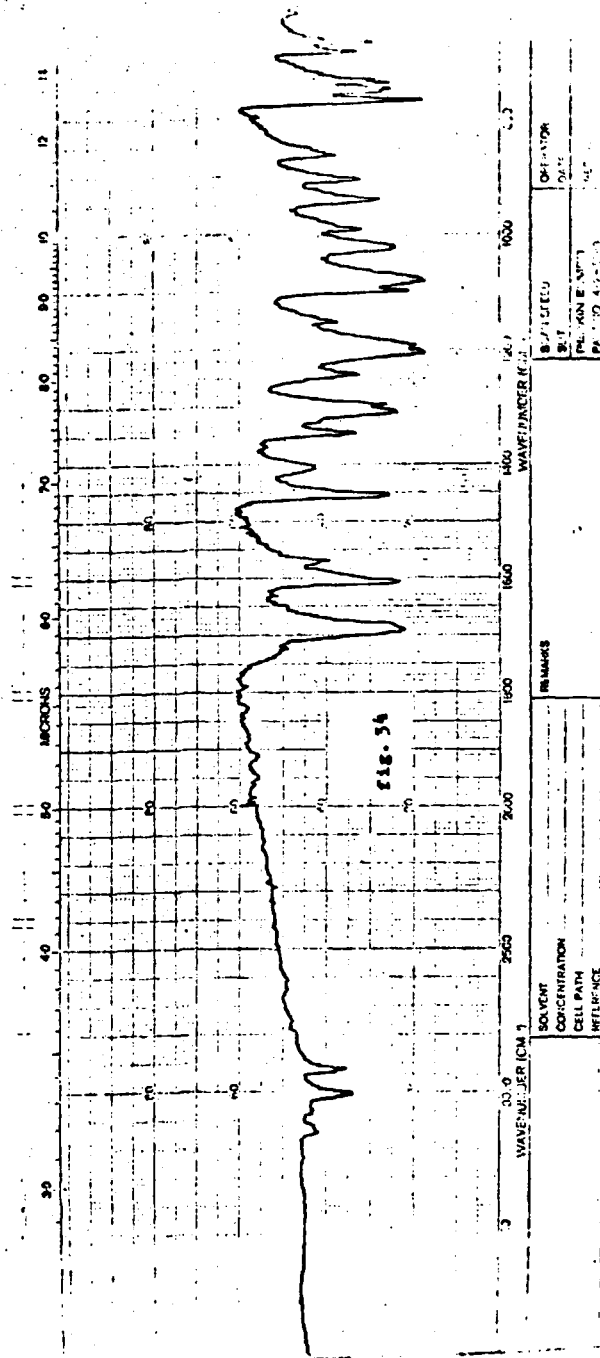




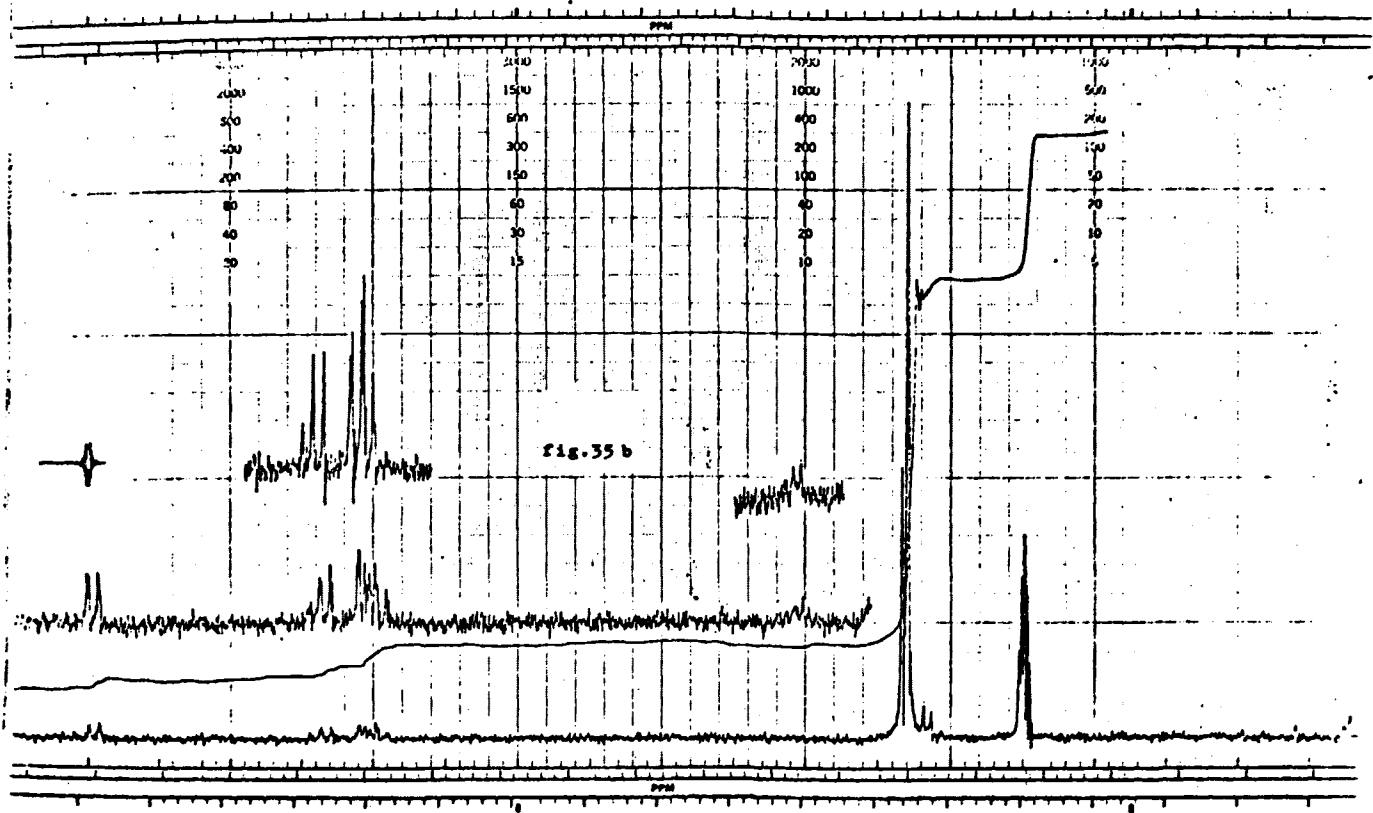
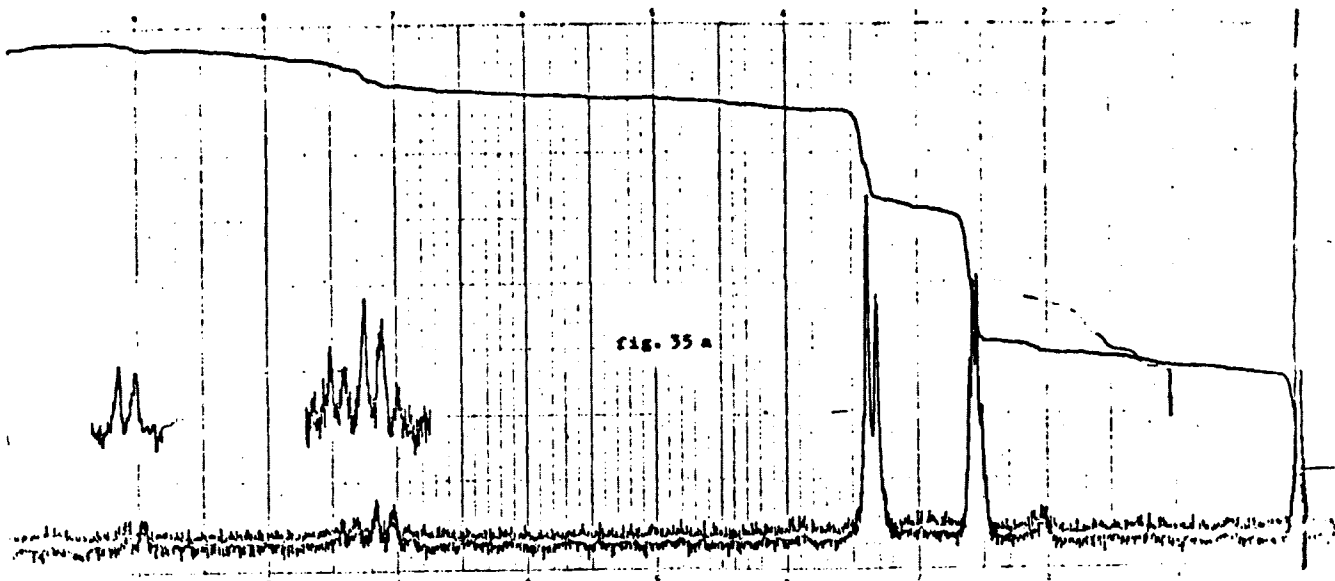








SOLVENT		BATCH NO.		DATE	
CONCENTRATION		PREPARED BY		ANALYST	
CELL PATH		INSTRUMENT		LABORATORY	
REFERENCE		ANALYST		DATE	



2L100 SPECTRUM NO. 136

LOCK 74.154 MHz
 74.154 MHz
 74.154 MHz
 74.154 MHz
 74.154 MHz

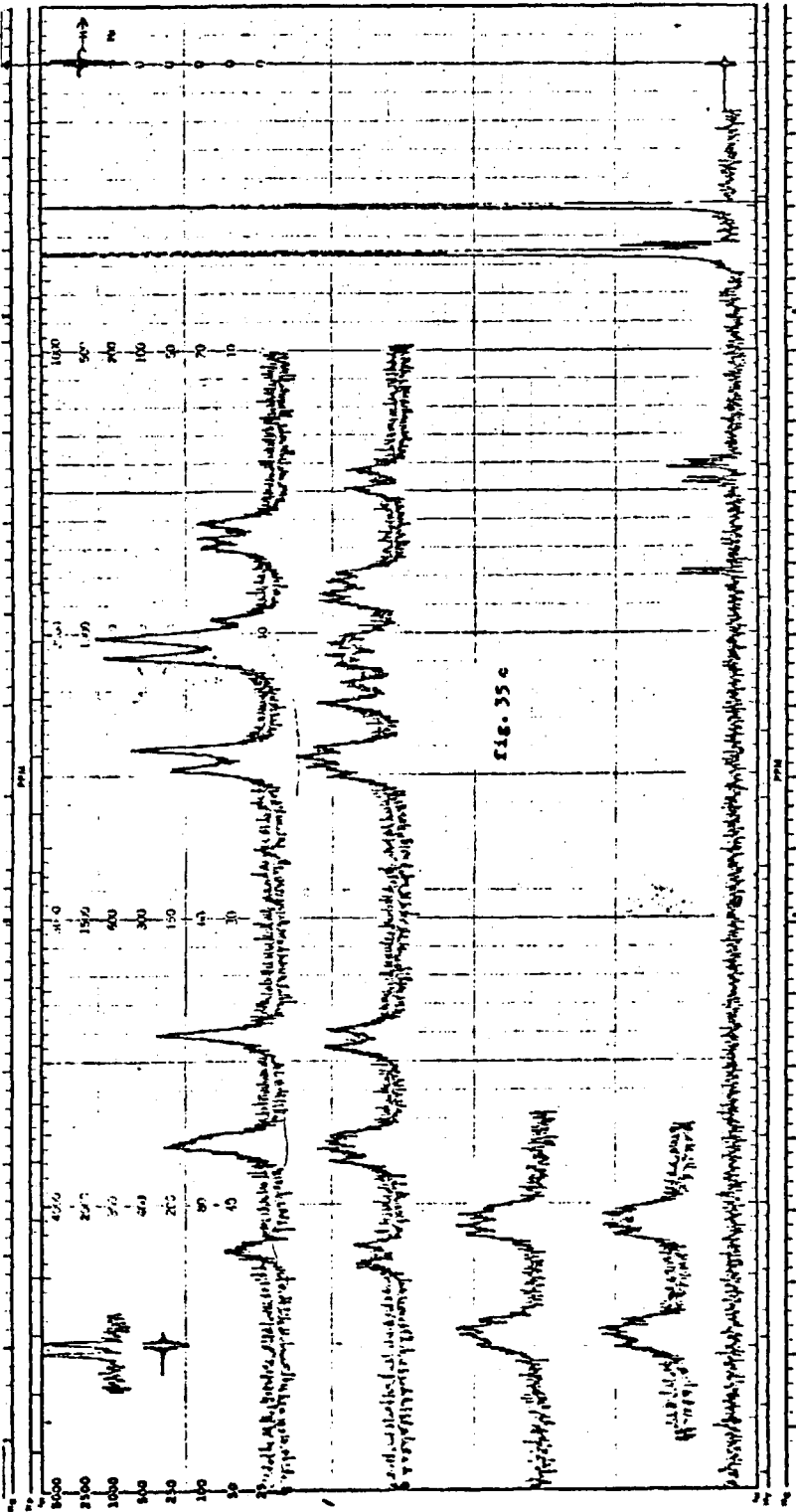
SAMPLE *P. Hume A. 2*

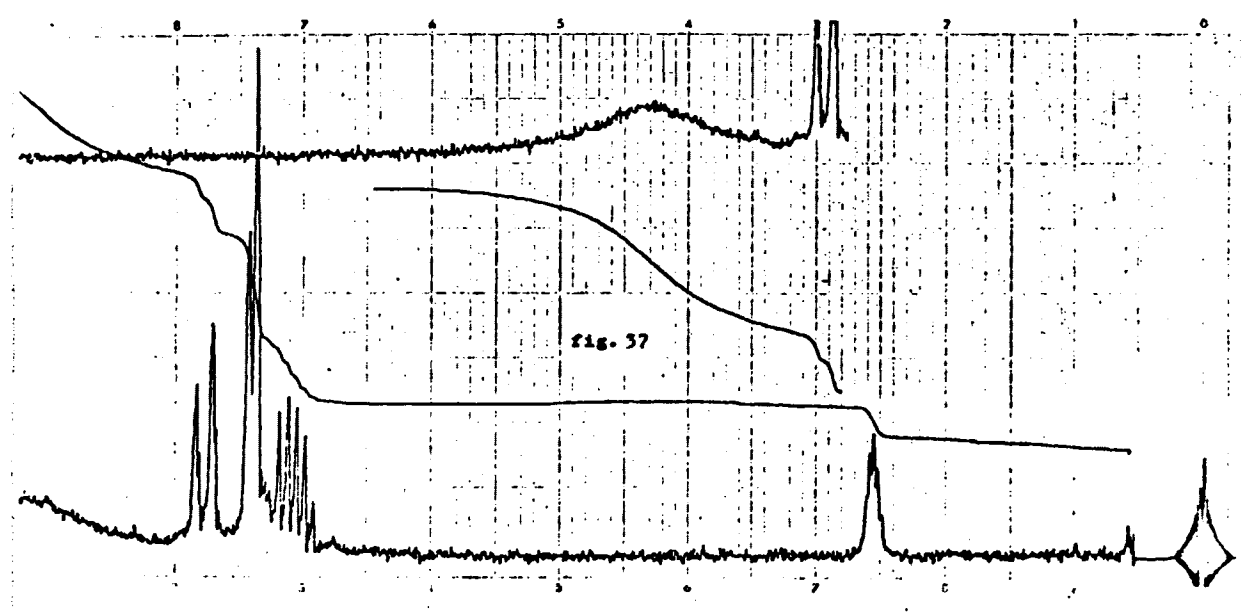
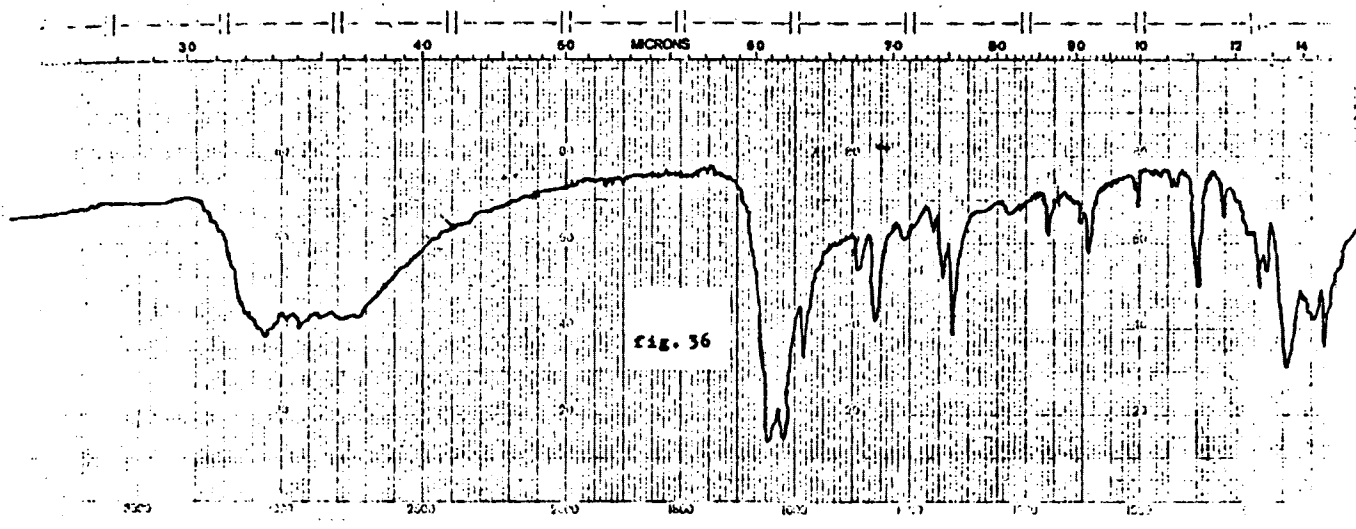
SOLVENT *CDCl₃* TEMP *35*
 TUBE 00. PPM SWP RATE *3.6* Hz

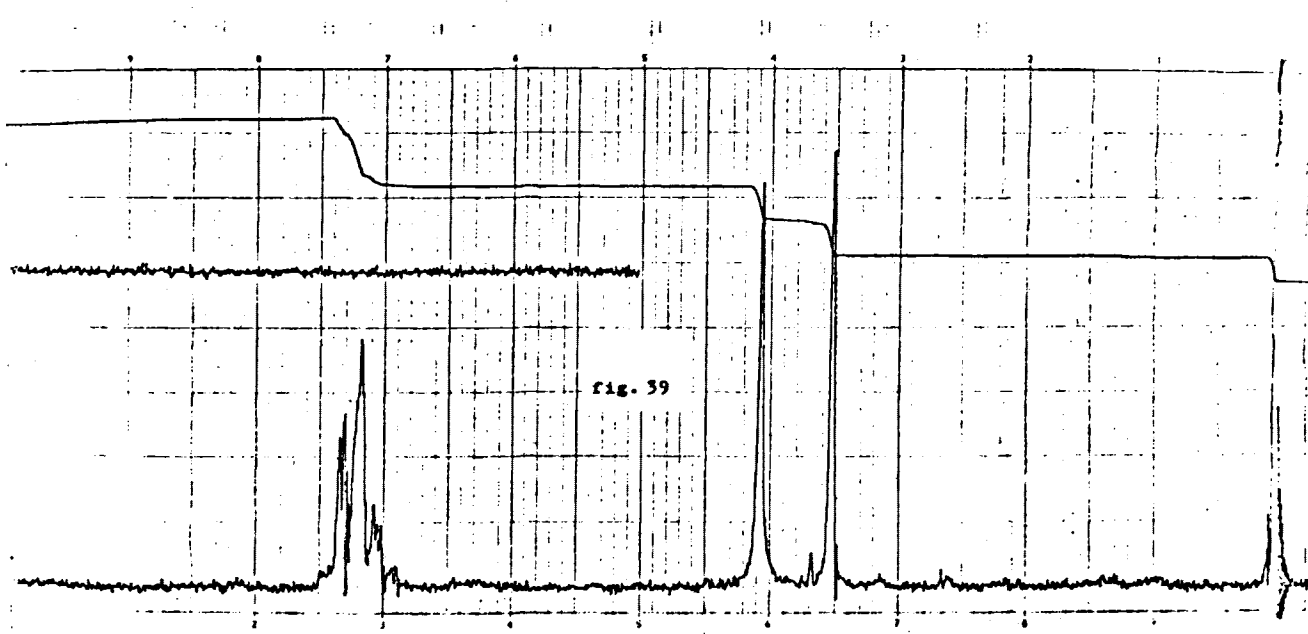
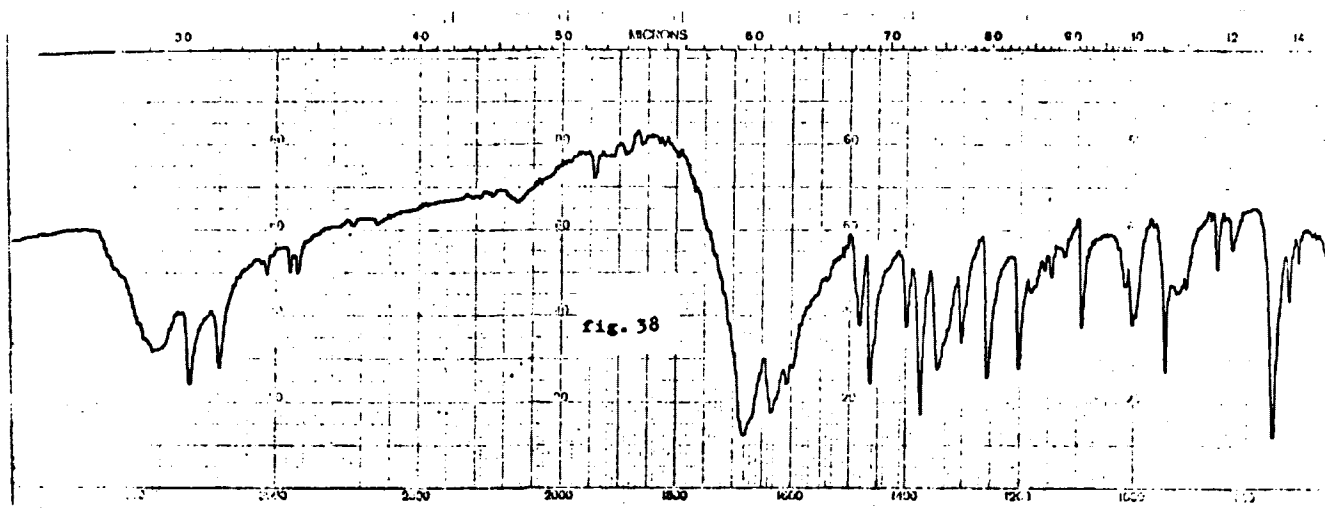
OBSERVE
 SWEEP WIDTH *250* Hz TIME *10* min
 SLEEP OFFSET *10* Hz FROM
 FILTER *1* Hz OF FIELD
 SPECTR AMP. *25* NO OF SCANS

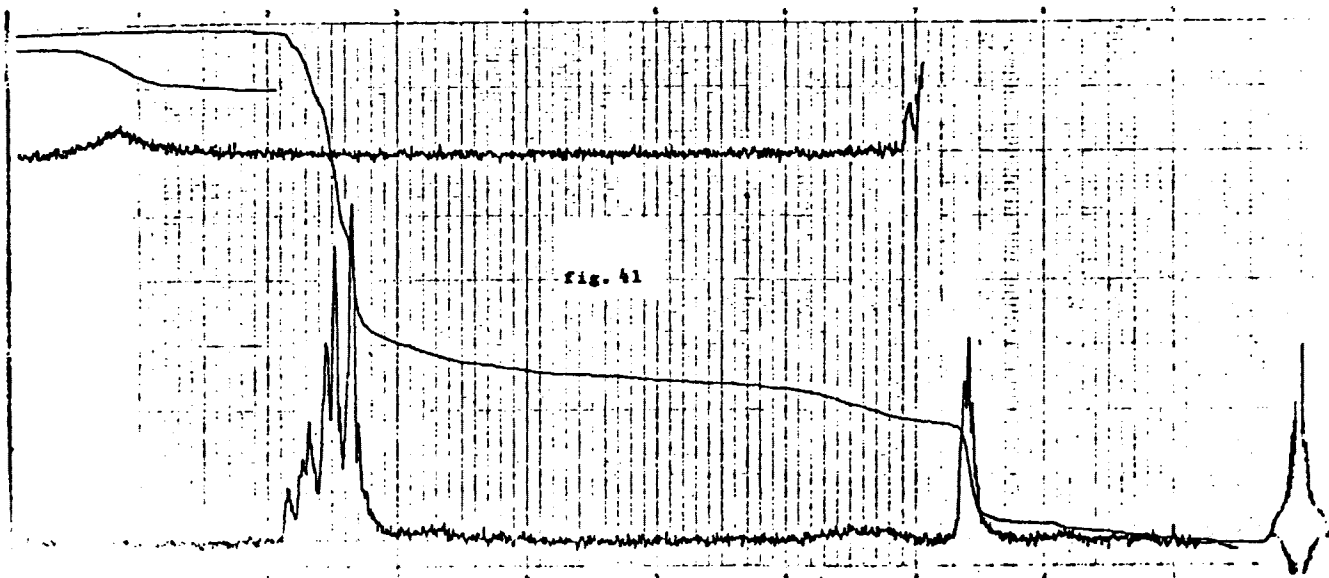
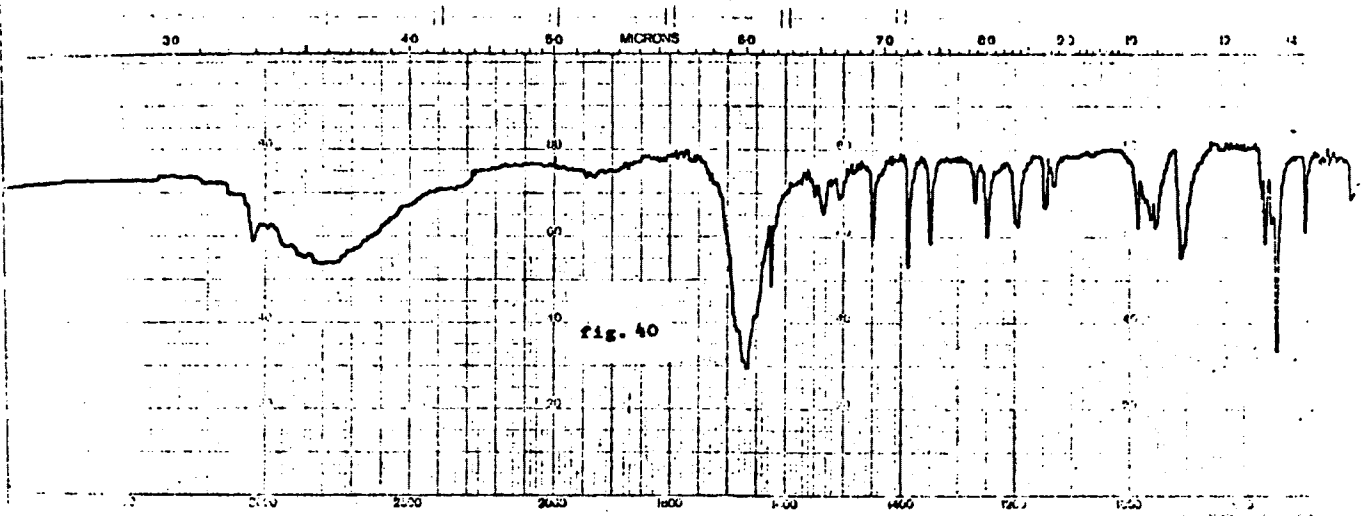
LOCK SIGNAL *RF* RF FIELD *20* Hz
 SPIN DECOUPLER
 NUCLEUS *13C* CYCLOCODE
 OFFSET *2.0* Hz OF POWER
 NOISE MAX WIDTH
 MOTOR SLEEP WIDTH
 OPERATOR *DATE*

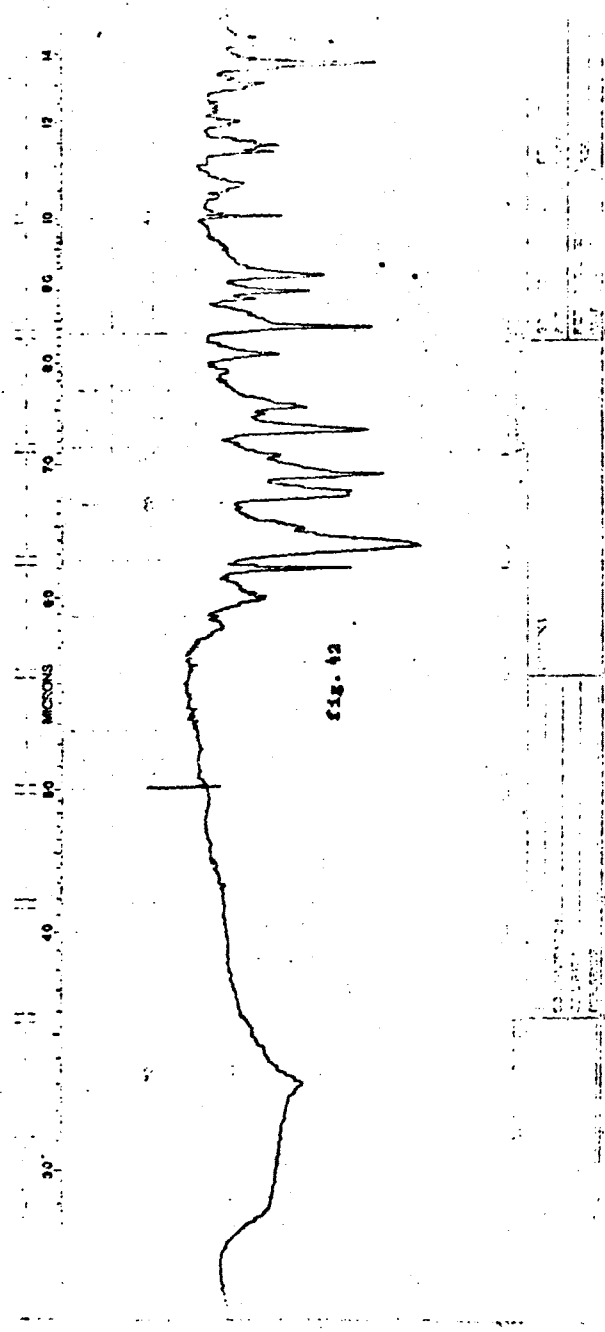
CHART 5 LOCK
 PRINTED IN U.S.A. 111 VERBIA

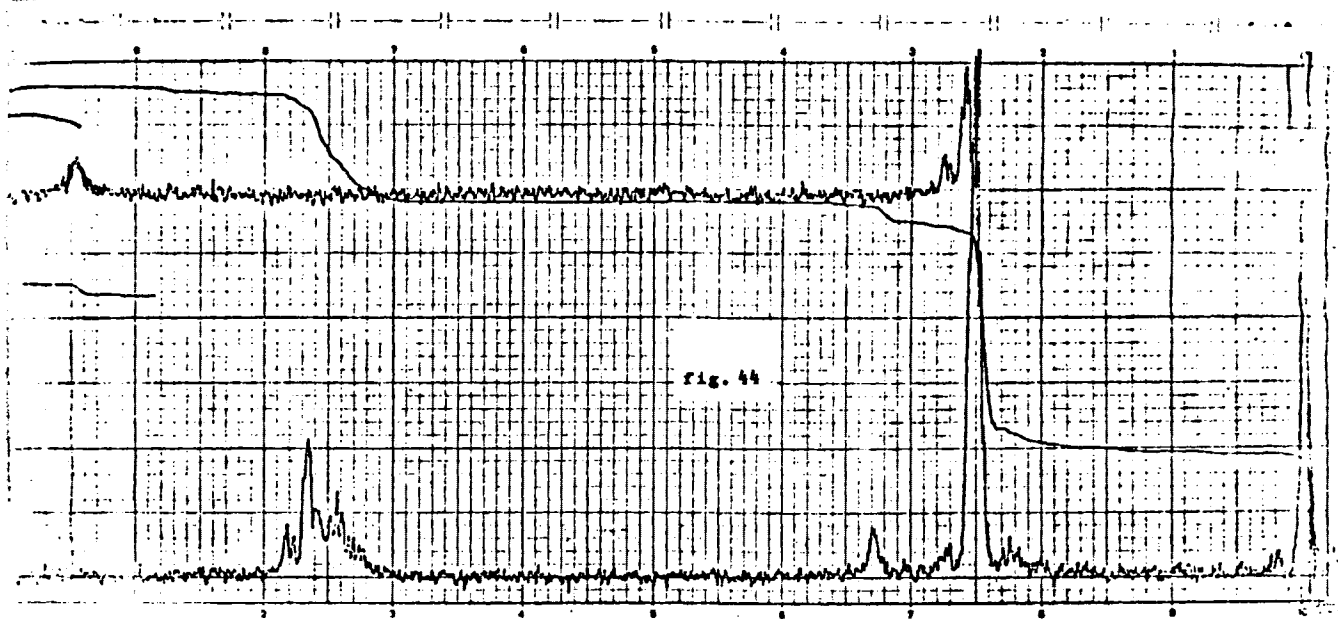
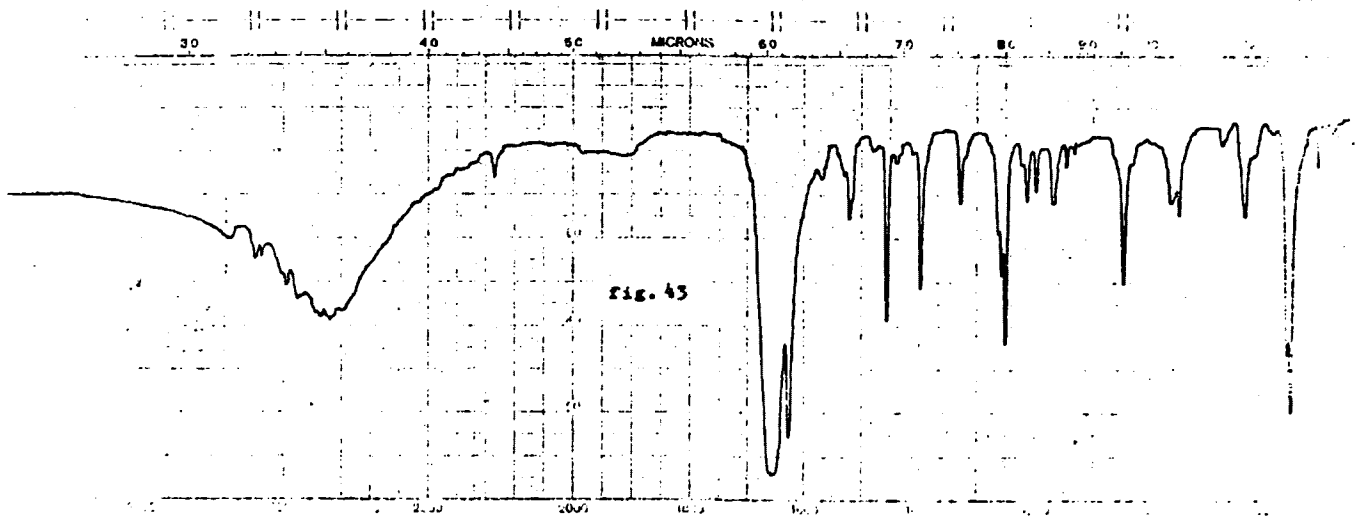


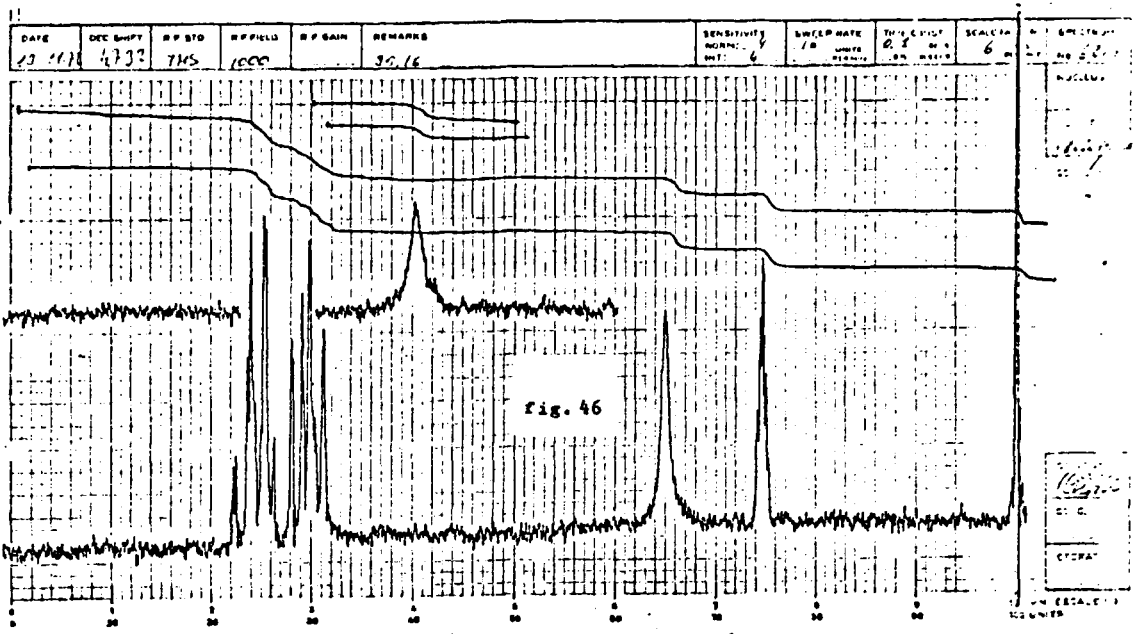
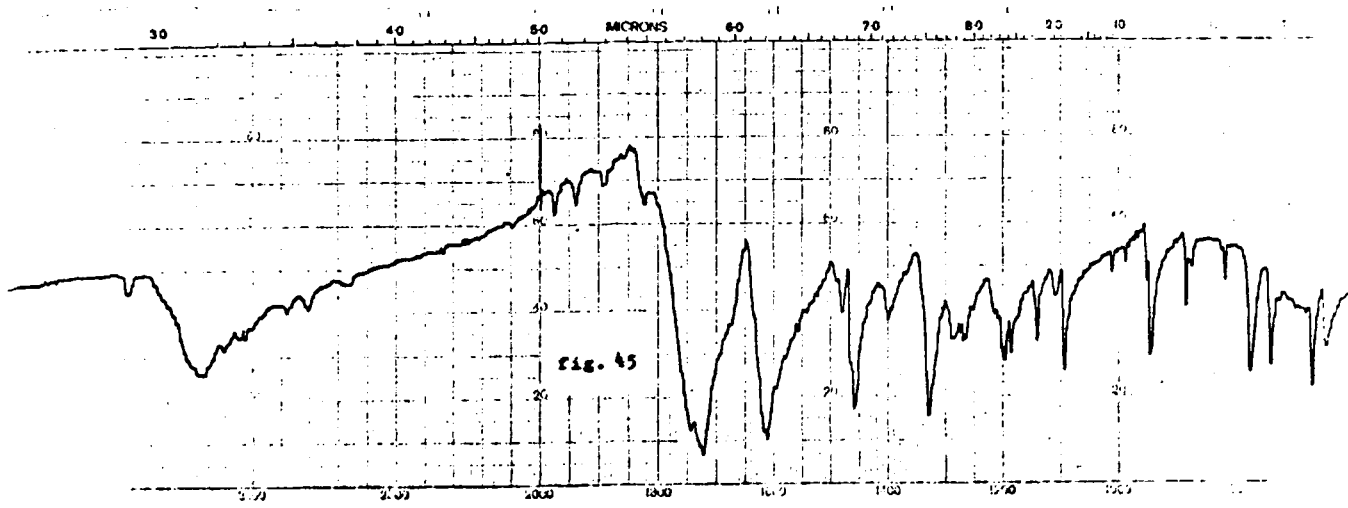


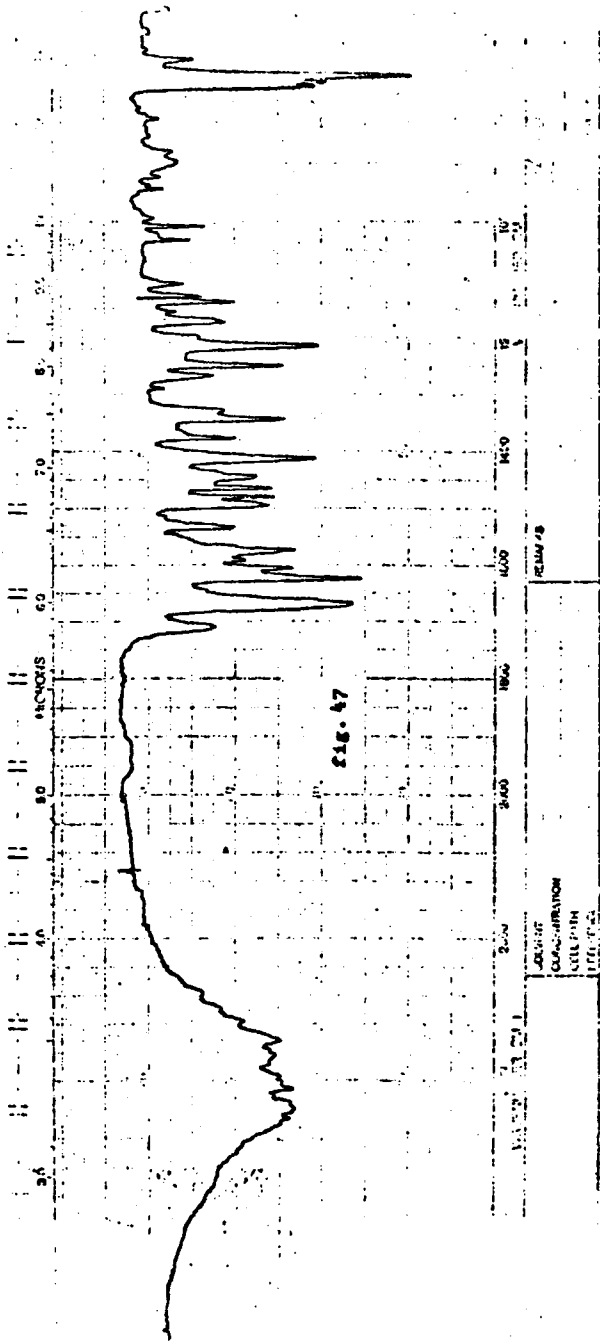












CONCENTRATION
CELL PPM
100000

RELATIVE

RESUMEN DE LAS CONCLUSIONES PRECEDENTES

RESUMEN DE LAS CONCLUSIONES PRECEDENTES

1. Se confirma el carácter filodiénico de la 3-indazolona frente a dienos de distinta reactividad obteniéndose por primera vez los aductos 1:1 con 2,3-dimetilbutadieno; 2-metil-1,3-pentadieno; 1,2-dimetilenciclohexano; 1-vinilciclopenteno y 1-vinilciclohexeno.
 - 1) 6,9-dihidro-7,8-dimetil-11H-piridacino [1,2-a] indazol-11-ona (XI) de p.f. 154-154,5°C.
 - 2) 6,9-dihidro-7,9-dimetil-11H-piridacino [1,2-a] indazol-11-ona (XIII) de p.f. 135-6°C.
 - 3) 1,2,3,4,5,13-hexahidro-11H-indazolo [1,2-b] ftalacino-11-ona (XV) de p.f. 176-8°C.
 - 4) 5,12a-dihidro-ciclopenta [c]-piridacino [1,2-a] indazol-11-ona (XVIII), de p.f. 159-60°C.
 - 5) 1,2,3,4,6,13a-hexahidro-12H-indazolo [1,2-a] cinolino-12-ona (XX), de p.f. 158-9°C.
2. De los dos isómeros posibles en cada uno de los aductos de 2-metil-1,3-pentadieno, 1-vinilciclopenteno y 1-vinilciclohexeno, se ha aislado uno solo en cada caso, identi-

ficándose su estructura.

3. Procediendo en las mismas condiciones que con la 3-indazolona, la 3-(2H)-cinolona no da aductos con dienos sencillos, como 2,3-dimetilbutadieno.
4. Se ha preparado por primera vez el 4-amino-3-cinolinol, sólido amarillo que recristalizado de agua funde a 294°C.
5. La 3,4-dihidroxicinolina (p.f. 253-4°C) se ha obtenido por primera vez según dos vías diferentes: a partir de 4-cloro y 4-amino-3-cinolinol o procediendo sobre isatina como producto de origen. Del 4-amino-3-cinolinol por diazotación e hidrólisis posterior, y de isatina, previa apertura, diazotación y reducción posteriores, se llega al 3,4-dihidroxiderivado, con rendimientos en torno al 53%. Se fijan las condiciones experimentales óptimas para obtenerlo en este último caso, exento de productos secundarios.
6. La 3,4-dihidroxicinolina no se ha logrado oxidar al 3,4-dioxoderivado, posiblemente por el predominio del alguna de las estructuras enólicas previsibles en el equilibrio tautómero de aquella.

7. De la oxidación de 1-aminooxindol con SeO_2 en dioxano a 85°C , se aislan 3-cinolinol (28%) e indazol (40%).
8. La oxidación de 1-aminooxindol con TAP o HBT (1:1), a temperatura ambiente, en benceno, conduce, por exaltación del ciclo a 3-cinolinol, con rendimientos respectivamente del 63% y 93%, por lo que se aconseja la oxidación con HBT.
9. En la oxidación directa de 3-cinolinol con TAP en AcOH (1:1) a 25°C , se aisla 4-acetoxi-3-cinolinol (p.f. $204,5-206^\circ\text{C}$) (16%), que se describe por primera vez.
10. La oxidación de 1-aminooxindol con TAP (1:1) a temperatura ambiente, en DMSO, conduce al aislamiento e identificación de la S,S-dimetil-N-oxindolidosulfoximida (53%), descrita por primera vez, que recristalizada de benceno funde a 166°C .
11. La oxidación de 1-aminooxindol con TAP (1:2) en DMSO a temperatura ambiente conduce, junto a un sólido par-do inestable (45%), cuyas características coinciden con las descritas para compuestos tetrazánicos y S,S-dimetil-N-oxindolidosulfoximida (37%), a un sólido cristalino (p.f. $167-8^\circ\text{C}$) (17%) que se ha identificado como un deri-

vado de dioxotiobenzodiazepina.

12. En la oxidación de 1-aminooxindol con TAP (1:3) en DMSO a 45°C se han identificado indazol (10%), dimetil-sulfona (5%) y dos nuevos compuestos (5-10%) a los que se han asignado, por análisis y espectros, estructuras que se corresponden, respectivamente, con S,S-dimetil-1,2-epoxitio-3,4-dioxocinolina (p.f. 196°C) y un derivado de oxotiobenzodiazepina (p.f. 210°C).
13. El compuesto de p.f. 196°C acusa, por vía química, la estructura de un dicetoderivado, dando la correspondiente agrupación de quinoxalina en su reacción con o-fenilendiamina. Se comprueba asimismo la presencia del agrupamiento $-O-S(CH_3)_2-$ por su eliminación en la hidrogenólisis, con Ni-Raney, de la que la dicetocinolina, sin embargo, no se ha logrado aislar.
14. Se discute la formación de los productos de oxidación identificados en los distintos ensayos, interpretándolos sobre la base de investigaciones anteriores, aplicables a los casos estudiados, por la intervención de la sulfoximida aislada y de aminonitrenos intermedios.

15. Los productos identificados lo fueron siempre por análisis, IR, RMN, y además, en los casos que se citan en el texto, por espectros de masas.

BIBLIOGRAFIA

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

1. H.O. HUISMAN, *Angew. Chem. Internat. Edit.*, 10, 7 (1971).
2. PILAR NAVARRO TORRES, *Tesis Doctoral, Universidad Complutense de Madrid* (Junio 1971).
3. JOSE M^a CASTELLANO, *Tesis Doctoral* (inédito).
4. E.F. ULLMAN y E.A. BARTKUS, *Chem. and Ind.* 93, (1962).
5. J. ADAMSON, D.L. FORSTER, T.L. GILCHRIST y C.W. REES, *J. Chem. Soc. (C)*, 981, (1971).
6. E.F.M. STEPHENSON, *Org. Synth. Coll.*, Vol.III, 475, (1955).
7. N.J. LEONARD, S.N. BOYD y H.F. HERBRANDSON, *J. Org. Chem.* 12, 47, (1947).
8. T. OSUGA, K. OUCHI y I. HIROTSU, *Japan Kokai* 7332, 870 (C1 16E36) 2 May 1973, *Appl.* 71 65, 27 Aug. 1971; 6pp.
9. D. CAMPBELL y C.W. REES, *J. Chem. Soc. (C)*, 742 (1969).

10. M. LORA-TAMAYO, P. NAVARRO, M.D. ROMERO y J.L. SOTO.
Comunicación presentada a la XVI Reunión Bienal de la
Real Soc. Esp. Fis. y Quím. (Oviedo, septiembre 1973).
11. BERTA LOPEZ SAEZ, Tesis Doctoral (inédito).
12. E. FAHR y H. LIND, *Angew. Chem.*, 7, 376 (1966).
13. B.T. GILLIS y R. WEINKAN, *J. Org. Chem.* 32, 3321 (1967).
14. R.A. CLEMENT, *J. Org. Chem.* 25, 1724, (1960). *Ibid*, 27,
1115 (1962).
15. T.J. KEALY, *J. Chem. Soc.*, 84, 966 (1962).
16. E.D. TORO, Tesis Doctoral. Universidad Complutense de
Madrid (Mayo, 1967).
17. P.E. GEORGHIOU y G. JUST, *J. Chem. Soc.*, *Perkin Trans I*,
9, 888 (1973).
18. V. von RICHTER, *Ber.*, 16, 677 (1883).
19. K. SCHOFIELD y J.C.E. SIMPSON, *J. Chem. Soc.*, 512 (1945).
20. K. PFANNSTIEL y J. JANECKE, *Ber.* 75, 1096 (1942).

21. W. BORSCHE y A. HERBERT, Ann, 546, 293 (1941).
22. D.W. OCKENDEN y K. SCHOFIELD, J. Chem.Soc., 3706 (1953).
23. K. SCHOFIELD y J.C.E. Simpson, J. Chem. Soc., 1170 (1948).
24. H.J. BARBER, K. WASHBOURN, W.R. WRAGG, y E. LUNT, J.Chem. Soc. 2828 (1961); Br. Pat. 762,184, Nov. 28, (1956).
25. G. BOSSEL, Inaugural Dissertation, Tübingen, May 1925;
26. P.W. NEBER, G. KNOLLER, K. HERBST y A. TRISSLER, Ann, 471, 113 (1929).
27. E.J. ALFORD y K. SCHOFIELD, J. Chem. Soc., 2102 (1952).
28. H.E. BAUMGARTEN y P.L. CREGER, J. Am. Chem. Soc., 82, 4634 (1960).
29. H.E. BAUMGARTEN, P.L. CREGER y R.L. ZEY, J. Am. Chem. Soc., 82, 3977 (1960).
30. W.F. WITTMAN, Ph.D. Dissertation, University of Nebraska, Lincoln, 1965; University Microfilms (Ann Arbor, Mich.) Order No. 65-11, 435.

31. H.E. BAUMGARTEN, W.E. WITTMAN y G.J. LEHMANN, *J. Heterocyclic Chem.*, 6, 333, (1969).
32. R.L. ZEY, *J. Heterocyclic Chem.*, 1177, (1972).
33. H.E. BAUMGARTEN, W.F. MURDOCK y J.E. DIRKS, *J. Org. Chem.*, 26, 803 (1961).
34. A.R. OSBORN y K. SCHOFIELD, *J. Chem. Soc.*, 4207, (1956).
35. A. ALBERT y J.N. PHILLIPS, *J. Chem. Soc.*, 1294 (1956).
36. E.J. ALFORD y K. SCHOFIELD, *J. Chem. Soc.*, 1811, (1953).
37. A. ALBERT y G.B. BARLIN, *J. Chem. Soc.*, 3129 (1962).
38. D.E. AMES, R.F. CHAPMAN, H.Z. KUCHARSKA y D. WAITE, *J. Chem. Soc.*, 5391 (1965).
39. G.B. BARLIN, *J. Chem. Soc.*, 2260 (1965).
40. D.E. AMES, R.F. CHAPMAN y D. WAITE, *J. Chem. Soc.*, (C), 470 (1966).
41. S.F. MASON, *J. Chem. Soc.*, 4874 (1957).

42. R.N. CASTLE, D.B. COX y J.F. SUTTLE, J. Am. Pharm. Assoc., 48, 135 (1959).
43. R.R. SHOUP y R.N. CASTLE, J. Heterocyclic. Chem., 1, 221, (1964).
44. A.J. BOULTON, I.J. FLETCHER y A.R. KATRITZKY, J. Chem. Soc., (B), 2344 (1971).
45. R.N. CASTLE, R.R. SHOUP, K. ADACHI y D.L. ALDOUS, J. Heterocyclic Chem., 1, 98 (1964).
46. R.N. CASTLE y F.H. KRUSE, J. Org. Chem., 17, 1571 (1952).
47. J. Mc. INTYRE y J.C.E. SIMPSON, J. Chem. Soc., 2606 (1952).
48. H.J. BARBER, E. LUNT, K. VASHBOURN y W.R. WRAGG, J. Chem. Soc., (C), 1657 (1967).
49. I. SUZUKI, T. NAKASHIMA, N. NAGASAWA y T. ITAI, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 12, 1090 (1964).
50. H.S. LOWRIE, J. Med. Chem., 9, 670 (1966).
51. H.S. LOWRIE, U.S. Pat. 3, 265, 693 (C 1 260-247.5) Aug. 9 (1966).

52. K. SCHOFIELD y T. SWAIN, J. Chem Soc. 384 (1950).
53. R.D. CHAMBERS, J.A.H. Mac BRIDE y W.K.R. MUSGRAVE, J. Chem. Soc., (D), 739 (1970).
54. K. SCHOFIELD y R.S. THEOBALD, J. Chem. Soc., 2404 (1949).
55. J.R. KENEFORD, E.M. LOURIE, S. MORLEY, J.C.E. SIMPSON, J. WILLIAMSON y P.H. WRIGHT, J. Chem. Soc., 2595 (1952).
56. E.M. LOURIE, J.S. MORLEY, J.C.E. SIMPSON y J.M. WALKER, Br. Pat. 702, 664, Jan. 20, (1954).
57. C.M. ATKINSON, J.C.E. SIMPSON y A. TAYLOR, J. Chem. Soc., 1381 (1954).
58. H.E. BAUMGARTEN y M.R. DeBRUNNER, J. Am. Chem. Soc., 76, 3489 (1954).
59. H.E. BAUMGARTEN, J. Am. Chem. Soc., 77 5109 (1955).
60. J.S. MORLEY, J. Chem. Soc., 2521 (1957).
61. H.E. BAUMGARTEN, D.L. PEDERSEN y M.W. HUNT, J. Am. Chem. Soc., 80, 1977 (1958).
62. I. SUZUKI, T. NAKASHIMA y T. ITAI, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 11, 268 (1963).

63. I. SUZUKI, T. NAKASHIMA y N. NAGASAWA, Chem. Pharm. Bull., (Tokyo) 11, 1326 (1963).
64. I. SUZUKI, T. NAKASHIMA y N. NAGASAWA, Chem. Pharm. Bull., (Tokyo), 14, 816 (1966).
65. E. LUNT, K. WASHBOURN y W.R. WRAGG, J. Chem. Soc. (C), 687 (1968).
66. H.J. BARBER y E. LUNT, J. Chem. Soc., (C), 1156 (1968).
67. T. WATANABE, Yakugaku Zasshi, 89, 1167 (1969); Chem. Abstr. 72, 3452 (1970).
68. C.W. REES y A.A. SALE, J. Chem. Soc., (D), 531 (1971).
69. A.R. OSBORN y K. SCHOFIELD, J. Chem. Soc., 2100 (1955).
70. D.E. AMES y R.F. CHAPMAN, J. Chem. Soc., (C), 40 (1967).
71. J.R. ELKINS y E.V. BROWN, J. Heterocyclic Chem. 639 (1968).
72. D.J. ANDERSON, D.C. HORWELL, E. STANTON, T.L. GILCHRIST y C.W. REES, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1317 (1972).
73. D.J. ANDERSON, T.L. GILCHRIST, D.C. HORWELL y C.W. REES, J. Chem. Soc., (C), 576 (1970).

74. G.W.K. CAVILL y D.H. SOLOMON, J. Chem. Soc., 4426 (1955).
75. G.N. BOGDANOV, M.S. POSTNIKOVA y N.B. EMANUEL, Izv. Akad. Nauk, SSSR, 173 (1963).
76. R. CRIEGEE, Angew. Chem. 70, 173 (1958).
77. H.B. HENBEST, D.N. JONES y G.A. SLATER, J. Chem. Soc., 4472 (1961).
78. H.R. NACE y R.N. IACONA, J. Org. Chem., 29, 3498 (1964).
79. T.L. GILCHRIST y C.W. REES, "Carbenes, Nitrenes and Arines". Lord Tedder, FRSE, University of St. Andrews (1969).
80. R.S. ATKINSON y C.W. REES, J. Chem. Soc., (C), 772 (1969).
81. D.J. ANDERSON, T.L. GILCHRIST, D.C. HORWELL y C.W. REES, Chem. Comm., 146 (1969).
82. C.W. REES y M. YELLAND, Chem. Comm., 377 (1969).
83. C.W. REES y M. YELLAND, J. Chem. Soc., Perkin Trans I, 72 (1972).

84. L. HOESCH y A.S. DREIDING, *Chimia (Switz)*, 23, 405 (1969).
85. D.J. ANDERSON, T.L. GILCHRIST y C.W. REES, *Chem. Comm.*, 800 (1971).
86. N. KORNBLUM, J.W. POWERS, G.J. ANDERSON, W.J. JONES, H.O. LARSON, O.LEVAND y W.M. WEAVER, *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 6562 (1957).
87. K.E. PFITZNER y J.G. MOFFATT, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 5661 (1965).
88. C.R. JOHNSON y M. P. JONES, *J. Org. Chem.*, 32, 2014 (1967).
89. K. TORSSELL, *Acta Chem. Scand.*, 21, 1 (1967).
90. E.J. COREY y M. CHAYKOVSKY, *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 866 (1962).
91. E.J. COREY y M. CHAYKOVSKY, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 1345 (1965).
92. E.J. COREY y M. CHAYKOVSKY, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 1353 (1965).

93. E.J. COREY y M. CHAYKOVSKY, J. Am. Chem. Soc., 86,
1639 (1964).
94. K.E. PIFTZNER y J.G. MOFFATT, J. Am. Chem. Soc., 87,
5670 (1965).
95. G. GAUDINO, A. UMANI-RONCHI, P. BRAVA y M. ACAMPORA,
Tetrahedron Letters, 107, (1967).
96. C.R. JOHNSON y W.G. PHILLIPS, J. Org. Chem., 32, 1926
(1967).
97. C.R. JOHNSON y W.G. PHILLIPS, Tetrahedron Letters,
2101 (1965).
98. K. TORSSELL, Tetrahedron Letters, 4445 (1966).
99. J.D. ALBRIGHT y L. GOLDMAN, J. Org. Chem., 30, 1107 (1965).
100. J.D. ALBRIGHT y L. GOLDMAN, J. Am. Chem. Soc., 89 2416
(1967).
101. H.R. NACE, J. Am. Chem. Soc., 81, 5428 (1959).
102. J.B. JONES y D.C. WIGFIELD, Can. J. Chem., 44, 2517
(1966).

103. T.J. WALLACE y J.J. MAHON, J. Org. Chem., 30, 1502 (1965).
104. T.J. WALLACE y J.J. MAHON, J. Am. Chem. Soc., 86, 4099 (1964).
105. T.J. WALLACE, J. Am. Chem. Soc., 86, 2018 (1964).
106. C.N. YIANNOS y V.J. KARABINOS, J. Org. Chem., 29, 3246 (1963).
107. K.H. SCHEIT y W. KAMPE, Angew. Chem. 77, 811 (1965); Angew. Chem. internat. Ed. Engl. 4, 787 (1965).
108. R. ODA, M. MIENO y Y. HAYASHI, Tetrahedron Letters, 2363 (1967).
109. E. BROUSSE y M.D. LEFORT, Compt. Rend., 261, 1990 (1965).
110. T. COHEN y T. TSUJI, J. Org. Chem. 26, 1681 (1961).
111. T. TSUJI, Tetrahedron Letters, 2413 (1966).
112. I. LILIEN, J. Org. Chem., 29, 1631 (1964).
113. A. OHTA y E. OCHIAI, Chem. Pharm. Bull., (Tokyo), 10, 1260 (1962).

114. D. MARTIN, A. WEISE y H. J. NICLAS, *Angew. Chem. Internat. Ed.*, 6, nº 4 (1967).
115. L.P. KYRIAKYDES, *J. Am. Chem. Soc.*, 36, 987 (1914).
116. B. LOPEZ, M. LORA-TAMAYO, P. NAVARRO y J.L. SOTO, *Heterocycles*, 2, 649 (1974).
117. P.A. ROBINS y J. WALKER, *J. Chem. Soc.*, 642 (1952).
118. M. LORA-TAMAYO y A. D'OCÓN, *Anal. Real Soc. Españ. Fis. y Quím.*, 42, 818 (1946).
119. H.M. TEETER y E.W. BELL., *Organic Syntheses*, 32, 20 (1952).
120. J. DAUNIS, M. GUERRET-RIGAIL y R. JACQUIER, *Bull. Soc. Chim. France*, 5, 1994 (1972).