

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS

SINTESIS TOTAL DEL ALCALOIDE RIBALINA

JUAN CARLOS AUTINO

1986

Presento este trabajo a la consideración de las Autoridades de la Facultad de Ciencias Exactas para optar al Título de Doctor en Ciencias Químicas, Orientación Química Orgánica.

Este trabajo se llevó a cabo en laboratorios del área de Química Orgánica de esta Facultad. El tema del mismo fue propuesto por los Profesores Dres. Renée A. Corral y Orfeo O. Orazi. El desarrollo de la parte experimental correspondiente fue efectuado bajo la dirección conjunta de ambos, hasta el deceso del Dr. Orfeo O. Orazi en junio de 1985, dirigiéndolo la Dra. Renée A. Corral hasta junio del corriente año.

Por resolución del Honorable Consejo Académico de esta Facultad, y a sugerencia de la Comisión Asesora de Grados Académicos, se designaron a los Profesores Dres. Lázaro F. R. Cafferata y Alicia B. Pomilio para ejercer la dirección conjunta de este trabajo hasta su presentación (Exp. 737-11399/1978).

a Luz María,

Luis Eduardo,

Laurita

y María Juliana.

Manifiesto mi reconocimiento a:

las Autoridades de esta Facultad por haber brindado instalaciones y elementos para realizar la presente Tesis;

los Profesores Dres. Renée A. Corral y Orfeo O. Orazi por haber sugerido el tema del trabajo, y por la experiencia que adquirí a lo largo del mismo;

CIC y CONICET por los medios otorgados al grupo de trabajo.

Agradezco

al Profesor Dr. Orfeo O. Orazi las sin duda enriquecedoras reflexiones y discusiones sobre etapas de este trabajo;

a mis padres, mi esposa y sus padres, por su estímulo y apoyo;

a los Profesores Dres. Alicia B. Pomilio y Lázaro F. R. Cafferata, quienes aceptaron la responsabilidad de la dirección conjunta de esta Tesis en sus etapas finales, llevándola a cabo con indudable dinamismo y solicitud,

y a la Dra. Alicia B. Pomilio por el tiempo que dedicara durante la corrección del manuscrito, y por sus consejos y orientación;

a los Dres. Renée A. Corral y Orfeo O. Orazi el haberme facilitado en consulta obras de su biblioteca particular;

a los Dres. N. O. Caffini, M. T. Nájera y A. G. Amat de las Cátedras de Botánica de esta Facultad, y a la Dra. S. G. Castells, de la Facultad de Ciencias Naturales y Museo, por el acceso a bibliografía;

a los Dres. E. G. Gros y A. B. Pomilio y a la Lic. Elizabeth Jares, por la determinación del espectro de ^1H -RMN de ribalina,

a los Dres. E. Rúveda y M. González Sierra por los espectros de ^{13}C -RMN y de ^1H -RMN a 80 MHz,

a la Sra. Adriana C. Bazán por los espectros IR;

al Sr. Luis H. Vinaccia por su ayuda en el gabinete de Vitroplastia y por poner su destreza al servicio de todos nosotros;

a los Sres. Miembros del Honorable Consejo Académico y de la Comisión Asesora de Grados Académicos de la Facultad;

al personal no docente de la Facultad, muy especialmente a quienes tienen a su cargo la atención en Biblioteca, y al Sr. Carlos Ledesma;

al Lic. Luis E. Bruno Blanch, y al Dr. Héctor E. Giaccio por los fructíferos consejos e intercambios de ideas, y a la Dra. María V. Mirífico, quienes en los momentos difíciles supieron brindarme su ayuda;

al Sr. José Spinelli, de la Facultad de Agronomía, a los Dres. Juan Zinczuk, Rodolfo Bravo e Isidoro Sorokin, compañeros de trabajo en el laboratorio, a los Lic. Daniel Grasso y Antonio Lagares, y a quienes me instaron en todo momento a continuar y finalizar este trabajo.

INDICE

Objetivo de esta Tesis xiv

CAPITULO I: FAMILIA RUTACEAS Y SUS ALCALOIDES.

Familia Rutáceas 1

Alcaloides de Rutáceas 2

CAPITULO II: ALCALOIDES TERCIARIOS FURO- Y PIRANOQUINOLINICOS.

RIBALINA.

Alcaloides terciarios con esqueleto furo- o piranoquinolí-
nico 9

Subgrupo I: Furoquinolinas lineales 10

Subgrupo II: Dihidrofuroquinolinas lineales 12

Subgrupo III: Furoquinolinas hidrogenadas en el homociclo
12

Subgrupo IV: Furo-4-quinolonas 13

Subgrupo V: Dihidrofuro-4-quinolonas 14

Subgrupo VI: Dihidrofuro-2-quinolonas 16

Subgrupo VII: Dihidropiranoquinolinas lineales 16

Subgrupo VIII: Dihidropirano-4-quinolonas 17

Subgrupo IX: Pirano-2-quinolonas 18

Subgrupo X: Alcaloides dobles 20

Estudio estructural de alcaloides furo- y piranoquinolí-
cos 22

Ribalina 26

Caracterización y determinación estructural de ribalina 27

Espectro UV	28
Espectro IR	28
Espectro de masa	29
Espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN	29
Correlación química	32

CAPITULO III: SINTESIS DE ALCALOIDES FURO- Y PIRANOQUINOLINICOS.

ETAPAS GENERALES DE LA SINTESIS DESARROLLADA EN ESTA TESIS.

Síntesis de alcaloides furo- y piranoquinolínicos 34

Furoquinolinas lineales	34
Dihidrofuroquinolinas lineales	42
Furoquinolinas hidrogenadas en el homociclo	44
Furo-4-quinolonas	44
Dihidrofuro-4-quinolonas	45
Dihidrofuro-2-quinolonas	48
Dihidropiranoquinolinas lineales	48
Dihidropirano-4-quinolonas	48
Pirano-2-quinolonas	49
Alcaloides dobles o diméricos	50

Etapas generales de la síntesis desarrollada en esta Tesis

	52
Integración del sistema de 4-hidroxi-2-quinolona	53
Alquilación en C-3 de 4-hidroxi-2-quinolonas (introducción de prenilo)	56
Ciclación oxidativa	60

CAPITULO IV: PARTE EXPERIMENTAL.

<u>Introducción</u>	61
---------------------	----

<u>Reactivos</u>	64
Alquilantes	64
Clorometil metil éter	64
ω-Bromoacetofenona (bromuro de fenacilo)	64
Cloruro de bencilo	64
1-Bromo-3-metil-2-buteno (bromuro de prenilo)	64
Malonatos de dietilo sustituidos	65
Bencilmalonato de dietilo	65
Etoxicarbonilmalonato de dietilo	65
<u>Materias primas</u>	66
Metol (sulfato de N-(p-hidroxifenil)-N-metilamonio)	66
Amidas	
N-(p-hidroxifenil)-N-metilacetamida	66
N-metil-N-(p-metoximetileno-xifenil)acetamida (Ia)	66
N-(p-fenacilo-xifenil)-N-metilacetamida (Ib)	67
Aminas y derivados	68
p-metilaminofenol	68
Picrato de p-hidroxifenil-N-metilamonio	68
N-metil-p-metoximetileno-xianilina (Ic)	68
Picrato de N-metil-p-metoximetileno-xifenilamonio	70
Liberación de la base a partir del picrato	70
p-fenacilo-xi-N-metilanilina (Id)	71
Picrato de p-fenacilo-xifenil-N-metilamonio	72
Liberación de la base a partir del picrato	72
2-Quinolonas	73
4-Hidroxi-1-metil-2-quinolona	73
<u>Experiencias de bloqueo y desbloqueo de la función fenólica</u>	74

Protección con metoximetilo	75
Desprotección	75
Protección con fenacilo	75
Desprotección	75
Protección con bencilo	76
<u>Desarrollo de las distintas etapas de la síntesis total</u>	
	77
<u>Integración del sistema de 4-hidroxi-2-quinolona: Reacciones de ciclación térmica</u>	
	77
<u>3-Etoxicarbonil-6-alcoxi-4-hidroxi-1-metil-2-quinolonas</u>	
	77
Selección de las condiciones de reacción	77
4-Hidroxi-1-metil-2-quinolona (IIa)	79
3-Bencil-4-hidroxi-1-metil-2-quinolona (IIb)	82
3-Bencil-4-hidroxi-1-metil-6-metoximetilenoxi-2-quinolona (IIc)	82
3-Etoxicarbonil-4-hidroxi-1-metil-2-quinolona (IIId)	83
3-Etoxicarbonil-4-hidroxi-1-metil-6-metoximetilenoxi-2-quinolona (IIe)	84
3-Etoxicarbonil-6-fenaciloxi-4-hidroxi-1-metil-2-quinolona (IIIf)	85
<u>Reacciones de desalcoxycarbonilación</u>	
	88
<u>6-Alcoxi-4-hidroxi-1-metil-2-quinolonas</u>	
	88
4-Hidroxi-1-metil-6-metoximetilenoxi-2-quinolona (IIg)	
	88
6-Fenaciloxi-4-hidroxi-1-metil-2-quinolona (IIh)	89
a) Reacción en medio H_2SO_4 2 N: 3-carboxi-6-fenaciloxi-	

-4-hidroxi-1-metil-2-quinolona (IIIi)	89
b) Reacción en medio neutro (DMSO-NaCl): 6-fenaciloxi- -4-hidroxi-1-metil-2-quinolona (IIh)	91
<u>Reacciones de alquilación sobre carbono: 3-alquil-4-hidroxi-1-metil-2-quinolonas</u>	94
Selección de las condiciones de reacción	94
Bencilación de 4-hidroxi-1-metil-2-quinolona (IIa)	94
En fase sólida	94
a) Con resina Amberlyst A-27 (Fluka)	94
b) Con alúmina básica-NaOMe	95
En presencia de catalizadores de transferencia de fase	96
a) Eter corona	96
b) Sal de amonio cuaternario	97
En solventes hidroxílicos	98
a) Etanol absoluto	98
b) 2,2,2-Trifluoroetanol (TFE)	99
c) Agua	99
En sistema heterogéneo líquido-líquido	100
a) Benceno-agua	100
b) Benceno-agua-MgO	102
c) Benceno-agua-2,6-lutidina	102
Prenilación de 4-hidroxi-1-metil-2-quinolona	104
En benceno-tolueno-agua	104
a) Utilizando fenolftaleína como indicador	104
b) Utilizando tornasol como indicador	106
Método iterativo de alquilación	106
a) En tres etapas	108

b) En cuatro etapas	108
Prenilación de 4-hidroxi-1-metil-6-metoximetilenoxi-2-quinolona (IIg)	110
<u>Reacción de ciclación oxidativa</u>	114
O ⁶ -Metoximetilenribalina: 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-9-metil-6-metoximetilenoxi-4-oxo-2,3,4,9-tetrahidrofuro [2,3-b]-quinolina (IV)	114
<u>Desbloqueo de la función fenólica</u>	116
En fase líquida (picrato de ribalina)	116
Liberación de la base	116
En fase sólida/líquida (ribalina)	117
<u>Identificación del producto de síntesis</u>	120
CAPITULO V: ANALISIS Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS	
<u>Análisis y discusión de los resultados obtenidos</u>	121
<u>Reacción de ciclación a 4-hidroxi-1-metil-2-quinolonas</u>	
122	
Efecto de la concentración de la solución de amina	122
Efecto de la temperatura	124
Tiempo de adición de la solución de amina.	124
Exceso molar de HC(CO ₂ Et) ₃	125
Inhibición de la ulterior condensación quinolona-HC(CO ₂ Et) ₃	
125	
Análisis de la reacción de ciclación	126
Ciclación de N-metilanilina	126
Ciclación de p-alcoxi-N-metilanilinas	127
<u>Reacciones de desetoxicarbonilación</u>	130
Desetoxicarbonilación en medio neutro	133
<u>Reacciones de alquilación de la posición 3</u>	135

Ensayos de bencilación en solventes hidroxílicos	138
Alcoholes	138
Agua	139
Ensayos en medio heterogéneo líquido-líquido	139
Ensayos en benceno-agua	140
Ensayos en presencia de bases débiles	140
Prenilación del C-3 de 4-hidroxi-1-metil-2-quinolonas	
141	
Valoración de las mezclas de alquilación mediante $^1\text{H-RMN}$	
146	
Cálculo de fracciones molares	149
Contenido porcentual de un componente en la fracción ácida	149
Contenido porcentual de un componente en mezcla de alqui- lación	150
Rendimiento de alquilderivado descontando el material de partida que no reaccionó	150
<u>Reacción de ciclación oxidativa</u>	150
<u>Reacciones de desbloqueo de la función fenólica</u>	152
<u>Aspectos estructurales de las 1-metil-2-quinolonas obteni- das</u>	154
<u>Evaluación de la síntesis total</u>	161

RESUMEN Y CONCLUSIONES.

Resumen y conclusiones	164
------------------------	-----

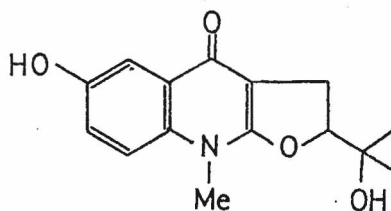
BIBLIOGRAFIA.

Bibliografía	171
--------------	-----

OBJETIVO DE ESTA TESIS

El principal objetivo ha sido el desarrollo de un camino sintético adecuado para alcaloides dihidrofuroquinolínicos, alternativo de los métodos descritos con anterioridad.

Se eligió como alcaloide representativo del grupo a la ribalina 1, encarándose su síntesis total con optimización de algunas de las etapas de reacción, y la comparación del producto de síntesis con el alcaloide natural, para confirmar la estructura propuesta.



1 ribalina

CAPITULO I

FAMILIA RUTACEAS Y SUS ALCALOIDES

FAMILIA RUTACEAS

Esta familia comprende, en general, plantas leñosas (árboles o arbustos, raramente hierbas) que poseen, entre otras características, cavidades en el parénquima de los órganos vegetativos, donde se acumulan aceites esenciales. En las hojas frecuentemente presentan puntos translúcidos (glándulas oleíferas)¹.

Se encuentran muy difundidas en la Naturaleza: Centroamérica, Sudamérica (excepto Patagonia), Norteamérica (al sur de los bosques de coníferas canadienses), Africa, Oceanía, Europa Occidental, y sur de Europa Oriental y de Asia².

La ubicación de la familia de Rutáceas en el Reino Vegetal difiere levemente, según la clasificación que se considere. Por ejemplo: Según Wettstein -de cuya clasificación cito sólo algunos taxones- Rutaceae constituye la primera y más importante familia del Orden 26^o, Terebinthales, Subclase Choripetaleae, Clase Dycotiledones¹; en tanto que Cronquist² la ubica en el Orden Sapiendales, Subclase Rosidae, de Dycotiledones.

Según Engler y Prantl³, Rutaceae comprende siete tribus. Se mencionan algunos géneros constituyentes de cada una⁴, a modo de ejemplos:

- I. Rutoideae: Zanthoxylum, Ruta, Dictamnus, etc.
- II. Dictyolomoideae: Dictyoloma (tribu monogenérica).
- III. Flindersioideae: Flindersia, Chloroxylon (solamente).
- IV. Spathelioideae: Spathelia (tribu monogenérica).
- V. Toddalioideae: Balfourodendron, Helietta, Ptelea, Skimmia, etc.
- VI. Aurantioideae: Citrus, Clausena, Murraya, Aegle, etc.
- VII. Rhabdodendroideae: Rhabdodendron (tribu monogenérica).

Esta tribu VII fue dejada fuera de la familia en varias clasificaciones⁵, y es la única de que no se ha informado aislamiento alguno de alcaloides.

ALCALOIDES DE RUTACEAS

En el período 1969 - 1986 el campo de Alcaloides ha estado en permanente expansión, estudiándose por primera vez los componentes de numerosas especies vegetales, y tanto de éstas como de otras ya conocidas, se aislaron y determinaron estructuras de un elevado número de nuevos alcaloides.

El estudio químico de las Rutáceas no fue una excepción; esta familia ha demostrado ser una de las más ricas en alcaloides, y quizá la que presenta mayor variedad. También es llamativa la abundancia de cumarinas, así como de flavonoides en muchas de sus especies.

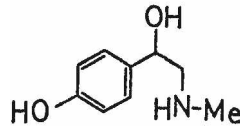
Los alcaloides aislados de Rutáceas en el lapso citado pueden considerarse agrupados en diecisiete clases estructurales, expuestas en el Cuadro 1, en el que se incluye al menos un ejemplo para cada una, con mención de la especie de la cual han sido aislados y de la referencia bibliográfica.

Se observan compuestos con cadenas isoprenoides unidas a esqueletos muy variados, como por ejemplo: ii, iii, v y viii (Cuadro 1).

El tipo estructural que se cita en segundo término -alcaloides bishordeninilterpénicos- fue el más recientemente caracterizado. Estas bases han sido aisladas de tres especies del género Zanthoxylum que tienen en común el ser originarias del continente americano. El nombre fue propuesto a partir de la hipótesis biogenética de que derivan de hordenina (N,N-dimetiltirosina) y un monoterpeneo.

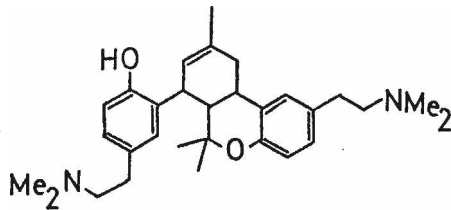
Cuadro 1. Alcaloides de Rutáceas

i. Aminas o amidas simples:



2 sinefrina
(Zanthoxylum fagara)⁶

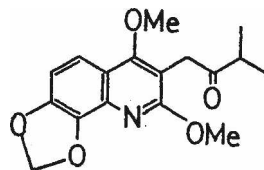
ii. Alcaloides bishordeninilterpénicos:



3 alfileramina
(Z. punctatum)⁷

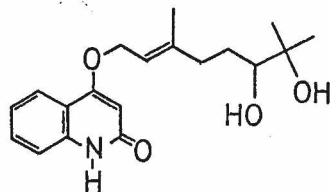
iii. Quinolinas y derivados:

Simples:



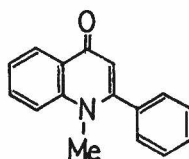
4 orixinona
(Orixa japonica)^{8b}

2-Quinolonas:



5 bucharaina
(Haplophyllum bucharicum)⁹

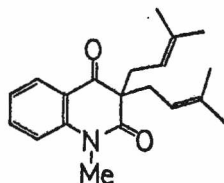
4-Quinolonas:



6 1-metil-2-fenil-4-quinolona
(Balfourodendron riedelianum)¹⁰

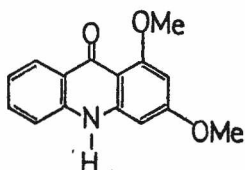
Cuadro 1 (Cont.)

2,4-Quinolindionas:



7 1-metil-3,3-diprenil-2,4-dioxo-
-1,2,3,4-tetrahidroquinolina
(Esenbeckia flava)^{11e}

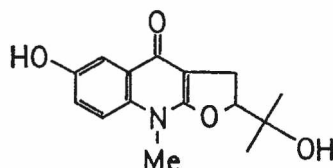
iv. Acridonas:



8 1,3-dimetoxi-9-oxo-
-9,10-dihidroacridina
(Bauerella simplicifolia)^{11f}

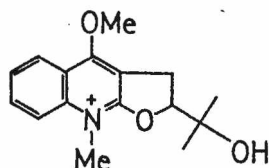
v. Furoquinolinas:

Terciarias:



1 ribalina
(Balfourodendron riedelianum)¹²

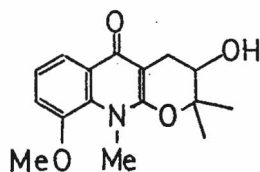
Cuaternarias:



9 ión N-metilplatidesminio
(Skimmia japonica)^{8a}

vi. Piranoquinolinas:

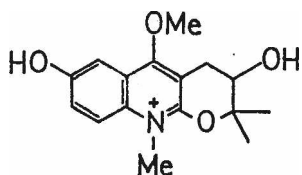
Terciarias:



10 isobalfourodina
(B. riedelianum)¹³

Cuadro 1.(Cont.)

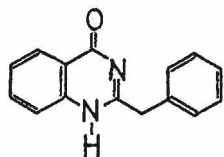
Cuaternarias:



11 ión rutalinio

(Ruta graveolens)⁹

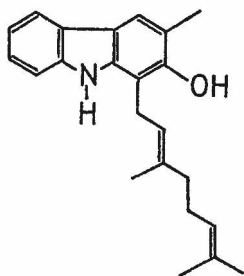
vii. Quinazolonas:



12 glicofimina

(Glycosmis pentaphylla)^{11c}

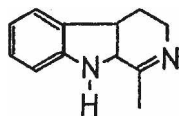
viii. Carbazoles:



13 mahanimbinol

(Murraya koenigii)^{14b}

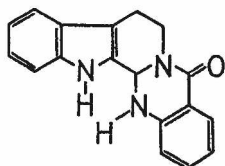
ix. β -Carbolinas:



14 harmalano

(Flindersia laevis)¹⁵

x. Indolo [2,3:3,4] pirido[2,1-b] quinazolinas:

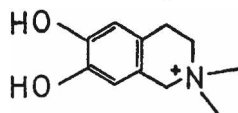


15 dihidrorutaecarpina

(Evodia rutaecarpa)^{14a}

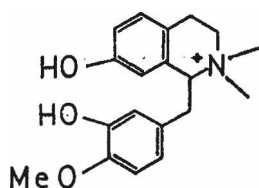
Cuadro 1 (Cont.)

xi. Sales de isoquinolinio:



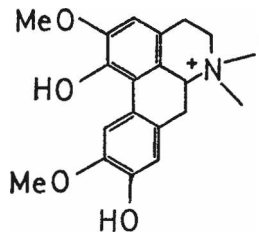
16 ión 6,7-dihidroxi-2,2-dimetil-
-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio
(Zanthoxylum arnottiarum)^{16b}

xii. Benciltetrahidroisoquinolinas:



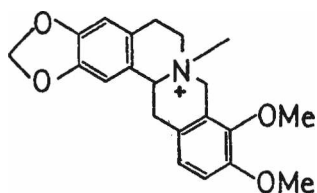
17 tembetarina
(Z. culantrillo)⁷

xiii. Aporfinas:



18 laurifolina
(Z. williamsii)⁶

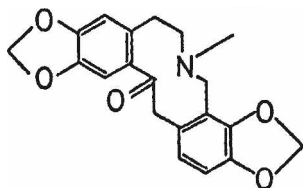
xiv. Protoberberinas:



19 N-metilcanadina
(Z. coriaceum)⁷

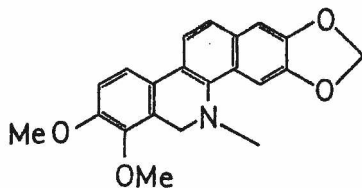
Cuadro 1 (Cont.)

xv. Protopinas:



20 protopina
(Zanthoxylum pluviatile)^{16a}

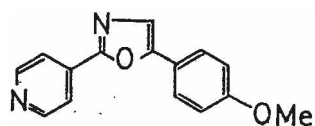
xvi. Benzofenantridinas:



21 dihidroqueleritina
(Z. coriaceum)⁷

xvii. Otros tipos:

Ej.: Piridiloxazólicos:



22 O-metilhalfordinol
(Aegle marmelos)¹⁷

La clasificación expuesta puede ser condensada en gran medida si se considera el camino biogénético para estos alcaloides; quedan entonces definidos tres importantes grupos biogénicamente homogéneos^{16a,18};

- 1) Alcaloides derivados del ácido antranílico: Quinolinas y derivados, acridonas, furoquinolinas, piranoquinolinas, quinazolonas (su precursor biogénético es la antranilamida) e indolopiridoquinazolinas.
- 2) Derivados de triptofano: En general, los alcaloides indólicos: Carbazoles, β -carbolinas, indolopiridoquinazolinas.
- 3) Derivados de fenilalanina (o de tirosina): Sales de isoquinolinio, alcaloides bencilisoquinolínicos y derivados (benciltetrahidroisoquinolinas, aporfinas, protoberberinas, protopinas), benzofenanthridinas y alcaloides bishordeninilterpénicos.

CAPITULO II

ALCALOIDES TERCIARIOS FURO- Y PIRANOQUINOLINICOS

RIBALINA

ALCALOIDES TERCIARIOS CON ESQUELETO FURO O PIRANOQUINOLINICO

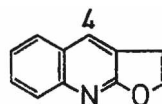
Dentro de los alcaloides más distribuidos en las especies de Rutáceas se destacan los furoquinolínicos y piranoquinolínicos, y sus derivados.

Los furoquinolínicos son comunes en Rutáceas, habiéndose aislado de numerosas especies de unos 60 géneros de los aproximadamente 70 que contienen alcaloides, que representan aproximadamente el 40 % de la familia. El más frecuentemente encontrado en esta familia es skimmianina, en casi 160 especies. No son, como se creía hasta hace pocos años, exclusivos de Rutáceas. Por ejemplo, se han aislado skimmianina de Datura stramonium (Solanáceas)^{11b}, Tylophora asthmatica (Asclepiadáceas)^{11b}, Vinca herbacea (Apocináceas)⁹; y γ -fagarina de T. asthmatica^{11b}.

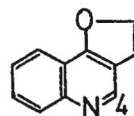
En cambio, las piranoquinolinas se encuentran únicamente en esta familia de Rutáceas.

El esqueleto fundamental de estos alcaloides es un sistema de tres anillos ortofusionados, que puede ser lineal o angular. Así, existen cuatro estructuras generatrices fundamentales:

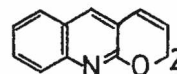
i. Furo[2,3-b]quinolina



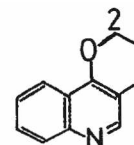
ii. Furo[3,2-c]quinolina



iii. 2H-pirano[2,3-b]quinolina



iv. 2H-pirano[3,2-c]quinolina



Los distintos alcaloides furo- y piranoquinolínicos resultan de las estructuras i - iv por hidrogenación parcial del sistema fusionado y/o sustitución de átomos de hidrógeno por grupos tales como: metilo, prenilo (3-metil-2-butenilo), metoxilo, metilendioxilo, hidroxilo, oxo, isopropilo, hidroxisopropilo (1-hidroxi-1-metiletilo), preniloxilo, etc.

Debe hacerse mención de que no todas las distribuciones posibles de sustituyentes han sido encontradas en la Naturaleza, sino que en estos alcaloides parece haber una tendencia de cada átomo del esqueleto cíclico a adoptar sólo determinadas posibilidades de sustitución (Ej.: en estructuras i y ii, $C^4=O$, o C^4-OMe ; en estructuras iii y iv, C^2Me_2).

Los alcaloides furo- y piranoquinolínicos conocidos pueden agruparse, de acuerdo a sus estructuras, en: Cinco subgrupos de furoquinolínicos simples lineales, uno de furoquinolínicos simples angulares, dos de piranoquinolínicos simples lineales, uno de piranoquinolínicos simples angulares y finalmente uno de alcaloides dobles o diméricos.

En los Cuadros 2 - 11 se reseña la constitución de algunos de los alcaloides conocidos, mencionando la especie de que han sido aislados, y la referencia bibliográfica correspondiente.

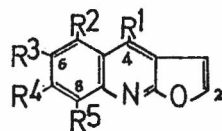
Subgrupo I: Furoquinolinas lineales.

Comprende a las furo [2,3-b] quinolinas. No presentan sustitución en el anillo oxigenado; en cambio, la posición 4 (anillo nitrogenado) lleva siempre metoxilo, con pocas excepciones, por ejemplo maculosina, 30 (Cuadro 2). El H-5 no está sustituido en la mayoría de los alcaloides; en caso de estarlo es con una cadena isoprenoide unida por "cola", pudiendo aquella formar un nuevo anillo ortofusionado al resto del sistema, en forma angular

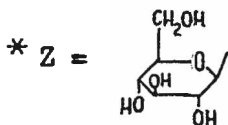
(Ej.: medicosmina, 31). La sustitución en C-6 es siempre oxigenada, existiendo un ejemplo que tiene OH en esa posición (delbina, 23). El C-7 se encuentra sustituido en la mayoría de los casos; el grupo unido es casi siempre oxigenado (excepto foliminina 26) siendo en ocasiones OH; predominan las sustituciones alcoxi-isoprenoide -principalmente en alcaloides de Evo-
dia-, así como las tipo acetálicas (metilendioxi, glicopiranosilo).

Recientemente ^{11e} se han aislado y caracterizado alcaloides glicosídicos, por ej. glicohaplopina, 27, donde la sustitución en C-7 es un grupo O-β-D-glucopiranosilo (Cuadro 2). Finalmente para este subgrupo, la posición 8 presenta frecuente sustitución, siendo la más común metoxilo.

Cuadro 2. Furoquinolinas lineales



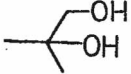
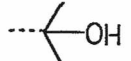
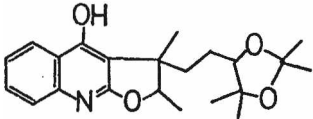
Nº	Alcaloide	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Origen y referencia
23	delbina	OMe	H	OH	OMe	H	<u>Monnieria trifoliata</u> ^{11f}
24	dictamnina	OMe	H	H	H	H	<u>Dictamnus albus</u> ¹⁹
25	γ-fagarina	OMe	H	H	H	OMe	<u>Zanthoxylum coco</u> ¹⁹
26	foliminina	OMe	H	H	H ₂ C		<u>Haplophyllum foliosum</u> ⁹
27	glicohaplopina	OMe	H	H	OZ*	OMe	<u>H. perforatum</u> ^{11e}
28	haplopina	OMe	H	H	OH	OMe	<u>H. bucharicum</u> ^{16a}
29	kokusagina	OMe	H	H	O		<u>Orixa japonica</u> ¹⁹
30	maculosina		H	H	O		<u>Flindersia maculosa</u> ^{16a}
31	medicosmina	OMe	HC		H	H	<u>Medicosma cunninghamii</u> ⁹
32	robustina	OMe	H	H	H	OH	<u>Dictamnus caucasicus</u> ^{16a}
33	skimmianina	OMe	H	H	OMe	OMe	<u>Skimmia japonica</u> ¹⁹

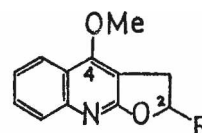


Subgrupo II: Dihidrofuroquinolinas lineales.

Comprende los alcaloides con esqueleto de 2,3-dihidrofuro[2,3-b]quinolina. Características estructurales de estas bases son poseer sustitución en su C-2 por hidroxiiisopropilo o radicales relacionados, tener metoxilo sobre C-4, y además el homociclo no sustituido. Excepción a las dos primeras características parece ser la bucharamina, para la que se han propuesto varias estructuras, de las que la más probable^{9,20} en función de los datos espectrométricos publicados, es la incluida en el Cuadro 3.

Cuadro 3. Dihidrofuroquinolinas lineales

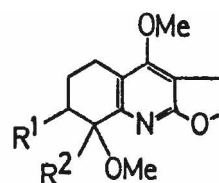
Nº	Alcaloide	R	Origen y referencia
34	dubinidina		<u>Haplophyllum dubium</u> ⁹
35	platidesmina (R)(+)-		<u>Platydesma campanulata</u> ^{9,16a}
36	bucharamina		<u>H. bucharicum</u> ⁹



Subgrupo III: Furoquinolinas hidrogenadas en el homociclo.

Estos alcaloides fueron todos aislados de la misma especie de Haplophyllum. Recientemente se ha propuesto la configuración de la perforina, 38 (Cuadro 4).

Cuadro 4. Furoquinolinas hidrogenadas
en el homociclo

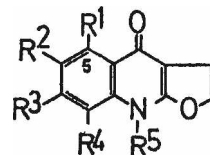


<u>Nº</u>	<u>Alcaloide</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>Origen y referencia</u>
37	haplofilidina	OH		<u>Haplophyllum perforatum</u> ⁹
38	perforina	OH		<u>H. perforatum</u> ^{11f}
39	perfamina			<u>H. perforatum</u> ^{11g}

Subgrupo IV: Furo-4-quinolonas.

Las furo-4-quinolonas (4-oxo-4,9-dihidrofuro[2,3-b]quinolinas) tienen en común la no sustitución del anillo oxigenado, ni sobre el C-5. Se conoce una excepción, glicarpina 43, con OMe-5 (Cuadro 5). Todas las sustituciones sobre anillo carbonado son oxigenadas. El átomo de nitrógeno está alquilado en todos los casos, habiendo ejemplos con cadenas isoprenoides en dicha posición; recientemente^{11g} se ha informado el aislamiento de alcaloides (de Ruta chalepensis) que contienen N-Et, aunque también se ha expresado la posibilidad que se trate de artificios generados en la etapa de extracción de las bases, ya que el método usado involucra calentamiento de la mezcla de alcaloides con hidróxido de potasio en etanol.

Cuadro 5. Furo-4-quinolonas



Nº	Alcaloide	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Origen y referencia
40	acrofilina	H	H	OMe	H	H ₂ C-CH(CH ₃) ₂	<u>Acronychia haplophylla</u> ^{16a}
41	isodictamnina	H	H	H	H	Me	<u>Helietta longifoliata</u> ⁹
42	isoflindersiamina	H	O-CH ₂ -O	OMe	OMe	Me	<u>H. parvifolia</u> ⁹
43	glicarpina	OMe	H	OMe	H	Me	<u>Glycosmis cyanocarpa</u> ²²
44	taifina	H	H	OMe	H	Et	<u>Ruta chalepensis</u> ^{11g}

Subgrupo V: Dihidrofuro-4-quinolonas.







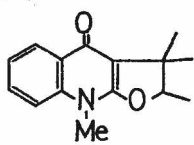
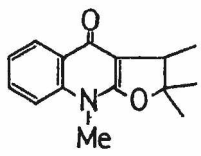
Los alcaloides comprendidos en este subgrupo, que tienen esqueleto de 4-oxo-2,3,4,9-tetrahidrofuro[2,3-b]quinolina, muestran dos tipos de estructuras generales (Cuadro 6). En el primer caso se presenta sustitución en el anillo de furano únicamente en C-2 por un isopropilo o derivado (por ej. hidroxilisopropilo); en el homociclo las posiciones más frecuentemente sustituidas, por grupos metoxilo o metilendioxilo, son 7 y 8, quedando C-3 y C-5 sin sustituir. Es de notar que el alcaloide motivo de este trabajo, ribalina 1, único fenólico del subgrupo, contiene HO-6; otro ejemplo con esta posición sustituida es ptelefolona 48 con OMe-6.

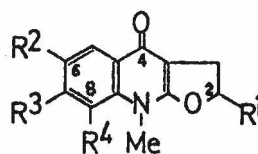
Mientras que la ribalina ha sido extraída a partir de Balfourodendron riedelianum, de Ruta graveolens se aisló un alcaloide terciario denominado rutilinidina, cuya estructura propuesta²¹ es igual a la de ribalina.

Además, resulta interesante mencionar que dos de los alcaloides de este subgrupo son enantiómeros: (R)(+)-balfourodina 45 (de Balfourodendron) e hidroxilunacrina 46 (de Lunasia).

El segundo tipo estructural, integrado por ifflaiamina 49 y lemobilina 50, presenta trisustitución por grupos metilo en el anillo oxigenado, mientras que el homociclo no está sustituido. El nitrógeno se encuentra metilado en todos los casos.

Cuadro 6. Dihidrofuro-4-quinolonas

Nº	Alcaloide	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Origen y referencia
45	balfourodina (R)(+)		H	H	OMe	<u>Balfourodendron riedelianum</u> ^{9,19}
46	hidroxilunacrina (S)(-)		H	H	OMe	<u>Lunasia amara</u> ^{9,19}
47	lunina		H			<u>Lunasia costulata</u> ¹⁹
48	ptelefolona		OMe	H	OMe	<u>Ptelea trifoliata</u> ⁹
1	ribalina		OH	H	H	<u>B. riedelianum</u> ¹²
49	ifflaiamina					<u>Flindersia ifflaiana</u> ²³
						
50	lemobilina					<u>Ravenia spectabilis</u> ²⁴
						

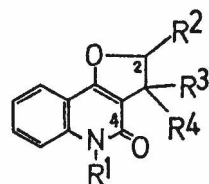


Subgrupo VI: Dihidrofuro-2-quinolonas.

Hasta hace poco tiempo era conocido sólo un alcaloide sencillo con esta estructura, araliopsina 51. De una especie de Almeidea se aisló recientemente un alcaloide que resultó tener estructura de anhidroaraliopsina: almeína 52. Además se han extraído de una misma especie de Euxylophora el isómero angular correspondiente a ifflaiamina, conocido hace tiempo como producto de síntesis (53), y su derivado N-desmetilado. Cabe mencionar que de una especie del género Ptelea se aisló recientemente un alcaloide doble, pteledimeridina 70, que presenta una porción estructural de 4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrofuro[3,2-c]quinolina.

Cuadro 7. Dihidrofuro-2-quinolonas

Nº	Alcaloide	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Origen y referencia
51	araliopsina	Me	←OH	H	H	<u>Araliopsis soyauxii</u> ^{11a}
52	almeína	Me	↘	H	H	<u>Almeidea guyanensis</u> ^{25a}
53	—	Me	Me	Me	Me	<u>Euxylophora paraensis</u> ^{25a}



Subgrupo VII: Dihidropiranoquinolinas lineales

Los pocos alcaloides conocidos con esqueleto de 3,4-dihidro-2H-pirano-[2,3-b]quinolina fueron aislados recientemente; presentan grupos oxigenados sobre los tres anillos. Las posiciones y sustituciones características son: C-2 : gem-dimetilo; C-3 : hidroxilo o acetoxilo; C-5 : metoxilo.

Cuadro 8. Dihidropiranoquinolinas lineales



Nº	Alcaloide	R ¹	R ²	R ³	Origen y referencia
54	pteleflorina	OH		O	<u>Ptelea trifoliata</u> ^{16b}
55	geibalansina	OH	H	H	<u>Geijera balansae</u> ^{11d}
56	O-acetilgeibalansina	OAc	H	H	<u>G. balansae</u> ^{11d}

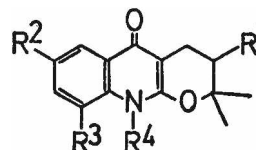
Subgrupo VIII: Dihidropirano-4-quinolonas.

Tienen esqueleto de 2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,10-tetrahidro-2H-pirano-[2,3-b]quinolina. En general, en el anillo pirano, además de la sustitución gem-dimetilo común a ellos en el C-2, presentan grupo hidroxilo en C-3, excepto en tres ejemplos: haplobucharina 57, kaplofolina 58, y N-metilkaplofolina, que no tienen otro sustituyente. En el carbociclo resultan ser poco sustituidos, siendo todos los grupos oxigenados: metoxilo, metilendioxilo e hidroxilo, éste en el único alcaloide de naturaleza fenólica del subgrupo, ribalinidina 60, que es también el único que tiene reemplazado el H-7.

La posición 10 (N) está alquilada (metilo o prenilo) excepto en kaplofolina (Cuadro 9).

Resulta destacable que también dos de los miembros de este subgrupo son enantiómeros: isobalfourodina (de Balfourodendron riedelianum) y lunacrinol (de hojas de Lunasia amara).

Cuadro 9. Dihidropirano-4-quinolonas



Nº	Alcaloide	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Origen y referencia
57	haplobucharina	H	H	H	H ₂ C=	<u>Haplophyllum bucharicum</u> ⁹
10	isobalfourodina (R)(+)	-OH	H	OMe	Me	<u>Balfourodendron riedelianum</u> ¹³
58	kaplofolina	H	H	H	H	<u>Haplophyllum foliosum</u> ⁹
59	lunacrinol	---OH	H	OMe	Me	<u>Lunasia amara</u> ¹³
60	ribalinidina	OH	OH	H	Me	<u>B. riedelianum</u> ²⁶
61	ribalinina	OH	H	H	Me	<u>B. riedelianum</u> ¹²

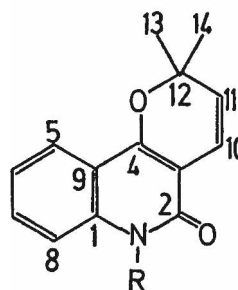
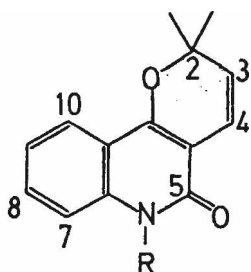
Subgrupo IX: Pirano-2-quinolonas.

Para estos alcaloides (2,2-dimetil-5-oxo-5,6-dihidro-2H-pirano[3,2-c]-quinolinas) se puede generalizar la no sustitución de las posiciones 3 y 4 en el anillo pirano, así como la 10 en el homociclo. Debe también mencionarse la existencia de un esquema de numeración que ha sido tradicionalmente aplicado a estos alcaloides, al que son comúnmente referidos los nombres semitriviales:

Numeración:


IUPAC

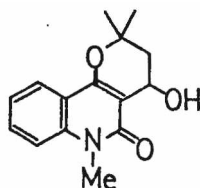
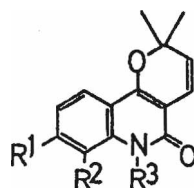
tradicional



El resto de las posiciones en el carbociclo presenta sustitución por grupos metoxilo, excepto en desmetilzantofilina 62 que tiene hidroxilo en C-7 y en los alcaloides de Vepris, que suelen presentar grupos preniloxilo o derivados en esa posición. El átomo de nitrógeno, cuando sustituido, lo es por metilo (ej. N-metilflindersina 64) o por acetoximetilo (desmetilzantofilina 62)(Cuadro 10).

Cuadro 10. Pirano-2-quinolonas

Nº	Alcaloide	R ¹	R ²	R ³	Origen y referencia
62	desmetilzantofilina	H	OH	CH ₂ OAc	<u>Zanthoxylum monophyllum</u> ^{11c}
63	flindersina	H	H	H	<u>Flindersia australis</u> ¹⁹
64	N-metilflindersina	H	H	Me	<u>Spathelia sorbifolia</u> ⁹
65	N-metil-8-preniloxi- flindersina	H		Me	<u>Vepris stolzii</u> ²⁷
66	veprisina	OMe	OMe	Me	<u>V. louisii</u> ^{11e}
67	zantofilina	H	OMe	CH ₂ OAc	<u>Zanthoxylum monophyllum</u> ^{11c}
68	_____				<u>Euxylophora paraensis</u> ^{11g}



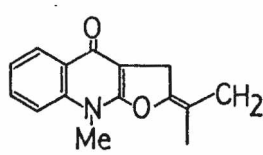
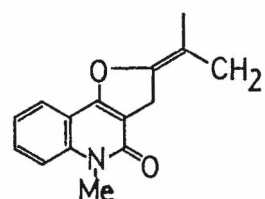
Recientemente^{11g} se aisló de Euxylophora paraensis el primer ejemplo de dihidropirano-2-quinolona natural, que presenta un OH-4.

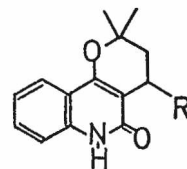
Subgrupo X: Alcaloides dobles.

En este subgrupo se ubican los recientemente conocidos alcaloides dobles o diméricos furo- y piranoquinolónicos. Han sido aislados de especies de pocos géneros de esta familia. Los de Ptelea están constituidos por una unidad de piranoquinolona angular y una de furoquinolona, unidas por enlace simple: pteledimerina, 69; pteledimeridina, 70. Los de Vepris y Oricia lo están por dos unidades de piranoquinolona, al menos una de ellas angular; ésta corresponde a veprisina 66. La vinculación entre ambas está determinada por dos enlaces, de manera que se forma un nuevo ciclo hexaatómico (ej. vepridimerina B, 71). Alcaloides extraídos de Euxylophora paraensis tienen el mismo tipo estructural, por ej., paraensidimerina A 73 (Cuadro 11).

Cuadro 11. Alcaloides dobles

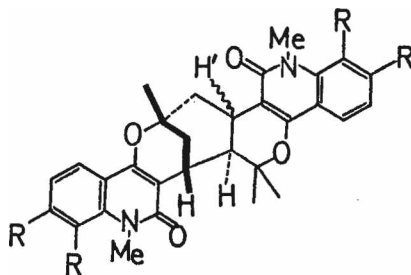
a) de Ptelea:

<u>Nº</u>	<u>Alcaloide</u>	<u>R</u>	<u>Origen y referencia</u>
69	pteledimerina		<u>Ptelea trifoliata</u> ²⁸
70	pteledimeridina		<u>Ptelea trifoliata</u> ^{11e}



Cuadro 11 (Cont.)

b) de Vepris, Oricia, Euxylophora:



<u>N°</u>	<u>Alcaloide</u>	<u>R</u>	<u>H'</u>	<u>Origen y referencia</u>
71	vepridimerina B	OMe	β	<u>Vepris louisii</u> ^{11g} <u>Oricia renieri</u> ²⁹
72	paraensidimerina A	H	α	<u>Euxylophora paraensis</u> ^{25a}

ESTUDIO ESTRUCTURAL DE ALCALOIDES FURO- Y PIRANOQUINOLINICOS

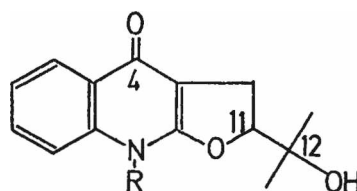
Si bien antiguamente la determinación estructural de los alcaloides se realizaba mediante la aplicación de reacciones químicas degradativas, desde hace varios años se efectúa aplicando técnicas espectrométricas: UV, IR, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN y EM a las bases libres y/o derivatizadas, así como también a fragmentos de las mismas obtenidos por ruptura de la molécula original. Además se han solucionado problemas estereoquímicos³⁰ mediante la difracción de rayos X.

En la elucidación estructural de furo- y piranoquinolinas, la reciente utilización de espectrometría de ^{13}C -RMN aportó varios nuevos elementos de diagnosis estructural³¹, por ejemplo la distinción entre furo- y piranoisómeros al considerar el desplazamiento químico de las señales debidas a C-11 y C-12 (numeración tradicional) de estos alcaloides tricíclicos. Tanto en los isómeros lineales como angulares las hidroxisopropildihidrofuroquinolonas muestran señales de resonancia de C-11 a campos mayores (aproximadamente 23 ppm) que los dihidropiranoisómeros. En cuanto al C-12, para los mismos compuestos la diferencia en desplazamiento químico es de alrededor de 10 ppm, mostrando las piranoquinolinas el mayor de los valores (Cuadro 12). Por otro lado, se pueden diferenciar también los isómeros angulares de los lineales, considerando la señal correspondiente al carbono carbonílico: cuando se trata de esqueletos lineales (4-quinolonas) aparece ésta en alrededor de 171 ppm, mientras que en 2-quinolonas (sistemas con fusión angular) se presenta a campo mayor, aproximadamente en 163 ppm. Por ejemplo, para el $\text{C}^5=\text{O}$ de flindersina 63 y zantofilina 67 los desplazamientos químicos son, respectivamente, 162,9 y 161,8 ppm³². Puede establecerse

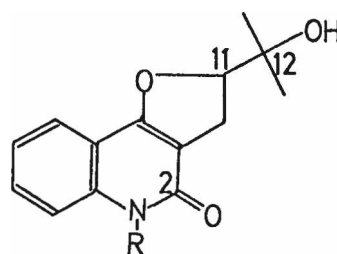
también la presencia o no de alcoxilos en el homociclo y la naturaleza del anillo oxigenado, furano o dihidrofurano³¹.

Cuadro 12. Estructuras diagnosticables mediante ¹³C-RMN

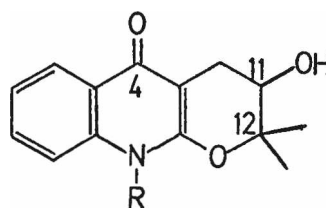
Hidroxiisopropildihidrofuro-4-quinolona



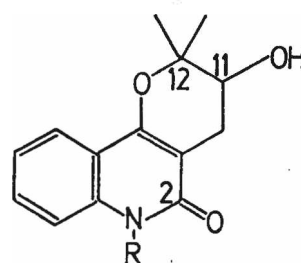
Hidroxiisopropildihidrofuro-2-quinolona



Hidroxidimetildihidropirano-4-quinolona

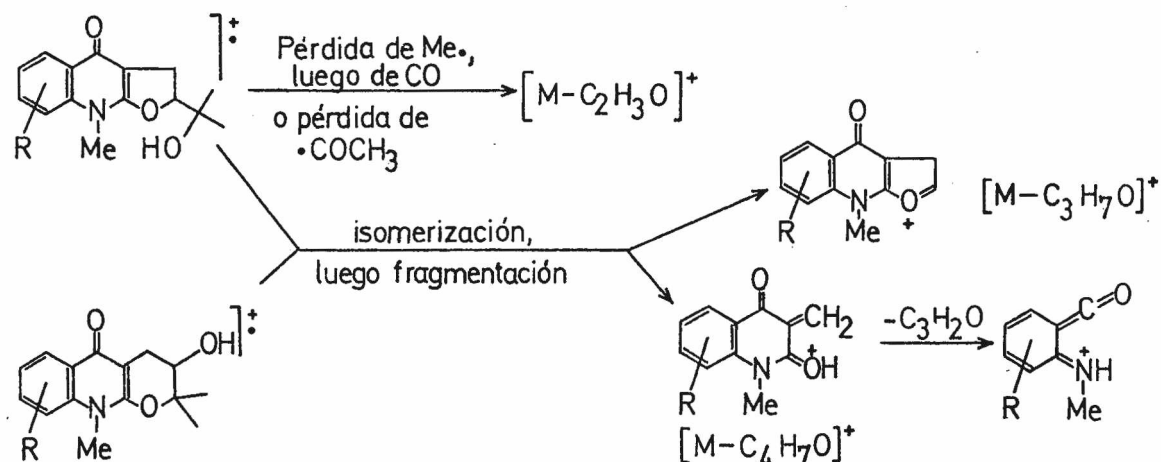


Hidroxidimetildihidropirano-2-quinolona



La espectrometría de masa aporta también elementos de diagnóstico estructural, fundamentalmente basados en la medición de abundancia de determinados iones. Se vio que los espectros de masa de dihidrofuro-4-quinolonas y de dihidropirano-4-quinolonas isómeras con igual sustitución de anillos carbonado y nitrogenado son semejantes (Esquema 1), por lo que se informó ³³ que los iones más abundantes tienen su origen primordialmente en fragmentaciones del anillo oxigenado de estos alcaloides. Estos espectros presentan iones moleculares intensos, aún determinados a 70 eV.

Las diferencias observadas en la abundancia de ciertos fragmentos permitieron su correlación con el tipo de anillo oxigenado del alcaloide. Así, en promedio, los picos correspondientes a $[M-C_2H_3O]^+$ son para hidroxiiisopropildihidrofuro-4-quinolonas 10 veces más intensos que para las dihidropirano-4-quinolonas isómeras, y aquellos debidos a $[M-C_3H_7O]^+$ lo son en un factor 4 a favor de las hidroxiiisopropildihidrofuro-4-quinolonas.



Esquema 1. Fragmentaciones principales de dihidrofuro- y dihidropirano-4-quinolonas

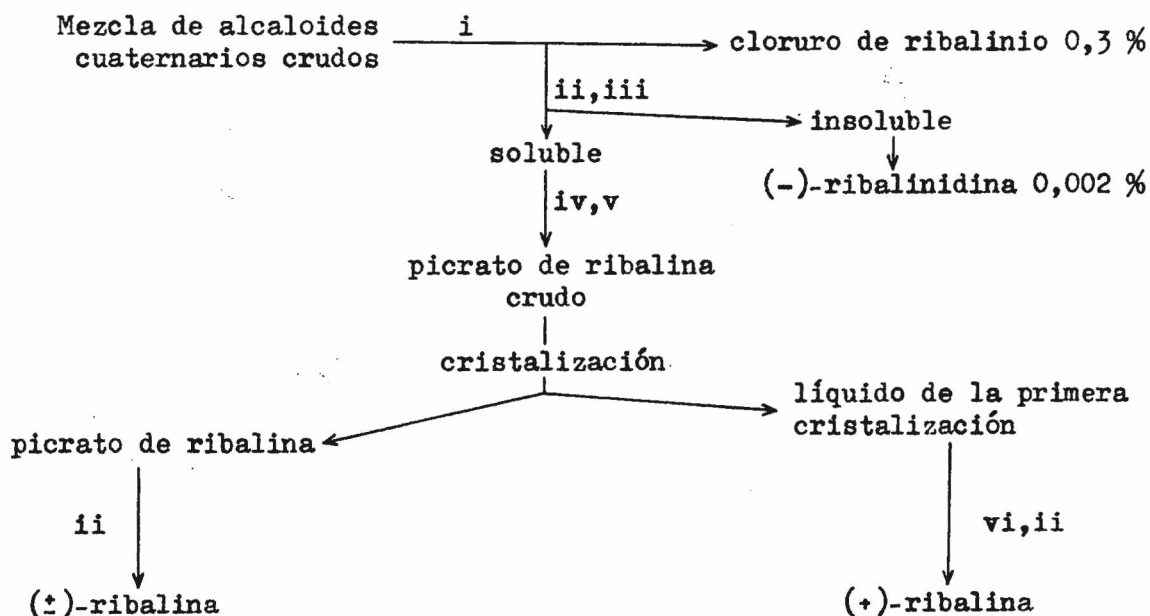
Es de notar que tanto las dihidrofuro-4-quinolonas como sus dihidropirano-4-quinolonas isómeras producen fragmentos $[M-C_3H_7O]^+$ y $[M-C_4H_7O]^+$, estos últimos con abundancias muy similares en ambos casos. Se postuló³³ una isomerización de las dihidrofuro-4-quinolonas a dihidropirano-4-quinolonas previa a la fragmentación, así como una contracción de anillo en los piranoderivados, también antes de la fragmentación, justificando la formación del ión $[M-C_3H_7O]^+$ a partir de dihidropirano-4-quinolonas (Esquema 1).

RIBALINA

La ribalina 1 es un alcaloide furoquinolínico terciario, comprendido entre las dihidrofuro-4-quinolonas. Fue extraída de Balfourodendron riedelianum (Engler) Engler (Rutáceas) donde se encuentra en corteza como alcaloide menor¹², y en duramen como alcaloide principal³⁰.

En el fraccionamiento de los alcaloides extraídos de corteza de B. riedelianum, fue aislada a partir de la fracción de alcaloides cuaternarios¹² precipitados con reactivo de Reinecke a pH 2 (Cuadro 13):

Cuadro 13. Resolución de la fracción de alcaloides cuaternarios de corteza de Balfourodendron riedelianum



i: Cromatografía en columna (celulosa). ii: Al_2O_3 , actividad II. iii: H_2O , calentamiento. iv: Cromatografía en columna (SiO_2). v: Acido pícrico. vi: Dowex-2 (Cl^-), $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$.

Mediante la aplicación de diversos métodos cromatográficos a la fracción de alcaloides cuaternarios crudos se logró separar un alcaloide cuaternario, ion ribalinio (como cloruro), y los terciarios (-)-ribalinidina, (+)-y (±)-ribalina.

La ribalina cruda fue purificada a través del picrato, cuya recristalización de etanol dio picrato de (±)-ribalina, p.f. 223-224° (d.) (Cuadro 13). A partir de una alícuota del picrato se liberó la base, que fue recristalizada de metanol dando (±)-ribalina, p.f. 259-260° (d.) (0,002 % respecto a corteza seca) que resultó ser ópticamente inactiva en el rango 350-700 nm. Del líquido de cristalización del picrato crudo se aisló (+)-ribalina, $[\alpha]_D^{25} +86^\circ$, que no presentó punto de fusión definido, comenzando a fundir alrededor de 210°(d.)¹² (Cuadro 13).

Además, fue extraída con acetona a partir de duramen de Balfourodendron riedelianum³⁰ agotado con éter de petróleo. El residuo del extracto acetónico se fraccionó con agua a ebullición, y aplicando métodos extractivos y cromatográficos sobre el residuo de evaporación de la solución acuosa, se aislaron los siguientes alcaloides terciarios: (+)-ribalinidina, (+)-riedelianina (hidroxiisopropildihidrofuroquinolina lineal sin sustitución en C-4 y con OH-6), (±)-y (+)-ribalina.

Caracterización y determinación estructural de ribalina

La ribalina fue caracterizada como base libre, como picrato y bajo forma de perclorato¹². Se propuso, a partir de sus espectros UV e IR así como por correlación con el cuaternario ribalinio, estructura de dihidrofuro-4-quinolona¹²; posteriormente su caracterización ha continuado con espectros de masa^{30,33}, de ¹H-RMN y ¹³C-RMN³⁰, confirmando la estructura propuesta.

Espectro UV.

La ribalina muestra efecto batocrómico ($\Delta\lambda = +12$ nm) al determinar su absorción UV en solución alcalina, respecto al espectro obtenido en medio neutro (Cuadro 14).

Cuadro 14. Máximos de absorción en el UV de ribalina¹².

Solución ácida HCl 0,3 N		Solución neutra		Solución alcalina NaOH 0,01 N	
$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	(log ϵ máx)	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	(log ϵ máx)	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	(log ϵ máx)
241	(4,41)	235	(4,37)	238(in)	(4,30)
289(in)	(3,92)	245	(4,34)	257	(4,47)
298	(3,95)	304	(3,90)	295(in)	(3,70)
330	(3,70)	325	(3,80)	307	(3,77)
		339	(3,71)		

in : inflexión

El corrimiento al rojo observado indica la existencia de función fenol en su estructura. Por otra parte, la diferencia entre los datos correspondientes a medios ácido y neutro evidencia un esqueleto de 4-quinolona.

Espectro IR.

En la literatura el espectro IR de ribalina se encuentra descrito en forma parcial; inicialmente¹² se publicaron las absorciones en la región

1650 - 1470 cm^{-1} (determinadas en dispersión en KBr): $\nu_{\text{máx}}$ 1618 , 1580 , 1558 , 1545 , 1519 , 1470 cm^{-1} ; y recientemente³⁰, dos frecuencias de estiramiento (dispersión en aceite mineral): $\nu_{\text{máx}}$ 3350 , 1625 cm^{-1} .

El análisis de la zona 1650 - 1470 cm^{-1} es de utilidad para el diagnóstico estructural; en general, las 2-quinolonas muestran mínimos entre 1580 y 1500 cm^{-1} , en cambio las 4-quinolonas presentan máximos de absorción en esa región, alrededor de 1550 cm^{-1} .

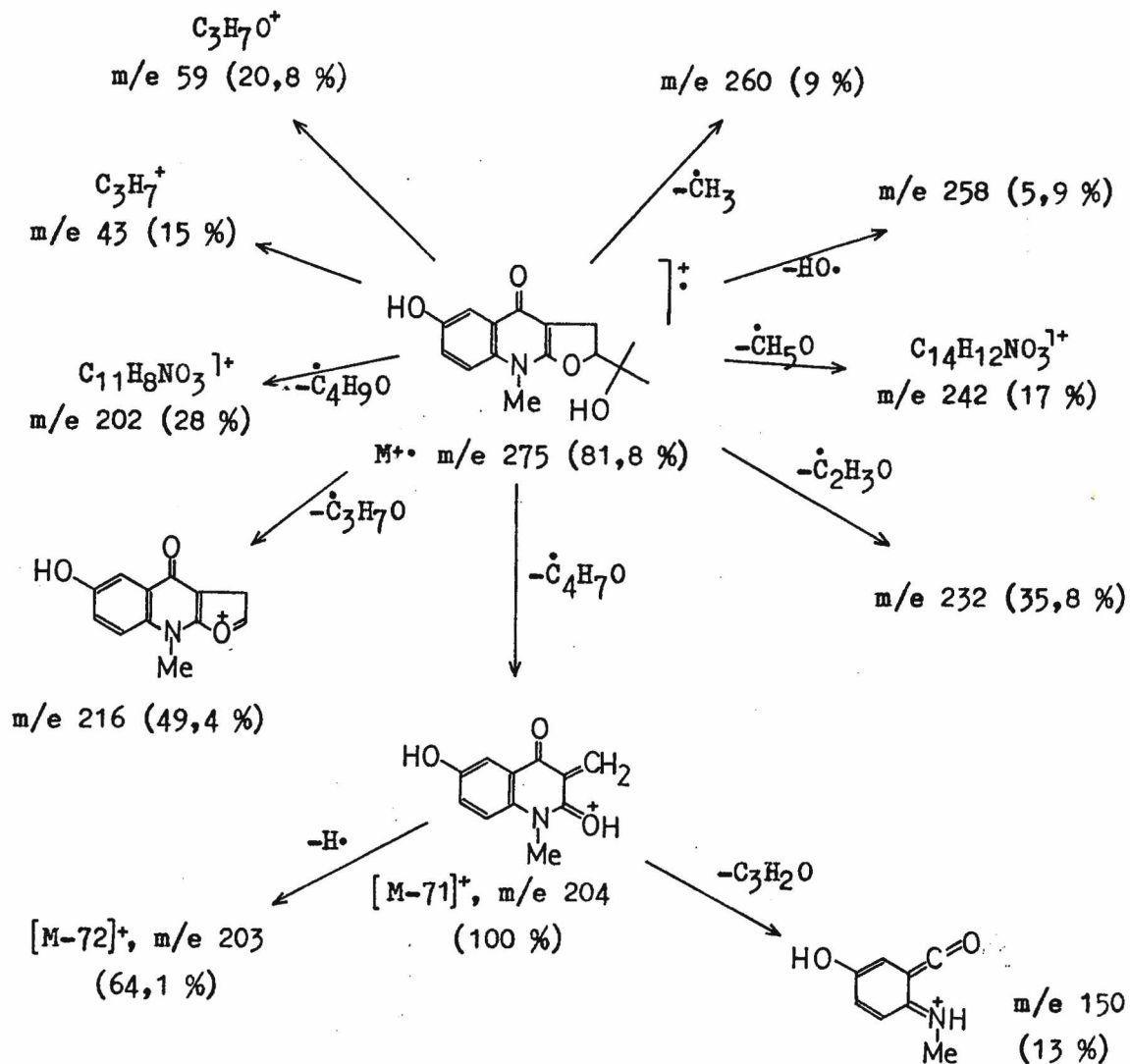
Espectro de masa.

El espectro de masa de ribalina^{30,33} obtenido a 70 eV presenta pocos picos intensos; excluido el pico base (M-71), tiene tres picos relevantes: el que corresponde al ión molecular (81,8 %), M-72 (64,1 %) y M-59 (49,4%), siendo el pico característico de dihidrofuro-4-quinolonas, M-C₂H₃O , de intensidad mediana (35,8 %) (Esquema 2).

El espectro de masa de alta resolución presenta el ión molecular en m/e 275,1168 siendo el PM calculado para C₁₅H₁₇NO₄ 275,1158 .

Espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN.

Confirman la estructura propuesta de 4-quinolona. La señal correspondiente al H-5 se encuentra a campo más bajo que las restantes debidas a hidrógeno aromático, por efecto de la desprotección ejercida por el carbonilo de posición 4 (Cuadro 15). Por otra parte la señal asignable al grupo carbonilo aparece a 171,4 ppm , indicando claramente la presencia de un esqueleto de furo-4-quinolona^{30,31}; además, los desplazamientos



Esquema 2. Principales fragmentaciones de ribalina (70 eV).

químicos de las señales de C-11 y C-12, respectivamente 90,7 y 69,9 ppm³⁰, indican que la porción isoprenoide constituye un anillo de dihidrofurano sustituido en su C-2 por hidroxisopropilo, análogamente, por ej., a balfouredina 45³¹.

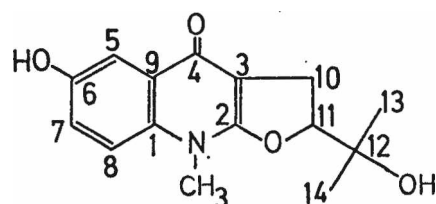
Cuadro 15. Espectros ^1H - y ^{13}C -RMN de ribalina³⁰.

Posición	^{13}C -RMN (ppm) ^a	^1H -RMN (ppm) ^a	
	DMSO-d ₆	CD ₃ OD	CF ₃ COOD
1	131,6	—	—
2	160,6	—	—
3	97,7	—	—
4	171,4	—	—
5	116,5	7,62 d, J:2 Hz	7,91 d, J:2 Hz
6	153,2	—	—
7	108,9	7,16 dd J ₁ :8, J ₂ :2 Hz	7,62 dd J ₁ :8, J ₂ :2 Hz
8	119,6	7,46 d, J:8 Hz	7,83 d, J:8 Hz
9	127,2	—	—
10	27,1	3,16 d, J:9 Hz	3,67 d, J:9 Hz
11	90,7	4,82 t, J:9 Hz	5,37 t, J:9 Hz
12	69,9	—	—
13	24,9 ^b	1,22 ^c	1,50 ^d
14	25,0 ^b	1,34 ^c	1,67 ^d
N-CH ₃	31,2	—	4,12
HO-6	—	—	10,17
HO-12	—	—	9,66

^a Respecto a TMS , estándar interno.

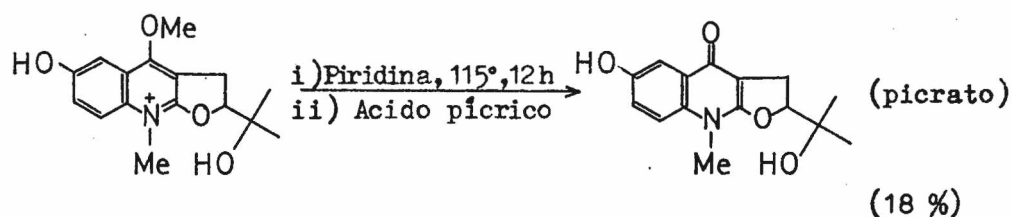
b,c,d Asignaciones intercambiables.

Esquema de posiciones:



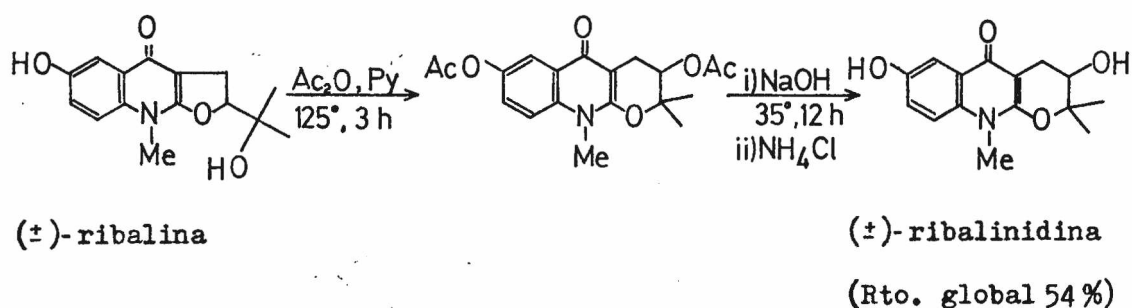
Correlación química.

La ribalina fue preparada¹² por descuaternización de (+)-cloruro de ribalinio, comparándose el picrato obtenido con el de (±)-ribalina natural:



También se preparó el perclorato de (+)-ribalina (Cuadro 16), a partir del cual se liberó la base, que se identificó con la (+)-ribalina natural.

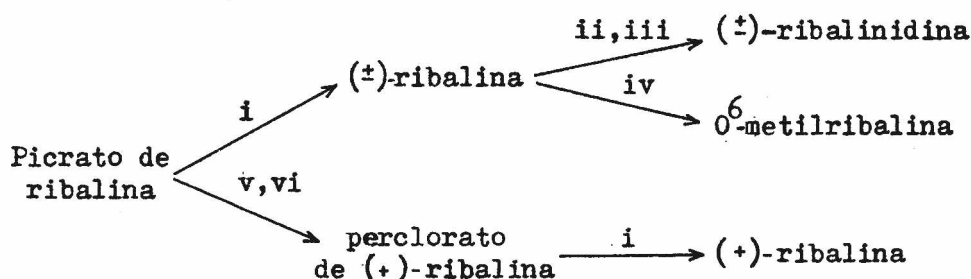
Además, se transformó (±)-ribalina (obtenida por descuaternización) en (±)-ribalinidina, que se comparó con (-)-ribalinidina natural¹²:



Por otra parte, al metilar con $\text{CH}_2\text{N}_2/\text{K}_2\text{CO}_3$ el hidroxilo fenólico de (±)-ribalina, se obtuvo O^6 -metilribalina, que fuera sintetizada anteriormente durante el estudio estructural del cloruro de ribalinio. Ambas O^6 -metilribalinas fueron comparadas espectroscópicamente y en su comportamiento cromatográfico, resultando coincidentes. Actualmente se conoce la síntesis total de O^6 -metilribalina³⁴.

En el Cuadro 16 se resume la interrelación de la ribalina con algunos de sus derivados y alcaloides extraídos de la misma planta.

Cuadro 16. Correlación química de ribalina con otros alcaloides de Balfourodendron riedelianum¹².



i: Al₂O₃ neutro. ii: Ac₂O, Py, 125°, 3 h. iii: NaOH, 35°, 12 h; luego NH₄Cl. iv: CH₂N₂/K₂CO₃, 0°. v: Dowex-2 (Cl⁻). vi: Mg(ClO₄)₂.

La existencia de una porción estructural ácida en la molécula de este alcaloide terciario, ribalina, permite explicar el comportamiento del mismo en las etapas del aislamiento, en que no fue eliminado como base terciaria en la extracción a pH 11 debido a encontrarse principalmente en forma aniónica. Por otra parte, no fue extraído con cloroformo a pH 4 debido a su baja solubilidad en ese solvente. Es por ello que finalmente integró la fracción de alcaloides cuaternarios.

CAPITULO III

SINTESIS DE ALCALOIDES FURO- Y PIRANOQUINOLINICOS

ETAPAS GENERALES DE LA SINTESIS DESARROLLADA EN ESTA TESIS

SINTESIS DE ALCALOIDES FURO- Y PIRANOQUINOLINICOS

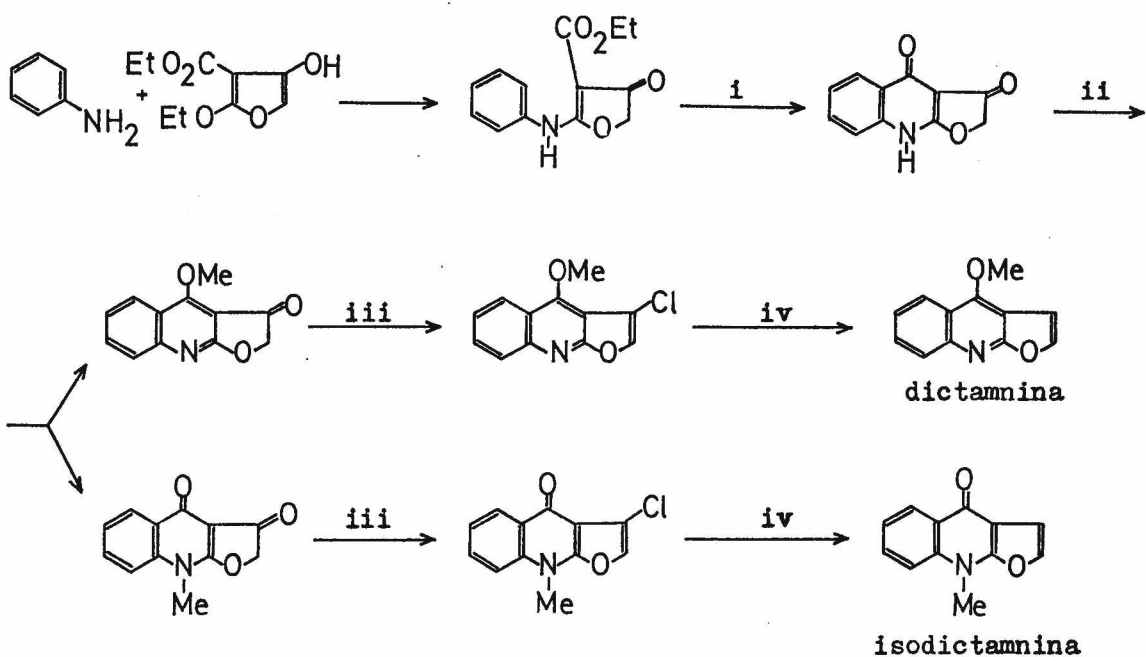
En los últimos 20 años el trabajo sobre síntesis de alcaloides furo- y piranoquinolínicos ha sido muy activo. Antes de este tiempo era conocido un número limitado de métodos generales para la obtención de sistemas furoquinolínicos lineales^{35,36,37,38}, y se había sintetizado flindersina^{39,40}.

En el lapso citado se desarrollaron varios métodos originales para constituir los esqueletos lineales y angulares de estos alcaloides, habiéndose realizado síntesis totales de un importante número^{11,25,41}.

Furoquinolinas lineales.

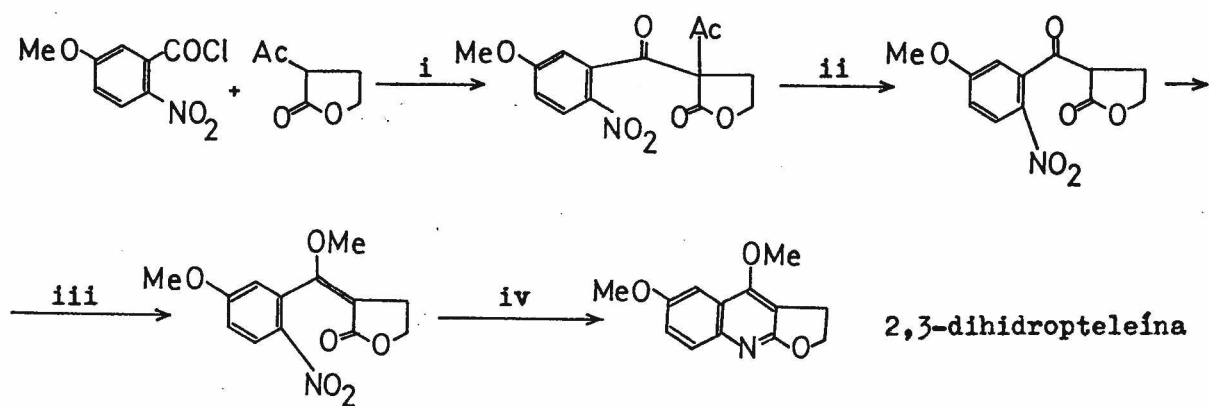
En su mayoría, los métodos desarrollados para síntesis de alcaloides de este subgrupo I involucran uno o más intermediarios con estructura de quinolina o de 2-quinolona; no presentan esta característica los primeramente conocidos de Tuppy y Böhm³⁵ y de Kuwayama³⁸, que se caracterizan por partir de moléculas sencillas, una aromática con función nitrogenada (amina o nitroderivado) y un anillo furano o derivado con sustitución adecuada, que por condensación conducen a sustancias que contienen ya formados los anillos homocíclico y oxigenado; el anillo piridínico se forma con posterioridad (Esquemas 3 y 4).

Por otra parte, los métodos de Grundon y McCorkindale³⁶ y de Cooke y Haynes³⁷ presentan la característica común que la cadena carbonada necesaria para formar el anillo oxigenado fue incorporada como función latente en los materiales de partida (Esquemas 5 y 6) generándose antes el anillo nitrogenado que el oxigenado.



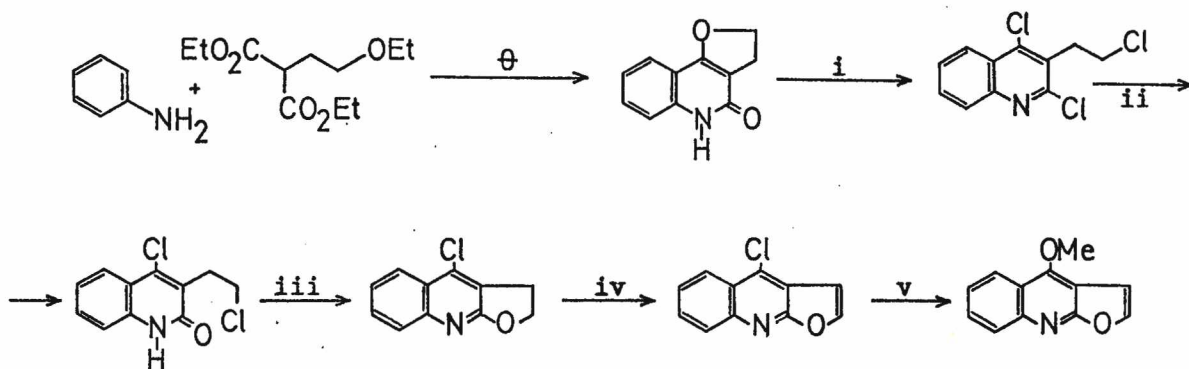
i: ϕ_2O , reflujo. ii: CH_2N_2 . iii: $POCl_3/H_2O$. iv: $Pd/CaCO_3, H_2$.

Esquema 3. Método de Tuppy y Böhm.



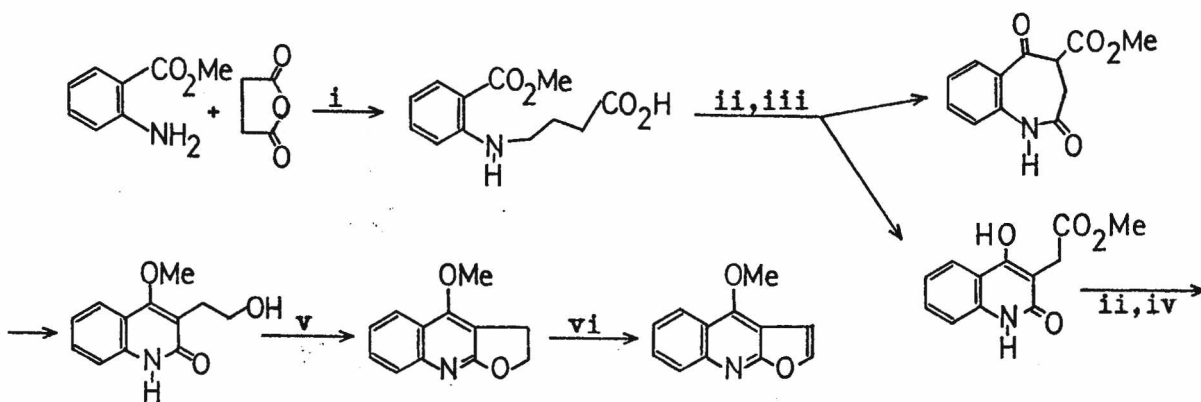
i: $Mg(OEt)_2$. ii: $NH_4OH/EtOH$ (desacilación). iii: CH_2N_2 . iv: $H_2, Pd/C$.

Esquema 4. Método de Kuwayama.



i: POCl_3 . ii: HCl 6 N, dioxano. iii: Ag_2O , EtOH . iv: NBS, luego ϕNEt_2 .
v: NaOMe .

Esquema 5. Método de Grundon y McCorkindale.

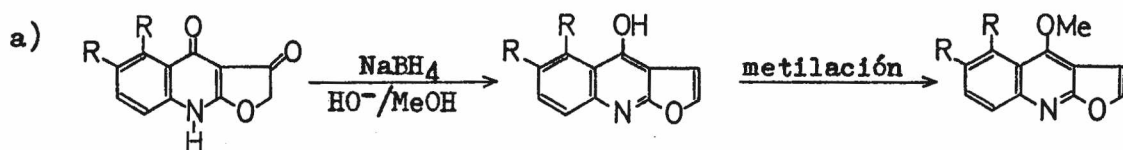


i: Reflujo (C_6H_6). ii: CH_2N_2 . iii: Na , dispersión; luego AcOH . iv: LiAlH_4 /
éter, luego H^+ . v: ácido polifosfórico 85 %. vi: NBS, luego colidina.

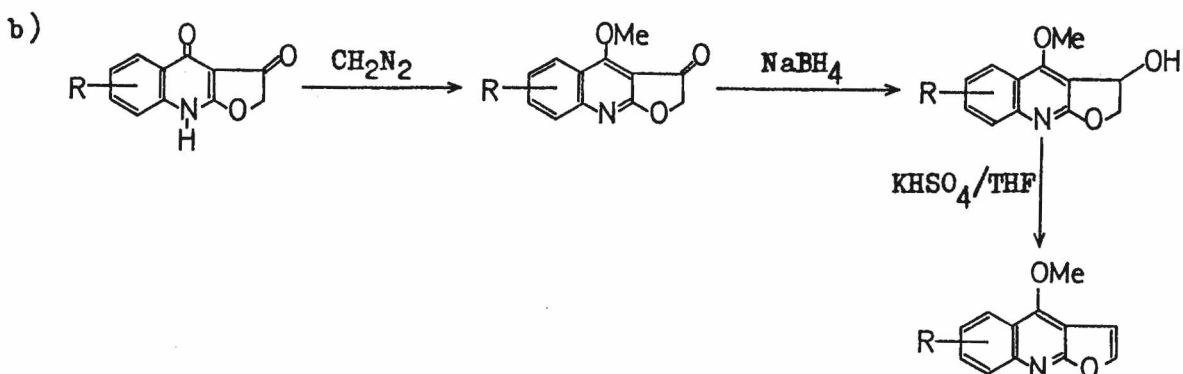
Esquema 6. Método de Cooke y Haynes.

Posteriormente el método de Tuppy y Böhm sufrió modificaciones que se basan en realizar la reducción sin recurrir a la hidrogenación catalítica.

Ejemplos:



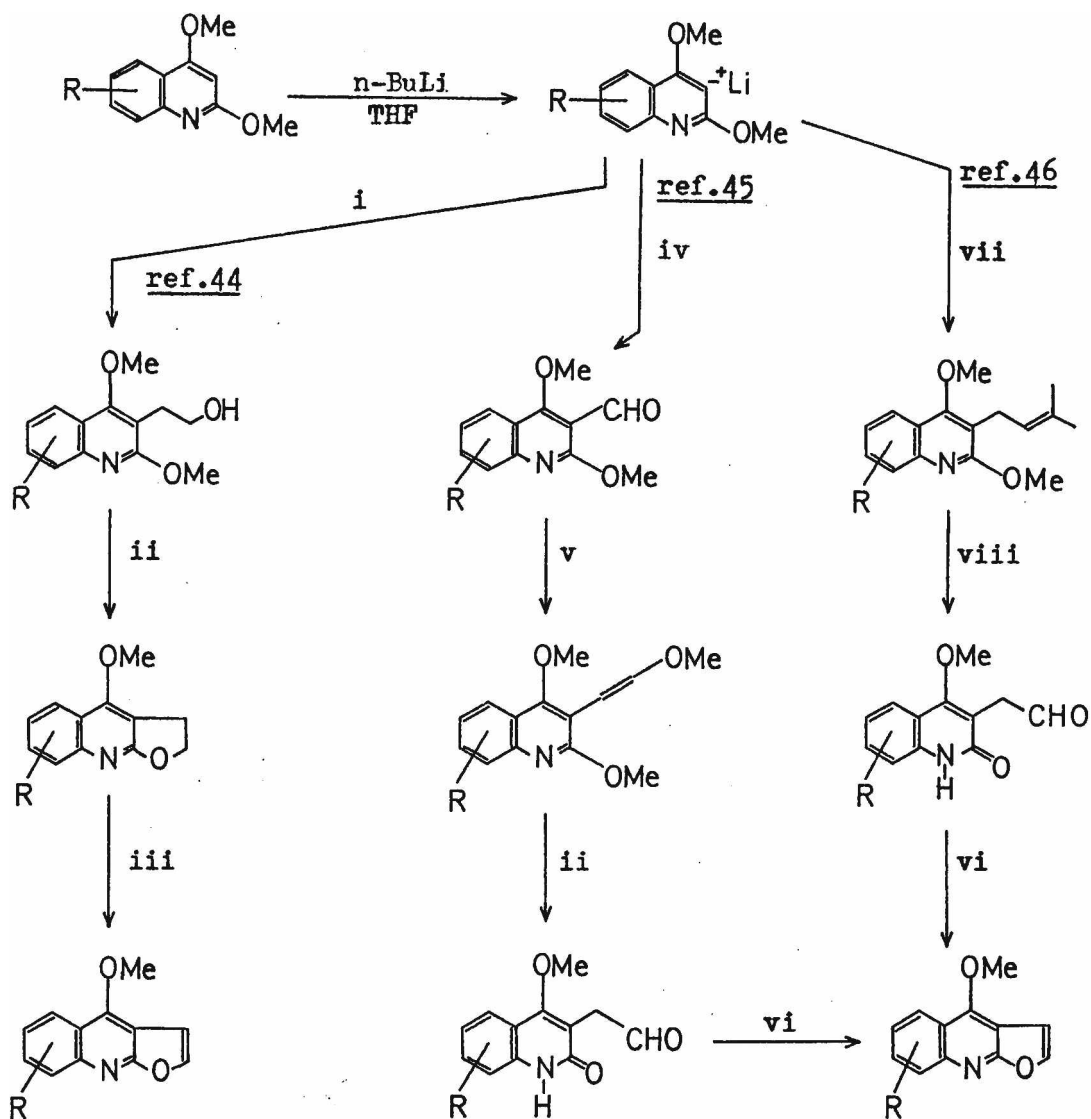
Se usó para la síntesis de medicosmina, 34⁴².



Por este camino se sintetizaron, entre otros ejemplos⁴³, kokusagina 29 y dictamina 24.

La incorporación de una cadena carbonada preformada en los materiales de partida como en la síntesis de Grundon³⁶, era necesaria porque tal cadena no podía ser introducida luego, exclusivamente en la posición 3 del sistema quinolínico, mediante reacciones de sustitución electrofílica, ya que el anillo de piridina está más desactivado que el bencénico.

Con posterioridad se logró introducir dicha cadena sobre el sistema cíclico preformado, de manera que fuese luego modificada en un anillo furano (Esquema 7). La posición 3 del sistema quinolínico fue activada por litación de una 2,4-dialcoxiquinolina, y el derivado organolítico obtenido



i: Oxido de etileno. ii: HCl diluido. iii: NBS, luego base. iv: $\phi\text{N}(\text{Me})\text{CHO}$. v: $\phi_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{OCH}_3 \text{Cl}^-$, t-BuOK. vi: Acido polifosfórico. vii: $\text{BrCH}_2\text{CH}=\text{CMe}_2$. viii: O_3/O_2 o $\text{OsO}_4/\text{IO}_4^-$.

Esquema 7: Síntesis de furoquinolinas lineales a partir de 3-litio-2,4-dimetoxiquinolinas.

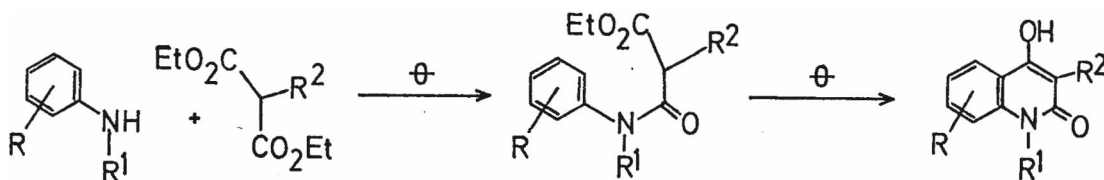
fue selectivamente alquilado en posición 3: En uno de los métodos⁴⁴, sigue a la metalación la introducción de una cadena 2-hidroxietilo, por tratamiento del litioderivado con óxido de etileno, e hidrólisis ácida del producto selectivamente en el OMe-2, con formación del tercer anillo del sistema cíclico. Esta última etapa permite obtener con buen rendimiento la dihidrofurquinolina, siendo el paso crítico del método la deshidrogenación subsiguiente, en general no efectiva (Esquema 7). Se aplicó el método a la síntesis de dictamnina 24 y δ-fagarina 25.

En una modificación del anterior⁴⁵, el derivado lítico es formilado por tratamiento con N-fenil-N-metilformamida, siendo el formilderivado resultante transformado en un éter de enol mediante una reacción de Wittig seguida por hidrólisis ácida y ciclación con ácido polifosfórico, evitando de este modo tener que oxidar un anillo dihidrofurano.

En otro de los métodos⁴⁶ se metala la 2,4-dimetoxiquinolona con sustitución adecuada, pero el derivado lítico es alquilado por tratamiento in situ con bromuro de prenilo; el OMe-2 es hidrolizado con cloruro de hidrógeno seco dando la 2-quinolona, que luego es oxidada al 3-formilmetil derivado. Por último éste se cicla por calentamiento con ácido polifosfórico (Esquema 7). Por esta vía se sintetizó dictamnina, δ-fagarina y skimmiani-na 33.

En cuanto a los métodos en los que la cadena en C-3 se introduce preformada, con una función latente, en los materiales de partida, en general son modificaciones al que ya fue citado³⁶. Consisten en calentar a reflujo de difenil éter, una anilina convenientemente sustituida y un derivado de malonato de dietilo con su C-2 sustituido por la cadena carbonada que más adelante originará el anillo furano del esqueleto furoquinolínico. Se forma inicialmente una amida N-sustituida, que por ciclación intramolecular

genera una 4-hidroxi-2-quinolona sustituida en su C-3⁴⁷:

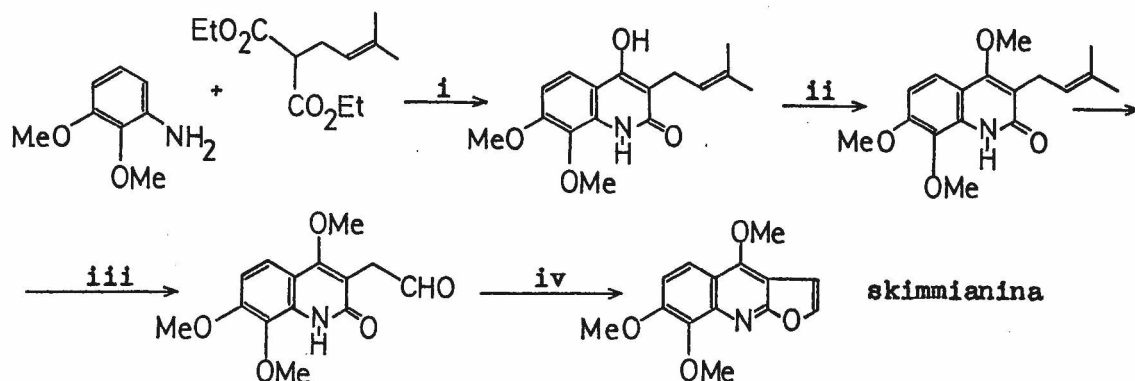


El método tiene como limitaciones:

- El anillo aromático de la anilina debe tener simetría 1-4 para evitar la orientación errónea al ciclar.
- El anillo aromático debe ser suficientemente activado para que la ciclación ocurra fácilmente.
- El control de la temperatura debe ser estricto, ya que si ésta es baja se obtiene principalmente la etoxicarbonilanilida, junto con bisanilida resultante de la reacción entre aquella y la amina de partida⁴⁸. Por otro lado, si se excede, se obtienen derivados tricíclicos²³.

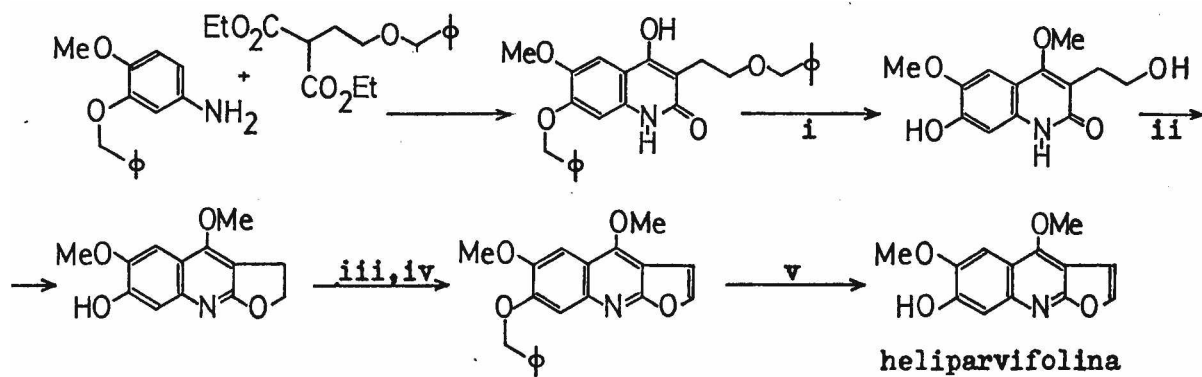
Una vez producida la primera ciclación, se metila en forma selectiva con CH_2N_2 el OH-4; se transforma adecuadamente la cadena carbonada en C-3 y se finaliza con una segunda ciclación, en que se origina el anillo oxigenado. Esta ciclación rinde el isómero lineal debido a que la metilación del O-4 tiene el efecto de un bloqueo de esta posición, impidiendo la formación del isómero angular, termodinámicamente más estable⁴⁹. Se ha descrito⁴⁶ la síntesis de skimmianina 33 por esta vía (Esquema 8).

Sekiba^{50,51} utilizó otra modificación⁵² del método general, para sintetizar alcaloides furoquinolínicos fenólicos, por ej. robustina 32, haplopina 31 y heliparvifolina (Esquema 9). Se partió de benciléteres de aminofenoles, que por reacción con 2-benciloxietilmalonato de dietilo generaron las correspondientes 2-quinolonas sustituidas en C-3. Se metiló el OH-4 de



i: ϕ_2O , reflujo. ii: CH_2N_2 . iii: $OsO_4/NaIO_4$. iv: Acido polifosfórico.

Esquema 8. Síntesis de Grundon de skimmianina.

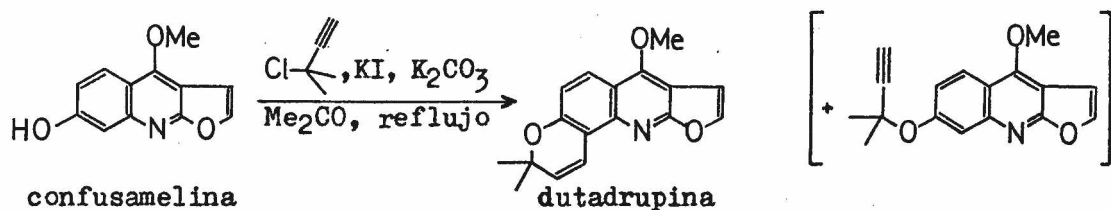


i: CH_2N_2 ; luego H_2 , 5 % Pd/C . ii: PPE, 120-130° . iii: $C_6H_5CH_2Cl/NaOEt$.
iv: DDQ . v: $ClH/EtOH$.

Esquema 9. Síntesis de furoquinolinas lineales con función fenólica⁵¹.

aquellas, se desbloquearon los grupos hidroxilo mediante hidrogenólisis y se hizo la ciclación por calentamiento con polifosfato de etilo (PPE) obteniendo la 2,3-dihidrofuro[2,3-b]quinolina, que fue deshidrogenada (previo rebloqueo de la función fenol) con DDQ. Finalmente se obtuvo, en uno de los ejemplos, heliparvifolina, con rendimiento global de 2,4 %, por eliminación hidrolítica del bloqueante bencilo (Esquema 9).

Recientemente fue aislada de Dutaillyea drupacea la pirano[2',3'-h]furo-[2,3-b]quinolina denominada dutadрупina, la cual fue sintetizada^{11g} a partir de confusamelina, por alquilación y ciclación con 3-cloro-3-metil-1-butino:

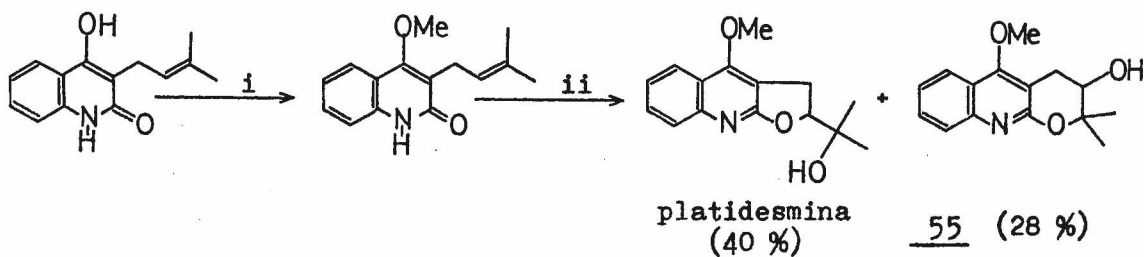


Dihidrofuroquinolinas lineales.

De este reducido subgrupo II han sido obtenidas sintéticamente platidesmina 35 y dubinidina 34, y formalmente los acetatos de las anteriores.

La platidesmina se sintetizó por ciclación oxidativa de 4-metoxi-3-prenil-2-quinolona con ácido peroxiláurico⁵³. En la reacción mencionada, practicada sobre 3-prenil-2-quinolonas sin sustitución sobre N, también se forma la hidroxidimetilpirano[2,3-b]quinolina (Esquema 10).

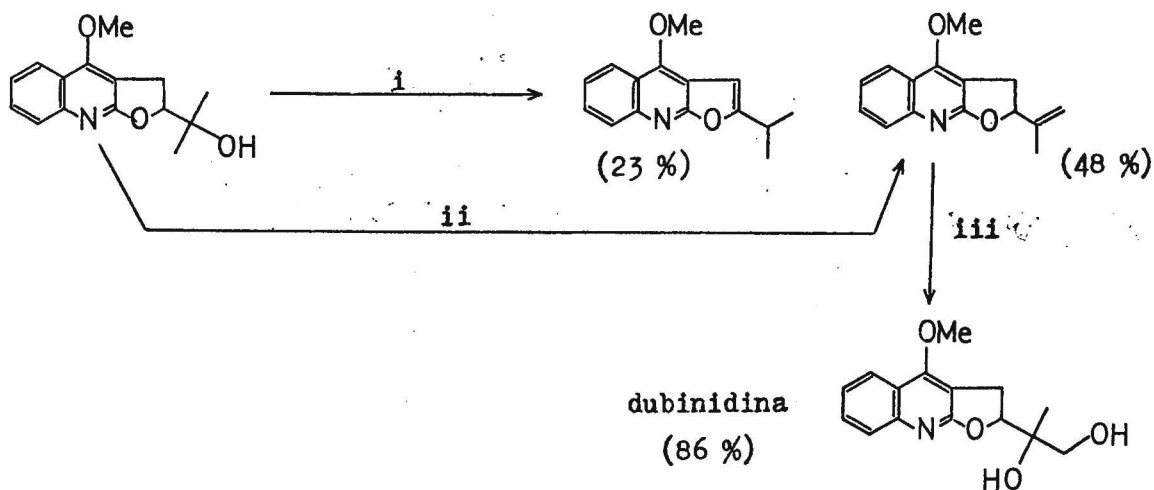
La síntesis de dubinidina fue planteada por hidroxilación de 4-metoxi-2-isopropenildihidrofuro[2,3-b]quinolina obtenida a partir de platidesmina; en dicha deshidratación se obtuvo además la isópropilfuroquinolina⁵⁴.



i: CH_2N_2 . ii: $\text{Me}(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}_2\text{H}$, CHCl_3 , 25° , 5 días.

Esquema 10. Síntesis de platidesmina.

Usando cloruro de tionilo en presencia de base como deshidratante del alcohol terciario, no se forma isopropilfuroquinolina. La oxidación de la olefina terminal con OsO_4 produce dubinidina⁵⁵:



i: $(\text{PhO})_3\text{PBr}_2$, K_2CO_3 . ii: SOCl_2 , $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$. iii: OsO_4 , dioxano.

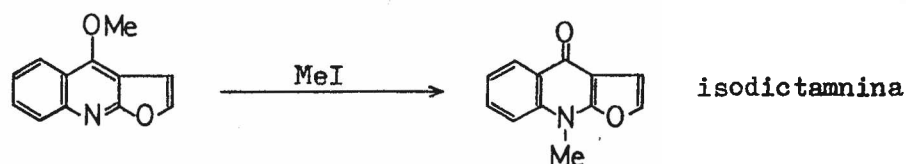
Esquema 11. Síntesis de dubinidina.

Furoquinolinas hidrogenadas en el homociclo.

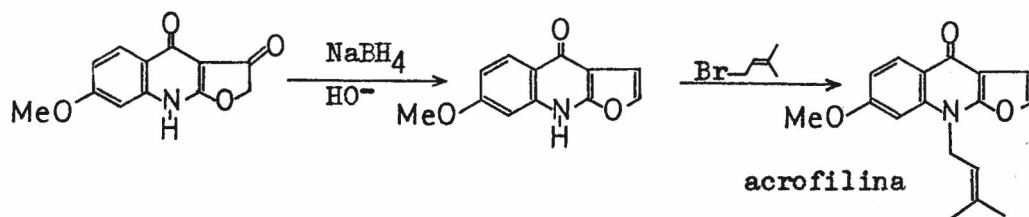
Hasta 1985 no fue publicada ninguna síntesis de alcaloides de este tercer subgrupo.

Furo-4-quinolonas.

Estos alcaloides fueron sintetizados por varios caminos. El más general parte de la 4-metoxifuro[2,3-b]quinolina convenientemente sustituida, que se hace reaccionar con ioduro de metilo⁵⁶:



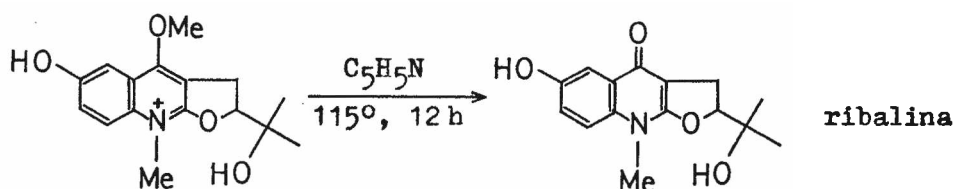
Mediante una modificación del método de Tuppy y Böhm para síntesis de furoquinolinas se sintetizó acrofilina 40, reduciendo con NaBH_4 en medio alcalino la dicetona resultante de la ciclación, en vez de metilarla siguiendo el método tradicional. El esquema se completa con una N-prenilación⁵⁷:



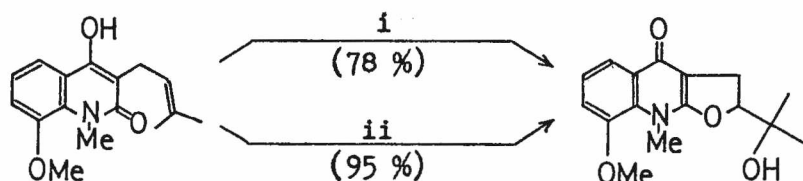
Finalmente, los "iso-alcaloides" son subproductos del método de Tuppy y Böhm para furoquinolinas (Esquema 3, pág. 35).

Dihidrofuro-4-quinolonas.

Las bases terciarias con esqueleto de 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-3,4-dihidro-2H-furo[2,3-b]quinolin-4-ona y derivados en C-2 han sido obtenidos a partir de las correspondientes sales cuaternarias. Así, por ejemplo, se han preparado ribalina¹² y lunina⁵⁸.

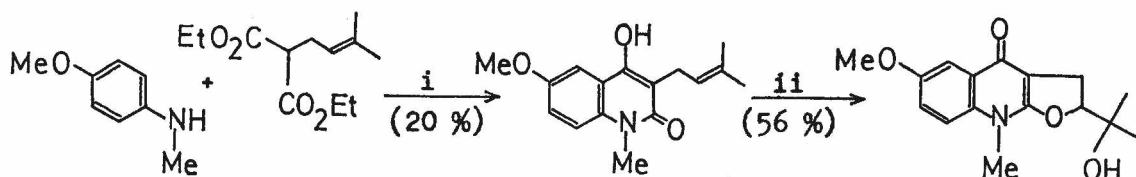


Otro procedimiento general que se ha utilizado consiste en ciclar una 4-hidroxi-3-prenil-2-quinolona N-sustituída, en presencia de un ácido peroxicarboxílico. Se han usado ácidos peroxiláurico, peroxicanfórico, m-cloroperoxibenzoico. Por esta vía se sintetizaron balfourodina⁵⁹ y el 06-metil éter de ribalina³⁴ (Esquemas 12 y 13):



i: $\text{Me}(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}_3\text{H}$, CHCl_3 , 18° , 3 d. ii: $\text{Me}(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}_3\text{H}$, *t*-BuOH, H_2SO_4 , 18° , 3d.

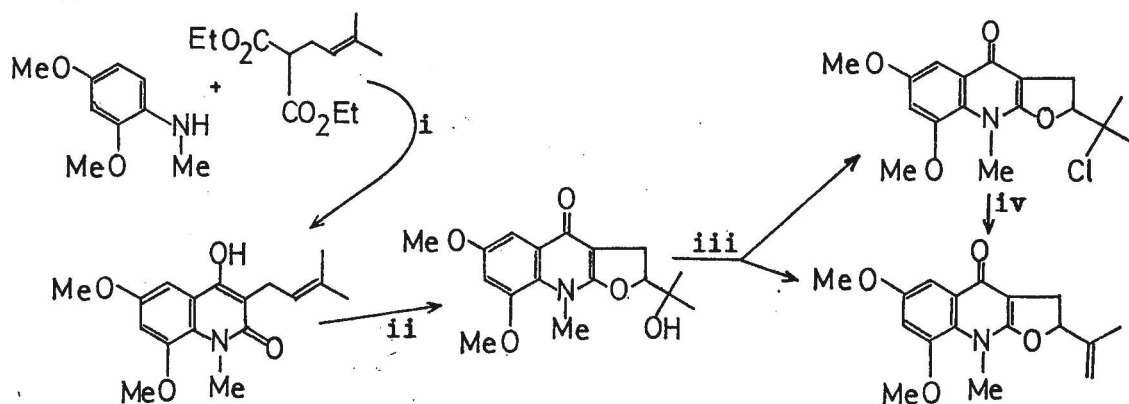
Esquema 12. Síntesis de (+)-balfourodina.



i: ϕ_2O , reflujo, 3 h. ii: m-Cl(C₆H₄)CO₃H, CHCl₃, 0°, luego 3 d a temperatura ambiente.

Esquema 13. Síntesis de 0⁶-metilribalina.

Como ejemplo de dihidrofuro-4-quinolona con enlace olefinico terminal en la porción isoprenoide se sintetizó ptelefolona^{34,53} (Esquema 14):

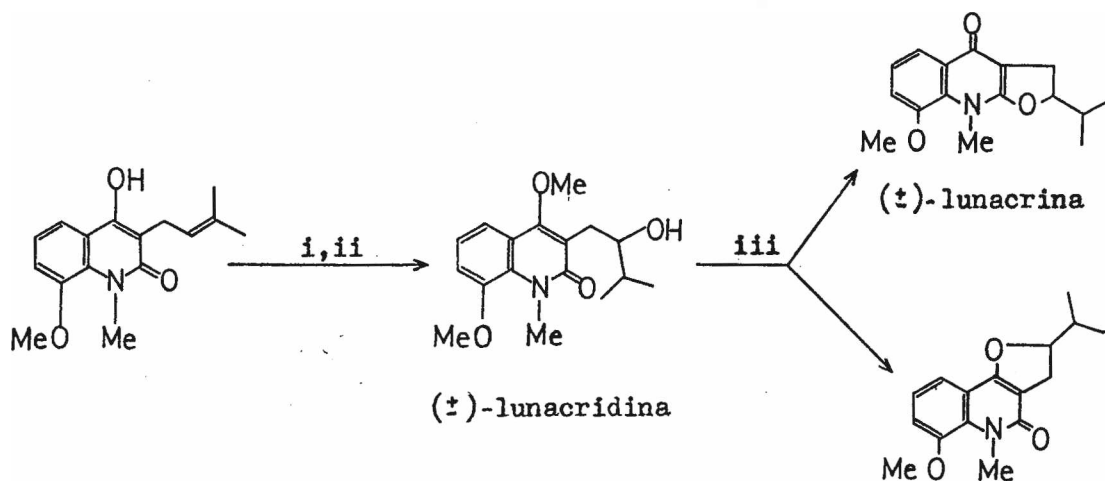


i: ϕ_2O , reflujo, 3 h. ii: m-Cl(C₆H₄)CO₃H, CHCl₃, 0°, luego 3 d a temperatura ambiente. iii: $(\phi O)_3PCl_2$, C₅H₅N, reflujo, 24 h. iv: C₅H₅N, reflujo, 36 h.

Esquema 14. Síntesis de ptelefolona.

En la última reacción, junto con ptelefolona se obtuvo el 1-cloro-1-metil-etil derivado en proporción apreciable (51 % , mientras que el rendimiento de ptelefolona fue 32 %). Se logró transformar el derivado clorado en el alcaloide deseado, mediante largo reflujo en piridina.

En cuanto a las 2-isopropildihidrofuro-4-quinolonas, se sintetizó lunacrina⁶⁰ (Esquema 15), modificando el método de obtención de 2-hidroxiisopropil derivados, hidratando en forma anti-Markovnikov el grupo prenilo de 4-hidroxi-1-metil-8-metoxi-3-prenil-2-quinolona. Obtenido el alcohol secundario, (±)-lunacridina, se cicló por catálisis ácida. En las condiciones de esta reacción no fue lunacrina el producto principal, sino su isómero angular.

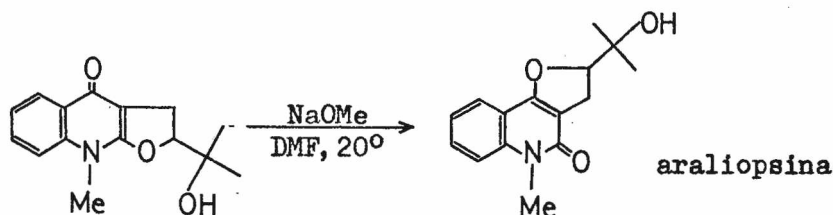


i. B_2H_6 , CH_2Cl_2 ; luego $NaOH$ ac. dil., H_2O_2 . ii: CH_2N_2 , 5 min. iii: HCl 6 N, reflujo, 6 h.

Esquema 15. Síntesis de lunacrina.

Dihidrofuro-2-quinolonas.

Se obtuvo araliopsina a partir de isoplatidesmina, a través de una isomerización por catálisis básica⁶¹:



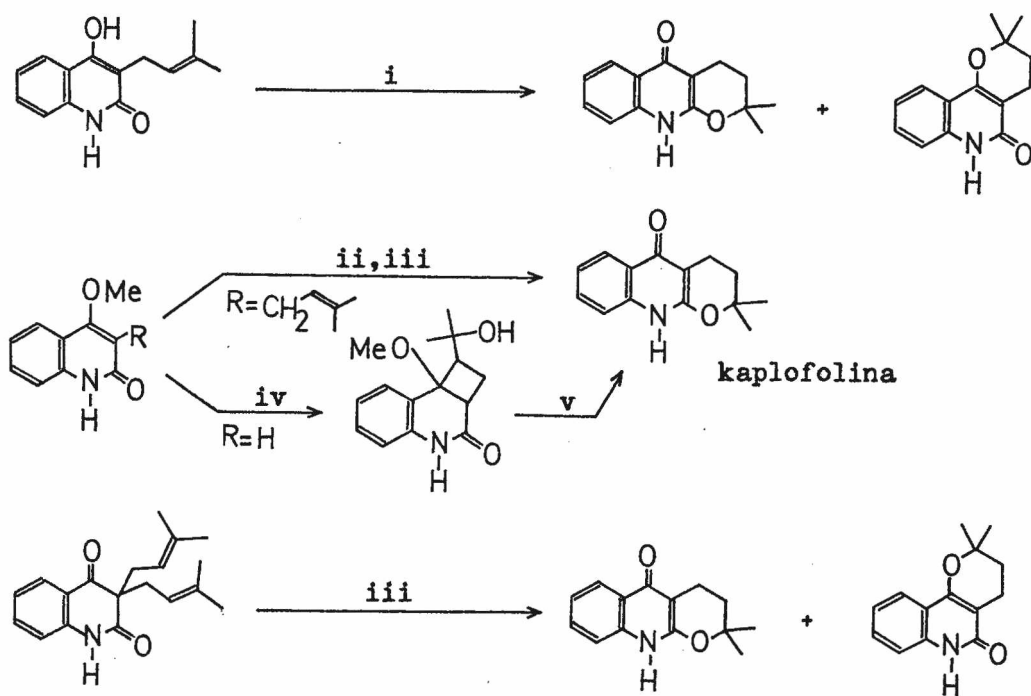
Se propuso un mecanismo para esta transformación, que involucra dos inversiones de configuración a través de un epóxido intermedio⁶².

Dihidropiranoquinolinas lineales.

Tiempo antes de haber sido reconocido como producto natural, fue sintetizado el racémico de geibalansina por ciclación oxidativa de 4-metoxi-3-prenil-2-quinolona⁵³ (Esquema 10, pág. 43).

Dihidropirano-4-quinolonas.

La más sencilla de las 2,2-dimetildihidropirano-4-quinolonas, kaplofolina, fue obtenida por varias vías a partir de derivados de 4-hidroxi-2-quinolona (Esquema 16). Recientemente se han aplicado prenilación fotoquímica de 4-metoxi-2-quinolona^{25a} y ciclación en medio ácido de 4-metoxi-3-prenil-2-quinolona, o del derivado 3,3-diprenilado^{11g}. Antes se preparó por ciclación en medio ácido de 3-prenil-4-hidroxi-2-quinolona⁶³.

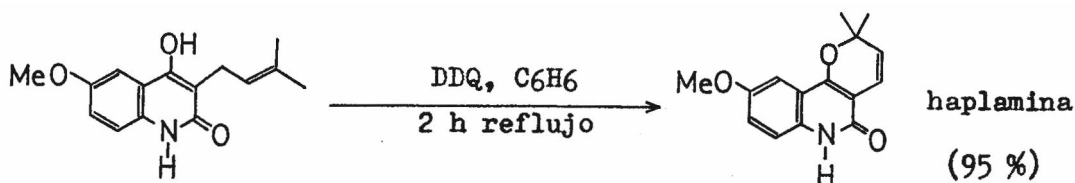


i: HCl 6 N, reflujo 3 h. ii: ácido polifosfórico. iii: HCl/EtOH, reflujo.
 iv: HO-~~Ac~~, MeOH, hv. v: HCO₂H, 50°.

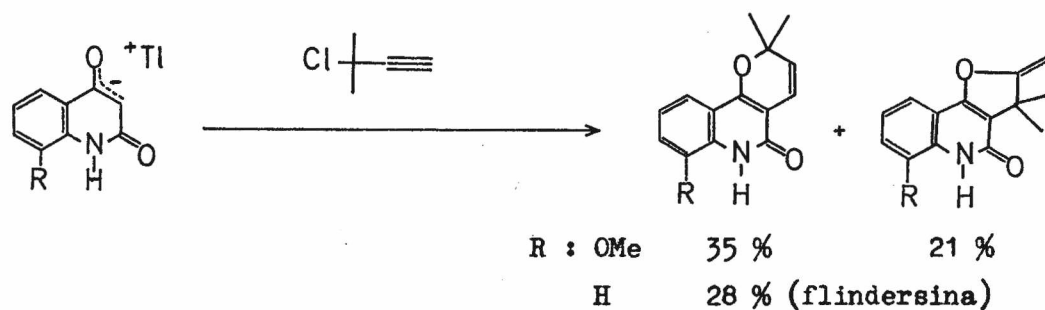
Esquema 16. Síntesis de kaplofolina.

Pirano-2-quinolonas.

Los esqueletos angulares han sido desde hace tiempo frecuentemente obtenidos por vía de síntesis. Hace 30 años fue sintetizado por primera vez el hasta entonces único alcaloide piranoquinolinico angular conocido, flindersina³⁹. Poco tiempo después fue obtenida por ciclodeshidrogenación de 4-hidroxi-3-prenil-2-quinolona por 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona⁴⁰. A manera de ejemplo se esquematiza la síntesis de haplamina⁶⁴, que sigue el mismo método:



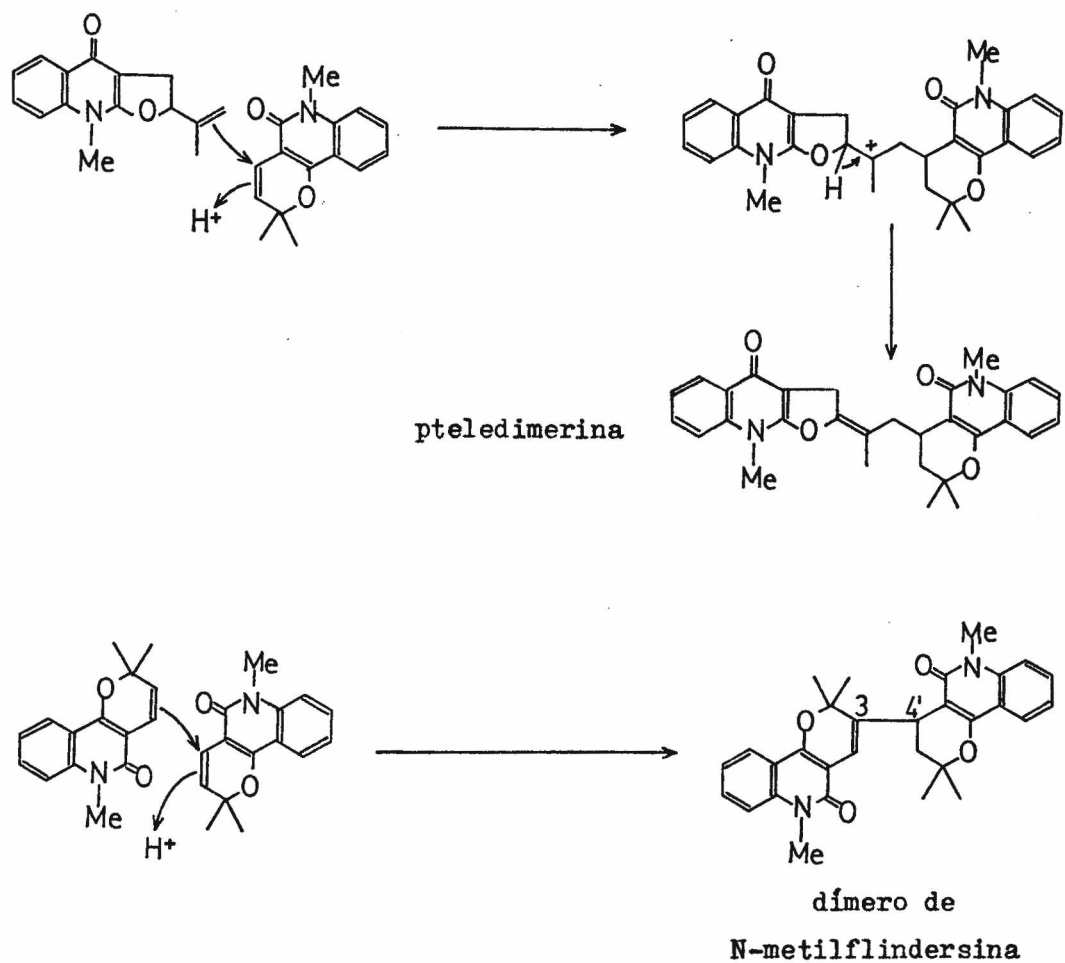
Otros métodos desarrollados con posterioridad se basan, por ej., en el uso de enolatos de Tl(I) de 4-hidroxi-2-quinolonas⁶⁵:



En la literatura se describen otras síntesis de alcaloides que pertenecen a este subgrupo^{66,67,68}.

Alcaloides dobles o diméricos.

Si bien hasta 1985 no fue informada ninguna síntesis de estas bases de complicada estructura, se ha estudiado el comportamiento de N-metilflindersina en presencia de ácidos, ya que en estas condiciones, frente a una isopropenildihidrofuro-4-quinolona como 6,8-didesmetoxiptelefolona, podría producirse la adición del enlace olefínico terminal de ésta sobre la N-metilflindersina, para formarse pteledimerina⁶⁹ (Esquema 17). Se halló que la



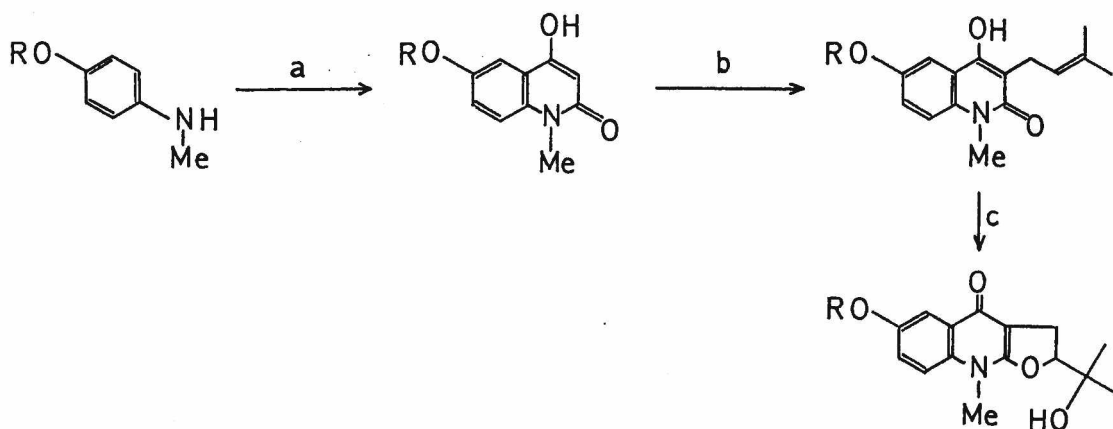
Esquema 17. Formación de esqueletos dobles por adición electrofílica.

N-metilflindersina se dimeriza durante reflujo con ácido fórmico o con ácido trifluoroacético. La unión $3,4'$ formada está presente en alcaloides dobles tales como vepridimerinas A, B, C y D^{11g,29}, y paraensidimerinas A, C, E, F y G²⁵.

ETAPAS GENERALES DE LA SINTESIS DESARROLLADA EN ESTA TESIS

El esquema de síntesis propuesto contempla como etapas fundamentales

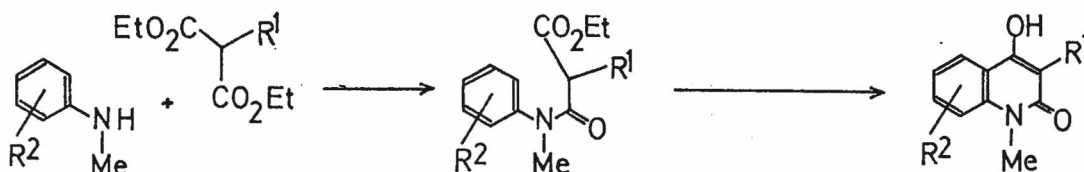
- La integración del sistema de 4-hidroxi-2-quinolona, a partir de una N-metil-4-alkiloxianilina, donde el grupo alquilo unido a oxígeno es protector de la función fenol.
- La alquilación en C-3 de la 4-hidroxi-2-quinolona, introduciendo en dicha posición una cadena de 3-metil-2-butenilo.
- La ciclación oxidativa de la 3-prenil-4-hidroxi-2-quinolona obtenida según (b), en que es formado el anillo oxigenado de dihidrofurano con un grupo hidroxiisopropilo en posición 2.



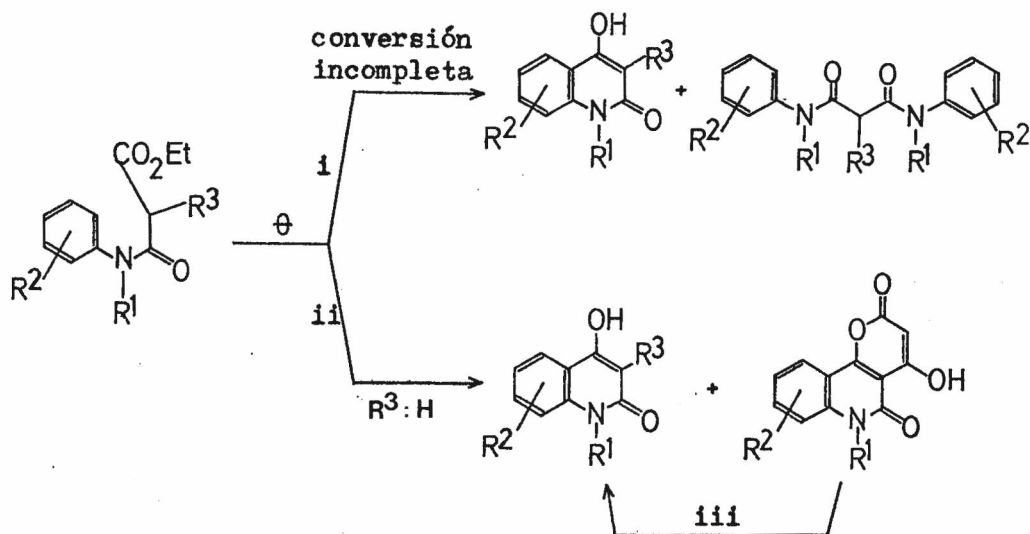
Integración del sistema de 4-hidroxi-2-quinolona

El método más usado consiste en hacer reaccionar una anilina o una N-alquilanilina con malonato de dietilo^{41,70}, en caliente.

Inicialmente se forma la monoamida (el correspondiente malonanilato de etilo)^{48,71}; continuando el calentamiento, por ciclación y eliminación de etanol, se forma la 4-hidroxi-2-quinolona.



El éxito del método depende en gran parte: a) de que la anilina de partida no sea m-sustituída, pues se daría lugar a la formación de quinolonas isómeras; b) del control de las condiciones de reacción, ya que si la temperatura fuera insuficiente, la ciclación ocurriría en extensión menor, siendo los productos más importantes el malonanilato de etilo y la bisanilida formada entre éste y la anilina que no hubiera ya reaccionado⁴⁸. Si la temperatura fuera excesiva o el tiempo de reacción demasiado prolongado el rendimiento de la quinolona deseada se resiente por la reacción ulterior de ésta con malonato de dietilo sin reaccionar aún, generándose así una 4-hidroxi-2,5-dioxo-5,6-dihidro-2H-pirano[3,2-c]quinolina^{72,73}. Sin embargo, la dihidropiranoquinolina obtenida en tal caso podría ser hidrolizada a la quinolona deseada, por reflujo en medio ácido²³ (Esquema 18).

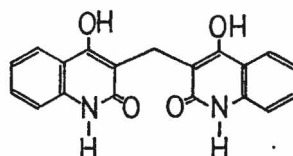
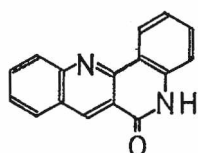


i: $R^2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-NHR}^1$, temperatura baja. ii: $R^3\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2$, temperatura alta.
 iii: H^+ , H_2O , reflujo.

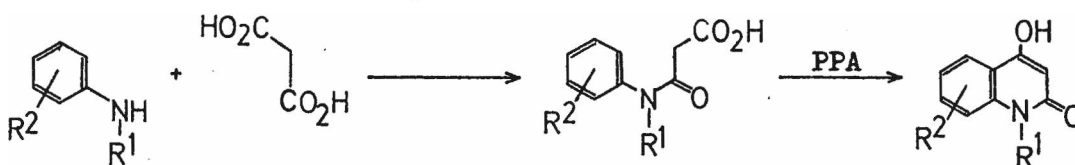
Esquema 18. Productos de la reacción anilina - malonato de dietilo en función de la temperatura de reacción.

Cabe destacar que el derivado tricíclico es formado cuando $R^3=\text{H}$. Se ha logrado inhibir su formación ciclando ésteres malónicos sustituidos en C-2, por ejemplo, con bencilo^{41,73} o con 2'-benciloxietilo⁷⁴.

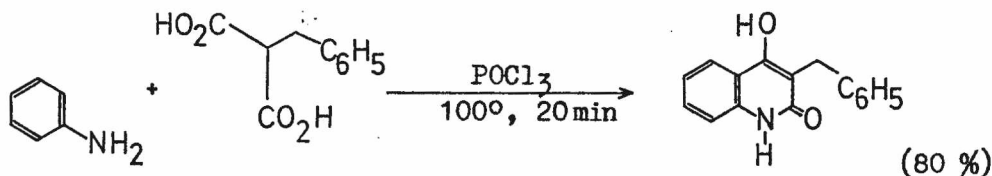
Utilizando prenilmalonato de dietilo se han preparado, por el mismo método de ciclación con una fenilamina, 3-prenil-4-hidroxi-2-quinolonas^{63,75} Durante la reacción se forman, además, subproductos con esqueletos de 5H-dibenzo[b,h][1,6]naftiridin-6-ona, y de 3,3'-metilenbis-(4-hidroxi-2-quinolona)⁷⁶:



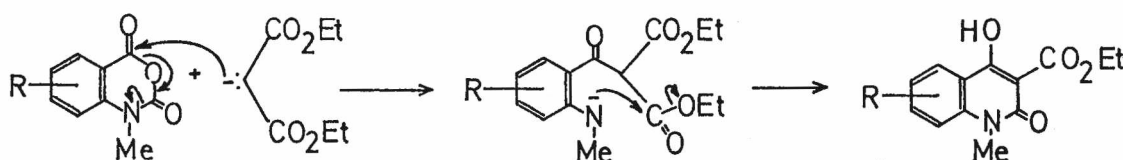
Entre las variaciones del método puede citarse, por ejemplo, efectuar la reacción entre la fenilamina sustituida y el ácido malónico, obteniendo el ácido malonanílico correspondiente, y luego ciclarlo a 4-hidroxi-2-quinolona mediante el tratamiento con ácido polifosfórico⁷⁷:



Otra modificación consiste en hacer reaccionar una anilina y un ácido malónico en presencia de oxicloriguro de fósforo⁷⁸:



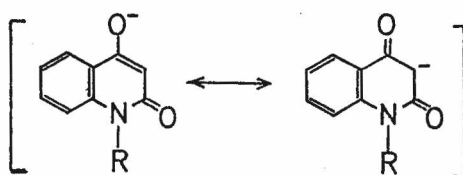
Un método en el que se evitan las desventajas del anterior en cuanto a orientación en la ciclación, como a formación de las citadas 4-hidroxi-2,5-dioxo-5,6-dihidro-2H-pirano[3,2-c]quinolinas, es el basado en la reacción entre un anhídrido N-metilisatoico convenientemente sustituido, y sodiomalonato de dietilo^{41,79}:



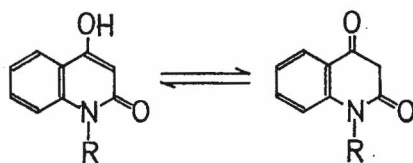
En el anhídrido isatoico se dispone ya del enlace $C_{\text{carbonilo}}-C_{\text{aromático}}$ preformado, con lo que se evitan los problemas en la orientación durante la ciclación.

Alquilación en C-3 de 4-hidroxi-2-quinolonas (introducción de prenilo)

Cuando una 4-hidroxi-2-quinolona es salificada por una base, se transforma en un anión:



Por otro lado, la 4-hidroxi-2-quinolona es la forma enólica en equilibrio con la forma cetónica, 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina:



Esta última es, formalmente, un sistema β -dicarbonílico.

La alquilación de sistemas β -dicarbonílicos, así como de dianiones provenientes de fenoles o enoles, ha sido estudiada en profundidad.

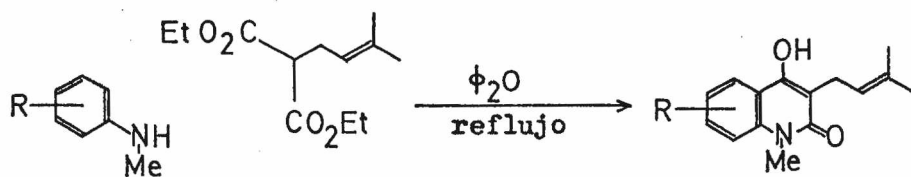
Cuando se intenta alquilar un compuesto β -dicarbonílico, suele obtenerse mezcla de derivados O- y C-alquilados⁸⁰. Si la reacción se verifica sobre aniones β -dicarbonílicos, la C-alquilación compite con la formación de éteres de enoles principalmente, pudiendo verificarse otras reacciones colaterales, por ej. copulaciones con los productos de oxidación atmosférica de los enolatos presentes.

Se halló que la C-monoalquilación ocurre en mayor extensión cuando, por ej., el átomo de oxígeno del enolato es intensamente solvatado por un solvente fuertemente formador de puentes de hidrógeno^{81,82}, o bien cuando el átomo de oxígeno es protegido por formación de un par iónico con un ión metálico, generándose una restricción electrostática para la formación de éter que aumenta al disminuir el tamaño del catión⁸².

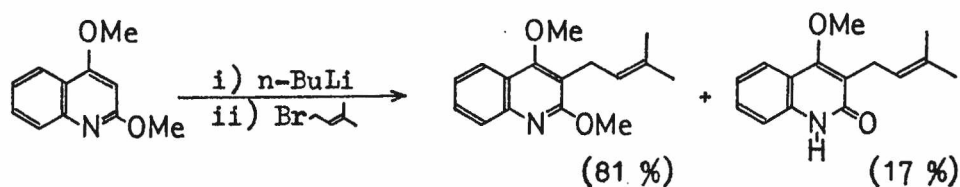
Con respecto a alquilaciones llevadas a cabo sobre 4-hidroxi-2-quinolonas se halló, confirmando lo anterior, que cuando se efectúan en DMF en presencia de una base débil (K_2CO_3) se obtienen principalmente los 4-alcoxiderivados. En cambio, al realizarlas en medio acuoso alcalino ocurre C-alquilación siendo el producto principal de reacción el 3,3-dialquilado^{83,84}.

El problema de la prenilación en el C-3 de 4-hidroxi-2-quinolonas ha sido atacado, en general, de dos maneras:

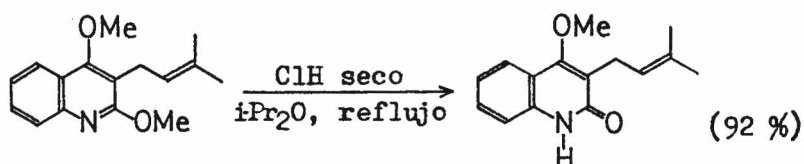
a) Como síntesis convergente, donde el grupo prenilo es introducido en la reacción de ciclación, como 2-prenilmalonato de dietilo^{12,34}:



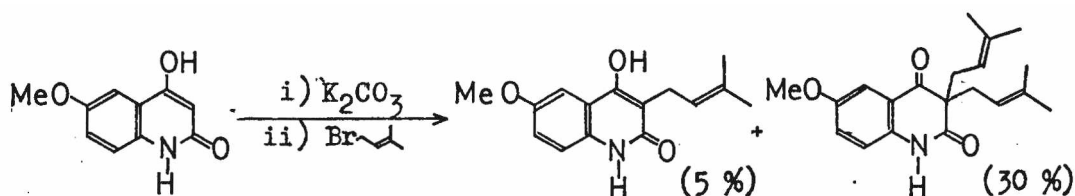
b) Como síntesis lineal, operando sobre la 4-hidroxi-2-quinolona o esqueleto que la contenga en forma latente. Por ejemplo, en una modificación del método de Narasimhan⁴⁶ para síntesis de furo[2,3-b]quinolinas se llevó a cabo una litiación en el C-3 de 2,4-dimetoxiquinolona, y a continuación la alquilación con bromuro de prenilo:



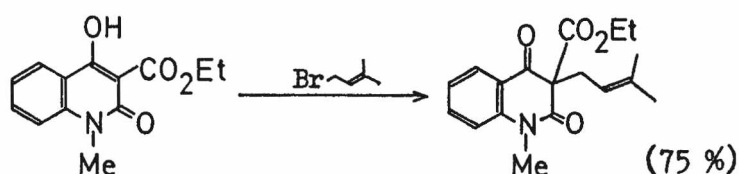
Mediante un tratamiento breve con cloruro de hidrógeno seco, el 2-quinolil metil éter se descompone, generando la 2-quinolona:



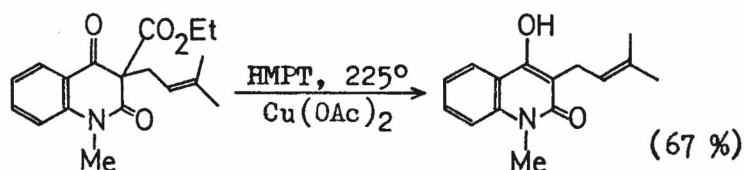
En otro ejemplo, en el transcurso de una síntesis de haplamina⁶⁴, se llevó a cabo la alquilación mediante bromuro de prenilo en acetona, sobre 6-metoxi-4-hidroxi-2-quinolona en presencia de K_2CO_3 . El principal producto de la reacción fue el derivado dialquilado en C-3, y aunque se obtuvo la sustancia deseada, el 3-prenilderivado, el rendimiento fue muy bajo:



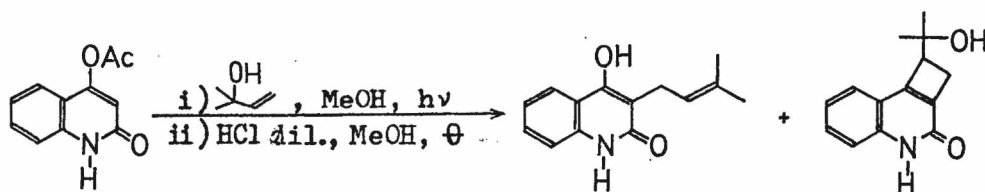
Un intento para resolver este problema de obtención de altas cantidades de producto C-dialquilado consistió en practicar la reacción entre 3-etoxicarbonil-4-hidroxi-1-metil-2-quinolona y bromuro de prenilo⁷⁹, en condiciones similares a las usadas en el ejemplo anterior:

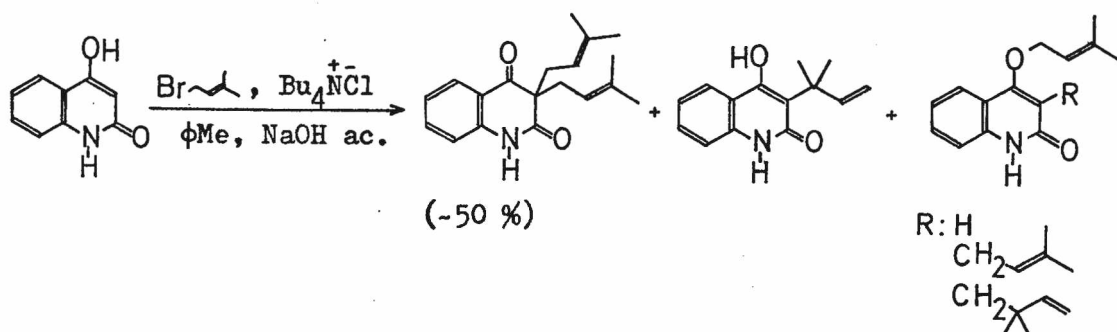


La 2,4-dicetona fue desalcoxicarbonilada por calentamiento con HMPT, en presencia de acetato de Cu(II):



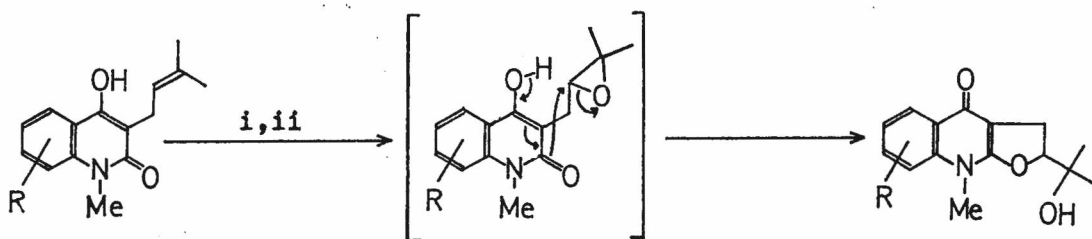
Recientemente han sido publicados dos procedimientos, durante el desarrollo de esta tesis, involucrando el primero una prenilación fotoquímica^{11g} y el segundo, el empleo de un sistema heterogéneo tolueno-solución de hidróxido de sodio con catálisis de transferencia de fase por cloruro de tetra-n-butilamonio, sobre una 4-hidroxi-2-quinolona sin sustitución en el nitrógeno^{11g}.





Ciclación oxidativa

Esta reacción, mediante la cual es transformada una cadena lateral de prenilo en un nuevo anillo, oxigenado, con un grupo hidroxisopropilo unido en su C-2, ocurre con epoxidación del doble enlace de dicha cadena lateral, y ciclación del epóxido (Esquema 19). Se obtienen N-metildihidrofuro-4-quinolonas, y no se ha observado formación de piranoisómeros o de sustancias con esqueletos angulares. Se ha propuesto que la no formación de piranoisómeros es debida a interacción desfavorable entre el grupo N-metilo y el gem-dimetilo terminal en el estado de transición durante la ciclación⁸⁵.



i: $m\text{-Cl}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CO}_3\text{H}$, CHCl_3 , 0° ; o ácido (+)-peroxicanfórico, CHCl_3 , 0° .

ii: 3 días a temperatura ambiente.

Esquema 19. Ciclación oxidativa de 3-prenil-4-hidroxi-1-metil-2-quinolonas.

CAPITULO IV

PARTE EXPERIMENTAL

INTRODUCCION

Las materias primas utilizadas en las diversas síntesis de reactivos o productos intermedios fueron de origen comercial. Su grado de pureza fue bueno. Ocasionalmente se necesitó purificarlos: son ejemplos de esta situación N-metilanilina y clorometil metil éter.

Los solventes usados fueron comerciales, grado FA o de calidad superior. En general se usaron sin purificar, salvo secado. Constituyen excepciones el etanol, cuando se necesitó anhidro, cualidad que se logró a través del método de Lund y Bjerrum⁸⁶; así como el éter etílico, del que se eliminaron peróxidos con Fe(II)⁸⁶, y tetrahidrofurano, que fue tratado con LiAlH₄ con la misma finalidad⁸⁷.

Algunos desecantes reversibles utilizados se activaron antes de usar. Por ejemplo: Na₂SO₄ y MgSO₄ por calentamiento a 150° durante 4 h, y tamices moleculares 4 Å (Fluka) durante 4 h a 325°⁸⁷.

En lo que atañe a las reacciones practicadas, en general, las condiciones de temperatura fueron establecidas en baño calefaccionante, excepto las que requirieron 35°, que se llevaron a cabo en estufa. En las reacciones en que la presencia de humedad fue perjudicial, se protegió el equipo con un desecante adecuado; aquéllas en que se usaron -o se formaron- compuestos peligrosos o agresivos, se realizaron con el aparato conectado a trampa de gases, armado bajo campana.

El seguimiento de la marcha de reacciones se hizo en general mediante cromatografía en capa delgada (CCD); a veces se recurrió a la espectrometría infrarroja.

La evaporación de solventes a partir de mezclas de reacción o extractos se llevó a cabo en evaporador rotatorio, a presión reducida; el secado

final de muestras, en tambor desecador a vacío a 40° o en pistola de Abderhalden, dependiendo en este caso la temperatura de la naturaleza del solvente a eliminar.

La purificación de sólidos por cristalización, cuando se operó en pequeña escala (volumen involucrado menor que 15 ml) fue efectuada en tubos de Craig. Cuando la cristalización no fue conveniente, se aplicó cromatografía en columna: ésta se preparó compactando a presión una suspensión del adsorbente en el solvente apropiado; el adsorbente más generalmente usado fue silicagel Merck de 60 Å de tamaño de poro, malla 230 - 400, en proporción de 50 veces el peso de muestra, y la relación longitud/diámetro de las columnas preparadas fue 4-6. En general la muestra se aplicó como siembra sólida, preparada evaporando una solución en presencia del adsorbente: 5 veces el peso de muestra. Para la elución se usaron mezclas de solventes con polaridad creciente, en general aplicando presión. Las fracciones se reunieron de acuerdo a su análisis efectuado mediante CCD. Para este fin se utilizaron placas de silicagel HF₂₅₄ (Merck) o bien de alúmina F₂₅₄ (Fluka) de 0,25 mm de espesor, obtenidas con un equipo Stahl-Desaga; y cromatofolios de silicagel-60 F₂₅₄ y de alúmina F₂₅₄ (Merck), en capa de 250 µm de espesor.

El revelado de los cromatogramas en capa delgada constó generalmente de visualización bajo luz UV de longitudes de onda 254 y 366 nm, y posterior exposición a vapores de yodo, o aspersion con Reactivo de Dragendorff (modificación de Munier)⁸⁸.

Los puntos de fusión se obtuvieron en capilar cerrado, en un aparato Electrothermal. No se corrigieron.

Los índices de refracción se midieron en un refractómetro de Abbe a la longitud de onda de Na (587 nm).

Los espectros infrarrojos (IR) fueron obtenidos en un espectrofotómetro Perkin Elmer mod. 337-E: de sustancias líquidas, sin disolvente (registro neto); de sólidos, en dispersión en KBr o en Nujol. En todos los casos fueron calibrados con poliestireno.

Los espectros de ^1H -RMN se obtuvieron en un equipo Varian EM-360 del Laboratorio de Espectroscopía Aplicada, Univ. Nac. de San Luis, en un Bruker WP-80 SY del IQUIOS, Univ. Nac. de Rosario, o en un Varian WCV-XLFT-100 del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, U.B.A., a 60, 80 y 100 MHz respectivamente. La cantidad de muestra involucrada fue 0,04 - 0,32 mmol, disuelta en 0,4 - 0,5 ml de solvente (CDCl_3 , DMSO-d_6 , CF_3COOH). Los desplazamientos químicos están expresados en ppm con respecto a tetrametilsilano (TMS) usado como estándar interno. La multiplicidad de señales se indica mediante s (singulete), d (doblete), t (triplete), c (cuarteto), m (multiplete).

Los espectros de ^{13}C -RMN se obtuvieron a 20,15 MHz en el equipo Bruker WP-80 SY (IQUIOS, U.N.R.). Los desplazamientos químicos están expresados en la misma forma que para ^1H -RMN. La cantidad de muestra involucrada fue de 0,03 - 0,3 mmol, en 0,5 ml de solvente (CDCl_3 , DMSO-d_6).

El espectro de masa se determinó a 70 eV, en un espectrómetro Varian MAT CH 7A / MAT 166 del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, U.B.A. (UMYMFOR).

Los análisis elementales también fueron realizados en UMYMFOR, sobre muestras analíticas de sustancia con punto de fusión constante en al menos cuatro cristalizaciones sucesivas. Aquellas fueron sometidas a secado prolongado (8 - 24 h) a vacío (5×10^{-3} torr) y temperatura variable según la naturaleza de la muestra y el solvente de cristalización empleado (por lo general 54 - 56°).

REACTIVOS

Alquilantes

Clorometil metil éter.

De origen comercial, rectificado p.e. 58-59°.

ω -Bromoacetofenona (bromuro de fenacilo).

Producto comercial (Fluka práctico).

Cloruro de bencilo.

De origen comercial (Fluka puro).

1-Bromo-3-metil-2-buteno (bromuro de prenilo).

Se preparó siguiendo un procedimiento de la literatura⁸⁹, con modificaciones: Se agregaron con agitación magnética, en 75 min, 0,1 mol de bromuro de hidrógeno (solución al 33 % en AcOH) a 0,75 mol de isopreno (Fluka puro, estabilizado) en baño a 0°. Se continuó la agitación a 0° durante 2,5 h y se dejó 2 días a 5°. La mezcla de reacción se vertió sobre 1 l de agua a 0° y se extrajo con éter etílico (libre de peróxidos)(1x100 ml + 2 x 15 ml). Los extractos se reunieron, y se secaron con CaCl₂ en etapas, en presencia de MgO recientemente calcinado (a 300° durante 4 h), a 5° a lo largo de 5 días, y luego se filtraron y se destilaron en atmósfera de nitrógeno. Rto: 90 % , p.e. 56-61°/59-61 torr (lit.⁸⁹ rto. 73 %, p.e. 52-53,5°/60 torr).

Malonatos de dietilo sustituidos

Bencilmalonato de dietilo.

Se preparó siguiendo esencialmente la técnica de literatura⁹⁰, por alquilación de malonato de dietilo. Se obtuvo en un rendimiento de 43 %, producto rectificado de p.e. 139-140°/2,5 torr; n_D^{20} 1,4862 (lit.: rto. 51-57 %, p.e. 145-155°/5 torr⁹⁰; n_D^{20} 1,4872⁹¹).

Etotoxicarbonilmalonato de dietilo.

Se sintetizó según el procedimiento publicado⁹², por reacción entre etóxido de bis(etotoxicarbonil)metilmagnesio y cloroformiato de etilo, e hidrólisis del derivado halomagnésico formado. Rendimiento: 80 % de producto de p.e. 133-136°/10 torr (lit.⁹²: rto. 88-93 %, p.e. 130-135°/10 torr).

MATERIAS PRIMAS

Metol (sulfato de N-(p-hidroxifenil)-N-metilamonio).

La droga usada fue de origen comercial, de buena calidad. Previamente a su uso fue secada en vacío.

Amidas

N-(p-hidroxifenil)-N-metilacetamida.

Se preparó siguiendo un método de la literatura⁹³, acetilando p-metilaminofenol liberado a partir de metol. El producto se obtuvo con un rendimiento de 94 %; p.f. 244-246° (EtOH-H₂O), IR (KBr): 3103 (ν_{OH}) ; 1624 ($\nu_{C=O}$) 1598 , 1276 , 1242 cm⁻¹ (lit.⁹³: rto. 82 % , p.f. 246-247° (EtOH-H₂O)).

N-metil-N-(p-metoximetilenoifenil)acetamida (Ia).

La preparación de esta sustancia fue informada en la comunicación preliminar de la síntesis de ribalina, por lo que en este trabajo se describe su obtención y caracterización. Se preparó siguiendo un método general para síntesis de éteres metoximetílicos de fenoles⁹⁴.

Se calentó a reflujo una mezcla de 40 ml de acetona seca con 20 mmoles de N-metil-N-(p-hidroxifenil)acetamida y 80 mmoles de K₂CO₃ anh. Se agregaron 40 mmoles de ClCH₂OMe disueltos en 10 ml de acetona seca, durante 30 min y con agitación. Luego del agregado, la mezcla de reacción se refluyó durante 4 h. Se dejó enfriar y evaporó el solvente; el residuo fue extraído con C₆H₆-CHCl₃ (4:1) (1 x 40 ml + 2 x 10 ml); los extractos reunidos se lavaron con NaOH acuoso 2 N (2 x 20 ml) y con agua (1 x 20 ml), se secaron con Na₂SO₄ anh. y se evaporaron al vacío, dando 93% de producto crudo con p.f.

42-44°, que recristalizado de *i*-Pr₂O dio p.f. 44,5-45,5°.

IR (Nujol): 1649 ($\nu_{C=O}$) ; 1234 , 1152 (ν_{C-O}) ; 1082 , 989 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ1,86 (s, 3 H, COCH₃); 3,23 (s, 3 H, OCH₃); 3,49 (s, 3 H, N-CH₃); 5,18 (s, 2 H, OCH₂O); 7,07 (s, 4 H aromáticos).

Análisis: Calculado para C₁₁H₁₅NO₃: C 63,14 ; H 7,23 ; N 6,69 % . Encontrado: C 63,31 ; H 7,46 ; N 6,83 % .

N-(p-fenaciloxifenil)-N-metilacetamida (Ib).

Este producto es nuevo. Para su preparación se usó esencialmente el mismo método que con el *p*-metoximetilenoifenil derivado:

Se refluieron durante 20 min con agitación, 25 mmoles de N-metil-N-(*p*-hidroxifenil)acetamida con 100 mmoles de K₂CO₃ anh. y 50 ml de acetona seca. Se agregaron 25 mmoles de ω-bromoacetofenona disuelta en 12,5 ml de acetona seca, durante 20 min, y se lavó el material involucrado con acetona seca, (2 x 2 ml). Se refluó con agitación durante otras 2 h y se dejó enfriar. Se evaporó el solvente y el residuo se extrajo con C₆H₆-CHCl₃ (4:1) (2 x 30 ml + 1 x 15 ml + 2 x 7,5 ml). Los extractos se reunieron, se lavaron con NaOH 2 N (3 x 15 ml), y con agua (1 x 15 ml), se secaron con Na₂SO₄ anh., se evaporaron y se llevaron a peso constante en vacío. Rto. 97 % , con p.f. 80,5-82,5°. Recristalizado de *i*-PrOH + *i*-Pr₂O dio p.f. 83-83,5°.

IR (Nujol): 1707 ($\nu_{C=O}$ fenacilo) ; 1666 ($\nu_{C=O}$ amida) ; 1222 cm⁻¹ (ν_{C-O}) .

¹H-RMN (CDCl₃): δ1,83 (s, 3 H, CH₃CO); 3,21 (s, 3 H , N-CH₃); 5,30 (s, 2 H, -CH₂-); 6,77-7,23 (m, 4 H aromáticos, *p*-fenileno); 7,40-8,13 (m, 5 H aromáticos, C₆H₅).

Análisis: Calculado para C₁₇H₁₇NO₃: C 72,07 ; H 6,05 ; N 4,94 % . Encontrado: C 71,80 ; H 6,00 ; N 5,19 % .

Aminas y derivados

Excepto en los casos de anilina y N-metilanilina, de origen comercial, que fueron secadas con KOH o K_2CO_3 anh. y rectificadas antes de su uso, las restantes fueron sintetizadas.

p-metilaminofenol.

Se agitó magnéticamente 0,6 mmol de metol con 0,5 ml de agua destilada (desgasificada por ebullición y enfriada) y 3 ml de $C_6H_6-CHCl_3$ (4:1), mientras se agregó hidróxido de amonio concentrado hasta alcalinidad al tornasol y durante 15 min adicionales, y se separaron las fases. Se reextrajo con $C_6H_6-CHCl_3$ (4:1) (4 x 3 ml) y los extractos reunidos se secaron con $MgSO_4$ anh.; se evaporó el solvente y el residuo se secó a 40° . Rto. 27 % , p.f. $87-88^\circ$ (C_6H_6); lit.⁹⁵ p.f. 87° .

Picrato de p-hidroxifenil-N-metilamonio.

No estaba descrito en la literatura. Para prepararlo se mezclaron solución acuosa saturada de picrato de sodio (en exceso de 10 % respecto a la base) y solución acuosa de metol, por goteo de ésta sobre aquélla. El picrato cristaliza al enfriar (agujas). Rto. 91 % , p.f. $167-169^\circ$. Punto de fusión constante $170-171^\circ$ (MeOH).

IR (Nujol): 3338 (ancha) (ν_{HO}) ; 2479 , 2451 ($\nu_{NH_2}^+$) ; 1608 , 1565 , 1543 , 1514 ; 1364 , 1353 , 1325 ; 1279 (in.) ; 1219 cm^{-1} .

Análisis: Calculado para $C_{13}H_{12}N_4O_8$: C 44,32 ; H 3,43 ; N 15,91 % . Encontrado: C 44,60 ; H 3,57 ; N 15,71 % .

N-metil-p-metoximetilenoanilina (Ic).

La síntesis de esta sustancia también fue informada en la comunicación preliminar, pero no se describió. Se preparó por hidrólisis alcalina de la

correspondiente acetamida (Ia). Inicialmente se trabajó con un sistema a reflujo, creando una atmósfera inerte mediante pasaje de nitrógeno. Posteriormente se operó en sistema cerrado con atmósfera de nitrógeno.

Método a): Se calentó a reflujo durante 16 h en baño a 70° una solución de 30 mmoles de N-metil-N-(p-metoximetileno-xifenil)acetamida en 80 ml de metanol con otra de 180 mmoles de KOH en 20 ml de agua, operando en corriente lenta de nitrógeno. Se dejó enfriar y destiló 80 ml de solvente; al residuo se agregaron 100 ml de agua y se extrajo con C₆H₆ (4 x 30 ml). Los extractos reunidos se secaron con Na₂SO₄ anh., se filtraron y se evaporaron en vacío hasta peso constante, quedando como residuo un aceite color caramelo, rto. 99 % ; IR sin absorción debida a carbonilo.

Método b): Se mezcló una solución de 10 mmoles de N-metil-N-(p-metoximetileno-xifenil)acetamida (Ia) en 33 ml de etanol con otra de 100 mmoles de KOH en 7 ml de agua. Se purgó el balón con Ar, se cerró y se dispuso en baño a 80° durante 24 h. Se dejó enfriar y se destilaron 33 ml de solvente; al residuo se agregaron 33 ml de agua, y se extrajo con C₆H₆ (4x10 ml). Los extractos se reunieron y procesaron como en el método a). Queda como residuo un aceite color caramelo, rto. 98 % , IR sin absorción de carbonilo, que en CCD presenta una única mancha con Rf 0,62 (Cromatofolio de silicagel - AcOEt).

Una vez destilada, la sustancia es incolora, p.e. 95-96°/4 torr; n_D^{20} 1,5426 . IR (neto): 3394 (ν_{NH}) ; 1610 , 1510 , 1461 , 1440 ; 1227 , 1149 ; 912 y 823 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 2,73 (s, 3 H, N-CH₃); 3,36 (s, 1 H, N-H); 3,44 (s, 3 H, O-CH₃) ; 5,04 (s, 2 H, CH₂) ; 6,43-6,99 (m, AA'BB', 4 H aromáticos). Luego de deuterar desaparece la señal a δ 3,36.

Análisis: Calculado para $C_9H_{13}NO_2$: C 64,65 ; H 7,84 ; N 8,38 % . Encontrado: C 64,49 ; H 7,83 ; N 8,45 % .

Esta sustancia fue purificada generalmente a través de su picrato.

Picrato de N-metil-p-metoximetilenoanilina.

Se preparó agregando a temperatura ambiente una solución de ácido pícrico (27,4 mmoles en 100 ml de C_6H_6) gota a gota y con agitación, sobre la amina (Ic) (27,9 mmoles disueltos en 20 ml de C_6H_6). Se dejó en reposo por la noche, se filtró y se lavó con C_6H_6 . Rto. 94 % , p.f. 115-118° (cf. picrato de p-metilaminofenol, p.f. 167-169°, pág. 68). Esta constante no se mantiene con el tiempo: Determinada con la sustancia en capilares guardados a 35° durante 1,5 meses luego de la síntesis, su p.f. desciende progresivamente alcanzando un rango de 79,5-89°. Se aislaron dos modificaciones alotrópicas de la sustancia, de p.f. 86-87° ($CHCl_3$) y 114-116° (C_6H_6), con espectros IR (Nujol) coincidentes, que pudieron ser intertransformadas por cristalización.

Las muestras para caracterización de este derivado fueron obtenidas por recristalización de $CHCl_3$.

IR (Nujol): 3564 (ν_{OH} ác. pícrico); 3393 (ν_{NH}) ; 2669 , 2454 ($\nu_{NH_2}^+$) ; 1629 , 1615 , 1549 , 1310 , 1078 cm^{-1} .

Análisis: Calculado para $C_{15}H_{16}N_4O_9$: C 45,46 ; H 4,07 ; N 14,14 % . Encontrado: C 45,29 ; H 4,27 ; N 14,05 % .

Liberación de la base a partir del picrato.

En ampolla de decantación se agregó, sobre 47 ml de C_6H_6 y 106 ml de agua, 13 mmoles del picrato de N-metil-p-metoximetilenoanilina y 13 ml de solución 5 N de NaOH. Se agitó hasta disolución, se decantó y se

separó la fase acuosa, que fue reextraída con C_6H_6 (4 x 23 ml). Los extractos reunidos se secaron con Na_2SO_4 anh. y se evaporaron en vacío hasta peso constante del residuo. Rto. 97 % (producto comparado por CCD con N-metil-p-metoximetilenoanilina caracterizada por IR).

p-fenaciloxi-N-metil-anilina (Id).

Esta sustancia es también nueva. Aún conociendo la labilidad de los éteres fenacílicos de fenoles en medio alcalino, su preparación se intentó tomando inicialmente como modelo la del p-metoximetileno- análogo.

a) Por hidrólisis alcalina: Se reflujo en atmósfera de N_2 , a 80° durante 8 h, N-(p-fenaciloxifenil)-N-metilacetamida (Ib) con exceso de 200 % de KOH en solución hidrometanólica; luego del aislamiento se analizó por CCD el material obtenido; el cromatograma presentó un gran número de manchas. Se intentó además la reacción en otras condiciones (reflujo a 65° durante 2 h , exceso de KOH de 10 %), aislándose un material constituido primordialmente por amida de partida (CCD, espectro IR y p.f. mezcla).

b) Por hidrólisis ácida: Se calentó a 80° durante 48 h una solución de 5 mmoles de N-(p-fenaciloxifenil)-N-metilacetamida (Ib) en 20 ml de H_2SO_4 5 N en EtOH- H_2O (1:3), en balón purgado con Ar y cerrado. La mezcla de reacción se extrajo con C_6H_6 (2 x 5 ml). El material extraído mostró por CCD estar constituido en proporción importante por amida no hidrolizada. La fase acuosa ácida, en presencia de 2 ml de $CHCl_3$, se neutralizó parcialmente usando 7 ml de NaOH 10 N, y se llevó a alcalinidad con solución de Na_2CO_3 al 10 % ; se separó y se reextrajo con $CHCl_3$ (3 x 2 ml). Los extractos reunidos se secaron con Na_2SO_4 anh., y se eliminó el solvente. El residuo aceitoso color castaño solidifica. Rendimiento: 97 % de producto

con p.f. 74,5-75,5°. Recristalizado de EtOH dio p.f. constante 77,5-78°.

IR (Nujol): 3382 (ν_{NH}) ; 1692 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1228 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-O}}$).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 2,76 (s, 3 H, N- CH_3); 3,42 (s, 1 H, N-H); 5,13 (s, 2 H, CH_2) ; 6,33-7,00 (m, AA'BB', 4 H aromáticos, p-fenileno); 7,17-8,12 (m, 5 H aromáticos). Luego de deuterar: δ 2,77 (s, 3 H); 5,14 (s, 2 H); 6,37-7,03 (m, AA'BB', 4 H); 7,20-8,15 (m, 5 H).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{NO}_2$: C 74,67 ; H 6,27 ; N 5,80 % . Encontrado: C 74,46 ; H 6,54 ; N 5,94 % .

Picrato de p-fenaciloxifenil-N-metilamonio.

Se obtuvo mezclando solución de 1 mmol de ácido pícrico en 7 ml de C_6H_6 , y de 0,85 mmol de la amina (Id) en 4 ml de C_6H_6 . Se formó un aceite color verde-amarillento, que por reposo a temperatura ambiente solidificó; la cantidad de sólido aumentó al concentrar hasta 2,5 ml. Se centrifugó, y se lavó con C_6H_6 (2 x 1 ml). El producto crudo (48 % , p.f. 171-175°) se recristalizó de butanona, obteniendo el picrato en rto. 32 % , con p.f. constante 180-181°.

IR (Nujol): 3524 ($\nu_{\text{OH}} \text{ác. pícrico}$) ; 3411 (ν_{NH}) ; 2711 ($\nu_{\text{OH}} \text{asociado}$) ; 2510 ($\nu_{\text{NH}_2}^+$) ; 1695 ($\nu_{\text{C=O}} \text{fenacilo}$) ; 1629 , 1612 , 1296 cm^{-1} .

Análisis: Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_9$: C 53,62 ; H 3,86 ; N 11,91 % . Encontrado: C 53,80 ; H 4,16 ; N 11,83 % .

Liberación de la base a partir del picrato.

Una solución de 32 μmoles del picrato de (Id) en 30 ml de $\text{Me}_2\text{CO-MeOH}$ (1:1) fue pasada por columna de resina Dowex-3 (base libre, malla 20-50, Baker), 1,5 g , previamente lavada con la mezcla de solventes. Luego de la reacción, la resina se lavó con 15 ml de la mezcla de solventes; este lavado fue reunido con el eluato. La solución fue concentrada y su residuo

evaporado al vacío hasta constancia de peso, obteniéndose cuantitativamente un producto cuyo espectro IR y comportamiento en CCD son coincidentes con los de p-fenaciloxi-N-metilanilina Id obtenida por hidrólisis.

2-Quinolonas

4-Hidroxi-1-metil-2-quinolona (IIa).

Esta sustancia, utilizada en el estudio de la etapa de alquilación, fue en su mayor parte de origen comercial (Fluka técnico), si bien previamente a su uso fue cristalizada dos veces de AcOH, obteniéndola con p.f. 269-270° (lit.⁷³ 264-265° (AcOH)); el resto de la sustancia usada para el fin mencionado se sintetizó como se describe más adelante (páginas 79 y siguientes).

EXPERIENCIAS DE BLOQUEO Y DESBLOQUEO DE LA FUNCION FENOLICA

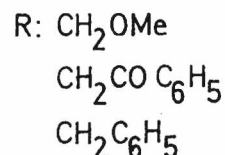
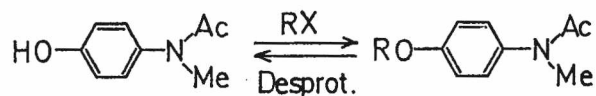
Se ensayaron como grupos protectores: metoximetilo, fenacilo y bencilo.

El grupo metoximetilo es muy útil en protección de fenoles. Además de la simplicidad de preparación de los metoximetiléteres, son estables en hidróxidos alcalinos, n-butil litio, reactivos de Grignard, etc., y resultan fácilmente hidrolizados por breve reflujo con soluciones diluidas de ácidos minerales^{94,96}.

Por otro lado el grupo fenacilo, que se introduce mediante ω -bromoacetofenona (bromuro de fenacilo) formando éteres de fenoles, es estable en medio ácido, pero en general tales fenaciléteres se descomponen en medio alcalino. El bloqueante fenacilo es eliminable por medio de Zn/AcOH a temperatura ambiente⁹⁷.

Los bencil éteres de fenoles han sido ampliamente usados como derivados en protección de fenoles (por ej. Esquema 9, pág. 41); son estables frente a bases, por ej. reactivos de Grignard, y a reductores suaves, ácidos minerales diluidos, etc. El grupo OH puede ser liberado por calentamiento del éter bencilico del fenol con HCl concentrado en AcOH, o por hidrogenación catalítica⁹⁶.

Las reacciones de protección y desprotección de función fenol se estudiaron sobre N-(p-hidroxifenil)-N-metilacetamida:



Protección con metoximetilo.

N-metil-N-(p-metoximetilenoxifenil)acetamida (Ia).

Su preparación se ha descripto en pág. 66 .

Desprotección.

A una solución de 0,25 mmol de Ia en 0,25 ml de AcOH se agregó igual volumen de solución $3,75 \times 10^{-2}$ N de H_2SO_4 y se calentó a reflujo durante 30 min; se dejó tomar temperatura ambiente, separándose un sólido. El producto crudo obtenido, rto. 75 % , p.f. 241-246°, se recristalizó de etanol al 50 % y dio p.f. 242-246°, rto. 59 % . Se identificó con N-(p-hidroxifenil)-N-metilacetamida sintetizada por acetilación, mediante punto de fusión mezcla y comparación de espectros IR.

Protección con fenacilo.

N-(p-fenaciloxifenil)-N-metilacetamida (Ib).

La descripción de su preparación se realizó en la pág. 67 .

Desprotección.

A una solución de 1 mmol de Ib en 5 ml de AcOH se agregó, durante 10 min y con agitación a 35°, 3 matg de Zn en polvo. Se agitó en dichas condiciones durante 24 h, se centrifugó, se separó el líquido, y el sólido fue lavado con AcOH (2 x 0,5 ml). La solución acética y los lavados se concentraron a pequeño volumen, se diluyeron con agua (2 ml) y alcalinizaron (pH \geq 11) con solución 2 N de NaOH (4 ml). La solución alcalina se extrajo con $CHCl_3$ (3 x 2 ml). Los extractos se reunieron, se secaron con Na_2SO_4

anhidro y se evaporaron (25 torr, 30°), quedando como residuo un aceite que fue identificado por CCD con muestra auténtica de acetofenona. La solución alcalina se acidificó al tornasol con AcOH (0,3 ml). El producto, separado luego de enfriar el sistema, dio p.f. 240-243°, rto. 79 %. Se identificó con N-(p-hidroxifenil)-N-metilacetamida sintetizada por acetilación, mediante p.f. mezcla, que no presentó depresión.

Protección con bencilo.

Se intentó la protección con bencilo pero la, p-benciloxianilina preparada y purificada según literatura⁹³ no fue homogénea en CCD, resolviéndose en dos componentes con Rf 0,47 y 0,57 (silicagel, AcOEt). Se ensayó su purificación a través del picrato; por este método se obtuvo un producto homogéneo, con Rf 0,57 en el sistema citado, pero en rendimiento de 4 % , por lo cual este bloqueante se dejó de lado.

DESARROLLO DE LAS DISTINTAS ETAPAS DE LA SINTESIS TOTAL

INTEGRACION DEL SISTEMA DE 4-HIDROXI-2-QUINOLONA:

REACCIONES DE CICLACION TERMICA

3-Etoxicarbonil-6-alcoxi-4-hidroxi-1-metil-2-quinolonas

Selección de las condiciones de reacción.

Inicialmente se planteó sintetizar, por un camino conveniente en cuanto a rendimiento y simplicidad del método, la 4-hidroxi-1-metil-2-quinolona IIa (sustancia conocida). Para ello en primer lugar se intentó reproducir la condensación y ciclación térmica de N-metilanilina con malonato de dietilo, de acuerdo a la literatura^{23,98}, obteniendo IIa en rendimiento 9 - 12 % (lit.²³: 38 %); por otro lado, de acuerdo con los resultados obtenidos para la condensación y ciclación de anilina con ácido malónico y oxiclорuro de fósforo, en que se obtuvo 4-hidroxi-2-quinolona en rendimiento de 44 % (lit.⁷⁸: 54 %), se llevó a cabo la reacción sobre N-metilanilina, fijando condiciones de reacción:

- a) Según la literatura, calentando a 100° durante 30 min una mezcla de 10 mmoles de N-metilanilina, 15 mmoles de ácido malónico y 22 mmoles de POCl₃, con lo que se obtuvo IIa con rto. 76 %, calculado sobre el producto crudo, homogéneo según CCD; y rto. 41 % con p.f. 270,5-272,5° (AcOH) e IR coincidente con el de un testigo obtenido a partir de N-metilanilina y malonato de dietilo (lit.⁷³ p.f. 264-265° (AcOH)).
- b) Sometiendo la mezcla de reactivos en la misma proporción molar, a calentamiento a 80° durante 30 min; se obtuvo IIa en rto. 23 % (producto

crudo, según CCD mayoritariamente formado por la sustancia buscada); recristalizado dio rto. 9 % , p.f. 262,5-268° (AcOH).

c) Fijando las condiciones de reacción en 80°, 90 min e igual relación molar de reactivos que en los ensayos anteriores, se obtuvo un producto crudo constituido, según CCD, principalmente por IIa. Recristalizado dio rto. 36 % , p.f. 268-270° (AcOH).

Además se intentó la reacción entre N-metil-anilina y cloruro de malonilo en presencia de 2,6-lutidina y usando clorobenceno como solvente, en una primera etapa de 24 h a 35°, seguida por tratamiento de la mezcla de reacción con SnCl₄ durante 24 h a 35°. Según CCD del producto aislado, no hubo formación de la esperada IIa.

De acuerdo con los resultados anteriores, y a fin de disponer de testigo para los ensayos de alquilación, se sintetizó 3-bencil-4-hidroxi-1-metil-2-quinolona IIb a partir de bencilmalonato de dietilo y N-metil-anilina, pero variando la técnica descrita en la literatura⁹⁹. También se preparó, esencialmente por el mismo método, 6-metoximetileno-3-bencil-4-hidroxi-1-metil-2-quinolona IIc (sustancia nueva), para verificar el comportamiento del bloqueante metoximetilo en las condiciones elegidas de ciclación (reflujo en Dowtherm-A Fluka, p.e. 258°).

Una nueva vía de síntesis surgió de tomar en cuenta un trabajo de la literatura¹⁰⁰ donde, por reacción de sodiomalonato de dietilo con anhídrido N-metil-satoico se obtuvo 3-etoxicarbonil-4-hidroxi-1-metil-2-quinolona IIId, luego desetoxicarbonilada en medio alcalino. Dicha quinolona



	R ¹	R ²
IIa	H	H
IIb	H	CH ₂ C ₆ H ₅
IIc	MeOCH ₂ O	CH ₂ C ₆ H ₅
IIId	H	CO ₂ Et

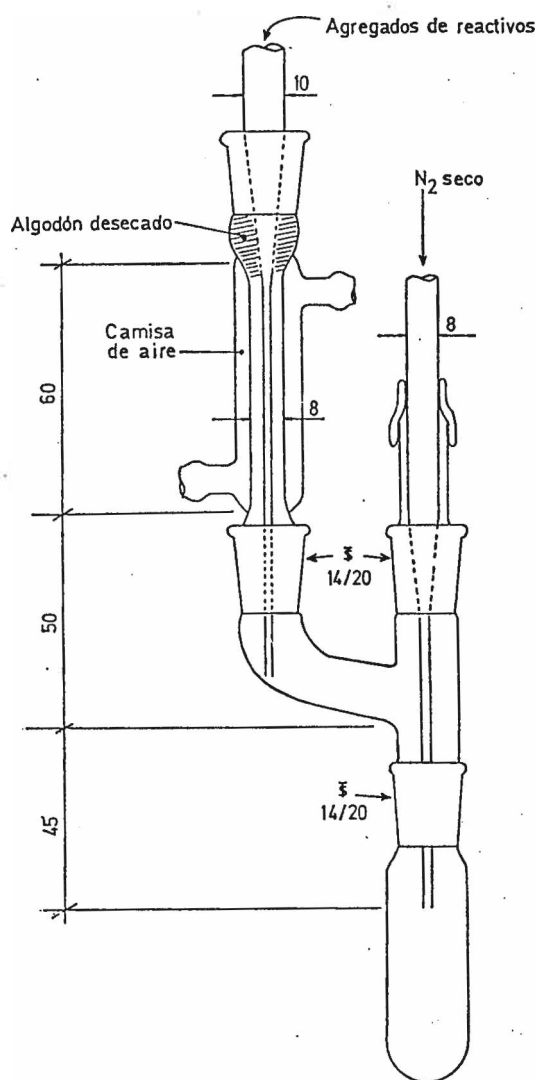
IIId se preparó en este trabajo por condensación y ciclación entre N-metil-anilina y etoxicarbonilmalonato de dietilo.

Inicialmente se intentó la desetoxicarbonilación sin aislar previamente la 3-etoxicarbonilquinolona. Luego se modificó el aislamiento, a fin de obtener IIId.

Esta última vía de síntesis no figuraba en literatura. Se usó luego para obtener las 3-etoxicarbonil-6-alcoxi-4-hidroxi-1-metil-2-quinolonas.

4-Hidroxi-1-metil-2-quinolona (IIa).

a) Utilizando etoxicarbonilmalonato de dietilo: En el tubo de reacción del equipo descrito en el Esquema 20 se colocó Dowtherm-A (6,5 ml) y se purgó con N_2 seco sobre P_2O_5 , continuando el pasaje de gas lentamente mientras se calentó a ebullición el Dowtherm-A (se usó microllama). Se agregaron 3 mmoles de $HC(CO_2Et)_3$ mezclados con 0,1 ml de Dowtherm-A, y se lavó el material involucrado con Dowtherm-A (1 x 0,4 + 1 x 0,5 ml). A la mezcla en ebullición se agregó en forma regular, durante 32 min, solución de 1 mmol de N-metil-anilina (p.e. 96-96,5°/22 torr) en 6,5 ml de Dowtherm-A. Se realizaron dos lavados del material con Dowtherm-A, 0,5 ml por vez. La mezcla de reacción se refluyó durante 30 min a partir del primer lavado hecho luego de agregar la amina, y se dejó tomar temperatura ambiente bajo corriente de N_2 . Se concentró por destilación simple a presión reducida (4 torr), hasta recolectar 11 ml de destilado en 15 min. El concentrado obtenido se diluyó con éter de petróleo (fracción p.e. 60-80° ; 4 ml) y se extrajo con solución 2,5 N de NaOH (5 x 1 ml). Los extractos alcalinos se filtraron por papel húmedo y se calentaron a reflujo en baño a 100° durante 2 h. Se dejó enfriar y se acidificó la solución



Esquema 20. Equipo que se utilizó para realizar ciclaciones térmicas en pequeña escala.

Las características del equipo permiten:

- a) Eliminar el EtOH formado en la reacción. Por esto se usó un refrigerante corto con camisa de aire, ya que el Dowtherm-A condensa en el adaptador de Anschütz. La corriente de nitrógeno ayuda a expulsar el EtOH.
- b) Asegurar un agregado cuantitativo de reactivos, usando como embudo una pipeta Pasteur que atraviesa la espada del refrigerante y llega hasta el adaptador de Anschütz.

con HCl 6 N, respecto a rojo Congo; se formó insoluble y desprendió regular cantidad de gas. Se separó aquél por centrifugación, se lavó con agua (2 x 0,7 ml) y se secó en vacío. El producto crudo obtenido mostró una mancha en CCD; rto. 91 %. Recristalizado dio p.f. 265,5-270,5° (AcOH), rto. 45 % ; IR (KBr) superponible con el de una muestra auténtica. Lit.⁷³ p.f. 264-265° (AcOH).

b) Utilizando malonato de dietilo: Se calentaron a ebullición 30 ml de Dowtherm-A bajo corriente lenta de N₂ seco, se agregaron 60 mmoles de H₂C(CO₂Et)₂ (p.e. 98-99°/18 torr), y se lavó el material con Dowtherm-A (2 x 1 ml). Estando la mezcla en ebullición se agregó una solución de 20 mmoles de N-metilanilina en 3 ml de Dowtherm-A, durante 27 min, y se lavó el material con Dowtherm-A (2 x 0,5 ml). La mezcla se refluyó por 30 min más y se dejó tomar temperatura ambiente. Se diluyó con éter de petróleo (fracc. p.e. 60-80° ; 46 ml) y se extrajo con solución N de NaOH (1 x 20 + 4 x 10 ml), hasta agotar. Los extractos alcalinos reunidos fueron filtrados por papel húmedo y acidificados al tornasol con AcOH ; se formó insoluble, que fue filtrado y lavado con agua (4 x 2 ml) y secado en vacío. Este sólido se agregó sobre H₂SO₄ 50 % (v/v) (8 ml), la mezcla se refluyó durante 1 h y se dejó tomar temperatura ambiente. Se neutralizó con solución al 10 % de NaOH el 80 % de la acidez, finalizando con NaOAc acuoso 2,8 M a viraje de rojo Congo. Luego de 2 días en reposo a 5°, se filtró y lavó con agua (inicialmente 2 x 1 ml a temp. amb.; luego, para completar la eliminación de sales, se usaron 8 ml en tres porciones, a 65°), obteniendo el producto crudo, rto. 9 %. Recristalizado dio p.f. 268-271°, rto. 4 % ; su espectro IR coincidió con el de una muestra auténtica de la sustancia.

3-Bencil-4-hidroxi-1-metil-2-quinolona (IIb).

Se calentó a ebullición 1 ml de Dowtherm-A en corriente de N₂ seco, se agregaron 3 mmoles de bencilmalonato de dietilo (p.e. 139,5-140,5° / 2,5 torr) y se lavó el material con Dowtherm-A (0,5 ml). Se agregó solución de 1 mmol de N-metilanilina en 0,5 ml de Dowtherm-A, en pequeñas porciones durante 15 min, lavando luego el material con Dowtherm-A (2 x 0,5 ml). El reflujo se continuó por 30 min a partir del primer lavado. Se dejó enfriar en reposo y se diluyó la mezcla de reacción con éter de petróleo (4 ml); se extrajo con solución N de NaOH (7 x 1 ml). Los extractos reunidos se filtraron por papel húmedo y el filtrado se acidificó con AcOH, al tornasol. Se separó un insoluble, que se filtró y lavó con agua (2 x 1 ml) y secó; dio p.f. 221-223°, rto. 81 % (lit.⁹⁹ p.f. 217-219°, rto. 43 %). El producto crudo se disolvió y reprecipitó por NaOH 2 N / HCl 6 N; el sólido reprecipitado se cristalizó dos veces de AcOH obteniéndose producto de p.f. 224-225°, con rto. 59 %.

IR (Nujol): 1632 ($\nu_{C=O}$); 1612, 1564 cm⁻¹.

¹H-RMN (CF₃CO₂H): δ 4,27 (s, 3 H, N-CH₃); 4,42 (s, 2 H, -CH₂-); 7,10-7,57 (m, 5 H aromáticos, fenilo); 7,57-8,65 (m, 4 H arom., o-fenileno).

3-Bencil-4-hidroxi-1-metil-6-metoximetilenoxi-2-quinolona (IIc).

Se calentó a ebullición 1 ml de Dowtherm-A bajo corriente de N₂ seco, se agregaron 3 mmoles de bencilmalonato de dietilo y se lavó el material usado, con Dowtherm-A (2 x 0,5 ml); estando la mezcla en reflujo se agregó solución de 1 mmol de N-metil-p-metoximetilenoxianilina (Ic) en 0,5 ml de Dowtherm-A, durante 15 min. Se realizaron dos lavados con

0,5 ml de Dowtherm-A por vez, y se prosiguió el reflujo durante 30 min más, a partir del primer lavado. Se dejó enfriar, diluyó con éter de petróleo (fracc. p.e. 60-80°; 4,5 ml) y extrajo con solución N de NaOH (3 x 1 ml) hasta agotar. Los extractos alcalinos se filtraron por papel húmedo y se acidificaron al tornasol con AcOH, con agitación y a 0°. Se formó insoluble; se dejó en reposo a 5° durante 1 h, se centrifugó, separó, lavó con agua (2 x 0,5 ml) y secó en vacío, obteniendo el producto crudo, homogéneo según CCD (silicagel, CHCl₃-AcOEt 3:1, reactivo de Dragendorff; Rf 0,46) con rto. 67%. Por recristalización dio p.f. 147-147,5° (MeOH), rto. 54%; p.f. constante 147,5-148° (MeOH).

IR (Nujol): 1645 (ν_{CO}); 1618, 1575, 1515 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 3,42 (s, 3 H, O-CH₃); 3,64 (s, 3 H, N-CH₃); 4,08 (s, 2 H, -CH₂-); 5,15 (s, 2 H, OCH₂O); 6,98-7,71 (m, 9 H, C₆H₅ + H-5,7,8 + CHCl₃).

Análisis: Calculado para C₁₉H₁₉NO₄: C 70,14; H 5,89; N 4,30%. Encontrado: C 70,12; H 6,08; N 4,32%.

3-etoxicarbonil-4-hidroxi-1-metil-2-quinolona (IIId).

Se agregaron 3 mmoles de HC(CO₂Et)₃ mezclados con 0,1 ml de Dowtherm-A sobre 6,5 ml del mismo solvente a ebullición en atmósfera de N₂, y se lavó el material con Dowtherm-A (1 x 0,4 + 1 x 0,5 ml). Se hizo ingresar una solución de 1 mmol de N-metilanilina en Dowtherm-A (6,5 ml) durante 15 min, y se lavó el material con Dowtherm-A (2 x 0,5 ml). La mezcla se reflujo durante 15 min más, y se dejó enfriar bajo N₂; se concentró por destilación simple hasta colectar 11 ml en 20 min (3 torr), se diluyó con éter de petróleo (fracción p.e. 60-80°; 4 ml) y se extrajo a 15° con KOH N (1 x 3 +

2 x 1 ml) hasta agotar. La solución alcalina obtenida se filtró y acidificó al rojo Congo con HCl 2 N, en presencia de CHCl₃ (5 ml), operando con agitación a 10°, y se reextrajo con el mismo solvente (1 ml). Los extractos clorofórmicos reunidos se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron. El residuo oleoso cristalizó lentamente. Cuando tuvo peso constante se lavó con éter de petróleo en tres porciones, cada una de 5 veces el peso de producto a lavar. El insoluble se cristalizó de éter de petróleo, obteniendo el producto deseado IId con p.f. 102,5-103,5°, rto. 48 % .

IR (Nujol): 2645 (ancha) (ν_{OH} asociado) ; 1664 ($\nu_{C=O}$ éster) ; 1630 ($\nu_{C=O}$ amida) ; 1568 ; 1330 ; 1278 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,47 (t, J:7 Hz, 3 H, C-CH₃); 3,65 (s, 3 H, N-CH₃) ; 4,50 (c, J:7 Hz, 2 H, OCH₂Me); 7,06-8,34 (m, 4 H aromáticos); 14,26 (s, ancho, 1 H, HO-C=C); difiriendo con los valores publicados⁷⁹ en no más de 0,09 ppm. Lit.⁷⁹: p.f. 103-104°.

3-Etoxicarbonil-4-hidroxi-1-metil-6-metoximetilenoxi-2-quinolona (IIe).

Se agregaron 3 mmoles de HC(CO₂Et)₃ mezclados con 0,1 ml de Dowtherm-A, sobre 6,5 ml de Dowtherm-A a ebullición en atmósfera de N₂; se lavó el material con Dowtherm-A (1 x 0,4 + 1 x 0,5 ml), y se goteó solución de N-metil-p-metoximetilenoxianilina (Ic) (1 mmol) en 6,5 ml de Dowtherm-A durante 15 min. Se lavó el material con Dowtherm-A (2 x 0,5 ml), se reflujo la mezcla en reacción durante 15 min más y se dejó enfriar. Se eliminaron 11 ml de solvente por destilación simple, se diluyó el residuo con éter de petróleo (4 ml) y se extrajo con KOH N (1 x 3 + 2 x 1 ml) hasta agotar. Los líquidos alcalinos reunidos se acidificaron con AcOH 2 N en presencia de 5 ml de CHCl₃, operando a 5°; se agitó y separó, y se reextrajo con 1 ml de

CHCl₃. Los extractos reunidos se secaron con Na₂SO₄ anh., se filtraron y evaporaron en vacío. El residuo se lavó con éter de petróleo, 3 porciones de 5 veces el peso de sólido a lavar; el insoluble (producto crudo) muestra en CCD principalmente una mancha, con fluorescencia azul-celeste intensa (366 nm) o azul (254 nm). El producto crudo fue cromatografiado en columna de silicagel. La sustancia se eluye con C₆H₆-AcOEt (1:1). Rto. 75 % con p.f. 116,5-117,5°. Punto de fusión constante: 117,5-118,5° (EtOH), cristales color amarillo claro.

IR (Nujol): 2664 (ancha) (ν_{OH}) ; 1654 (ν_{CO éster}) ; 1638 (ν_{CO 2-quinolona}) 1624 (in.) ; 1569 ; 1151 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,48 (t, J:7 Hz, 3 H, C-CH₃); 3,51 (s, 3 H, O-CH₃); 3,62 (s, 3 H, N-CH₃); 4,50 (c, J:7 Hz, 2 H, OCH₂Me); 5,23 (s, 2 H, OCH₂O); 7,22 (d, J:9 Hz, H-8); 7,40 (dd, J₁:9 Hz, J₂:3 Hz, H-7); 7,78 (d, J:3 Hz, H-5); 14,16 (s, 1 H, HO-C=C) (Figura 1).

¹³C-RMN (CDCl₃): 172,3 (CO éster); 170,6 (CO amida); 158,7 (C-4); 151,7 (C-6); 136,4 (C-1); 124,4 (C-7); 115,1 (C-8); 115,1 (C-9); 110,2 (C-5); 97,8 (C-3); 94,7 (OCH₂O); 61,9 (CH₂Me); 55,8 (OCH₃); 28,8 (N-CH₃); 13,9 ppm (C-CH₃) (Figura 1).

Análisis: Calculado para C₁₅H₁₆NO₆: C 58,82 ; H 5,27 ; N 4,57 % . Encontrado: C 58,86 ; H 5,50 ; N 4,63 % .

3-etoxicarbonil-6-fenaciloxi-4-hidroxi-1-metil-2-quinolona (IIIf).

Este producto es nuevo. Su síntesis fue optimizada variando la velocidad de ingreso de la amina en el recipiente de reacción, y el tiempo de calentamiento posterior.

Se calentaron a ebullición 100 ml de Dowtherm-A en atmósfera de N₂ seco, se agregaron 51 mmoles de HC(CO₂Et)₃ mezclados con 2 ml de Dowtherm-A

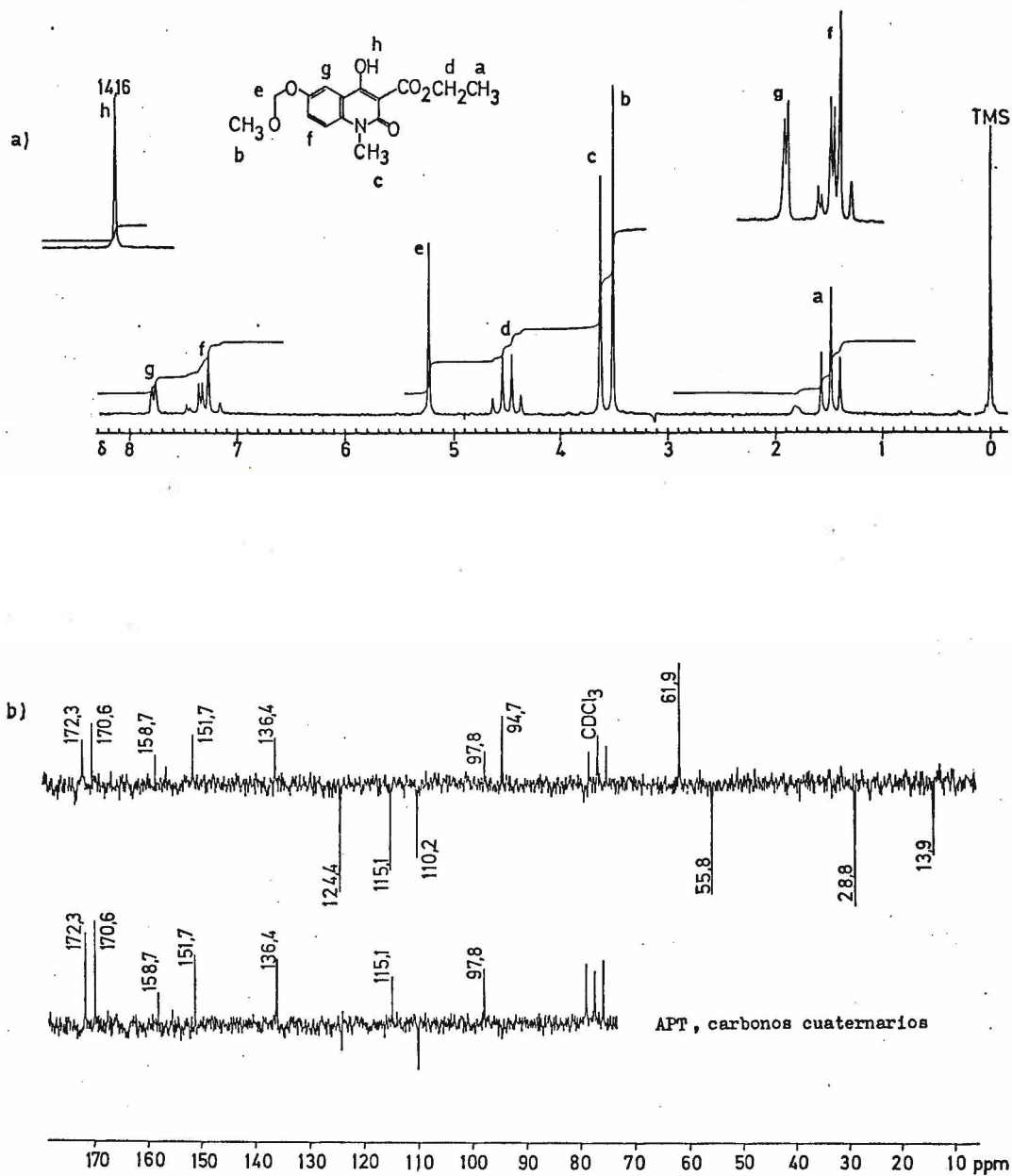


Figura 1. Espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN de 3-etoxicarbonil-4-hidroxi-1-metil-6-metoximetileno-2-quinolona (IIe). a) ^1H -RMN, 80,13 MHz, CDCl_3 . b) ^{13}C -RMN, 20,15 MHz, APT, CDCl_3 .

Se presenta una coincidencia accidental en los desplazamientos químicos de las señales de dos carbonos (C-8 y C-9) que se pudo resolver mediante la determinación, además, del espectro APT en condiciones en las que aparecen con fase positiva únicamente los C cuaternarios.

y se lavó el material con 18 ml de Dowtherm-A en dos porciones; sobre la mezcla en ebullición se agregaron 17 mmoles de p-fenaciloxi-N-metilanilina (Id) disueltos en 100 ml de Dowtherm-A, durante 16 min, con agitación y en corriente lenta de N₂. Se lavó material con Dowtherm-A (2 x 10 ml), se reflujo durante 15 min más, y dejó enfriar. La mezcla de reacción fue concentrada por destilación simple, colectando 190 ml de destilado en 40 min (4 torr). El residuo se diluyó con éter de petróleo (50 ml) y se agitó con KOH N (1 x 50 + 2 x 27 ml) operando a 5-10°. Los extractos alcalinos se reunieron y filtraron por papel húmedo, y se acidificaron al rojo Congo con HCl 2 N, en presencia de 85 ml de CHCl₃. La fase acuosa fue reextraída con 21 ml de CHCl₃; los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na₂SO₄ anh. y se evaporaron; el residuo semisólido se lavó con éter de petróleo, en 3 porciones, cada una de 5 veces el peso de sólido a lavar. El insoluble constituye el producto crudo, principalmente compuesto por una sustancia que en CCD presenta intensa fluorescencia azul (254 nm) o azul-celeste (366 nm). El producto crudo se sometió a cromatografía en columna de silicagel; la sustancia deseada (IIf) es eluida con mezclas C₆H₆-AcOEt (1:1) a (1:4); rendimiento 65%, con p.f. 168-170°. Punto de fusión constante 172-173° (AcOEt), cristales color amarillo claro.

IR (Nujol): 1698 ($\nu_{\text{C=O fenacilo}}$); 1657 ($\nu_{\text{CO éster}}$); 1639 (in.) cm^{-1} ($\nu_{\text{CO amida}}$).
¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,46 (t, J:7 Hz, 3 H, C-CH₃); 3,63 (s, 3 H, N-CH₃); 4,49 (c, J:7 Hz, 2 H, CH₂Me); 5,39 (s, 2 H, OCH₂CO); 7,12-7,89 (m, 6 H, H-5,7,8 quinolona + H-p,m,m' fenacilo); 7,89-8,19 (m, 2 H, H-o,o' fenacilo); 14,23 (s, ancho, 1 H, HO-C=C), desaparece al deuterar (Figura 2).

Análisis: Calculado para C₂₁H₁₈NO₆: C 66,31; H 4,77; N 3,68%. Encontrado: C 66,12; H 5,04; N 3,59%.

REACCIONES DE DESALCOXICARBONILACION

6-Alcoxi-4-hidroxi-1-metil-2-quinolonas

Para su obtención se postuló provocar la desalcoxicarbonilación de las 3-etoxicarbonilquinolonas obtenidas, IIe y IIf.

La naturaleza del grupo protector limita las posibilidades en cuanto a pH del medio de reacción. Como se mencionó antes, el grupo metoximetileno es lábil en presencia de trazas de ácido mineral, y el fenacilo es sensible al medio alcalino; por ello la reacción de desetoxicarbonilación de 3-etoxicarbonil-6-fenacilo-4-hidroxi-1-metil-2-quinolona (IIf) se intentó: a) En medio ácido (H_2SO_4 diluido) y b) En medio neutro (calentamiento con DMSO en presencia de sales^{101,102}).

4-Hidroxi-1-metil-6-metoximetileno-2-quinolona (IIg).

La obtención de esta sustancia fue informada también en la comunicación preliminar de la síntesis; se describe aquí su preparación y se completa su caracterización.

A 3 mmoles de 3-etoxicarbonil-4-hidroxi-6-metoximetileno-1-metil-2-quinolona (IIe) se agregaron 60 mmoles de KOH en solución 2,5 N. Se excluyó el aire con Ar y se cerró el recipiente de reacción. Se calentó en baño a 80° con agitación ocasional hasta obtener disolución total (aproximadamente 15 min) y se mantuvo durante 8 h a esa temperatura. Se dejó enfriar y acidificó al tornasol con AcOH, lentamente y con agitación. Se produce desprendimiento gaseoso y formación de insoluble. La agitación se prolongó 30 min más, se centrifugó y separó. El insoluble se

lavó con agua (3 x 8 ml) y se secó. El producto crudo obtenido muestra esencialmente una mancha en CCD (silicagel, AcOEt-MeOH 19:1 ; Rf 0,55), que no presenta fluorescencia al ser expuesta a luz de 254 ni de 366 nm. Su p.f. fue 214-217,5°, rto. 98 % . Recristalizado de MeOH dio p.f. 219-222°, rto. 93 % ; punto de fusión constante 221-222° (MeOH).

IR (Nujol): 2550 , 1858 (ν_{OH} asociado) ; 1615 ($\nu_{C=O}$) ; 1148 , 1009 cm^{-1} .

1H -RMN (DMSO- d_6): δ 3,38 (s, 3 H, O-CH₃); 3,49 (s, 3 H, N-CH₃); 5,20 (s, 2 H, OCH₂O); 5,88 (s, 1 H, H-3); 7,18-7,53 (m, 3 H aromáticos); 11,30 (s, ancho, ca. 1 H, HO-C=C), desaparece al deuterar (Figura 3).

^{13}C -RMN (DMSO- d_6): 162,2 (CO) ; 160,4 (C-4); 151,2 (C-6); 136,2 (C-1); 121,1 (C-7); 116,7 (C-9); 115,8 (C-8); 108,6 (C-5); 98,3 (C-3); 94,4 (OCH₂O); 55,5 (O-CH₃); 28,5 ppm (N-CH₃) (Figura 3).

Análisis: Calculado para C₁₂H₁₃NO₄: C 61,27 ; H 5,57 ; N 5,95 % . Encontrado: C 61,54 ; H 5,78 ; N 5,83 % .

6-Fenaciloxi-4-hidroxi-1-metil-2-quinolona (IIh).

Esta quinolona también es nueva. Cuando se intentó su preparación por desalcoxicarbonilación en medio ácido de su 3-etoxicarbonil derivado IIf, únicamente se obtuvo el ácido 3-carboxílico:

a) Reacción en medio H₂SO₄ 2 N: 3-carboxi-6-fenaciloxi-4-hidroxi-1-metil-2-quinolona (III).

Se calentó a reflujo en baño a 80° una solución de 2 mmoles de IIf en solución de H₂SO₄ 2 N en dioxano-agua (2:1) (15 ml), con agitación, durante 12 h; se agregó agua (14 ml) y NaOH sólido hasta neutralizar el 88 % del H₂SO₄, finalizando con NaOAc. 3 H₂O, usando rojo Congo como indicador.

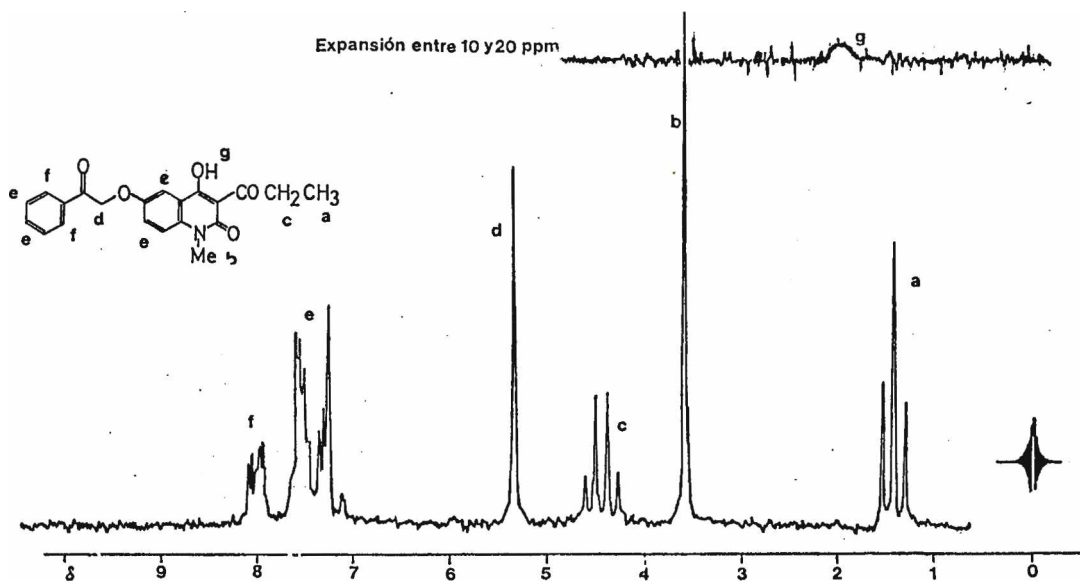


Figura 2. Espectro ^1H -RMN de 3-etoxicarbonil-6-fenaciloxi-4-hidroxi-1-metil-2-quinolona (IIIf); 60 MHz, CDCl_3 .

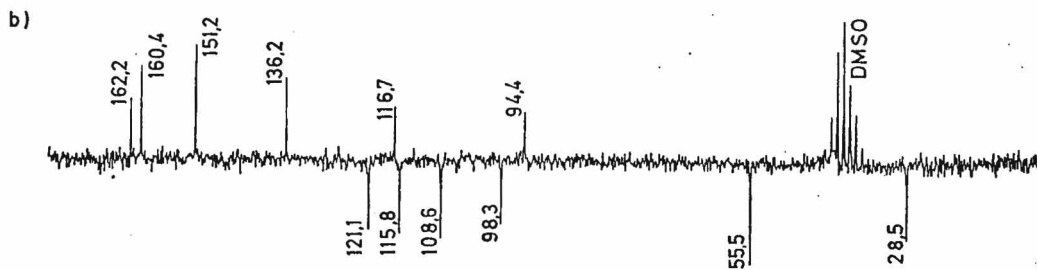
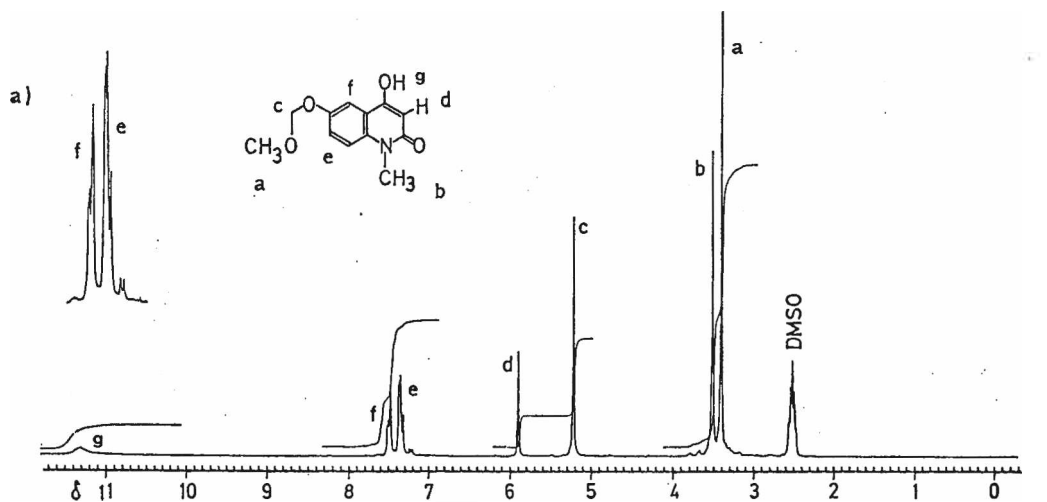


Figure 3. Espectros ^1H - y ^{13}C -RMN de 4-hidroxi-1-metil-6-metoximetilenoxy-2-quinolona IIg. a) ^1H -RMN, 80,13 MHz, DMSO-d_6 . b) ^{13}C -RMN, 20,15 MHz, APT, DMSO-d_6 .

Se redujo el volumen a la cuarta parte y reconstituyó el inicial con agua. Se separó un insoluble, que se lavó con agua (3 x 5 ml) y secó. El producto mostró principalmente una mancha en CCD (silicagel, AcOEt-MeOH 19:1, Rf 0,16). Rto. 90%. Fue cristalizado repetidamente de DMF, alcanzando p.f. constante 214,5-215,5°, rto. 43%.

IR (Nujol): 1690 ($\nu_{\text{C=O}}$ fenacilo); 1629 (ν_{CO} amida); 1592 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$): δ 4,05 (s, 3 H, N- CH_3); 5,72 (s, 2 H, $-\text{CH}_2-$); 7,47-8,36 (m, 8 H, C_6H_5 + H-5,7,8). (Figura 4).

EM (70 eV): m/e 353 (M^+) (17,44%); 335 (30,22%); 309 (27,74%); 190 (9,20%); 148 (9,29%); 105 (96,73%); 77 (15,69%); 44 (100%).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_6$: C 64,58; H 4,28; N 3,96%. Encontrado: C 64,67; H 4,47; N 4,19%.

Se intentó infructuosamente la descarboxilación del ácido obtenido, por pirólisis en vacío (220-225°) y por calentamiento de solución acuosa de la sal potásica en exceso molar de álcali. En ambos casos se obtuvo una mezcla de productos de descomposición.

b) Reacción en medio neutro (DMSO-NaCl): 6-fenaciloxi-4-hidroxi-1-metil-2-quinolona (IIh).

Se refluieron 2 mmoles de 3-etoxicarbonil-6-fenaciloxi-4-hidroxi-1-metil-2-quinolona IIf con 3,2 ml de DMSO (Fluka, p.e. 66-69°/10 torr, segundo secado -72 h- con 5% de su peso en tamices moleculares 4 Å), 4 mmoles de agua y 4 mmoles de NaCl p.a. en atmósfera de Ar, durante 4 h en baño a 170-172°. Se evaporó el DMSO en vacío y el residuo se lavó con AcOH acuoso al 5% (2 x 4 ml) y finalmente con agua (3 x 4 ml). El producto crudo de reacción mostró en CCD (silicagel, AcOEt-MeOH 9:1, Rf 0,51)

principalmente una mancha. Rto. 95 % , p.f. 209-210,5°. Se recristalizó dos veces de CHBr_3 -MeOH (1:1) y cuatro veces más de DMF, obteniendo la muestra que se usó para caracterizar, p.f. constante 221-222° (DMF).

IR (Nujol): 2551 (ancha) , 1829 (ancha) (ν_{OH} asociado) ; 1663 (ν_{CO} fenacilo) ; 1640 cm^{-1} (in.) (ν_{CO} 2-quinolona).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 3,49 (s, 3 H, N- CH_3); 5,63 (s, 2 H, CH_2); 5,87 (s, 1 H, H-3); 7,25-7,80 (m, 5 H, H-7,8 quinolona + H-p,m,m' fenacilo); 7,85-8,15 (m, 3 H, H-o,o' fenacilo + H-5 quinolona); 11,26 (s, 1 H, HO-4); 2,71 (s, 2 H), 2,86 (s, 2 H) (DMF); (Figura 5).

Luego de deuterar (+ D_2O): δ 3,47 (s, 3 H); 5,55 (s, 2 H); 5,88 (s, 1 H); 7,15-7,80 (m, 5 H); 7,80-8,15 (m, 3 H); 2,70 (s, 2 H); 2,84 (s, 2 H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6): 194,7 (CO fenacilo); 162,1 (C-2); 152,5 (C-6); 134,7 (C-1 o C-*ipso*); 134,3 (C-1 o C-*ipso*); 133,8 (C-*para*); 128,8 (C-*orto*); 127,8 (C-*meta*); 119,9 (C-7); 116,5 (C-9); 115,9 (C-8); 106,3 (C-5); 98,4 (C-3); 70,5 (CH_2); 28,5 (N- CH_3); 36,0 y 31,0 ppm (DMF) (Figura 5).

Datos de espectros IR de la sustancia recristalizada de otros solventes se incluyen en el Cuadro 26 (pág. 157).

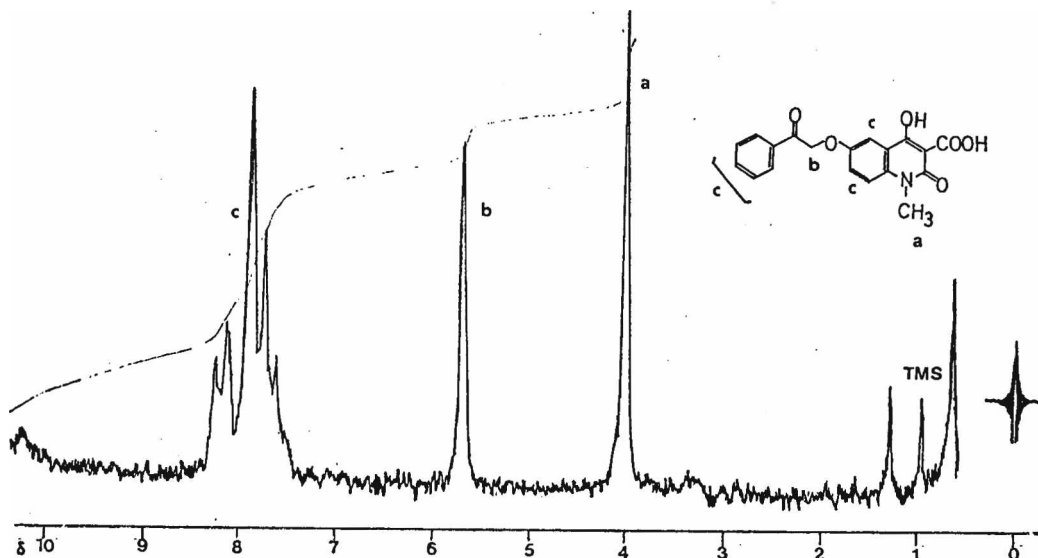


Figura 4. Espectro ^1H -RMN de 3-carboxi-6-fenaciloxi-4-hidroxi-1-metil-2-quinolona III; 60 MHz, TFA.

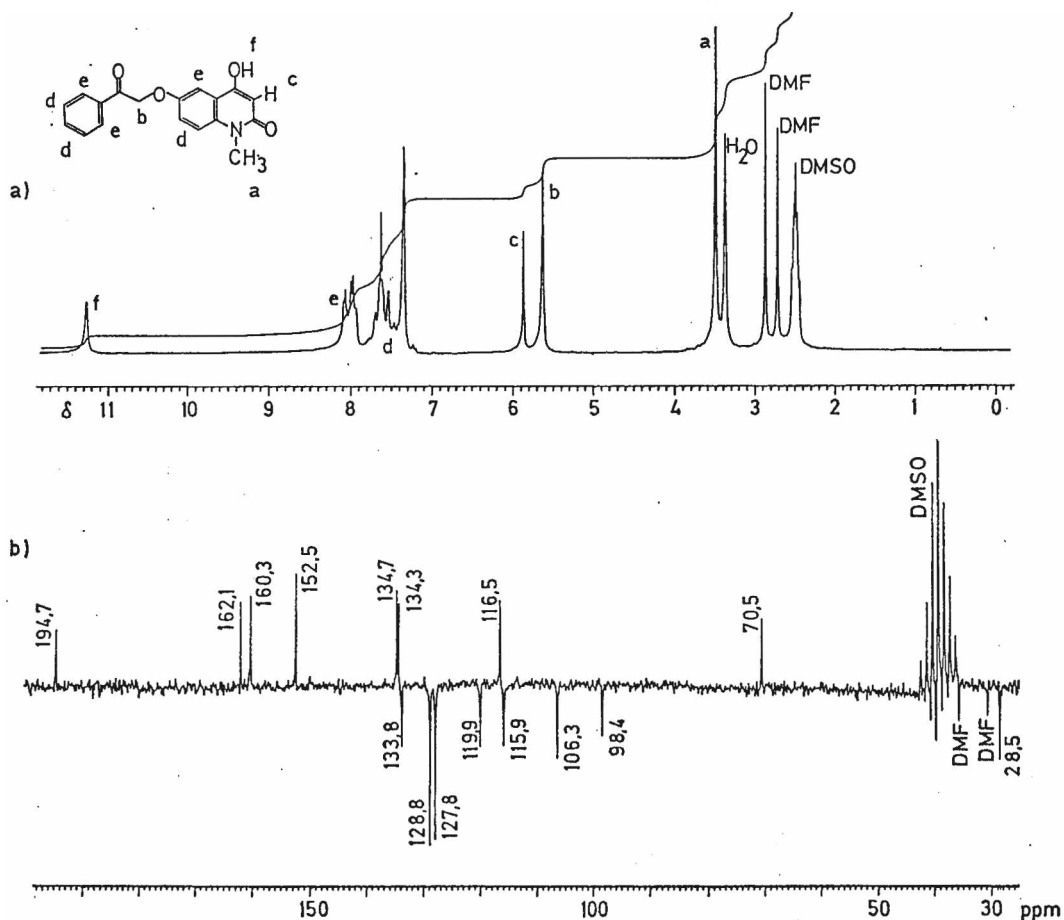


Figura 5. Espectros ^1H - y ^{13}C -RMN de 6-fenaciloxi-4-hidroxi-1-metil-2-quinolona IIh.
 a) ^1H -RMN, 80,15 MHz, DMSO-d_6 . b) ^{13}C -RMN, 20,15 MHz, APT, DMSO-d_6 .

REACCIONES DE ALQUILACION SOBRE CARBONO:

3-ALQUIL-4-HIDROXI-1-METIL-2-QUINOLONAS

Selección de las condiciones de reacción

Para el estudio de esta reacción se eligió como sustrato modelo la 4-hidroxi-1-metil-2-quinolona (IIa), y como alquilante al cloruro de bencilo. De esta manera el producto deseado de reacción es 3-bencil-4-hidroxi-1-metil-2-quinolona (IIb).

Las bases elegidas para ionizar a IIa fueron NaOH, NaOMe y resina Amberlyst A-27 (HO^-). Se intentó llevar a cabo la reacción en fase sólida, con la quinolona retenida sobre la resina mencionada^{103,104}; también se usó Al_2O_3 como soporte. Se ensayó la reacción en presencia de catalizadores de transferencia de fase: éter corona¹⁰⁵ (diciclohexil-18-crown-6) y sal de amonio cuaternario (fluoruro de tetrabutilamonio)¹⁰⁶; además se recurrió a la alquilación de la sal de quinolona en solventes hidroxílicos⁸¹, y en sistemas heterogéneos areno-agua⁸².

Bencilación de 4-hidroxi-1-metil-2-quinolona (IIa)

En fase sólida.

a) Con resina Amberlyst A-27 (Fluka).

Un meq de resina (Cl^-) se pasó a forma (HO^-) por percolación con una solución de NaOH N hasta reacción de ión cloruro en el eluato negativa al ensayo de Ag^+/HNO_3 . Se lavó con agua hasta neutralidad y con EtOH (7 ml), acondicionándola por pasaje de corriente de aire a través. La resina se

agitó con solución de 1 mmol de IIa en EtOH (20 ml) durante 5 h a 35°. A este tiempo la resina retuvo 0,32 meq de IIa (se pesó el residuo de evaporación de 1 ml de fase líquida de reacción). Se separó y se lavó la resina con EtOH, y secó en vacío. La resina seca se agitó con 0,36 mmol de $C_6H_5CH_2Cl$ disuelto en 1 ml de benceno, durante 6 h a 35°; se separó y se lavó con C_6H_6 (2 x 1 ml), y EtOH (3 x 1 ml), y se agotó con etanol a ebullición. La fase bencénica y lavados bencénicos y alcohólicos se combinaron y evaporaron, quedando un residuo que se fraccionó con álcali, siendo el insoluble la mayor proporción (84 % p/p). Según CCD estuvo constituido por el 4-benciloxiderivado (IIIa) en proporción importante. La fracción soluble en álcali diluido, reprecipitada por HCl 2 N estaba mayoritariamente constituida por material de partida. La resina se agotó con EtOH-AcOH (63:1), los extractos fueron reunidos, evaporados, y su residuo fraccionado con álcali diluido. La porción soluble, reprecipitada por ácido, donde se esperó el 3-bencilderivado IIb, estuvo constituida fundamentalmente por material de partida, según CCD.

b) Con alúmina básica-NaOMe.

Se agitó 1 mmol de 4-hidroxi-1-metil-2-quinolona bien pulverizada con 3 g de alúmina básica-NaOMe (que contienen 3 meq de NaOMe) durante 90 min a 35°; se agregó 1 mmol de cloruro de bencilo y agitó a 35° durante 40 h. La mezcla se agotó con EtOH absol. (1 x 5 + 4 x 2 ml); se agregó AcOH (3 mmoles) y extrajo con EtOH absol. hasta agotar (3 x 2 ml). Los cinco primeros extractos y los tres últimos, por separado, se reunieron y evaporaron, y los residuos se lavaron con agua (8 veces el peso) llevando a acidez al tornasol con AcOH. El lavado se repitió dos veces sobre cada fracción. La extraída con EtOH mostró en CCD 4 manchas,

la principal corresponde a material de partida y las dos más débiles a 3-bencil y 4-benciloxiderivados, mientras la extraída por EtOH-AcOH revela sólo material de partida. Estas fracciones se reunieron y fraccionaron con NaOH N (3 x 1 ml). Los extractos alcalinos se filtraron, reunieron y acidificaron al rojo Congo con HCl 2 N. El insoluble formado se lavó con agua (3 x 1 ml) y se secó; equivale al 47 % p/p del producto crudo de reacción. En CCD mostró estar constituido esencialmente por material de partida.

Fracción insoluble en álcali: Fue lavada con agua (2 x 1 ml) y secada, equivale al 53 % p/p del producto crudo. En CCD (silicagel, AcOEt) mostró dos manchas, una correspondiente a 4-benciloxiderivado IIIa, Rf 0,60 y la otra con Rf 0,72. Por recristalización de esta fracción se obtuvo 3,3-dibencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (IIIb), p.f. 135-135,5° (MeOH), rto. 24 %. No estaba descripta en literatura.

IR (Nujol): 1689 ($\nu_{C=O}$); 1647 ($\nu_{C=O}$); 1597, 1491 cm^{-1}

1H -RMN (CDCl₃): δ 3,14 (s, 3 H, N-CH₃); 3,47 (s, 4 H, -CH₂-); 6,45-7,46 (m, 13 H, H-6,7,8 + 2 C₆H₅); 7,82 (dd, J₁:7,5 Hz, J₂:2 Hz, 1 H, H-5).

Análisis: Calculado para C₂₄H₂₁NO₂: C 81,10; H 5,96; N 3,94 %. Encontrado: C 80,83; H 6,18; N 4,08 %.

En presencia de catalizadores de transferencia de fase.

a) Eter corona.

A 1 ml de sal sódica de IIa, seca y pulverizada, se agregó C₆H₆ (5 ml) y 0,14 mmol de dicitclohexil-18-crown-6 (Aldrich técnico). Se cerró el recipiente de reacción y agitó a 35° durante 5 min; se agregó 1,1 mmol de C₆H₅CH₂Cl en 1 ml de C₆H₆, y 1 ml de C₆H₆ de lavados, y se agitó 6 h

a 35°. Se evaporó el solvente y agregó al residuo 0,5 ml de agua, y se acidificó al tornasol con AcOH; el insoluble formado se lavó con agua hasta neutralidad del lavado, y se fraccionó con NaOH N. Los extractos alcalinos reunidos se filtraron y acidificaron con HCl 2 N. El insoluble que se formó se lavó hasta que el líquido de lavado no fue ácido al rojo Congo. En CCD se mostró principalmente constituido por material de partida. Se ensayó la misma reacción a 75°, obteniéndose resultados similares.

b) Sal de amonio cuaternario.

Preparación del catalizador:

Un mmol de Bu_4NCl (preparado por intercambio iónico a partir del ioduro respectivo) p.f. 59-62,5° (lit.: varios datos, ej. 52-54°¹⁰⁷, 68-69°¹⁰⁸, 74-74,5°¹⁰⁹) se molió en atmósfera seca, ya que recién preparado es muy delicuescente; se usó aire seco sobre NaOH en bolsa de polietileno cerrada. En tales condiciones se molieron también 2 mmoles de $\text{KF} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, p.f. 39,5-43° (lit.⁹¹ p.f. 41°) y se mezclaron ambas sales usando espátula. La mezcla se secó a continuación repetidas veces a 1 torr, 25-32°, en períodos de 2 h entre los cuales se molió nuevamente.

Reacción:

Al catalizador se agregó MeCN (5 ml) secado sobre tamices moleculares 4 Å, y 1 mmol de 4-hidroxi-1-metil-2-quinolona; se cerró el recipiente y agitó durante 30 min a 50°, y se agregaron 2 mmoles de cloruro de bencilo, agitando finalmente a 50° durante 24 h. Se eliminó el solvente y se lavó con C_6H_6 (6 x 1 ml) el residuo, que se disolvió parcialmente. El insoluble en C_6H_6 fue fraccionado con álcali; acidificando los extractos alcalinos con HCl 2 N al rojo Congo, se reprecipitó la fracción ácida,

que fue menos del 1 % (p/p), expresado respecto al producto esperado. Se pensó que el producto de alquilación pudiera haberse codisuelto durante las extracciones con C_6H_6 , por tanto se eliminó el solvente obteniendo un aceite amarillo que fue lavado con agua, con lo que cristalizó lentamente. El sólido se fraccionó con álcali, quedando insoluble el 97 % (p/p) del producto tratado. Esta fracción se recrystalizó de CCl_4 obteniendo agujas incoloras, p.f. $120,5-121^\circ$, rto. 41 %. En CCD presenta R_f 0,46 (silica-gel-AcOEt). Esta sustancia, que fue 4-benciloxi-1-metil-2-quinolona (IIIa), no estaba descripta en literatura.

IR (Nujol): 1659 ($\nu_{C=O}$); 1504 , 1245 cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$): δ 3,65 (s, 3 H, N- CH_3); 5,12 (s, 2 H, O- CH_2); 6,08 (s, 1 H, H-3); 6,92-8,27 (m, 9 H, H-5,6,7,8 + C_6H_5).

Del líquido de cristalización del 4-benciloxiderivado IIIa se aisló además el derivado dibencilado IIIb, con p.f. $134-135^\circ$, rto. 13 %.

En solventes hidroxílicos.

a) Etanol absoluto.

Un mmol de 4-hidroxi-1-metil-2-quinolona (IIa) se reflujoó con 1,05 mmoles de NaOEt en solución etanólica 0,51 M durante 10 min, con agitación; se agregaron 1,05 mmoles de $C_6H_5CH_2Cl$ y se continuó el reflujo durante 1 h más; se dejó enfriar la mezcla, se agregó 0,6 mmol adicional de $C_6H_5CH_2Cl$ y reflujoó nuevamente durante 1 h. La fase líquida no fue alcalina al tornasol. La mezcla de reacción se vertió sobre 10 ml de agua, separándose un aceite que se lavó con agua (2 x 2 ml) y se extrajo con solución 2 N de NaOH (3 x 1 ml); el insoluble (58 % del peso esperado) se lavó con agua hasta neutralidad del lavado y se secó en vacío obteniéndose

una pasta que en CCD presentó principalmente dos manchas, correspondientes a 4-benciloxi-1-metil-2-quinolona IIIa y al derivado 3,3-dibencilado IIIb. Por recristalización se obtuvo IIIb con p.f. 134-134,5° (MeOH) en rto. 10%. Los extractos alcalinos reunidos se acidificaron al rojo Congo con HCl 2 N. Se formó un insoluble, que se separó y lavó con agua (2 x 1 ml) hasta que el lavado no fue ácido al rojo Congo. Se secó, obteniendo un sólido color castaño claro (29 % de la masa esperada), compuesto según CCD por material de partida IIa y 3-bencilderivado IIb, en aproximadamente igual cantidad.

b) 2,2,2-Trifluoroetanol (TFE).

Se agitó 1 mmol de sal sódica seca de IIa con 2,5 ml de TFE (Flúka puro) durante 15 min a 35°; se agregaron 1,1 mmoles de cloruro de bencilo y se agitó durante 24 h a 35°. Se llevó a seco, lavó el residuo con agua (2 ml) y separó el insoluble, que se fraccionó con NaOH N. Los extractos alcalinos se filtraron y acidificaron al rojo Congo con HCl 2 N. El insoluble formado (fracción ácida reprecipitada, 49 % de la masa esperada) contuvo según CCD IIa y IIb, en proporción similar. La fracción insoluble en álcali representó el 31 % del peso esperado.

c) Agua.

Sobre 1 meq de NaOH en solución acuosa 0,827 N se agregó 1 mmol de IIa y se agitó hasta disolución; se enfrió la solución a 0° y se agregó cloruro de bencilo (1,1 mmoles) durante 4 min, con agitación. La alcalinidad de la solución, verificada con fenolftaleína, disminuye gradualmente durante

la reacción, al tiempo que se forma un sólido. Se dejó reaccionar durante 9 h a 0° y por la noche a temperatura ambiente. Se separó y lavó el insoluble con agua (2 ml); se secó y extrajo con NaOH N hasta agotar.

Fracción ácida: Los extractos reunidos se filtraron y acidificaron al rojo Congo con HCl 2 N . El insoluble formado se separó y lavó con agua (2 x 0,5 ml). Esta fracción, que en CCD mostró estar constituida por material de partida y derivado 3-bencilado IIb , fue valorada por ¹H-RMN obteniendo, para el total de mezcla de alquilación, el siguiente resultado: IIb: 28 % ; IIa : 55 % (material de partida que no reaccionó). (Figura 6).

La fracción insoluble en álcali (4 % del peso esperado) no se analizó.

En sistema heterogéneo líquido-líquido.

a) Benceno-agua.

Sobre 1 meq de NaOH en solución 0,882 N, en atmósfera de N₂ se agregó 1 mmol de 4-hidroxi-1-metil-2-quinolona IIa y se agitó a 35° hasta disolución; se agregaron 1,1 mmoles de C₆H₅CH₂Cl en 1 ml de C₆H₆ , usando otro ml del solvente para lavados. Se agitó durante 4,5 h a 35° y se evaporó el solvente orgánico, se centrifugó y separó. El sólido formado durante la reacción se lavó con agua (2 x 1 ml) y secó; la mezcla de alquilación obtenida se agotó con solución de NaOH N . La fracción insoluble en álcali (9 % del peso esperado) mostró en CCD estar compuesta por 4-benciloxi-1-metil-2-quinolona IIIa y por el derivado 3,3-dibencilado IIIb; no se cuantificó. Los extractos alcalinos reunidos fueron acidificados al rojo Congo con HCl 2 N; se formó insoluble, que fue lavado con agua (2 x 1 ml) y secado. Esta fracción ácida mostró en CCD estar constituida por IIa y IIb .

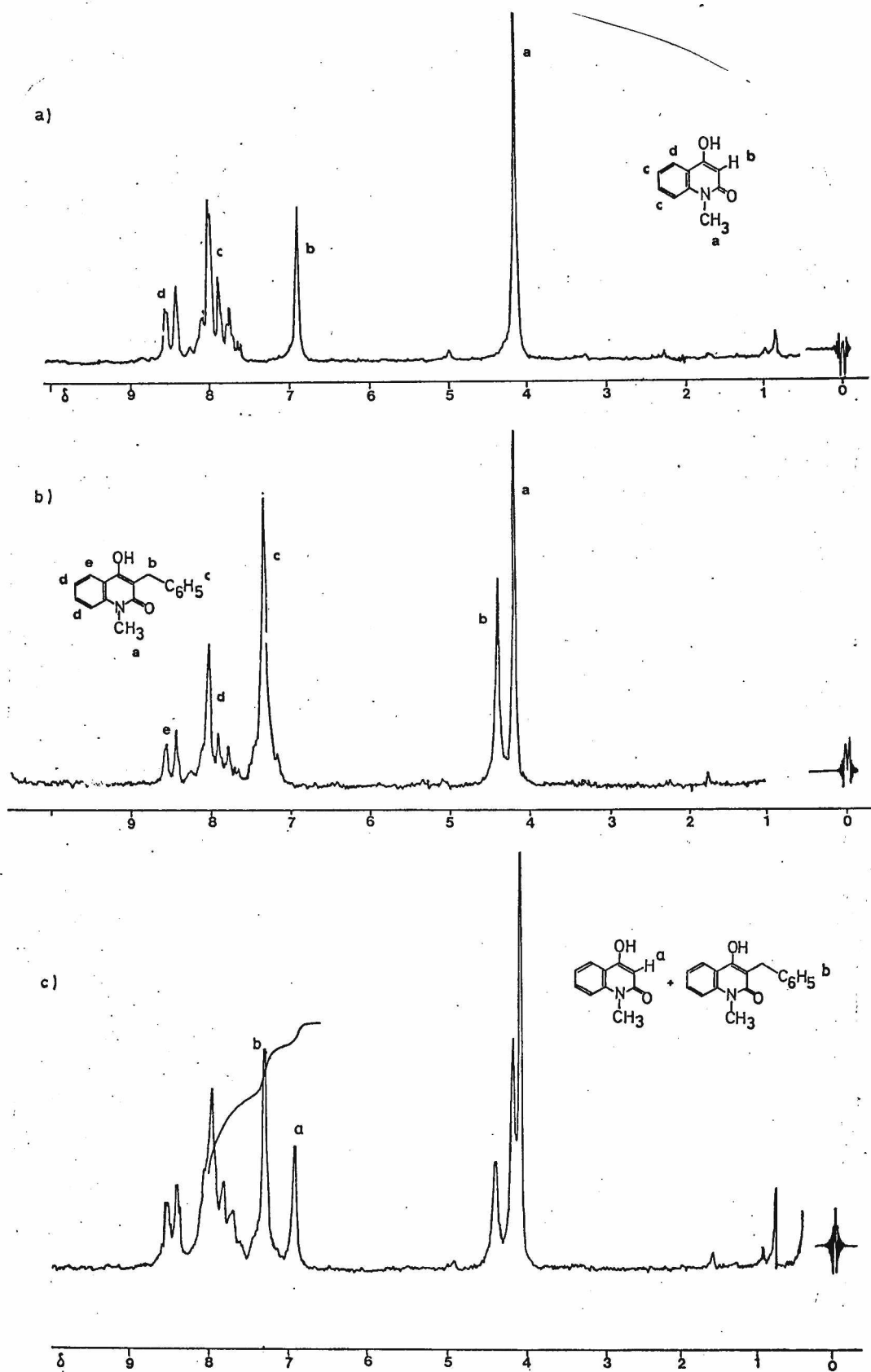


Figura 6. Valoración de mezclas de alquilación. Espectros de ^1H -RMN, obtenidos en TFA, a 60 MHz, de: a) 4-hidroxi-1-metil-2-quinolona (IIa). b) 3-bencil-4-hidroxi-1-metil-2-quinolona (IIb). c) Fracción ácida, obtenida en el ensayo de bencilación de IIa llevado a cabo en agua, a 0° .

El análisis por ^1H -RMN dio, para la mezcla de alquilación, el siguiente resultado: IIb : 50 % ; IIa : 36 % (Figura 7).

b) Benceno-agua-MgO.

Un mmol de IIa fue disuelto en 1 meq de NaOH en solución 0,882 N, bajo N_2 . Se agregó 1 mmol de MgO (Analar) y 2 mmoles de $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$ en 1 ml de C_6H_6 , usando 0,8 ml más del solvente para lavados. Se cerró el recipiente de reacción y se dejó reaccionar a 35° , con agitación, hasta alcalinidad débil de la fase acuosa, verificada con fenolftaleína, a 8,5 h de reacción. Se eliminó el benceno en vacío y acidificó al rojo Congo la fase acuosa con HCl 3 N. El insoluble formado se separó y lavó con agua hasta que el lavado no fue ácido al rojo Congo, y se agotó con NaOH N. La fracción insoluble en álcali, 16 % del peso esperado, estuvo constituida por IIIa y IIIb (4-benciloxi y 3,3-dibencil derivados, respectivamente) según CCD. No se cuantificó. La fracción ácida, obtenida al acidificar al rojo Congo con HCl 2 N los extractos alcalinos reunidos y filtrados, representó el 58 % del peso esperado, y mostró en CCD contener IIa y IIb. Valorada por ^1H -RMN, se obtuvo el siguiente resultado: IIb : 21 % ; IIa : 57 % (expresados respecto al total de mezcla de alquilación). (Figura 8).

c) Benceno-agua-2,6-lutidina.

Se disolvió 1 mmol de 4-hidroxi-1-metil-2-quinolona IIa en solución de NaOH 0,882 N conteniendo 1 meq de base; se agregó 1 mmol de 2,6-lutidina (Fluka puro) en 0,5 ml de C_6H_6 , y a continuación 2 mmoles de cloruro de bencilo en 0,5 ml de C_6H_6 , usando 1 ml adicional del solvente para lavados. Se agitó durante 3 h en tubo cerrado, hasta reacción alcalina

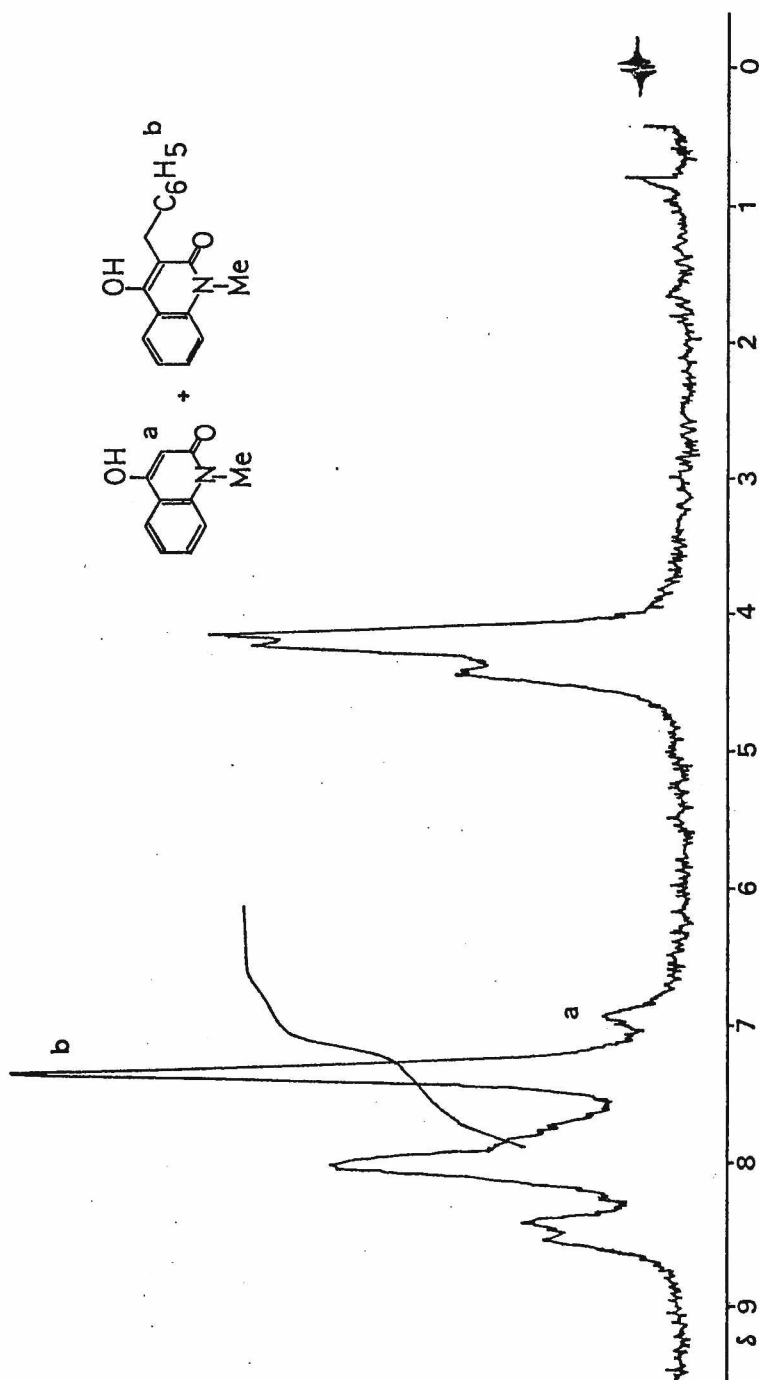


Figura 7. Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (solvente: TFA) de la fracción ácida de bencilación de 4-hidroxi-1-metil-2-quinolona, correspondiente al ensayo efectuado en benceno-agua, a 35° .

débil de la fase acuosa, respecto a fenolftaleína. Se evaporó el solvente orgánico, se agregó 3 ml de agua y acidificó con HCl 2 N, al rojo Congo. Se formó sólido, que fue separado, lavado con agua (3 x 1 ml) y extraído con NaOH N hasta agotar. La fracción insoluble, 6 % del peso esperado, mostró en CCD contener 4-benciloxi-1-metil-2-quinolona IIIa y 3,3-dibencilderivado IIIb. No se hizo su análisis cuantitativo.

Los extractos alcalinos reunidos, filtrados y acidificados, reprecipitaron la fracción ácida, constituida según CCD por quinolona de partida IIa y el 3-bencilderivado deseado IIb. Su valoración por $^1\text{H-RMN}$ dio, para la mezcla de alquilación: IIb : 21 % ; IIa sin reaccionar : 65 % (Figura 9). La fracción insoluble en álcali se recrystalizó, obteniendo IIIb en rto. 3 % , p.f. 134,5-135° (MeOH).

Prenilación de 4-hidroxi-1-metil-2-quinolona

En benceno-tolueno-agua.

a) Utilizando fenolftaleína como indicador.

Se agitó a 35° 1 mmol de IIa con solución de NaOH 0,920 N conteniendo 1 meq de base. Se excluyó el aire con N_2 y se agregaron 1,1 mmoles de bromuro de prenilo en solución toluénica 1,19' M (1:4 en peso) y 0,44 ml de benceno; se usó 0,8 ml de benceno para lavados. Se cerró el tubo de reacción y agitó a 35° durante 3,5 h , hasta comprobar alcalinidad débil de la fase acuosa a la fenolftaleína. Durante la reacción se formó insoluble. Se eliminó el solvente orgánico y acidificó la fase acuosa con AcOH, al tornasol. Se separó y lavó el insoluble con agua (2 x 1 ml), obteniendo la mezcla de alquilación, que fue extraída con NaOH N hasta agotar.

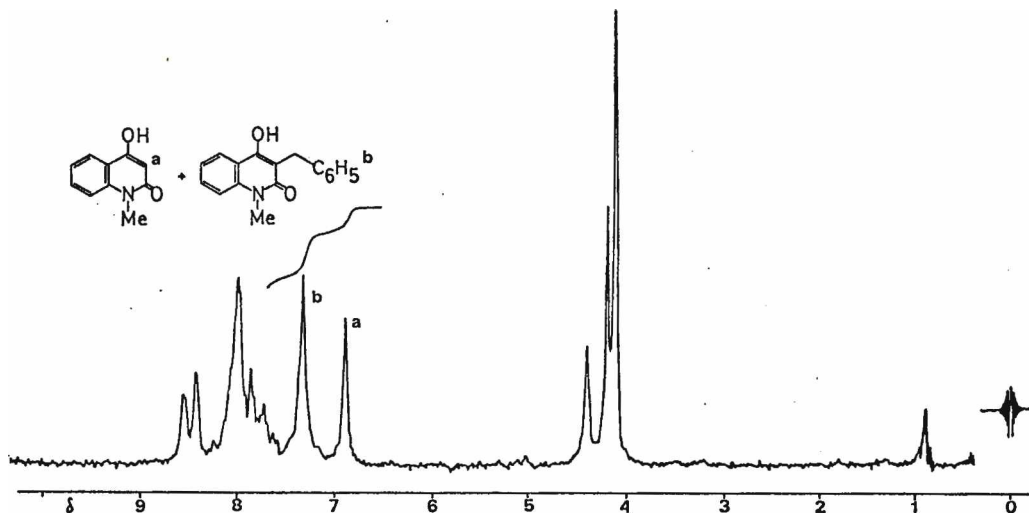


Figura 8. Espectro de ^1H -RMN (solvente: TFA) de la fracción ácida obtenida en el ensayo de bencilación llevado a cabo sobre 4-hidroxi-1-metil-2-quinolona en benceno-agua- MgO ,

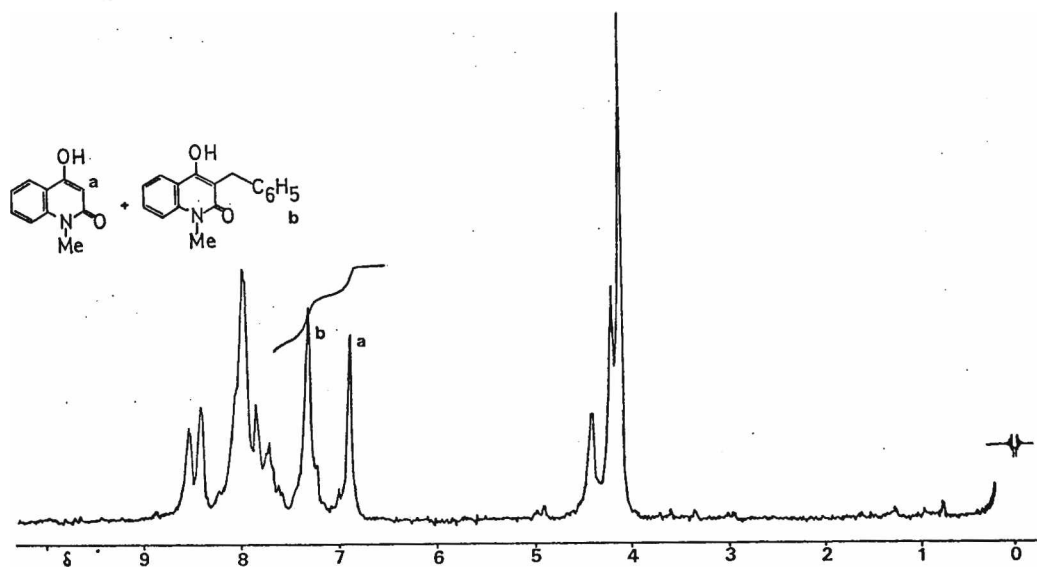


Figura 9. Espectro de ^1H -RMN (solvente: TFA) de la fracción ácida obtenida en el ensayo de bencilación de 4-hidroxi-1-metil-2-quinolona, practicado en benceno-agua-2,6-lutidina.

La fracción ácida, constituida por el producto reprecipitado al acidificar con HCl 2 N, al rojo Congo, los extractos alcalinos reunidos y filtrados, estuvo compuesta por quinolona de partida IIa y su derivado 3-prenilado, según CCD simultánea con testigos. Su valoración por $^1\text{H-RMN}$ permitió obtener, para la mezcla de alquilación, el resultado siguiente: 4-hidroxi-1-metil-3-prenil-2-quinolona (IIIc): 42 % ; IIa: 47 % .

b) Utilizando tornasol como indicador.

Se operó como en a), excepto que al verificar el punto final de la alquilación con tornasol, el sistema estuvo en reacción durante 13 h . La mezcla de alquilación obtenida se fraccionó con álcali, y los extractos alcalinos reunidos y filtrados se acidificaron con AcOH al tornasol; se formó insoluble, que fue lavado con agua (3 x 1 ml) hasta neutralidad del líquido de lavado. Esta fracción ácida mostró contener quinolona de partida y su derivado 3-prenilado IIIc , según CCD. Se valoró por $^1\text{H-RMN}$, obteniendo: IIIc: 40 % ; IIa : 50 % (Figura 10).

Método iterativo de alquilación.

En la reacción queda la mitad del material de partida sin prenilar , lo que se intentó superar efectuándola en varias etapas, en cada una de ellas agregando la mitad de las cantidades de base y alquilante usadas en la etapa previa.

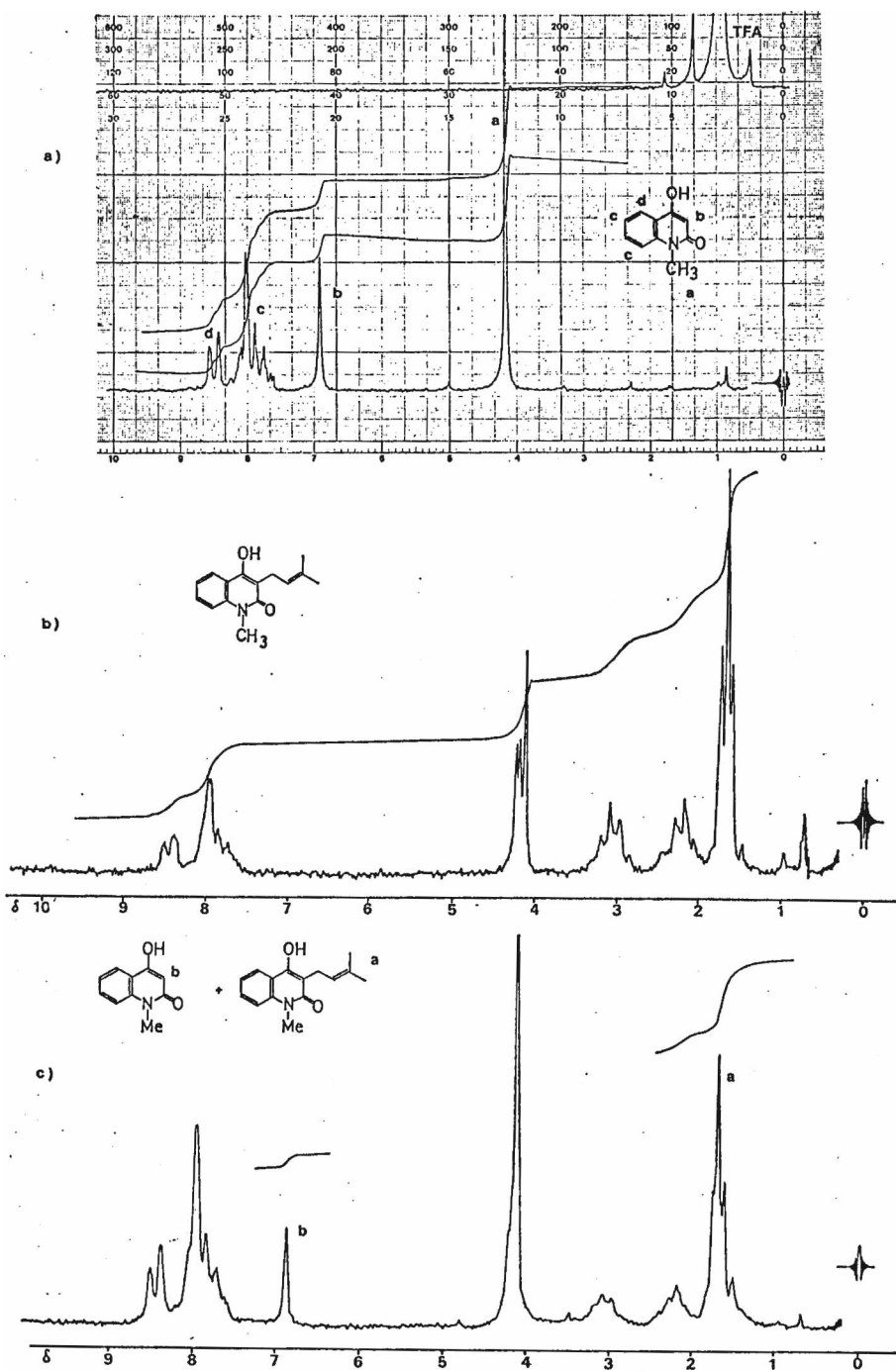


Figura 10. Valoración de mezclas de alquilación: Espectros de ¹H-RMN, obtenidos usando TFA como solvente, a 60 MHz, de: a) 4-hidroxi-1-metil-2-quinolona (IIa). b) 4-hidroxi-1-metil-3-prenil-2-quinolona (IIic). c) Fracción ácida obtenida en el ensayo de prenilación de IIa llevado a cabo con un único agregado de reactivos.

a) En tres etapas.

A 1 meq de NaOH, en solución 0,917 N, se agregó 1 mmol de IIa y se agitó hasta disolución. A continuación fueron agregados 1,1 mmoles de bromuro de prenilo en solución toluénica 1,19 M y 1,24 ml de benceno; se purgó el aire con N₂, cerró y agitó a 35° durante 13 h, luego de las cuales se agregaron 0,5 meq de NaOH en solución 1,86 N y 0,55 mmol de bromuro de prenilo en tolueno; se purgó, cerró y agitó a 35° durante 11 h. Al cabo de este tiempo se llevó a cabo un nuevo agregado de reactivos: 0,25 meq de NaOH en solución aproximadamente 2 N, se agitó durante 10 min, y 0,27 mmol de alquilante en solución toluénica; se excluyó el aire con N₂, cerró y agitó a 35° durante 47 h, hasta que la reacción de la fase acuosa fue débilmente ácida al tornasol. Se aisló igual que en los ensayos anteriores obteniendo una fracción ácida que en CCD reveló contener material de partida y derivado 3-prenilado; fue valorada por ¹H-RMN obteniéndose: IIIc: 66 % ; IIa: 16 % (en mezcla de alquilación) (Figura 11).

A partir de una alícuota de la misma fracción ácida, se aisló IIIc por extracción (AcOEt) y cristalización: rto. 21 % , p.f. 160,5-162,5° (AcOEt) (lit.¹²: p.f. 162-163° (AcOEt)).

b) En cuatro etapas.

Se partió de 2 mmoles de IIa, operando como se describió en a), difiriendo en que se llevó a cabo un cuarto agregado de reactivos, con tiempos de reacción para las etapas tercera y cuarta de 12 y 12,5 h respectivamente. Las cantidades adicionadas fueron 0,12 meq de NaOH en solución 1,86 N y 0,14 mmol de bromuro de prenilo en tolueno.

Aislada, la fracción ácida se valoró por ¹H-RMN, obteniendo para la

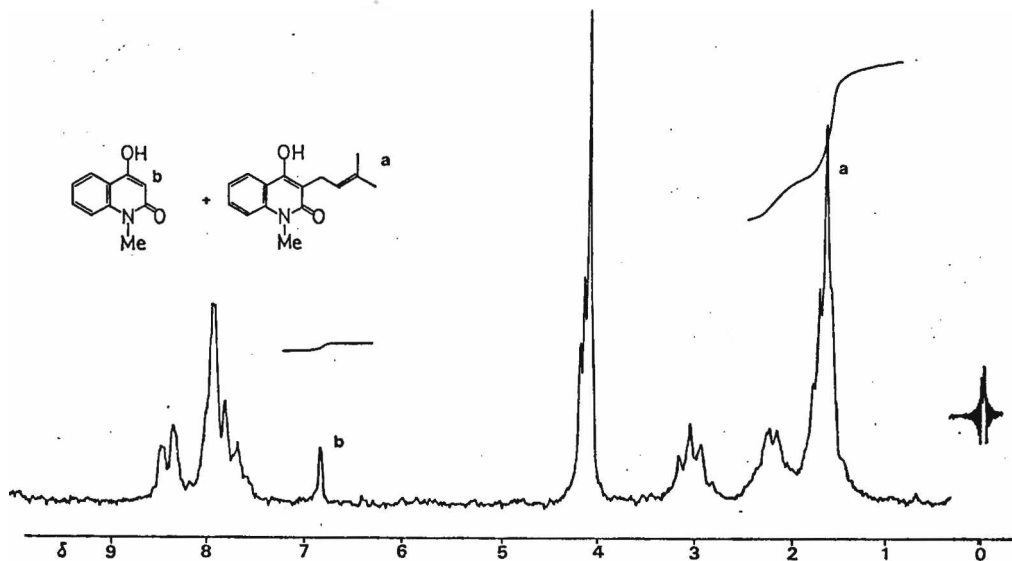


Figura 11. Espectro de $^1\text{H-NMR}$ (solvente: TFA) de la fracción ácida obtenida en el ensayo de prenilación en C-3 de 4-hidroxi-1-metil-2-quinolona, en que se llevaron a cabo tres agregados de reactivos (método iterativo de alquilación).

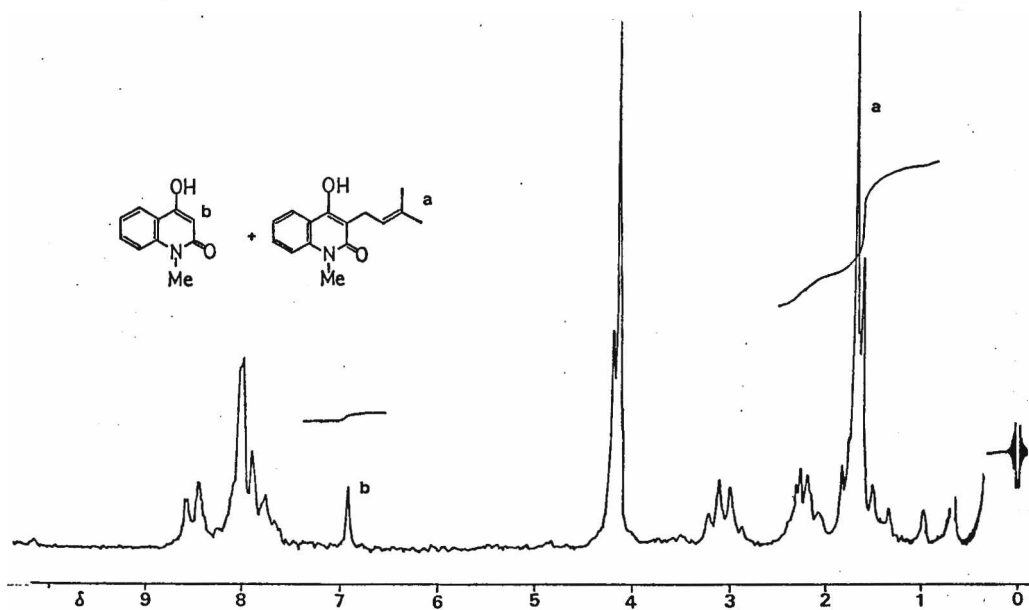


Figura 12. Espectro de $^1\text{H-NMR}$ (solvente: TFA) de la fracción ácida correspondiente al ensayo de prenilación de 4-hidroxi-1-metil-2-quinolona, en que se realizaron cuatro agregados de reactivos (método iterativo de alquilación).

mezcla de alquilación el resultado siguiente: IIIc: 69 % ; IIa: 19 % .
(Figura 12).

La misma fracción ácida fue resuelta mediante:

i) Extracción con solvente y cristalización.

Una alícuota se extrajo con AcOEt (10 veces el peso de sólido), reiterando la extracción dos veces sobre residuos insolubles. Los extractos reunidos se evaporaron y su residuo se cristalizó de AcOEt: rto. 44 % , con p.f. 158-160,5°.

ii) Cromatografía en columna y cristalización.

Una alícuota se aplicó sobre columna de silicagel, y se eluyó con mezclas C₆H₆-AcOEt; con composiciones (1:1) a (1:4) se obtuvo producto con p.f. 155-157,5°, IR coincidente con el de un testigo¹²; rto. 60 % .

Cristalizado rindió 42 % con p.f. 157-159° (AcOEt).

Prenilación de 4-hidroxi-1-metil-6-metoximetilenoxi-2-quinolona (IIg).

Se salificó 1 mmol de IIg con 1 meq de NaOH en solución 0,976 N, se agregó 1,25 ml de benceno y 1,1 mmoles de bromuro de prenilo en solución toluénica 1,19 M; se purgó con N₂, cerró y agitó a 35° durante 11,5 h . Se agregaron 0,5 meq de NaOH en solución 1,95 N y 0,55 mmol del alquilante en tolueno, dejando el sistema a 35° con agitación durante 12 h , bajo N₂; a este tiempo se llevó a cabo el tercer agregado de reactivos, 0,25 meq de NaOH (en solución 1,95 N) y 0,27 mmol del alquilante; se excluyó el aire con N₂, cerró y agitó durante 12 h a 35°. En una cuarta etapa, en forma análoga se agregó álcali y alquilante, la mitad de las cantidades usadas en la etapa previa. Se agitó en atmósfera inerte durante 12,5 h a 35°, se evaporó el solvente orgánico, se separó el insoluble (mezcla de alquilación), se lavó con agua (3 x 1 ml), secó y extrajo con NaOH N hasta

agotar. Los extractos combinados, filtrados, se acidificaron al tornasol con AcOH; se formó insoluble, que se separó, lavó con agua (2 x 0,5 ml) y se secó. Esta fracción ácida representa el 75 % del peso esperado. En CCD mostró estar principalmente constituida por 4-hidroxi-1-metil-6-metoximetileno-3-prenil-2-quinolona (IIIId). Su valoración por $^1\text{H-RMN}$ dio, para la mezcla de alquilación: IIIId: 56 % ; IIg (material de partida sin reaccionar): 24 % (Figura 13b). Esta reacción fue descrita en la comunicación preliminar de la síntesis total de la ribalina.

A partir de la fracción ácida se obtuvo el derivado 3-prenilado IIIId por extracción con AcOEt y cristalización de ese mismo solvente, con rto. 26 % , p.f. 140-140,5° (AcOEt).

IR (Nujol): 1638 ($\nu_{\text{C=O}}$ quinolona) ; 1617 , 1590 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 1,77 (d, distorsionado, 6 H, CMe_2); 3,50 (s, N- CH_3) , 3,5 (d, ancho, parcialmente superpuesto, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$), 3,70 (s, O- CH_3) : 8 H; 5,20 (s, OCH_2O), 5,35 (t, J:7 Hz, ancho, parcialmente superpuesto, $-\text{CH}=\text{}$): 3 H ; 7,27 (d, J:1,8 Hz, distorsionado, H-7,8), 7,35 (s, ancho, parcialmente superpuesto, OH-4)(desaparece al deuterar): 3 H ; 7,63 (t, J:1,4 Hz, distorsionado, 1 H, H-5) (Figura 13a).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: C 67,31 ; H 6,98 ; N 4,62 % . Encontrado: C 67,59 ; H 7,19 ; N 4,50 % .

De la fracción insoluble en álcali se aisló 1-metil-6-metoximetileno-4-preniloxi-2-quinolona (IIIe) por cromatografía en columna de silica-gel, eluyendo con mezclas C_6H_6 -AcOEt 1:2 a 1:4, y se cristalizó: Punto de fusión constante 110,5-111,5° (*i*-Pr $_2\text{O}$).

IR (Nujol): 1652 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1618 ; 1584 ; 1234 , 1223 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 1,73 (d, J:1 Hz), 1,78 (d, J:1 Hz) (6 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 3,48

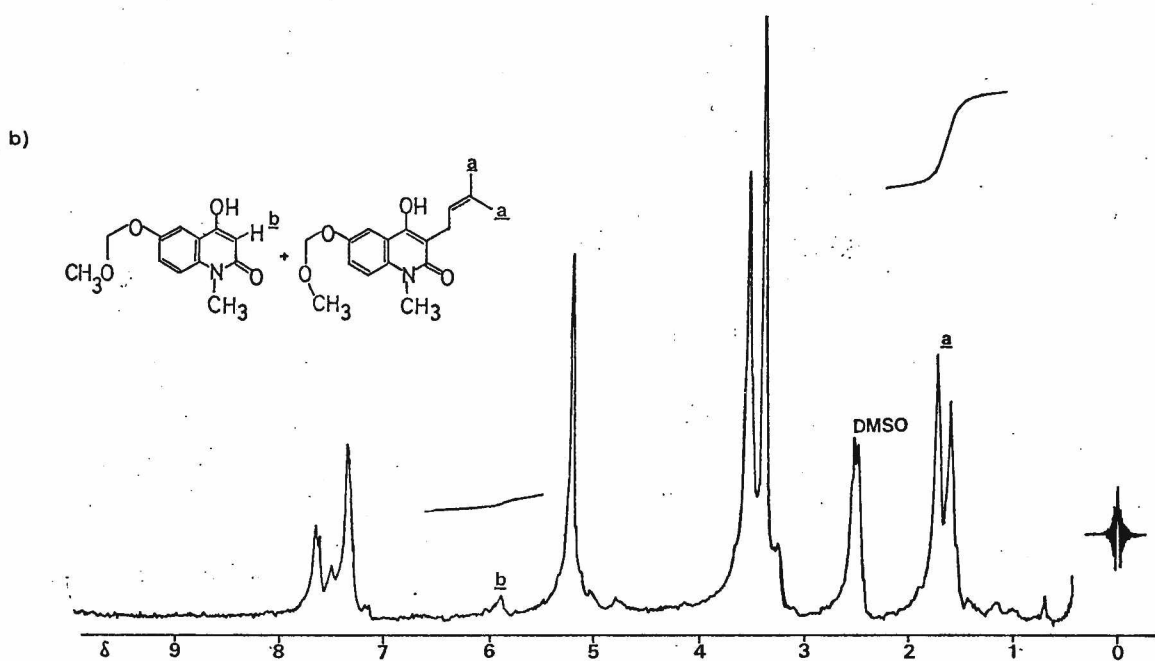
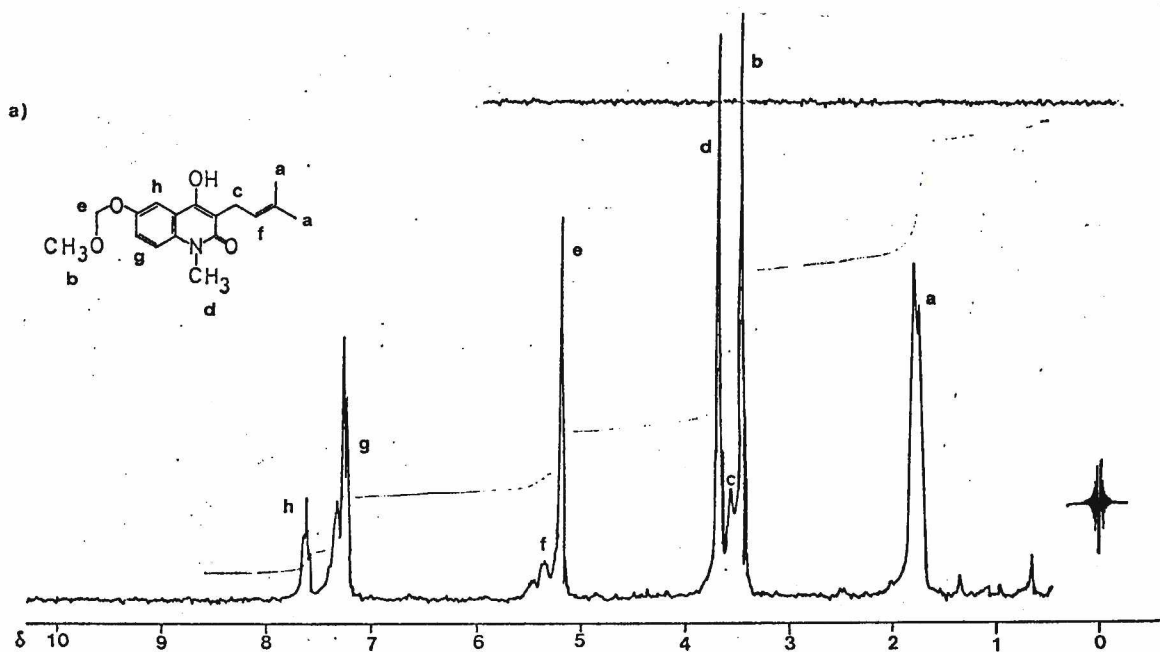


Figura 13. Valoración de mezclas de alquilación por $^1\text{H-RMN}$. a) $^1\text{H-RMN}$ de 4-hidroxi-1-metil-6-metoximetilenoxi-3-prenil-2-quinolona (IIIId), 60 MHz, CDCl_3 . b) $^1\text{H-RMN}$ de la fracción ácida correspondiente a la prenilación de 4-hidroxi-1-metil-6-metoximetilenoxi-2-quinolona (IIg), 60 MHz, DMSO-d_6 . Cf. con $^1\text{H-RMN}$ de IIg, Figura 3, pág. 90 .

(s, 3 H, O-CH₃); 3,68 (s, 3 H, N-CH₃); 4,60 (d, ancho, J:5,5 Hz, 2 H, OCH₂CH=CMe₂); 5,18 (s, 2 H, MeOCH₂O); 5,49 (tt, J₁:5,5 Hz, J₂:1 Hz, 1 H vinílico); 5,98 (s, H-3); 7,24 (d, J:2 Hz, 2 H, H-7,8); 7,56 (d dist., J 1 Hz, H-5) (Figura 14).

¹³C-RMN (CDCl₃): 163,3 (C-2); 161,0 (C-4); 151,8 (C-6); 138,8 (C-12); 135,1 (C-1); 120,7 (C-11); 118,2 (C-7); 117,4 (C-9); 115,1 (C-8); 109,4 (C-5); 97,5 (C-3); 94,8 (OCH₂O); 65,4 (C-10); 55,9 (O-CH₃); 28,9 (N-CH₃); 25,6 (C-14); 18,2 ppm (C-13) (Figura 14).

Análisis: Calculado para C₁₇H₂₁NO₄: C 67,31 ; H 6,98 ; N 4,62 % . Encontrado: C 67,05 ; H 7,20 ; N 4,35 % .

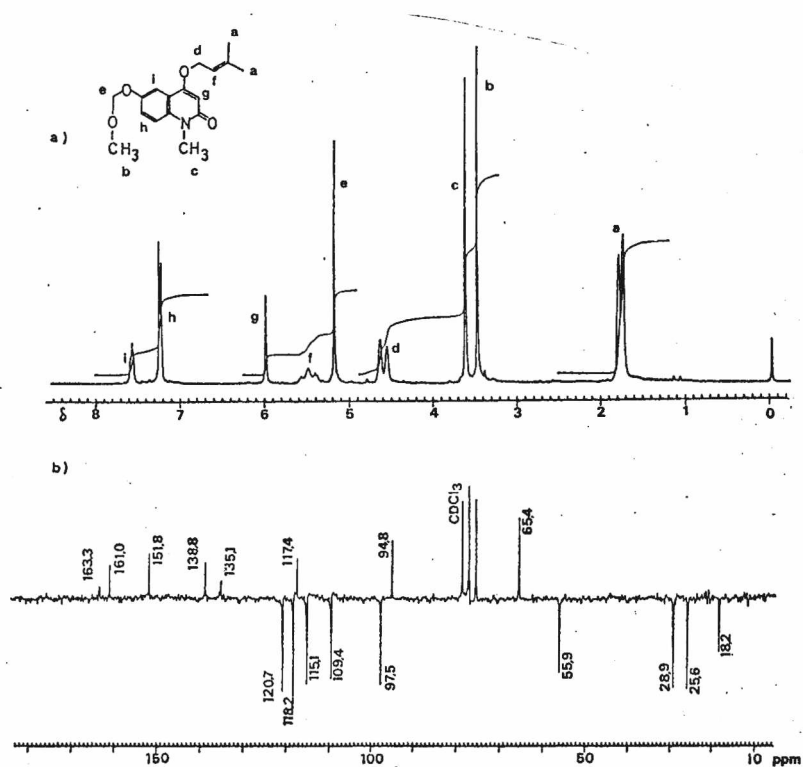


Figura 14. Espectros de ¹H- y ¹³C-RMN de 1-metil-6-metoximetilenoxi-4-preniloxi-2-quinolona (IIIa). a) ¹H-RMN, 80,15 MHz, CDCl₃. b) ¹³C-RMN, 20,15 MHz, APF, CDCl₃.

REACCION DE CICLACION OXIDATIVA

Se llevó a cabo en forma análoga a otros ejemplos descritos en literatura, a través de epoxidación del doble enlace del grupo prenilo.

0⁶-Metoximetilenribalina: 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-9-metil-6-metoximetilenoxi-4-oxo-2,3,4,9-tetrahidrofuro [2,3-b] quinolina (IV).

Se disolvió 0,5 mmol de 4-hidroxi-1-metil-6-metoximetilenoxi-3-prenil-2-quinolona (IIId) en CH₂Cl₂ (Kodak, rectificado, p.e. 40-40,5°, secado sobre Drierita) (7,8 ml). La solución se enfrió a 0° y con agitación se agregó, durante 30 min, 0,55 mmol de ácido m-cloroperoxibenzoico (Fluka práctico, titulado 75 %). Se agitó a 0-5° durante 24 h y a continuación se tuvo en reposo durante 72 h a 35°. Se diluyó con CHCl₃ (7,5 ml), se lavó sucesivamente con solución 1,5 % de Na₂SO₃ (2 ml), NaHCO₃ 5 % (3 x 2 ml) y agua (1 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anh., se filtró y evaporó en vacío; el residuo (producto crudo) fue homogéneo en CCD (silicagel, AcOEt-MeOH (4:1), R_f 0,40), rto. 92 %. Se cristalizó de MeOH, obteniendo IV en rto. 65 %, p.f. 194-197,5°. Punto de fusión constante: 198-199° (MeOH). IR (Nujol): 3369 (ν_{H₂O}); 1618 (ν_{C=O}); 1241, 1191, 1140, 1072, 1006 cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,26 (s, 3 H, C-CH₃); 1,37 (s, 3 H, C-CH₃); 2,54 (s, CMe₂OH) (desaparece por agregado de D₂O); 3,22 (d, J:8,8 Hz, 2 H, H-3); 3,49 (s, 3 H, O-CH₃); 3,63 (s, 3 H, N-CH₃); 4,81 (t, J:8,8 Hz, 1 H, H-2); 5,25 (s, 2 H, OCH₂O); 7,24 (m, 3 H, H-7,8 + CHCl₃); 7,99 (t, J:2 Hz, 1 H, H-5) (Figura 15).

Doble resonancia: Irradiación en ν = 259 Hz (3,23 ppm): δ 4,85 (s).

Irrad. en ν = 385 Hz (4,80 ppm): δ 3,21 (d, J:3 Hz).

Análisis: Calculado para $C_{17}H_{21}NO_5$: C 63,93 ; H 6,63 ; N 4,39 % . Encontrado: C 64,17 ; H 6,84 ; N 4,67 % .

Esta sustancia no había sido descripta en literatura.

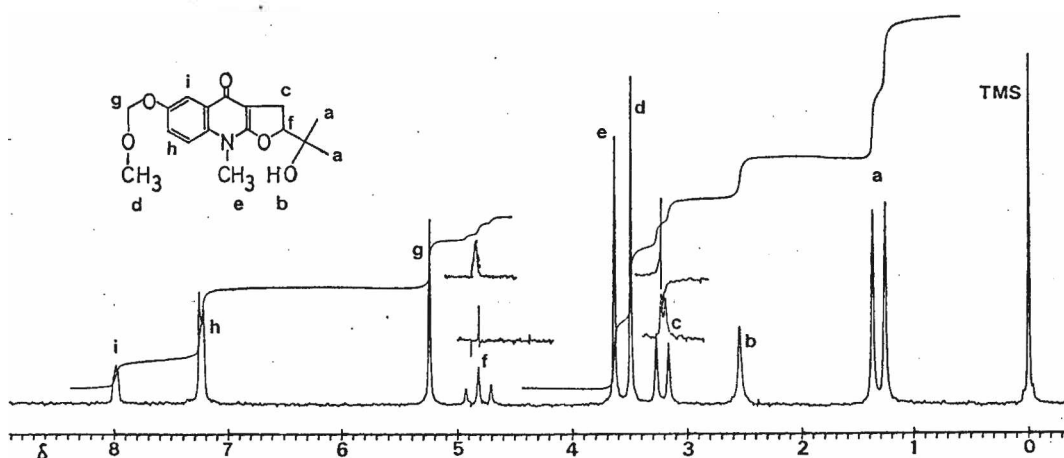


Figura 15. Espectro de 1H -RMN de O^6 -metoximetilenribalina (IV), 80,13 MHz, $CDCl_3$.

DESBLOQUEO DE LA FUNCION FENOLICA

Se llevó a cabo por dos vías: La clásica, de hidrólisis del acetal catalizada por ácido, en solución; y en fase sólida/líquida, mediante el empleo de una resina ácida.

En fase líquida.

Se disolvió 0,5 mmol de 0⁶-metoximetilenribalina (IV) en 1,6 ml de AcOH, se agregó 1,6 ml de solución 3,75 x 10⁻² N de H₂SO₄ (contiene 16 µl de H₂SO₄ 98 %) y se calentó a 100° durante 30 min. Se dejó entibiar y agregó 0,34 meq de NaOAc. 3 H₂O y 0,58 mmol de ácido pícrico en solución acética 0,65 M. En reposo cristalizó el picrato de ribalina, que fue lavado a 0° con EtOH (1 ml). Dio p.f. 220-221° (d.), rto. 88 %. Fue cristalizado de EtOH dando p.f. 224-225°, rto. 81 % (lit.¹²: p.f. 223-224 ° (EtOH)).

Liberación de la base¹².

En columna de alúmina neutra tipo 506 C activ. II (Fluka) preparada en CHCl₃-EtOH abs. (1:4) se aplicó como siembra sólida 0,1 mmol de picrato de ribalina, y se eluyó con el solvente citado y con mezcla (1:9). Las fracciones con peso fueron reunidas y evaporadas, y su residuo (100 % del peso esperado) se cristalizó de MeOH, obteniéndose la base en rto. 81 %, con p.f. 254-255,5° (lit.: 259-260° (MeOH)¹², 268-269° (MeOH)³⁰).

En fase sólida/líquida.

Se agitó 0,1 mmol de IV en 1 ml de MeOH, con 0,3 meq de resina Amberlyst-15 (Fluka), en atmósfera de Ar, a 60° durante 24 h. Se dejó enfriar, separó y lavó la resina con MeOH frío (2 x 0,5 ml), y se agitó la resina lavada con 1,5 ml de MeOH y 0,3 meq de NH₄OH en solución 4 N, a temperatura ambiente durante 30 min. Se forma un sólido cristalino que se disuelve al entibiar. La resina se extrajo tres veces de igual forma, hasta ser agotada. Los extractos se evaporaron y secaron en vacío, obteniéndose cuantitativamente ribalina 1, homogénea por CCD (alúmina, CHCl₃-MeOH 9:1, Rf 0,42). El producto se cristalizó de MeOH, obteniéndolo con p.f. 254-256°, rto. 91 %.

IR (KBr): 3441 (ν_{OH}); 3062 (ancha) (ν_{OH} asoc. + ν_{CH}); 2959, 2847 (ν_{CH}); 1620 (ν_{CO}); 1582, 1561, 1549, 1527, 1480 (características de 4-quinolonas); 1239; 1189; 1158 cm⁻¹ (Figura 16).

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,22 (s), 1,28 (s), 6 H, C(CH₃)₂; 3,06 (d, J:8 Hz, 2 H, H-10); 3,72 (s, 3 H, N-CH₃); 4,62-5,00 (m, 2 H, H-11 + HO-12); 7,18 (dd, J₁:10 Hz, J₂:2 Hz, H-7); 7,36-7,68 (m, 2 H, H-5,8); 9,62 (s, 1 H, HO-6).

Luego de agregar D₂O: δ 1,18 (s), 1,26 (s), 6 H, C(CH₃)₂; 3,04 (d, J:9 Hz, 2 H, H-10); 3,69 (s, 3 H, N-CH₃); 4,83 (tt, J₁:9 Hz, J₂:1,5 Hz, 1 H, H-11); 7,16 (dd, J₁:9 Hz, J₂:2,5 Hz, H-7); 7,36-7,66 (m, 2 H, H-5,8) (Figura 17).

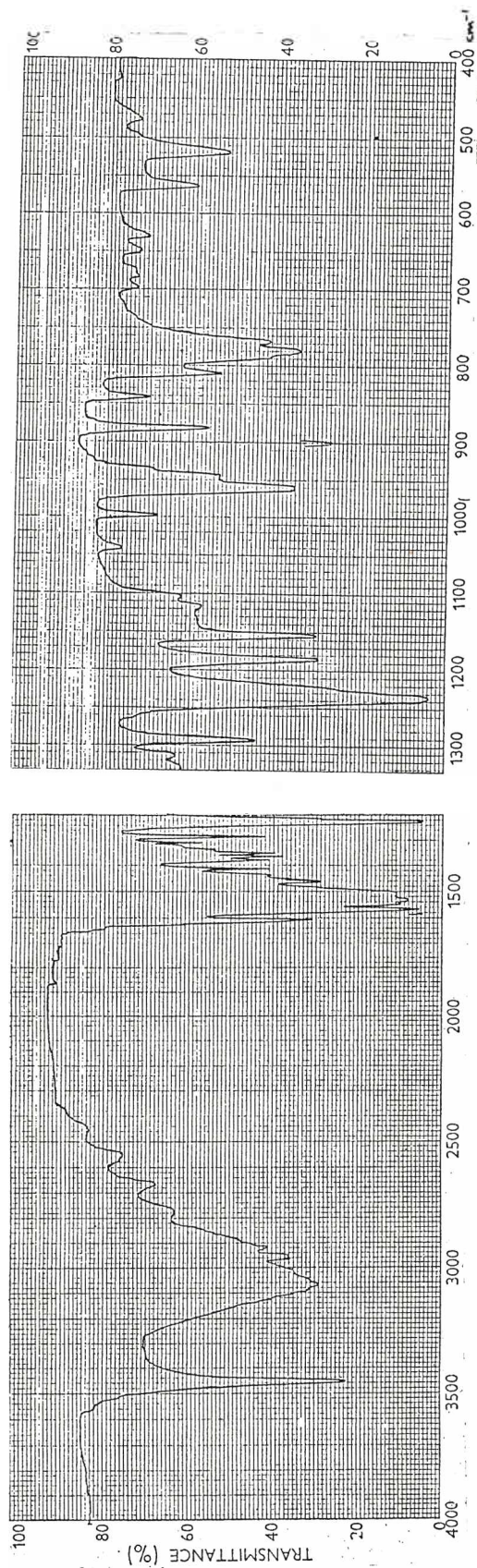


Figura 16. Espectro IR (KBr) de (+)-ribalina de síntesis. Estándar: Poliestireno, 1601 y 907 cm^{-1} .

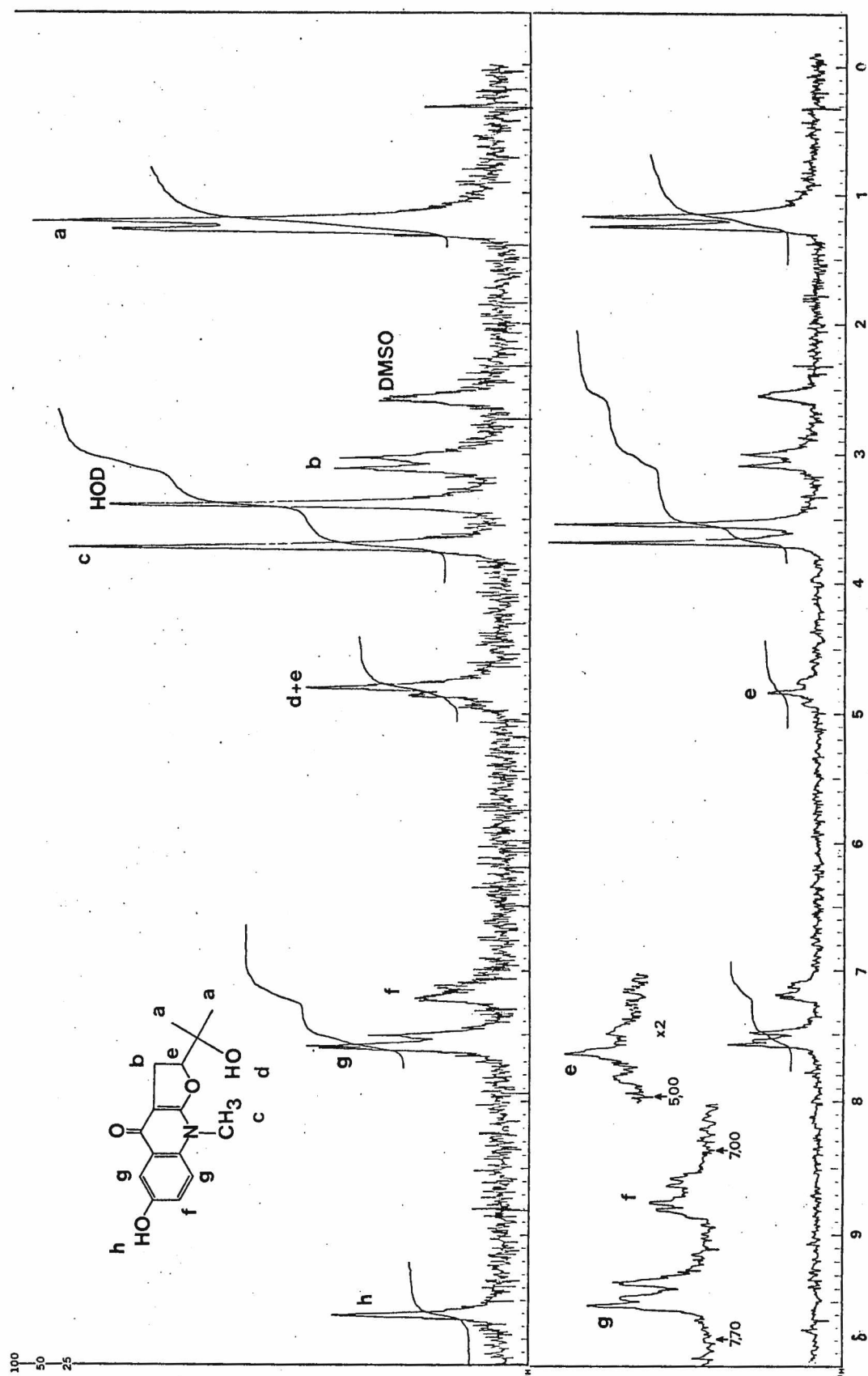


Figura 17. Espectro ¹H-NMR de ribalina de síntesis. a) 100 MHz, DMSO-d₆. b) Intercambio con D₂O, 100 MHz, DMSO-d₆.

IDENTIFICACION DEL PRODUCTO DE SINTESIS

Se llevó a cabo mediante: a) Comparación directa entre el material sintético obtenido y muestras provenientes de fuente natural. b) Comparación de espectros.

a) Comparación directa.

El p.f. mezcla entre picrato de (+)-ribalina de síntesis y picrato de (+)-ribalina obtenido por descuaternización de cloruro de ribalinio, no presentó depresión.

b) Comparación de espectros IR (KBr).

Por este camino se identificó el picrato de ribalina obtenido por síntesis, con varias muestras auténticas de picrato de (+)-ribalina natural¹², y de picrato de ribalina proveniente de ensayos de descuaternización de cloruro de ribalinio (obtenido de material vegetal)¹². Además se comparó la base libre sintética obtenida a partir del picrato de síntesis, con (+)-ribalina natural¹².

Se determinó p.f. mezcla entre la base libre sintética proveniente del picrato, y la que se obtuvo por desbloqueo con resina Amberlyst-15. No se observó depresión.

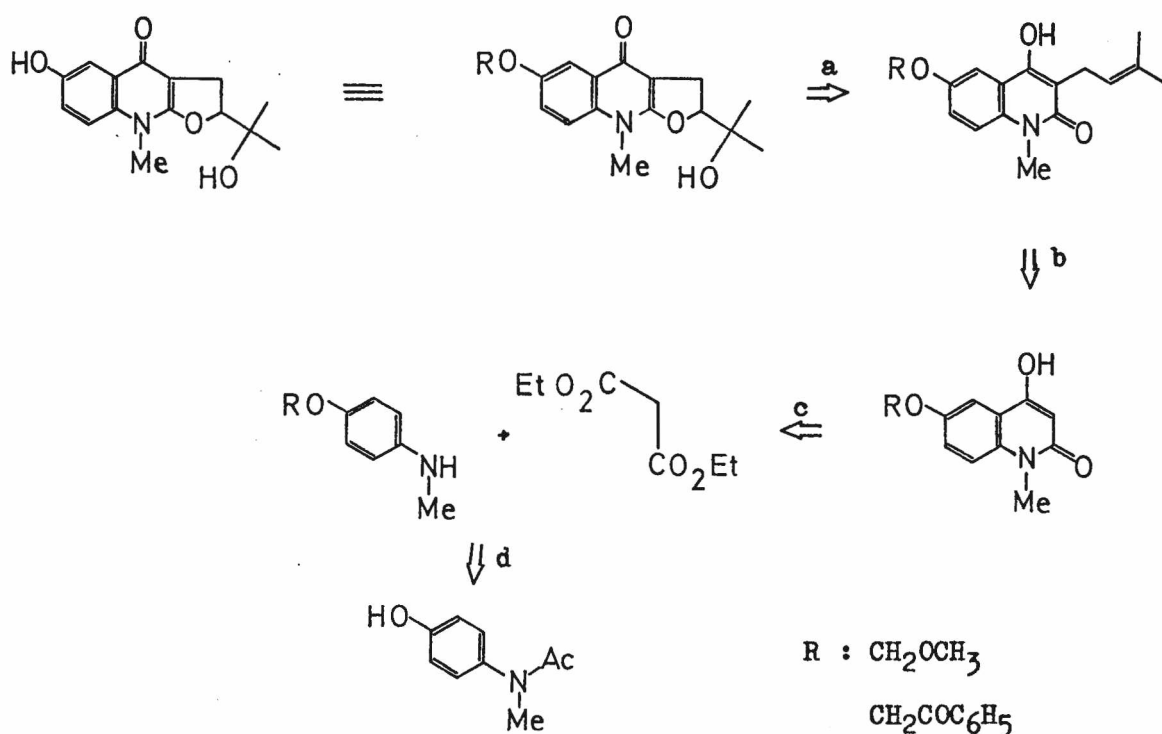
Por último, el espectro de ¹H-RMN de (+)-ribalina sintética, determinado en DMSO-d₆, es asignable de acuerdo a lo esperado para la sustancia, existiendo una estrecha relación entre sus datos y los publicados³⁰ para ribalina disuelta en CD₃OD (Cuadro 15, pág. 31).

CAPITULO V

ANALISIS Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

ANALISIS Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

La síntesis total de (+)-ribalina se planeó en forma lineal, de acuerdo al siguiente esquema retrosintético:



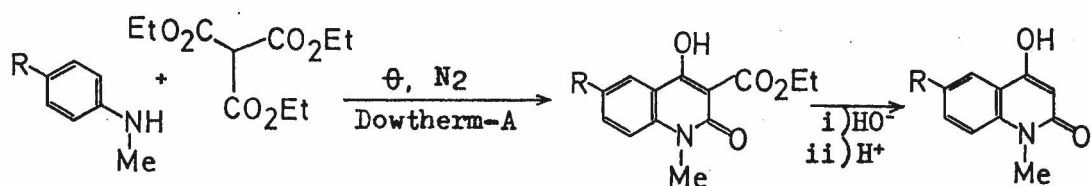
Esquema 21. Retrosíntesis de ribalina.

Con el objeto de mejorar los métodos de la literatura para realizar las etapas planteadas, se estudiaron principalmente dos de ellas: la ciclación al sistema de 4-hidroxi-1-metil-2-quinolona (etapa c), y la alquilación en C-3 de las 2-quinolonas obtenidas por ciclación (etapa b) (Esquema 21).

A continuación se analizará cada una de estas etapas.

REACCION DE CICLACION A 4-HIDROXI-1-METIL-2-QUINOLONAS

En este trabajo se estudió la formación del sistema 1-metil-4-hidroxi-2-quinolona usando etoxicarbonilmalonato de dietilo en la ciclación, método que no estaba descripto en la literatura.

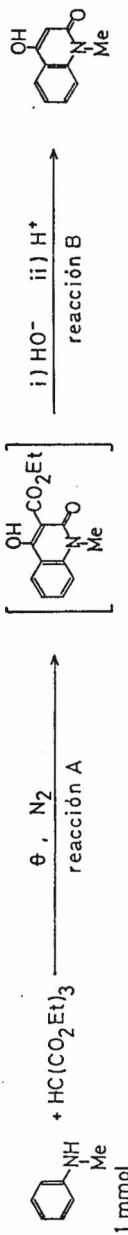


La reacción se llevó a cabo partiendo de N-metilanilina en varias condiciones; excepto en un caso, que será tratado luego (ensayo b), siempre se agregó la amina disuelta en Dowtherm-A sobre el etoxicarbonilmalonato de dietilo disuelto también en Dowtherm y a temperatura de reacción.

Efecto de la concentración de la solución de amina

Se trabajó con dos concentraciones de solución de amina (Cuadro 17). Cuando el valor fue 2 M (ensayo a) el rendimiento fue muy bajo, presumiblemente debido a la competencia de reacciones como la de condensación a dianilida. El agregado de la solución de amina en sólo 15 min puede haber contribuido a generar altas concentraciones puntuales de amina en el sistema en reacción. Al conducir el proceso en condiciones de mayor dilución (ensayo c): con solución de amina trece veces más diluída, agregada en el doble de tiempo, y sobre solución de HC(CO₂Et)₃ cinco veces más diluída

Cuadro 17. Reacción de ciclación a 4-hidroxi-1-metil-2-quinolona usando etoxicarbonilmalonato de dietilo.



Ensayo	Dowtherm-A		Reacción A			Reacción B			Rendimiento %		
	HC(CO ₂ Et) ₂ (mmoles)	vol. total (ml)	con. (M)	Solución de amina Agregado (min)	Temperatura (°C)	Tiempo (min)	Concentración NaOH (M)	Temp. (°C)	Tiempo (h)	prod. crudo; p.f.	prod. cristaliz.; p.f.
a	3	3	2	15	258*	30	1	100	1	—	14; 265-268° (AcOH)
b	3	sin solvente	—	—	225-230	60	1	100	2	—	28; 263,5-265,5° (AcOH)
c	3	15	0,154	30	258	30	1	100	2	—	40; 268-269,5° (AcOH)
d	3	15	0,154	33	185	30	1	100	2	0	—
e	3	15	0,154	120	258	30	1	100	2	56 ; 100-102° [†]	39; 102,5-103,5° (éter de petróleo) [‡]
f	3	15	0,154	6	258	10	2,5	100	3	—	43; 267-270,5° (AcOH)
g	3	15	0,154	32	258	30	1	100	2	66 ^{‡, **}	49; 102,5-103,5° (éter de petróleo) [‡]
h	1,5	15	0,154	33	258	30	2,5	100	2	79 ^{**}	45; 265,5-270,5° (AcOH) 42; 266-271,5° (AcOH)

* Reflujo de Dowtherm-A.

† Se aisló el β-etoxicarbonil derivado.

** Homogéneo en CCD.

que en a , y manteniendo constantes temperatura y tiempo de reacción , luego de desetoxicarbonilar la quinolona resultante de la ciclación (sin aislarla) se obtuvo con buen rendimiento el producto deseado: 4-hidroxi-1-metil-2-quinolona (IIa).

Efecto de la temperatura

Al realizar la reacción a 185° (ensayo d), manteniendo las demás condiciones como en el ensayo c (de referencia), no se formó IIa . Por otro lado, al fijar una temperatura intermedia (225-230°) el rendimiento en IIa fue bajo, si bien el tiempo de reacción se duplicó; además se operó en ausencia de solvente (ensayo b), lo cual pudo haber contribuido, como se expresó antes, al bajo rendimiento.

Tiempo de adición de la solución de amina

Aumentando (respecto al ensayo c) cuatro veces el tiempo de agregado de la solución de amina (ensayo e), y luego de realizar la desetoxicarbonilación del producto de ciclación, el rendimiento de IIa aumentó ligeramente. Al reducir la velocidad de entrada del reactivo al equipo (ver Esquema 20, pág. 80, equipo usado en las ciclaciones en pequeña escala), el solvente que se encuentra refluendo lo diluye aun más, ingresando así la amina a la mezcla de reacción en forma muy lenta y homogénea. El aumento de rendimiento observado ($\Delta = 3\%$; en términos relativos, 7,5) es poco importante como para considerar de gran peso la elección de técnica de alta dilución; cuando se redujo (respecto al de c) el tiempo de agregado a aproximadamente una quinta parte (ensayo f), se aisló también el éster

etílico con buen rendimiento, pese a haberse disminuído además el tiempo de reacción a la tercera parte. La obtención del éster luego del reflujo en solución alcalina y acidificación, significa que en estos ensayos fracasó la saponificación, pudiendo ésto deberse al uso de solución de álcali parcialmente carbonatada.

Exceso molar de $\text{HC}(\text{CO}_2\text{Et})_3$.

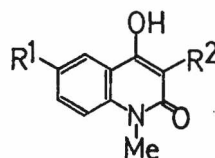
La disminución de la relación molar de este triéster de 3 a 1,5 (ensayo h) determinó débil reducción del rendimiento de la reacción, 3 % sobre el producto cristalizado (en términos relativos 6 %).

Inhibición de la ulterior condensación quinolona - $\text{HC}(\text{CO}_2\text{Et})_3$.

La presencia del grupo etoxicarbonilo en el C-3 de la quinolona recién ciclada impidió, como figura en la literatura para otros casos^{41,74,77}, la ulterior condensación con otra molécula de malonato y formación del derivado tricíclico. Esto se atribuye principalmente a la existencia de una fuerte asociación intramolecular por puentes de hidrógeno entre el OH-4 y el carbonilo de la función éster; por otra parte, el H-3 necesario para la ciclación no está presente. La asociación mencionada se pone de manifiesto, a temperatura ambiente, en el desplazamiento a campos bajos que sufre el OH-4 en los espectros de ^1H -RMN (Cuadro 18).

Cuadro 18. Desplazamientos químicos de OH-4 en espectros de $^1\text{H-RMN}$

Sustancia	R ¹	R ²	OH-4 (ppm)	solvente
<u>IIe</u>	OCH ₂ OMe	CO ₂ Et	14,16	CDCl ₃
<u>IIf</u>	OCH ₂ CO	CO ₂ Et	14,23	CDCl ₃
<u>IIId</u>	H	CO ₂ Et	14,26	CDCl ₃
<u>IIg</u>	OCH ₂ OMe	H	11,30	DMSO-d ₆
<u>IIh</u>	OCH ₂ CO	H	11,26	DMSO-d ₆
<u>IIa</u>	H	H	— ^a	CF ₃ CO ₂ H



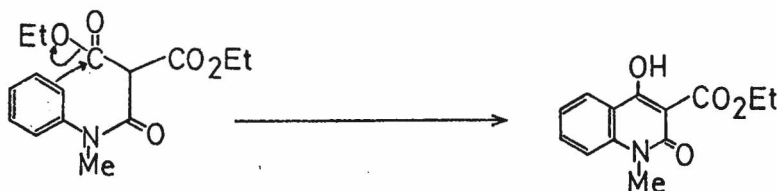
II

^a: No observado.

Análisis de la reacción de ciclación

Ciclación de N-metilanilina

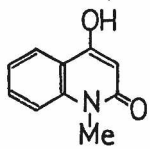
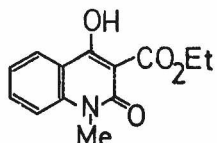
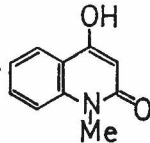
La ciclación térmica a partir del 2-etoxicarbonil-3-(N-metilfenilamino)-3-oxopropanoato de etilo (Esquema 22), que inicialmente se formaría por condensación entre N-metilanilina y etoxicarbonilmalonato de dietilo, podría involucrar un ataque electrofílico del carbonilo de uno de los dos



Esquema 22. Formación de 3-etoxicarbonil-4-hidroxi-1-metil-2-quinolona.

grupos etoxicarbonilo presentes, sobre el anillo aromático activado por el átomo de nitrógeno. La presencia del segundo grupo etoxicarbonilo facilita la reacción, por un lado aumentando la probabilidad de interacción etoxicarbonilo-anillo, y por otro, aumentando la electrofilia de los átomos de carbono carbonílicos (uno exacerba la del otro). El efecto estérico incidiría aumentando la mencionada probabilidad.

Estos efectos se ponen de manifiesto al comparar los rendimientos obtenidos para las siguientes reacciones (cf. preparación de IId, pág. 83):

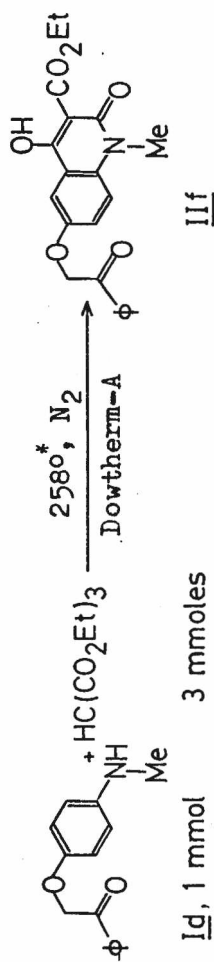
		<u>Rendimientos %</u>	
		<u>producto aislado</u>	<u>producto cristalizado</u>
<u>Reacc. 1:</u> (pág. 81)	$\phi\text{NHMe} + \text{H}_2\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2 \xrightarrow{\text{i}}$		9 4
<u>Reacc. 2:</u> (Cuadro 17, ensayo <u>e</u>)	$\phi\text{NHMe} + \text{HC}(\text{CO}_2\text{Et})_3 \xrightarrow{\text{i}}$		56 39
<u>Reacc. 3:</u> (Cuadro 17, ensayo <u>g</u>)	$\phi\text{NHMe} + \text{HC}(\text{CO}_2\text{Et})_3 \xrightarrow{\text{i,ii}}$		91 45

i: 258° durante 30 min . ii: desetoxicarbonilación sin previo aislamiento del éster (Cuadro 17).

Ciclación de p-alcoxi-N-metilanilinas

La introducción en el anillo aromático de un grupo alcoxilo debería a priori acelerar la reacción. Sin embargo, cuando el grupo alcoxilo que

Cuadro 19. Formación de 3-etoxicarbonil-6-fenaciloxi-4-hidroxi-1-metil-2-quinolona (IIIf).

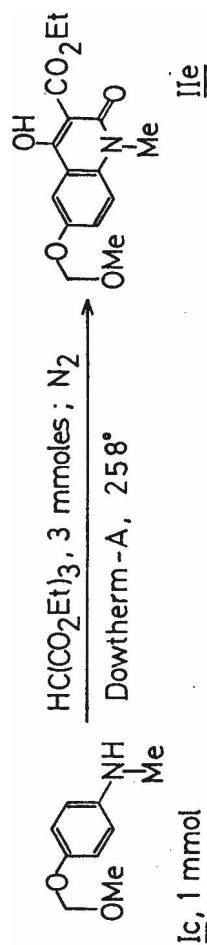


Id, 1 mmol 3 mmoles

Ensayo	Dowtherm-A vol. total (ml)	Agregado de amina (solución 0,154 M) (min)	Tiempo (min)	Escala (mmoles)	Rendimiento %	
					Prod. de columna (p.f.)	Prod. cristaliz. (p.f.)
a	15	30	30	1	36 (169,5-170,5°)	31 (171-172°)
b	14,5	10	10	1	Según CCD se obtuvo una mezcla que contuvo mayor cantidad de productos secundarios que en el ensayo <u>a</u> .	
c	15	30	150	1	0	—
d	15	15	15	1	59 (168,5-170,5°)	—
e	15	15	15	17	65 (168-170°)	—

* p.e. del Dowtherm-A.

Cuadro 20. Formación de 3-etoxicarbonil-4-hidroxi-1-metil-6-metoximetileno-2-quinolona (IIe).



Ensayo	Dowtherm-A vol. total (ml)	Agregado de amina (solución 0,154 M) (min)	Tiempo (min)	Escala (mmoles)	Rendimiento %	
					Prod. de columna (p.f.)	Prod. cristaliz. (p.f.)(EtOH)
a	15	30	30	1	72 (117,5-119°)	62 (117,5-118,5°)
b	15	15	15	1	75 (116,5-117,5°)	51 (117-118°)
c	15	30	30	11	71 (116,5-117,5°)	- - -

se introdujo fue fenacilo, la etoxicarbonilquinolona formada resultó en alguna medida termolábil, como surge de comparar los resultados de los ensayos f (Cuadro 17), y c y d (Cuadro 19), donde se observa que en condiciones similares de reacción el rendimiento de la correspondiente 6-fenaciloxiquinolona es inferior al obtenido para el caso de la 3-etoxicarbonil-2-quinolona sin sustituir en su C-6, y que a tiempos de reacción prolongados no se aísla el producto deseado (ensayo c). Cabe esperar, por lo tanto, mayores rendimientos de 6-fenaciloxi-3-etoxicarbonil-4-hidroxi-1-metil-2-quinolona a tiempos de reacción cortos, ver por ejemplo en el Cuadro 19, los ensayos a y d.

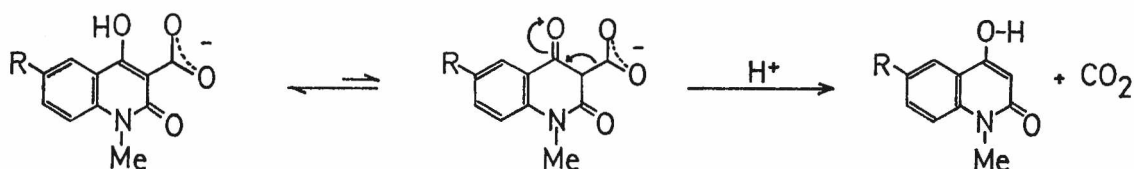
El sustituyente metoximetilenoxilo (Cuadro 20) aumenta, en condiciones de reacción comparables, el rendimiento en 3-etoxicarbonilquinolona de 66 % (Cuadro 17) a 75 % (Cuadro 20), mientras que la introducción de un fenaciloxi (Cuadro 19) no logra mejorar la eficiencia de la reacción respecto a la situación de ausencia de dicho grupo (Cuadro 17).

REACCIONES DE DESETOXICARBONILACION

Estas reacciones se llevaron a cabo para eliminar el grupo etoxicarbonilo, que es el sustituyente del C-3 de las 4-hidroxi-2-quinolonas obtenidas por ciclación con $\text{HC}(\text{CO}_2\text{Et})_3$.

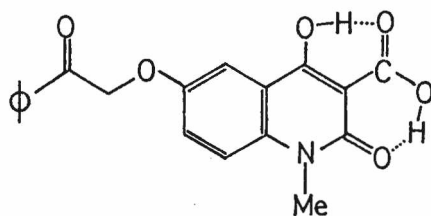
Cuando se operó sobre la 3-etoxicarbonil-4-hidroxi-1-metil-2-quinolona IIId o su 6-metoximetilenoxi derivado IIe, se eligió provocar primero la hidrólisis del éster en medio alcalino y a continuación descarboxilar por acidificación. Esta etapa se puede formular como partiendo de un β -cetoéster en equilibrio tautomérico con la 4-hidroxiquinolona-3-carboxilato

resultante de la saponificación:



Cuando se intentó desetoxicarbonilar el 6-metoximetilenoxi derivado IIe se encontró el inconveniente de la reducida solubilidad en agua del enolato de sodio. Por ello la reacción se llevó a cabo en solución de hidróxido de potasio.

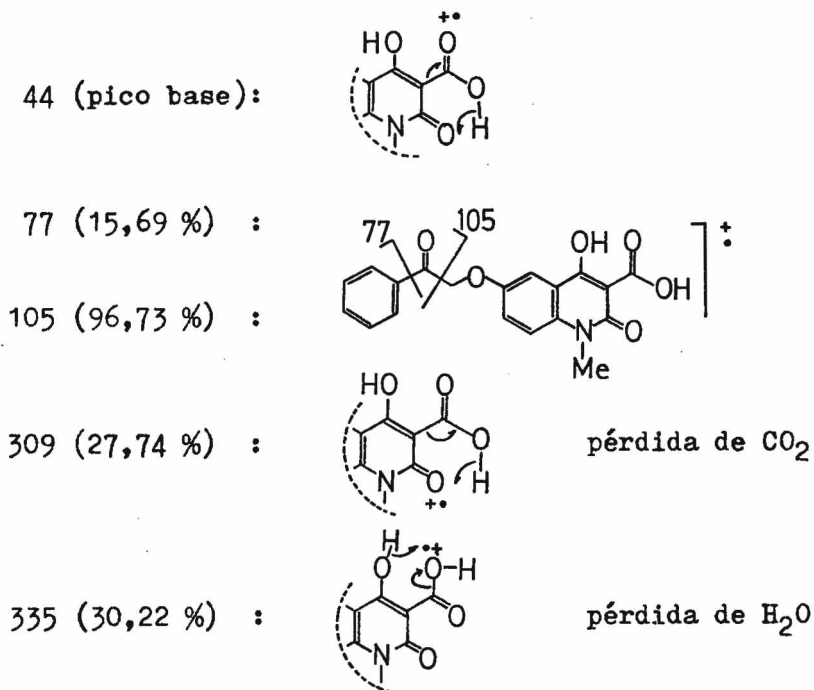
Al intentar la saponificación y descarboxilación del 6-fenacil éter correspondiente IIif, se obtuvieron mezclas de varios productos. Este resultado coincide con lo previsible, de acuerdo al comportamiento general descrito de los éteres fenacílicos de fenoles en medio alcalino. Se operó entonces en medio ácido, usando como solvente agua-dioxano, en que el éster de partida es soluble a temperatura de reacción. El producto aislado en todos los ensayos mostró ser el ácido quinolon-3-carboxílico, poniendo de manifiesto una fuerte inercia a la descarboxilación. Esto puede justificarse sobre la base que el carboxilo sobre C-3 de la quinolona se asocia por puentes de hidrógeno intramoleculares tanto con el OH-4 como con el carbonilo amídico.



El espectro IR (Nujol) de esta sustancia presenta una absorción ν_{OH} muy ancha a 2674 cm^{-1} y además otra de menor intensidad a 1891 cm^{-1} , ausente en los 3-etoxicarbonil derivados; tiene además varias señales debidas a $\nu_{C=O}$: una a 1702 cm^{-1} (CO de fenacilo) y otras dos a 1690 (fenacilo asociado) y 1656 cm^{-1} (CO de carboxilo asociado), así como un pico a 1642 cm^{-1} (CO de 2-quinolona).

Su estructura fue elucidada principalmente en función de datos de EM :

m/e 353 (M^{++}) vs. PM calculado 353,33



Picos isotópicos del ión molecular:

$$\frac{[M+1]^{++}}{[M]^{++}} = 0,2081 \quad \text{Calculado: } 0,2126$$

$$\frac{[M+2]^{++}}{[M]^{++}} = 0,0338 \quad \text{Calculado: } 0,0355$$

Desetoxicarbonilación en medio neutro

Se hizo sobre la 3-etoxicarbonil-6-fenaciloxiquinolona IIf por calentamiento con DMSO húmedo en presencia de NaCl^{101,102}. El producto aislado resultó ser, según CCD, mezcla de dos sustancias. Una vez recrystalizado de DMF fue identificado en base a los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN. Entre otras absorciones, el espectro ¹H-RMN presenta una señal (s, 1 H) a δ 5,87 que se asignó al H-3, por correlación con el 6-metoximetilenoxi análogo (δ 5,88, s, 1 H, H-3), y otra a δ 11,26 debida al OH enólico. El análisis del espectro de ¹³C-RMN puede verse en el Cuadro 28 (pág. 160).

El espectro IR (Nujol) de la 6-fenaciloxi-4-hidroxi-1-metil-2-quinolona, p.f. 218-220° (Br₃CH-MeOH) muestra bandas ν_{OH} anchas a 2582 y 1898 cm⁻¹ (fuerte asociación), y de ν_{C=O} a 1697 (CO fenacilo) y 1637 cm⁻¹ (CO 2-quinolona).

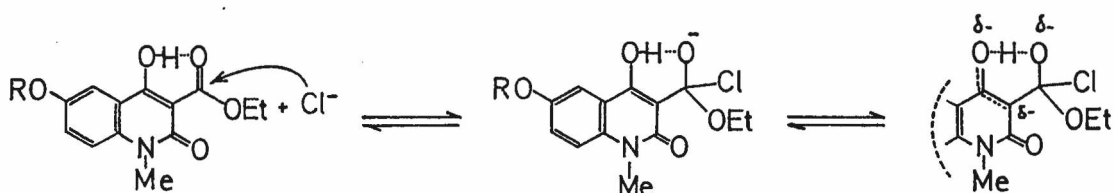
La misma sustancia, recrystalizada de DMF presentó en IR (Nujol) bandas anchas de ν_{OH} a 2551, 2343 y 1829 cm⁻¹; y bandas de ν_{C=O} a 1663 (fenacilo) y 1640 cm⁻¹ (in.) (2-quinolona).

La diferencia observada entre ambos puede atribuirse a que la sustancia cristaliza de DMF reteniendo solvente (ver ¹H- y ¹³C-RMN) que se asocia con los grupos polares de la molécula modificando su absorción en el IR. Del análisis del espectro de ¹H-RMN pudo calcularse la relación molar 2-quinolona - DMF en el producto cristalizado: 3:2, tomando para el cálculo de mezcla los siguientes datos: δ 5,63 (s, 2 H, COCH₂O) (quinolona), y δ 2,86 y 2,71 (c/u s, 3 H):Me₂ de DMF.

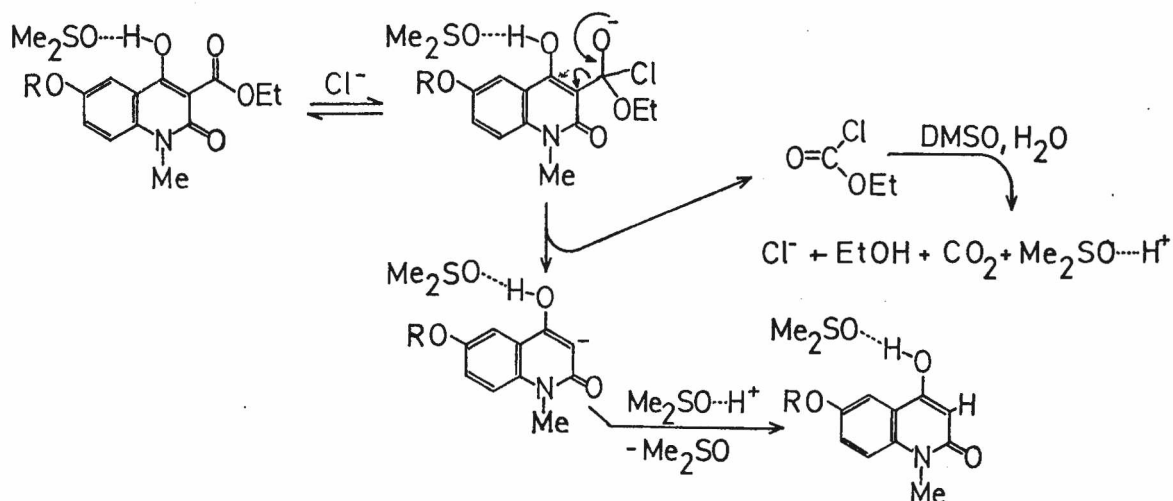
En cuanto al posible mecanismo de la reacción, en la literatura^{101,102} figura la interpretación de la desetoxicarbonilación de malonatos de dietilo sustituidos sobre C-2, según adición nucleofílica de ión Cl⁻ sobre un

carbono carbonílico y posterior eliminación de cloroformiato de etilo, hidrolizado por el agua presente dando CO_2 , etanol y el ion Cl^- (catalizador).

En el presente caso se puede esperar que la reacción proceda en esa forma. Sin embargo, la existencia del puente de hidrógeno intramolecular podría estabilizar el compuesto intermediario:



haciendo dificultosa la eliminación de cloroformiato de etilo. El dimetilsulfóxido, sin embargo, al solvatar fuertemente al HO-4, competiría con el etoxicarbonilo debilitando el puente de hidrógeno intramolecular; esto puede ocurrir sólo si el contenido de agua del DMSO es bajo. De otro modo, el agua competiría por el DMSO empobreciendo la solvatación del HO-4.



Esto se pudo comprobar al usar DMSO sin previo secado; en dichos ensayos, en que el contenido de agua en la mezcla de reacción no fue controlado, no se obtuvo la fenacilquinolona IIh (estructura en pág. 154).

REACCIONES DE ALQUILACION DE LA POSICION 3

La alquilación llevada a cabo por un halogenuro primario sobre un nucleófilo ambidentado (anión enolato) transcurre por un mecanismo S_N2 en el centro más fácilmente polarizable. Por menos electronegativo, el C-3 lo es más que el O-4.

La mayoría de los aniones acrecientan su nucleofilia en presencia de éteres corona o sales de amonio cuaternario, o bien, en condiciones de alquilación extractiva: presencia de sales de amonio cuaternario y medio líquido heterogéneo.

El solvente usado tiene gran influencia, toda vez que a distinto grado de solvatación difiere la reactividad de los centros nucleófilos en el enolato. A mayor solvatación del HO-4, será más reactivo el C-3; así, en solventes próticos, con gran capacidad de asociación por puente de hidrógeno, el O-4 se ve muy apantallado en el solvato, por lo que el C-3 resulta más nucleófilo⁸¹. En solventes apróticos de baja constante dieléctrica el enolato presente está constituido por pares iónicos y agregados de iones; entonces adquiere significación, además, la naturaleza del catión⁸². Por otra parte, los solventes polares apróticos como DMF o DMSO pueden coordinarse eficazmente con los cationes, por medio de los átomos de oxígeno; pero sus centros electrófilos, estando impedidos por los grupos alquilo, no solvatan los aniones, resultando una fuerte tendencia a la O-alquilación, tipo S_N1 ^{81,82}.

Por otro lado, una reacción secundaria frecuente es la dialquilación, la cual podría explicarse considerando que mientras transcurre la monoalquilación se establece el siguiente equilibrio:



governado entre otros factores por la acidez de las 2-quinolonas intervinientes y por la solubilidad de las especies en el medio de reacción. El enolato del producto de monoalquilación se haría así susceptible a un nuevo ataque del reactivo alquilante.

En este trabajo se estudió inicialmente la alquilación de 4-hidroxi-1-metil-2-quinolona IIa con cloruro de bencilo, buscando las condiciones de reacción más adecuadas para hacerla útil desde el punto de vista sintético, por posterior extensión a prenilación de otras 4-hidroxi-1-metil-2-quinolonas 6-sustituidas.

Los iones de amonio cuaternario pueden actuar como activantes iónicos, solvatando uno de los centros del dianión. El uso de una resina de intercambio de amonio cuaternario suma al efecto activador del ión la ventaja de una técnica operatoria sencilla¹⁰⁴. Se pensó que la resina Amberlyst A-27 retendría el O-4 preferentemente al C-3 del enolato, ya que en la literatura se encuentra analizada la alquilación de fenolatos en alcoholes, medio en el que predominó la O-alquilación⁸²; entonces se llevó a cabo la reacción de fijación de la 2-quinolona sobre la resina, en etanol de 96°. En la alquilación se produjo mayoritariamente la 4-benciloxi-1-metil-2-quinolona IIIa, por lo que el C-3 se manifestó como el centro más nucleófilo.

En otro ensayo de bencilación en presencia de una sal de amonio cuaternario, que actúa como catalizador de transferencia de fase, se utilizó

la alquilación de monosolvatos $R_4N^+F^- \rightarrow$ enol descrita en literatura¹⁰⁶, donde los monosolvatos β -dicarbonílico enolizado- F^-NEt_4 son C-monoalquilados en alta proporción (> 90 %). La bencilación, llevada a cabo en este trabajo sobre el monosolvato IIa - $Bu_4N^+F^-$ en MeCN anhidro, dio como resultado la formación predominante de la 4-benciloxi-1-metil-2-quinolona (IIIa) y también del 3,3-dibencil derivado IIIb. En este caso se produce C-alquilación, pero se favorece la dialquilación. La fracción ácida representó el 8 % de la masa de producto monoalquilado esperada, y estuvo constituida principalmente por material de partida sin reaccionar.

También se trabajó en fase sólida intentando retener la quinolona de partida sobre alúmina-NaOMe, previo a la bencilación. Se operó en ausencia de solvente, aislándose una fracción ácida que representaba casi la mitad del peso de mezcla de reacción, principalmente constituida por 2-quinolona de partida; mientras que por cristalización de la fracción insoluble en álcali -que en CCD presentó 4-benciloxi- (IIIa) y 3,3-dibencil derivados (IIIb)- se obtuvo 24 % de IIIb, evidenciándose que en fase sólida el catión Na^+ forma par iónico preferentemente con el O del enolato. Virtualmente no se observa C-monoalquilación, pudiendo concluirse que el C-3 bencilado es más nucleófilo que el C-3 sin sustituir.

En otro ensayo con catálisis de transferencia de fase, se usó dicitohexil-18-crown-6 intentando favorecer la disolución de la sal sódica seca de 4-hidroxi-1-metil-2-quinolona en benceno anhidro, medio en el que se condujo la bencilación. La reacción no ocurrió prácticamente a 35°, ni a 75°, de acuerdo a CCD y al espectro IR de la fracción de mezcla de reacción soluble en álcali y reprecipitada por HCl, que tuvo muy poca diferencia con el del material de partida.

Ensayos de bencilación en solventes hidroxílicos

El uso de solventes hidroxílicos, fácilmente asociables por medio de puentes de hidrógeno, para conducir las reacciones de alquilación de enolatos, produce eficiente solvatación del átomo de oxígeno en el enolato, a la vez que destrucción de pares y agregados iónicos ya que también solvatan al catión^{80,81}. Se esperó entonces predominio de C-alquilación.

Alcoholes.

Se ensayaron etanol (absoluto) y 2,2,2-trifluoroetanol (TFE). La reacción se efectuó sobre la sal sódica de la 2-quinolona de partida (insoluble en ambos solventes); la fracción ácida del producto crudo de reacción estuvo constituida en ambos casos por material de partida y 3-bencil derivado en cantidad similar (CCD) aunque aquella correspondiente al ensayo con TFE fue más abundante. La fracción insoluble en álcali fue más importante en el ensayo con EtOH absoluto. De ella pudo obtenerse 10 % de 3,3-dibencil derivado cristalizado, de buen punto de fusión.

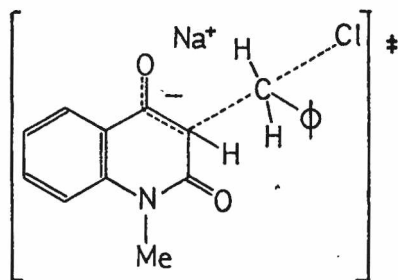
Los resultados son consistentes con lo esperado, aunque el etanol absoluto muestra tendencia a permitir dialquilación. El TFE, más ácido que el etanol, al formar uniones hidrógeno más fuertes, favorece más la C-alquilación, al tiempo que puede coordinarse más eficazmente con el C-3 monoalquilado, más nucleófilo (como se vio al trabajar sin solvente) que el no alquilado, y formar una caja de solvente que dificulte en mayor medida la participación del C-3 en una segunda sustitución nucleofílica.

Agua.

En este ensayo se intentó realizar la C-monoalquilación de la sal sódica de IIa disuelta en agua. El agente alquilante es insoluble en el medio. La reacción se llevó a cabo controlando la alcalinidad, hasta observarla muy débil (fenolftaleína). El análisis de la fracción ácida de la mezcla de alquilación se efectuó mediante $^1\text{H-RMN}$; su resultado, expresado en porcentaje respecto a la mezcla total de alquilación, fue 28 % de 3-bencil derivado que, al descontar el material de partida que quedó sin reaccionar, queda expresado como 62 %. Si bien el rendimiento global de la alquilación es bajo, la regioselectividad es considerable. Se pone de manifiesto la gran capacidad del solvente para solvatar a ambos iones. En este sistema la reacción debe producirse en la interfase, puesto que si ocurriera en la fase orgánica¹¹⁰, el efecto de la alta concentración del alquilante, más la baja solubilidad del par iónico serían principalmente traducidos en dialquilación. La fracción insoluble en álcali, que contiene el producto dialquilado, como se demostró por CCD, fue sólo del 4 % en peso respecto al esperado.

Ensayos en medio heterogéneo líquido-líquido

La presencia de un solvente orgánico muy poco polar e inmisible en el medio determinaría por un lado la disminución de la concentración del agente alquilante, reduciendo uno de los factores que podrían favorecer la dialquilación, y por otro, la disolución -aún en concentraciones muy bajas- del sustrato como par iónico sin disociar, con lo cual estaría favorecido el estado de transición para la alquilación en C-3⁸⁰; (Esquema 23).



Esquema 23. Estado de transición para la alquilación en C-3.

Ensayos en benceno-agua.

Esta reacción se siguió también por control de la alcalinidad, usando fenolftaleína sobre papel, considerándose terminada al observar alcalinidad débil. En estas condiciones, las sustancias acídicas presentes son insolubles en ambas fases.

Obtenida la mezcla de alquilación, se valoró mediante $^1\text{H-RMN}$ la fracción soluble en NaOH y reprecipitada por HCl. El rendimiento global de 3-bencilderivado fue 50 % , que al descontar el material de partida que quedó intacto, se expresa como 77 % , evidenciando buen rendimiento y alta regioselectividad.

Ensayos en presencia de bases débiles.

Se utilizó como medio de reacción benceno-agua en presencia de óxido de magnesio y de 2,6-lutidina, en ensayos separados; el sustrato y el agente alquilante fueron los mismos que en los ensayos anteriores. Las bases se agregaron al sistema teniendo en cuenta que esta reacción sería luego practicada sobre un acetal, 4-hidroxi-1-metil-6-metoximetilenoxi-2-quinolona (IIg), en previsión del riesgo que supone operar en medio

ácido. La marcha de reacción se controló igualmente por variación de alcalinidad de fase acuosa. La valoración de fracción ácida dio los siguientes resultados:

- a) $\text{MgO} - \text{C}_6\text{H}_6 - \text{H}_2\text{O}$: 3-bencil derivado (IIb): 21 % (48 %).
- b) 2,6-lutidina - $\text{C}_6\text{H}_6 - \text{H}_2\text{O}$: IIb : 21 % (60 %).

Los valores entre paréntesis son los resultantes de descontar el material de partida sin reaccionar. En el Cuadro 21 se resumen las experiencias realizadas.

Prenilación del C-3 de 4-hidroxi-1-metil-2-quinolonas

Los resultados del estudio realizado sobre la bencilación regioselectiva sobre C-3 en 4-hidroxi-1-metil-2-quinolona fueron aplicados a la prenilación del mismo sustrato. El alquilante (bromuro de prenilo) se usó en solución toluénica, en la que, sobre MgO recientemente calcinado, y guardado a temperaturas menores de 50°, mostró ser estable a lo largo de dos años. Por otra parte, el tolueno favorece la formación de emulsiones en sistemas tolueno-benceno-agua.

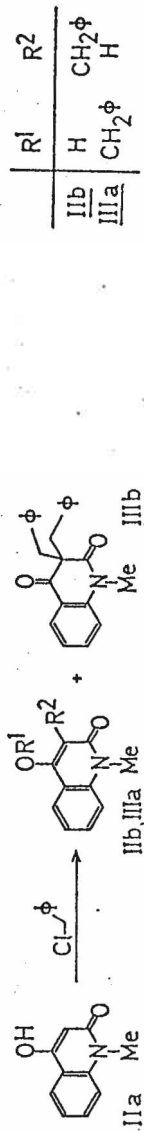
La reacción se llevó a cabo sobre solución 1 M del enolato, controlando la alcalinidad del medio con fenolftaleína sobre papel, como en las bencilaciones; también se comprobó el punto final al tornasol. Los resultados obtenidos fueron muy similares:

Punto final a la fenolftaleína: 3-prenil derivado IIIc: 42 % (79 %).

Id. al tornasol: IIIc : 40 % (81 %).

Respectivamente, 48 y 50 % de IIa de partida quedó sin reaccionar.

Cuadro 21. Bencilación del C-3 de 4-hidroxi-1-metil-2-quinolona.



Material de partida	Temp. (°C)	Solvente	Tiempo (h)	Otros reactivos	Mezcla de alquilación		Rendimiento % IIb (¹ H-RMN)	IIa sin reaccionar % (¹ H-RMN)	Regioselektividad %	Productos secundarios aislados, %
					fracción neutra, % ^a	fracción ácida, % ^a				
IIa	35	C ₆ H ₆	6	Amberlyst A-27	9	2,5	—	—	—	—
IIa	35		40	Al ₂ O ₃ básica-NaOMe	48	42 ^b	—	—	—	IIIb 24 %
IIa, sal Na ⁺	35	C ₆ H ₆	6	diciclohexil-18-crown-6	9	66 ^b	—	—	—	—
IIa, sal Na ⁺	75	C ₆ H ₆	6	Idem	6	66 ^b	—	—	—	—
IIa	50	MeCN	24	Bu ₄ NCl + KF	95	1	—	—	—	IIIa 41 %
IIa, sal Na ⁺	78	EtOH abs.	2	—	58	29	—	—	—	IIIb 10 %
IIa, sal Na ⁺	35	CF ₃ CH ₂ OH	24	—	31	49	—	—	—	—
IIa, sal Na ⁺	0 → -amb.	H ₂ O	9 (0°)+ 12 (amb)	—	4,5	64	28	55	62	—
IIa, sal Na ⁺	35	C ₆ H ₆ -H ₂ O	4,5	—	9	73	50	36	77	—
IIa, sal Na ⁺	35	C ₆ H ₆ -H ₂ O	8,5	MgO	16	58	21	57	48	—
IIa, sal Na ⁺	35	C ₆ H ₆ -H ₂ O	1,5	2,6-lutidina	6	64	21	65	60	—

^a Calculado respecto al peso esperado de producto monoalquilado. ^b Las CCD de estas fracciones revelan que predomina netamente el material de partida.

El espectro de $^1\text{H-RMN}$ (CF_3COOH) de IIIc (Fig. 18 y 19) no responde a lo esperado para la estructura de 4-hidroxi-1-metil-3-prenil-2-quinolona.

Las señales observadas alrededor de δ 4,2 sugieren la presencia de tres estructuras quinolónicas diferentes (hay tres señales de N-Me); por otra parte, el H metínico del grupo prenilo en IIIc debiera aparecer como un triplete a δ 5,5 - 6.

Con respecto a la determinación del espectro, se desconocen las condiciones en que se realizó (temperatura de la solución, y tiempo que estuvo preparada antes de registrarlo).

Una posibilidad es que se haya producido ciclación del prenilo catalizada por el medio ácido, formándose un anillo oxigenado. Esta suposición se apoya en la aparición de los tripletes distorsionados a δ 2,2 y 3,1, que podrían ser debidos, por ej., a H-10,11 de N-metilkaplofolina¹¹¹ o de N-metil-10,11-dihidroflindersina.

Sin embargo, aún en los posibles productos de ciclación, los dos grupos metilo geminales subsisten, lo que permite tomar sus señales en conjunto como equivalentes a las correspondientes del prenil derivado IIIc presente en un principio en la muestra.

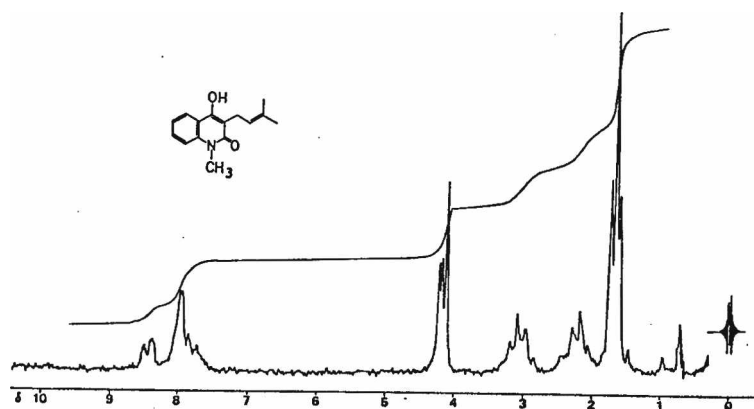


Figura 18. Espectro ^1H -RMN (60 MHz, TFA) de 4-hidroxi-1-metil-3-prenil-2-quinolona (IIIc).

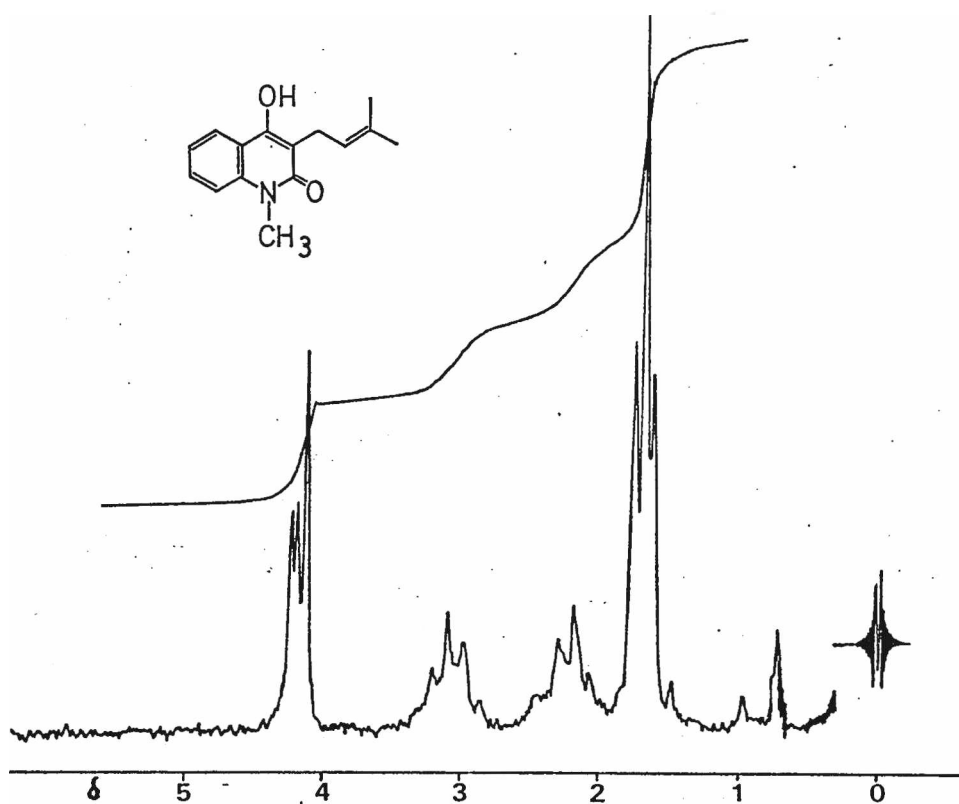


Figura 19. Región del espectro ^1H -RMN (60 MHz, CF_3COOH) de IIIc a campo alto, con las señales que sugieren que el TFA afecta la sustancia.

El hecho de quedar la mitad de quinolona de partida sin reaccionar llevó a adoptar un procedimiento iterativo, expuesto en el siguiente esquema. Se supuso, a fin de simplificar la aproximación, que en la reacción se forma sólo 4-hidroxi-1-metil-3-prenil-2-quinolona (IIIc); que la hidrólisis del alquilante se produce mientras el medio es alcalino, y consecuentemente se llega a neutralidad de la fase acuosa al fin de cada etapa. Por último, que la fracción de alquilante remanente en cada etapa no incide en la siguiente.

	Reactivos (mmoles.)		Productos (mmoles) ^a		%	
	<u>IIa</u>	<u>C₅H₉Br</u>	<u>IIIc</u>	<u>IIa (sin reacc.)</u>	<u>IIIc</u>	<u>IIa</u>
<u>1^a etapa:</u>						
inicial	1,00	1,10				
final			0,40	0,50	40 ^b (80) ^c	50 ^b
<u>2^a etapa:</u>						
inicial	0,50	0,55				
final			0,60	0,25		
<u>3^a etapa:</u>						
inicial	0,25	0,28				
final			0,70	0,12	70 (79)	12
<u>4^a etapa:</u>						
inicial	0,12	0,14				
final			0,75	0,06	75 (81)	6

^a Se puede considerar la formación de 4-preniloxi y 3,3-diprenil derivados, como productos secundarios.

^b Resultados experimentales.

^c El rto. entre paréntesis se calculó descontando IIa que quedó sin reaccionar.

Se observó concordancia satisfactoria entre los rendimientos predichos y los obtenidos experimentalmente. Cuando se realizó la reacción utilizando esta técnica, en cuatro etapas, de la fracción analizada espectrométricamente se aisló 60 % de IIIc con aceptable espectro IR.

Al reiterar los agregados de reactivos, el álcali se usó en solución 2 N, para no aumentar demasiado el volumen de la fase acuosa.

Además se hicieron ensayos reiterando agregado de reactivos, pero siempre en igual cantidad que inicialmente. Con dos etapas, se obtuvo una fracción ácida de la que se aisló (extracción-cristalización) un 20 % del 3-prenilderivado; con tres etapas, la fracción ácida fue del 9 % del peso esperado para monoprenilación, sin contener material de partida (según CCD). Los resultados se resumen en el Cuadro 22.

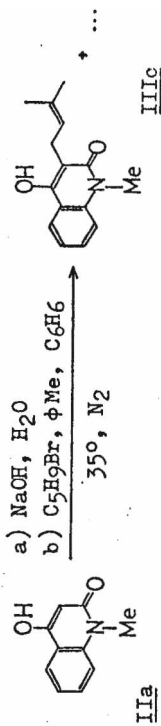
Los resultados anteriores se aplicaron a la prenilación de 4-hidroxi-1-metil-6-metoximetileno-2-quinolona (IIg). Al llevar a cabo la reacción en cuatro etapas, se comprobó la acidez al tornasol de la fase acuosa al terminar cada una de ellas. De acuerdo a los resultados obtenidos, tal medio ácido no es suficiente, ni siquiera durante varias horas a 35°, para descomponer el acetal.

Los resultados de varios ensayos realizados se resumen en el Cuadro 23 .

Valoración de las mezclas de alquilación mediante $^1\text{H-RMN}$ ¹¹²

De los espectros $^1\text{H-RMN}$ realizados en $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ de 4-hidroxi-1-metil-2-quinolona (IIa), 3-bencil-4-hidroxi-1-metil-2-quinolona (IIb) y 4-hidroxi-1-metil-3-prenil-2-quinolona (IIIc) puros, se seleccionaron como

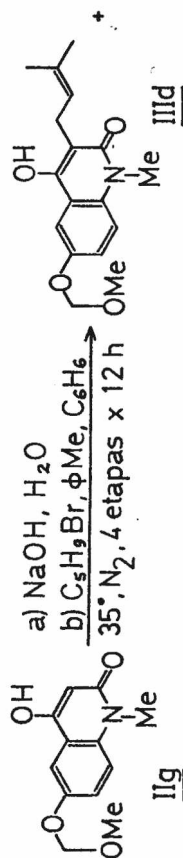
Cuadro 22. Prenilación del C-3 de 4-hidroxi-1-metil-2-quinolona.



Etapas	Adición de reactivos (cada etapa)	Tiempo (h/etapa)	Escala (mmoles)	Mezcla de alquillación		Rendimiento % IIIc (¹ H-RMN)	Regioselectividad %	Observaciones
				fracción neutra, % ^a	fracción ácida, % ^a			
1	—	3,5	1	5	76	42	48	Punto final a la fenolftaleína
1	—	13	1	6	76	40	50	Punto final al tornasol
3	Mitad que etapa precedente	12	1	10	78	66	16	—
4	Idem	12	2	13	83	69 ; 44 ^b 60 ^c ; 42 ^d	19	—
2	Igual a etapa precedente	12	1	25	70	20 ^b	—	—
3	Idem	12	1	72	9	—	—	—

^a Calculado respecto al peso esperado de producto monoalquilado. ^b Aislamiento por extracción, luego cristalización. ^c Aislamiento por cromatografía en columna. ^d Cristalización del material de columna.

Cuadro 23. Prenilación de C-3 de 4-hidroxi-1-metil-6-metoximetilenoxi-2-quinolona.



IIg de partida (mmoles)	Mezcla de alquilación		Rendimiento de IIIId, %		% IIg sin reaccionar (aislado)	Solvente de cristalización y p.f.
	fracción neutra, % ^a	fracción ácida, % ^a	prod. cristaliz. sin recuperación	¹ H-RMN		
1	14	75	26	—	56 (74) ^b	24° C ₆ H ₆ (135-138°)
2	15	79	36	50	—	C ₆ H ₆ , luego AcOEt (139-140°, y con re- cuperac., 137-139,5°)
2	13	67	34	—	—	0 C ₆ H ₆ (137-138°)
2	15	75	38	—	—	0 C ₆ H ₆ (138-139,5°)

^a Calculado respecto al peso esperado de producto monoalquilado. ^b Regioselectividad % para la monoprenilación en C-3. ^c Valoración por ¹H-RMN.

absorciones útiles las siguientes:

Par IIa-IIb: IIa: δ 6,92 (s, 1 H, H-3).

IIb: δ 7,37 (s, 5 H, C₆H₅).

Par IIa-IIIc: IIa: δ 6,92

IIIc: δ 1,7 (t, 6 H, CMe₂).

De igual forma se operó en la valoración de la mezcla de alquilación 4-hidroxi-1-metil-6-metoximetilenoxi-2-quinolona (IIg) + prenilderivado (IIIId):

IIg: δ 5,93 (s, 1 H, H-3).

IIIId: δ 1,69-1,76 (d, 6 H, CMe₂).

Cálculo de fracciones molares.

$$\underline{IIa} + \underline{IIb} : \quad \chi_{\underline{IIa}} = \frac{5a}{5a + b} \quad \chi_{\underline{IIb}} = \frac{b}{5a + b}$$

$$\underline{IIa} + \underline{IIIc} : \quad \chi_{\underline{IIa}} = \frac{6a}{6a + b} \quad \chi_{\underline{IIIc}} = \frac{b}{6a + b}$$

$$\underline{IIg} + \underline{IIIId} : \quad \chi_{\underline{IIg}} = \frac{6a}{6a + b} \quad \chi_{\underline{IIIId}} = \frac{b}{6a + b}$$

Contenido porcentual de un componente en la fracción ácida:

$$[\% \text{ i-ésimo componente}] = \frac{\chi_i \cdot PM_i}{\sum_1 \chi_i \cdot PM_i} 100$$

Contenido porcentual de un componente en mezcla de alquilación:

$$\% i = \frac{[\% i] m}{PM_i}$$

Rendimiento de alquilderivado descontando el material de partida que no reaccionó:

$$(\% QR) = \frac{m [\% QR] PM_{QH}}{PM_{QH} - \left(\frac{m [\% QH]}{100}\right) PM_{QR}}$$

Expresiones en las que

m : masa de la fracción ácida, para un mmol de material de partida.

[% i] : contenido de componente en fracción ácida.

PM : peso molecular.

i = QH : subíndice referido al material de partida.

i = QR : Id. id. al derivado alquilado en C-3.

REACCION DE CICLACION OXIDATIVA


Se llevó a cabo sobre la 4-hidroxi-1-metil-6-metoximetilenoxi-3-prenil-2-quinolona (IIIId), mediante el agregado de ácido m-cloroperoxibenzoico sólido. La reacción se efectuó en CH_2Cl_2 a $0-5^\circ$ durante las primeras 24 h, y finalmente a 35° durante 72 h. Al principio el aislamiento se encaró cambiando el solvente por benceno, el que además de ser menos volátil es más pobre como disolvente de la O^6 -metoximetilenribalina.

A continuación se extrajo con H_3PO_4 0,1 M a 0-5°, teniendo en cuenta la labilidad del acetal en medio ácido mineral. Los extractos ácidos inmediatamente fueron neutralizados con NH_4OH diluido en presencia de CHCl_3 , y se reextrajo la fase acuosa con CHCl_3 . La sustancia fue obtenida a partir de dichos extractos, previo secado. Posteriormente se ensayó el uso de H_3PO_4 1 M en la extracción, y de NH_4OH más concentrado (6 M en lugar de 2 M) para neutralizar el ácido, en las mismas condiciones. La eficiencia del procedimiento modificado fue algo menor, posiblemente por descomposición parcial del acetal, aun trabajando en frío. Finalmente en vez de hacer la extracción ácida de la base débil para separarla del ácido m-clo-robenzoico, se procedió a eliminarlo, así como al ácido m-cloroperoxiben-zoico remanente, mediante lavados sucesivos con soluciones de Na_2SO_3 y de NaHCO_3 , inmediatamente de haber diluido la mezcla de reacción con igual volumen de CHCl_3 para evitar la separación de insolubles durante la ma-nipulación. Las principales características de los tres procedimientos, así como sus rendimientos, se resumen en el Cuadro 24.

Cuadro 24. Reacción de ciclación oxidativa

IIIId (mmoles)	CH_2Cl_2 (ml)	$\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{H}$ (mmoles)	Aislamiento	Rendimiento % (IV)	
				Crudo ^a	Cristalizado ^b
1	15	1,1	Cambio de solvente por C_6H_6 , extracción con H_3PO_4 0,1 M, y neutralización con NH_4OH 2 M/ CHCl_3 .	85	76
1	15	1,1	Cambio de solvente por C_6H_6 , extracc. con H_3PO_4 1 M y neu-tralización con NH_4OH 6 M/ CHCl_3 .	73	67

Cuadro 24 (Cont.)

IIIId (mmoles)	CH ₂ Cl ₂ (ml)	Cl-  -CO ₂ H (mmoles)	Aislamiento	Rendimiento % (IV)	
				Crudo ^a	Cristalizado ^b
0,5	7,5	0,55	Mezcla de reacción diluída a doble volumen con CHCl ₃ y lavada con soluciones de Na ₂ SO ₃ y NaHCO ₃ .	91	65

^a Homogéneo en CCD.

^b p.f. como máximo 4° menor que el p.f. constante

REACCIONES DE DESBLOQUEO DE LA FUNCION FENOLICA

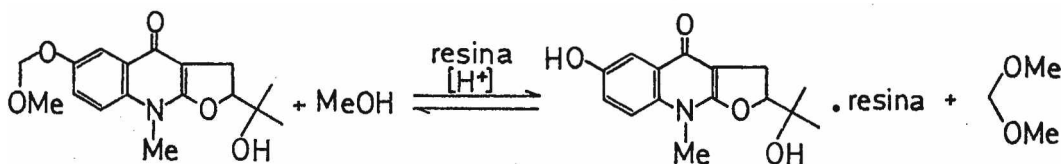
Cuando se operó según la técnica clásica de hidrólisis del acetal en medio homogéneo, se procedió esencialmente como para el desbloqueo descrito antes (pág. 75), en cuanto a la etapa de reacción. En el aislamiento se neutralizó parcialmente la acidez mineral y se separó el alcaloide como picrato por agregado de ácido pícrico.

El picrato de ribalina se descompuso sobre alúmina neutra, quedando retenido el ácido pícrico y liberándose la base, con un rendimiento global de 88 % en producto crudo o 66 % en (±)-ribalina cristalizada, con p.f. 254-255,5°.

Durante el desarrollo de este trabajo se consideró de interés ensayar el desbloqueo mediante uso de una resina ácida. Esto se logró con resina Amberlyst-15, trabajando en solución metanólica. Se halló que la reacción

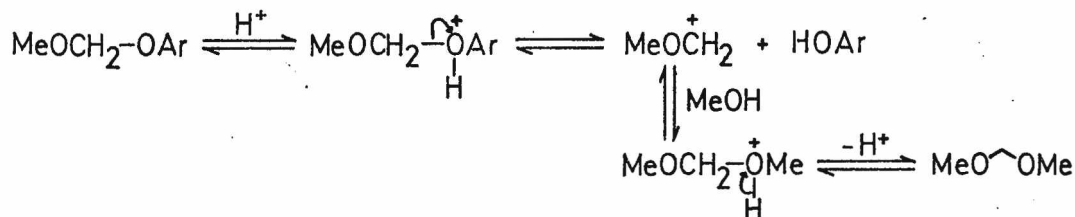
se produce fácil y cuantitativamente y en condiciones más suaves que con catálisis ácida, y que la (+)-ribalina queda retenida sobre la resina, lo que simplifica el aislamiento; para este fin, basta con agitarla con MeOH en presencia de exceso de NH_4OH . La (+)-ribalina es obtenida directamente de la solución metanólica, en forma cuantitativa (producto crudo, p.f. 247-250°) o en rto. 91 % luego de cristalizarla (p.f. 254-256°, MeOH).

La reacción puesta en juego sería una solvólisis (metanólisis) tipo $\text{S}_{\text{N}}1$:



en que el equilibrio es desplazado por el gran exceso usado (aproximadamente 250 veces molar) de MeOH, como por la mayor basicidad del metanol respecto del fenol.

Esta trans-acetalización puede racionalizarse en la siguiente forma:

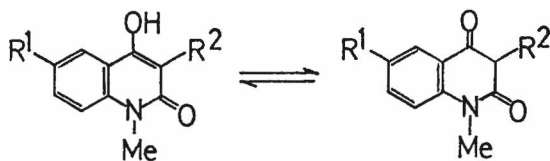


Para llevarse a cabo, la acción del catalizador ácido debe producirse en el átomo de oxígeno que sustituye al anillo aromático. De ambos átomos de oxígeno en el acetal, el mencionado es menos básico (interacciona con el anillo). La metoximetilenribalina -4-quinolona- es débilmente básica, por lo cual debe quedar retenida en la resina, salificada.

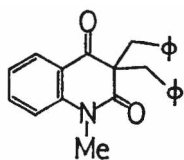
Esto justificaría la coordinación de los sitios ácidos de la resina con el O-6. En una experiencia previa, en que se habían usado 0,139 meq de resina para 0,1 mmol de acetal, se halló que al concluir la reacción la resina había retenido 58 μ mol del alcaloide. El proceso fue cuantitativo, el resto de (+)-ribalina se aisló de la fase metanólica de reacción. Cada μ mol de (+)-ribalina se había asociado con 2,4 μ eq de resina, lo que está en acuerdo con una quelación de 2 - 3 centros básicos por molécula de ribalina, por ejemplo N, O-6 y O carbonílico.

ASPECTOS ESTRUCTURALES DE LAS 1-METIL-2-QUINOLONAS OBTENIDAS

Las 4-hidroxi-1-metil-2-quinolonas obtenidas pueden presentar tautomería entre estructura de enol cíclico (trans-) y de β -oxoamida:



IIa-i, IIc,d



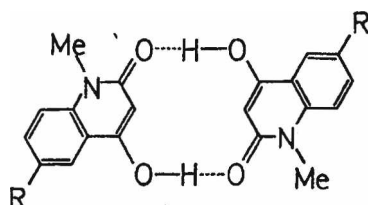
IIIb

<u>II</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>
a	H	H
b	H	CH ₂ φ
c	OCH ₂ OMe	CH ₂ φ
d	H	CO ₂ Et
e	OCH ₂ OMe	CO ₂ Et
f	OCH ₂ COφ	CO ₂ Et
g	OCH ₂ OMe	H
h	OCH ₂ COφ	H
i	OCH ₂ COφ	CO ₂ H
<u>III</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>
c	H	prenilo
d	OCH ₂ OMe	prenilo

Comparando los espectros IR (Cuadros 25 y 26) de IIa-i y IIIc,d entre sí y con el de IIIb, en sus regiones $1600-1700\text{ cm}^{-1}$, se ve que IIa-i y IIIc,d presentan absorción de $\nu_{\text{C=O}}$ de 2-quinolona en el rango de $1630-1642\text{ cm}^{-1}$, mientras en el espectro de IIIb aparecen dos carbonilos en $1689\text{ (C}^4\text{=O)}$ y $1647\text{ cm}^{-1}\text{ (C}^2\text{=O)}$. De entre las quinolonas mencionadas, las 6-fenaciloxi sustituidas tienen absorción cerca de 1689 cm^{-1} , pero es asignable al $\nu_{\text{C=O}}$ del grupo fenacilo. Por otro lado, IIa-IIIh presentan señales en el espectro de $^1\text{H-RMN}$ debidas a HO-4, así como las de H-3 que tienen área de integración correspondiente a un H y que sólo aparecen en los espectros de quinolonas no sustituidas en C-3, entre $\delta\ 5,87$ y $6,92$.

En base a las consideraciones anteriores se deduce la estructura predominantemente enólica para dichas sustancias.

El análisis de la zona IR de número de onda superior a 1800 cm^{-1} revela que todas estas 4-hidroxiquinolonas presentan bandas debidas a ν_{OH} asociado; IIa, IIg, IIIh y IIIi tienen entre 1858 y 1898 cm^{-1} una banda ancha, débil, que se atribuye a fuerte asociación por quelación en dímero, análogamente a un ejemplo de la literatura¹¹³, en el caso de las tres primeras:



y a quelación intramolecular en la última. El puente de hidrógeno será más fuerte cuanto más pequeño sea el sustituyente en C-3. Así en los 3-etoxicarbonilderivados esta banda no se observa, y sí en cambio otra, más ancha, también débil, presente en IIa,g,h,i, con máximo entre 2518

Cuadro 25. Absorciones infrarrojas de 4-hidroxi-1-metil-2-quinolona y derivados.

Técnica		$\bar{\nu}_{\text{máx}} \text{ (cm}^{-1}\text{)}$										solvente cristaliz.					
<u>IIa</u>	N	3160 [†]	2518 [†]	1879 [*]	1641	1593	1544	1239	1115	755f	681f	AcOH					
<u>IIb</u>	N	-3000 [†]			1632	1612	1564	1204	1148	759	729	AcOH					
<u>IIc</u>	N	-3040 [†]			1641	1612	1570		1152	1015		MeOH					
<u>IIId</u>	N		2645 ^{*d}		1664	1630	1597d	1568	1330	1278	751	eter de petróleo					
<u>IIe</u>	N		2664d [*]		1654	1638	1569		1151	996	816	EtOH					
<u>IIIf</u>	N	2833 [*]			1698	1657	1639in	1569	1256	1220		AcOEt					
<u>IIg</u>	N		2550 [*]	1858 [*]	1642	1615	1594		1148	1009		MeOH					
<u>IIh</u>	N		2582 [*]	1898 [*]	1697	1637	1605		1215	974	836	823	Br ₃ CH-MeOH				
<u>IIi</u>	N		2674	1891d	1702	1656	1642	1511	1304	1232 ^f	1003f	820f	690f	Br ₃ CH-MeOH			
					1690					974							
<u>IIIa</u>	N				1659		1504f	1245	1131	1117	731			CCl ₄			
<u>IIIb</u>	N				1689	1647	1597	1491f	1368f	1300	1152	1081	948	764f	759f	707f	MeOH
<u>IIIc</u>	N	3066 [*]			1640	1611	1567f		1215	1163 [*]	747f						AcOEt
<u>IIId</u>	N	-3000 ^{**}	2660 ^d		1638	1617	1590		1130	1016	808						MeOH
<u>IIIe</u>	N				1652	1618	1584		1234	1223	1148	812					i-Pr ₂ O

* ancha ; d: débil ; f: fuerte ; in: inflexión ; † parcialmente superpuesto ; N: dispersión en Nujol.

Cuadro 26. Absorciones infrarrojas de 6-fenaciloxi-4-hidroxi-1-metil-2-quinolona y derivados.

Técnica	$\bar{\nu}_{\text{máx}}$ (cm ⁻¹)										Solvente de cristalización	
<u>IIf</u>	N	2833*	1698	1657	1569	1256	1220				AcOEt	
<u>IIh</u>	N	2582*	1898*	1697	1637	1605	1215	974	823	836	Br ₃ CH-MeOH	
<u>IIh</u>	N	2551*	1829*	1663	1640in	1614	1541	1243	1208	1046	DMF	
		2345*				1592		1002	1002			
<u>IIh</u>	N	~3160**	1674	1638	1592	1295	1233*	1002*	825*	768	Br ₃ CH	
										742		
<u>III</u>	N	2674	1891d	1702	1656	1511	1304	1232* f	1003f	974	820f	690f
				1690	1642							Br ₃ CH-MeOH
<u>III</u>	KBr	2900d	2671*	1702	1640	1612	1304	1232* f	1003f	974	820	690
				1691	1598							Br ₃ CH-MeOH
				1679								

* : ancha. d: débil. f: fuerte. in: inflexión. † : parcialmente superpuesto. N: dispersión en Nujol. KBr: Id. en bromuro de potasio.

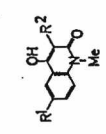
y 2833 cm^{-1} . La asociación por puente de hidrógeno intramolecular en los 3-etoxicarbonilderivados fue ya discutida (pág.124) . En los casos en que el sustituyente en C-3 es voluminoso (IIb, IIc, IIIb y IIIId) no se observan las anteriores, sino una banda ancha a $3000-3066\text{ cm}^{-1}$, parcialmente superpuesta con la de ν_{CH} del Nujol. Esto también se observa en el espectro de IIh (cristalizado de Br_3CH) el cual presenta una señal a 3160 cm^{-1} y ninguna en la zona $1800-2800\text{ cm}^{-1}$ (en cambio, se observan señales en esa región para IIh cristalizado de DMF o de $\text{CHBr}_3\text{-MeOH}$). Es probable que al no haber una solvatación poderosa del CO fenacílico, éste se asocie intra o intermolecularmente con el HO-4; de todas maneras, su señal aparece a 1674 cm^{-1} (C=O fenacilo).

La comparación de espectros de RMN tuvo especial importancia para elucidar las estructuras de las 2-quinolonas sin sustitución en su C-3. Se encontró que la 1-metil-6-metoximetileno-4-prenilo-2-quinolona (IIIe) resultaba ser un compuesto adecuado para la comparación por correlación espectral, con las quinolonas IIe,g,h , como se indica en los Cuadros 27 y 28.

La asignación de señales del espectro de ^{13}C -RMN de IIIe se realizó correlacionando las correspondientes a la porción O-prenilquinolona con dos modelos tomados de la literatura³¹: 4-prenilo-1-metil-2-quinolona y 4,6-dimetoxi-1-prenil-2-quinolona. Los restantes espectros de ^{13}C -RMN se asignaron por correlación con IIIe, y teniendo en cuenta la fase de cada señal en APT (los carbonos con número par de hidrógenos tienen fase +).

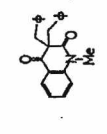
Esta comparación resultó de suma utilidad para elucidar la estructura de IIh. La absorción debida a su C-3 apareció a un campo 0,1 ppm más alto que el correspondiente al C-3 de IIg, y con igual signo (-) en APT. El desplazamiento químico del C-3 de IIIe es también muy cercano.

Cuadro 27. Señales ¹H-RMN de las 2-quinolonas IIa-i y IIIa-e



IIa-i, IIIc,d

	IIa	IIb	IIc	IIe	IIe	IIk	IIh	IIa	IIi	IIb	IIIc ^a	IIId	IIIe	II	R ¹	R ²
N-Me	4,17	4,27	3,64	3,62	3,49	3,49	3,49	4,05	3,65	3,14	4,12	3,50	3,48	a	H	H
H-3	6,92				5,88	5,87	5,87		6,08		4,18		5,98	b	H	CH ₂ φ
HO-4					11,30	11,26	11,26				4,23			c	OCH ₂ OMe	CO ₂ φ
H-5	8,49 J17,5 Hz	8,47 J17,5 Hz	7,63 d dist. J12 Hz	7,78 J13 Hz	7,46 J12 Hz	7,85-8,15 m (H-5,6,7)	7,85-8,15 m (H-5,6,7)	ver H-7	8,05 dd J17,5 Hz J2,2 Hz	7,82 dd J1,8 Hz J2,2 Hz	8,46 d dist. J-8 Hz	7,63 d dist. J12 Hz	7,56 t dist. J-1,5 Hz	d	H	CO ₂ Et
H-6	ver H-7	ver H-7	ver H-7	ver H-7	ver H-7	ver H-7	ver H-7	ver H-7	ver H-7	ver H-7	ver H-7	ver H-7	ver H-7	e	OCH ₂ OMe	CO ₂ Et
H-7	7,37-8,34 m (H-6,7,8)	7,57-8,36 m (H-6,7,8)	6,98-7,50 m (H-7,8 + C6H5+HO-4)	7,40 dd J1,9 Hz J2,3 Hz	7,18-7,40 m (H-7,8)	7,25-7,80 m (H-7,8) P.m.m.	7,25-7,80 m (H-7,8) P.m.m.	7,47-8,36 m (8 H)	6,92-7,77 m (9 H)	6,45-7,46 m (15 H)	7,50-8,20 m	7,36-7,53 d dist. J-2 Hz	7,25 (+ CHCl ₃)	f	OCH ₂ COφ	CO ₂ Et
H-8	ver H-7	ver H-7	ver H-7	7,22 d J1,9 Hz	ver H-7	ver H-7	ver H-7	ver H-7	ver H-7	ver H-7	ver H-7	ver H-7	ver H-7	g	OCH ₂ OMe	CO ₂ Et
OCH ₂ O			5,15	5,23	5,20							5,20	5,18	h	OCH ₂ OMe	H
OCH ₃			3,42	3,51	3,38							3,70	3,68	i	OCH ₂ COφ	H
COCH ₂ O						5,63	5,63	5,72								CO ₂ H
C ₆ H ₅ CO														III	R ¹	R ²
CH ₂ Me														c	H	prenilo
C-CH ₃														d	OCH ₂ OMe	prenilo



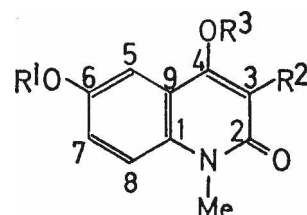
IIIb

	IIIa	IIIb	IIIc	IIId	IIIe	IIIa	IIIb	IIIc	IIId	IIIe	III	R ¹	R ²
C(CH ₃) ₂													
Otros H						2,86	2,71	2,86	2,20 t dist.	3,10 t dist.			
Solvente	TFA	TFA	CDCl ₃	CDCl ₃	CDCl ₃	DMSO-d ₆	DMSO-d ₆	TFA	CDCl ₃	CDCl ₃	CDCl ₃	H	CH ₂ φ
													e

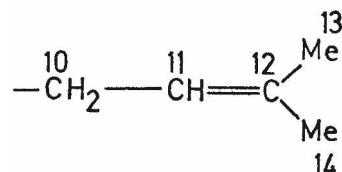
^a Esta sustancia es afectada por el solvente. Ver ref. 12 para H-RMN (CDCl₃).

Cuadro 28. ^{13}C -RMN de 6-alcoxi-1-metil-2-quinolonas.

Atomo de C	δ_{C} (ppm) y fase en APT			
	<u>IIe</u>	<u>IIg</u>	<u>IIh</u>	<u>IIIe</u> *
1	136,4 +	136,2 +	134,7 + [*]	135,1 +
2	170,6 +	162,2 +	162,1 +	163,3 +
3	97,8 +	98,3 -	98,4 -	97,5 -
4	158,7 +	160,4 +	160,3 +	161,0 +
5	110,2 -	108,6 -	106,3 -	109,4 -
6	151,7 +	151,2 +	152,5 +	151,8 +
7	124,4 -	121,1 -	119,9 -	118,2 -
8	115,1 -	115,8 -	115,9 -	115,1 -
9	115,1 +	116,7 +	116,5 +	117,4 +
N-CH ₃	28,8 -	28,5 -	28,5 -	28,9 -
10				65,4 +
11				120,7 -
12				138,8 +
13				18,2 - [*]
14				25,6 - [*]
OCH ₂ O	94,7 +	94,4 +		94,8 +
OCH ₃	55,8 -	55,5 -		55,9 -
CO ₂ Et	172,3 +			
OCH ₂ Me	61,9 +			
CH ₂ CH ₃	13,9 -			
CO-CH ₂ O			70,5 +	
CO-CH ₂ O			194,7 +	
Corto			128,8 -	
C _{meta}			127,8 -	
C _{para}			133,8 -	
C _{ipso}			134,3 + [*]	



	R ¹	R ²	R ³
<u>IIe</u>	CH ₃ OCH ₂	CO ₂ Et	H
<u>IIg</u>	CH ₃ OCH ₂	H	H
<u>IIh</u>	φ COCH ₂	H	H
<u>IIIe</u>	CH ₃ OCH ₂	H	Prenilo



* Asignación por correlación con modelos de la literatura³¹.

^{*} La asignación correcta puede ser la inversa.

Solventes: CDCl₃ para IIe y IIIe. DMSO-d₆ para IIg y IIh.

EVALUACION DE LA SINTESIS TOTAL

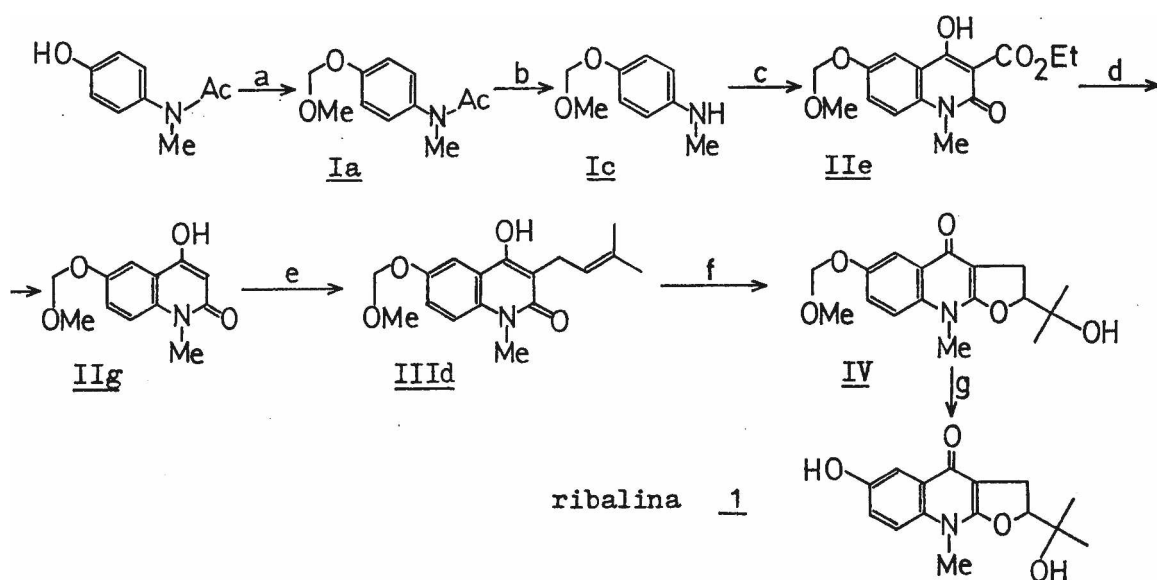
El esquema de síntesis propuesto se llevó a cabo utilizando la formación de acetal mediante monoclorometil éter como medio de proteger la función fenólica. Esta, presente en el material de partida (Metol), permanece bloqueada durante cinco etapas de reacción. Por otro lado, se intentó realizar la síntesis a través de una secuencia similar de reacciones, pero usando fenacilo como protector de la función fenol; no fue posible completar un esquema de síntesis por esta vía, debido a haber encontrado problemas en la etapa de desetoxicarbonilación, posterior a la de formación del sistema de 4-hidroxi-1-metil-2-quinolona (3-etoxicarbonil sustituida) que había sido satisfactoriamente resuelta.

La vía de síntesis total que se completó involucra la construcción del esqueleto heterocíclico de la ribalina, así como de sus sustituyentes en C-2 y C-4, en las etapas de ciclación a 2-quinolona, alquilación y ciclación oxidativa. El estudio de la reacción de alquilación con bromuro de prenilo condujo a mejorar el rendimiento en producto monoalquilado en C-3, respecto a resultados obtenidos anteriormente (por ej., ref. 64), llegando al 69 % cuando el sustrato fue IIa, y a 56 % con IIg. (rendimientos calculados por $^1\text{H-RMN}$). En ambos casos se logró además alta regioselectividad, 85 y 74 % respectivamente (calculada por descuento del material de partida que no reaccionó, y para la monoalquilación).

La otra etapa crítica de la síntesis total fue la de ciclación al sistema de 4-hidroxi-1-metil-2-quinolona; esta reacción, realizada por las vías conocidas, usando malonato de dietilo, o ácido malónico- POCl_3 , o cloruro de malonilo como fuentes del sintón malonilo, dio bajos rendimientos de 4-hidroxi-1-metil-2-quinolona. Su eficiencia fue aumentada introduciendo

dicho sintón mediante etoxicarbonilmalonato de dietilo, y desetoxicarbonilación posterior. Los rendimientos obtenidos fueron los siguientes: Para ciclación N-metilanilina a 3-etoxicarbonil-4-hidroxi-1-metil-2-quinolona (IIId), 48 % (producto de buen p.f.); para la misma reacción, con subsiguiente desetoxicarbonilación, 45 % de 4-hidroxi-1-metil-2-quinolona (IIa) de buen p.f.; para la transformación de p-fenaciloxi-N-metilanilina (Id) a 3-etoxicarbonil-6-fenaciloxi-4-hidroxi-1-metil-2-quinolona (IIIf) 65 % (producto obtenido por cromatografía en columna, buen p.f.); y con posterior desetoxicarbonilación, 62 % de 6-fenaciloxi-4-hidroxi-1-metil-2-quinolona (IIh). Finalmente, cuando se aplicó la reacción al esquema de síntesis total: N-metil-p-metoximetilenoanilina (Ic) ciclada a 3-etoxicarbonil-4-hidroxi-1-metil-6-metoximetileno-2-quinolona (IIe), y desetoxicarbonilación de IIe dando 4-hidroxi-1-metil-6-metoximetileno-2-quinolona (IIg), se obtuvo, respectivamente, 75 y 93 % de productos de muy buen punto de fusión.

El rendimiento global de la síntesis a través de sus siete pasos a-g,



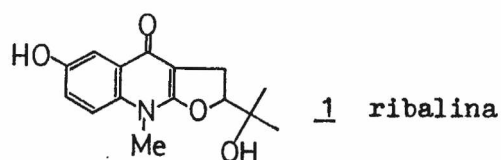
considerando para la etapa de C-alquilación e su rendimiento calculado por descuento del material de partida Ilg no transformado, y para el resto de las etapas los respectivos rendimientos de productos intermedios de buen punto de fusión, fue de 31 % .

El producto obtenido fue identificado como base libre y como picrato, por punto de fusión mezcla y coincidencia de espectros, con muestras auténticas de origen natural (corteza de Balfourodendron riedelianum).

RESUMEN Y CONCLUSIONES

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Este trabajo tuvo por primer objetivo realizar la síntesis total del alcaloide ribalina 1, compuesto de origen natural cuya estructura fue propuesta con anterioridad.



Además, mediante el estudio y optimización de algunas de las reacciones del plan de síntesis, desarrollar -como objetivo más general- un camino sintético adecuado para alcaloides dihidrofuroquinolínicos.

Esta Tesis, en que se describe la síntesis total de ribalina, se dividió en cinco capítulos, de los cuales los tres primeros introducen al tema en estudio.

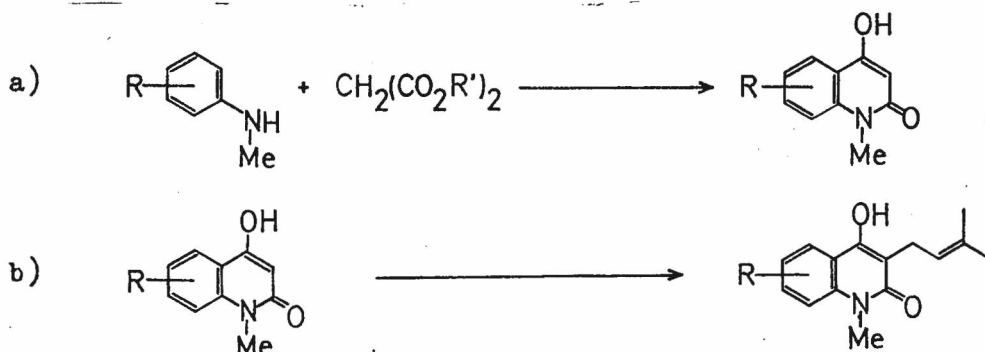
En el primer capítulo se presentan, bajo un punto de vista quimiotáxonómico, la familia de Rutáceas a la cual pertenecen las especies vegetales de las que fue aislada la ribalina (géneros Balfourodendron y Ruta), así como los diversos tipos estructurales de alcaloides hallados en muchas de sus especies.

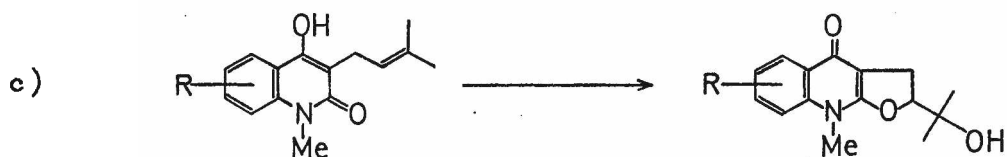
El segundo capítulo considera en forma más intensiva los alcaloides furo- y piranoquinolínicos, a los que pertenecen la ribalina y otros alcaloides con los que se encuentra estrechamente relacionada. Para ello, se subdividen los grupos de furo- y piranoquinolinas, a su vez, haciendo también un estudio químico descriptivo de cada subgrupo, respecto a sus características estructurales generales; además se considera el uso de ^{13}C -RMN y de EM en su estudio estructural.

Finalmente, se reseñan el aislamiento de ribalina a partir de Balfourodendron riedelianum, hallada en corteza¹² y en duramen³⁰, sus propiedades físicas, incluyendo espectros, y correlaciones químicas con otros alcaloides extraídos de la misma planta.

En el capítulo tercero se resumen los métodos de síntesis más importantes conocidos para cada uno de los subgrupos de furo- y piranoquinolinas establecidos en el capítulo anterior, con especial detenimiento en dos de ellos, el de furoquinolinas lineales por haber sido el más ampliamente investigado, y el de dihidrofuro-4-quinolonas, que es el que comprende a la ribalina. En una segunda parte de este capítulo se presenta la información bibliográfica sobre las principales reacciones llevadas a cabo en esta síntesis total:

- a) Ciclación de N-metilanilinas con ácido malónico o derivados, generando el sistema anular de 4-hidroxi-1-metil-2-quinolona.
- b) Alquilación regioselectiva en C-3 de las 4-hidroxi-2-quinolonas, para introducir en esa posición una cadena de 3-metil-2-butenilo (prenilo).
- c) Ciclación oxidativa de las 3-prenil-4-hidroxi-2-quinolonas obtenidas, en que a partir del grupo prenilo, por epoxidación y ciclación del epóxido se cierra un tercer anillo, oxigenado, con un sustituyente 1-hidroxi-1-metiletilo (hidroxiisopropilo) en C-2 del nuevo sistema cíclico (2,3,4,~9-tetrahidrofuro[2,3-b]quinolin-4-ona).





En la reacción a se consideran los inconvenientes, por ej. la formación de dianilida cuando la temperatura no es suficiente, la obtención de derivados tricíclicos angulares cuando la temperatura es excesiva, así como la formación de 2-quinolonas isómeras cuando se ciclan anilinas sustituidas en posición m-. Se exponen también estrategias para evitar el segundo de los problemas mencionados.

Con respecto a la reacción de alquilación b, llevada a cabo como síntesis convergente ciclando anilinas con prenilmalonato de dietilo, y como síntesis lineal, introduciendo el grupo prenilo mediante una reacción de alquilación, se exponen también varias formas de realizarla, generalmente en más de un paso, a partir de una 4-hidroxi-2-quinolona. La prenilación directa, con bromuro de prenilo, llevada a cabo sobre una 4-hidroxi-2-quinolona sin sustitución sobre el nitrógeno, dio un 35 % de productos de alquilación en C-3, de lo que sólo 5 % correspondió al producto monoalquilado en dicha posición.

El capítulo cuarto comprende la parte experimental, donde se detallan las experiencias de:

a) Protección y desprotección de la función fenol, ensayándose como grupos protectores metoximetilo, fenacilo y bencilo; el metoximetilo fue el utilizado en la síntesis total.

b) Preparación de N-metilanilinas sustituidas por grupos alcoxilo en posición p- (sustancias nuevas) las cuales fueron usadas como materias

primas para las reacciones de ciclación. Estos éteres son derivados obtenidos de la protección de función fenol.

c) Ciclación de N-metilanilinas a 4-hidroxi-1-metil-2-quinolonas. Esta reacción fue estudiada trabajando sobre N-metilanilina con diferentes derivados de malonilo. Para esta reacción se utilizó por primera vez el etoxicarbonilmalonato de dietilo, obteniéndose rendimiento de 48 % de producto ciclado, 3-etoxicarbonil-4-hidroxi-1-metil-2-quinolona (IIId), cristalizado, superior a los logrados al reproducir técnicas de literatura, por ej. ciclando ya sea con malonato de dietilo como con ácido malónico/ POCl_3 . También se llevó a cabo esta ciclación sin aislar el derivado 3-etoxicarbonílico. Por hidrólisis y descarboxilación se obtuvo la 4-hidroxi-1-metil-2-quinolona IIa, cristalizada (rto. 45 %). Esta misma reacción se practicó además utilizando como materiales de partida N-metil-p-metoximetilenoanilina y p-fenaciloxianilina, obteniéndose las correspondientes 2-quinolonas: 3-etoxicarbonil-4-hidroxi-1-metil-6-metoximetileno-2-quinolona, y 3-etoxicarbonil-6-fenacilo-4-hidroxi-1-metil-2-quinolona (respectivamente IIe y IIf, rtos. 75 % y 65 %).

d) Desetoxicarbonilación de 3-etoxicarbonil quinolonas. Los derivados 3-etoxicarbonílicos obtenidos fueron desalcoxicarbonilados, realizando esta reacción en diferente forma, de acuerdo al grupo protector presente (metoximetilo: medio alcalino; fenacilo: medios ácido y neutro). En el primer caso se obtuvo la 4-hidroxi-1-metil-6-metoximetileno-2-quinolona (IIg) en rto. 93 % (producto cristalizado). Cuando se operó en medio ácido sobre IIf sólo se obtuvo el ácido 3-carboxílico (IIIi), por lo que, luego de fracasar en los intentos de descarboxilación del mismo, se operó en medio neutro de DMSO, en presencia de $\text{NaCl}^{101,102}$ a fin de llevar a cabo la reacción.

En esta oportunidad se obtuvo el derivado deseado 6-fenaciloxi-4-hidroxi-1-metil-2-quinolona (IIh), identificado principalmente por análisis de sus espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN, los que además confirmaron que cristaliza de solución en DMF reteniendo solvente.

e) Alquilación en C-3. Esta reacción fue también estudiada sobre un material de partida conocido, 4-hidroxi-1-metil-2-quinolona IIa. Se alquiló en varias condiciones, usando como agente alquilante al cloruro de bencilo; en ensayos realizados en presencia de agua, sobre sal sódica de IIa, se obtuvieron los mejores resultados llegando, en sistema benceno-tolueno-agua, a un rto. de 50 % de 3-bencil-4-hidroxi-1-metil-2-quinolona (IIb), (producto descripto), quedando sin reaccionar 36 % de IIa de partida. Los resultados se obtuvieron valorando mediante ^1H -RMN la fracción de mezcla de alquilación soluble en NaOH diluido y reprecipitada por HCl diluido (fracción ácida). Como productos secundarios de alquilación se pudieron aislar de la fracción neutra 4-benciloxi-1-metil-2-quinolona (IIIa) y 3,3-dibencil-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (IIIb).

Las condiciones de reacción que produjeron tal resultado se aplicaron a la prenilación directa, utilizando bromuro de prenilo como agente alquilante y IIa como sustrato. Se obtuvo 4-hidroxi-1-metil-3-prenil-2-quinolona (IIIc) en rto. 40 %, quedando 50 % de IIa sin reaccionar (resultados obtenidos mediante ^1H -RMN). Se aplicó un procedimiento iterativo, para alquilar en etapas posteriores a la primera el material de partida que quedaba intacto; para ésto en cada nueva etapa se agregaron a la mezcla de reacción la cantidad de NaOH para volver a salificar el material de partida IIa sin reaccionar, y bromuro de prenilo, la mitad de las cantidades utilizadas en la etapa previa.

Llevando a cabo tres etapas de iteración se obtuvo un rto. de 66 % de IIIc quedando 16 % de IIa sin reaccionar; con una etapa más, se llegó a 69 % de IIIc y 19 % de IIa. La regioselectividad lograda para la monoalquilación sobre C-3 es entonces de 85 % .

Las condiciones experimentales que llevaron a estos resultados se aplicaron a la prenilación de 4-hidroxi-1-metil-6-metoximetilenoxi-2-quinolona IIg , obteniéndose en cuatro etapas de iteración un rto. de 56 % de 4-hidroxi-1-metil-6-metoximetilenoxi-3-prenil-2-quinolona (IIIId), y 24 % de IIg sin reaccionar.

f) Ciclación oxidativa. Se realizó por reacción de IIIId con ácido m-cloroperoxibenzoico en CH_2Cl_2 ; se obtuvo así 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-9-metil-6-metoximetilenoxi-4-oxo-2,3,4,9-tetrahidrofuro[2,3-b]quinolin-4-ona (IV) en un rto. 92 % (producto homogéneo por CCD).

g) Desbloqueo de la función fenol. Se llevó a cabo, por un lado, en medio ácido fuerte, con lo que por agregado de ácido pícrico a la mezcla de reacción se formó picrato de ribalina, del cual fue liberada la base por medio de alúmina. Además se desbloqueó utilizando una resina ácida, en solución metanólica, en condiciones más suaves que las establecidas para la hidrólisis del acetal. En el primer caso (hidrólisis en medio ácido) se obtuvo ribalina cristalizada, de buen p.f., en un rto. de 66 %; en el segundo, en un rto. 91 % .

Finalmente, en el quinto capítulo se analizan y discuten los resultados obtenidos para cada una de las reacciones del esquema de síntesis, proponiéndose mecanismos de reacción para algunas de ellas, por ej. las de desetoxicarbonilación y de desprotección con resina ácida. Se discuten también los efectos de diferentes condiciones de reacción establecidas en distintos ensayos, sobre las etapas de ciclación a 4-hidroxi-1-metil-2-quinolonas,

de alquilación en C-3, y de ciclación oxidativa. Por último se establecen estructuras de las 2-quinolonas obtenidas, con apoyo en sus espectros IR y $^1\text{H-RMN}$, y se discute la elucidación de estructura de IIh (fenaciloxiquinolona sin sustituir en C-3); se evalúa la síntesis total realizada y analiza la identificación del producto de síntesis, (\pm)-ribalina.

King

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. R. V. Wettstein, M. Hirmer y K. Süssenguth, "Tratado de Botánica Sistemática", pág. 769. Editorial Labor S. A., Argentina, 1944.
2. C. J. Humpries, en "Flowering Plants of the World" (V. H. Heywood, editor), pág. 202. Elsevier International Projects Co., Oxford, 1978.
3. A. Engler y K. Prantl, "Die natürlichen Pflanzenfamilien" 19a, 187 (1931).
4. C. G. De Dalla Torre y H. Harms, "Genera Siphonogamarum ad Systema Englerianum conscripta", pág. 250-257. Lipsiae, 1907.
5. J. R. Price, en "Chemical Plant Taxonomy" (T. Swain, editor), pág. 429. Academic Press, Londres y N. Y., 1963.
6. F. R. Stermitz, M. A. Caolo y J. A. Swinehart, *Phytochemistry* 19, 1469 (1980).
7. J. A. Swinehart y F. R. Stermitz, *Phytochemistry* 19, 1219 (1980).
8. V. A. Snieckus, en "The Alkaloids" (J. E. Saxton, editor), The Chemical Society, Londres. (a) 1, 96 (1971) , (b) 4, 117 (1974).
9. M. F. Grundon, en "The Alkaloids" (R. H. F. Manske y R. G. A. Rodrigo, editores), Academic Press, N. Y. 17, 105 (1979).
10. H. Rapoport y K. G. Holden, *J. Am. Chem. Soc.* 82, 4395 (1960).
11. M. F. Grundon, en "The Alkaloids" (M. F. Grundon, editor), The Chemical Society, Londres. (a) 7, 81 (1977) , (b) 8, 77 (1978) , (c) 9, 78 (1979).
M. F. Grundon, *Ibid.* (M. F. Grundon, editor), The Royal Society of Chemistry, Londres. (d) 10, 74 (1981) , (e) 11, 71 (1981) , (f) 12, 84 (1982) , (g) 13, 99 (1983).
12. R. A. Corral, O. O. Orazi e I. A. Benages, *Tetrahedron* 29, 205 (1973).
13. H. T. Openshaw, en "The Alkaloids: chemistry and physiology" (R. F. Manske, editor), Academic Press, N. Y. 9, 223 (1967).

14. J. E. Saxton, en "The Alkaloids" (M. F. Grundon, editor), The Royal Society of Chemistry, Londres. (a) 10, 141 (1981) , (b) 12, 163 (1982).
15. J. R. F. Allen y Bo. R. Holmstedt, *Phytochemistry* 19, 1573 (1980).
16. I. Mester, (a) *Fitoterapia* 44, 123 (1973) , (b) *Ibid.* 48, 268 (1977).
17. B. R. Sharma y P. Sharma, *Planta Med.* 43, 102 (1981), *Chem. Abstr.* 96, 17245 (1982).
18. R. Hegnauer, en "Chemical Plant Taxonomy" (T. Swain, editor), pág. 389. Academic Press, N. Y., 1963.
19. H. G. Boit, "Ergebnisse der Alkaloid Chemie bis 1960". Akademie-Verlag. Berlín, 1961.
20. K. Ubaidullaev, I. A. Bessonova y S. Yu. Yunusov, *Khim. Prirod. Soedin.* 8, 343 (1972), *Chem. Abstr.* 78, 2010 (1973).
21. K. Szendrei, J. Reisch, I. Novak, L. Simon, Zs. Rozsa, E. Minker y M. Koltai, *Herba Hung.* 10, 131 (1971), *Chem. Abstr.* 79, 15853 (1973).
22. M. Sarkar, S. Kundu y D. P. Chakraborty, *Phytochemistry* 17, 2145 (1978).
23. J. Bosson, M. Rasmussen, E. Ritchie, A. V. Robertson y W. C. Taylor, *Austral. J. Chem.* 16, 480 (1963).
24. S. B. Talapatra, B. C. Maiti, B. Talapatra y B. C. Das, *Tetrah. Letters* 4789 (1969).
25. M. F. Grundon, *Nat. Prod. Rep.* 1, 195 (1984).
26. I. A. Benages, Tesis Doctoral. Facultad de Ciencias Exactas, U. N. L. P., 1969.
27. S. A. Khalid y P. G. Waterman, *J. Nat. Prod.* 45, 343 (1982), *Chem. Abstr.* 97, 52518 (1982).
28. J. Reisch, I. Mester, J. Körosi y K. Szendrei, *Tetrah. Letters* 3681 (1978).
29. S. A. Khalid y P. G. Waterman, *Phytochemistry* 20, 2761 (1981).

30. L. Jurd y R. Y. Wong, *Austral. J. Chem.* 36, 1615 (1983).
31. N. M. D. Brown, M. F. Grundon, D. M. Harrison y S. A. Surgenor, *Tetrahedron* 36, 3579 (1980).
32. F. R. Stermitz e I. A. Sharifi, *Phytochemistry* 16, 2003 (1977).
33. S. Hammerum, A. M. Duffield, R. A. Corral y O. O. Orazi, *Acta Chem. Scand. B* 31, 31 (1977).
34. J. L. Gaston y M. F. Grundon, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2294 (1980).
35. H. Tuppy y F. Böhm, (a) *Monatsh. Chem.* 87, 720 (1956), *Chem. Abstr.* 51, 8093d (1957) , (b) *Ibid.* 87, 774 (1956), *Chem. Abstr.* 51, 8094d (1957).
36. M. F. Grundon y N. J. McCorkindale, *J. Chem. Soc.* 2177 (1957).
37. R. G. Cooke y H. F. Haynes, *Austral. J. Chem.* 11, 225 (1958).
38. Y. Kuwayama, (a) *Chem. Pharm. Bull.* 9, 719 (1961), *Chem. Abstr.* 57, 16554g (1962) , (b) *Yakugaku Zasshi* 82, 703 (1962), *Chem. Abstr.* 58, 5741e (1963).
39. R. F. C. Brown, G. K. Hughes y E. Ritchie, *Austral. J. Chem.* 9, 277 (1956).
40. F. Piozzi, P. Venturella y A. Bellino, *Gazz. Chim. Ital.* 99, 711 (1969).
41. L. A. Mitscher, T. Suzuki, G. Clark y M. S. Bathala, *Heterocycles* 5, 565 (1976).
42. T. R. Govindachari, S. Prabhakar, V. N. Ramachandran y B. R. Pai, *Indian J. Chem.* 9, 1031 (1971), *Chem. Abstr.* 76, 14764h (1972).
43. T. Yazima y K. Munakata, *Agric. Biol. Chem.* 44, 325 (1980).
44. N. S. Narasimhan, M. V. Paradkar y R. H. Alurkar, *Tetrahedron* 27, 1351 (1971).
45. N. S. Narasimhan y R. S. Mali, *Tetrahedron* 30, 4153 (1974).
46. J. F. Collins, G. A. Gray, M. F. Grundon, D. M. Harrison y C. G. Spyropoulos, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 94 (1973).

47. P. Baumgarten y W. Kargel, Ber. 60, 832 (1927).
48. F. D. Chattaway y J. M. D. Olmsted, J. Chem. Soc. 938 (1910).
49. E. A. Clarke y M. F. Grundon, J. Chem. Soc. 4190 (1964).
50. T. Sekiba, J. Sci. Hiroshima Univ., Ser. A, 40, 143 (1976), Chem. Abstr. 85, 143335 (1976).
51. T. Sekiba, Bull. Chem. Soc. Japan 51, 325 (1978).
52. T. Ohta y Y. Mori, Tokyo Yakka Daigaku Kenkyu Nempo 10, 100 (1960), Chem. Abstr. 56, 4806 (1962).
53. R. M. Bowman y M. F. Grundon, J. Chem. Soc. (C) 1504 (1966).
54. M. F. Grundon y K. J. James, Tetrah. Letters 4727 (1971).
55. J. L. Gaston, M. F. Grundon y K. J. James, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1136 (1980).
56. Y. Asahina, T. Ohta y M. Inubuse, Ber. 63, 2045 (1930).
57. S. Prabhakar, B. R. Pai y V. N. Ramachandran, Indian J. Chem. 8, 857 (1970), Chem. Abstr. 74, 54047 (1971).
58. N. K. Hart y J. R. Price, Austral. J. Chem. 19, 2185 (1966).
59. E. A. Clarke y M. F. Grundon, J. Chem. Soc. (C) 4196 (1964).
60. T. R. Chamberlain y M. F. Grundon, J. Chem. Soc. (C) 910 (1971).
61. M. F. Grundon y S. A. Surgenor, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 624 (1978).
62. K. J. James y M. F. Grundon, J. Chem. Soc. Perkin I, 1467 (1979).
63. R. M. Bowman y M. F. Grundon, J. Chem. Soc. (C) 1084 (1966).
64. P. Venturella, A. Bellino y F. Piozzi, Heterocycles 3, 367 (1975).
65. J. W. Huffman y T. M. Hsu, Tetrah. Letters 141 (1972).
66. R. M. Bowman, M. F. Grundon y K. J. James, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1055 (1973).
67. A. De Groot y B. J. M. Jansen, Tetrah. Letters 3407 (1975).

68. P. Venturella, A. Bellino y L. M. Marino, *Heterocycles* 16, 1873 (1981),
Chem. Abstr. 96, 123047 (1982).
69. M. F. Grundon y M. J. Rutherford, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 197
(1985).
70. W. Kaiser y A. Reissert, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 25 (1), 1193 (1892).
71. G. Roma, A. Ermili y A. Balbi, *J. Heteroc. Chem.* 12, 1103 (1975).
72. R. E. Bowman, A. Campbell y E. M. Tanner, *J. Chem. Soc.* 444 (1959).
73. E. Ziegler y H. Junek, *Monatsh. Chem.* 90, 762 (1959).
74. T. Sekiba, *Bull. Chem. Soc. Japan* 46, 577 (1973).
75. T. R. Chamberlain y M. F. Grundon, *Tetrah. Letters* 3547 (1967).
76. R. Oels, R. Storer y D. W. Young, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 2546 (1977).
77. P. Venturella, A. Bellino y F. Piozzi, *Gazz. Chim. Ital.* 104, 297 (1974).
78. E. Ziegler y K. Gelfert, *Monatsh. Chem.* 90, 822 (1959).
79. L. A. Mitscher, G. W. Clark, T. Suzuki y M. S. Bathala, *Heterocycles*
3, 913 (1975).
80. F. A. Carey y R. J. Sundberg, "Advanced Organic Chemistry", parte B,
capítulo 1. Plenum Press, N. Y., 1977.
81. N. Kornblum, P. J. Berrigan y W. J. Le Noble, *J. Am. Chem. Soc.* 85,
1141 (1963).
82. N. Kornblum, R. Seltzer y P. Haberfield, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 1148
(1963).
83. Th. Kappe y E. Ziegler, *Monatsh. Chem.* 99, 1943 (1968) Chem. Abstr.
70, 3798 (1969).
84. Th. Kappe, H. Sterk y E. Ziegler, *Monatsh. Chem.* 99, 1950 (1968), Chem.
Abstr. 70, 3799 (1969).
85. E. A. Clarke y M. F. Grundon, *J. Chem. Soc.* 438 (1964).

86. A. I. Vogel, B. S. Furniss, A. J. Hannaford, B. Rogers, P. W. G. Smith y A. R. Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry" , Longman Inc., N. Y., 1978.
87. D. D. Perrin, W. L. F. Armarego y D. R. Perrin, "Purification of Laboratory Chemicals", Pergamon Press, 1980.
88. R. Munier, Bull. Soc. Chim. Biol. 35, 1225 (1953).
89. G. I. Samokhvalov, M. A. Miropol'skaya, L. A. Vakulova y N. A. Preobrazhenskiĭ, J. Gen. Chem. USSR 25, 515 (1955).
90. C. S. Marvel, Org. Synthesis 21, 99 (1941).
91. R. C. Weast (editor), "Handbook of Chemistry and Physics", The Chemical Rubber Co., 1979.
92. H. Lund y A. Voigt, Org. Synthesis coll. vol. II, 594 (1943).
93. B. Robinson, J. Chem. Soc. 3336 (1965).
94. L. F. Fieser y M. Fieser, "Reagents for Organic Synthesis" 1, 133 (1968).
95. A. Lumière, L. Lumière y A. Seyewetz, Bull. Soc. Chim. France [3]35, 1204 (1906), Beilstein's Handbuch der Organischen Chemie XIII, 441 (1930).
96. J. W. F. Mc Omie, Adv. Org. Chem. 3, 191 (1963).
97. J. B. Hendrickson y C. Kandall, Tetrah. Letters 343 (1970).
98. H. Waldmann, J. Prakt. Chem. 147, 321 (1937), Chem. Abstr. 31, 1813¹ (1937).
99. J. W. Huffman, J. Org. Chem. 26, 1470 (1961).
100. G. M. Coppola, G. E. Hadtmann y J. R. Pfister, J. Org. Chem. 41, 825 (1976).
101. A. P. Krapcho y A. J. Lovey, Tetrah. Letters 957 (1973).
102. A. P. Krapcho, E. G. E. Jahngen, A. J. Lovey y F. W. Short, Tetrah. Letters 1091 (1974).

103. J. M. Miller, K.-H. So y J. H. Clark, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 466 (1978).
104. G. Gelbard y S. Colonna, Synthesis 113 (1977).
105. D. Barton y W. D. Ollis, "Comprehensive Organic Chemistry" 1, 889 . Pergamon Press, 1979.
106. J. H. Clark y J. M. Miller, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 64 (1970).
107. K. D. McMichael y R. A. Clement, J. Org. Chem. 26, 620 (1961).
108. E. V. Kryukova y A. P. Tomilov, Zh. Analit. Khim. 20, 265 (1965), Chem. Abstr. 62, 15434a (1965).
109. R. L. Buckson y S. G. Smith, J. Phys. Chem. 68, 1875 (1964), Chem. Abstr. 61, 5112b (1964).
110. J. Dockx, Synthesis 441 (1973).
111. C. Moulis, K. R. Wirasutisna, J. Gleye, P. Loiseau, E. Stanislas y C. Moretti, Phytochemistry 22, 2095 (1983).
112. P. Joseph-Nathan, "Resonancia magnética nuclear de hidrógeno-1 y de carbono-13", capítulo 4. Secretaría General de la O.E.A., Washington D.C., 1982.
113. K. Nakanishi, "Infrared Absorption Spectroscopy -practical-", capítulo 4 . Holden Day, Inc. San Francisco, 1962.

Este trabajo dio origen a una publicación:

Total Synthesis of Phenolic Balfourodendron Alkaloids,

R. A. Corral, O. O. Orazi y J. C. Autino, Tetrah. Letters

24, 2359 (1983).

ERRATA

Página	Dice	Debe decir
45	2-(1-hidroxi-1-metiletil)-3,4-dihidro-2H-furo[2,3-b]quinolin-4-ona	2-(1-hidroxi-1-metiletil)-9-metil-4-oxo-2,3,4,9-tetrahidrofuro[2,3-b]quinolina
169	2-(1-hidroxi-1-metiletil)-9-metil-6-metoximetilenoxi-4-oxo-2,3,4,9-tetrahidrofuro [2,3-b]quinolin-4-ona (IV)	2-(1-hidroxi-1-metiletil)-9-metil-6-metoximetilenoxi-4-oxo-2,3,4,9-tetrahidrofuro [2,3-b]quinolina (IV)